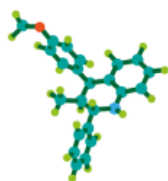


SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS TETRAHIDROQUINOLINA/ (FENIL-4-MORFOLINONA)TRIAZOL VÍA LA REACCIÓN DE POVAROV CATIONICA Y LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR: COMPUESTOS CON PROMISORIA ACTIVIDAD ANTICOAGULANTE

Leydy Tatyana Caballero Ardila



CODEIM
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS
ORGÁNICOS DE INTERÉS MEDICINAL



Universidad
Industrial de
Santander

Universidad Industrial de Santander
Facultad de Ciencias
Escuela de Química
Grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal
(CODEIM)
Bucaramanga
2022

SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS TETRAHIDROQUINOLINA/ (FENIL-4-MORFOLINONA)TRIAZOL VÍA LA REACCIÓN DE POVAROV CATIONICA Y LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR: COMPUESTOS CON PROMISORIA ACTIVIDAD ANTICOAGULANTE

Leydy Tatyana Caballero Ardila

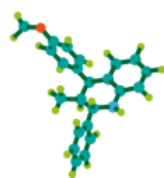
Director

Arnold Rafael Romero Bohórquez, Qco, PhD.

Codirector

Fausto Alejandro Marín Guiza, Qco, PhD.

Trabajo de Grado para optar el título de Química



CODEIM
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS
ORGÁNICOS DE INTERÉS MEDICINAL



Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

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

Bucaramanga, 2022

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a mi madre Claudia Ardila Parra, por ser la figura más importante de mi vida y siempre estar a mi lado brindándome su amor incondicional, a Isnardo Monsalve

Jaimes por haberme dado su apoyo y amor durante todos estos años.

Agradecimientos

Agradezco a Dios en primer lugar por permitirme culminar mi carrera y fortalecerme todos los días.

De manera especial, agradezco al profesor Arnold Rafael Romero Bohórquez, por su confianza, por guiarme en este proyecto, en base a su experiencia y sabiduría.

A Fausto Alejandro Marín Güiza, por estar siempre atento a mis dudas, por su gran disposición, por sus conocimientos y amabilidad demostrada en cada momento.

A Carlos Alberto Bermúdez Gonzales, por ser parte motivadora e inspiradora, por su amor y apoyo incondicional.

A Mary Gerly Arenas Vargas, por su ayuda y hacer cada mañana más amena.

A mis compañeros del grupo de investigación CODEIM.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	17
1. MARCO TEÓRICO	19
1.1. Tetrahydroquinolinas	19
1.1.1. Aspectos biológicos de las tetrahydroquinolinas	19
1.1.2. Aspectos sintéticos de las tetrahydroquinolinas	21
1.2. Triazoles	24
1.2.1. Aspectos biológicos de los triazoles	24
1.2.2. Aspectos sintéticos de los triazoles	27
1.3. Tiempo de coagulación	29
1.3.1. Hemostasia	29
1.3.2. Cascada de coagulación	30
1.3.3. Tiempo de protrombina (TP-HS)	31
1.3.4. Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)	31
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
3. OBJETIVOS	34
3.1. Objetivo General	34
3.2. Objetivos Específicos	34
4. PARTE EXPERIMENTAL	35
4.1. Materiales y reactivos	35
4.2. Técnicas analíticas	35
5. METODOLOGÍA	37
5.1. Síntesis de las <i>N</i> -propargil-anilinas 1a-f mediante sustitución nucleofílica.	38
5.1.1. <i>N</i> -propargilanilina (1a)	39
5.1.2. <i>N</i> - propargil-4-metilanilina (1b).	39
5.1.3. <i>N</i> -propargil-4-metoxianilina (1c)	39
5.1.4. <i>N</i> -propargil-4-cloroanilina (1d).	40
5.1.5. <i>N</i> -propargil-4-bromoanilina (1e).	40
5.1.6 <i>N</i> -propargil-4-fluoranilina (1f)	40
5.2 Síntesis de las <i>N</i> -propargil-4-(2'-oxopirrolidinil-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 2a-f vía reacción Povarov catiónica.	41
5.2.1. <i>N</i> -propargil -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2a)	42

5.2.2. <i>N</i> -propargil-6-metil -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2b).....	42
5.2.3. <i>N</i> -propargil-6-metoxi -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2c).....	43
5.2.4. <i>N</i> -propargil-6-cloro -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2d).....	43
5.2.5. <i>N</i> -propargil-6-bromo -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2e).....	44
5.2.6. <i>N</i> -propargil-6-fluor -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2f).....	45
5.3.1. 4-(4-(4-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3a).....	47
5.3.2. 4-(4-(4-((6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3b).....	48
5.3.3. 4-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3c).....	48
5.3.4. 4-(4-(4-((6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3d).....	49
5.3.5. 4-(4-(4-((6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3e).....	50
5.3.6. 4-(4-(4-((6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3f).....	51
5.3.7. <i>N</i> -(4-(4-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3g).....	52
5.3.8. <i>N</i> -(4-(4-((6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3h).....	52
5.3.9. <i>N</i> -(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3i).....	53
5.3.10. <i>N</i> -(4-(4-((6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3j).....	54
5.3.11. <i>N</i> -(4-(4-((6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3k).....	55
5.3.12. <i>N</i> -(4-(4-((6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3l).....	55
5.4. Descripción de reactivos y equipos utilizado en ensayo biológicos.....	56
5.5. Metodología utilizada en los ensayos biológicos.....	57
5.5.1. Tiempo de Trombina de Alta sensibilidad (PT-HS).....	57
5.5.2. Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT).....	58
5.6. Resultados de los ensayos biológicos.....	59
5.6.1. Resultados del ensayo de Tiempo de Trombina de Alta sensibilidad. (PT-HS).....	59
6. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	60
6.1. Síntesis de las <i>N</i> -propargil anilinas 1a-f.....	61

6.2. Síntesis de las <i>N</i> -propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 2a-f.	64
6.3. Síntesis de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 2a-1.....	68
7. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS ENSAYOS BIÓLOGICOS REALIZADOS.....	79
7.1. Bioensayo Tiempo de Protrombina de Alta Sensibilidad (PT-HS)	80
7.2. Bioensayo Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT)	82
8. CONCLUSIONES.....	85
Referencias Bibliográficas.....	86

Lista de Tablas

Tabla 1. Rendimientos de reacción <i>N</i> -propargil arilaminas sintetizadas.	62
Tabla 2. Rendimiento de las <i>N</i> -propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4 tetrahydroquinolinas sintetizadas.	64
Tabla 3. Rendimiento y caracterización de los híbridos tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol 3a-f y tetrahydroquinolina/(fenil-4-acetamida)triazol 3g-l	70
Tabla 4. Resultados prueba PT-HS para los compuestos híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 3a-l	80
Tabla 5. Resultados prueba APTT para los compuestos híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 3a-l	83

Lista de Figuras

Figura 1. Estructura molecular de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.....	19
Figura 2. Compuestos derivados de las tetrahydroquinolinas.	20
Figura 3. Derivados de tetrahydroquinolinas con actividad inhibidora de la toxicidad del glutamato.....	20
Figura 4. Tetrahydroquinolina con actividad inhibidora del factor XIa.	21
Figura 5. Isómeros del sistema heterocíclico triazol.....	24
Figura 6. Fluconazol y análogos estructurales con potente actividad antifúngica.....	25
Figura 7. Estructura del híbrido 1,2,3-triazol/benzimidazol con actividad antituberculosis.	25
Figura 8. Híbridos moleculares 1,2,3- triazol/ditiocarbamato con potente actividad anticáncer. 26	
Figura 9. Compuestos derivados de 1,2,3-triazol con actividad inhibitoria contra el factor Xa. 26	
Figura 10. Cascada de coagulación, vía extrínseca e intrínseca en una vía común ³⁸	30
Figura 11. Espectro IR de la <i>N</i> -propargil-4-fluoranilina 1f	63
Figura 12. Espectro IR del compuesto <i>N</i> -propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 2a	67
Figura 13. Espectro ESI-MS del compuesto <i>N</i> -propargil-6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 2e	68
Figura 15. Espectro ESI-IT del compuesto 4-(4-(4-((6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3b).	73
Figura 16. Espectro de ¹ H-RMN del compuesto 4-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3c).	74

- Figura 17.** Espectro ^1H , ^1H -COSY del compuesto 4-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (**3c**). 75
- Figura 18.** Espectro de ^{13}C -RMN del híbrido molecular tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol(**3c**). 77
- Figura 19.** Espectro DEPT-135 del híbrido molecular tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol (**3c**). 78
- Figura 20.** Espectro ^1H - ^{13}C -HSQC del compuesto 4-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (**3c**). 79
- Figura 21.** Gráfica resultados tiempos de coagulación de prueba PT-HS los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3a-l**. 81
- Figura 22.** Gráfica resultados de los tiempos de coagulación prueba APTT híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3a-l**. 83

Lista de Esquemas

Esquema 1. Síntesis de tetrahydroquinolina en medio acuoso.	21
Esquema 2. Síntesis de la <i>N</i> -bencil tetrahydroquinolins vía la reacción de Povarov catiónica....	22
Esquema 3. Síntesis de <i>N</i> -propargil/alil tetrahydroquinolinas vía reacción de Povarov catiónica.	23
Esquema 4. Hidrogenación del 2-metilquinolina utilizando un catalizador de Ir.	23
Esquema 5. Formación de triazoles a través de una cicloadición 1,3-dipolar.	27
Esquema 6. Síntesis de triazoles catalizada por nanoesferas de oro con soporte de titanio.	28
Esquema 7. Síntesis de triazoles tricíclicos fusionados vía la reacción de cicloadición 1,3- dipolar.	28
Esquema 8. Síntesis de híbridos quinolina/1,2,3-triazol mediada por ascorbato de sodio y CuSO ₄	29
Esquema 9. Síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol.	37
Esquema 10. Síntesis de las <i>N</i> -propargil-anilinas 1a-f	38
Esquema 11. Síntesis de las <i>N</i> -alil-tetrahydroquinolinas 2a-f	41
Esquema 12. Síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol 3a-f y tetrahydroquinolina/(fenil-4-acetamida)triazol 3g-l	46
Esquema 13. Síntesis de las <i>N</i> -propargil anilinas 1a-f	61
Esquema 14. Síntesis de las <i>N</i> -propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 2a-f	64
Esquema 15. Mecanismo de la síntesis de las tetrahydroquinolinas 2a-d	65

Esquema 16. Síntesis de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **3a-l**.
..... 69

Esquema 17. Mecanismo propuesto en la síntesis de los híbridos moleculares híbridos
tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **3a-l**..... 71

LISTA DE ABREVIATURAS

aPTT: Tiempo de tromboplastina parcial activada

Cat: Catalizador

CCF: Cromatografía de capa fina

COSY: COrrrelation SpectroscopY

d: Doblete

dd: Doble doblete

DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DCM: Dichloromethane

DMSO: Dimetil sulfóxido

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

Hz: Hertzios

IC₅₀: Media concentración inhibitoria máxima

Ir: Infrarrojo

IT: trampa iónica

J: Constante de acoplamiento

m/z: Relación masa/carga

m: Multiplete

M⁺: Ion molecular

ppm: Partes por millón

pf: Punto de fusión

PT: Tiempo de protrombina

RMN: Resonancia magnética nuclear

s: Singulete

t: Triplete

THF: Tetrahidrofurano

UV-Vis: Espectroscopia ultravioleta- visible

Resumen

Título: Síntesis de nuevos híbridos tetrahydroquinolina/ (fenil-4-morfolinona)triazol vía la reacción de Povarov catiónica y la Cicloadición 1,3-dipolar: Compuestos con promisoría actividad anticoagulante.

Autor: Leydy Tatyana Caballero Ardila

Palabras claves: Híbrido molecular, tetrahydroquinolina, triazol, coagulación, cicloadición 1,3-dipolar, povarov catiónica.

Descripción: En este trabajo de investigación se llevó a cabo la síntesis de una serie de nuevos híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol empleando como herramientas sintéticas las reacciones de Povarov catiónica y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Como precursores de los híbridos fueron empleados las correspondientes *N*-propargil 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, obtenidas por medio de la reacción de Povarov catiónica catalizada por tricloruro de indio (III), a partir de las *N*-propargilanilinas, formaldehído y *N*-vinilpirrolidona. Una vez las *N*-propargil tetrahydroquinolinas fueron obtenidas, se procedió a la síntesis de los correspondientes híbridos moleculares de tetrahydroquinolina/triazol, los cuales fueron obtenidos de forma fácil y eficiente cuando se pone a reaccionar la correspondiente *N*-propargil tetrahydroquinolina con los aril-azidas sustituidas con los fragmentos acetamida y morfolin-3-ona, previamente sintetizadas. La reacción resulta eficientemente catalizada cuando se emplea como catalizador sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) y ascorbato de sodio, quien actúa como agente reductor de Cu(II) a Cu(I). Cada uno de los compuestos sintetizados fue debidamente caracterizado y los híbridos finales fueron evaluados como agentes anticoagulantes en las pruebas biológicas seleccionadas.

Abstract

Title: Synthesis of new tetrahydroquinoline/(phenyl-4-morpholinone)triazole hybrids via the cationic Povarov reaction and 1,3-dipolar Cycloaddition: Compounds with promising anticoagulant activity.

Author: Leydy Tatyana Caballero Ardila

Key Words: Molecular hybrid, tetrahydroquinoline, triazole, coagulation, 1,3-dipolar cycloaddition, povarov cationic.

Description: In this research work, the synthesis of a series of new molecular hybrids 1,2,3,4-tetrahydroquinoline/1,2,3-triazole was carried out using the cationic Povarov reactions and the cycloaddition reaction 1 as synthetic tools. ,3-dipolar. As precursors of the hybrids, the corresponding N-propargyl 1,2,3,4-tetrahydroquinolines were used, obtained by means of the cationic Povarov reaction catalyzed by indium trichloride, from the N-propargylanilines, formaldehyde and N-vinylpyrrolidone. Once the N-propargyl tetrahydroquinolines were obtained, the corresponding molecular hybrids of tetrahydroquinoline/triazole were synthesized, which were easily and efficiently obtained when the corresponding N-propargyl tetrahydroquinoline was reacted with the aryl-azides. substituted with acetamide and morpholin-3-one fragments, previously synthesized. The reaction is efficiently catalyzed when copper sulfate pentahydrate ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) and sodium ascorbate are used as catalyst, which acts as a reducing agent from Cu(II) to Cu(I). Each one of the synthesized compounds was duly characterized and the final hybrids were evaluated as anticoagulant agents in the selected biological tests.

INTRODUCCIÓN

La ciencia a través de la historia ha permitido una mejora en la calidad de vida de todas las personas, y en los últimos dos siglos los procesos y desarrollos químicos han sido claves para el crecimiento de la humanidad. El aporte de la química ha sido de gran importancia en diversos campos, pero especialmente en el ámbito de la salud, ayudando a tratar los diversos y complejos problemas de salud que los humanos han tenido que afrontar a través de la historia. Unas de las patologías que desde siempre han aquejado a la sociedad son todas aquellas enfermedades del sistema circulatorio, dentro de las cuales se encuentran los problemas asociados a la coagulación, como la trombosis y las embolias. Estas patologías son afecciones muy graves para la salud ya que bloquean el flujo normal de la sangre en las venas y las arterias. La formación de trombos en la circulación arterial puede causar ataques cardíacos, siendo la principal causa de muerte en todo el mundo¹.

En la búsqueda de terapias para estas patológicas, los compuestos heterocíclicos siempre han hecho parte del interés químico y medicinal debido en gran parte a las diversas actividades biológicas encontradas en algunos de ellos. Muchos de los fármacos administrados en todo el mundo contienen heterociclos con actividad farmacológica diversa, como antihipertensivos (losartán), antiviral (ribavirina), antitumoral (carbamato de fluorouracilo), antifúngico (fluconazol), antiinflamatorio y analgésicos (dipirona), antiprotozoario (metronidazol), inhibidor de b-lactamasa (tazobactam sódico) y antimicrobiano (bencilpenicilina)². Dentro de las respuestas biológicas encontradas en los híbridos moleculares, la actividad anticoagulante ha tomado una gran importancia, y hoy por hoy existe un gran interés en obtener este tipo de compuestos y sus derivados. Actualmente existen algunos medicamentos como el rivaroxabán y

apixabán que son inhibidores orales directos del factor Xa, y que son utilizados en pacientes para la prevención del tromboembolismo venoso³; estos medicamentos y otros inhibidores del factor Xa se utilizan como alternativa a la Warfarina, el cual es el anticoagulante más usado.

Entre los compuestos heterocíclicos más importantes se encuentra el 1,2,3-triazol y las tetrahydroquinolinas, ambos núcleos heterocíclicos llaman la atención debido a su amplia gama de actividades biológicas mostradas, dentro de las cuales se pueden nombrar las actividades antimalárica, antitumoral, antiinflamatoria, antimicrobiana, etc⁴.

Este trabajo de investigación pretendió llevar a cabo la síntesis de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol, a través de las reacciones de Povarov catiónica y la cicloadición 1,3-dipolar, además de su respectiva caracterización por técnicas espectroscópicas y espectrométricas. Así mismo, se llevó a cabo la determinación de la actividad anticoagulante de los híbridos sintetizados en las pruebas de Tromboplastina Parcial Activada (APTT) y Tiempo Protrombina (PT). Es así como el grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM), con este trabajo de investigación y continuando en el desarrollo de nuevos híbridos moleculares con actividad anticoagulante, espera realizar un aporte en el desarrollo de nuevos compuestos líderes enfocados en estructuras híbridas moleculares tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol con actividad anticoagulante.

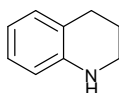
1. MARCO TEÓRICO

1.1. Tetrahydroquinolinas

Las tetrahydroquinolinas son moléculas de origen natural y sintético que presentan una gran variedad de actividades biológicas, entre las que se pueden mencionar la actividad antibiótica, anticolinérgico, antiviral, antiparasitario y antitumoral⁵.

Estos heterociclos están formados por un anillo de benceno y uno de piperidina fusionados (Figura 1).

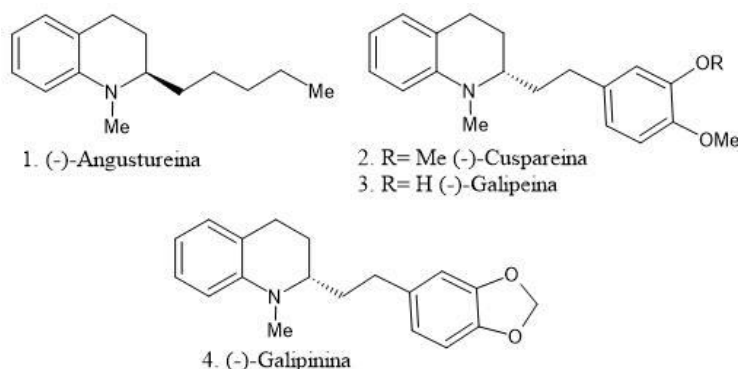
Figura 1. Estructura molecular de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.



1.1.1. Aspectos biológicos de las tetrahydroquinolinas

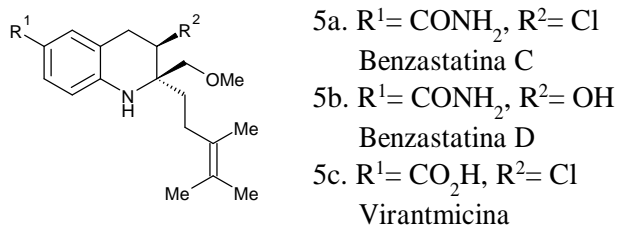
Las tetrahydroquinolinas han demostrado una gran variedad de actividades biológicas convirtiéndolas en compuestos de gran interés para la química medicinal. Se han reportado tetrahydroquinolinas con efecto de tipo antimalárico⁶, antioxidante⁷, antimicobacteriano⁸, antitumoral⁹, antiinflamatoria¹⁰ y antiparasitario¹¹. Los productos naturales derivados de la tetrahydroquinolina van desde derivados de alquilo hasta estructuras policíclicas más elaboradas. Entre los alquil-derivados se encuentran los derivados 2-alquil sustituidos como (-)-angustureina **1** y derivados 2-arilalquilícos como la (-)-cuspareina **2**, la (-)-galipeina **3** y la (-)-galipinina **4**, las cuales exhiben actividad antipalúdica y que fueron inicialmente aislados de la corteza de un árbol con propiedades medicinales conocido como angostura (*Galipea officinails*)^{12,13} (Figura 2).

Figura 2. Compuestos derivados de las tetrahydroquinolinas.



Por otro lado, se han reportado estudios donde derivados de tetrahydroquinolinas de origen natural, como es el caso de las Benzastatinas C (**5a**) y D (**5b**), y la Virantmicina **5c**, mostraron actividad inhibidora de la toxicidad del glutamato y la peroxidación lipídica¹⁴ (Figura 3).

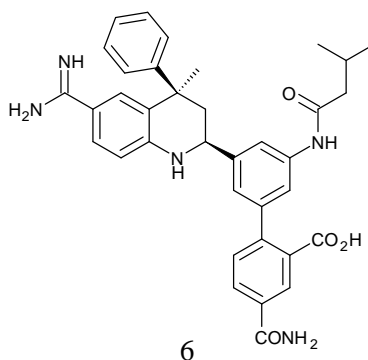
Figura 3. Derivados de tetrahydroquinolinas con actividad inhibidora de la toxicidad del glutamato.



En cuanto a la actividad de derivados tetrahydroquinolínicos con efectos sobre la cascada de coagulación, Quan y colaboradores reportaron una serie de derivados de tetrahydroquinolinas como agentes antitrombóticos e inhibidores del factor XIa, los cuales incluso mostraron una alta eficacia en modelos de trombosis en conejos de laboratorio (Figura 4). Vale la pena resaltar el compuesto tetrahydroquinolínico **6**, el cual resultó ser un potente inhibidor del factor X_{ia} de la cascada de coagulación ($K_i = 0,20$ nM), además resultó ser muy potente dada su prolongada

acción en la prueba de Tromboplastina Parcial Activada (aPTT) en el plasma sanguíneo de humano y de conejo¹⁵.

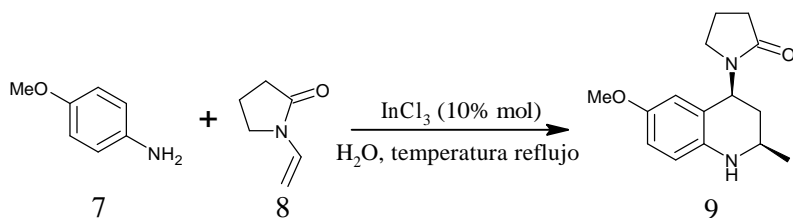
Figura 4. Tetrahydroquinolina con actividad inhibidora del factor XIa.



1.1.2. Aspectos sintéticos de las tetrahydroquinolinas

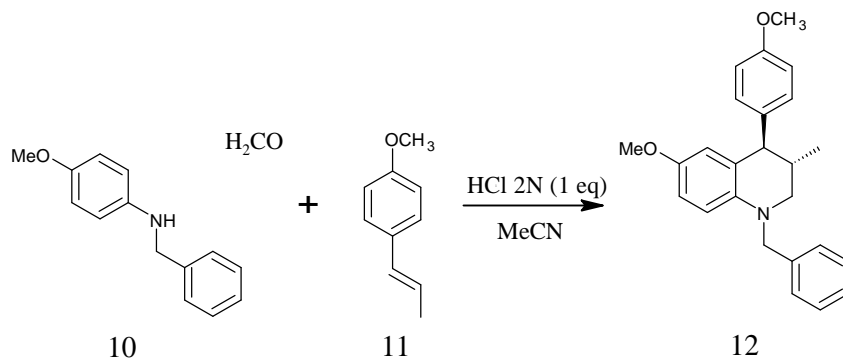
Para las síntesis de las tetrahydroquinolinas existen una gran variedad de rutas sintéticas, todas ampliamente estudiadas. Dentro de dicha variedad de aproximaciones sintéticas, se puede mencionar la reacción de Povarov, la cual se ha convertido en una de las reacciones más importantes para la síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos. Un ejemplo de la versatilidad de la reacción de Povarov, fue el reporte de Varma y colaboradores¹⁶, quienes haciendo reaccionar la amina aromática **7** y *N*-vinilpirrolidona **8**, en presencia de tricloruro de indio (InCl_3) como catalizador en un medio acuoso, accedieron a la correspondiente *cis*-2-metil-4-amido-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **9**, con excelentes rendimientos (Esquema 1).

Esquema 1. Síntesis de tetrahydroquinolina en medio acuoso.



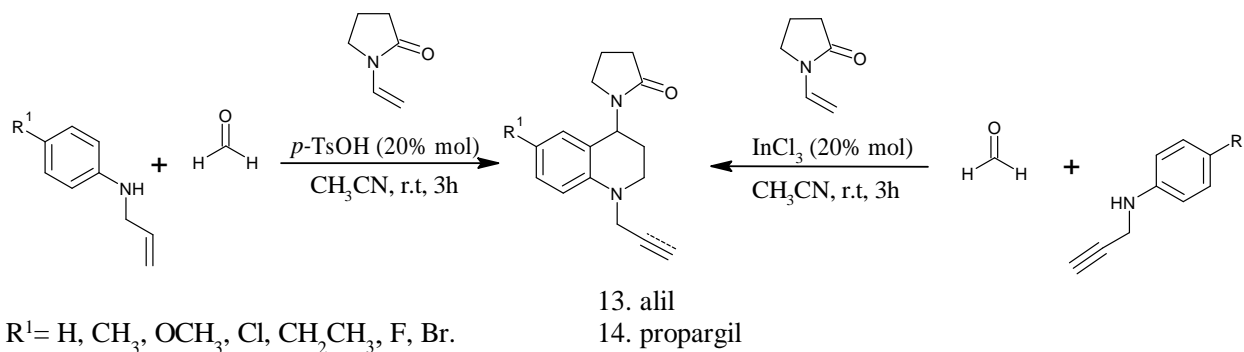
Otro de los trabajos que se encuentra en la literatura y que hace referencia a la versatilidad de la reacción de Povarov catiónica, fue el reportado por investigadores de nuestro grupo de investigación (CODEIM). En dicho trabajo, Romero y colaboradores¹⁷ reportaron la formación efectiva de la *N*-bencil tetrahydroquinolina **12**, empleando solución acuosa de ácido clorhídrico (HCl) como catalizador, a partir de la respectiva *N*-bencilanilina **10**, el arilpropeno **11** y el formaldehído. Dicha reacción transcurre con perfiles de reacción muy limpios y con muy buenos rendimientos.

Esquema 2. Síntesis de la *N*-bencil tetrahydroquinolins vía la reacción de Povarov catiónica.



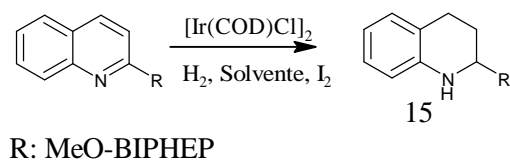
En esa misma dirección, Rodríguez y colaboradores¹⁸ emplearon la misma reacción de Povarov catiónica como estrategia sintética para la síntesis de las correspondientes *N*-propargil/alil tetrahydroquinolinas **13/14**. Para acceder a dichas tetrahydroquinolinas, se sintetizaron inicialmente las respectivas *N*-propargil/alil-anilinas, las cuales se hicieron reaccionar con *N*-vinil-2-pirrolidona y formaldehído, en presencia de InCl₃ o ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) como catalizador. Dichos compuestos fueron obtenidos con altos rendimientos de reacción y mostraron actividad moderada como inhibidores de las colinesterasas.

Esquema 3. Síntesis de *N*-propargil/alil tetrahydroquinolinas vía reacción de Povarov catiónica.



Otra alternativa que ofrece un acceso directo en la obtención de tetrahydroquinolinas es la hidrogenación asimétrica directa de quinolinas, la cual en condiciones óptimas y usando catalizadores como Ir, Rh o Ru puede permitir el acceso a las correspondientes aril/aquil tetrahydroquinolinas sustituidas con alta enantioselectividad. La hidrogenación asimétrica de quinolinas catalizada por iridio proporciona una ruta eficiente para sintetizar derivados de tetrahydroquinolina ópticamente activos. En este sentido, Wang y colaboradores¹⁹ utilizaron catalizadores de iridio para la hidrogenación de 2-metilquinolina **15** (Esquema 4), en donde encontraron una dependencia del solvente y el rendimiento de reacción obtenido; para dicho estudio emplearon como disolventes tetrahydrofurano (THF), tolueno o diclorometano (DMC).

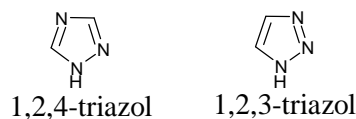
Esquema 4. Hidrogenación del 2-metilquinolina utilizando un catalizador de Ir.



1.2. Triazoles

Los triazoles son heterociclos de cinco (5) miembros con tres átomos de nitrógeno en el anillo, los cuales se encuentran haciendo parte de la estructura de diversos productos naturales y en una variedad considerable de medicamentos, incluyendo antimicrobianos²⁰, analgésicos, antiinflamatorios²¹, anticonvulsivos²², antineoplásicos²³, entre otros agentes medicinales, por lo que son heterociclos muy importantes en la química medicinal y, en particular, en el desarrollo de nuevos fármacos. Los triazoles pueden existir como dos diferentes isómeros, los 1,2,3-triazoles y los correspondientes 1,2,4- triazoles (Figura 5).

Figura 5. Isómeros del sistema heterocíclico triazol.

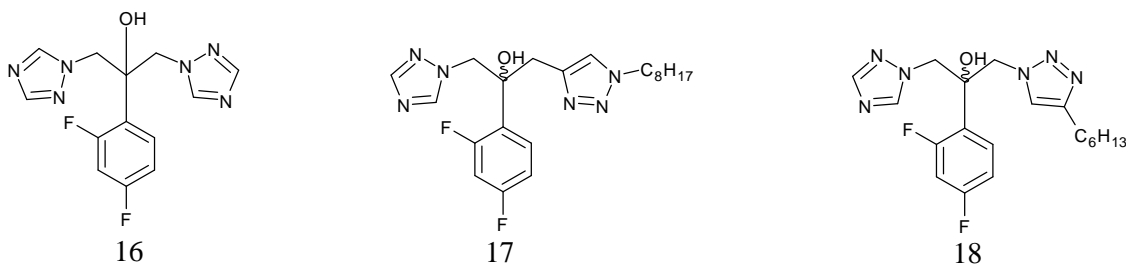


1.2.1. Aspectos biológicos de los triazoles

El heterociclo 1,2,3-triazol se encuentra presente en una gran cantidad de compuestos con marcada actividad biológica; dentro de los derivados triazólicos se destacan compuestos con efectos antimicrobianos, antivirales y antitumorales. Sus características estructurales, como la polaridad, la rigidez y la capacidad de actuar como donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno, les permiten imitar características de varios grupos funcionales, mejorando en algunos casos, el perfil farmacológico²⁴. Un ejemplo del potencial bioactivo de los triazoles, fue el reportado por Aher y colaboradores²⁵, quienes diseñaron y sintetizaron compuestos basados en fluconazol **16** para obtener moléculas como agentes antifúngicos, reportando compuestos con una alta reducción en la carga fúngica a bajas dosis del compuesto (Figura 6). Los análogos

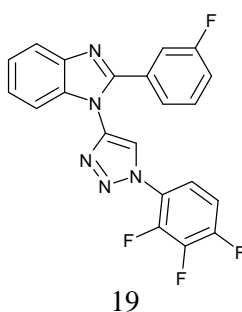
reportados con mayor actividad antifúngica frente a todos los ensayos realizados fueron los compuestos **17** y **18** con un IC_{50} de 0,001 y 0,018 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Figura 6. Fluconazol y análogos estructurales con potente actividad antifúngica.



En la búsqueda de compuestos heterocíclicos con el núcleo del triazol y con marcada actividad antituberculosis, Gill y colaboradores²⁶ reportaron la síntesis de una serie de compuestos híbridos 1,2,3-triazol/benzimidazol **19** (Figura 7), los cuales presentaron actividad inhibitoria sobre la sepa H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis*.

Figura 7. Estructura del híbrido 1,2,3-triazol/benzimidazol con actividad antituberculosis.



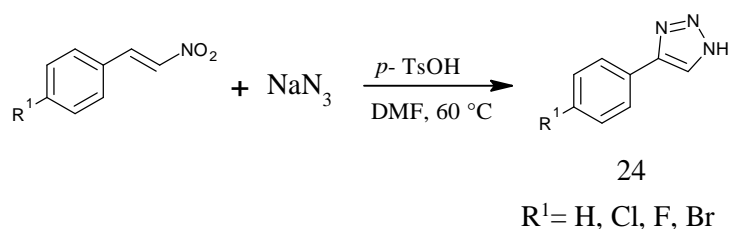
Por otro lado, la lucha contra el cáncer ha progresado en los últimos años, y en ese sentido los compuestos derivados del 1,2,3-triazol han jugado un rol preponderante. De hecho, algunos compuestos que contienen el núcleo triazólico en su estructura han exhibido potente actividad anticancerígena. Un ejemplo es el trabajo reportado por Duan y colaboradores²⁷,

1.2.2. Aspectos sintéticos de los triazoles

Los compuestos heterocíclicos del triazol están conformados por una estructura de anillo de cinco miembros compuesto por tres átomos de nitrógeno y dos de carbono. La síntesis de los triazoles puede lograrse a través de diferentes rutas sintéticas, siendo una de las más utilizadas la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen²⁹, que se da entre alquinos terminales y azidas, catalizada por cobre. Esta reacción fue incluida en una categoría de reacciones denominadas “click”, introducida por Sharpless y colaboradores³⁰ en el año 2001, por su gran eficacia y fácil manejo.

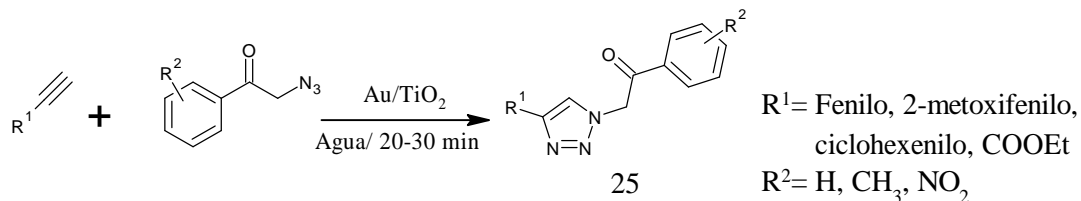
Una aproximación a la síntesis del núcleo triazólico fue el reportado por Quan y colaboradores³¹, quienes sintetizaron una serie de 4-aryl-NH-1,2,3-triazoles **24**, mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar, a partir de nitrofenilestirenos y azida de sodio, mediada por *p*-TsOH.

Esquema 5. Formación de triazoles a través de una cicloadición 1,3-dipolar.



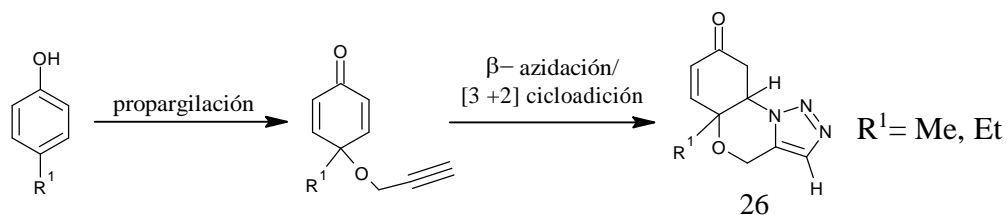
Otros ejemplos de rutas sintéticas que permiten acceder al sistema triazol incluye el trabajo reportado por Boominathan y colaboradores³², quienes reportaron la síntesis verde del núcleo triazólico, empleando como catalizador nanopartículas de oro soportadas por nanoesferas de titanio (Au/ TiO₂) en agua como disolvente. La reacción se llevó a cabo entre las azidas precursoras y el propiolato de etilo, promoviendo así la síntesis regioselectiva de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos en agua (Esquema 6).

Esquema 6. Síntesis de triazoles catalizada por nanoesferas de oro con soporte de titanio.



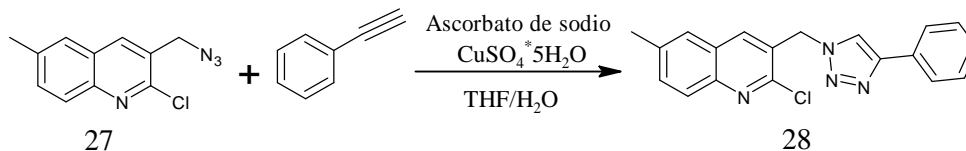
Por otro lado Donikela y colaboradores³³, reportaron la obtención de 1,2,3- triazoles tricíclicos **26** por medio de las reacciones de β -azidación, seguido de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Esta metodología permite construir tricíclicos ricos en nitrógeno, a partir de fenoles sustituidos en condiciones de reacción suaves y buenos rendimientos, que incluyen temperatura ambiente y condiciones libres de metales (Esquema 7).

Esquema 7. Síntesis de triazoles tricíclicos fusionados vía la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.



Así mismo, Kategaonkar y colaboradores³⁴ llevaron a cabo la síntesis de los compuestos híbridos quinolina/1,2,3-triazol **28** con altos rendimientos de reacción, a partir de la 3-(azidometil)-2-cloroquinolina **27**, sulfato de cobre y fenilacetileno en una mezcla de THF/H₂O como disolvente y mediada por el ascorbato de sodio.

Esquema 8. Síntesis de híbridos quinolina/1,2,3-triazol mediada por ascorbato de sodio y CuSO_4 .



