

Ciclación de acrilatos promovida por POCl_3 como una ruta sintética para la obtención de 4-cloroquinolinas sustituidas

*Lorieta Cartaya, Fiona Zullo y Gustavo Cabrera**

*Centro de Química Orgánica, Laboratorio de Productos Naturales,
Universidad Central de Venezuela, Caracas - Venezuela*

Recibido: 17-01-12 Aceptado: 25-07-12

Resumen

Se logró la síntesis de: 4-cloro-3-carboetoxiquinolinas, 4-cloro-3-carboxiquinolinas y 4-hidroxi-3-carboetoxiquinolinas sustituidas, partiendo de α -etoxicarbonil- β -acrilato de dietilo sustituido y oxiclорuro de fósforo. Una vez sintetizadas las 4-cloroquinolinas obtenidas sirvieron como material de partida para la síntesis de 4-aminoquinolinas.

Palabras clave: 4-cloroquinolinas, ciclación, oxiclорuro de fósforo.

Acrylates cyclization promoted by POCl_3 as synthetic route procurement of 4-substituted chloroquinolines

Abstract

We have synthesized two series of quinolines, e.g., of 4-chloro-3-carboethoxyquinolines and 4-hydroxy-3-carboethoxyquinolines, using a substituted cetoxy-carbonyl diethyl acrylate and phosphorus oxychloride as starting materials for the synthesis of 4-aminoquinolines.

Keywords: 4-chloroquinolines, cyclization, phosphorus oxychloride.

Introducción

La importancia del núcleo quinolínico está bien documentada en la literatura, ya que muchos de sus derivados tienen aplicaciones muy diversas que abarcan desde el área médica hasta la elaboración de alimentos (1). Como resultado de esto, se ha originado una constante búsqueda de rutas sintéticas más sencillas, prácticas y eficaces para la obtención de estos compuestos, bien sea por modificaciones de varias metodologías sintéticas ya establecidas o por una serie de estrategias innovadoras.

En lo que se refiere a la síntesis de quinolinas, las rutas sintéticas más importantes están basadas en el uso de precursores no heterocíclicos (2, 3). En general, el análisis de la estructura del anillo quinolínico sugiere que se pueden agrupar en dos rutas sintéticas figura 1.

Particularmente interesante es la ruta A en la que se emplean aminas primarias aromáticas como nucleófilos que reaccionan con una unidad de tres carbonos electrofílicos, generalmente compuestos carbonílicos, entre ellas tenemos las síntesis de

* Autor para la correspondencia: gustavo.cabrera@ciens.ucv.ve

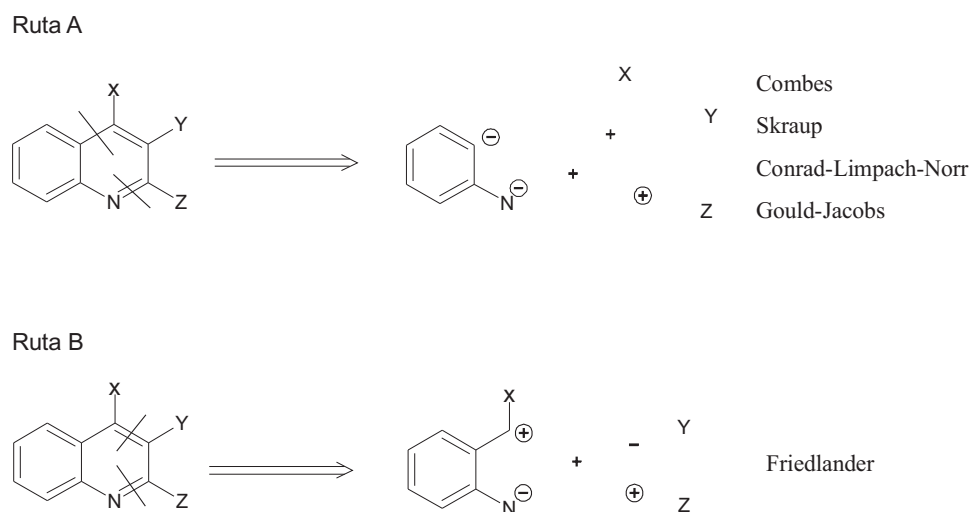


Figura 1. Rutas sintéticas para la obtención de quinolinas.

Skraup (4), Combes (5), Conrad-Limpach-Norr (6) y Gould Jacobs (7) (Ruta A). Otra manera de preparar derivados de quinolinas es utilizando anilinas orto-sustituidas y una unidad de dos carbonos, usualmente compuestos carbonílicos que contienen un grupo alfa metileno reactivo (8) (Ruta B).

