

DESARROLLO DE SÍNTESIS ECO-AMIGABLE DE COMPUESTOS QUINOLINICOS

Claudia Lorena Macias Socha¹ Gloria Astrid Prieto Suarez¹, Gustavo Romanelli²

¹ Maestría en Química, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Av. Central del Norte 39-115. Tunja, Boyacá, Colombia.

² Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" (CINDECA), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 N° 257, CP(1900), La Plata, BsAs, Argentina.

loryclau15@hotmail.com

PALABRAS CLAVE

Química Verde

Quinolinas

Heterociclos

Síntesis

RESUMEN: Las quinolinas son heterociclos de alta importancia debido a sus diversas aplicaciones, especialmente en la industria farmacéutica; en los últimos años ha incrementado el interés por estudiar el desarrollo de dichos compuestos, más aún si su síntesis es amigable con el medio ambiente. Este trabajo presenta a grandes rasgos los últimos avances, modificaciones y nuevas síntesis de compuestos quinolinicos que son alternativas eco-amigables. Dentro de las síntesis planteadas están las que implementan el uso de microondas, vibración ultrasonido, catalizadores que pueden ser reciclados y reutilizados, uso de arcillas, líquidos iónicos, reacciones one-pot, radiación UV y en condiciones libre de solvente.

DEVELOPMENT OF ECO-FRIENDLY SYNTHESIS OF QUINOLINE COMPOUNDS

KEYWORDS

Green Chemistry

Quinolines,

Heterocycles

Synthesis

ABSTRACT: Quinolines are heterocyclic highly important because the diverse applications, especially in the pharmaceutical industry; in recent years it has increased the interest in studying the development of such compounds, even if the synthesis to obtain quinoline compounds is friendly to the environment. This work presents an overview of the latest developments, modifications and new synthesis of quinoline compounds that are eco-friendly alternatives. Into the synthesis studied these implement the use of microwaves, ultrasound vibration, catalysts which can be recycled and reused, using clays, ionic liquids, reactions one-pot, UV radiation and solvent free conditions.

INTRODUCCION

Las quinolinas son heterociclos aromáticos, compuestos por un anillo bencénico y uno de piridina; son conocidos como moléculas fuertemente aceptoras de electrones debido a su alta afinidad por los mismos procedentes de los átomos de nitrógeno insaturados. Debido a la presencia de un átomo de nitrógeno en el sistema anular, la quinolina tiene mayor solubilidad en agua que sus análogos homocíclicos y se acumula fácilmente en ambientes acuosos [1].

Los compuestos quinolinicos tales como quinolina, isoquinolina y metilquinolina, se encuentran en muchos productos como en el petróleo, en el procesamiento de carbón, en el proceso de conservación de la madera, en el alquitrán de hulla, aceites, tintes y lodos [2]. Muchos de estos compuestos son considerados tóxicos, carcinogénicos y mutagénicos. Por otra parte, dentro de los sistemas quinolinicos presentes en la naturaleza, se encuentran especialmente los alcaloides, donde se conocen muchos compuestos que presentan esta estructura como por ejemplo: quinina, estreptonigrina, criptolepina y camptotecina [3][3b].

Aplicaciones

Los compuestos quinolinicos poseen diversas actividades biológicas, de ahí la importancia que tienen puesto que poseen una amplia gama de aplicaciones en la industria, así como en la química medicinal.

Los compuestos quinolinicos que se clasifican en químicos medicinales tienen propiedades farmacológicas puesto que actúan en contra de enfermedades tales como la malaria [4] y el cáncer [5], así mismo, presentan actividad anti-bacteriana, anti-hongos [6], anti-asmáticos [7], anti-hipertensivo, anti-inflamatoria y anti-leishmanial [8], además poseen propiedades antioxidantes, entre otras.

Las quinolinas se han utilizado para la preparación de nano y meso estructuras con propiedades electrónicas y fotónicas [8b]. A pesar que la quinolina es usada en la industria farmacéutica y otras industrias, se ha informado de relativamente pocos métodos para la síntesis de los mismos [9], lo cual genera un gran interés en el desarrollo de metodologías eficientes para la síntesis de derivados de quinolina, sin dejar de lado el cumplimiento de los principios de la química verde.

Derivados de quinolina polisustituídos tales como 8-hidroxiquinolina y quinolina-8-tiol se han utilizado para producir complejos metálicos que emiten luz y el 2-(4-Bromo-5-etilnitrofenilo-2-il)-6-etil-4-fenilquinolina ha sido aplicado en sensores y emisores de luz [10]. Muchos derivados de quinolina tienen aplicaciones como agroquímicos, así como su uso en el estudio de procesos bio-orgánicos y bio-organometálicos [11].

También se utilizan en la fabricación de tintes, colorantes alimentarios, indicadores de pH, inhibidores de actividad de la corrosión, entre otros compuestos orgánicos [12].

Metodos Clásicos de Síntesis

Debido a su importancia, varias reacciones se han desarrollado para obtener dichos compuestos. Dentro de estas síntesis están, las síntesis de Skraup, Doebner Miller, Conrad-Limpach, Gould-Jacobs, ciclización de Camps, síntesis Friedländer, entre otras [13].

Las síntesis clásicas de quinolinas son tres: primera, a partir de la condensación de una amina aromática primaria y un compuesto carbonílico α,β -insaturado y una oxidación posterior; segunda a partir de aminas aromáticas primarias y compuestos 1,3-dicarbonílicos; tercera a partir de 2-carbonilanilinas y un compuesto carbonílico [14-15].