1.3. Tiempo de coagulación

1.3.1. Hemostasia

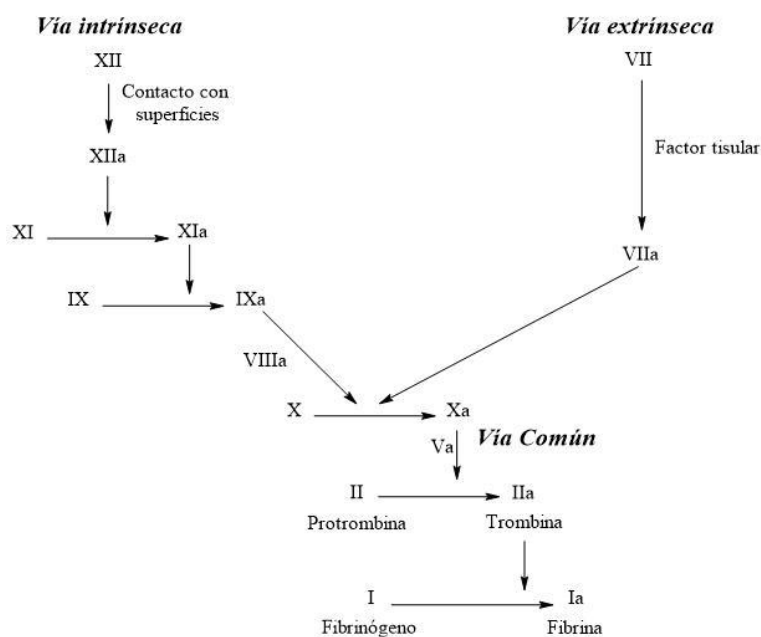
Generalmente, después de una lesión vascular la sangre se coagula para sellar el área lesionada, la transformación de sangre líquida en coágulo está regulada por el sistema hemostático. La respuesta hemostática incluye tres procesos, la hemostasia primaria, coagulación o hemostasia secundaria y la fibrinólisis.

La hemostasia primaria es la primera respuesta del cuerpo a la lesión o el daño tisular que involucra la lesión vascular; esta hemostasia primaria modifica el tono vascular, provocando vasoconstricción, y formando agregados plaquetarios³⁵. La hemostasia secundaria o coagulación, involucra la activación del sistema enzimático de coagulación, cuyo objetivo es la formación de trombina y fibrina para la estabilización del coágulo. Por último, el proceso de fibrinólisis se encarga de remover los restos del coágulo una vez reparado el daño tisular, la eficiencia de este proceso de fibrinólisis depende en gran medida de la estructura del coágulo³⁶.

1.3.2. Cascada de coagulación

El modelo clásico de coagulación fue descrito hace más de 40 años como dos reacciones lineales independientes entre sí. Según este modelo, el sistema de coagulación se divide en dos vías: vía intrínseca y vía extrínseca que se unen y producen trombina (Figura 10).

Figura 10. Cascada de coagulación, vía extrínseca e intrínseca en una vía común³⁸.



Una nueva teoría, denominada como modelo celular de la coagulación³⁷, reemplaza la hipótesis de cascada y resalta las células como elementos esenciales capaces de dirigir el proceso hemostático, mediante la interacción de superficies celulares, factor tisular y factor VII, en tres fases simultáneas: Iniciación, que ocurre en las células portadoras del factor tisular; Amplificación, la cual es dependiente de la presencia de membranas plaquetarias activadas y de las interacciones de estas con los factores de coagulación, en esta fase el sistema se prepara para la producción de trombina, y finalmente la tercera fase, Propagación, en donde grandes cantidades de trombina se producen durante esta fase.

1.3.3. Tiempo de protrombina (TP-HS)

El tiempo de protrombina evalúa el funcionamiento de la vía extrínseca de la coagulación, esta vía extrínseca contiene los factores II, V, VII y X, esta prueba mide el tiempo de formación de un coágulo en presencia de un exceso de factor tisular (FT), un resultado normal de TP se encuentra en el rango de 10 a 14 segundos.

1.3.4. Tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)

La prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada evalúa el funcionamiento de la vía intrínseca de la coagulación. Esta prueba detecta deficiencia de los factores VIII, IX, XI, y XII, es utilizada en la evaluación de tratamientos con anticoagulantes no orales como la heparina; un resultado normal de ATTP se encuentra en el rango de los 25 a 45 segundos³⁸.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La formación de coágulos en la sangre es un problema de salud de gran interés, ya que está asociado directamente a la causa de trombosis venosa profunda y a la embolia pulmonar, así como a otros tipos de problemas como ataque cardiaco, problemas en los riñones, entre otros. Virchow fue pionero en el estudio de la coagulación en la sangre, en su libro publicado en 1856 presentó los conceptos sobre trombosis y embolia y más tarde quienes fueran sus discípulos, Hopper-Seyler y Alexander Schmidt, del Instituto de Patología de Berlín, ampliaron sus ideas y establecieron algunos nuevos conceptos¹.

Una de las patologías asociadas a coágulos y que a nivel mundial causa un elevado número de muertes es el tromboembolismo pulmonar, el cual se produce por la oclusión de la vena pulmonar por un trombo. Este tromboembolismo pulmonar, además de ser una de las principales causas de muerte a nivel mundial, es la principal causa de muerte prevenible en pacientes de hospitalización. Otros de los desórdenes asociados a la coagulación son las hemorragias intracraneales en recién nacidos, las cuales pueden ser causadas por deficiencia de vitamina K; las hemorragias intracraneales también pueden ser causadas por el uso de medicamentos anticoagulantes en pacientes con tratamientos oncológicos, dando como resultado sangrados intensos en procedimientos quirúrgicos o en heridas causadas por accidentes que pueden, a su vez, causar problemas graves en el paciente. Por último, la fibrinólisis impide la formación de los coágulos sanguíneos en el cuerpo de forma natural, esto es causado por la descomposición de la fibrina, esta fibrinólisis se puede presentar en pacientes con infecciones bacterianas, cáncer, entre otras patologías³⁹.

En este sentido, el interés en la búsqueda y el desarrollo de nuevos sistemas heterocíclicos con una marcada actividad anticoagulante y baja toxicidad para el paciente ha crecido en los últimos años. Los compuestos heterocíclicos de nitrógeno son la clase de compuestos heterocíclicos más importantes en la industria farmacéutica. En ese mismo orden de ideas, las quinolinas y sus derivados parcialmente reducidos, las tetrahydroquinolinas, son un sistema heterocíclico presente en numerosos compuestos con actividad farmacológica relevante. Los triazoles por su parte, son compuestos que contienen tres átomos de nitrógeno en el anillo aromático de cinco miembros, siendo un heterociclo que presenta una buena afinidad a una gran cantidad de enzimas y receptores en el sistema biológico, demostrando actividades biológicas muy versátiles. Los triazoles se emplean en tratamientos para diversos tipos de enfermedad, por lo tanto, han demostrado su gran potencial como agentes medicinales. Tanto las tetrahydroquinolinas como los triazoles son estructuras muy usadas en la química orgánica medicinal para acceder a compuestos potenciales en tratamientos contra el cáncer, el VIH y otras enfermedades, demostrando una alta eficacia en experimentos preclínicos⁴⁰.

Por tanto, la síntesis de nuevos híbridos tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol, su caracterización estructural y los posteriores estudios de actividad biológica, se ha convertido en un eje central para el grupo de investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal (CODEIM). Con base en lo anteriormente descrito, este proyecto de investigación busca responder las siguientes preguntas: ¿Será posible llevar a cabo la síntesis de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol empleando la reacción de Povarov catiónica, seguido por la reacción de la cicloadición 1,3 dipolar por medio de una metodología sintética sencilla y eficiente? ¿Presentarán actividad anticoagulante los nuevos híbridos sintetizados de tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol?

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Sintetizar, vía las reacciones de Povarov catiónica y cicloadición 1,3-dipolar, una serie de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol con promisorio actividad anticoagulante.

3.2. Objetivos Específicos

3.2.1. Sintetizar las *N*-propargilanilinas a partir de anilinas *p*-sustituidas precursoras.

3.2.2. Sintetizar a través de la reacción de Povarov catiónica las correspondientes *N*-propargil 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas de interés, a partir de *N*-propargilanilinas previamente obtenidas.

3.2.3. Obtener los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol a partir de las *N*-propargil 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas y las azidas con el grupo morfolinona preformadas.

3.2.4. Caracterizar cada compuesto sintetizado en cada una de las etapas sintéticas por métodos instrumentales como infrarrojo (IR), Espectrometría de masas (ESI-MS) y resonancia magnética nuclear (RMN).

3.2.5. Medir la actividad anticoagulante de todos los híbridos tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol sintetizados, mediante el análisis de los tiempos de coagulación (PT y APTT).

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Materiales y reactivos

Los reactivos empleados en la síntesis de los compuestos propuestos fueron obtenidos a través de los proveedores Merck y Aldrich y fueron utilizados sin purificaciones previas a su uso. El monitoreo para el control de las reacciones y la composición de sus mezclas se realizaron por medio de la cromatografía de capa fina (CCF), para su revelado se empleó una cámara UV-VIS de marca Spectroline Model CM-10 con luz UV de 254 nm o vapor de yodo.

La purificación de los compuestos se llevó a cabo por medio de cromatografía de columna, utilizando como soporte sólido gel de sílice de 60 Mesh y como eluyentes mezclas de éter de petróleo y acetato de etilo en proporciones adecuadas para cada compuesto, los solventes utilizados fueron destilados y secados previamente a su uso.

4.2. Técnicas analíticas

Espectrometría infrarroja (IR).

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

Espectrometría de masas (ESI-IT)

La adquisición de los espectros de masas se realizó mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en 2- Propanol) a un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) y analizador de trampa iónica (IT). El equipo opero en modo Full scan positivo a 300 °C y 4500 V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y una presión de 30 psi.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

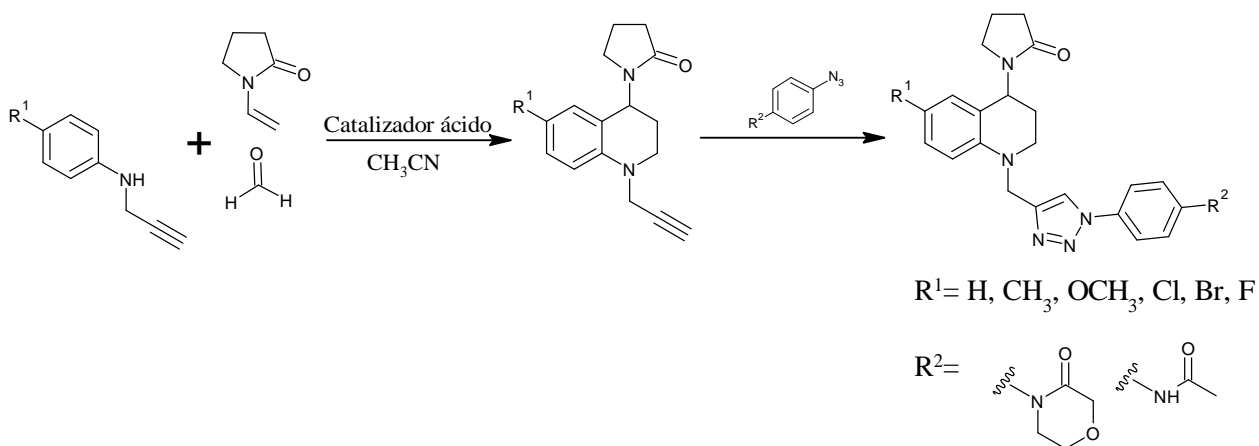
Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un equipo Bruker Avance de 400 MHz. Se emplearon cloroformo deuterado y DMSO como disolventes. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm cuya escala se ajusto tomando como referencia la señal residual del cloroformo y el DMSO.

Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz. La multiplicidad de las señales esta expresada mediante las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (q) cuartete, (dd) doblete de dobletes, (td) triplete de dobletes, (sa) singlete ancho, (ta) triplete aparente y (m) multiplete.

5. METODOLOGÍA

Este proyecto de investigación tuvo como finalidad la síntesis de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol con potencial actividad biológica, a través de una ruta sintética sencilla y efectiva que empleó las reacciones de Povarov catiónica y cicloadición 1,3- dipolar. En el (Esquema 9) se resume la ruta sintética llevada a cabo y como se puede observar se incluyeron la síntesis de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/(fenil-4-acetamida)triazol con el objeto de discutir el efecto del grupo farmacofórico fenil-4-morfolinona presente en el fármaco rivaroxabán.

Esquema 9. Síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol.

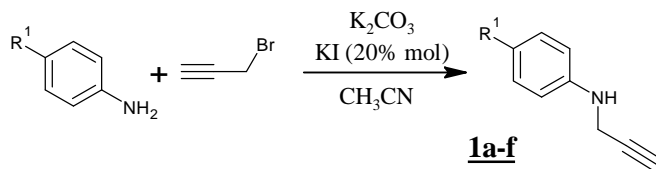


La síntesis de las *N*-propargilanilinas y *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, hace parte de los trabajos de investigación realizados previamente por el grupo de investigación, por tanto, la metodología empleada por Rodríguez y colaboradores (2016)¹⁸ fue utilizada para la síntesis de las dos familias de compuestos precursoras. Los datos

espectrométricos y espectroscópicos coincidieron con los encontrados para los compuestos *N*-propargil tetrahydroquinolinas previamente reportados por el grupo de investigación.

5.1. Síntesis de las *N*-propargil-anilinas **1a-f** mediante sustitución nucleofílica.

Esquema 10. Síntesis de las *N*-propargil-anilinas **1a-f**.



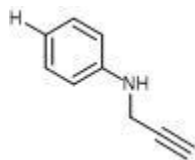
Comp.	R ¹
1a	H
1b	CH ₃
1c	OCH ₃
1d	Cl
1e	Br
1f	F

Metodología general

La síntesis de las *N*-propargil anilinas se llevó a cabo haciendo reaccionar la correspondiente anilina (1 mmol), con carbonato de potasio (2 mmol) y yoduro de potasio (0,2 mmol) utilizando acetonitrilo como disolvente. Luego de 10 minutos en constante agitación se colocó el balón en un baño con hielo y se agregó gota a gota una solución de bromuro de propargilo (1 mmol) en acetonitrilo, la reacción continuó en baño de hielo por alrededor de una hora. Luego de ese tiempo la reacción permaneció bajo agitación a temperatura ambiente durante 14-16 horas. Con la confirmación por cromatografía en capa fina (CCF) de la conversión mayoritaria del precursor a producto, la masa de reacción se diluyó en agua (40 mL) y la fase orgánica del crudo de la reacción se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante

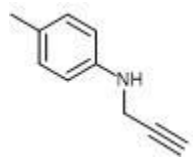
fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para así obtener las *N*-propargilanilinas **1a-f** de interés.

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



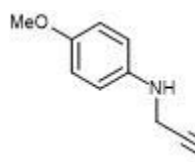
Empleando 2 g (21.5 mmol) de anilina, 1,965 g (16.5 mmol) de bromuro de propargilo, 4.6 g (33.3 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0.3835 g (3.3 mmol) de yoduro de potasio (KI), se obtuvieron 1,424 g (11 mmol) del compuesto **1a**; Aceite amarillo; **Rto.** 65.7 %; **IR** (ATR): 3400.94, 3286.46, 2923.04, 1601.28, 1502.53, 1313.97, 1255.53 cm^{-1} .

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



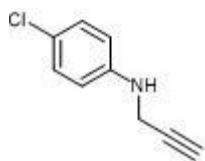
Empleando 2 g (19 mmol) de 4-metilanilina, 1.708 g (14.4 mmol) de bromuro de propargilo, 3.96 g (29 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0.34 g (3 mmol) de yoduro de potasio (KI), se obtuvieron 0,989 g (6 mmol) del compuesto **1b**; Aceite amarillo; **Rto.** 47 %; **IR** (ATR): 3391.21, 3253.88, 2916.36, 1613.06, 1516.45, 1259.16, 801.57, 665.51 cm^{-1} .

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



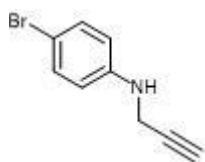
Empleando 2 g (16.2 mmol) de 4-metoxianilina, 1.85 g (15.5 mmol) de bromuro de propargilo, 3.452 g (25 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0.29 g (2.5 mmol) de yoduro de potasio (KI), se obtuvieron 1.053 g (6.5 mmol) del compuesto **1c**; Aceite café; **Rto.** 52.32 %; **IR** (ATR): 3372.94, 3281.34, 2934.21, 1508.57, 1439.62, 1230.38, 1031.75, 818.17, 635.44 cm^{-1} .

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



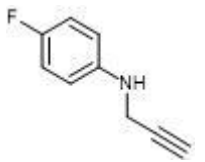
Empleando 2 g (16 mmol) de 4-cloroanilina, 1.793 g (15 mmol) de bromuro de propargilo, 3.33 g (24 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0.28 g (2.4 mmol) de yoduro de potasio (KI), se obtuvieron 1.106 g (6.7 mmol) del compuesto **1d**; Aceite café; **Rto.** 55.37 %; **IR** (ATR): 3406.69, 3292.91, 2928.42, 1726.97, 1599.99, 1497.48, 1311.86, 1245.33, 814.76, 636.86 cm^{-1} .

5.1.5. *N*-propargil-4-bromoanilina (**1e**).



Empleando 2 g (12 mmol) de 4-bromoanilina, 1.33 g (11.2 mmol) de bromuro de propargilo, 2.5 g (18 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0.208 g (2 mmol) de yoduro de potasio (KI), se obtuvieron 0.892 g (4.2 mmol) del compuesto **1e**; Aceite amarillo; **Rto.** 48 %; **IR** (ATR): 3409.74, 3289.15, 1594.28, 1491.94, 1311.81, 1257.73, 633.18 cm^{-1} .

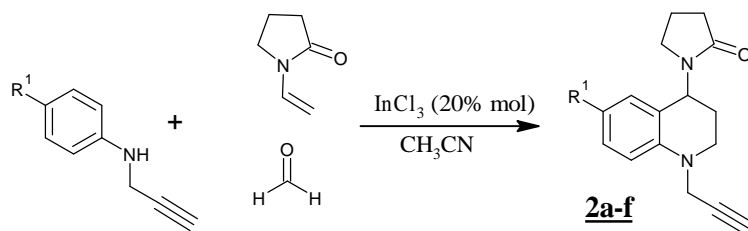
5.1.6 *N*-propargil-4-fluoranilina (**1f**).



Empleando 2 g (18 mmol) de 4-metilanilina, 2.058 g (17.3 mmol) de bromuro de propargilo, 3.825 g (28 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0.321 g (3 mmol) de yoduro de potasio (KI), se obtuvieron 0.967 g (6.5 mmol) del compuesto **1f**; Aceite amarillo; **Rto.** 46.8 %; **IR** (ATR): 3403.8, 3294.84, 2841.64, 1612.71, 1506.64, 1313.79, 1213.03, 818.65, 638.82 cm^{-1} .

5.2 Síntesis de las *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidinil-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **2a-f** vía reacción Povarov catiónica.

Esquema 11. Síntesis de las *N*-alil-tetrahidroquinolinas **2a-f**.

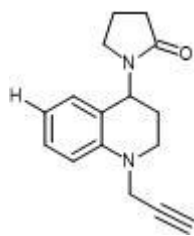


Comp.	R ¹
2^a	H
2^b	CH ₃
2^c	OCH ₃
2^d	Cl
2^e	Br
2^f	F

Metodología general.

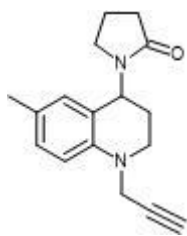
Para la síntesis de las *N*-propargil tetrahidroquinolinas se llevó a cabo disolviendo las *N*-propargilanilinas (1 mmol) y formaldehído (37% en metanol) (2 mmol) en 5 mL de acetonitrilo y la mezcla se dejó bajo agitación constante por 30 minutos a temperatura ambiente y atmosfera abierta. Después se agregó el InCl₃ (0,2 mmol) y se dejó en agitación por otros 20 minutos adicionales. Finalmente, se agregó la solución de *N*-vinil-2-pirrolidona (1,5 mmol) y la reacción permaneció bajo agitación por 12-24 horas, llevándose un control con cromatografía de capa fina (CCF). La fase orgánica del crudo de la reacción se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para así obtener las *N*-alil-tetrahidroquinolinas **2a-f** de interés.

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



Empleando 0.5 g (4 mmol) de la *N*- propargilanilina **1a**, 0.618 g (20.5 mmol) de formaldehído, 0.635 g (6 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.169 g (1 mmol) de InCl₃, se obtuvieron 0.5539 g (2.2 mmol) de la THQ **2a**; sólido amarillo; **pf.** 88-90 °C; **Rto.** 57.32 %; **IR** (ATR): 3223.97, 2962.66, 2929.39, 2912.51, 2856.11, 1663.33, 1420.82, 1332.59, 1191.81, 751.15 cm⁻¹ ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.16 (1H, tdd, *J*= 8.9, 1.7, 0.6 Hz), 6.90 (1H, dt, *J*= 7.6, 1.2 Hz), 6.76 (1H, d, *J*= 8.9 Hz), 6.72 (1H, dd, *J*=7.4, 1 Hz), 5.40 (1H, dd, *J*= 9.0, 8.8 Hz), 4.06 (1H, dd, *J*=18.1, 2.4 Hz), 3.96 (1H, dd, *J*= 18.1, 2.4 Hz), 3.27-3.43 (2H, m), 3.06-3.26 (2H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 2.15 (1H, t, *J*= 2.48), 2.06-2.20 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m); **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.37, 26.80, 31.57, 40.92, 43.83, 47.51, 47.83, 72.15, 79.11, 112.98, 118.23, 121.11, 128.08, 128.59, 145.37, 175.54. **ESI-EM** (*m/z*, %): 170.0 (2.7) [M-C₄H₇NO]⁺, 277.1 (65.7) [M+Na]⁺, 531.1 (100) [2M+Na]⁺. C₁₆H₁₈N₂O (254.3 g/mol)

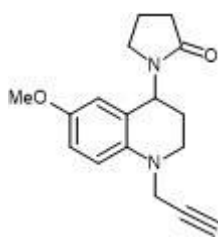
5.2.2. *N*-propargil-6-metil -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2b**).



Empleando 0.8 g (5.5 mmol) de la *N*- propargilanilina-4-metil anilina **1b**, 0.33 g (11 mmol) de formaldehído, 0.918 g (8.3 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.24 g (1 mmol) de InCl₃, se obtuvieron 0.5957 g (2 mmol) de la THQ **2b**; Sólido amarillo; **pf.** 125-127; **Rto.** 91.4 %; **IR** (ATR): 3212.4, 2951.57, 2890.34, 2097.72, 1667.19, 1500.37, 1332.59, 807.59, 707.28 cm⁻¹ ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.98 (1H, ddd, *J*= 8.3, 1.5, 0.6), 6.72 (1H, s), 6.68 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 5.38 (1H, dd, *J*= 8.7, 8.2 Hz), 4.04 (1H, dd, *J*= 18, 2.4 Hz), 3.95 (1H, dd, *J*= 18, 2.4 Hz), 3.20-3.38 (2H, m), 3.07-3.29 (2H, m), 2.49 (2H, td, *J*= 8.1, 2.4 Hz), 2.21 (3H, s), 2.14 (1H, t, *J*=2.3 Hz), 2.05-2.19 (2H,

m), 1.92-2.04 (2H, m), ^{13}C RMN(100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.42, 20.54, 27.05, 31.63, 41.12, 43.9, 47.61, 47.77, 72.18, 79.20, 113.3, 121.27, 127.66, 128.7, 129.21, 143.21, 175.53. **ESI-EM** (m/z , %): 291.1 (56.19) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 531.1 (6.79) $[2\text{MCH}_3+\text{Na}]^+$, 559.1 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (268.4 g/mol)

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

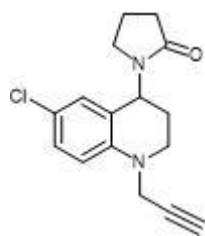


Empleando 1 g (6.2 mmol) de la *N*-propargilanilina-4-metoxianilina **1c**, 1.006 g (33.5 mmol) de formaldehído, 1.034 g (9.3 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.27 g (1.2 mmol) de InCl_3 , se obtuvieron 1.343 g (4.7 mmol) de la THQ **2c**; Aceite café; **Rto.** 76.2%; **IR** (ATR): 3209.02, 2954.46, 2932.76, 2887.44, 2845.98, 1670.56, 1488.8, 1422.27, 1164.35, 809.49 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.10 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J=2.4, 0.7$ Hz), 6.67 (1H, d, $J= 8.9$ Hz), 4.04 (1H, dd, $J= 18.3, 2.3$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J= 18.3, 2.3$ Hz), 3.24-3.43 (2H, m), 3.09-3.28 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.16 (1H, t, $J= 2.4$ Hz), 2.06-2.17 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m); ^{13}C RMN(100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.35, 26.52, 31.4, 41.04, 43.57, 47.59, 47.61, 72.46, 78.62, 114.34, 122.94, 123.11, 127.43, 128.45, 143.97, 175.60; **ESI-EM** (m/z , %): 311.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 599 (98.32) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 886.2 (5.68) $[3\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ (288.7 g/mol).

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

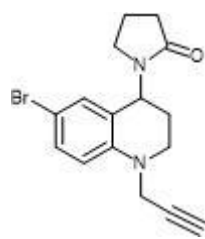
Empleando 1.106 g (7 mmol) de la *N*-propargilanilina-4-cloroanilina **1d**, 1.084 g (36 mmol) de formaldehído, 1.1133 g (10 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.29 g (1.3 mmol) de InCl_3 , se

obtuvieron 1.008 g (3.5 mmol) de la THQ **2d**; Sólido amarillo; **pf.** 154-156 °C; **Rto.** 52 %; **IR**



(ATR): 3263.5, 2956.12, 2934.21, 2873.46, 2807.89, 1671.53, 1497.96, 1059.71, 802.74 cm^{-1} ; **^1H RMN**(400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.77 (1H, ddd, $J=$ 8.9, 2.8, 0.4 Hz), 6.72 (1H, d, $J=$ 8.9 Hz), 6.51 (1H, d, $J=$ 2.8 Hz), 5.40 (1H, dd, $J=$ 8.8, 6.4 Hz), 4.04 (1H, dd, $J=$ 18.1, 2.4 Hz), 3.91 (1H, dd, $J=$ 18.1, 2.4 Hz), 3.71 (3H, s), 3.18-3.35 (2H, m), 3.09-3.3 (2H, m), 2.46-2.50 (2H, m, Hz), 2.14 (1H, t $J=$ 2.4 Hz), 2.05-2.16 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m); **^{13}C RMN**(100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.42, 26.98, 31.55, 41.48, 43.7, 47.85, 48.00, 55.77, 72.33, 79.2, 113.68, 114.06, 114.61, 122.91, 139.76, 152.53, 175.58; **ESI-EM** (m/z , %): 307.1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 591.1 (31.82) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (284.36 g/mol).

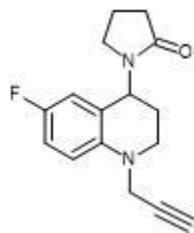
5.2.5. *N*-propargil-6-bromo -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2e**).



Empleando 0.8 g (4 mmol) de la *N*-propargilanilina-4-bromoanilina **1e**, 0.62 g (21 mmol) de formaldehído, 0.63 g (6 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.2 g (1 mmol) de InCl_3 , se obtuvieron 0.984 g (3 mmol) de la THQ **2e**; Sólido amarillo; **pf.** 118-120 °C; **Rto.** 79 %; **IR** (ATR): 3209.57, 2929.86, 2882.83, 1669.20, 1588.88, 1459.37, 1416.85, 1094.39, 798.73 cm^{-1} ; **^1H NMR** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.26 (d, $J=$ 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=$ 2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, $J=$ 1.5 Hz, 1H), 6.75 (d, $J=$ 8.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=$ 9.4, 6.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=$ 18.3, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, $J=$ 18.3, 2.1 Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.99 – 2.91 (m, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.05 (ddd, $J=$ 13.2, 9.4, 4.8 Hz, 1H), 1.94 (dd, $J=$ 12.0, 4.3 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 174.55, 144.65, 130.67, 129.08, 123.71, 115.31, 108.55, 79.56, 74.63, 46.87, 46.79, 42.80, 30.73,

30.65, 25.67, 17.84. **ESI-EM** (m/z , %): 334.59 (100) $[M+H]^+$, 356.60 (6.78) $[M+Na]^+$. $C_{16}H_{17}BrN_2O$ (333.23 g/mol).

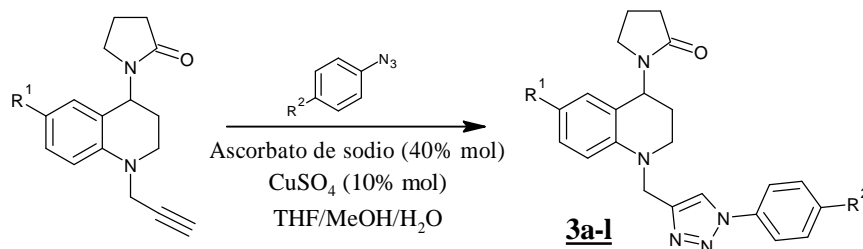
5.2.6. *N*-propargil-6-fluor -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2f**).



Empleando 0.8 g (5.4 mmol) de la *N*-propargil-anilina-4-fluor-anilina **1f**, 0.87 g (29 mmol) de formaldehído, 0.894 g (8 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona y 0.234 g (1 mmol) de $InCl_3$, se obtuvieron 1.276 g (5 mmol) de la THQ **2f**; Sólido amarillo; **pf.** 131-132 °C; **Rto.** 87.37 %; **IR** (ATR): 3302.03, 2935.56, 2954.85, 2812.12, 1670.3, 1500.57, 1421.49, 1190.04 cm^{-1} ; **1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.95- 20.4 (2H, m), 2.05- 2.13 (2H, m), 2.14- 2.16 (1H, m), 2.47 (2H, m), 3.07- 3.22 (2H, m), 3.24- 3.39 (2H, m), 3.88 (1H, dd, $J= 18.2, 2.4$ Hz), 4.04 (1H, dd, $J= 18.2, 2.4$ Hz), 5.38 (1H, dd, $J= 9.2, 6.8$ Hz), 6.61 (1H, ddd, $J= 9.1, 3.1, 1.0$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J= 9.1, 4.6$ Hz), 6.85 (1H, tdd, $J= 8.5, 3.1, 0.8$ Hz); **^{13}C RMN** (100 Hz, $CDCl_3$) δ (ppm): 18.26, 26.53, 31.34, 41.31, 43.36, 47.74, 47.79, 72.41, 78.77, 114.0, 114.2, 115.0, 123.0, 141.7, 156.0, 175.59. **ESI- EM** (m/z , %): 295.1 (32.00) $[M+Na]^+$, 567.0 (100) $[2M+Na]^+$. $C_{16}H_{17}FN_2O$ (272.32 g/mol).

5.3 Síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol 3a-l vía la reacción de cicloadición 1,3-dipolar

Esquema 12. Síntesis de los híbridos tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol 3a-f y tetrahydroquinolina/(fenil-4-acetamida)triazol 3g-l



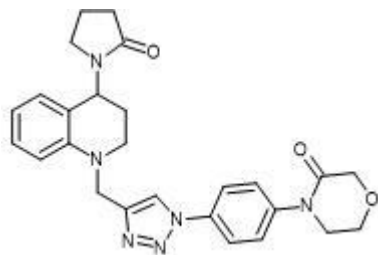
Comp.	R ¹	R ²	Comp.	R ¹	R ²
<u>3a</u>	H	Morfolino na	<u>3g</u>	H	Acetamida
<u>3b</u>	CH ₃	Morfolino na	<u>3h</u>	CH ₃	Acetamida
<u>3c</u>	OCH ₃	Morfolino na	<u>3i</u>	OCH ₃	Acetamida
<u>3d</u>	Cl	Morfolino na	<u>3j</u>	Cl	Acetamida
<u>3e</u>	Br	Morfolino na	<u>3k</u>	Br	Acetamida
<u>3f</u>	F	Morfolino na	<u>3l</u>	F	Acetamida

Metodología general

La síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol inicio con la disolución de las *N*-propargil tetrahydroquinolinas 2a-f (1 mmol) en una mezcla de THF/MeOH/H₂O (3:3:2), después de 10 minutos se agregó el CuSO₄ (10% mol), seguidamente el ascorbato de sodio (40% mol) y por último la arilazida (1 mmol) preformada correspondiente.

La reacción permaneció en agitación constante a temperatura ambiente por aproximadamente 10-12 horas. La fase orgánica del crudo de la reacción se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para así obtener los híbridos tetrahidroquinolinas/ 1,2,3-triazol **3a-1** de interés.

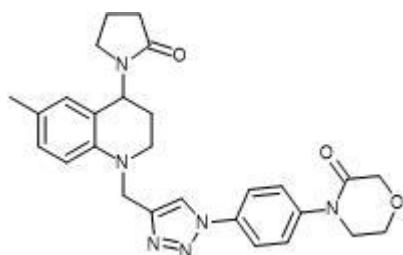
5.3.1. 4-(4-(4-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3a).



Empleando 0.4 g (2 mmol) del compuesto **2a**; 0,686 g (3 mmol) de 4-(4-azidofenil)morfolin-3-ona preformada, 0.13 g (1 mmol) de ascorbato de sodio y 0.025 g (0.2 mmol) de CuSO₄, se obtuvieron 0.659 g (1.4 mmol) del compuesto **3a**; Aceite café;

Rto. 89%; **IR** (ATR): 2930.60, 2874.67, 1653.91, 1515.53 1458.89, 1421.08, 1285.96, 1162.02, 1042.95 cm⁻¹; **¹H NMR**(400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 7.91 (d, *J*= 8.8 Hz, 3H), 7.63 (d, *J*= 8.8 Hz, 3H), 7.03 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.56 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.18 (dd, *J*= 9.5, 5.5 Hz, 1H), 4.66 (d, *J*= 16.4 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*= 16.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.02 – 3.96 (m, 3H), 3.82 – 3.76 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.22 (dd, *J*= 16.2, 7.8 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J*= 14.9, 8.6 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J*= 12.0, 4.0 Hz, 2H); **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 173.79, 165.59, 144.71, 144.49, 140.96, 133.78, 127.54, 126.16 (2), 125.87, 120.69 (2), 119.79, 119.36, 115.54, 111.40, 67.19, 62.89, 54.32, 48.17, 46.80, 45.33, 42.17, 30.20, 25.47, 17.22. **ESI-EM** (*m/z*, %): 473.2 (100) [M+H]⁺, 495.2 (25.5) [M+Na]⁺. **Anal. Calculado:** C₂₆H₂₈N₆O₃: (472.55 g/mol), C: 66.09, H: 5.97, N: 17.78, O: 10.1.

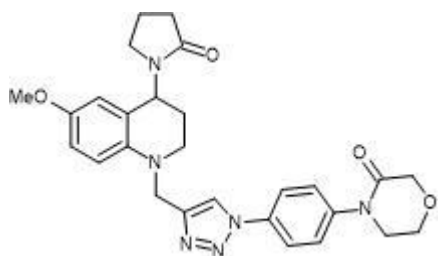
5.3.2. 4-(4-(4-((6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3b).



Empleando 0.35 g (1.3 mmol) del compuesto **2b**; 0.5692 g (3 mmol) de 4-(4-azidofenil)morfolin-3-ona preformada, 0.1033 g (0.5 mmol) de ascorbato de sodio y 0.021 g (0.1 mmol) de CuSO₄, se obtuvieron 0.5238 g (1 mmol) del compuesto **3b**; Aceite café; **Rto.** 83%; **IR** (ATR): 2927.26, 2863.11, 1660.08, 1511.53, 1462.83, 1421.02, 1285.92, 1162.80, 1043.08 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.67 (d, *J*= 15.7 Hz, 1H), 7.88 (t, *J*= 12.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.15 (dd, *J*= 9.2, 5.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*= 16.3 Hz, 1H), 4.53 (d, *J*= 16.4 Hz, 1H), 4.21 (d, *J*= 16.1 Hz, 2H), 4.01 (dd, *J*= 13.7, 9.2 Hz, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.56 (t, *J*= 9.2 Hz, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 1H), 3.20 (dd, *J*= 15.9, 7.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J*= 14.3, 8.7 Hz, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.15 – 2.02 (m, 4H), 1.92 (dd, *J*= 13.9, 9.9 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 174.31, 166.16, 145.06, 143.12, 141.49, 134.32, 128.63 (2), 127.29, 126.44, 124.69, 121.26, 120.32 (2), 119.96, 112.33, 67.74, 63.44, 48.72, 47.31, 47.26, 45.97, 42.79, 30.79, 26.26, 20.03, 17.83. **ESI-EM** (*m/z*, %): (487.28 (100) [M+H]⁺, 509.26 (70.2) [M+Na]⁺). **Anal. Calculado:** C₂₇H₃₀N₆O₃: (486.58 g/mol), C: 66.65, H: 6.21, N: 17.27, O: 9.86.

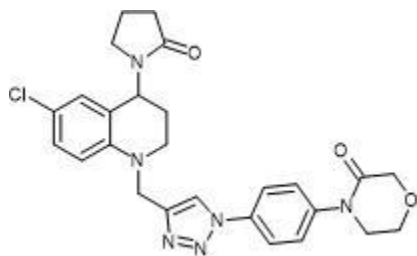
5.3.3. 4-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3c).

Empleando 0.15 g (0.5 mmol) del compuesto **2c**; 0.23 g (1 mmol) de 4-(4-azidofenil)morfolin-3-ona preformada, 0.042 g (0.2 mmol) de ascorbato de sodio y 0.0084 g



(0.05 mmol) de CuSO_4 , se obtuvieron 0.211 g (0.4 mmol) del compuesto **3c**; Aceite café; **Rto.** 80%; **IR** (ATR): 2917.33, 2856.72, 1652.54, 1502.48, 1463.88, 1422.15, 1285.95, 1160.52, 1040.94 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 6.80 (d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J= 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J= 2.3$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J= 9.3, 5.7$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J= 16.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J= 16.3$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (dd, $J= 14.1, 9.0$ Hz, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51 (dd, $J= 15.8, 5.7$ Hz, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 1H), 2.00 – 1.82 (m, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 174.87, 166.65, 151.36, 145.52, 141.97, 140.23, 134.82, 126.92 (2), 122.04, 121.84, 120.81 (2), 114.05, 114.02, 113.15, 68.23, 63.93, 55.71, 49.22, 47.97, 47.88, 46.80, 43.23, 31.23, 26.71, 18.32. **ESI-EM** (m/z , %): 525.23 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 527.18 (20.74) $[\text{M}+\text{Mn}]^+$. **Anal. Calculado:** $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$: (502.58 g/mol), C: 64.53, H: 6.02, N: 16.72, O: 12.73.