En este sentido, en nuestro laboratorio (9) hemos llevado a cabo la síntesis de una serie de 4-cloroquinolinas sustituidas, para ello partimos de derivados de anilina, formamos el acrilato, posteriormente se cicla en difeniléter a temperatura de reflujo para obtener la 4-hidroxiquinolina. El tratamiento de esta quinolina con POCl_3 , permite la obtención de la 4-cloroquinolina. Esta ruta sintética en una adaptación a la secuencia de Gould-Jacobs (7) (figura 2, Ruta: a, b y c).

Por otra parte, Wang y col. (10) realizaron la ciclación de Bischler-Napieralski de fenil carbamatos secundarios meta sustituidos empleando una mezcla $\text{P}_2\text{O}_5/\text{POCl}_3$ para la obtención de 3,4-dihidroisoquinolonas N-alkiladas con altos rendimientos [(96-98) %] figura 3.

Nuestro interés en las 4-cloroquinolinas se fundamenta en el hecho de que estos compuestos son intermediarios clave para la sín-

tesis de 4-aminoquinolinas, las cuales poseen numerosas aplicaciones farmacológicas (4).

Ya que la literatura referida a la síntesis directa de 4-cloroquinolinas a partir de acrilatos es escasa, estos resultados motivaron la realización de un estudio sobre el uso del oxiclورو de fósforo como un agente que, además de promover la ciclación, permitiría la obtención en un solo paso de la 4-cloroquinolina deseada a partir del α -etoxicarbonil- β -acrilato de dietilo sustituido.

Materiales y métodos

Los Punto de Fusión (Pf) se determinaron en un fusiómetro Electrothermal 9100, 15 v, 45 w, 50/60 Hz. No están corregidos. Los espectros de Infrarrojo fueron tomados en pastilla de KBr y en película líquida, solución de cloroformo y KBr, registrados en un equipo IR-Thermo Nicolet Nexus 470 FT EFP. Los espectros de RMN se registraron en los siguientes instrumentos: JEOL (270 MHz), BRUKER (300 MHz) y BRUKER (500 MHz). Los espectros de masas fueron registrados en un equipo HP 6890 Series GC System con Detector selectivo de masas 5973.

