

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica



**APLICACIÓN DE NUEVOS PROCESOS
MULTICOMPONENTE A LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE
QUINOLINA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Pascual Ribelles Torres

Bajo la dirección de los doctores

José Carlos Menéndez Ramos
María Teresa Ramos García

Madrid, 2013

FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



**APLICACIÓN DE NUEVOS PROCESOS
MULTICOMPONENTE A LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE
QUINOLINA**

TESIS DOCTORAL

PASCUAL RIBELLES TORRES

Directores: José Carlos Menéndez Ramos
María Teresa Ramos García

Madrid, Abril de 2012



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA
Facultad de Farmacia
Ciudad Universitaria s/n. 28040 Madrid
Teléfono 91 394 18 23 Fax: 91 394 18 22
Correo electrónico: orgyfar@farm.ucm.es

MARÍA TERESA RAMOS GARCÍA, PROFESOR TITULAR DE QUÍMICA ORGÁNICA Y DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA, EN LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA:

Que el trabajo contenido en la memoria adjunta, titulada:

“APLICACIÓN DE NUEVOS PROCESOS MULTICOMPONENTE A LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE QUINOLINA”

que presenta **D. Pascual Ribelles Torres** como tesis doctoral, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo la dirección de los Dres. D. José Carlos Menéndez Ramos y Dña. María Teresa Ramos García, Profesores Titulares de este Departamento.

Y para que conste proceda, expido y firmo el presente certificado en Madrid, a 17 de Mayo de dos mil doce.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M.T. Ramos'.

Fdo. María Teresa Ramos García



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA
Facultad de Farmacia
Ciudad Universitaria s/n. 28040 Madrid
Teléfono 91 394 18 23 Fax: 91 394 18 22
Correo electrónico: orgyfar@farm.ucm.es

JOSÉ CARLOS MENÉNDEZ RAMOS Y MARÍA TERESA RAMOS GARCÍA,
PROFESORES TITULARES DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y
FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA EN LA UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICAN:

Que el trabajo contenido en la memoria adjunta, titulada:

**“APLICACIÓN DE NUEVOS PROCESOS MULTICOMPONENTE A LA SÍNTESIS
DE DERIVADOS DE QUINOLINA”**

que presenta **D. Pascual Ribelles Torres** como tesis doctoral, ha sido realizado en los
laboratorios de este Departamento bajo su dirección, y que autorizan su presentación.

En Madrid, a 17 de Mayo de 2012

Fdo. José Carlos Menéndez Ramos

Fdo. María Teresa Ramos García

Índice

Resumen/Summary

1. Introducción	1
1.1. Reacciones multicomponente y su relevancia actual	3
1.2. Síntesis de derivados de quinolina a través de reacciones multicomponente: La reacción de Povarov y procesos relacionados	8
1.2.1. Introducción	8
1.2.2. Breve historia y aspectos generales de la reacción de Povarov	8
1.2.3. Aspectos mecanísticos de la reacción de Povarov	11
1.2.4. Algunas modificaciones de la reacción de Povarov	13
1.2.5. Reacciones de Povarov intramoleculares	19
1.2.6. Reacciones de Povarov enantioselectivas	19
2. Objetivos	23
3. Síntesis diastereoselectiva y aplicaciones de <i>trans</i>-4-anilino-2-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas	31
3.1. Síntesis diastereoselectiva de <i>trans</i> -4-anilino-2-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas a través de una nueva reacción multicomponente	33
3.2. Un nuevo método de síntesis de 2-arilquinolinas	41
4. Reacciones de Povarov aza-vinílogas	47
4.1. Introducción	49
4.2. Reacciones de Povarov aza-vinílogas	52
5. Síntesis de quinolinas funcionalizadas a partir de <i>cis</i>-2-aril-4-alquil-4-dimetilhidrazono-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas	59
5.1. Introducción	61
5.2. Hidrólisis de la función hidrazona en C-4	62
5.3. Síntesis de derivados de 4-viniltetrahidroquinolina	65

5.3.1. Reacción de Wadsworth-Emmons	65
5.3.2. Reacción de Henry	67
5.3.3. Reacción de Knoevenagel	67
5.3.4. Reducción del grupo éster con DIBAL	69
5.4. Síntesis de quinolinas polisustituidas y funcionalizadas basada en la migración de la cadena vinílica de C-4	70
5.5. Síntesis de quinolinas polisustituidas y funcionalizadas basada en la eliminación de la cadena vinílica de C-4	77
6. Síntesis de derivados de 2,6-metanobenzo[e][1,4]diazocina	81
6.1. Introducción	83
6.2. Reacciones de Povarov vinílogas entre dimetilhidrazonas α,β -insaturadas e iminas aromáticas derivadas de α -cetoaldehídos	85
6.3. Desarrollo de un proceso dominó para la síntesis de derivados de 2,6-metanobenzo[e][1,4]diazocina	87
6.4. Síntesis de derivados de 2,6-metanobenzo[e]4,1-oxazocina	92
7. Desarrollo de la reacción nitro-Mannich intramolecular como método de síntesis de tetrahydroquinolinas	95
7.1. Introducción	97
7.2. Optimización de la reacción nitro-Mannich intramolecular	102
7.3. Estudios estereoquímicos	105
7.4. Alcance de la reacción	109
8. Reacciones de Friedländer y Friedländer-Borsche catalizadas por nitrato cérico amónico. Aplicación a la síntesis de luotoninas	113
8.1. Introducción	115
8.2. Síntesis de análogos de luotoninas	120
8.3. Catálisis por el nitrato cérico amónico de la modificación de Borsche de la reacción de Friedländer	125
9. Experimental Section	131
10. Conclusiones/Conclusions	327
11. Apéndice: Espectros representativos	335

RESUMEN/SUMMARY

Las principales transformaciones sintéticas desarrolladas en este trabajo fueron:

The main synthetic transformations developed in this work were:

1. Un nuevo proceso multicomponente para la síntesis de *trans*-4-anilino-2-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas y estudio de su aromatización.

A new multicomponent process for the synthesis of trans-4-anilino-2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and studies on their aromatization.

2. Transformación de 4-alkil-4-viniltetrahidroquinolinas en quinolinas, por transposición C₄-C₃ o pérdida de una cadena olefínica

Transformation of 4-alkyl-4-vinyltetrahydroquinolines into quinolines, by C₄ to C₃ shift or loss of their vinyl side chain.

3. Uso de 2-acil-4-hidrazono-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas para la obtención diastereoselectiva de derivados de 2,6-metanobenzo[e][1,4]diazocina.

Use of 2-acyl-4-hydrazono-1,2,3,4-tetrahydroquinolines for the diastereoselective preparation of 2,6-metanobenzo[e][1,4]diazocines.

4. Desarrollo de la reacción de nitro-Mannich intramolecular para la síntesis diastereoselectiva de tetrahidroquinolinas sustituidas en 2 y 3.

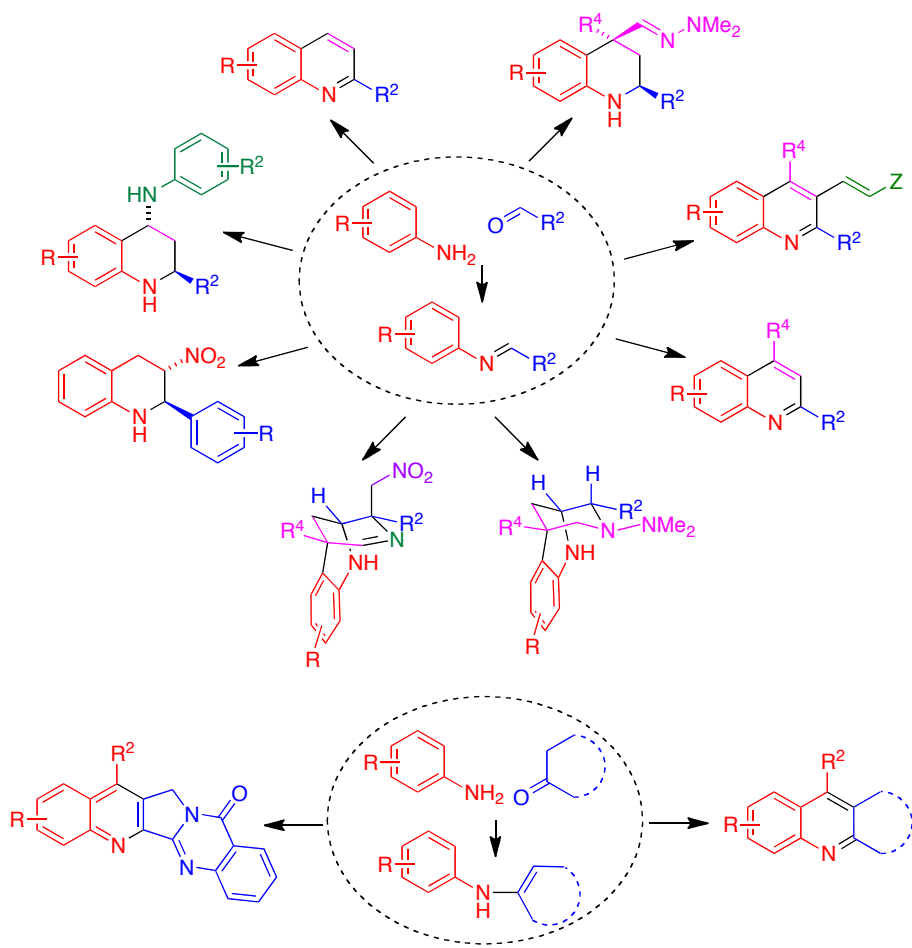
Development of the intramolecular nitro-Mannich reaction as a diastereoselective route to 2,3-disubstituted tetrahydroquinolines.

