



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Estudio de nuevas rutas en la preparación
de derivados de quinoleína.**

Autor: Antonio González Antón.

Tutor: Alfonso Pérez Encabo.

ÍNDICE

1. Abreviaturas	Pág. 1
2. Resumen / Abstract	Pág. 2-3
3. Introducción	Pág. 4-5
4. Objetivos y plan de trabajo	Pág. 6
5. Antecedentes bibliográficos	Pág. 7-19
6. Resultados y discusión	Pág. 20-25
7. Conclusiones	Pág. 26
8. Materiales y métodos	Pág. 27-46
9. Anexo: ^1H, ^{13}C	Pág. 47-53
10. Bibliografía	Pág. 54-55

1. Abreviaturas.

<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
TLC	Cromatografía en capa fina
PhOPh	Difenil éter
NMR	Resonancia magnética nuclear
AcOEt	Acetato de etilo
THF	Tetrahidrofurano
Δ	Calor

2. Resumen / Abstract.

-Este proyecto de fin de grado tiene como objetivo la síntesis de derivados de quinoleína, más específicamente, de 4-hidroxi-3,6-dimetilquinolina-2-carboxilato de etilo y 3,6-dimetil-4-hidroxiquinolina.

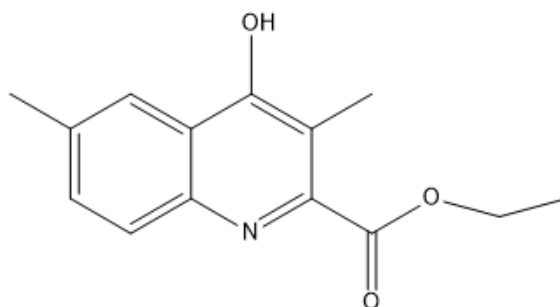


Figura 1: 4-hidroxi-3,6-dimetilquinolina-2-carboxilato de etilo

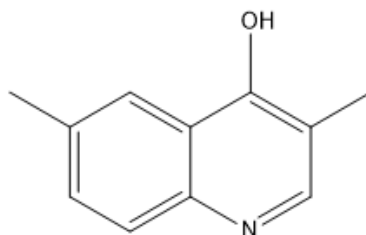


Figura 2: 3,6-dimetil-4-hidroxiquinolina

El producto de partida de todas las síntesis será la *p*-metilanilina, a la que se le hará reaccionar con diferentes restos y en diferentes condiciones para dar lugar a esos derivados de quinoleína.

A grandes rasgos, las síntesis estarán divididas en tres pasos:

- i. La formación de un reactivo adecuado capaz de reaccionar con la amina de la *p*-metilanilina.
- ii. La adición del reactivo a la *p*-metilanilina.
- iii. La ciclación intramolecular para dar lugar a uno de los compuestos anteriormente mencionados.

--This end-of-grade project aims to synthesize quinoline derivatives, more specifically, 4-hydroxy-3,6-dimethylquinoline-2-ethyl carboxylate and 3,6-dimethyl-4-hydroxyquinoline.

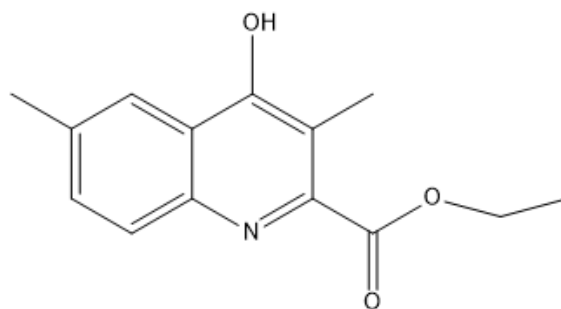


Figure 1: Ethyl 4-hydroxy-3,6-dimethylquinoline-2-carboxylate

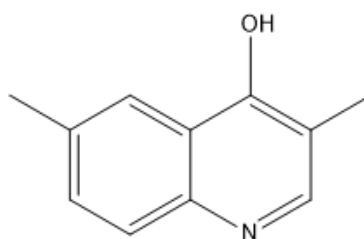


Figure 2: 3,6-dimethyl-4-hydroxyquinoline

The starting product of all the syntheses will be *p*-toluenaniline, which will be reacted with different moieties and under different conditions to give rise to these quinoline derivatives.

Broadly speaking, the syntheses will be divided into three steps:

- i. The formation of a suitable reagent capable of reacting with the amine of *p*-toluenaniline.
- ii. The addition of the reagent to *p*-toluenaniline.
- iii. Intramolecular cyclization to give rise to one of the aforementioned compounds.

3. Introducción.

Los compuestos que incorporan unidades de quinoleína siguen teniendo interés industrial desde diferentes puntos de vista; químico, farmacológico o de nuevos materiales. Este heterociclo aparece incorporado en cientos de productos naturales que son usados como fármacos en docenas de especialidades farmacéuticas, especialmente antibacterianas, conocidas bajo el nombre general de “Quinolonas”¹. Las quinoleínas han sido históricamente los compuestos más importantes en el tratamiento contra la malaria. A lo largo del siglo XX se han utilizado grandes cantidades de cloroquina, el compuesto más famoso de este grupo, y que en estos días ha vuelto a traer protagonismo por su supuesto beneficio en el tratamiento de las infecciones de COVID-19.

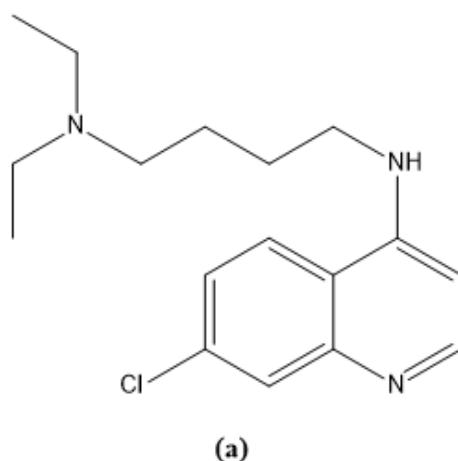


Figura 3: Estructura Cloroquina

La quinina también ha sido uno de los productos más empleados antes de la Segunda Guerra Mundial² para la erradicación de la malaria. A estos productos los siguieron otros productos más efectivos como la Amodiaquina y la Mefloquina. Otros heterociclos que llevan unidades de quinoleína se han mostrado como potentes fármacos, por ejemplo, alcaloides derivados de pirrol-quinoleínas, que han atraído la atención dada su actividad biológica. El mejor es ejemplo es la Comptotecina³ y algunos análogos aislados de las hojas de varios árboles chinos y que muestran fuertes propiedades antitumorales. La modificación de esta última quinoleína ha conducido a Innotecano³, producto comercializado por Pfizer⁴ contra el cáncer de colon y el cáncer de células

¹ Adriole, V.T. Ed., *The Quinolones*, Academic Press:Waltham, MA 2nd ed., 1998.

² Kaur,K.; Jain,M.; Reddy, R.P.; Jain,R. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 3245-3264.

pequeñas de pulmón. En la actualidad se siguen desarrollando diferentes tratamientos a múltiples problemas de salud con compuestos heterocíclicos que llevan unidades de quinoleína.

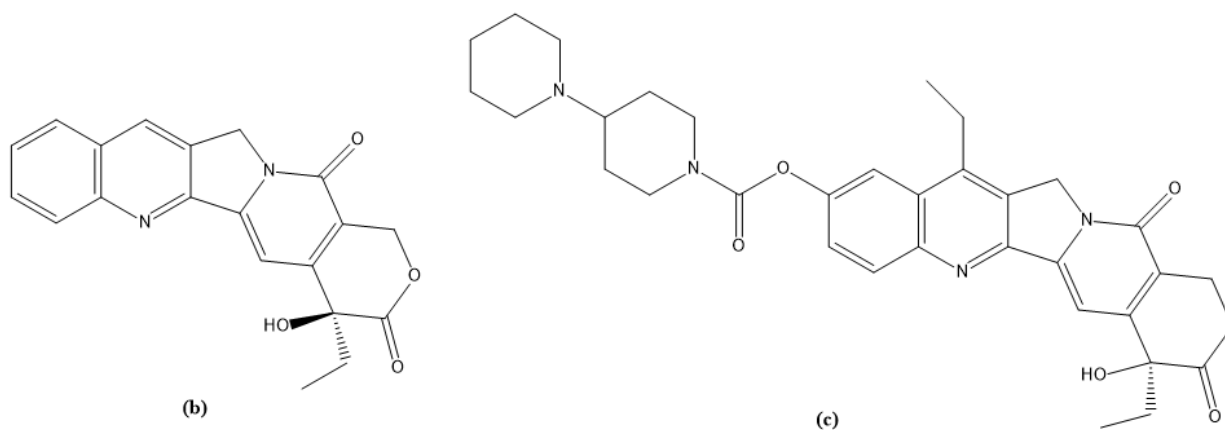


Figura 4: Comptotecina (b), Innotecano (c)

³ a) Das, B.; Krishnaiah, M.; Venkateswarter, K.; Das, R. *Mat. Prod. Common*, **2006**, 55, 263.

b) Twin,H.; Batey. R.A. *Org.Left*. **2004**, 6, 4913.

⁴ Duttour, J.; Gourgon, S.; Desseigne, F.; Debrigode, C.; Mineur, L.; Pinguet, F.; Poujol, S.; Chalbos, P.; Bressole, F.; Yehou, M. *Cancer Che. Pharmacol*. **2007**, 60, 283.

4. Objetivos y plan de trabajo.

Los principales objetivos en este trabajo son:

- Ensayar nuevas rutas sintéticas de quinoleínas a partir de *p*-metilanilina.
- Comparar los rendimientos de las rutas con modificaciones en las condiciones de reacción.
- Caracterizar los posibles productos

El plan de trabajo llevado a cabo será:

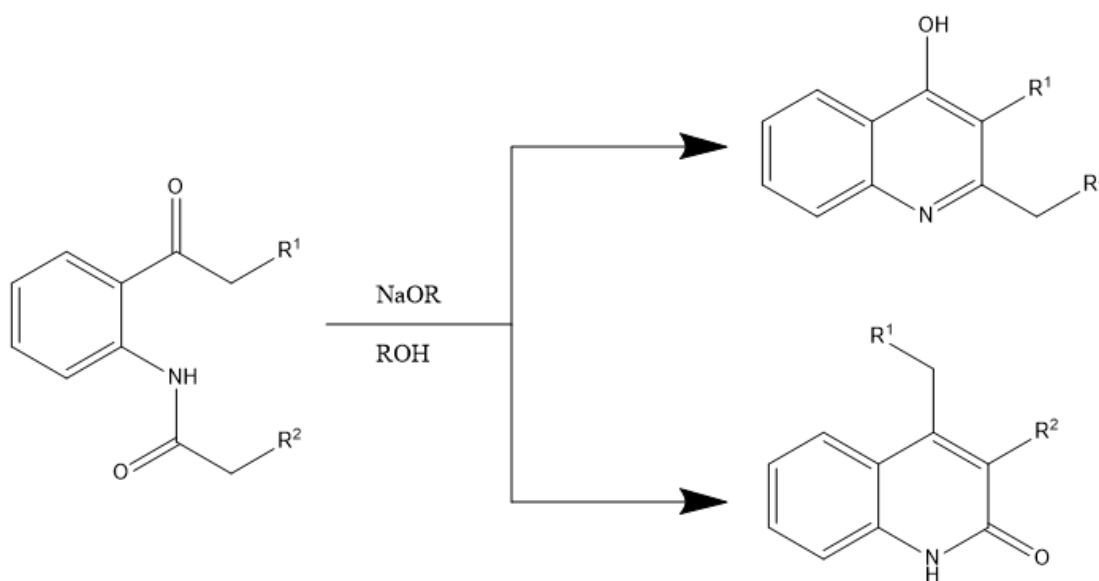
- 1) Síntesis de los productos de partida necesarios para el trabajo.
- 2) Estudio de los procesos de ciclación y optimización de las reacciones.
- 3) Caracterización de los productos obtenidos.

5. Antecedentes bibliográficos.

Existen diferentes antecedentes en la literatura donde se aborda esta temática. La mayoría de las quinoleínas se han preparado por construcción del anillo, en lugar de transformar derivados preexistentes. Los métodos de preparación se basan fundamentalmente en dos rutas y variantes de estas rutas. La primera de estas rutas implica la ciclación de anillos bencénicos monoinsaturados, usualmente anilinas N-sustituidas. Ejemplos de esta ruta son las reacciones de Skraup, Doebner-Miller, Knorr y Conrad-Limpach. La segunda ruta implica la condensación intramolecular de derivados bencénicos *orto*-sustituidos para formar el fragmento de piridina. Ejemplo de esta ruta son las reacciones de Friedländer, Pfitzinger.

5.1 Síntesis de Camps⁵.

Consiste en una condensación intramolecular base-catalizada de una 2-acetonidoacetofenona. Generalmente el derivado 2-acetonido es preparado por reacción de benzoxazinonas con el nucleófilo adecuado:



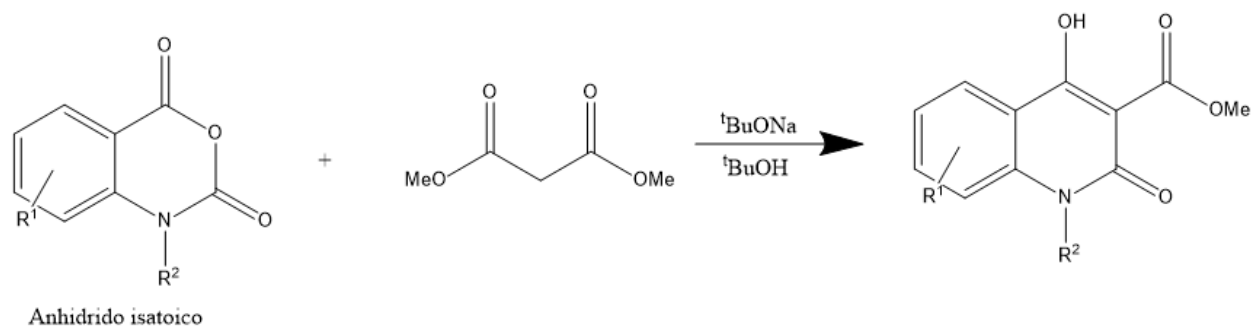
Esquema 1: ejemplo de síntesis de Camps

⁵ a) Camps, R. *Chem. Ver.* **1899**, 32, 3228.

b) Camps, R. *Arch Pharm.* **1899**, 237, 659.

El mecanismo de reacción se basa en la deprotonación de la amida en condiciones básicas y condensación con la cetona. También es posible la deprotonación de la cetona seguida de la reacción con la amida.

Una modificación⁶ de esta reacción emplea un derivado de anhídrido isatoico o benzoxacinonas como componente activo para traer *in situ* el intermedio de amida que rápidamente cicla a los productos deseados.



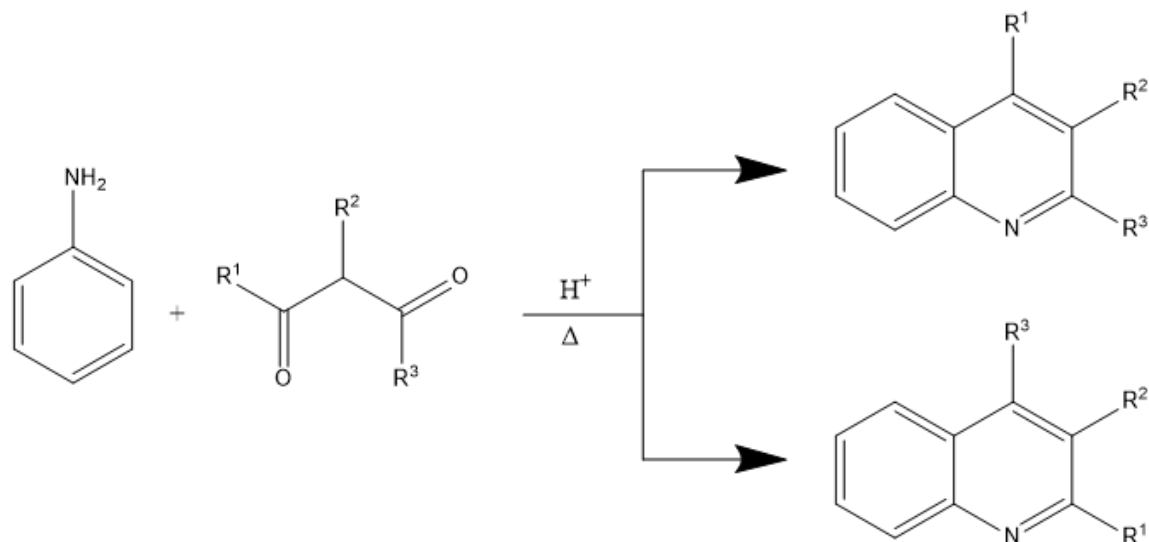
Esquema 2: Modificación de la reacción de Camps

⁶ a) Bentner, G.L.; Kuethe, J.T.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7058.

b) Mitsos, C.A.; Zografos, A.L.; Igglessi-Markopoulou, O. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4567.

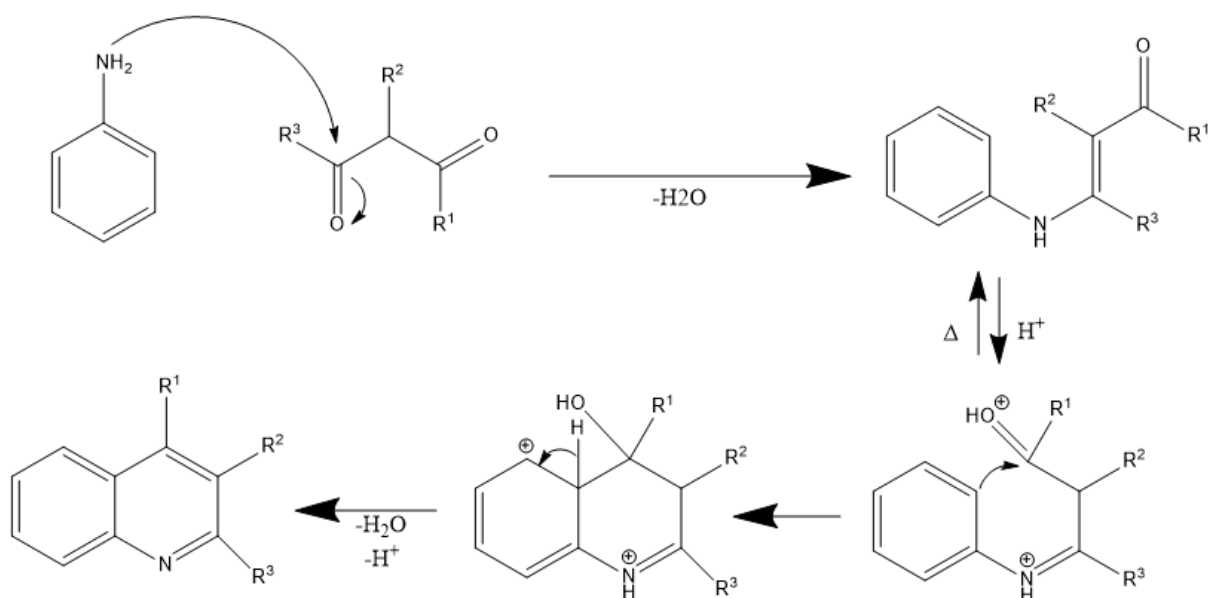
5.2 Reacción de Combes⁷.

La condensación de arilaminas con 1,3-dicetonas, acetaldehídos, o dialdehídos, seguido de una ciclación acido-catalizada y posterior deshidratación es denominada como reacción de Combes.



Esquema 3: Ejemplo de reacción de Combes

La condensación inicial procede con facilidad, incluso con sustituyentes muy voluminosos. Por otro lado, la ciclación Friedel-Crafts y la deshidratación ya van a depender de los sustituyentes y su orientación. El mecanismo probable se propone en el esquema 4.

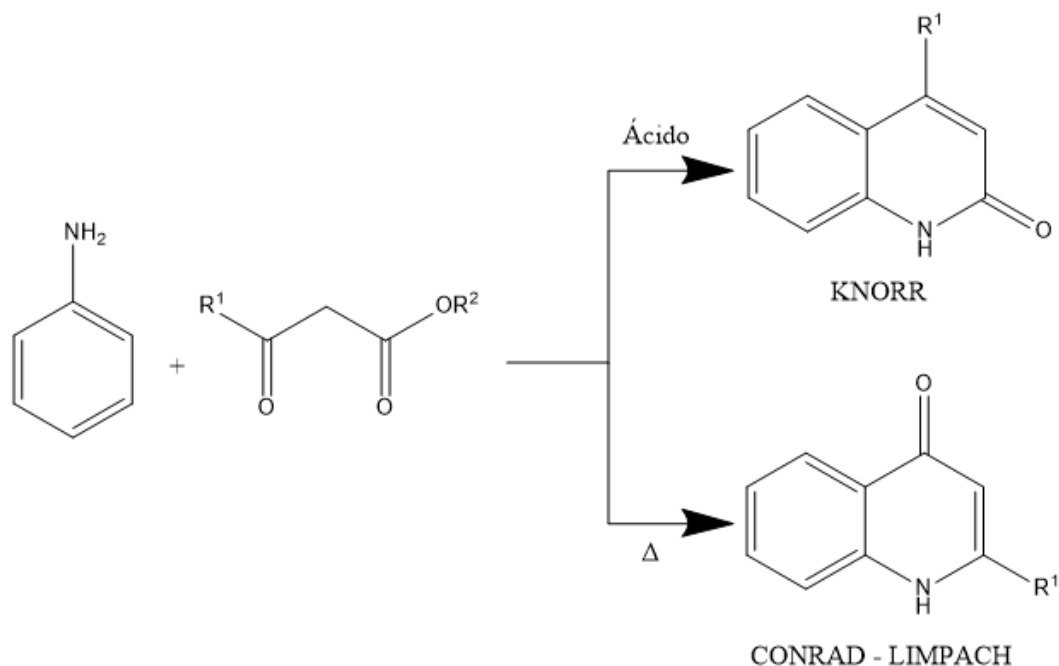


Esquema 4: Mecanismo de reacción de Combes

⁷ Cambes, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1888**, 49, 89.

5.3 Reacción de Conrad-Limpach⁸ y Knorr⁹.

Anilinas primarias y β -cetoesteres reaccionan en presencia de un ácido fuerte para conducir a 2-quinolonas, síntesis denominada reacción de Knorr. Cuando la reacción implica la formación de 4-quinolonas la reacción se denominará reacción de Conrad-Limpach. Estas reacciones son un ejemplo de control cinético y termodinámico empleadas en muchas síntesis de quinolonas.