Síntesis de acrilatos

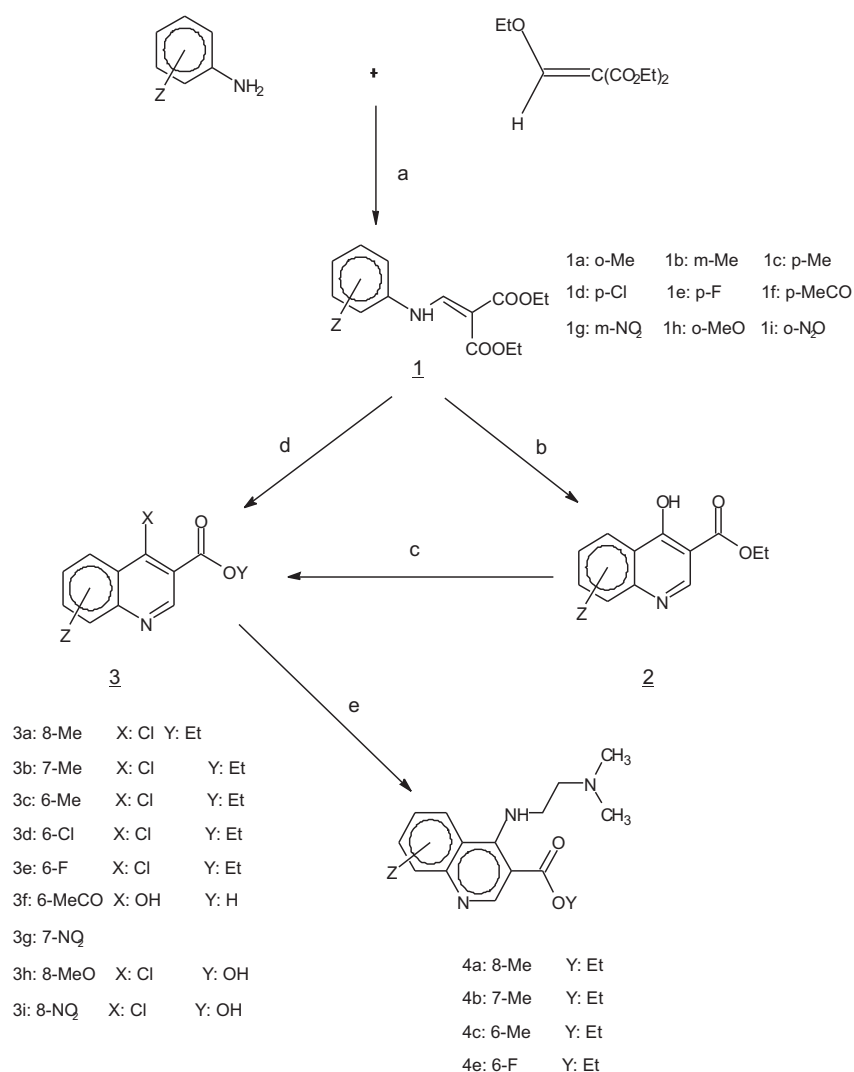


Figura 2. Obtención de 4-aminoquinolinas sustituidas. Condiciones: (a) C₆H₆, Reflujo, 45 min. (b) (C₆H₆)₂O, reflujo, 45 min. (c) POCl₃, reflujo, 2h. (d) (1) POCl₃ (exceso), reflujo, 6-8 h. (2) H₂O/NaHCO₃. (e) NH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, reflujo, 18h.

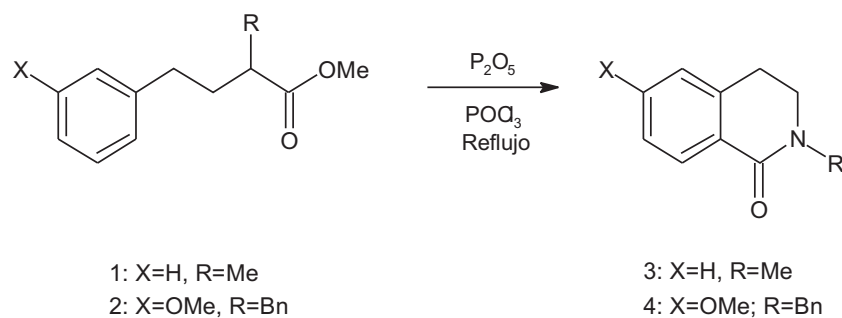


Figura 3. Ciclación de fenil carbamatos promovida por P₂O₅/POCl₃ para la obtención de isoquinolonas n-alquiladas.

Procedimiento General: se mezclaron cantidades equimolares de la anilina sustituida y etoximetilenmalonato de dietilo en benceno, posteriormente se calentó a temperatura de reflujo por 45 minutos con agitación constante a presión atmosférica. Se dejó enfriar, se extrajo la amina remanente con HCl al 10% y se lavó con agua. La capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida para obtener el acrilato correspondiente. El compuesto obtenido fue purificado mediante recristalización con una mezcla MeOH/H₂O.

Síntesis de α -etoxicarbonil- β -(o-toluilanilino)-acrilato de dietilo, **1a.** Se utilizó como sustrato o-toluidina (1,01g, $9,46 \times 10^{-3}$ moles) y etoximetilenmalonato de dietilo (2,0196g, $9,34 \times 10^{-3}$ moles). Se obtuvo el acrilato correspondiente, **1a**, como un sólido blanco (2,2707g; 87%). Pf. (60,5-61,8)°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3262,81(N-H); 1682,94(C=O); 1246,54(C-O). RMN C-13 (CDCl₃, ppm): 165,05 (C=O); 162,53 (C=O); 154,06 (C-7); 144,24 (C-1); 130,78 (C-5); 126,35 (C-3); 121,56 (C-6); 116,89 (C-4); 112,25 (C-2); 93,54 (C-8); 62,49 (C-9); 19,11 (Me); 15,56 (Me).

Síntesis de α -etoxicarbonil- β -(m-toluilanilino)-acrilato de dietilo, **1b.** Se utilizó como sustrato m-toluidina (0,905g, $8,445 \times 10^{-3}$ moles) y etoximetilenmalonato de dietilo (1,8095g, $8,3685 \times 10^{-3}$ moles). Se obtuvo el acrilato correspondiente, **1b**, como un sólido amarillo oscuro (2,2810g, 98%). Pf. (40,9-42,6)°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3259,50 (N-H); 1686,71(C=O); 1253,24(C-O). RMN C-13 (CDCl₃, ppm): 154,55 (C-7); 143,47 (C-1); 138,50 (C-5); 129,25 (C-3); 120,31 (C-2); 117,60 (C-4); 113,02 (C-6); 94,98 (C-8).

Síntesis de α -etoxicarbonil- β -(p-toluilanilino)-acrilato de dietilo, **1c.** Se utilizó como sustrato p-toluidina (0,966g; $9,015 \times 10^{-3}$ moles) y etoximetilenmalonato de dietilo (1,9315g; $8,9326 \times 10^{-3}$ moles). Se obtuvo el acrilato correspondiente, **1c**, como un sólido beige (1,8728g; 75%). Pf.

(45,3-47,8)°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3256,20(N-H); 1683,78(C=O); 1257,59(C-O). RMN C-13 (CDCl₃, ppm): 154,12 (C-7); 140,55 (C-1); 130,76 (C-3 y C-5); 126,11 (C-4); 112,34 (C-2 y C-6); 95,15 (C-8).

