Síntesis y actividad inhibidora sobre enzimas colinesterasas de nuevos híbridos moleculares 4-formamido tetrahidroquinolinas ancladas al núcleo heterocíclico 1,2,3-triazol

Yuneidy Quintero Ramírez

Trabajo de Grado para optar al título de Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal

(CODEIM)

Bucaramanga, 2023

Síntesis y actividad inhibidora sobre enzimas colinesterasas de nuevos híbridos moleculares 4-formamido tetrahidroquinolinas ancladas al núcleo heterocíclico 1,2,3-triazol

Yuneidy Quintero Ramírez

Trabajo de Grado para optar al título de Química

Director

Arnold Rafael Romero Bohórquez, Qco, PhD.

Codirector

Fausto Alejandro Marín Güiza, Qco, D.Sc.





Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal

(CODEIM)

Bucaramanga, 2023

Dedicatoria

A mi mamá, mi hermano y Pocholo, por su eterno apoyo, comprensión y calidez, los amo.

Nos deseo un mundo lleno de luz y libre de oscuridad.



Agradecimientos

A Dios y a la Virgen María, por su eterna iluminación y apoyo en los momentos difíciles.

Al profesor Arnold Romero, director del laboratorio CODEIM, por permitirme vincular a su laboratorio, por su paciencia y apoyo en todo momento.

A los profesores Margarita Gutiérrez y Efraín Polo, por su gran apoyo y mentoría.

A la familia que elegí, Emmanuel Gilbert y Felipe von Hausen, gracias por siempre aconsejarme y mandarme todo su cariño desde la distancia.

A las personas que a lo largo del mi pregrado fueron importantes, Felipe Celis, Marlon Suarez, Leidy Sierra, Daniela Jeréz y Paulinn Ferrer, por acompañarme en este proceso.

A mis compañeros del laboratorio CODEIM (“los chicos geniales”), Daniel Álvarez, Tania Tabares, Leidy Marín, Carlos Bermúdez, Juan Rubiano, Wilmar Capacho y Mary Arenas, por sus eternas enseñanzas y grata compañía.

A mi sol, Pablo, sin ti no hubiese sido posible, gracias.

Resumen

Título: Síntesis y Actividad Inhibidora sobre Enzimas Colinesterasas de Nuevos Híbridos Moleculares 4-Formamido Tetrahidroquinolinas Ancladas al Núcleo Heterocíclico 1,2,3-Triazol*

Autor (a): Yuneidy Quintero Ramírez **

***Palabras claves*:** Tetrahidroquinolinas, triazol, reacción Povarov catiónica, cicloadición 1,3-dipolar, inhibición de colinesterasas (ChE).

Descripción:

Las tetrahidroquinolinas (THQs) y triazoles, son ejemplos de fragmentos heterocíclicos abundantes en la naturaleza, que han demostrado una notable actividad farmacológica, especialmente como agentes inhibidores de las enzimas acetilcolinesterasas (AChE) y butirilcolinesterasas (BChE).

Teniendo en cuenta que la hipótesis colinérgica plantea que una de las principales causas de la enfermedad de Alzheimer (EA) está relacionada al decrecimiento alarmante de los niveles de la acetilcolina (ACh) en la sinapsis colinérgica, tanto las enzimas AChE, como las BChE se convierten en un blanco terapéutico atractivo para el tratamiento de la EA, ya que ayudan a aumentar la actividad neuronal y a restaurar temporalmente los daños en la función cognitiva. Con base en lo anterior, y teniendo en cuenta que aún se hace necesario explorar nuevos compuestos capaces de inhibir dichas enzimas, este estudio busca la síntesis de una nueva serie de híbridos moleculares 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol. De las metodologías que se han desarrollado para acceder a estos dos importantes núcleos, se destaca para la THQ, la ruta metodológica Povarov catiónica (adición tipo Mannich y cicloadición intramolecular Friedel-Crafts), mientras que para el núcleo triazol, la reconocida reacción de cicloadición 1,3-dipolar, tipo "click chemistry".

De los compuestos analizados, el híbrido 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (***5f***) se destacó por poseer la mejor actividad como inhibidor dual, exhibiendo IC_{50}(AChE) = 3.15 ± 0.19 µM y IC_{50}(BChE) = 2.85 ± 0.083 µM. Adicionalmente los compuestos con presencia del sustituyente metoxilo y cloro de las posiciones R_1 y R_2 demostraron una selectividad hacia las enzimas BChE (***5q*** y ***5o***) y AChE (***5d***, ***5h***, ***5l***, ***5n***). Por esta razón, los resultados anteriores permiten proponer al compuesto ***5f*** para estudios complementarios en la búsqueda de agentes anti-EA multifactorial.

---

* Trabajo de grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Arnold Romero Bohórquez. Doctor en química. Codirector: Fausto Marín Güiza. Doctor en química.

Abstract

Title: Synthesis and Inhibitory Activity on Cholinesterase Enzymes of New Molecular Hybrids 4-Formamido Tetrahydroquinolines Anchored to the Heterocyclic Nucleus 1,2,3-Triazol*

Author: Yuneidy Quintero Ramírez **

***Keywords*:** Tetrahydroquinolines, triazole, cationic Povarov reaction, 1,3-dipolar cycloaddition, cholinesterase inhibition.

Description:

Tetrahydroquinolines (THQs) and triazoles are examples of heterocyclic fragments abundant in nature, which have demonstrated notable pharmacological activity, especially as inhibitory agents of the enzymes acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE).

Considering the cholinergic hypothesis suggests that one of the main causes of Alzheimer's disease (AD) is related to the alarming decrease in acetylcholine (ACh) levels in the cholinergic synapse, both AChE and BChE enzymes become attractive therapeutic target for AD treatment, since they help to increase neuronal activity and temporarily restore cognitive function damage. Given this context and taking into account that it is still necessary to explore new compounds capable of inhibiting these enzymes, this study aims to synthesize a novel series of 4-formamido tetrahydroquinoline/1,2,3-triazole molecular hybrids. Among the various methodologies developed to access these crucial nuclei, the cationic Povarov reaction (Mannich type addition and intramolecular Friedel-Crafts cycloaddition) stands out for THQ, while the recognized 1,3-dipolar cycloaddition reaction, “click chemistry” type, is used for the triazole nucleus.".

Of the compounds analyzed, the hybrid 4-((4-(formamid-1-yl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline)methyl)-1-(*p*-tolyl)-1*H*-1, 2,3-triazole (***5f***) stood out for possessing the best activity as a dual inhibitor, exhibiting IC_{50} (AChE) = 3.15 ± 0.19 µM and IC_{50} (BChE) = 2.85 ± 0.083 µM. Additionally, the compounds with the presence of the methoxyl and chlorine substituent of the R_1 and R_2 positions demonstrated selectivity towards the enzymes BChE (***5q*** and ***5o***) and AChE (***5d***, ***5h***, ***5l***, ***5n***). For this reason, the previous results allow compound ***5f*** to be proposed for complementary studies in the search for multifactorial anti-AD agents.

---

*Bachelor thesis

**Faculty of Science. School of Chemistry. Director: Arnold Romero Bohórquez. Ph.D. in Chemistry. Fausto Marín Güiza, Ph.D. in Chemistry.

CONTENIDO

Introducción 28

1. Estado del arte 31

1.1 Tetrahidroquinolinas: presencia en la naturaleza y aplicaciones medicinales 31

1.2. Antecedentes sintéticos del anillo tetrahidroquinolínico 35

1.2.1. Síntesis de núcleos tetrahidroquinolínicos mediante la reacción de Povarov catiónica 40

1.3. 1,2,3-Triazol: Aspectos químicos, estructurales y aplicaciones 47

1.3.1. Síntesis de 1,2,3-triazoles 50

1.3.1.1 Reacción 1,3-dipolar. 51

1.4. Enfermedad de Alzheimer: Inhibidores de las colinesterasas (ChEs) 58

1.5. Híbridos moleculares 60

2. Planteamiento del problema 64

3. Justificación 66

4. Objetivos 68

4.1. Objetivo General 68

4.2. Objetivos Específicos 68

5. Sección experimental 69

5.1. Obtención de las *N*-propargil anilinas (*2a-d*), vía aminación halogenuros de propargilo 70

5.1.1. *N*-Propargilanilina (*2a*) 72

5.1.2. *N*-Propargil-4-metilanilina (*2b*) 72

5.1.3. *N*-Propargil-4-metoxianilina (*2c*) 72

5.1.4. *N*-Propargil-4-cloroanilina (*2d*) 73

5.2. Obtención de los intermediarios tetrahidroquinolínicos (*3a-d*) y triazólicos (*6a-p*) 73

5.2.1. Síntesis de las *N*-propargil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (*3a-d*) 73

5.2.1.1. *N*-Propargil-4-formamido-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (*3a*). 74

5.2.1.2. *N*-Propargil-4-formamido-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina(*3b*). 75

5.2.1.3. *N*-Propargil-4-formamido-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (*3c*). 75

5.2.1.4. *N*-Propargil-4-formamido-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (*3d*). 76

5.2.2. Síntesis de las 1*H*-1,2,3-triazoles 77

5.2.2.1. 4-(((Fenil)amino)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4a*). 78

5.2.2.2. 4-(((Fenil)amino)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4b*). 78

5.2.2.3. 4-(((Fenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4c*). 78

5.2.2.4. 4-(((Fenil)amino)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4d*). 79

5.2.2.5. 4-(((4-Metilfenil)amino)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4e*). 79

5.2.2.6. 4-(((4-Metilfenil)amino)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4f*). 79

5.2.2.7. 4-(((4-Metilfenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4g*). 80

5.2.2.8. 4-(((4-Metilfenil)amino)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4h*). 80

5.2.2.9. 4-(((4-Metoxifenil)amino)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4i*). 80

5.2.2.10. 4-(((4-Metoxifenil)amino)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4j*). 80

5.2.2.11.4-(((4-Metoxifenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4k*). 81

5.2.2.12.4-(((4-Metoxifenil)amino)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4l*). 81

5.2.2.13.4-(((4-Clorofenil)amino)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4m*). 81

5.2.2.14.4-(((4-Clorofenil)amino)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4n*). 82

5.2.2.15.4-(((4-Clorofenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4o*). 82

5.2.2.16.4-(((4-Clorofenil)amino)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4p*). 82

5.3. Síntesis de los híbridos 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol 83

5.3.1. 4-((4-(Formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5a*) 85

5.3.2. 4-((4-(Formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5b*) 86

5.3.3. 4-((4-(Formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5c*) 87

5.3.4. 4-((4-(Formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5d*) 87

5.3.5. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil))-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5e*) 88

5.3.6. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5f*) 89

5.3.7 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5g*) 90

5.3.8. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5h*). 91

5.3.9. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (*5i*) 92

5.3.10. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5j*) 92

5.3.11. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5k*) 93

5.3.12. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5l*) 94

5.3.13. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5m*). 95

5.3.14. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5n*) 96

5.3.15. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5o*) 96

5.3.16. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*5p*) 97

5.4. Ensayo de inhibición *in vitro* de la enzima AChE Bovina (*b*-AChE) y BChE de Electrophorus electricus (*e*-BChE) 98

6. Discusión de resultados 99

6.1. Obtención de las *N*-propargil anilinas (*2a-d*), vía aminación halogenuros de propargilo 100

6.2. Síntesis de los intermediarios tetrahidroquinolínicos (*3a-d*) y triazólicos (*6a-p*) 103

6.3 Síntesis y caracterización de los nuevos híbridos 4-formamidotetrahidroquinolina/1,2,3-triazol (*5a-p*) 119

6.4. Ensayo de inhibición *in vitro* de la enzima AChE Bovina (*b*-AChE) y BChE de Electrophorus electricus (*e*-BChE) 136

7. Conclusiones 140

Bibliografía 142

Anexos 160

Lista de tablas

Tabla 1 Tipos de reacciones y átomos involucrados para la preparación de THQ 37

Tabla 2 Parámetros fisicoquímicos y señales características encontradas en los espectros IR de los compuestos *2a-d* 102

Tabla 3 Parámetros fisicoquímicos encontradas para los compuestos *3a-d* 105

Tabla 4 Señales características encontradas en los espectros IR y masas para los compuestos *3a-d* 109

Tabla 5 Parámetros estructurales del compuesto *3b* 110

Tabla 6 Parámetros fisicoquímicos encontradas para los compuestos *4a-d* 112

Tabla 7 Señales características encontradas en los espectros IR y masas para los compuestos *4a-d* 115

Tabla 8 Parámetros fisicoquímicos encontradas para los compuestos *5a-p* 120

Tabla 9 Rendimientos globales para las Rutas A y B 122

Tabla 10 Actividad de inhibición para los compuestos *3a-d* y *5a-p* sobre enzimas colinérgicas 137

Lista de figuras

Figura 1 Compuestos biológicamente activos presentes en compuestos naturales 32

Figura 2 Tetrahidroquinolinas sintéticas con potencial farmacológico 34

Figura 3 Estructuras isoméricas del triazol 47

Figura 4 Formas tautoméricas 1*H*, 2*H* del 1,2,3-triazol 49

Figura 5 Ejemplos de derivados 1,2,3-triazol con actividad biológica 49

Figura 6 Estructuras posibles para 1,3-dipolos tipo propargílicos 52

Figura 7 Reacción de cicloadición dipolar-1,3: aspecto general y reacción de Huisgen 53

Figura 8 Tipos de cicloadiciones según la teoría de orbitales frontera 54

Figura 9 Algunos metales de transición utilizados para la síntesis de 1,2,3-triazoles 57

Figura 10 Medicamentos ChE-Is utilizados en el tratamiento contra la EA 59

Figura 11 Nueva generación de medicamentos ChE-Is en fase de desarrollo 59

Figura 12 Sitios CAS y PAS de las enzimas AChE 62

Figura 13 Híbridos moleculares como ChE-Is 62

Figura 14 Espectro IR de la *N*-propargil-4-metoxilanilina *2c* 102

Figura 15 Gama de tetrahidroquinolinas sintetizadas vía Povarov catiónica, a partir de anilinas *N*-sustituidas 103

Figura 16 Espectro IR de la *N*-propargil-4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina *3c* 107

Figura 17 Espectro de masas (ESI-MS) de la molécula *3c* 108

Figura 18 Empaquetamiento cristalino del compuesto *3b* 111

Figura 19 Imagen y configuración estructural para el compuesto *3b* 111

Figura 20 Espectro IR de la 4-(((4-metoxifenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *4k* 115

Figura 21 Espectro de masas (ESI-MS) de la 4-(((4-metoxifenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *4k* 116

Figura 22 Espectro ^{1}H RMN de la 4-(((4-metoxifenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *4k* 118

Figura 23 Ecuación para determinar la relación carbono-nitrógeno en la evaluación de la estabilidad de azidas orgánicas 121

Figura 24 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5k* 124

Figura 25 Espectro de masas (ESI-MS) para el híbrido *5k* 125

Figura 26 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5k* 128

Figura 27 Espectro COSY para el híbrido *5k* 129

Figura 28 Espectro NOESY, con ampliación en la zona 6.6-7.2ppm (f_1) y 3.6-4.0 ppm (f_2) para el híbrido *5k* 130

Figura 29 Ilustración de las correlaciones homonucleares (NOESY) observadas para el híbrido *5k* 131

Figura 30 Espectro ^{13}C RMN-DEPT 135 para el híbrido *5k* 132

Figura 31 Espectro HSQC, con ampliación en la zona 52-61ppm (f_1) y 3.64-3.90 ppm (f_2) para el híbrido *5k* 133

Figura 32 Ampliación del espectro HMBC (*f_1*:52-61ppm; *f_2*:52-61 ppm) para el híbrido *5k* 134

Figura 33 Ilustración de las correlaciones heteronucleares (HMBC) observadas 135

Figura 34 Ensayo de Ellman para la inhibición de las enzimas AChE y BChE 136

Figura 35 Distribución de concentraciones para los compuestos *5a-p* en microplaca de 96 posillos 137

Figura 36 Comparación de inhibición hacia las AChE y BChE entre los híbridos THQ/triazol y THQ/isoxazolinas/isoxazoles 139

Lista de esquemas

Esquema 1 Metodologías de reducción parcial de quinolinas sustituidas 35

Esquema 2 Rutas estratégicas para la preparación de THQ 36

Esquema 3 Síntesis de tetrahidroquinolinas 2,4-disustituidas vía reacción de Povarov 37

Esquema 4 Mecanismo por pasos de la reacción de Povarov catalizada por Nitrato de Cerio y Amonio (CAN) 38

Esquema 5 Mecanismo concertado y por pasos de la reacción de Povarov 39

Esquema 6 Rutas para obtener el intermediario aza-catiónico y la respectiva THQ 42

Esquema 7 Modificación de la metodología de Grieco y Bahsas realizada por Posson 42

Esquema 8 Ejemplos de la metodología de Povarov catiónica 43

Esquema 9 Síntesis de derivados de la 4-aril-3-metil-tetrahidroquinolinas por medio de la reacción de Povarov catiónica a partir de *N*-bencilanilinas, formaldehído y fenilpropenoides 43

Esquema 10 Síntesis de *N*-bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas catalizada por $HCl_{(acuoso)}$ 44

Esquema 11 Síntesis de nuevos derivados de *N*-alil/propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina catalizada por ácidos de Lewis y de Brønsted, mediante la reacción de Povarov catiónica 46

Esquema 12 Síntesis libre de catalizador de THQ's a partir de de *N*-arilaminas, poliformaldehído y *N*-vinilpirrolidona 46

Esquema 13 Síntesis de *N*-propargil tetrahidroquinolina a partir de *N*-propargilaminas mediante la reacción de Povarov catiónica 47

Esquema 14 Síntesis de derivados 1,4-disustituidos del 1,2,3-triazol catalizados por sales de cobre (II) 54

Esquema 15 Mecanismo de la reacción Huisgen-Meldal-Sharpless catalizada por Cu (I). 56

Esquema 16 Reacción general para la *N*-propargilación entre anilinas *p*-substituidas y bromuro de propargilo 71

Esquema 17 Metodología general para la obtención de las *N*-propargil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas vía reacción de Povarov catiónica 74

Esquema 18 Obtención los 1,2,3-triazol 1,4-disubstituido *4a-p* mediante la CuAAC 77

Esquema 19 Síntesis de híbridos 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol *5a-p* vía cicloadición 1,3-dipolar 83

Esquema 20 Formación de los híbridos moleculares 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol *5a-p*, vía Povarov catiónica 84

Esquema 21 Ruta general empleada para acceder a los híbridos 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol polisustituidos *5a-p* 99

Esquema 22 Reacción de aminación entra una anilina y el bromuro de propargilo 100

Esquema 23 Síntesis de las *N*-propargil-4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin*a 3a*-d, vía reacción de Povarov catiónica 104

Esquema 24 Mecanismo de reacción propuesto para la formación de “iones iminium” y posterior formación de *N*-propargil tetrahidroquinolinas *3a-d*, vía reacción de Povarov catiónica 105

Esquema 25 Reacción Povarov y Povarov catiónica intervenida por un cuarto componente nucleofílico 106

Esquema 26 Síntesis de los 1*H*-1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos *4a-d*, vía CuAAC 112

Esquema 27 Mecanismo de reacción propuesto para la cicloadición dipolar CuAAC de los compuestos 1,4-disubsituidos 1*H*-1,2,3-triazoles 114

Esquema 28 Rutas de síntesis para acceder a los híbridos 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol polisustituidos *5a-p* 119

Lista de anexos

ANEXO 1 Datos de difracción por monocristal para las moléculas *3b* y *3c*..... 160

ANEXO 2 Espectro IR de 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol *5a*..... 161

ANEXO 3 Espectro ESI de 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol *5a*..... 161

ANEXO 4 Espectro ^{1}H RMN de 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol *5a*..... 162

ANEXO 5 Espectro ^{13}C RMN de 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol *5a*..... 162

ANEXO 6 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5b*..... 163

ANEXO 7 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5b*..... 163

ANEXO 8 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5b*..... 164

ANEXO 9 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5b*..... 164

ANEXO 10 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5c*..... 165

ANEXO 11 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5c*. 165

ANEXO 12 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5c*. 166

ANEXO 13 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5c*. 166

ANEXO 14 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5d*..... 167

ANEXO 15 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5d*..... 167

ANEXO 16 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5d*..... 168

ANEXO 17 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5d*..... 169

ANEXO 18 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil) 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol *5e* 169

ANEXO 19 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1*H*-1,2,3-triazol *5e*. 170

ANEXO 20 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol *5e*. 170

ANEXO 21 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol *5e*. 171

ANEXO 22 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5f*..... 171

ANEXO 23 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5f*..... 172

ANEXO 24 Espectro ^{1}H-RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5f*..... 173

ANEXO 25 Espectro ^{13}C-RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5f*..... 173

ANEXO 26 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5g*..... 173

ANEXO 27 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il))-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5g*..... 174

ANEXO 28 Espectro ^{13} C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il))-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5g*..... 174

ANEXO 29 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5h*..... 175

ANEXO 30 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5h*..... 175

ANEXO 31 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5h*..... 176

ANEXO 32 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5h*..... 176

ANEXO 33 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5i*. 177

ANEXO 34 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5i*. 177

ANEXO 35 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5i*. 178

ANEXO 36 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5i*. 179

ANEXO 37 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5j*..... 179

ANEXO 38 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5j*..... 180

ANEXO 39 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5j*..... 180

ANEXO 40 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5j*..... 181

ANEXO 41 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5l*. 181

ANEXO 42 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5l*..... 182

ANEXO 43 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5l*..... 183

ANEXO 44 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5l*..... 183

ANEXO 45 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol *5m*..... 184

ANEXO 46 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol *5m*..... 184

ANEXO 47 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil))-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol *5m*..... 185

ANEXO 48 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil))-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol *5m*..... 185

ANEXO 49 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5n*..... 186

ANEXO 50 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol *5n*..... 186

ANEXO 51 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)- 1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5n*..... 187

ANEXO 52 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)- 1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5n*..... 187

ANEXO 53 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5o*..... 188

ANEXO 54 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5o*..... 188

ANEXO 55 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5o*. 189

ANEXO 56 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5o*. 189

ANEXO 57 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5p*..... 190

ANEXO 58 Espectro ESI.MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5p*. 190

ANEXO 59 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5p*. 191

ANEXO 60 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol *5p*. 191

Lista de abreviaturas

ACh: Acetilcolina

AChE: Acetilcolinesterasa

AChE-Is: Inhibidores de la acetilcolinesterasa

AcOEt: Acetato de etilo

Ar: Arilo

BChE: Butirilcolinesterasa

BChE-Is: Inhibidores de la butirilcolinesterasa

CCF: Cromatografía en capa fina

CC: Cromatografía de columna

CC_{50}: Concentración Citotóxica media

$CDCl_3$: Cloroformo deuterado

ChE: Enzimas colinesterasas

CH_3CN: Acetonitrilo

cm^{-1}: Número de onda

CODEIM: Grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal

COSY: Espectroscopía de correlación homonuclear (^1H-^1H Correlated Spectroscopy)

CuAAC: Cicloadición entre azidas y alquinos catalizado por cobre (I) (Copper(I)-catalyzed azide alkyne cycloaddition)

DMSO: Dimetil sulfóxido

DMF: Dimetil formamida

DRX: Difracción de Rayos X

d: Doblete

dd: Doble doblete

EA: Enfermedad de Alzheimer

ESI-MS: Espectrometría de masas tipo ionización por electrospray

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

HSQC: Coherencia cuántica heteronuclear sencilla (Heteronuclear Single Quantum Coherence)

h: Horas

HOMO: Orbital molecular de mayor energía ocupado (Highest Occupied Molecular Orbital)

Hz: Hertz

IC_{50}: Concentración del inhibidor que produce una inhibición de la actividad enzimática del 50%

$InCl_3$: Tricloruro de Indio

In-vivo: Experimentación hecha dentro o en el tejido vivo de un organismo vivo, por oposición a uno parcial o muerto

IQRN: Laboratorio de Síntesis Orgánica y Actividad Biológica del Instituto de Química de Recursos Naturales

IR: Espectroscopía infrarroja

In-silico: Hecho por computadora o vía simulación computacional

J:	Constante de acoplamiento
K_2CO_3:	Carbonato de potasio
KI:	Yoduro de potasio
LUMO	Orbital molecular de menor energía desocupado (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
Me:	Metilo
MeOH:	Metanol
MinSalud:	Ministerio de Salud
m:	Multiplete
$[M^{+\bullet}]$:	Ion molecular
m/z:	Relación masa-carga
NIA:	Instituto Nacional de Envejecimiento (National Institute of Aging)
NOESY:	Espectroscopia de mejoramiento de efecto nuclear Overhauser (Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy)
NVF:	*N*-vinil formamida
OMe:	Metoxilo
OMS:	Organización Mundial de la Salud
ppm:	Partes por millón
Ph:	Fenil
RMN:	Resonancia magnética nuclear
s:	Singlete
s.a.:	Singlete ancho

S_N2: Sustitución nucleofílica bimolecular

t: Triplete

t.a.: Temperatura ambiente

v: Vibración de tensión

γ: Vibración de flexión

THF: Tetrahidrofurano

THQ: Tetrahidroquinolinas

Z: Número de moléculas por celda unidad

Introducción

Desde los años en los que la alquimia era la máxima expresión de la ciencia, la química orgánica ha desempeñado un rol fundamental en el campo de la medicina. A partir de este saber, se crearon un sin número de remedios basados en sustancias químicas y minerales, que, en palabras de Paracelso, padre de la toxicología, presentan la capacidad de restablecer el equilibrio de un cuerpo alterado por alguna enfermedad (Ocaña y Esteva, 1992; Borzelleca, 2000). De esta manera, nacen los primeros medicamentos y se cimientan los principios de la química farmacéutica, la cual, en sus inicios solo se enfocó en la extracción y purificación de sustancias presentes en las hojas y tallos de plantas. En la actualidad, muchas de estas fuentes naturales de uso ancestral son reconocidas por contener compuestos orgánicos con principios bioactivos frente a diversas enfermedades (Ocaña y Esteva, 1992).

Hoy en día, la química orgánica juega un rol muy importante en la química medicinal, contribuyendo con el diseño y la síntesis de moléculas con núcleos heterocíclicos y/o farmacóforos bioactivos, mediante rutas sintéticas eficientes y enmarcadas en los principios de la química sostenible. Las quinolinas y particularmente sus derivados parcialmente reducidos, las tetrahidroquinolinas (THQ), son ejemplos de sistemas heterocíclicos abundantes en la naturaleza, que se pueden encontrar desde su forma más sencilla, hasta haciendo parte de estructuras policíclicas más elaboradas (Muthukrishnan, Sridharan y Menéndez, 2019). Las tetrahidroquinolinas son moléculas que presentan en su estructura un anillo de benceno fusionado a un anillo piperidínico, el cual aporta el átomo de nitrógeno como heteroátomo (Kouznetsov *et*

al., 2011). Estudios biológicos han demostrado que muchos derivados tetrahidroquinolínicos exhiben actividad farmacológica notable como agentes antibacteriales (Kouznetsov y Vargas, 2020), antitripanosomales (Muthukrishnan, Sridharan y Menéndez, 2019), antioxidantes (Kouznetsov *et al.*, 2011; Rodríguez et al., 2019), anticancerígenos (Bernal *et al.*, 2020) e incluso como inhibidores de las enzimas acetilcolinesterasa (AChE) (Duarte *et al.*, 2019b) y butirilcolinesterasa (BChE) (Andreani *et al.*, 2008). Tanto la AChE como la BChE, hacen parte de la familia de enzimas colinesterasas responsables de catalizar la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina (ACh) (Duarte *et al.*, 2019b). Teniendo en cuenta que la hipótesis colinérgica plantea que una de las principales causas de la enfermedad de Alzheimer (EA) está relacionada al decrecimiento alarmante de los niveles de la ACh en la sinapsis colinérgica (Perry *et al.*, 1978; Sharma, 2019; Zhu *et al.*, 2019;), tanto las enzimas AChE, como las BChE se convierten en un atractivo blanco terapéutico para el tratamiento de la EA, ya que ayudan a aumentar la actividad neuronal y a restaurar temporalmente los daños en la función cognitiva (Andreani *et al.*, 2008; Sharma, 2019).

Si bien, a lo largo del tiempo se ha logrado un avance en la investigación y comprensión de la enfermedad de Alzheimer, hasta el día de hoy no existe en el horizonte una cura definitiva. Con el fin de desarrollar nuevos compuestos bioactivos y mejorar los tratamientos actuales se han venido desarrollando estrategias sintéticas que incluyen, entre otras, la hibridación molecular, la cual permite acceder a estructuras moleculares únicas que pueden ser dirigidas a múltiples objetivos, dado a que poseen dos o más fragmentos o farmacóforos capaces de unirse al sitio activo de una o más enzimas de interés medicinal (Decker, 2017). En este sentido, el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM), en asociación con el

Laboratorio de Síntesis Orgánica y Actividad Biológica del Instituto de Química de Recursos Naturales (IQRN) de la Universidad de Talca, Chile, han sintetizado una serie de híbridos moleculares basados en el anillo de la tetrahidroquinolina, los cuales, en algunos casos, exhibieron inhibición de las enzimas AChE y BChE. Algunos estudios complementarios apuntan a que los fragmentos 1,2,3-triazol y tetrahidroquinolina interactúan con los sitios alostéricos de las enzimas AChE y BChE formando enlaces de interacción tipo π-π con los aminoácidos presentes; adicionalmente, estos mismos estudios apuntan a que el fragmento de la pirrolidona unida al núcleo tetrahidroquinolínico genera interacciones suplementarias de tipo hidrofóbico (π-π), los cuales se esperan mantener al intercambiarse por un nuevo fragmento de tamaño reducido, como el formamido (Rastegari *et al.* 2019; Rodríguez *et al.*, 2020; Rodríguez *et al.*, 2016). Con base en lo anterior, y teniendo en cuenta que aún se hace necesario explorar nuevos compuestos capaces de inhibir las enzimas colinesterasas, este proyecto busca realizar, bajo el marco de movilidad UIS-UTALCA, la síntesis de nuevos híbridos moleculares 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol, junto a su respectiva evaluación de la actividad inhibidora ante la AChE, mediante la ruta metodológica Povarov catiónica (adición tipo Mannich y cicloadición intramolecular Friedel-Crafts) y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, tipo “click chemistry”.

1. Estado del arte

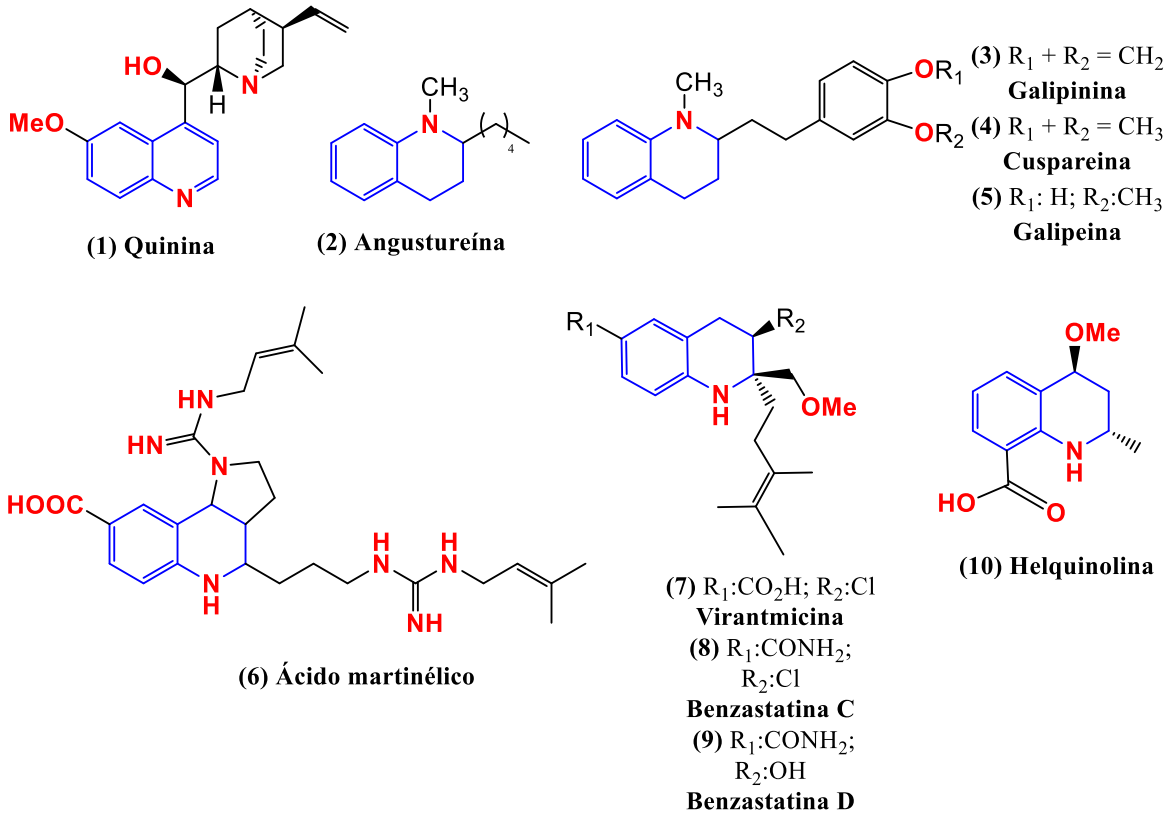
1.1 Tetrahidroquinolinas: presencia en la naturaleza y aplicaciones medicinales

Los compuestos heterocíclicos constituyen una de las familias más extensas y diversas del campo de la química orgánica y dentro de esta gran familia se encontran los *N*-heterocíclicos, como los quinolínicos y sus derivados parcialmente hidrogenados, los cuales por su amplia gama de propiedades farmacológicas se han posicionado como atractivos objetivos sintéticos (Mardueño *et al.*, 2013; Muthukrishnan, Sridharan y Menéndez, 2019). Desde que el alcaloide quinina (1) (Figura 1) fue descubierto en el destilado de alquitrán de hulla (Leukol) y posteriormente en el destilado de cortezas de árboles de los géneros *Cinchona* y *Ramijia* (Jones (Ed), 1977), ha despertado el interés de los investigadores por sus características antisépticas, antipiréticas, antifúngicas, antiasmáticas, antihipertensivas, antiinflamatorias, antiplaquetarias y, sobre todo, antimaláricas (Prajapati *et al.*, 2014). Al ser reconocida como un potente agente antipalúdico, fue consumida a lo largo de Europa y Asia como tónico curativo, combinado en muchas ocasiones con vino o ginebra (Ellis, 2015).

Por otro lado, los derivados tetrahidroquinolínicos también están presentes en una gran variedad de compuestos naturales y de forma análoga, poseen un amplio rango de bioactividad. Por ejemplo, la angustureína (2), galipinina (3), cuspareína (4) y galipeína (5) (Figura 1) son alcaloides representativos del tipo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (THQ), que exhiben actividades antipalúdicas y citotóxicas contra el *Plasmodium falciparum* (Muthukrishnan, Sridharan y Menéndez, 2019).

Figura 1

Compuestos biológicamente activos presentes en compuestos naturales



Nota. Fuente: elaboración propia con base en: Asolkar *et al.* (2004), Diaz *et al.* (2018), Jones (Ed) (1977), Kim *et al.* (1996), Muthukrishnan, Sridharan y Menéndez (2019), Omura *et al.* (1980).

Estos compuestos fueron aislados por primera vez de la corteza de la especie sudamericana *Galipea officinalis*, conocida popularmente como “angostura” (Muthukrishnan, Sridharan y Menéndez, 2019). Otro exponente de esta clase de compuestos encontrado en plantas es el ácido martinélico (6), el cual fue aislado por Witherup y colaboradores en 1995 a partir del extracto orgánico de raíces de *Martinella iquitosensis* y ha sido reportado como un antagonista no peptídico de los receptores de bradicinina B1 y B2 (Diaz *et al.*, 2018). En busca de tetrahidroquinolinas biológicamente activas, Omura y Nakagawa extrajeron de los cultivos de fermentación de la

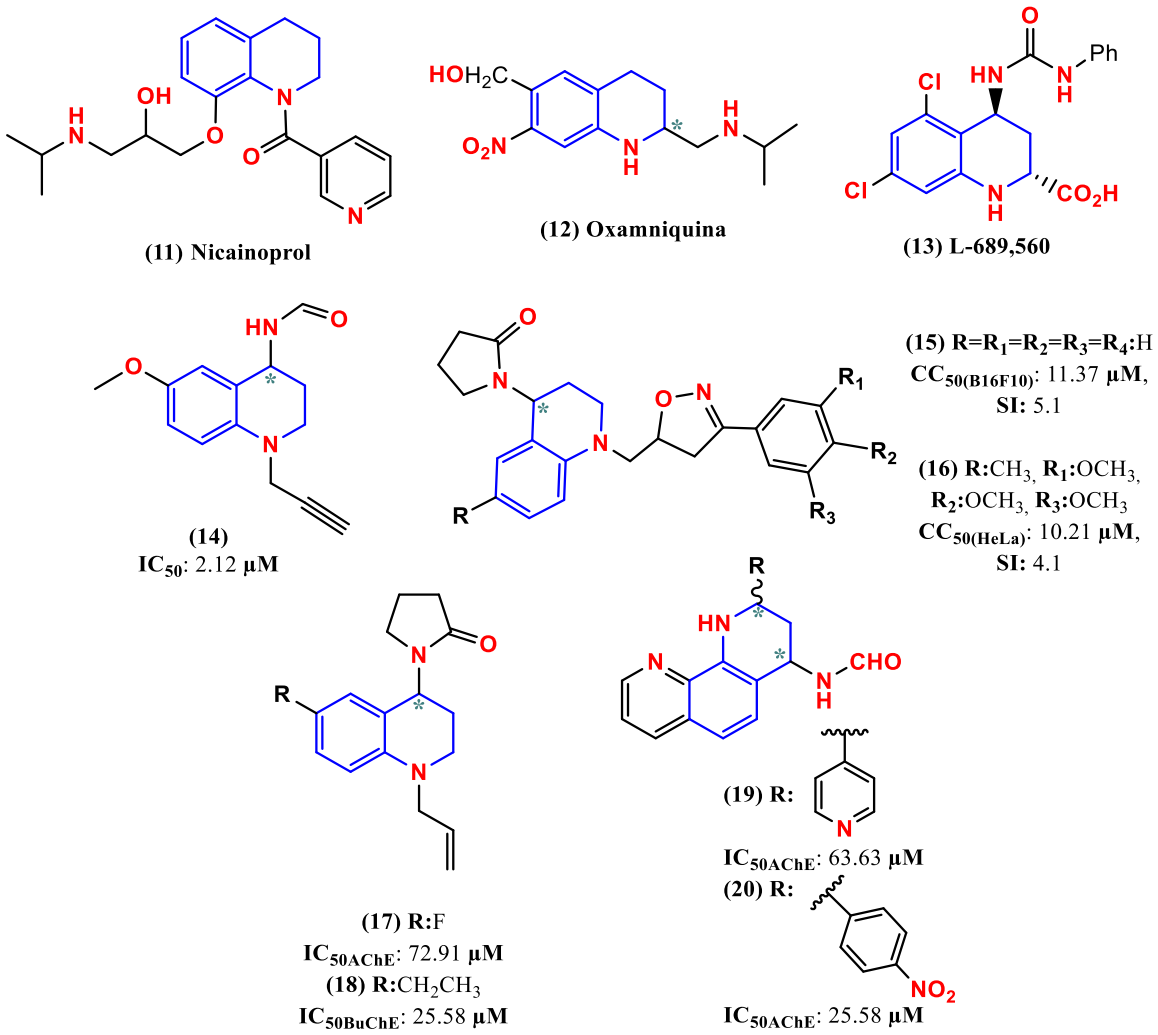
actinobacteria *Streptomyces nitrosporeus* el antibiótico y antiviral virantmicina (7) (Omura *et al.*, 1980) y los alcaloides inhibidores de glutamato y de la lipoperoxidación, benzastatina C y D (8-9) (Kim *et al.*, 1996). En investigaciones subsecuentes, se reportó la extracción del antibiótico helquinolina (10) obtenido del cultivo de la bacteria aeróbica *Janibacter limosus* (Asolkar *et al.*, 2004) y presentó un gran potencial antibacterial frente a diferentes patógenos, como el *Staphylococcus aureus* (Figura 1) (Kouznetsov y Vargas, 2020).

Dentro de los compuestos sintéticos, algunos han sido probados como potenciales fármacos (Katritzky *et al.*, 1996); entre ellos se encuentra el regulador cardiovascular (11) (Imanishi *et al.*, 1991), el esquistosomicida (12) (Galdino da Rocha Pitta *et al.*, 2013; Marxer, Ingram y Keiser, 2012) y el potente antagonista de NMDA que actúa como protector neuronal minimizando el daño isquémico (13) (Figura 2) (Leeson *et al.*, 2002). Adicionalmente, entre las actividades biológicas encontradas en los derivados tetrahidroquinolínicos resaltan sus actividades antioxidantes, anticancerígenas y anti-Alzheimer. El compuesto (14) fue reportado como un potente antioxidante equiparable al efecto producido por el ácido ascórbico (Rodríguez *et al.*, 2019), mientras que los compuestos (15) y (16) presentaron una considerable actividad anticancerígena selectiva (SI) contra la línea de células de melanoma murino (B16F10) y cáncer cervical (HeLa) (Figura 2) (Bernal *et al.*, 2020). En cuanto a los compuestos anti-Alzheimer, se han reportado cuatro moléculas pertenecientes a 2 estudios diferentes que contienen este bloque estructural, las cuales demostraron mediante pruebas *in vitro* un potencial moderado de inhibición ante las enzimas colinérgicas. La molécula (17) exhibió una inhibición efectiva contra la AChE a pesar de presentar una escasa selectividad (SI) y por otro lado la molécula (18) se desempeñó como un inhibidor considerablemente selectivo de la BchE (Figura 2) (Rodríguez *et al.*, 2016). En el caso de las

moléculas (19) y (20), ambas son descritas como inhibidores de la AChE que no presentan neurotoxicidad, siendo proyectadas como compuestos prometedores para ser base de nuevos diseños de medicamentos contra la EA (Figura 2) (Duarte *et al.*, 2019b). Cabe resaltar que ambos estudios proponen que las interacciones dominantes entre ligandos-proteína son las interacciones de tipo hidrofóbico (interacción π-π), aunque solo las moléculas (19) y (20) exhiben interacciones de carácter iónico.

Figura 2

Tetrahidroquinolinas sintéticas con potencial farmacológico



Nota. Fuente: elaboración propia con base en: Bernal *et al.* (2020), Duarte *et al.* (2019b), Galdino da Rocha Pitta *et al.* (2013), Imanishi *et al* (1991), Leeson *et al.* (2002), Rodríguez *et al.* (2016), Rodríguez *et al.* (2019).

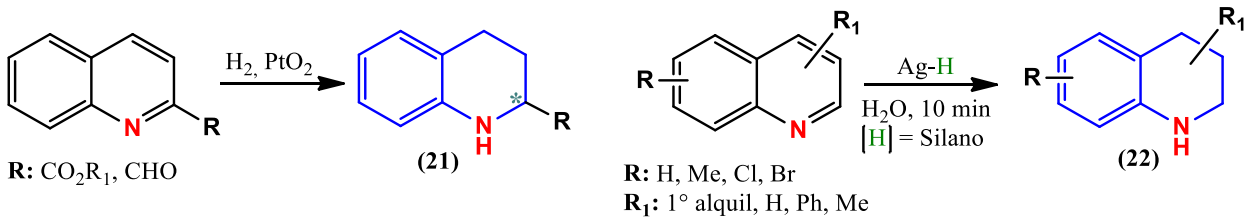
1.2. Antecedentes sintéticos del anillo tetrahidroquinolínico

Los productos naturales siempre han inspirado a los químicos medicinales al descubrimiento de nuevos fármacos, tanto que aproximadamente el 70% de las medicinas iniciales obtenidas a partir de plantas y animales fueron imitadas y transformadas químicamente en el laboratorio (Kumar *et al.*, 2011). Para la síntesis de tetrahidroquinolinas, se han desarrollado diferentes metodologías sintéticas.

La reducción catalítica del anillo heterocíclico es un método útil para la obtención directa de las THQ a partir de las quinolinas apropiadas (Katritzky *et al.*, 1996). Esta reacción continúa siendo una tarea desafiante debido a las altas presiones de hidrógeno requeridas cuando se lleva a cabo la hidrogenación homogénea o heterogénea con los metales Pt, Rh, Ru o Ir (Voutchkova *et al.*, 2008). Entre todos los metales, el uso de platino (Pt) es el método común, ya que genera altos rendimientos cuando hay sustituyentes aceptores de electrones ($R{:}CO_2R'$, CHO) en el anillo heterocíclico (21) (Katritzky *et al.*, 1996). Recientemente Yan Wang y colaboradores reportaron una nueva metodología al realizar la reacción en atmósfera abierta y temperatura ambiente, en donde la reducción es catalizada por plata libre de ligandos y bases en agua (22) (Esquema 1). Esta reacción es planteada como una reacción de gran eficiencia y alta tolerancia a la funcionalidad (Wang *et al.*, 2019).

Esquema 1

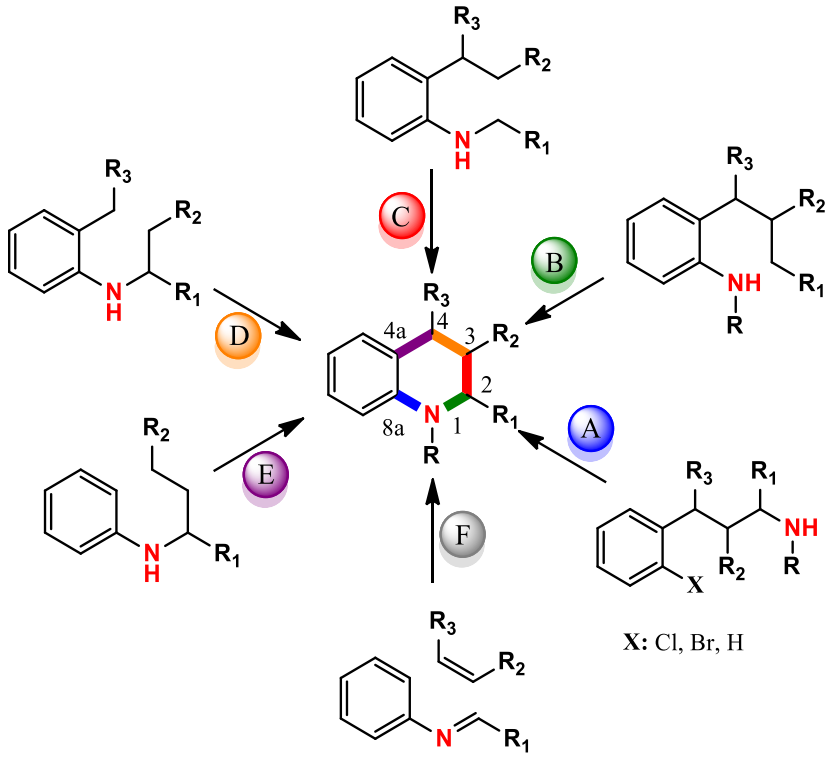
Metodologías de reducción parcial de quinolinas sustituidas



Nota. Fuente: elaboración propia basada en: Katritzky *et al.* (1996), Wang *et al.* (2019).

Esquema 2

Rutas estratégicas para la preparación de THQ



Nota. Fuente: elaboración propia basada en: Forero *et al.* (2016), Kouznetsov *et al.* (1998), Muthukrishnan, Sridharan y Menéndez (2019).

Adicionalmente, existen distintos métodos para la obtención de tetrahidroquinolinas, las cuales involucran en la mayoría de los casos reacciones intramoleculares de ciclación, usándose derivados sustituidos de la anilina (**B-E**) o un benceno mono o disustituido (**A**), tal y como se

describe en el Esquema 2 y la Tabla 1 (Kouznetsov *et al.*, 1998; Muthukrishnan, Sridharan y Menéndez, 2019; Forero *et al.*, 2016).

La reacción de Povarov (F) hace parte de las rutas metodológicas más populares gracias a su alta versatilidad y eficiencia; esta reacción emplea bases de Schiff (23) y alquenos unidos a grupos funcionales electrodonadores (24), bajo una catálisis ácida (BF_3OEt_2) para obtener tetrahidroquinolinas 2,4-disustituidas (25) (Esquema 3) (Kouznetsov, 2009).

Tabla 1

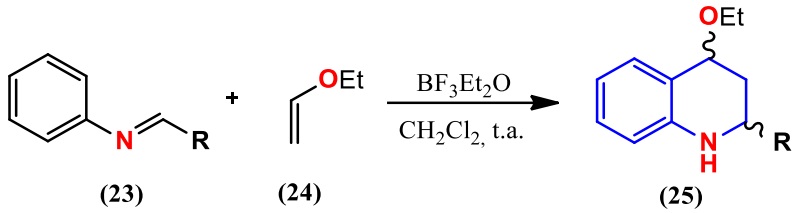
Tipos de reacciones y átomos involucrados para la preparación de THQ

Enlace	Tipo de reacción	Enlace	Tipo de reacción
A N-C_{8a}	Aminación intramolecular Fotociclación Ciclación O-halo-sustituido	D C_3-C_4	Ciclación intramolecular (ene-C=N) Cicloadición (Iluros de azometina)
B N-C_2	Ciclación intramolecular (Aminación alílica, Sust. Nucleofílica, adición aza-Michael, etc.) Ciclación oxidativa Acoplamiento cruzado	E C_4-C_{4a}	Ciclación de acil-iminio Acoplamiento cruzado Ciclación radicalaria Apertura de epóxido Arilación intramolecular Friedel-Crafts
C C_2-C_3	Reacción de óxido-reducción (REDOX) Adición-ciclación de Mannich conjugada	F C_2-C_3 C_4-C_{4a}	Povarov (Imino Diels-Alder)

Nota. Fuente: elaboración propia basada en: Forero *et al.* (2016), Kouznetsov *et al.* (1998), Muthukrishnan, Sridharan y Menéndez (2019).

Esquema 3

Síntesis de tetrahidroquinolinas 2,4-disustituidas vía reacción de Povarov

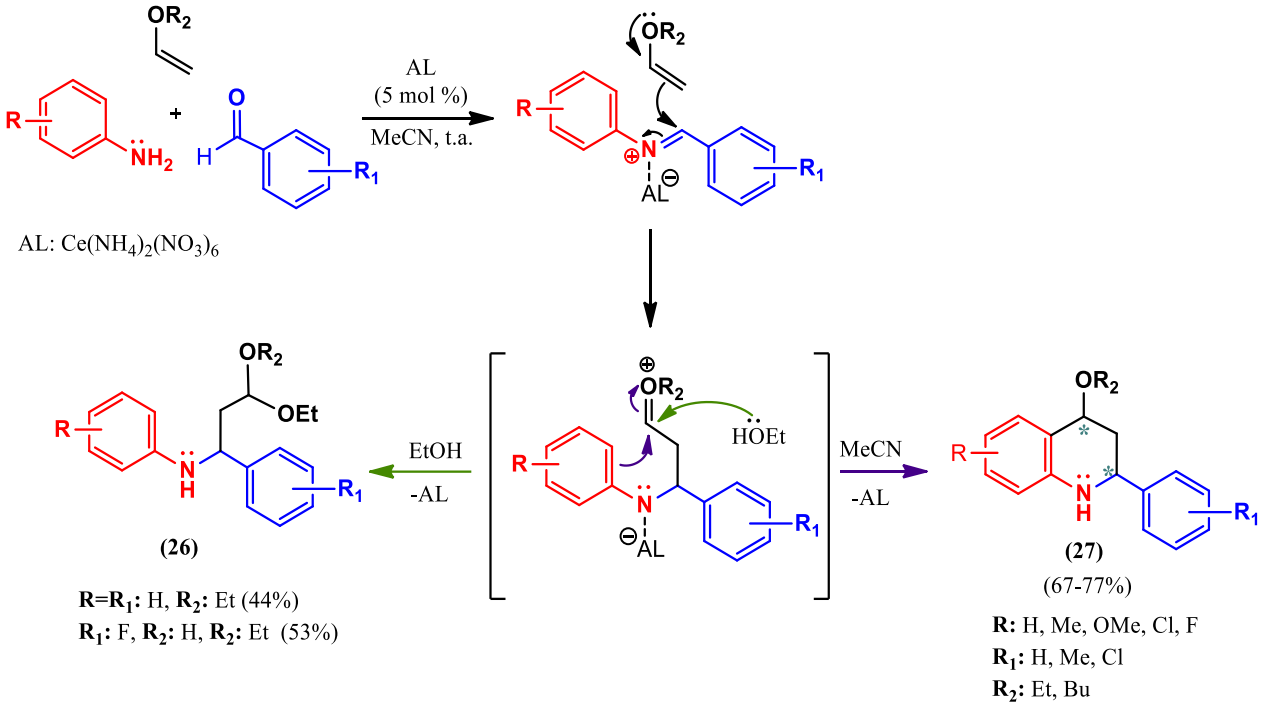


Nota. Fuente: Kouznetsov (2009)

Su variante multicomponente se caracteriza por la formación *in situ* de la base de Schiff a través de la condensación entre la anilina y el aldehído, para luego interactuar con la correspondiente olefina. La reacción inicialmente fue considerada como una cicloadición aza-Diels-Alder, en la que el dieno formal era la imina aromática (IM), pero a medida que avanzaron los estudios sobre la reacción, se propuso un modelo vía intermediarios iónicos, que posteriormente fue estudiado por Sridharan y Menéndez (Kouznetsov, 2009).

Esquema 4

Mecanismo por pasos de la reacción de Povarov catalizada por Nitrato de Cerio y Amonio (CAN)



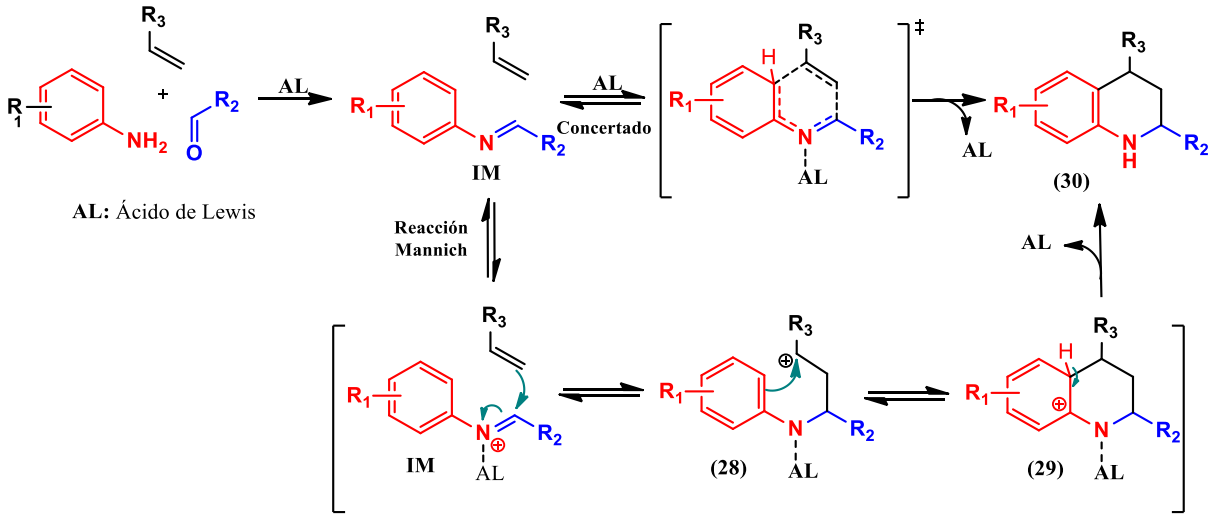
Nota. Fuente: Sridharan *et al.* (2008).

En el estudio se lograron aislar los respectivos acetales de la reacción a partir de anilinas *p*-sustituidas, aril-aldehídos y vinil éteres, confirmándose la existencia de especies intermediarias tipo oxonio (mecanismo por pasos), que al interactuar con un solvente nucleofílico (como etanol) reaccionaban (26), evitando la producción de los compuestos tetrahidroquinolínicos esperados (27), los cuales sí se obtenían en solventes como el acetonitrilo (Esquema 4) (Sridharan *et al.*, 2008).

El mecanismo por pasos (Esquema 5) consiste en una adición secuencial tipo Mannich, la cual implica un ataque nucleofílico por parte de la olefina al ión iminio (IM), originándose un intermediario catiónico (28), que posteriormente es ciclado por el grupo arilo, produciéndose el último intermediario (29) para llegar al producto final (30) (Ghashghaei *et al.*, 2018).

Esquema 5

Mecanismo concertado y por pasos de la reacción de Povarov



Nota. Fuente: Ghashghaei *et al.* (2018)

1.2.1. Síntesis de núcleos tetrahidroquinolínicos mediante la reacción de Povarov catiónica

La reacción de Povarov catiónica es una metodología útil para la síntesis de tetrahidroquinolinas que cumple con el concepto de economía atómica, incorporando en su totalidad los átomos pertenecientes a los reactivos en el producto final (Kouznetsov y Vargas, 2020). De forma general, el mecanismo consiste en una adición en dominó tipo Mannich entre anilinas *N*-sustituidas, formaldehído y un alqueno nucléofilo (con sustituyentes que aumenten su densidad electrónica), seguida de una reacción de alquilación intramolecular de tipo Friedel-Crafts catalizada por diferentes ácidos de Lewis (Rodríguez *et al.*, 2019). Una de las características principales de la reacción de Povarov catiónica reside en la formación *in situ* de la imina intermediaria que en presencia del ácido de Lewis posee carácter catiónico. En el Esquema 6 se resumen diferentes vías para generar los intermediarios catiónicos (Durand y Zenk, 1971):

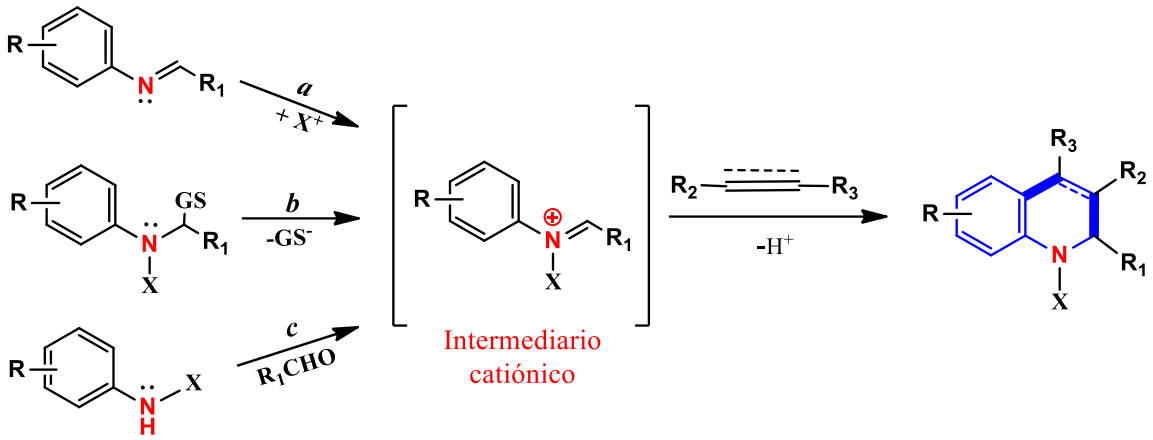
La ruta **a** consiste en una de las rutas más populares para acceder al intermediario iminio, en el que se añade un fragmento electrodeficiente (X^+) a la base de Schiff preformada en presencia de un ácido de Brønsted o de Lewis. En el caso de la ruta **b**, la formación del ión iminio ocurre mediante la pérdida de un grupo saliente (**GS**), catalizado nuevamente por un ácido de Brønsted o de Lewis (Durand y Zenk, 1971). Por último, en la ruta **c** sucede una condensación *in situ* entre arilaminas *N*-sustituidas y aldehídos, en presencia de una fuente de protones o ácidos de Lewis. La ruta **c** hace parte del procedimiento más común implementado para la reacción de Povarov catiónica, en la cual se emplean como componentes esenciales el formaldehído y anilinas *N*-sustituidas para la obtención de la imina intermediaria. El desarrollo de esta metodología se remonta a las investigaciones publicadas por Grieco y Bahsas en 1988, en donde reportaron la doble condensación de THQ's, realizando la formación *in situ* de derivados de iones iminio partiendo de las aril aminas, formaldehído, ciclopentadieno (CPD) en exceso y usando como agente catalizador el ácido trifluoroacético (TFA) (Grieco y Bahsas, 1988).