Las quinolinas se han sintetizado en general por diversas reacciones clásicas tradicionales a partir de anilinas (Figura 1) dentro de estas reacciones se encuentran: **Friedländer (A)** que consiste en la reacción de 2-aminobenzaldehídos y se forma generalmente *in situ* mediante la reducción de 2-nitrobenzaldehído con Fe/HCl, el cual reacciona con cetonas para obtener derivados quinolinicos [16]. El desarrollo reciente de la síntesis de Friedländer ha permitido el uso relativamente estable del alcohol 2-aminobencil como un precursor, el cual genera 2-aminobenzaldehído a través de metales de transición o base catalizada por transferencia de hidrógeno a sustratos cetónicos.

Síntesis de **Skraup (B)** es la reacción térmica entre anilina con ácido sulfúrico, glicerol, y un agente oxidante, como el nitrobenzeno [17]. La síntesis **Doebner-Von Miller (C)** es la reacción entre una anilina con un compuesto carbonílico α,β -insaturado para formar quinolinas [18]. La síntesis desarrollada por **Combes (D)** explica la reacción de la condensación de una anilina primaria con una β -dicetona para formar una quinolina sustituida [19].

Y por último la reacción planteada por **Conrad-Limpach (E)** donde se hacen reaccionar anilinas con β -cetoésteres para formar 4-hidroxiquinolinas a través de una base de Schiff [20].

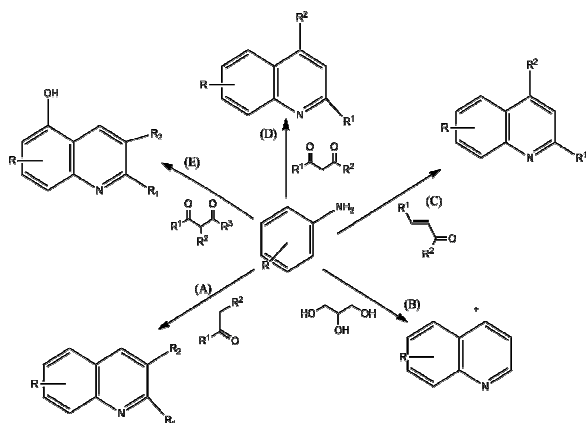


Figura 1. Síntesis de quinolinas a partir de anilinas

Los anteriores métodos clásicos, son reacciones que no son completamente selectivas, y pueden conducir a productos derivados de ciclación, lo que da lugar a diferentes regioisómeros [21].

La síntesis de quinolinas por medio de la ciclización de Camps (Figura 2) se basa en la transformación de o-acilaminoaceto-fenona en presencia de iones hidróxilo, en dos posibles hidroxiquinolinas (productos A y B) [22].

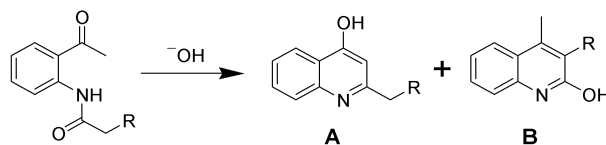


Figura 2. Ciclización de Camps

Síntesis de quinolinas de Pfitzinger

Se obtienen los ácidos 4-quinolinacarboxílicos (Figura 3) a partir de la reacción de la isatina con un compuesto carbonílico en presencia de una base [23].

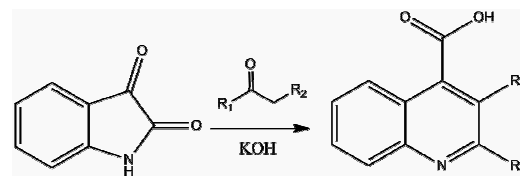


Figura 3. Reacción de Pfitzinger

Síntesis de quinolinas de Gould-Jacobs

En esta reacción, una anilina reacciona con el etoximetilmalonato de dietilo (derivado del ácido malónico), seguido de la sustitución del grupo etoxi por el átomo de nitrógeno de la anilina. Al suministrar calor, se genera una benzociclización y se obtiene la quinolina correspondiente. El grupo éster es hidrolizado con una base que generalmente es hidróxido de sodio; y si posteriormente se realiza la descarboxilación, se obtiene la 4-hidroxiquinolina, para esto se puede observar en el ejemplo de la síntesis de la 4,7-dicloroquinolina (Figura 4) [24].

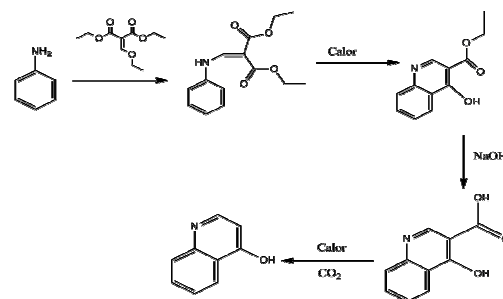


Figura 4. Síntesis de la 4,7-dicloroquinolina.

Los anteriores métodos estudiados son muy eficaces, pero con frecuencia traen efectos secundarios por el uso de diversos ácidos o reactivos nocivos con el medio ambiente, algunas de estas síntesis producen una gran cantidad de residuos y requieren tiempos prolongados de reacción. Por otra parte, muchos de estos métodos generan subproductos indeseables cuya eliminación es complicada.

Por lo tanto, es de gran importancia el estudio de los métodos amigables con el ambiente, que se podrían considerar como viables y eficientes.

Síntesis Eco-amigable

El enfoque de química verde proporciona una manera de diseñar diferentes métodos para la producción de compuestos de una manera simplificada, a bajo costo, con el uso de menos materia prima, mínimo desperdicio, bajo consumo de energía, materiales menos peligrosos, renovables, alta economía atómica, reduce las etapas de reacción y uso de catalizadores verdes que mejoran la eficiencia de la reacción.