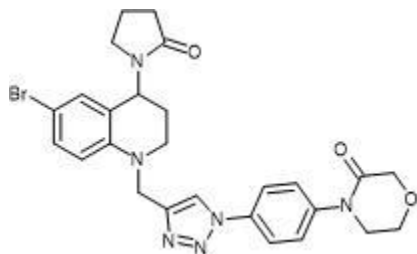
5.3.4. 4-(4-(4-((6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (**3d**).



Empleando 0.4 g (1.4 mmol) del compuesto **2d**; 0.6 g (3 mmol) de 4-(4-azidofenil)morfolin-3-ona preformada, 0.1097 g (0.5 mmol) de ascorbato de sodio y 0.1097 g (0.7 mmol) de CuSO_4 , se obtuvieron 0.5301 g (1 mmol) del compuesto **3d**; Sólido rojizo; **Pf:** 120-122 $^{\circ}\text{C}$; **Rto.** 75%; **IR** (ATR): 2949.13, 2876.17, 1661.25, 1517.19, 1464.19, 1419.82, 1286.03, 1162.72, 1043.65 cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 7.90 (d, $J= 8.5$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J= 8.6$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J= 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J= 8.8$

Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.16 (d, $J= 4.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J= 16.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J= 16.4$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.63 (t, $J= 9.7$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J= 11.9$ Hz, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 1H), 3.06 – 2.90 (m, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.16 – 2.02 (m, 1H), 1.94 (d, $J= 8.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 174.46, 166.12, 144.61, 144.10, 141.51, 134.27, 127.74, 126.39 (2), 125.91, 122.03, 121.26, 120.34 (2), 119.60, 114.20, 113.49, 67.72, 63.41, 48.69, 47.18, 45.87, 42.72, 30.61, 25.59, 17.78. **ESI-EM** (m/z , %): 529.20 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 545.22 (13.4) $[\text{M}+\text{K}]^+$. **Anal. Calculado:** $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_3$: (506.99 g/mol), C: 61.59, H: 5.37, Cl: 6.99, N: 16.58, O: 9.47.

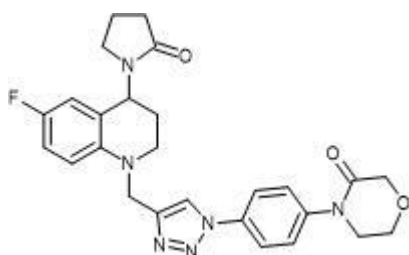
5.3.5. 4-(4-(4-((6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3e).



Empleando 0.2 g (0.6 mmol) del compuesto **2e**; 0.262 g (1 mmol) de 4-(4-azidofenil)morfolin-3-ona preformada, 0.048 g (0.2 mmol) de ascorbato de sodio y 0,0096 g (0.06 mmol) de CuSO_4 , se obtuvieron 0.264 g (0.5 mmol) del compuesto **3e**; Sólido beige; **Pf:** 150-152 °C; **Rto.** 80%; **IR** (ATR): 2920.31, 2863.60, 1662.04, 1517.62, 1469.46, 1418.05, 1286.83, 1159.87, 1034.21 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.72 (s, 1H), 7.90 (d, $J= 8.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J= 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J= 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.86 – 6.71 (m, 2H), 5.16 (dd, $J= 9.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J= 16.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J= 16.6$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 3.63 (t, $J= 9.6$ Hz, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 3.24 (dd, $J= 16.1, 7.7$ Hz, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.44 – 2.26 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 174.19, 165.81, 161.95, 144.24, 141.16, 133.93, 130.27, 128.31, 126.10 (2), 122.12, 120.93 (2), 113.65, 106.67, 67.36, 63.07, 48.35, 46.85,

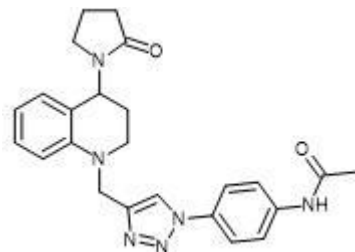
46.78, 45.44, 42.39, 30.32, 30.29, 25.20, 17.49. **ESI-EM** (m/z , %): 552.09 (30.43) $[M+H]^+$, 553.10 (100) $[M+He]^+$. **Anal. Calculado:** $C_{26}H_{27}BrN_6O_3$: (551.45 g/mol), C: 56.63, H: 4.93, Br: 14.49, N: 15.24, O: 8.7.

5.3.6. 4-(4-(4-((6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (3f).



Empleando 0.3 g (1 mmol) del compuesto **2f**; 0.5 g (2 mmol) de 4-(4-azidofenil)morfolin-3-ona preformada, 0.087 g (0.4 mmol) de ascorbato de sodio y 0.02 g (0.1 mmol) de $CuSO_4$, se obtuvieron 0.325 g (0.7 mmol) del compuesto **3f**; Aceite naranja; **Rto.** 72%; **IR** (ATR): 2930.77, 2875.57, 1655.54, 1501.90, 1471.80, 1422.74, 1286.38, 1158.43, 1043.08 cm^{-1} ; **1H NMR** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.72 (d, $J= 6.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J= 8.9$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J= 9.4$ Hz, 2H), 6.88 (td, $J= 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J= 9.1, 4.7$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J= 9.4, 2.5$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.17 (dd, $J= 10.0, 5.6$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J= 16.3$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J= 16.4$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.00 (dd, $J= 9.2, 4.8$ Hz, 2H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 3.60 (dd, $J= 15.3, 6.5$ Hz, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 3.24 (dd, $J= 16.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J= 16.0, 6.7$ Hz, 1H), 2.44 – 2.25 (m, 2H), 2.18 – 2.02 (m, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 2H). **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 174.61, 166.22, 144.86, 142.03, 141.54, 134.36, 126.53 (2), 121.39, 120.40 (2), 114.60, 114.39, 67.77, 63.48, 54.94, 48.77, 47.48, 47.41, 46.22, 46.18, 42.63, 30.74, 30.68, 25.80, 17.80. **ESI-EM** (m/z , %): 491.16 (100) $[M+H]^+$, 513.13 (16.43) $[M+Na]^+$. **Anal. Calculado:** $C_{26}H_{27}FN_6O_3$: (490.54 g/mol), C: 63.66, H: 5.55, F: 3.87, N: 17.13, O: 9.78.

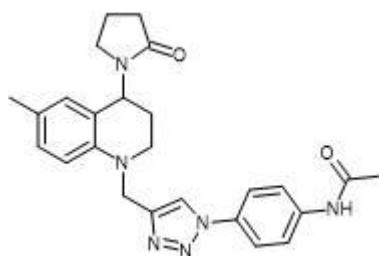
5.3.7. *N*-(4-(4-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3g**).**



Empleando 0.4 g (2 mmol) del compuesto **2a**; 0.5536 g (3 mmol) de *N*-(4-azidofenil)acetamida preformada, 0.1246 g (0.6 mmol) de ascorbato de sodio y 0.025 g (0.2 mmol) de CuSO₄, se obtuvieron 0.5 g (1 mmol) del compuesto **3g**; Sólido beige; **Pf**: 138-140 °C;

Rto. 78%; **IR** (ATR): 2925.43, 2877.95, 1683.67, 1523.78, 1456.71, 1415.41, 1269.62, 1161.00, 1052.21 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.85 – 7.68 (m, 4H), 7.02 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.55 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J*= 9.6, 5.3 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*= 16.3 Hz, 1H), 4.54 (d, *J*= 16.5 Hz, 1H), 3.62 (t, *J*= 9.5 Hz, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 3.21 (dd, *J*= 15.7, 8.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J*= 14.4, 8.3 Hz, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 4H), 1.97 – 1.84 (m, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 174.32, 168.53, 145.23, 144.79, 139.46, 131.59, 128.06, 126.67, 120.91 (2), 120.51, 119.87 (2), 119.60, 116.04, 111.92, 47.33, 47.31, 45.86, 42.69, 30.72, 25.99, 23.97, 18.26. **ESI-EM** (*m/z*, %): 431.77 (29.95) [M+H]⁺, 453.75 (6.82) [M+Na]⁺. **Anal. Calculado:** C₂₄H₂₆N₆O₂: (430.51 g/mol), C: 66.96, H: 6.09, N: 19.52, O: 7.43.

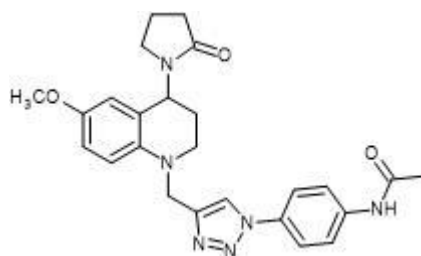
5.3.8. *N*-(4-(4-((6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3h**).**



Empleando 0.35 g (1.3 mmol) del compuesto **2b**; 0.459 g (3 mmol) de *N*-(4-azidofenil)acetamida preformada, 0.1033 g (0.5 mmol) de ascorbato de sodio y 0.021 g (0.13 mmol) de CuSO₄, se

obtuvieron 0.321 g (0.7 mmol) del compuesto **3h**; Sólido café claro; **Pf**: 202-204 °C; **Rto.** 55.3%; **IR** (ATR): 2946.61, 2858.10, 1670.31, 1506.89, 1457.54, 1409.29, 1284.95, 1163.65, 1041.93 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.18 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 4H), 6.83 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.14 (dd, $J=9.3, 5.5$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.19 (dd, $J=16.1, 7.6$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J=14.5, 8.5$ Hz, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.09 (d, $J=14.6$ Hz, 7H), 1.90 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 206.57, 174.37, 168.64, 144.87, 143.14, 139.51, 131.64, 128.66, 127.30, 124.69, 121.00 (2), 120.56, 119.97 (2), 112.36, 47.36, 45.99, 42.80, 30.83, 30.72, 26.28, 24.06, 20.07, 17.87. **ESI-EM** (m/z , %): 445.19 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 467.19 (18.82) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **Anal. Calculado:** $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$: (444.54 g/mol), C: 67.55, H: 6.35, N: 18.90, O: 7.20.

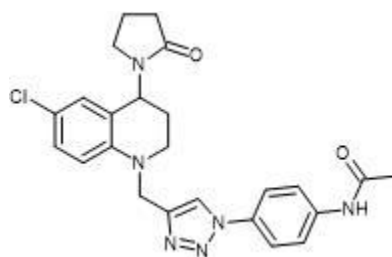
5.3.9. *N*-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3i**).**



Empleando 0.35 g (1.3 mmol) del compuesto **2c**; 0.459 g (3 mmol) de *N*-(4-azidofenil)acetamida preformada, 0.1033 g (0.5 mmol) de ascorbato de sodio y 0.021 g (0.13 mmol) de CuSO_4 , se obtuvieron 0.321 g (0.7 mmol) del compuesto **3i**; Sólido café claro; **Pf**: 188-190 °C; **Rto.** 55.3%; **IR** (ATR): 2942.54, 1658.05, 1504.52, 1454.82, 1429.24, 1288.68, 1154.58, 1034.80 cm^{-1} . **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.18 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 4H), 6.79 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J=8.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J=9.5, 5.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.51 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=16.2, 7.5$ Hz, 1H), 2.95

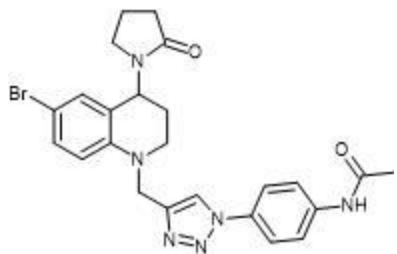
(dd, $J = 14.2, 8.5$ Hz, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 2.09 (d, $J = 16.0$ Hz, 4H), 1.95 – 1.86 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 174.46, 168.65, 150.87, 144.86, 139.74, 139.51, 131.65, 121.58, 121.07 (2), 120.57 (2), 113.55, 113.52, 112.64, 55.21, 47.51, 46.33, 42.73, 41.39, 30.79, 26.24, 24.07, 20.45, 17.88. **ESI-EM** (m/z , %): 461.19 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Anal. Calculado:** $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$: (460.54 g/mol), C: 65.20, H: 6.13, N: 18.25, O: 10.42.

5.3.10. *N*-(4-(4-((6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3j**).**



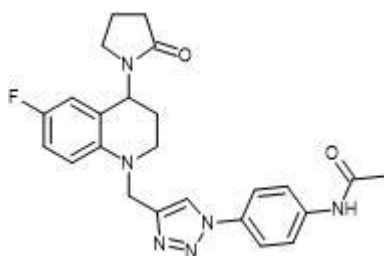
Empleando 0.25 g (1 mmol) del compuesto **2d**; 0.305 g (2 mmol) de *N*-(4-azidofenil)acetamida preformada, 0.07 g (0.4 mmol) de ascorbato de sodio y 0.0140 g (0.1 mmol) de CuSO_4 , se obtuvieron 0.349 g (1 mmol) del compuesto **3j**; Sólido café claro; **Pf**: 211-213 °C; **Rto.** 87%; **IR** (ATR): 2927.10, 2886.79, 1660.47, 1519.14, 1457.95, 1286.92, 1160.54, 1046.45 cm^{-1} . ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 4H), 7.04 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 9.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 16.3, 7.6$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 14.6, 8.3$ Hz, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 2H), 2.07 (s, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 174.47, 168.54, 162.34, 144.39, 144.10, 139.49, 131.57, 127.73, 125.89, 122.02, 120.96 (2), 120.55 (2), 119.60, 119.57, 113.48, 47.18, 45.88, 42.72, 30.62, 25.59, 23.97, 17.78. **ESI-EM** (m/z , %): 465.08 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 487.12 (59.86) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **Anal. Calculado:** $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_2$: (464.96 g/mol), C: 62, H: 5.42, Cl: 7.25, N: 18.07, O: 6.88.

5.3.11. *N*-(4-(4-((6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3k**).**



Empleando 0.35 g (1 mmol) del compuesto **2e**; 0.37 g (2 mmol) de *N*-(4-azidofenil)acetamida preformada, 0.0832 g (0.4 mmol) de ascorbato de sodio y 0.017 g (0.1 mmol) de CuSO₄, se obtuvieron 0.326 g (0.6 mmol) del compuesto **3k**; Sólido café claro; **Pf**: 211-213° C; **Rto.** 61%; **IR** (ATR): 3319.36, 3133.65, 1678.00, 1520.75, 1498.28, 1432.65, 1272.66, 1161.26, 1050.72 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 4H), 7.15 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J*= 9.6, 5.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*= 16.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J*= 16.5 Hz, 1H), 3.62 (t, *J*= 9.3 Hz, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.24 (dd, *J*= 16.1, 7.6 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J*= 14.5, 8.4 Hz, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.09 (d, *J*= 13.1 Hz, 4H), 1.93 (d, *J*= 7.8 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 174.45, 168.53, 167.76, 144.45, 144.34, 131.56, 130.58, 128.67, 122.47, 120.94 (2), 120.54 (2), 119.60, 113.98, 106.97, 106.24, 47.14, 47.14, 42.75, 30.62, 25.56, 23.97, 17.81. **ESI-EM** (*m/z*, %): 510.70 (100) [M+H]⁺, 532.70 (33.39) [M+Na]⁺. **Anal. Calculado:** C₂₄H₂₅BrN₆O₂: (509.41 g/mol), C: 56.59, H: 4.95, Br: 15.69, N: 16.50, O: 6.28.

5.3.12. *N*-(4-(4-((6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)acetamida (3l**).**



Empleando 0.3 g (1 mmol) del compuesto **2f**; 0.388 g (2 mmol) de *N*-(4-azidofenil)acetamida preformada, 0.09 g (0.4 mmol) de ascorbato de sodio y 0.02 g (0.1 mmol) de CuSO₄, se

obtuvieron 0.333 g (0.7 mmol) del compuesto **3l**; Sólido amarillo; **Pf.** 198-200 °C; **Rto.** 68%; **IR** (ATR): 3257.79, 3064.43, 1685.90, 1503.00, 1460.88, 1430.06, 1259.32, 1157.83, 1041.27 cm^{-1} . **^1H NMR** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 10.18 (s, 1H), 8.62 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 4H), 6.87 (td, $J= 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J= 9.0, 4.7$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J= 9.3, 2.5$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J= 9.9, 5.6$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J= 16.4$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J= 16.4$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J= 9.6$ Hz, 1H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 3.23 (dd, $J= 16.5, 7.4$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J= 16.0, 6.7$ Hz, 1H), 2.44 – 2.26 (m, 2H), 2.07 (s, 4H), 1.96 – 1.90 (m, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, DMSO) δ (ppm): 206.57, 174.59, 168.64, 153.23, 144.64, 142.01, 139.54, 131.63, 121.90, 121.07 (2), 120.59 (2), 119.64, 114.59, 114.37, 113.22, 113.03, 112.80, 47.46, 46.22, 42.61, 30.71, 25.79, 24.06, 17.79. **ESI-EM** (m/z , %): 449.16 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 471.12 (21.52) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **Anal. Calculado:** $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2$: (448.50 g/mol), C: 64.27, H: 5.62, F: 4.24, N: 18.74, O: 7.13.

5.4. Descripción de reactivos y equipos utilizado en ensayo biológicos.

Tiempo de Trombina de Alta sensibilidad (PT-HS)

Los tiempos de coagulación fueron medidos en un equipo Analizador de coagulación URIT - 610 utilizando cubetas rack x4 y balines magnéticos. Los tiempos fueron medidos en segundos, con un límite en 180 segundos de medición. Los reactivos utilizados en las pruebas fueron distribuidos por la empresa LINEAR CHEMICALS, S.L. bajo la línea cromatest® e incluyeron el reactivo PT-HS tromboplastina liofilizada de cerebro de conejo y CaCl_2 , sodio azida 0,05%. Índice Internacional de Sensibilidad (ISI): 1.07 – 1.39. ref 3510190 y el PT Diluyente. Ref 3510195. Se utilizó DMSO de grado análisis biológico y agua desionizada.

Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT)

Los tiempos de coagulación en la técnica fueron medidos en un equipo Analizador de coagulación URIT-610 utilizando cubetas rack x4 y balines magnéticos. Los tiempos fueron medidos en segundos, con un límite en 180 segundos medición. Los reactivos utilizados en las pruebas fueron distribuidos por la empresa LINEAR CHEMICALS, S.L. bajo la línea cromatest® e incluyeron el reactivo APTT Cefalina de cerebro de conejo ácido elágico como activador. Tampón, estabilizadores y conservantes ref 3510201, Calcium Chloride 0.02 mol/L ref. 3510401 y agua desionizada. Se utilizó DMSO de grado análisis biológico y agua desionizada.

5.5. Metodología utilizada en los ensayos biológicos

En este trabajo de investigación se llevaron a cabo dos ensayos biológicos con el fin de evaluar el efecto anticoagulante de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol sintetizados. Las pruebas biológicas fueron PT-HS y APTT.

5.5.1. Tiempo de Trombina de Alta sensibilidad (PT-HS)

Inicialmente se prepararon los reactivos, se reconstituyó un vial de PT-HS con un vial de PT Diluyente, luego de agito suavemente sin generar espuma y se mantuvo el vial a temperatura ambiente por alrededor de 30 minutos antes de su uso. A continuación se calentó el reactivo reconstituido por 10 minutos a 37°C, en cada una de las cubetas de ensayo utilizada se adicionaron 50 µL de plasma y 3 µL de compuesto analizar, seguidamente se adiciono un balón magnético en cada cubeta y se llevó a incubación por 2 minutos, rápidamente y con ayuda de la pipeta conectada al equipo URIT-610 encargada de llevar el control del tiempo se adicionaron

100 μ L del reactivo PT-HS reconstituido, simultáneamente se puso en marcha el cronometro del equipo y se registró el tiempo de coagulación en segundos.

La medición de cada muestra se realizó por triplicado, la concentración de la solución stock de la muestra se mantuvo fija a 51 mM, mientras que la concentración final para cada medición de los híbridos fue de 1mM. Las soluciones de cada compuesto fueron preparadas en DMSO de grado análisis biológico. Los blancos negativos se realizaron reemplazado la muestra por 3 μ L de DMSO.

5.5.2. Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT)

Inicialmente se prepararon los reactivos, se reconstituyo el vial APTT con 4.0 mL de agua destilada, se tapó el vial, se mezcló completamente su contenido y se mantuvo a temperatura ambiente por alrededor de 30 minutos para una reconstitución adecuada, antes de su uso.

El vial con la solución CaCl_2 0.02 M se incubo alrededor de 10 minutos a 37° C antes de su uso en las pruebas. Después de la reconstitución el vial fue calentado a 37° C por 10 minutos. Como paso siguiente en cada una de las cubetas a utilizar se adiciono 50 μ L de plasma, 3 μ L del compuesto analizar y 50 μ L del reactivo APTT reconstituido, se agregó el balón magnético a cada cubeta y se llevó a incubación por 300 segundos, rápidamente y con ayuda de la pipeta conectada al equipo URIT-610 encargada de llevar el control del tiempo se adicionaron 50 μ L de la solución 0.02 M CaCl_2 precalentado, simultáneamente se activó el cronometro del equipo y se registró el tiempo de coagulación en segundos.

La medición de cada muestra se realizó por triplicado, la concentración de la muestra se mantuvo fija a 51 mM, mientras que la concentración final para cada medición de los híbridos fue de 1mM. Las soluciones de cada compuesto fueron preparadas en DMSO de grado análisis biológico. Los blancos negativos se realizaron reemplazado la muestra por 3 μ L de DMSO.

5.6. Resultados de los ensayos biológicos

5.6.1. Resultados del ensayo de Tiempo de Trombina de Alta sensibilidad. (PT-HS)

Los tiempos T1, T2 y T3 y el correspondiente promedio están dados en segundos.

No.	Comp.	T1 (s)	T2 (s)	T3 (s)	Promedio	Desviación
1	<u>3a</u>	13.1	12.4	12.5	12.67	0.4
2	<u>3b</u>	13.2	14.4	11.2	12.90	1.6
3	<u>3c</u>	13.4	14.1	13.2	13.57	0.5
4	<u>3d</u>	14.4	13.8	14.3	14.17	0.3
5	<u>3e</u>	13.7	14.3	14.7	14.23	0.5
6	<u>3f</u>	13.4	13.9	13.0	13.43	0.4
7	<u>3g</u>	14.1	14.0	14.2	14.1	0.1
8	<u>3h</u>	12.6	12.8	13.0	12.8	0.2
9	<u>3i</u>	13.3	13.8	12.5	13.2	0.6
10	<u>3j</u>	12.6	12.9	13.9	13.13	0.7
11	<u>3k</u>	14.6	14.2	17.5	15.43	1.8
12	<u>3l</u>	11.3	13.2	14.2	12.9	1.5
13	control	11.5	12.0	11.8	11.77	0.25

5.6.2. Resultados del ensayo de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada. (APTT)

Los tiempos T1, T2 y T3 y el correspondiente promedio están dados en segundos.

No.	Comp.	T1 (s)	T2 (s)	T3 (s)	Promedio	Desviación
1	<u>3a</u>	39.1	39.8	42.8	40.56	1.9
2	<u>3b</u>	39.2	37.3	43.9	40.13	3.4
3	<u>3c</u>	44.0	40.7	44.7	43.13	2
4	<u>3d</u>	41.7	40.8	39.7	40.73	1
5	<u>3e</u>	35.5	36.6	34.5	35.53	1
6	<u>3f</u>	37.8	33.7	36.2	35.90	2
7	<u>3g</u>	41.7	56.4	40.7	46.26	8.8
8	<u>3h</u>	43.4	42.2	35.8	40.47	4
9	<u>3i</u>	41.6	33.6	39.7	38.30	4.2
10	<u>3j</u>	36.2	35.4	36.3	35.97	0.5
11	<u>3k</u>	32.3	33.5	32.8	32.87	0.6
12	<u>3l</u>	37.1	41.7	42.7	40.50	3
13	control	33.2	34.2	35.4	34.26	1

6. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como se pudo observar en la revisión bibliográfica, los compuestos heterocíclicos 1,2,3,4-tetrahidroquinolina y 1,2,3- triazol tienen una gran relevancia a nivel biológico y son un atractivo objetivo a nivel sintético, todo esto se evidencia en el creciente número de reportes de híbridos moleculares con actividad biológica que casi a diario se reportan en la literatura.

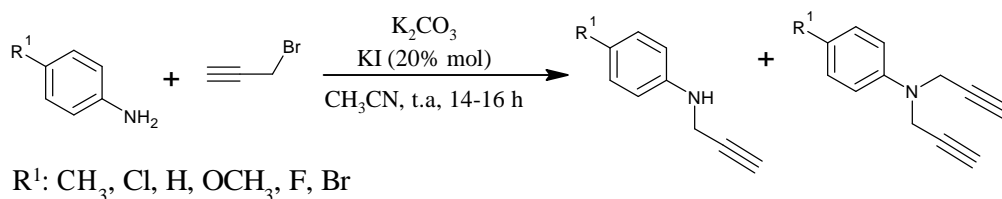
En este trabajo de investigación se llevó a cabo la síntesis de una serie de nuevos híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol empleando como herramientas sintéticas las

reacciones de Povarov catiónica y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Como precursores de los híbridos fueron empleados las correspondientes *N*-propargil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, obtenidas por medio de la reacción de Povarov catiónica catalizada por tricloruro de indio (III), a partir de las *N*-propargilanilinas, formaldehído y *N*-vinilpirrolidona. Una vez las *N*-propargil tetrahidroquinolinas fueron obtenidas, se procedió a la síntesis de los correspondientes híbridos moleculares de tetrahidroquinolina/triazol, los cuales fueron obtenidos de forma fácil y eficiente cuando se pone a reaccionar la correspondiente *N*-propargil tetrahidroquinolina con los arilazidas sustituidas con los fragmentos acetamida y morfolin-3-ona, previamente sintetizadas. La reacción resulta eficientemente catalizada cuando se emplea como catalizador sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) y ascorbato de sodio, quien actúa como agente reductor de Cu(II) a Cu(I). Cada uno de los compuestos sintetizados fue debidamente caracterizado y los híbridos finales fueron evaluados como agentes anticoagulantes en las pruebas biológicas seleccionadas.

6.1. Síntesis de las *N*-propargil anilinas 1a-f.

Para dar inicio a la primera parte del trabajo y acceder a las *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas precursoras, fue necesario obtener las diferentes *N*-propargil anilinas 1a-f. Estos compuestos fueron obtenidos por medio de una reacción de sustitución nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}2$), a partir de anilinas *para*-sustituidas y bromuro de propargilo (agente alquilante). La reacción transcurre a temperatura ambiente durante un periodo entre 14-16 horas en presencia de K_2CO_3 y KI utilizando acetonitrilo como disolvente. (Esquema 13)

Esquema 13. Síntesis de las *N*-propargil anilinas 1a-f.



En esta reacción se obtuvieron los dos productos esperados, tanto el mono-sustituido (arilamina mono-propargilada) como el di-sustituido (arilamina di-propargilada). La separación de estos dos productos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna, con lo cual se obtuvo el producto mono-propargilado de interés.

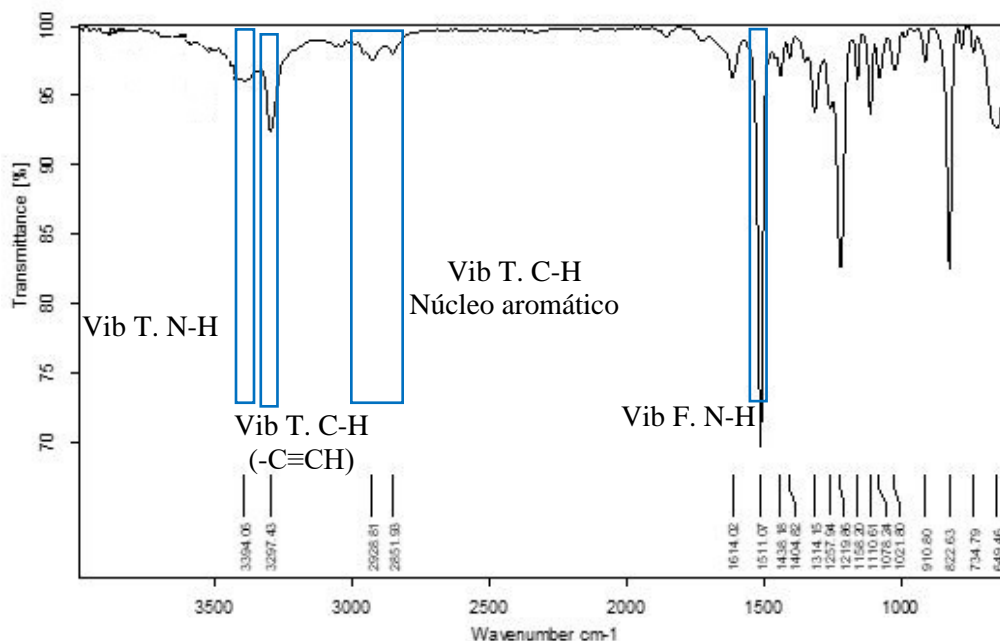
Considerando que el grupo de investigación ha realizado reportes previamente de las *N*-propargilanilinas, no se realizó la caracterización completa por todas las técnicas espectroscópicas, debido a que estos compuestos ya han sido reportados. Por tanto, para confirmar la obtención de las propargil anilinas solo se realizó una comparación y análisis de los espectros IR. Los rendimientos de reacción y características de los compuestos se encuentran resumidos en la tabla 1.

Tabla 1. Rendimientos de reacción *N*-propargil arilaminas sintetizadas.

Compuesto	R ¹	Estado físico	Rendimiento (%)
<u>1a</u>	H	Aceite amarillo	65.7
<u>1b</u>	CH₃	Aceite amarillo	47
<u>1c</u>	OC	Aceite café	52.32
	H₃		
<u>1d</u>	Cl	Aceite café	55.37
<u>1e</u>	Br	Aceite amarillo	48
<u>1f</u>	F	Aceite amarillo	46.8

En el espectro IR de la N-propargil-4-anilinas (Figura 11), se identifica algunas señales características esperadas para este tipo de compuestos, entre estas señales podemos ver las bandas de absorción correspondientes a la vibración de tensión (3297 cm^{-1}) del enlace Csp-H del fragmento alquino terminal, la banda de tensión (3394 cm^{-1}) y flexión (1614 cm^{-1}) del enlace N-H y las bandas del enlace C-H que se encuentra entre 2851-2928 cm^{-1} correspondientes al núcleo aromático.

Figura 11. Espectro IR de la N-propargil-4-fluoranilina **1f**.



Los derivados N-propargil arilaminas de interés, generalmente fueron obtenidos como aceites viscosos de colores amarillo y café, con rendimientos de reacción que variaron entre 46-65%. Dichos compuestos fueron corroborados gracias a sus espectros IR. Una vez se tuvieron

synthesized and characterized, these precursors were used for the synthesis of the corresponding *N*-propargyl tetrahydroquinolines.

6.2. Síntesis de las *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 2a-f

Starting from the *N*-propargylanilines 1a-f previously synthesized, the synthesis of the *N*-propargyl tetrahydroquinolines 2a-f, which in turn were key as precursors in the synthesis of the hybrid molecules of interest. These tetrahydroquinolines were synthesized via the Povarov cationic reaction, between the *N*-propargylanilines, formaldehyde and *N*-vinyl-2-pyrrolidone. This reaction was carried out at room temperature and under an open atmosphere using acetonitrile as solvent and catalyzed by indium trichloride (InCl_3) (Scheme 14), the reaction remained under agitation for 12 hours. The yields of the reaction are summarized in table 2.

Esquema 14. Síntesis de las *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 2a-f.

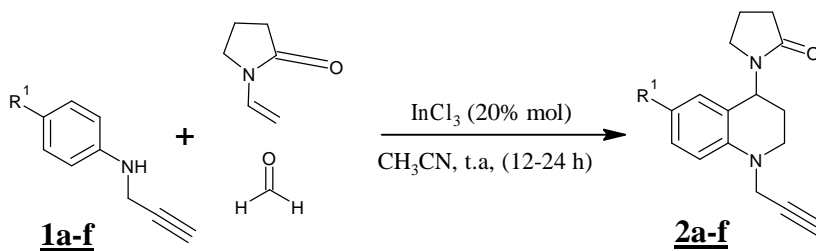
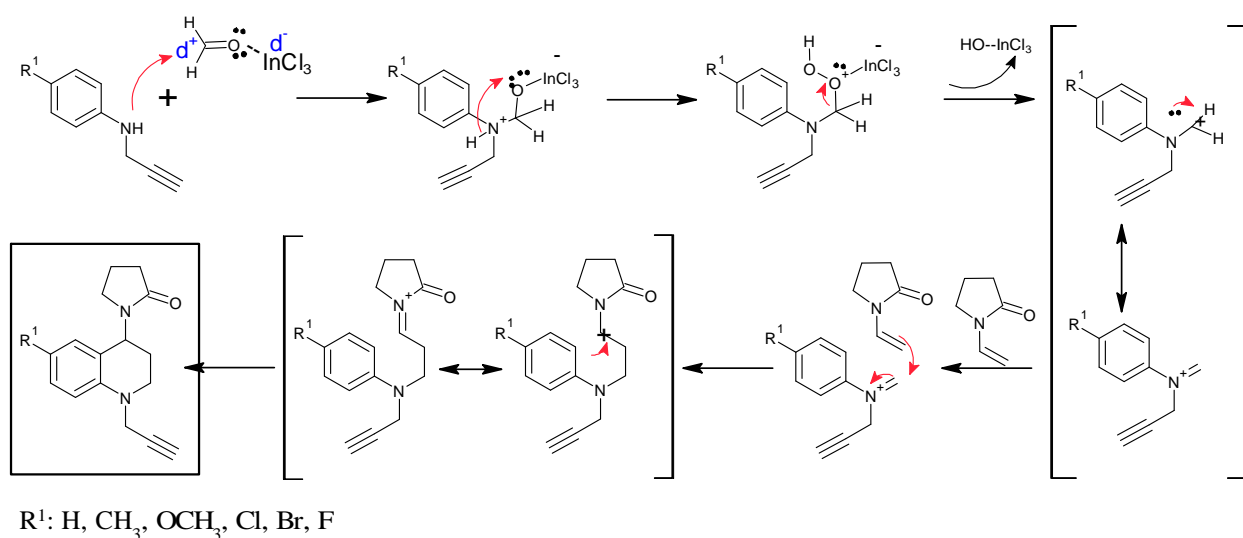


Tabla 2. Rendimiento de las *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sintetizadas.

Compu	R¹	Estado físico	Rendimiento (%)	p.f (°C)
<u>2a</u>	H	Sólido amarillo	57.32	88-90
<u>2b</u>	CH₃	Sólido amarillo	91	125-127
<u>2c</u>	OCH₃	Aceite café	76.2	----
<u>2d</u>	Cl	Sólido amarillo	52	123-125
<u>2e</u>	Br	Sólido amarillo	79	118-120
<u>2f</u>	F	Sólido amarillo	87	131-132

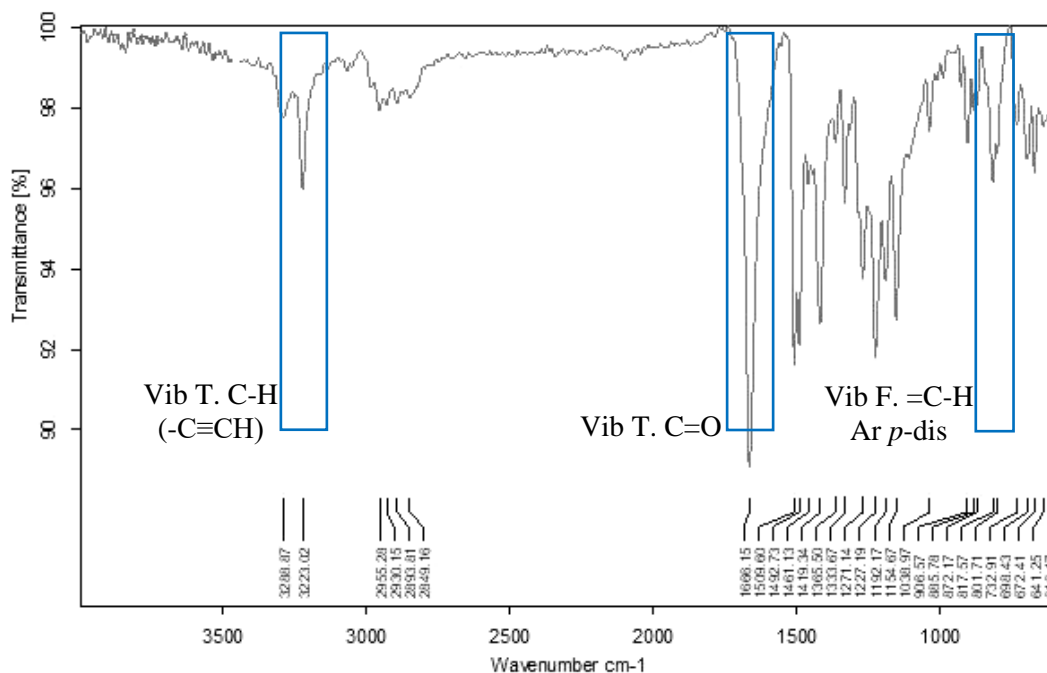
El mecanismo propuesto para la reacción de Povarov catiónica involucrada en la ruta sintética, es en esencia un mecanismo por pasos, el cual inicia con un ataque nucleofílico del nitrógeno de la anilina al carbono carbonílico del formaldehído que se encuentra a su vez coordinado por el tricloruro de indio (III). Esta coordinación hace más electrodeficiente al carbono carbonílico, permitiendo la formación del ion iminium intermediario, el cual es un ion estabilizado por una estructura carbocatiónica resonante. Paso seguido, en el ion iminium ocurre una adición nucleofílica tipo Mannich por parte de la *N*-vinilpirrolidona, formando un intermediario catiónico estabilizado por el átomo de nitrógeno vecino del anillo de la pirrolidona, el cual es atacado por el anillo aromático, a través de una reacción de cicloadición intramolecular de Friedel-Craft, llevando a la formación del correspondiente anillo de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Esquema 15).

Esquema 15. Mecanismo de la síntesis de las tetrahydroquinolinas **2a-d**.