Una dificultad que se observó a lo largo de los estudios iniciales de la ciclocondensación con formaldehído fue la tendencia de los productos a sufrir de una segunda condensación (Mellor y Merriman, 1995). Por esta razón, los estudios posteriores se enfocaron en lograr extender la utilidad sintética propuesta por Grieco y Bahsas, disminuyendo el potencial de la segunda condensación mediante pequeñas modificaciones en sus condiciones de reacción. Un ejemplo de esto fue reportado por Posson y colaboradores, quienes aplicando dicha metodología obtuvieron los derivados del ciclopenta[*c*]quinolina (31) con rendimientos entre 80-84% respectivamente, utilizando como reactivo de partida anilinas *N*-sustituidas y adicionando en esta ocasión cantidades

estequiométricas de formalina al 37% (1.4 eq.), junto con un exceso de ciclopentadieno (2 eq.) (Esquema 7) (Posson *et al.*, 2000).

Esquema 6

Rutas para obtener el intermediario aza-catiónico y la respectiva THQ

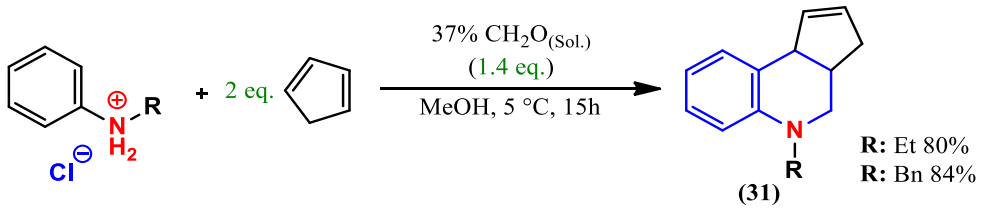


GS: Grupo saliente
X: -H, -CH_3,-Ch_2Ph, RC≡C-

Nota. Fuente: Durand y Zenk (1971).

Esquema 7

Modificación de la metodología de Grieco y Bahsas realizada por Posson



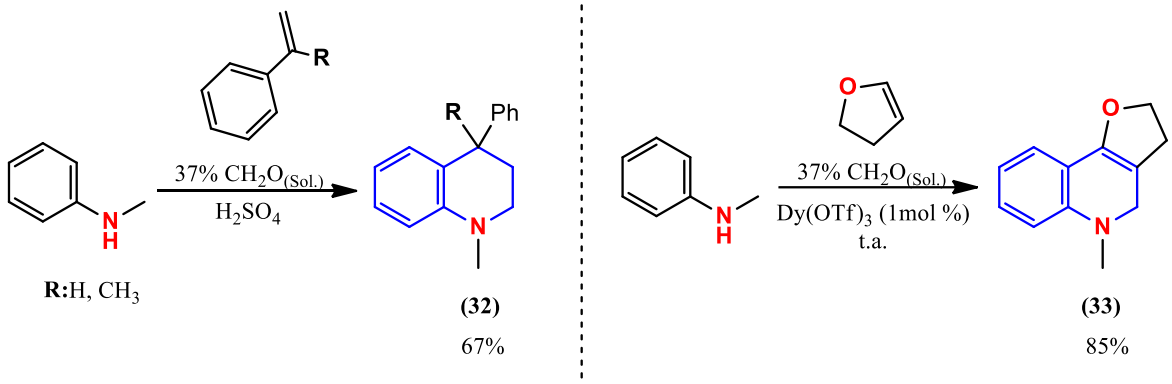
Nota. Fuente: Posson *et al*. (2000).

De manera similar, Hesse obtuvo tetrahidroquinolinas (32) por condensación entre la *N*-metilanilina y *α*-metilestireno en presencia de formaldehído acuoso y ácido sulfúrico (Esquema 8) (Dehnhardt *et al.*, 2008). Por otro lado, Chen y Qian también introdujeron un método "*one-pot*"

enfocado al uso de alquenos ricos en electrones para la formación de THQ's (33), como los éteres enólicos, en presencia del catalizador $Dy(OTf)_3$ (Esquema 8) (Chen y Qian, 2002).

Esquema 8

Ejemplos de la metodología de Povarov catiónica



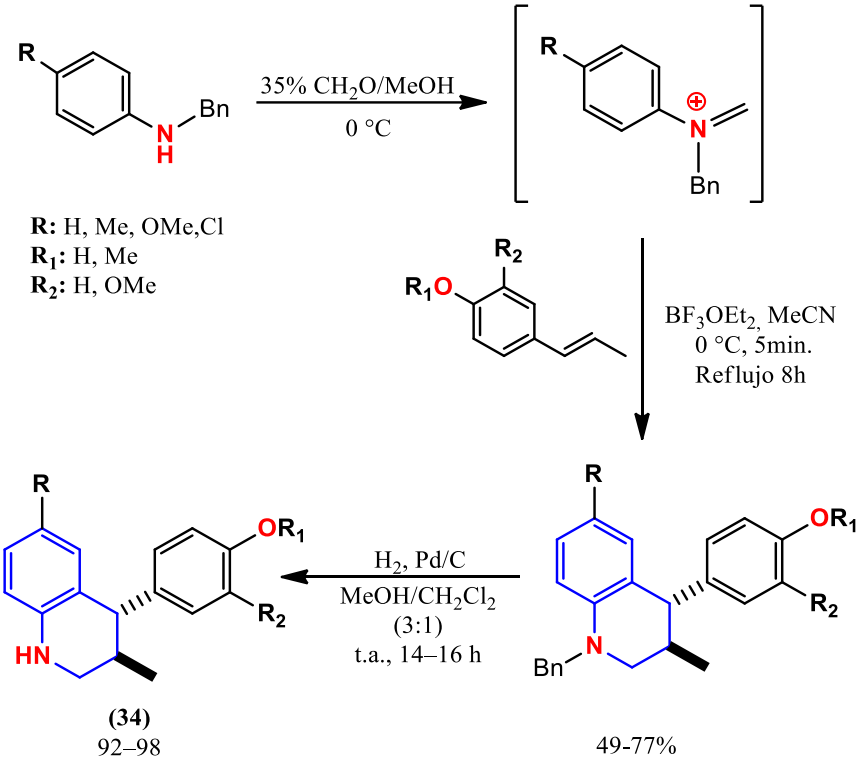
Nota. Fuente: Elaboración propia basada en: Chen y Qian (2002), Dehnhardt *et al.* (2008).

En el año 2010 Kouznetsov y Bohórquez implementaron la reacción de Povarov catiónica para la obtención de diversas 4-aril-3-metiltetrahidroquinolinas (34), demostrando la alta eficiencia y versatilidad del método para la producción de THQ's con alta regio- y diasteroselectividad.

En esta metodología, la formación del catión iminio intermediario se logra a partir de las interacciones entre las *N*-bencilanilinas sustituidas y formaldehído. Posteriormente, se realiza un tratamiento *in situ* con compuestos fenilpropenoides (*trans*-anetol e isoeugenol) de origen natural, utilizando el acetonitrilo como disolvente y el dieterato de trifluoruro de boro (BF_3•OEt_2) (ácido de Lewis) como catalizador (Bohórquez y Kouznetsov, 2010) (Esquema 9).

Esquema 9

Síntesis de derivados de la 4-aril-3-metil-tetrahidroquinolinas por medio de la reacción de Povarov catiónica a partir de N-bencilanilinas, formaldehído y fenilpropenoides

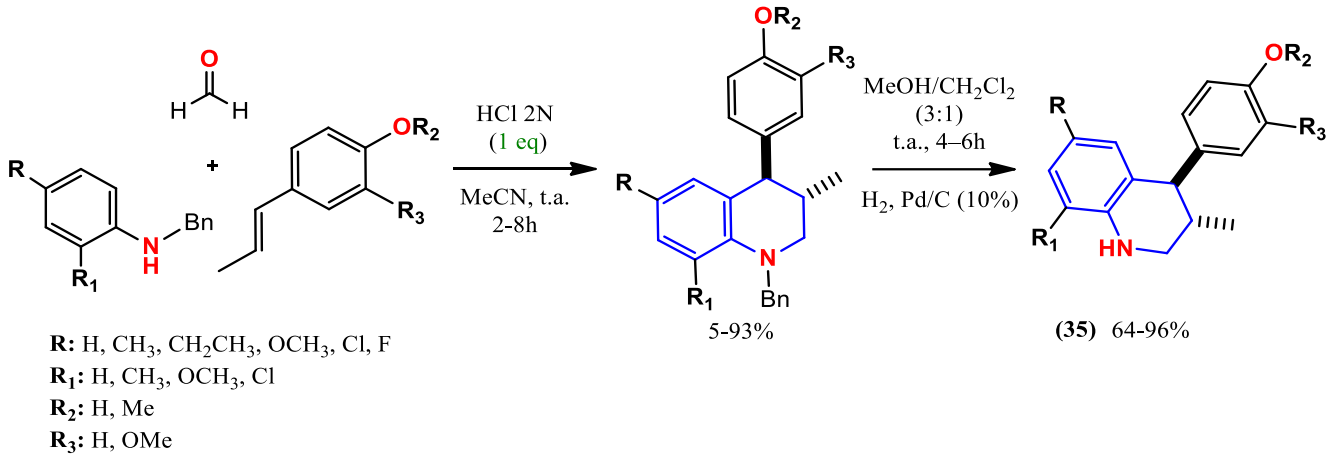


Nota. Fuente: Bohórquez y Kouznetsov (2010).

Continuando con la misma línea de estudio, Bohórquez en conjunto con el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM), reportaron en 2016 una metodologías de tres componentes "*one-pot*", simple y económica para la síntesis de nuevos derivados de la 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (35), con buenos rendimientos y alta diastereoselectividad, usando como catalizador ácido clorhídrico acuoso (ácido de Brønsted) y utilizando las *N*-bencilanilinas, arilpropenos (isoeugenol y *trans*-anetol) y formalina (Esquema 10) (Bohórquez *et al.*, 2016).

Esquema 10

Síntesis de N-bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas catalizada por HCl(acuoso)



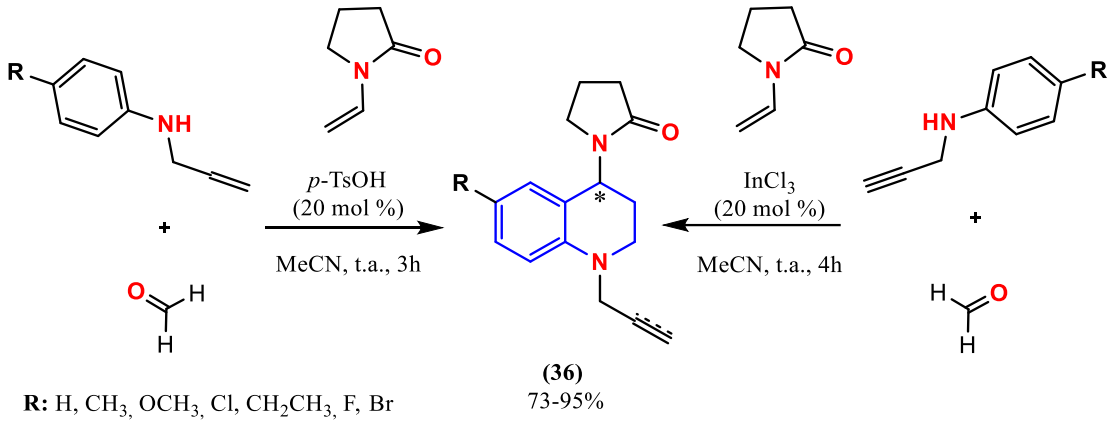
Nota. Fuente: Bohórquez, Romero-Daza y Acelas (2016).

En ese mismo año, Rodríguez y colaboradores aplicando nuevamente la metodología "*one-pot*" reportaron la síntesis de una nueva serie de derivados *N*-alil/propargil tetrahidroquinolina (36) con potencial uso terapéutico como inhibidor de las enzimas acetil- y butiril-colinesterasa, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Para tal objetivo, las reacciones se realizaron en acetonitrilo y fueron catalizadas por ácidos de Brønsted y de Lewis (*p*-TsOH ó $InCl_3$) al 20 mol%. Como precursores se utilizaron las *N*-alil/propargil-anilinas sustituidas, la *N*-vinilpirrolidona y formaldehído, obteniéndose las respectivas *N*-alil/propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Esquema 11) (Rodríguez *et al.*, 2016).

En el 2018, Castillo y colaboradores reportaron la versatilidad de la reacción de Povarov catiónica sintetizando una serie de derivados THQ's donde el compuesto (37) fue reportado con remarcado potencial anticancerígeno ante 57 líneas de células cancerígenas. Para esta reacción se reportó el uso de *N*-arilaminas *p*- y *o*-sustituidas, poliformaldehído y olefinas polifuncionadas ricas en electrones, como la *N*-vinilpirrolidona, la *N*-vinilazepanona y el dodecil vinil éter, utilizando acetonitrilo como disolvente, a temperatura ambiente y sin hacer uso de catalizadores (Esquema 12) (Castillo *et al.*, 2018).

Esquema 11

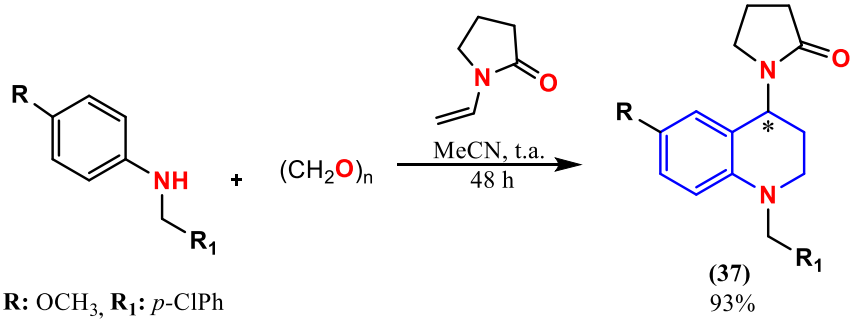
Síntesis de nuevos derivados de N-alil/propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina catalizada por ácidos de Lewis y de Brønsted, mediante la reacción de Povarov catiónica



Nota. Fuente: Rodríguez *et al*. (2016).

Esquema 12

Síntesis libre de catalizador de THQ's a partir de de N-arilaminas, poliformaldehído y N-vinilpirrolidona



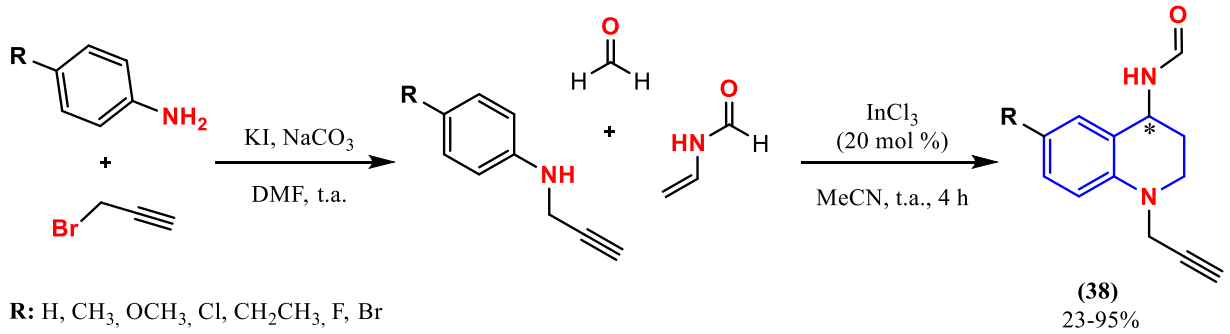
Nota. Fuente: Castillo *et al*. (2018).

En un trabajo más reciente del año 2019 se reportó la síntesis eficaz de nuevas *N*-propargil tetrahidroquinolinas (38) con potente efecto antioxidante, a través de la reacción catiónica de

Povarov, catalizada por cloruro de indio (III) ($InCl_3$), partiendo de las correspondientes *N*-propargilanilinas preformadas, formaldehído y la *N*-vinilformamida (Esquema 13) (Rodríguez *et al.*, 2019).

Esquema 13

Síntesis de N-propargil tetrahidroquinolina a partir de N-propargilaminas mediante la reacción de Povarov catiónica



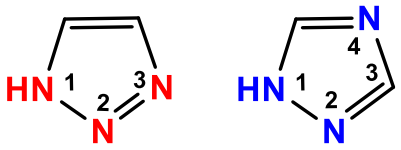
Nota. Fuente: Rodríguez *et al.* (2019).

1.3. 1,2,3-Triazol: Aspectos químicos, estructurales y aplicaciones

Los triazoles son compuestos heterocíclicos aromáticos 100% sintéticos que hacen parte de la familia de los azoles y son reconocidos por su amplia gama de actividades biológicas, destacándose sus cualidades antiparasitarias, antimicrobianas, antiepilépticas, anticancerígenas, anti-Alzheimer, entre otras (da Silva *et al.*, 2014). Los 1,2,3-triazoles (39) son moléculas de cinco miembros, conformados por dos átomos de carbono y tres átomos de nitrógeno ubicados en las posiciones vecinales 1,2,3 del ciclo; su isómero, el 1,2,4-triazol (40), posee el mismo número de átomos de nitrógeno, pero distribuidos en las posiciones 1, 2 y 4 del anillo (Figura 3) (Dheer, Singh y Shankar, 2017).

Figura 3

Estructuras isoméricas del triazol



(39) **(40)**

Nota. Fuente: Eicher, Hauptmann y Speicher (2003).

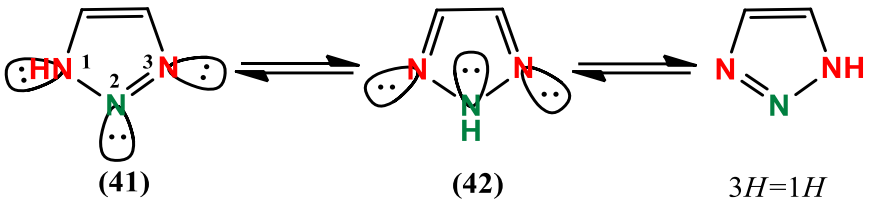
Un aspecto importante de los 1,2,3-triazoles son sus formas tautoméricas, ya que, gracias a la presencia de tres heteroátomos, el 1,2,3-triazol no substituido presenta tres formas, de las cuales dos de ellas son idénticas, y en donde su equilibrio está sujeto a su estado físico. En estado gaseoso, el tautómero 2*H* (42) se encuentra en mayor proporción (representado el 99.99%), debido a que el 1*H* (41) presenta una desestabilización de su estructura por las fuerzas de repulsión de los pares de electrones libres del nitrógeno, ubicados en las posiciones 2 y 3 (Figura 4) (Eicher, Hauptmann y Speicher, 2003). De forma contraria ocurre en el estado líquido, en donde el tautómero 1*H* (41) es favorecido en el equilibrio por su elevado momento dipolar (μ); mientras que, para el estado sólido, ambos tautómeros coexisten como una mezcla con proporciones equivalentes (1:1) (Figura 4) (Tomé A. C., 2004).

Los 1*H*-1,2,3-triazoles han sido estudiados durante años como una clase importante de compuestos heterocíclicos, ya que sus derivados presentan una elevada estabilidad y solubilidad acuosa, además de su capacidad de unirse con alta afinidad a diversos objetivos biológicos formando enlaces de hidrógeno e interacciones no-covalentes de tipo dipolo-dipolo y apilamiento π (interacción π-π), lo cual los ha posicionado como una molécula de alto valor en el área de la química médica, estando presente en medicamentos antibióticos como el tazobactam, el cual se comercializa en conjunto con la piperacilina (Zosyn®) (Khan *et al.*, 2012) o la cefatrizina (44), la

cual estuvo en estudios clínicos como un antibiótico de amplio espectro (Figura 5) (Busto *et al.*, 1976; Dheer, Singh y Shankar, 2017; Jadhav *et al.*, 2017; Kaushik *et al.*, 2016).

Figura 4

Formas tautoméricas 1H, 2H del 1,2,3-triazol

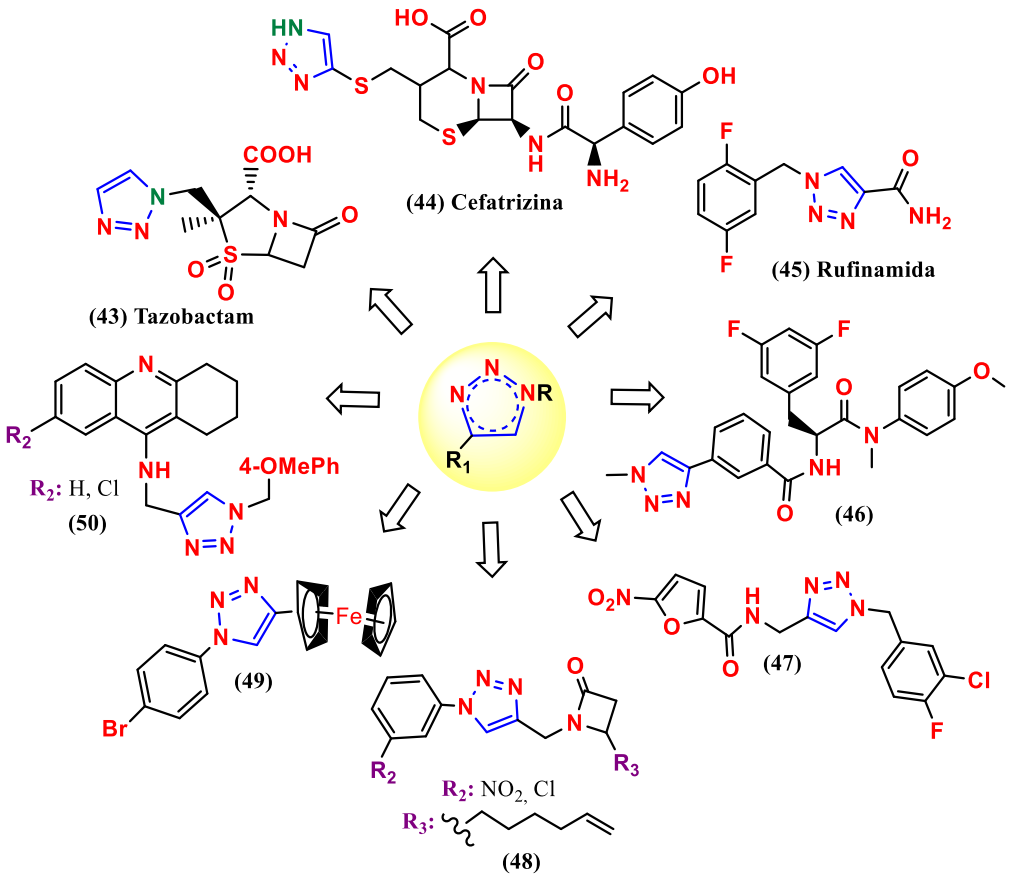


Nota. Fuente: Eicher, Hauptmann y Speicher (2003).

Entre sus derivados, los triazoles 1,4-disustituidos han llamado la atención en la última década debido a su potencial como fragmento enlazador de moléculas y por sus efectos bioisostéricos sobre el enlace *trans*-amida, el anillo aromático, imidazol y los dobles enlaces (Rečnik, Kandioller y Mindt, 2020; Dheer, Singh y Shankar, 2017). En la literatura, existe una amplia cantidad de estudios que enmarcan la elevada actividad biológica, un ejemplo de estos es el medicamento antiepiléptico rufinamida (Inovelon®) (45), el cual se utiliza en el tratamiento contra convulsiones parciales y "ataques de caída" relacionados al síndrome de Lennox-Gastaut (Cavus *et al.*, 2008). Otros reportes enfatizan en sus notables actividades como anti-VIH (46) (Jiang *et al.*, 2019), antitubercular (47) (Kamal *et al.*, 2013), antimicrobiano (48) (Kaur *et al.*, 2020), antiinflamatorio (49) (Cheng *et al.*,2020), anti-alzheimer (50) (Najafi *et al.*, 2017), entre muchas más (Figura 5).

Figura 5

Ejemplos de derivados 1,2,3-triazol con actividad biológica



Nota. Fuente: Elaboración propia basada en: Busto *et al.* (1976), Cavus *et al*. (2008), Cheng *et al*. (2020), Jiang *et al.* (2019), Kamal *et al*. (2013), Kaur *et al.* (2020), Khan *et al.* (2012), Najafi *et al.* (2017).

1.3.1. Síntesis de 1,2,3-triazoles

Como se ha mencionado anteriormente, los 1,2,3-triazoles son sustancias químicas biológicamente activas con una amplia aplicabilidad farmacéutica y por eso, presentan una extensa documentación sobre métodos sintéticos para acceder a estas estructuras. A pesar de esto, sólo fue hasta principios del siglo XXI que cobraron mayor interés en la comunidad científica, gracias al trabajo de K. B. Sharpless, en conjunto con sus colaboradores, los cuales adaptaron exitosamente

la reacción clásica 1,3-dipolar de Huisgen, para obtener de forma selectiva derivados 1,4 y 1,5-disustituidos utilizando catalizadores de cobre (I) y rutenio (II) respectivamente (Dehaen y Bakulev (Eds.), 2015; Kouznetsov y Vargas, 2020). A partir de estas investigaciones, Sharpless introdujo en la síntesis orgánica un nuevo concepto denominado como química "*click"* (Click chemistry), la cual engloba aquellas metodologías que permiten acceder, de forma rápida y fiable, a nuevas estructuras mediante la unión de pequeñas moléculas (Kouznetsov y Vargas, 2020). Estos procedimientos cumplen con el concepto de la química verde al exhibir una elevada economía atómica, altos rendimientos de reacción y subproductos inofensivos, todo esto acompañado de condiciones de reacción sencillas, con reactivos de bajo costo y realizados en presencia de disolventes benignos, de rápida eliminación o en algunos casos en ausencia de ellos (Kouznetsov y Vargas, 2020).

1.3.1.1 Reacción 1,3-dipolar.

Históricamente, desde su desarrollo en los 60's por Huisgen, la cicloadición 1,3-dipolar ha sido parte de las metodologías más directas para acceder a los 1,2,3-triazoles (Huisgen, 1961). Esta reacción de forma general consiste en una ciclación concertada [3+2] entre dos componentes principales, conocidos como el 1,3-dipolo y el dipolarófilo. El dipolo es una especie química constituida por tres átomos (a-b-c) que poseen cuatro electrones π disponibles, y como su nombre lo indica, presentan una polarización causada por una carga positiva y una negativa resonantes. Por otro lado, el segundo componente consiste en una especie que contiene una insaturación, tratándose generalmente de un alqueno o un alquino (Garate, 2015).

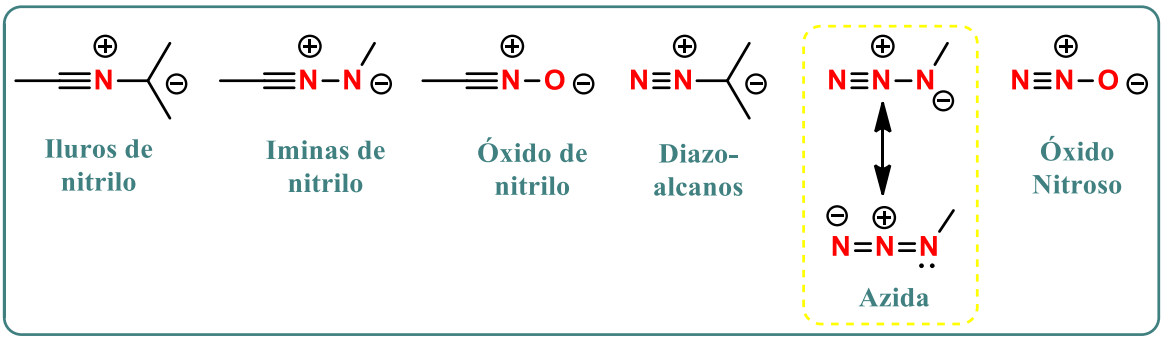
Entre los sustratos de reacción esenciales de la cicloadición, los dipolos suelen ser los más variados y por esta razón, suelen clasificarse según su estructura en dos tipos: alílico (alenino) y

propargílico. En el espécimen alílico, la molécula presenta una estructura angular debido a su doble enlace resonante y sus electrones π se deslocalizan a lo largo de los orbitales p_z paralelos entre sí. En cuanto al espécimen propargílico, este presenta una estructura lineal y sus electrones se deslocalizan generando formas resonantes tipo propargilo y cumuleno. Este grupo tiene un orbital *p* extra ortogonal al orbital molecular propargílico, generando que esos electrones no participen en la reacción. Debido a lo anterior, el átomo central del dipolo para el del tipo propargilo sólo puede ser nitrógeno, ya que no hay otro elemento trivalente del segundo periodo de la tabla periódica capaz de acomodar un par solitario en estado neutro (Figura 6) (Huisgen, 1961), mientras que, para el grupo alilo su átomo central puede estar conformado por nitrógeno, oxígeno, fósforo o azufre, siendo el nitrógeno y oxígeno los más utilizados (Garate, 2015).

De todos los 1,3-dipolos indicados, la azida hace parte de los dipolos más populares para aplicaciones sintéticas desde que en 1893 fue utilizada junto con el acetilendicarboxilato de dimetilo para la construcción de heterociclos de cinco miembros (Padwa y Pearson (Eds), 2003). Así pues, las azidas son estructuras que se destacan por ser dipolos del tipo propargilo/alenilo que reaccionan con facilidad con fragmentos de alquinos para la producción de 1,2,3-triazoles (Figura 7).

Figura 6

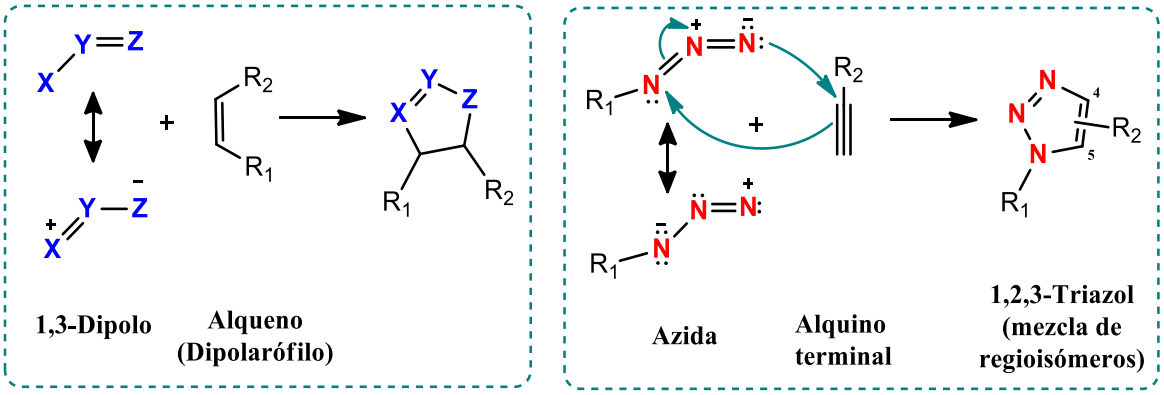
Estructuras posibles para 1,3-dipolos tipo propargílicos



Nota. Fuente: Kumar, Kumar y Singh (2015).

Figura 7

Reacción de cicloadición dipolar-1,3: aspecto general y reacción de Huisgen



Nota. Fuente: Kouznetsov y Vargas (2020).

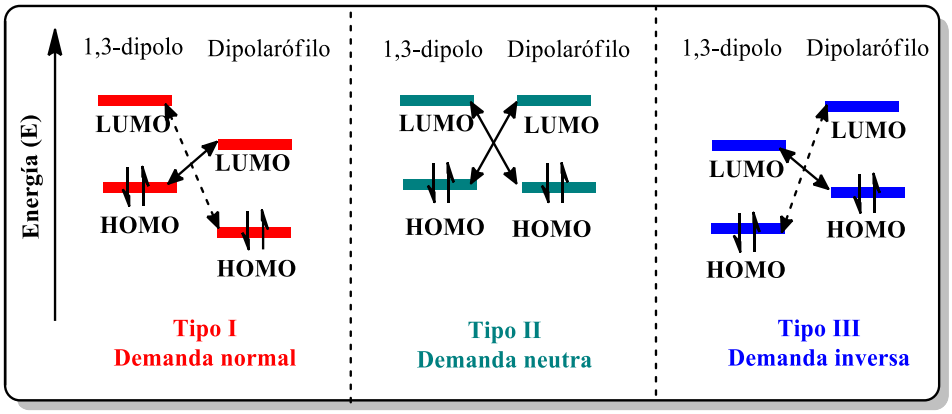
Estas transformaciones se caracterizan por formar una mezcla de regioisómeros cuando se realiza con alquinos asimétricos, puesto que los niveles de energía HOMO y LUMO entre ambas moléculas son de magnitud similar y la reacción puede estar dirigida, ya sea por interacciones $HOMO_{dipolo}$-$LUMO_{dipolarófilo}$ o $HOMO_{dipolarófilo}$-$LUMO_{dipolo}$ (Figura 8) (Kumar, Kumar y Singh, 2015). Por esta razón, a pesar de su potencial la ruta metodológica fue dejada a un lado debido a que además de su baja regioselectividad, también presentaba una alta energía de activación (ca.

24-26 kcal/mol) y lenta velocidad de reacción incluso a temperaturas elevadas (80-120 °C durante 12-24 h) (Zhang *et al.*, 2005).

Por esta razón en el 2002, Sherpless y Fokin, reportaron que la cicloadición de Huisgen en presencia de cobre (I) genera regioespecíficamente triazoles 1,4-disustituidos (51) (Esquema 14). En esta reacción, el cobre (II) se reduce a cobre (I) *in situ* con ascorbato de sodio, lo cual causa una reducción en su energía de activación y de esta manera aumenta significativamente la velocidad de reacción, permitiendo que la transformación se lleve a cabo en menor tiempo y a temperatura ambiente (Rostovtsev *et al.*, 2002; Suárez, 2012). Adicionalmente, el proceso ocurre sin problemas en una mezcla de solventes polares como el alcohol *terc*-butílico, etanol, THF y agua (Rostovtsev *et al.*, 2002).

Figura 8

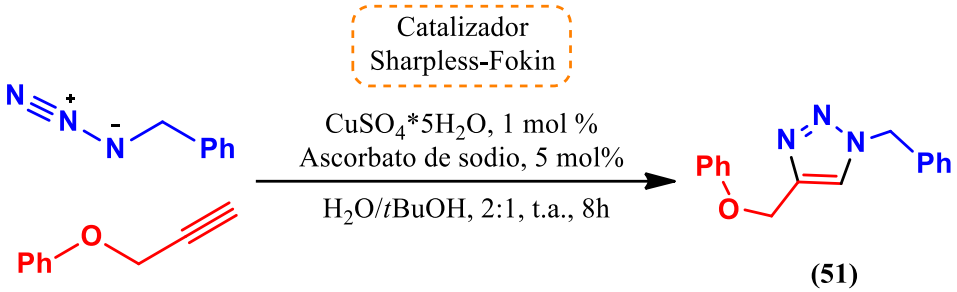
Tipos de cicloadiciones según la teoría de orbitales frontera



Nota. Fuente: Kumar, Kumar y Singh (2015).

Esquema 14

Síntesis de derivados 1,4-disustituidos del 1,2,3-triazol catalizados por sales de cobre (II)



(51)

91%

Nota. Fuente: Rostovtsev *et al.* (2002).

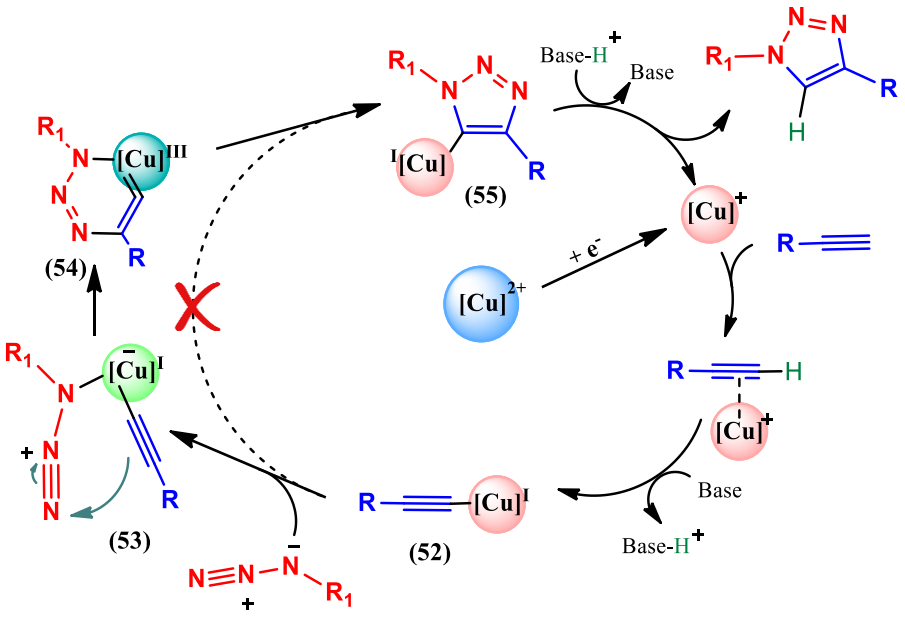
Cabe resaltar que, en el mismo año, el grupo de investigación de Meldal en Dinamarca desarrolló de forma independiente una modificación similar a la reacción de Huisgen, enfocándose nuevamente en la formación del regioisómero 1,4-disustituido, utilizando en este caso azidas en fase sólida; con los aportes de ambos científicos, la reacción es conocida como la reacción de Huisgen-Meldal-Sharpless (Copper(I)-catalyzed azide alkyne cycloaddition, CuAAC). Se han reportado el uso de azidas de alquilo primarias, secundarias y terciarias, azidas de arilo y un azúcar azido en la cicloadición catalizada por cobre (I) que produce triazoles en las cadenas principales o laterales de los péptidos (Tornøe, Christensen y Meldal, 2002).

En cuanto a su mecanismo de reacción, este se basa en un ciclo catalítico donde inicialmente el cobre es reducido de Cu (II) a Cu(I) por acción del ascorbato de sodio. Luego, el Cu (I) interacciona con el tripe enlace (C≡C) (del dipolarófilo), dando lugar al intermediario acetiluro de cobre (52), el cual es considerado como el elemento clave responsable de la regioselectividad de la reacción. La desprotonación para la formación de esta especie se atribuye al medio de reacción por la presencia de una base. Continuando con la reacción, en el segundo paso se produce la formación de enlace Cu-N (53), mediante la coordinación entre el átomo de cobre del acetiluro y el átomo de nitrógeno que soporta la carga negativa de la arilazida,

comportándose esta última como un ligando débil de tipo σ-donador. Posteriormente, el carbono β-acetilénico ataca nucleofílicamente el átomo de nitrógeno terminal electrofílico, generando un metalociclo (54) que se somete a una reorganización estructural para dar lugar a un complejo de 5-triazolilo de cobre (55). Años más tarde, estos complejos fueron exitosamente aislados del medio de reacción, comprobándose directamente la existencia de los intermediarios propuestos para el mecanismo de la reacción de Huisgen-Meldal-Sharpless (Nolte, Mayer y Straub, 2007). Finalmente, en la última etapa sucede una protonación que permite la liberación del triazol y el catalizador se regenera (Esquema 15) (Rostovtsev *et al*., 2002; Suarez, 2012). Teniendo en cuenta la regioselectividad observada en la reacción, este proceso se lleva a cabo mediante la interacción del orbital LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo, convirtiéndose en una transformación equivalente a la cicloadición con demanda electrónica inversa o tipo III (Figura 8) (Suárez, 2012).

Esquema 15

Mecanismo de la reacción Huisgen-Meldal-Sharpless catalizada por Cu (I)

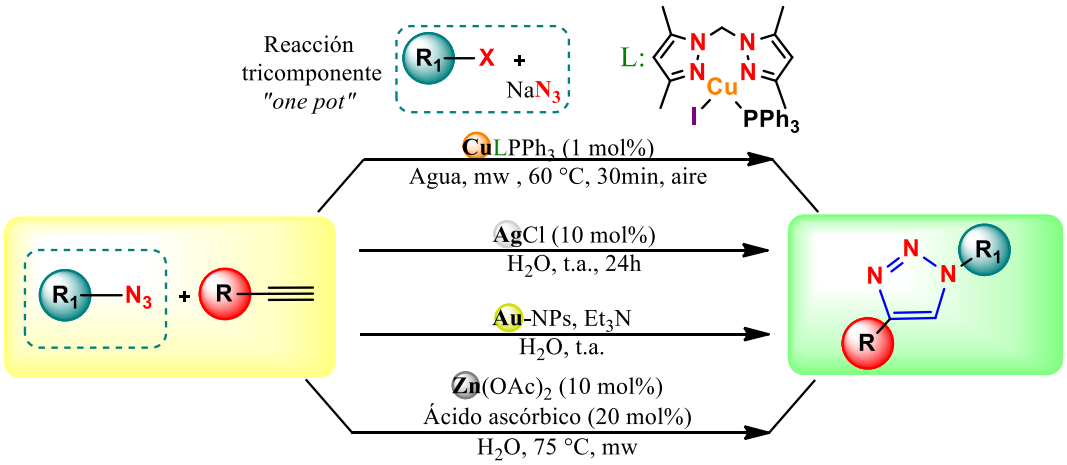


Nota. Fuente: Karla *et al.* (2021), Rostovtsev *et al*. (2002), Suárez (2012).

Después del éxito del cobre (I) para catalizar el acceso a uno de los regioisómeros disustituidos del triazol, los esfuerzos de los investigadores se enfocaron en encontrar nuevos catalizadores capaces de producir selectivamente los regioisómeros complementarios. Debido a esto, en el 2005, Sharpless junto con otros colaboradores, informaron sobre la síntesis de triazoles 1,5-disustituidos partiendo de alquinos con azidas orgánicas, y catalizada por una serie de complejos de rutenio (II) que contenían como ligando fundamental el pentametilciclopentadienilo (Zhang *et al.*, 2005). De esta manera, a partir de los numerosos experimentos con diferentes complejos, se destacó que el rutenio en forma de complejos coordinados con fosfinas y acetato ($Ru(OAc)(PPh_3)_2$) también era capaz de mediar selectivamente la formación de triazoles 1,4-disustituidos (Zhang *et al.*, 2005). Con el paso del tiempo, nuevas investigaciones se sumaron a la reacción de Huisgen, reportando nuevos metales de transición y diferentes tipos de ligandos estabilizadores o aditivos que cumplen la función de mejorar la selectividad y rendimientos del proceso (Figura 9) (Dheer, Singh y Shankar, 2017).

Figura 9

Algunos metales de transición utilizados para la síntesis de 1,2,3-triazoles



Nota. Fuente: Ben El Ayouchia *et al.* (2020), Castillo *et al*. (2020), Dheer, Singh y Shankar (2017), Rej *et al.* (2014) y Morozova *et al.* (2017).

1.4. Enfermedad de Alzheimer: Inhibidores de las colinesterasas (ChEs)

El mal de alzheimer (EA) es una enfermedad crónica neurodegenerativa asociada al deterioro de la memoria y el aprendizaje en personas de edad avanzada. Esta enfermedad es una de las formas más comunes de demencia y se caracteriza por producir la muerte progresiva de neuronas en áreas discretas del sistema nervioso central (SNC) (Gabr y Abdel-Raziq, 2018; Villamizar *et al.*, 2018). La EA se distingue de otros tipos de demencia por generar la acumulación de péptidos β-amiloide (Aβ) y por la formación de ovillos neurofibrilares (NFT) tanto en los espacios extra- como intra-celular de las neuronas colinérgicas presentes principalmente en el prosencéfalo basal (Haam y Yakel, 2017). Otra patología importante de la EA está relacionada con el decaimiento del sistema colinérgico (Douchamps y Mathis, 2017). Según la hipótesis colinérgica, una de las principales causas de la EA es la reducción de la síntesis de la ACh; esto conduce al decrecimiento de los niveles del neurotransmisor en la sinapsis colinérgica, afectando la transmisión de los impulsos nerviosos entre neuronas (Perry *et al.*, 1978; Sharma, 2019; Zhu *et al.*, 2019). Por esta razón, la inhibición de la AChE se ha postulado como una estrategia terapéutica para aumentar los niveles colinérgicos en el cerebro, limitando la degradación de la ACh (Sharma, 2019). Como resultado, se ha reportado un aumento en la actividad neuronal, junto con la restauración temporal del daño en la función cognitiva (Hampel *et al.*, 2019; Haam y Yakel, 2017).

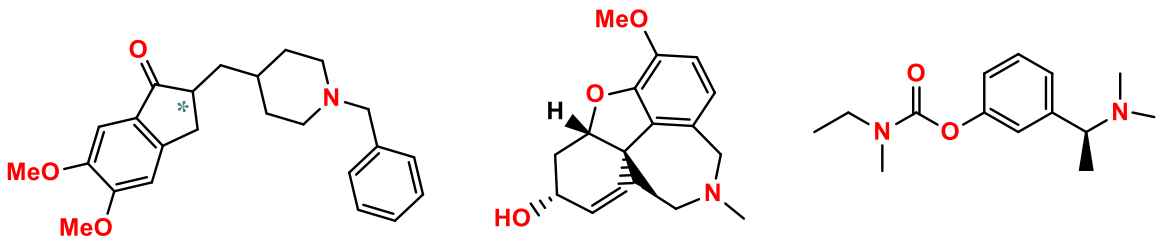
Gracias al importante rol de la ACh en el proceso de la memoria, el mercado está capitalizado por inhibidores de las acetilcolinesterasas (AChE-Is) como el donepezilo (56), la

galantamina (57) y la rivastigmina (58), siendo esta última también un inhibidor de las butirilcolinesterasas (BChE-Is) (Figura 10) (Cummings *et al.*, 2020).

Debido a que ambas ChEs co-existen en la zona sináptica (aunque en distinta proporción, AChE > BChE), estudios han señalado que el bloqueo de tanto las AChE como las BChE representa una herramienta adicional por su aporte en el aumento de la actividad colinérgica en pacientes con síntomas graves (Figura 11) (Gemma *et al.*, 2006).

Figura 10

Medicamentos ChE-Is utilizados en el tratamiento contra la EA



(56) (*R*,*S*)-Donepezilo

IC_{50AChE}: 11.6 **nM**
$IC_{50BuChE}$: 7273 **nM**

(57) Galantamina

IC_{50AChE}: 0.54 **µM**
$IC_{50BuChE}$: 8.80 **µM**

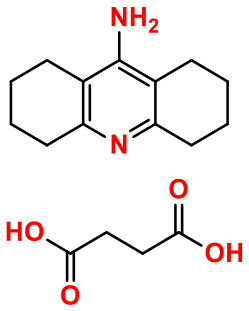
(58) Rivastigmina

IC_{50AChE}: 11.070 **µM**
$IC_{50BuChE}$: 7.720 **µM**

Nota. Fuente: Elaboración propia basada en: Camps *et al.* (2010), Rodríguez *et al.* (2016) y Najafi *et al* (2017).

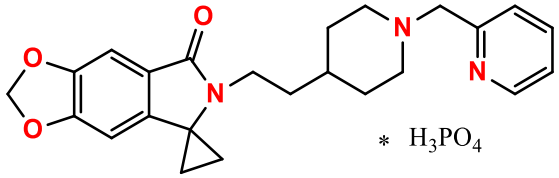
Figura 11

Nueva generación de medicamentos ChE-Is en fase de desarrollo



(59) Succinato de octohidroaminoacridino

IC_{50}: No especificada



(60) AD-35

IC_{50AChE}: 793 **nM**

$IC_{50BuChE}$: 31428 **nM**

Nota. Fuente: elaboración propia basada en: Cummings *et al.* (2020), Li *et al.* (2017), Truong, Quiroz y Priefer (2020), Xiao *et al.* (2017).

1.5. Híbridos moleculares

La complejidad de la patogénesis de la EA ha provocado que la comunidad científica proponga nuevas moléculas que sean capaces de atacar distintos objetivos de forma simultánea, tomando el paradigma de "un medicamento, un objetivo" y convirtiéndolo en "un medicamento, múltiples objetivos" (Talevi, 2015). Los híbridos moleculares surgen como respuesta al nuevo paradigma, adoptando la definición de híbrido (del latín *Hybrĭda*, "producto de elementos de distinta naturaleza" (Real Academia Española, s.f., definición 2)) y aplicándolo en las áreas de la síntesis orgánica y de la medicina. Estos nuevos compuestos se caracterizan por estar conformados por subunidades farmacóforas con reconocidas bioactividades y, por consiguiente, presentan dos o más zonas capaces de unirse a las regiones activas de las enzimas (Decker, 2017). Las colinesterasas en vertebrados presentan dos zonas activas principales ubicadas a aproximadamente 20 Å de profundidad de la "garganta" de la enzima, denominadas como sitio catalítico (CAS) y periférico aniónico (PAS) (Lazarevic-Pasti *et al.*, 2017). El CAS para la AChE (PDB:4EY4) está conformada por dos subsitios llamados "esteárico" (o tríada catalítica) y "aniónico", de los cuales,

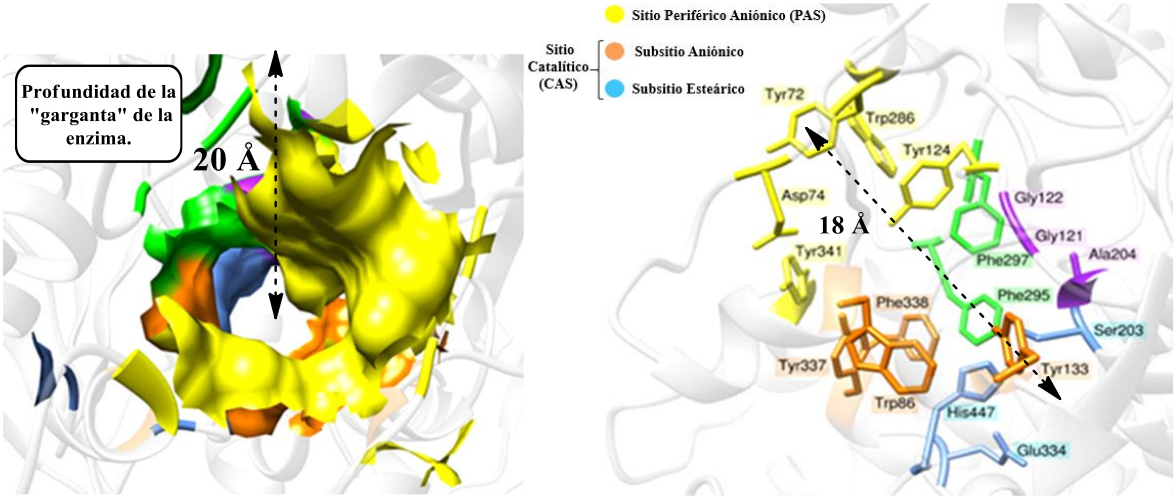
el esteárico es el responsable de la actividad catalítica de la enzima y está constituido por los residuos de serina (Ser203), histidina (His447) y glutamato (Glu334) (Figura 12). El subsitio aniónico (Trp86, Tyr133, Tyr337, Phe338) por su parte, es conocido por ser el "bolsillo de unión para la colina", ya que estabiliza a los grupos cargados positivamente de los substratos mediante interacciones catión-π (Figura 12) (Lazarevic-Pasti *et al.*, 2017; Eckroat, Manross, y Cowan, 2020). Por otro lado, el PAS está ubicado a 18 Å de distancia del sitio catalítico y está conformado principalmente por residuos de tipo aromático (Tyr72, Asp74, Tyr124, Trp286, Tyr341) (Figura 12) (Cheung, Gary, Shiomi, y Rosenberry, 2013; Rodríguez *et al.*, 2020). Estructuralmente la AChE y la BChE muestran similitudes en el CAS dentro de la garganta: el modo de unión del ligando en BChE cambia significativamente con respecto a AChE debido a la ausencia de algunos residuos aromáticos, principalmente a mitad de camino de la garganta. Adicionalmente, a pesar de que comparten un 65% de la secuencia total de aminoácidos, ambas enzimas difieren entre sí en la zona del PAS y en otro sitio pequeño de enlace del grupo acilo (Brus *et al.*, 2014: Rodríguez *et al.*, 2020).

Según diversos estudios cinéticos y termodinámicos, los inhibidores pueden interactuar con uno o ambos sitios (CAS y PAS), siendo más eficiente el bloqueo de la enzima cuando las dos zonas están sitiadas por el farmacóforo (Cheung, Gary, Shiomi, y Rosenberry, 2013; Douchamps y Mathis, 2017). Este aspecto farmacológico ha sido estudiado desde hace décadas, concluyéndose que la conversión de péptidos Aβ a su forma de agregados está catalizada por la AChE y principalmente el PAS está involucrado en este fenómeno (Pourshojaei *et al.*, 2019). Como resultado se han diseñado inhibidores duales basados en la tacrina-1,2,3-triazoles (61), (62) (Najafi *et al.*, 2017), donepezilo-tacrina (63), (64) (Camps *et al.*, 2010), THQ's-isoxazol/isoxazolina (65),

(66) (Rodríguez *et al.*, 2020), carboxamida de cromenona-1,2,3-triazoles (67) (Rastegari *et al.*, 2019), carboxamida de cromenona-quinolina (68) (Duarte *et al.*, 2019a), cromenona-triazol-tacrina (69) y (70) (Najafi *et al.*, 2019) (Figura 13) (Rani *et al.*, 2020; Sharma, 2019).

Figura 12

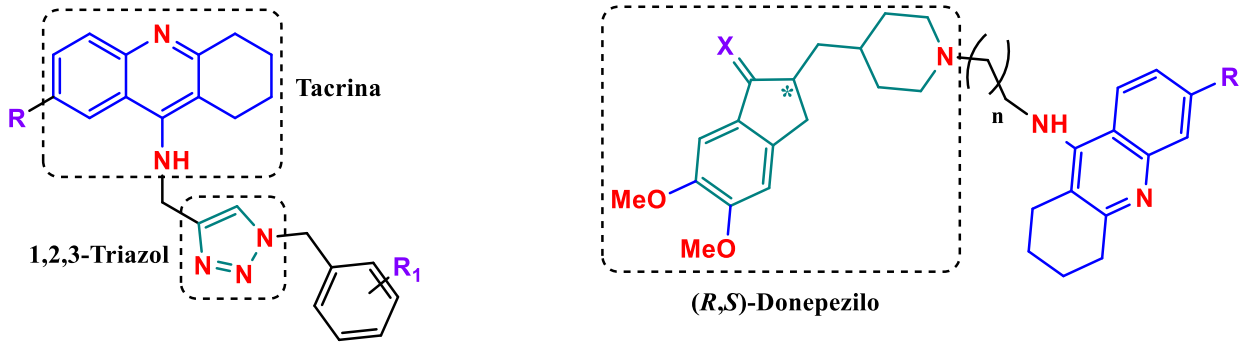
Sitios CAS y PAS de las enzimas AChE



Fuente: Eckroat, Manross y Cowan (2020).

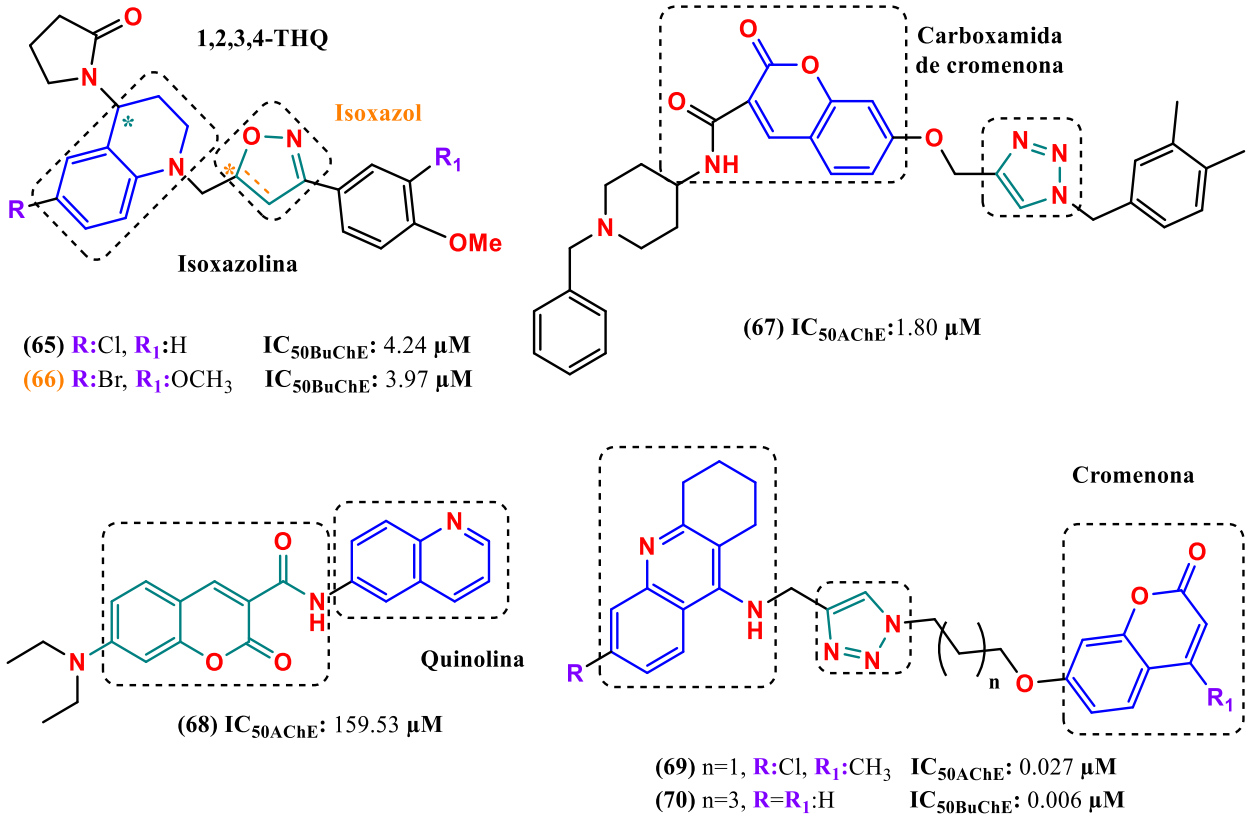
Figura 13

Híbridos moleculares como ChE-Is



(61) **R:**Cl, **R_1:**4-OCH_3 **IC_{50AChE}:** 0.521 **µM**
(62) **R:**H, **R_1:**4-OCH_3 **$IC_{50BuChE}$:** 0.055 **µM**

(63) n=3, **X:**O, **R:**Cl **IC_{50AChE}:** 0.27 **nM**
(64) n=3, **X:**H, **R_1:**H **$IC_{50BuChE}$:** 7.25 **nM**



Nota. Fuente: Elaboración propia basada en: Camps *et al.* (2010), Duarte *et al*. (2019a), Najafi *et al*. (2017), Najafi *et al*. (2019), Rodríguez *et al*. (2020), Rastegari *et al*. (2019).