Para esto, a continuación se muestran los diferentes métodos de síntesis de quinolinas y sus derivados de manera eco-amigables y con enfoque de química verde donde se incluyen: irradiación de microondas [25], uso de catalizadores heterogéneos los cuales pueden ser reciclados y reutilizados, reacciones one-pot, reacciones sin disolvente, uso de líquidos iónicos [26], vibración ultrasónica [27], oxígeno molecular como un oxidante verde y síntesis fotocatalítica (radiación UV).

La síntesis de quinolinas se centra principalmente en los catalizadores empleados en las reacciones antes mencionadas. Como una reacción catalizada por ácido. La anulación Friedländer [28] puede llevarse a cabo en presencia de sólidos ácidos tales como quitosano-SO₃H [29], MCM-41,[30] y SBA-15[31], tamices moleculares [32], nanopartículas de CuO [33], y de sales metálicas tales como LiOTf [34], Zr(OTf)₄ [35], y InCl₃.

Ranu *et al* en el 2000 [36]. Desarrolló un proceso simple y eficaz para la síntesis de derivados de 4-alkilquinolina por medio de una reacción one-pot de anilinas con cetonas de vinil-alkilo en la superficie de un gel de sílice anclada con cloruro de indio (III) bajo irradiación con microondas sin ningún disolvente (Figura 5) [37]. Las principales ventajas de este procedimiento son: simplicidad del método, corto tiempo de reacción, mayor rendimiento y la aplicación.

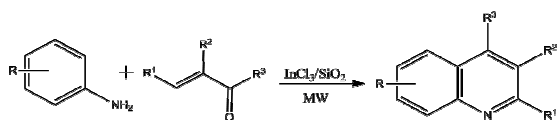


Figura 5. Síntesis de derivados de 4-alkilquinolina, en presencia de InCl

En el 2004 Motokura *et al.* [38] han presentado un proceso one-pot para la síntesis de derivados de quinolinas mediante el uso de (2-aminofenil) metanol y la cetona enolizable con hidrotalcita anclado-Ru (Ru / HT), un catalizador heterogéneo multifuncional (Figura 6). El sistema catalítico presentado mejora los sistemas catalíticos previamente reportados a través de ventajas como la alta actividad catalítica, amplia aplicabilidad a diversos compuestos de carbonilo, sin necesidad de bases homogéneas y el uso de oxígeno molecular como un oxidante verde.

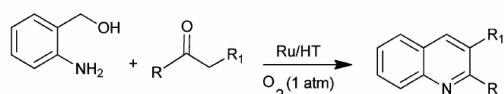


Figura 6. Síntesis one-pot usando (Ru / HT), un catalizador heterogéneo multifuncional.

En 2005, Rao *et al* evaluaron la síntesis de derivados de quinolina y sus derivados policíclicos a través de la condensación de Friedlander entre 2-aminoarilcetonas con cetonas enolizable usando el ácido sulfámico como catalizador heterogéneo así, han demostrado la asequibilidad de la reutilización, lo que hace bastante amigable con el ambiente [39].

La implementación de NaHSO₄*SiO₂ como catalizador heterogéneo es otro método planteado dado a conocer por Vu *et al* en el 2005 [40] El método es rentable y benéfico ambientalmente hablando para la síntesis de 2,4,6-trisustituido derivado de quinolina puesto que es altamente eficiente, y puede ser reutilizable.

Salehi *et al* 2006 modificó el protocolo de Friedlander mediante el uso de nuevos sulfatos de dodecilo de metal como catalizador en la síntesis de derivados de quinolina en medios (Figura 7).

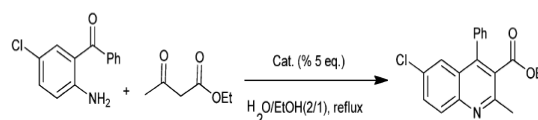


Figura 7. Modificación del protocolo de Friedlander usando sulfatos de dodecilo.

Los autores prepararon algunos catalizadores ácidos de Lewis surfactante combinados (LASC) y determinaron que el Zr (DS)₄ fue el catalizador más fácilmente recuperado a través de la separación mediante una centrífuga y que se reutiliza en medios acuosos, lo cual le da un toque de síntesis limpia.

Chaudhuri *et al* en 2006 [41] estudiaron la síntesis de quinolinas a partir de o-nitrobenzaldehído y cetonas enolizables usando SnCl₂ * 2H₂O como reductor. Este método es relativamente rápido y proporciona los productos deseados en un alto rendimiento.

Shu-Xiang, en el 2006.,[42] propuso la síntesis de derivados sustituidos de quinolina por medio de la condensación de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, 1,3-diaril-2-propen-1-onas y acetato de amonio e irradiación infrarroja, en ausencia de disolvente, se obtienen las correspondientes moléculas objetivo, con altos rendimientos.

Ren *et al* 2007., han descrito un método en el que el alcohol 2-aminobencílico reacciona con cetonas en tolueno o polietilenglicol (PEG-2000) mediante el empleo de un catalizador de paladio junto con KOH para aislar el correspondiente derivado de quinolina [43]. El sistema catalítico puede ser recuperado y reutilizado cinco veces sin pérdida alguna de la actividad catalítica.

Safari *et al* en el 2009.[44] Plantea el procedimiento para la síntesis de derivados de quinolina a partir de derivados de anilina y acetaldehído por medio de irradiación de microondas en ausencia de disolvente (Figura 8). En este método evaluaron diferentes ácidos de Brönsted y demostraron que el ácido clorhídrico es el mejor catalizador para esta reacción, puesto que, muestra el rendimiento más alto, corto tiempo de reacción, y gracias al uso del microondas es un proceso sintético simple y útil.