5. Desarrollo del nitrato cérico amónico como catalizador para la reacción de Friedländer-Borsche y su aplicación a la síntesis de luotoninas.

Development of ceric ammonium nitrate as a catalyst for the Friedländer-Borsche reaction and its application for luotonin synthesis.

Estas transformaciones se resumen en el esquema adjunto.

These transformations are summarized in the following Scheme.



1. Introducción

1.1. REACCIONES MULTICOMPONENTE Y SU RELEVANCIA ACTUAL

Las exigencias actuales para un nuevo método de síntesis orgánica van más allá de las tradicionales de quimio-, regio- y estereoselectividad, y pueden resumirse en los siguientes aspectos:

- 1.- Creación de una elevada diversidad y complejidad molecular.¹
- 2.- Empleo de materiales de partida sencillos y asequibles.
- 3.- Simplicidad experimental.
- 4.- Posibilidad de automatización.
- 5.- Bajo impacto medioambiental (uso de disolventes poco contaminantes, economía atómica, etc.).

De los requisitos anteriores, el primero puede considerarse de una especial importancia ya que la longitud de una ruta de síntesis depende de la complejidad molecular generada mediante cada operación sintética. Ésta, a su vez, está relacionada con el número de enlaces creados por operación, que se cuantifica mediante el parámetro conocido como BFE (*Bond-Forming Economy*).² Por tanto, el desarrollo de procesos que permitan la creación de varios enlaces en una sola operación se ha convertido en uno

1 Algunas revisiones sobre síntesis orgánica orientada a la generación de diversidad molecular : (a) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964. (b) Burke, M. D., Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46.

2 Dömling, A. Multicomponent Reactions-Superior Chemistry Technology for the New Millenium. *Organic Chemistry Highlights* **2005**, 5-Abril. <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2005/05April.shtm>.

de los mayores y más atractivos retos de la síntesis orgánica. Entre las metodologías más prometedoras en este sentido puede destacarse el desarrollo de reacciones dominó y multicomponente, cuyo estudio puede considerarse como uno de los pilares para el desarrollo futuro de la síntesis orgánica.

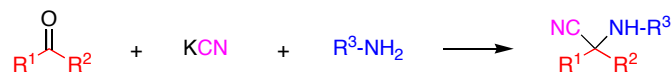
Las reacciones multicomponente pueden definirse como procesos convergentes en los que se combinan tres o más reactivos en una única operación sintética de modo que el producto final contiene fragmentos significativos de todos los componentes.^{3,4} La reacción multicomponente ideal es la que permite la adición simultánea o casi simultánea de todos los materiales de partida y catalizadores, y requiere que todos ellos se combinen de una manera ordenada y bajo las mismas condiciones de reacción para dar lugar a los productos finales. Sin embargo, para evitar reacciones secundarias, es necesario en muchos casos adicionar los reactivos de forma consecutiva, hablándose entonces de reacciones multicomponente secuenciales.

El campo de las reacciones multicomponente tiene una larga historia y de hecho algunas de ellas, como las clásicas reacciones de Strecker, Biginelli o Hantzsch, se descubrieron durante la segunda mitad del siglo XIX (esquema 1.1). Sin embargo, el enorme interés que existe actualmente en el desarrollo de nuevas reacciones multicomponente data de la década de 1990. Este resurgimiento se debió fundamentalmente al desarrollo por la industria farmacéutica de métodos de ensayo biológico de alto rendimiento (*high-throughput screening*), lo que planteó a los químicos de síntesis el reto de preparar de forma rápida grandes colecciones de moléculas (quimiotecas). El desarrollo de nuevos procesos multicomponente tiene, por tanto, una importancia crucial para el avance

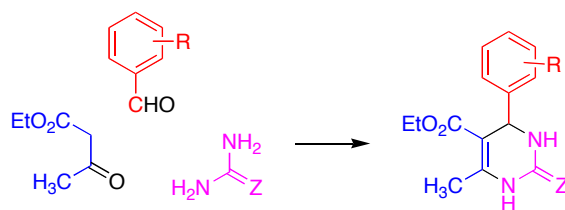
3 Algunas revisiones generales sobre reacciones multicomponente, con especial énfasis en el uso de isonitrilos en los casos (a-c y e): (a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168. (b) Ugi, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53. (c) Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471. (d) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133. (e) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.

4 Revisiones sobre reacciones multicomponente asimétricas: (a) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. (b) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 693.

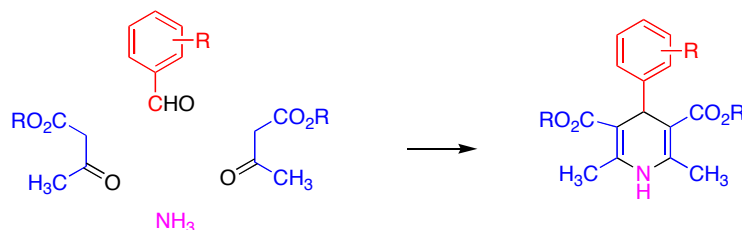
Reacción de Strecker (1850)



Reacción de Biginelli (1891)



Reacción de Hantzsch (1881)



Esquema 1.1

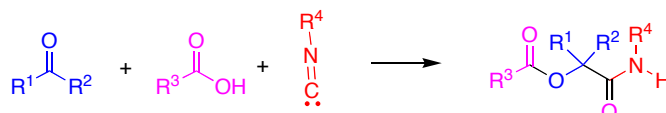
de la síntesis combinatoria y la síntesis paralela y por tanto para la contribución de éstas a la generación de nuevas entidades químicas (*New Chemical Entities*, NCEs) en las industrias farmacéutica y agroquímica, cuyo ritmo ha decrecido en los últimos años.⁵ Una metodología de búsqueda de nuevas moléculas bioactivas que se espera pueda ayudar a superar esta tendencia consiste en la preparación de pequeñas quimiotecas focalizadas mediante la generación de diversidad molecular dentro de tipos de estructuras con actividad demostrada. Indudablemente, una de las estrategias más eficaces en este sentido es la basada en el empleo de reacciones multicomponente, que se adaptan perfectamente a las necesidades de la síntesis combinatoria, tanto en fase sólida como en disolución, y por tanto a la generación rápida de colecciones de

5 (a) Reichert, J. M. *Nature Reviews Drug Discovery* **2003**, 2, 695. (b) Rang, H. P., en Rang, H. P. (ed.) *Drug Discovery and Development: Technology in Transition*, capítulos 1 y 22. Churchill Livingstone, 2006.

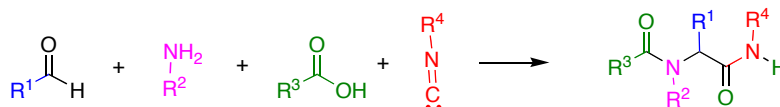
compuestos con un elevado grado de diversidad estructural.⁶ Se deduce, por tanto, que el desarrollo y aplicación de nuevas reacciones multicomponente es una parte importante de la labor de investigación desarrollada actualmente en todas las empresas farmacéuticas.⁷

Las reacciones multicomponente más estudiadas hasta la fecha son las que utilizan isonitrilos como uno de los materiales de partida.^{3a-c,e} Estas reacciones, que suelen abreviarse como IMCRs (*isocyanide-based multicomponent reactions*), son especialmente versátiles a causa de la especial reactividad del grupo isonitrilo, cuyo átomo de carbono puede comportarse como nucleófilo y también como electrófilo. Además, puede participar en reacciones radicalarias, comunica acidez a los protones en α y presenta afinidad por muchos metales. La mayor parte de los procesos multicomponente de este tipo se basan en dos reacciones clásicas descritas por primera vez por Paserini y Ugi, que se resumen en el esquema 1.2.