Una de las propiedades más notables de los inhibidores duales de la AChE recae en su potencial para inducir el bloqueo en la agregación de los péptidos Aβ y de esta manera interferir en la cascada neurotóxica de la EA (Camps *et al.*, 2008; Douchamps y Mathis, 2017; Wang, Wang y Chen, 2016). Lastimosamente, a pesar del elevado potencial como medicamentos anti-Alzheimer, la mayoría de los híbridos moleculares suelen violar alguna de las 5 reglas de Lipinski, presentando una baja penetración en el SNC (Girek y Szymański, 2019). De esta manera, la búsqueda de nuevos híbridos moleculares que sean capaces de detener el progreso de la enfermedad sigue en proceso de investigación.

2. Planteamiento del problema

El mal de Alzheimer es una de las enfermedades neurodegenerativas más complejas que existen en la actualidad, siendo la forma más común de demencia en personas de edad avanzada (National Institute of Aging [NIA], 2021). Esta enfermedad afecta el pensamiento, la memoria, la orientación, entre otras facultades del paciente, impidiendo que la persona afectada sea capaz de realizar actividades comunes en su vida diaria (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2020). Según la OMS (2020), la demencia afecta a nivel mundial a unos 50 millones de personas, de los cuales el 60 % provienen de países en vías de desarrollo (OMS, 2020). En el mundo cerca de 10 millones de nuevos casos son reportados cada año y se prevé que a nivel mundial el número de personas con demencia alcanzará los 82 millones en el año 2030 y 152 millones en el 2050 (OMS, 2020). En el caso particular de Colombia, el Ministerio de Salud (MinSalud) reportó que en el periodo comprendido entre los años 2009-2015 se presentaron en el país un total de 252.577 nuevos casos (MinSalud, 2017).

Desde que la EA fue descubierta, la hipótesis colinérgica fue la primera teoría aceptada para explicar dicha patología y a partir de ella se desarrollaron fármacos con el propósito de tratar esta enfermedad. Algunos de los medicamentos que se pueden encontrar actualmente en el mercado son el donepezilo (Aricept®), la rivastigmina (Exelon®) y la galantamina (Razadyne®), entre otros. Estos medicamentos logran proporcionar alivio sintomático y han demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con EA leve a moderada, pero no logran detener el progreso de la enfermedad en pacientes con nivel avanzado (Decker, 2017; Craig, Hong y McDonald, 2011).

Teniendo en cuenta el panorama anterior, la síntesis de moléculas híbridas surge como una propuesta en la búsqueda de nuevos medicamentos con un efecto inhibitorio mayor, esto mediante la formación de compuestos "multifuncionales" que están conformados por subunidades farmacóforicas con reconocidas bioactivides (Decker, 2017). En el caso de la EA, estudios apuntan a que las enzimas AChE y BChE poseen subdominios con regiones activas, donde los heterociclos 1,2,3-triazol, tetrahidroquinolina y el grupo acilo, se anclan formando enlaces de interacción π-π entre los aminoácidos presentes en el sitio activo de la enzima (Rastegari *et al.*, 2019; Rodríguez *et al.*, 2020; Brus *et al.*, 2014).

En este sentido, este trabajo de investigación planteó la síntesis y evaluación de nuevos híbridos moleculares 4-formamido tetrahidroquinolinas ancladas al núcleo heterocíclico 1,2,3-triazol sobre las enzimas AChE y BChE. La síntesis de los compuestos de interés se llevó a cabo vía la reacción de Povarov catiónica de tres componentes catalizada por ácido, dado que dicha reacción ofrece gran versatilidad y eficiencia, la cual ha sido objeto de estudio del grupo de investigación CODEIM durante años (Rodríguez *et al.*, 2016, Rodríguez *et al.*, 2019, Rodríguez *et al.*, 2020, Bernal *et al.*, 2020). Ya que los procesos de síntesis, elucidación estructural y estudios biológicos representan un aporte relevante en la investigación de nuevos agentes biológicamente activos contra la EA, se pretendía dar respuesta a las siguientes preguntas de investigación: ¿será posible sintetizar de forma eficiente y empleando metodologías sintéticas clásicas una nueva familia de compuestos híbridos 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol? ¿Mostrarán dichos compuestos actividad inhibitoria relevante frente las enzimas AChE y BChE?

3. Justificación

Uno de los propósitos de la Química Orgánica es la síntesis de compuestos con una cualidad farmacéutica que contribuyan a mejorar la calidad de vida de las personas, en especial la de los individuos de edad avanzada, los cuales presentan una alta probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares y/o neurodegenerativas, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer (Gwyther, 1998). La esperanza de vida media del ser humano ha sido prolongada a lo largo de los años por la acción de diversos factores, como la potabilización del agua, la buena alimentación y el desarrollo e implementación de fármacos, vacunas y antibióticos (Kirkwood, 2017). Esto indica que, a medida que pasen las generaciones, la esperanza de vida se prolongará cada vez más, con lo cual se incrementa la probabilidad de que una mayor cantidad de personas puedan presentar enfermedades neurodegenerativas. Por lo tanto, se hace indispensable la búsqueda, producción y evaluación biológica de nuevos agentes bioactivos que permitan hacer frente a dichas enfermedades, incluida la enfermedad de Alzheimer. De esta manera, la fuente primaria para acceder a compuestos bioactivos, sin lugar a dudas, son los sistemas heterocíclicos, los cuales son el conjunto de estructuras más relevantes en la química farmacéutica debido a sus propiedades biológicas (Muthukrishnan, Sridharan y Menéndez, 2019). Por esta razón, este trabajo se enfocó en la síntesis y evaluación de nuevos híbridos moleculares derivados del núcleo tetrahidroquinolínico, con verificada actividad inhibitoria hacia las enzimas colinesterasas (AChE y BChE) como blanco terapéutico para el tratamiento de la EA.

Uno de los medicamentos utilizados para tratar la EA es la Tacrina. Este compuesto es un derivado aza-heterocíclico que se distingue por contener como núcleo farmacofórico el anillo

quinolínico (Camps *et al*, 2000; Davis y Powchick, 1995). Debido a esta característica, sus derivados parcialmente reducidos, tetrahidroquinolinas, se vuelven particularmente interesantes cuando se combinan con los heterociclos como el isoxazol e isoxazolina, así como con derivados de los 1,2,3-triazoles, convirtiéndose en bloques moleculares capaces de establecer enlaces de interacción (π-π) con los aminoácidos ubicados en el sitio aniónico de las AChE y BChE. Algunos estudios sobre ensayos enzimáticos encontraron que el 1,2,3-triazol interactúa cerca de la zona media de la garganta de la enzima con el residuo aminoacídico triptófano 278 (Trp278) (Rastegari *et al.* 2019) y el fragmento tetrahidroquinolínico se enlaza al fondo de la garganta cercano al sitio activo, con los residuos triptófano 84 (Trp84), tirosina 130 (Tyr130) y la fenilalanina 330 y 331 (Phe330 y Phe331) (Rodríguez *et al.*, 2020). Estas interacciones y los resultados de inhibición enzimática asociados a derivados tetrahidroquinolínicos y triazólicos son antecedentes promisorios que invitan a la continuidad de la investigación en híbridos de tetrahidroquinolina que tengan un potencial efecto positivo en el tratamiento del trastorno neurodegenerativo, por lo que este proyecto será un aporte en la generación de nuevo material de investigación para posteriores estudios biológicos, que a su vez contribuirán a la obtención de más conocimiento en el área de la química farmacéutica enfocada a la EA.

4. Objetivos

4.1. Objetivo General

Sintetizar nuevos híbridos moleculares 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol con potencial inhibitorio de las enzimas colinesterasas (AChE y BChE), involucrando la reacción de Povarov catiónica.

4.2. Objetivos Específicos

✓ Obtener las *N*-propargilanilinas precursoras, empleando diferentes anilinas *p*-sustituidas pre-seleccionadas y bromuro de propargilo, mediante una reacción típica de sustitución nucleofílica.

✓ Sintetizar las respectivas tetrahidroquinolinas a partir de distintas *N*-propargilanilinas, formaldehído y *N*-vinil formamida, vía reacción de Povarov catiónica.

✓ Obtener por medio de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar los híbridos moleculares 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol polisustituidos.

✓ Caracterizar estructuralmente por métodos instrumentales como infrarrojo (IR), espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear (unidimensional y bidimensional) cada uno de los nuevos compuestos obtenidos.

✓ Evaluar la actividad inhibidora *in vitro* frente a las enzimas colinesterasas (AChE y BChE) de la nueva serie de híbridos moleculares propuestos.

5. Sección experimental

Los reactivos y catalizadores empleados durante la síntesis fueron adquiridos a través de las compañías Aldrich® y Merck®; estos fueron usados directamente sin previa purificación. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los productos fueron destilados y secados previamente a su uso. El progreso de las reacciones, junto con el análisis preliminar de la pureza de los compuestos finales, se realizó mediante cromatografía de capa fina (CCF) con placas cromatográficas de sílica gel PF_{254} en hojas de aluminio marca Merck®. Cada placa fue revelada mediante el uso de una cámara UV marca Spectroline Model CM-10 con longitudes de onda (λ) de 366 nm y 254 nm. La purificación de los compuestos obtenidos se llevó a cabo a través de cromatografía en columna (CC) utilizando gel de sílice (60-120 mesh) como fase estacionaria, y mezclas de acetato de etilo/éter de petróleo como fase móvil, según la naturaleza del compuesto.

La elucidación molecular de los compuestos sintetizados se hizo mediante métodos instrumentales (IR, ESI-MS, RMN). Los espectros infrarrojo (IR) fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro FT-IR Bruker Alpha, con láser de diodo y módulo de Reflectancia Total Atenuada (ATR), con un rango de registro de: 3500-600 cm^{-1} (36 scans, 4 cm^{-1}). Cada espectro fue visualizado en el software OPUS y extraído para ser analizados mediante el programa Origin 9.0. Las señales vibracionales están expresadas en función de las siguientes abreviaturas: tensión (ν) y flexión (γ).

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas amaZon™ X Bruker Daltonis, con nebulización por electrospray (ESI) y equipado con un analizador de Trampa Iónica

(IT). La adquisición de los espectros de masas se realizó mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en isopropanol, modo *full scan* positivo) a una temperatura de 300 °C y 4500 V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador (flujo de 8 L/min y una presión de 30 psi).

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^{1}H, ^{13}C y bidimensionales (2D-COSY, NOESY, HSQC y HMBC) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance-400 (400 MHz), empleando como disolvente y referencia de escala cloroformo deuterado ($CDCl_3$, 99.8 % Merck®). Los valores de desplazamiento químico (δ) y las constantes de acoplamiento (^{n}J) se expresan en ppm y Hz, respectivamente. La multiplicidad de las señales está expresada en función de las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (s.a.) singlete ancho, (d) doblete, (dd) doblete de dobletes y (m) multiplete.

Los puntos de fusión de los productos fueron determinados en un fusiómetro SMP10 BioCote® (precisión ± 1,0 °C), los valores no fueron corregidos y se reportaron como el promedio de dos mediciones.

Una vez analizados los compuestos obtenidos, se reservaron 2 mg de muestra para la realización de los ensayos de inhibición *in vitro* sobre las enzimas AChE y BChE, llevadas a cabo por el Laboratorio de Síntesis Orgánica y Actividad Biológica (IQRN), Chile, bajo la dirección de la profesora Margarita Gutiérrez.

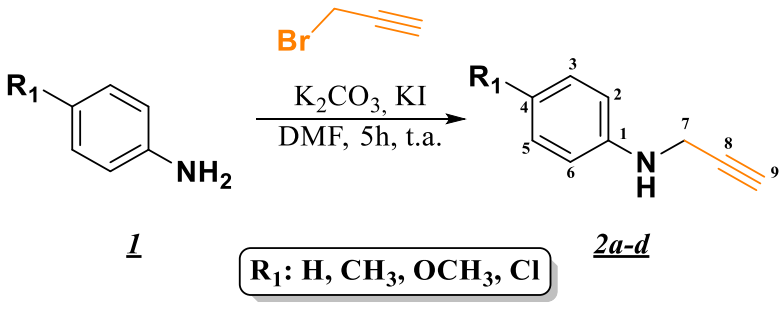
5.1. Obtención de las *N*-propargil anilinas (***2a-d***), vía aminación halogenuros de propargilo

En esta etapa inicial, las *N*-propargil anilinas (***2a-d***) fueron sintetizadas siguiendo la metodología descrita para una sustitución nucleofílica clásica (Dubrovskiy *et al.*, 2014) (Esquema

16). La *N*-propargilación se realizó en un balón, donde se adicionó la correspondiente anilina *p*-sustituida (***1a-d***) (1.3 mmol), yoduro de potasio (0.3 mmol) y carbonato de potasio anhidro (2 mmol) en 10 mL de dimetilformamida (DMF). Después de 10 minutos en agitación constante a temperatura ambiente el balón reactante se colocó en un baño de hielo a 0 °C durante 15 minutos. Posteriormente, con ayuda de un embudo de adición, se agregó gota a gota el bromuro de propargilo (1 mmol) disuelto en 5 mL de DMF. Al finalizar la adición del bromuro, la mezcla se mantuvo a 0 °C alrededor de 20 minutos. La reacción permaneció en agitación a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 5 horas, llevando control por cromatografía en capa fina (CCF). La mezcla de reacción fue tratada con agua y con acetato de etilo (3 x 50 mL), donde a la solución de fase orgánica se le añadió sulfato de sodio anhídrido y se filtró mediante una pre-columna con sílica gel. Por último, la solución se concentró al vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (CC) (sílica gel; éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener las *N*-propargilanilinas puras con un rendimiento mayor al 40%.

Esquema 16

Reacción general para la N-propargilación entre anilinas p-substituidas y bromuro de propargilo.



5.1.1. N-Propargilanilina (2a)

Empleando 1.50 g (16.11 mmol) de anilina ***1a***, 1.34 mL (12.39 mmol) de bromuro de propargilo, 3.42 g (24.78 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0.62 g (3.72 mmol) de yoduro de potasio (KI), disuelto en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.71 g (5.41 mmol) del compuesto ***2a***. Aceite amarillo. **Rto**. 44 %. **IR** (cm^{-1}): 3400ν (N-H), 3289ν (C≡C-H), 3054ν (Csp^2-H), 2920ν (Csp^3-H), 2114ν (-C≡C), 1922ν (Peineta aromática), 1599γ (N-H), 750γ (C_{Ar}-H) (Marín, 2014; Bernal 2014). **Fórmula molecular**: C_9H_9N (**PM**: 131.18 g/mol).

5.1.2. N-Propargil-4-metilanilina (2b)

Empleando 1.50 g (14.00 mmol) de *p*-toluidina (***1b***), 1.16 mL (10.77 mmol) de bromuro de propargilo, 2.98 g (21.54 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0.54 g (3.23 mmol) de yoduro de potasio (KI), disuelto en 10 mL de DMF, se obtuvieron 1.05 g (7.27 mmol) del compuesto ***2b***. Sólido. **pf.** 47-49 °C [Lit.: 46-47 °C] (Holman, Williamson y Ward, 2005). **Rto**. 67%. **IR** (cm^{-1}): 3396ν (N-H), 3285ν (C≡C-H), 3017ν (Csp^2-H), 2920-2863ν (Csp^3-H), 2111ν (-C≡C), 1615γ (N-H), 804γ (C_{Ar}-H) (Marín, 2014; Bernal 2014). **Fórmula molecular:** $C_{10}H_{11}N$ (**PM**: 145.20 g/mol).

5.1.3. N-Propargil-4-metoxianilina (2c)

Empleando 1.50 g (12.18 mmol) de *p*-anisidina (***1c***), 1.01 mL (9.37 mmol) de bromuro de propargilo, 2.59 g (18.74 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0.47 g (2.81 mmol) de yoduro de potasio (KI), disuelto en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.79 g (4.89 mmol) del compuesto ***2c***. Sólido amarillo opaco. **pf.** 45-46°C [Lit.: 45.6-46.2°C] (Yu *et al.*, 2016). **Rto**. 52%. **IR** (cm^{-1}): 3377ν (N-H), 3281ν (C≡C-H), 2997ν (Csp^2-H), 2935-2834ν (Csp^3-H), 2111ν (-C≡C), 1508γ (N-H), 819γ (C_{Ar}-H) (Marín, 2014; Bernal 2014). **Fórmula molecular:** $C_{10}H_{11}NO$ (**PM**: 161.20 g/mol).

5.1.4. N-Propargil-4-cloroanilina (2d)

Empleando 1.50 g (11.76 mmol) de *p*-cloroanilina (***1d***), 0.97 mL (9.04 mmol) de bromuro de propargilo, 2.50 g (18.09 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0.45 g (2.71 mmol) de yoduro de potasio (KI), disuelto en 10 mL de DMF, se obtuvieron 1.09 g (6.60 mmol) del compuesto ***2d***. Aceite naranja. **Rto**. 73 %. **IR** (cm^{-1}): 3404$_{\nu\,(N\text{-}H)}$, 3293$_{\nu\,(C\equiv C\text{-}H)}$, 3027$_{\nu\,(Csp^2\text{-}H)}$, 2844$_{\nu\,(Csp^3\text{-}H)}$, 2113$_{\nu\,(-C\equiv C)}$, 1599$_{\gamma\,(N\text{-}H)}$, 815$_{\gamma\,(C_{Ar}\text{-}H)}$ (Marín, 2014; Bernal 2014). **Fórmula molecular:** C_9H_8ClN (**PM:** 165.52 g/mol).

5.2. Obtención de los intermediarios tetrahidroquinolínicos (*3a-d*) y triazólicos (*6a-p*)

Con el objetivo de obtener una comprensión más completa de la síntesis de los híbridos moleculares finales, se llevaron a cabo dos rutas sintéticas alternativas para acceder a ellos. Esto permitió la evaluación de los rendimientos, las cualidades físicas, la pureza de los productos resultantes, así como la eficiencia y calidad del proceso de síntesis y purificación.

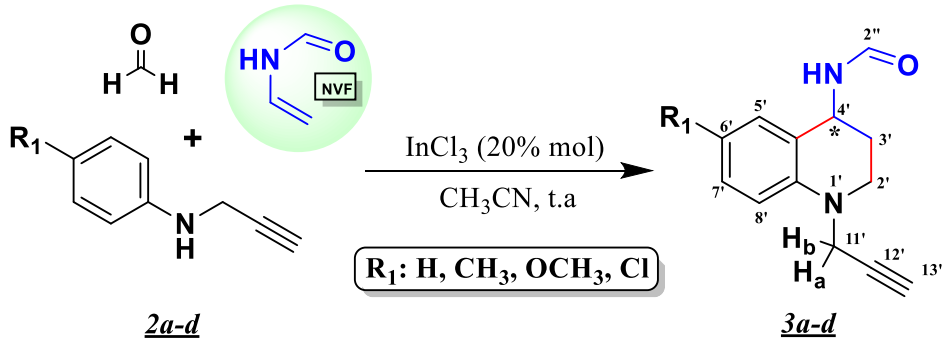
5.2.1. Síntesis de las N-propargil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (3a-d)

Los primeros intermediarios obtenidos fueron las tetrahidroquinolinas, las cuales fueron sintetizados por medio de la reacción de Povarov catiónica, según el protocolo descrito por Rodríguez y colaboradores (2019) (Esquema 17). Como paso inicial, en un balón se adicionó formaldehído (37% en metanol) (2 mmol) junto a la correspondiente *N*-propargil anilina *p*-substituida ***2a-d*** (1 mmol), en 5 mL de acetonitrilo (CH_3CN). La solución se mantuvo con agitación constante, a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 25 minutos. Luego, se agregó tricloruro de indio ($InCl_3$) (20% mol) y nuevamente se mantuvo en agitación constante durante 25 minutos. Por último, se adicionó gota a gota una solución de *N*-vinilformamida (NVF) (1.5 mmol) en 5 mL acetonitrilo (CH_3CN). El crudo de reacción permaneció en agitación durante 4 horas,

llevando control por cromatografía en capa fina (CCF). La mezcla de reacción fue tratada con agua y acetato de etilo (3 x 50 mL), donde a la solución de fase orgánica se le añadió sulfato de sodio anhídrido y se filtró mediante una pre-columna con sílica gel. Por último, fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener los correspondientes *N*-propargil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas ***4a-p***.

Esquema 17

Metodología general para la obtención de las N-propargil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas vía reacción de Povarov catiónica.



5.2.1.1. *N*-Propargil-4-formamido-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (***3a***).

Empleando 1.50 g (11.43 mmol) de *N*-propargil anilina (***2a***), 1.70 mL (22.87 mmol) de formaldehído, 0.52 g (2.29 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 1.23 mL (17.50 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 1.29 g (6.04 mmol) del compuesto ***3a***. Sólido blanco. **pf.** 117-119°C [Lit. 118-120 °C] (Rodríguez *et al.*, 2019). **Rto**. 53 %. **IR** (cm^{-1}): $3258_{\nu\ (N\text{-}H)}$, $3058_{\nu\ (C\equiv C)}$, $2922_{\nu\ (Csp^2\text{-}H)}$, $2865_{\nu\ (Csp^3\text{-}H)}$, $2780_{\nu\ (CO\text{-}H)}$, $2103_{\nu\ (\text{-}C\equiv C)}$,$1661_{\nu\ (C=O)}$, $750_{\gamma\ (CAr\text{-}H)}$, $652_{\gamma\ (Csp\text{-}H)}$. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):** δ 8.10 (s, 1H, 2”-H), 7.18 (dd, *J* = 1.7, 1.3 Hz, 1H, 7’-H), 7.13(dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, 5’-H), 6.75 (m, 1H, 6-’H), 6.72 (m, 1H, 8’-H), 6.07 (d, *J* = 7.7 Hz,

1H, N-H), 5.14 (m, 4'-H), 4.12 (dd, *J* = 18.1, 2.2 Hz, 1H, 11'-H_a), 3.93 (dd, *J* = 18.1, 2.3 Hz, 1H, 11'-H_b), 3.42 – 3.09 (m, 2H, 2'-H), 2.11 (s, 1H, 13'-H), 2.14 – 2.07 (m, 1H, 3'-H). **ESI-EM (m/z, %):** 232 (28), 214 (100), 187 (8), 169 (33), 141 (26). **Fórmula molecular:** $C_{13}H_{14}N_2O$ (**PM:** 214.27 g/mol).

5.2.1.2. *N*-Propargil-4-formamido-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina(***3b***).

Empleando 1.50 g (10.33 mmol) de *N*-propargil *p*-metilanilina (***2b***), 1.54 mL (20.66 mmol) de formaldehído, 0.47 g (2.07 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 1.11 mL (15.50 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 1.50 g (6.57 mmol) del compuesto ***3b***. Sólido blanco. **pf.** 145-147°C [Lit.:134-136 °C] (Rodríguez *et al.*, 2019). **Rto**. 63 %. **IR** (cm^{-1}): $3258_{\nu\,(N-H)}$, $3058_{\nu\,(C\equiv C)}$, $2922_{\nu\,(Csp^2-H)}$, $2865_{\nu\,(Csp^3-H)}$, $2780_{\nu\,(CO-H)}$, $2103_{\nu\,(-C\equiv C)}$,$1661_{\nu\,(C=O)}$, $750_{\gamma\,(CAr-H)}$, $652_{\gamma\,(Csp-H)}$. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):** 8.12 (s, 1H, 2"-H), 7.00 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H, 7'-H), 6.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 5'-H), 6.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 8'-H), 6.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, N-H), 5.12 (m, 4'-H), 4.11 (dd, *J* = 18.2, 2.2 Hz, 1H, 11'-H_a), 3.90 (dd, *J* = 18.1, 2.1 Hz, 1H, 11'-H_b), 3.29 – 3.14 (m, 2H, 2'-H), 2.22 (s, 3H, R_1-CH_3), 2.15 – 1.95 (m, 2H, 3'-H y 13'-H). **ESI-EM (m/z, %):** 250(7), 229 (20), 228 (100), 183 (70). **Fórmula molecular:** $C_{14}H_{16}N_2O$ (**PM:** 228.30 g/mol). **DRX: Temperatura:** 293 K. **Tipo de radiación:** Cu*K*α. **Sistema cristalino:** Monoclínico**. Grupo espacial:** $P2_1$ (N_o. 4). **Dimensiones: *a*=** 6.5696(1) Å, ***b*=** 9.3977(2) Å, ***c*=** 10.2929(2) Å, ***α*=** 90°, ***β*=** 101.730(2)°, ***ɤ*=** 90°. **Volumen (V):** 622.20(2) $Å^3$. ***Z*:** 2.

5.2.1.3. *N*-Propargil-4-formamido-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (***3c***).

Empleando 1.50 g (9.31 mmol) de *N*-propargil *p*-metoxianilina (***2c***), 1.39 mL (18.61 mmol) de formaldehído, 0.42 g (1.86 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 1.00 mL (13.96 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 1.50 g (6.14 mmol) del compuesto ***3c***. sólido

blanco. **pf.** 138-140°C [Lit.:110-112°C] (Rodríguez *et al.*, 2019). **Rto**. 66 %. **IR (cm^{-1}):** 3262$_{\nu\ (N-H)}$, 3223$_{\nu\ (C\equiv C-H)}$, 3062$_{\nu\ (Csp^2-H)}$, 2948$_{\nu\ (Csp^3-H)}$, 2886$_{\nu\ (Csp^3-H,\ OCH_3)}$, 2833$_{\nu\ (CO-H)}$, 2093$_{\nu\ (-C\equiv C)}$, 1645$_{\nu\ (C=O)}$, 1491$_{\gamma\ (N-H)}$. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):** δ 8.14 (s, 1H, 2”-H), 6.79 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H, 7’-H), 6.73 (d, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 2H, 5’-H), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 8’-H), 6.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, N-H), 5.14 (m, 4’-H), 4.08 (dd, *J* = 18.2, 2.3 Hz, 1H, 11’-H_a), 3.89 (dd, *J* = 18.1, 2.4 Hz, 1H, 11’-H_b), 3.71 (s, 3H, R_1-OCH_3), 3.19 (dd, *J* = 7.2, 4.5 Hz, 2H, 2’-H), 2.18 – 2.02 (m, 3H, 3’-H y 13’-H). **^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):** 160.23 (2”-C), 152.40 (6’-C), 138.98 (8a’-C), 123.90 (4a’-C), 115.28 (7’-C), 114.62 (5’-C), 114.59 (8’-H), 79.21 (12’-C), 72.33 (13’-C), 55.79 (R_1-OCH_3), 45.69 (11’-C), 44.90 (2’-C), 41.31 (4’-C), 29.03 (3’-C). **ESI-EM (m/z, %):** 245 (20), 244 (100), 199 (58). **Fórmula molecular:** $C_{14}H_{16}N_2O_2$ (**PM:** 244.29 g/mol). **DRX: Temperatura:** 293 K. **Tipo de radiación:** Cu*K*α. **Sistema cristalino:** Ortorrómbico. **Grupo espacial:** $P2_1P2_1P2_1$ (N_o. 19). **Dimensiones:** ***a*=** 4.7653(1) Å**,** ***b*=** 13.8345(4) Å**,** ***c*=** 19.7366(4) Å, ***α*=*β*=*ɤ*=** 90°. **Volumen (V):** 1301.15(5) Å^3. ***Z*:** 4.

5.2.1.4. *N*-Propargil-6-cloro-4-formamido-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (***3d***).

Empleando 1.50 g (9.06 mmol) de *p*-cloroanilina (***2d***), 1.35 mL (18.11 mmol) de formaldehído, 0.41 g (1.81 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.97 mL (13.59 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 1.49 g (5.98 mmol) del compuesto ***3d***. sólido blanco. **pf.** 163-165 °C [Lit.:158-160°C] (Rodríguez *et al.*, 2019). **Rto**. 28 %. **IR** (cm^{-1}): 3244$_{\nu\ (N-H)}$, 3050$_{\nu\ (Csp^2-H)}$, 2927-2886$_{\nu\ (Csp^3-H)}$, 2774$_{\nu\ (CO-H)}$, 2100$_{\nu\ (-C\equiv C)}$, 1648$_{\nu\ (C=O)}$, 1492$_{\gamma\ (N-H)}$. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):** 8.21 (s, 1H, 2”-H), 7.18 – 7.10 (m, 2H, 7’, 5’-H), 6.69 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 8’-H), 5.85 – 5.80 (s.a, 1H, N-H), 5.17 (m, 4’-H), 4.09 (dd, *J* = 18.2, 2.4 Hz, 1H, 11’-H_a), 3.94 (dd, *J* = 18.1, 2.3 Hz, 1H, 11’-H_b), 3.31 – 3.23 (m, 2H, 2’-H), 2.20 – 2.00 (m, 3H, 3’-H y 13’-H). **ESI-**

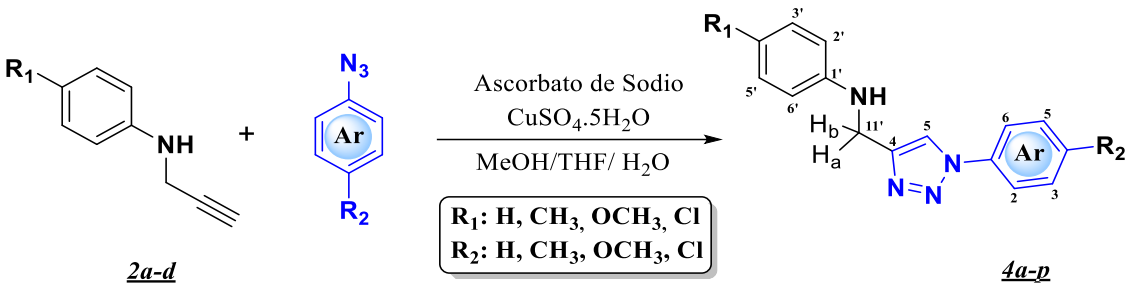
EM (m/z, %): 278 (24), 250 (37), 248 (98), 203 (78), 168 (12). **Fórmula molecular:** $C_{13}H_{13}ClN_2O$ (**PM:** 248.71 g/mol).

5.2.2. Síntesis de las 1H-1,2,3-triazoles

Los segundos intermediarios triazólicos, se sintetizaron a partir de las *N*-propargil anilinas ***2a-d*** previamente purificadas (Acelas, Kouznetsov y Romero, 2019). Este proceso se logró a través de una reacción tipo CuAAC, la cual implica una cicloadición 1,3-dipolar, con las aril azidas preformadas (Esquema 18). Como punto de partida para la síntesis de los 1,2,3-triazoles 1,4-disubstituidos, se disolvieron las respectivas las respectivas *N*-propargil anilinas ***2a-d*** (1.2 mmol) y las arilazidas seleccionadas (1 mmol) en una mezcla de 10 mL de THF/MeOH/H_2O (5:3:3). Posteriormente, la solución se mantuvo con agitación constante hasta alcanzar homogeneidad, momento en el cual se adicionó ascorbato de sodio (25% mol). Quince minutos después, se incorporó sulfato de cobre (8% mol). El crudo de reacción permaneció en agitación durante 4 horas, llevando control por cromatografía en capa fina (CCF). Al concluir la reacción, la mezcla se diluyó en agua (50 mL) y fue tratada con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se separó y se le añadió sulfato de sodio anhídrido, y se filtró mediante una pre-columna con sílica gel. Por último, fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener los correspondientes 1,2,3-triazoles ***4a-p***.

Esquema 18

*Obtención los 1,2,3-triazol-1,4-disubstituido **4a-p** mediante la CuAAC*



2a-d *4a-p*

5.2.2.1. 4-(((Fenil)amino)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4a*).

Empleando 0.40 g (3.02 mmol) del compuesto *2a*, 0.30 g (2.52 mmol) de arilazida, 0.13 g (0.50 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.29 g (1.15 mmol) del compuesto ***4a***. Sólido blanco. **pf**. 148-151 °C [Lit.:102-104°C] (Rao *et al*., 2014). **Rto.** 46 %. IR (cm^{-1}): 3334 ν (N-H), 3143 ν (Csp^2-H, triazol), 3032 ν (Csp^2-H, aromático), 1597γ (N-H flexión). ESI-MS (m/z, %): 250 (100). Fórmula molecular: $C_{15}H_{14}N_4$ (PM: 250.30 g/mol).

5.2.2.2. 4-(((Fenil)amino)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4b*).

Empleando 0.35 g (2.70 mmol) del compuesto ***2a***, 0.30 g (2.25 mmol) de arilazida, 0.11 g (0.56 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.18 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.16 g (0.59 mmol) del compuesto ***4b***. Sólido blanco. **pf.** 173-174 °C. **Rto**. 26 %. **IR** (cm^{-1}): 3334 ν (N-H), 3143 ν (Csp^2-H, triazol), 3032 ν (Csp^2-H, aromático), 1597γ (N-H flexión). **ESI-MS (m/z, %):** 264 (100). **Fórmula molecular:** $C_{16}H_{16}N_4$ (**PM:** 264.33 g/mol).

5.2.2.3. 4-(((Fenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4c*).

Empleando 0.32 g (2.42 mmol) del compuesto ***2a***, 0.30 g (2.01 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.50 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.48 g (1.70 mmol) del compuesto ***4c***. Sólido blanco. **pf.** 157-160 °C. **Rto**. 84 %. **IR** (cm^{-1}): 3325 ν (N-H), 3137 ν (Csp^2-H, triazol), 3027 ν (Csp^2-H, aromático), 2962-2905 ν (Csp^3-H, OCH_3), 2848 ν (Csp^3-H, OCH_3), 1484 γ (N-H

flexión). **ESI-EM (m/z, %):** 280 (100), 281 (21). **Fórmula molecular:** $C_{16}H_{16}N_4O$ (**PM:** 280.32 g/mol).

5.2.2.4. 4-(((Fenil)amino)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4d*).

Empleando 0.31 g (2.38 mmol) del compuesto ***2a***, 0.30 g (1.98 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.50 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.42 g (1.46 mmol) del compuesto ***4d***. Sólido blanco. **pf.** 163-165 °C [Lit.:126-128°C] (Rao *et al*., 2014). **Rto**. 74 %. **IR** (cm^{-1}): 3334 ν (N-H), 3137 ν (Csp^2-H, triazol), 3098 ν (Csp^2-H, aromático), 3071 ν (Csp^2-H, aromático), 3017 ν (Csp^2-H, aromático), 2939-2855 ν (Csp^3-H), 1587 γ (N-H flexión). **ESI-MS (m/z, %):** 284 (100), 286 (30), 285 (22), 264 (24). **Fórmula molecular:** $C_{15}H_{13}N_4$ (**PM:** 284.74 g/mol).

5.2.2.5. 4-(((4-Metilfenil)amino)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4e*).

Empleando 0.44 g (3.02 mmol) del compuesto ***2b***, 0.30 g (2.52 mmol) de arilazida, 0.13 g (0.63 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.32 g (1.21 mmol) del compuesto ***4e***. Sólido blanco. **pf.** 144-147 °C. **Rto**. 48 %. **IR** (cm^{-1}): 3314 ν (N-H), 3135 ν (Csp^2-H, triazol), 3104-3021 ν (Csp^2-H, aromático), 2904 ν (Csp^3-H), 2842 ν (Csp^3-H), 1525 γ (N-H flexión). **ESI-MS (m/z, %):** 264 (100). **Fórmula molecular:** $C_{16}H_{16}N_4$ (**PM:** 264.33 g/mol).

5.2.2.6. 4-(((4-Metilfenil)amino)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4f*).

Empleando 0.39 g (2.70 mmol) del compuesto ***2b***, .0.30 g (2.52 mmol) de arilazida, 0.11 g (0.56 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.27 g (0.98 mmol) del compuesto ***4f***. Sólido blanco. **pf.** 180-181 °C. **Rto**. 43 %. **IR** (cm^{-1}): 3314 ν (N-H), 3142 ν (Csp^2-H, triazol), 3065 ν (Csp^2-H, aromático), 3014 ν (Csp^2-H, aromático), 2906 ν (Csp^3-H), 2853 ν (Csp^3-H), 1505 γ (N-H flexión). **ESI-MS (m/z, %):** 278 (100), 279 (9). **Fórmula molecular:** $C_{17}H_{18}N_4$ (**PM:** 278.35 g/mol).

5.2.2.7. 4-(((4-Metilfenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4q*).

Empleando 0.35 g (2.41 mmol) del compuesto ***2b***, 0.30 g (2.01 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.50 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.41 g (1.39 mmol) del compuesto ***4q***. Sólido blanco. **pf.** 150-153 °C. **Rto**. 69 %. **IR** (cm^{-1}): 3316$_{\nu\ (N\text{-}H)}$, 3137 $_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ triazol)}$, 3102$_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ aromático)}$, 2908$_{\nu\ (Csp^3\text{-}H)}$, 1500$_{\gamma\ (N\text{-}H\ flexión)}$. **ESI-MS (m/z, %):** 294 (100), 295 (9). **Fórmula molecular**: $C_{17}H_{18}N_4O$. (**PM:** 294.35 g/mol).

5.2.2.8. 4-(((4-Metilfenil)amino)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4h*).

Empleando 0.34 g (2.34 mmol) del compuesto ***2b***, 0.30 g (1.95 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.49 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.46 g (1.54 mmol) del compuesto ***4h***. Sólido blanco. **pf.** 145-148 °C. **Rto**. 79 %. **IR** (cm^{-1}): 3314$_{\nu\ (N\text{-}H)}$, 3133$_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ triazol)}$, 3106$_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ aromático)}$, 2904-2851$_{\nu\ (Csp^3\text{-}H)}$, 1519$_{\gamma\ (N\text{-}H\ flexión)}$. **ESI-MS (m/z, %):** 298(100), 300 (36), 299 (21). **Fórmula molecular:** $C_{16}H_{15}ClN_4$ (**PM:** 298.77 g/mol).

5.2.2.9. 4-(((4-Metoxifenil)amino)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4i*).

Empleando 0.49 g (3.02 mmol) del compuesto ***2c***, 0.30 g (2.52 mmol) de arilazida, 0.13 g (0.63 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.39 g (1.40 mmol) del compuesto ***4i***. Sólido blanco. **pf.** 131-134 °C. **Rto**. 56 %. **IR** (cm^{-1}): 3343$_{\nu\ (N\text{-}H)}$, 3137$_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ triazol)}$, 3106$_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ aromático)}$, 2993-2945$_{\nu\ (Csp^3\text{-}H)}$, 2828$_{\nu\ (Csp^3\text{-}H,\ OCH_3)}$, 1512$_{\gamma\ (N\text{-}H\ flexión)}$. **ESI-EM (m/z, %):** 280 (100). **Fórmula molecular:** $C_{16}H_{16}N_4O$ (**PM:** 280.32 g/mol).

5.2.2.10. 4-(((4-Metoxifenil)amino)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4j*).

Empleando 0.44 g (2.70 mmol) del compuesto ***2c***, 0.30 g (2.25 mmol) de arilazida, 0.11 g (0.56 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.18 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.41 g (1.40 mmol) del compuesto ***4j***. Sólido blanco. **pf.** 163-165 °C. **Rto**. 63 %. **IR** (cm^{-1}): 3314$_{\nu\ (N\text{-}H)}$,

3143$\nu_{(Csp^2\text{-H, triazol})}$, 3106$\nu_{(Csp^2\text{-H, aromático})}$, 2993-2945$\nu_{(Csp^3\text{-H})}$, 2832$\nu_{(Csp^3\text{-H, OCH}_3)}$, 1512$\gamma_{(\text{N-H flexión})}$. **ESI-MS (m/z, %):** 294 (100), 295 (11). **Fórmula molecular:** $C_{17}H_{18}N_4O$ (**PM:** 294.35 g/mol).

5.2.2.11. 4-(((4-Metoxifenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4k*).

Empleando 0.39 g (2.41 mmol) del compuesto ***2c***, .0.30 g (2.01 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.50 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.37 g (1.20 mmol) del compuesto ***4k***. Sólido blanco. **pf.** 168-170 °C. **Rto**. 60 %. **IR** (cm^{-1}): 3332$\nu_{(\text{N-H})}$, 3135$\nu_{(Csp^2\text{-H, triazol})}$, 3007$\nu_{(Csp^2\text{-H, aromático})}$, 2941-2879$\nu_{(Csp^3\text{-H})}$, 2836 $\nu_{(Csp^3\text{-H})}$, 1500$\gamma_{(\text{N-H flexión})}$. ^{1}H RMN: δ 7.78 (s, 1H, 5-H), 7.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 2, 6-H_{Ar}), 7.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 3, 5-H_{Ar}), 6.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2, 6-H), 6.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 3,5-H), 4.52 – 4.46 (s.a., m, 2H, 11'-H), 3.85 (s, 3H, R_2-OCH_3), 3.74 (s, 3H, R_1-OCH_3). **ESI-MS (m/z, %):** 310 (100). **Fórmula molecular:** $C_{17}H_{18}N_4O_2$ (**PM:** 310.35 g/mol).

5.2.2.12. 4-(((4-Metoxifenil)amino)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4l*).

Empleando 0.38 g (2.34 mmol) del compuesto ***2c***, 0.30 g (1.95 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.49 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.45 g (1.43 mmol) del compuesto ***4l***. Sólido blanco. **pf.** 167-169 °C. **Rto**. 73 %. **IR** (cm^{-1}): 3343$\nu_{(\text{N-H})}$, 3100$\nu_{(Csp^2\text{-H, triazol})}$, 3038$\nu_{(Csp^2\text{-H, aromático})}$, 3038$\nu_{(Csp^2\text{-H, aromático})}$, 2942-2927$\nu_{(Csp^3\text{-H})}$, 1512$\gamma_{(\text{N-H flexión})}$. **ESI-MS (m/z, %):** 314(100), 316 (33). **Fórmula molecular:** $C_{16}H_{15}ClN_4O$ (**PM:** 314.77 g/mol).

5.2.2.13. 4-(((4-Clorofenil)amino)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4m*).

Empleando 0.49 g (3.02 mmol) del compuesto ***2d***, 0.30 g (2.52 mmol) de arilazida, 0.13 g (0.63 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.47 g (1.63 mmol) del compuesto ***4m***. Sólido blanco. **pf.** 182-184 °C. **Rto**. 65 %. **IR** (cm^{-1}): 3343$\nu_{(\text{N-H})}$,

3137$_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ triazol)}$, 1595$_{\gamma\ (N\text{-}H\ flexión)}$. **ESI-MS (m/z, %):** 284(100), 286 (35). **Fórmula molecular:** $C_{15}H_{13}ClN_4O$ (**PM:** 284.74 g/mol).

5.2.2.14. 4-(((4-Clorofenil)amino)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4n*).

Empleando 0.44 g (2.70 mmol) del compuesto ***2d***, 0.30 g (2.25 mmol) de arilazida, 0.11 g (0.56 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.18 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.41 g (1.36 mmol) del compuesto ***4n***. Sólido blanco. **pf.** 191-194 °C. **Rto**. 60 %. **IR** (cm^{-1}): 3299$_{\nu\ (N\text{-}H)}$, 3139$_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ triazol)}$, 3073-3065$_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ aromático)}$, 2914-2846$_{\nu\ (Csp^3\text{-}H)}$, 1510$_{\gamma\ (N\text{-}H\ flexión)}$. **ESI-MS (m/z, %):** 298(100), 300 (33). **Fórmula molecular:** $C_{16}H_{15}ClN_4$ (**PM:** 298.77 g/mol).

5.2.2.15. 4-(((4-Clorofenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4o*).

Empleando 0.39 g (2.41 mmol) del compuesto ***2d***, 0.30 g (2.01 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.50 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.48 g (1.51 mmol) del compuesto ***4o***. Sólido blanco. **pf.** 189-190°C. **Rto**. 75.07 %. **IR** (cm^{-1}): 3301$_{\nu\ (N\text{-}H)}$, 3141$_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ triazol)}$, 3077-3013$_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ aromático)}$, 2962-2898$_{\nu\ (Csp^3\text{-}H)}$, 2834$_{\nu\ (Csp^3\text{-}H)}$, 1508$_{\gamma\ (N\text{-}H\ flexión)}$. **ESI-MS (m/z, %):**314 (100), 316 (33). **Fórmula molecular:** $C_{16}H_{15}ClN_4O$ (**PM:** 314.77 g/mol).

5.2.2.16. 4-(((4-Clorofenil)amino)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol (*4p*).

Empleando 0.38 g (2.34 mmol) del compuesto ***2d***, 0.30 g (1.95 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.49 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.33 g (1.04 mmol) del compuesto ***4p***. Sólido blanco. **pf.** 162-164 °C. **Rto**. 53 %. **IR** (cm^{-1}): 3287$_{\nu\ (N\text{-}H)}$, 3141$_{\nu\ (Csp^2\text{-}H,\ triazol)}$, 1484$_{\gamma\ (N\text{-}H\ flexión)}$. **ESI-MS (m/z, %):**318 (100), 320 (66), 319 (21), 321 (14). **Fórmula molecular:** $C_{15}H_{12}Cl_2N_4$ (**PM:** 319.19 g/mol).

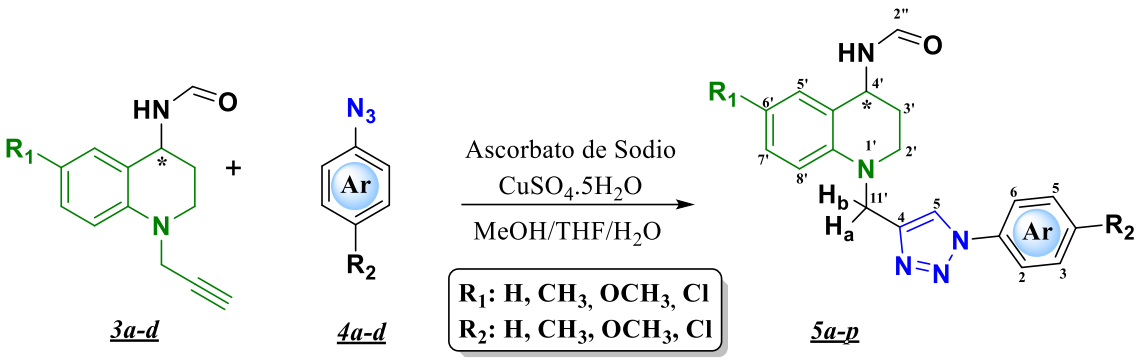
5.3. Síntesis de los híbridos 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol

La síntesis de los híbridos de 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol involucró dos protocolos distintos. En el primer enfoque, se empleó una cicloadición dipolar catalizada, descrito por Acelas, Kouznetsov y Romero (2019), para acceder al heterociclo 1,2,3-triazol (Esquema 19) (Acelas, Kouznetsov y Romero, 2019). Por otro lado, el segundo método se basó en una reacción de Povarov catiónica, descrito por Rodríguez y colaboradores 2019, para la formación del núcleo tetrahidroquinolínico (Esquema 20).

De forma similar a como se realizó la síntesis de los triazoles, se sintetizaron los híbridos ***5a-p*** a partir de las *N*-propargil tetrahidroquinolinas ***3a-d***, a través de una reacción tipo CuAAC, la cual implica una cicloadición 1,3-dipolar, con las aril azidas preformadas. Como punto de partida para la síntesis se disolvieron las respectivas las respectivas *N*-propargil tetrahidroquinolinas ***3a-d*** (1.2 mmol) y las arilazidas seleccionadas (1 mmol) en una mezcla de 10 mL de tetrahidrofurano/metanol/agua (5:3:3) (THF/MeOH/H_2O). Posteriormente, la solución se mantuvo con agitación constante hasta alcanzar homogeneidad, momento en el cual se adicionó ascorbato de sodio (25% mol). Quince minutos después, se incorporó sulfato de cobre (8% mol). El crudo de reacción permaneció en agitación durante 4 horas, llevando control por cromatografía en capa fina (CCF). Al concluir la reacción, la mezcla se diluyó en agua (50 mL) y fue tratada con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se separó y se le añadió sulfato de sodio anhídrido, y se filtró mediante una pre-columna con sílica gel. Por último, fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener los correspondientes híbridos THQ/ 1,2,3-triazol ***5a-p***.

Esquema 19

Síntesis de híbridos 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol 5a-p vía cicloadición 1,3-dipolar

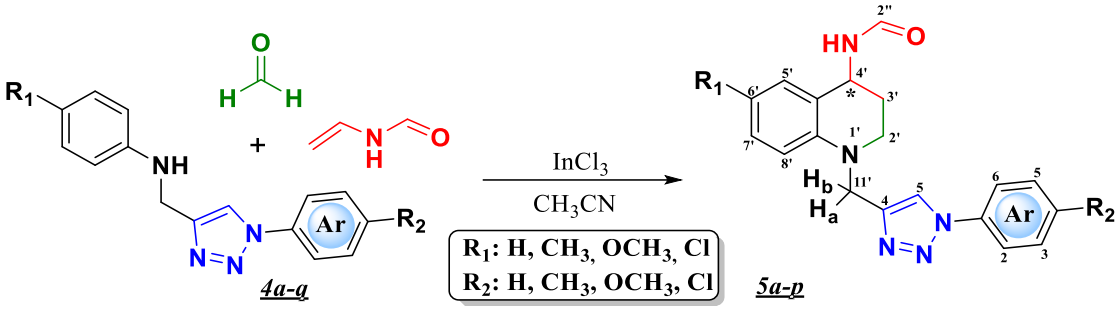


3a-d ***4a-d*** ***5a-p***

Por otro lado, en la Ruta B, la reacción de Povarov catiónica (Esquema 20) se llevó a cabo en un balón, donde se adicionó formaldehído (37% en metanol) (2 mmol) junto a la correspondiente 1,2,3-triazol ***4a-d*** (1mmol), en 5 mL de acetonitrilo (CH_3CN). La solución se mantuvo con agitación constante, a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 25 minutos. Luego, se agregó tricloruro de indio ($InCl_3$) (20% mol) y nuevamente se mantuvo en agitación constante durante 25 minutos. Por último, se adicionó gota a gota una solución de *N*-vinilformamida (NVF) (1,5 mmol) en 5 mL CH_3CN. El crudo de reacción permaneció en agitación durante 2 horas con 30 minutos, llevando control por cromatografía en capa fina (CCF). La mezcla de reacción fue tratada con agua y acetato de etilo (3 x 50 mL), donde a la solución de fase orgánica se le añadió sulfato de sodio anhídrido y se filtró mediante una pre-columna con gel de sílice. Por último, la solución se concentró al vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (CC) (sílica gel; éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener los compuestos **(*5a-p*)** puros con rendimientos mayores al 30%.

Esquema 20

Formación de los híbridos moleculares 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol 5a-p, vía Povarov catiónica.



5.3.1. 4-((4-(Formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina) metil)-1-(fenil)-1H-1,2,3-triazol (5a)

Ruta A: Empleando 0.65 g (3.02 mmol) del compuesto ***3a***, 0.30 g (2.52 mmol) de arilazida, 0.13 g (0.63 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.34 g (1.01 mmol) del compuesto ***5a***. Aceite naranja. **Rto**. 40 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (1.20 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.18 mL (2.40 mmol) de formaldehído, 0.05 g (0.24 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.13 mL (1.80 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.16 g (0.47 mmol) del compuesto ***5a***. Aceite blanco. **Rto**. 39 %. **IR** (cm^{-1}): 3264ν (N-H), 3139ν (Csp^2-H, triazol), 3044ν (Csp^2-H, aromático), 2958-2853ν (Csp^3-H, CH_2, CH), 2743ν (CO-H), 1661ν (C=O). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.15 (s, 1H, 2”-H), 7.82 (s, 1H, 5-H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.51 – 7.45 (m, 2H, 3,5-H_{Ar}), 7.43 – 7.39 (m, 1H, 4-H_{Ar}), 7.16 – 7.08 (m, 2H, 7’,5’-H_{Ar}), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 8’-H), 6.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 6’-H), 6.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, N-H), 5.20 – 5.15 (m, 1H, 4’-H), 4.72 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 11-H_a), 4.60 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 11’-H_b), 3.55 – 3.38 (m, 2H, 2’-H), 2.19 – 2.05 (m, 2H, 3’-H). **^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.36 (2”-C, 145.66 (4-C), 144.87 (8a’-C), 136.99 (1-C_{Ar}), 129.82 (3,5-C_{Ar}), 129.80 (4-C_{Ar}), 129.34 (7’-C), 128.90 (5’-C), 121.42

(4a'-C), 120.55 (2,6-C_{Ar}), 119.89 (5-C), 117.20 (6'-C), 112.07(8'-C), 47.06 (11'-C), 45.78 (2'-C), 44.91 (4'-C), 28.39 (3'-C).**Fórmula molecular: $C_{19}H_{19}N_5O$** (**PM:** 333.39 g/mol).

5.3.2. 4-((4-(Formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (5b)

Ruta A: Empleando 0.58 g (2.70 mmol) del compuesto ***3b***, 0.30 g (2.25 mmol) de arilazida, 0.11 g (0.56 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.16 g (0.46 mmol) del compuesto ***5b***. Aceite naranja. **Rto**. 20 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (1.13 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.17 mL (2.27 mmol) de formaldehído, 0.05 g (0.21 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.12 mL (1.70 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.11 g (0.31 mmol) del compuesto ***5b***. Sólido blanco. **Rto**. 27 %. **pf.** 143-145 °C. **IR** (cm^{-1}): 3264ν (N-H), 3145ν (Csp^2-H, triazol), 3052ν (Csp^2-H, aromático), 2958-2867ν (Csp^3-H, CH_2, CH), 2768ν (CO-H), 1661ν (C=O). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.19 (s, 1H, 2"-H), 7.77 (s, 1H, 5-H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}), 7.14 (m, 2H, 7', 5'-H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 8'-H), 6.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6'-H), 6.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, N-H), 5.20 (m, 1H, 4'-H), 4.71 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 11'-H_a), 4.59 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 11'-H_b), 3.62 – 3.34 (m, 2H, 2'-H), 2.40 (s, 3H, R_2-CH_3), 2.19 – 2.10 (m, 2H, 3'-H). **^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.17 (2"-C), 145.43 (4-C), 144.84 (8a'-C), 138.93 (4-C_{Ar}), 134.67 (1-C_{Ar}), 130.21 (3,5-H_{Ar}), 129.69 (7'-C), 129.28 (5'-C), 121.32 (4a'-C), 120.38 (2,6-C_{Ar}), 119.73 (5-C), 117.09 (6'-C), 112.03 (8'-C), 47.02 (11'-C), 45.67 (2'-C), 44.86 (4'-C), 28.33 (3'-C), 21.08 (R_2-CH_3). **ESI-MS (m/z, %):** 347 (100). **Fórmula molecular:** $C_{20}H_{21}N_5O$ (**PM:** 347.41 g/mol).

5.3.3. 4-((4-(Formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (5c)

Ruta A: Empleando 0.52 g (2.42 mmol) del compuesto ***3a***, 0.30 g (2.01 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.50 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.73 g (0.48 mmol) del compuesto ***5c***. Aceite naranja. **Rto**. 52 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (1.07 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.16 mL (2.14 mmol) de formaldehído, 0.05 g (0.21 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.11 mL (1.60 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.16 g (0.44 mmol) del compuesto ***5c***. Sólido blanco. **Rto**. 41 %. **pf.** 140-142 °C. **IR** (cm^{-1}): 3265*v* (N-H), 3143*v* (Csp^2-H, triazol), 3055*v* (Csp^2-H, aromático), 2960*v* (Csp^3-H, CH_2, CH), 2935*v* (Csp^3-H, OCH_3), 2758*v* (CO-H), 1661*v* (C=O). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 8.17 (s, 1H, 2”-H), 7.73 (s, 1H, 5-H), 7.59 – 7.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.19 – 7.06 (m, 2H, 7’,5’-H), 7.01 – 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 8’-H), 6.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 6’-H), 6.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, N-H), 5.18 (m, 1H, 4’-H), 4.70 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 11’-H_a), 4.57 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 11-H_b), 3.84 (s, 3H, R_2-OCH_3), 3.53 – 3.39 (m, 2H, 2’-H), 2.13 (m, 2H, 3’-H). **^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.30 (2”-C), 159.94 (4-C_{Ar}), 145.41 (4-C), 144.89 (8a’-C), 130.50 (1-C_{Ar}), 129.81 (7’-C), 129.38 (5’-C), 122.22 (2,6-C_{Ar}), 121.50 (4a’-C), 120.07 (5-C), 117.28 (6’-C), 114.85 (3,5-C_{Ar}), 112.22 (8’-C), 55.74 (R_2-OCH_3), 47.16 (11’-C), 45.77 (4’-C), 44.94 (2’-C), 28.39 (3’-C). **ESI-MS (m/z, %):**241 (100), 242 (20), 363 (17)**. Fórmula molecular:** $C_{20}H_{21}N_5O_2$ (**PM:** 363.41 g/mol).

5.3.4. 4-((4-(Formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (5d)

Ruta A: Empleando 0.50 g (2.34 mmol) del compuesto ***3a***, 0.30 g (1.95 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.49 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron

0.42 g (1.14 mmol) del compuesto ***5d***. Aceite naranja. **Rto**. 58 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (1.05 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.16 mL (2.11 mmol) de formaldehído, 0.05 g (0.21 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.11 mL (1.58 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.19 g (0.52 mmol) del compuesto ***5d***. Sólido beige. **Rto**. 49 %. **pf.** 144-146 °C. **IR** (cm^{-1}): 3262ν (N-H), 3145ν (Csp^2-H, triazol), 3071ν (Csp^2-H, aromático), 2921-2958ν (Csp^3-H, CH_2, CH), 2762ν (CO-H), 1661ν (C=O). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.18 (s, 1H, 2”-H), 7.83 (s, 1H, 5-H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}),7.22 – 7.10 (m, 2H, 7’, 5’-H), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 8’-H), 6.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 6’-H), 6.16 (s.a., 1H, N-H), 5.22 – 5.16 (m, 1H, 4’-H), 4.73 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 11’-H_a), 4.62 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, 11’-H_b), 3.54 – 3.42 (m, 2H, 2’-H), 2.23 – 2.00 (m, 2H, 3’-H). **^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.28 (2”-C), 145.98 (4-C), 144.84 (8a’-C), 135.55 (1-CAr), 134.72 (4-C_{Ar}), 130.05 (3,5-C_{Ar}), 129.83 (7’-C), 129.45 (5’-C), 121.75 (2,6-C_{Ar}), 121.55 (4a’-C), 119.79 (5-C), 117.45 (6’-C), 112.18 (8’-C) , 47.20 (11’-C), 45.91 (2’-C), 44.99 (4’-C), 28.45 (3’-C). **ESI-MS (m/z, %):** 369 (36), 368(26), 367 (100), 347 (14), 241 (18), 370 (11). **Fórmula molecular:** $C_{19}H_{18}ClN_5O$ (**PM:** 367.83 g/mol).