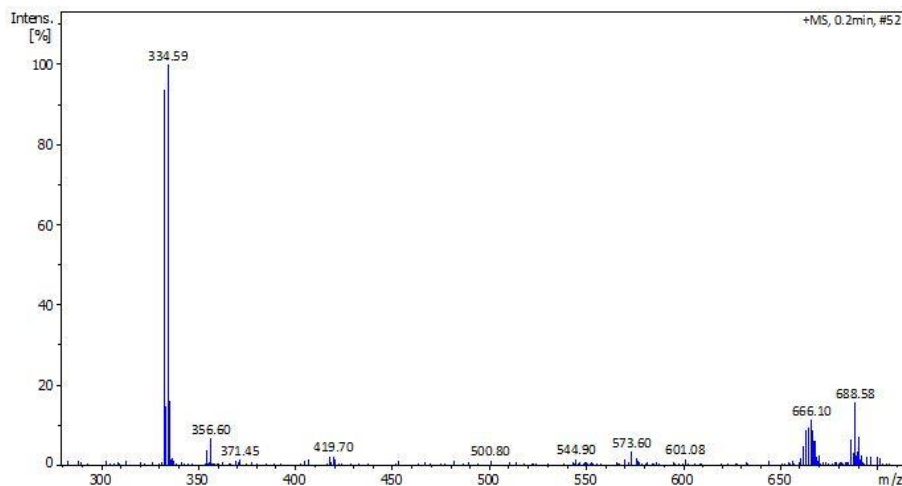
La completa caracterización de las *N*-propargil-1,2,3,4-tetraquinolinas se realizó empleando las técnicas espectrométricas y espectroscópicas disponibles. En la figura 12, se puede apreciar el espectro infrarrojo (IR) del compuesto *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2a**) y en el se puede identificar la banda de absorción en 3223 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de tensión del enlace carbono- hidrogeno del grupo acetilénico (-C≡CH) y la banda de absorción en 1666 cm⁻¹ asociado a la vibración de tensión del enlace C=O de la pirrolidona, además, la banda del enlace N-H que aparecía en la figura 11 de la *N*-propargil-4-fluoranilina desaparece. Estas señales permiten confirmar que se llevo a cabo la reacción y la formación del anillo de la tetrahydroquinolina. Finalmente identificamos la señal 801 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de flexión del enlace =C-H, correspondiente a los anillos aromáticos disustituidos en posición *para*.

Figura 12. Espectro IR del compuesto *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2a**.



Con el objetivo de comprobar la masa nominal, se utilizó la técnica de espectrometría de masas con ionización electrospray (ESI-MS) en modo positivo. En la figura 13 se muestra el espectro de masas *full scan* del compuesto *N*-propargil-6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2e**. En este espectro se pueden identificar dos señales claves para la identificación de dicho compuesto, la señal con relación $m/z = 334.59$ u.m.a. correspondiente al aducto formado por una unidad molecular con un protón $[M+H]^+$ y la señal con relación $m/z = 356.60$ u.m.a. correspondiente al aducto formado por una unidad molecular con un sodio $[M+Na]^+$. Estas señales permiten confirmar que la masa de la unidad molecular determinada experimentalmente corresponde con el peso molecular esperado del híbrido molecular.

Figura 13. Espectro ESI-MS del compuesto *N*-propargil-6-bromo-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2e**.



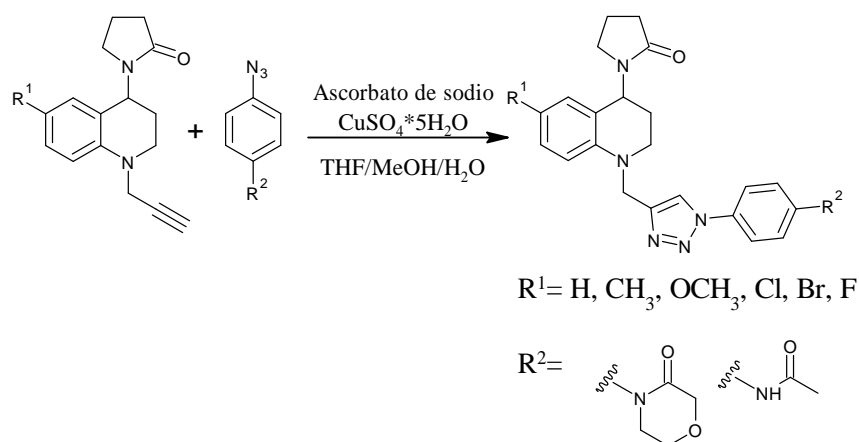
Teniendo en cuenta que las respectivas *N*-propargil tetrahidroquinolinas, son compuestos que fueron sintetizados y debidamente caracterizados por el grupo de investigación CODEIM.^{41,42}, no se discurtira de forma detallada su caracterización espectroscopica por Resonancia Magnetica Nuclear, toda vez que los datos espectroscopicos obtenidos tanto de ¹H-RMN Y ¹³C RMN coinciden con los previamente reportados en la literatura.

6.3. Síntesis de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **2a-l**.

Para la síntesis de los híbridos tetrahidroquinolina/triazol, se llevó a cabo empleando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre una arilazida preformada y el fragmento alquino de la *N*-propargil tetrahidroquinolina precursora, con un enfoque de “click chemistry”. La reacción es catalizada por sulfato de cobre pentahidratado (CuSO₄*5H₂O), el cual al interacción con ácido ascórbico, permite reducir el Cu(II) a Cu(I). La síntesis transcurrió en una mezcla de agua, metanol y tetrahidrofurano (THF) como disolvente. Es importante resaltar que en esta parte del proyecto de investigación se realizó la reacción de cicloadición 1,3-dipolar empleando las azidas,

4-(4-azidofenil)morfolin-3-ona y la *N*-(4-azidofenil)acetamida con el objeto de mantener el fragmento farmacofórico fenil-4-morfolinona y el fragmento acetamida con el objeto de evaluarlo su potencial anticoagulante. En el esquema 16 se observa el esquema general de la reacción.

Esquema 16. Síntesis de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **3a-1**.



La mayoría de los híbridos moleculares fueron obtenidos como aceites viscosos, con altos rendimientos de reacción (tabla 3). La reacción de cicloadición 1,3-dipolar se llevó a cabo entre el grupo propargilo de las tetrahidroquinolinas y el fragmento azida (1,3-dipolo) de las arilazidas previamente sintetizadas.

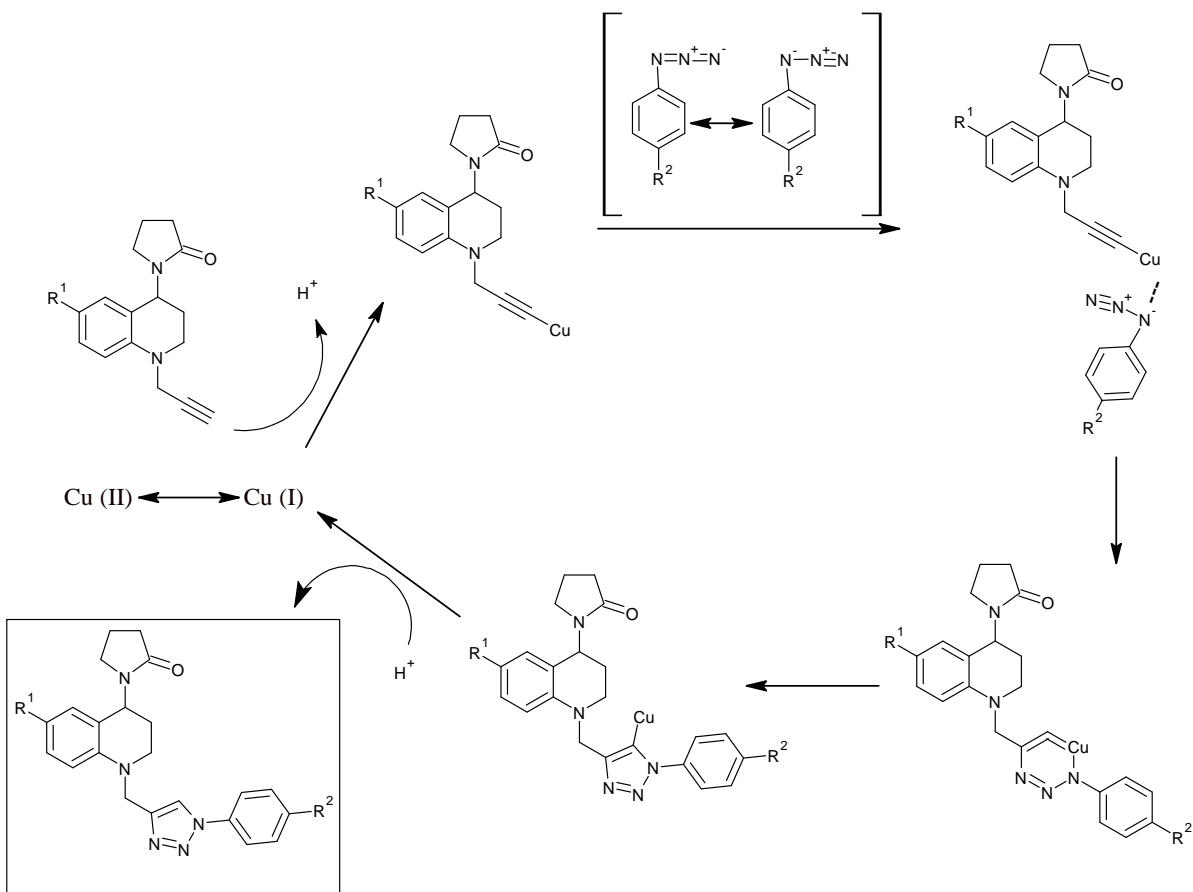
Tabla 3. Rendimiento y caracterización de los híbridos tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol **3a-f** y tetrahydroquinolina/(fenil-4-acetamida)triazol **3g-l**.

Com pu	R¹	R²	Estado físico	Rend. (%)	p.f (°C)
3a	H	Morfolinon	Aceite café	89	-----
	a				
3b	CH₃	Morfolinon	Aceite café	82.6	-----
	a				
3c	OCH₃	Morfolinon	Aceite café	80	-----
	a				
3d	Cl	Morfolinon	Sólido rojizo	75	120-122
	a				
3e	Br	Morfolinon	Sólido beige	80	151-153
	a				
3f	F	Morfolinon	Aceite naranja	72	-----
	a				
3g	H	Acetamida	Sólido beige	78	138-140
3h	CH₃	Acetamida	Sólido café	55.3	202-204
3i	OCH₃	Acetamida	Sólido café	55.3	188-190
3j	Cl	Acetamida	Sólido café	87	211-213
3k	Br	Acetamida	Sólido café	61	211-213
3l	F	Acetamida	Sólido amarillo	68	198-200

Un posible mecanismo por el cual es llevado a cabo la reacción inicia con la reducción del Cu (II) a Cu(I) mediado por el ascorbato de sodio, el Cu(I) da lugar a la formación del intermediario acetiluro de cobre, esta especie es de gran relevancia en la regioselectividad y orienta la obtención del ciclo al regio isómero 1,4-triazol. Seguidamente el átomo de cobre coordina con el

átomo de nitrógeno el cual soporta la carga negativa de la azida, lo cual genera un ataque desde el átomo de nitrógeno sobre el otro carbono del triple enlace generando un intermediario hexacíclico, que de manera consecutiva sufre un rearrreglo estructural dando paso a la formación del intermediario 5-triazolilo de cobre. Como último paso se da la protonación del C-5 del triazol liberando el Cu(I) el cual regresa al medio de reacción para reanudar el ciclo catalítico (Esquema 17).

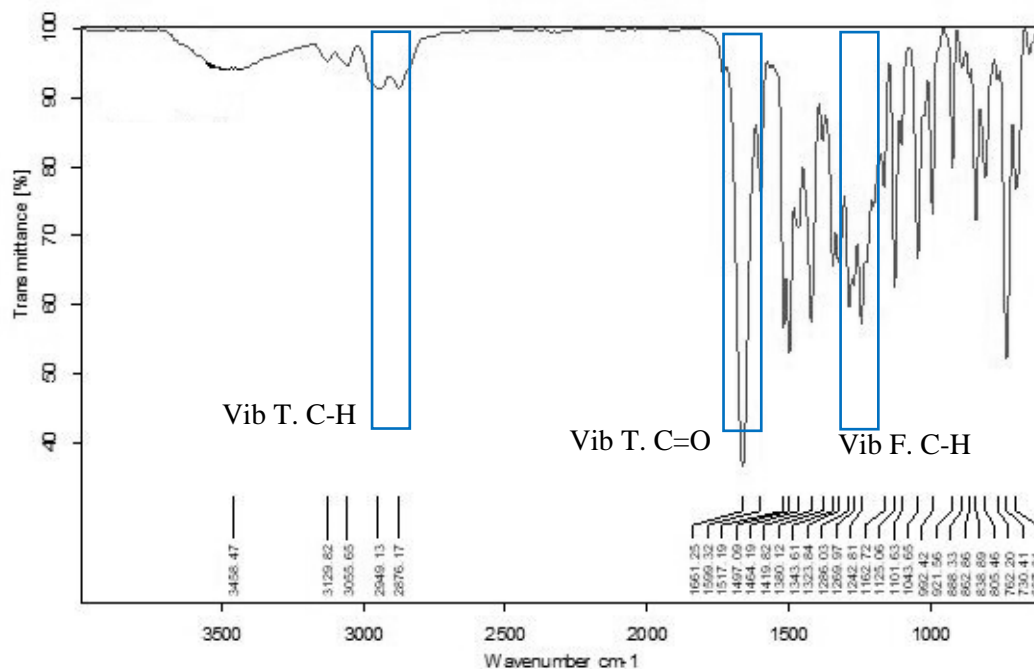
Esquema 17. Mecanismo propuesto en la síntesis de los híbridos moleculares híbridos tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **3a-1**.



La caracterización de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **3a-l**, se realizó empleando técnicas espectrométricas y espectroscópicas disponibles.

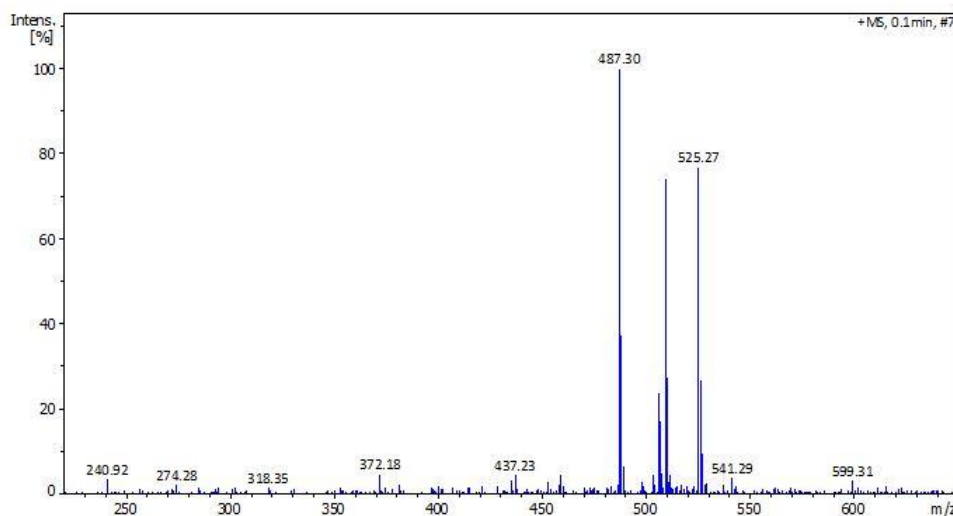
En la figura 14 se puede apreciar el espectro IR y en él se pueden apreciar las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en la estructura. Entre las señales encontradas se puede observar la banda correspondiente a la vibración de tensión y flexión del enlace C-H en 2876-2949 cm^{-1} y 1264 cm^{-1} respectivamente, propias de los aromáticos y alifáticos presente en la estructura, además también se pueden apreciar la señal correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O en 1672 cm^{-1} de los fragmentos de morfolina y pirrolidona.

Figura 14. Espectro IR del 4-(4-(4-((6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (**3d**).



Siguiendo con la caracterización y con el objetivo de comprobar la masa nominal del híbrido molecular, se utilizó la técnica de espectrometría de masas con ionización electrospray (ESI-MS) en modo positivo. En la figura 15, se muestra el espectro de masas *full scan* del compuesto híbrido tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol **3b**. En este espectro se pueden identificar dos señales claves para la identificación de dicho compuesto, la señal con relación $m/z = 487.2$ umas correspondiente al aducto formado por una unidad molecular con un protón $[M+H]^+$ y la señal $m/z = 509.2$ umas correspondiente al aducto formado por la unidad molecular y un átomo de sodio $[M+Na]^+$. Estas señales permiten confirmar que la masa de la unidad molecular determinada experimentalmente corresponde con el peso molecular esperado del híbrido molecular.

Figura 15. Espectro ESI-IT del compuesto 4-(4-(4-((6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (**3b**).

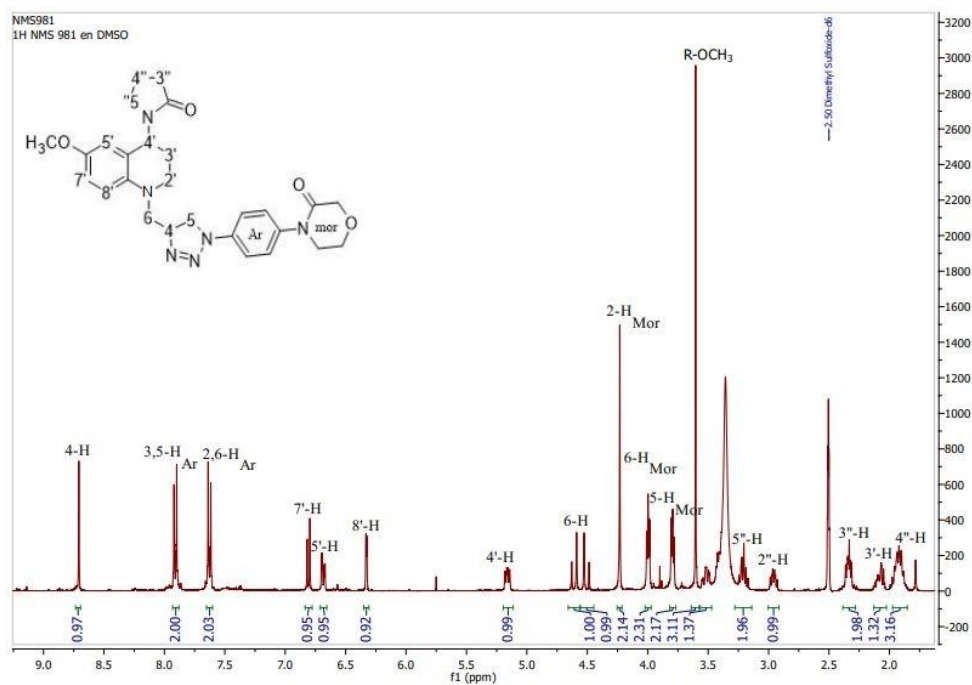


Finalmente, la confirmación estructural definitiva de los nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3a-1**, se realizó mediante el análisis de los ensayos de

espectroscopia de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN) y en algunos casos la correcta asignación de las señales de protones y átomos de carbono fue llevada a cabo con los experimentos bidimensionales de correlación mononuclear ^1H - ^1H -COSY y heteronuclear ^1H , ^{13}C -HSQC.

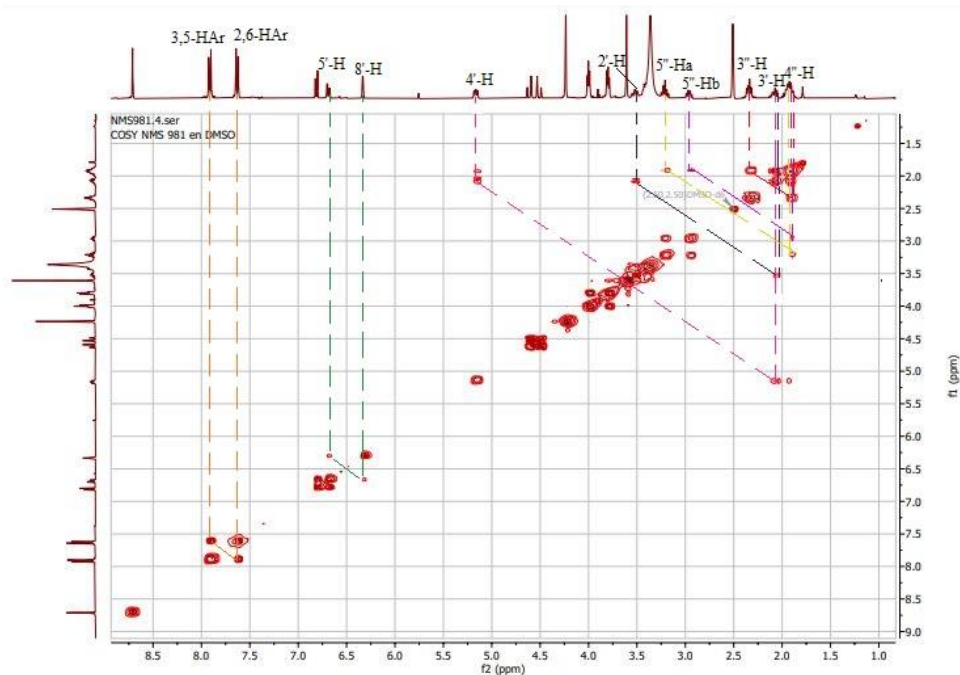
En la figura 16, se observa el espectro de ^1H -RMN del híbrido 4-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona **3c** y en él se observan las señales en campos bajos correspondiente al protón aromático del anillo del 1,2,3-triazol 4-H (8.72 ppm), seguido de los protones correspondientes al ciclo aromático sustituyente del triazol 2,6- H_{Ar} (7.63 ppm) y 3,5- H_{Ar} (7.91 ppm), en esta misma región de protones aromáticos se pueden ver las señales de los protones 5H (6.74 ppm), 7H (6.78 ppm) y 8H (6.30 ppm). Siguiendo con la descripción de las señales observadas en el espectro, en 5.16 ppm se encuentra la señal del protón 4'-H del núcleo de la tetrahydroquinolina y que se muestra como un doblete de dobletes. Pasando a campos altos del espectro se observan los protones correspondientes al fragmento de la morfolinona 2- H_{Mor} (4.23 ppm), 5- H_{Mor} (3.79 ppm), 6- H_{Mor} (4 ppm) y los protones correspondientes al ciclo de la pirrolidona 5''- H_a (3.19 ppm), 5''- H_b (2.95 ppm), 4''-H (1.92 ppm), 3''-H (2.35 ppm). Todas estas señales confirman la formación y el éxito de la síntesis de los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol.

Figura 16. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 4-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (**3c**).



El espectro bidimensional $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY que se observa en la figura 17, permitió confirmar algunas asignaciones realizadas en señales que no son tan claras en los experimentos de ^1H -RMN. En dicho espectro se pueden identificar de forma clara las correlaciones de los protones $5'$ -H y $8'$ -H, así como la correlación de $4'$ -H y $2'$ -H y su protón vecinal $3'$ -H del anillo de la tetrahydroquinolina. Igualmente se puede observar la correlación entre los protones $5''$ -Ha, $5'$ -Hb, $3''$ -H y $4''$ -H pertenecientes a la pirrolidona, y finalmente, la correlación entre los protones aromáticos $2,6$ -HAr y $3,5$ -HAr del grupo arilo unido al anillo 1,2,3-triazol.

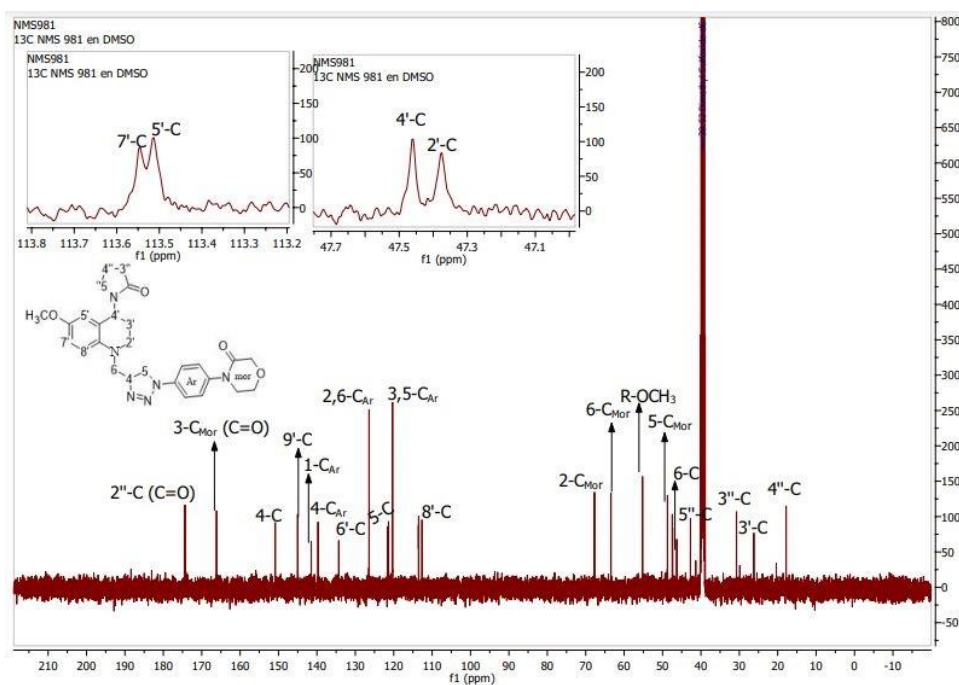
Figura 17. Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del compuesto 4-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (**3c**).



El análisis de los espectros de ^{13}C -RMN y DEPT-135 permitió asignar las señales vistas en los espectros a cada uno de los correspondientes carbonos en la molécula, en la figura 18 se observan el espectro de ^{13}C -RMN del híbrido tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol (**3c**) y en él se pueden ver las asignaciones de cada una de las señales a cada uno de los carbonos del híbrido molecular. En campos altos se identifican las señales 5''-C (42.84 ppm), 4''-C (17.77 ppm) y 3''-C (30.80 ppm) correspondientes al núcleo de la pirrolidona, en 26.13 ppm y 47.89 ppm se encuentran las señales de los carbonos 3'-C y 4'-C respectivamente, seguidamente podemos ver algunas señales importantes que corresponden al grupo de la morfolinona 2-C_{Mor} (67.61 ppm), 5-C_{Mor} (48.86 ppm) y 6-C_{Mor} (63.55 ppm). En campos bajos se identifican las señales 6'-C (134.09 ppm), 8'-C (112.71 ppm) y 9'-C (145.16 ppm) que hacen parte del núcleo aromático de la tetrahydroquinolina. En la misma región aromática del espectro se observan las señales del sustituyente aromático del triazol 1-C_{Ar} (141.47 ppm), 4-C_{Ar} (140.11 ppm), 2,6-C_{Ar}

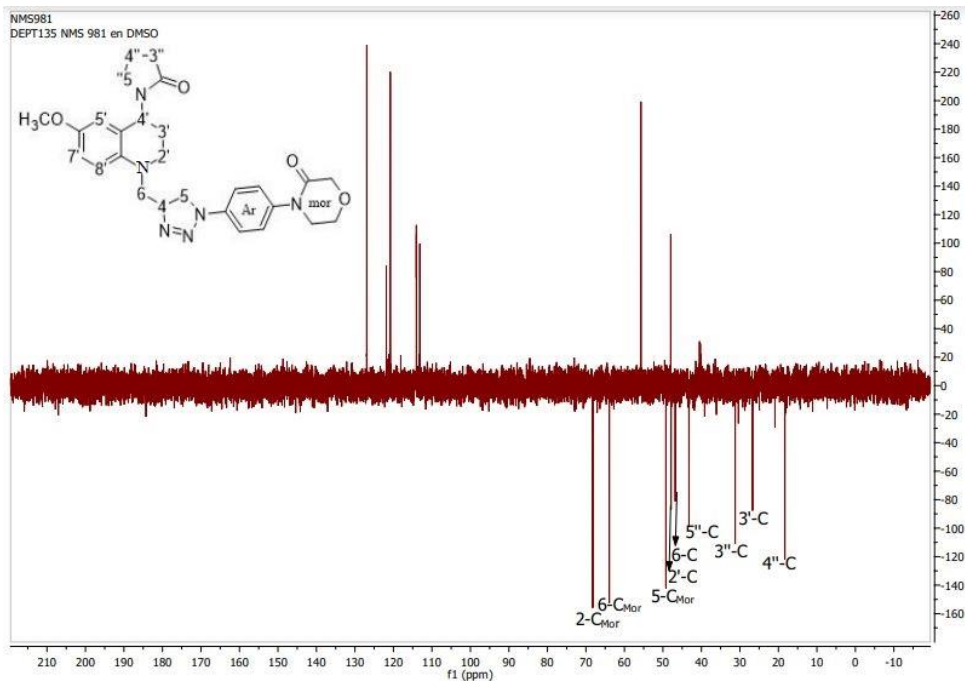
(126.71 ppm) y 3,5-C_{Ar} (120.39 ppm), junto con las señales correspondientes a los carbonos del núcleo triazólico 4-C y 5-C que aparecen en 150.80 ppm y 121.37 ppm respectivamente. Finalmente, a campos más bajos del espectro se observan las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos de la morfolinona 3-C_{Mor} (166.16 ppm) y pirrolidona 2''-C (174.22 ppm).

Figura 18. Espectro de ¹³C-RMN del híbrido molecular tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol(**3c**).



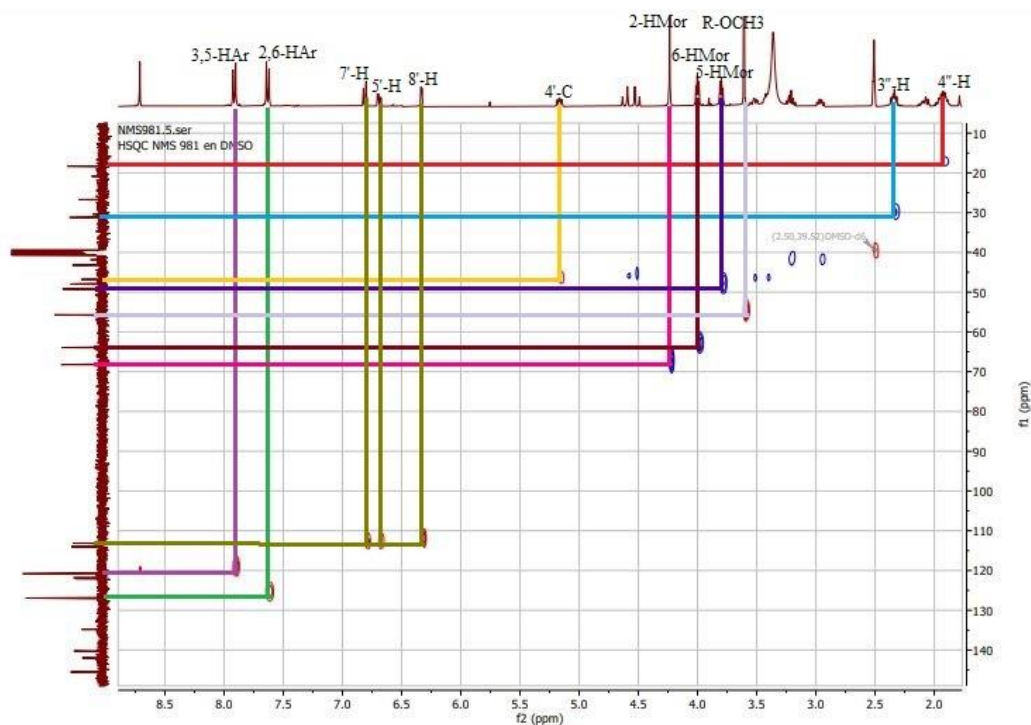
Con ayuda del espectro DEPT-135 (figura 19), se logra corroborar de forma clara la asignación de los carbonos 4'-C y CH₃-R ya que estos dos aparecen en fase positiva en el espectro y se pueden separar del resto de las señales de los carbonos metilénicos las cuales aparecen en fase negativa del espectro.

Figura 19. Espectro DEPT-135 del híbrido molecular tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol (**3c**).



El espectro bidimensional de ^1H - ^{13}C -HSQC como se observa en la figura 20 muestra la correlación asociada a los acoplamientos carbono-protón presentes en el híbrido molecular tetrahydroquinolina/(fenil-4-morfolinona)triazol (**3c**), el cual además permite corroborar algunas de las asignaciones realizadas en el espectro de ^{13}C y ^1H . Se identifican en el espectro el acople de los protones aromáticos 3,5- H_{Ar} y 2,6- H_{Ar} , los protones de la morfolinona 2 H_{Mor} , 6- H_{Mor} , 5 H_{Mor} y los protones 7'-H, 5'-H, 8'-H, R-OCH₃, 6-H, 3''-H y 4''-H con sus respectivos carbonos.

Figura 20. Espectro ^1H - ^{13}C -HSQC del compuesto 4-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)morfolin-3-ona (**3c**).



7. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS ENSAYOS BIOLÓGICOS REALIZADOS

Después de la síntesis y caracterización de los híbridos moleculares, se realizó la determinación de su actividad anticoagulante. Para medir dicha actividad se llevaron a cabo dos bioensayos, Tiempo de Protrombina de Alta Sensibilidad (PT-HS) y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT).

7.1. Bioensayo Tiempo de Protrombina de Alta Sensibilidad (PT-HS)

En este ensayo se determina el tiempo de formación de un coagulo en una muestra de plasma. En esta prueba se utiliza una fuente de tromboplastina y calcio que activa específicamente el factor VII de la cascada de coagulación, permitiendo obtener el efecto inhibitor de los compuestos analizados sobre la vía extrínseca de coagulación. Esta prueba tiene un tiempo de coagulación normal de aproximante entre 10.1- 13.7 segundos, es importante resaltar que a valores mayores en tiempos de coagulación mayor actividad anticoagulante mostrada.

Todos los ensayos se realizaron por triplicado y los tiempos promedio de coagulación obtenidos para cada uno de los híbridos a una concentración de 1 mM se detallan en la tabla 4, junto a la desviación estándar (DS).

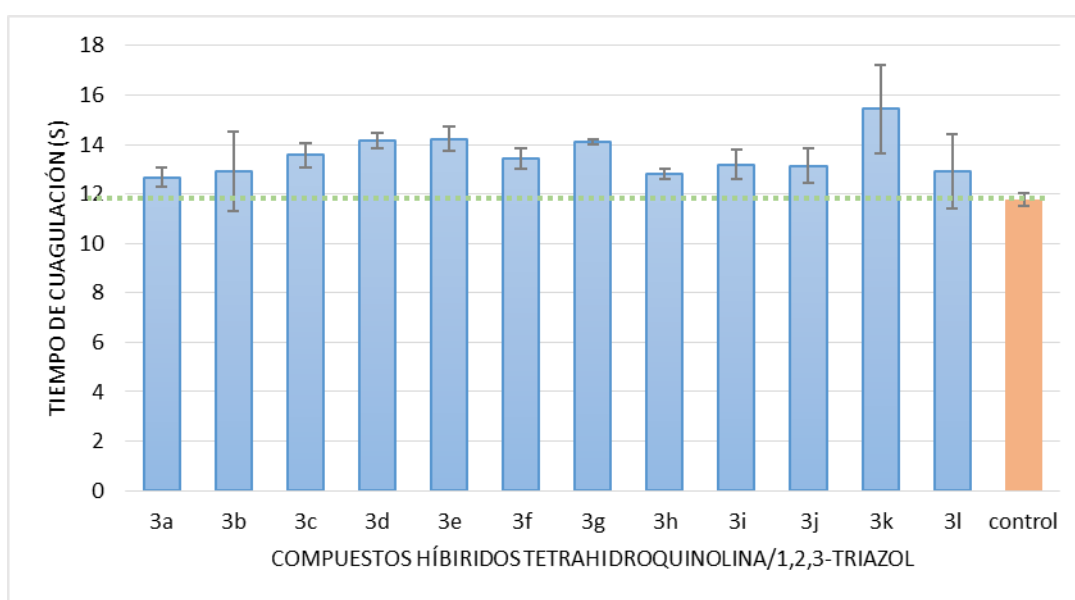
Tabla 4. Resultados prueba PT-HS para los compuestos híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3a-l**.

Compu	Tiempo (s)	DS	Compu	Tiempo(s)	DS
<u>3a</u>	12.67	0.4	<u>3g</u>	14.1	0.1
<u>3b</u>	12.90	1.6	<u>3h</u>	12.8	0.2
<u>3c</u>	13.57	0.5	<u>3i</u>	13.2	0.6
<u>3d</u>	14.17	0.3	<u>3j</u>	13.13	0.7
<u>3e</u>	14.23	0.5	<u>3k</u>	15.43	1.8
<u>3f</u>	13.43	0.4	<u>3l</u>	12.90	1.5

En la mayoría de los compuestos evaluados arrojaron tiempos de coagulación similares al tiempo normal aceptado para el plasma sanguíneo (10.1-13.7 s). Sin embargo, algunos

compuestos mostraron actividad anticoagulante moderada (entre 15 y 25% en comparación del blanco). En la figura 21 se muestra de forma gráfica los tiempos de coagulación obtenidos para cada híbrido 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol.

Figura 21. Gráfica resultados tiempos de coagulación de prueba PT-HS los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol **3a-l**.



Como puede observarse el híbrido **3k** fue el híbrido con el mejor resultado en los tiempos de coagulación para esta prueba (15.43 s), seguido de los compuestos **3d**, **3e** y **3g** con tiempos de coagulación de 14.17, 14.23 y 14.1 s, respectivamente. Estos resultados nos permiten ver que la actividad anticoagulante de los híbridos si bien es moderada (entre 15-25% en comparación con el blanco), esta se ve favorecida cuando se tiene como sustituyente de la tetrahidroquinolina el átomo de Bromo y en el fragmento 1,2,3-triazol el grupo acetamida. Lo anterior, permite aminorar que la actividad en la ruta extrínseca de la cascada de coagulación del híbrido **3k** se

debe presuntamente a un mecanismo diferente al del fármaco rivaroxabán, el cual contiene el grupo farmacofórico fenil-4-morfolinona e inhibe el factor Xa.