Reacción de Paserini (1921)



Reacción de Ugi (1959)



Esquema 1.2

- 6 Algunas revisiones sobre el papel de la síntesis orientada a la diversidad en el descubrimiento de nuevas moléculas bioactivas: (a) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46-58. (b) D. S. Tan, *Nature Chem. Biol.* **2005**, *1*, 74-84. (c) R. J. Spandl, A. Bender and R. D. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1149-1158. (d) Galloway, W. R. J. D.; Isidro-Llobet, A.; Spring, D. R. *Nature Comm.* **2010**, *1*, 80 (DOI: 10.1038/ncomms1081).
- 7 Revisiones sobre las aplicaciones de las reacciones multicomponente en el descubrimiento de nuevos fármacos: (a) Tietze, L. F.; Modi, A. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304. (b) Weber, L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2085. (c) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. (d) Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 266.

Por otra parte, teniendo en cuenta que más del 60% de los fármacos son heterociclos, resulta sorprendente que no se haya prestado una mayor atención al desarrollo de reacciones multicomponente que conduzcan directamente a esqueletos heterocíclicos.⁸ Entre ellas está la reacción de Povarov, que tiene una relación directa con los objetivos de nuestro trabajo y que se desarrollará con mayor detalle en el siguiente apartado.

⁸ Algunas revisiones de la síntesis de heterociclos mediante reacciones multicomponente: (a) Isambert, I.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 8444. (b) Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 4402.

1.2. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS A TRAVÉS DE REACCIONES MULTICOMPONENTE: LA REACCIÓN DE POVAROV Y PROCESOS RELACIONADOS

1.2.1) Introducción

El esqueleto de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina⁹ en un fragmento estructural de numerosos productos naturales, entre los que se incluyen alcaloides de las familias de la virantmicina,¹⁰ discorhabdina¹¹ y martinelina¹². Además, muchos derivados no naturales de la tetrahidroquinolina presentan una amplia variedad de actividades biológicas.^{9a} Las tetrahidroquinolinas son también importantes intermedios sintéticos, especialmente para la preparación de derivados de quinolina.

El interés de las tetrahidroquinolinas ha estimulado el desarrollo de un amplio número de rutas sintéticas hacia este sistema,⁹ entre las cuales destaca, por ser uno de los más eficientes, la reacción imino Diels-Alder formal entre iminas derivadas de aldehídos aromáticos y alquenos ricos en electrones. Debido a su especial relación con nuestros objetivos, comentaremos con más detalle esta reacción en los apartados siguientes.

1.2.2) Breve historia y aspectos generales de la reacción de Povarov

La cicloadición [4+2] de demanda electrónica inversa entre *N*-ariliminas y dienófilos de elevada densidad electrónica para dar 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas fue descubierta por Povarov.¹³ Sus condiciones originales implicaban el uso de etil vinil éter o el sulfuro correspondiente como dienófilos, *N*-arilaldiminas como dienos y BF₃.Et₂O como catalizador. En 1988, Grieco publicó un estudio de un caso particular, la reacción entre

9 Revisiones generales del sistema de tetrahidroquinolina: (a) Sridharan, V. ; Suryavanshi, P. A. ; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157. (b) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031.

10 (a) Omura, S.; Nahagawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2199. (b) Kim, W.G.; Kim, J. P.; Yoo, I. D. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 26.

11 Copp, B.R.; Fulton, K. F.; Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8233.

12 Revisión: Nyerges, M. *Heterocycles*, **2004**, *63*, 1685.

13 Revisión de este trabajo inicial: Povarov, L. S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.

ciclopentadieno y azadienófilos para dar tetrahydroquinolinas fusionadas,¹⁴ que algunos autores denominan como reacción de Grieco.

La reacción de Povarov fue poco estudiada, quizás debido a los modestos rendimientos que normalmente se obtienen en las condiciones originales, hasta que dos descubrimientos clave despertaron de nuevo el interés de la comunidad científica. El primero de ellos fue el trabajo de Narasaka en 1993 demostrando que la reacción de Povarov puede llevarse a cabo como un proceso de tres componentes catalizado por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, a partir de aldehidos, anilinas y alquenos.¹⁵ El segundo fue el descubrimiento de Kobayashi en 1995 de los triflatos de lantánidos como la primera clase de catalizadores realmente eficientes de la reacción de Povarov, actuando como ácidos de Lewis,¹⁶ observación que se extendió después a los cloruros de lantánidos. En su versión moderna, la reacción admite una gran diversidad de sustratos, permitiendo el uso de una variedad de arilaminas y aldehidos ricos y pobres en electrones como el componente diénico, y vinil éteres, sulfuros de vinilo, silil enol éteres, vinil enamidas, enaminas, alquenos y alquinos como dienófilos. También se han desarrollado versiones intramoleculares de la reacción de Povarov, que proporcionan tetrahydroquinolinas policíclicas (esquema 1.3). Se ha convertido en una de las principales rutas de síntesis de derivados de tetrahydroquinolina, y su importancia ha quedado destacada en la publicación de varias revisiones generales sobre este tema.^{17,18,19} Puesto que, al menos desde el punto de vista formal, la reacción puede considerarse una cicloadición [4 + 2] de tipo imino Diels-Alder,²⁰ los materiales de partida suelen describirse como “dieno” y “dienófilo”.

14 Grieco, P. A.; Bahsas, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5855.

15 Narasaka, K.; Shibata, T. *Heterocycles* **1993**, 35, 1039.

16 Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Nakagawa, S. *Synthesis* **1995**, 1195.

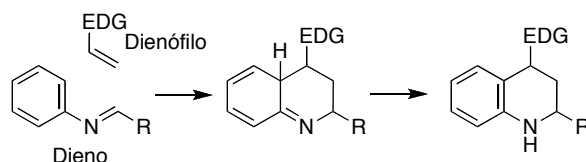
17 Glushkov, V. A.; Tolstikov, A. G. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, 77, 137.

18 Kouznetsov, V. V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2721.

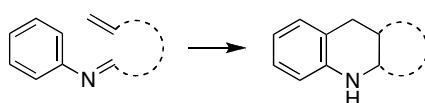
19 Bello, D.; Ramón, R.; Lavilla, R. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 332.

20 Revisión: Buonora, P.; Olsen, J. C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6099.

Reacción de Povarov intermolecular



Reacción de Povarov intramolecular



Esquema 1.3

Los alquenos cíclicos son los dienófilos más comunes para la reacción de Povarov. Estas reacciones generan tres estereocentros, en C-2, C-3 y C-4, y el producto mayoritario suele provenir de la reacción *endo*, aunque la selectividad *endo/exo* es normalmente baja. Por otro lado, los dienófilos acíclicos, como los alquil vinil éteres, son menos reactivos pero tienden a dar selectividades *cis/trans* buenas o excelentes (figura 1.1).

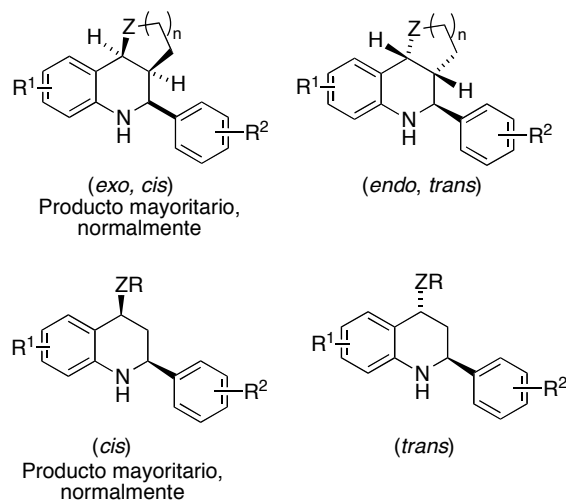
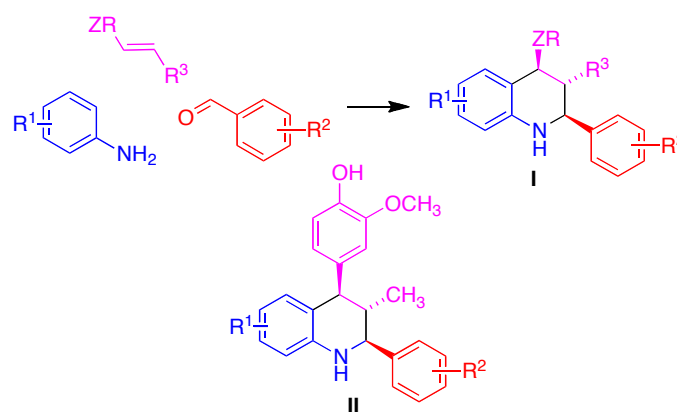