5.3.5. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil))-1-(fenil)-1H-1,2,3-triazol (5e)

Ruta A: Empleando 0.69 g (3.02 mmol) del compuesto ***3b***, 0.30 g (2.52 mmol) de arilazida, 0.13 g (0.63 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.37 g (1.07 mmol) del compuesto ***5e***. Aceite naranja. **Rto**. 43 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (1.13 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.17 mL (2.27 mmol) de formaldehído, 0.05 g (0.23 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.12 mL (1.70 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.21 g (0.62 mmol) del compuesto ***5e***. Sólido blanco. **Rto**. 55 %. **pf.** 155-157 °C. **IR** (cm^{-1}): 3262ν (N-

H), 3145*ν* (Csp²-H, triazol), 3071*ν* (Csp²-H, aromático), 2921-2865*ν* (Csp³-H, CH_2, CH), 2762*ν* (CO-H), 1661*ν* (C=O). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.14 (s, 1H, 2”-H), 7.80 (s, 1H, 5-H), 7.65 (d, *J* = 7.8, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}), 7.40 (m, 1H, 4-H_{Ar}), 6.94 (m, 2H, 5’,7’-H), 6.68 (d, *J* = 8.22 Hz, 1H, 8’-H), 6.13 (s.a., 1H, N-H), 5.15 (m, 1H, 4’-H), 4.69 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 2H, 2’-H), 2.19 (s, 3H, R_1-CH_3), 2.14 – 2.07 (m, 2H, 3’-H).**^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.19 (2”-C), 145.72 (4-C), 142.63 (8a’-C), 136.95 (1-C), 130.20 (6’-C), 129.81 (4-C_{Ar}), 129.73 (3,5-C_{Ar}), 128.77 (7’-C), 126.44 (5’-C), 121.45 (4a’-C), 120.45 (2,6-C_{Ar}), 119.81 (5-C), 112.29 (8’-C), 47.14 (11’-C), 45.76 (2’-C), 44.75 (4’-C), 28.61 (3’-C), 20.15 (R_1-CH_3). **ESI-MS (m/z, %):** 347 (100), 348 (13). **Fórmula molecular:** $C_{20}H_{21}N_5O$ *(***PM:** 347.42 g/mol).

5.3.6. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (5f)

Ruta A: Empleando 0.62 g (2.70 mmol) del compuesto ***3b***, 0.30 g (2.25 mmol) de arilazida, 0.11 g (0.56 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4$*$5H_2O$, se obtuvieron 0.56 g (1.61 mmol) del compuesto ***5f***. Aceite naranja. **Rto**. 72 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (1.08 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.16 mL (2.16 mmol) de formaldehído, 0.05 g (0.22 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.12 mL (1.62 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.21 g (0.59 mmol) del compuesto ***5f***. Sólido blanco. **Rto**. 55 %. **pf.** 59-60 °C. **IR (cm^{-1})**: 3244*ν* (N-H), 3130*ν* (Csp²-H, triazol), 3020*ν* (Csp²-H, aromático), 2926-2861*ν* (Csp³-H, CH_2, CH), 2740*ν* (CO-H), 1655*ν* (C=O). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.17 (s, 1H, 2”-H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2,6-HAr), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 3,5-HAr), 6.99 – 6.90 (m, 2H, 5’,7’-H), 6.69 (d, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H, 8’-H), 6.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, N-H), 5.16 (m, 1H, 4’-H), 4.71 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 11’-Ha), 4.57 (d, *J* = 16.6 Hz,

1H, 11-Hb), 3.42 (m, 2H, 2'-H), 2.40 (s, 3H, R_1-CH_3), 2.20 (s, 3H, R_2-CH_3), 2.15 – 2.08 (m, 2H, 3'-H). **^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$)**: δ 160.22 (2"-C), 145.55 (4-C), 142.64 (8a'-C), 138.91 (4-C_{Ar}), 134.66 (1-C_{Ar}), 130.20 (3,5-C_{Ar}, 6'-C), 129.80 (7'-C), 126.39 (5'-C), 121.42 (4a'-C), 120.37 (2,6-C_{Ar}), 119.81 (5-C), 112.27 (8'-C), 47.11 (11'-C), 45.73 (2'-C), 44.75 (4'-C), 28.60 (3'-C), 21.08 (R_2-CH_3), 20.14 (R_1-CH_3). **ESI-MS (m/z, %):** 123 (100), 361 (80), 362 (23). **Fórmula molecular:** $C_{21}H_{23}N_5O$ **(PM:** 361.44 g/mol).

5.3.7 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (5q)

Ruta A: Empleando 0.55 g (2.41 mmol) del compuesto ***3b***, 0.30 g (2.01 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.50 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4$*$5H_2O$, se obtuvieron 0.57 g (1.50 mmol) del compuesto ***5q***. Aceite naranja. **Rto**. 74 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (1.02 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.15 mL (2.04 mmol) de formaldehído, 0.05 g (0.20 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.11 mL (1.53 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.34 g (0.91 mmol) del compuesto ***5q***. Sólido blanco. **Rto**. 66 %. **pf.** 96-100 °C. **IR** (cm^{-1}): 3248ν (N-H), 3122ν (Csp^2-H, triazol), 3021ν (Csp^2-H, aromático), 2933ν (Csp^3-H, CH_2, CH), 2840ν (Csp^3-H, OCH_3), 2743ν (CO-H), 1659ν (C=O). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.15 (s, 1H, 2"-H), 7.71 (s, 1H, 5-H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 6.97 – 6.89 (m, 4H, 3,5-H_{Ar}, 5',7'-H), 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 8'-H), 6.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, N-H), 5.15(m, 1H, 4'-H), 4.67 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, 11'-H_a), 4.54 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 11'-H_b), 3.83 (s, 3H, R_2-OCH_3), 3.41 (m, 2H, 2'-H), 2.18 (s, 3H, R_1-CH_3), 2.11 – 2.05 (m, 2H, 3'-H). **RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.21 (2"-C), 159.81 (4-CAr), 145.48 (4-C), 142.65 (8a'-C), 130.40 (1-CAr), 130.18 (6'-C), 129.79 (7'-C), 126.37 (5'-C), 122.09 (2,6-CAr), 121.43 (4a'-C), 119.97 (5-C), 114.73 (3,5-C_{Ar}), 112.27 (8'-C), 55.62 (R_2-OCH_3), 47.11 (11'-C), 45.72 (4'-C), 44.74 (2'-

C), 28.60 (3'-C) 20.14 (R_1-CH_3). **ESI-MS (m/z, %):** 377 (100). **Fórmula molecular:** $C_{21}H_{23}N_5O_2$ (**PM:** 377.44 g/mol).

5.3.8. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (5h)

Ruta A: Empleando 0.54 g (2.34 mmol) del compuesto ***3b***, 0.30 g (1.35 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.49 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4$*$5H_2O$, se obtuvieron 0.59 g (1.54 mmol) del compuesto ***5h***. Aceite naranja. **Rto**. 79 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (1.00 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.15 mL (2.01 mmol) de formaldehído, 0.05 g (0.20 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.11 mL (1.51 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.16 g (0.42 mmol) del compuesto ***5h***. Sólido blanco. **Rto**. 42 %. **pf.** 138-139 °C. **IR** (cm^{-1}): 3275*ν* (N-H), 3145*ν* (Csp^2-H, triazol), 3036*ν* (Csp^2-H, aromático), 2859*ν* (Csp^3-H, CH_2, CH), 1646*ν* (C=O). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.16 (s, 1H, 2"-H), 7.79 (s, 1H, 5-H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}), 6.97 – 6.88 (m, 2H, 5',7'-H), 6.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 8'-H), 6.12 (s.a., 1H, N-H), 5.15 (m, 1H, 4'-H), 4.67 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 11-H_a), 4.56 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H,11'-H_b), 3.42 (m, 2H, 2'-H), 2.18 (s, 3H, R_1-CH_3), 2.10 (m, 2H, 3'-H).**^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.19 (2"-C), 146.03 (4-C), 142.56 (8a'-C), 135.42 (1-C_{Ar}), 134.51 (4-C_{Ar}), 130.17 (7'-C), 129.89 (3,5-C_{Ar}), 129.82 (5'-C), 126.53 (6'-C), 121.58 (2,6-C_{Ar}), 121.48 (4a'-C), 119.69 (5-C), 112.23 (8'-C), 47.14 (11'-C), 45.85 (2'-C), 44.74 (4'-C), 28.63 (3'-C), 20.15 (R_1-CH_3). **ESI-MS (m/z, %):** 381 (100), 383 (37), 382 (25). **Fórmula molecular:** $C_{20}H_{20}ClN_5O$ (**PM:** 381.86 g/mol).

5.3.9. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)- 1-fenil-1H-1,2,3-triazol (5i)

Ruta A: Empleando 0.74 g (3.02 mmol) del compuesto ***3c***, 0.30 g (2.52 mmol) de arilazida, 0.13 g (0.63 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.39 g (53.42 mmol) del compuesto ***5i***. Aceite naranja. **Rto**. 53 %. **Ruta B:** Empleando 0.30 g (1.07 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.16 mL (2.14 mmol) de formaldehído, 0.05 g (0.21 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.11 mL (1.61 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.17 g (0.46 mmol) del compuesto ***5i***. Sólido blanco. **Rto**. 42 %. **pf.** 150-152 °C. **IR** (cm^{-1}): 3355*v* (N-H), 3139*v* (Csp^2-H, triazol), 3083*v* (Csp^2-H, aromático), 2861*v* (Csp^3-H, CH_2, CH, OCH_3), 2828*v* (CO-H), 1655*v* (C=O flexión). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.16 (s, 1H, 2”-H), 7.80 (s, 1H, 5-H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.47 (t, *J* = 7.4, Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}), 7.43 – 7.35 (m, 1H, 4-H_{Ar}), 6.73 (s, 3H, 5’,7’,8’-H), 6.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, N-H), 5.16 (m,1H, 4’-H), 4.65 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 11’-H_a), 4.53 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 11’-H_b). 11’-H), 3.68 (s, 3H, R_1-OCH_3), 3.38 (m, 2H, 2’-H), 2.20 – 1.99 (m, 1H, 3’-H). **.^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.22 (2”-C), 151.69 (6’-C), 145.68 (4-C), 139.27 (8a’-C), 136.94 (1-C), 129.72 (3,5-C_{Ar}), 128.77 (4-C_{Ar}), 122.85 (4a’-C), 120.44 (2,6-C_{Ar}), 119.88 (5-C), 115.39 (7’-C), 114.73 (5’-C), 113.77(8’-C), 55.77 (R_1-OCH_3), 47.52 (11’-C), 45.92 (2’-C), 44.89 (4’-C), 28.79 (3’-C). **ESI-MS (m/z, %):** 363 (100). **Fórmula molecular:** $C_{20}H_{21}N_5O_2$ (**PM:** 363.41 g/mol).

5.3.10. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (5j)

Ruta A: Empleando 0.66 g (2.70 mmol) del compuesto ***3c***, 0.30 g (2.25 mmol) de arilazida, 0.11 g (0.56 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.18 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron

0.52 g (1.38 mmol) del compuesto ***5j***. Aceite naranja. **Rto**. 61 %**. Ruta B:** Empleando 0.37 g (1.27 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.39 mL (5.08 mmol) de formaldehído, 0.06 g (0.25 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.14 mL (1.91 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.24 g (0.64 mmol) del compuesto ***5j***. Sólido blanco. **Rto**. 50 %. **pf.** 152-153 °C. **IR** (cm^{-1}): 3339ν (N-H), 3140ν (Csp^2-H, triazol), 3093-3036ν (Csp^2-H, aromático), 2954-2865ν (Csp^3-H, CH_2, CH,OCH_3), 2832ν (CO-H), 1650ν (C=H flexión). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.18 (s, 1H, 2”-H), 7.75 (s, 1H, 5-H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 2,6-H_{Ar}), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}), 6.74 (s, 3H, 5’, 7’, 8’-H), 6.17 (s.a., 1H, N-H), 5.18 (m, 1H, 4’-H), 4.65 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 11’-H_a), 4.53 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H,11’-H_b), 3.69 (s, 3H, R_1-OCH_3), 3.38 (s, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 2H, 2’-H), 2.39 (s, 3H, R_2-CH_3), 2.21 – 1.99 (m, 2H, 3’-H)**. ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.17 (2”-C), 151.71 (6’-C), 145.48 (4-C), 139.27(8a’-C),138.91(4-C_{Ar}), 134.68 (1-C_{Ar}), 130.21 (3,5-C_{Ar}), 122.85 (4a’-C), 120.36 (2,6-C_{Ar}), 119.87 (5-C), 115.42 (7’-C), 114.71 (5’-C), 113.84 (8’C), 55.78 (R_1-OCH_3), 47.55 (11’-C), 45.88 (2’-C), 44.90 (4’-C), 28.77 (3’-C), 21.06 (R_2-CH_3). **ESI-MS (m/z, %):** 377 (100). **Fórmula molecular:** $C_{21}H_{23}N_5O_2$ (**PM:** 377.45 g/mol).

5.3.11. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (5k)

Ruta A: Empleando 0.59 g (2.41 mmol) del compuesto ***3c***, 0.30 g (2.01 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.50 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4$*$5H_2O$, se obtuvieron 0.45 g (1.13 mmol) del compuesto ***5k***. Aceite naranja. **Rto**. 56 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (0.97 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.29 mL (3.87 mmol) de formaldehído, 0.04 g (0.19 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.10 mL (1.45 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.15 g (0.38 mmol) del compuesto ***5k***. Sólido blanco. **Rto**. 39 %. **pf.** 120-122 °C. **IR** (cm^{-1}): 3345ν (N-

H), 3127ν (Csp^2-H, triazol), 3081ν (Csp^2-H, aromático), 2953ν (Csp^3-H, CH_2, CH), 2865ν (Csp^3-H, OCH_3), 1648ν (CO-H), 1515ν (N-H flexión), 1496ν (C_{Ar}= C_{Ar}). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.15 (s, 1H, 2”-H), 7.71 (s, 1H, 5-H), 7.53 (d, *J* = 9.0, Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 6.95 (d, *J* = 9.0, 2H, 3,5- H_{Ar}), 6.71 (s, 3H, 7’,5’, 8’-H), 6.33 (s.a., 1H, N-H), 5.15 (m, 4”-H), 4.62 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 11’-H_a), 4.50 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, 11’-H_b), 3.82 (s, 3H, R_2-OCH_3), 3.68 (s, 3H, R_1-OCH_3), 3.40–3.32 (m, 2H, 2’-H), 2.20–2.00 (m, 2H, 3’-H). **^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.28 (2”-C), 159.79 (4-C_{Ar}), 151.56 (6’-C), 145.47 (4-C), 139.33 (8a’-C), 130.36 (1-C_{Ar}), 122.76 (4a’-C), 122.05 (2,6-C_{Ar}), 120.04 (5-C), 115.35 (7’-C), 114.72 (3,5-C_{Ar}), 114.69 (5’-C), 113.71 (8’-C), 55.75 (R_1-OCH_3), 55.62 (R_2-OCH_3), 47.46 (11’-C), 45.88 (2’-C), 44.87 (4’-C), 28.79 (3’-C). **ESI-MS (m/z, %):** 393 (100), 394 (28). **Fórmula molecular:** $C_{21}H_{23}N_5O_3$ (**PM:** 393.45 g/mol).

5.3.12. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (5l)

Ruta A: Empleando 0.57 g (2.34 mmol) del compuesto ***3c***, 0.30 g (1.95 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.49 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4$*$5H_2O$, se obtuvieron 0.43. g (1.09 mmol) del compuesto ***5l***. Aceite naranja. **Rto**. 56 %**. Ruta B:** Empleando 0.41 g (1.30 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.19 mL (2.60 mmol) de formaldehído, 0.06 g (0.26 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.10 mL (1.45 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.19 g (0.47 mmol) del compuesto ***5l***. Sólido blanco. **Rto**. 36 %. **pf.** 96-98 °C. **IR** (cm^{-1}): 3262ν (N-H), 3133ν (Csp^2-H, triazol), 3044ν (Csp^2-H, aromático), 2953-2853ν (Csp^3-H, CH_2, CH, OCH_3), 2752ν (CO-H), 1650ν (C=O flexión). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.17 (s, 1H, 2”-H), 7.78 (s, 1H, 5-H), 7.67 – 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}), 6.72 (m, 3H, 5’,7’,8’-H), 6.18 (s.a., 1H, N-H), 5.17 (m, 1H, 4’-H), δ 4.64 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 11’-H_a), 4.54 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H,11’-H_b), 3.69 (s, 3H,

R_1-OCH_3), 3.38 (m, 2H, 2'-H), 2.21 – 2.02 (m, 1H, 3'-H)**. ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.20 (2"-C), 151.74 (6'-C), 146.00 (4-C), 139.20 (8a'-C), 135.42 (1-CAr), 134.54 (4-C_{Ar}), 129.90 (3,5-C_{Ar}), 122.88 (4a'-C), 121.58 (2,6-C_{Ar}), 119.76 (5-C), 115.37 (7'-C), 114.71 (5'-C), 113.72 (8'-C), 55.77 (R_1-OCH_3), 47.53 (11'-C), 46.01(2'-C), 44.89 (4'-C), 28.80 (3'-C). **ESI-MS (m/z, %):** 397 (100). **Fórmula molecular:** $C_{20}H_{20}ClN_5O_2$ (**PM:** 397.86 g/mol).

5.3.13. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1H-1,2,3-triazol (5m)

Ruta A: Empleando 0.75 g (3.02 mmol) del compuesto ***3d***, 0.30 g (2.52 mmol) de arilazida, 0.13 g (0.63 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4$*$5H_2O$, se obtuvieron 0.79 g (2.15 mmol) del compuesto ***5m***. Aceite naranja. **Rto**. 85 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (1.05 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.16 mL (2.11 mmol) de formaldehído, 0.05 g (0.21 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.11 mL (1.58 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.32 g (0.87 mmol) del compuesto ***5m***. Aceite naranja. **Rto**. 83 %. **IR** (cm^{-1}): 3279*ν* (N-H), 3135*ν* (Csp^2-H, triazol), 3055*ν* (Csp^2-H, aromático), 2927-2855*ν* (Csp^3-H, CH_2, CH_3OCH_3), 2748*ν* (CO-H), 1665*ν* (C=O flexión). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.17 (s, 1H, 2"-H), 7.82 (s, 1H, 5-H), 7.68 – 7.62 (d, *J* = 8.7, 1H, 2,6-H_{Ar}), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}), 7.41 (m, 1H, 4-H_{Ar}), 7.12 – 6.97 (m, 2H, 5',7'-H), 6.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 8'-H), 6.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, N-H), 5.14 (m, 1H, 4'-H), 4.69 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 11'-H_a), 4.55 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H,11'-H_b), 3.46 (m, 3H, 2'-H), 2.09 (m, 2H, 3'-H). **^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.35 (2"-C), 145.08 (4-C), 143.36 (8a'-C), 136.84 (1-C_{Ar}), 129.78 (3,5-C_{Ar}), 129.02 (4-C_{Ar}), 128.94 (7'-C), 128.92 (5'-C), 123.00 (6'-C), 121.66 (4a'-C), 120.47 (2,6-C_{Ar}), 119.79 (5-C), 113.31 (8'-C), 46.97(11'-C), 45.87 (2'-C), 44.54 (4'-C), 28.24 (3'-C). **ESI-MS (m/z, %):** 367 (100). **Fórmula molecular:** $C_{19}H_{18}ClN_5O$ (**PM:** 367.83 g/mol).

5.3.14. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (5n)

Ruta A: Empleando 0.67g (2.70 mmol) del compuesto ***3d***, 0.30 g (2.25 mmol) de arilazida, 0.11 g (0.56 mmol) de ascorbato de sodio y 0.05 g (0.20 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron 0.84 g (2.19 mmol) del compuesto ***5n***. Aceite naranja. **Rto**. 97 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (1.00 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.15 mL (2.01 mmol) de formaldehído, 0.05 g (0.20 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.11 mL (1.51 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.10 g (0.27 mmol) del compuesto ***5n***. Sólido blanco. **Rto**. 27 %. **pf.** 112-114 °C. **IR** (cm^{-1}): 3262*v* (N-H), 3128*v* (Csp^2-H, triazol), 3038*v* (Csp^2-H, aromático), 2929-2857*v* (Csp^3-H, CH_2, CH_3OCH_3), 2743*v* (CO-H), 1661*v* (C=O flexión). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.17 (s, 1H, 2”-H), 7.76 (s, 1H, 5-H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}), 7.14 – 7.00 (m, 2H, 5’,7’-H), 6.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 8’-H), 6.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, N-H), 5.15 (m, 1H, 4’-H), 4.68 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 11’-H_a), 4.55 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H,11’-H_b), 3.53 – 3.39 (m, 3H, 2’-H), 2.39 (s, 3H, R_2-CH_3), 2.10 (m, 2H, 3’-H)**. ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.29 (2”-C), 144.91 (4-C), 143.39 (8a’-C), 139.06(4-C_{Ar}), 134.57 (1-C_{Ar}), 130.25 (3,5-C_{Ar}), 129.01 (7’-C), 128.95 (5’-C), 122.98 (6’-C), 121.64 (4a’-C), 120.38 (2,6-C_{Ar}), 119.75 (5-C), 113.33 (8’-C), 46.99 (11’-C), 45.84 (2’-C), 44.55 (4’-C), 28.23 (3’-C), 21.09 (R_2-CH_3). **ESI-MS (m/z, %):** 381.6 (100). **Fórmula molecular:** $C_{20}H_{20}ClN_5O$ (**PM:** 381.86 g/mol).

5.3.15. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol (5o)

Ruta A: Empleando 0.60 g (2.41 mmol) del compuesto ***3d***, 0.30 g (2.01 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.50 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4*5H_2O$, se obtuvieron

0.76 g (1.91 mmol) del compuesto ***5o***. Aceite naranja. **Rto**. 95 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (0.95 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.14 mL (1.91 mmol) de formaldehído, 0.04 g (0.19 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.10 mL (1.43 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.33 g (0.84 mmol) del compuesto ***5o***. Aceite blanco. **Rto**. 88 %. **IR** (cm^{-1}): 365ν (N-H), 3133ν (Csp^2-H, triazol), 3038ν (Csp^2-H, aromático), 2958-2843ν (Csp^3-H, CH_2, CH_3OCH_3), 2746ν (CO-H), 1657ν (C=O flexión). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.17 (s, 1H, 2”-H), 7.72 (s, 1H, 5-H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.10 – 7.01 (m, 2H, 5’,7’-H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 8’-H_{Ar}), 6.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, N-H), 5.14 (m, 1H, 4’-H), 4.67 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 11’-H_a), 4.53 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, 11’-H_b), 3.84 (s, 3H, R_2-OCH_3), 3.45 (m, 2H, 2’-H), 2.11 – 2.06 (m, 2H, 3’-H).**^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.33 (2”-C), 159.91 (4-C_{Ar}), 144.84 (4-C), 143.39 (8a’-C), 130.28 (1-C_{Ar}), 129.02 (7’-C), 128.93 (5’-C), 122.98 (6’-C), 122.12 (2,6-C_{Ar}), 121.61 (4a’-C), 119.93(5-C), 114.78 (3,5-C_{Ar}), 113.32 (8’-C), 55.65 (R_2-OCH_3), 46.96 (11’-C), 45.83 (4’-C), 44.53 (2’-C), 28.22 (3’-C). **ESI-MS (m/z, %):** 397 (100). **Fórmula molecular:** $C_{20}H_{20}ClN_5O_2$ (**PM:** 397.86 g/mol).

5.3.16. 4-((4-(Formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol (5p)

Ruta A: Empleando 0.58 g (2.34 mmol) del compuesto ***3d***, 0.30 g (1.95 mmol) de arilazida, 0.10 g (0.49 mmol) de ascorbato de sodio y 0.04 g (0.16 mmol) de $CuSO_4$*$5H_2O$, se obtuvieron 0.55 g (1.38 mmol) del compuesto ***5p***. Aceite naranja. **Rto**. 71 %**. Ruta B:** Empleando 0.30 g (0.94 mmol) de 1,2,3-triazol, 0.14 mL (1.88 mmol) de formaldehído, 0.04 g (0.19 mmol) de tricloruro de indio ($InCl_3$) y 0.10 mL (1.41 mmol) de NVF, disuelto en 10 mL de CH_3CN, se obtuvieron 0.18 g (0.45 mmol) del compuesto ***5p***. Sólido beige. **Rto**. 48%. **pf.** 81-85 °C. **IR** (cm^{-1}): 3221ν (N-H),

3128ν (Csp^2-H, triazol), 3041ν (Csp^2-H, aromático), 2923-2851ν (Csp^3-H, CH_2, CH, OCH_3), 2741ν (CO-H), 1661ν (C=O flexión). **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8.19 (s, 1H, 2”-H), 7.80 (s, 1H, 5-H), 7.64 – 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 2,6-H_{Ar}), 7.49 – 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, 3,5-H_{Ar}), 7.12 – 6.99 (m, 1H, 5’,7’-H), 6.70 – 6.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, 8’-H), 6.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, N-H), 5.19 – 5.10 (m, 1H, 4’-H), 4.68 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, 11’-H_a), 4.56 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, 11’-H_b), 3.54 – 3.40 (m, 2H, 2’-H), 2.15 – 2.05 (m, 2H, 3’-H).**^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$):** δ 160.35 (2”-C), 145.38 (4-C), 143.30 (8a’-C), 135.32 (1-C_{Ar}), 134.68 (4-C_{Ar}), 129.94 (3,5-C_{Ar}), 129.00 (7’-C), 128.96 (5’-C), 123.02 (6’-C), 121.75 (4a’-C), 121.62 (2,6-C_{Ar}), 119.67 (5-C), 113.25 (8’-C), 46.97 (11’-C), 45.95 (2’-C), 44.55 (4’-C), 28.25 (3’-C). **ESI-MS (m/z, %):** 397 (100), 401 (73), 403 (48), 399 (36), 398 (27). **Fórmula molecular:** $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O$ (**PM:** 402.28 g/mol).

5.4. *Ensayo de inhibición in vitro de la enzima AChE Bovina (b-AChE) y BChE de Electrophorus electricus (e-BChE)*

La actividad inhibidora de AChE y BChE de los híbridos 4-formamidotetrahidroquinolinas/1,2,3-triazol 5**a-p** se realizó usando la metodología descrita por Ellman (Ellman *et al.*, 1961). Las enzimas *e*-AChE (proveniente de *Electrophorus electricus*), *b*-BChE (a partir de suero bovino), junto con los reactivos ácido 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoico) (DTNB), acetiltio colina y yoduro de butiriltiocolina empleados en el ensayo fueron adquiridos en Sigma-Aldrich®.

Los compuestos sintetizados se ensayaron a cinco concentraciones diferentes para obtener valores de actividad inhibitoria de las colinesterasas entre 5 y 80%. En una placa de 96 pocillos, se disolvieron 50 µL de la muestra en tampón fosfato (K_2HPO_4 8 mmol/L, NaH_2PO_4, 2.3 mmol/L, NaCl, 150 mmol/L y Tween 20 al 0.05% a pH 7,6) así como 50 µL de la solución *e*-AChE/*b*-BChE

(0,25 unidades/mL). Las soluciones de ensayo, excepto el sustrato, se pre-incubaron con la enzima durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la preincubación, se añadió el sustrato (40 mmol/L de Na_2HPO_4, 0.24 mmol/L de acetiltiocolina/yoduro de butiriltiocolina y 0.2 mmol/L de DTNB). La absorbancia del producto de color amarillo, generada por la hidrólisis espontánea del sustrato, fue medida a 405 nm durante 5 minutos en un lector de placas de Microtiter. Como valor de referencia fue utilizado el alcaloide galantamina. Todos los ensayos fueron realizados por triplicado y se analizaron los valores obtenidos expresándolos como: media ± desviación estándar (SEM).

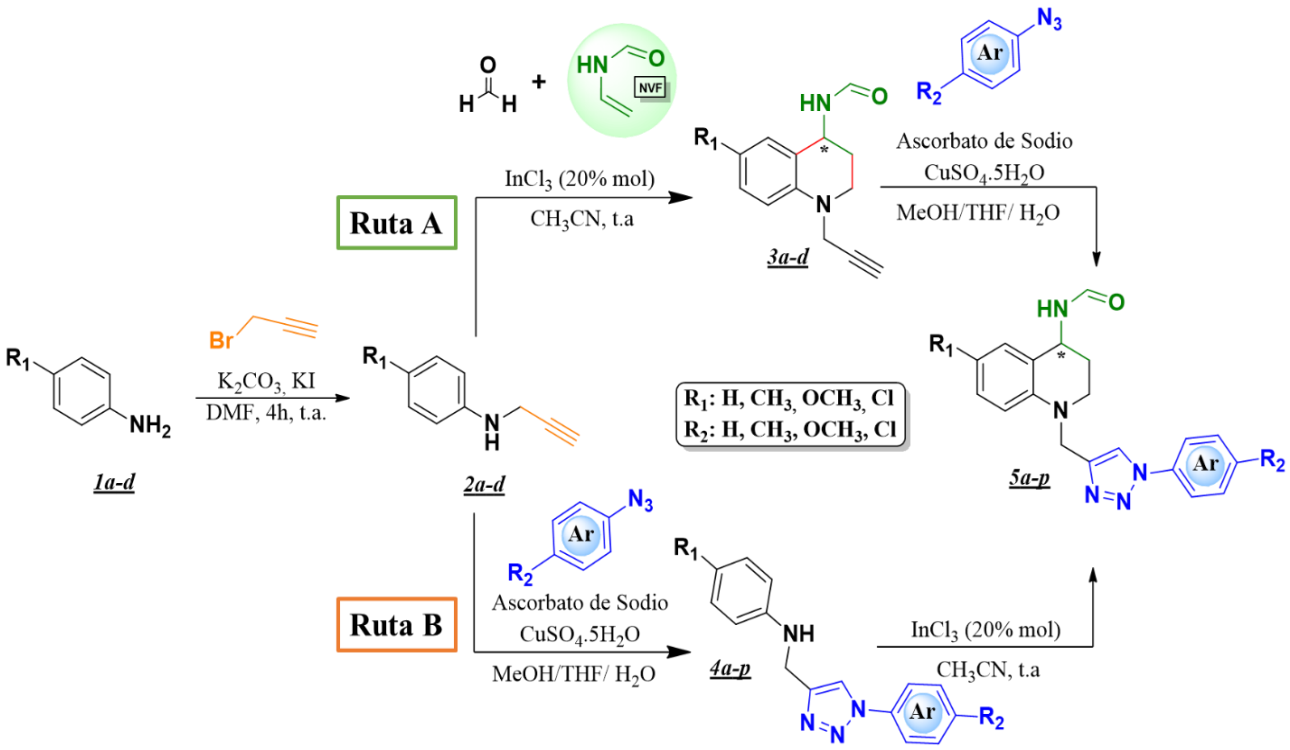
6. Discusión de resultados

Para sumergirnos en un análisis detallado de cada una de las rutas sintéticas empleadas, resulta apropiado presentar un esquema que ilustre el trabajo sintético realizado (Esquema 21). Este esquema se divide en dos rutas fundamentales: la primera de ellas (Ruta A), implica la reacción de Povarov catiónica, seguida de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

La Ruta B, por otro lado, propone la ejecución de las mismas reacciones planteadas en la Ruta A, intercambiando su orden de aplicación. De esta manera, se logró obtener exitosamente por ambas rutas los nuevos híbridos moleculares 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol (***5a-p***), los cuales finalmente fueron sometidos a estudio de inhibición sobre las enzimas colinesterasas (ChE).

Esquema 21

Ruta general empleada para acceder a los híbridos 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol polisustituidos ***5a-p***

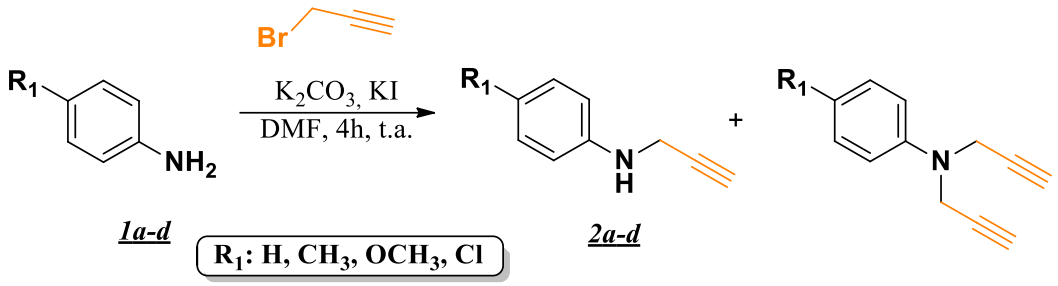


6.1. Obtención de las *N*-propargil anilinas (***2a-d***), vía aminación de halogenuros de propargilo

En esta primera etapa, con el fin de acceder a los híbridos moleculares de interés, se sintetizaron las diferentes anilinas ***N***-propargiladas ***2a-d*** de partida. Dichos compuestos fueron obtenidos mediante una reacción clásica de sustitución nucleofílica (S_N2), empleando como precursores anilinas *p*-sustituidas (***1a-d***) y bromuro de propargilo (agente alquilante), en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) y yoduro de potasio (KI), en DMF y con agitación constante a temperatura ambiente durante 5 horas (Esquema 22).

Esquema 22

Reacción de aminación entra una anilina y el bromuro de propargilo



Como se observa en el esquema anterior, bajo las condiciones de reacción usadas se obtienen los productos mono y doble propargilados, los cuales fueron purificados mediante cromatografía en columna, en el caso de las *N*-propargil metil- y metoxi-anilinas se obtuvieron sólidos cristalinos blanco (R_1:CH_3) y amarillo (R_1:OCH_3), mientras que las *N*-propargil anilinas sustituidas con cloro e hidrógeno fueron obtenidas como aceites de color amarillo, con rendimientos de entre 43-73%.

Teniendo en cuenta que las *N*-propargil anilinas son compuestos ampliamente reportados (Dubrovskiy *et al.*, 2014; Holman, Williamson y Ward, 2005; Yu *et al.*, 2016), la caracterización de estos solo se llevó a cabo mediante análisis IR y por comparación de las constantes fisicoquímica registradas experimentalmente (como estado físico y color) con las reportadas en la literatura (Marín, 2014; Bernal 2014).

A modo de ejemplo, en la Figura 14 podemos observar el espectro IR de la *N*-propargil-4-metoxianilina (***1c***), en donde algunas de las bandas características de absorción que resaltan son: la vibración de tensión (ν) y flexión (γ) del enlace N-H a 3377 y 1508 cm^{-1}, junto a las señales de tensión (3281 cm^{-1}) y flexión (642 cm^{-1}) del enlace C_{sp}-H perteneciente al fragmento de alquino terminal. Finalmente, alrededor de la zona de los 2997 cm^{-1} aparecen las bandas de absorción de tensión propias de los enlaces C-H del núcleo aromático.

En la Tabla 2 se encuentran resumidos algunos valores de números de onda asociados a las bandas representativas de absorción para los compuestos ***2a-d***, acompañados de sus respectivos parámetros fisicoquímicos.

Figura 14

Espectro IR de la N-propargil-4-metoxianilina ***2c***.

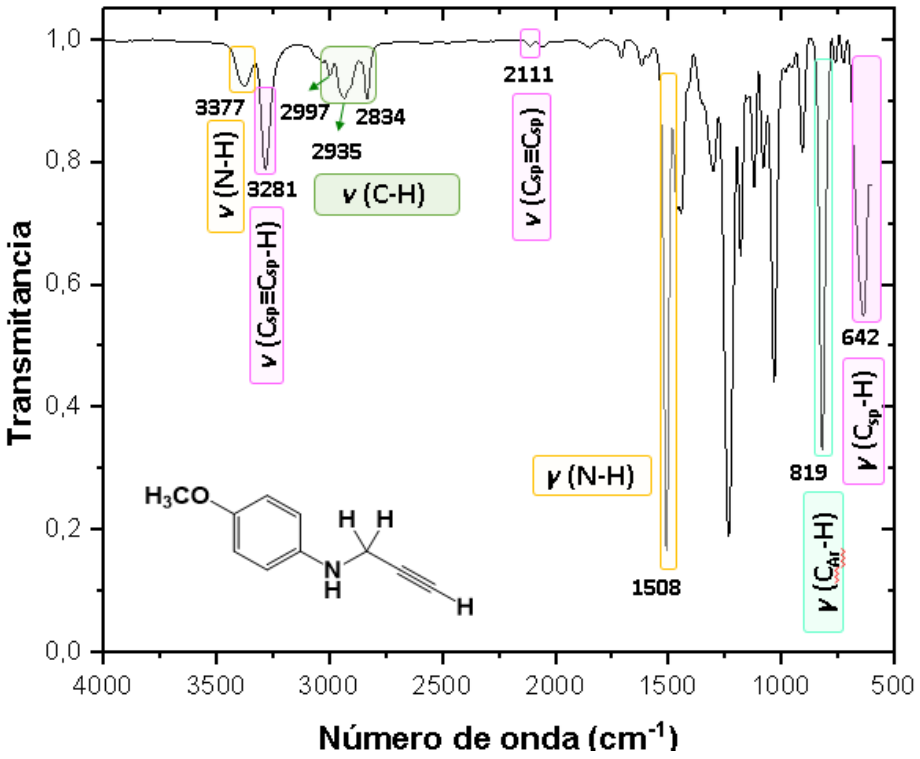


Tabla 2

Parámetros fisicoquímicos y señales características encontradas en los espectros IR de los compuestos ***2a-d***

Comp.	R_1	Rto. (%)[a]	Estado físico	P.f. (°C)[b]	Bandas de absorción en el espectro IR (cm^{-1})				
					ν (N-H)	γ (N-H)	ν (C_{sp}-H)	γ (C_{sp}-H)	ν (C_{Ar}-H)
2a	H	44	Aceite amarillo	-	3400	1599	2920	635	3054-3023

2b	CH_3	51	Sólido blanco	47-49	3396	1615	3285	629	3017
2c	OCH_3	53	Sólido amarillo	45-46	3377	1508	3281	642	2997
2d	Cl	73	Aceite amarillo	-	3404	1599	3293	625	3027

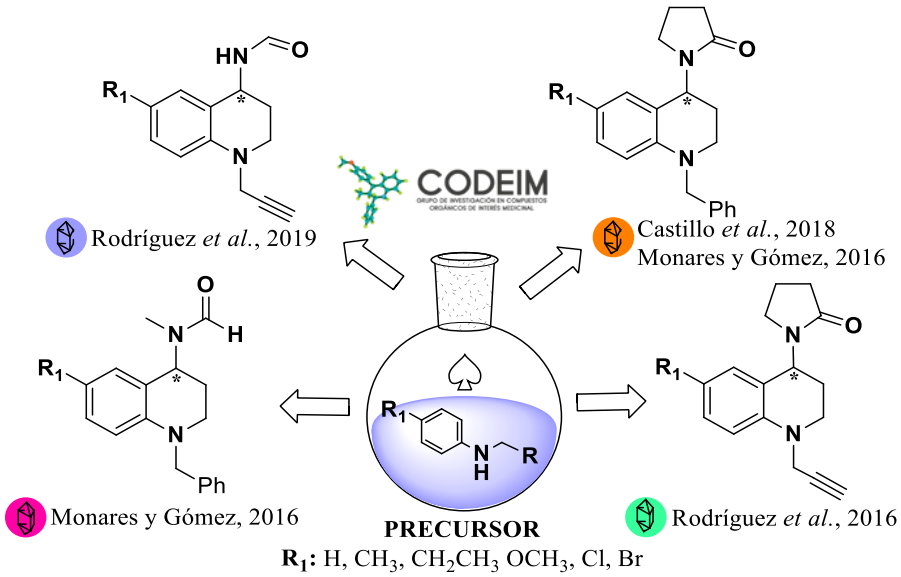
Nota. [a] Rendimiento después de la separación por CC; [b] punto de fusión sin corregir.

6.2. Síntesis de los intermediarios tetrahidroquinolínicos (*3a-d*) y triazólicos (*6a-p*)

Continuando con una de las líneas de investigación descritas por Rodríguez y colaboradores (2020) (Figura 15), se seleccionaron cuatro *N*-propargil 4-formamido-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas como precursores claves para acceder a los híbridos moleculares propuestos, eligiendo aquellos con sustituyentes de protón, metil, metoxi y cloro. De esta manera, se exploró un rango de sustituyentes que incluyen tanto electrodonadores como electroactractores que, según la literatura, han demostrado presentar mayor afinidad hacia la inhibición de ChE (Rodríguez *et al.*, 2020; Monares y Gómez, 2016; Castillo *et al.*, 2018).

Figura 15

Gama de tetrahidroquinolinas sintetizadas vía Povarov catiónica, a partir de anilinas N-sustituidas



La síntesis de las tetrahidroquinolinas se llevó a cabo de forma eficiente mediante una reacción "*one pot*" entre las *N*-propargil anilinas, formaldehido (37% metanol) y NVF, catalizado por $InCl_3$ (20 mol%) en acetonitrilo (Esquema 23). Los productos ***3a-d*** fueron obtenidos como sólidos blancos, con rendimientos moderados (27-66%) y puntos de fusión cercanos a los reportados en la literatura (Rodríguez *et al.*, 2019) (Tabla 3).

Esquema 23

Síntesis de las N-propargil-4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina ***3a-d****, vía reacción de Povarov catiónica*

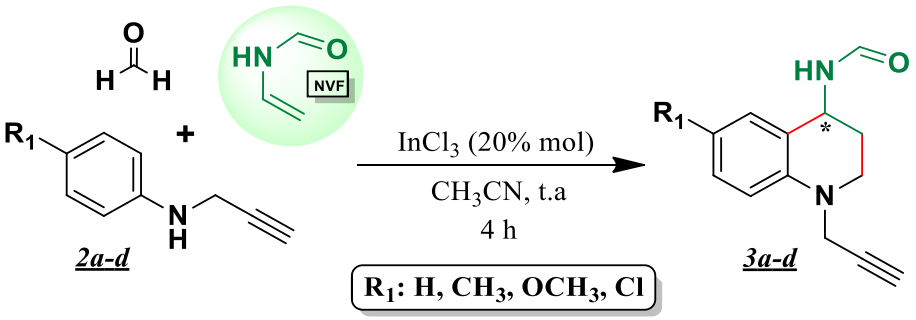


Tabla 3

*Parámetros fisicoquímicos encontradas para los compuestos **3a-d***

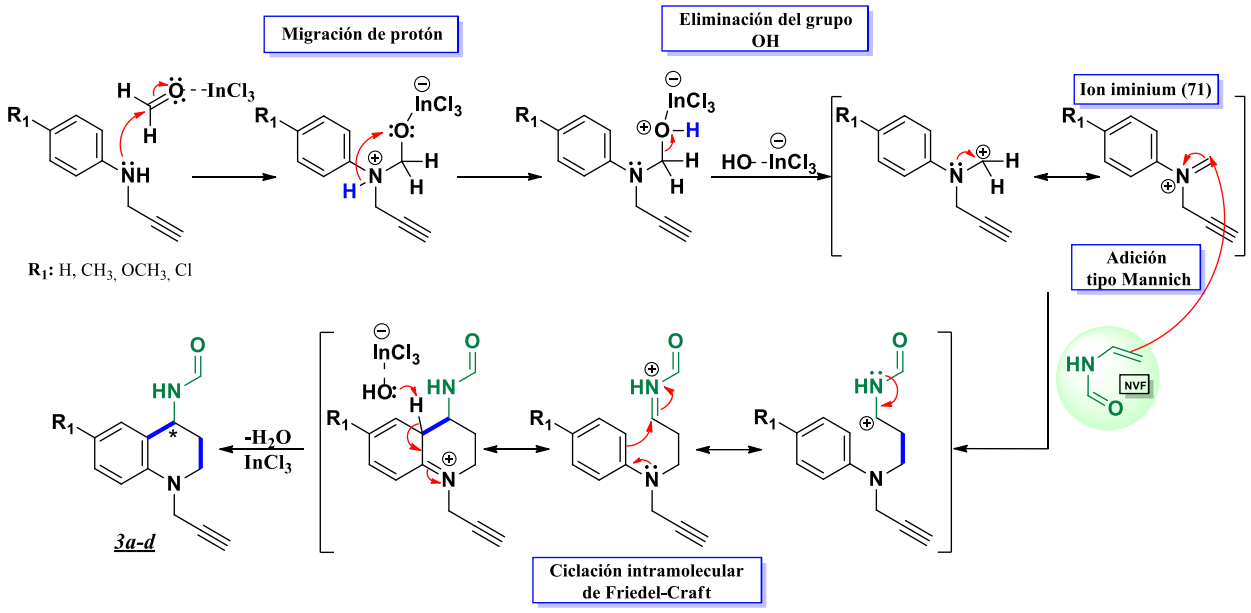
Comp.	R_1	Rto. (%)[a]	Estado físico	P.f. (°C)[b]
3a	H	53	Sólido blanco	117-119 [Lit. 118-120 °C]
3b	CH_3	64	Sólido blanco	145-147 [Lit.:134-136 °C]
3c	OCH_3	66	Sólido blanco	138-140 [Lit.:110-112°C]
3d	Cl	28	Sólido blanco	163-165 [Lit.:158-160°C]

Nota. [a] Rendimiento después de la separación por CC; [b] punto de fusión sin corregir.

En cuanto al mecanismo de reacción, este proceso comienza con la condensación mediada por el $InCl_3$ entre la *N*-propargil anilina de partida y el formaldehído. Esta interacción da lugar a la formación del ion iminium (71), el cual se estabiliza mediante resonancia. Posteriormente, este intermediario catiónico 2-azadieno se combina con el grupo alqueno de la NVF, experimentando una adición electrofílica de tipo Mannich y generando un nuevo intermediario catiónico. Por último, tiene lugar una ciclación intramolecular de Friedel-Craft's, culminando en la formación del núcleo tetrahidroquinolínico y la eliminación de una molécula de agua (Esquema 24).

Esquema 24

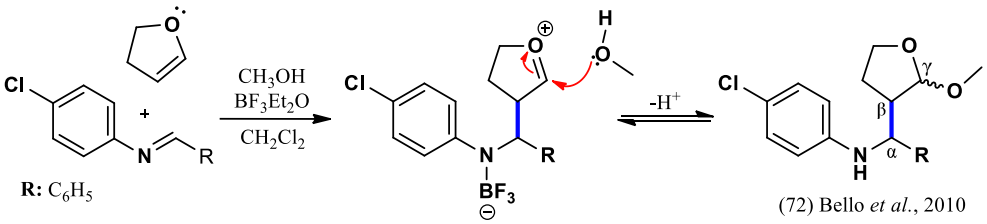
*Mecanismo de reacción propuesto para la formación de iones "iminium" y posterior formación de N-propargil tetrahidroquinolinas **3a-d**, vía reacción de Povarov catiónica*



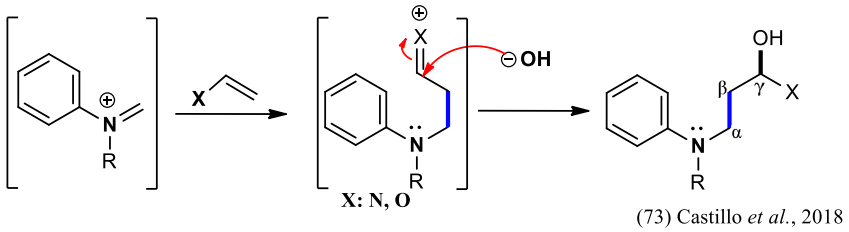
El mecanismo de reacción de la Povarov catiónica todavía presenta ciertos detalles que requieren mayor clarificación, por ejemplo, la regioselectividad en el proceso de ciclación Friedel-Crafts. Sin embargo, sí existe información sobre la formación de un intermediario catiónico durante el proceso de reacción: este aspecto ha sido objeto de extensos estudios por parte de investigadores como Bello (Bello *et al.*, 2010) y su equipo, así como Castillo y colaboradores (Castillo *et al.*, 2018). En sus investigaciones para las reacciones de Povarov y Povarov catiónica, se lograron aislar con éxito los productos resultantes del ataque nucleofílico de especies como el metanol y el hidroxilo, los cuales interrumpen la ciclación intramolecular de tipo Friedel-Crafts, dando lugar a la formación de *γ*-aminoalcoholes (72) y (73) (Esquema 25).

Esquema 25

Reacción de Povarov y de Povarov catiónica intervenida por un cuarto componente nucleofílico.



(72) Bello *et al.*, 2010



(73) Castillo *et al.*, 2018

Como primeras herramientas de caracterización, se analizaron los espectros de infrarrojo y de masas, con los cuales se pudo confirmar la presencia de grupos funcionales que se encuentran en la estructura, junto con su respectivo ión molecular. De manera ilustrativa, en la Figura 16 se presenta el espectro IR de la *N*-propargil-4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina ***3c***. En este espectro, se pueden identificar algunas bandas de absorción características que se destacan en comparación con las observadas en el ***2c***. Una de estas bandas corresponde a la vibración de tensión (*v*) C-O y C-H del grupo aldehído perteneciente al fragmento formamida, que se encuentra en 1645 cm^{-1} y 2833 cm^{-1} respectivamente. En la Tabla 4, se encuentran recopiladas algunas señales características de las THQ's, junto con sus respectivos parámetros fisicoquímicos.

Para el espectro de masas adquirido por ionización por electroespray (ESI) de la misma molécula, se observa el ión molecular de *m/z* 244 con una abundancia del 100%, junto con una pérdida relevante de 45 unidades correspondiente al fragmento formamida (Figura 17).

Figura 16

Espectro IR de la N-propargil-4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 3c.

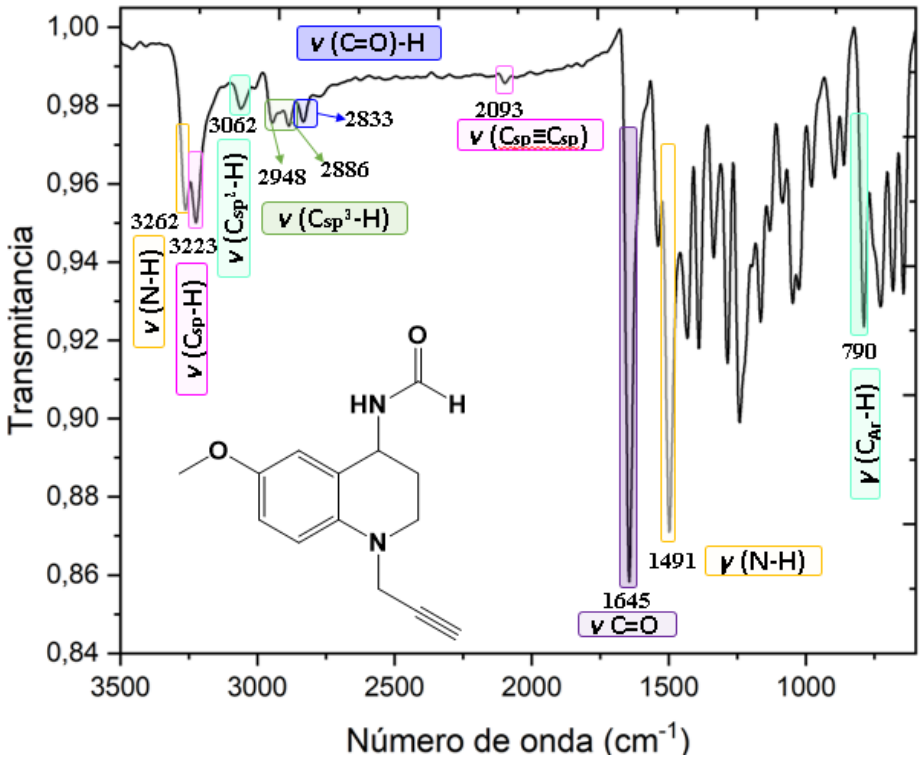


Figura 17

Espectro de masas (ESI-MS) de la molécula 3c.

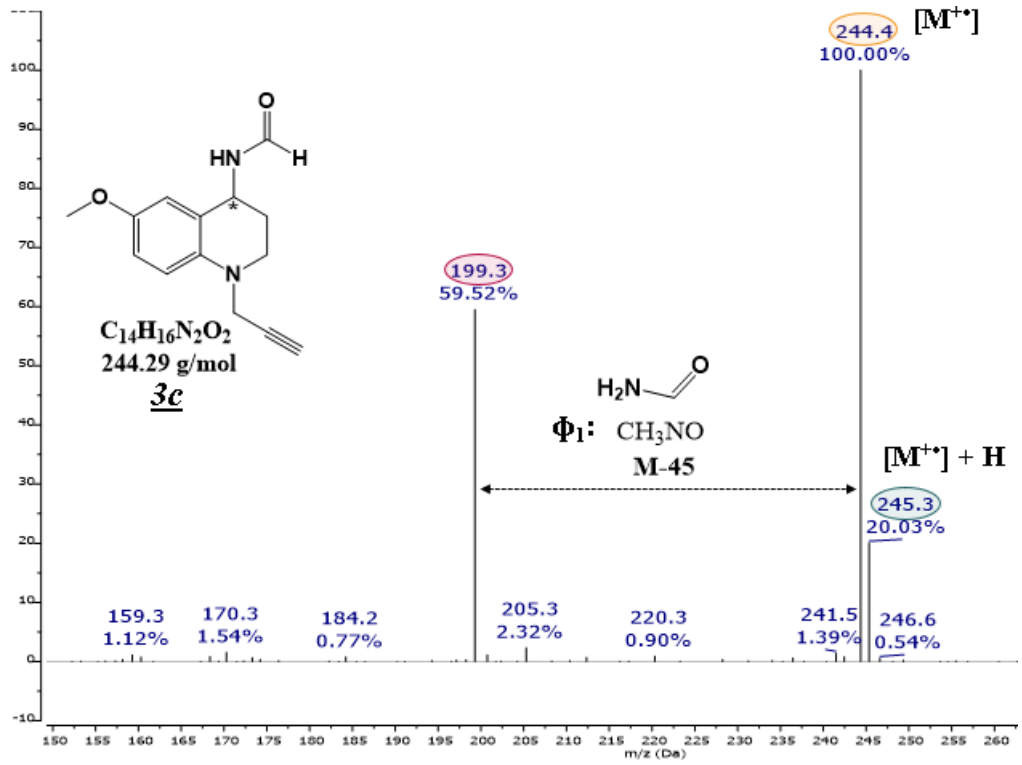


Tabla 4

Señales características encontradas en los espectros IR y masas para los compuestos 3a-d.

Comp.	R_1	PM (g/mol)	Bandas de absorción en el espectro IR (cm^{-1})			Pérdidas típicas del espectro de masas	
			v (N-H)	*v* (CO-H)	*v* (C=O)	Ión molecular [$M^{+\bullet}$] *m/z* (%)	ϕ_1 [$M^{+\bullet}$-45] *m/z* (%)
3a	H	214.27	3258	2780	1661	214 (100)	169 (33)
3b	CH_3	228.29	3233	2765	1629	228 (100)	183 (70)
3c	OCH_3	244.29	3262	2833	1645	244 (100)	199 (58)
3d	Cl	248.71	3244	2774	1648	248 (98)	203 (78)

La caracterización se completó con el análisis de difracción de rayos X monocristal. Un cristal anaranjado en forma de prisma, obtenido mediante recristalización en éter de petróleo y acetato de etilo para el compuesto ***3b***, fue seleccionado para el registro de datos de difracción. Los

parámetros estructurales obtenidos no se encuentran reportados en ninguna base de datos y se detallan en la Tabla 5 (Anexo 1).

La resolución y refinamiento estructural se llevó a cabo usando el programa OLEX2. La molécula del compuesto ***3b*** cristaliza en un sistema cristalino monoclínico con grupo espacial $P2_1$, el cual se caracteriza por presentar una celda unidad primitiva, que exhibe un eje de tornillo 2_1 paralelo al eje ***b*** (equivalente a una rotación de 180° y desplazamiento de ½ a lo largo del eje ***b***), como se muestra en flechas de color verde en la Figura 18.

La estereoquímica del carbono quiral 4-C presenta una configuración *R*; teniendo en cuenta que la reacción se llevó a cabo sin ningún promotor de la estereoquímica, este resultado se atribuye a que el enantiómero *S* no cristalizó y se mantuvo en solución durante el proceso de recristalización. En esta configuración, el anillo de seis miembros adopta una conformación de semisilla, donde el grupo formamido ocupa una posición axial, mientras que el fragmento propargilo se encuentra en una posición ecuatorial. Debido a esta disposición en la conformación del anillo, estos dos grupos se ubican en una orientación espacial que minimiza las tensiones estéricas. Además, se observa que el grupo carbonilo se encuentra alejado del plano formado por el anillo aromático, lo que contribuye a reducir aún más la tensión estérica (Figura 19). Es relevante mencionar que cada celda unidad contiene dos moléculas (*Z*) del compuesto ***3b***, y que estas moléculas están unidas por fuerzas intermoleculares, tales como enlaces de hidrógeno, fuerzas de van der Waals e interacciones aromáticas π-π.

Tabla 5

Parámetros estructurales del compuesto 3b.

Fórmula	**$C_{14}H_{16}N_2O$**
Forma del cristal, color	Prismas, naranja

Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $P2_1$
***a* (Å)**	6,5692(2)
***b* (Å)**	9,3968(2)
***c* (Å)**	10,2924(3)
***α* (°)**	90
***β* (°)**	101,726(2)
***γ* (°)**	90
V (Å³)	622,085
Z	2

Figura 18

Empaquetamiento cristalino del compuesto 3b.

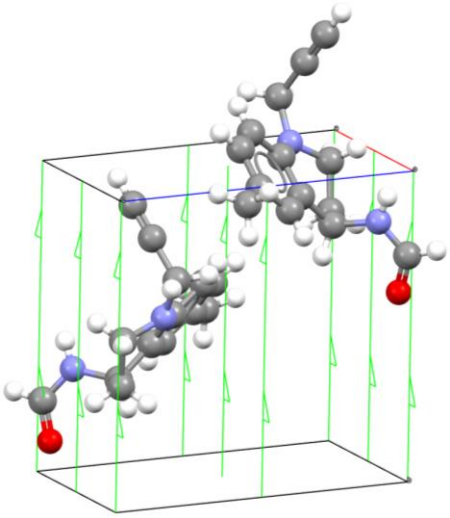
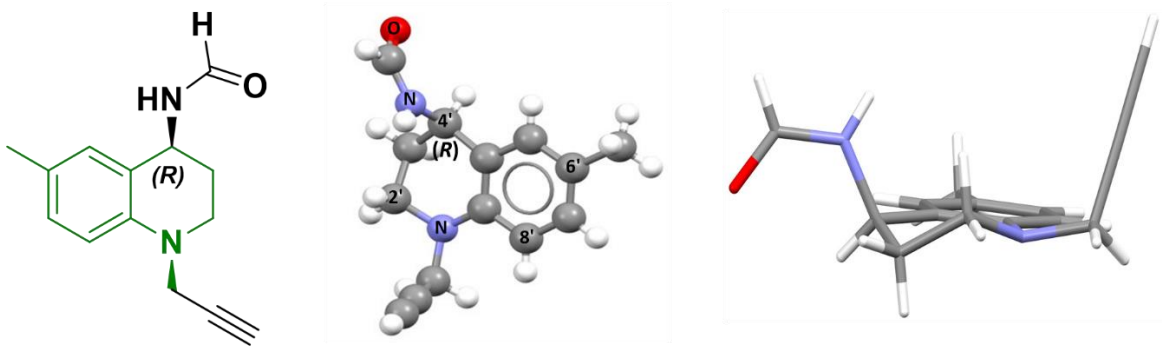


Figura 19

*Imagen y configuración estructural para el compuesto **3b**.*



Con la finalidad de explorar la versatilidad de la reacción de Povarov catiónica como paso final, así como la necesidad de eliminar las impurezas presentes en el híbrido molecular, se tomó la decisión de llevar a cabo la síntesis de intermediarios triazólicos ***4a-p*** empleando la cicloadición 1,3-dipolar catalizado por cobre (I) generada *in situ* (CuAAC). Dicha reacción se llevó a cabo entre las anilinas *N*-propargiladas ***2a-d*** y las aril azidas preformadas, catalizada por sulfato de cobre pentahidratado ($CuSO_4$*$5H_2O$), en presencia del agente reductor ascorbato de sodio. En el Esquema 26 se muestra de forma general la síntesis de los respectivos triazoles diversificados (Rao *et al*., 2014).