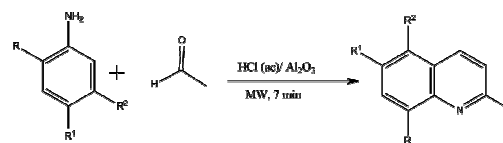


Figura 8. Implementación del ácido clorhídrico en la síntesis de quinolinas como catalizador.

Naik *et al* en 2009 [45]. Han informado de un método rápido y eficiente para la síntesis de las mismas mediante la utilización de benzaldehído, cianoacetato de metilo y amina aromática fotocatalizadores nanoestructurados de TiO₂ en condiciones libres de solventes bajo irradiación de microondas [46]. El método Friedlander, la heteroanulación utilizando ZnO como catalizador suave, no volátil, no corrosivo y eficaz que proporciona la síntesis regioespecífica en condiciones libres de solventes, y el uso de líquido iónico [Hbim] [BF₄] bajo ultrasonido a temperatura ambiente [47]. Estos métodos evitan el uso de ácidos o bases peligrosas y condiciones de reacción severas. Las ventajas de estos métodos incluyen buen uso de reactivos baratos y

catalizadores que actúan en condiciones suaves de reacción, y la facilidad del trabajo experimental.

En 2009 Selvam *et al.* Demostraron la síntesis de derivados de quinolina sustituidos y otros heterociclos a partir de nanopartículas de TiO₂ a través de este proceso fotocatalítico [48]. Determinando que en esta reacción salen electrones que son atrapados por el metal y que se utiliza para dopar TiO₂; esto mejora la separación de cargas entre el electrón-hueco. Los agujeros causan la oxidación del alcohol a aldehído y los electrones atrapados se consumen para la reducción de nitrobenzeno a anilina por H⁺ formado durante la oxidación del alcohol así, llegaron a la conclusión que la N-TiO₂ es más eficiente que otros catalizadores de metales dopados en la síntesis de quinolina bajo luz visible.

Kulkarni *et al* 2010., (Figura 9) presentaron los derivados de quinolina sintetizados por una reacción multicomponente de anilinas, aldehídos y alquinos terminales de arilo. La reacción se cataliza por montmorillonita K-10, un sólido ácido [49] fuerte y benigno con el medio ambiente. El enfoque multicomponente generó productos con casi el 90% de economía atómica en excelentes rendimientos en poco tiempo gracias al uso de microondas [50]

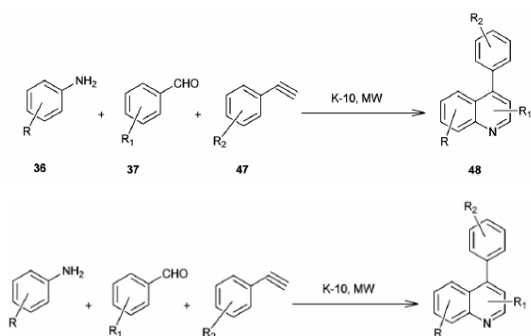


Fig 9. Síntesis de quinolinas catalizada por Montmorillonita K-10

Procesos asistidos por microondas para la síntesis de una serie de ácidos quinolina-4-carboxílico han sido introducidos por Zhu *et al* en 2010 [51] (Figura 9). En este tipo de reacción de Pfitzinger una reacción de condensación entre isatinas y piruvato de sodio produce el ácido 2,4-dicarboxílico-quinolina (QDC). Para la producción de la misma se lleva a cabo bajo condiciones optimizadas de disolvente, tiempo y temperatura en la reacción.

En el 2010 Praveen *et al.*, presentaron la síntesis de derivados de quinolina mediante el empleo de acetofenona amino y fenilacetileno en presencia de Zn [52] como catalizador eficaz bajo irradiación con microondas, obteniendo buenos rendimientos, tiempo de reacción corto, buen funcionamiento, simplicidad de la síntesis, y baja carga de catalizador[53].

En 2011 Mirza *et al.*, desarrollaron la reacción one-pot, multicomponente asistida por microondas para la síntesis de un derivado de quinolina sin disolvente a través de la utilización de anilina sustituida, acetona y benzaldehído y en la superficie de alúmina impregnada con ácido clorhídrico [54]. El ácido clorhídrico fue el mejor catalizador para esta reacción, puesto que, mostró mayor rendimiento en comparación con el ácido sulfúrico, y a su vez presenta mayor seguridad, respeto al medio ambiente y precio bajo. Las ventajas como alto rendimiento, el tiempo de reacción corto, sencillo y fácil procedimiento de tratamiento hace que el método sea completamente ecológico, rápido, y eficaz.

Reddy *et al* en 2012; Nagendrappa *et al* en 2011; En 2011 Chermahini *et al.* [55], estudiaron reacciones para la producción de derivados de quinolinas mediante el uso de arcillas como la montmorillonita K-10 (Mont K-10) que actúa como catalizador. Los estudios realizados encontraron que la montmorillonita es más eficaz en comparación con otros ácidos de Lewis puesto que se obtiene alto rendimiento del producto esperado. Además, la montmorillonita se recuperó y se puede ser re-utilizada fácilmente, mientras que bien sea el uso de agua como disolvente o el no uso de disolvente hace la reacción ecológica.

En el 2012 Jida *et al* [56] describe un nuevo protocolo, respetuoso con el medio ambiente para la síntesis de un derivado de quinolina polisustituido, mediante la implementación de anhídrido propilfosfónico (T₃P) quien es no tóxico, actúa como catalizador y eliminador de agua, en cortos tiempos de reacción y con altos rendimientos.