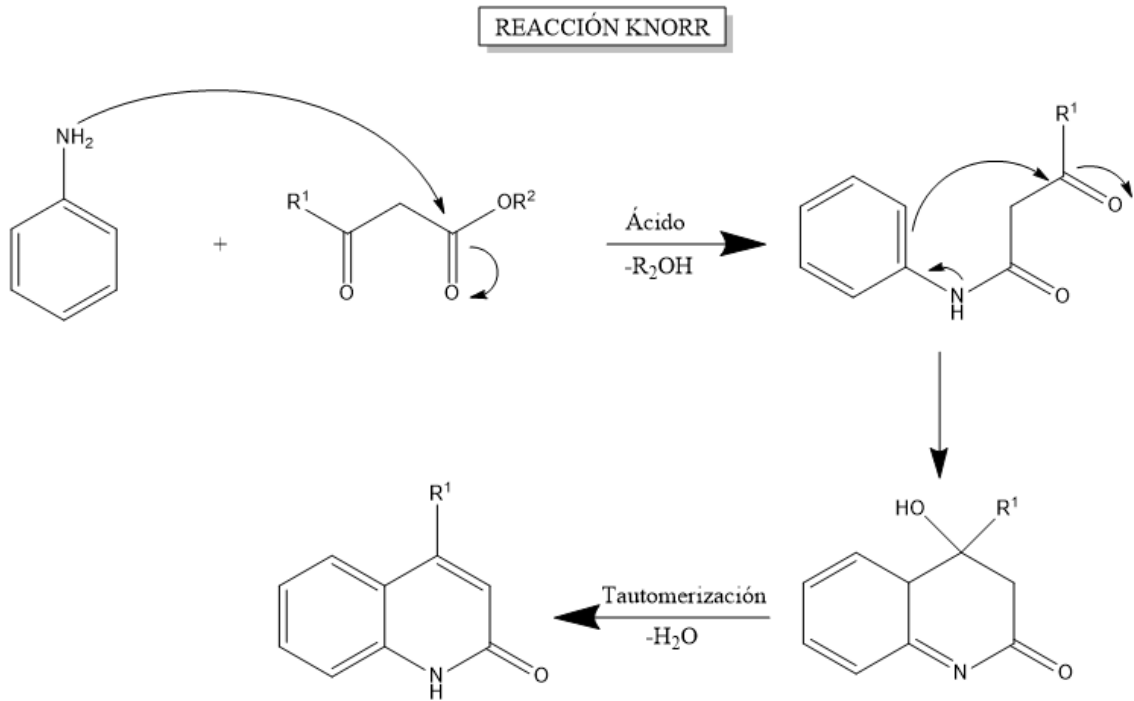


Esquema 5: Reacción de Knorr y Conrad-Limpach

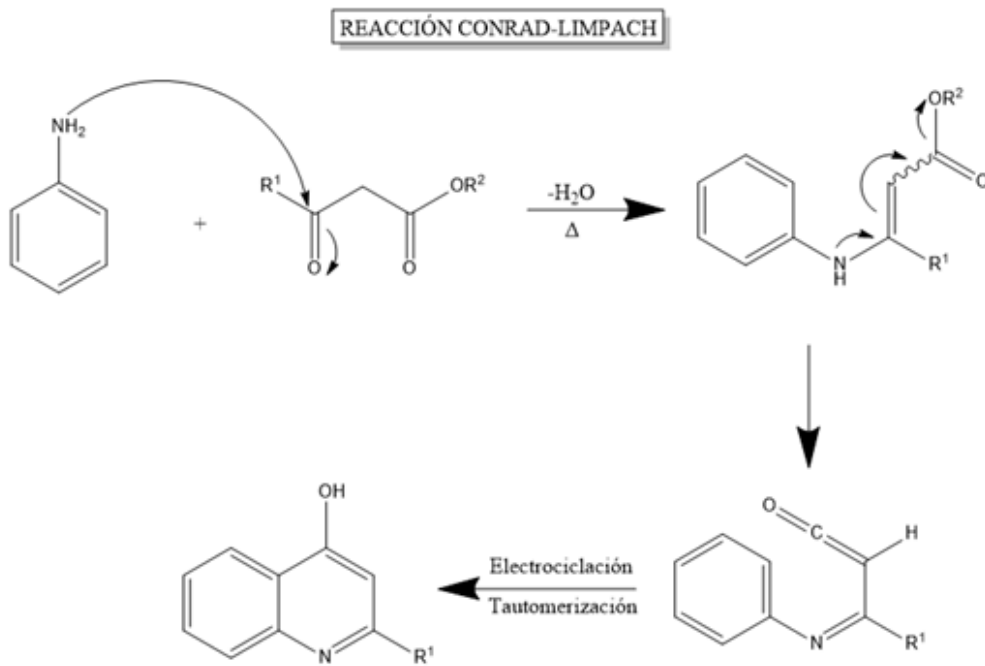
Se han postulado diferentes mecanismos para la síntesis de 2- o 4-quinolonas. La reacción de Knorr implica el ataque nucleófilo del átomo de nitrógeno de la anilina sobre el β -cetoester, seguida de ciclación y deshidratación.

⁸ Reitsema, R.H. *Chem. Rev.* **1948**, 47, 47.

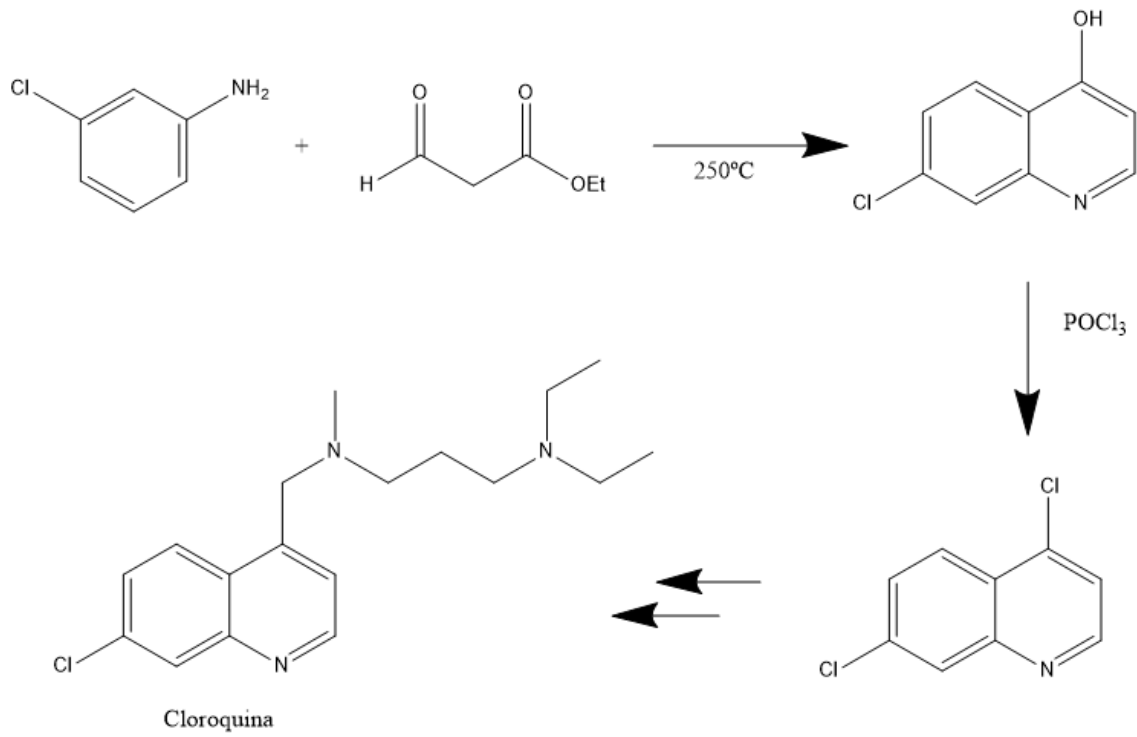
⁹ Bergstron, F.W. *Chem. Rev.* **1944**, 43, 3577.



Por otro lado completamente diferente, la reacción de Conrad-Limpach conduce a un enaminoéster, la enolización seguida de una electrociclación (6π) forma 4-quinolonas.



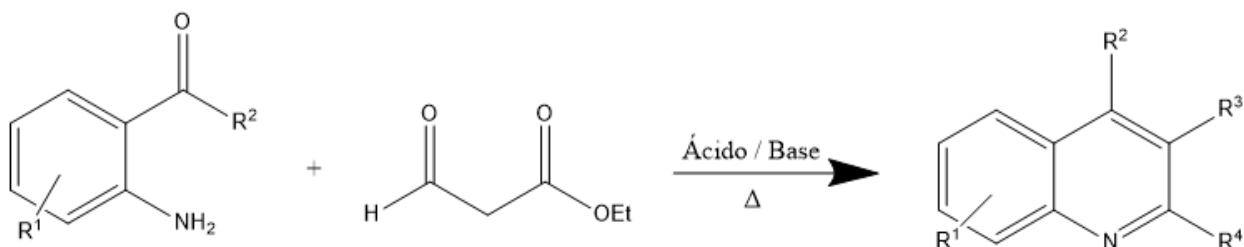
Varias aplicaciones se han descrito usando esta metodología, incluida la síntesis de la cloroquina.



Esquema 8: Síntesis Cloroquina

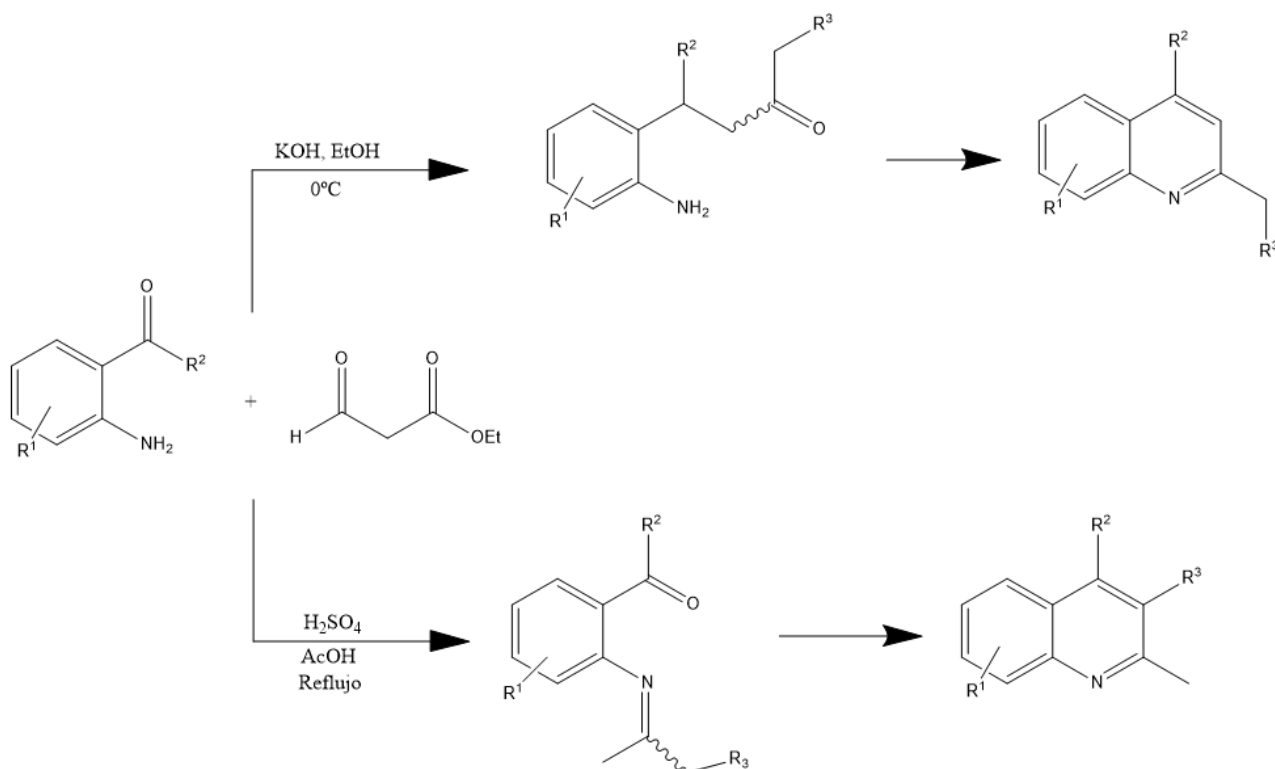
5.4 Síntesis de Friedlander¹⁰ y Pfitzinger.

El método de Friedlander usa *orto*-acilanilinas y reacciona con compuestos carbonílicos enolizables.



Esquema 9: Reacción Friedlander

La reacción puede ser catalizada tanto por ácidos como por bases, y a veces la calefacción de la mezcla conduce a la quinoleína. La estructura de la quinoleína final depende de las condiciones de catálisis empleada. Con la catálisis ácida predomina la formación del producto termodinámico, mientras que el uso de las bases conducen al producto cinético.



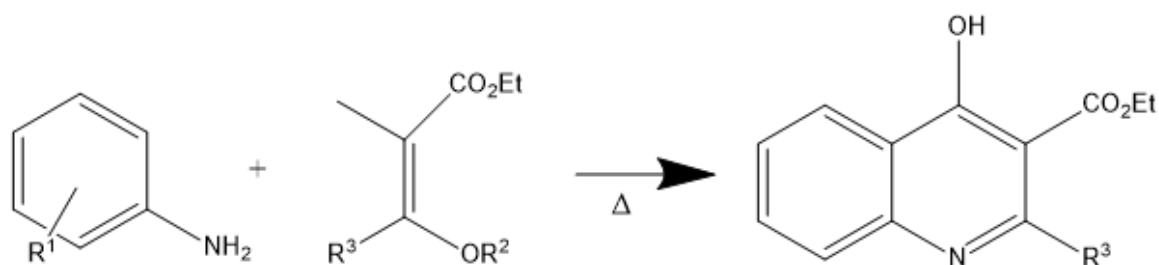
Esquema 1: Reacción Friedlander, control cinético y termodinámico

¹⁰ a) Cheng, C.C.; Yan, S.J. *Org. Reactions*, **1982**, 28, 37.

b) James, G. *Heterocyclic Compounds, Quinolines*, **1977**, vol 32; Wiley: New York, p. 181-191.

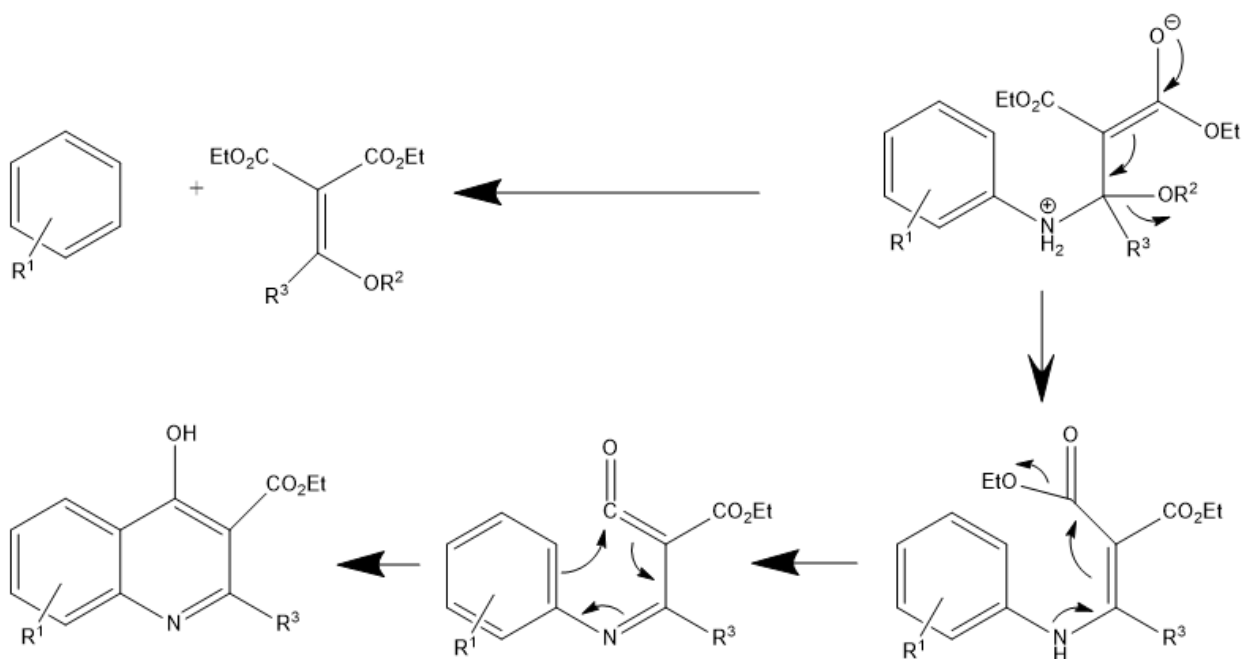
5.5 Reacción de Gould-Jacobs¹¹.

Consiste en la reacción de anilinas con ésteres alcoximetilenmalónicos, seguida de la ciclación a 4-hidroxi-3-alcóxicarbonilquinoleinas. En la reacción se pueden usar gran variedad de derivados de ésteres malónicos, incluido malonitrilos y ácidos de meldrum.



Esquema 11: Reacción de Gould-Jacobs

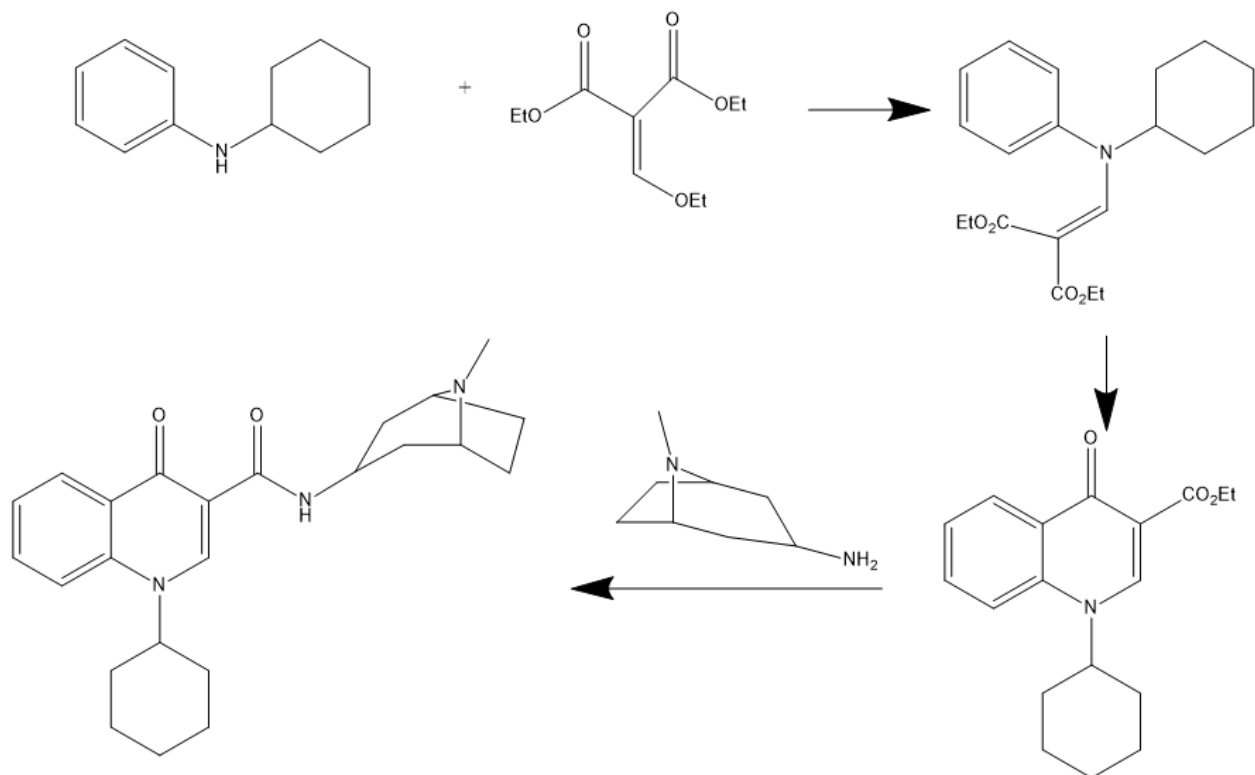
El mecanismo de la reacción comienza con la adición conjugada de la anilina al metileno de malonato y la posterior eliminación del alcohol para proporcionar un β -amilinoacrilato. La calefacción de la masa de reacción a 180-320°C promueve la eliminación del otro alcohol formandose la imino-cetona que sufre un proceso de electrociclación dando la quinoleina deseada, despues de un proceso de tautomerización.



Esquema 12: Mecanismo reacción Gould-Jacobs

¹¹ Reitsema, R.H. *Chem. Rev.* **1948**, 53, 43.

Esta metodología se ha empleado en la preparación de importantes principios activos como puede ser; Perfloracina, Ibafloracina o Mirisetron. La síntesis de Mirisetron ejemplifica esta síntesis:



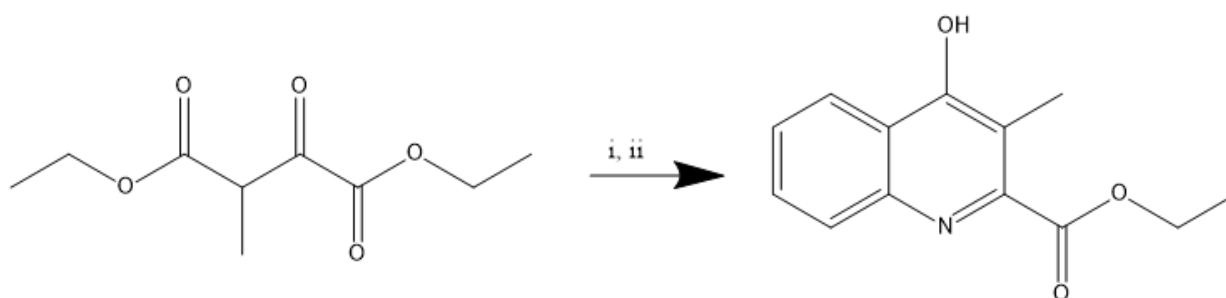
Esquema 13: Síntesis Mirisetron

5.6 Modificación Conrad y Limpach¹² y Gould y Jacobs¹³.

Una de las vías de síntesis para obtener los anillos de quinoleína fue modificando los procedimientos originales de Conrad y Limpach y Gould y Jacobs. Para este propósito los acetoacetatos de etilo (a) o el oxalpropionato de dietilo (b) se hicieron reaccionar con anilinas para producir las iminas correspondientes, que luego se ciclaron con PhOPh.