Síntesis de α -etoxicarbonil- β -(p-cloroanilino)-acrilato de dietilo, **1d.** Se utilizó como sustrato p-cloroanilina (0,854g; $6,694 \times 10^{-3}$ moles) y etoximetilenmalonato de dietilo (1,4343g; $6,6332 \times 10^{-3}$ moles). Se obtuvo el acrilato correspondiente, **1d**, como un sólido amarillo claro (1,7525g; 88%). Pf. (81,2-82,5)°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3121,91(N-H); 1682,48(C=O); 1257,74(C-O). RMN C-13 (CDCl₃, ppm): 152,72 (C-7); 145,20 (C-1); 129,12 (C-3 y C-5); 125,51 (C-4); 120,15 (C-2 y C-6); 99,87 (C-8).

Síntesis de α -etoxicarbonil- β -(p-flúoranilino)-acrilato de dietilo, **1e.** Se utilizó como sustrato p-flúor anilina (0,982g; $8,8375 \times 10^{-3}$ moles) y etoximetilenmalonato de dietilo (1,8935g; $8,7568 \times 10^{-3}$ moles). Se obtuvo el acrilato correspondiente, **1e**, como un sólido morado claro (1,94935g; 79%). Pf. (69,4-71,1)°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3142,56(N-H); 1682,02(C=O); 1279,78(C-O). RMN H-1 (CDCl₃, ppm): 1,33 (m, 6H); 4,25 (m, 4H); 7,02 (m, 4H); 8,42(d, 1H); 11,00 (d, 1H). RMN C-13 (CDCl₃, ppm): 155,57 y 151,78 (C-4); 154,78 (C-7); 139,10 (C-1); 116,30 y 115,23 (C-3 y C-5); 113,90 (C-2 y C-6).

Síntesis de α -etoxicarbonil- β -(p-acetil-anilino)-acrilato de dietilo, **1f.** Se utilizó como sustrato p-aminoacetofenona (0,859g, $6,355 \times 10^{-3}$ moles) y etoximetilenmalonato de dietilo (1,3616g, $6,2969 \times 10^{-3}$ moles). Se obtuvo el acrilato correspondiente, **1f**, como un sólido amarillo oscuro (1,6379g; 85%). Pf. (95,1-96,2)°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3271,31(N-H); 1688,80(C=O); 1261,52(C-O).

Síntesis de α -etoxicarbonil- β -(m-nitroanilino)-acrilato de dietilo, **1g.** Se utilizó como sustrato m-nitroanilina (1,120g, $8,1086 \times 10^{-3}$ moles) y etoximetilenmalonato

de dietilo (1,737g; $8,033 \times 10^{-3}$ moles). Se obtuvo el acrilato correspondiente, **1g**, como un sólido amarillo (1,9580g, 78,4%). Pf. (72,0-75,0)°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3100,19 (N-H); 1693,29(C=O); 1260,16(C-O). RMN H-1 (CDCl_3 , ppm): 1,35 (m, 6H); 4,27 (m, 4H); 7,42 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,97 (d, 2H); 8,49 (d, 1H); 11,16 (d, 1H).

Síntesis de α -etoxicarbonil- β -(o-metoxi)-acrilato de dietilo, **1h.** Se utilizó como sustrato m-nitroanilina (0,9986g, $8,1086 \times 10^{-3}$ moles) y etoximetilenmalonato de dietilo (1,737g; $8,033 \times 10^{-3}$ moles). Se obtuvo el acrilato correspondiente, **1h**, como un sólido amarillo (1,8789g, 79%). Pf. (50,2-52,0)°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3100,19 (N-H); 1693,29(C=O); 1260,16(C-O). RMN H-1 (CDCl_3 , ppm): 1,33 (t, 6H); 3,90 (s, 3H); 4,30 (q, 4H); 7,59 (dd, 1H); 7,01 (m, 3H); 8,52 (d, 1H.); 11,05 (d, 1H).

Síntesis de α -etoxicarbonil- β -(o-nitroanilino)-acrilato de dietilo, **1i.** Se utilizó como sustrato m-nitroanilina (1,120g, $8,1086 \times 10^{-3}$ moles) y etoximetilenmalonato de dietilo (1,737g; $8,033 \times 10^{-3}$ moles). Se obtuvo el acrilato correspondiente, **1i**, como un sólido amarillo (1,2983g, 53%). Pf. (100,0-102,0)°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3185,23 (N-H); 1690,17(C=O); 1222,77(C-O). RMN H-1 (DMSO d-6): 1,28 (t, 6H); 4,29 (q, 2H); 4,12 (q, 2H); 7,36-7,30 (1H, td, J=1,99 Hz; J=3,62 Hz, H-5); 7,87-7,78 (2H, dd, J=6,94 Hz; J=8,56 Hz, H-6 y H10); 8,24-8,21(1H, d, J=8,26 Hz, H-7); 8,54-8,49 (1H, d, J=12,85Hz, H-2); 12,30-12,26 (1H, d, J=12,85Hz, H-N). RMN C-13 (DMSO d-6): 166,95 y 165,17 (C=O); entre 149,65 y 124,42 C-aromáticos. 98,56 (C- α al ester); 149,62 (N-C-olefínico); 60,78; 14,74.