Figura 1.1

Las reacciones que parten de dienófilos acíclicos disustituídos en 1 y 2 son poco comunes, y se ha encontrado que conducen a tetrahydroquinolinas 2,3,4-trisustituídas cuyo principal diastereómero tiene la estructura I que

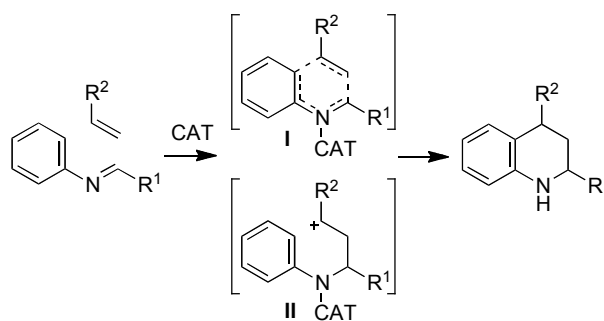
se muestra en el esquema 1.4.²¹ También es posible el uso de derivados de estireno que llevan grupos donadores de electrones sobre el anillo aromático que conducen a 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **II**.²²



Esquema 1.4

1.2.3) Aspectos mecanísticos de la reacción de Povarov

Povarov clasificó su reacción como una cicloadición del tipo Diels-Alder, y muchos autores se refieren a ella como reacción imino Diels-Alder, lo que induce a pensar en un mecanismo concertado que transcurriría a través de un estado de transición **I**, que puede ser sincrónico o asíncrono. Sin embargo, se dispone actualmente de muchos datos que indican que el mecanismo es por pasos y transcurre a través de un proceso dominado Mannich/Friedel-Crafts con el catión **II** como intermedio (esquema 1.5). La prueba principal a favor del mecanismo por pasos estriba en el aislamiento



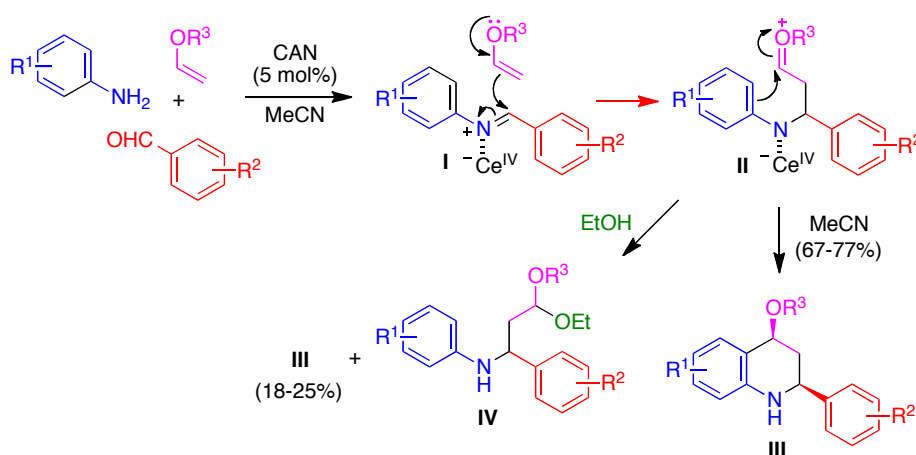
Esquema 1.5

21 Ver un ejemplo en: Stevenson, P. J.; Graham, I. *Arkivoc* **2003** (vii), 139.

22 Jia, X.; Lin, H.; Huo, C.; Zhang, W.; Lü, J.; Yang, L.; Liu, Z.-L. *Synlett* **2003**, 1707.

del intermedio **II** con nucleófilos externos.¹⁶

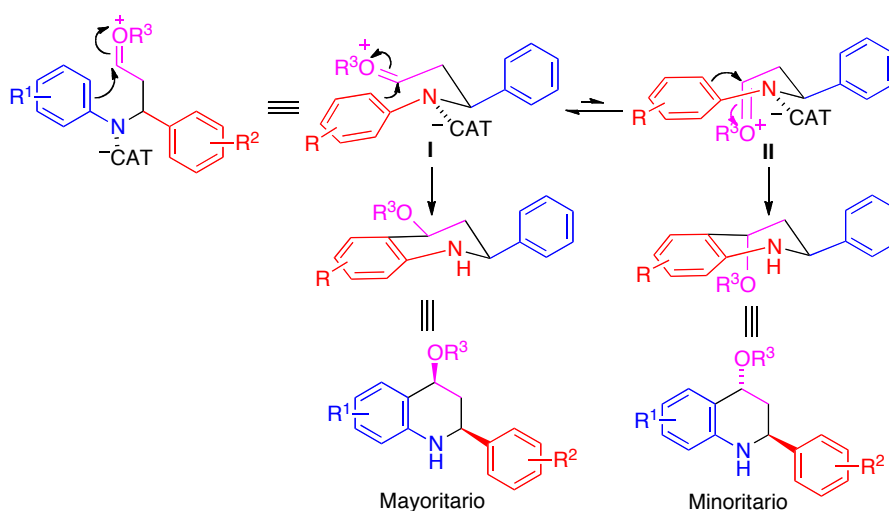
Como ejemplo de un estudio mecanístico, mencionaremos el realizado por nuestro grupo de la reacción de Povarov catalizada por nitrato cérico amónico (CAN) entre arilaminas, aldehídos aromáticos y vinil éteres. Se obtuvieron tetrahydroquinolinas **III**, con buenos rendimientos (67-77%) y con excelente diastereoselectividad (de = 92:8 a 97:3), independientemente de la naturaleza de los sustituyentes sobre el anillo de la arilamina cuando el disolvente era acetonitrilo, pero en disolución etanólica, los aminocetales **IV** fueron los productos mayoritarios junto con pequeñas cantidades de las tetrahydroquinolinas. Estas observaciones sugieren que los vinil éteres de partida se adicionan a la *N*-arilamina **I** activada por el ácido de Lewis en una reacción de Mannich para generar la especie oxonio **II**, carbocatión intermedio capaz de reaccionar con el disolvente nucleófilo y originar acetales, pero en acetonitrilo únicamente es posible la reacción intramolecular de sustitución electrofílica para dar finalmente las tetrahydroquinolinas **III** (esquema 1.6). Debido a la participación del Ce(IV) en procesos oxidativos de un electrón, inicialmente se consideró un mecanismo radicalario también por pasos, pero fue descartado después de observar que la adición de grandes cantidades de 1,1-difeniletileno, un conocido inhibidor de radicales, no afectaba a la reacción.²³



Esquema 1.6

23 Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Synthesis* **2008**, 1039.

Existen estudios teóricos sobre el origen de la diastereoselectividad de la reacción de Povarov, y se ha sugerido que no depende de la estabilidad de los productos finales, sino más bien de efectos cinéticos tales como la preferencia conformacional del estado fundamental y la menor energía de activación para la ciclación *cis*.²⁴ Más intuitivamente, como se muestra en el esquema 1.7, puede proponerse que la tetrahydroquinolina *cis* mayoritaria proviene del estado de transición con forma de silla I, donde los grupos alcoxi y arilo ocupan posiciones ecuatoriales. El producto *trans* minoritario derivaría del estado de transición más impedido II.



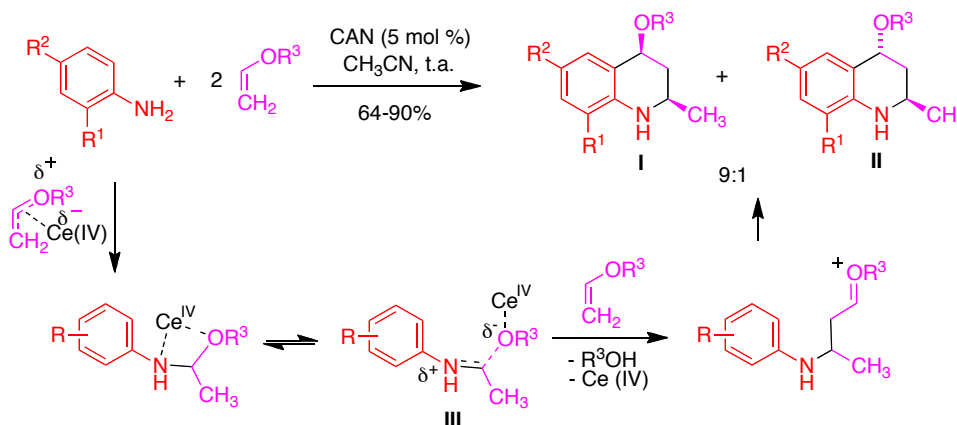
Esquema 1.7

1.2.4) Algunas modificaciones de la reacción de Povarov

Existen variaciones de la reacción de Povarov que están incrementando notablemente su utilidad sintética. Así, el propio Povarov comprobó que el tratamiento de anilinas con exceso de etil vinil éter en presencia del complejo trifluoruro de boro-éter conducía con rendimientos moderados a derivados de 4-etoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, que por destilación a vacío en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico se aromatizaban y se transformaban en 2-metilquinolinas. El rendimiento de