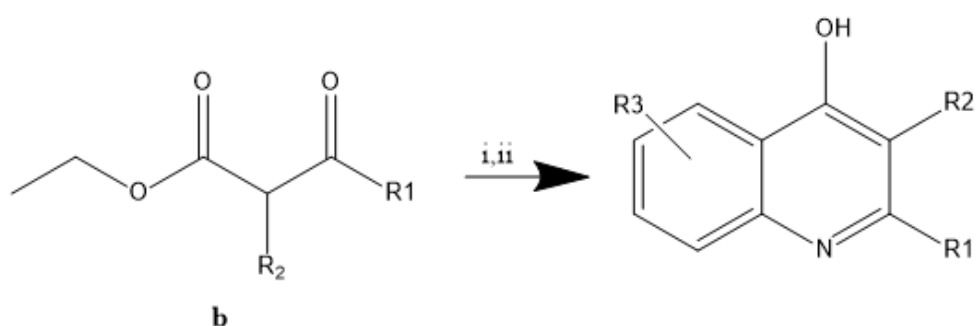
¹² Conrad, M.; Limpach, L. Synthesen von Chinolin derivativen mittelst Acetessigester. *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 944.

¹³ Gould, R. G.; Jacobs, W. A. The synthesis of certain substituted quinolines and 5-6-benzoquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2890-2895.



i) anilina, p-TsOH·H₂O, tolueno, (ii) Ph₂O, 250°C

Esquema 14: Reacción con oxalpropionato de dietilo



R1 R2

Me Me
Me Et
Me i-Pr
Me Ph
Me Bn

R1 R2 R3

Me Me 8-Me
Me Me H
Me Et H
Me i-Pr H
Me Ph H
Me Bn H
Me Me 7-Me 8-Me
Me Me 7-Me

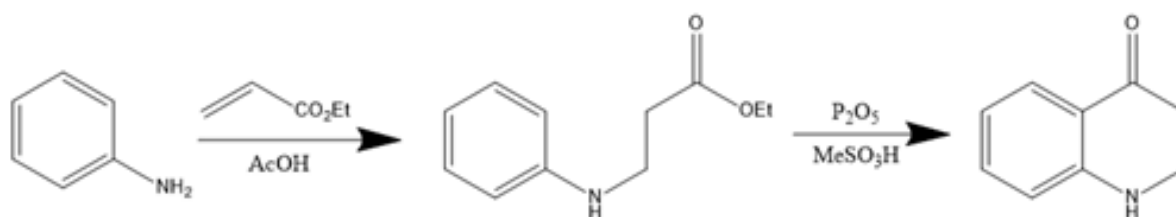
(i) (Sustituyente R3 opcional) anilina, p-TsOH·H₂O, tolueno; (ii) Ph₂O, 250°C

Esquema 15: Reacción con acetoacetatos de etilo

5.7 Métodos adicionales¹⁴.

Otra de las vías para obtener un derivado de quinoleína es la adición de un vinil éster a la amina de partida, mediante la adición de ácido acético como disolvente. Finalmente, en medio muy ácido y con P₂O₅ se conseguiría cerrar el ciclo para formar el esqueleto de quinoleína.

¹⁴ Josein, H.B.; Clader, J.W.; Greenlee, W.J.; Mayer, R.J.; Herr, J.L.; Davis, K.; Deng, M.; Hsia, M.; Wan, S. *PCT Application*, WO 2010/085525.



Esquema 16: Método alternativo

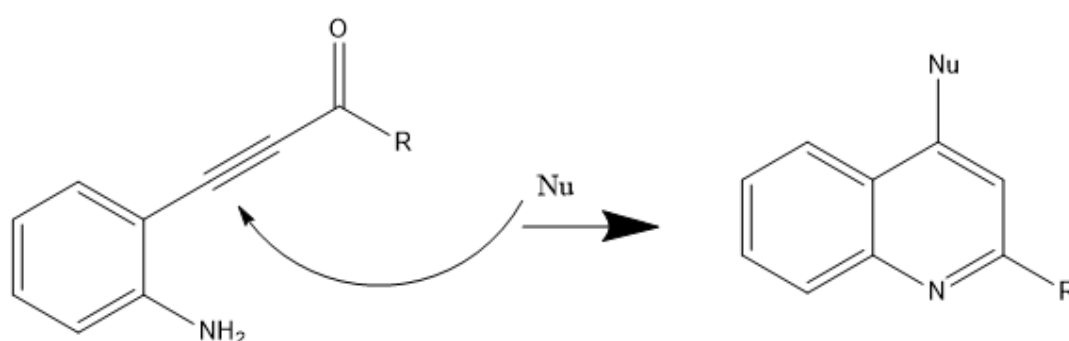
5.8 Métodos modernos.

Se han desarrollado nuevas metodologías que han coincidido a la preparación de anillos de quinoleínas. Dentro de todas ellas, destacan tres como las más importantes:

- Ciclación de inonas y alquinos.
- Cicloadición y reacciones pericíclicas.
- Ciclaciones mediadas por metales.

Ciclación de inonas y alquinos:

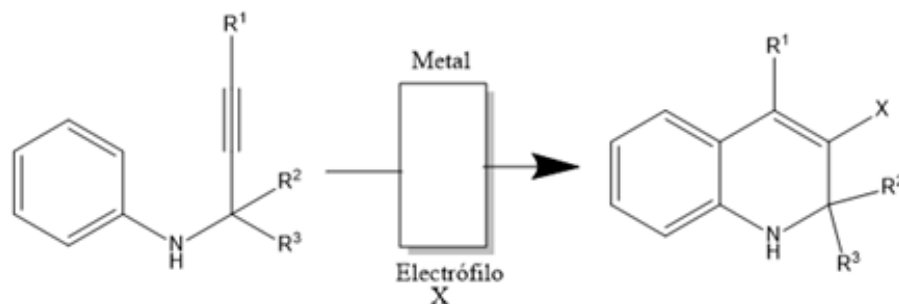
Las inonas pueden actuar como aceptores tipo Michael con nucleófilos, proporcionando enonas intermedias y que rápidamente ciclen a quinoleínas.



Esquema 17: Ciclación de inonas y alquinos

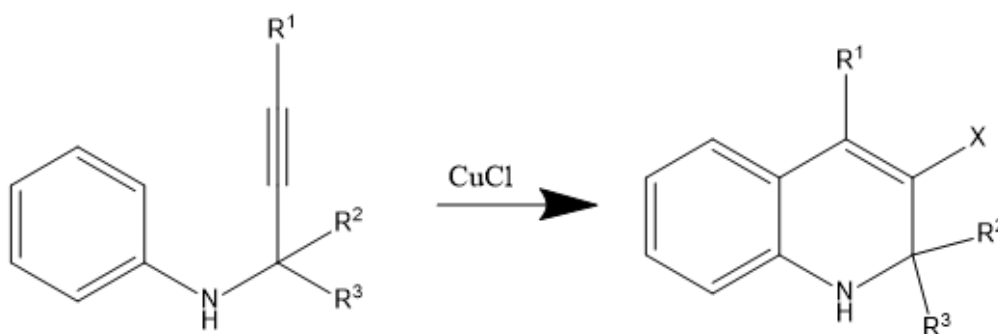
Anilinas monosustituidas que lleven un grupo alquino pueden ciclar a quinoleínas por la acción de metales o por reacción Fiedel-Craft:

¹⁵ Nishiyama, K.; Kubo, H.; Sato, T.; Higashiyama, K.; Ohmiya, S. *Heterocycles*, **2006**, 255-263.



Esquema 18: Ciclación por acción de metales

Los tipos de metales utilizados han sido diversos, pero sales de cobre y paladio han dado buen resultado:

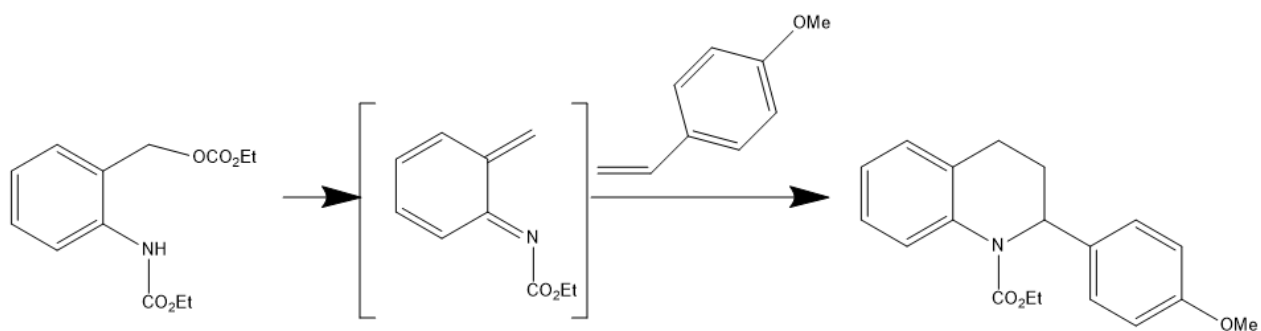


Esquema 19: Ciclación por acción de CuCl

Reacciones electrocíclicas:

La reacción Diels-Alder puede usarse para obtener tetrahidroquinoleína *in situ* por reacción de azadienos generados a partir de carbonatos y su reacción con dienófilos¹⁵.

¹⁵ Nishiyama, K.; Kubo, H.; Sato, T.; Higashiyama, K.; Ohmiya, S. *Heterocycles*, **2006**, 255-263.

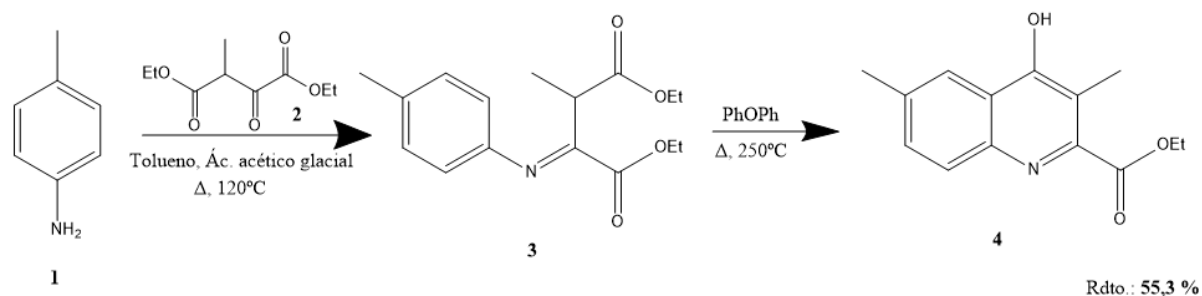


Esquema 20: Reacción electrocíclica

¹⁵ Nishiyama, K.; Kubo, H.; Sato, T.; Higashiyama, K.; Ohmiya, S. *Heterocycles*, **2006**, 255-263.

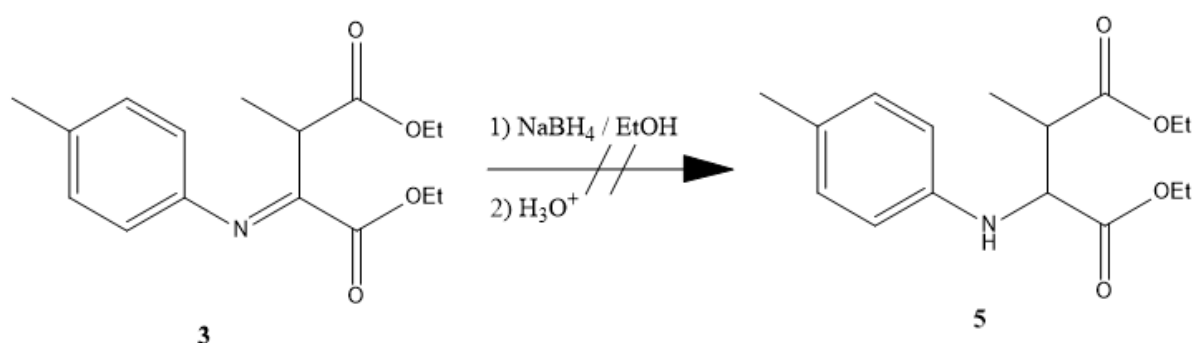
6 Resultados y discusión.

Para completar el primer objetivo y disponer de algún derivado de 3,6-dimetilquinoleína que nos sirviera de referencia, se preparó 4-hidroxi-3,6-dimetilquinoleína-2-carboxilato de etilo (**4**) por reacción de *p*-metilanilina con oxalpropionato de dietilo (**2**) en presencia de ácido acético glacial y posterior calefacción con difeniléter (Esquema 21).



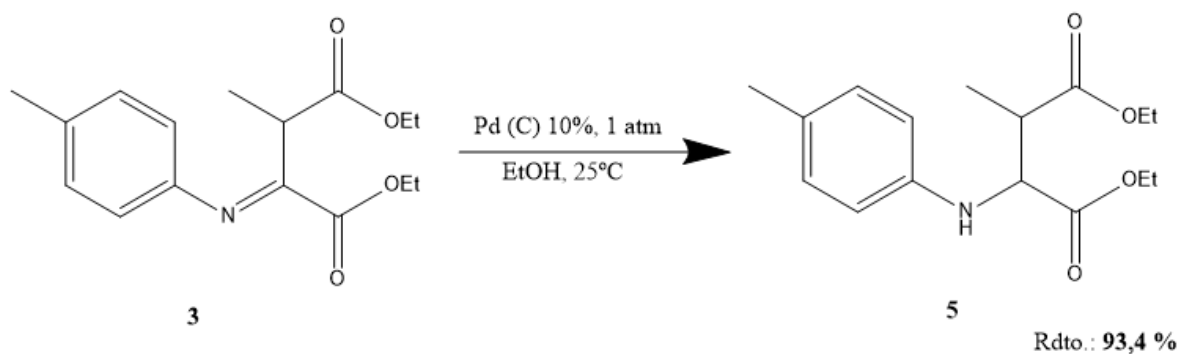
Esquema 21: Síntesis de 17

La segunda etapa, que corresponde con la ciclación por calefacción en difeniléter requiere de elevadas temperaturas de calefacción por lo que se intentó el proceso de ciclación en condiciones mas suaves. Para ello, el producto de condensación **3** con *p*-metilanilina se trató con NaBH_4 para reducir el doble enlace $\text{C}=\text{N}$, pero se recuperó el producto de partida sin transformar (Esquema 22).



Esquema 22: Reducción con NaBH_4

La reducción del aminoéster **3** obtenido fue posible con buen rendimiento por hidrogenación catalítica en presencia de $\text{Pd} / (\text{C})$ 10%. En estas condiciones se puede aislar el producto de reducción después de su purificación por cromatografía en columna (Esquema 23).



Esquema 23: Reducción en presencia de Pd (C) 10%

Los intentos de ciclación del aminoéster **5** no condujeron al producto deseado, por lo que se abordaron otras estrategias. Estas nuevas rutas necesitan de la utilización de otros productos de partida, como:

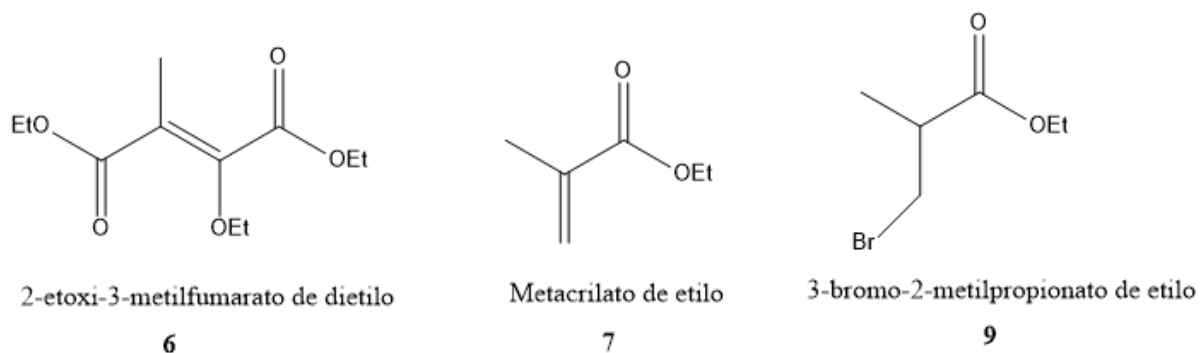
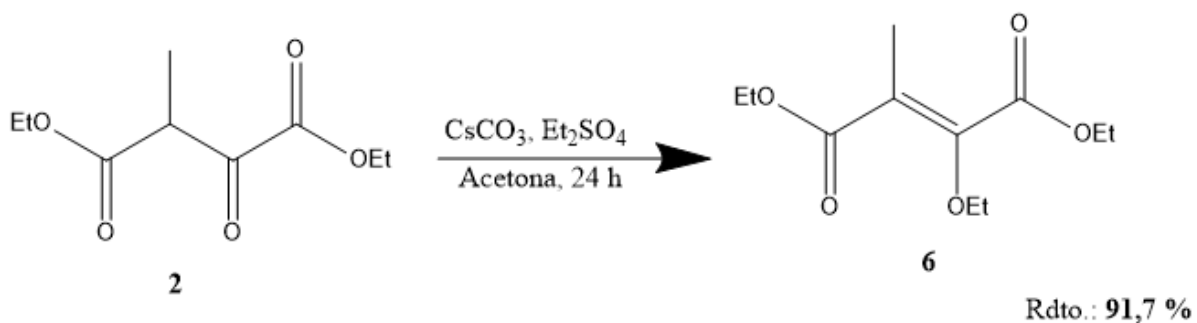


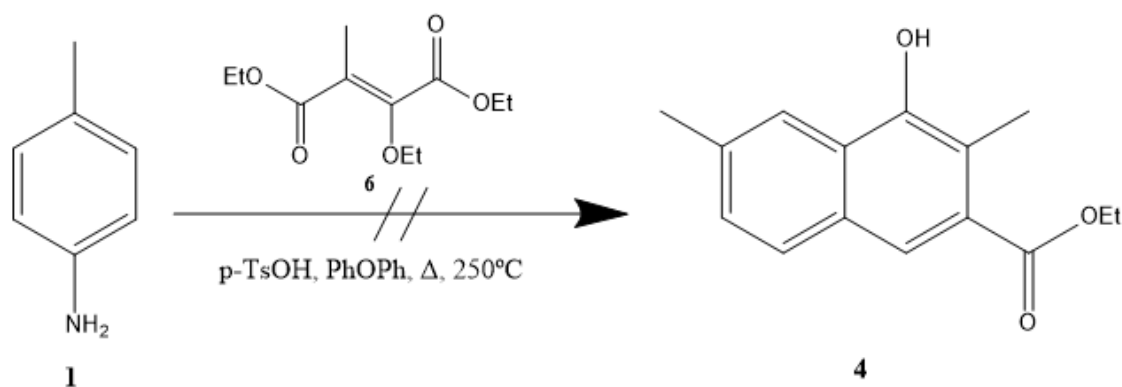
Figura 5

El compuesto **6** se preparó por reacción de oxalpropionato de dietilo (**2**) con carbonato de cesio y sulfato de dietilo (Esquema 24).



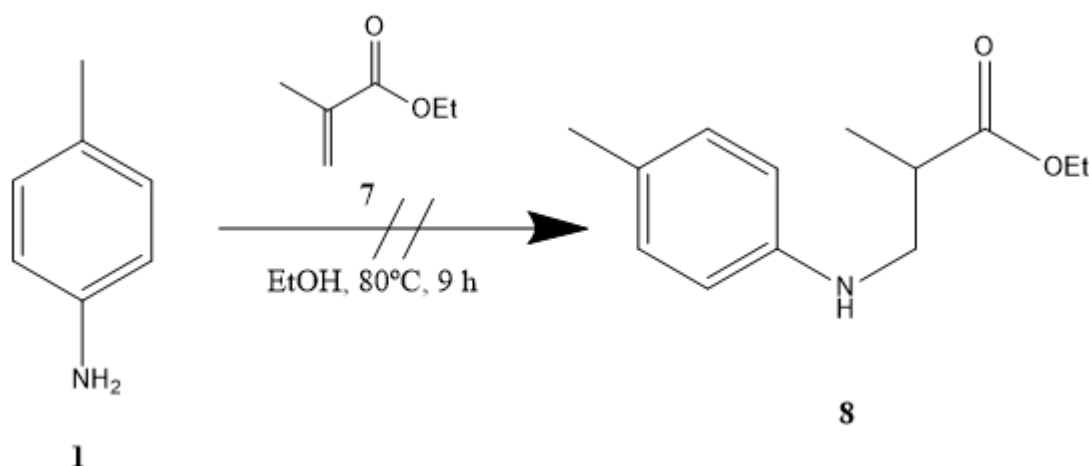
Esquema 24

La preparación del éster enólico **6** tenía como objetivo la sustitución del grupo -OEt por el sistema nitrogenado de la *p*-metilanilina, y una vez sustituido se pudiese completar la función del heterociclo. El tratamiento de **6** con *p*-metilanilina en difeniléter y ácido *p*-TsOH como catalizador ácido no condujo al producto de ciclación (Esquema 25).



Esquema 25

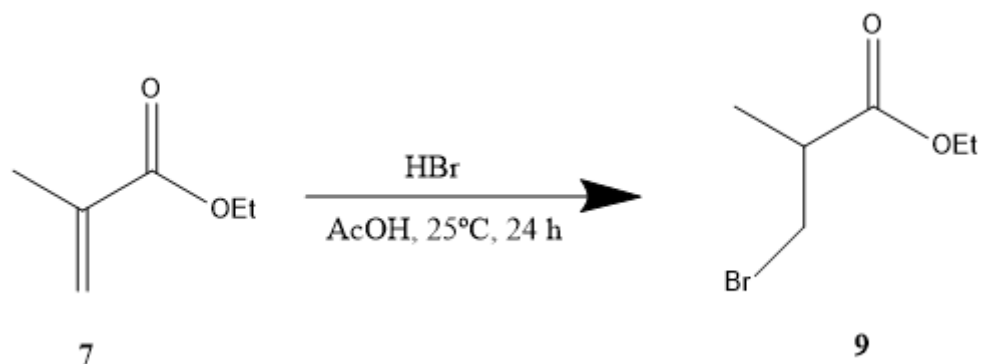
La construcción de la unidad nitrogenada dentro del sistema de quinoleína podría ser efectiva por reacción con metacrilato de etilo (**7**). Este producto es comercial, y por lo tanto se ensayó con él la reacción con el derivado de anilina. Aunque en la bibliografía se encuentran descritos varios ejemplos donde se dan con éxito reacciones referibles, en nuestro caso la calefacción de una mezcla de *p*-metilanilina y metacrilato de etilo en etanol no conduce al producto de condensación (Esquema 26).