Ciclación de los acrilatos y obtención de 4-cloroquinolinas

Procedimiento General: Se mezcló el acrilato sustituido con un exceso de POCl_3 y fue calentado bajo reflujo durante 6 horas con agitación constante, a presión atmosférica. Pasado este tiempo se dejó enfriar a

temperatura ambiente. La reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina (CCF) y usando como agente revelador una mezcla $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (9:1), que le confiere una coloración azul a los compuestos quinolínicos bajo la luz UV-365 nm (2).

Luego se vertió el crudo sobre una mezcla de agua/hielo y se añadió NaHCO_3 (sólido) hasta neutralizar la solución. Posteriormente se extrajo el producto con CH_2Cl_2 , se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio y dicho solvente fue evaporado a presión reducida para obtener la quinolina sustituida correspondiente. Los productos se purificaron mediante cromatografía de columna con una mezcla diclorometano:tolueno (6:4).

Síntesis de 3-carboetoxi-4-cloro-8-metilquinolina, **3a.** Material de partida: α -etoxicarbonil- β -(o-toluilanilino)-acrilato de dietilo, **1a**, (0,52047g, $1,8789 \times 10^{-3}$ moles) y POCl_3 (5,7575g; 0,037549 moles). Sólido blanco (0,222g; 95%). Pf. (39,0-41,0)°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3061,16(C_{sp^2} -H); 2978,51-2918,48(C_{sp^3} -H); 1731,04(C=O); 1269,33(C-O). RMN-H¹ (CDCl_3 , ppm): 1,39(t, 3H); 2,74(s, 3H); 4,42(c, 2H); 7,49(dd, 1H); 7,62(dd, 1H); 8,18(dd, 1H); 9,20(s, 1H). EM: $[\text{M}^+]=249$; $[\text{M}^+-28]=221$.

Síntesis de 3-carboetoxi-4-cloro-7-metilquinolina, **3b.** Material de partida: α -etoxicarbonil- β -(m-toluilanilino)-acrilato de dietilo, **1b**, (0,5983g; $2,1574 \times 10^{-3}$ moles) y POCl_3 (5,7575g; 0,037549 moles). Sólido blanco (0,5225g; 97%). Pf. (57,0-55,4)°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3060,29(C_{sp^3} -H); 1730,09(C=O); 1272,77(C-O). RMN C-13 (CDCl_3 , ppm): 151,39 (C-9); 150,75 (C-2); 144,76 (C-7); 140,00 (C-4); 130,09 (C-6); 129,76 (C-8); 124,76 (C-10); 124,65 (C-5); 121,23 (C-3); 118,93 (C-10).

Síntesis de 3-carboetoxi-4-cloro-6-metilquinolina, **3c.** Material de partida: α -etoxicarbonil- β -(p-toluilanilino)-acrilato de dietilo, **1c**, (0,42222g; $1,69226 \times 10^{-3}$ moles) y POCl_3 (5,7575g; 0,037549 moles). Sólido blanco (0,18635g; 98%). Pf.

(73,9-75,8)°C. IR (KBr, cm⁻¹): 2986,00-2935,63(C_{sp3}-H); 1720,56(C=O); 1287,74(C-O). RMN H-1 (CDCl₃, ppm): 1,438(t, 3H); 2,583(s, 3H); 4,472(c, 2H); 7,648(dd, 1H); 8,011(d, 1H); 8,144(s, 1H); 9,108(s, 1H). RMN C-13 (CDCl₃, ppm): 149,78 (C-2); 149,03 (C-9); 140,23 (C-4); 137,38 (C-6); 136,73 (C-7); 128,59 (C-8); 124,11 (C-5); 123,66 (C-3); 120,12(C-10).

Síntesis de 3-carboetoxi-4,6-dicloroquinolina, 3d. Material de partida: α-etoxicarbonil-β-(p-cloroanilino)-acrilato de dietilo, **1d**, (0,22493g; 7,5606x10⁻⁴ moles) y POCl₃ (5,7575g; 0,037549 moles). Sólido amarillo (0,06411g; 62%). Pf. (102,3-104,9)°C. IR (KBr, cm⁻¹): 2982,26-2901,65(C_{sp3}-H); 1734,91(C=O); 1259,30(C-O). RMN H-1 (CDCl₃, ppm): 1,448(t, 3H); 4,489(c, 2H); 7,778 (dd, 1H); 8,118 (d, 1H); 8,389 (d, 1H); 9,181 (s, 1H).