Lo anterior se explica a través de la Figura 10.

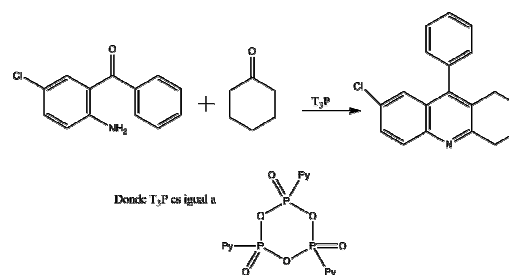


Figura 10. Uso del T₃P como catalizador

Anvar *et al* en 2012 desarrolla un método para la síntesis de derivados de quinolina por medio del uso de polioxometalatos (POM) como catalizadores para la síntesis one-pot de tres componentes de quinolinas bajo irradiación con microondas, demostrando que el catalizador puede ser recuperado fácilmente y puede ser reutilizado en varios ciclos sin pérdida significativa de su actividad catalítica, haciendo que el método sea llamativo y eficaz para la síntesis de derivados de quinolina.

Gogoi *et al* en 2012. Establece una síntesis de derivados de quinolina esteroideos y no esteroideos [57]. En este método los derivados de quinolina se sintetizan a partir de una reacción one-pot de aldehídos esteroideos b-bromovinil y arilaminas utilizando irradiación de microondas, sin usar catalizadores y libre de disolvente. Así se presenta como una alternativa de síntesis limpia.

En 2012 Yao *et al.* Describieron una nueva aplicación de Fe(OTf)₃ altamente estable como un catalizador eficaz para la formación de enlaces carbono-carbono a través de la activación de un enlace alquino C-H terminal en condiciones libres de solventes para la síntesis de un derivado de quinolina [58]. Por otra parte, el catalizador se recupera fácilmente de la mezcla de la reacción y se reutiliza muchas veces con sólo una pequeña pérdida de actividad.

Liu Z., *et al* en el 2014 estableció la modificación de la reacción Povarov, de tres componentes (3CR), en la cual se lleva a cabo una reacción entre amina, aldehído, y alquino para formar un andamio quinolinico, durante la cual una reacción de Diels-Alder entre imino (producido por la condensación de amina con aldehído) actúa en el alquino como paso clave de la misma. Por otro lado, se necesitan oxidantes en la reacción Povarov 3CR para activar el enlace alquino para la reacción de Diels-Alder- del imino involucrado. La modificación que plantearon fue la

reacción de Povarov libre de disolvente 3CR que se lleva a cabo entre anilinas, benzaldehídos, y ferrocenilacetileno sustituidos para proporcionar 2-fenil-4-ferrocenilquinolinas con varios sustituyentes. La purificación de los productos finales se simplifica por la ausencia de disolventes, se obtiene un rendimiento similar a las demás síntesis y el tiempo de reacción disminuye [59].

Coelho F., *et al* en 2015, desarrollaron un método mejorado totalmente quimio y regioselectivo de la síntesis de 2,3-quinolinas sustituidas en un solo paso a partir de los aductos de Morita-Baylis-Hillman (MBH). La síntesis de quinolinas a partir de alcohol 2-nitrobenzilo, es estable con agua y se desarrolló mediante un proceso de transferencia de hidrógeno intramolecular promovida por una base. Este protocolo proporciona un enfoque sencillo para la preparación de quinolinas sintéticamente importantes [60], sin necesidad de condiciones especiales, tales como atmósfera inerte o uso mínimo de disolventes, y sin la necesidad de una etapa de aromatización adicional.

En inicios del 2015, Jiang *et al* informaron el uso de alcohol α -2-nitroarilo, a través de una estrategia de transferencia de hidrógeno catalizada por rutenio (Ru) a temperatura $\sim 150^\circ\text{C}$. En la investigación informan de un protocolo sintético, simple con alto alcance de sustrato, y no necesita el uso de agentes reductores especializados como los metales de transición y uso de agua como solvente, (Figura 11) por lo que es un enfoque práctico para la preparación de compuestos derivados de quinolina que poseen buenos rendimientos después del aislamiento [54].

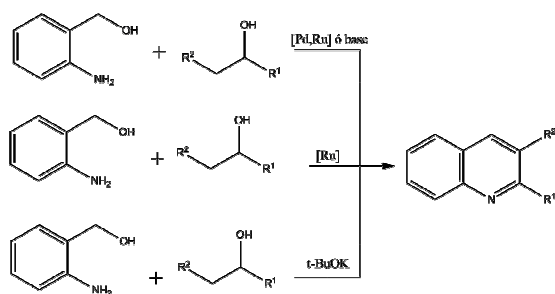


Figura 11. Síntesis de quinolinas a través de reacciones catalizadas por metales y libres de metal.

Diferentes autores estudiaron el empleo de diversos disolventes orgánicos tales como cloroformo, metanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, tolueno, n-hexano y trietilamina. Sin embargo, se obtuvieron los mejores resultados en términos de rendimiento de los productos cuando se usó cloroformo como disolvente [61].

Finalmente, Joo *et al.*, reportó una síntesis one-pot de 4-etoxi-1, 2,3,4-tetrahidroquinolina a partir de una solución heterogénea de Nitroareno, etanol y TiO_2 tras la irradiación de la luz UV [62]. Además, los sustratos tienen oxígeno o sustituyentes amino como m-nitroanisol, etc., en tales casos, la reacción es lenta en comparación con los que tienen sustituyentes alquilo bajo las mismas condiciones de reacción.