Esquema 26

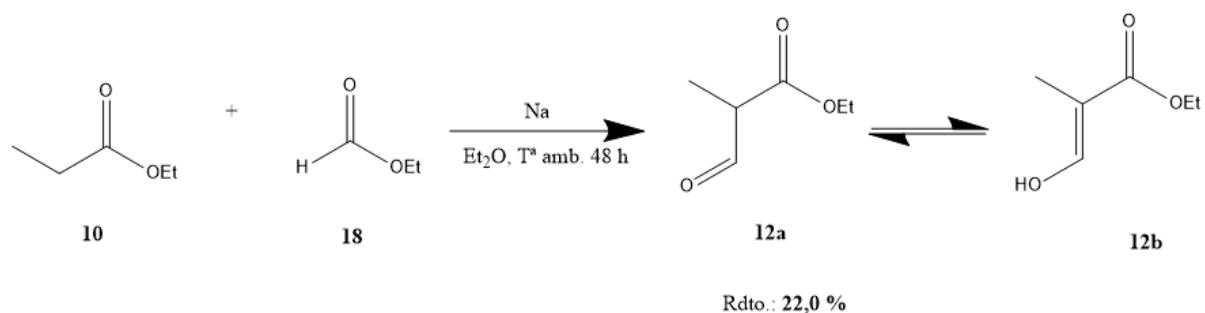
Dado que la obtención del aminoéster **8** no fue posible por esta vía, se optó por su transformación en 3-bromo-2-metilacrilato de etilo y así obtener **8**. La reacción de metacrilato

de etilo con HBr en ácido acético no proporcionó el bromoéster **9**, por lo que se abandonó esta línea de estudio (Esquema 27).



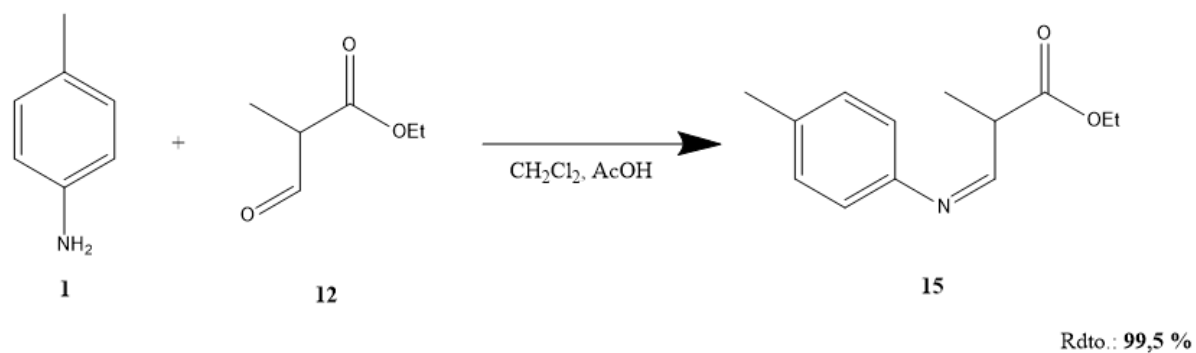
Esquema 27

Con la idea de usar un sustrato referible se pensó en preparar 2-metil-3-oxopropionato de etilo por reacción Claisen entre propionato de etilo y formiato de etilo:



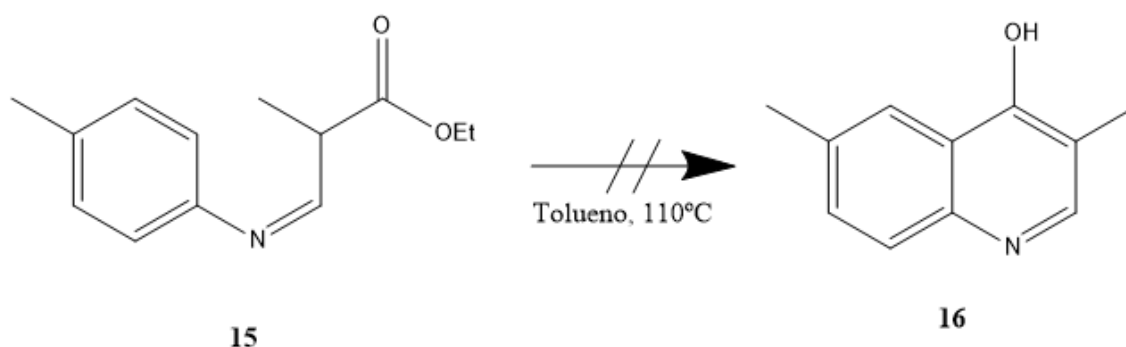
Esquema 28: Síntesis de Claisen

La reacción de 2-metil-3-oxopropionato de etilo con *p*-metilanilina proporcionan el producto de condensación con buen rendimiento (Esquema 29).



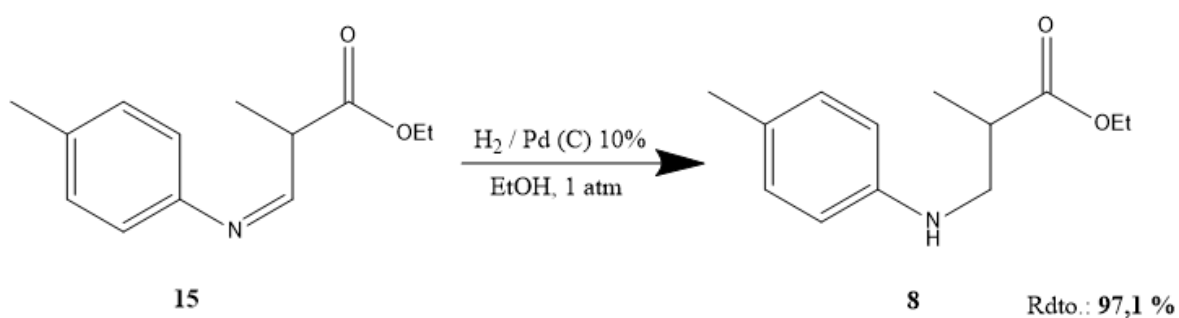
Esquema 29

Los intentos de ciclación del compuesto **15** tanto por calefacción como por tratamiento ácido no condujeron a la quinoleína.



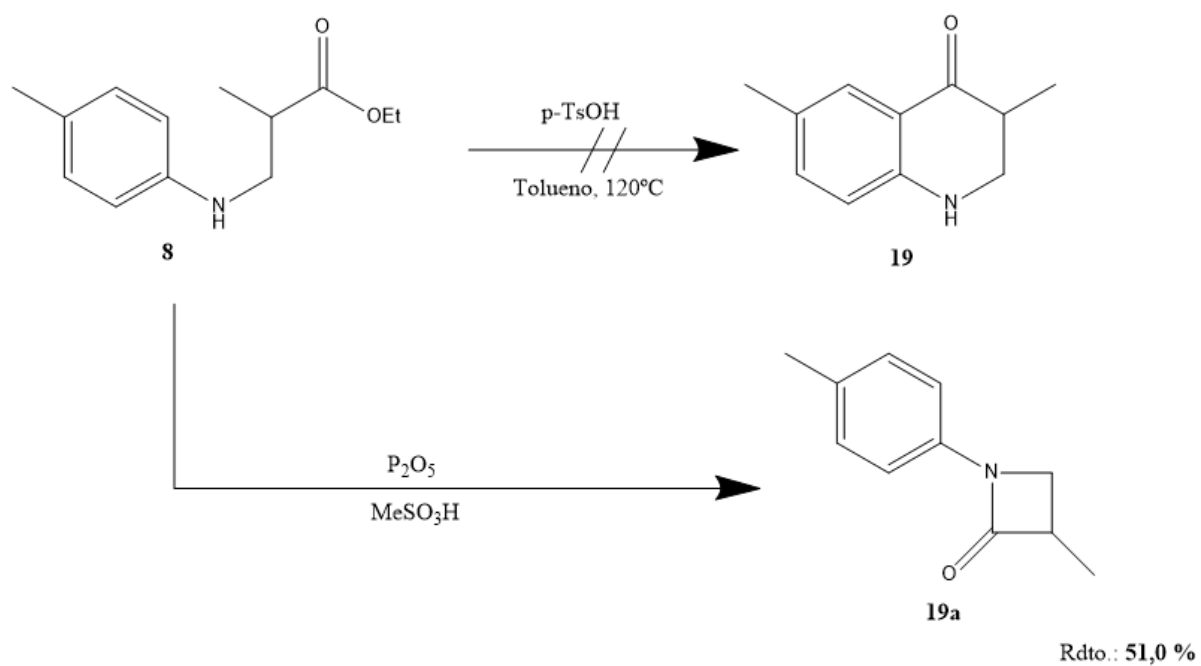
Esquema 30: Ciclación aminoester

Una posible limitación en el proceso de ciclación es la formación de isómeros que impidan la ciclación. La reducción del doble enlace C=N elimina estas restricciones, y por lo tanto facilitaría la ciclación. Así, el tratamiento con hidrogeno en presencia de Pd / (C) 10% de proporcionó el aminoester **8**.



Esquema 31

El aminoester **8** se sometió a ciclación por calefacción en medio ácido. Como ácidos se ensayaron ácido *p*-TsOH y ácido metanosulfónico:

**Esquema 32**

El tratamiento de **8** en las condiciones descritas no conduce al sistema **19**. El análisis del producto obtenido indica que el producto formado es compatible con la β -lactama **19a**.

7 Conclusiones.

Con los datos obtenidos y el análisis de las reacciones ensayadas se pueden obtener las siguientes conclusiones:

1. Se ha llevado a cabo la síntesis e identificación de 3,6-dimetilquinoleína con un grupo OH en la posición C-4 y un grupo CO₂Et en C-2.
2. El proceso sintético se ha optimizado, incrementando los rendimientos de las etapas previas a la ciclación.
3. Se ha detectado la formación de isómeros en las fases de ataque nucleófilo de la amina con los aldehídos usados, y se ha buscado solución para los isómeros que no son capaces de realizar el proceso de formación del esqueleto de quinoleína.
4. Se han ensayado diferentes estrategias en las rutas sintéticas. Se ha demostrado la gran polivalencia de estas síntesis debido a la gran cantidad de sustratos accesibles, partiendo de reactivos tanto comerciales como formados *in situ*.

8 Materiales y métodos.

El análisis por **TLC** ha sido realizado con placas de sílica. La detección en las mismas de los compuestos ha sido realizada con un indicador fluorescente (254 nm) y con ácido fosfomolibdico como revelador.

Los **reactivos** utilizados a lo largo de las diferentes rutas sintéticas proceden de diversas casas comerciales, como Sigma-Aldrich y Acros Organics.

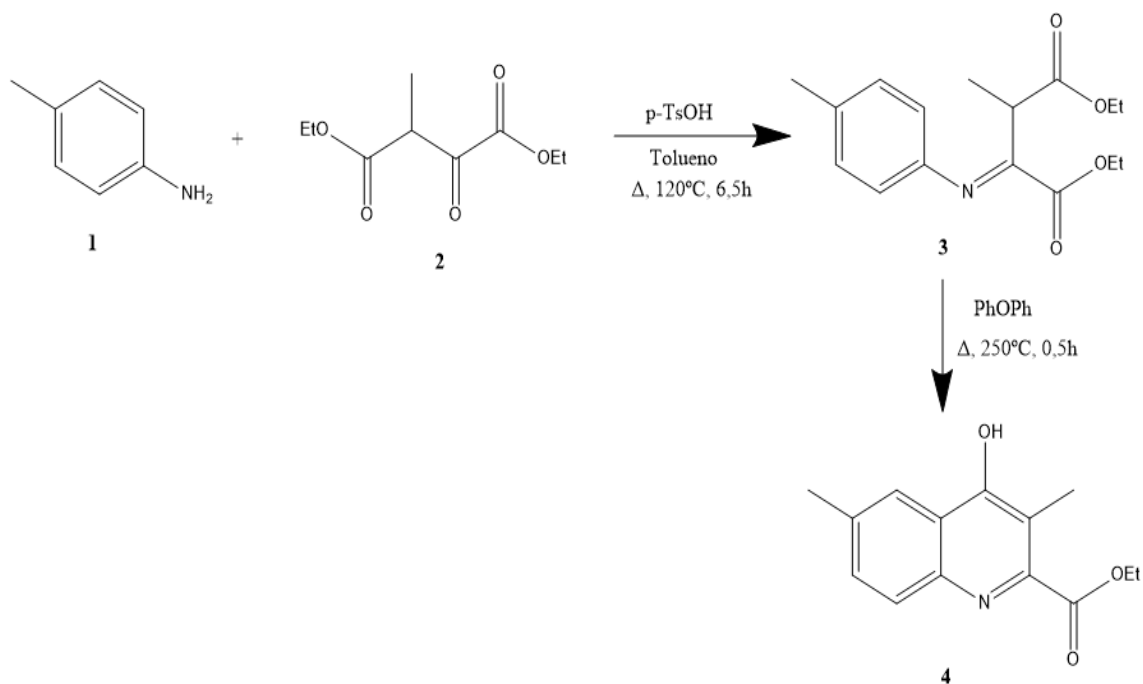
Los **disolventes secos** fueron secados mediante tamices moleculares.

Los **espectros** de $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) y $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz) fueron realizados en un equipo de Agilent Technologies. Los desplazamientos químicos de los mismos están expresados como partes por millón (ppm), utilizando tetrametilsilano como estándar interno. En $^1\text{H NMR}$, los datos estarán expresados de la siguiente forma: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d= doblete, t = triplete, q= cuadruplete, m = multiplete) e integración.

(Todos los espectros anteriormente mencionados fueron obtenidos en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de Valladolid).

A continuación, se recogen de los procedimientos experimentales.

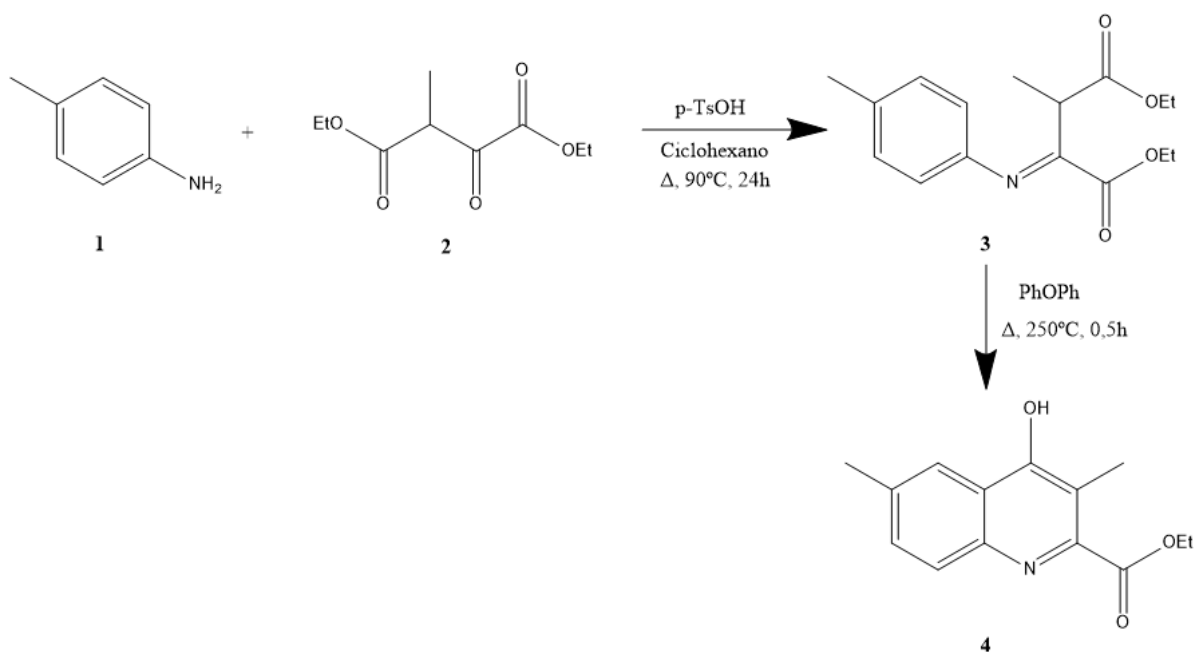
8.1 Síntesis de 4-hidroxi-3,6-dimetilquinolina-2-carboxilato de etilo.



Síntesis 1

Sobre una disolución de *p*-metilanilina (**1**) (2,6 g, 24,7 mmol) y tolueno (30 mL), se añade oxalpropionato de dietilo (**2**) (5,0 g, 24,7 mmol) y *p*-TsOH (0,5 g). Se lleva a reflujo mediante Dean-Stark durante 6,5 horas. Pasado ese tiempo, la disolución pasó de incolora a naranja oscuro. Se elimina el exceso de *p*-TsOH por filtración lavando al sólido con tolueno. Se elimina el disolvente a vacío, dando lugar a un aceite de color naranja oscuro. Se añade PhOPh (15 mL) y se lleva a reflujo mediante Dean-Stank. Se añade dietil éter (50 mL) y precipita un sólido de color naranja oscuro (1,74 g).

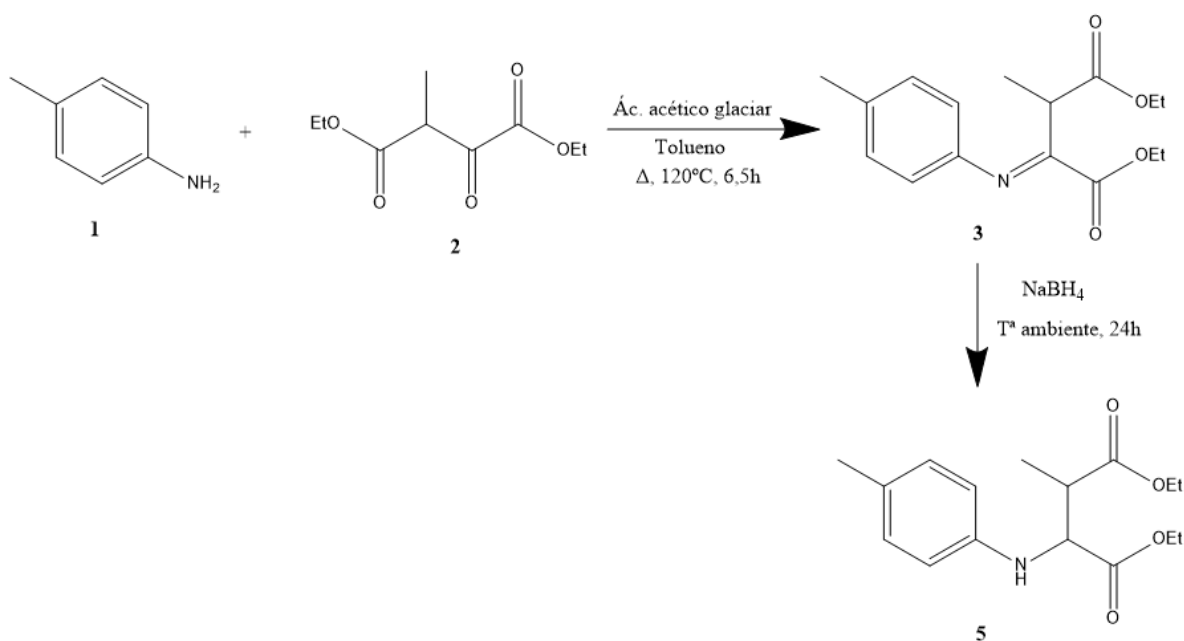
8.2 Síntesis de 4-hidroxi-3,6-dimetilquinolina-2-carboxilato de etilo.



Síntesis 2

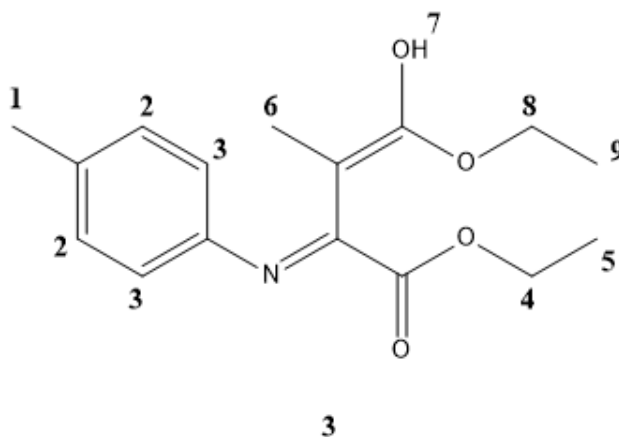
Sobre una disolución de *p*-metilanilina (**1**) (2,6 g, 24,7 mmol) y ciclohexano (30 mL), se añade oxalpropionato de dietilo (**2**) (5,0 g, 24,7 mmol) y *p*-TsOH (0,5 g). Se lleva a reflujo mediante Dean-Stark durante 6,5 horas. Pasado ese tiempo, la disolución pasa de incolora a naranja oscuro. Se elimina el exceso de *p*-TsOH por filtración lavando al sólido con tolueno. Se eliminó el disolvente a vacío, dando lugar a un aceite de color naranja oscuro. Se añade PhOPh (15 mL) y se llevó a reflujo mediante Dean-Stark 0,5 horas. Se añade dietil éter (50 mL). El producto no precipita.

8.3 Síntesis de 2-metil-3-(*p*-tolilamino)succinato de dietilo.



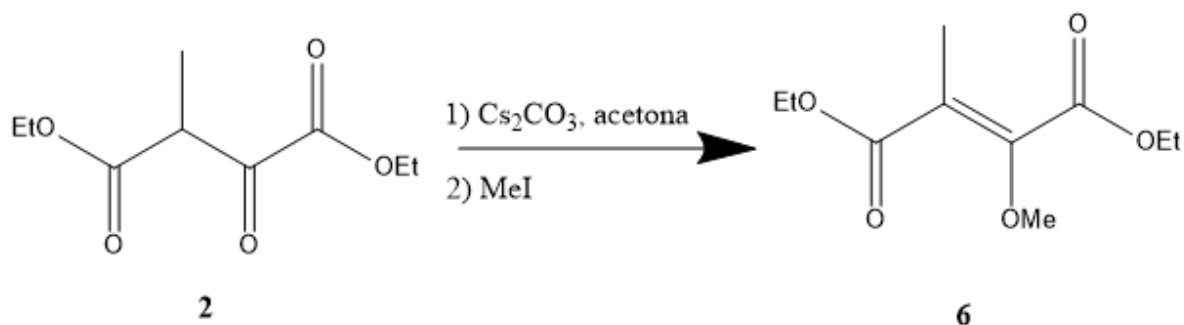
Síntesis 3

Sobre una disolución de *p*-metilanilina (**1**) (1,61 g, 15,0 mmol) y tolueno (7 mL), se añade oxalpropionato de dietilo (**2**) (3,0 g, 15,0 mmol) y ácido acético glacial (0,3 mL). Se lleva a reflujo mediante Dean-Stark durante 6,5 horas. Pasado ese tiempo, la disolución pasa de incolora a naranja oscuro. Se elimina el disolvente a vacío, dando lugar a un aceite de color naranja oscuro. Se añade NaBH₄ (1,14 g, 30 mmol) y se deja agitando 24 horas. Se lava la fase orgánica con NH₄Cl saturada (2x50 mL). Se obtiene un aceite naranja oscuro (**3**) (2,8 g, 9,62 mmol, **64 %**)



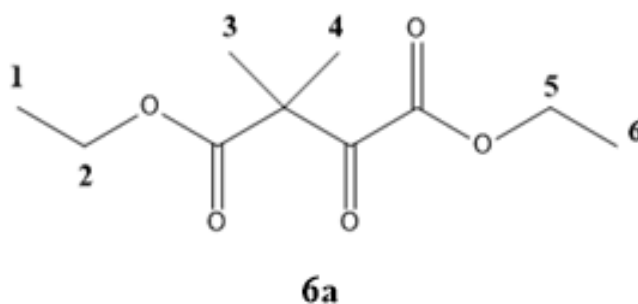
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.10 (7) (s, 1H), 7.05 (2) (d, $J=8,27\text{Hz}$, 2H), 6,89 (3) (d, $J=8,27\text{Hz}$, 2H), 4.20 (8) (q, $J=7,20\text{ Hz}$, 2H) 4.15 (4) (q, $J=7,20\text{ Hz}$, 2H), 2.28 (1) (s, 3H), 1.83 (6) (s, 3H), 1.32 (9) (t, $J = 6,94\text{ Hz}$, 3H), 1.11 (5) (t, $J = 6,98\text{ Hz}$, 3H).