24 Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Magnus-Aryitey, G.; Ruggeri, R. B.; Wester, R. T.; Tu, M.; Abramov, Y. *Org. Proc. Res. Devel.* **2006**, *10*, 464.

esta reacción mejoró con el empleo de alcohol hexafluoroisopropílico (HFIP) como medio de reacción,²⁵ y el uso de CAN como catalizador en acetonitrilo a temperatura ambiente conduce a las *cis*-tetrahydroquinolinas **I** junto con pequeñas cantidades de sus isómeros *trans* **II**.²⁶ Se puede suponer que esta reacción procede a través de una imina de acetaldehído **III** intermedia (esquema 1.8). La reacción que conduce a **I** puede considerarse como un proceso multicomponente ABB' quimiodiferenciador, ya que uno de los materiales de partida (el etil vinil éter, en este caso) participa dos veces en la reacción con dos funciones diferentes.²⁷



Esquema 1.8

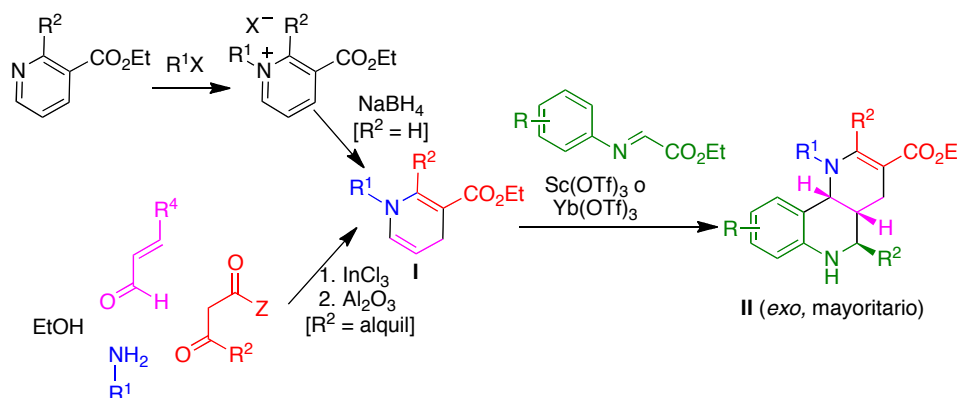
El uso de heterociclos nitrogenados que incluyen fragmentos de enamina como dienófilos ha ampliado las posibilidades de la reacción de Povarov en términos de diversidad estructural de las estructuras generadas. Lavilla ha sido el primero en explorar rigurosamente el empleo de dihidropiridinas sin sustituyentes en 5 y 6 para este propósito, identificando a los triflatos

25 Di Salvo, A.; Spanedda, M. V.; Ourévitch, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Synthesis* **2003**, 2231.

26 Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 673.

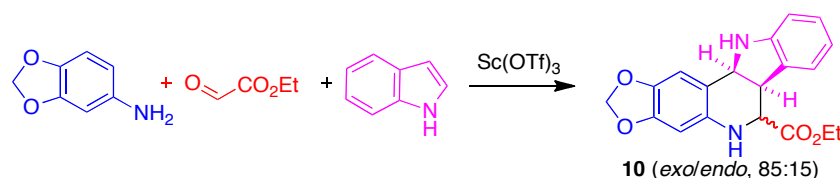
27 Estas reacciones han despertado gran interés por su capacidad de generar complejidad estructural a partir de materiales de partida sencillos. Revisiones de este concepto: (a) Tejedor, D.; García-Tellado, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 484. (b) Tejedor, D.; García-Tellado, F. *An. Quim.* **2011**, 107, 154.

de escandio e iterbio como catalizadores adecuados para la síntesis de compuestos tales como **II**.²⁸ Los materiales de partida para este trabajo (compuestos **I**) se prepararon por *N*-alquilación de la piridina seguida de reducción de la sal de piridinio resultante, o por ataque de un nucleófilo como el cianuro a la posición C₄. Un estudio posterior de nuestro grupo ha mostrado que un método más general para la síntesis de estos materiales consiste en un protocolo *one-pot* que comprende una síntesis de cuatro componentes de 2-alcoxi-1,2,3,4-tetrahidropiridina a partir de materiales de partida acíclicos seguido de eliminación promovida por alúmina (esquema 1.9).²⁹



Esquema 1.9

En la misma línea, el indol ha sido identificado recientemente como un dienófilo adecuado para la reacción de Povarov (esquema 1.10).³⁰



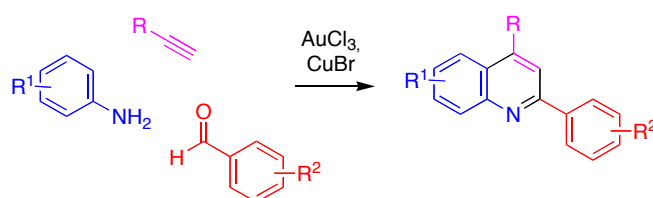
Esquema 1.10

28 Carranco, I.; Díaz, J. L.; Jiménez, O.; Vendrell, M.; Albericio, F.; Royo, M.; Lavilla, R. J. *Comb. Chem.* **2005**, *7*, 33 y referencias que contiene.

29 Maiti, S.; Sridharan, V.; Menéndez, J. C. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 713.

30 Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2627.

Otra variación importante de la reacción de Povarov es el uso de alquinos como dienófilos, lo que permite el aislamiento directo de quinolinas sin necesidad de un paso adicional de deshidrogenación. Un ejemplo se muestra en el esquema 1.11, e implica la reacción de tres componentes catalizada por oro entre anilinas, aldehídos y alquinos terminales.³¹ La reacción da buenos resultados, pero tiene el inconveniente del elevado precio del catalizador de oro.



Esquema 1.11

La presencia de conjugación extendida tanto en el dienófilo como en el dieno conduce a reacciones de Povarov vinílogas, que han sido clasificadas³² como pertenecientes a los tipos I o II, dependiendo de si la cadena de vinileno adicional está unida al dienófilo o al dieno respectivamente (figura 1.2). Estas reacciones conducen a tetrahydroquinolinas que llevan cadenas laterales vinílicas en C-4 o C-2.

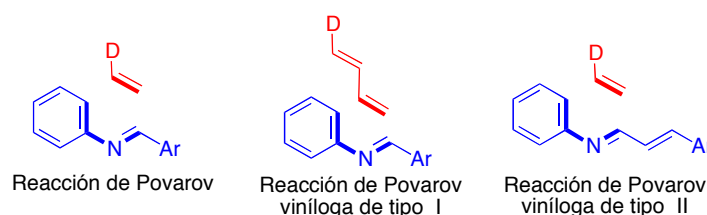


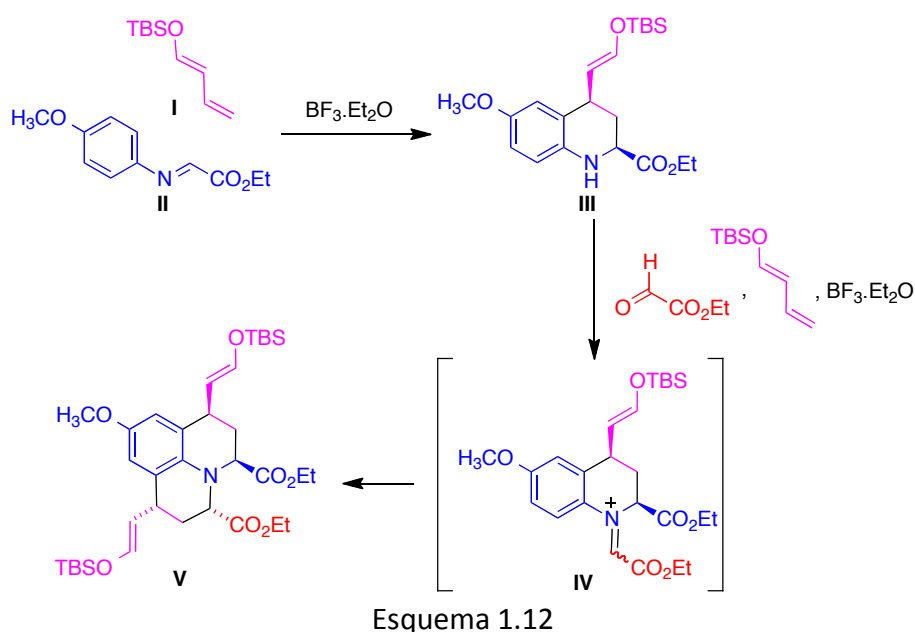
Figura 1.2

Un ejemplo de reacción Povarov viníloga de tipo I se muestra en el esquema 1.12. El tratamiento del 1-trimetilsililoxibutadieno I con la imina II en presencia de ácidos de Lewis condujo al derivado III de *cis*-tetrahydroquinolina. Además, se descubrió que III podía ser un sustrato