Esquema 26

Síntesis de los 1H-1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos 4a-d, vía CuAAC.

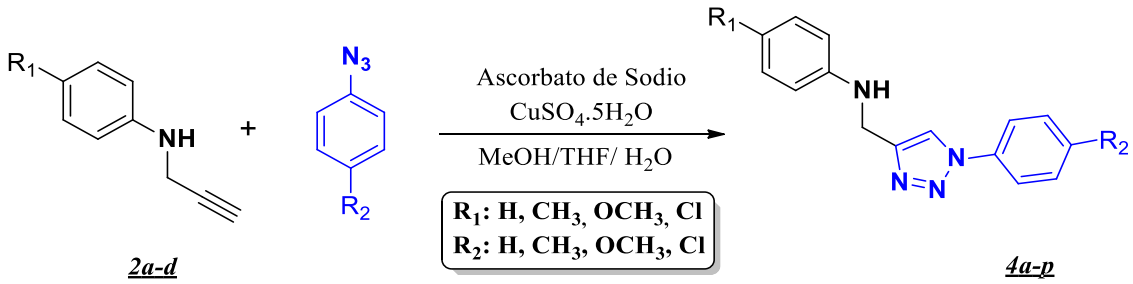


Tabla 6

Parámetros fisicoquímicos encontradas para los compuestos 4a-d.

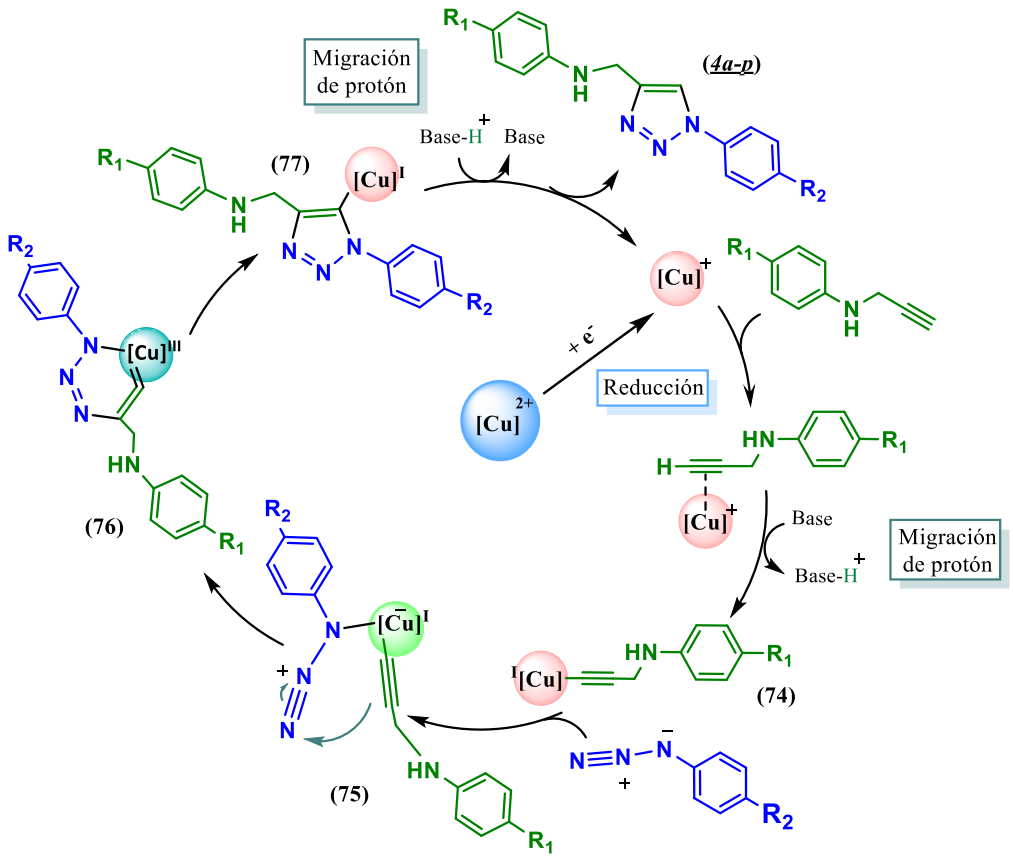
Comp.	R_1	R_2	Rto. (%)[a]	Estado físico	P.f. (°C)[b]
4a	H	H	85	Sólido blanco	148-151[Lit.:102-104°C]
4b	H	CH_3	46	Sólido blanco	173-174
4c	H	OCH_3	26	Sólido blanco	157-160
4d	H	Cl	77	Sólido blanco	163-165 [Lit.:126-128°C]
4e	CH_3	H	69	Sólido blanco	144-147
4f	CH_3	CH_3	48	Sólido amarillo pálido	180-181
4q	CH_3	OCH_3	43	Sólido beige	150-153
4h	CH_3	Cl	79	Sólido beige	145-148
4i	OCH_3	H	58	Sólido blanco	131-134
4j	OCH_3	CH_3	56	Sólido blanco	163-165
4k	OCH_3	OCH_3	62	Sólido beige	168-170
4l	OCH_3	Cl	73	Sólido blanco	167-169
4m	Cl	H	75	Sólido beige	182-184
4n	Cl	CH_3	65	Sólido beige	191-194
4o	Cl	OCH_3	60	Sólido blanco	189-190
4p	Cl	Cl	53	Sólido blanco	162-164

Nota. [a]Rendimiento después de la separación por CC; [b] punto de fusión sin corregir.

En cuanto a su mecanismo de reacción, este se basa en un ciclo catalítico donde inicialmente el cobre es reducido de Cu (II) a Cu(I) por acción del ascorbato de sodio. Luego, el Cu (I) interacciona con el tripe enlace (C≡C) de la anilina (dipolarófilo), dando lugar al intermediario acetiluro de cobre (74). La desprotonación para la formación de esta especie se atribuye a la presencia de una base en el medio de reacción. Continuando con la reacción, en el segundo paso se produce la formación de enlace Cu-N (75), mediante la coordinación entre el átomo de cobre del acetiluro y el átomo de nitrógeno que soporta la carga negativa de la arilazida. Posteriormente, el carbono β-acetilénico ataca nucleofílicamente el átomo de nitrógeno terminal electrofílico, generando un metalociclo (76) que se somete a una reorganización estructural para dar lugar a un complejo de 5-triazolilo de cobre (77). Finalmente, en la última etapa sucede una protonación que permite la liberación del triazol (***4a-p***) y el catalizador se regenera (Esquema 27) (Rostovtsev *et al*., 2002; Suarez, 2012).

Esquema 27

Mecanismo de reacción propuesto para la cicloadición dipolar CuAAC de los compuestos 1,4-disubsituidos 1H-1,2,3-triazoles



De manera similar a como se realizó con las moléculas anteriores, el proceso de caracterización se inicia mediante el análisis de los espectros de infrarrojo y masas. En la Figura 20, se presenta a modo de ejemplo el espectro IR de la 4-(((4-metoxifenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***4k***.

En este espectro, se destacan múltiples bandas de absorción distintivas de la molécula ***4k***. Entre estas señales se encuentra las vibraciones de tensión (ν) y flexión (γ) del enlace N-H, ubicadas a 3332 cm^{-1} y 1500 cm^{-1}, respectivamente. En la región de los hidrógenos aromáticos,

resalta la vibración (*v*) del enlace Csp^2-H perteneciente al anillo triazol, situada aproximadamente en 3135 cm^{-1}. Así mismo, en la zona de los hidrógenos alifáticos, se encuentra la señal de (*v*) C_{sp3}-H del grupo metoxilo mostrada a 2836 cm^{-1}.

Para el espectro de masas adquirido por ionización por electrospray de la molécula ***4k***, se observa el ion molecular con una relación *m/z* 310 con una abundancia del 100%, sin evidencia de fragmentación (Figura 21). Todos estos datos se encuentran recopilados en la Tabla 7, donde se presentan las señales características identificadas por IR junto con sus respectivos iones moleculares.

Figura 20

Espectro IR de la 4-(((4-metoxifenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol 4k

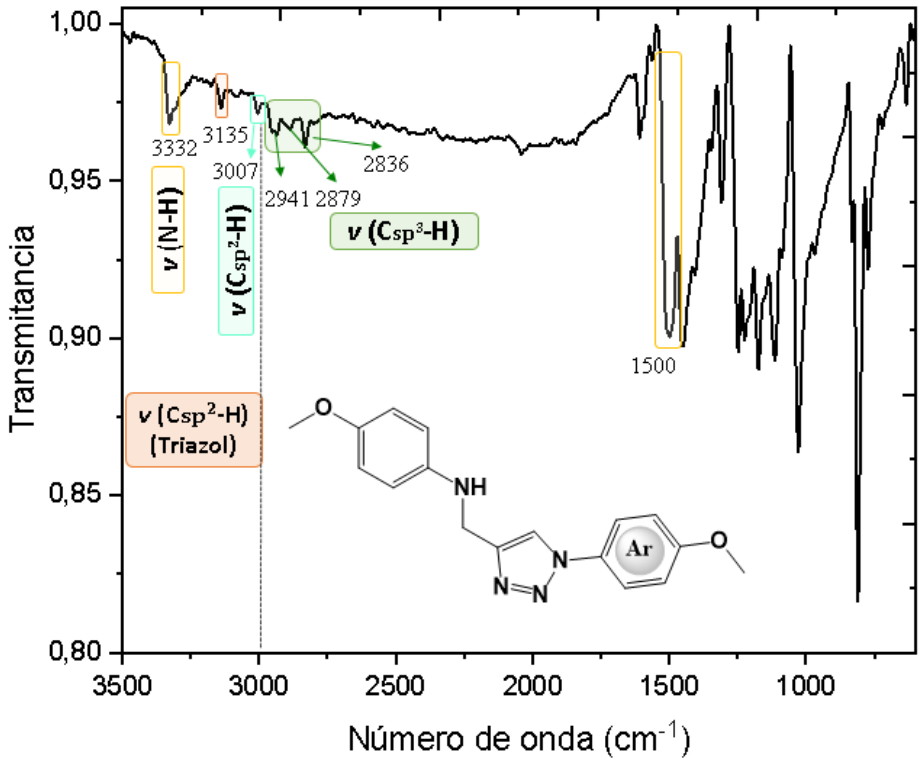


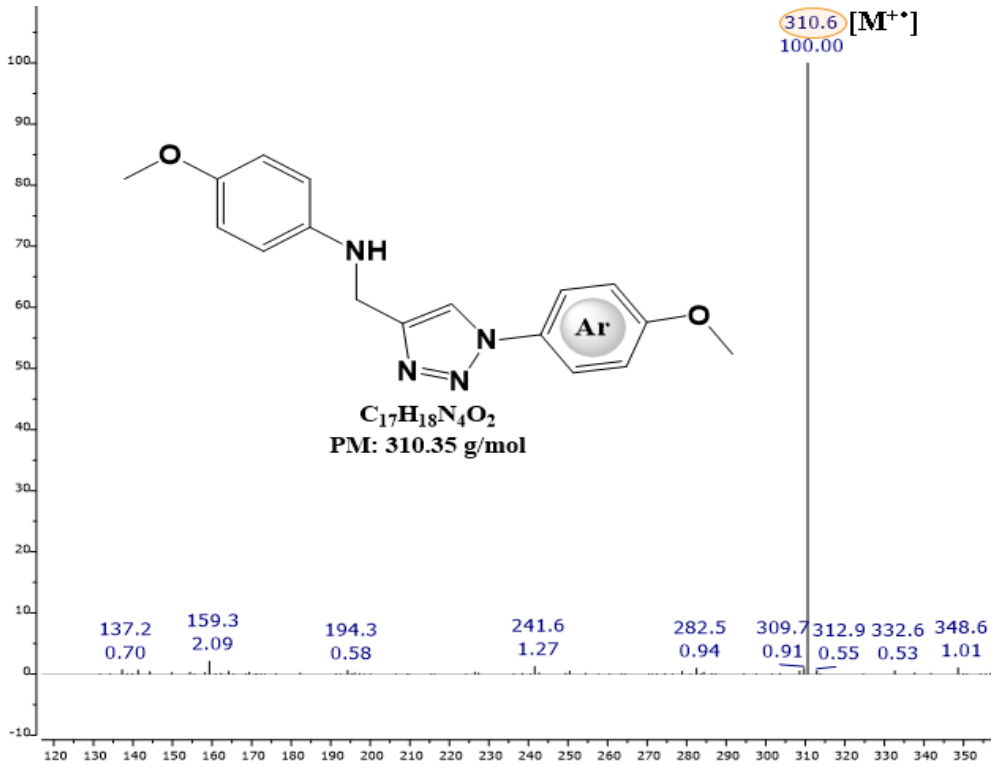
Tabla 7

Señales características encontradas en los espectros IR y masas para los compuestos 4a-d.

Comp.	R_1	R_2	PM (g/mol)	Bandas de absorción en el espectro IR (cm^{-1})		Pérdidas típicas del espectro de masas	
				ν (N-H)	*ν* (C_{sp^2}-H) triazol	Ión molecular $[M^{+\bullet}]$ *m/z* (%)	ϕ_1 $[M^{+\bullet}+H]$ *m/z* (%)
4a	H	H	250.30	3334	3143	250 (100)	-
4b	H	CH_3	264.33	3328	3139	264 (100)	-
4c	H	OCH_3	280.32	3325	3137	280 (100)	281 (21)
4d	H	Cl	284.74	3334	3137	284 (100)	285 (22)
4e	CH_3	H	264.33	3314	3135	264 (100)	-
4f	CH_3	CH_3	278.35	3314	3142	278 (100)	278 (9)
4g	CH_3	OCH_3	294.35	3316	3137	294 (100)	295 (9)
4h	CH_3	Cl	298.77	3314	3133	298 (100)	299(21)
4i	OCH_3	H	280.32	3343	3137	280 (100)	-
4j	OCH_3	CH_3	294.35	3314	3143	294 (100)	295 (11)
4k	OCH_3	OCH_3	310.35	3332	3135	310 (100)	-
4l	OCH_3	Cl	314.77	3343	3100	314 (100)	-
4m	Cl	H	284.74	3343	3137	284 (100)	-
4n	Cl	CH_3	298.77	3299	3139	298 (100)	-
4o	Cl	OCH_3	314.77	3287	3141	314 (100)	-
4p	Cl	Cl	319.19	3301	3141	319 (21)	320 (66)

Figura 21

Espectro de masas (ESI-MS) de la 4-(((4-metoxifenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol 4k



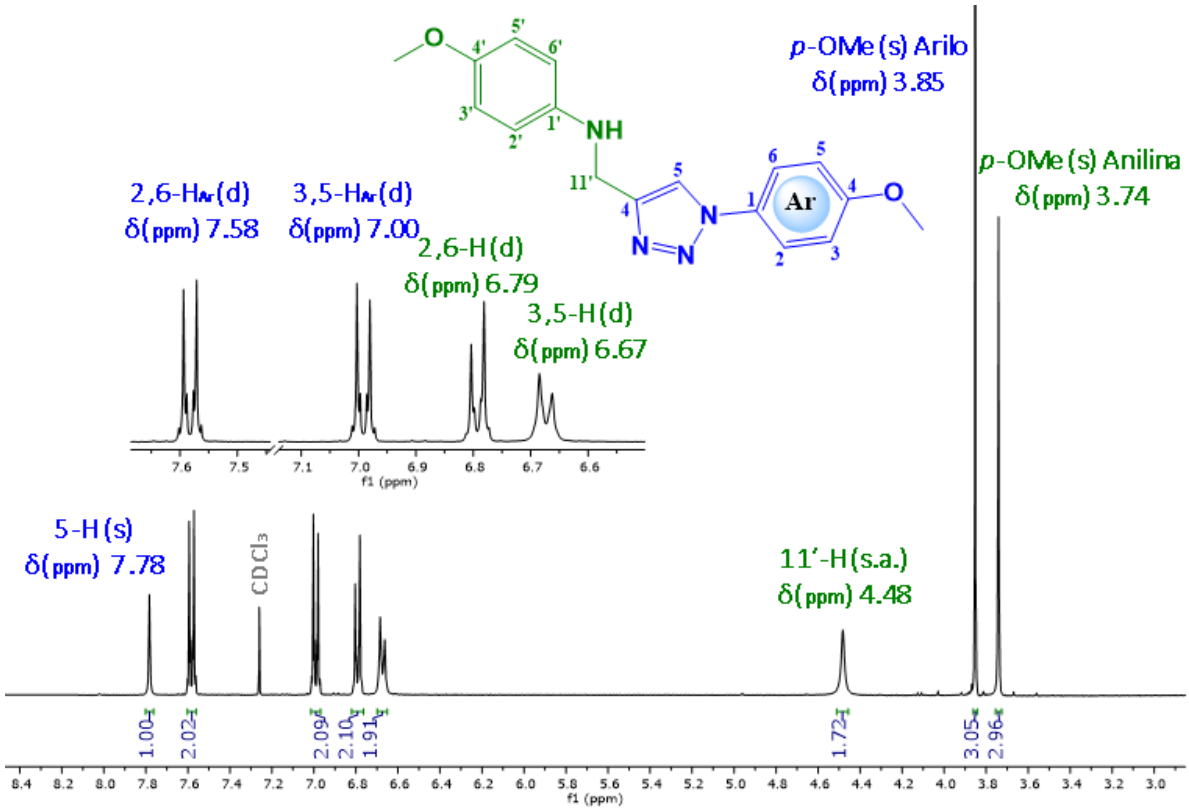
Para continuar con la caracterización de los compuestos, a continuación, se realiza una descripción de las señales obtenidas para la molécula ***4k*** en el espectro de ^{1}H-RMN unidimensional (Figura 22). La primera señal relevante para el híbrido que indica la presencia del grupo 1,4-disusituido del triazol corresponde al singlete del protón 5-H, que se encuentra en la región de los protones aromáticos a 7.71 ppm. En esta misma región aromática se encuentran 8 protones pertenecientes al sustituyente arilo del triazol y al anillo de la anilina. Continuando con la asignación de las señales, las señales de los protones 2,6-H_{Ar} y 3,5-H_{Ar} del anillo arilo del triazol, aparecen a campos más altos gracias al efecto desprotector del grupo triazol. Estas señales aparecen como dos dobletes que integran 2 protones cada uno, alrededor de 7.58 ppm y 7.00 ppm, con valores de acoplamiento de ~9.0 Hz. De manera similar, cerca de estos protones, se encuentran los 4 protones aromáticos restantes 2,6-H y 3,5- H de la anilina, los cuales aparecen como dobletes con valores de acoplamiento de ~9.0 Hz en 6.79 ppm y 6.67 ppm, respectivamente. Continuando

con el análisis hacia campos altos, se encuentran las señales de los protones puente (–CH_2–) 11'-H, esta señal se presenta como singlete ancho (s.a.) a 4.48 ppm que confirma la transformación del grupo alquino.

Finalmente, en el espectro se visualizan las señales de los protones pertenecientes a los sustituyentes *p*-metoxilo de los anillos aromáticos, los cuales se encontraron como singletes ubicados en 3.85 ppm (R_2-OCH_3, aril-triazol) y 3.74 ppm (R_1-OCH_3, anillo anilina). Es importante destacar que el fragmento *p*-OCH_3 de la anilina coincidió en los desplazamientos químicos con el grupo metoxilo presente en la THQ (3.71 ppm).

Figura 22

Espectro ^{1}H RMN de la 4-(((4-metoxifenil)amino)metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol 4k.



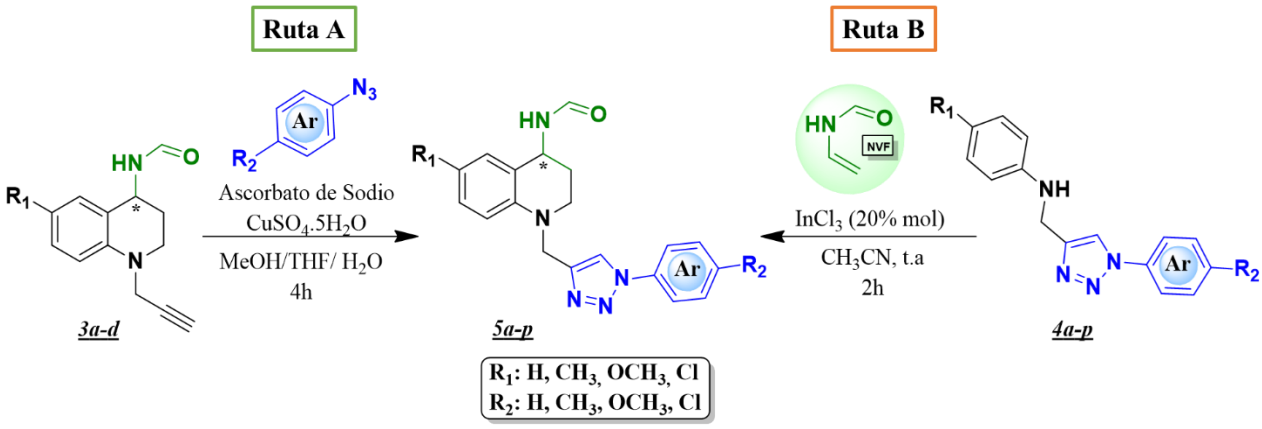
6.3 Síntesis y caracterización de los nuevos híbridos 4-formamidotetrahidroquinolina/1,2,3-triazol (*5a-p*)

Los híbridos moleculares son innovadoras estructuras capaces de dirigirse simultáneamente a múltiples objetivos al fusionar fragmentos farmacofóricos con reconocidas propiedades biológicas (Talevi, 2015; Decker, 2017). Teniendo esto en cuenta, en el marco de este proyecto de investigación se abordó la síntesis de los núcleos THQ y 1,2,3-triazol empleando dos rutas metodológicas diferentes (Esquema 28).

En la primera ruta (Ruta A), se obtuvieron las THQ's ***3a-d*** como moléculas intermediarias para luego, a través de una cicloadición 1,3-dipolar (CuAAC) formar los correspondientes híbridos moleculares THQ/triazol ***5a-p***. Por otro lado, en la Ruta B, primero se generaron los intermediarios triazólicos ***4a-p*** mediante la cicloadición 1,3-dipolar, para luego incorporar el heterociclo tetrahidroquinolínico mediante la reacción de Povarov catiónica.

Esquema 28

Rutas de síntesis para acceder a los híbridos 4-formamido tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol polisustituidos 5a-p.



A través de ambas rutas, se obtuvieron satisfactoriamente cada uno de los compuestos propuestos ***5a-p*** con rendimientos moderados, como se puede observar en la Tabla 8. Mediante la cicloadición 1,3-dipolar de la Ruta A se obtuvieron mejores rendimientos (20-97%) para los híbridos finales, pero con la limitación de no lograr obtener los productos sin impurezas.

Tabla 8

Parámetros fisicoquímicos encontradas para los compuestos 5a-p.

Comp.	R_1	R_2	Rto. (%)[a*]	Rto. (%)[b*]	Estado Físico[b]	P.f. (°C)[c]
5a	H	H	40	39	Aceite blanco	-
5b	H	CH_3	20	27	Sólido blanco	143-145
5c	H	OCH_3	52	41	Sólido blanco	140-142
5d	H	Cl	58	49	Sólido beige	144-146
5e	CH_3	H	43	55	Sólido blanco	155-157
5f	CH_3	CH_3	72	56	Sólido blanco	59-60
5g	CH_3	OCH_3	74	66	Sólido blanco	96-100
5h	CH_3	Cl	79	42	Sólido blanco	138-139
5i	OCH_3	H	53	42	Sólido blanco	150-152
5j	OCH_3	CH_3	61	50	Sólido blanco	152-153
5k	OCH_3	OCH_3	56	39	Sólido blanco	120-122
5l	OCH_3	Cl	56	36	Sólido blanco	96-98
5m	Cl	H	86	83	Aceite naranja	-
5n	Cl	CH_3	97	27	Sólido blanco	112-114
5o	Cl	OCH_3	95	88	Aceite blanco	-
5p	Cl	Cl	71	48	Sólido beige	81-85

Nota. [a] Ruta A: Reacción de cicloadición; [b]Ruta B: Povarov catiónica; [c]Punto de fusión sin corregir; [*] Rendimiento después de la separación por CC.

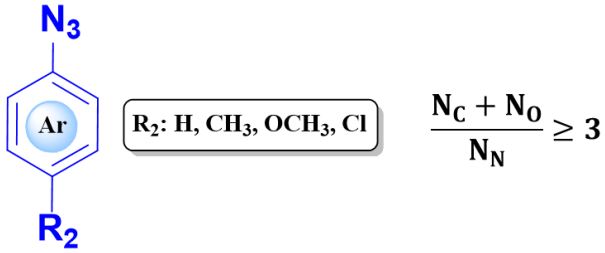
En la Ruta A, se obtuvieron los respectivos híbridos moleculares ***5a-p*** mediante una cicloadición CuAAC ("click chemistry"), entre el fragmento propargílico de la THQ (dipolarófilo) ***3a-p*** y una aril azida preformada (1,3-dipolo), catalizada por Cu (I) generada *in situ*. La reacción procedió de manera convencional, como se describe en la Sección 6.2. En general, las conversiones de la cicloadición 1,3-dipolar (reacción “click”) fueron elevadas, consumiendo por completo el reactivo límite. Sin embargo, el proceso de aislamiento no resultó sencillo gracias a la persistente

presencia de impurezas provenientes de la aril azida. Estas impurezas se detectaban mediante controles por CCF y no se retiraban a pesar de realizar múltiples purificaciones por CC.

Según la literatura, las azidas son termosensibles y reaccionan con la sílice y solo aquellas azidas que cumplen con una relación carbono-nitrógeno (como se ilustra en la Figura 23), igual o mayor a tres, se mantienen estables con el tiempo (Bräse, Knepper y Zimmermann, 2005; University of California Santa Bárbara, s.f.).

Figura 23

Ecuación para determinar la relación carbono-nitrógeno en la evaluación de la estabilidad de azidas orgánicas



No obstante, las aril azidas utilizadas en la cicloadición 1,3-dipolar no cumplen con los valores de esta relación, lo que significa que son inestables en el tiempo. Estos desafíos de estabilidad suelen pasar desapercibidos en la mayoría de las reacciones de síntesis de este tipo compuestos, debido a que los híbridos análogos sintetizados (pirrolidona THQ/triazol o isoxazol) presentan una polaridad mucho mayor que las aril azidas y sus impurezas. Sin embargo, en el caso de los híbridos 4-formamido tetrahidroquinolinas/triazol, su polaridad es media (AcOEt: éter de petróleo, 3:1) y durante la purificación, se obtenía un producto final aceitoso con una pequeña proporción de impurezas.

Este problema con las impurezas fue solucionado en la Ruta B, en la cual, las conversiones de los reactantes son considerables altas, con perfiles cromatográficos limpios y con un proceso

de aislamiento y purificación expeditos. En este caso, los productos finales se obtuvieron vía reacción de Povarov catiónica (ver Sección 6.2), en donde los intermediarios 1*H*-1,2,3-triazol ***4a-p*** reaccionaron con formaldehído (37% metanol) y NVF, catalizado por $InCl_3$ (20 mol%) en acetonitrilo (Esquema 28). Los productos ***5a-p*** fueron obtenidos más del 90% de ellos como sólidos blancos, con rendimientos moderados.

De forma general, las Rutas A y B obtuvieron rendimientos globales similares para la mayoría de los compuestos sintetizados, como se observa en la Tabla 9.

Tabla 9

Rendimientos globales para las Rutas A y B.

Comp.	R_1	R_2	Rto. (%)[a]	Rto. (%)[b]
5a	H	H	9	14
5b	H	CH_3	5	5
5c	H	OCH_3	12	5
5d	H	Cl	14	17
5e	CH_3	H	14	19
5f	CH_3	CH_3	23	14
5g	CH_3	OCH_3	24	15
5h	CH_3	Cl	26	17
5i	OCH_3	H	19	14
5j	OCH_3	CH_3	21	15
5k	OCH_3	OCH_3	20	13
5l	OCH_3	Cl	20	14
5m	Cl	H	17	46
5n	Cl	CH_3	20	13
5o	Cl	OCH_3	19	39
5p	Cl	Cl	14	19

Nota. [a]Ruta A; [b]Ruta B.

En cuanto a los tiempos de reacción, la Ruta B mostró tiempos de reacción globales más cortos (3h) para la obtención de los híbridos finales que la Ruta A (8h). En el paso de formación del heterociclo 1,2,3-triazol (cicloadición 1,3-dipolar), se observó que las *N*-propargil anilinas (***2a-d***) requieren un tiempo de reacción menor (1h) en comparación a las *N*-propargil

tetrahidroquinolinas (***3a-d***) (4h). Esta diferencia en los tiempos de reacción podría estar relacionada con el hecho de que las *N*-propargil anilinas actúan como donadores de electrones más efectivos que las *N*-propargil tetrahidroquinolinas. Esto se debe a que en las THQs el átomo de N se encuentra totalmente sustituido, lo que disminuye su capacidad como donador en comparación con la amina secundaria de las *N*-propargil anilinas. Esta diferencia se traduce en tiempos de reacción más cortos para aquellos dipolarófilos capaces de disminuir el gap energético entre los respectivos HOMO y LUMO de los reactantes (Bode, 2019; Garate, 2015). En el caso del núcleo tetrahidroquinolínico, los tiempos de reacción mediante la reaccoión de Povarov catiónica, fueron favorecidos para los triazoles diversificados (***4a-p***) en la Ruta B, obteniéndose el respectivo núcleo THQ tras dos horas de reacción. Esto puede atribuirse a la alta densidad de electrones que proporciona el triazol y el anillo aromático, capaces de estabilizar con mayor eficiencia a la especie "iminium" durante la adición tipo Mannich. Además de considerar las modificaciones en los tiempos de reacción entre las Rutas A y B, se destaca la versatilidad y eficiencia de la reacción de Povarov catiónica en la generación exitosa del núcleo tetrahidroquinolínico, ya que en la síntesis de este tipo de híbridos suele evitarse dejar la formación de la THQ en el paso final debido a la preocupación de que la reacción no se lleve a cabo de manera óptima. Sin embargo, en esta adaptación metodológica, se pudo demostrar que la reacción de Povarov catiónica es altamente adaptable y efectiva en la formación de la THQ.

Como primera herramienta de caracterización, nuevamente se analizaron los espectros de infrarrojo y de masas, con los cuales se pudo confirmar la presencia de grupos funcionales que se encuentran en la estructura, junto con su respectivo ión molecular. De manera ilustrativa, en la

Figura 24 se presenta el espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5k***.

En este espectro, se pueden identificar varias bandas de absorción características presentes en la molécula. Una de estas bandas corresponde a la vibración de tensión (*v*) C-O y C-H del grupo aldehído en el fragmento formamida, que se ubican a 1648 cm^{-1} y 2836 cm^{-1}, respectivamente. Otra banda importante se localiza en la región de los hidrógenos aromáticos, la cual corresponde a la vibración de (*v*) del enlace Csp^2-H perteneciente al anillo triazol. Esta vibración se diferencia de las señales Csp^2-H de los demás anillos aromáticos al aparecer alrededor de los 3127 cm^{-1}.

Para el espectro de masas adquirido por ionización electrospray de la misma molécula, se observa el ión molecular de *m/z* 397.7 con una abundancia del 100%, junto con una pérdida menor de 45 unidades correspondiente al fragmento formamida (Figura 25). En la Tabla 9, se encuentran recopiladas algunas señales características de IR y espectrometría de masas para los híbridos THQ/triazol.

Figura 24

Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol 5k.

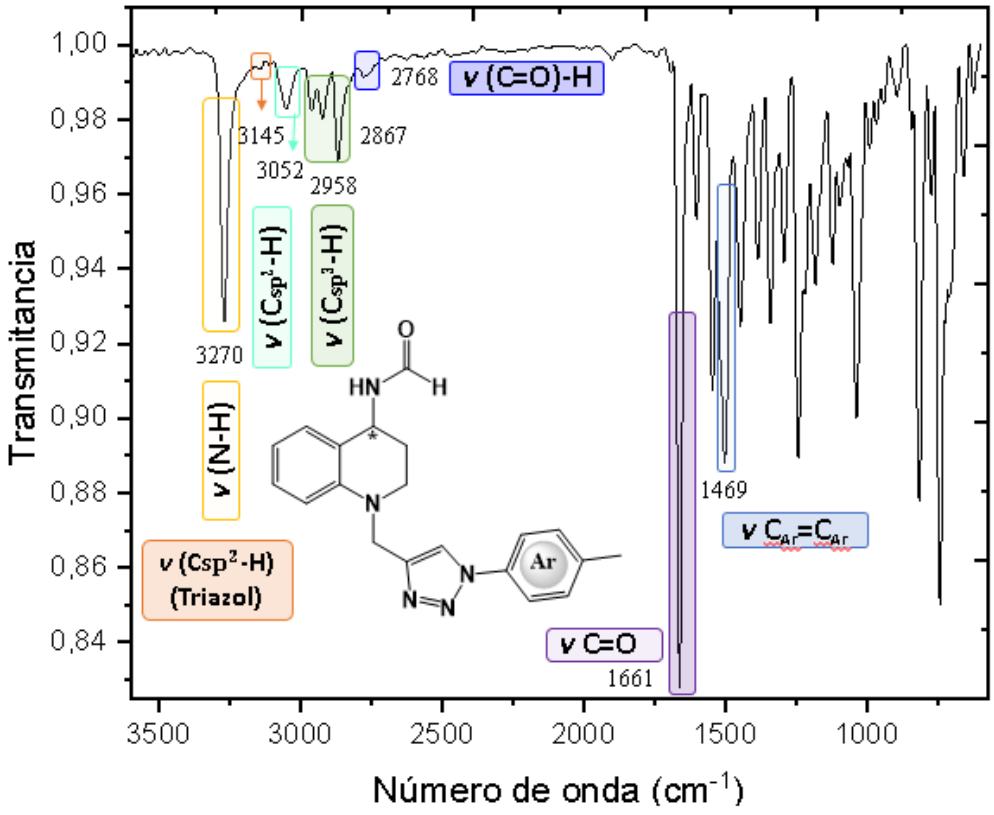


Figura 25

Espectro de masas (ESI-MS) para el híbrido 5k.

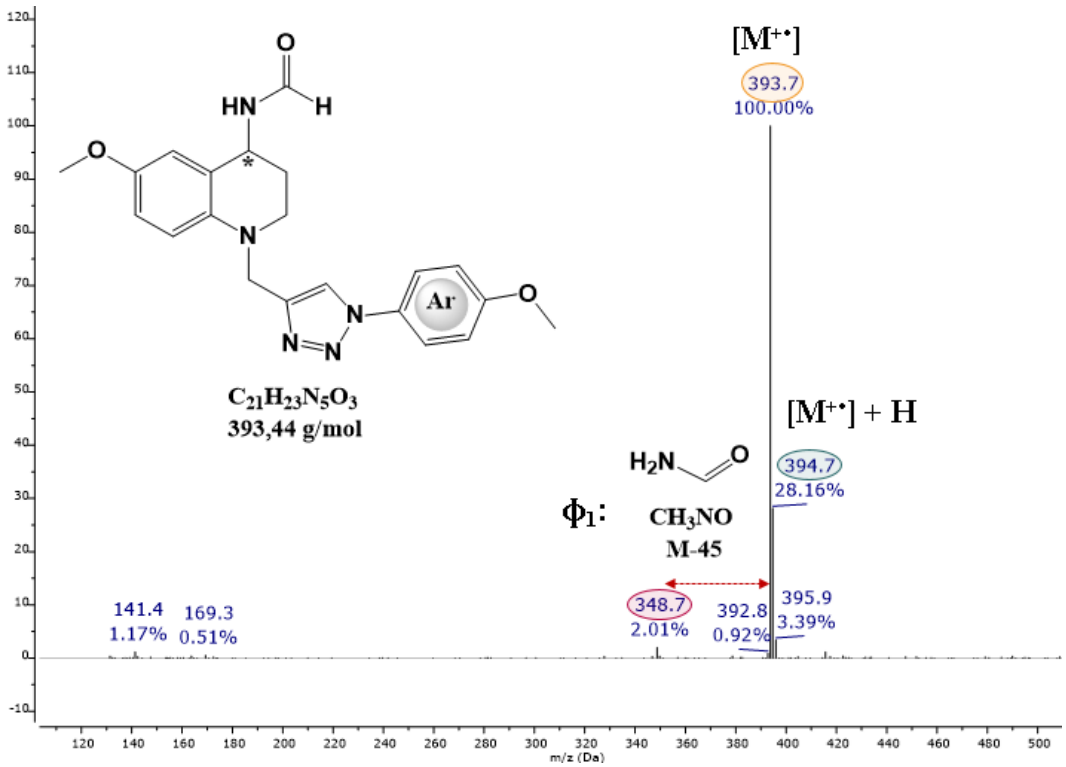


Tabla 9

Señales características encontradas en los espectros IR y masas para los compuestos 5a-d.

Comp.	R_1	R_2	PM (g/mol)	Bandas de absorción en el espectro IR (cm^{-1})		Pérdidas típicas del espectro de masas	
				ν (Csp^2=H) triazol	*ν* (C=O)	Ión molecular [$M^{+\bullet}$] *m/z* (%)	ϕ_2 [$M^{+\bullet}$+H] *m/z* (%)
5a	H	H	333.39	3139	1661	333 (100)	334 (12)
5b	H	CH_3	347.41	3145	1660	347 (100)	-
5c	H	OCH_3	363.41	3143	1661	363 (17)	-
5d	H	Cl	367.83	3145	1661	367 (100)	368 (26)
5e	CH_3	H	347.42	3126	1659	347 (100)	348 (14)
5f	CH_3	CH_3	361.45	3130	1655	361 (80)	362 (23)
5g	CH_3	OCH_3	377.45	3122	1659	377 (100)	-
5h	CH_3	Cl	381.86	3145	1646	381 (100)	382 (25)
5i	OCH_3	H	363.41	3139	1655	363 (100)	-
5j	OCH_3	CH_3	377.45	3140	1650	377 (100)	378 (28)
5k	OCH_3	OCH_3	393.45	3127	1648	393 (100)	394 (28)
5l	OCH_3	Cl	397.86	3133	1650	397 (100)	399 (42)
5m	Cl	H	367.83	3135	1665	367 (100)	368 (30)
5n	Cl	CH_3	381.86	3128	1661	381 (100)	382 (29)

5o	Cl	OCH_3	397.86	3133	1657	397 (100)	-
5p	Cl	Cl	402.28	3128	1661	401 (73)	403 (48)

A partir del análisis preliminar realizada mediante espectroscopía infrarroja (IR) y espectrometría de masas (ESI-MS), se ha podido confirmar la existencia de cada uno de los grupos funcionales que conforman a los productos finales ***5a-p***. A continuación, se realizará una descripción para la molécula ***5k*** de las señales obtenidas en los espectros de RMN unidimensionales (^{1}H y ^{13}C-DEPT-135), así como sus correlaciones homonucleares y heteronucleares registradas en los espectros bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC).

En el ^{1}H-RMN (Figura 26), la primera señal relevante para la molécula ***5k*** que indica la presencia del grupo aldehído en el fragmento formamido (2”-H), se observa a campos bajos como un singlete a 8.15 ppm. Esta señal está acompañada de una señal característica, como un singlete ancho (s.a.), correspondiente al N-H a 6.33 ppm. Otra señal característica corresponde al singlete del protón 5-H, ubicado en el anillo 1,4-disustituido del triazol, que se encuentra en la región de los protones aromáticos a 7.71 ppm (Bolje, Urankar y Košmrlj, 2014). En esta misma región aromática se encuentran 7 protones pertenecientes al grupo arilo unido al triazol y al anillo aromático de la THQ. Las señales asignadas a los protones 2,6-H_{Ar} y 3,5-H_{Ar} para el anillo arilo, aparecen como dos dobletes que integran 2 protones cada uno, alrededor de 6.93 ppm y 6.95 ppm, con valores de acoplamiento de ~9.0 Hz. Por otro lado, los 3 protones pertenecientes a los H aromáticos del anillo tetrahidroquinolínico, se solapan en un singlete de alta intensidad en 6.71 ppm, particularidad que sólo ocurre en los híbridos con el grupo metoxilo en la THQ (***5i***, ***5j***, ***5k*** y ***5l***).

Continuando con el análisis hacia campos altos, se encuentran las señales de los protones 4’-H (multiplete), 11’-H_a (^2J: 16.6 Hz) y 11’-H_b (^2J: 16.5 Hz), los cuales confirman la estructura

del híbrido molecular (5.15 ppm, 4.62 ppm y 4.50 ppm, respectivamente). Para el caso de los protones 11'-H_a y 11'-H_b, se presentan como átomos diasterotópicos ubicados en el puente metilénico -CH_2- entre la tetrahidroquinolina y el anillo del triazol.

Finalmente, se visualizan las señales de los protones pertenecientes a los sustituyentes metoxilo de los anillos aromáticos junto a los protones metilénicos pertenecientes al anillo tetrahidroquinolina. Las señales asignadas a los hidrógenos metílicos de los sustituyentes *"para"* se encontraron como singletes ubicados en 3.68 ppm (R_1-OCH_3, anillo THQ) y 3.82 ppm (R_2-OCH_3, aril-triazol). Adicionalmente, los CH_2 de la THQ se reportaron como conjuntos de multipletes.

Cada una de las asignaciones realizadas en el espectro de protón fueron corroboradas mediante el espectro bidimensional ^{1}H-^{1}H COSY del compuesto ***5k*** (Figura 27). Las correlaciones ^{1}H-^{1}H permitieron confirmar asignaciones poco evidentes, como los protones metilénicos y metino del anillo de la tetrahidroquinolina, así como interacciones entre los protones aromáticos del sustituyente arilo del triazol. En este espectro, se observa la correlación entre la señal ancha ubicada en 6.33 ppm con el multiplete en 5.15 ppm, los cuales están asociados a los protones N-H del grupo formamido y 4'-H de la THQ (b). El multiplete en 2.09 ppm correlaciona con el multiplete ubicado en 3.36 ppm (d), así como con la señal 4'-H (5.15 ppm) (c). Por tanto, es correcto designar dicho multiplete (2.09 ppm) a los protones metilénicos 3'-H y 2'-H de anillo THQ. Por último, otra correlación observada tiene lugar entre los protones del sustituyente arilo, donde la señal en 7.53 ppm interactúa con la señal 6.95 ppm (a), que corresponden a los protones 2,6-H_{Ar} y 3,5-H_{Ar}.

Figura 26

Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol 5k.

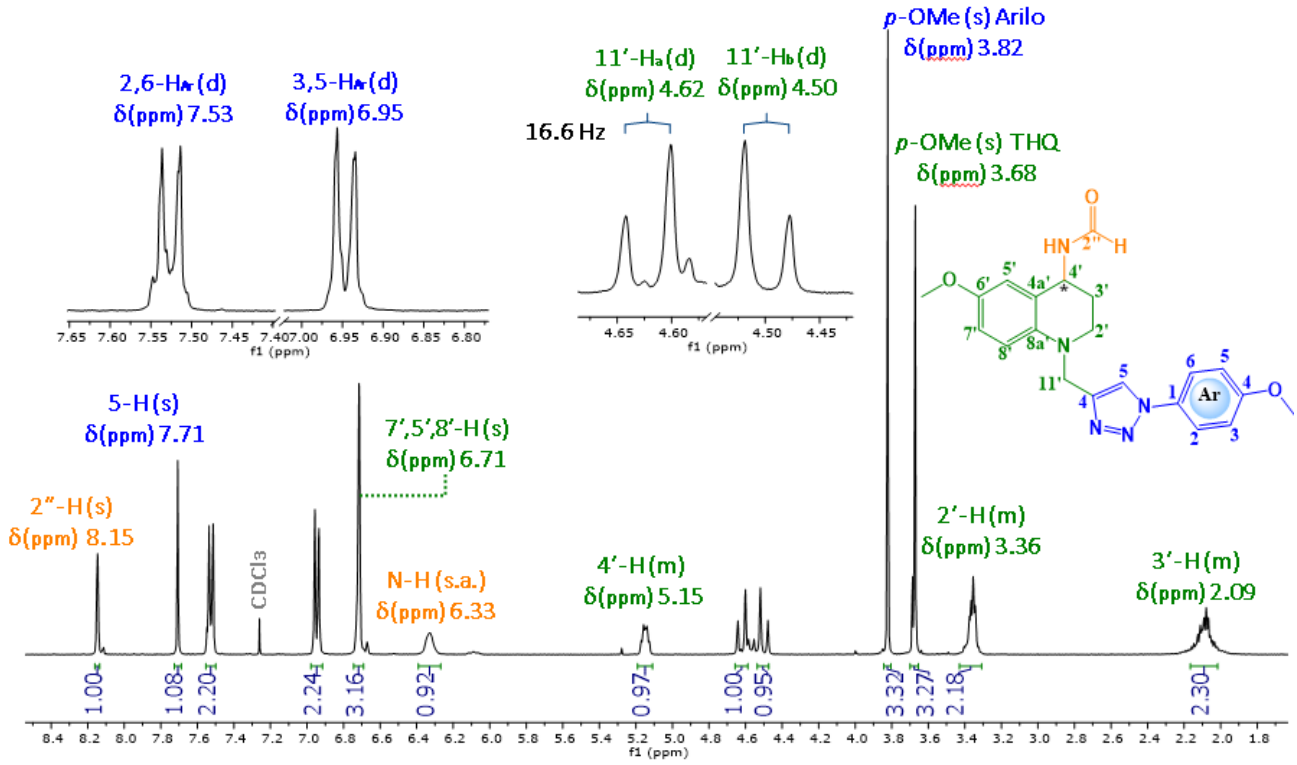
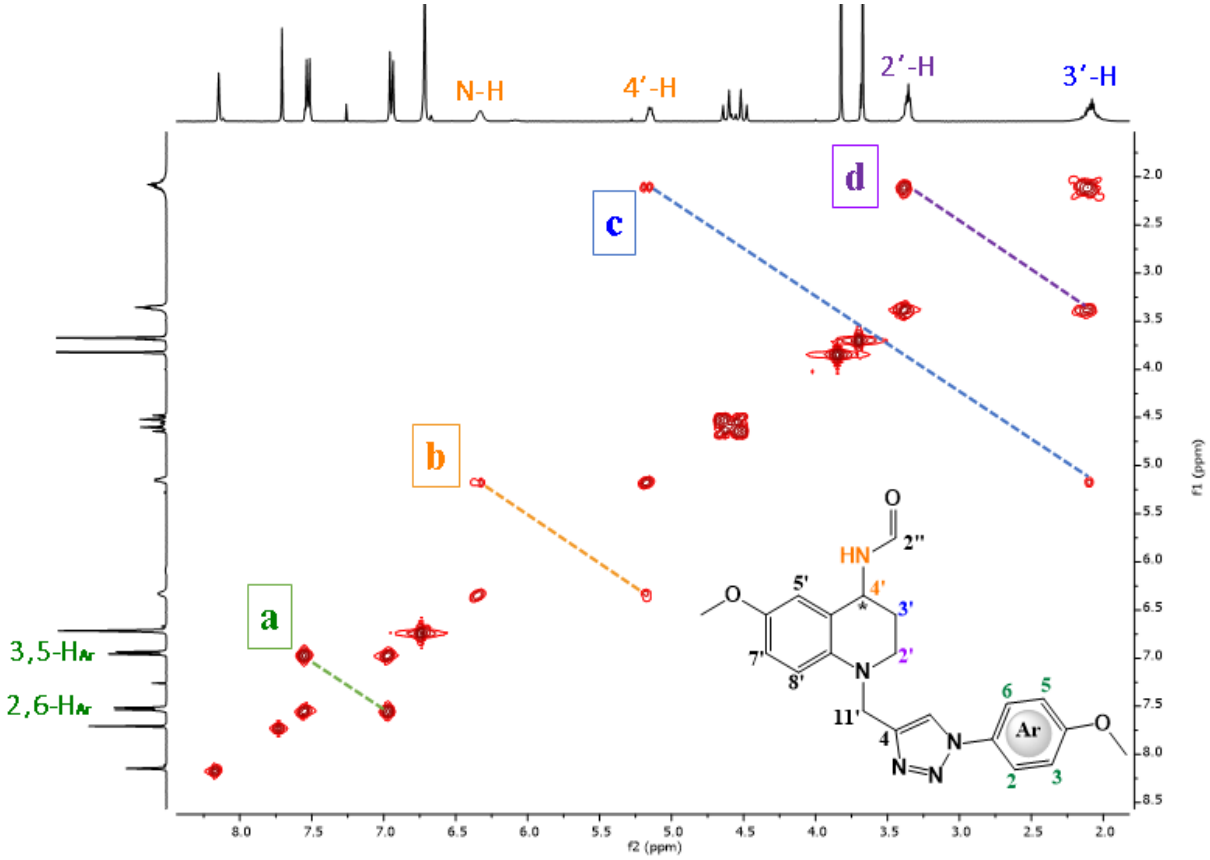


Figura 27

Espectro COSY para el híbrido 5k.



Mediante el análisis de las interacciones a través del espacio observadas en el espectro NOESY fue posible discriminar los protones del sustituyente arilo, así como los sustituyentes *p*-OCH_3 (Figura 28). El espectro NOESY confirmó que la señal de 3.95 ppm (3,5-H_{Ar}) establece una correlación con la señal del metoxilo del sustituyente triazol (R_2-OCH_3, aril-triazol) que aparece a campos bajos, alrededor de 3.82 ppm (E). Del mismo modo, la señal de los protones de la THQ (7', 5', 8'-H) a 6.71 ppm presenta una interacción con la señal del metoxilo de la THQ (R_1-OCH_3, anillo THQ) (F). En la Figura 29 se pueden observar todas las interacciones observadas mediante el experimento NOESY.

Figura 28

Espectro NOESY, con ampliación en la zona 6.6-7.2ppm (f_1) y 3.6-4.0 ppm (f_2) para el híbrido ***5k***

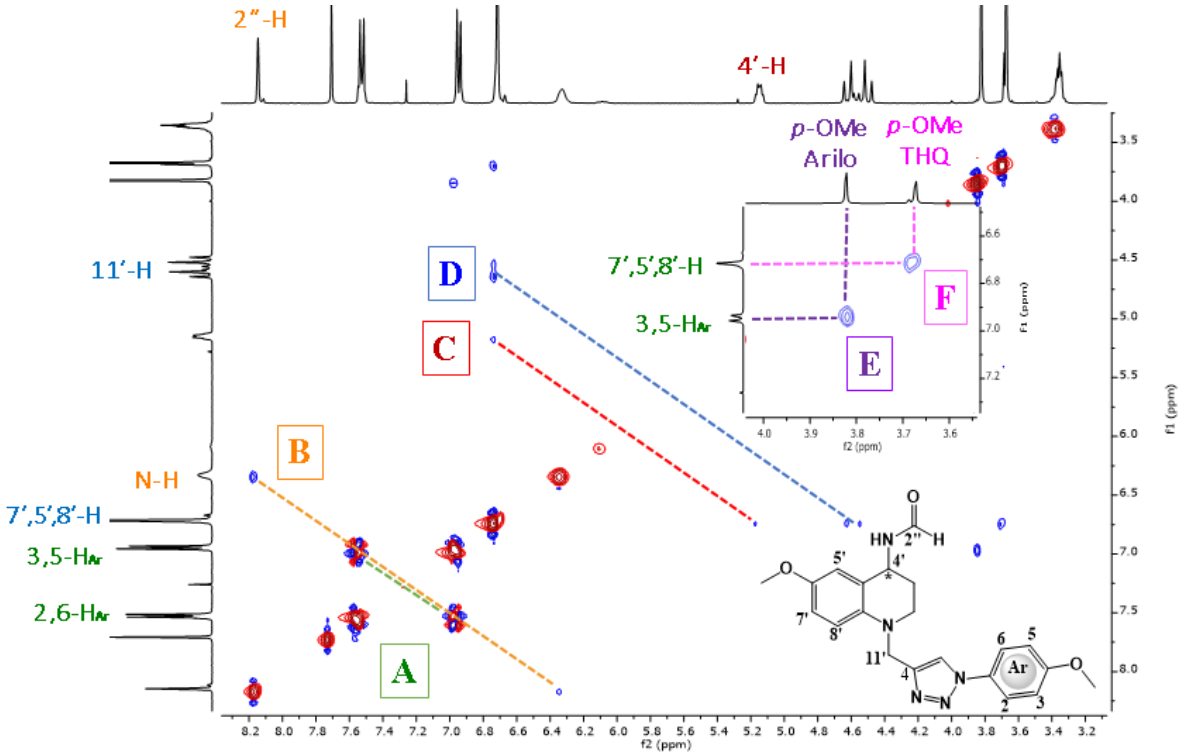
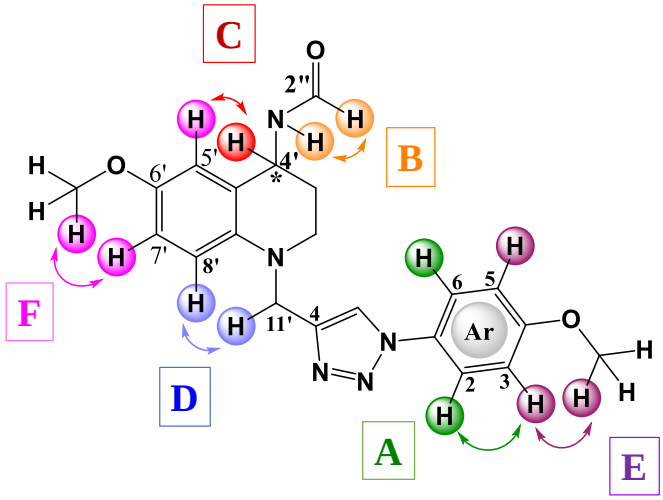


Figura 29

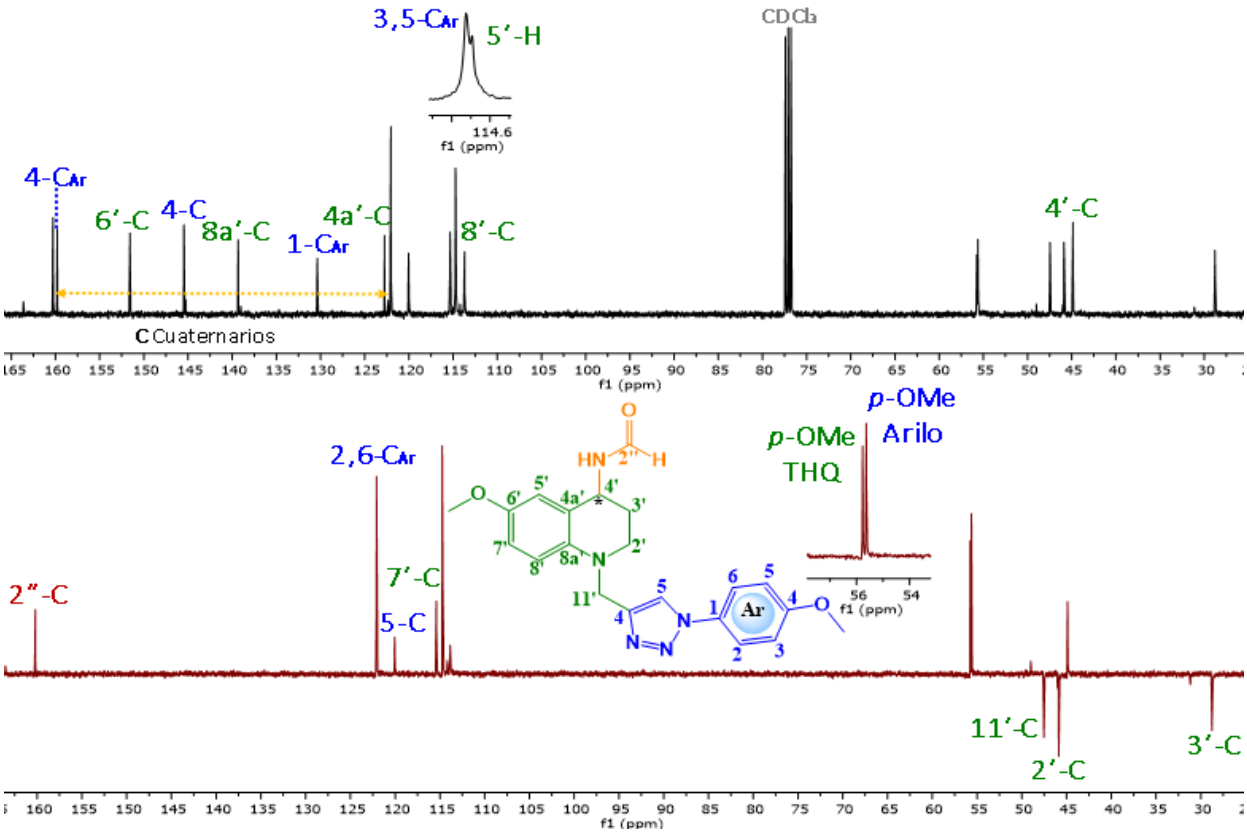
Ilustración de las correlaciones homonucleares (NOESY) observadas para el híbrido ***5k***



La asignación de los carbonos para la molécula ***5k*** fue llevada a cabo mediante los experimentos ^{13}C, DEPT-135, junto a los experimentos de correlación heteronuclear ^{1}H-^{13}C HSQC y HMBC. En la Figura 30 se observan 17 señales correspondientes a 21 carbonos de la molécula. Esta diferencia de señales se debe al solapamiento de carbonos equivalentes o de carbonos con corrimientos similares. Los primeros carbonos asignados a campos altos fueron los metilénicos, 3'-C (28.79 ppm), 2'C (45.88 ppm) y 11'-C (47.46 ppm) identificados mediante el espectro de DEPT-135. Adicionalmente, la inversión de fase permitió distinguir al carbono metínico 4'-C (44.87 ppm) y los 6 carbonos cuaternarios de los anillos. Avanzando a desplazamientos químicos más bajos, se encuentran los dos carbonos de los sustituyentes metoxilo a 55.62 ppm (R_2-OCH_3, aril-triazol) y 55.75 ppm (R_1-OCH_3, anillo THQ). En la región aromática, se identificaron los siguientes carbonos: 2,6-CAr (122.05 ppm) y 3,5-CAr (114.72 ppm), así como los carbonos 7'-C (115.35 ppm), 5'-C (114.69 ppm) y 8'-C (113.71 ppm) de la THQ. También se ubicó el carbono característico del triazol alrededor de 120.04 ppm (Creary *et al.*, 2012). En la última asignación, se relacionó la señal a 160.20 ppm con el carbono del grupo formamido (2"-C).

Figura 30

Espectro ^{13}C RMN-DEPT 135 para el híbrido ***5k***



Haciendo uso del espectro bidimensional ^{1}H-^{13}C HSQC (Figura 31), se verificó cada una de las asignaciones previamente realizadas para los protones y carbonos de la molécula ***5k***. Estas correlaciones protón-carbono permitieron designar inequívocamente los carbonos del grupo metoxilo. Por último, mediante HMBC se designaron los 6 carbonos cuaternarios 4-C_{Ar}, 6'-C, 4-C, 8a'-C, 1-C_{Ar}, 4a'-C, como se puede observar en la Figura 32. En la Figura 33 se resumen todas las correlaciones hidrógeno-carbono a través de 2 o 3 enlaces (HMBC) para el híbrido ***5k***.