Síntesis de 3-carboetoxi-4-cloro-6-flúorquinolina, 3e. Material de partida: α-etoxicarbonil-β-(p-flúoranilino)-acrilato de dietilo, **1e** (0,41588g, 1,6406x10⁻³ moles) y POCl₃ (5,7575g; 0,037549 moles). Sólido beige (0,13929g; 74%). Pf. (93,2-95,1)°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3084,92-3062,82(C_{sp2}-H); 3000,36-2873,86(C_{sp3}-H); 1722,56(C=O); 1288,05(C-O). RMN H-1 (CDCl₃, ppm): 1,447(t, 3H); 4,488(c, 2H); 7,594(ddd, 1H); 8,007(dd, 1H); 8,141(dd, 1H); 9,141(s, 1H). RMN C-13 (CDCl₃, ppm): 162,98 y 158,35 (C-6); 148,99 (C-2); 148,43 (C-9); 140,12 (C-4); 131,74 (C-8); 124,48 (C-10) 123,78 y 123,55 (C-7); 123,16 (C-3); 108,97 y 107,28 (C-5).

Síntesis de 3-carboetoxi-4-hidroxi-6-acetilquinolina, 3f. Material de partida: α-etoxicarbonil-β-(p-acetilnilino)-acrilato de dietilo, **1f** (0,55464g; 1,81849x10⁻³ moles) y POCl₃ (5,7575g; 0,037549 moles). Sólido marrón (0,1250g; 53%). Pf. (272,0-275,0)^d°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3091,37(O-H); 1715,70 y 1695,55(C=O); 1237,08(C-O). RMN H-1 (DMSO-d₆, ppm): 1,28(t, 3H); 2,64(s, 3H);

4,18(c, 2H); 7,69(d, 1H); 8,19(dd, 1H); 8,58(s, 1H); 8,70(d, 1H); 12,53 (b.a, O-H).

Síntesis de 3-carboxi-4-cloro-8-metoxiquinolina, 11h. Material de partida: α-etoxicarbonil-β-(o-metoxianilino)-acrilato de dietilo, **3h** (0,50001g; 1,700x10⁻³ moles) y POCl₃ (5,7575g; 0,037549 moles). Sólido beige (0,2943g; 65%). Pf. (155,0-158,0)°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3068,92-3072,82(C_{sp2}-H); 3010,36-2913,86(C_{sp3}-H); 1715,45(C=O); 1277,13(C-O). RMN H-1 (MeOH d-4, ppm): 4,09 (s, 3H); 7,29 (d, 1H); 7,38 (dd, 1H); 7,96 (d, 1H); 8,93 (s, 1H); 12,61 (ba, 1H). RMN C-13 (MeOH d-4, ppm): 55,74 (-OCH₃); 111,95 (C-7); 113,21 (C-5); 116,82 (C-6); 125,45 (C-3); 127,25 (C-4); 130,29 (C-10); 145,71 (C-2); 149,26 (C-9); 170,66 (C-8); 177,78 (-COOH).

Síntesis de 3-carboxi-4-cloro-8-nitroquinolina, 12h. Material de partida: α-etoxicarbonil-β-(o-nitroanilino)-acrilato de dietilo, **3i** (0,500025; 1,6200x10⁻³ moles) y POCl₃ (5,7575g; 0,037549 moles). Sólido amarillo. (0,2549g; 56%). Pf. (118,0-121,0)°C. IR (KBr, cm⁻¹): 3027,12-3069,14 (C_{sp2}-H); 3011,59-2901,73 (C_{sp3}-H); 1710,45(C=O); 1277,13(C-O). RMN H-1 (MeOH d-4, ppm): 7,87 (d, 1H); 8,38 (dd, 1H); 8,62 (d, 1H); 9,26 (s, 1H); 12,31 (ba, 1H). RMN C-13 (MeOH d-4, ppm): 126,64 (C-10); 129,17 (C-7); 130,52 (C-5); 130,91 (C-3); 134,10 (C-6); 150,71 (C-8); 151,22 (C-9); 152,41(C-4), 156,15 (C-2); 169,50 (-COOH).

Síntesis de 4-Aminoquinolinas

Procedimiento General: Una mezcla de la 4-cloroquinolina sustituida con N, N-dimetiletildiamina en tolueno fue calentada bajo reflujo con agitación constante durante 18 horas, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se realizaron lavados con agua, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y fue evaporado el solvente a presión reducida. El producto obtenido fue purificado por cromatografía de co-

lumna con una mezcla Cloroformo/Metanol (95:5).