7.2. Bioensayo Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT)

Continuando con la de terminación de la actividad anticoagulante, en este ensayo nuevamente se determina el tiempo en formación de un coagulo en una muestra de plasma. Si embargo en esta prueba se utiliza una suspensión de cefalina que contiene como activador de superficie el ácido elágico, el cual permite una medición simple y fiable del mecanismo intrínseco de la cascada de coagulación. Con esta prueba entonces se determinó la actividad anticoagulante de los híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahidroquinolina/1,2,3-triazol sobre la vía intrínseca. El tiempo normal para la formación del coagulo en este ensayo es de aproximante 30.8- 41.7 segundos, y al igual que la prueba anterior a valores mayores en los tiempos de coagulación, mayor actividad anticoagulante.

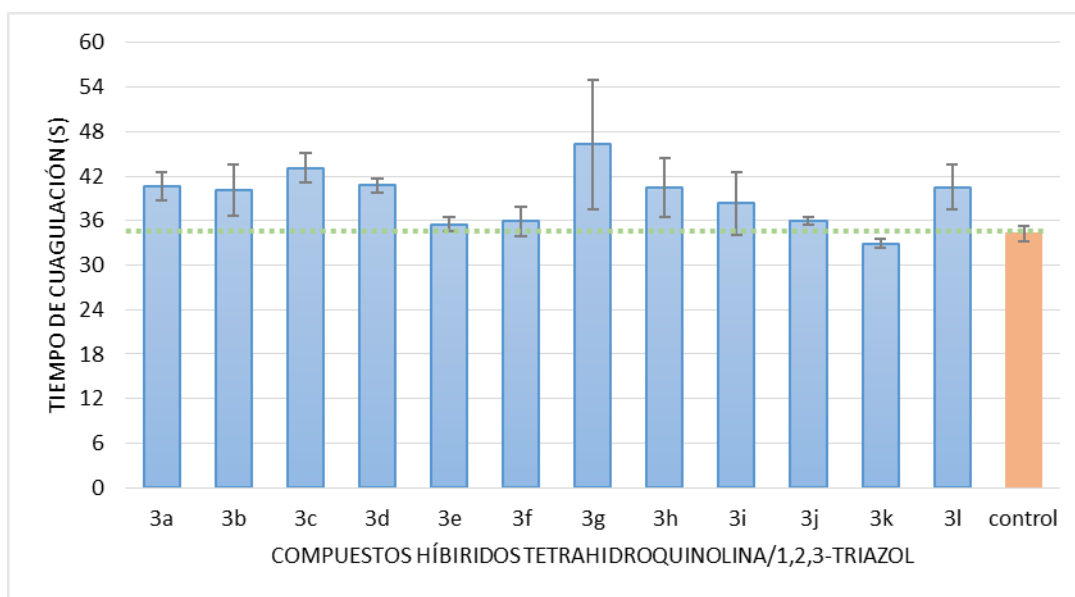
Todos los ensayos se realizaron por triplicado y los tiempos promedio de coagulación obtenidos para cada uno de los híbridos a una concentración de 1 mM se detallan en la tabla 5, junto con la desviación estándar (DS).

Tabla 5. Resultados prueba APTT para los compuestos híbridos tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3a-l**.

Compu	Tiempo (s)	DS	Compu	Tiempo(s)	DS
<u>3a</u>	40.56	1.9	<u>3g</u>	46.26	8.8.
<u>3b</u>	40.13	3.4	<u>3h</u>	40.47	4
<u>3c</u>	43.13	2	<u>3i</u>	38.30	4.2
<u>3d</u>	40.73	1	<u>3j</u>	35.97	0.5
<u>3e</u>	35.53	1	<u>3k</u>	32.87	0.6
<u>3f</u>	35.90	2	<u>3l</u>	40.50	3

Los resultados obtenidos en esta prueba APTT resultaron ser igual o más moderados que los reportados para la prueba PT-HS. En este ensayo se puede ver los tiempos de coagulación de la mayoría de los compuestos evaluados arrojaron tiempos de coagulación similares al tiempo normal aceptado para el plasma sanguíneo en esta prueba (30.8-41.7 s). Sin embargo, vale la pena resaltar los compuestos híbridos **3c** (43.13 s) y **3g** (46,26 s), los cuales mostraron un incremento en el tiempo de coagulación normal para el plasma sanguíneo del 23% y 32% en comparación del blanco, respectivamente. En la figura 22, se plasma de forma gráfica los tiempos de coagulación obtenidos para cada híbrido 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol.

Figura 22. Gráfica resultados de los tiempos de coagulación prueba APTT híbridos moleculares 1,2,3,4-tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3a-l**.



Estos resultados nos permiten afirmar que la actividad anticoagulante asociada a los híbridos más activos, a pesar de que es moderada (entre 23-32% en comparación con el blanco), esta no se ve claramente favorecida cuando se comparan los grupos sustituyentes tanto en el anillo de la tetrahydroquinolina, como del fragmento 1,2,3-triazol. Dicha inespecificidad de los efectos en los grupos sustituyentes permite aseverar que la actividad en la ruta intrínseca de la cascada de coagulación de los híbridos **3c** y **3g** se debe, al igual de para el caso de la ruta extrínseca, a mecanismos diferentes al del fármaco que contiene el grupo farmacofórico fenil-4-morfolinona.

Finalmente, si se hace una comparación en los tiempos de (PT-HS y APTT), se puede afirmar que los mejores resultados en tiempos de coagulación se obtuvieron para la prueba (PT-HS), debido a que más compuestos sobrepasaban tanto el control, como el rango normal permitido. Por tanto, los híbridos sintetizados podrían ser un punto de partida para identificar compuestos que inhiban la ruta extrínseca de la cascada de coagulación.

8. CONCLUSIONES

Empleando la reacción de Povarov catiónica inicialmente se realizó la síntesis de las *N*-propargil tetrahydroquinolinas **2a-f**, catalizadas por un ácido y una *N*-propargil anilina **1a-f** previamente sintetizada, con el fin de obtener un híbrido molecular entre la tetrahydroquinolina y un núcleo heterocíclico 1,2,3-triazol por medio de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar.

Los híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol **3a-l** se obtuvieron con rendimientos moderados, de forma económica y a través de una metodología de pocos pasos. Se realizaron los bioensayos de Tiempo de Protrombina (PT-HS) para evaluar la vía extrínseca y Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (APTT) para evaluar la vía intrínseca, donde ambos coinciden en la vía común los cuales indicaron actividad anticoagulante. Sin embargo, para PT-HS el híbrido **3k** fue el híbrido con el mejor resultado en los tiempos de coagulación para esta prueba (15.43 s), seguido de los compuestos **3d**, **3e** y **3g** con tiempos de coagulación de 14.17, 14.23 y 14.1 s, respectivamente. Estos resultados nos permiten ver que la actividad anticoagulante de los híbridos si bien es moderada (entre 15-25% en comparación con el blanco), esta se ve favorecida cuando se tiene como sustituyente de la tetrahydroquinolina el átomo de Bromo y en el fragmento 1,2,3-triazol el grupo acetamida. Por otro lado para el bioensayo APTT los compuestos híbridos **3c** (43.13 s) y **3g** (46,26 s), mostraron un incremento en el tiempo de coagulación normal para el plasma sanguíneo del 23% y 32% respectivamente en comparación del blanco.

Realizando una comparación en los tiempos de (PT-HS y APTT), se puede afirmar que los mejores resultados en tiempos de coagulación se obtuvieron para la prueba (PT-HS), debido a que más compuestos sobrepasaban tanto el control, como el rango normal permitido

Referencias Bibliográficas

1. Francisco Zea, A. D. Coagulación de la sangre. *Revista de la Facultad de Medicina*.
2. Melo, J. O., Donnici, C. L., Augusti, R., Ferreira, V. F., de Souza, M. C. B., Ferreira, M. L. G., & Cunha, A. C. (2006). Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova*, 29, 569-579.
3. Perzborn, E., Kubitz, D., & Misselwitz, F. (2007). Rivaroxaban. *Hämostaseologie*, 27(04), 282-289.
4. Deeks, E. D. (2012). Apixaban. *Drugs*, 72(9), 1271-1291.
5. Merchán, D & Kouznetsov, V. (2012). Nuevas librerías de tetrahydroquinolinas funcionalizadas como agentes antivirales y antitumorales. *Actualidades Biológicas*, 34 (96), 127-128. Obtenido el 5 de octubre de 2021 de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0304-35842012000100018&lng=en&tlng=es.
6. Jacquemond, I., Benoit, F., Valentin A., Stanislas, E., Mallié, M & Fourasté, I. Antiplasmodial and cytotoxic activity of galipinine and other tetrahydroquinolines from *Galipea officinalis*. *Planta Med.* 2002 Jan;68(1):68-9. doi: 10.1055/s-2002-19869. PMID: 11842332.
7. Dorey, G., Lockhart, B., Lestage, P., & Casara, P. (2000). New quinolinic derivatives as centrally active antioxidants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10(9), 935-939.

8. Monga, V., Nayyar, A., Vaitilingam, B., Palde, P. B., Jhamb, S. S., Kaur, S., ... & Jain, R. (2004). Ring-substituted quinolines. Part 2: Synthesis and antimycobacterial activities of ring-substituted quinolinecarbohydrazide and ring-substituted quinolinecarboxamide analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12(24), 6465-6472.
9. De andrógenos, p. i. apoptosis por tetrahydroquinolinas sustituidas en la línea de cáncer de próstata independiente de andrógenos pc-3.
10. Baba, A., Kawamura, N., Makino, H., Ohta, Y., Taketomi, S., & Sohda, T. (1996). Studies on disease-modifying antirheumatic drugs: synthesis of novel quinoline and quinazoline derivatives and their anti-inflammatory effect. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39(26), 5176-5182.
11. Fournet, A., Barrios, A. A., Muñoz, V., Hocquemiller, R., Cavé, A., & Bruneton, J. (1993). 2-substituted quinoline alkaloids as potential antileishmanial drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37(4), 859-863.
12. Jacquemond-Collet, I., Hannedouche, S., Fabre, N., Fourasté, I., & Moulis, C. (1999). Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry*, 51(8), 1167-1169.
13. Houghton, P. J., Woldemariam, T. Z., Watanabe, Y., & Yates, M. (1999). Activity against *Mycobacterium tuberculosis* of alkaloid constituents of Angostura bark, *Galipea officinalis*. *Planta Medica*, 65(03), 250-254.
14. Morimoto, Y. (1998). Conformational behavior on 2,2,3-trisubstituted 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline alkaloids, virantmycin, benzastatins, and their congeners, evaluated by semi-empirical molecular orbital calculations. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35(2), 279-284.

15. Quan, M. L., Wong, P. C., Wang, C., Woerner, F., Smallheer, J. M., Barbera, F. A., ... & Wexler, R. R. (2014). Tetrahydroquinoline derivatives as potent and selective factor XIa inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, *57*(3), 955-969.
16. Varma, P. P., Srinivasa, A., & Mahadevan, K. M. (2011). Efficient $\text{InCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ -catalyzed one-pot stereoselective synthesis of *cis*-2-methyl-4-amido-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives. *Synthetic Communications*, *41*(15), 2186-2194.
17. 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.
18. Rodríguez, Y. A., Gutiérrez, M., Ramírez, D., Alzate-Morales, J., Bernal, C. C., Güiza, F. M., & Romero Bohórquez, A. R. (2016). Novel *N*-allyl/propargyl tetrahydroquinolines: Synthesis via Three-component Cationic Imino Diels–Alder Reaction, Binding Prediction, and Evaluation as Cholinesterase Inhibitors. *Chemical Biology & Drug Design*, *88*(4), 498-510.
19. Wang, W. B., Lu, S. M., Yang, P. Y., Han, X. W., & Zhou, Y. G. (2003). Highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of heteroaromatic compounds, quinolines. *Journal of the American Chemical Society*, *125*(35), 10536-10537.
20. Chen, M., Lu, S., Yuan, G., Yang, S., & Du, X. (2000). Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic β -enamino ester derivatives with 1,2,3-triazole. *Heterocyclic Communications*, *6*(5), 421-426.
21. Hafez, H. N., Abbas, H. A. S., & El-Gazzar, A. R. (2008). Synthesis and evaluation of analgesic, anti-inflammatory and ulcerogenic activities of some triazolo-and 2-pyrazolyl-pyrido [2,3-*d*]-pyrimidines. *Acta Pharmaceutica*, *58*(4), 359-378.

22. Guan, L. P., Jin, Q. H., Tian, G. R., Chai, K. Y., & Quan, Z. S. (2007). Synthesis of some quinoline-2(1*H*)-one and 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoline derivatives as potent anticonvulsants. *Journal Pharm Pharm Sci*, 10(3), 254-62.
23. Passannanti, A., Diana, P., Barraja, P., Mingoia, F., Lauria, A., & Cirrincione, G. (1998). Pyrrolo [2,3-*d*][1,2,3] triazoles as potential antineoplastic agents. *Heterocycles*, 6(48), 1229-1235.
24. Bonandi, E., Christodoulou, M. S., Fumagalli, G., Perdicchia, D., Rastelli, G., & Passarella, D. (2017). The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today*, 22(10), 1572-1581.
25. Aher, N. G., Pore, V. S., Mishra, N. N., Kumar, A., Shukla, P. K., Sharma, A., & Bhat, M. K. (2009). Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(3), 759-763.
26. Gill, C., Jadhav, G., Shaikh, M., Kale, R., Ghawalkar, A., Nagargoje, D., & Shiradkar, M. (2008). Clubbed [1,2,3] triazoles by fluorine benzimidazole: a novel approach to H37Rv inhibitors as a potential treatment for tuberculosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(23), 6244-6247.
27. Duan, Y. C., Ma, Y. C., Zhang, E., Shi, X. J., Wang, M. M., Ye, X. W., & Liu, H. M. (2013). Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-dithiocarbamate hybrids as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62, 11-19.
28. Santana-Romo, F., Lagos, C. F., Duarte, Y., Castillo, F., Moglie, Y., Maestro, M. A., ... & Zacconi, F. C. (2020). Innovative Three-Step Microwave-Promoted Synthesis of *N*-Propargyltetrahydroquinoline and 1,2,3-Triazole Derivatives as a Potential Factor Xa

(FXa) Inhibitors: Drug Design, Synthesis, and Biological Evaluation. *Molecules*, 25(3), 491.

29. Breugst, M., & Reissig, H. U. (2020). The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(30), 12293-12307.

30. Díaz, D. D., Finn, M. G., Sharpless, K. B., Fokin, V. V., & Hawker, C. J. (2008). Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos: I: Principales aspectos sintéticos. In *Anales de la Real Sociedad Española de Química* (No. 3, pp. 173-180). Real Sociedad Española de Química.

31. Quan, X. J., Ren, Z. H., Wang, Y. Y., & Guan, Z. H. (2014). *p*-Toluenesulfonic acid mediated 1,3-dipolar cycloaddition of nitroolefins with NaN₃ for synthesis of 4-aryl-NH-1,2,3-triazoles. *Organic Letters*, 16(21), 5728-5731.

32. Boominathan, M., Pugazhenthiran, N., Nagaraj, M., Muthusubramanian, S., Murugesan, S., & Bhuvanesh, N. (2013). Nanoporous titania-supported gold nanoparticle-catalyzed green synthesis of 1,2,3-triazoles in aqueous medium. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 1(11), 1405-1411.

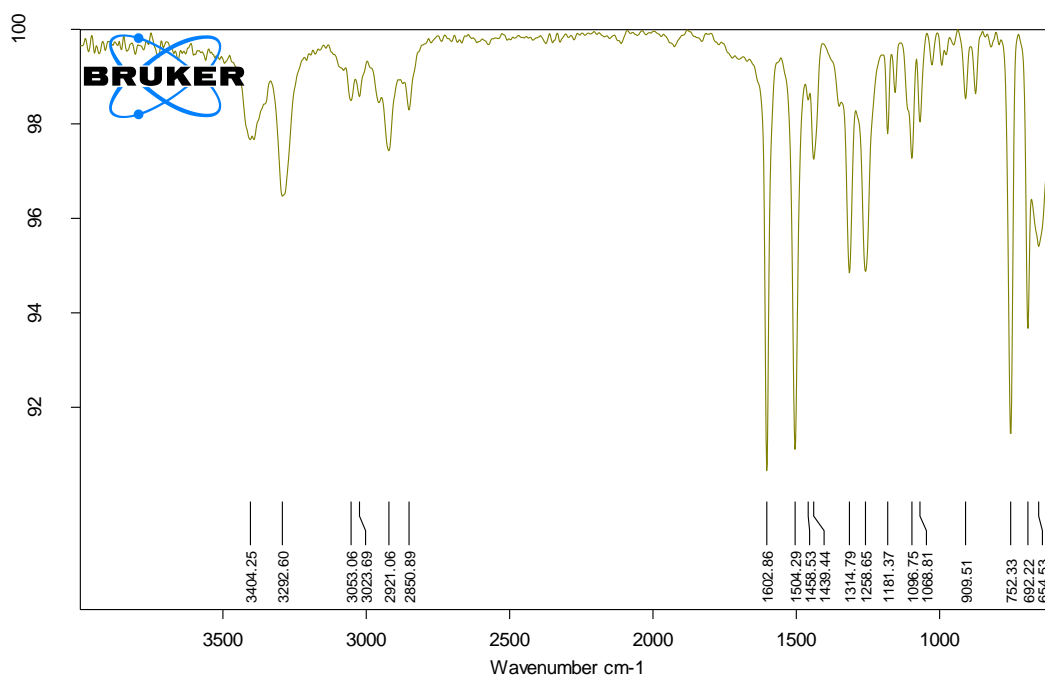
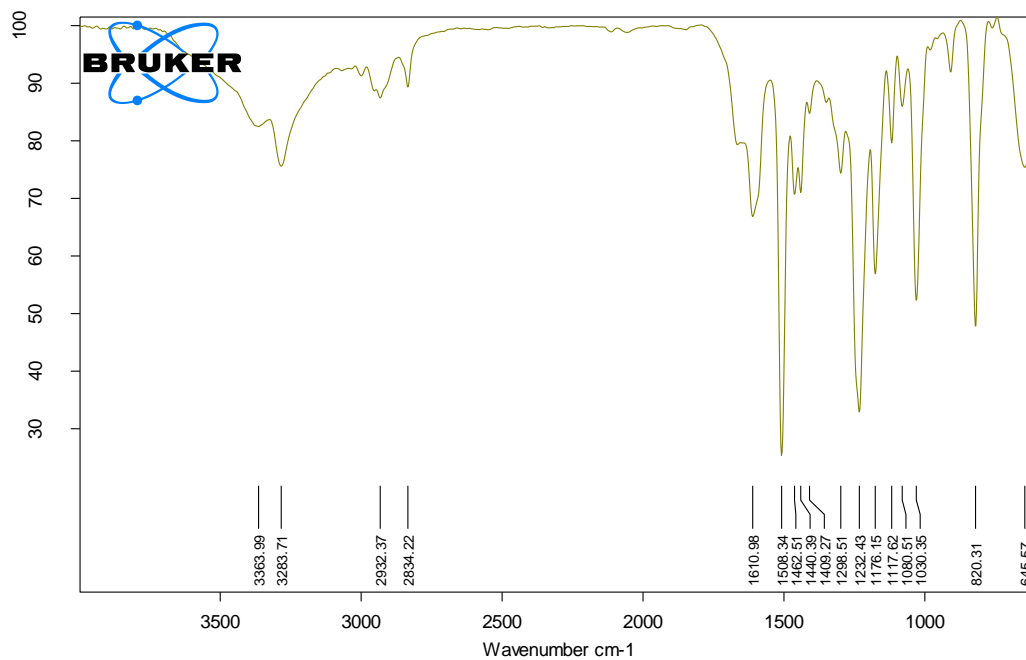
33. Donikela, S., Mainkar, P. S., Nayani, K., & Chandrasekhar, S. (2019). Metal Free Domino β -Azidation/[3+2] Cycloaddition Reaction for the Synthesis of 1,2,3-Triazole-Fused Dihydrobenzoxazinones. *The Journal of Organic Chemistry*, 84(16), 10546-10553.

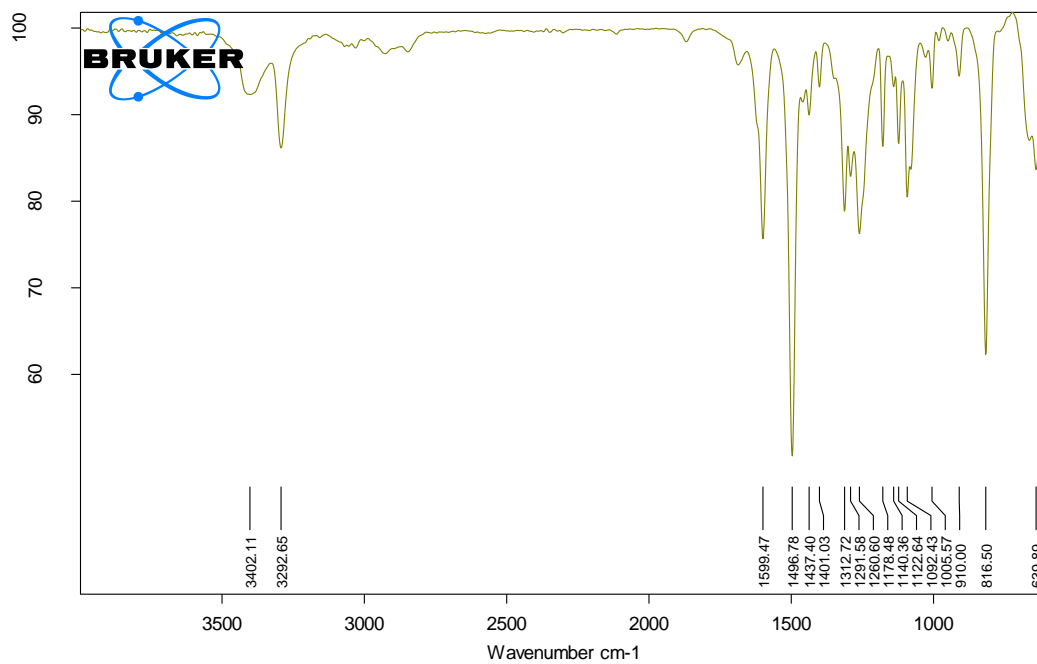
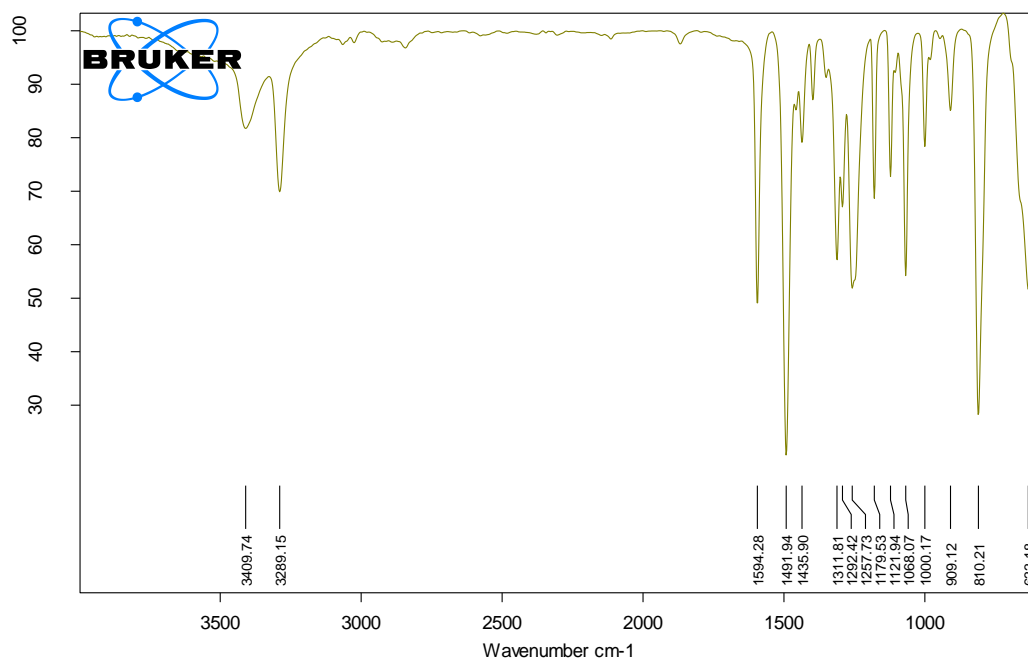
34. Kategaonkar, A. H., Shinde, P. V., Kategaonkar, A. H., Pasale, S. K., Shingate, B. B., & Shingare, M. S. (2010). Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl) methyl) quinoline derivatives via click chemistry approach. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(7), 3142-3146.

35. Dalmau, A. (2013). Fisiología de la hemostasia. *Monografía. Anestesiología y Reanimación. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Disponible en: [www. scartd.org/arxius/hemostasia_05. pdf](http://www.scartd.org/arxius/hemostasia_05.pdf).*
36. Herrero, E. F. (Ed.). (2019). *Manual de Utilización de Hemostáticos y Sellantes en Cirugía Experimental*. Editorial Dykinson, SL.
37. Gómez Baute, R., Guerra Alfonso, T., Dita Salabert, L., Fernández Águila, J., & Cabrera Zamora, M. (2011). Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. *Medisur*, 9(2), 146-155.
38. Guerrero, B., & López, M. (2015). Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Investigación Clínica*, 56(4), 432-454.
39. Castro, J. C. U. (2016). Tromboembolismo pulmonar. *Revista Medica De Costa Rica Y Centroamerica*, 73(620), 701-706.
40. Zhou, C., & Wang, Y. (2012). Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 19(2), 239-280.
41. Marín, F. A. Síntesis y caracterización estructural de nuevos híbridos tetrahydroquinolina/isoxazol polisustituidos vía reacción imino diels-alder catiónica y cicloadición 1,3-dipola, Trabajo de grado. Tesis, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, 2014.
42. Arenas, M. G. Síntesis, caracterización estructural y evaluación de la actividad citotóxica de nuevos híbridos moleculares tetrahydroquinolina/1,2,3-triazol, Trabajo de grado. Tesis, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

ANEXOS

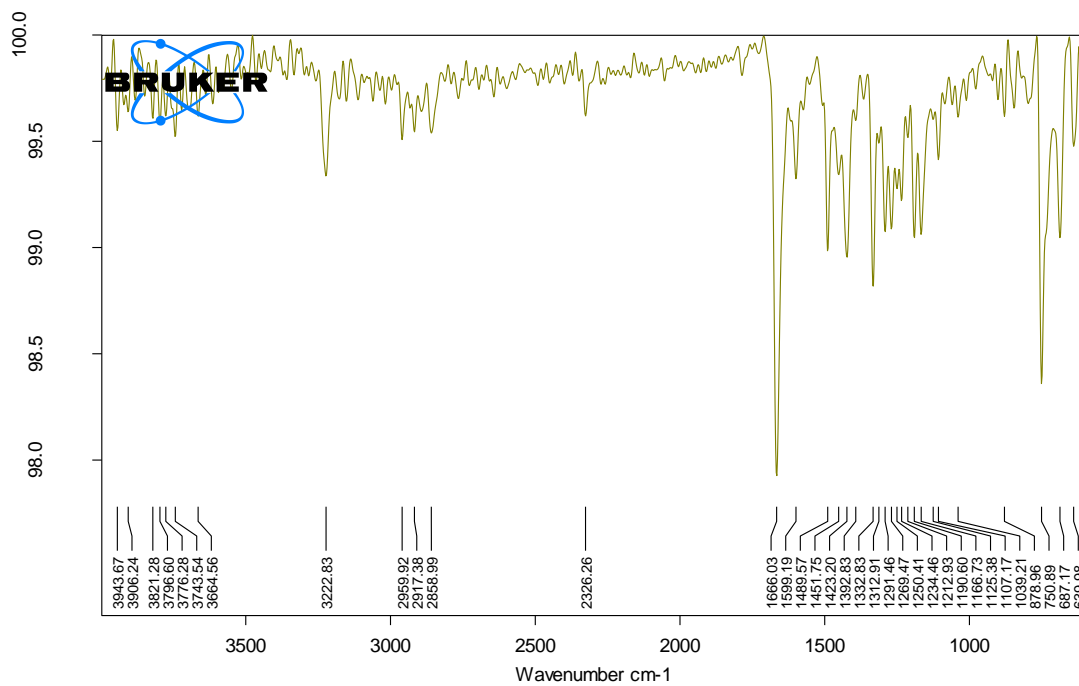
(ESPECTROS DE IR, ESI MS, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN,
DEPT 135, ^1H - ^1H -COSY, HSQC)

ANEXO 1. Espectro IR de la *N*-propargilanilina (1a).**ANEXO 2. Espectro IR de la *N*-propargil-4-metoxianilina (1c).**

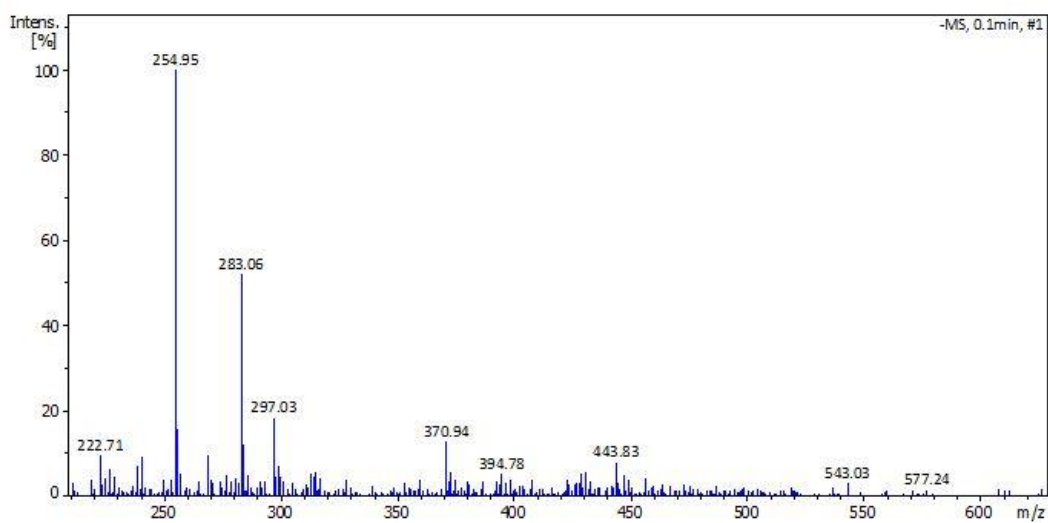
ANEXO 3. Espectro IR de la *N*- propargil-4-cloroanilina (1d).**ANEXO 4. Espectro IR de la *N*- propargil-4-bromoanilina (1e).**

ANEXO 5. Espectro IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2a**).**

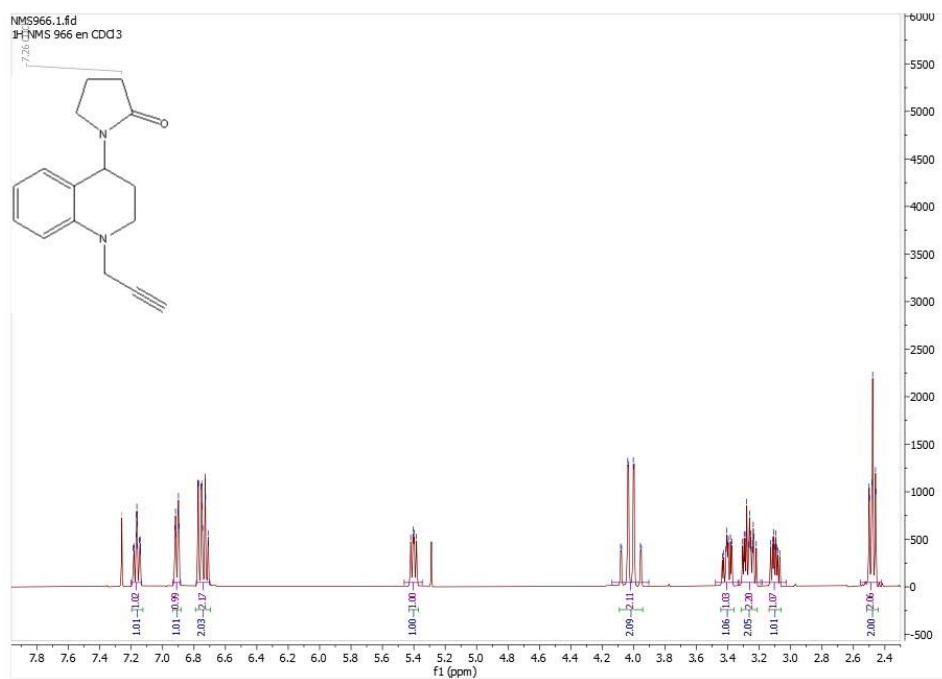
5.1. Espectro IR



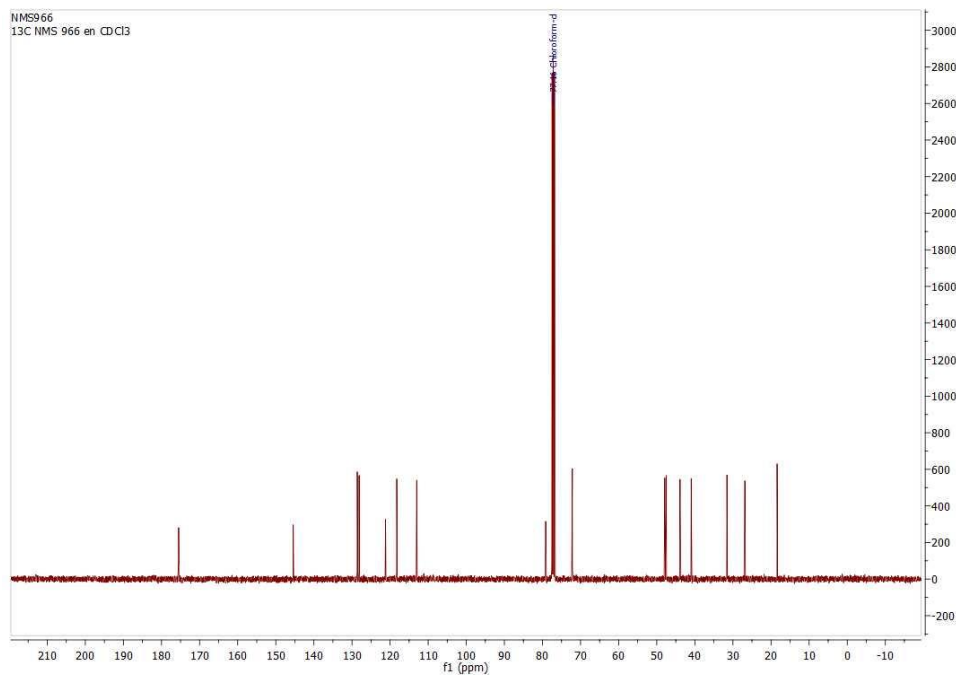
5.2. Espectro ESI-MS



5.3. Espectro ^1H -RMN

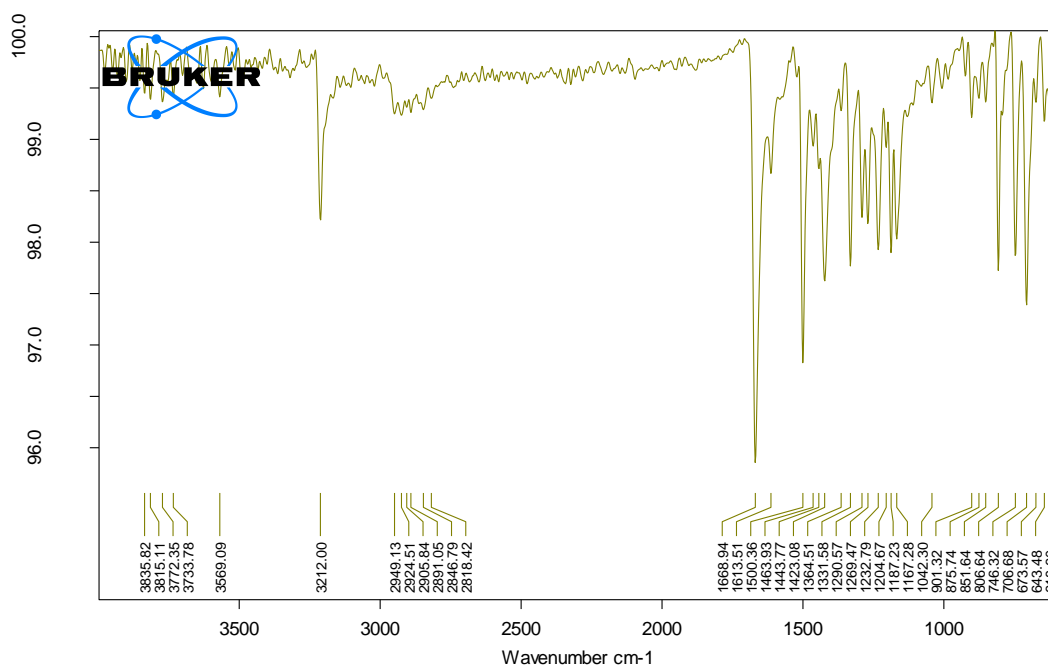


5.4. Espectro ^{13}C -RMN

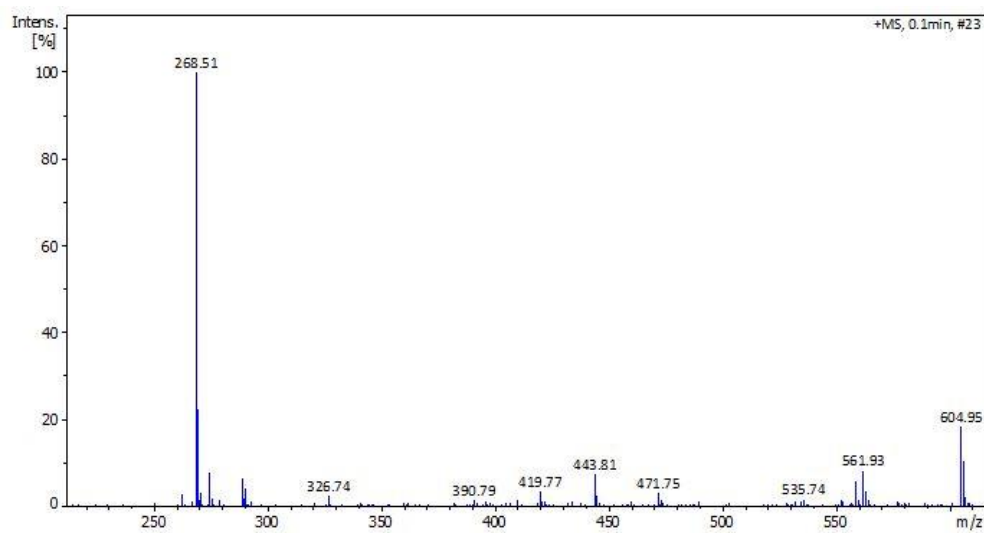


ANEXO 6. Espectro IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la *N*-propargil-6-metil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2b**).**