8.4 Síntesis de 2-metoxi-3-metilfumarato de dietilo.



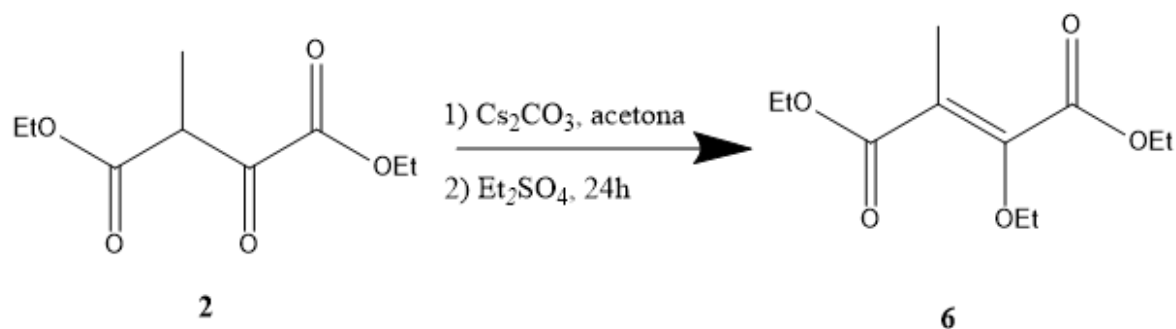
Síntesis 4

Sobre una disolución de oxalpropionato de dietilo (2) (1,27 g, 6,27 mmol) en acetona (5 mL), se añade Cs_2CO_3 . Se deja agitando 5 minutos. Posteriormente se añade CH_3I y se deja agitando hasta que alcanzase temperatura ambiente. Se obtiene un aceite amarillento (6a) (1,39 g, 6,04 mmol, 96 %)



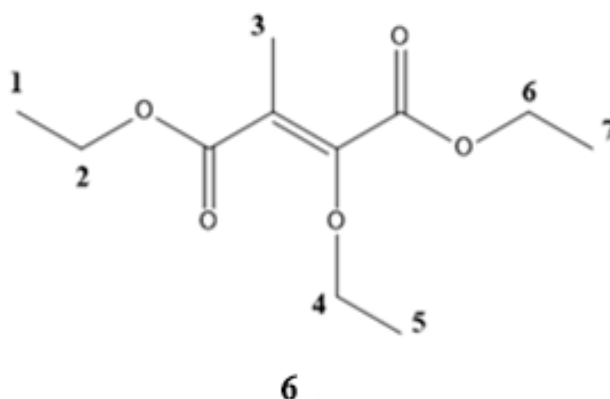
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.30 (5) (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 4.17 (2) (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.44 (3,4) (s, 6H), 1.35 (6) (t, $J=7,14\text{ Hz}$, 3H), 1.21 (1) (t, $J=7,31\text{ Hz}$, 3H).

8.5 Síntesis de 2-etoxi-3-metilfumarato de dietilo.



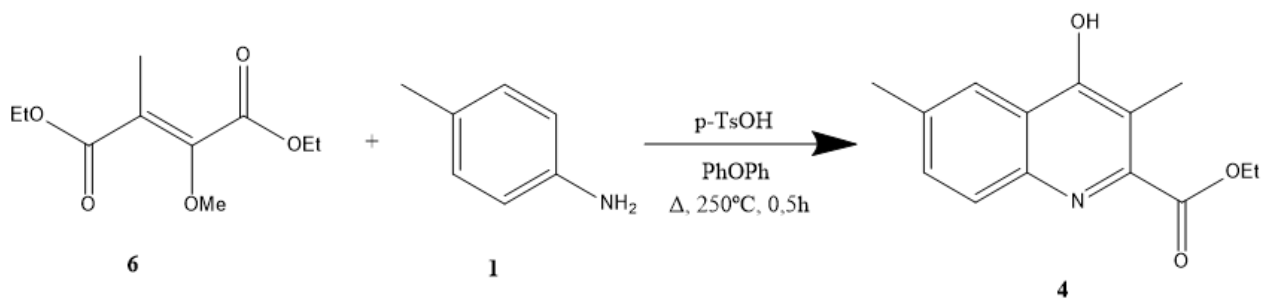
Síntesis 5

Sobre una disolución de oxalpropionato de dietilo (**2**) (8,8 g, 43,5 mmol) en acetona (8 mL), se añade Cs_2CO_3 (14,17 g, 43,5 mmol). Se deja agitando 5 minutos. Posteriormente se añade Et_2SO_4 (6,71 g, 43,5 mmol). Se deja agitando 20 horas y se elimina la acetona mediante vacío. Se añade una mezcla de 70 mL H_2O y 70 mL CH_2Cl_2 . Se lava la fase acuosa con 2x35 mL de CH_2Cl_2 , recogiendo la fase orgánica por decantación. La fase orgánica se concentra mediante vacío obteniéndose un aceite amarillento anaranjado (**6**) (8,50 g, 39,3 mmol, **92 %**)



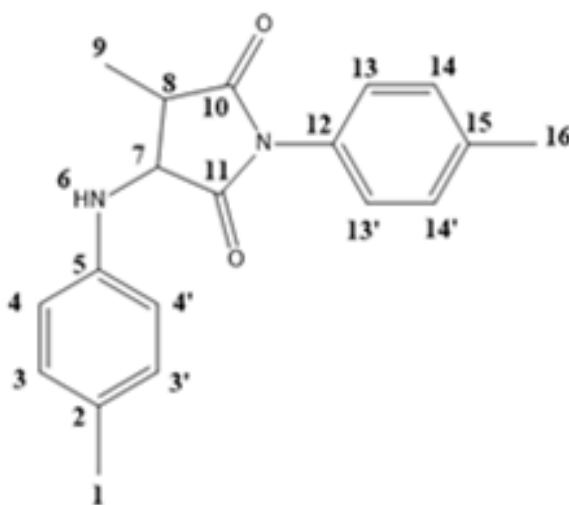
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.22 (**2**) (q, $J=8,27$ Hz, 2H), 4.07 (**6**) (q, $J = 8,27$ Hz, 2H), 3.86 (**4**) (q, $J = 8,23$ Hz, 2H), 1.75 (**3**) (s, 3H), 1.25 (**1**) (t, 8,2 Hz, 3H), 1,23 (**7**) (t, $J= 8,10$ Hz, 3H), 1,17 (**5**) (t, $J=8,15$ Hz, 3H).

8.6 Síntesis de 4-hidroxi-3,6-dimetilquinolina-2-carboxilato de etilo.



Síntesis 6

Sobre una disolución de 2-metoxi-3-metilmaleato de dietilo (**6**) (3,78 g, 18,7 mmol), *p*-metilanilina (**1**) (2 g, 18,7 mmol) y PhOPh (5 mL) se añade *p*-TsOH (0,32 g). Se lleva la disolución a reflujo durante 0,5 h. La disolución pasa de aceite amarillo a aceite naranja oscuro. Se separa el producto mediante una columna cromatográfica AcOEt / Heptano (1:6) ($R_f = 0,33$). Se obtiene un sólido amarillo (**4a**) (0,33 g, 1,07 mmol, 6 %)

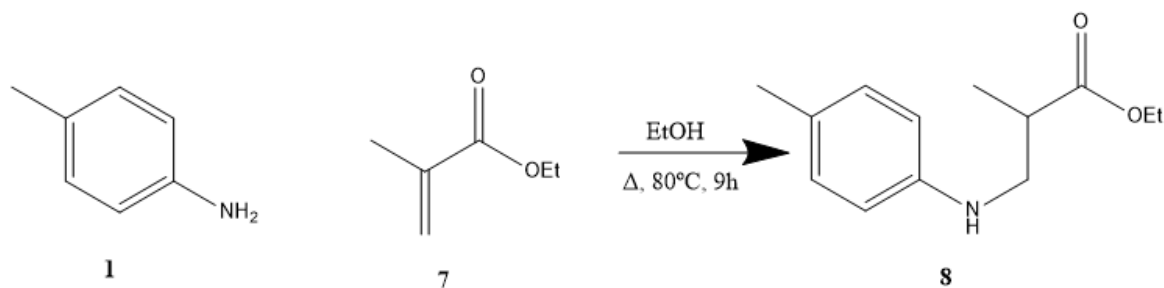


4a

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.77 (**3,3'**) (d, $J=8,02$, 2H), 7.17 (**13,13'**) (d, $J=8,08$, 2H), 7.13 (**4,4'**) (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.03 (**14,14'**) (d, $J = 8,09$ Hz, 2H), 6.84 (**6**) (s, 1H), 2.33 (**7**) (m, 1H), 2.37 (**9**) (d, $J=4,81$, 3H), 1.66 (**1,16**) (s, 6H), 1.26 – 1.13 (**8**) (m, 1H).

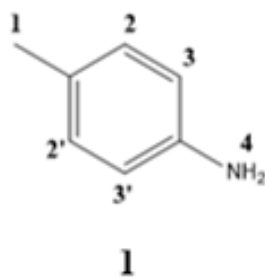
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 172.83 (**10**), 167.41 (**11**), 138.85 (**5**), 137.20 (**15**), 135.48 (**3**), 135.05 (**3'**), 129.76 (**4**), 129.65 (**4'**), 129.60 (**13**), 129.39 (**13'**), 125.59 (**2**), 123.43 (**14**), 122.31 (**14'**), 119.77 (**12**), 98.48 (**7**), 30.90 (**8**), 21.12 (**16**), 20.94 (**1**), 8.89 (**9**).

8.7 Síntesis de 2-metil-3-(*p*-tolilamino)propanoato de etilo.



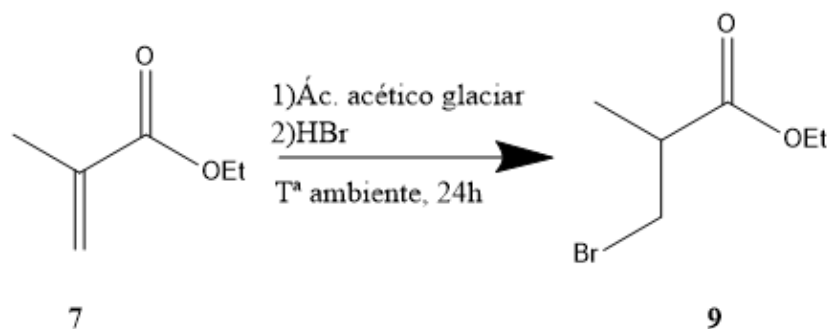
Síntesis 7

Sobre una disolución de *p*-metilanilina (**1**) (2 g, 18,7 mmol) en etanol (9 mL) se añade metacrilato de etilo (**7**) (2,56 g, 22,4 mmol). La disolución se lleva a reflujo durante 9 horas. La disolución pasa de amarilla a naranja oscuro. Se separa el producto mediante una columna cromatográfica AcOEt / Heptano (1:1) ($R_f = 0,28$). Se obtiene cristales naranjas (**1**).



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 – 6.91 (**3,3'**) (d, 2H), 6.71 – 6.57 (**2,2'**) (d, 2H), 3.56 – 3.28 (**4**) (s, 2H), 2.46 – 2.05 (**1**) (s, 3H).

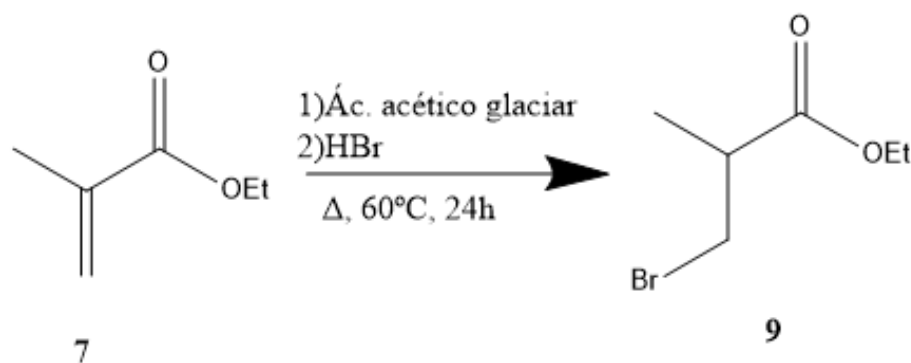
8.8 Síntesis de 3-bromo-2-metilpropanoato de etilo.



Síntesis 8

Sobre una disolución de ácido acético glaciado (10 mL) y metacrilato de etilo (**7**) (2,5 g, 22,0 mmol), se añade ácido bromhídrico (5,34 g, 66,0 mmol) y se deja agitando durante 24 horas. Posteriormente se lava la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3x30 mL). Se elimina el disolvente a vacío obteniéndose un aceite amarillo claro (0,4 g).

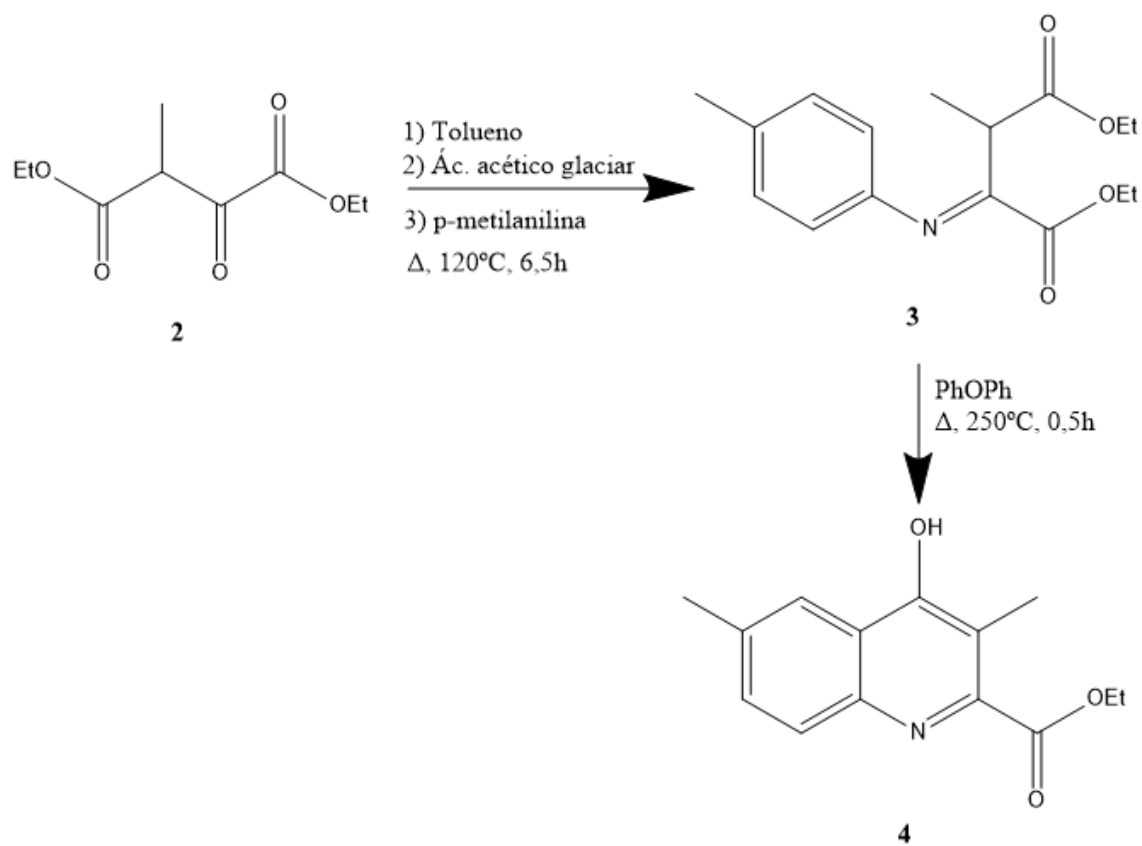
8.9 Síntesis de 3-bromo-2-metilpropanoato de etilo.



Síntesis 9

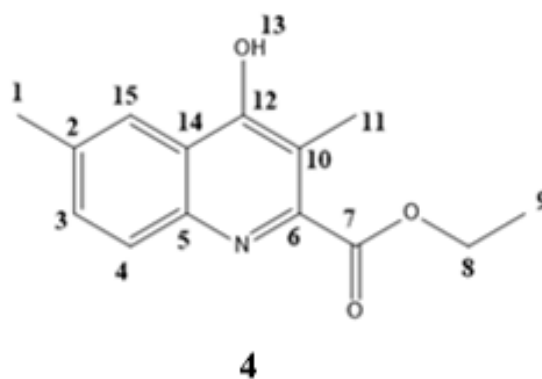
Sobre una disolución de ácido acético glaciado (10 mL) y metacrilato de etilo (**7**) (2,5 g, 22,0 mmol), se añade ácido bromhídrico (5,34 g, 66,0 mmol) y se deja agitando a 60°C durante 24 horas. Posteriormente se lava la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3x30 mL). Se elimina el disolvente a vacío obteniéndose un aceite amarillo claro (0,35 g).

8.10 Síntesis de 4-hidroxi-3,6-dimetilquinolina-2-carboxilato de etilo.



Síntesis 10

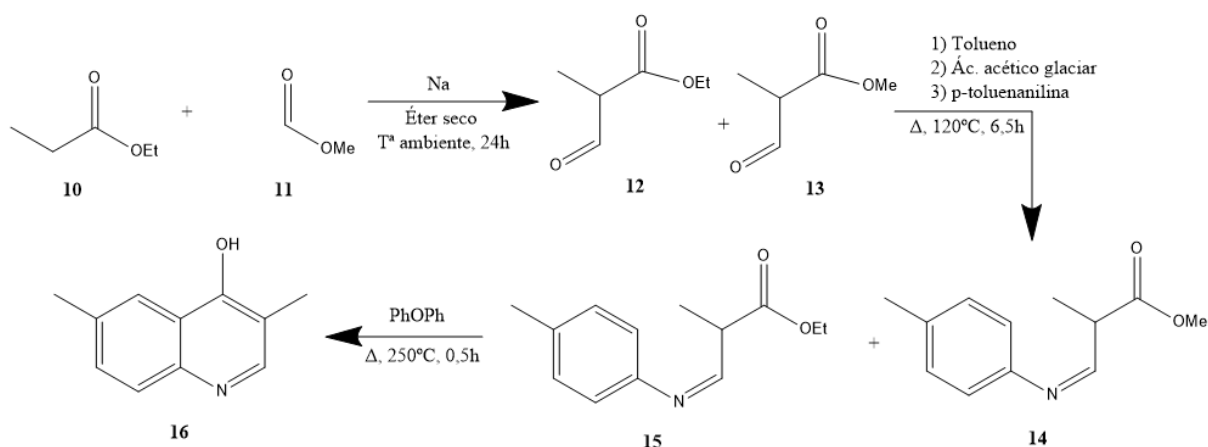
Sobre una disolución de oxalpropionato de dietilo (**2**) (9,5 g, 47,0 mmol) en tolueno (30 mL), se añade ácido acético glacial (1,0 mL). Se deja agitando 5 minutos y posteriormente se añade *p*-metilanilina (**1**) (5 g, 47 mmol). Se calienta la disolución a reflujo en un sistema Dean-Stark durante 6,5 horas. Se elimina el disolvente mediante vacío. Se obtiene un aceite naranja oscuro. Se añade PhOPh (30 mL) y se deja a reflujo durante 0,5 horas y, a temperatura ambiente, se añade dietil éter donde precipita un sólido de color marrón anaranjado (**4**) (6,52 g, 26,0 mmol, **55 %**).



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (**13**) (s, 1H), 8.12 (**15**) (s, 1H), 7.41 (**4**) (d, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 (**3**) (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.47 (**8**) (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.46 (**1**) (s, 3H), 2.43 (**11**) (s, 3H), 1.43 (**9**) (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 179.42 (**7**), 164.29 (**12**), 136.55, (**6**) 134.28 (**10**), 133.73 (**14**), 132.85 (**15**), 125.44 (**2**), 123.68 (**3**), 122.08 (**4**), 117.56 (**5**), 63.09 (**8**), 21.14 (**1**), 14.16 (**9**), 11.65 (**11**).