Síntesis de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-8-metilquinolina, 4a.

Material de partida 3-carboetoxi-4-cloro-8-metilquinolina, **3a** (0,129g; $5,170 \times 10^{-4}$ moles) y N,N-dimetiletildiamina (0,405g; $4,59 \times 10^{-3}$ moles). Líquido denso amarillo (0,0980g; 63%). IR (KBr, cm^{-1}): 3238,80(N-H); 1684,94(C=O); 1272,34 (C-O). RMN H-1 (CDCl_3 , ppm): 1,41(t, 3H); 2,34(s, 6H); 2,59 (t, 2H); 2,73(s, 3H); 3,86(c, 2H); 4,39(c, 2H); 7,27(dd, 1H); 7,53(d, 1H); 8,08(d, 1H); 9,16(s, 1H); 9,21(b.a, N-H). RMN C-13 (CDCl_3 , ppm): 168,35 (C=O); 154,71 (C-4); 151,29 (C-2); 150,42 (C-9); 137,76 (C-8); 130,48 (C-7); 126,95 (C-5); 124,86 (C-6); 123,17 (C-10); 118,43 (C-3); 61,37 (C-11); 59,35 (C-13); 46,76 (C-15); 45,56 (C-14); 22,87 (C-16); 14,26 (C-12).

Síntesis de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-7-metilquinolina, 4b.

Material de partida 3-carboetoxi-4-cloro-7-metilquinolina, **3b** (0,127g, $5,070 \times 10^{-4}$ moles) y N,N-dimetiletildiamina (0,405g, $4,59 \times 10^{-3}$ moles). Sólido blanco (0,0976g; 64%). Pf. (83,0-85,0)°C. RMN-H¹ (CDCl_3 , ppm): 2,3072 (s, 3H); 2,3963 (s, 6H); 2,4940 (t, 2H); 2,8024 (t, 2H); 3,6903 (c, 2H); 7,0114 (d, 1H); 7,1616 (s, 1H); 7,9072 (d, 1H); 8,5636 (s, 1H); 10,04113 (t, 1H). RMN-C¹³ (CDCl_3 , ppm): 167,56 (C=O); 156,58 (C-4); 151,67 (C-2); 149,22 (C-9); 144,13 (C-7); 133,23 (C-6); 132,75 (C-8); 126,63 (C-10); 126,09 (C-5); 115,99 (C-3); 60,76 (C-11); 59,28 (C-13); 45,95 (C-14); 45,22 (C-15); 22,31 (C-16); 14,40 (C-12).

Síntesis de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-6-metilquinolina, 4c.

Se utilizó como sustrato 3-carboetoxi-4-cloro-6-metilquinolina **3c** (0,157g; $6,293 \times 10^{-4}$ moles) y N,N-dimetiletildiamina (0,405g, $4,59 \times 10^{-3}$ moles). Sólido blanco (0,124g; 65%). Pf. (79,4-83,1)°C. RMN H-1 (CDCl_3 , ppm): 1,35 (t, 3H); 2,30 (s, 9H); 2,56 (t, 2H); 3,83 (m, 2H); 4,34 (c, 2H); RMN C-13 (CDCl_3 , ppm): 168,42 (C=O); 156,48 (C-4);

150,61 (C-2); 148,77 (C-9); 137,94 (C-6); 134,91 (C-7); 129,31 (C-8); 128,75 (C-5); 121,68 (C-10); 119,49 (C-3); 60,65 (C-11); 59,46 (C-13); 46,75 (C-14); 45,50 (C-15); 21,97 (C-16); 14,39 (C-12).

Síntesis de 3-carboetoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino)-6-flúorquinolina, 4f.

Material de partida 3-carboetoxi-4-cloro-6-flúorquinolina **3f** (0,091g, $3,590 \times 10^{-4}$ moles) y N,N-dimetiletildiamina (0,405g, $4,59 \times 10^{-3}$ moles). Sólido marrón claro (0,061g; 55,9%). Pf. (94,9-96,6)°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3236,80(N-H); 1665,07(C=O); 1279,22(C-O). RMN H-1 (CDCl_3 , ppm): 1,395(t, 3H); 2,328(s, 6H); 2,598(t, 2H); 3,828(c, 2H); 4,376(c, 2H); 7,431(m, 2H); 7,920(m, 1H); 9,027(s, 1H); 9,296(b.a, N-H). RMN C-13 (CDCl_3 , ppm): 167,76 (C=O); 163,24 y 159,01 (C-6); 156,78 (C-4); 150,45 (C-2); 148,33 (C-9); 131,23 (C-8); 124,65 y 123,87 (C-7); 120,76 (C-3); 119,67 y 119,43 (C-10); 112,67 y 111,43 (C-5); 60,70 (C-11); 59,76 (C-13); 45,38 (C-14); 45,03 (C-15); 14,43 (C-12).