31 Xiao, F.; Chen, Y.; Liu, Y.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2755.

32 Esta clasificación se propuso en: Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Synlett* **2007**, 1079.

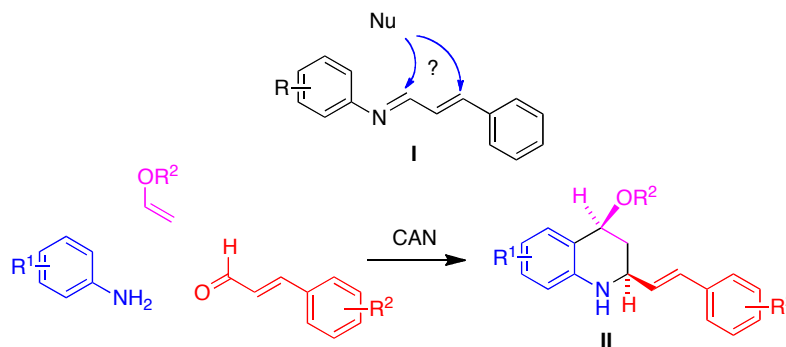
adecuado para una segunda reacción de Povarov viníloga. Así, el tratamiento del compuesto **III**, previamente aislado, con glicoxilato de etilo y el dieno **I** dio el compuesto tricíclico **V**, posiblemente con el catión iminio **IV** como intermedio.³³



Las reacciones de Povarov vinílogas tipo II se han empleado para la síntesis de derivados de estilquinolina, que tienen interés farmacológico como inhibidores de la integrasa del virus VIH. *A priori*, el principal problema con este tipo de reacciones sería la posibilidad de que compitieran la adición 1,2- o 1,4- del dienófilo rico en electrones a la imina α,β -insaturada **I** intermedia. Sin embargo, la reacción de tres componentes catalizada por CAN entre arilaminas, cinamaldehydos y enol éteres cíclicos y acíclicos condujo a las correspondientes 2-estiril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **II** con rendimientos generalmente buenos, atacando el enol éter al carbono azometínico de la imina insaturada activada por el ácido de Lewis, sin afectar al carbono γ . Como en las reacciones de Povarov típicas, los enol éteres cíclicos dieron mezclas 1:1 de diastereoisómeros mientras que los

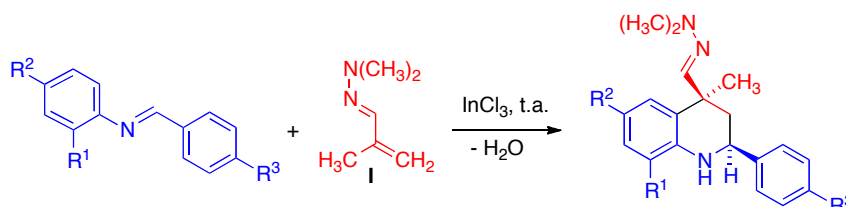
33 Alves, M. J.; Azoia, N. G.; Fortes, A. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 727.

acíclicos daban exclusivamente los correspondientes productos *cis* (esquema 1.13).³⁴



Esquema 1.13

Debido a su especial relación con nuestro trabajo, destacaremos también una reacción en la que dimetilhidrazonas α,β -insaturadas, como **I**, se emplean como dienófilos en reacciones de Povarov vinílogas. El compuesto **I** se puede considerar como un heterodieno, más específicamente como un aza-análogo del 1,4-butadieno que lleva un grupo dimetilamino donador de electrones. Su reacción con iminas aromáticas en presencia de tricloruro de indio origina *cis*-tetrahidroquinolinas **II**, que muestran la particularidad entre los productos Povarov de tener un estereocentro cuaternario y un grupo funcional en C-4 (esquema 1.14). Esta reacción fue, además, el primer ejemplo de una hidrazona α,β -insaturada que se comportó como dienófilo en vez de como dieno de una reacción hetero Diels-Alder.³⁵



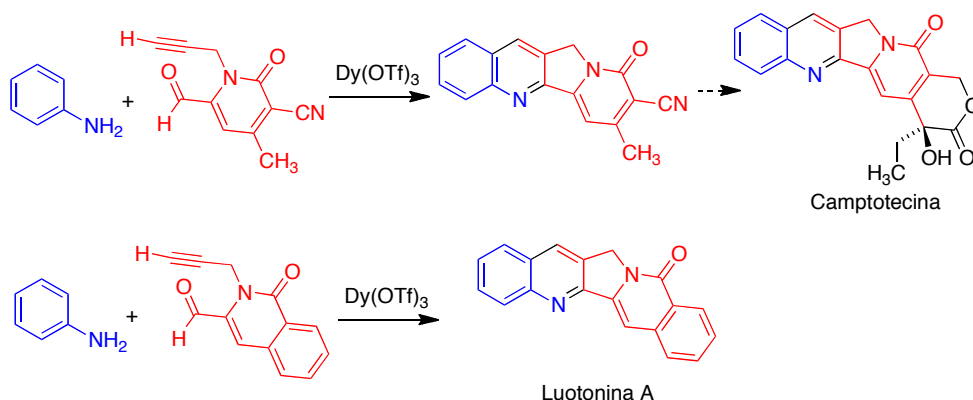
Esquema 1.14

34 Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2087.

35 Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1351.

1.2.5) Reacciones de Povarov intramoleculares

El desarrollo de las versiones intramoleculares de la reacción de Povarov, debido en gran parte a Raghunathan,³⁶ ha extendido notablemente su utilidad en la generación de complejidad molecular. Además, las reacciones de Povarov intramoleculares han servido algunas veces como pasos clave en la síntesis de productos naturales que contienen anillos de quinolina en su estructura. Como ejemplo representativo, el esquema 1.15 muestra los pasos correspondientes a la reacción de Povarov de las síntesis de los alcaloides antitumorales camptotecina y luotonina A desarrolladas por Batey.³⁷



Esquema 1.15

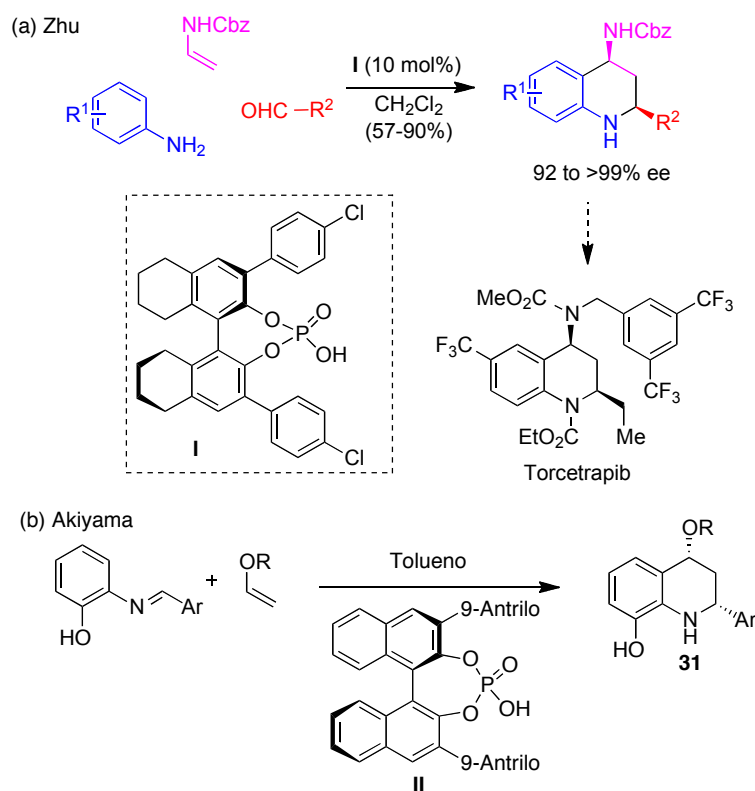
1.2.6) Reacciones de Povarov enantioselectivas