8.11 Síntesis de 3,6-dimetil-4-hidroxiquinolina.

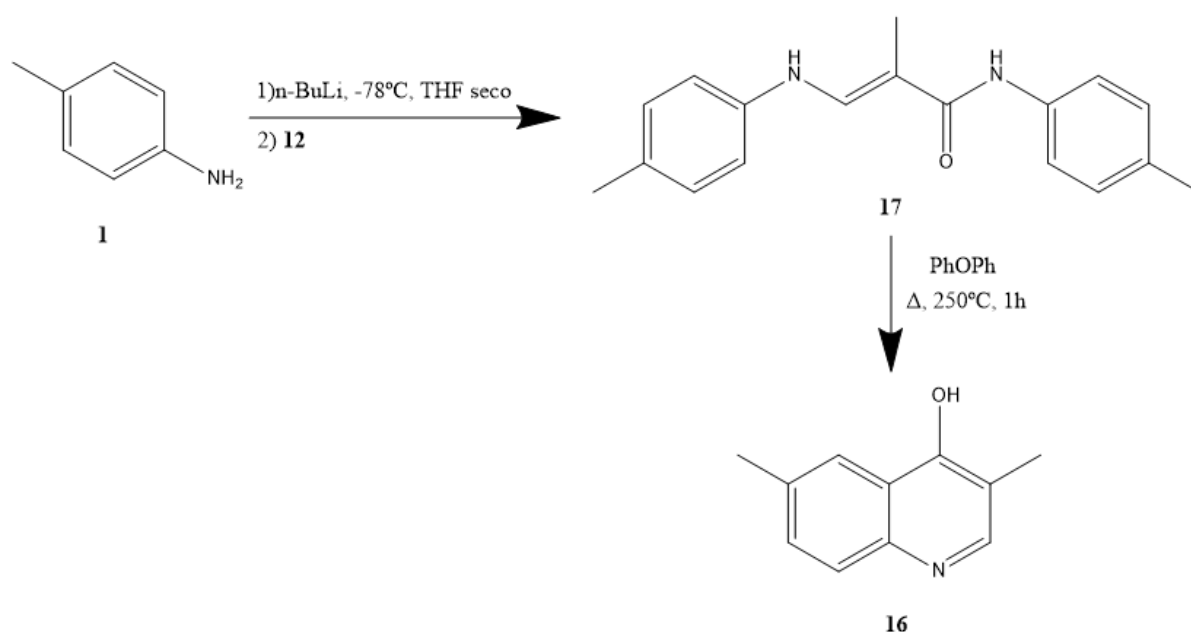


Síntesis 11

Una disolución de 125 mL de tolueno y Na (11,5 g, 0,5 mol) se pone a reflujo durante 0,5 horas para formar la arena de sodio y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se decanta el tolueno y se añade el sodio a un matraz de dos bocas junto con éter seco (250 mL). Se deja agitando a temperatura ambiente y se añade gota a gota una mezcla de propionato de etilo (**10**) (51,06 g, 0,5 mol) y formiato de metilo (**11**) (45,04 g, 0,75 mol) durante 48 horas. La

disolución pasa de incolora a amarilla anaranjada y finalmente se forma una pasta anaranjada. Se disuelve en 200 mL de H₂O y se lleva la disolución a pH ácido con HCl 5M. La disolución pasa de naranja a amarilla. Se añade AcOEt (3x200 mL) y se recoge la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con 2x200 mL de NaCl saturado, se seca con MgSO₄ y se elimina el disolvente mediante vacío. Se obtiene un aceite amarillo (12 + 13) (5,24 g, 21,0 mmol + 21,0 mmol). Se añade tolueno (30 mL), ácido acético glaciar (1,0 mL) y finalmente *p*-metilanilina (4,5 g, 42 mmol). Se lleva a reflujo durante 6,5 horas. Se elimina el disolvente mediante vacío y se le añade PhOPh (30 mL). La disolución se lleva a reflujo durante 0,5 horas. Se hace una columna cromatográfica AcOEt / Heptano (1:2).

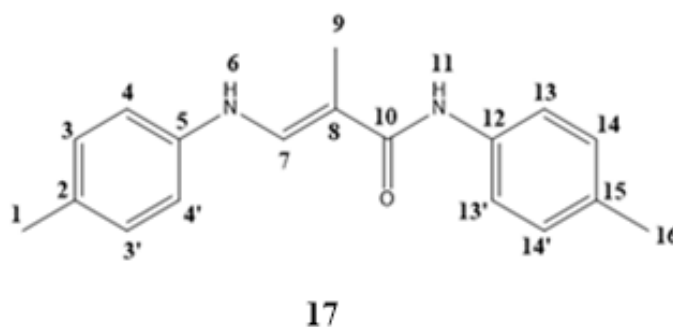
8.12 Síntesis de 3,6-dimetil-4-hidroxiquinolina.



Síntesis 12

Se prepara una disolución de *p*-metilanilina (1) (1 g, 9,3 mmol) y THF seco (30 mL). Se enfría hasta -78°C y se añade, gota a gota, *n*-BuLi (3,8 mL, 9,3 mmol). Posteriormente se añade metacrilato de etilo (7) (1,26 g, 11 mmol) y se deja agitando durante 24 horas. Se añade AcOEt (2x100 mL) y se recogieron las fases orgánicas por decantación. Se elimina el disolvente mediante vacío y se hace columna cromatográfica Dietil éter / Heptano (1:1)

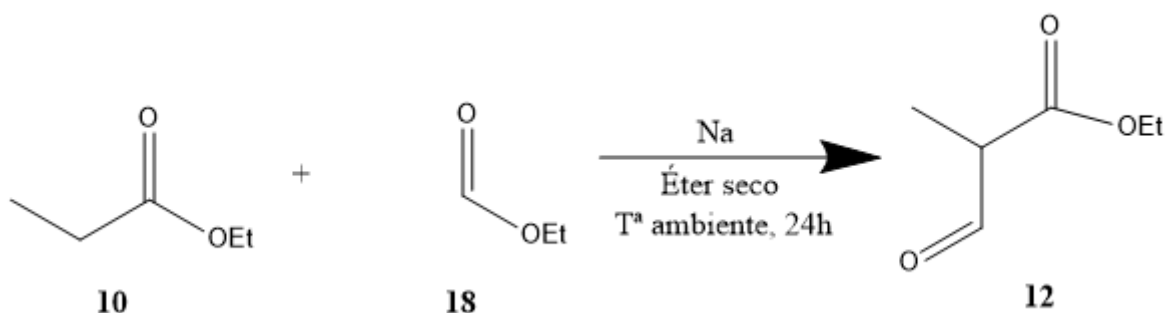
($R_f=0,2$). Se obtuvo un sólido anaranjado (**17**) (0,94 g, 3,3 mmol, **31 %**). Se disuelve el compuesto en PhOPh (7 mL) y se llevó a reflujo durante 1 hora.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (**6**) (s, 1H), 7.54 – 7.42 (**3,3'**) (d, $J=8,42$ Hz, 2H), 7.20 – 7.11 (**14,14'**) (d, $J=8,42$ Hz, 2H), 7.02 – 6.95 (**4,4'**) (d, $J=8,42$ Hz, 2H), 6.70 – 6.54 (**13,13'**) (d, $J=8,46$ Hz, 2H), 5.78 (**7**) (s, 1H), 3.54 (**11**) (s, 1H), 2.34 (**1**) (s, 3H), 2.27 (**16**) (s, 3H), (**9**) 2.06 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 166.63 (**10**), 143.84 (**7**), 140.94 (**2**), 135.27 (**15**), 134.03 (**5**), 129.75 (**12**), 129.48 (**3,3'**), 127.74 (**14,14'**), 120.21 (**4,4'**), 119.67 (**13,13'**), 115.28 (**8**), 20.88 (**16**), 20.46 (**1**), 18.79 (**9**).

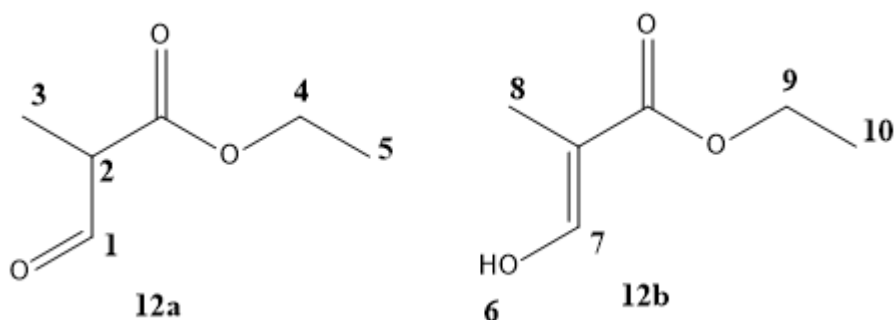
8.13 Síntesis de 2-metil-3-oxopropanoato de etilo.



Síntesis 13

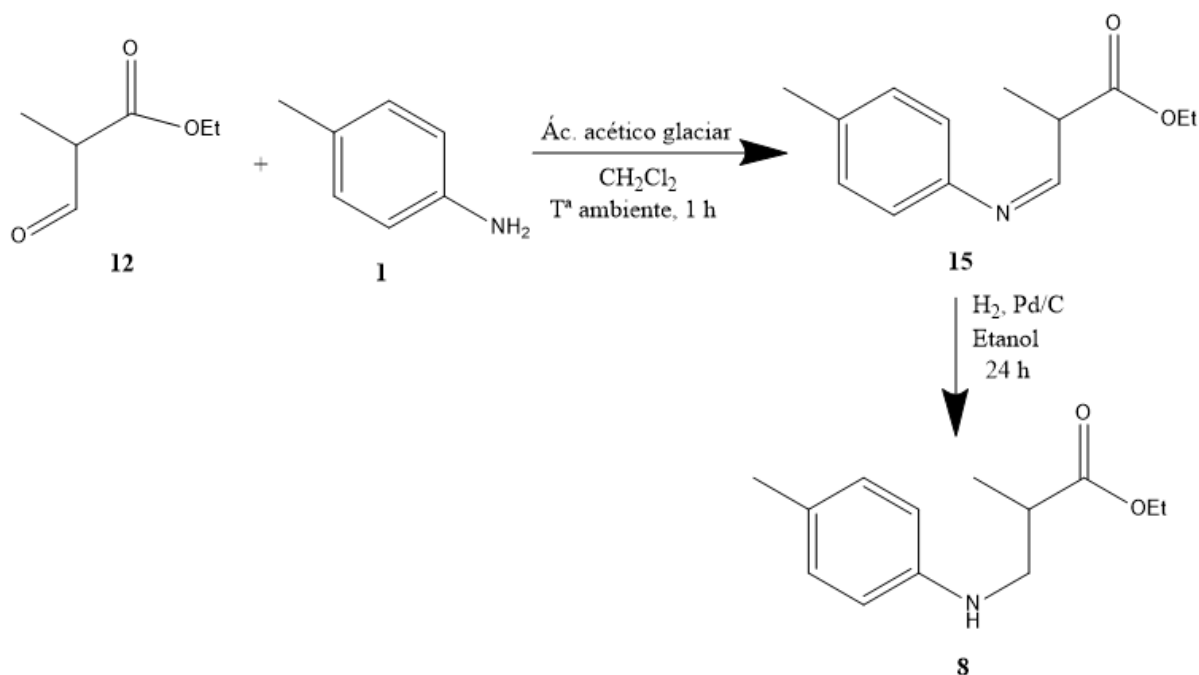
Se prepara una disolución de 125 mL de tolueno y Na (11,5 g, 0,5 mol). Se pone la disolución a reflujo durante 0,5 horas para formar la arena de sodio y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se decanta el tolueno y se añade el sodio a un matraz de dos bocas junto con éter seco (250 mL). Se deja agitando a temperatura ambiente y se añade gota a gota una mezcla de propionato de etilo (**10**) (51,06 g, 0,5 mol) y formiato de etilo (**18**) (45,04 g, 0,75 mol) durante

48 días. La disolución pasa de incolora a amarilla anaranjada y finalmente se forma una pasta anaranjada. Se disuelve en 200 mL de H₂O y se lleva la disolución a pH ácido con HCl 5M. La disolución pasa de naranja a amarilla. Se añade AcOEt (3x200 mL) y se recoge la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con 2x200 mL de NaCl saturado, se seca con MgSO₄ y se elimina el disolvente mediante vacío. Se obtiene un aceite amarillo (26,7 g). Se realiza una destilación a vacío, eliminando impurezas de bajo punto de ebullición (2,5 torr, 40°C) y de alto punto de ebullición (>0,8 torr, 60°C). Se obtiene un aceite incoloro (**12**) (13,71 g, 0,11 mol, **22** %).



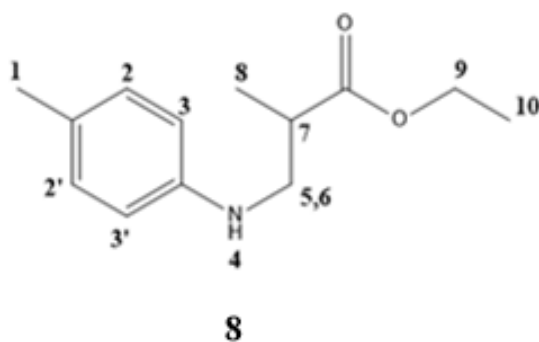
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.28 (**1**) (s, 1H), 9.75 (**6**) (d, J=1,42 Hz, 1H), 6.96 (**7**) (s, 1H), 4.21 (**4,9**) (q, J = 14,3 Hz, 4H), 3.36 (**3**) (d,q, J=7,32 Hz, J=1,47 Hz, 1H), 1.64 (**8**) (s, 3H), 1.32 (**2**) (d, J = 7.2 Hz, 4H), 1,28 (**5,10**) (t, J=14,33 Hz, 6H).

8.14 Síntesis de 2-metil-3-(*p*-tolilamino)propanoato de etilo.



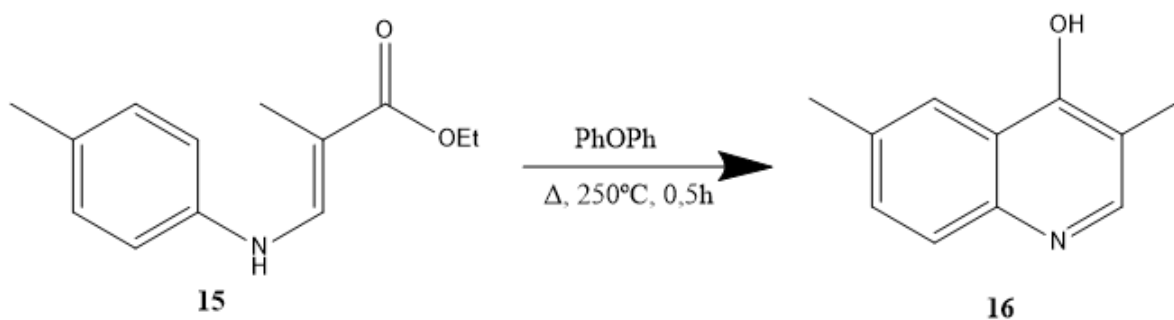
Síntesis 14

Se prepara una disolución de 2-metil-3-oxopropionato de etilo (**12**) (0,5 g, 3,85 mmol) y *p*-metilanilina (**1**) (0,41 g, 3,85 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Se añade ácido acético glacial (2 gotas) y MgSO₄ (0,46 g, 3,85 mmol). La disolución pasa de incolora a amarillenta. Se filtra y elimina el disolvente mediante vacío. Se obtiene un aceite amarillento (**15**) (0,84 g, 3,83 mmol, **99 %**). Se coge 0,5 g de **15** y se disolvieron en EtOH (20 mL) Y Pd/C (100 mg) y se hidrogena durante 24 horas. Se obtiene un aceite amarillento (**8**) (0,80 g, 3,6 mmol, **93 %**).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (**2,2'**) (d, *J*=8,18 Hz, 2H), 6.54 (**3,3'**) (d, *J*=8,19 Hz, 2H), 4.19 (**9**) (q, *J*=7,81, 2H), 4.00 (**4**) (s, 1H), 3.40 (**5**) (dd, *J* = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 3.21 (**6**) (dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 2.80 (**7**) (m, 1H), 2.25 (**1**) (s, 3H), 1.27 (**10**) (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1,24 (**8**) (d, *J* = 6,99, 3H).

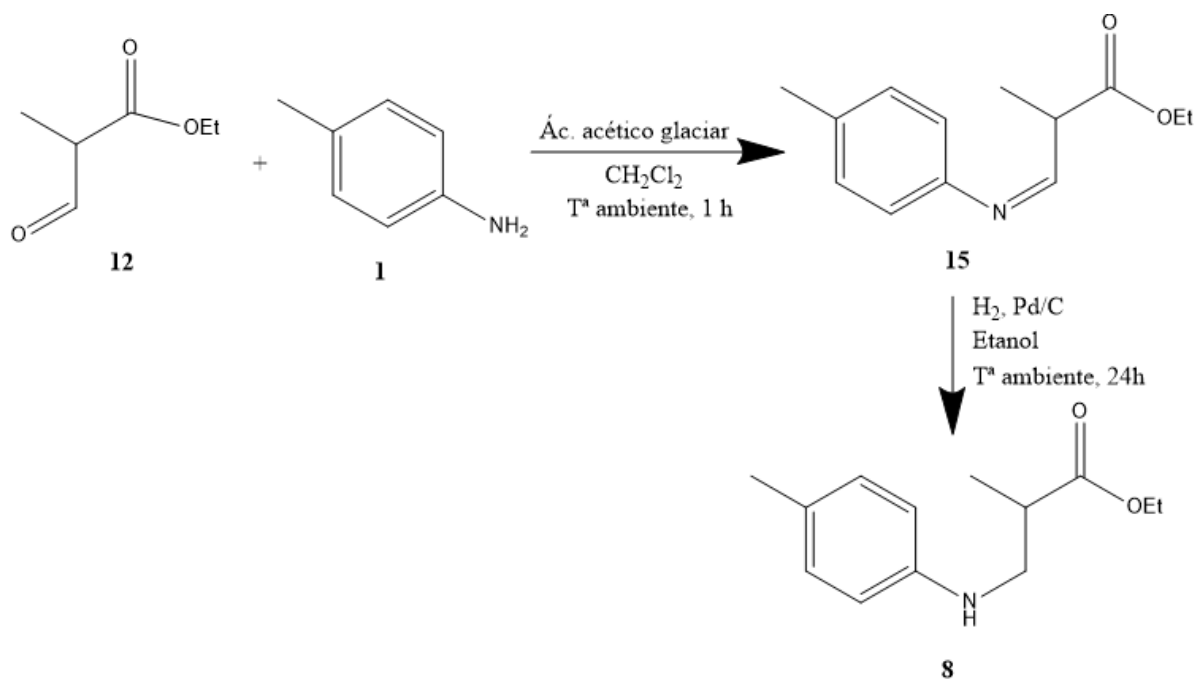
8.15 Síntesis de 3,6-dimetil-4-hidroxiquinolina.



Síntesis 15

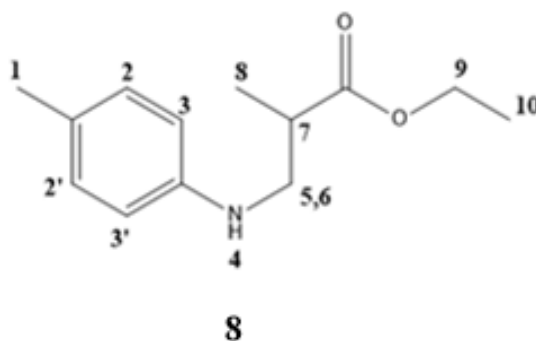
Se prepara una disolución de **15** (0,34 g, 1,55 mmol) en PhOPh (4 mL). Se lleva a reflujo mediante Dean-Stark durante 0,5 horas. Se obtiene un aceite anaranjado. Se separó mediante columna cromatográfica AcOEt / Heptano (1:1) ($R_f = 0,25$).

8.16 Síntesis de 2-metil-3-(p-tolilamino)propanoato de etilo.



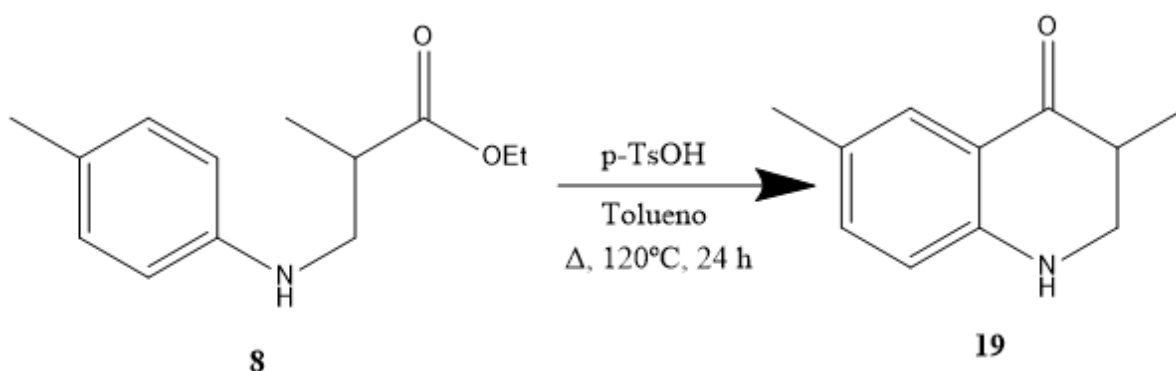
Síntesis 16

Se prepara una disolución de 2-metil-3-oxopropionato de etilo (**12**) (5 g, 38,5 mmol) y *p*-metilanilina (**1**) (4,13 g, 38,5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL). Se añade ácido acético glacial (2 gotas) y MgSO₄ (4,6 g, 3,85 mmol). La disolución pasa de incolora a amarillenta. Se filtra y elimina el disolvente mediante vacío. Se obtiene un aceite amarillento. Se disuelve en EtOH (125 mL) Y Pd/C (845 mg) y se hidrogena durante 24 horas. Se obtiene un aceite amarillento (**8**) (8,27 g, 37,4 mmol, **97 %**).



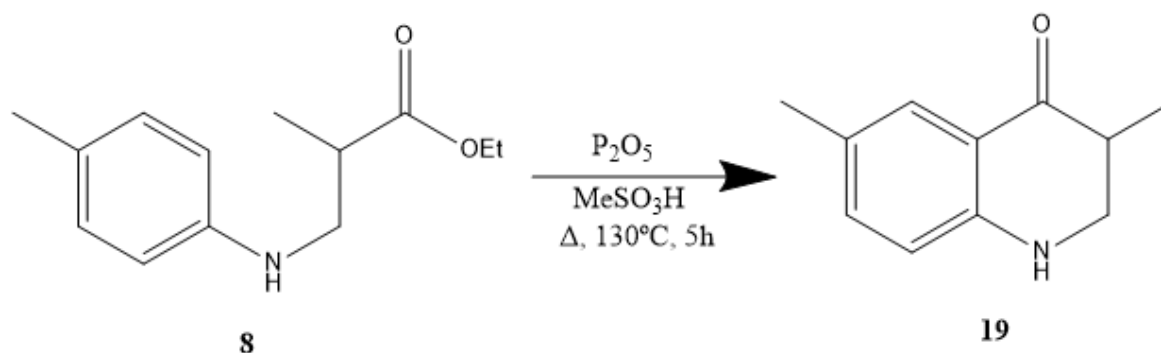
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (**2,2'**) (d, *J*=8,17 Hz, 2H), 6,5 (**3,3'**) (d, *J*= 8,17 Hz, 2H), 4.17 (**9**) (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.99 (**4**) (s, 1H), 3.41 (**5**) (dd, *J* = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 3.22 (**6**) (dd, *J* = 13.0, 5.5 Hz, 1H), 2.86 – 2.73 (**7**) (m, 1H), 2.26 (**1**) (s, 3H), 1.28 (**10**) (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.25 (**8**) (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

8.17 Síntesis de 3,6-dimetil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.



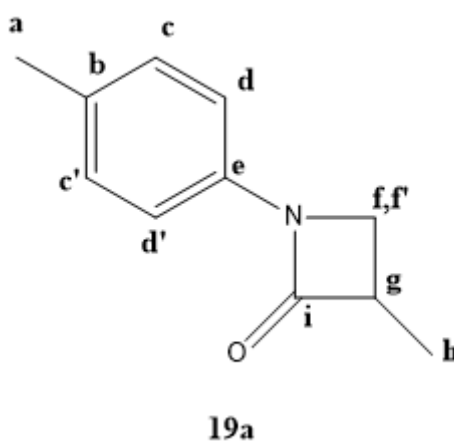
Sobre una disolución de **8** (0,2 g, 1,0 mmol) en tolueno (4 mL) se añade *p*-TsOH (0,04 g, 0,2 mmol). Se deja a reflujo durante 24 horas. La disolución pasa de amarillenta a negra.