Resultados y discusión

La síntesis de las quinolinas se inició con la preparación de una serie de acrilatos sustituidos, **1a-i**, (figura 2). Una vez obtenidos estos sustratos se trató cada uno de ellos con un exceso de POCl_3 bajo reflujo (ruta d), para promover la ciclación intramolecular, **3a-i**.

Después de 8 horas de reacción, se observó por cromatografía de capa fina la desaparición del material de partida y la aparición de una serie de compuestos. Se esperaba que la ciclación de acrilatos por esta vía diera como resultado una mezcla de productos entre los que podrían estar las 3-carboetoxi-4-cloroquinolinas sustituidas, las 3-carboxi-4-cloroquinolinas sustituidas, las 3-carboetoxi-4-hidroxiquinolinas sustituidas y las 3-carboxi-4-hidroxiquinolinas sustituidas.

Aunque los resultados son variables en términos del rendimiento y de la mezcla de productos obtenida, se puede distinguir

una clara tendencia. Los rendimientos más altos de los compuestos ciclados **3a-3c** (95%-98%) se encontraron para las anilinas con sustituyentes dadores de electrones, **1a-1c**. Para los sustratos medianamente desactivados, **1d** y **1e**, los rendimientos de los productos se encuentran entre el 60% y el 70% (**3d** y **3e**). El rendimiento disminuye notablemente cuando la reacción se realiza con un sustrato desactivado, **1f**, (**3f**, 55%). Mientras que cuando el sustrato está fuertemente desactivado, **1g**, no hubo ciclación bajo las mismas condiciones establecidas para los otros sustratos. Lo cual concuerda con el mecanismo propuesto para una Sustitución Electrofilica Aromática. Como bien es sabido, estas reacciones se ven afectada por el tipo de sustituyente o sustituyentes en el anillo aromático. Si comparamos el -F con el -NO₂ encontramos que ambos sustituyentes desactivan la reacción pero en magnitudes diferentes. En efecto, la presencia de un par de electrones libre en el átomo de flúor capaz de ser deslocalizado al anillo aromático hace de este sustituyente un desactivante *o,p*-director.

En cuanto al producto obtenido, bajo las condiciones de reacción empleadas el producto mayoritario fue la 3-carboetoxi-4-cloroquinolina sustituida. Sin embargo, cuando se aumentó el tiempo de reacción (de 6 horas a 8 horas) se obtuvieron resultados diferentes. El producto mayoritario fue la 3-carboxi-4-cloroquinolina sustituida y la ciclación se llevó, inclusive, con un sustrato fuertemente desactivado, **1i** (figura 2).

Conclusiones

La ruta sintética propuesta en este trabajo demostró su eficacia y versatilidad para la obtención de 3-carboetoxi-4-cloroquinilinas sustituidas con un rendimiento entre 55%-98%. El hecho de tener un buen grupo

saliente (en este caso el cloro en la posición 4) en posición *orto* a un grupo atractor de electrones en el anillo piridínico hace posible la introducción de una serie de nucleófilos. En este caso en particular, sirvió como intermediario para la síntesis de 4-aminoquinolinas. La presencia de cloro como sustituyente en el carbono 4 fue establecida mediante un espectro de masa tanto por el ión molecular $[M^+]=249$, como por la intensidad del pico $M+2$ (1/3 de $[M^+]$), así como por los desplazamientos químicos de protones y carbono.

Referencias bibliográficas

1. MADAPA S., TUSI Z., BATRA S. *Curr Org Chem* 12:1116-1183. 2008.
2. KOUZNETSOV V. *Curr Org Chem* 9: 141-161. 2005.
3. SUDHARSHAN M., ZEHRA T., SANJAY B. *Curr Org Chem* 12: 1116-1183. 2008.
4. MANSKE R., KULKC M. *Org React* 7: 59-98. 1953.
5. LONG R., SCHOFIELD K. *J Chem Soc* 3161-3167. 1953.
6. HEINDEL N., BRODOF T., KOGELSCHATAZ J. *J Heterocyclic Chem* 3: 222-223. 1966.
7. GOULD R., JACOBS W. *J Am Chem Soc* 61 (10): 2890-2895. 1936.
8. BOGER D., CHEM J. *J Org Chem* 60: 7369-7371. 1995.
9. CABRERA G., MÁRQUEZ C., MORENO K., FRACEHULLI D. *Ciencia* 10(1): 47-67. 2002.
10. WANG X., TAN J., GROZINGER K. *Tetrahedron Letters* 39: 6609-6612. 1998.
11. LILIENKAMPF A., MAO J., WAN B., WANG Y., FRAZBLAU SG., KOZIKOWAKI AP. *J Med Chem* 52(7):2109-18. 2009.