CONCLUSIÓN

Debido a sus diversas propiedades y aplicaciones, los compuestos quinolinicos han sido y serán estudiados, puesto que poseen un futuro prometedor para el avance de la ciencia y su aplicación, en especial en la farmacología. Con la recopilación realizada nos da un amplio rango de los diversos métodos eco-amigables de los derivados quinolinicos, teniendo en cuenta que estos son eficientes y económicos, comparados con los métodos clásicos.

REFERENCIAS

- [1] K.V. Padoley, S.N. Mudliar, R.A. Pandey., "Heterocyclic nitrogenous pollutants in the environment and their treatment options an overview". *Bioresour. Technol.*, 99, **2008**, 4029–4043.
- [2] Q. Lin, W., Jianlong "Biodegradation characteristics of quinoline by *Pseudomonas putida*." *Bioresour. Technol.*, 101, **2010**. 7683–7686.
- [3] J. Neuwoehner, A., Reineke, J., Hollender, A., Eisentraeger. "Ecotoxicity of quinoline and hydroxylated derivatives and their occurrence in groundwater of a tar-contaminated field site". *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 72, **2009**, 819–827.
- [3b] C. Meléndez-Gómez, V. Kouznetsov., "alcaloides quinolinicos: importancia biológica y esfuerzos sintéticos" *Universitas Scientiarum* 10, N° 2, **2005**, 5-18.
- [4] S.C. Teguh, N. Klonis, S. Duffy, L. Lucantoni, V. M. Avery, C. A. Hutton, J. B. Baell, L. "Novel conjugated quinoline-indoles compromise *Plasmodium falciparum* mitochondrial function and show promising antimalarial activity". *J. Med. Chem.*, 56, **2013**, 6200–6215.
- [5] B. Heiniger, G. Gakhar, K. Prasain, DH. Hua, TA. Nguyen, "Second-generation Substituted Quinolines as Anticancer Drugs for Breast" *Cancer Anticancer Res.*, 30, **2010**. 3927–3932.
- [6] V.V. Kouznetsov, CM. Meléndez, MG. Derita, L. Svetaz, E. del Olmo, SA, Zacchino, "Synthesis and antifungal activity of diverse C-2 pyridinyl and pyridinylvinyl substituted quinolones" *Bioorg. Med. Chem.*, 20, **2012**, 6506–6512.
- [7] M.O. Puskullu, B. Tekiner, S. Suzen "Recent studies of antioxidant quinoline derivatives". *Mini-Rev. Med. Chem.*, 13, **2013**, 365–372.
- [8] D. Bompert, J. Nuñez-Durán, D. Rodríguez, V. Kouznetsov, CM Meléndez, F. Sojo, F. Arvelo, G. Visbal, A. Alvarez, X. Serrano-Martín, Y. García-Marchán, "Anti-leishmanial evaluation of C2-aryl quinolines. Mechanistic insight on bioenergetics and sterol biosynthetic pathway of *Leishmania braziliensis* parasite". *Bioorg. Med. Chem.*, 21, **2013**, 4426–4431.
- [8b] S. Murru, B. McGough, R. Srivastava. "Synthesis of substituted quinolines via allylic amination and intramolecular Heck-coupling" *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 9133-9138.
- [9] J. Akbari, A. Heydar, H. Reza Kalhor, SA Kohan. , et al., "Sulfonic Acid Functionalized Ionic Liquid in Combinatorial Approach, a Recyclable and Water Tolerant-Acidic Catalyst for One-Pot Friedlander Quinoline Synthesis". *J. Comb. Chem.* 12 (1), **2010**, 137-140.
- [10] Y. Tokoro, A. Nagai, K. Kokado and Y. Chujo, "Nanoparticle via H-Aggregation of Amphiphilic BODIPY Dyes" *Tetrahedron Lett.*, 42, **2009**, 2988–2993.
- [11] G. Jégou and S. A. Jenekhe, "Highly fluorescent poly(arylene-ethynylene)s containing quinoline and 3-alkylthiophene". *Macromolecules*, 34, **2001**, 7926–7928.
- [12] J. Kim, S. Ik-Soo, K. Hasuck, L. Jin-Kyu., "Efficient Electrogenerated Chemiluminescence from Cyclometalated Iridium(III) Complexes" *J. Am. Chem. Soc.*, 127, **2005**, 1614–1615.
- [12 b] Z. Wang., "Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents", John Wiley & Sons, Inc. **2010**.
- [13] J. Li., "Name Reactions", *Springer*, **2009**, 263. Berlin Heidelberg
- [14] S. Yamashkin, E. Oreshkina., "Traditional and modern approaches to the synthesis of quinoline systems by the Skraup

and Doebner-Miller methods. (Review)" *Chem. Heterocycl. Compd.*, **42** **2006**, 701.

[15] Hector Go., "Quinolinas e isoquinolinas." [on line]. Disponible en: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/06QuinolinasIsoquinolinas_24315.pdf. Visitado en **Oct 2015**

[16] Organic Syntheses, *Methods for the Preparation of Organic Compounds* Coll. Vol. 3 and 28, **1948** 56 and 11

Friedländer, P.; Gohring, C. *F.Ber.*, Síntesis de quinolinas de Friedländer **16**, **1883**, 1833.

A.H. Li, et al., *Org. Biomol. Chem.*, 5, p. 61(**2007**)

[17] Skraup, Z. H. "Eine Synthese des Chinolins". *Ber* 13: **1880**, 2086.

Manske, R. H. F. "The Chemistry of Quinolines". *Chem.Rev.* 30, **1942**, 113.

[18] Doebner, O.; Miller, W. v. Ueber die Homologen des Chinolins. *Ber.*, **17**, **1884**, 1712.