8.18 Síntesis de 3,6-dimetil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.



Síntesis 18

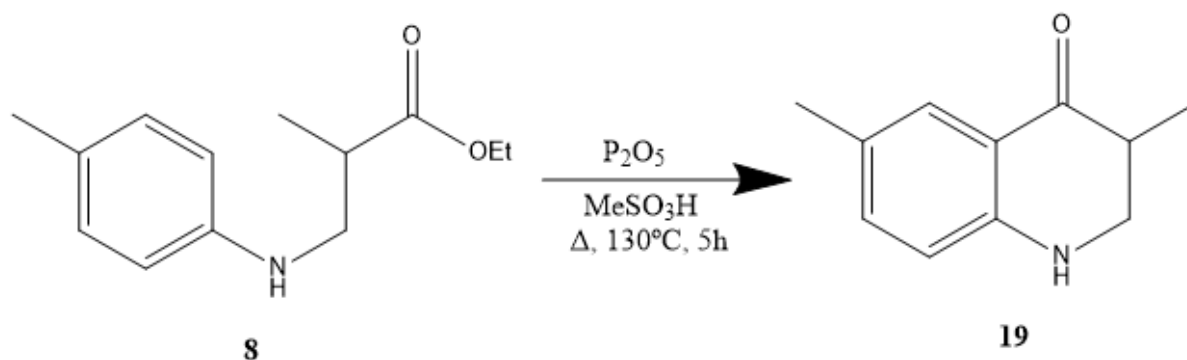
Se prepara una disolución de MeSO₃H (4,85 mL), **8** (0,4 g, 1,8 mmol) y P₂O₅ (1,38 g, 4,85 mmol). Se deja a 130°C durante 5 horas en atmosfera inerte. Se enfría a 0°C con baño de hielo, y se añade NaOH 6N (15 mL) hasta pH ligeramente básico. Se lava con AcOEt (3x30 mL) y se seca la fase orgánica con NaCl saturada (2x30 mL) y MgSO₄ anhidro. Se separa el producto por columna cromatográfica AcOEt / Heptano (1:1) (R_f = 0,2). Se obtiene un aceite amarillento (**19a**) (0,16 g, 0,91 mmol, **51 %**).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (**3,3'**) (d, J=8,83 Hz, 2H), 6.61 (**4,4'**) (d, J=8,10, 2H), 3.39 (**6**) (dd, J = 13.1, 8.5 Hz, 1H), 3.25 (**7**) (dd, J = 13.1 Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.87 – 2.75 (**8**) (m, 1H), 2.25 (**1**) (s, 3H), 1.27 (**9**) (d, J=6,95 Hz, 3H).

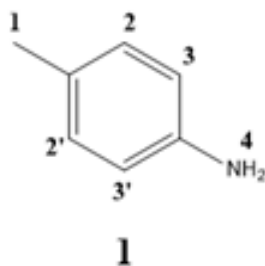
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.54 (10), 143.72 (2), 130.19 (5), 129.94 (3), 128.99 (3'), 117.07 (4), 115.17 (4'), 60.58 (6,7), 48.78 (8), 20.53 (1), 15.07 (9).

8.19 Síntesis de 3,6-dimetil-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona.



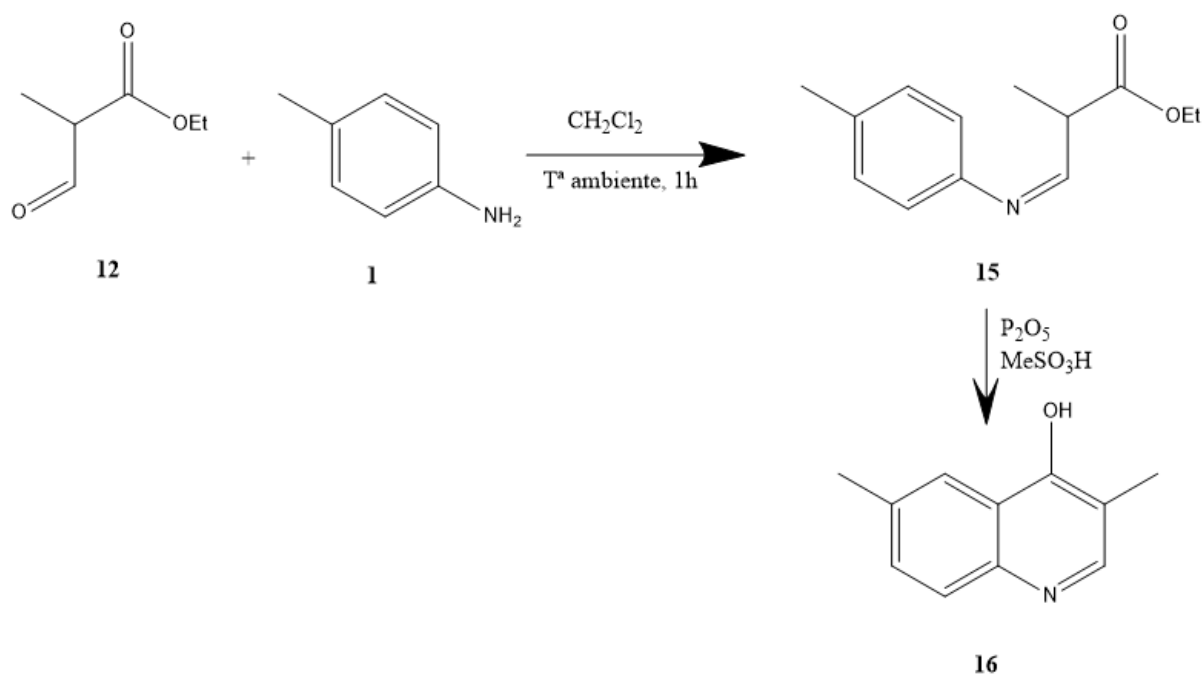
Síntesis 19

Se preparó una disolución de MeSO_3H (50,0 mL), **8** (3,66 g, 16,6 mmol) y P_2O_5 (14,14 g, 49,8 mmol). Se deja a 130°C durante 5 horas en atmosfera inerte. Se enfría a 0°C con baño de hielo, y se añade NaOH 6N (70 mL) hasta pH ligeramente básico. Se recoge el producto con AcOEt (3x100 mL) y se seca la fase orgánica con NaCl saturada (2x100 mL) y MgSO_4 anhidro. Se separa el producto por columna cromatográfica AcOEt / Heptano (1:9) ($R_f = 0,3$) (**1**).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (2,2') (d, $J=8,67$ Hz, 2H), 6,67 (3,3') (d, $J=8,67$ Hz, 2H), 4,11 (4) (s, 2H), 2,25 (1) (s, 3H).

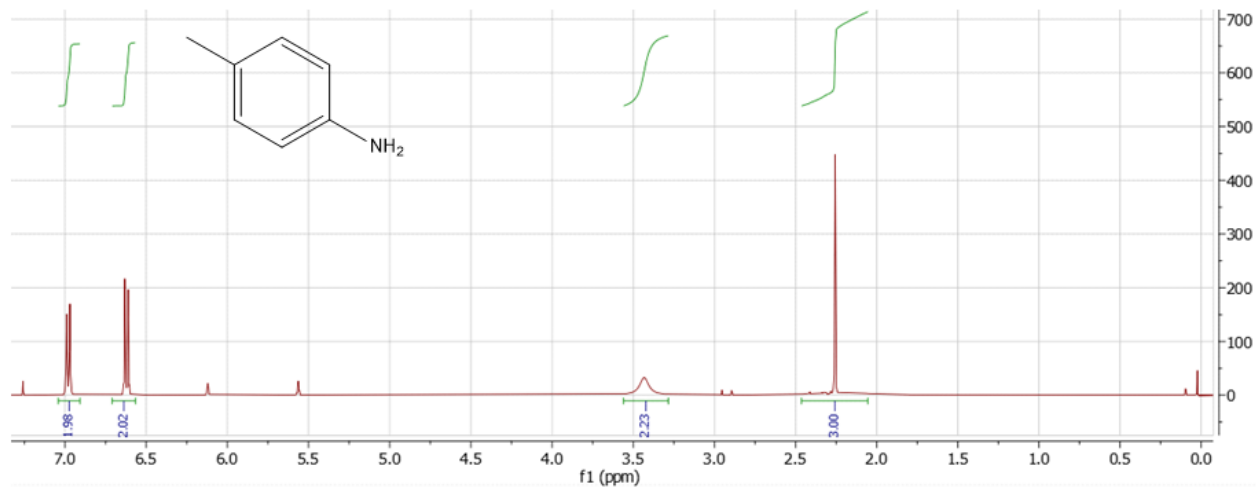
8.20 Síntesis de 3,6-dimetil-1,4-dihidroquinolin-4-ol



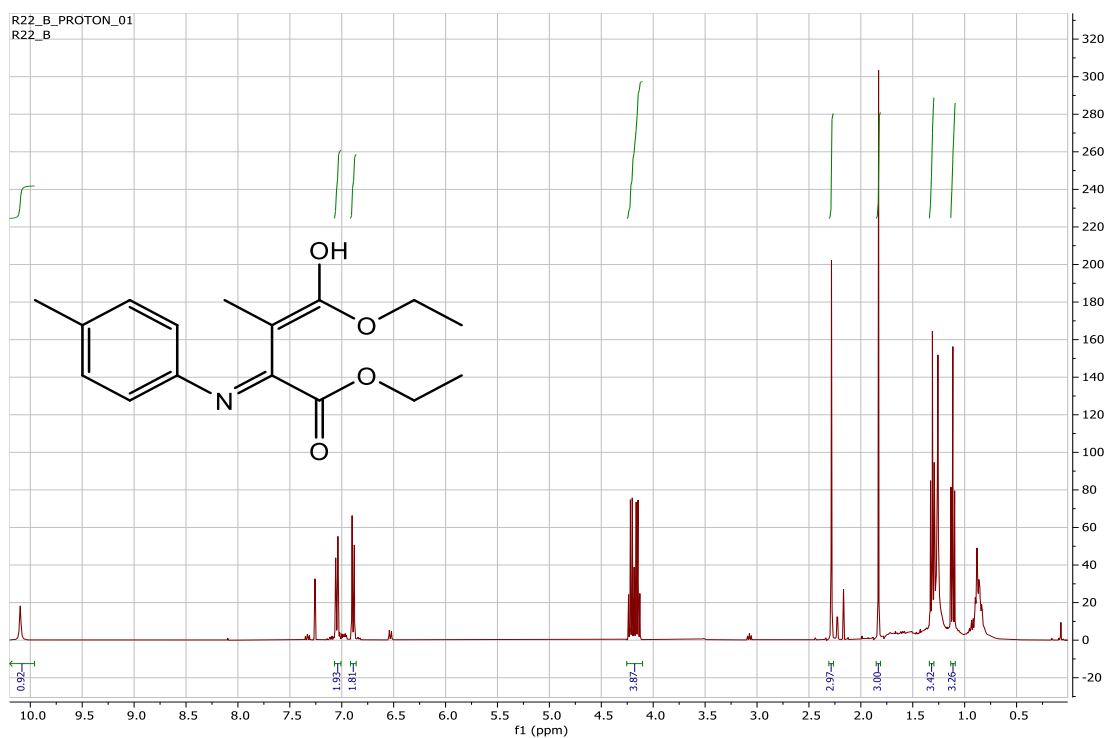
Se prepara una disolución de **12** (0,32 g, 2,5 mmol) y **1** (0,27g, 2,5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se dejó agitando durante 1 hora. Se realiza una columna cromatográfica AcOEt / Heptano (1:7). Se obtiene **15** (0,15 g, 0,685 mmol, **27 %**). Se añade MeSO_3H (2 mL) y P_2O_5 (0,49 g, 1,71 mmol). Se deja a reflujo 5 horas, se enfría a 0°C en baño de hielos. Se ajusta el pH con NaOH 6M (6 mL) hasta pH ligeramente básico y se extrae con AcOEt (3x15 mL). Se observa la formación de un aceite anaranjado.

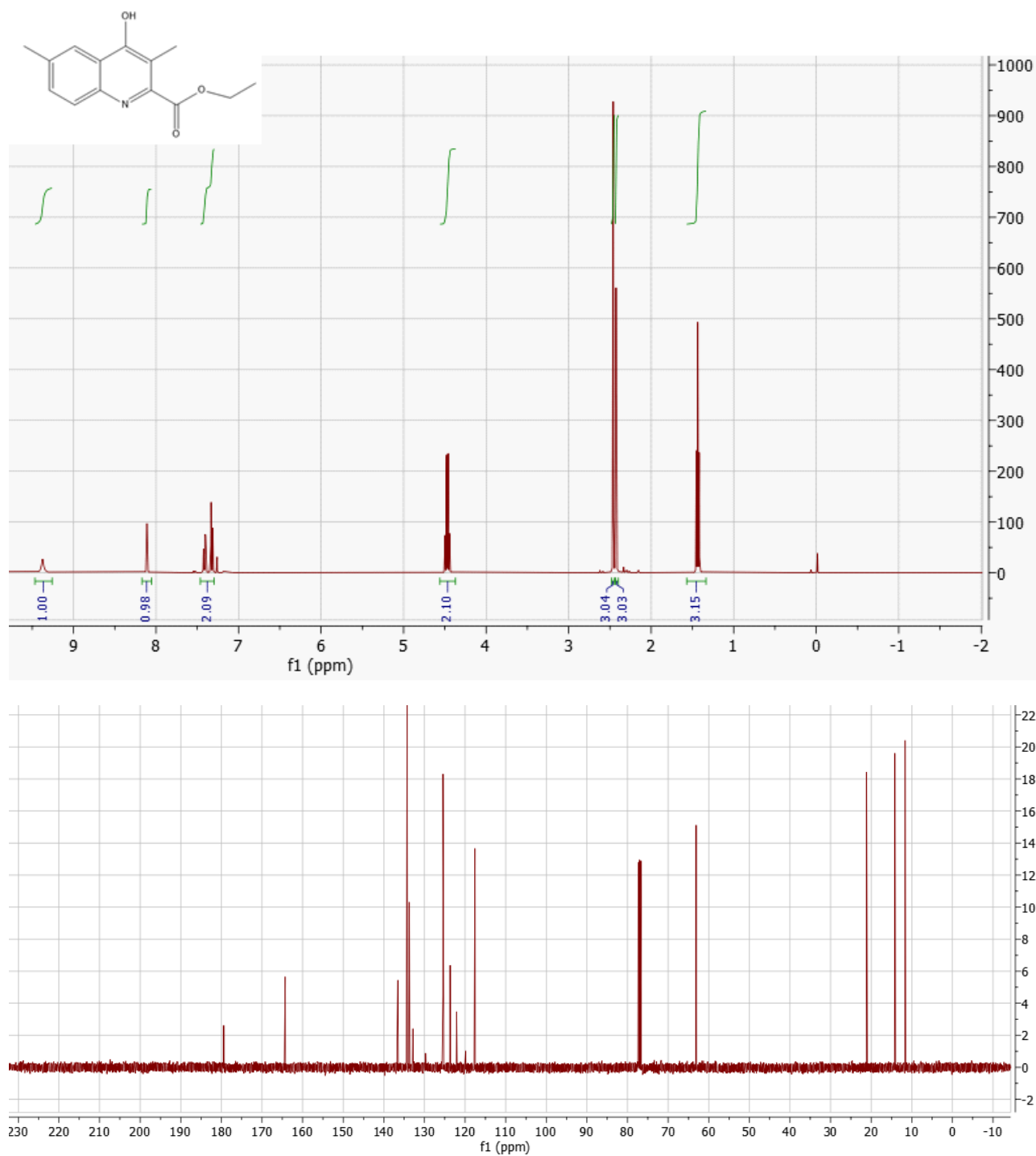
9 Anexo: ^1H , ^{13}C .

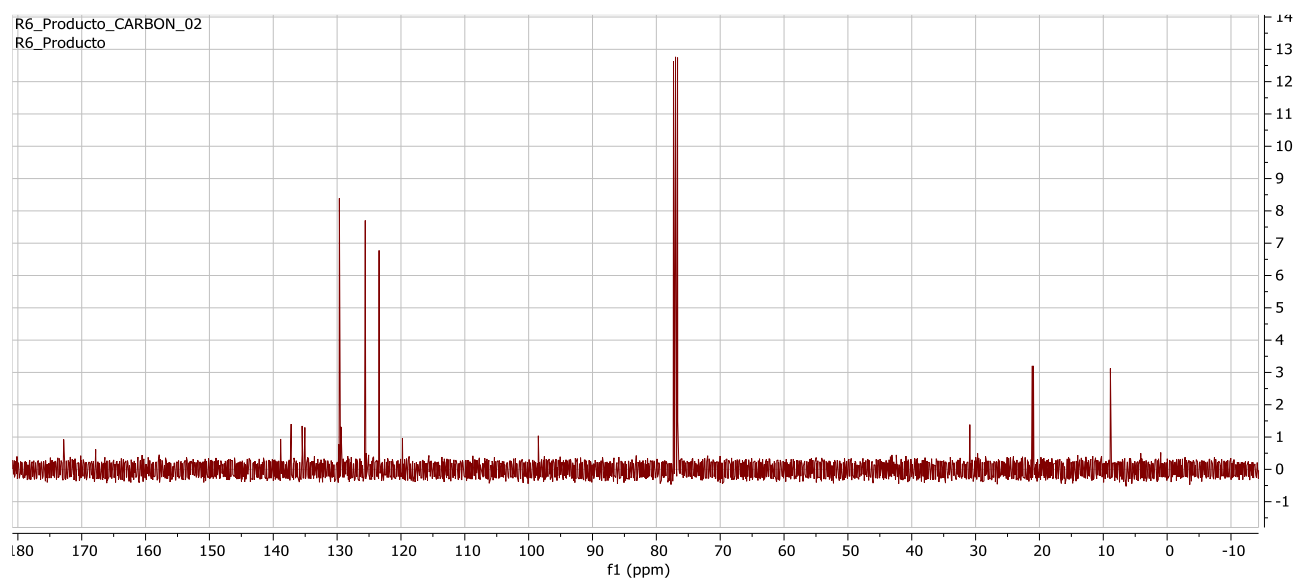
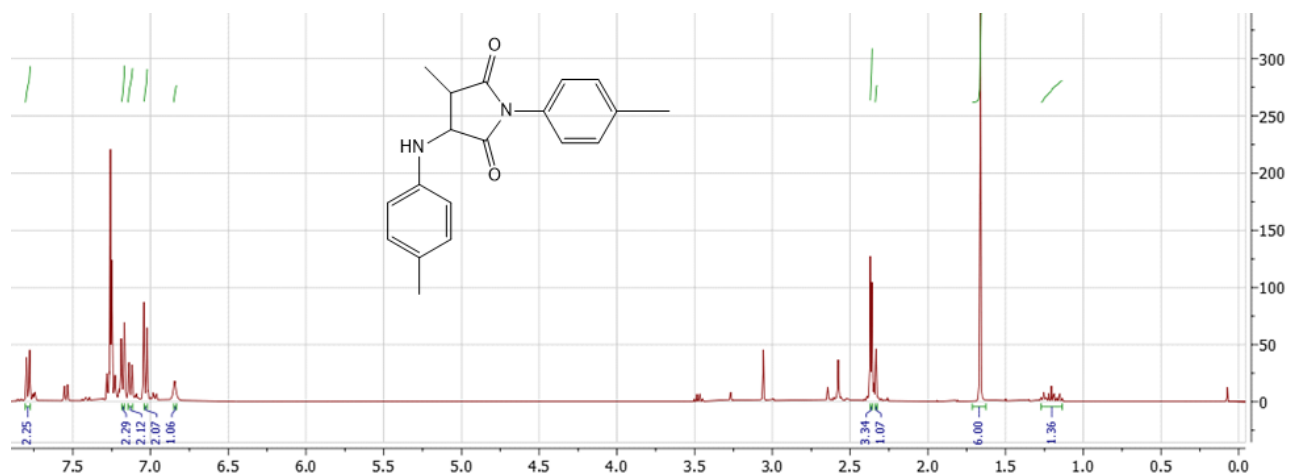
Compuesto 1:



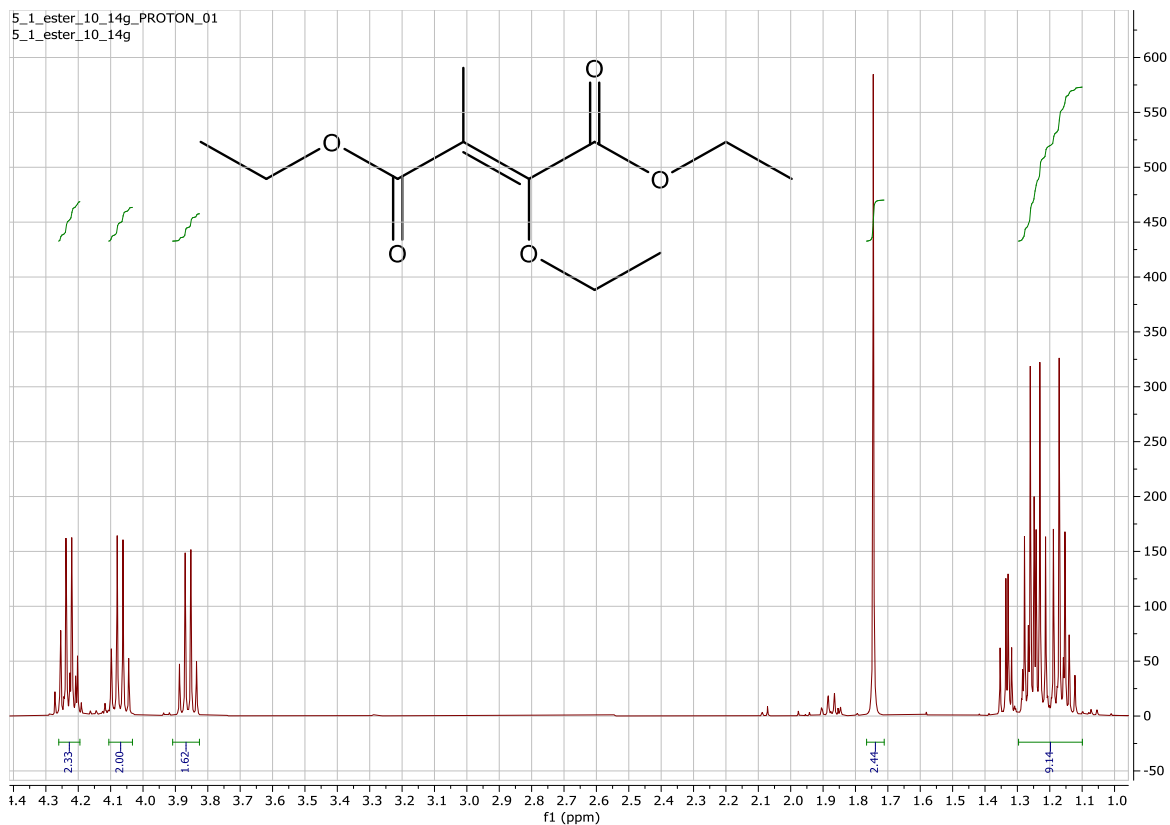
Compuesto 3:



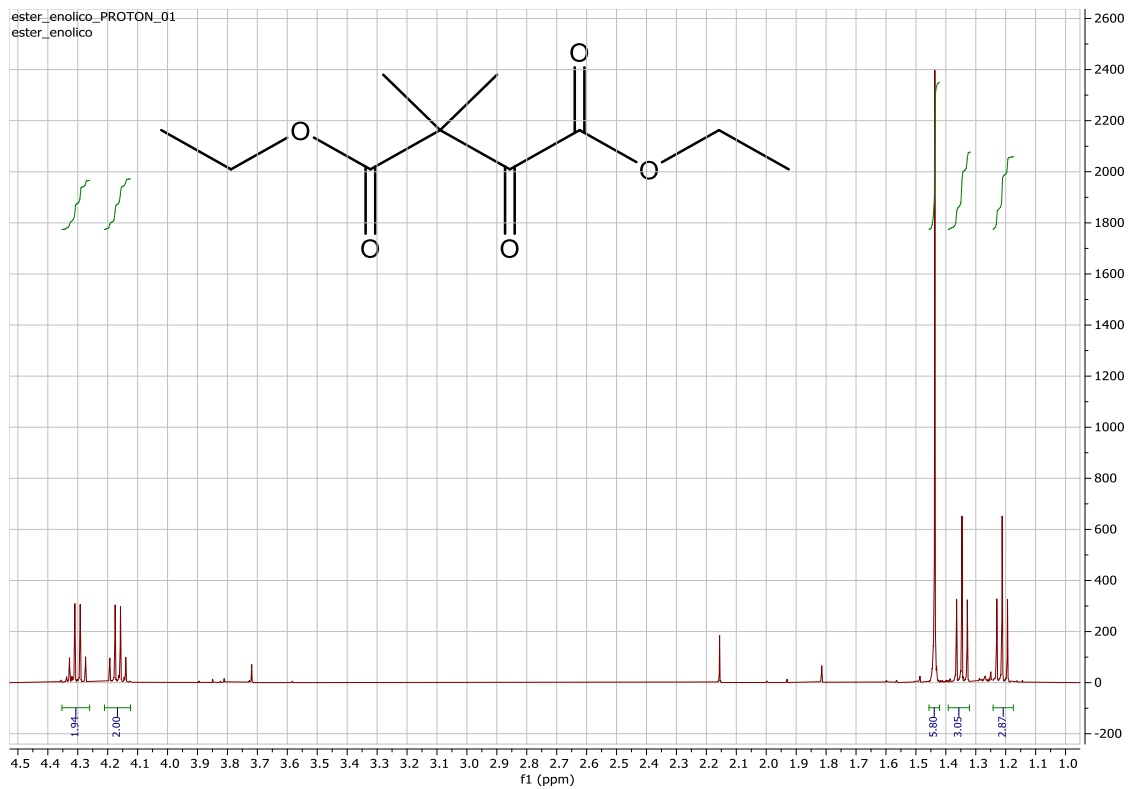
Compuesto 4:

Compuesto 4a:

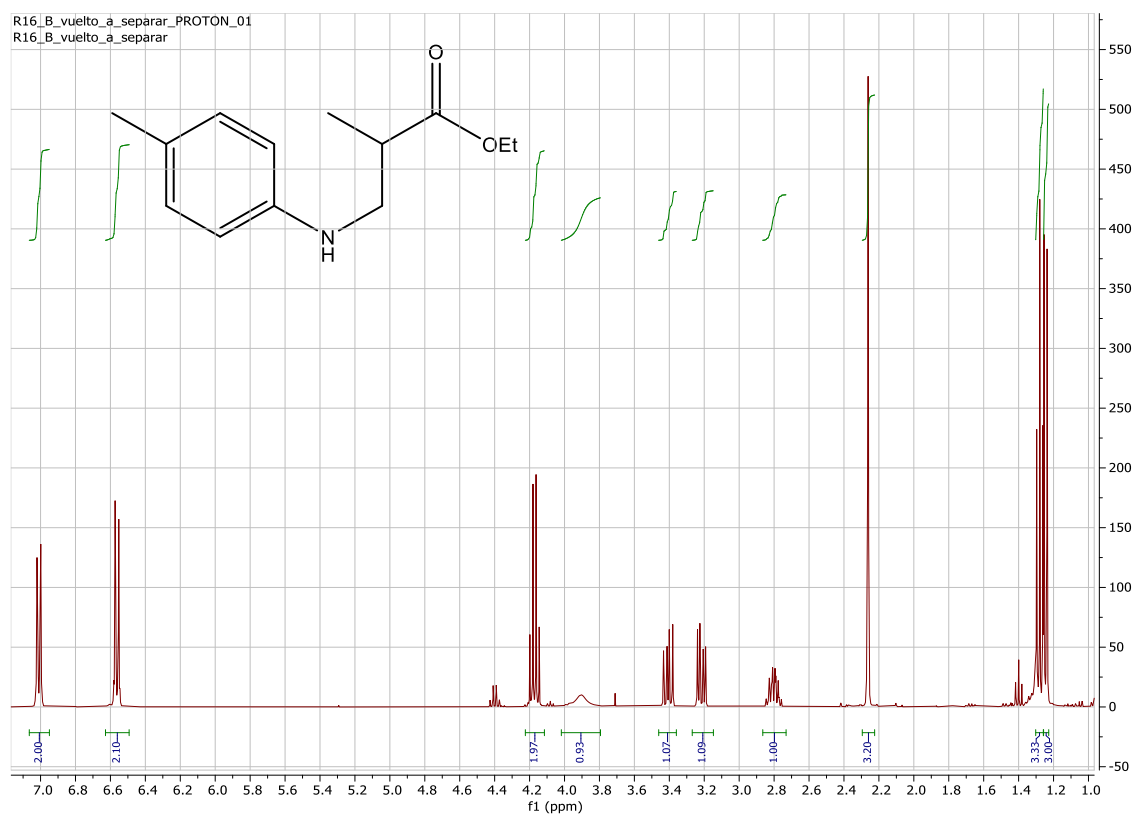
Compuesto 6:



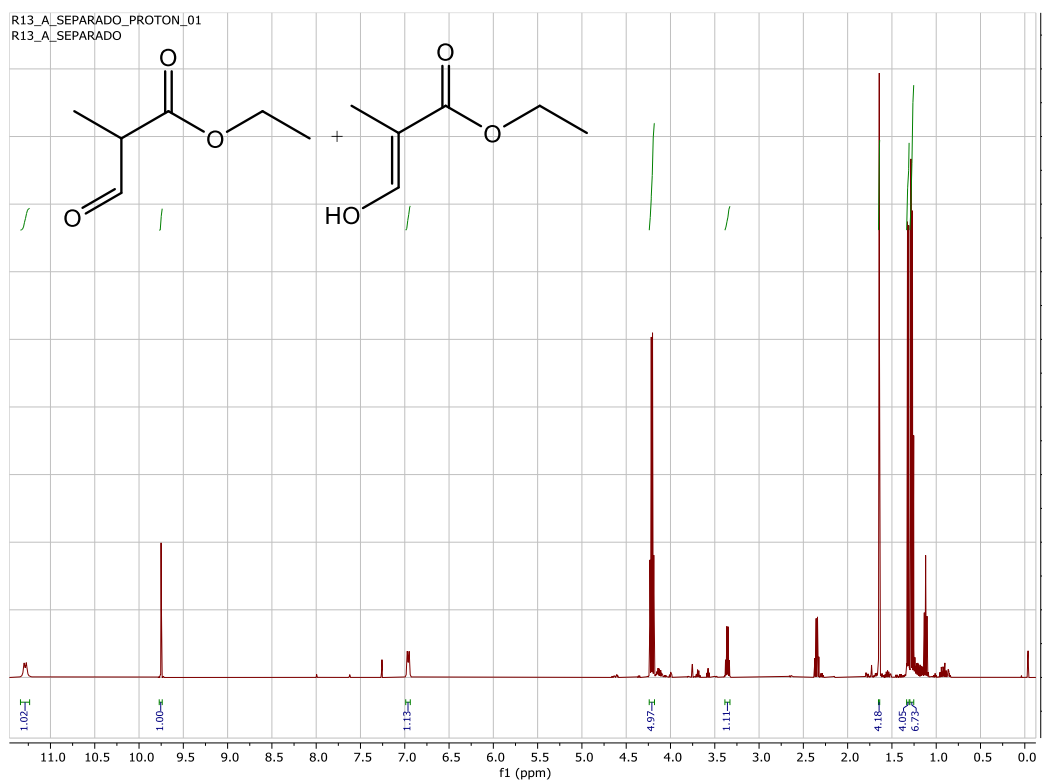
Compuesto 6a:



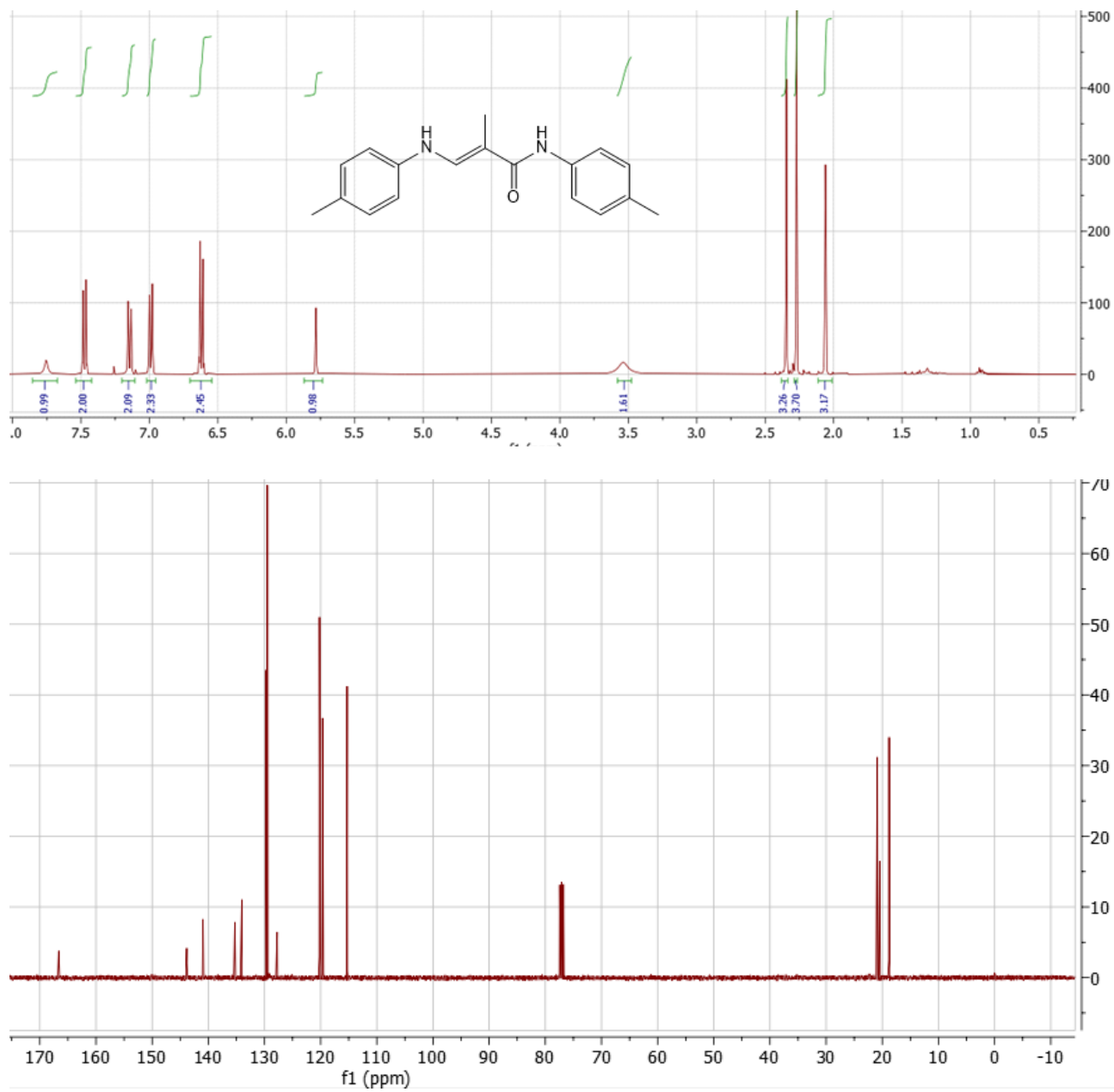
Compuesto 8:



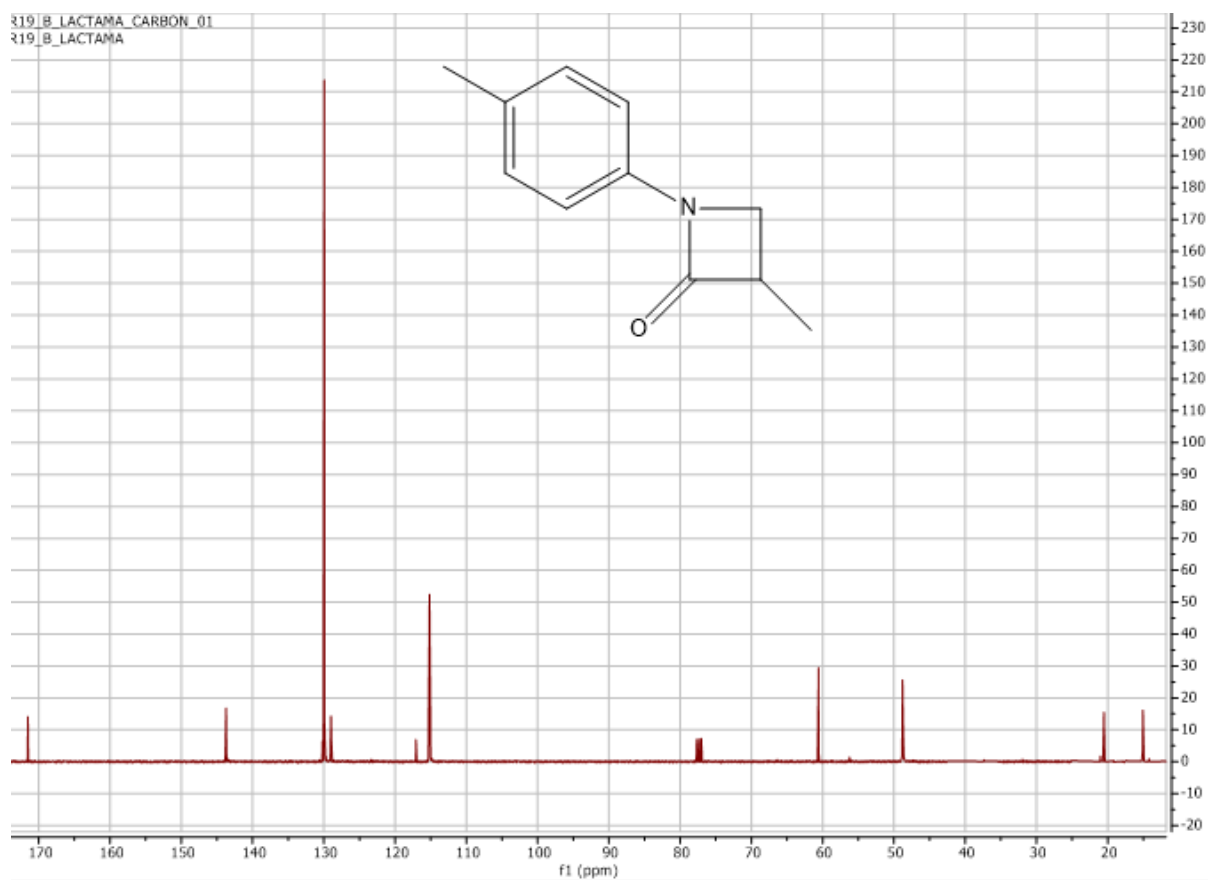
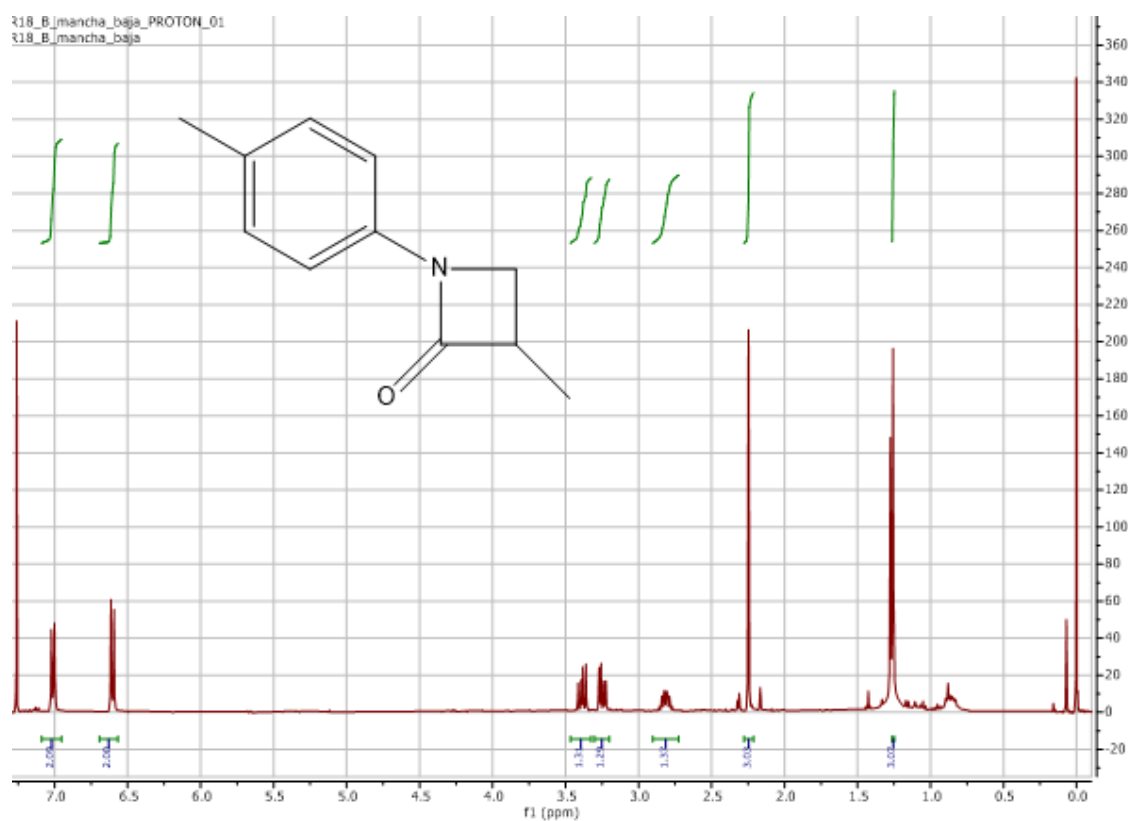
Compuesto 12a y 12b:



Compuesto 17:



Compuesto 19a:



10 Bibliografía.

- 1.- Adriole, V.T. Ed., *The Quinolones, Academic Press:Waltham, MA* 2nd ed., **1998**.
- 2.- Kaur,K.; Jain,M.; Reddy, R.P.; Jain,R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3245-3264.
- 3.- a) Das, B.; Krishnaiah, M.; Venkateswarter, K.; Das, R. *Mat. Prod. Common*, **2006**, 55, 263.

b) Twin,H.; Batey. R.A. *Org.Left.* **2004**, 6, 4913.
- 4.- Duttour, J.; Gourgon, S.; Desseigne, F.; Debrigode, C.; Mineur, L.; Pinguet, F.; Poujol, S.; Chalbos, P.; Bressole, F.; Yehou, M. *Cancer Che. Pharmacol.* **2007**, 60, 283.
- 5.- a) Camps, R. *Chem. Ver.* **1899**, 32, 3228.

b) Camps, R. *Arch Pharm.* **1899**, 237, 659.
- 6.- a) Bentner, G.L.; Kuethe, J.T.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7058.

b) Mitsos, C.A.; Zografos, A.L.; Igglessi-Markopoulou, O. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4567.
- 7.- Cambes, A. *Bull Soc. Chim. Fr* **1888**, 49, 89.
- 8.- Reitsema, R.H. *Chem. Rev.* **1948**, 47, 47.
- 9.- Bergstron, F.W. *Chem. Rev.* **1944**, 43, 3577.
- 10.- a) Cheng, C.C.; Yan, S.J. *Org. Reactions*, **1982**, 28, 37.

b) James, G. *Heterocyclic Compounds, Quinolines*, **1977**, vol 32; Wiley: New York, p. 181-191.
- 11.- Reitsema, R.H. *Chem. Rev.* **1948**, 53, 43.
- 12.- Conrad, M.; Limpach, L. *Synthesen von Chinolin derivativen mittelst Acetessigester. Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 944.
- 13.- Gould, R. G.; Jacobs, W. A. The synthesis of certain substituted quinolines and 5-6-benzoquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2890-2895.

14.- Josein, H.B.; Clader, J.W.; Greenlee, W.J.; Mayer, R.J.; Herr, J.L.; Davis, K.; Deng, M.; Hsia, M.; Wan, S. *PCT Application*, WO **2010/085525**.

15.- Nishiyama, K.; Kubo, H.; Sato, T.; Higashiyama, K.; Ohmiya, S. *Heterocycles* **2006**, 255-263.