Figura 31

Espectro HSQC, con ampliación en la zona 52-61 ppm (f_1) y 3.64-3.90 ppm (f_2) para el híbrido 5k.

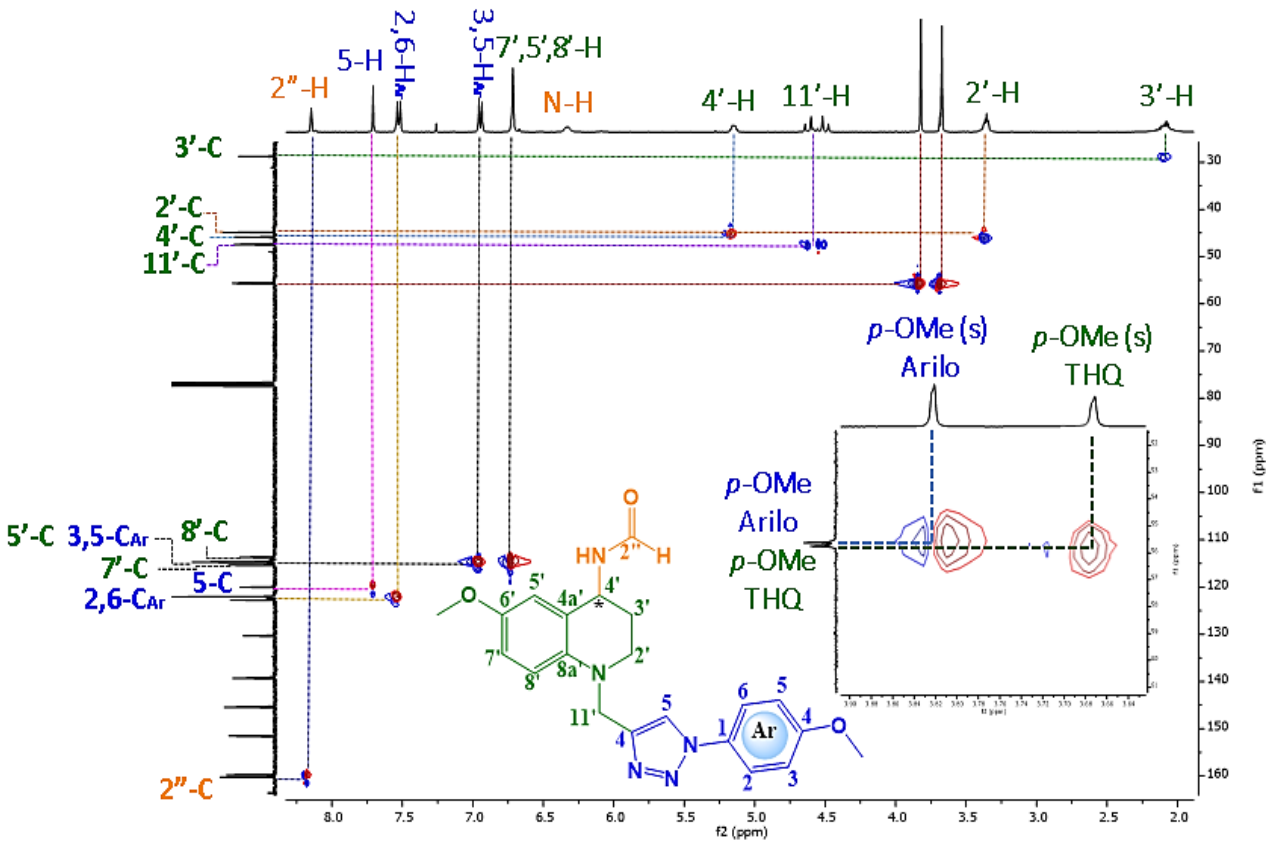


Figura 32

Ampliación del espectro HMBC (f_1:52-61ppm; f_2:52-61 ppm) para el híbrido ***5k***

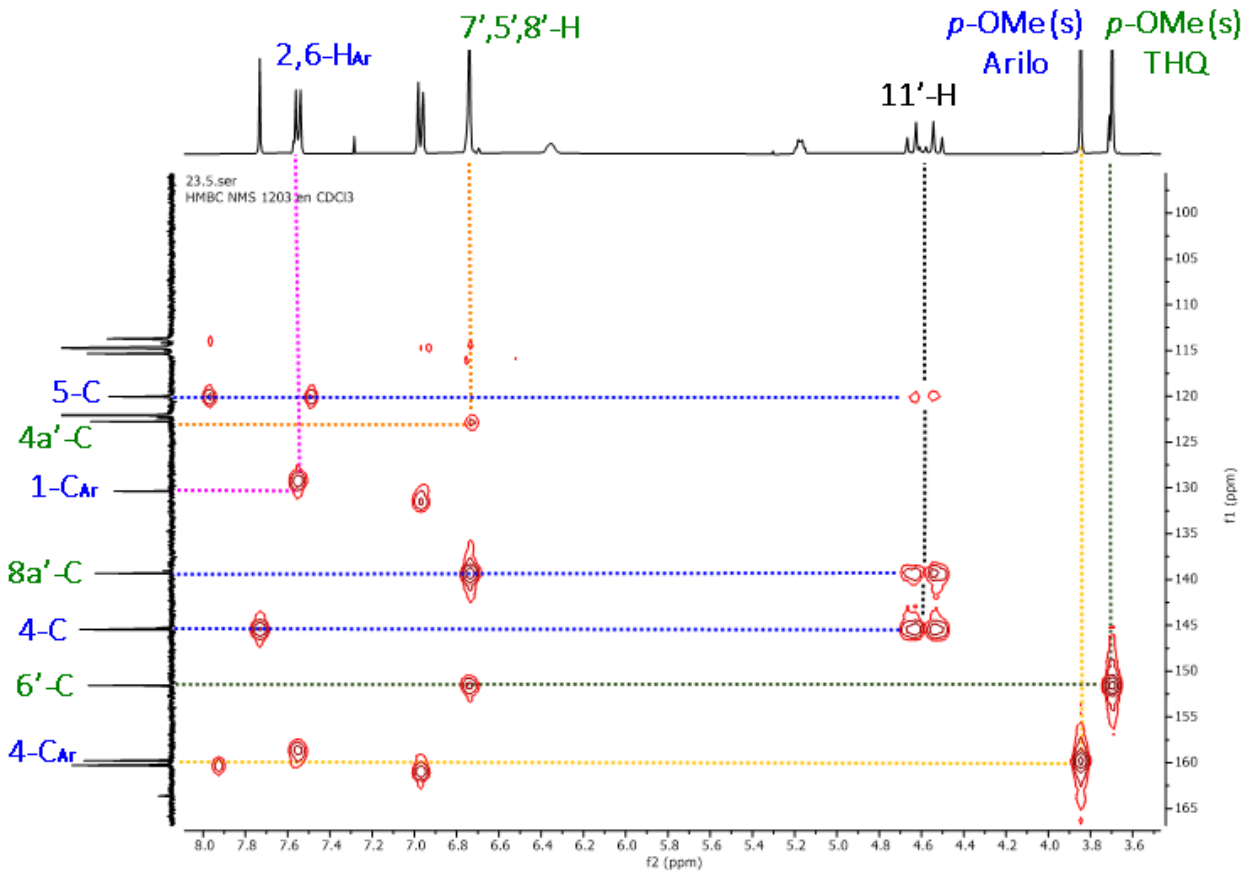
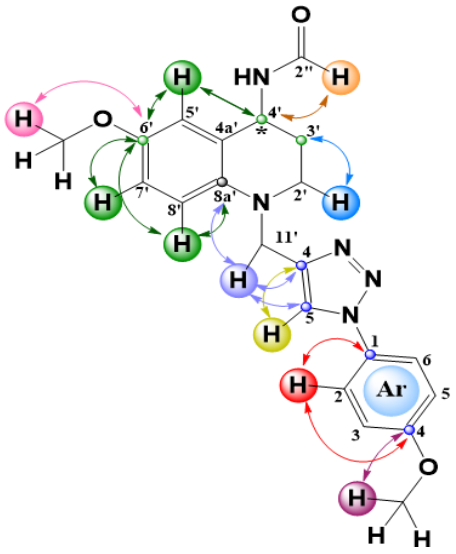


Figura 33

Ilustración de las correlaciones heteronucleares (HMBC) observadas



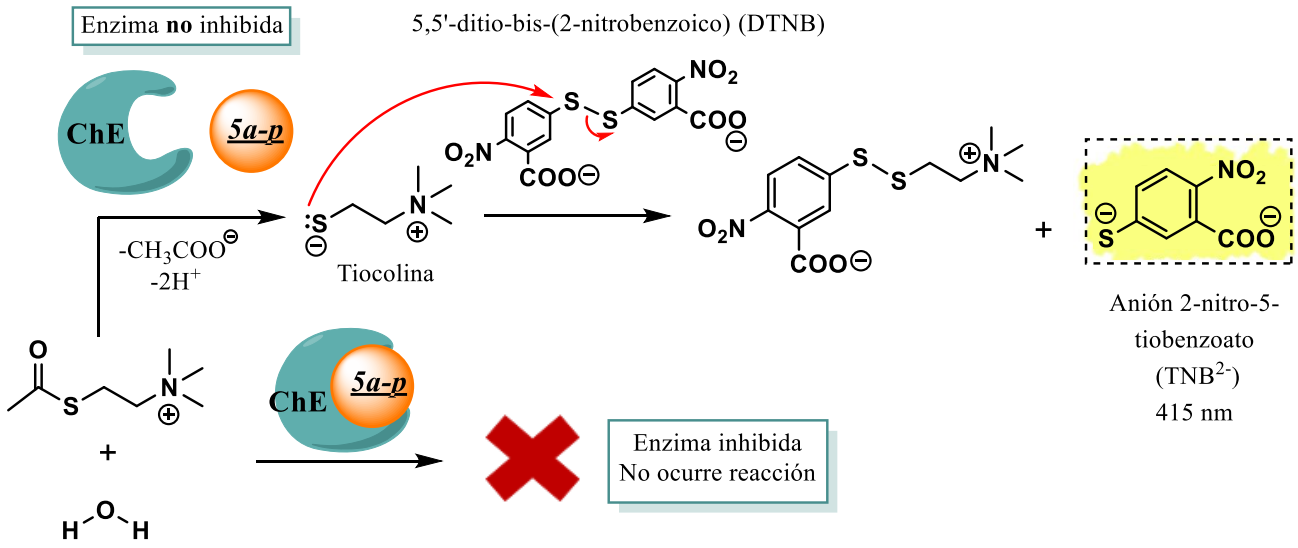
6.4. Ensayo de inhibición *in vitro* de la enzima AChE *Bovina* (*b*-AChE) y BChE de *Electrophorus electricus* (*e*-BChE)

Los compuestos ***5a-p*** se evaluaron como potenciales inhibidores de las enzimas AChE y BChE, mediante el método colorimétrico de Ellman, con el propósito de analizar cómo las variaciones en los sustituyentes R_1 y R_2 afectan su capacidad de inhibición.

El método de Ellman (Figura 34) emplea el ácido 5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoico) (DTNB), conocido como Reactivo de Ellman, como indicador de la reacción catalizada por las enzimas ChE. La hidrólisis de acetiltiocolina (AThCh, sustrato alternativo a la ACh) genera tiocolina, que contiene un grupo –SH capaz de reaccionar con el DTNB, liberando un fragmento denominado 2-nitro-5-tiobenzoato (TNB^{2-}), el cual presenta un pico de absorbancia a 415 nm (amarillo) en el rango visible del espectro (Ellman *et al.*, 1961).

Figura 34

Ensayo de Ellman para la inhibición de las enzimas AChE y BChE



Este método fue adaptado a una microplaca de 96 pocillos (Figura 35), donde se testearon los 16 híbridos obtenidos por la Ruta B y se determinó la inhibición enzimática (IC_{50}) para cada

concentración (C_1-C_{10}) mediante curvas dosis respuestas. Las concentraciones utilizadas para cada híbrido se encuentran en el rango de 375 a 0.6 µg/mL. Como inhibidor de referencia se utilizó el fármaco galantamina, cuyos valores de IC_{50} son 1.15 µM para AChE y 7.12µM para BChE. Los resultados (Tabla 10) se expresan como promedio de tres replicas independientes más su desviación estándar.

Figura 35

*Distribución de concentraciones para los compuestos **5a-p** en microplaca de 96 pocillos*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5	Control de la reacción enzimática	Blanco de la reacción enzimática
B	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5		
C	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5		
D	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B		
E	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5		
F	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5		
G	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5		
H	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B		

Nota. Concentraciones de los híbridos empleadas: C_1-C_{10}, Rango [ ] : 375-0.6 µg/mL. B: Blanco

Tabla 10

*Actividad de inhibición para los compuestos **5a-p** sobre enzimas colinérgicas*

Comp.	R_1	R_2	IC_{50} AChE (µM)[a]	IC_{50} BChE (µM)[a]	SI AChE[b]	SI BChE[b]
5a	H	H	119.77 ± 1.89	> 200.04	1.67	0.60
5b	H	CH_3	35.23 ± 5.70	51.44 ± 3.26	1.46	0.68
5c	H	OCH_3	326.68 ± 13.95	837.18 ± 13.98	2.56	0.39
5d	H	Cl	69.11 ± 8.77	1019.46 ± 5.26	14.75	0.07
5e	CH_3	H	53.31 ± 3.09	9.93 ± 21.79	0.19	5.37
5f	**CH_3**	**CH_3**	**3.15 ± 0.19**	**2.85 ± 0.08**	**0.90**	**1.11**
5g	CH_3	OCH_3	194.33 ± 2.16	12.00 ± 0.72	0.06	16.19
5h	CH_3	Cl	141.39 ± 2.78	827.48 ± 1.93	5.85	0.17
5i	OCH_3	H	641.23 ± 6.04	> 669.13	1.04	0.96
5j	OCH_3	CH_3	267.51 ± 9.35	96.01 ± 3.14	0.36	2.79
5k	OCH_3	OCH_3	297.78 ± 7.35	173.16 ± 6.24	0.58	1.72
5l	OCH_3	Cl	45.34 ± 15.66	942.54 ± 14.17	20.79	0.05
5m	Cl	H	60.73 ± 12.01	95.94 ± 3.14	1.58	0.63
5n	Cl	CH_3	39.70 ± 3.33	612.79 ± 13.28	15.44	0.06

5o	Cl	OCH_3	243.45 ± 5.65	15.99 ± 5.57	0.07	15.23
5p	Cl	Cl	36.26 ± 2.61	46.20 ± 2.66	1.27	0.78
Galantamina			**1.15**	**7.12**	**6.19**	**0.16**

Nota. [a] Los valores son el promedio de tres experimentos independientes. [b]La selectividad para las enzimas se define como SI enzima A= IC_{50} enzima B/IC_{50} enzima A.

De las muestras analizadas el híbrido ***5f*** (R_1=R_2: CH_3) muestra la mejor actividad para ambas enzimas, siendo considerada una molécula tipo "inhibidor dual" (IC_{50} AChE: 3.15 µM; IC_{50} BChE: 2.85 µM). Esta propiedad ha sido reportada en los últimos años como una importante cualidad, teniendo en cuenta que estas enzimas son blanco terapéutico para la EA, la cual es considerada una enfermedad multifactorial (Guo *et al.*, 2020). En esta enfermedad, las enzimas AChE y BChE son cruciales en la degradación del neurotransmisor ACh y según estudios, puede llevarse a cabo por ambas enzimas dependiendo del estado de avance de la enfermedad (Martins, Branco y Ferreira, 2023; Makhaeva *et al.*, 2020). La molécula ***5f*** se caracteriza por poseer en ambos extremos el grupo metilo (-CH_3), el cual es un fragmento pequeño, lipófilo y versátil, denominado como "El Metilo Mágico" por su importancia en el diseño y optimización en compuestos bioactivos (Pinheiro, Franco y Fraga, 2023).

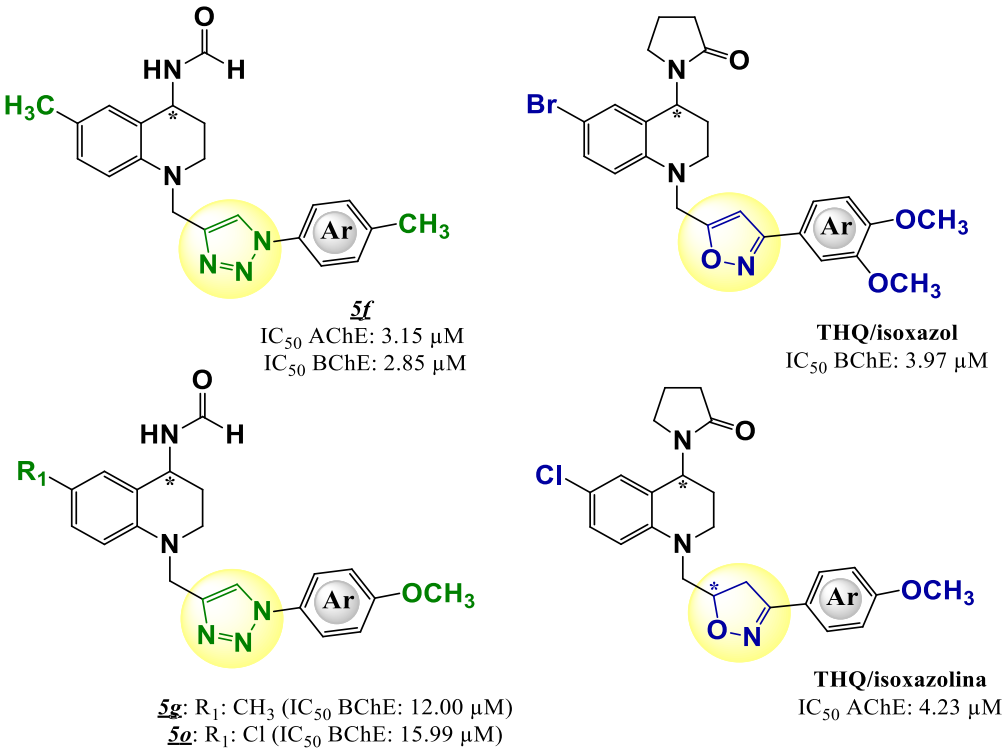
Al comparar los resultados con estudios de moléculas análogas sintetizadas por el grupo de investigación, encontramos que el híbrido ***5f*** presenta una mayor inhibición dual que los híbridos THQ/isoxazolina y THQ/isoxazol (Rodríguez *et al.*, 2020). Por otra parte, los híbridos sintetizados por Rodríguez y colaboradores (2020) fueron diseñados con múltiples sustituyentes metoxilo en el fragmento arilo, lo que les confirió mejores porcentajes de inhibición y selectividad sobre las AChE y BChE (Figura 36). Esta tendencia se observa de forma similar en los compuestos ***5o*** (R_2: OCH_3) y ***5q*** (R_2:OCH_3), los cuales exhibieron inhibiciones moderadas con una selectividad de alrededor de 15 y 16 veces más alta hacia la BChE. Otra observación importante se refiere a los

híbridos ***5e*** y ***5b***, que muestran que al cambiar las posiciones del sustituyente CH_3 del anillo tetrahidroquinolínico al anillo arilo, disminuye la selectividad de la molécula hacia la enzima BChE.

En el estudio de Nepovimova y su equipo, se destaca que la presencia del átomo de cloro en la estructura proporciona selectividad hacia las AChE (Nepovimova *et al.*, 2014; Rodríguez, 2017). Esta característica es evidente en las moléculas ***5l***, ***5n***, ***5d*** y ***5h***. Aunque muestran valores de inhibición bajos, los híbridos que contienen el átomo de cloro, especialmente en el anillo arilo, presentan mayores selectividades hacia la enzima AChE con valores de 20.79, 15.44, 14.15 y 5.85, respectivamente.

Figura 36

Comparación de inhibición hacia las AChE y BChE entre los híbridos THQ/triazol y THQ/isoxazolinas/isoxazoles



7. Conclusiones

Fue posible implementar dos rutas sintéticas de forma exitosa y eficiente que involucraron las reacciones de Povarov catiónica (adición tipo Mannich y cicloadición intramolecular Friedel-Crafts) y cicloadición 1,3-dipolar para acceder a un pequeño set de nuevos híbridos moléculares 4-formamido THQ/1,2,3-triazol (***5a-p***). La Ruta B, en particular, demostró ser altamente eficaz, permitiendo la obtención de los híbridos en un tiempo global de tan solo 3 horas, con rendimientos moderados, que oscilaron entre el 26% y el 88%.

Las anilinas *N*-sustituidas (***2a-b***) usadas en las Rutas A y B propuestas en este trabajo de grado, demostraron la versatilidad de la estructura unida al grupo amino, ya que esta no afecta considerablemente los rendimientos en la obtención del núcleo tetrahidroquinolínico, vía reacción de Povarov catiónica.

La Ruta A permitió la síntesis exitosa de la serie de tetrahidroquinolinas (***3a-d***) mediante la reacción de Povarov catiónica. Se lograron obtener dos cristales para los compuestos ***3b*** y ***3c***, cuya caracterización estructural por DRX permitió corroborar de forma inequívoca su estructura. Adicionalmente, se determinó que la molécula ***3b*** cristaliza en una celda monoclínica con grupo espacial $P2_1$ mientras que el compuesto ***3c*** en una celda ortorrómbica $P2_1P2_1P2_1$.

La evaluación enzimática sobre colinesterasas (AChE y BChE) para cada uno de los compuestos finales obtenidos mostró que dichos híbridos presentan porcentajes de inhibición moderados. De ellos se observó que los sustituyentes cloro y metoxilo presentes en las posiciones R_1 y R_2 de los híbridos propuestos, generan un aumento en la selectividad hacia las enzimas BChE

(***5o*** y ***5q***) y AChE (***5l***, ***5n***, ***5d*** y ***5h***), siendo el híbrido ***5f*** una excepción a esta tendencia. Adicionalmente, de este estudio se observó que el híbrido 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5f*** se destacó, no solo por presentar una actividad inhibitoria dual, sino por exhibir los valores más eficaces de inhibición (IC_{50} (AChE): 3.15 ± 0.19 µM y IC_{50} (BChE): 2.85 ± 0.083 µM). Lo mencionado anteriormente permite proponer el ***5f*** para estudios complementarios en la búsqueda de fármacos contra la EA-multifactorial.

Bibliografía

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.

Andreani, A., Burnelli, S., Granaiola, M., Guardigli, M., Leoni, A., Locatelli, A., ... & Roda, A. (2008). Chemiluminescent high-throughput microassay applied to imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as potential acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *43*(3), 657-661.

Asolkar, R. N., Schroeder, D., Heckmann, R., Lang, S., Wagner-Doebler, I., & Laatsch, H. (2004). Helquinoline, a new tetrahydroquinoline antibiotic from *Janibacter limosus Hel 1*. *The Journal of Antibiotics*, *57*(1), 17-23.

Ben El Ayouchia, H., Bahsis, L., Fichtali, I., Domingo, L. R., Ríos-Gutiérrez, M., Julve, M., & Stiriba, S. E. (2020). Deciphering the Mechanism of Silver Catalysis of "Click" Chemistry in Water by Combining Experimental and MEDT Studies. *Catalysts*, *10*(9), 956.

Bello, D., Ramon, R., & Lavilla, R. (2010). Mechanistic Variations of the Povarov Multicomponent Reaction and Related Processes. *Current Organic Chemistry*, *14*, 332–356.

Bernal, C. C. (2014). *Síntesis y caracterización de nuevos híbridos moleculares tethahidroquinolina/isoxazolina polifuncionalizados vía reacción Imino Diels-Alder*

catiónica y cicloadición 1,3-dipolar [Trabajo de pregrado en Química, Universidad Industrial de Santander]. Biblioteca virtual UIS. http://tangara.uis.edu.co/biblioweb/pags/cat/popup/pa_detalle_matbib_N.jsp?parametros=169293|%20|34|51

Bernal, C. C., Vesga, L. C., Mendez-Sánchez, S. C., & Bohórquez, A. R. R. (2020). Synthesis and anticancer activity of new tetrahydroquinoline hybrid derivatives tethered to isoxazoline moiety. *Medicinal Chemistry Research*, *29*(4), 675-689.

Bode, J. (2019). Cycloadditions and "click" reactions (lecture 7). ETH Zürich. URL:https://ethz.ch/content/dam/ethz/special-interest/chab/organic-chemistry/bode-group dam/documents/open-source-lecture-notes/OCII/lecture-notes/OCII_FS2019_l07-cycloadditions_cc.pdf

Bohórquez, A. R. R., & Kouznetsov, V. V. (2010). An efficient and short synthesis of 4-aryl-3-methyltetrahydroquinolines from *N*-benzylanilines and propenylbenzenes through cationic imino Diels-Alder reactions. *Synlett*, *2010*(06), 970-972.

Bohórquez, A. R. R., Romero-Daza, J., & Acelas, M. (2016). Versatile and mild HCl-catalyzed cationic imino Diels-Alder reaction for the synthesis of new tetrahydroquinoline derivatives. *Synthetic Communications*, *46*(4), 338-347.

Bolje, A., Urankar, D., & Košmrlj, J. (2014). Synthesis and NMR Analysis of 1,4-Disubstituted 1, 2, 3-Triazoles Tethered to Pyridine, Pyrimidine, and Pyrazine Rings. *European Journal of Organic Chemistry, 2014*(36), 8167-8181.

Borzelleca, J. F. (2000). Paracelsus: herald of modern toxicology. *Toxicological Sciences*, *53*(1), 2-4.

Busto, R. D., Haas, E., Madhavan, T., Burch, K., Cox, F., Fisher, E., ... & Pohlod, D. (1976). In vitro and clinical studies of cefatrizine, a new semisynthetic cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *9*(3), 397-405.

Bräse, S., Gil, C., Knepper, K., & Zimmermann, V. (2005). Organic azides: An exploding diversity of a unique class of compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, *44*(33), 5188–5240.

Brus, B., Kosak, U., Turk, S., Pislar, A., Coquelle, N., Kos, J., ... & Gobec, S. (2014). Discovery, biological evaluation, and crystal structure of a novel nanomolar selective butyrylcholinesterase inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, *57*(19), 8167-8179.

Camps, P., El Achab, R., Morral, J., Muñoz-Torrero, D., Badia, A., Baños, J. E., ... & Luque, F. J. (2000). New tacrine−huperzine A hybrids (huprines): highly potent tight-binding acetylcholinesterase inhibitors of interest for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, *43*(24), 4657-4666.

Camps, P., Formosa, X., Galdeano, C., Gómez, T., Munoz-Torrero, D., Scarpellini, M., ... & Luque, F. J. (2008). Novel donepezil-based inhibitors of acetyl-and butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase-induced β-amyloid aggregation. *Journal of Medicinal Chemistry*, *51*(12), 3588-3598.

Camps, P., Formosa, X., Galdeano, C., Gómez, T., Muñoz-Torrero, D., Ramírez, L., ... & Luque, F. J. (2010). Tacrine-based dual binding site acetylcholinesterase inhibitors as potential disease-modifying anti-Alzheimer drug candidates. *Chemico-Biological Interactions*, *187*(1-3), 411-415.

Castillo, J. C., Bravo, N. F., Tamayo, L. V., Mestizo, P. D., Hurtado, J., Macías, M., & Portilla, J. (2020). Water-Compatible Synthesis of 1,2,3-Triazoles under Ultrasonic Conditions by a Cu (I) Complex-Mediated Click Reaction. *ACS Omega*, *5*(46), 30148-30159.

Castillo, J. C., Jiménez, E., Portilla, J., Insuasty, B., Quiroga, J., Moreno-Fuquen, 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.

Cavus, I., Pan, J. W., Hetherington, H. P., Abi-Saab, W., Zaveri, H. P., Vives, K. P., ... & Spencer, D. D. (2008). Decreased hippocampal volume on MRI is associated with increased extracellular glutamate in epilepsy patients. *Epilepsia*, *49*(8), 1358-1366.

Chen, R., & Qian, C. (2002). One-pot synthesis of tetrahydroquinolines catalyzed by $Dy(OTf)_3$ in aqueous solution. *Synthetic Communications*, *32*(16), 2543-2548.

Cheng, C. Y., Haque, A., Hsieh, M. F., Imran Hassan, S., Faizi, M., Haque, S., ... & Khan, M. S. (2020). 1,4-Disubstituted 1*H*-1,2,3-Triazoles for renal diseases: Studies of viability, anti-inflammatory, and antioxidant activities. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(11), 3823.

Cheung, J., Gary, E. N., Shiomi, K., & Rosenberry, T. L. (2013). Structures of human acetylcholinesterase bound to dihydrotanshinone I and territrem B show peripheral site flexibility. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, *4*(11), 1091-1096.

Craig, L. A., Hong, N. S., & McDonald, R. J. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(6), 1397-1409.

Creary, X., Anderson, A., Brophy, C., Crowell, F., & Funk, Z. (2012). Method for assigning structure of 1,2,3-triazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, *77*(19), 8756-8761.

Davis, K. L., & Powchick, P. (1995). Tacrine. *The Lancet*, *345*(8950), 625–630.

Decker, M. (Ed.). (2017). *Design of hybrid molecules for drug development*. Elsevier.

Dehaen, W., & Bakulev, V. A. (Eds.). (2015). *Chemistry of 1,2,3-triazoles*. Springer International Publishing.

Dehnhardt, C. M., Espinal, Y., & Venkatesan, A. M. (2008). Practical *One-Pot* Procedure for the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines by the Imino-Diels-Alder Reaction. *Synthetic Communications*, *38*(5), 796-802.

Dheer, D., Singh, V., & Shankar, R. (2017). Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry*, *71*, 30-54.

Díaz Muñoz, G., Miranda, I. L., Sartori, S. K., Dias, G. N., Kohlhoff, M., Purgato, G. A., & Diaz, M. A. (2018). Unprecedented One-Pot Sequence for the Synthesis of Tetrahydroquinoline Alkaloids and Preliminary Evaluation of their Antibacterial Activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, *29*(12), 2646-2656.

Douchamps, V., & Mathis, C. (2017). A second wind for the cholinergic system in Alzheimer's therapy. *Behavioural Pharmacology*, *28*(2), 112-123.

Duarte, Y., Fonseca, A., Gutiérrez, M., Adasme-Carreño, F., Muñoz-Gutierrez, C., Alzate-Morales, J., ... & Matos, M. J. (2019a). Novel Coumarin-Quinoline Hybrids: Design of Multitarget Compounds for Alzheimer's Disease. *ChemistrySelect*, *4*(2), 551-558.

Duarte, Y., Gutierrez, M., Álvarez, R., Alzate-Morales, J. H., & Soto-Delgado, J. (2019b). Experimental and Theoretical Approaches in the Study of Phenanthroline-Tetrahydroquinolines for Alzheimer's Disease. *ChemistryOpen*, *8*(5), 627.

Dubrovskiy, A., Chen, Y., & Richard, R. (2014). Synthesis of Quinolines by Electrophilic Cyclization of *N*-(2-alkynyl)anilines: 3-Iodo-4-Phenylquinoline. Organic Syntheses, *83*, 294–306.

Durand, R., & Zenk, M. H. (1971). Biosynthesis of plumbagin (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) via the acetate pathway in higher plants. *Tetrahedron Letters*, *12*(32), 3009-3012.

Eckroat, T. J., Manross, D. L., & Cowan, S. C. (2020). Merged Tacrine-Based, Multitarget-Directed Acetylcholinesterase Inhibitors 2015–Present: Synthesis and Biological Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 5965.

Ellis, G. (2015). *The Australian Bar Attendant's Handbook*. Pearson Higher Education AU.

Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V., & Featherstone, R. M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, *7*(2), 88-95.

Forero, J. S. B., Jones Junior, J., & da Silva, F. M. (2016). The Povarov reaction as a versatile estrategy for the preparation 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives: An overview. *Current Organic Synthesis*, *13*, 157–175.

Gabr, M. T., & Abdel-Raziq, M. S. (2018). Design and synthesis of donepezil analogues as dual AChE and BACE-1 inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, *80*, 245-252.

Galdino da Rocha Pitta, M., Galdino da Rocha Pitta, M., Jesus Barreto de Melo Rego, M., & Lins Galdino, S. (2013). The evolution of drugs on schistosoma treatment: looking to the past to improve the future. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, *13*(4), 493-508.

Garate, A. L. (2015). *Utilización de reacciones de cicloadición (3+2) en la síntesis de nuevas entidades químicas con actividad inhibitoria del proteasoma* (Tesis doctoral en Química, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea).

Gemma, S., Gabellieri, E., Huleatt, P., Fattorusso, C., Borriello, M., Catalanotti, B., ... & Campiani, G. (2006). Discovery of Huperzine A−Tacrine Hybrids as Potent Inhibitors of Human Cholinesterases Targeting Their Midgorge Recognition Sites. *Journal of Medicinal Chemistry*, *49*(11), 3421-3425.

Ghashghaei, O., Masdeu, C., Alonso, C., Palacios, F., & Lavilla, R. (2018). Recent advances of the Povarov reaction in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today: Technologies*, *29*, 71-79.

Girek, M., & Szymański, P. (2019). Tacrine hybrids as multi-target-directed ligands in Alzheimer's disease: Influence of chemical structures on biological activities. *Chemical Papers*, *73*(2), 269-289.

Grieco, P. A., & Bahsas, A. (1988). Role reversal in the cyclocondensation of cyclopentadiene with heterodienophiles derived from aryl amines and aldehydes: Synthesis of novel tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Letters*, *29*(46), 5855-5858.

Guo, Y., Yang, H., Huang, Z., Tian, S., Li, Q., Du, C., ... & Liu, Z. (2020). Design, synthesis, and evaluation of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase dual-target inhibitors against Alzheimer's diseases. *Molecules*, *25*(3), 489.

Gwyther, L. P. (1998). Social issues of the Alzheimer's patient and family. *The American Journal of Medicine*, *104*(4), 17S-21S.

Haam, J., & Yakel, J. L. (2017). Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *Journal of Neurochemistry*, *142*, 111-121.

Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Farlow, M. R., ... & Khachaturian, Z. S. (2019). Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: emerging evidence from translational and clinical research. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *6*(1), 2-15.

Holman, M. A., Williamson, N. M., & Ward, A. D. (2005). Preparation and cyclization of some N-(2,2-dimethylpropargyl) homo- and heteroaromatic amines and the synthesis of some pyrido[2,3-*d*]pyrimidines. *Australian Journal of Chemistry*, *58*(5), 368-374.

Huisgen, R. (1961). Centenary lecture-1,3-dipolar cycloadditions. *Proceedings of the chemical society of London*, (OCT), 357

Imanishi, S., Kimura, T., & Arita, M. (1991). Nicainoprol. *Cardiovascular Drug Reviews*, *9*(3), 223-236.

Jadhav, R. P., Raundal, H. N., Patil, A. A., & Bobade, V. D. (2017). Synthesis and biological evaluation of a series of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives as possible antimicrobial agents. *Journal of Saudi Chemical Society*, *21*(2), 152-159.

Jiang, X., Wu, G., Zalloum, W. A., Meuser, M. E., Dick, A., Sun, L., ... & Zhan, P. (2019). Discovery of novel 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole phenylalanine derivatives as HIV-1 capsid inhibitors. *RSC Advances*, *9*(50), 28961-28986.

Jones, G. (Ed.). (1977). *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinolines, part 1* (Vol. 32). Wiley-Interscience.

Kamal, A., Hussaini, S. M. A., Faazil, S., Poornachandra, Y., Reddy, G. N., Kumar, C. G., ... & Babu, N. J. (2013). Anti-tubercular agents. Part 8: synthesis, antibacterial and antitubercular activity of 5-nitrofuran based 1,2,3-triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *23*(24), 6842-6846.

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

Kaur, R., Singh, R., Kumar, A., Kaur, S., Priyadarshi, N., Singhal, N. K., & Singh, K. (2020). 1,2,3-Triazole β-lactam conjugates as antimicrobial agents. *Heliyon*, *6*(6), e04241.

Kaushik, C. P., Kumar, K., Singh, S. K., Singh, D., & Saini, S. (2016). Synthesis and antimicrobial evaluation of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles with aromatic ester functionality. *Arabian Journal of Chemistry*, *9*(6), 865-871.

Khan, F. Y., Elhiday, A., Khudair, I. F., Yousef, H., Omran, A. H., Alsamman, S. H., & Elhamid, M. (2012). Evaluation of the use of piperacillin/tazobactam (Tazocin®) at Hamad General Hospital, Qatar: are there unjustified prescriptions?. *Infection and Drug Resistance*, *5*, 17.

Kim, W. G., Kim, J. P., Kim, C. J., Lee, K. H., & Yoo, I. D. (1996). Benzastatins A, B, C, and D: new free radical scavengers from *Streptomyces nitrosporeus* 30643 I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities. *The Journal of Antibiotics*, *49*(1), 20-25.

Kirkwood, T. B. (2017). Why and how are we living longer?. *Experimental Physiology*, *102*(9), 1067-1074.

Kouznetsov, V. and Vargas, L., (2020). Defensa Química en la Naturaleza: Aspectos Químicos de las Toxinas en Plantas y Animales Terrestres. 2nd ed. Bucaramanga, Colombia: *Ediciones UIS*.

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).

Kouznetsov, V. V., Gómez, C. M. M., Parada, L. K. L., Bermudez, J. H., Méndez, L. Y. V., & Acevedo, A. M. (2011). Efficient synthesis and free-radical scavenging capacity of new 2,4-disubstituted tetrahydroquinolines prepared via $BiCl_3$-catalyzed three-component Povarov reaction, using *N*-vinylamides. *Molecular Diversity*, *15*(4), 1007.

Kouznetsov, V., Palma, A., Ewert, C., & Varlamov, A. (1998). Some aspects of reduced quinoline chemistry. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, *35*(4), 761-785.

Kumar, A., Srivastava, S., Gupta, G., Chaturvedi, V., Sinha, S., & Srivastava, R. (2011). Natural product inspired diversity oriented synthesis of tetrahydroquinoline scaffolds as antitubercular agent. *ACS Combinatorial Science,13*(1), 65-71.

Kumar, S., Kumar, V., & Singh, S. P. (2015). *Pericyclic reactions: a mechanistic and problem-solving approach*. Academic Press.

Lazarevic-Pasti, T., Leskovac, A., Momic, T., Petrovic, S., & Vasic, V. (2017). Modulators of acetylcholinesterase activity: From Alzheimer's disease to anti-cancer drugs. *Current Medicinal Chemistry*, *24*(30), 3283-3309.

Leeson, P. D., Carling, R. W., Moore, K. W., Moseley, A. M., Smith, J. D., Stevenson, G., ... & Kemp, J. A. (2002). 4-Amido-2-carboxytetrahydroquinolines. Structure-activity

relationships for antagonism at the glycine site of the NMDA receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, *35*(11), 1954-1968.

Li, L., Xu, S., Liu, L., Feng, R., Gong, Y., Zhao, X., ... & Peng, Y. (2017). Multifunctional Compound AD-35 improves cognitive impairment and attenuates the production of TNF-α and IL-1β in an Aβ 25–35-induced Rat Model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *56*(4), 1403-1417.

Makhaeva, G. F., Kovaleva, N. V., Boltneva, N. P., Lushchekina, S. V., Astakhova, T. Y., Rudakova, E. V., ... & Richardson, R. J. (2020). New hybrids of 4-amino-2, 3-polymethylene-quinoline and *p*-tolylsulfonamide as dual inhibitors of acetyl-and butyrylcholinesterase and potential multifunctional agents for Alzheimer's disease treatment. *Molecules*, *25*(17), 3915.

Mardueño, S., Barrón Jaime, A., Verdin, B., Mendeleev, E., & Montalvo González, R. (2013). Química Orgánica: Introducción a La Química Heterocíclica. *CONACYT*.

Marín, F. A. (2014). *Síntesis y caracterización estructural de nuevos híbridos tetrahidroquinolina/isoxazol polisustituidos vía reacción Imino Diels-Alder catiónica y cicloadición 13-dipolar* [Trabajo de pregrado en Química, Universidad Industrial de Santander]. Biblioteca virtual UIS. http://tangara.uis.edu.co/biblioweb/pags/cat/popup/pa_detalle_matbib_N.jsp?parametros=169059|%20|30|51

Martins, M. M., Branco, P. S., & Ferreira, L. M. (2023). Enhancing the Therapeutic Effect in Alzheimer's Disease Drugs: The role of Polypharmacology and Cholinesterase inhibitors. *ChemistrySelect*, *8*(10), e202300461.

Marxer, M., Ingram, K., & Keiser, J. (2012). Development of an *in vitro* drug screening assay using *Schistosoma haematobium schistosomula*. *Parasites & Vectors*, *5*(1), 1-8.

Mellor, J. M., & Merriman, G. D. (1995). Reaction of electron rich alkenes with anilines and formaldehyde: Syntheses of tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*, *51*(21), 6115-6132.

Ministerio de salud Colombiano [MinSalud]. (2017). *Boletín de salud mental: Demencia*. https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/Boletin-demencia-salud-mental.pdf

Monares, F. y Gómez, S. (2016). *Síntesis de nuevos derivados N-arilmetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos, compuestos con el fragmento farmacofórico N-arilmetil piperidina presente en el donepezilo, y su potencial actividad larvicida en Aedes aegypti* [Trabajo de pregrado en Química, Universidad Industrial de Santander]. Biblioteca virtual UIS. http://tangara.uis.edu.co/biblioweb/pags/cat/popup/pa_detalle_matbib_N.jsp?parametros=178220|%20|199|260

Morozova, M. A., Yusubov, M. S., Kratochvil, B., Eigner, V., Bondarev, A. A., Yoshimura, A., ... & Postnikov, P. S. (2017). Regioselective Zn (OAc) 2-catalyzed azide–alkyne cycloaddition in water: the green click-chemistry. *Organic Chemistry Frontiers*, *4*(6), 978-985.

Muthukrishnan, I., Sridharan, V., & Menéndez, J. C. (2019). Progress in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chemical Reviews*, *119*(8), 5057-5191.

Najafi, Z., Mahdavi, M., Saeedi, M., Karimpour-Razkenari, E., Asatouri, R., Vafadarnejad, F., ... & Akbarzadeh, T. (2017). Novel tacrine-1, 2, 3-triazole hybrids: in vitro, in vivo biological

evaluation and docking study of cholinesterase inhibitors. *European journal of medicinal Chemistry*, *125*, 1200-1212.

Najafi, Z., Mahdavi, M., Saeedi, M., Karimpour-Razkenari, E., Edraki, N., Sharifzadeh, M., ... & Akbarzadeh, T. (2019). Novel tacrine-coumarin hybrids linked to 1,2,3-triazole as anti-Alzheimer's compounds: *In vitro* and *in vivo* biological evaluation and docking study. *Bioorganic Chemistry*, *83*, 303-316.

National Institute of Aging. (2021). *Alzheimer's Disease Fact Sheet*. National Institute of Health. https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet.

Nepovimova, E., Uliassi, E., Korabecny, J., Pena-Altamira, L. E., Samez, S., Pesaresi, A., ... & Bolognesi, M. L. (2014). Multitarget drug design strategy: quinone–tacrine hybrids designed to block amyloid-β aggregation and to exert anticholinesterase and antioxidant effects. *Journal of medicinal chemistry*, *57*(20), 8576-8589.

Nolte, C., Mayer, P., & Straub, B. F. (2007). Isolation of a copper (I) triazolide: A "click" intermediate. *Angewandte Chemie International Edition*, *46*(12), 2101-2103.

Ocaña, E. R., & Esteva, J. (1992). *La química sagrada: de la alquimia a la química en el siglo XVII*. Ediciones AKAL.

Omura, S., Nakagawa, A., Hashimoto, H., Oiwa, R., Iwai, Y., Hirano, A., ... & Kojima, Y. (1980). Virantmycin, a potent antiviral antibiotic produced by a strain of *Streptomyces*. *The Journal of Antibiotics*, *33*(11), 1395-1396.

Organización mundial de la Salud [OMS]. (2020). *Demencia*. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia

Padwa, A., & Pearson, W. H. (2003). Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry to

Heterocycles and Natural Products. En A. Padwa & W. H. Pearson (Eds.), *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* (pp. 1-15). John Wiley & Sons.

Perry, E. K., Tomlinson, B. E., Blessed, G., Bergmann, K., Gibson, P. H., & Perry, R. H. (1978). Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *British Medical Journal*, *2*(6150), 1457-1459.

Pinheiro, P. D. S. M., Franco, L. S., & Fraga, C. A. M. (2023). The Magic Methyl and Its Tricks in Drug Discovery and Development. *Pharmaceuticals*, *16*(8), 1157.

Posson, H., Hurvois, J. P., & Moinet, C. (2000). Imino Diels-Alder reaction: Application to the synthesis of diverse cyclopenta[*c*]quinoline derivatives. *Synlett*, *2000*(02), 209-212.

Pourshojaei, Y., Abiri, A., Eskandari, K., Haghighijoo, Z., Edraki, N., & Asadipour, A. (2019). Phenoxyethyl piperidine/Morpholine Derivatives as PAS and CAS inhibitors of cholinesterases: insights for future Drug Design. *Scientific reports*, *9*(1), 1-19.

Prajapati, S. M., Patel, K. D., Vekariya, R. H., Panchal, S. N., & Patel, H. D. (2014). Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. *RSC Advances*, *4*(47), 24463-24476.

Rani, A., Singh, G., Singh, A., Maqbool, U., Kaur, G., & Singh, J. (2020). CuAAC-ensembled 1,2,3-triazole-linked isosteres as pharmacophores in drug discovery. *RSC Advances*, *10*(10), 5610-5635.

Rao, P. S., Kurumurthy, C., Veeraswamy, B., Kumar, G. S., Poornachandra, Y., Kumar, C. G., ... & Narsaiah, B. (2014). Synthesis of novel 1, 2, 3-triazole substituted-N-alkyl/aryl nitrone derivatives, their anti-inflammatory and anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *80*, 184-191.

Rastegari, A., Nadri, H., Mahdavi, M., Moradi, A., Mirfazli, S. S., Edraki, N., ... & Saeedi, M. (2019). Design, synthesis and anti-Alzheimer's activity of novel 1,2,3-triazole-chromenone carboxamide derivatives. *Bioorganic Chemistry, 83*, 391-40.

Real Academia Española. (s.f.). Híbrido. En *Diccionario de la lengua española*. https://dle.rae.es/h%C3%ADbrido?m=form.

Rečnik, L. M., Kandioller, W., & Mindt, T. L. (2020). 1,4-Disubstituted 1,2,3-triazoles as amide bond surrogates for the stabilisation of linear peptides with biological activity. *Molecules*, *25*(16), 3576.

Rej, S., Chanda, K., Chiu, C. Y., & Huang, M. H. (2014). Control of Regioselectivity over Gold Nanocrystals of Different Surfaces for the Synthesis of 1, 4-Disubstituted Triazole through the Click Reaction. *Chemistry–A European Journal*, *20*(48), 15991-15997.

Rodríguez Núñez, Y. A., Gutíerrez, M., Alzate-Morales, J., Adasme-Carreño, F., Güiza, F. M., Bernal, C. C., & Bohórquez, A. R. R. (2020). Tetrahydroquinoline-Isoxazole/Isoxazoline Hybrid Compounds as Potential Cholinesterases Inhibitors: Synthesis, Enzyme Inhibition Assays, and Molecular Modeling Studies. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(1), 5.

Rodríguez Núñez, Y. A., Norambuena, M., Romero Bohorquez, A. R., Morales-Bayuelo, A., & Gutíerrez, M. (2019). Efficient synthesis and antioxidant activity of novel *N*-propargyl tetrahydroquinoline derivatives through the cationic Povarov reaction. *Heliyon, 5*(8), e02174.

Rodríguez, Y. A., Gutiérrez, M., Ramírez, D., Alzate-Morales, J., Bernal, C. C., Güiza, F. M., & Romero Bohorquez, 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.

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, 114*(14), 2708-2711.

Sharma, K. (2019). Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics. *Molecular Medicine Reports, 20*(2), 1479-1487.

Sridharan, V., Avendano, C., & Menendez, J. C. (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.

Suárez, A. (2012). Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares a alquinos catalizadas por cobre. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, *108*(4), 306–313.

Talevi, A. (2015). Multi-target pharmacology: possibilities and limitations of the "skeleton key approach" from a medicinal chemist perspective. *Frontiers in Pharmacology*, *6*, 205.

Eicher, T., Hauptmann, S., Speicher, A. (2003). *The Chemistry of Heterocycles Structure: Reactions, Syntheses, and Applications*. Alemania: Wiley.

Tomé A. C. (2004). Product Class 13:1,2,3-Triazoles. In R. C. Storr & T. L. Gilchrist (Ed.), *Synthesis: Category 2, Hetarenes and Related Ring Systems* (pp. 415-601). Thieme.

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.

Truong, B., Quiroz, J. P., & Priefer, R. (2020). Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: past, present, and potential future. *Medical Research Archives*, *8*(12).

University of California Santa Barbara. (n.d.). Laboratory safety fact sheet #26 - UC Santa Barbara. https://www.ehs.ucsb.edu/sites/default/files/docs/ls/factsheets/Azides_FS26.pdf

Villamizar, M. C. O., Galvis, C. E. P., Méndez, L. Y. V., & Kouznetsov, V. V. (2018). Coumarin-Based Molecules as Suitable Models for Developing New Neuroprotective Agents Through Structural Modification. In *Discovery and Development of Neuroprotective Agents from Natural Products* (pp. 149-235). Elsevier.

Voutchkova, A. M., Gnanamgari, D., Jakobsche, C. E., Butler, C., Miller, S. J., Parr, J., & Crabtree, R. H. (2008). Selective partial reduction of quinolines: Hydrosilylation vs. transfer hydrogenation. *Journal of Organometallic Chemistry*, *693*(10), 1815-1821.

Wang, Y., Dong, B., Wang, Z., Cong, X., & Bi, X. (2019). Silver-Catalyzed Reduction of Quinolines in Water. *Organic Letters*, *21*(10), 3631-3634.

Wang, Y., Wang, H., & Chen, H. Z. (2016). AChE inhibition-based multi-target-directed ligands, a novel pharmacological approach for the symptomatic and disease-modifying therapy of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, *14*(4), 364-375.

Xiao, S., Wang, T., Ma, X., Qin, Y., Li, X., Zhao, Z., ... & He, J. (2017). Efficacy and safety of a novel acetylcholinesterase inhibitor octohydroaminoacridine in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase II multicenter randomised controlled trial. *Age and Ageing*, *46*(5), 767-773.

Yu, B., Qi, P. P., Shi, X. J., Huang, R., Guo, H., Zheng, Y. C., ... & Liu, H. M. (2016). Efficient synthesis of new antiproliferative steroidal hybrids using the molecular hybridization approach. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *117*, 241-255.

Zhang, L., Chen, X., Xue, P., Sun, H. H., Williams, I. D., Sharpless, K. B., ... & Jia, G. (2005). Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *Journal of the American Chemical Society*, *127*(46), 15998-15999.

Zhu, Y., Le Peng, J. H., Chen, Y., & Chen, F. (2019). Current anti-Alzheimer's disease effect of natural products and their principal targets. *Journal of Integrative Neuroscience*, *18*(3), 327-339.