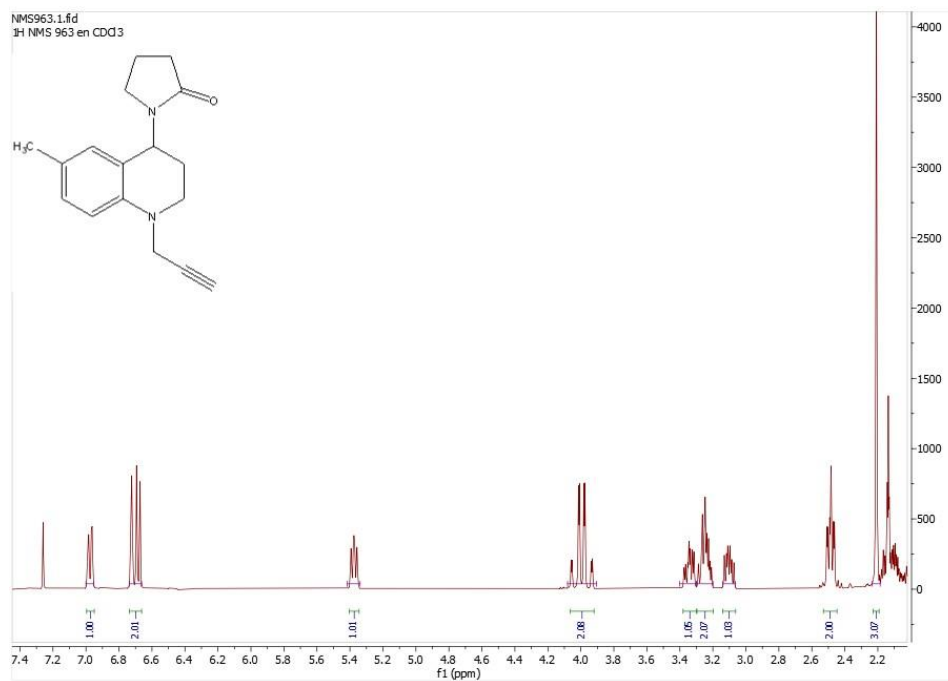
6.1. Espectro IR



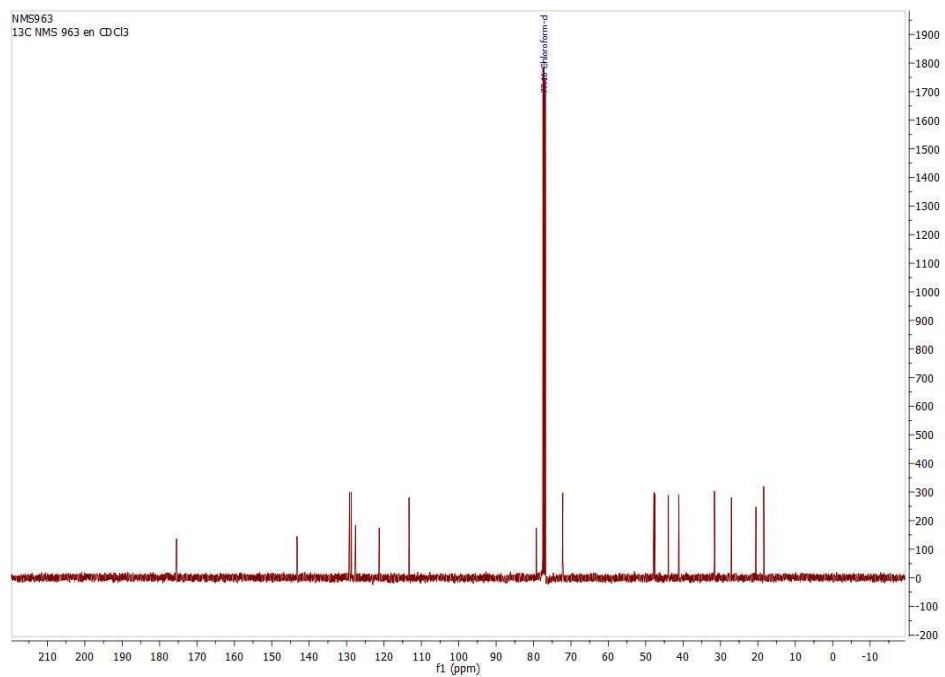
6.2. Espectro ESI-MS



6.3. Espectro ^1H -RMN

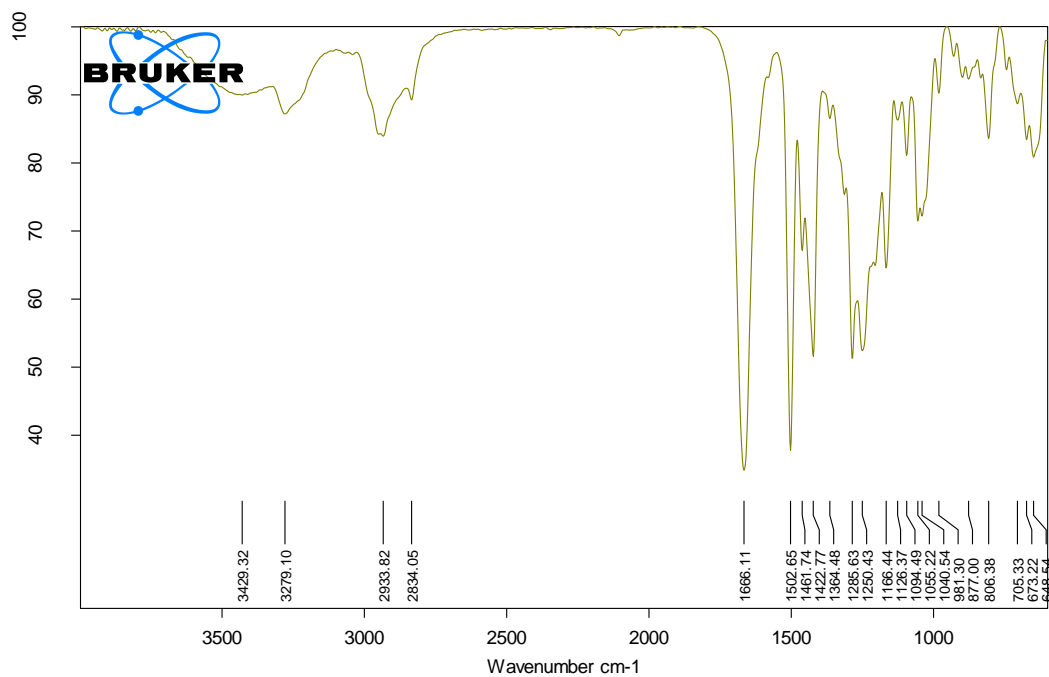


6.4. Espectro ^{13}C -RMN

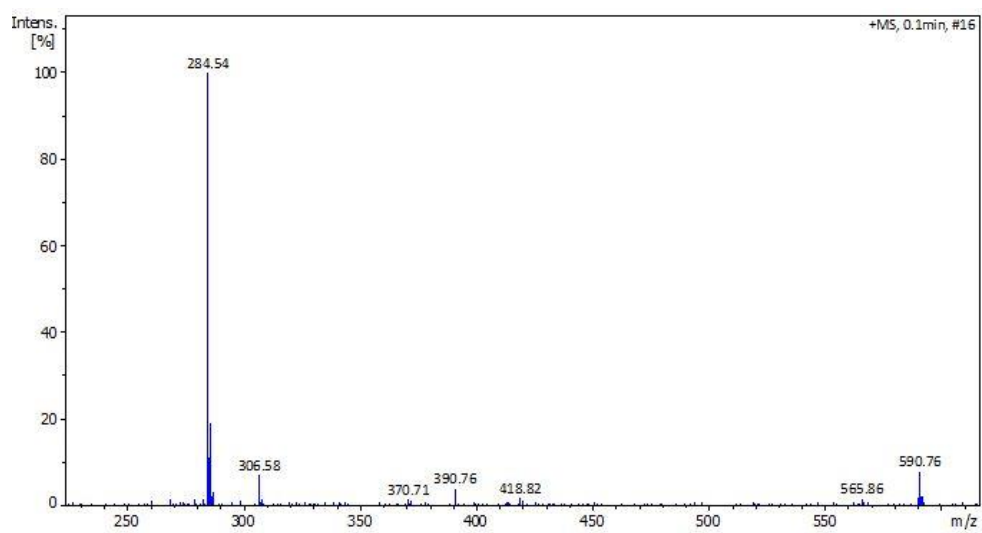


ANEXO 7. Espectro IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la *N*-propargil-6-metoxi -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2c**).

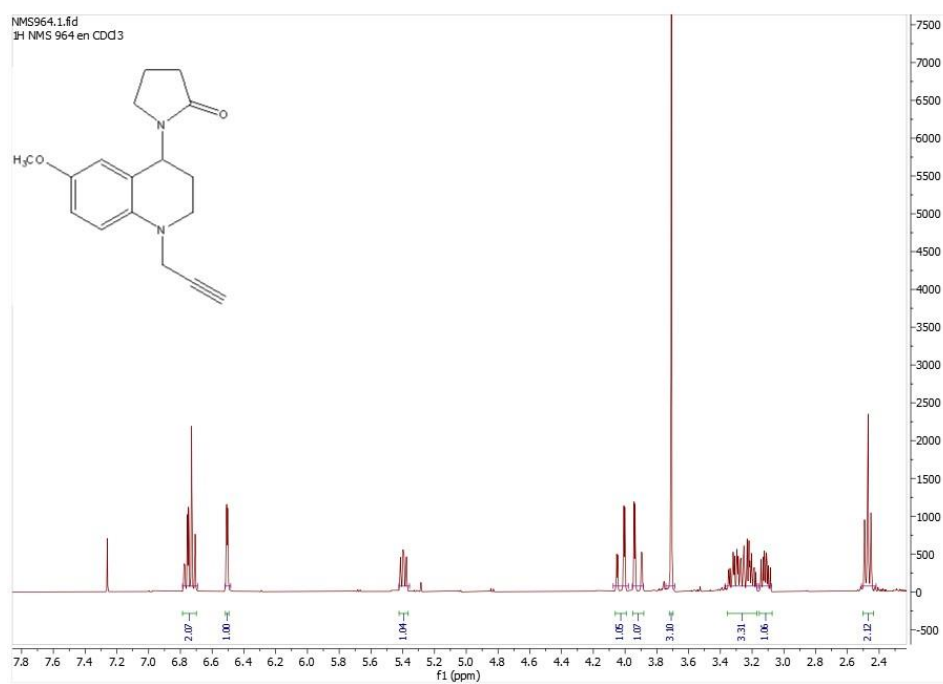
7.1. Espectro IR



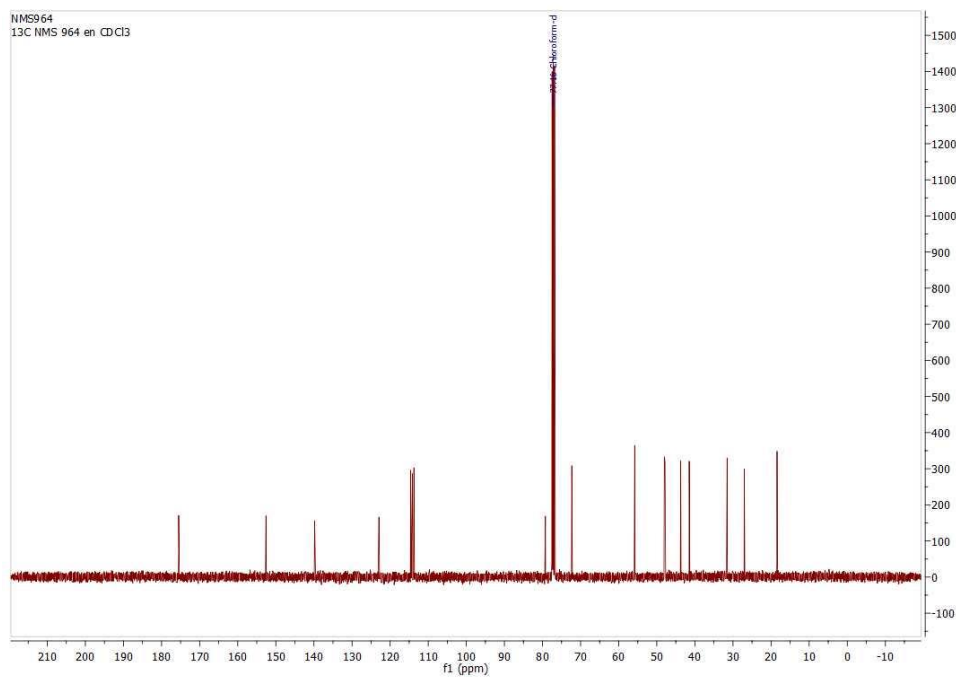
7.2. Espectro ESI-MS



7.3. Espectro ^1H -RMN

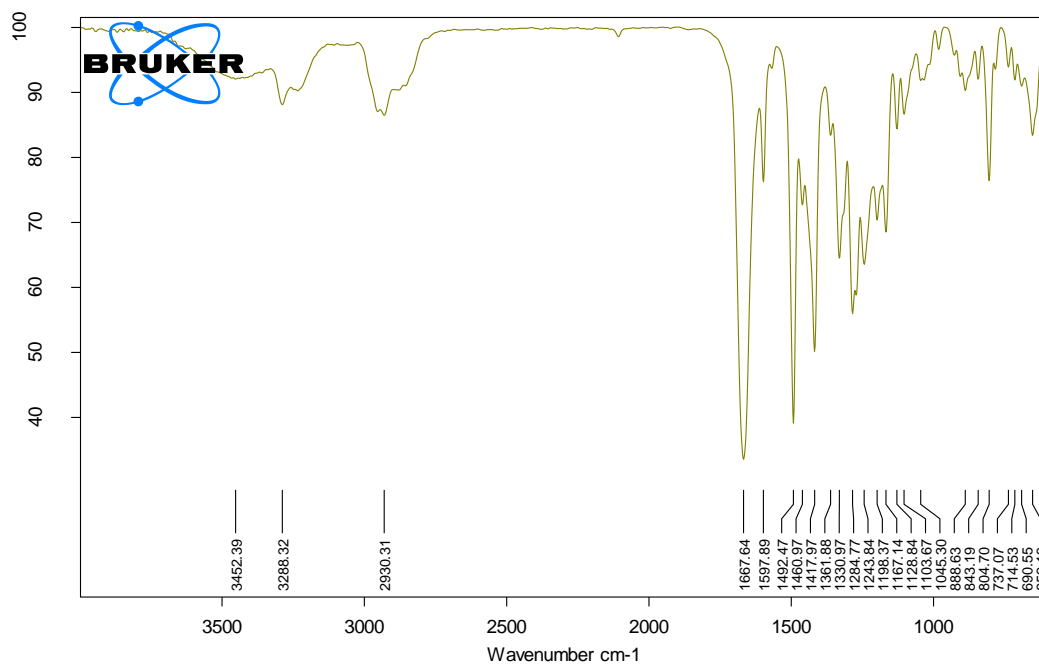


7.4. Espectro ^{13}C -RMN

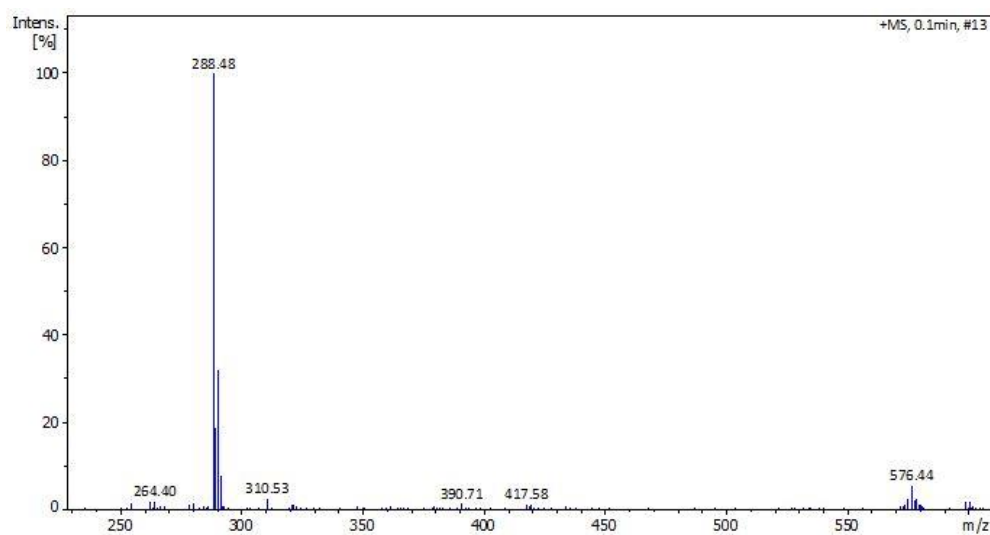


ANEXO 8. Espectro IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la *N*-propargil-6-cloro -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2d**).**

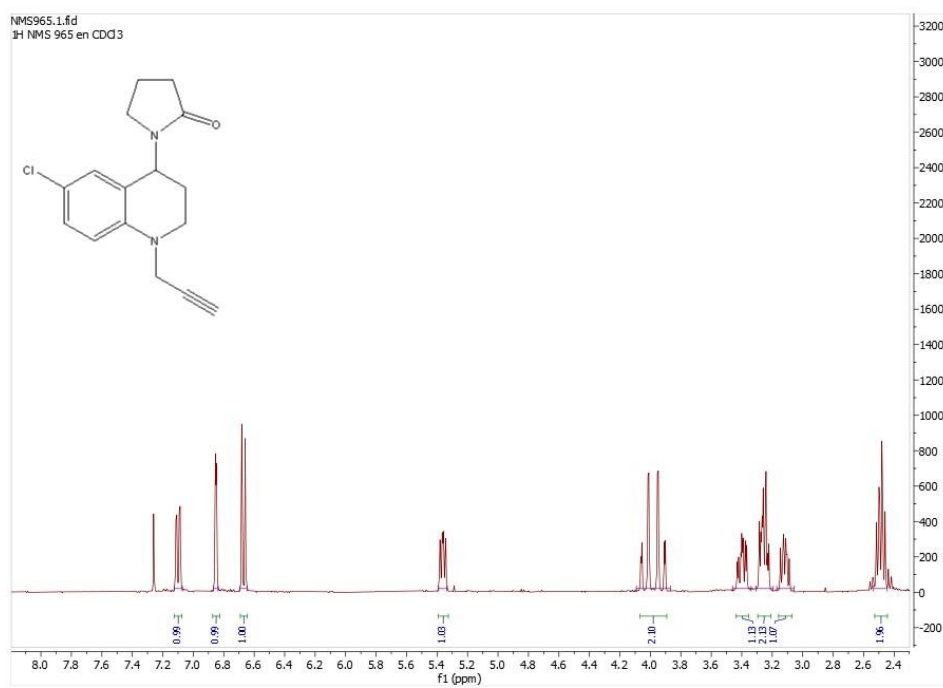
8.1. Espectro IR



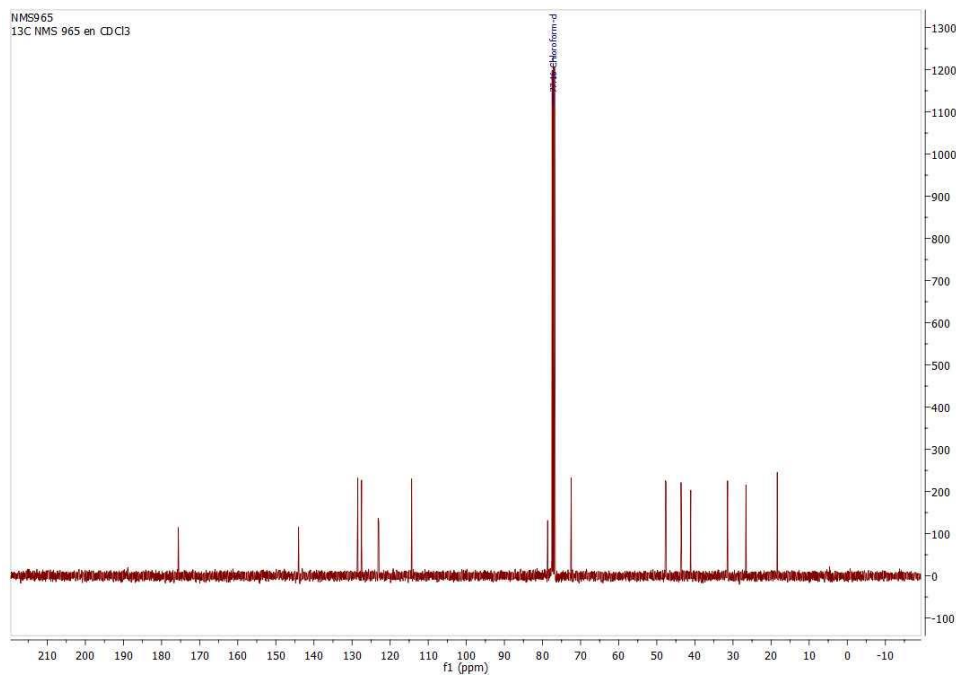
8.2. Espectro ESI-MS



8.3. Espectro ^1H -RMN

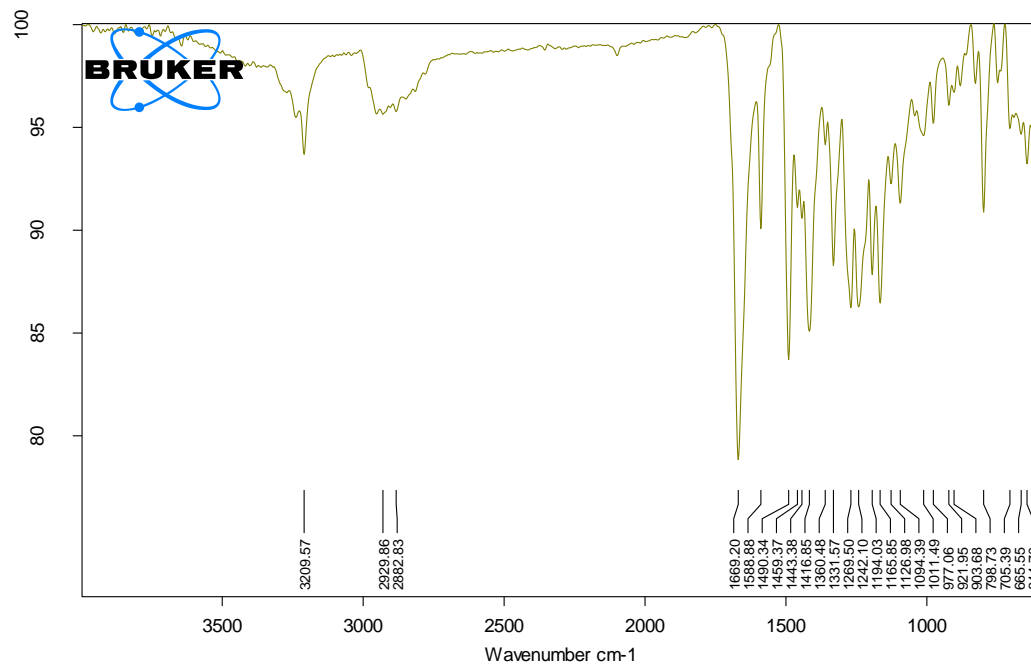


8.4. Espectro ^{13}C -RMN

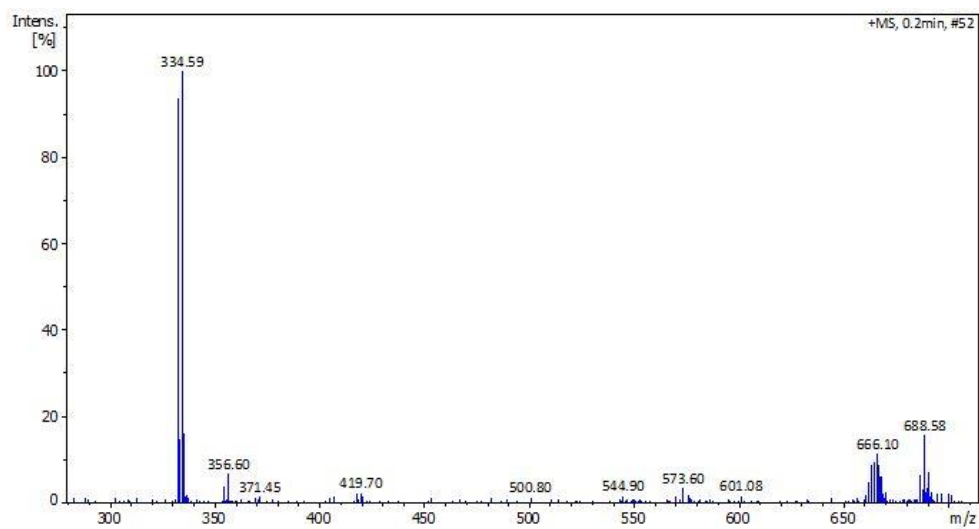


ANEXO 9. Espectro IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la *N*-propargil-6-bromo -4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2e**).

9.1. Espectro IR

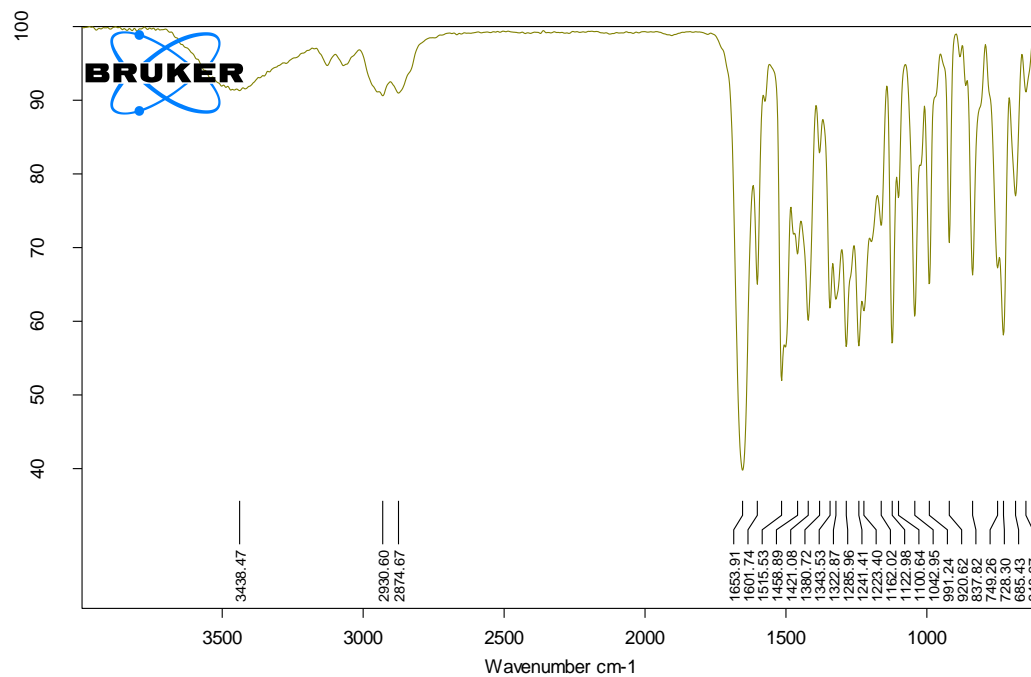


9.2. Espectro ESI-MS

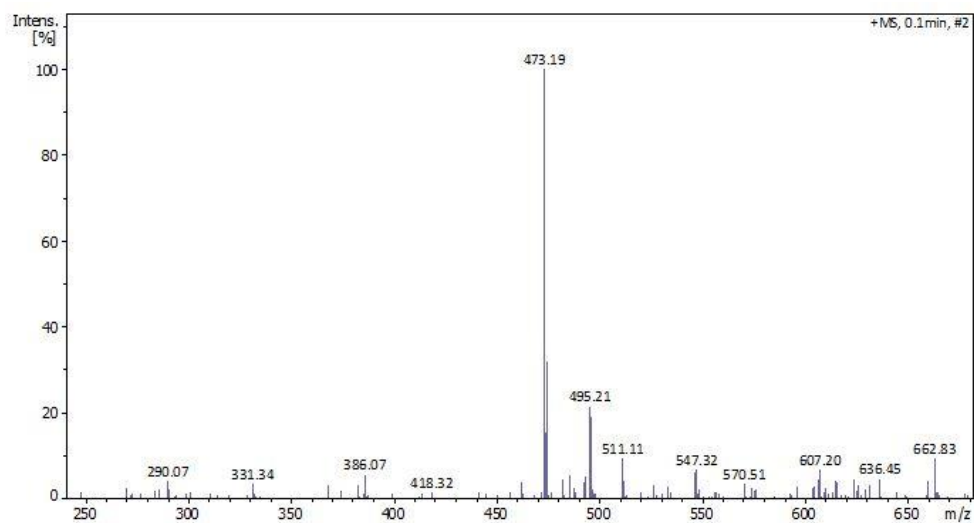


ANEXO 10. Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la 4-(4-(4-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil) morfolin-3-ona (3a**).**

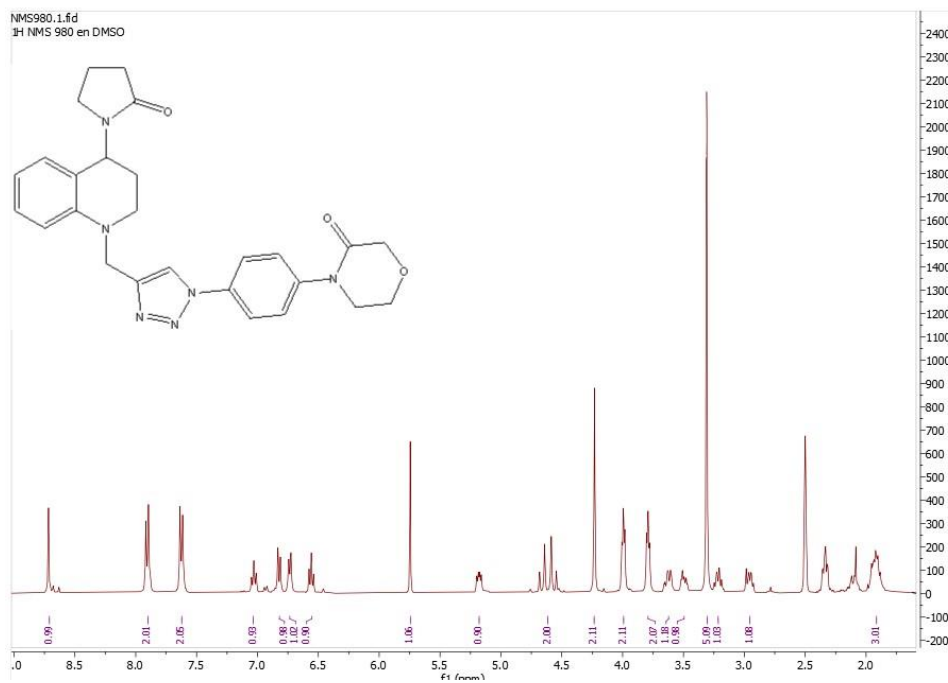
10.1 Espectro IR



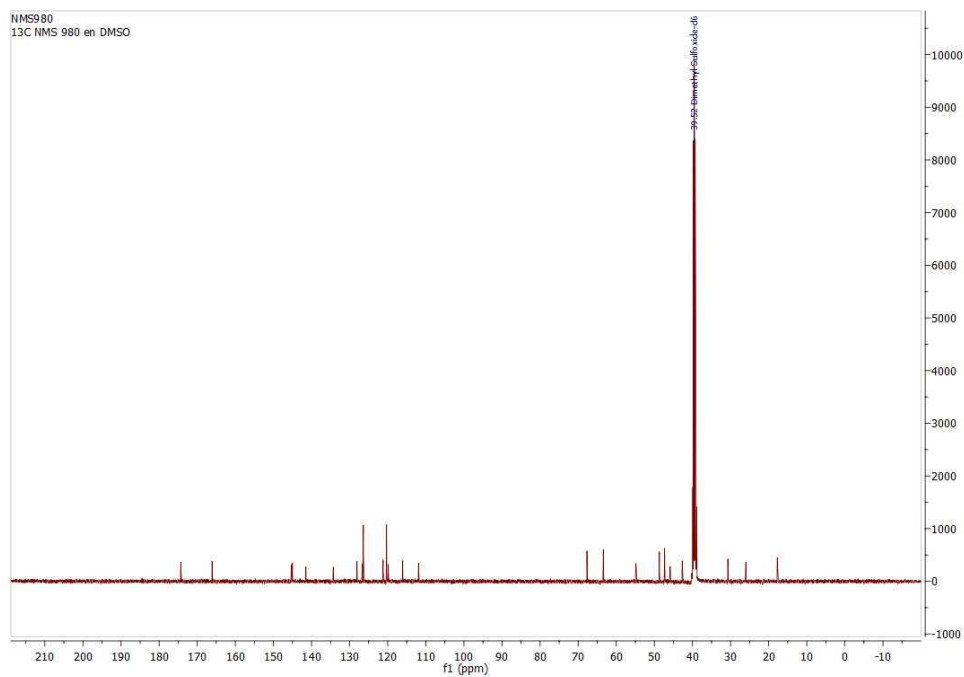
10.2. Espectro ESI-MS



10.3. Espectro ^1H -RMN

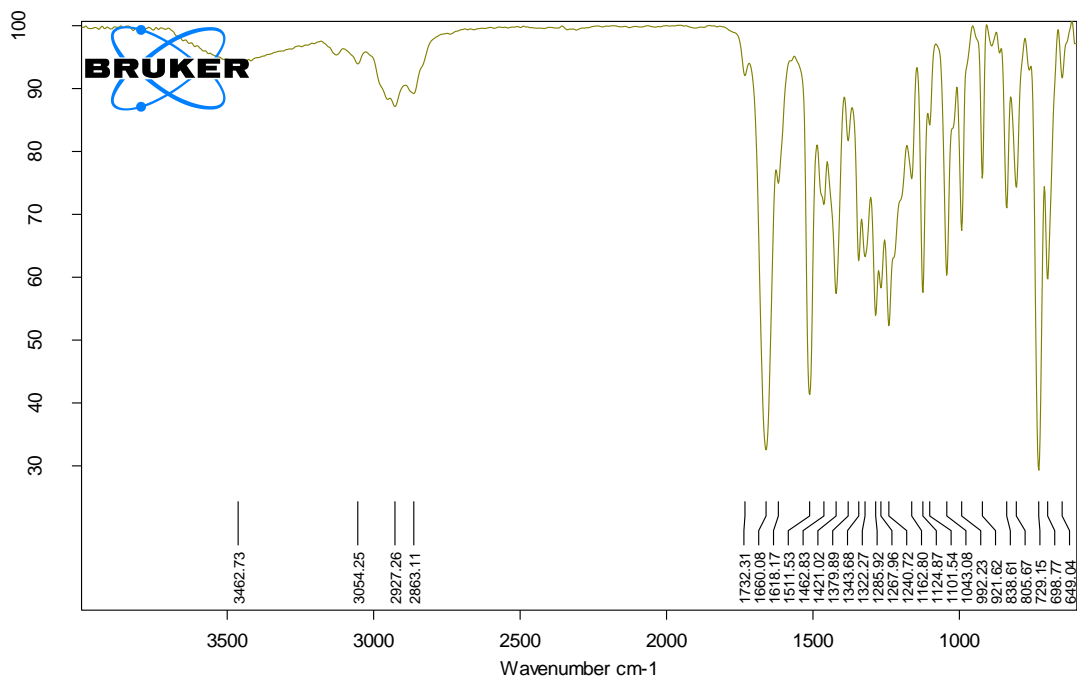


10.4. Espectro ^{13}C -RMN

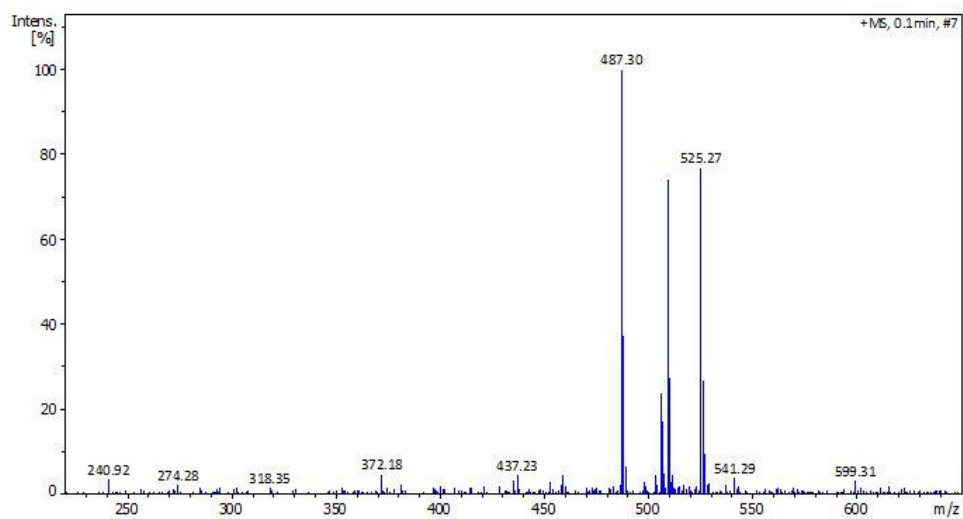


ANEXO 11. Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la 4-(4-(4-((6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) fenil) morfolin-3-ona (3b**).**