Aunque la reacción de Povarov es uno de los métodos más estudiados para la síntesis rápida de derivados de tetrahydroquinolina polisustituídos, el desarrollo de versiones enantioselectivas que permitan la síntesis de tetrahydroquinolinas enantiopuras son muy recientes. Dos de los mejores métodos publicados están basados en el uso de ácidos de Brønsted quirales como catalizadores. Así, Zhu y colaboradores han desarrollado un

36 Ver, por ejemplo: Ramesh, E.; Krishnaji, T.; Vidhya, S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2810.

37 Twin, H.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4913.

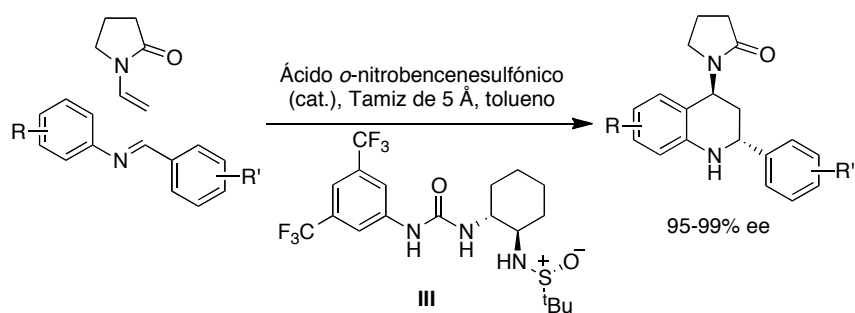
procedimiento excelente para la síntesis de tetrahydroquinolinas enantiopuras que implica una reacción de tres componentes entre arilaminas, aldehidos y enocarbamatos, catalizada por el ácido fosfórico derivado del BINOL I (esquema 1.16). Se encontró que esta reacción procedía con rendimientos químicos de buenos a excelentes y altos excesos enantioméricos, además de ser bastante general. La flexibilidad del método quedó demostrada por su aplicación a la síntesis enantioselectiva de torcetrapib, un candidato muy prometedor a fármaco antihipercolesterolémico cuyo desarrollo se ha interrumpido recientemente por problemas de toxicidad.³⁸ Hay que destacar que los productos obtenidos por este método tienen la configuración absoluta opuesta a los preparados previamente por Akiyama utilizando un



Esquema 1.16

38 (a) Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598. (b) Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804.

catalizador muy similar (II), pero partiendo de *o*-hidroxianilinas.³⁹ Esta diferencia puede atribuirse a diferentes modos de quelación con el catalizador, debido a la presencia del grupo hidroxilo extra. Jacobsen ha propuesto un catalizador quiral de urea (III) que puede usarse junto a un ácido de Brønsted (ácido *o*-nitrobenzenosulfónico) para inducir una alta enantioselectividad en la reacción de Povarov. Inesperadamente, el producto final es *trans*, con la configuración absoluta mostrada en el esquema 1.17.⁴⁰



Esquema 1.17

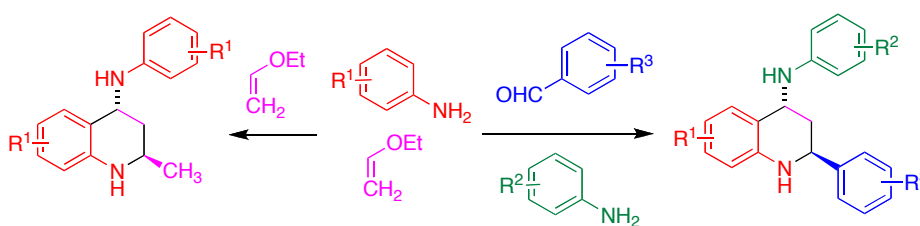
39 Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070.

40 Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986.

2. Objetivos

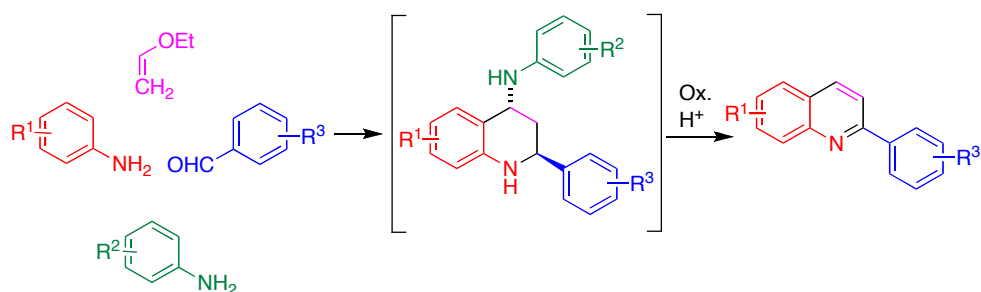
1. Durante el estudio sistemático de la reacción entre anilinas y dos equivalentes de vinil éteres que se ha resumido en el esquema 1.8 de la Introducción, se obtuvo un resultado anómalo cuando se partió de 3,5-dimetilanilina. En este caso, la reacción no proporcionó la 4-alcoxi-2-metilquinolina que se esperaba, sino un derivado de *trans*-4-anilino-2-metilquinolina. El primer objetivo de nuestro trabajo consiste en profundizar en el estudio de este proceso y en extender su ámbito de aplicación, para lo cual nos planteamos llevar a cabo los siguientes estudios (esquema 2.1):

- Sustitución de una de las moléculas de enol éter por un aldehído.
- Introducción de dos anilinas diferentes.
- Modificaciones en el patrón de sustitución de la anilina para determinar los factores que determinan la desviación de la reacción de Povarov hacia el nuevo proceso.
- Estudios acerca del mecanismo de la reacción.



Esquema 2.1

2.- En segundo lugar, dado el buen carácter saliente que cabe esperar para el sustituyente de la posición 4, especialmente en medio ácido, nos planteamos la posibilidad de aprovechar la nueva reacción para desarrollar una nueva síntesis de quinolinas sustituidas en posición 2. Idealmente, esta síntesis debería llevarse a cabo en una sola operación, sin necesidad de purificar la tetrahydroquinolina intermedia (esquema 2.2). Esta parte de nuestro trabajo estuvo motivada por la importancia de las 2-arylquinolinas, que son fragmentos estructurales esenciales en un gran número de compuestos con actividad farmacológica, incluyendo, entre otros muchos, inhibidores de proteasas del virus de la hepatitis C,⁴¹ antagonistas de la selectina P⁴² y ligandos de la proteína de choque térmico 90 (HSP-90).⁴³ Además, los métodos bibliográficos para la síntesis de 2-arylquinolinas son todavía escasos y normalmente implican secuencias de varios pasos.



Esquema 2.2

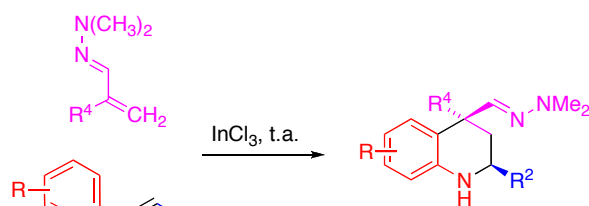
3.- Con objeto de emplear los productos de reacción como materiales de partida para estudios posteriores, nuestro tercer objetivo consistió en la

41 Liverton, N. J.; Holloway, M. K.; McCauley, J. A.; Rudd, M. T.; Butcher, J. W.; Carroll, S. S.; DiMuzio, J.; Fandozzi, C.; Gilbert, K. F.; Mao, S. S.; McIntyre, C. J.; Nguyen, K. T.; Romano, J. J.; Stahlhut, M.; Wan, B.-L.; Olsen, D. B.; Vacca, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4607.

42 Kaila, N.; Janz, K.; DeBernardo, S.; Bedard, P. W.; Camphausen, R. T.; Tam, S.; Tsao, D. H. H.; Keith, J. C.; Nickerson-Nutter, C.; Shilling, A.; Young-Sciame, R.; Wang, Q. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 21.

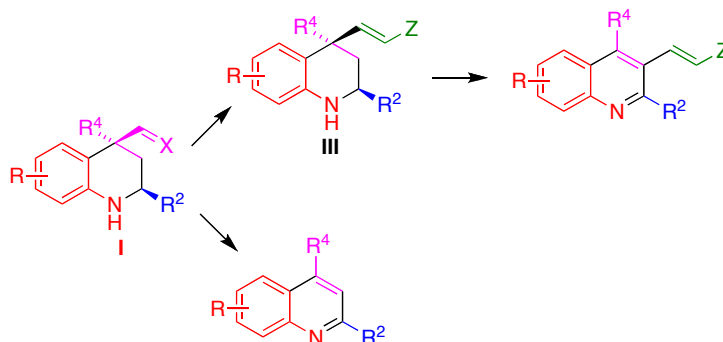
43 Hargreaves, R.; David, C. L.; Whitesell, L.; Skibo, E. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3075.

optimización y generalización de la reacción de Povarov aza-viníloga previamente descrita por nuestro grupo (esquema 2.3).