[19] Combes, A. *Bull. Chim. Soc. France* **49**, **1888**, 89.

Bergstrom, F. W. "Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline In Heterocyclic Nitrogen Compounds." *Chem. Rev.* **35**, **1944**, 156.

[20] Conrad, M.; Limpach, L. "Synthese von Chinolinderivaten mittelst Acetessigester" *Chemische Berichte.* **24**, **1891**, 2990-2992.

[21] J.M. Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. Carreiras, E. Soriano, "Recent advances in the Friedländer reaction" *Chem. Rev.*, **109**, **2009**, 2652.

[22] Camps, R.; *Ber.*, **22**, **1899**, 3228.

Camps, R.; *Arch. Pharm.*, **239**, **1901**, 591.

Manske, R. H. F.; *Chem. Rev.* **30**, **1942**, 127. Review

[23] Pfitzinger, W. *J. Prakt. Chem.*, **33**, **1886**, 100.

Pfitzinger, W. *J. Prakt. Chem.*, **38**, **1888**, 582.

Shvekhgeimer, M. G.-A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **40**, **2004**, 257-294. Review

[24] Organic Syntheses, A Publication of Reliable Methods for the Preparation of Organic Compounds. Coll. Vol. 3, p.272; Vol. 28, **1955**, 38.

[25] M. Arnould, MA. Hiebel, S. Massip, JM. Léger, C. Jarry, S. Berteina-Raboin, G. Guillaumet, "Efficient Metal-Free Synthesis of Various Pyrido[2,1-*b*:3,4-*b'*]imidazo- [4,5-*b*]quinolines" *Chem. Eur. J.*, **19**, **2013**, 12249-12253.

[26] K. Rad-Moghadam, S. Cobra, E. *Abbaspour-Gilaneh* "Synthesis of Novel Pyrano[3,2-*c*]quinoline-2,5-diones Using an Acidic Ionic Liquid Catalyst". *Tetrahedron Lett.*, **54**, **2013**, 4633-4636

[27] A.S. Al-Bogami, TS. Saleh, EM. Zayed, "Divergent reaction pathways for one-pot, three-component synthesis of novel 4H-pyrano[3,2-*h*]quinolines under ultrasound irradiation". *Ultrason. Sonochem.*, **20**, **2013**, 1194-1202.

[28] J. Wu, HG. Xia, K. Gao, "Molecular iodine: a highly efficient catalyst in the synthesis of quinolines via Friedländer annulation" *J. Org. Biomol. Chem.*, **4**, **2006**, 126-129.

[29] B.V.S. Reddy, A. Venkateswarlu, G. Niranjana Reddy, Y.V. Rami Reddy, "Chitosan-SO₃H: an efficient, biodegradable, and recyclable solid acid for the synthesis of quinoline derivatives via Friedländer annulation." *Tetrahedron Lett.*, **54**, **2013**, 5767-5770.

[30] M. Abdollahi-Alibeik, M. Pouriyaevali, "Nanosized MCM-41 supported protic ionic liquid as an efficient novel catalytic system for Friedlander synthesis of quinolines." *Catal. Commun.*, **22**, **2012**, 13-18.

[31] J. López-Sanz, E. Perez-Mayoral, E. Soriano, M. Sturm, R.M. Martín-Aranda, A.J. Lopez-Peinado, J. Cejka, "New inorganic-organic hybrid materials based on SBA-15 molecular sieves involved in the quinolines synthesis." *Catal. Today*, **187** **2012**, 97-103.

[32] J. S. Yadav, P. Purushothama Rao, D. Sreenu, R. Srinivasa Rao, V. Naveen Kumar, K. Nagaiah, A.R. Prasad, "Sulfamic acid: an efficient, cost-effective and recyclable solid acid catalyst for the Friedlander quinoline synthesis." *Tetrahedron Lett.*, **46**, **2005**, 7249-7253.

[33] J.M. Nezhad, J. Akbari, A. Heydari, B. Alirezapour, "CuO Nanoparticles as an Efficient and Reusable Catalyst for the One-pot Friedlander Quinoline Synthesis". *Korean Chem. Soc.*, **32**, **2011**, 3853-3854.

[34] A.B. Atar, S.D. Dindulkar, Y.T. Jeong Monatsh. "Lithium triflate (LiOTf): a highly efficient and reusable catalytic system for the synthesis of diversified quinolines under neat conditions." *Chem.*, **144**, **2013**, 695-701.

[35] E. Kolvari, M. Ali Zolfigol, N. Koukabi, M. Gilandust, A-V Kordi, "Zirconium triflate: An efficient catalyst for the synthesis of quinolines and quinoxalines." *J. Iran Chem. Soc.*, **10**, **2013**, 1183-1191.

[36] B. C. Ranu, A. Hajra and U. Jana, "Microwave-assisted simple synthesis of quinolines from anilines and alkyl vinyl ketones on the surface of silica gel in the presence of indium (III) chloride". *Tetrahedron Lett.*, **41**, **2000**, 531-533.

[37] T. Chanda, RK. Verma, MS Singh, "InCl₃-Driven Regioselective Synthesis of Functionalized/Annulated Quinolines: Scope and Limitations." *Chem. Asian J.*, **7**, **2012**, 778-787.

[38] K. Motokura, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, "Multifunctional catalysis of a ruthenium-grafted hydrotalcite: One-pot synthesis of quinolines from 2-aminobenzylalcohol and various carbonyl compounds via aerobic oxidation and aldol reaction". *Tetrahedron Lett.*, **45**, **2004**, 6029-6032.