Anexos

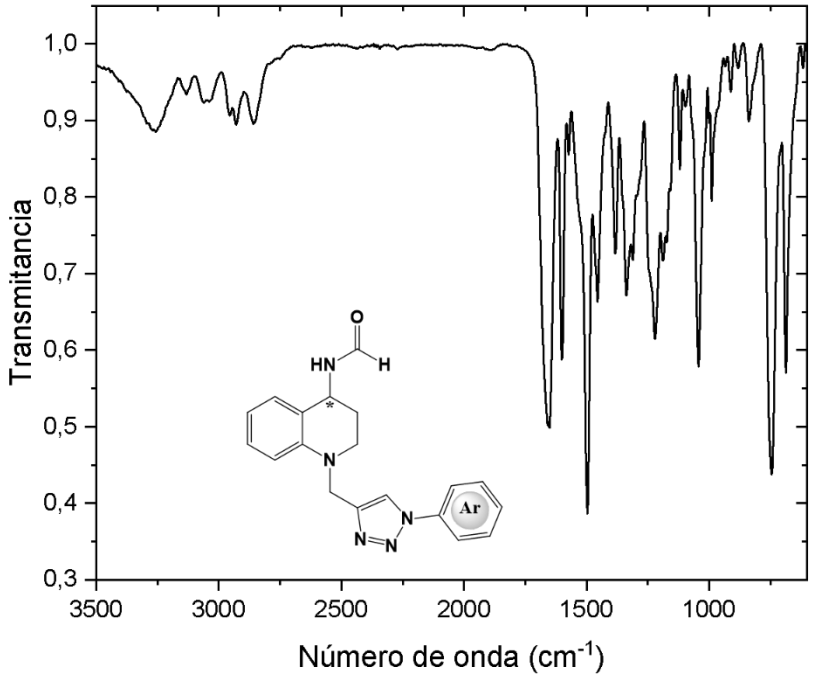
(Tablas de DRX, espectros de IR, ESI-MS, ^{1}H RMN, ^{13}C RMN, DEPT-135, COSY, NOESY, HSQC, HMBC)

ANEXO 1 Datos de difracción por monocristal para las moléculas ***3b*** y ***3c***

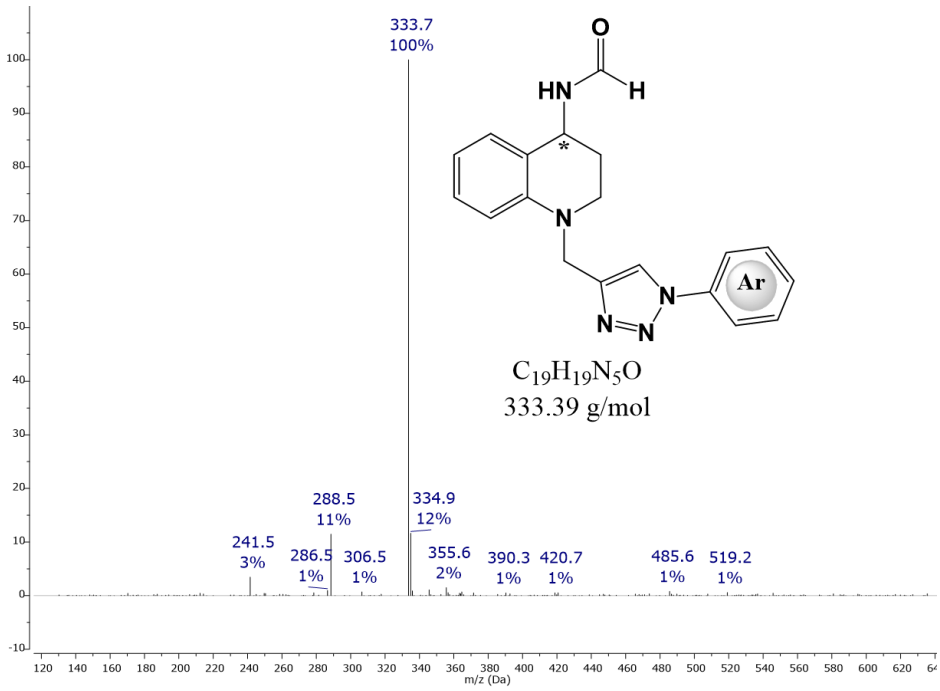
	Compuesto *3b*	**Compuesto *3c***
Fórmula	**$C_{14}H_{16}N_2O$**	**$C_{14}H_{16}N_2O_2$**
Peso molecular (g/mol)	228.29	244.29
Temperatura (K)	293	293
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $P2_1$	Ortorrómbico, $P2_1P2_1P2_1$
a (Å):	6.5696	4.7653
b (Å):	9.3977	13.8345
c (Å):	10.2929	19.7366
α (°):	90	90
β (°):	101.730	90
γ (°):	90	90
V (Å^3)	622.83	1301.15
Z	2	4
*D*calc (g/cm^3)	1.219	1.247
F(000)	244	520
Tipo de radiación (Å)	Cu*Kα* (1.54184)	Cu*Kα* (1.54184)
Rango 2Ɵ	4.4-74.7	3.9-74.7
Índices limitantes (h, k, l)	-8→7, -11→1, -12→12	-5→5,-17→13, -16→24
$R_{Interno}$	0.073	0.023

Índices R finales	R_1=0.0453, wR_2=0.1280	R_1=0.0379, wR_2=0.1084
Goodness-of-fit (Gof)	1.08	1.06

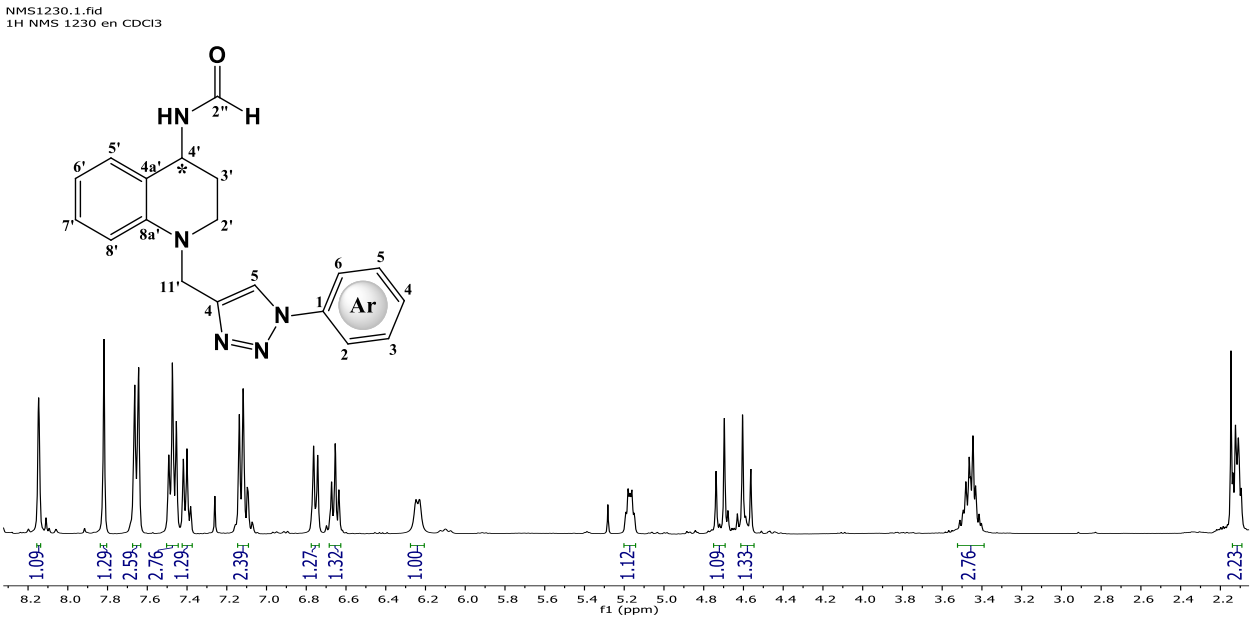
ANEXO 2 Espectro IR de 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol ***5a***



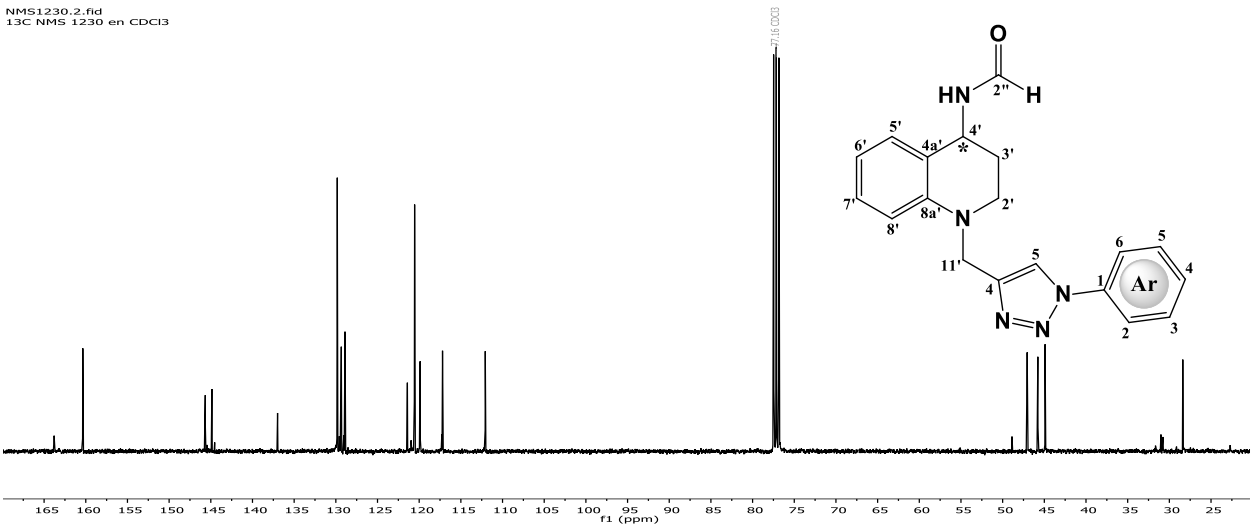
ANEXO 3 Espectro ESI de 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol ***5a***



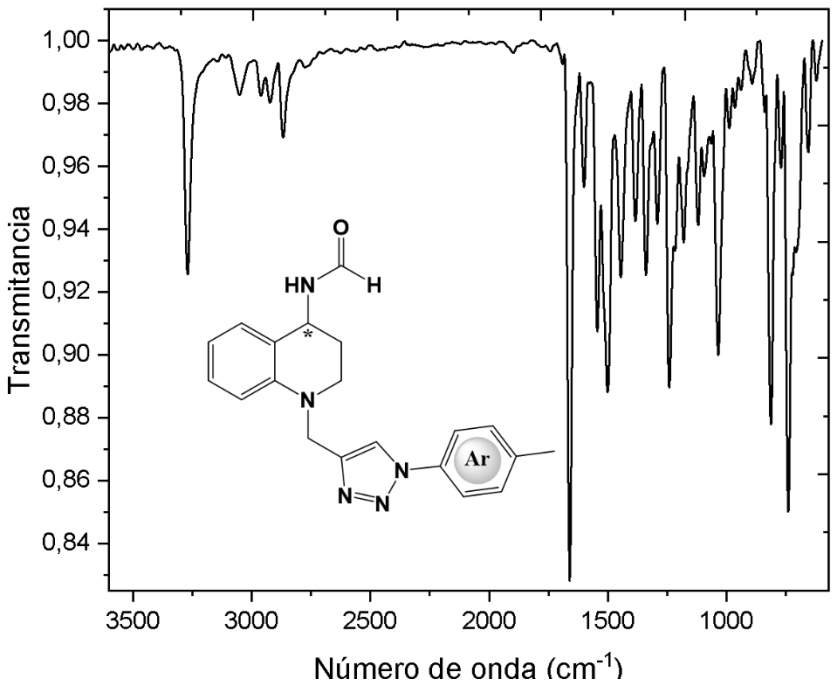
ANEXO 4 Espectro ^{1}H RMN de 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol ***5a***



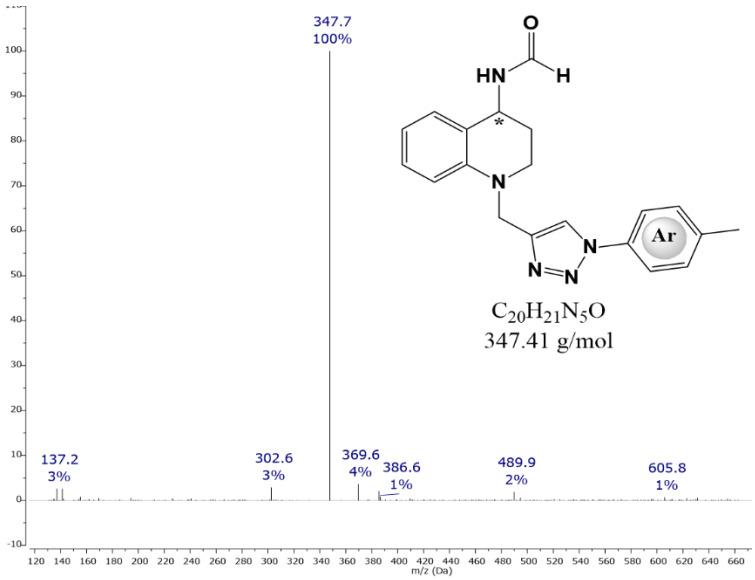
ANEXOS 5 Espectro ^{13}C RMN de 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol ***5a***



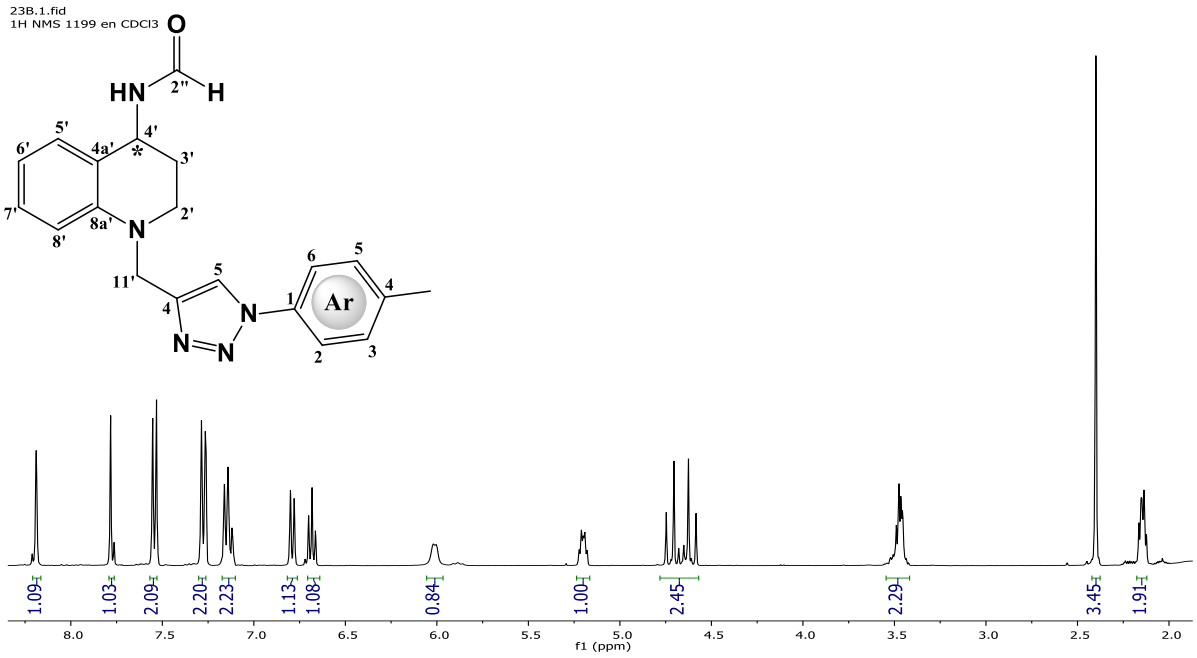
ANEXO 6 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5b***



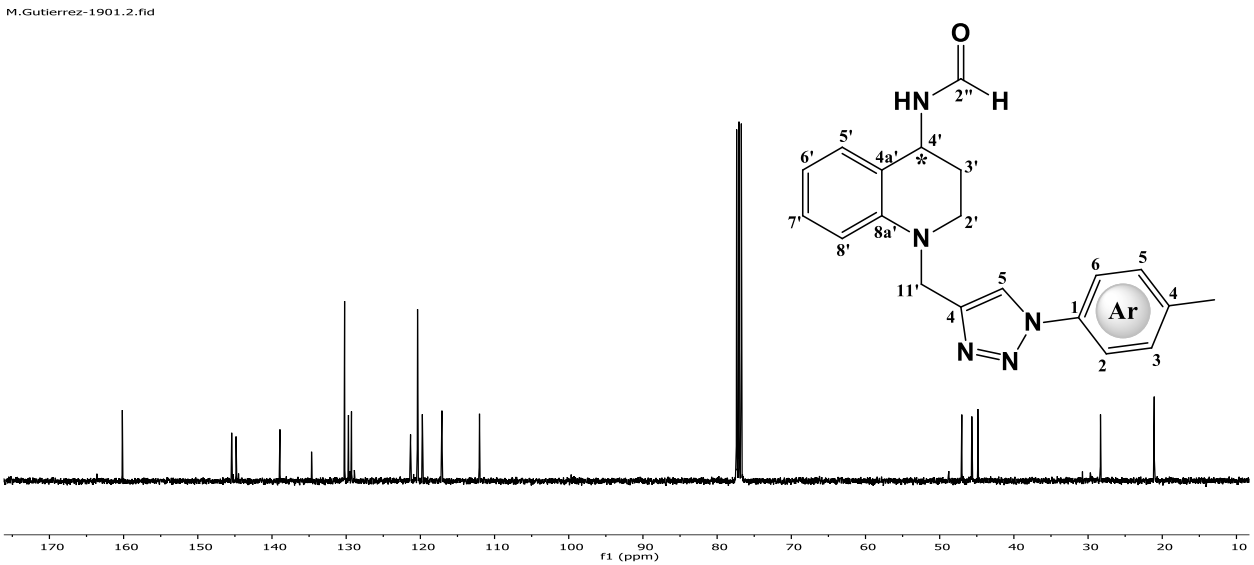
ANEXO 7 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5b***



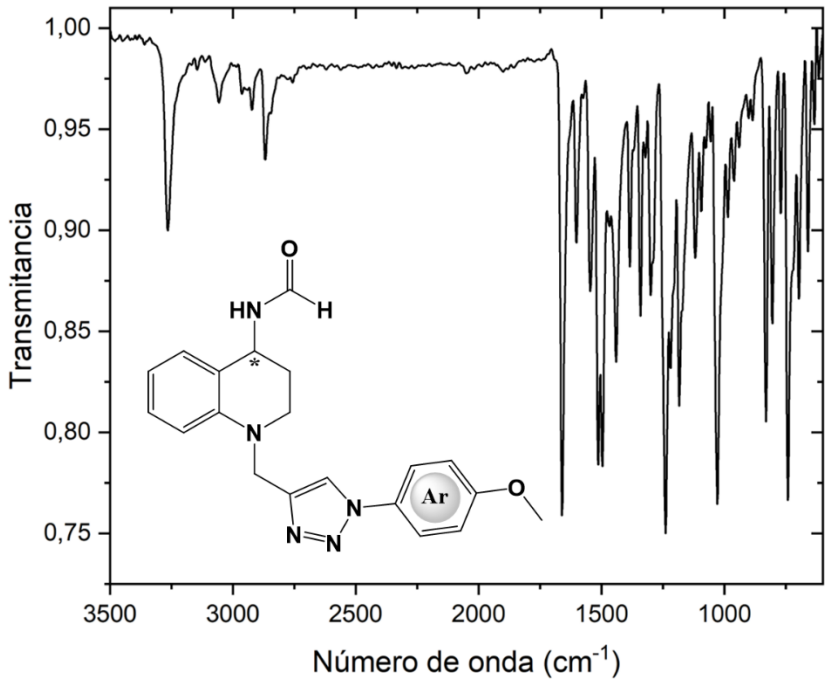
ANEXO 8 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5b***



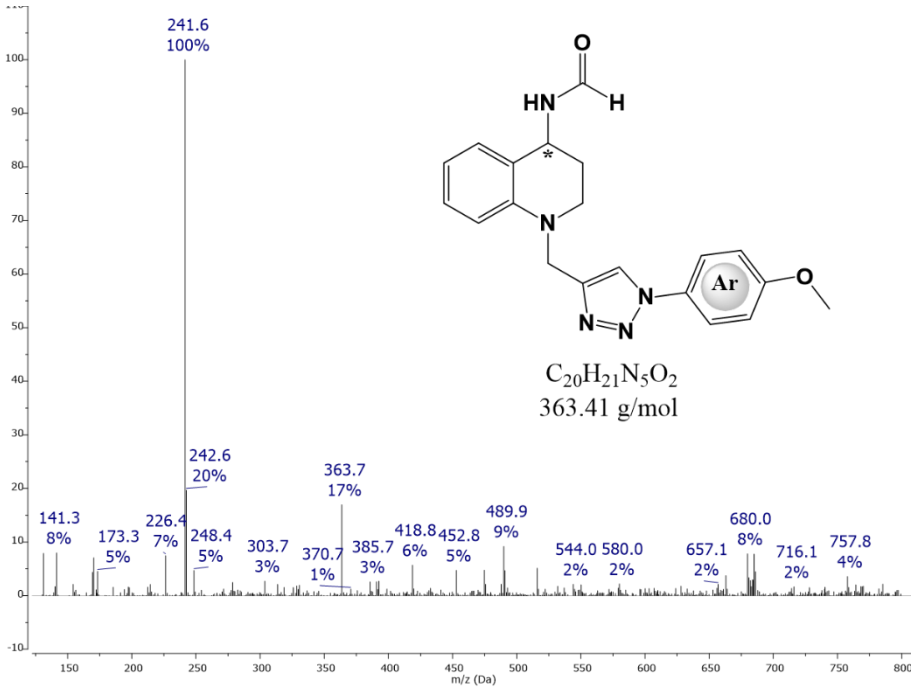
ANEXOS 9 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5b***.



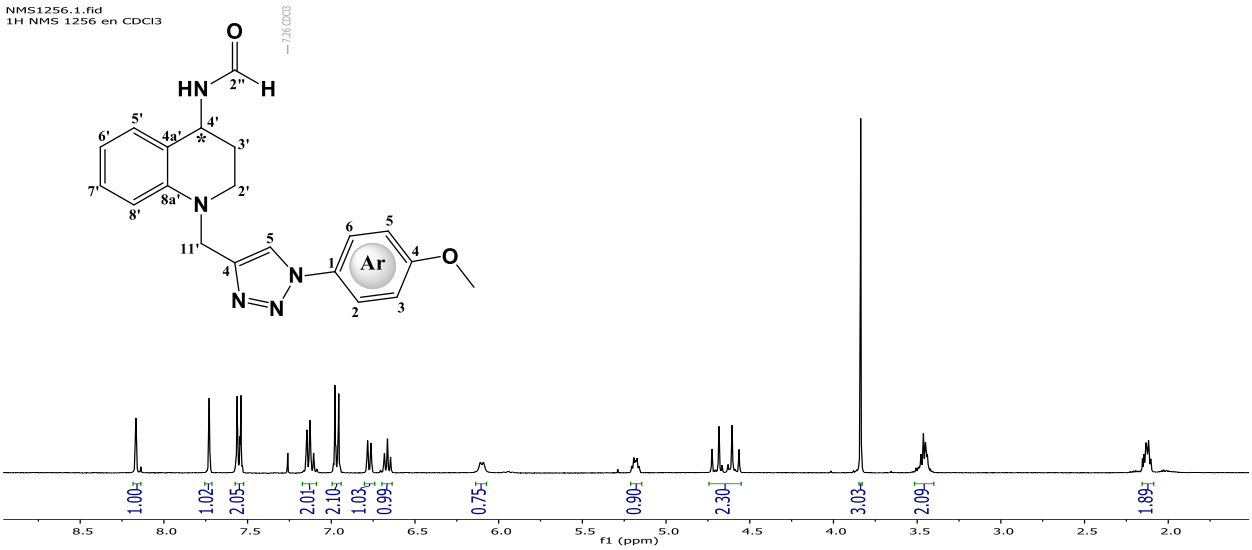
ANEXO 10 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5c***.



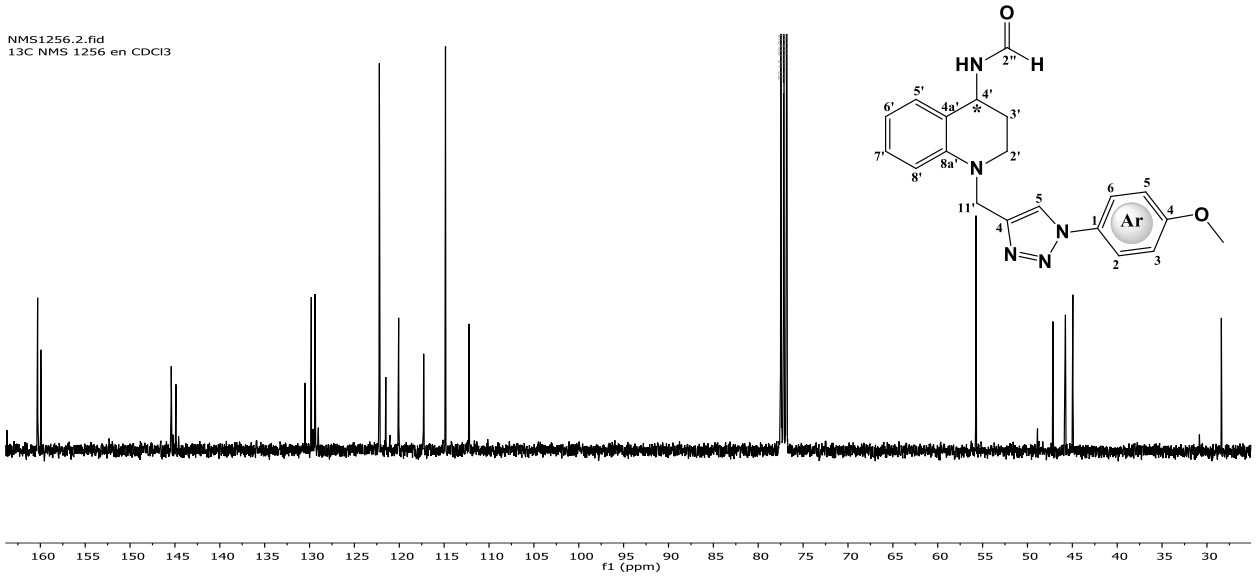
ANEXO 11 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5c***.



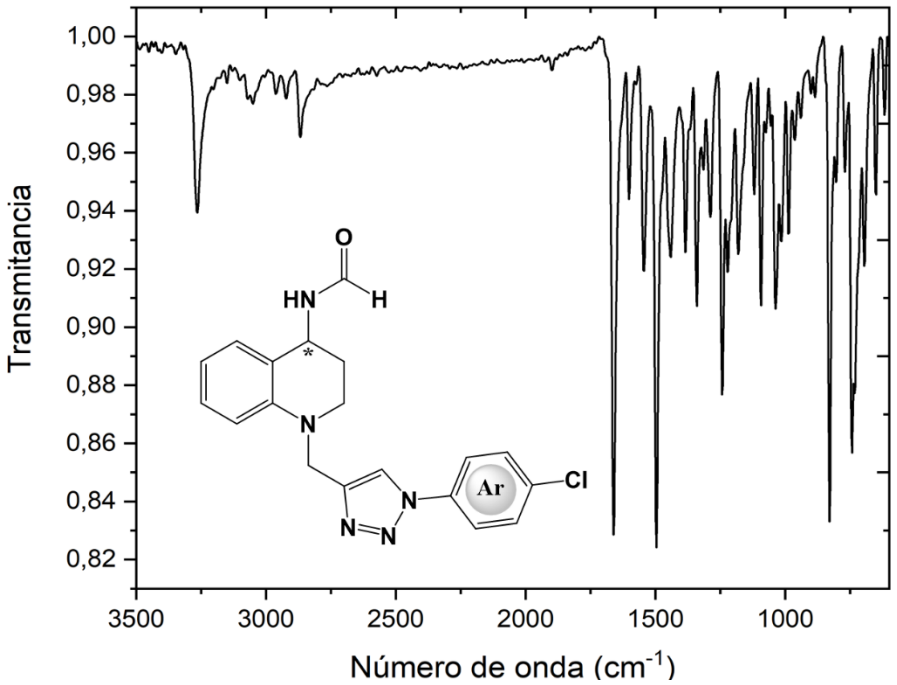
ANEXO 12 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5c***.



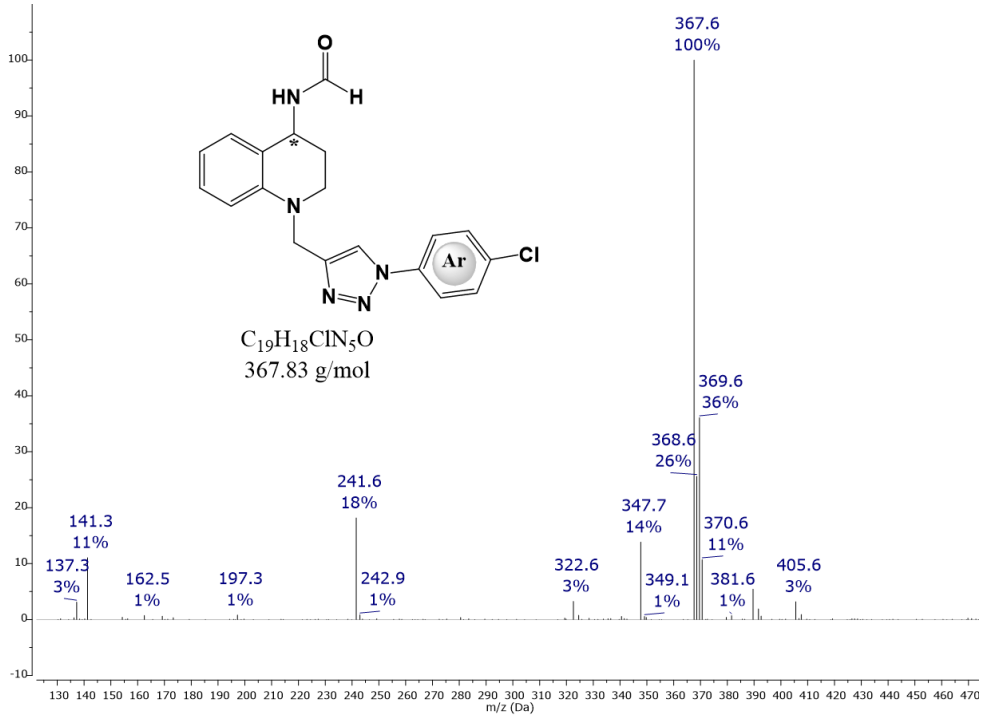
ANEXO 13 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5c***.



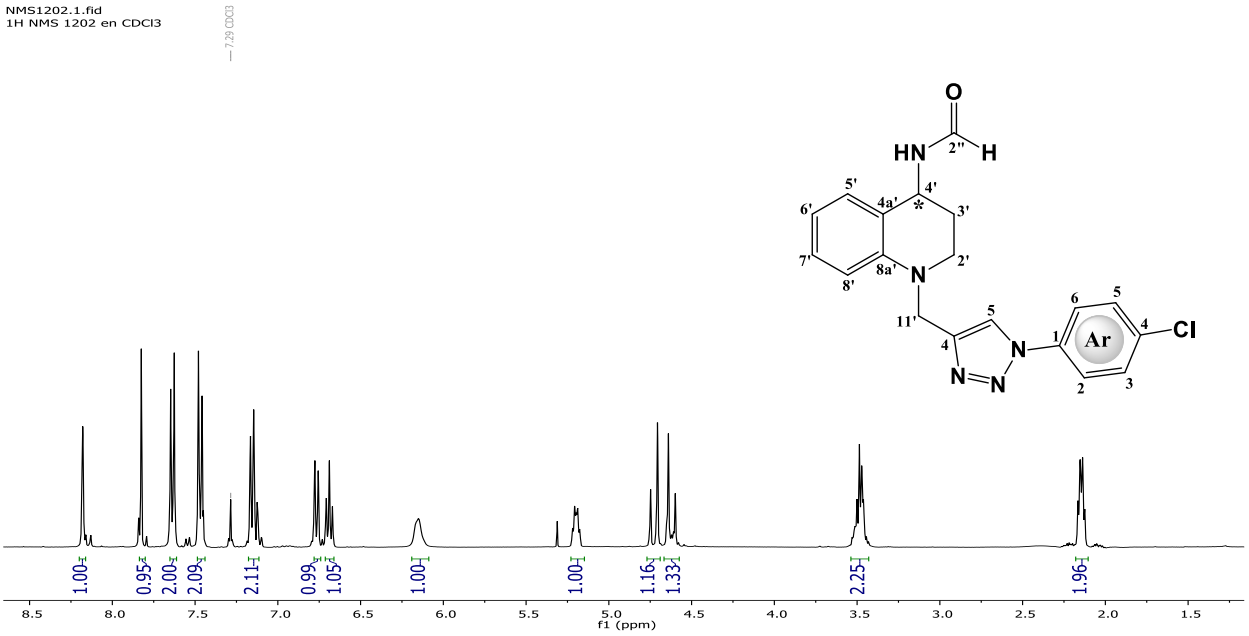
ANEXO 14 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5d***.



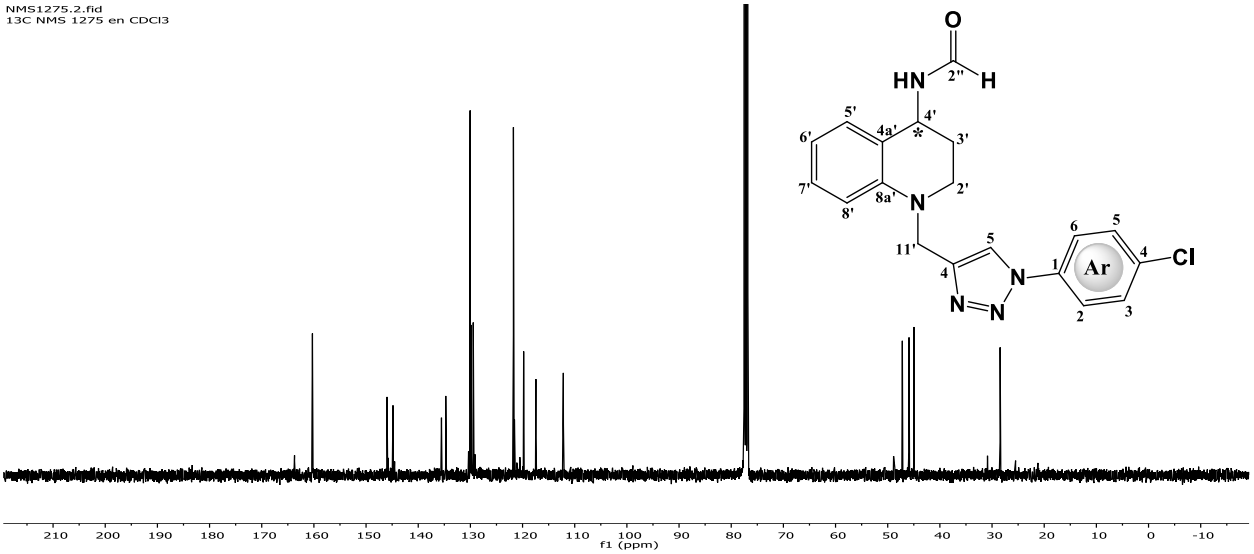
ANEXO 15 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5d***.



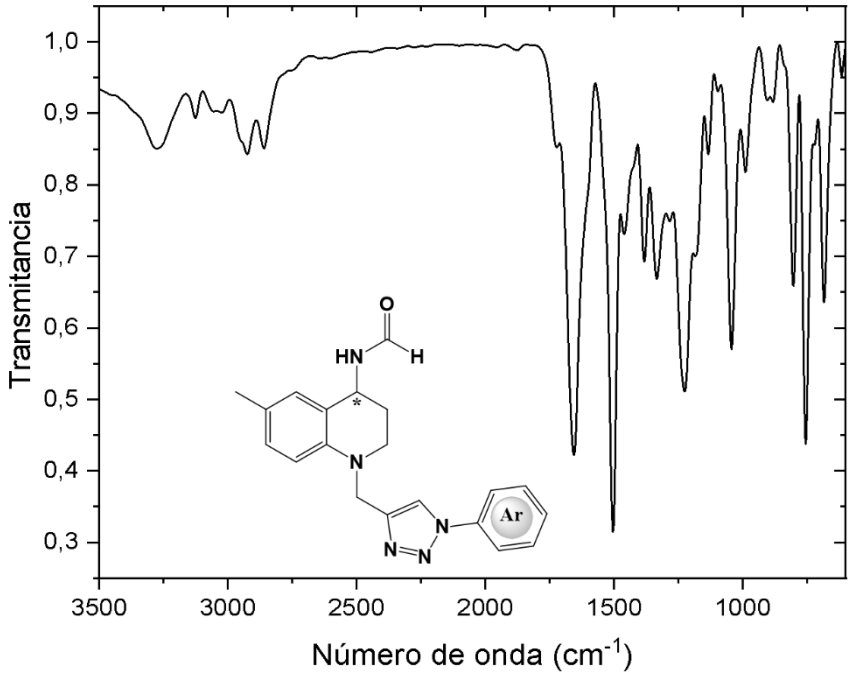
ANEXO 16 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5d***.



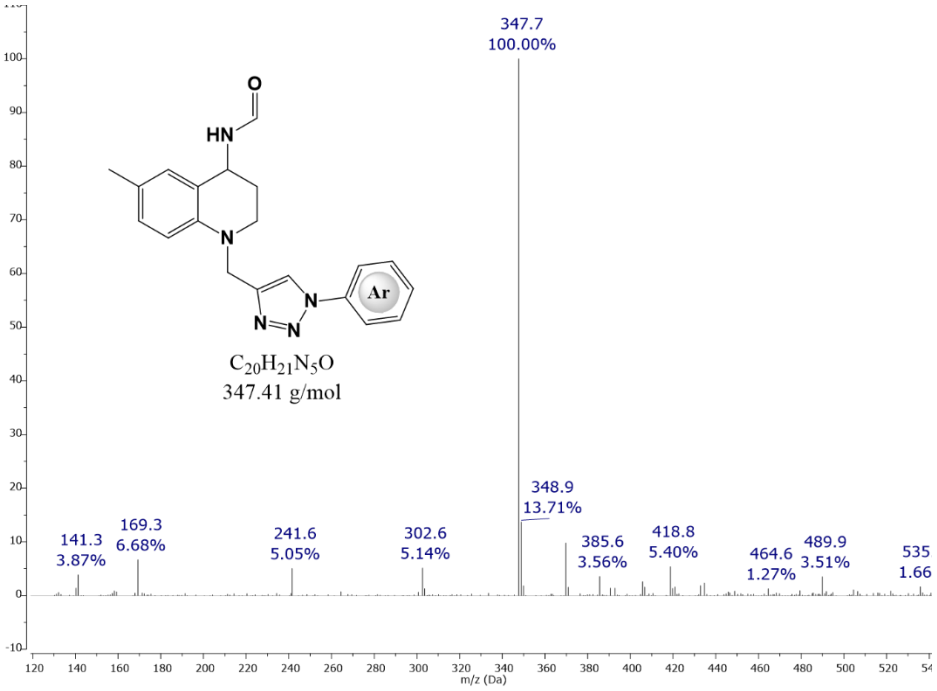
ANEXO 17 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5d***.



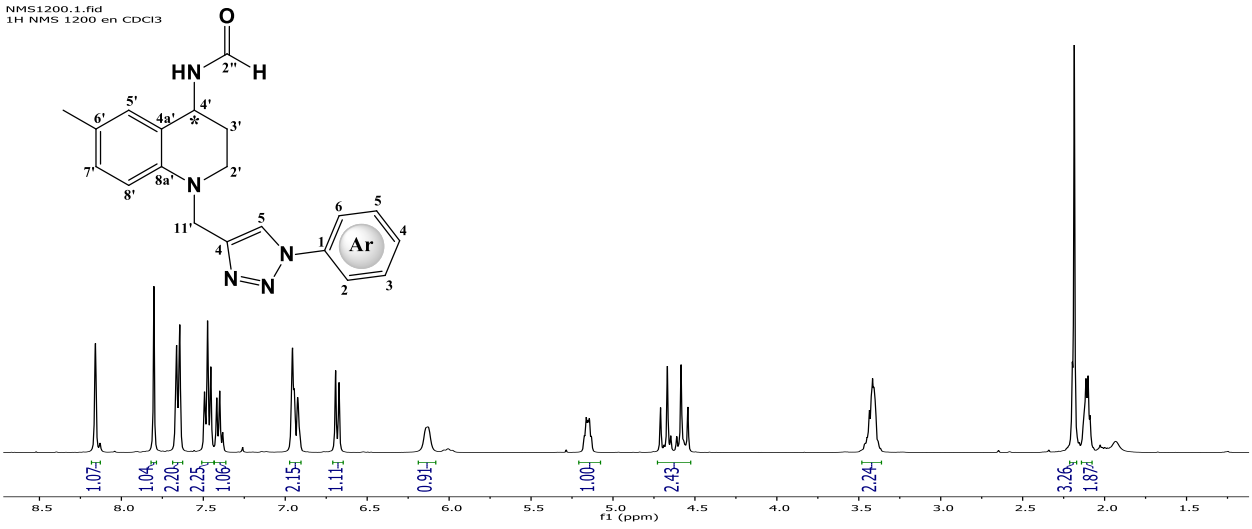
ANEXO 18 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil) 1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol ***5e***



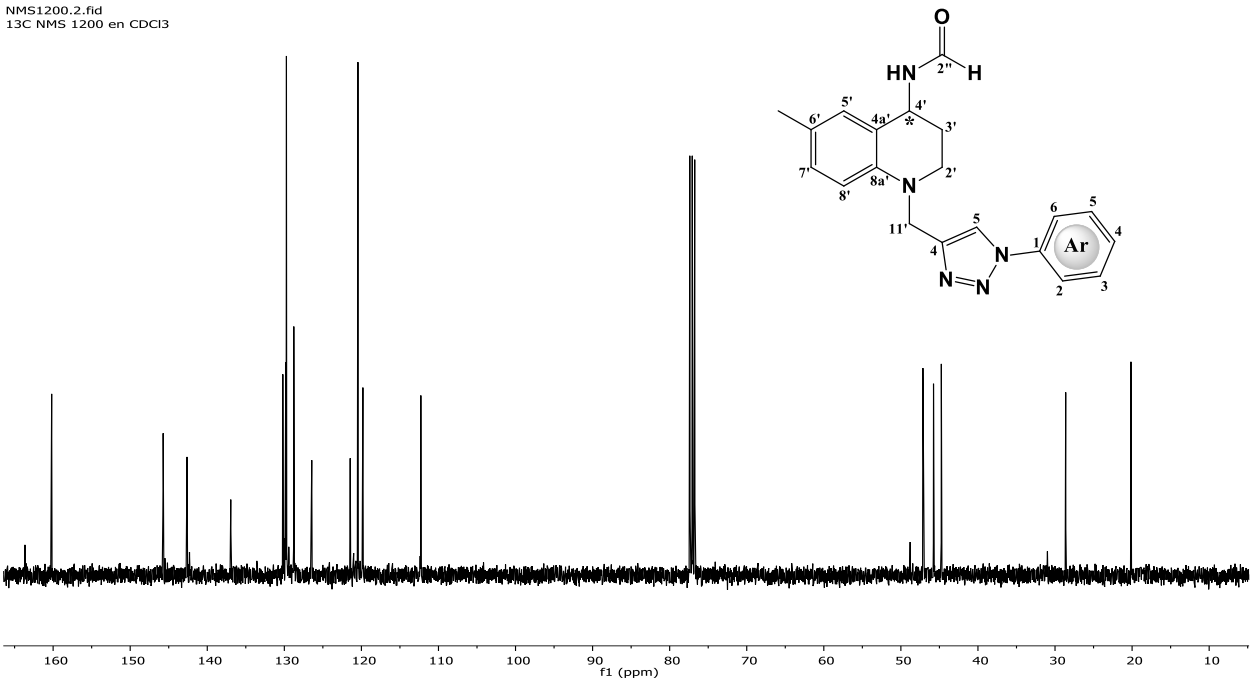
ANEXO 19 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5e***.



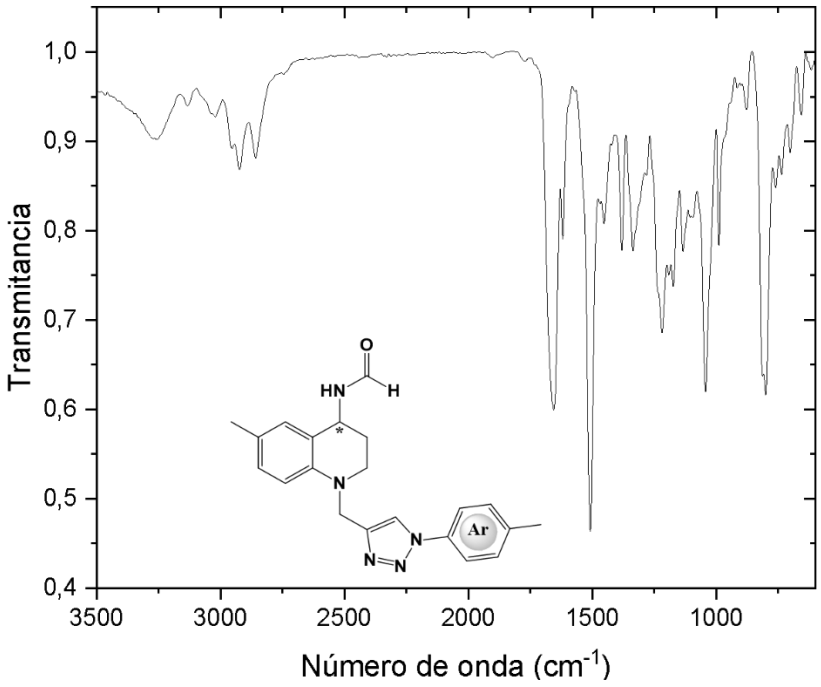
ANEXO 20 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol ***5e***.



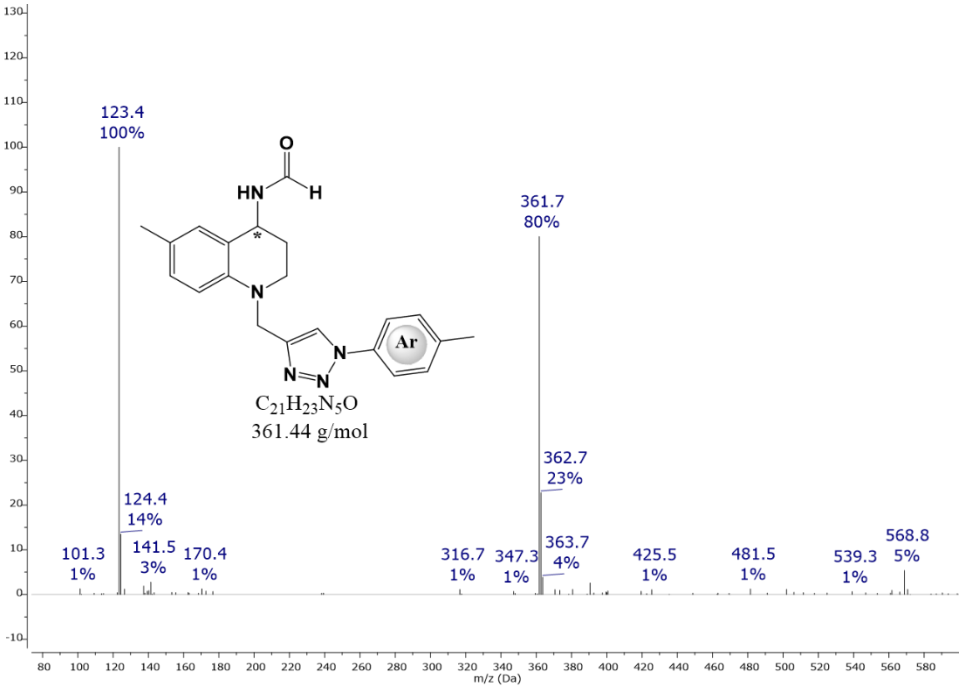
ANEXO 21 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol ***5e***.



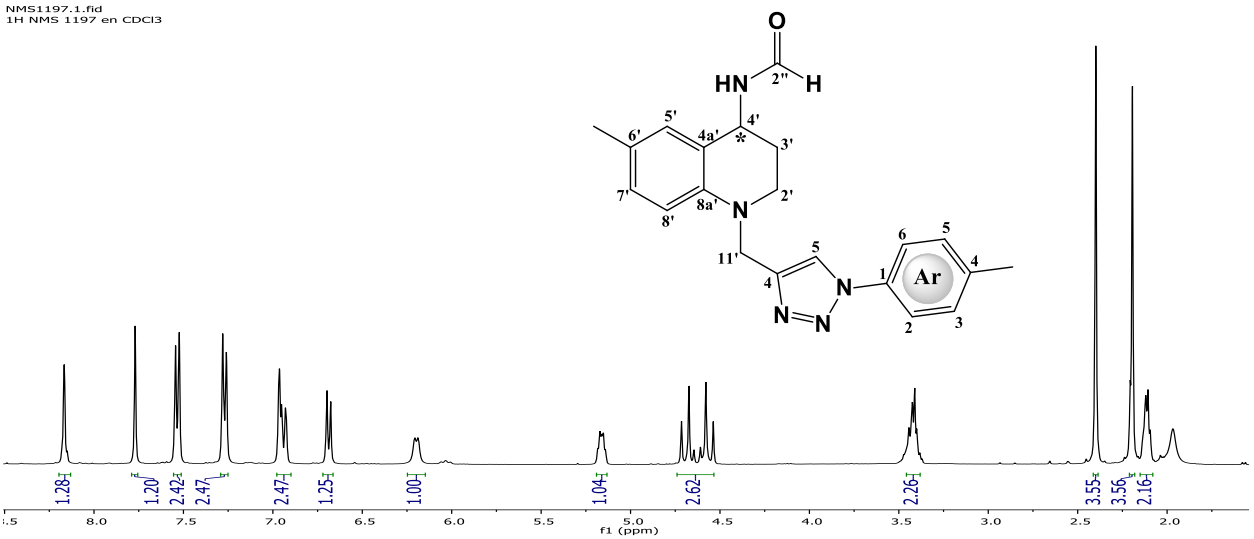
ANEXO 22 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5f***.



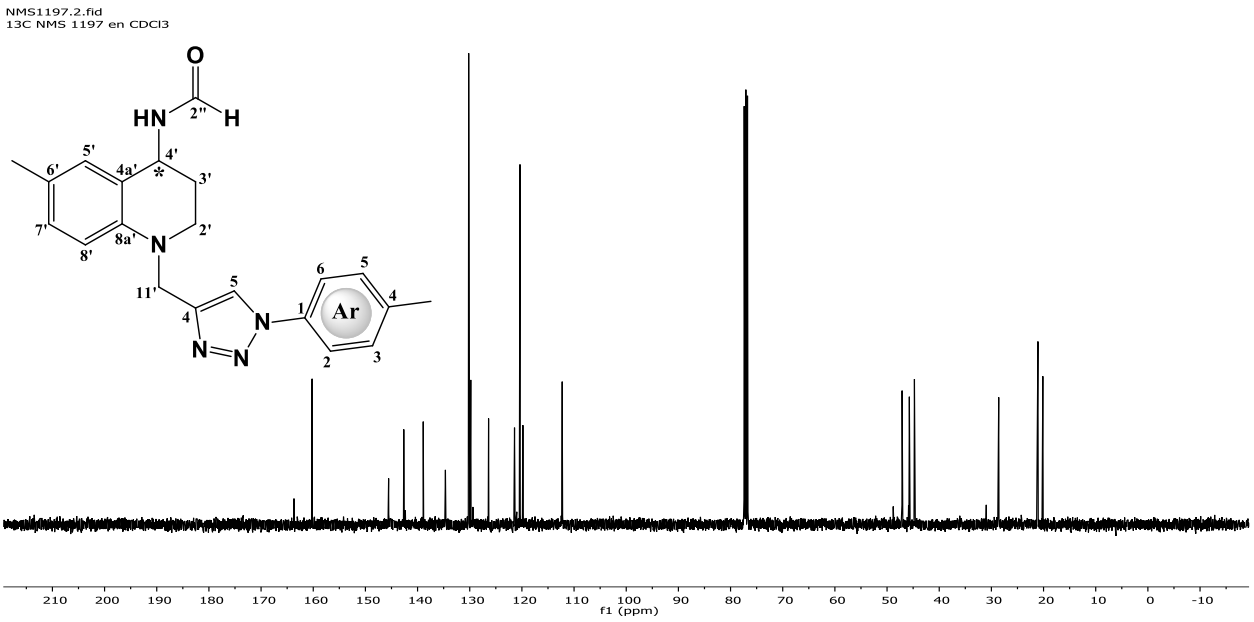
ANEXO 23 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5f***.



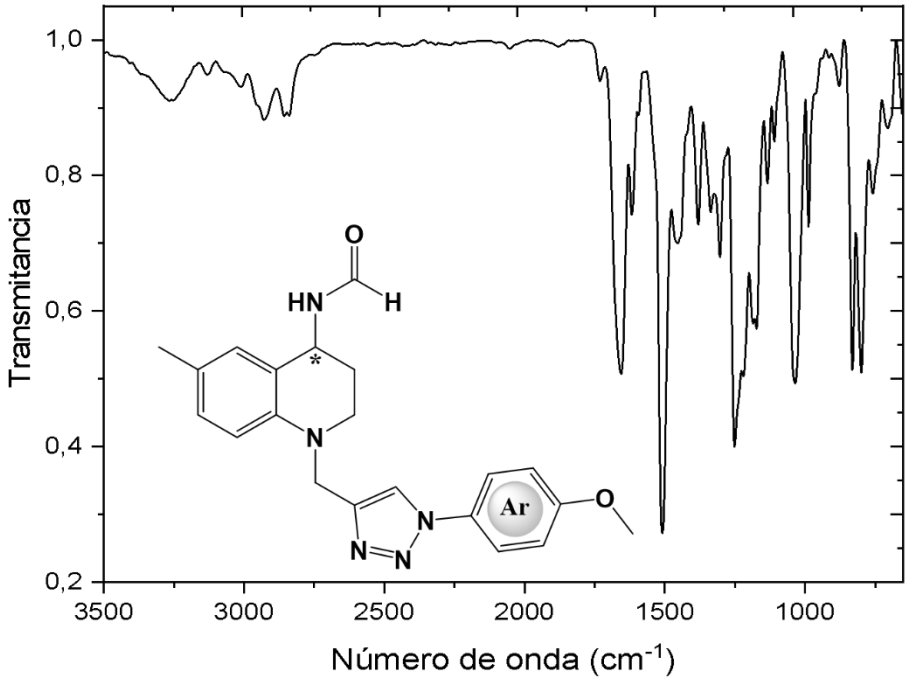
ANEXO 24 Espectro ^{1}H-RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5f***.



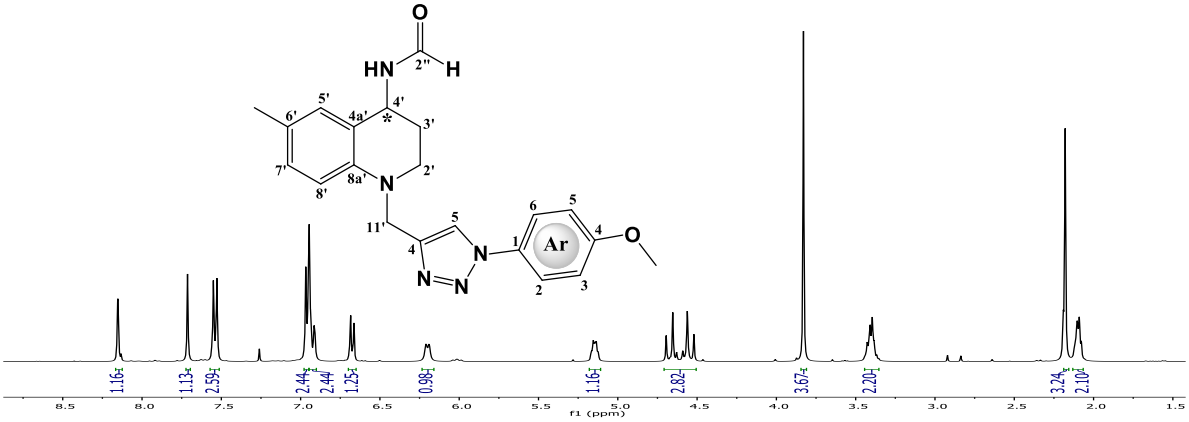
ANEXO 25 Espectro ^{13}C-RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5f***.



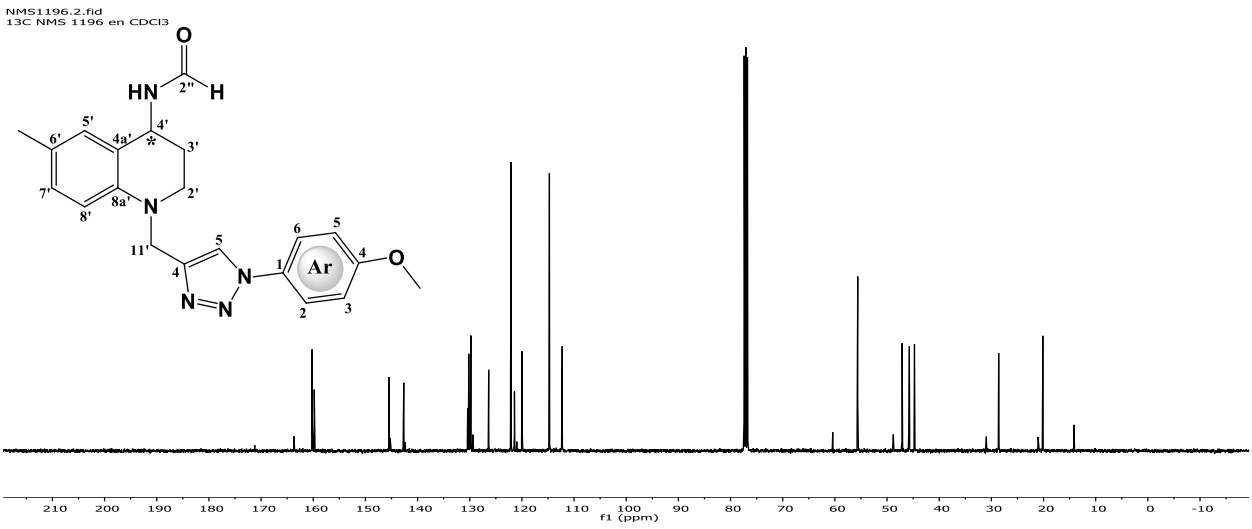
ANEXO 26 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5g***.



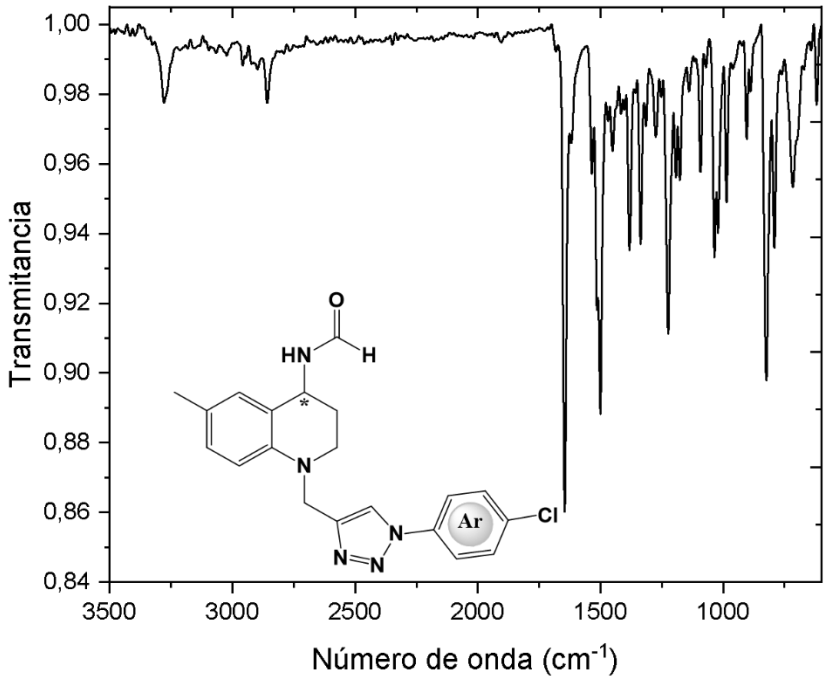
ANEXO 27 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il))-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5q***.



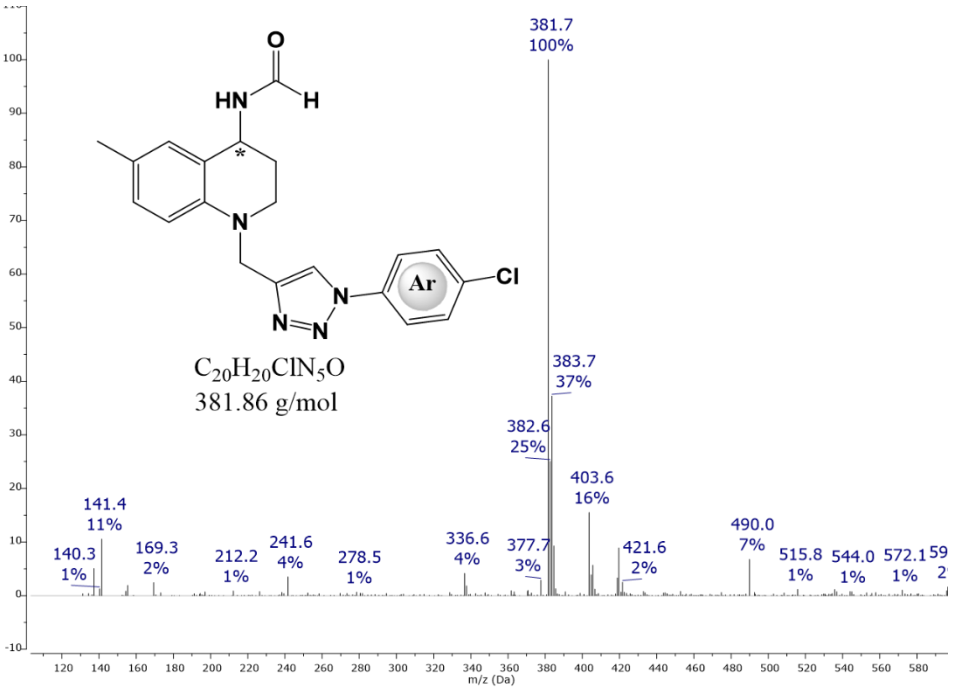
ANEXO 28 Espectro ^{13} C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il))-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5q***.



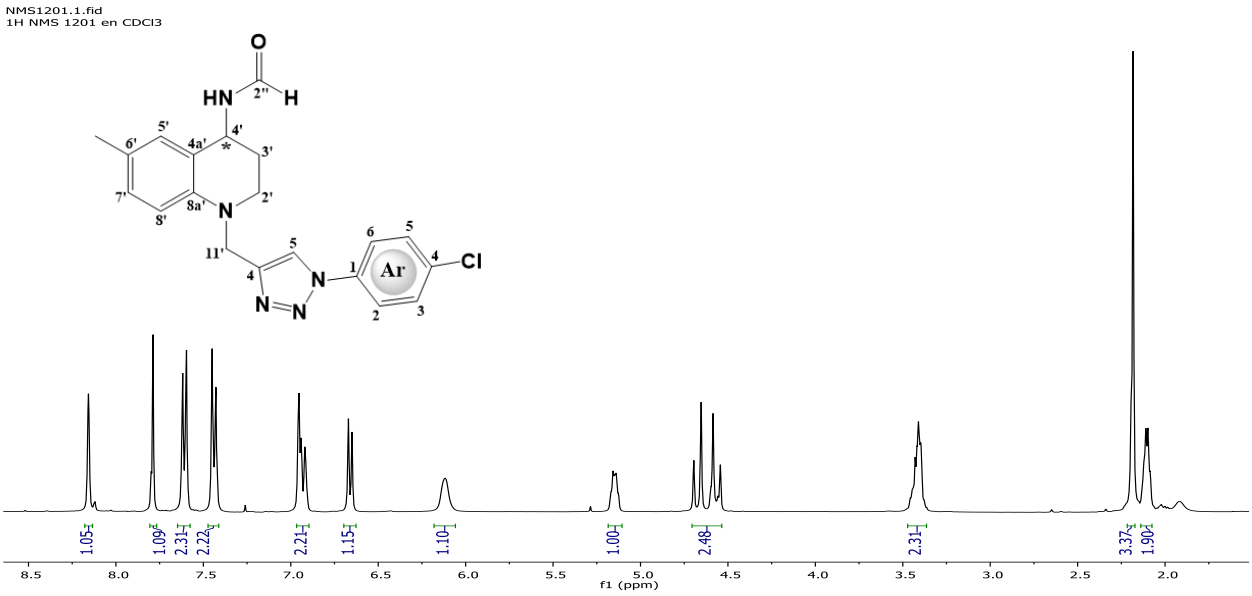
ANEXO 29 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5h***.



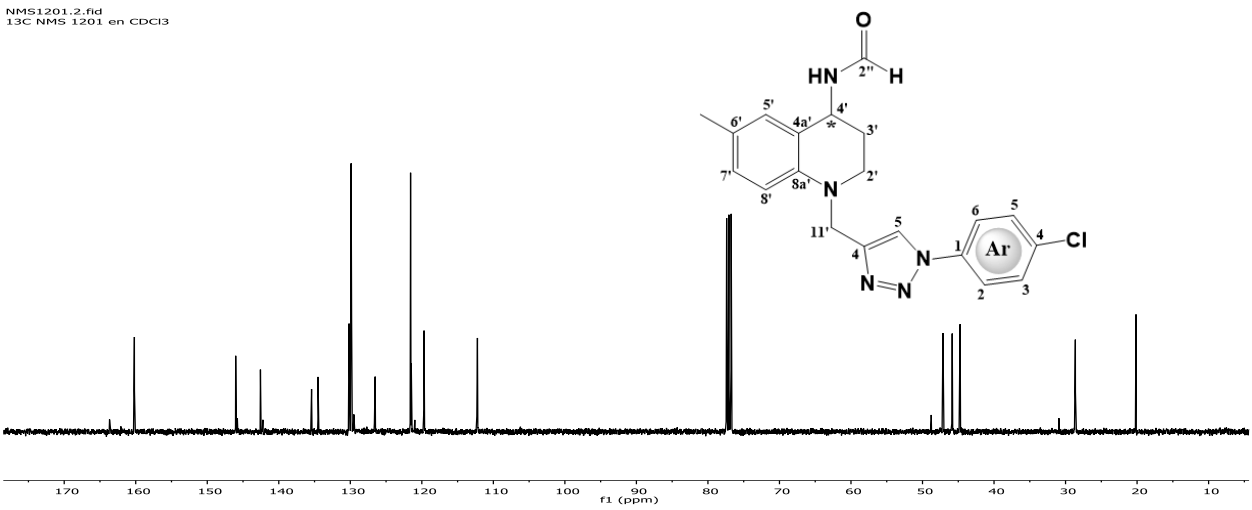
ANEXO 30 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5h***.