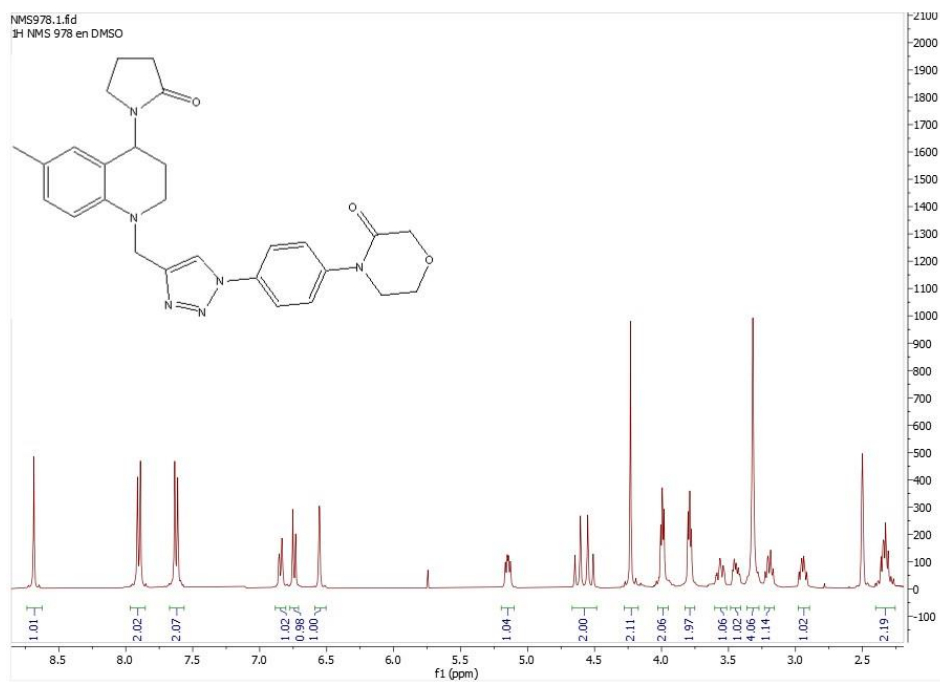
11.1. Espectro IR



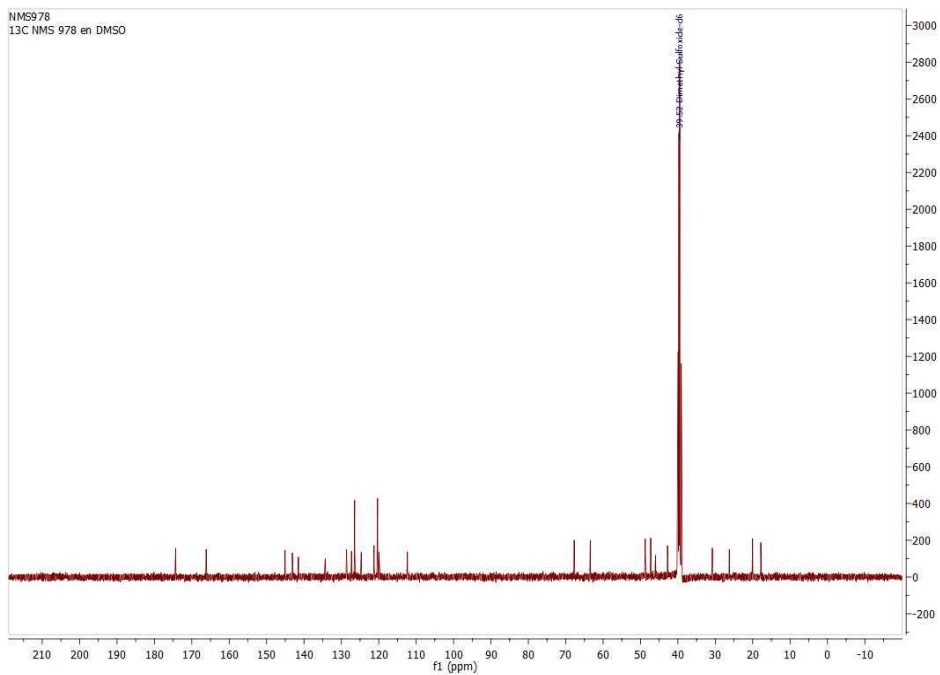
11.2. Espectro ESI-MS



11.3. Espectro ^1H -RMN

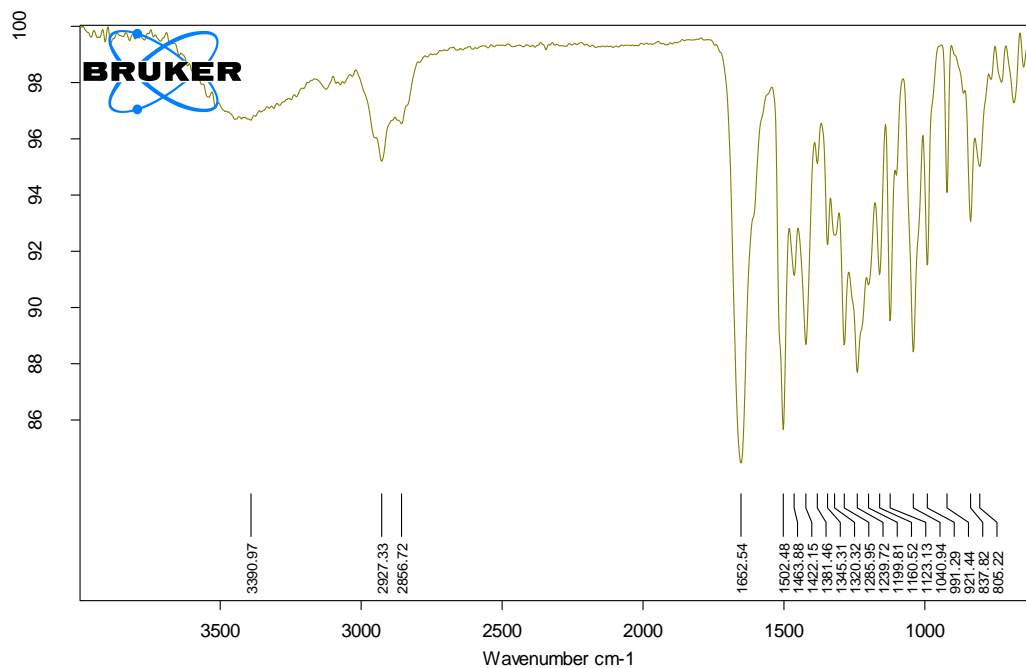


11.4. Espectro ^{13}C -RMN

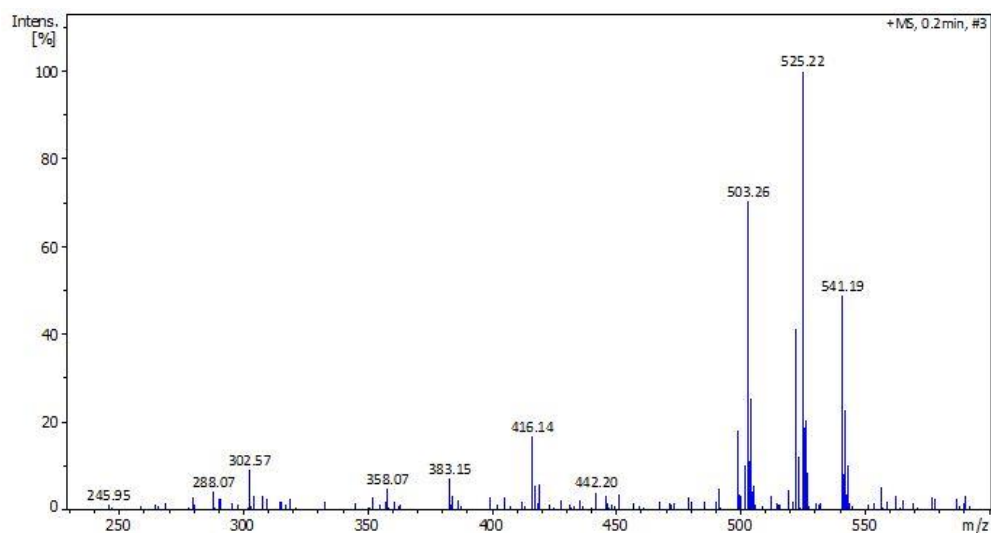


ANEXO 12. Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la 4-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil) morfolin-3-ona (3c).

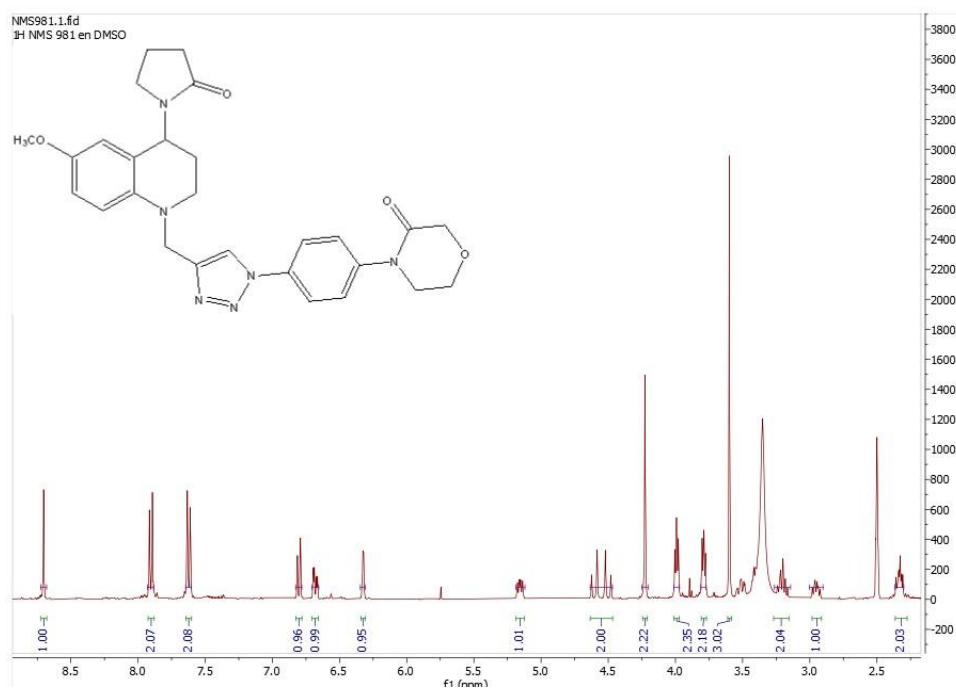
12.1. Espectro IR



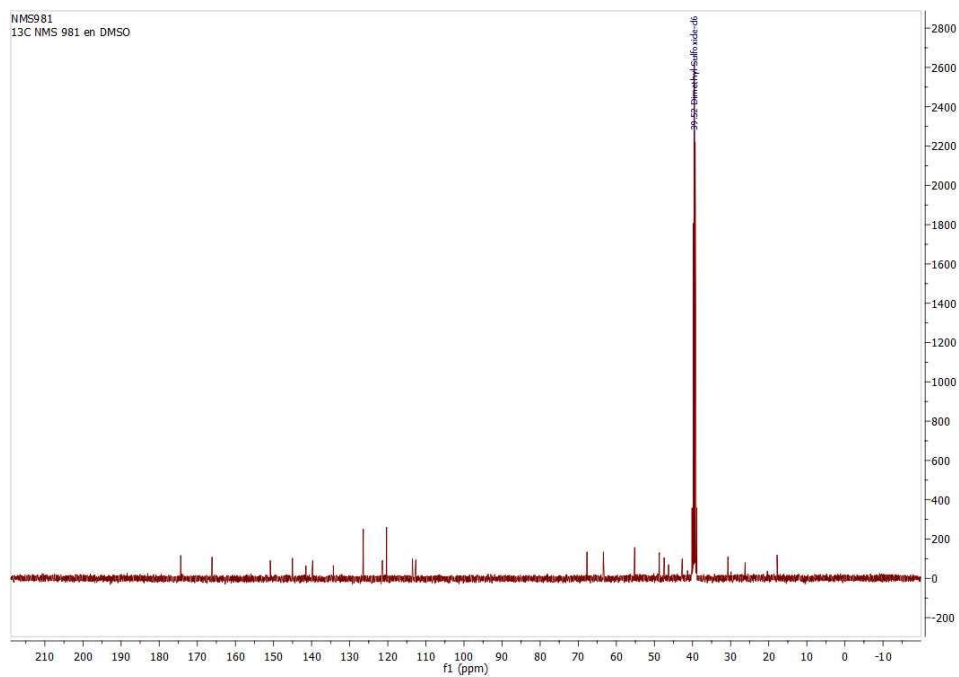
12.2. Espectro ESI-MS



12.3. Espectro ^1H -RMN

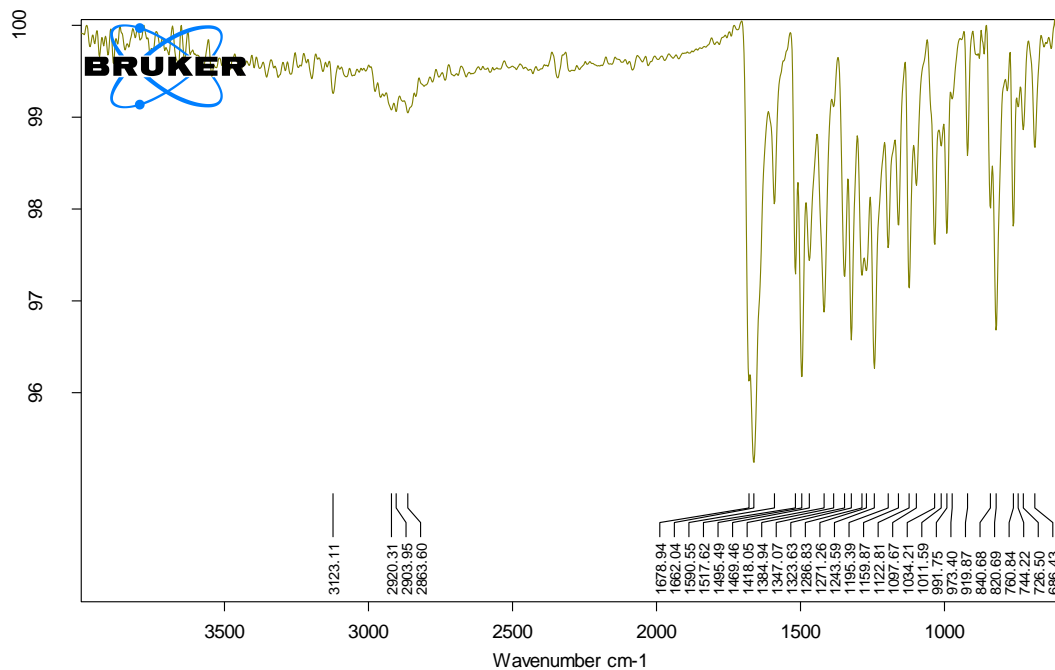


12.4. Espectro ^{13}C -RMN

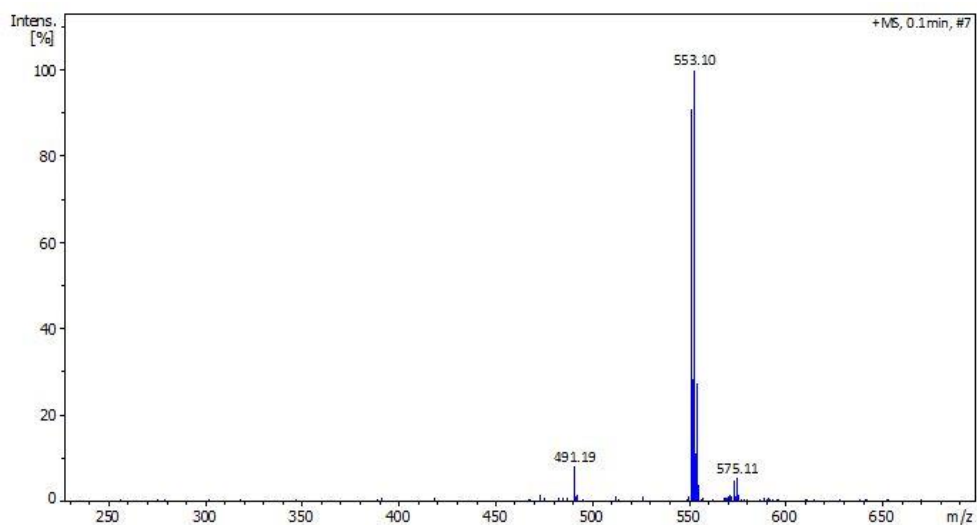


ANEXO 13. Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la 4-(4-(4-((6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) fenil) morfolin-3-ona (3e**).**

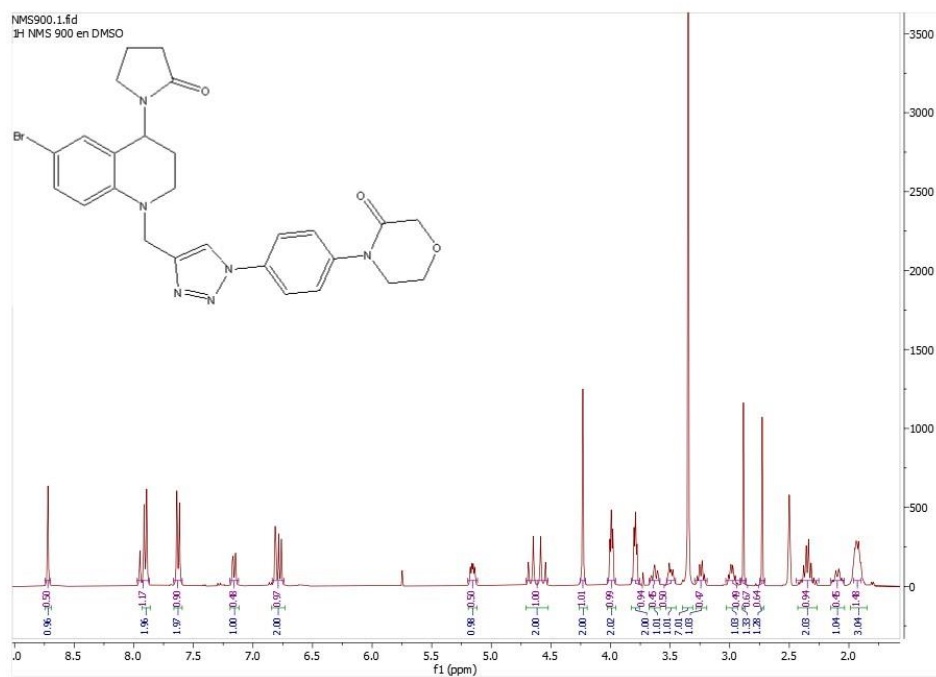
13.1. Espectro IR



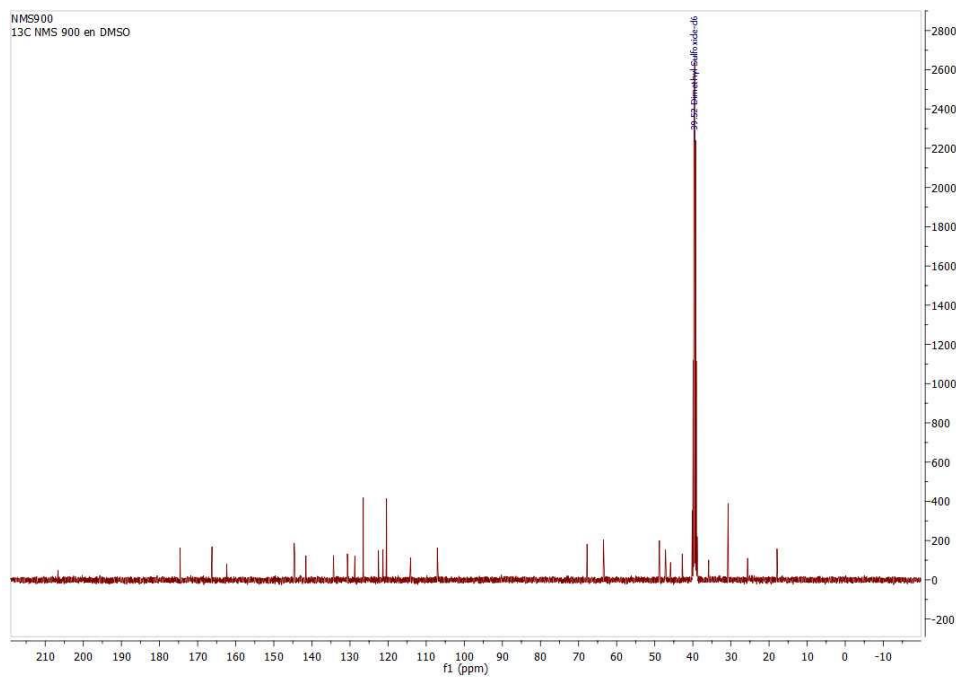
13.2. Espectro ESI-MS



13.3. Espectro ^1H -RMN

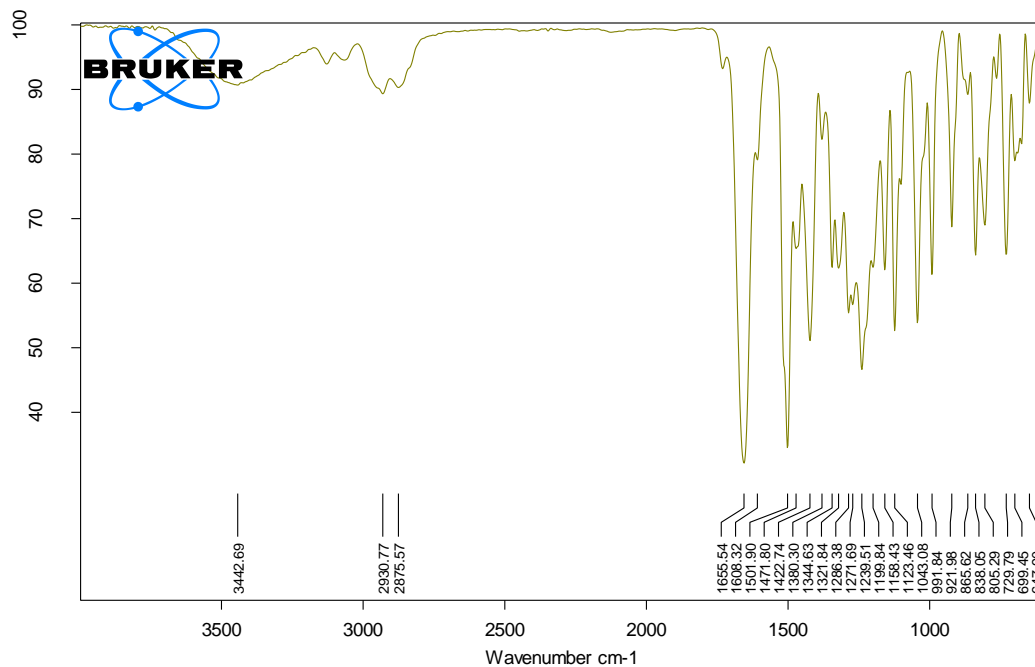


13.4. Espectro ^{13}C -RMN

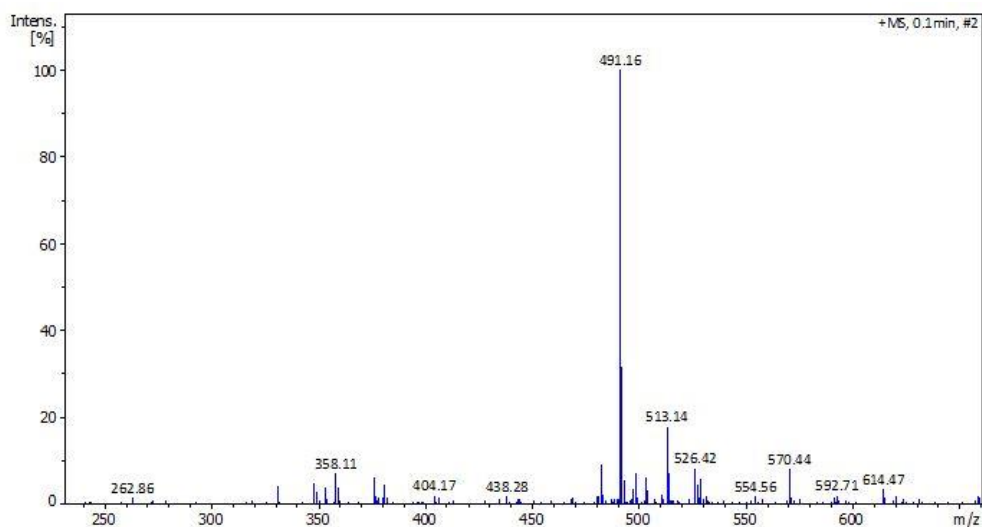


ANEXO 14. Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la 4-(4-(4-((6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil) morfolin-3-ona (3f).

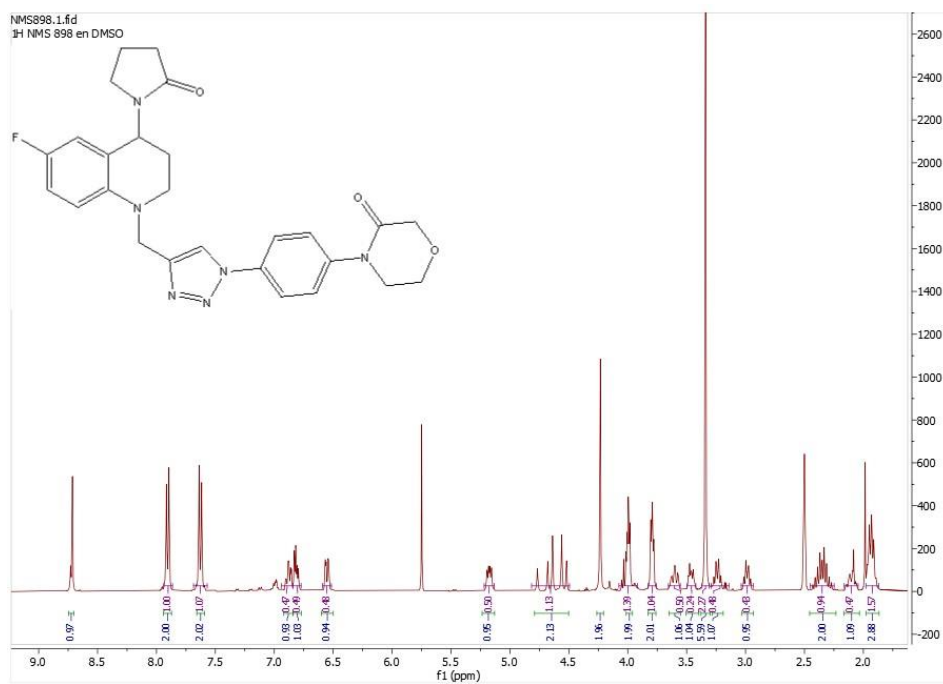
14.1. Espectro IR



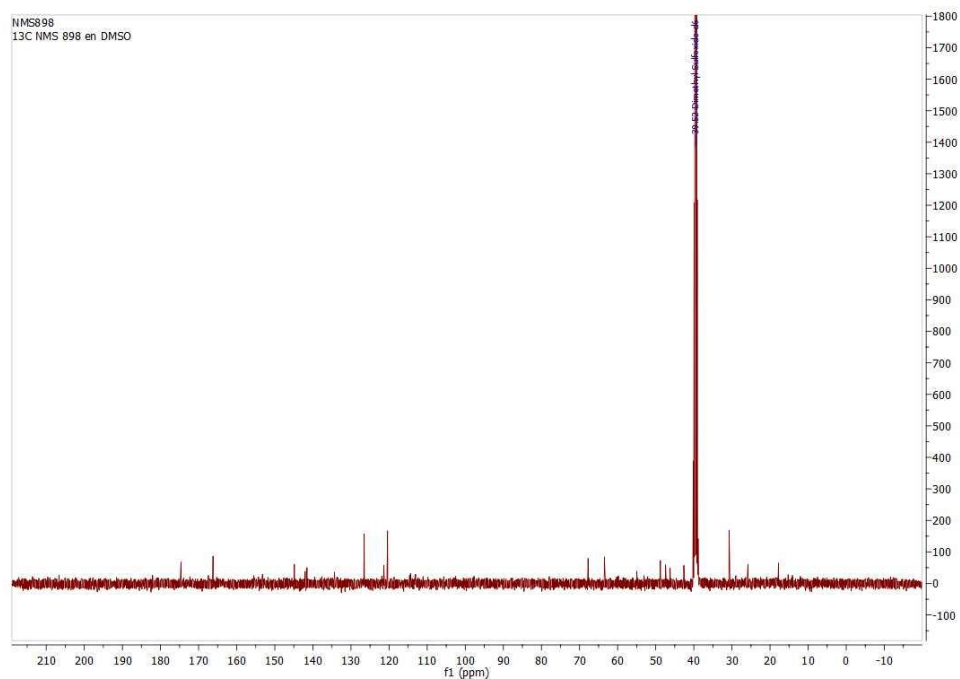
14.2. Espectro ESI-MS



14.3. Espectro ^1H -RMN

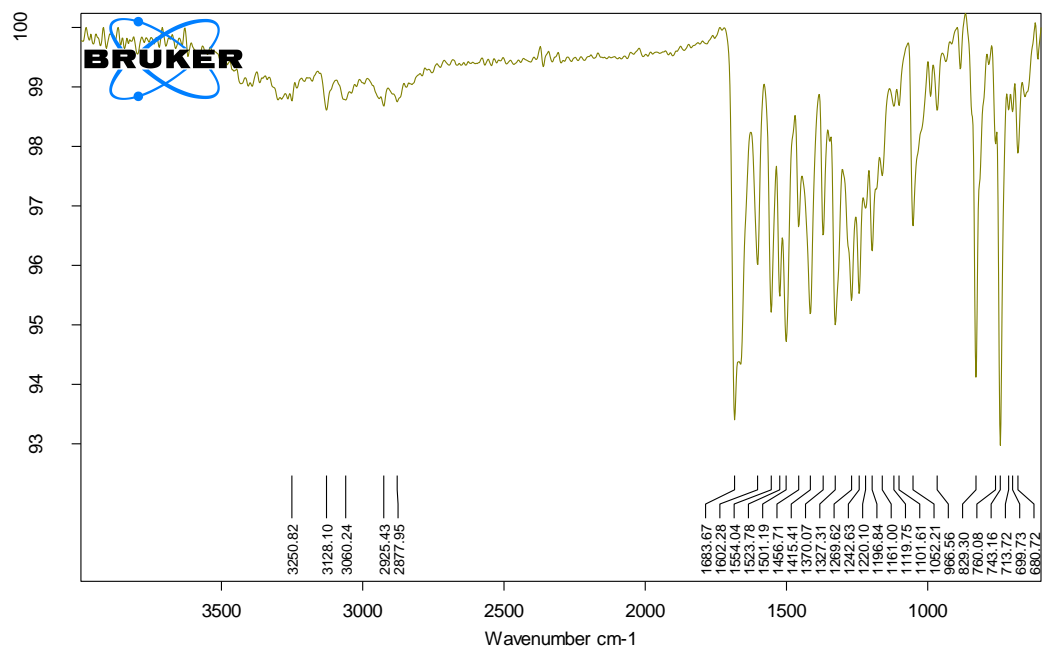


14.4. Espectro ^{13}C -RMN

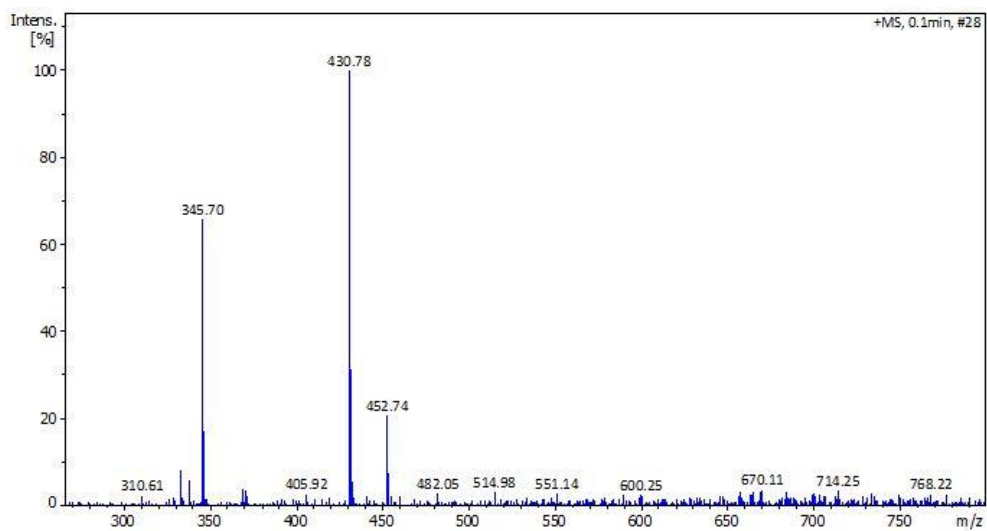


ANEXO 15. Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la *N*-(4-(4-((4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) fenil) acetamida (3g**).**

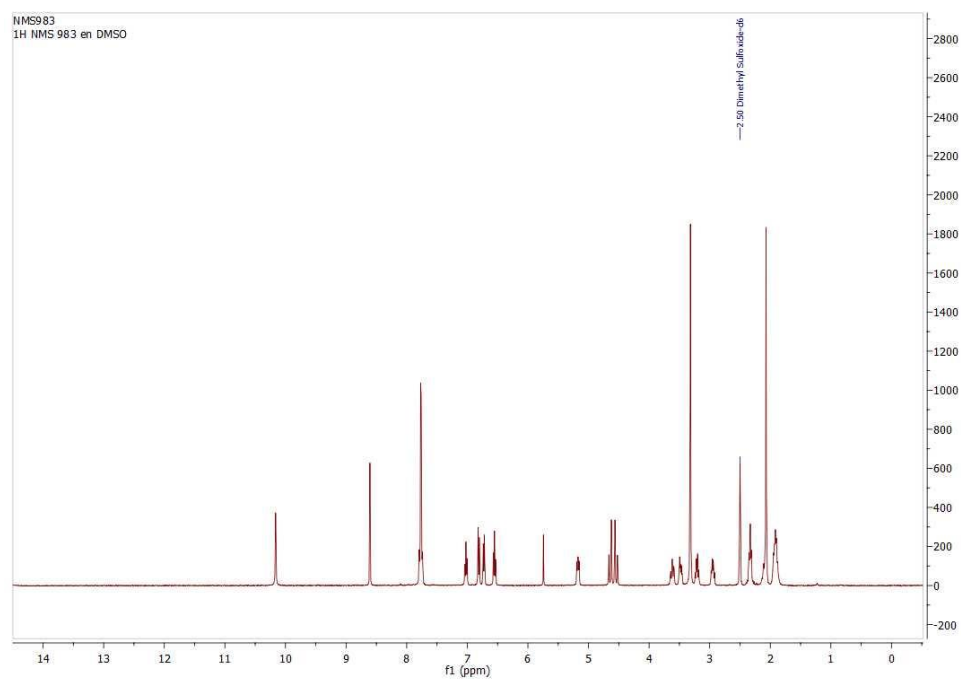
15.1. Espectro IR



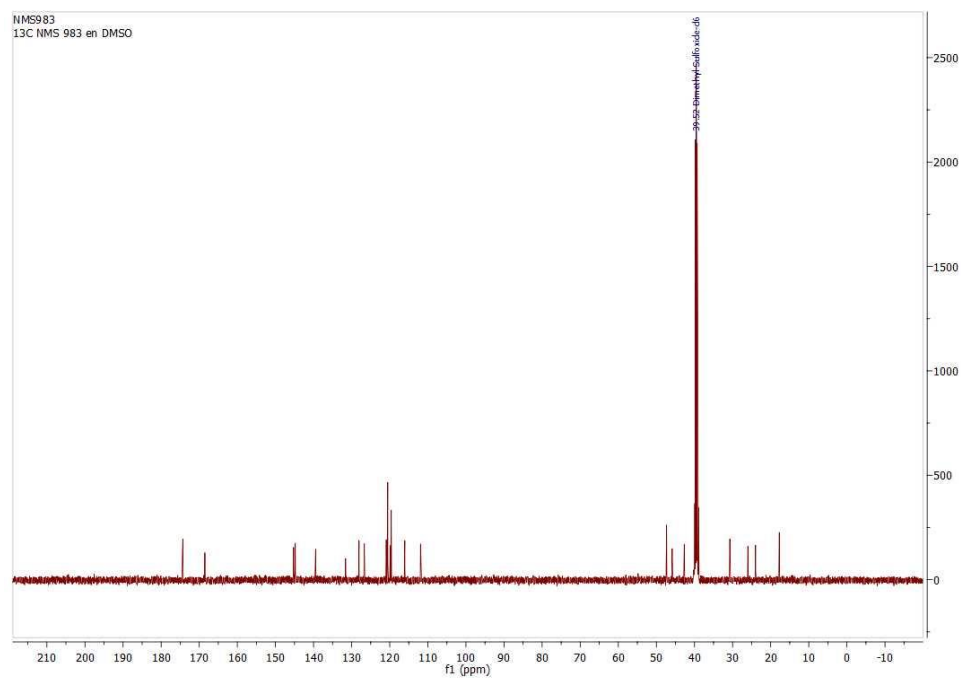
15.2. Espectro ESI-MS



15.3. Espectro ^1H -RMN

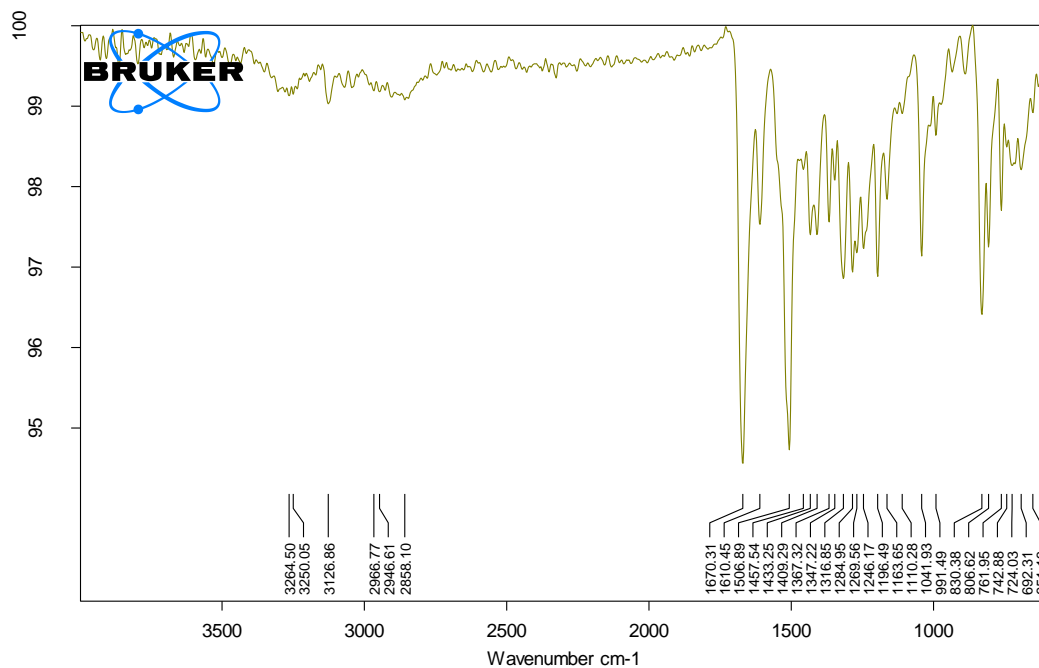


15.3. Espectro ^{13}C -RMN

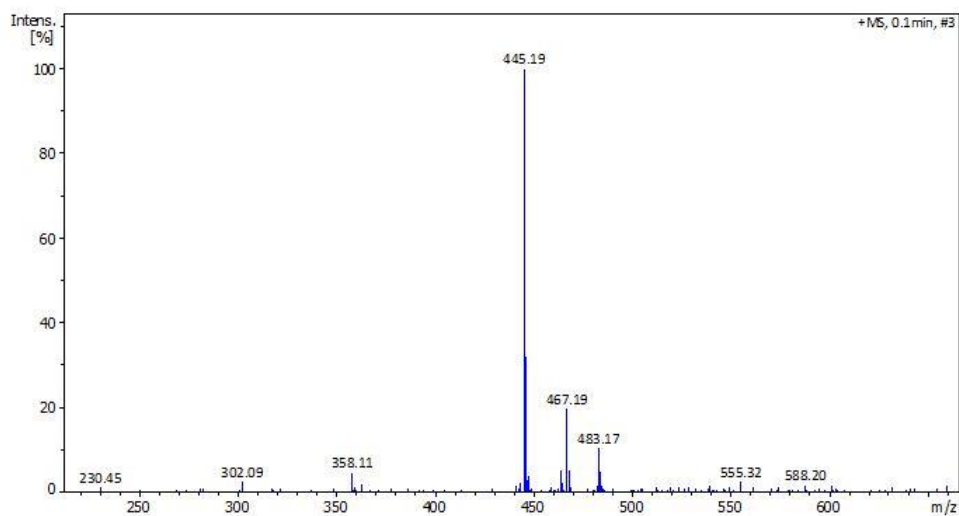


ANEXO 16. Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la *N*-(4-(4-((6-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) fenil) acetamida (3h).