[39] Rao S., *Tetrahedron Lett.*, **46**, **2005**, 7249-7253.

[40] Vu A. T., et al. "ERβ ligands. Part 4: Synthesis and structure-activity relationships of a series of 2-phenylquinoline derivatives," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, **2005**, 4520-4525.

[41] M. K. Chaudhuri and S. Hussain, "An efficient synthesis of quinolines under solvent-free conditions" *J. Chem. Sci.*, **118**, **2006**, 199-202.

[42] SHU-Xiang. "Quinoline-Based Fluorescence Sensors. [online]" **2006**

[43] M.K. Chaudhuri, S. Hussain "An efficient synthesis of quinolines under solvent-free conditions"., *J. Organomet. Chem.*, **692**, **2007**, 4182-4186.

[44] J. Safari, S. Banitaba, S. Samiei, "One-pot synthesis of quinaldine derivatives by using microwave irradiation without any solvent - A green chemistry approach." *J. Chem. Sci.*, **121**, **2009**, 481-484.

[45] H.R. Prakash Naik; H.S. Bhojya Naik; T.R. Ravikumar Naik; H.R. Naik; M. Raghavendra; T. Aravinda; D.S. Lamani, "Phosphorus Sulfur Silicon" *Relat. Elem.* **184**, **2009**, 2109-2114.

[46] T. Mitamura, K. Iwata, A. Nomoto, A. Ogawa, "Photochemical intramolecular cyclization of *o*-alkynylaryl isocyanides with organic dichalcogenides leading to 2,4-bis(chalcogenated) quinolines" *Biomol. Chem.*, **9**, **2011**, 3768-3775.

[47] M. R. Heravi, "An efficient synthesis of quinolines derivatives promoted by a room temperature ionic liquid at ambient conditions under ultrasound irradiation via the tandem addition/annulation

reaction of o-aminoaryl ketones with alpha-methylene ketones." *Ultrason. Sonochem.*, **16**, **2009**, 361–366.

[48] K. Selvam and M. Swaminathan, "Nano N-TiO₂ mediated selective photocatalytic synthesis of quinaldines from nitrobenzenes." *RSC Adv.*, **2**, **2012**, 2848–2855.

K. Selvam and M. Swaminathan, "Au-doped TiO₂ nanoparticles for selective photocatalytic synthesis of quinaldines from anilines in ethanol" *Tetrahedron Lett.*, **51**, **2010**, 4911–4914.

K. Selvam and M. Swaminathan, "Cost effective one-pot photocatalytic synthesis of quinaldines from nitroarenes by silver loaded TiO₂" *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **351**, **2011**, 52–61.

[49] Teimouri, A., Najafi Chermahini, A. "A mild and highly efficient Friedländer synthesis of quinolines in the presence of heterogeneous solid acid nano-catalyst." *Arabian Journal of Chemistry* **2011**, Available online.

[50] A. Kulkarni and B. Torok, "Microwave-assisted multicomponent domino cyclization–aromatization: an efficient approach for the synthesis of substituted quinolines." *Green Chem.*, **12**, **2010**, 875–878.

[51] H. Zhu, R.F. Yang, L. Hong, J. Li, *Chinese Chem Lett.*, **21**, **2010**, 35–38.

[52] M. Hosseini-Sarvari, "Synthesis of quinolines using Nano-Flake ZnO as a new catalyst under solvent-free conditions." *J. Iran. Chem. Soc.*, **8**, **2011**, 119–128.

[53] C. Praveen, P. DheenKumar, D. Muralidharan, P. T. Perumal, "Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation of quinolines and bis(indolyl)methanes" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, **2010**, 7292–7296.

[54] B. Mirza and S. S. Samiei, *J. Chem. Eng.*, **5**, **2011**, 644–647.

[55] G. Nagendrappa, "Review: Organic synthesis using clay and clay-supported catalysts •" *Appl. Clay Sci.*, **53**, **2011**, 106–138

[56] M. Jida and B. Deprez, *New J. Chem.*, **36**, **2012**, 869.

[57] S. Gogoi, K. Shekarrao, A. Duarah, T.C. Bora, S. Gogoi, R.C. Boruah, "A microwave promoted solvent-free approach to steroidal quinolines and their in vitro evaluation for antimicrobial activities," *Steroids*, **77**, **2012**,

1438–1445.

[58] C. Yao, Q. Bingbin, Z. Honghong, L. Jun, W. Donglin, T. Shujiang, "One-pot solvent-free synthesis of quinolines by C–H activation/C–C Bond formation catalyzed by recyclable iron(III) triflate" *RSC Adv.*, **2**, **2012**, 3759–3764.

[59] ZQ. Liu, GL. Xi, "Solvent-free Povarov reaction for synthesizing ferrocenyl quinolines: Antioxidant abilities deriving from ferrocene moiety." *European Journal of Medicinal Chemistry* **86**, **2014**, 759–768.

[60] Coelho F., "An improved method for the regioselective synthesis of highly substituted quinolines from Morita–Baylis–Hillman adducts" *Tetrahedron Lett.*, **56**, **2015**, 2871–2874

[61] H. Huang, H. Jiang, K. Chen and H. Liu, "A Simple and Convenient Copper-Catalyzed Tandem Synthesis of Quinoline-2-carboxylates at Room Temperature" *J. Org. Chem.*, **74**, **2009**, 5476–5480.

[62] H. S. Joo, K. H. Park, K. Ahn, K. Jun "One step synthesis of 4-ethoxy-1,2,3,4- tetrahydroquinoline from nitroarene and ethanol: A TiO₂ mediated photocatalytic reaction." *Tetrahedron Lett.*, **36**, **1995**, 5943–5946