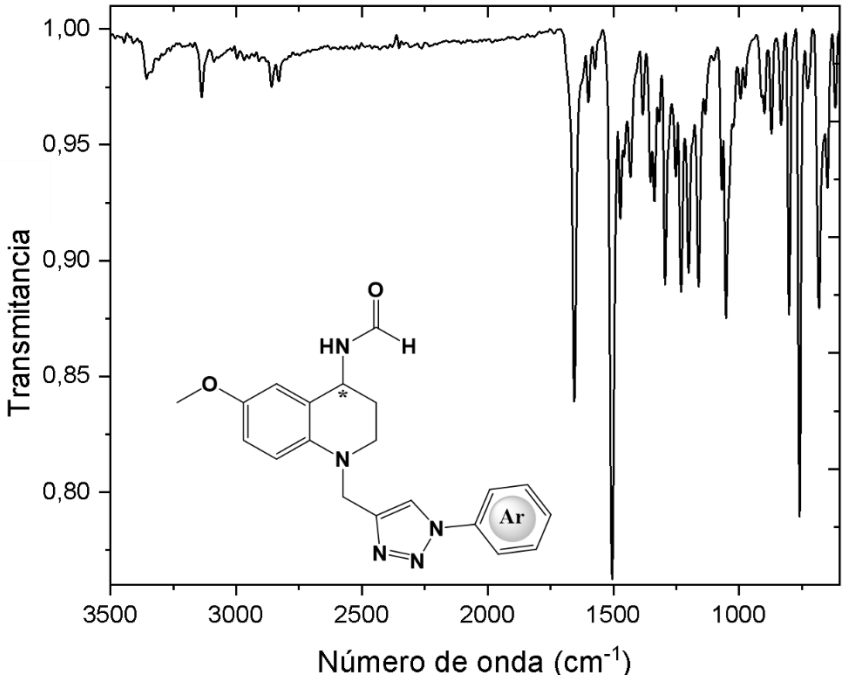
ANEXOS 31 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5h***.



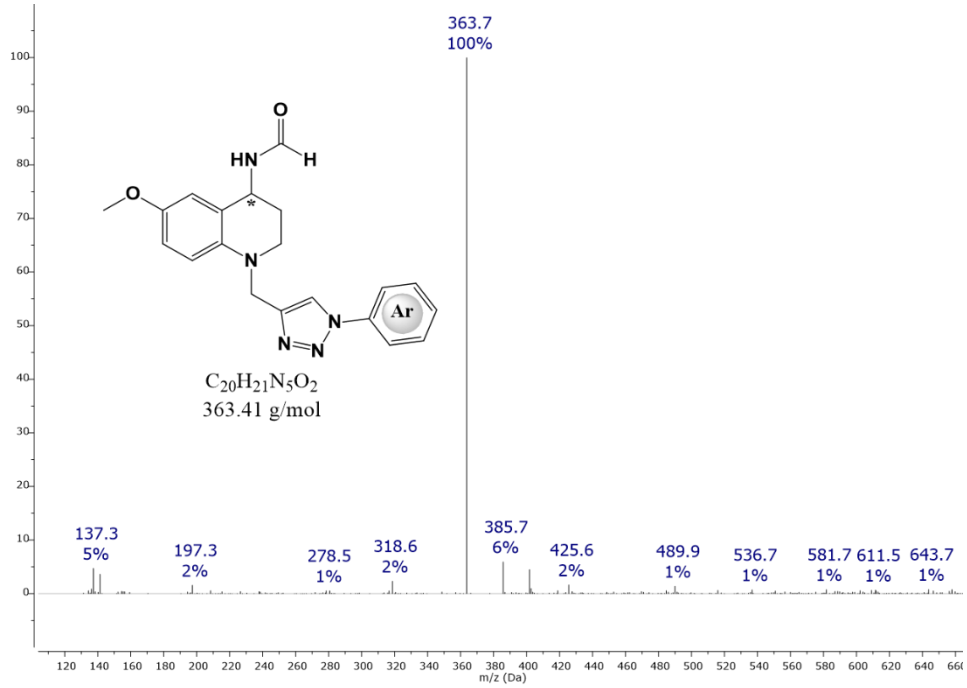
ANEXOS 32 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5h***.



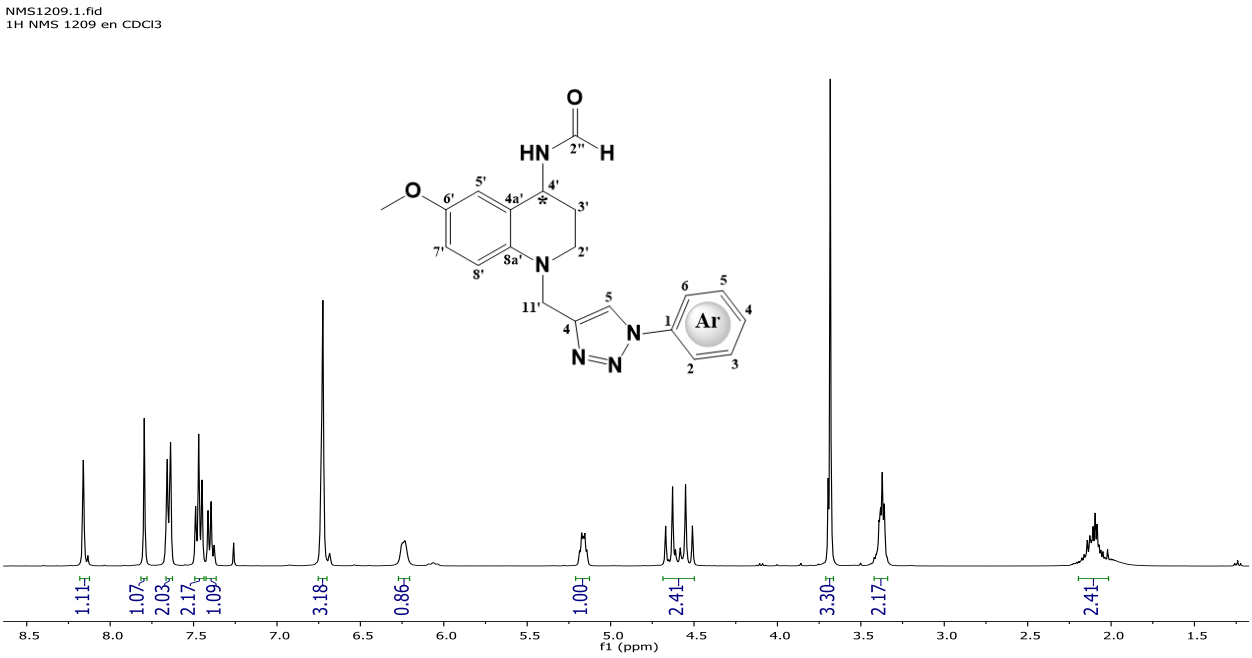
ANEXO 33 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5i***.



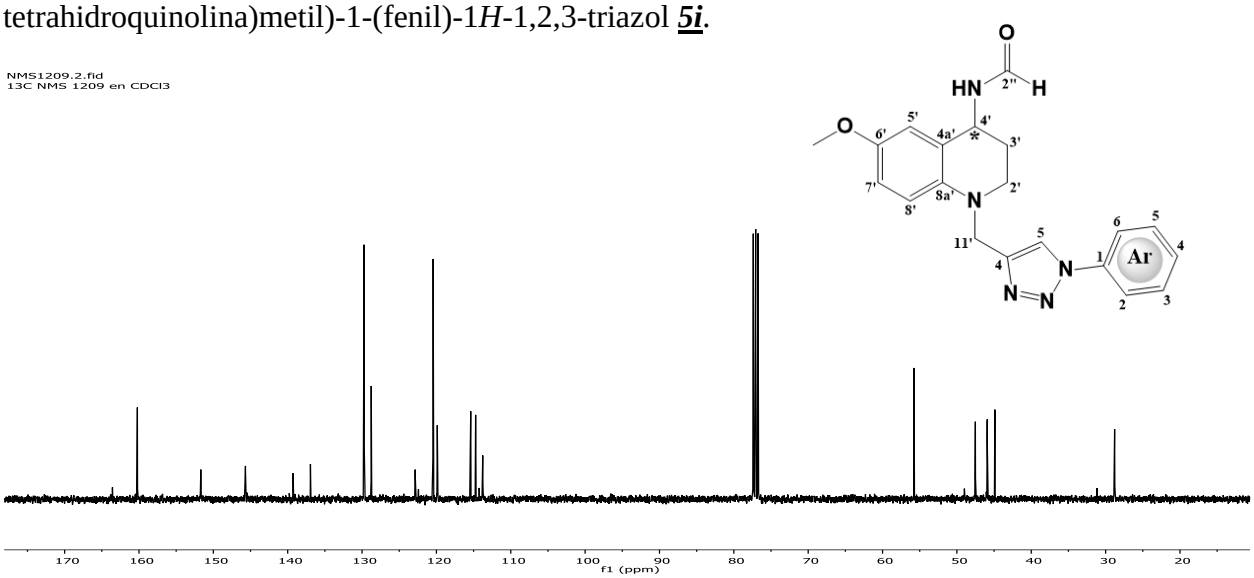
ANEXO 34 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5i***.



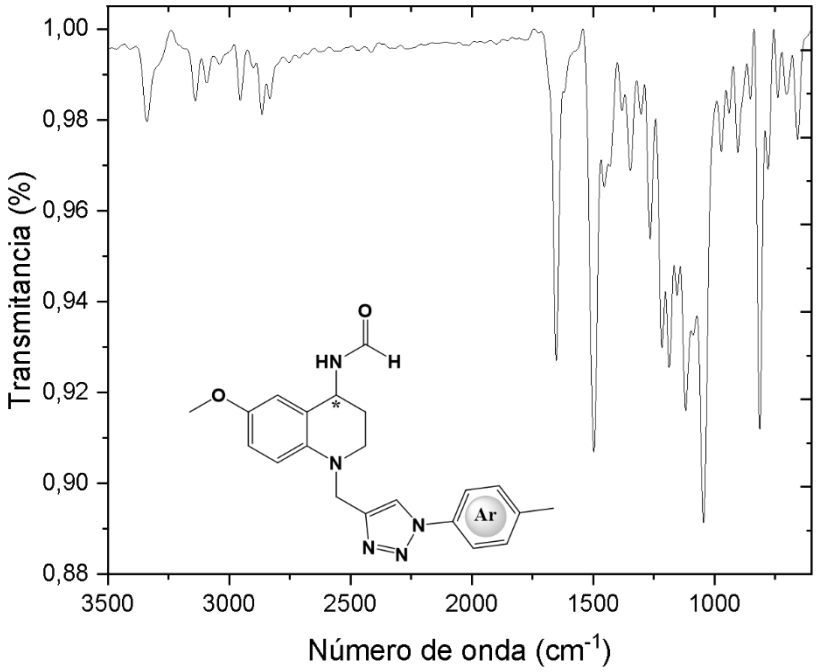
ANEXO 35 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5i***.



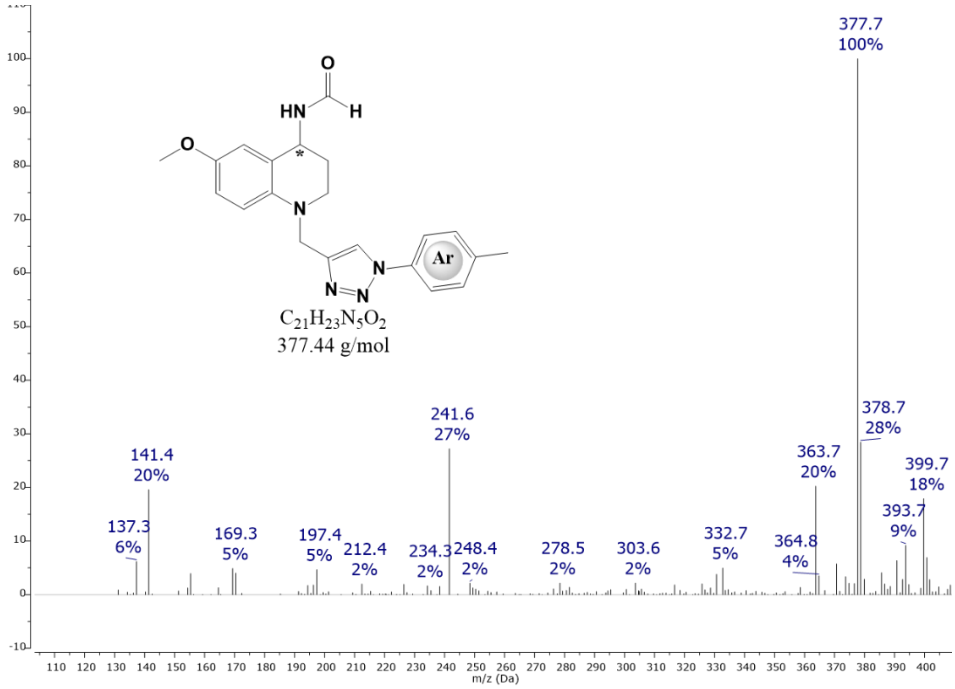
ANEXO 36 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(fenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5i***.



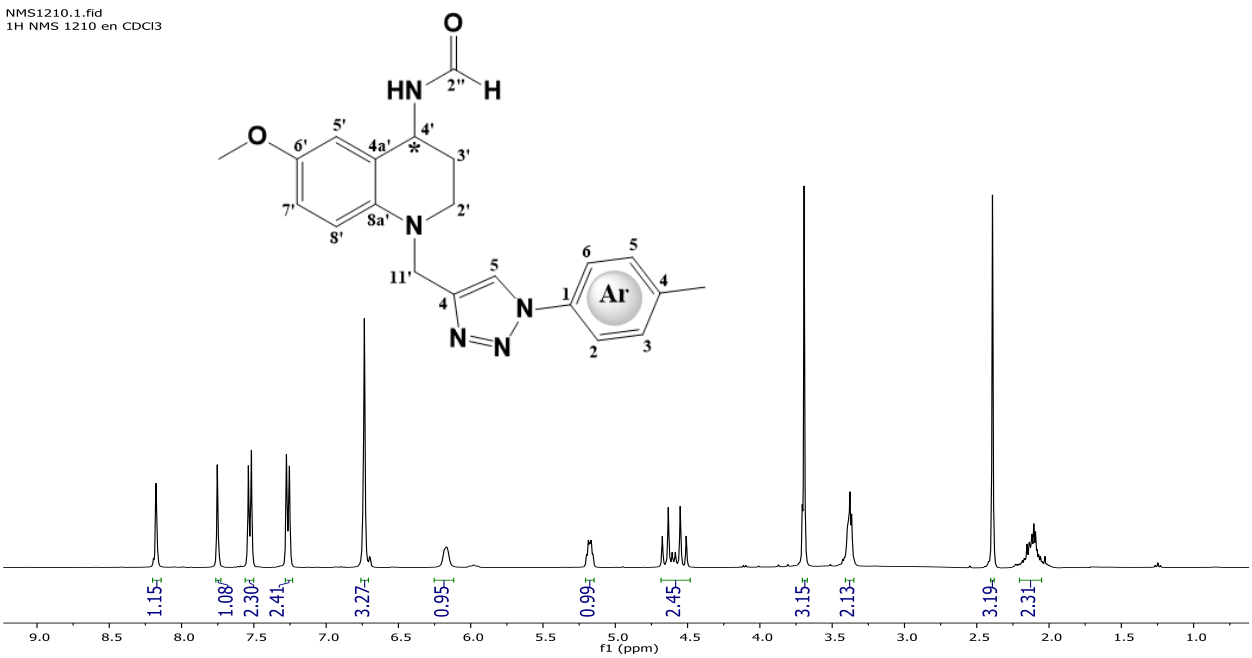
ANEXO 37 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5j***.



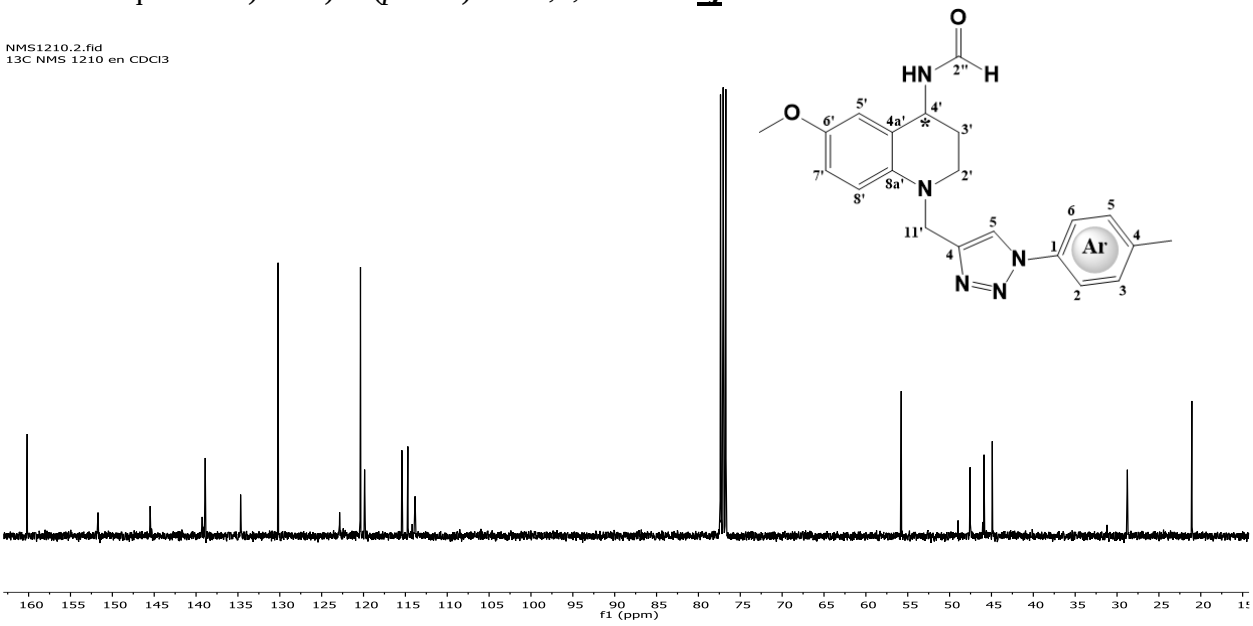
ANEXO 38 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5j***.



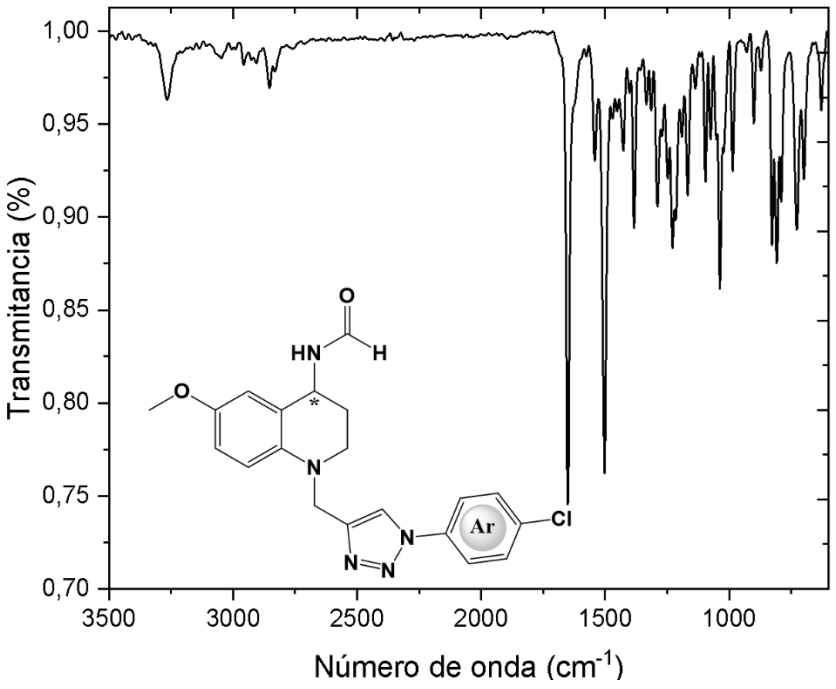
ANEXO 39 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5j***.



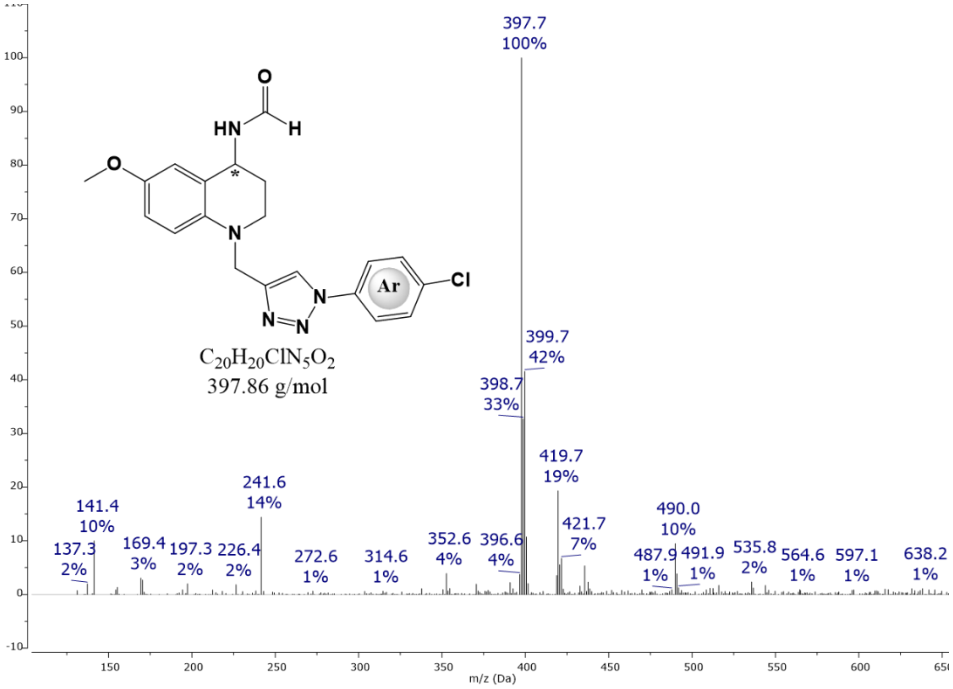
ANEXO 40 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5j***.



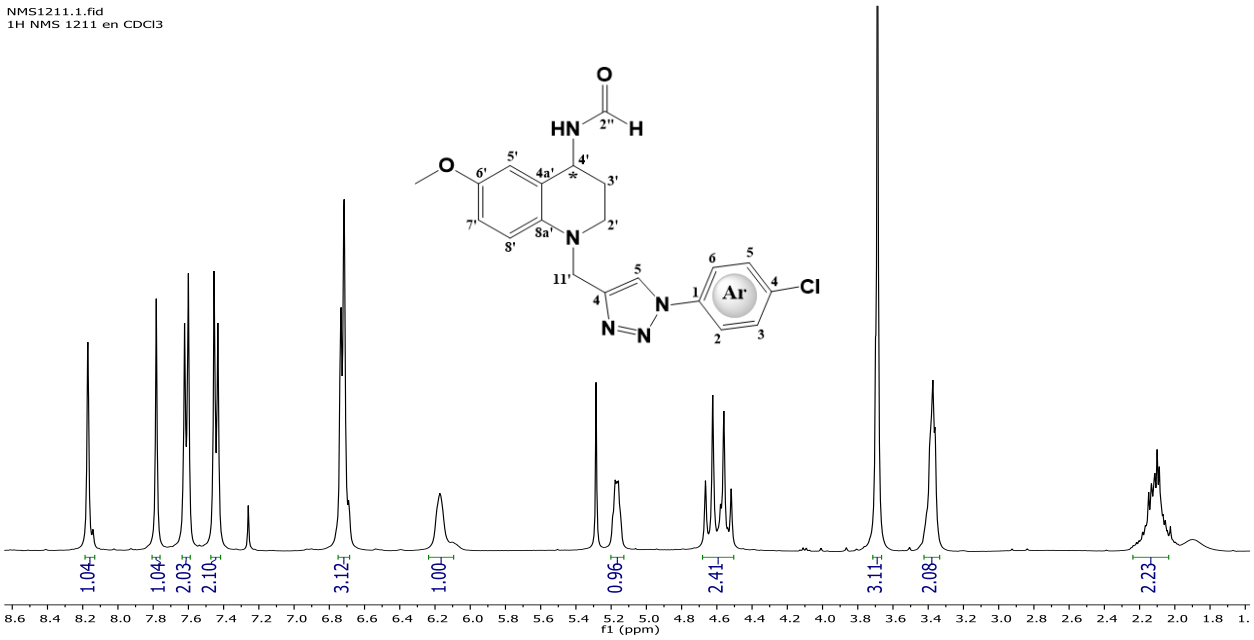
ANEXO 41 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5l***.



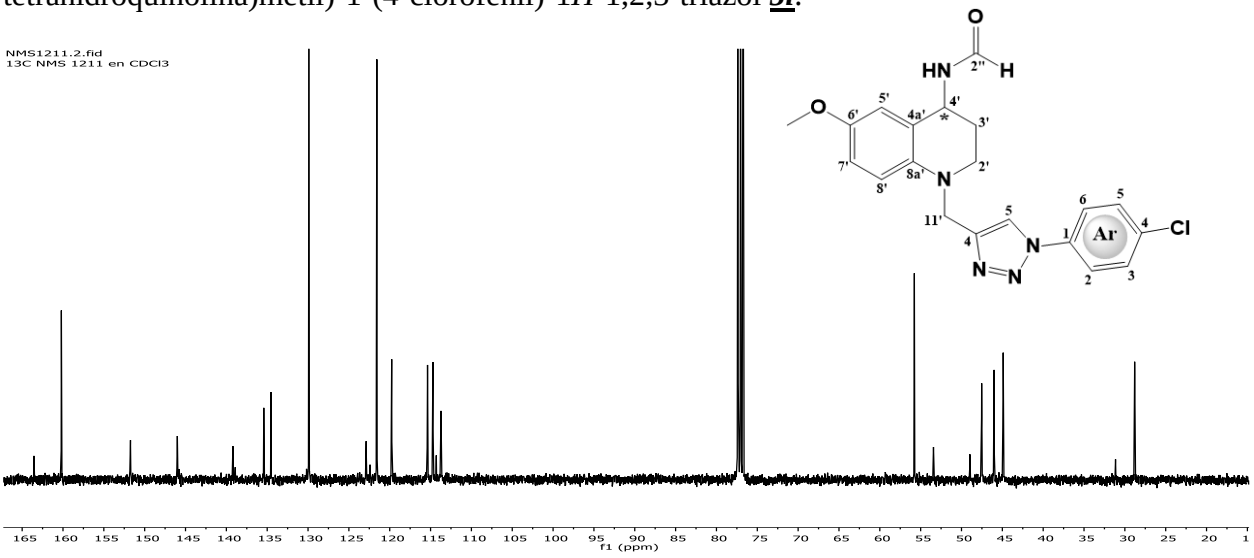
ANEXO 42 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5l***.



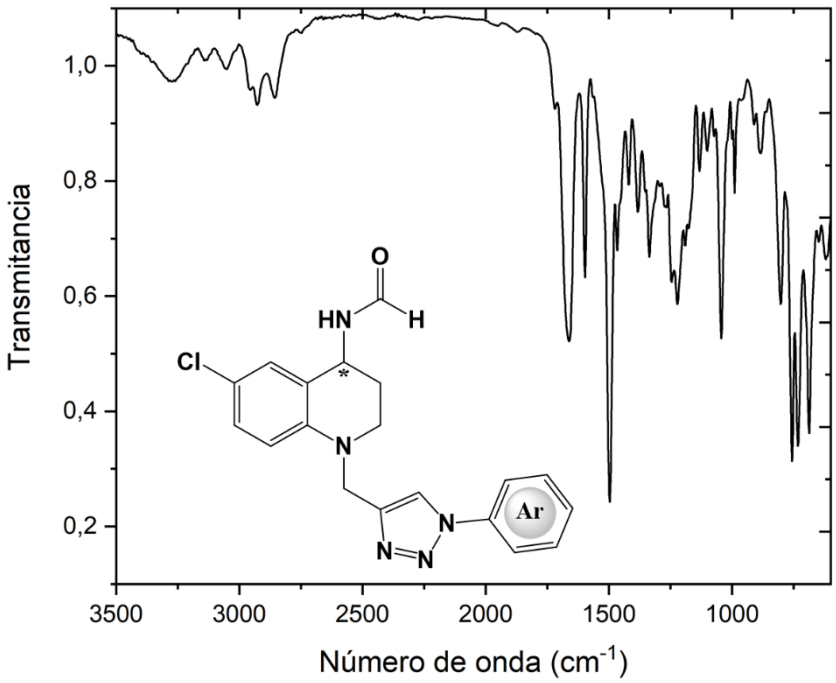
ANEXO 43 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5l***.



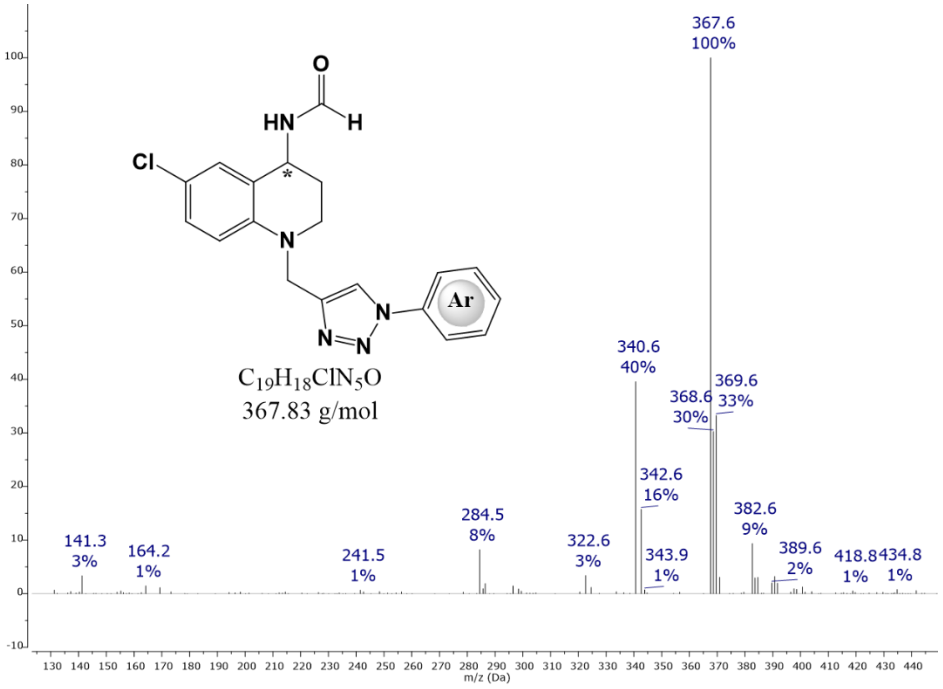
ANEXO 44 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5l***.



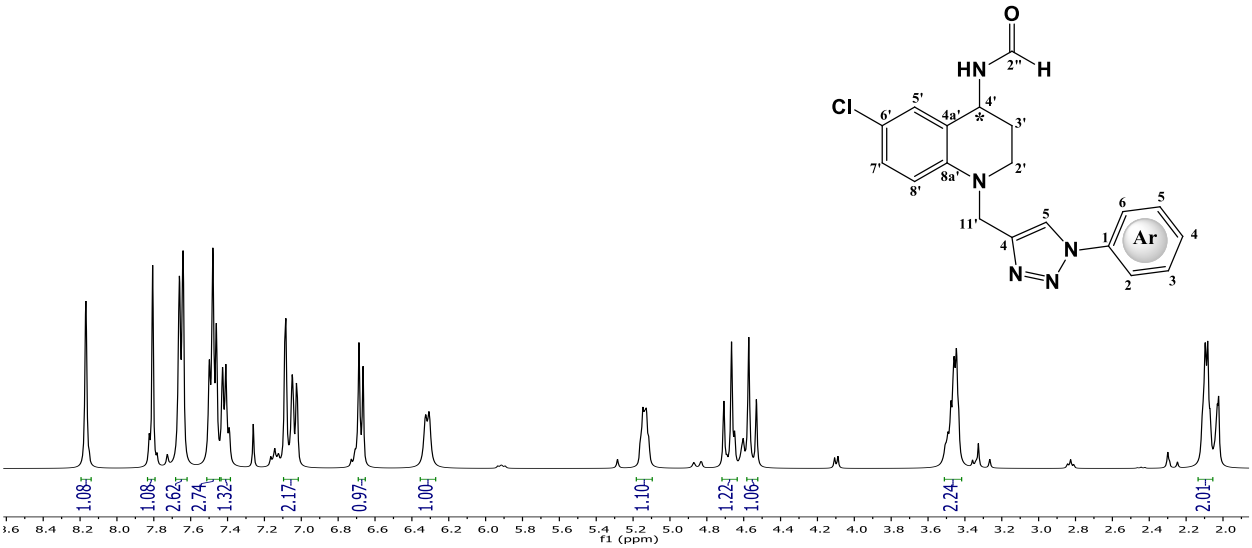
ANEXO 45 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol ***5m***.



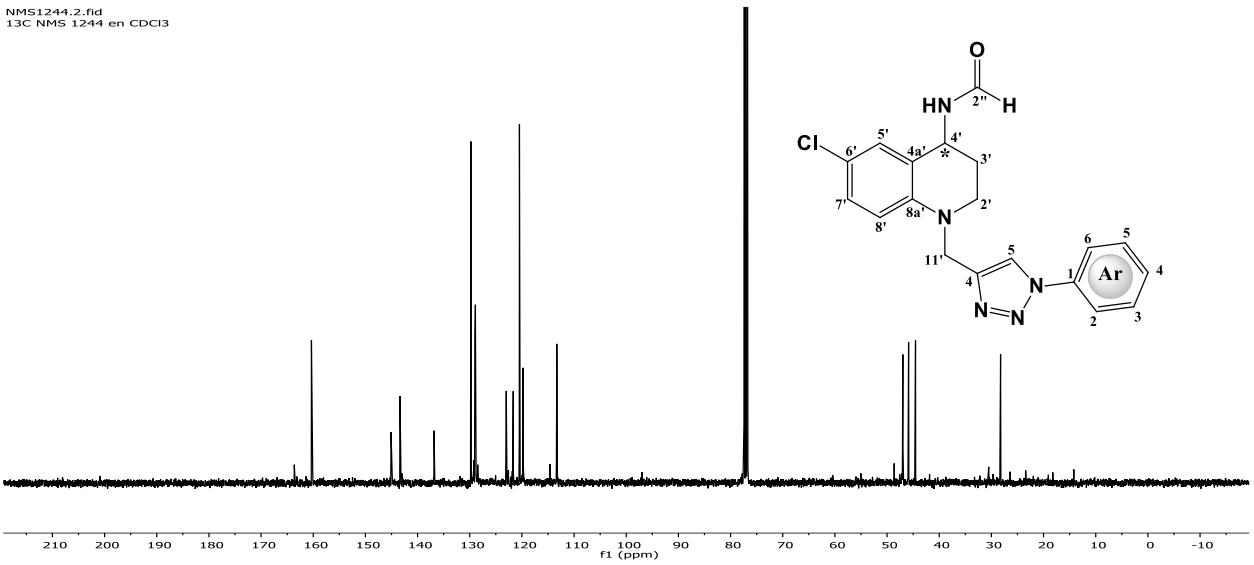
ANEXO 46 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol ***5m*.**



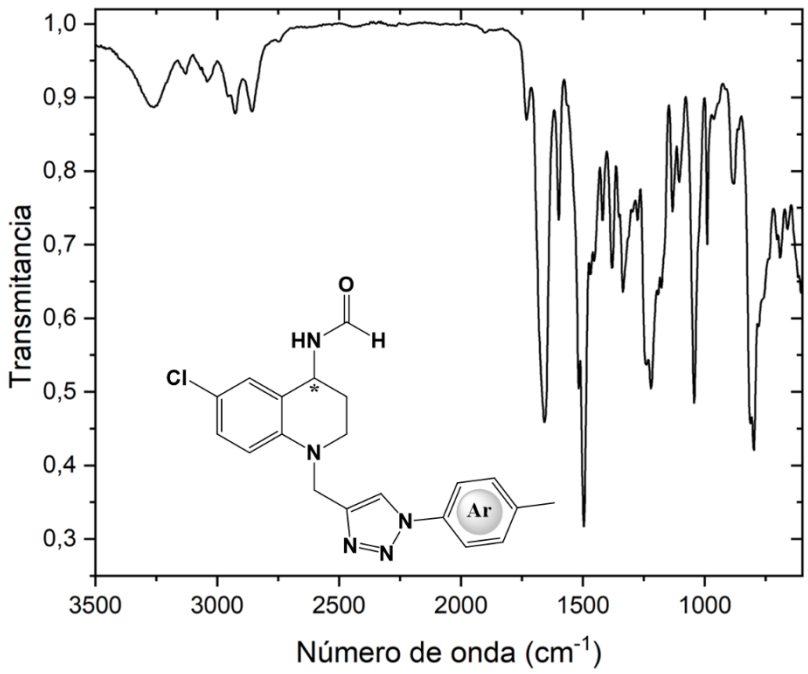
ANEXO 47 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil))-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol ***5m***.



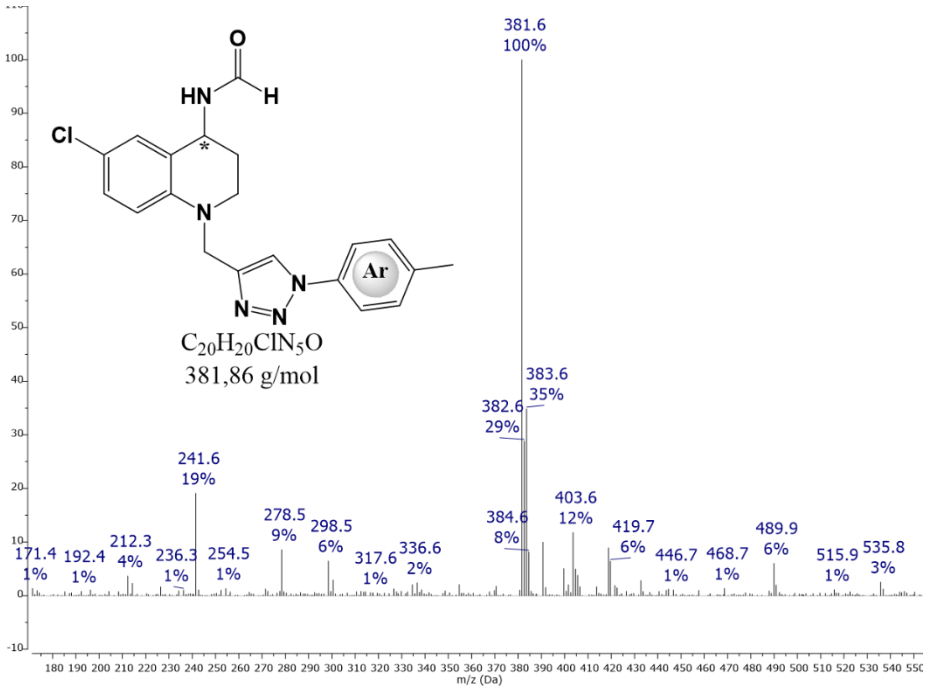
ANEXO 48 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil))-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol ***5m***.



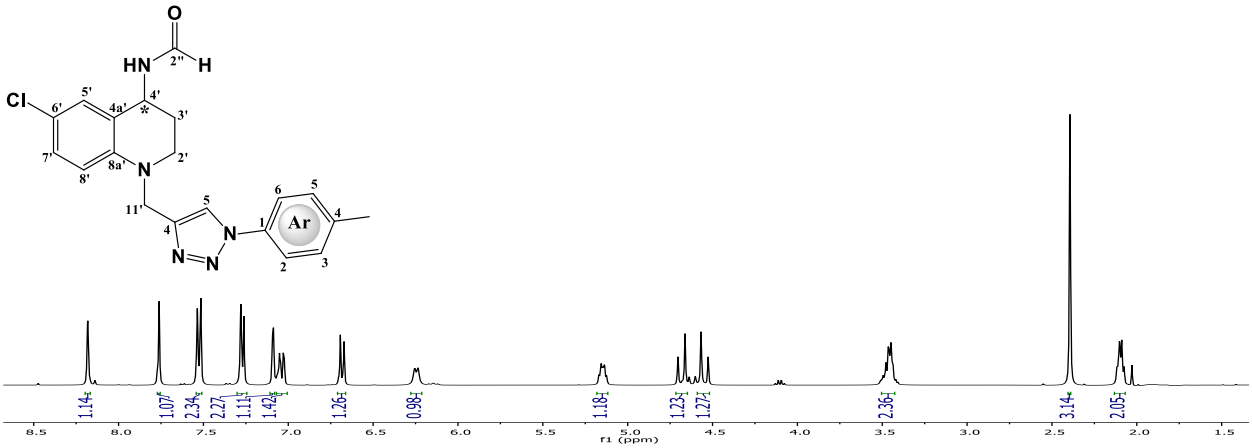
ANEXO 49 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5n***.



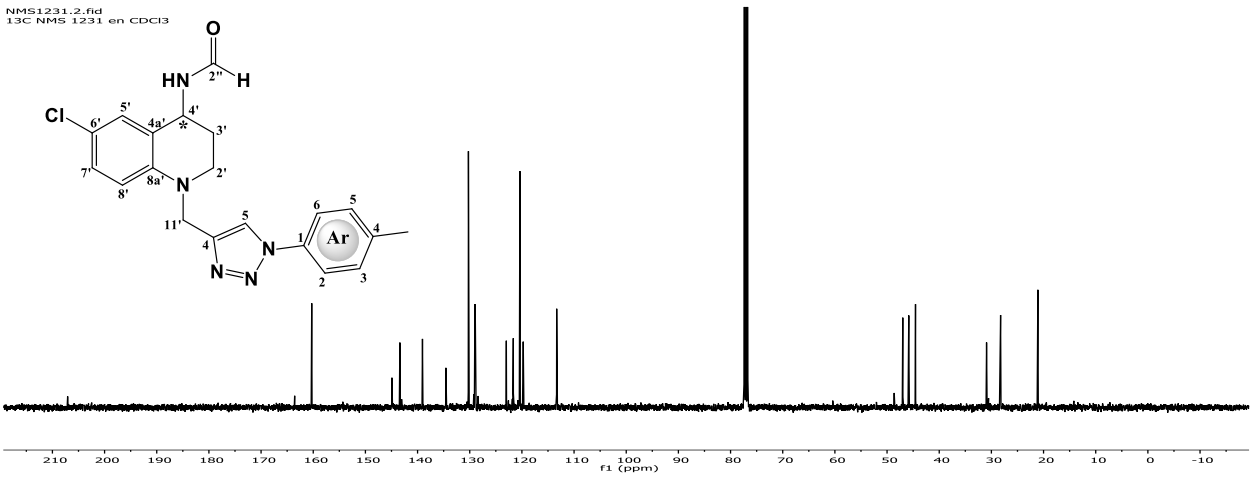
ANEXO 50 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5n***.



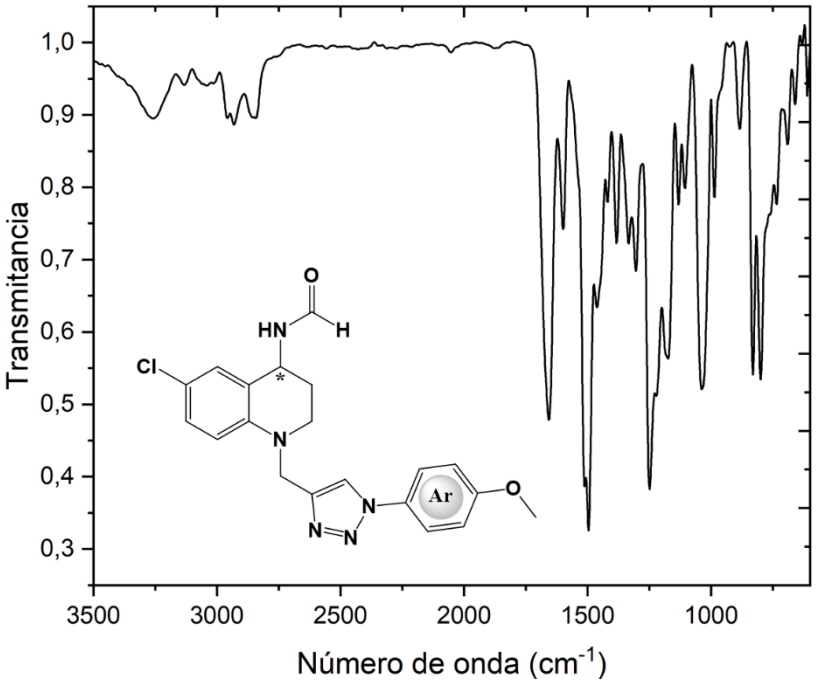
ANEXO 51 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)- 1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5n*.**



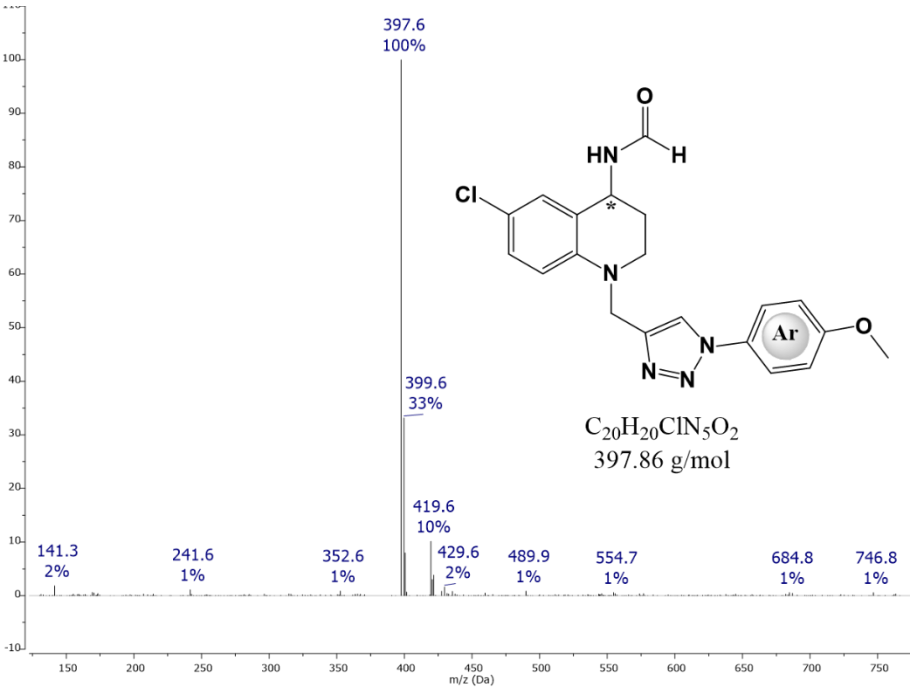
ANEXO 52 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)- 1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5n*.**



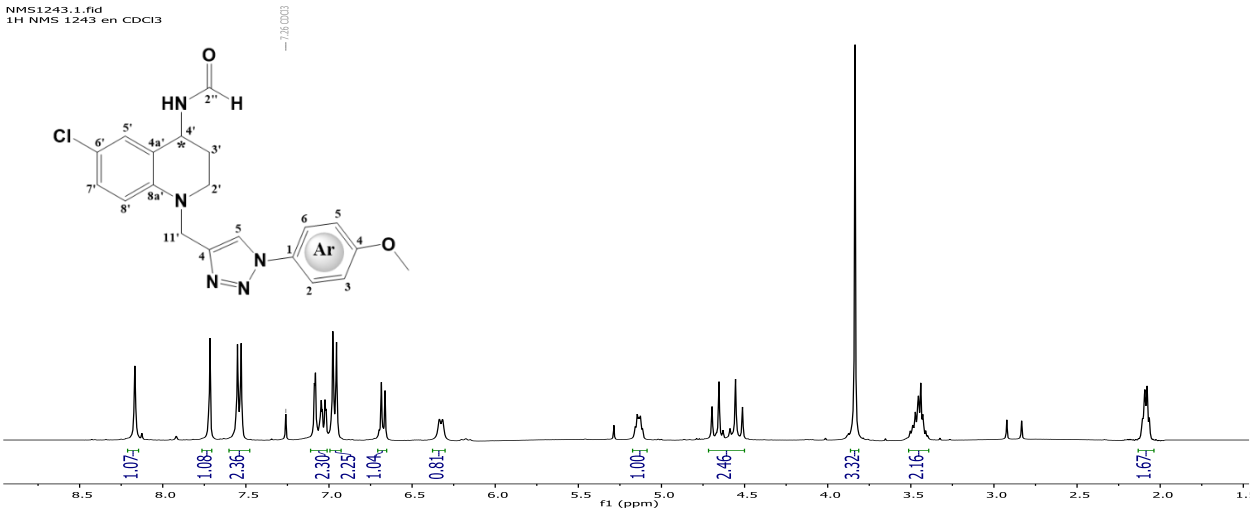
ANEXO 53 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5o***.



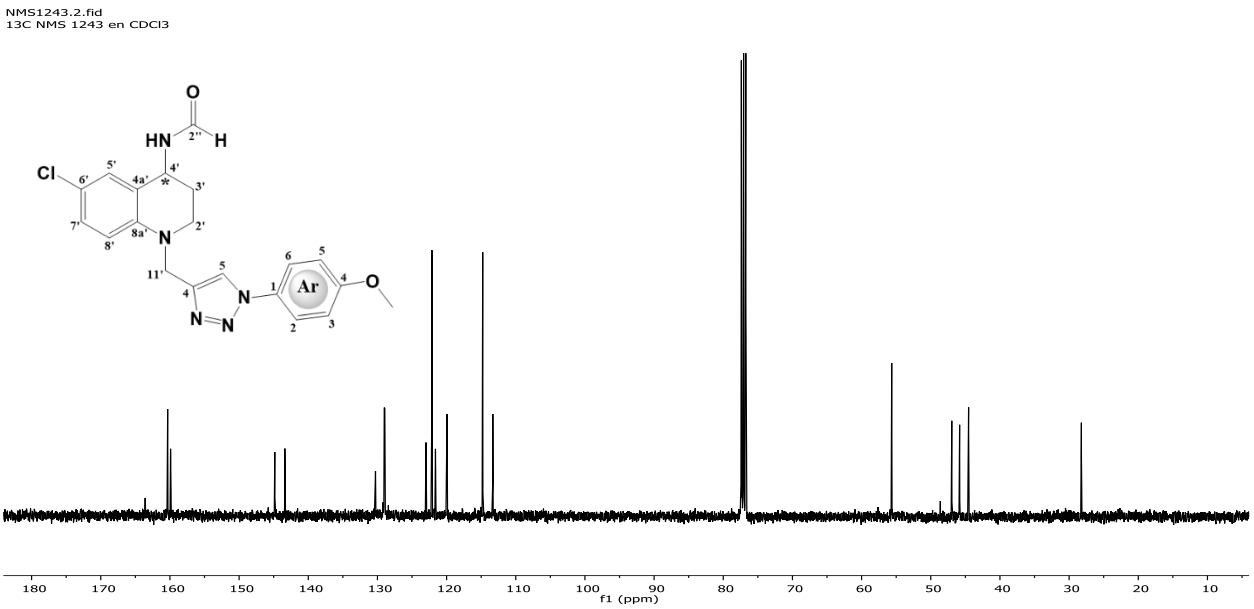
ANEXO 54 Espectro ESI-MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5o***.



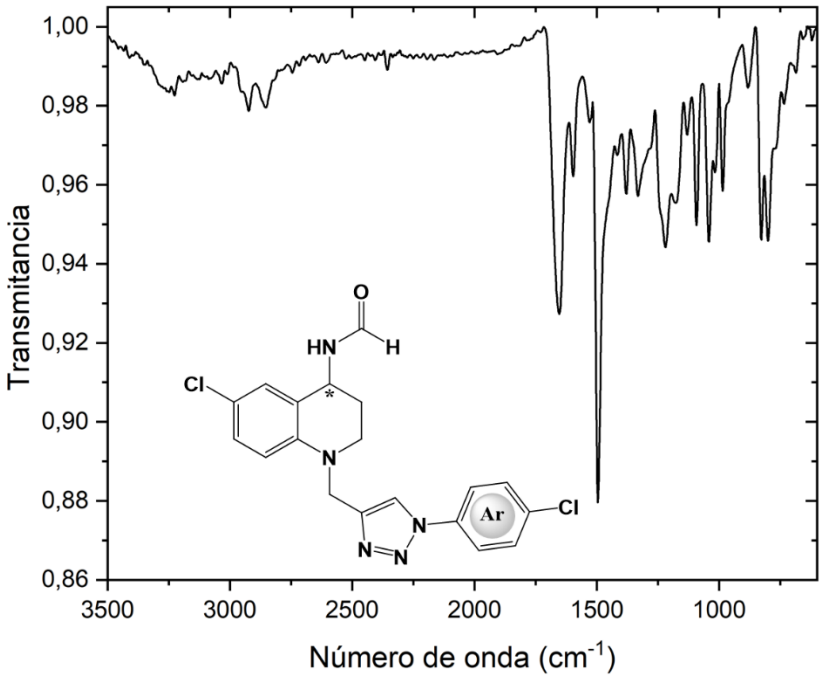
ANEXO 55 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5o***.



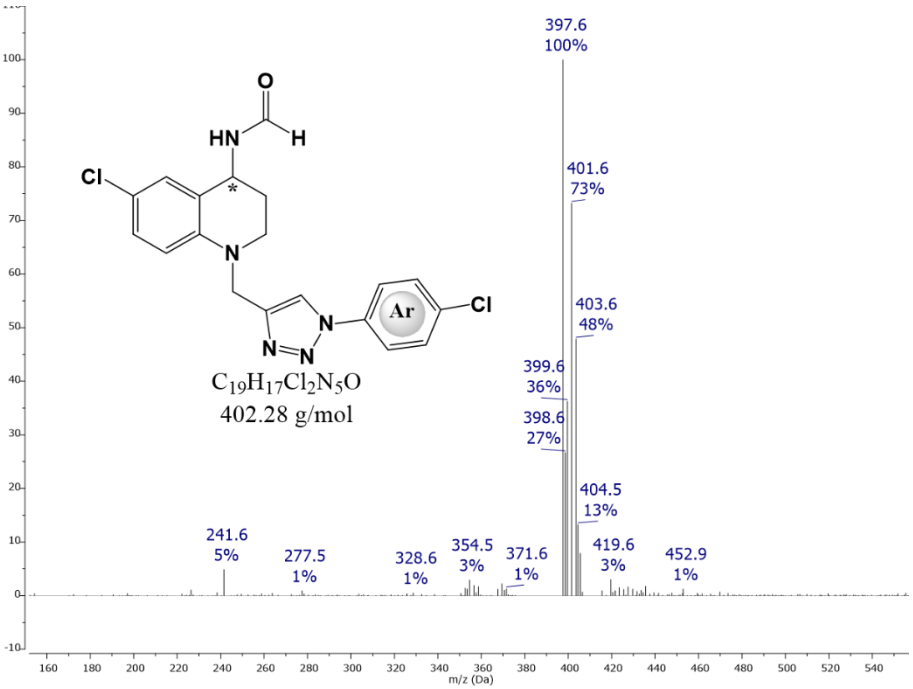
ANEXO 56 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5o***.



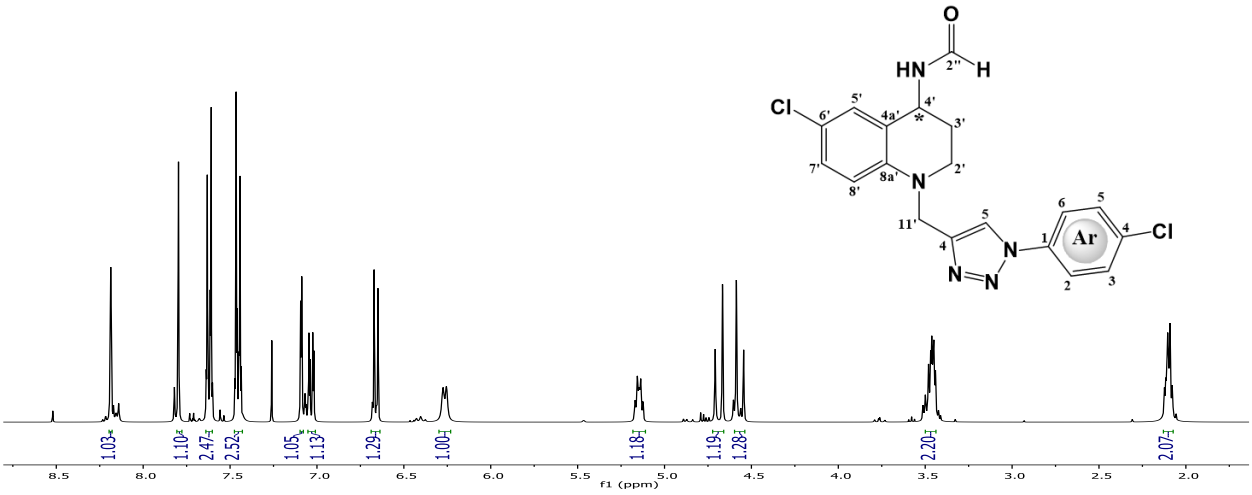
ANEXO 57 Espectro IR de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5p*.**



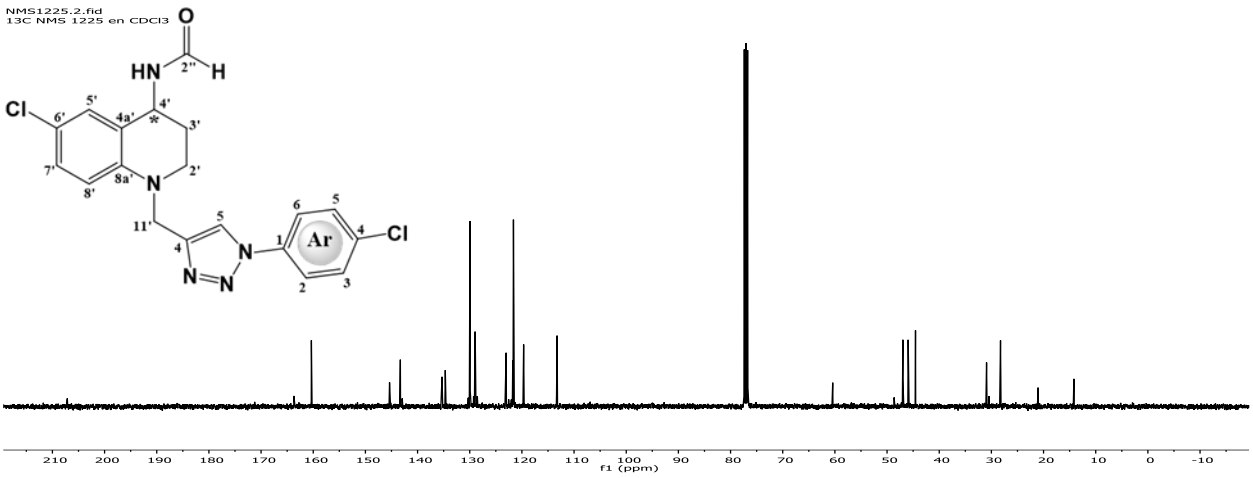
ANEXO 58 Espectro ESI.MS de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5p*.**



ANEXO 59 Espectro ^{1}H RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5p*.**



ANEXO 60 Espectro ^{13}C RMN de la 4-((4-(formamid-1-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina)metil)-1-(4-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol ***5p*.**


NMS1225.2.fid
13C NMS 1225 en CDCl3
O
HN
2"
H
Cl
6'
5'
4a'
4'
3'
7'
8a'
N
2'
8'
11'
5
4
N
N=N
1
Ar
6
5
4
Cl
2
3
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10
f1 (ppm)