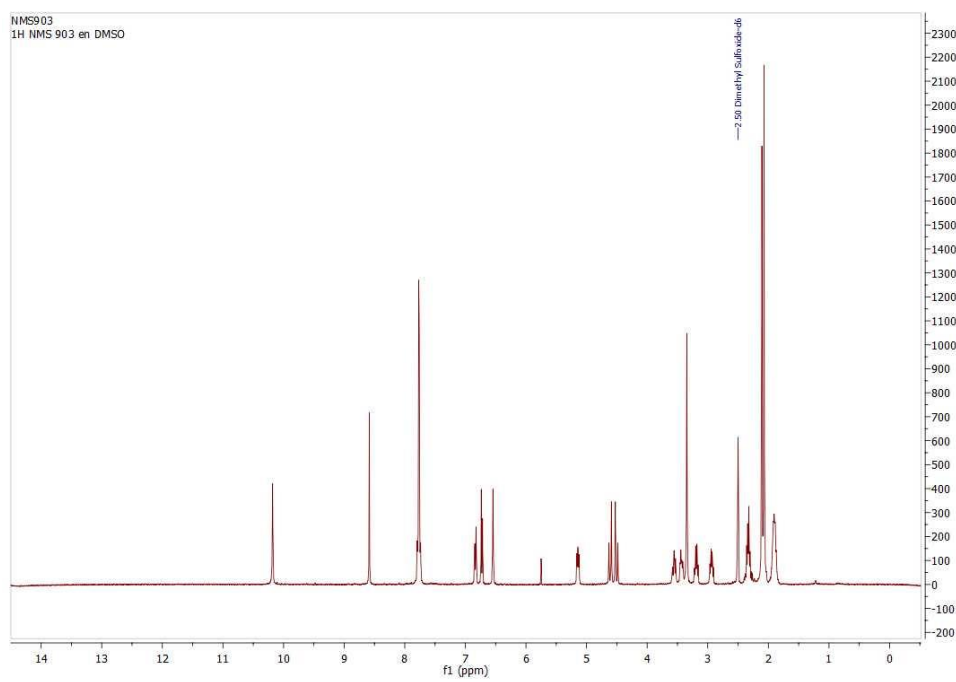
16.1. Espectro IR



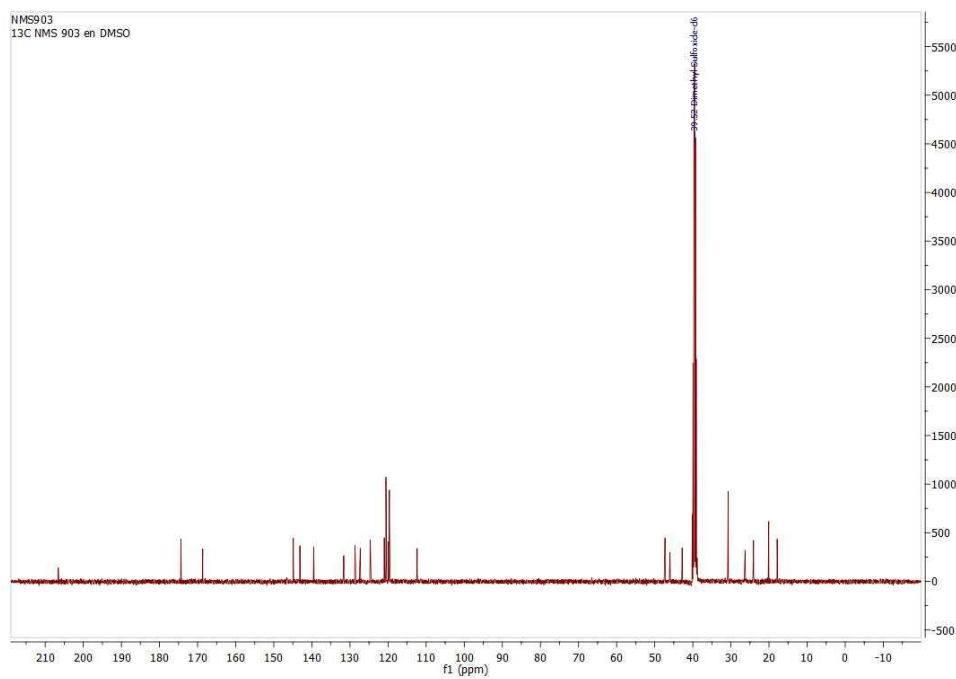
16.2. Espectro ESI-MS



16.3. Espectro ^1H -RMN

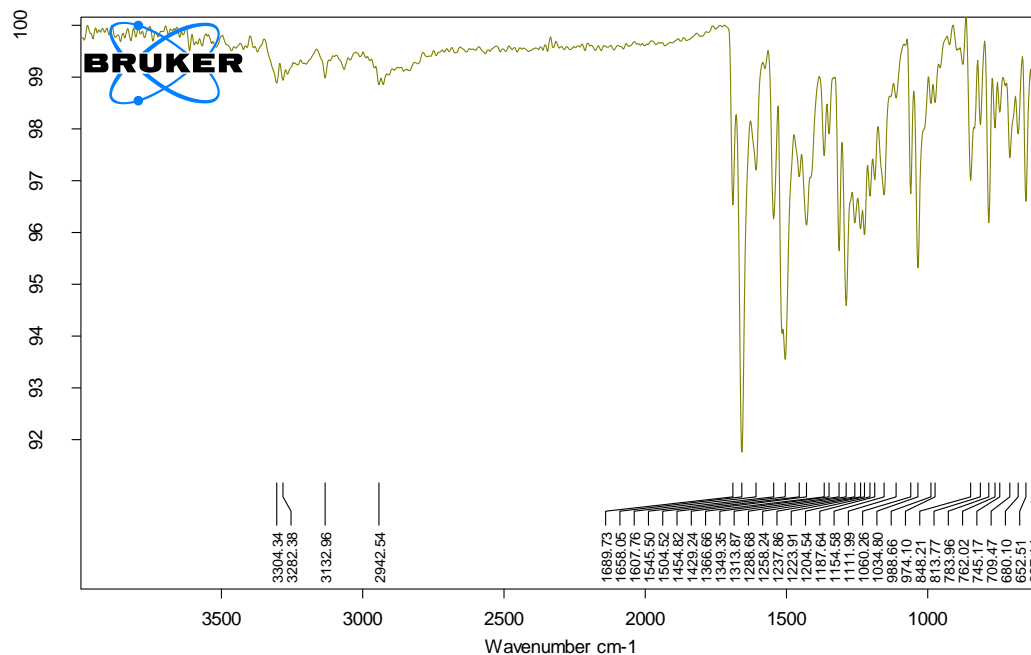


16.4. Espectro ^{13}C -RMN

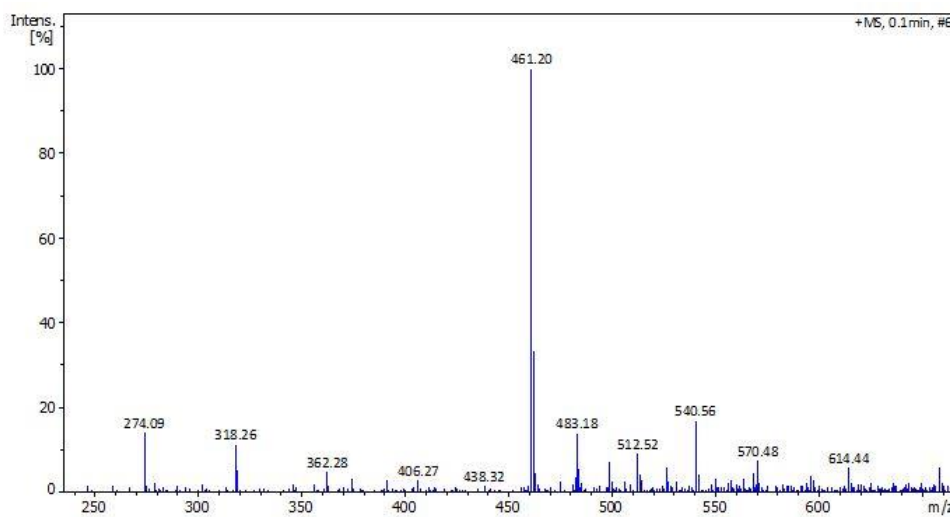


ANEXO 17. Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la *N*-(4-(4-((6-metoxi-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) fenil) acetamida (3i).

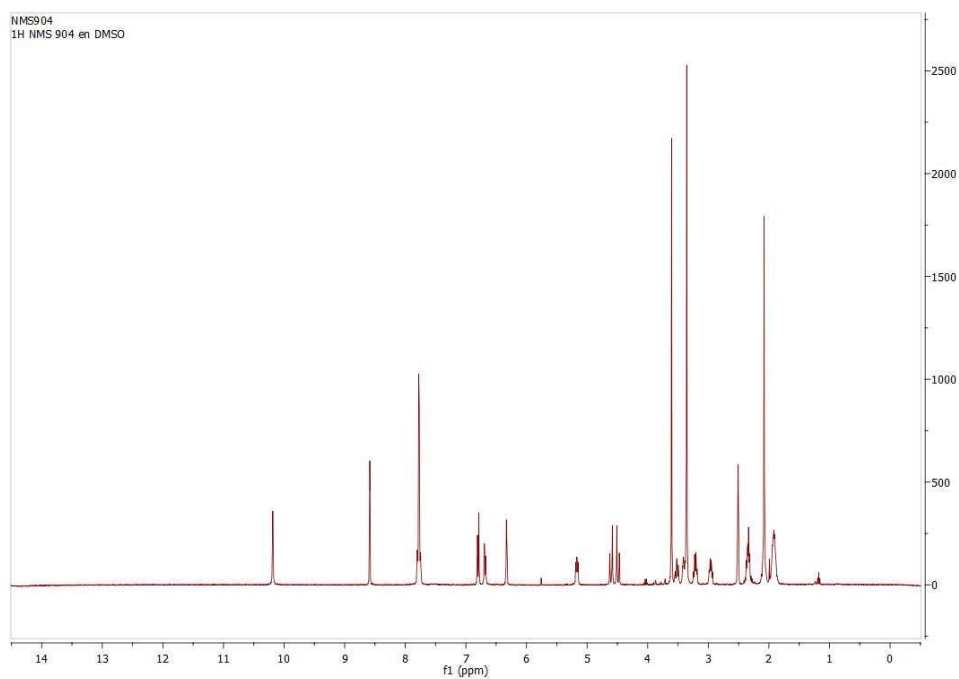
17.1. Espectro IR



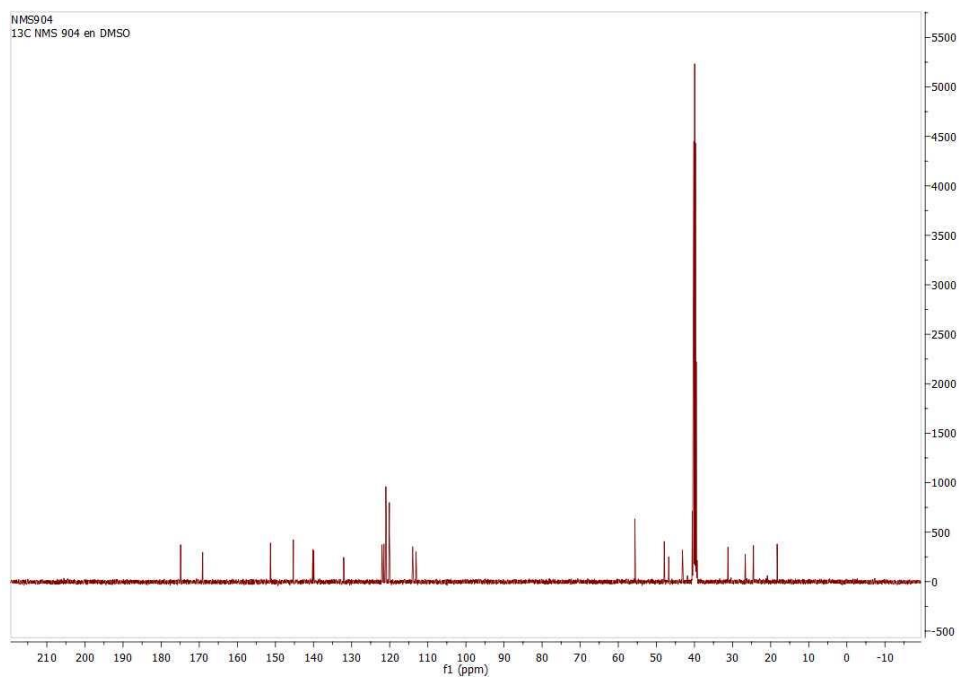
17.2. Espectro ESI-MS



17.3. Espectro ^1H -RMN

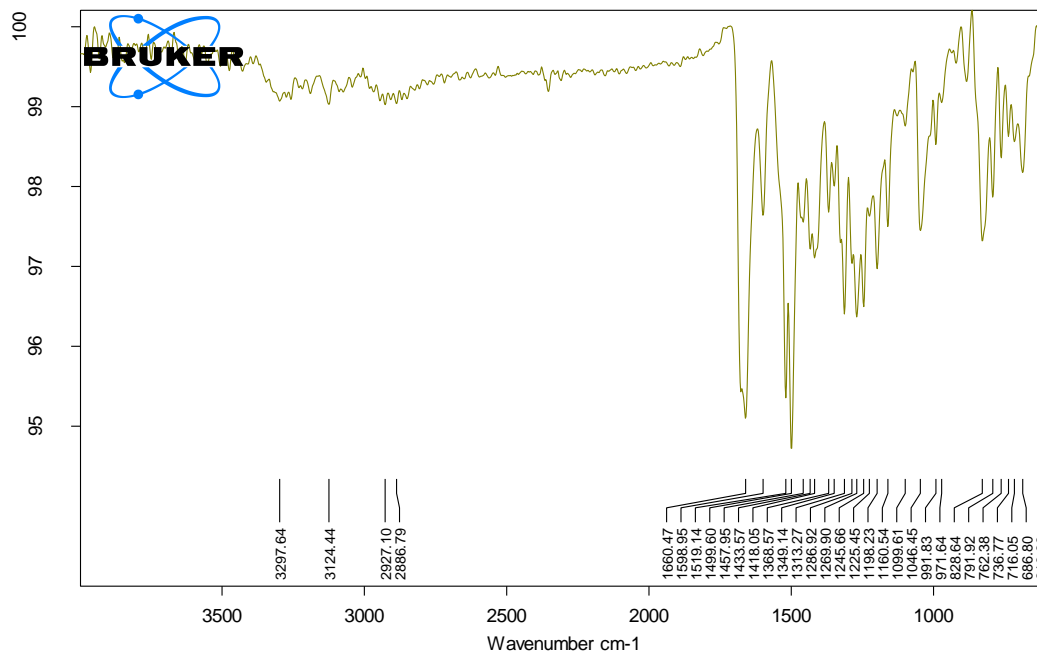


17.4. Espectro ^{13}C -RMN

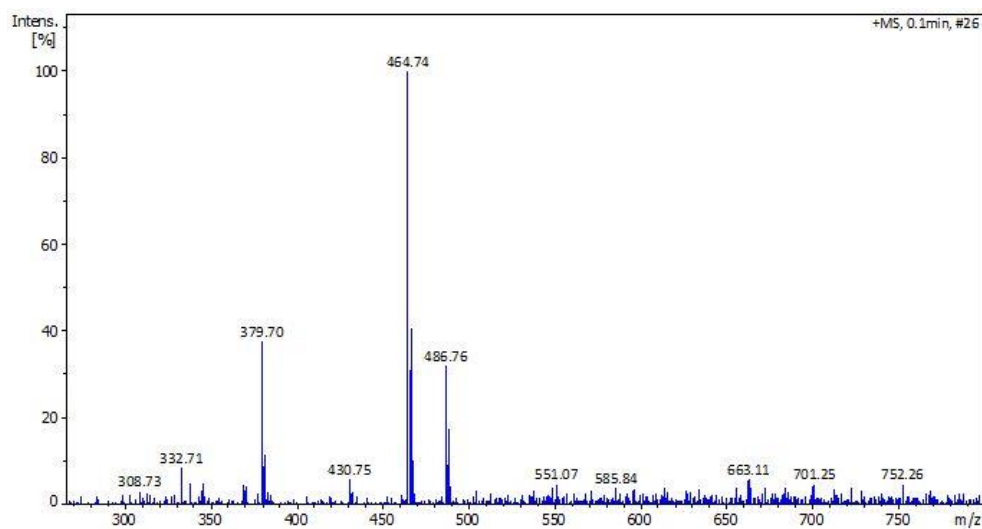


ANEXO 18. Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la *N*-(4-(4-((6-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) fenil) acetamida (3j).

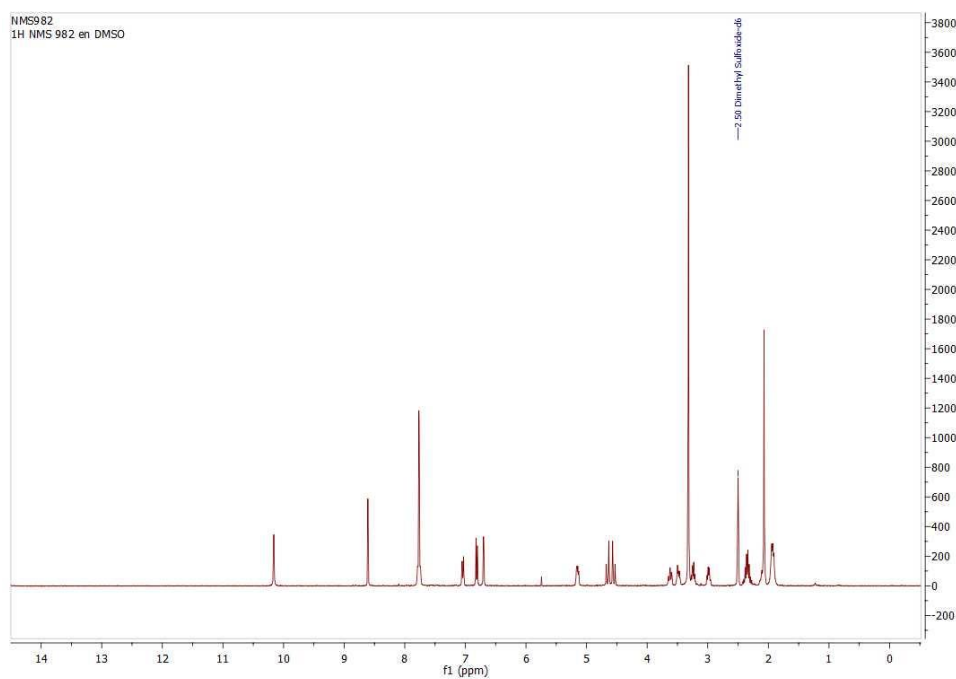
18.1. Espectro IR



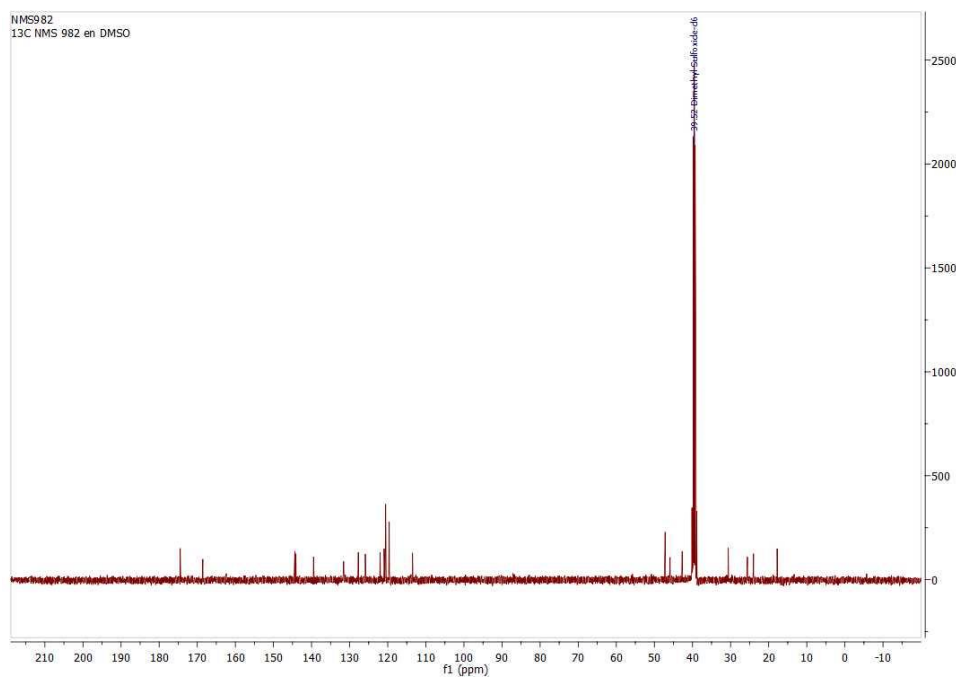
18.2. Espectro ESI-MS



18.3. Espectro ^1H -RMN

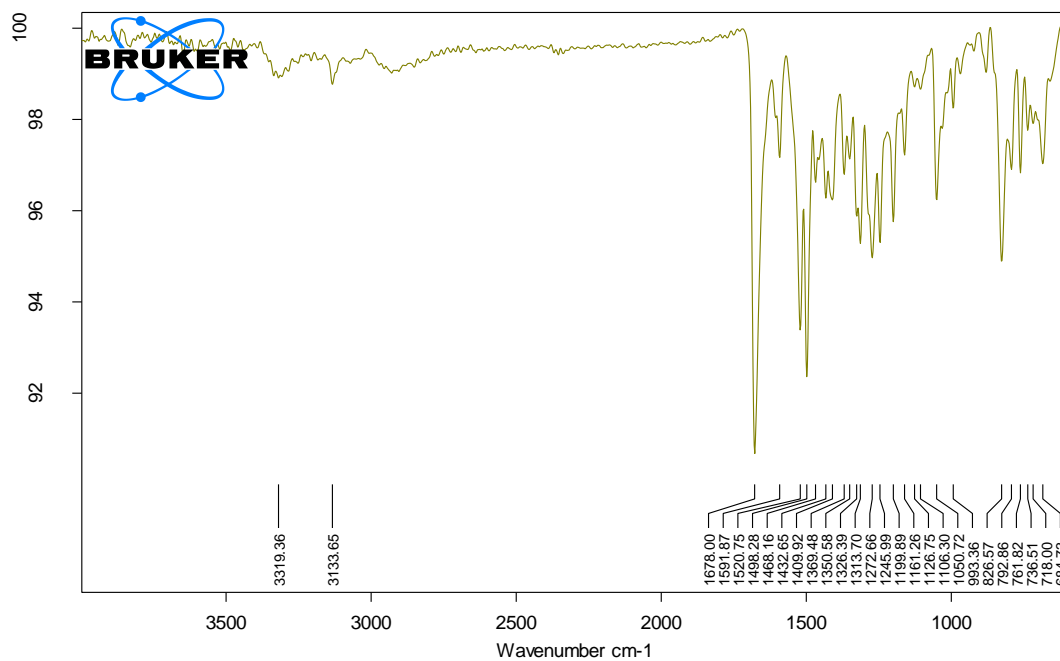


18.4. Espectro ^{13}C -RMN

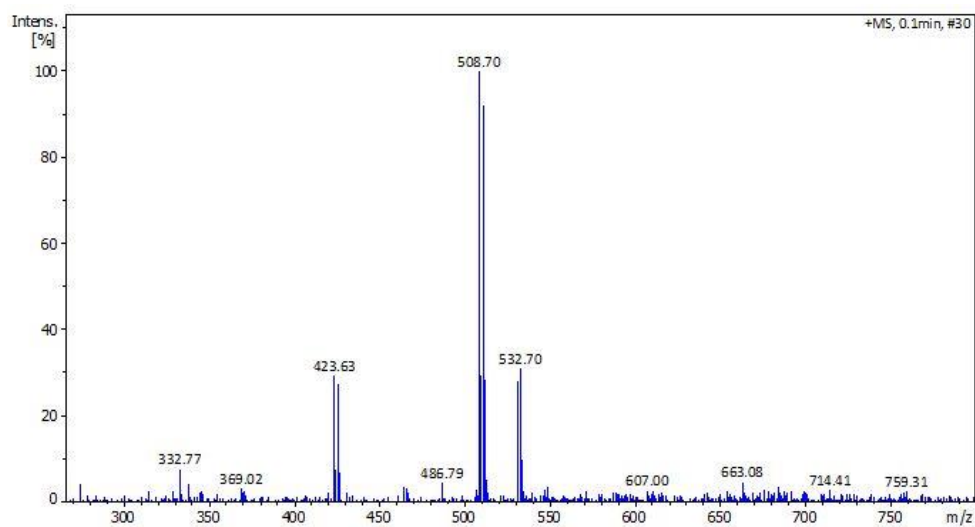


ANEXO 19. Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la *N*-(4-(4-((6-bromo-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) fenil) acetamida (3k).

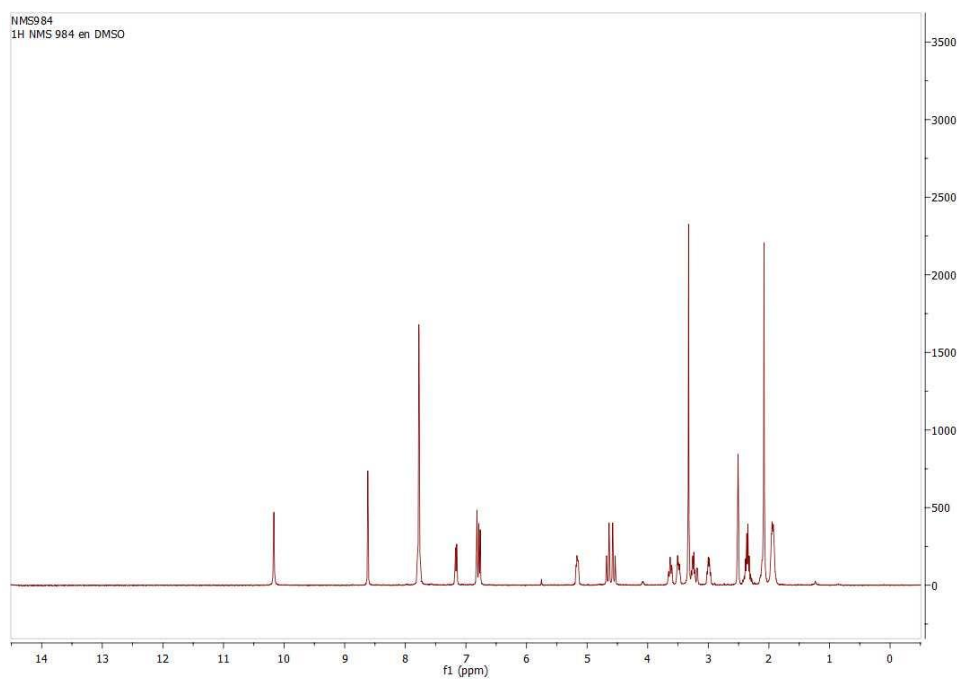
19.1. Espectro IR



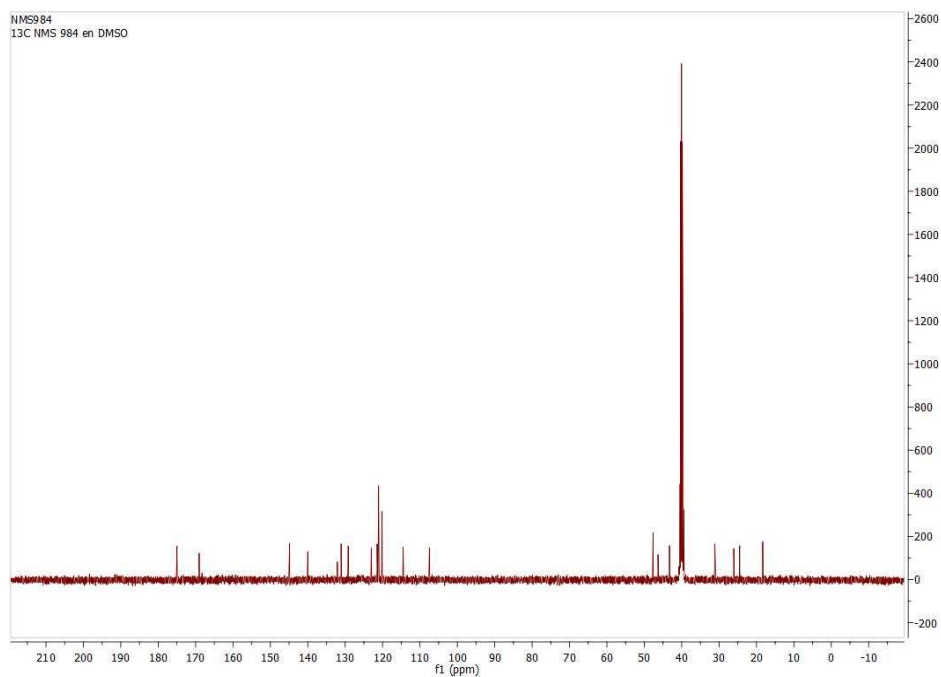
19.2. Espectro ESI-MS



19.3. Espectro ^1H -RMN

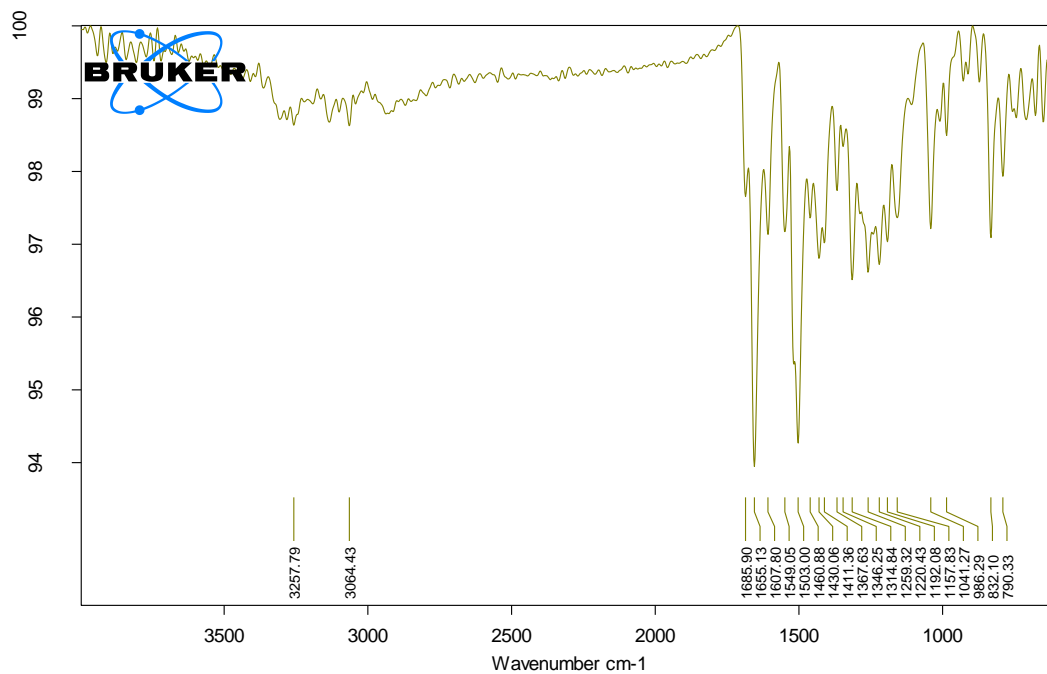


19.4. Espectro ^{13}C -RMN

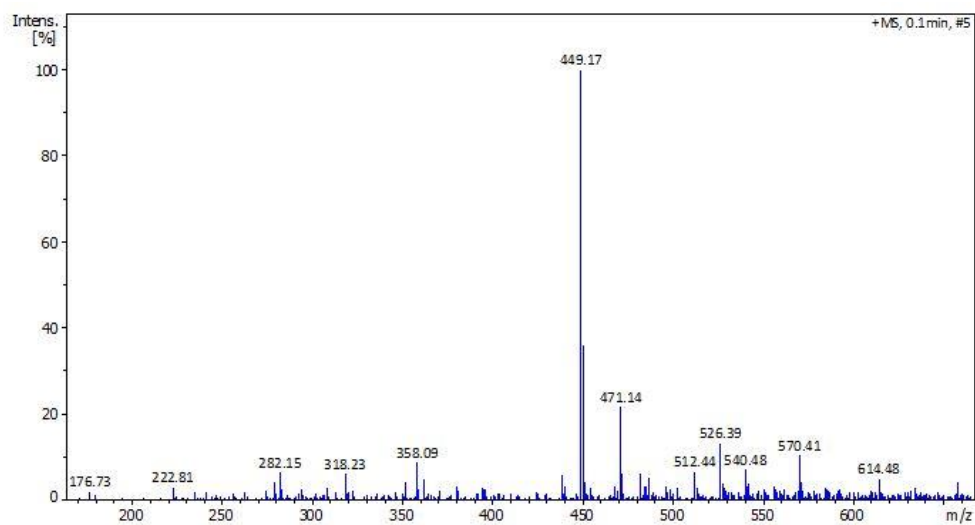


ANEXO 20. Espectro IR, ESI-MS, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de la *N*-(4-(4-((6-fluor-4-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina) metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) fenil) acetamida (3).

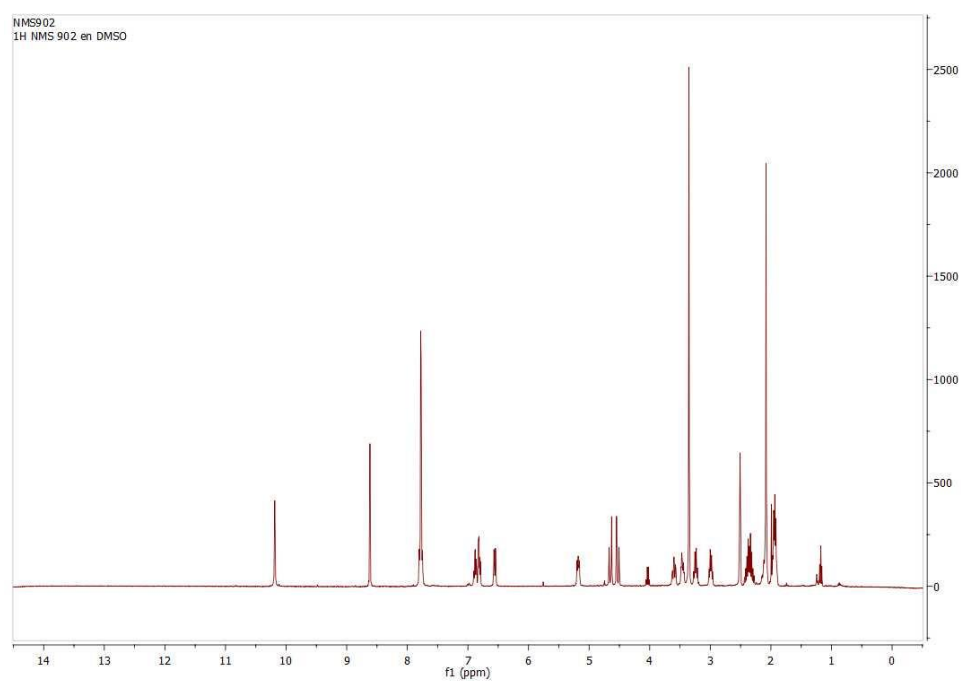
20.1. Espectro IR



20.2. Espectro ESI-MS



20.3. Espectro ^1H -RMN



20.4. Espectro ^{13}C -RMN