Esquema 2.3

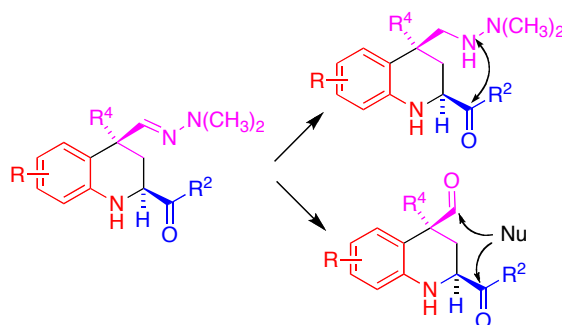
4.- Una de las transformaciones planeadas para las tetrahydroquinolinas resultantes de las reacciones de Povarov aza-vinílogas es su conversión en quinolinas por transposición de la cadena olefínica funcionalizada a la posición 3, o bien por pérdida de dicha cadena (esquema 2.4).



Esquema 2.4

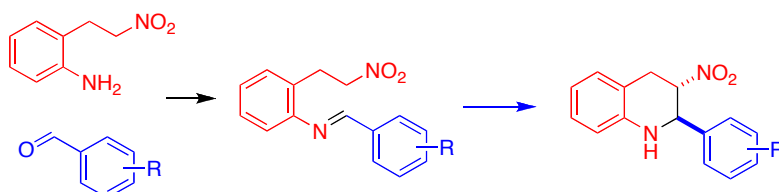
5.- También se consideró que la presencia de un grupo funcional en la posición cuaternaria C-4 de los productos de las reacciones de Povarov aza-vinílogas hace que sean materiales de partida adecuados para la obtención de compuestos con puente. A partir de derivados de 2-acyl-4-hydrazono-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se planteó por una parte la preparación de las correspondientes hidracinas y su ciclación posterior, y por otra su hidrólisis a compuestos 1,5-dicarbonílicos, que también pueden ser materiales de

partida adecuados para la generación de un puente si se lleva a cabo un doble ataque por núcleofilos (esquema 2.5).



Esquema 2.5

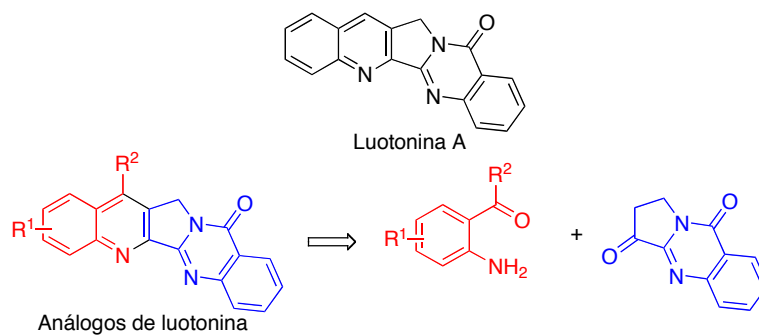
6. Otro de los objetivos de este trabajo, desarrollado durante una estancia en el University College de Londres, es el estudio de la reacción de nitro-Mannich intramolecular como método de síntesis de tetrahydroquinolinas (esquema 2.6).



Esquema 2.6

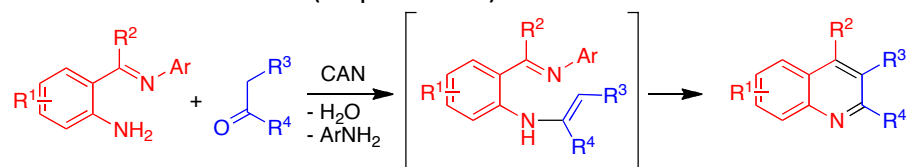
7. Finalmente, debido a nuestro interés en la síntesis de derivados de quinolina, llevamos a cabo una extensión de un estudio previo de nuestro grupo acerca de la catálisis de la reacción de síntesis de quinolinas de Friedländer por el nitrato cérico amónico. Más concretamente, nos planteamos los siguientes objetivos:

- Aplicación de las condiciones de Friedländer modificadas a la síntesis de análogos de las luotoninas, un grupo de agentes antitumorales naturales que actúan por inhibición de la topoisomerasa I (esquema 2.7). En concreto, nos planteamos la obtención de análogos de luotonina sustituidos en los anillos A y B, acerca de cuya actividad biológica existe muy poca información.



Esquema 2.7

- Estudio de la catálisis por el nitrato cérico amónico de la modificación de Borsche de la reacción de Friedländer, que supera algunos problemas debidos a la baja estabilidad de los *o*-aminobenzaldehídos (esquema 2.8).

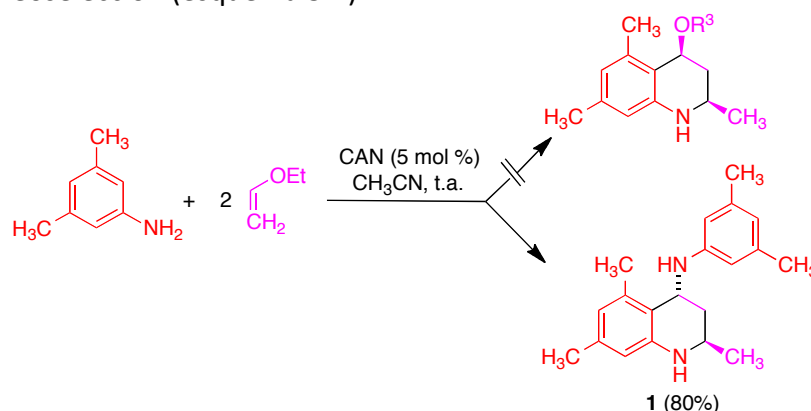


Esquema 2.8

3. Síntesis diastereoselectiva y aplicaciones de *trans*-4-anilino-2-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas

3.1. SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE *TRANS*-4-ANILINO-2-ARIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS A TRAVÉS DE UNA NUEVA REACCIÓN MULTICOMPONENTE

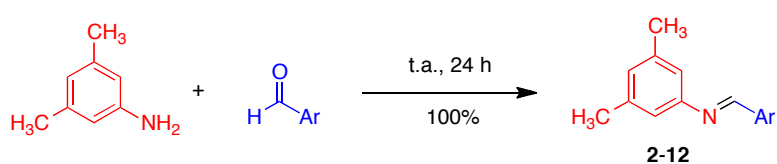
Como se ha mencionado, un estudio previo de nuestro grupo había llevado al descubrimiento de que la reacción entre anilinas y vinil éteres catalizada por CAN proporcionaba derivados de *cis*-2-metil-4-alcoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.⁴⁴ Sin embargo, al investigar la generalidad de esta reacción, observamos que cuando el material de partida era la 3,5-dimetilanilina, la reacción con etil vinil éter no conducía al producto esperado, sino a la formación de *trans*-4-anilino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **1** con muy buen rendimiento y con una alta diastereoselección (esquema 3.1).



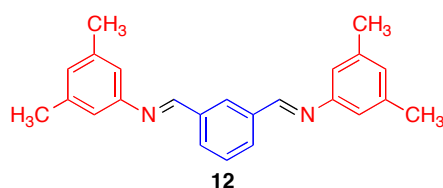
Esquema 3.1

Esta transformación puede considerarse como uno de los pocos ejemplos de reacciones que tienen lugar por un mecanismo multicomponente de tipo AA'BB', ya que el producto final contiene dos unidades de cada uno de los dos componentes, y todos ellos participan de forma quimiodiferenciada en el proceso. Como ya se ha mencionado, las reacciones multicomponente ABB' y otras transformaciones relacionadas resultan muy atractivas porque pueden generar diversidad y complejidad molecular a partir de tan solo dos materiales de partida.

El resultado inesperado nos animó a estudiar esta reacción con mayor detalle, y empezamos por explorar la posibilidad de introducir un sustituyente aromático en C-2, y ensayar la reacción de tres componentes entre la 3,5-dimetilanilina, etil vinil éter y diferentes iminas aromáticas. Estos materiales de partida se sintetizaron con rendimiento cuantitativo simplemente mezclando a temperatura ambiente durante 24 horas las correspondientes anilinas y aldehídos aromáticos, en ausencia de disolvente (esquema 3.2). También se preparó la diimina **12** a partir de benceno-1,3-dicarbaldéhído (isofталaldehído) y dos equivalentes de 3,5-dimetilanilina. La caracterización estructural de los compuestos **2-12** se



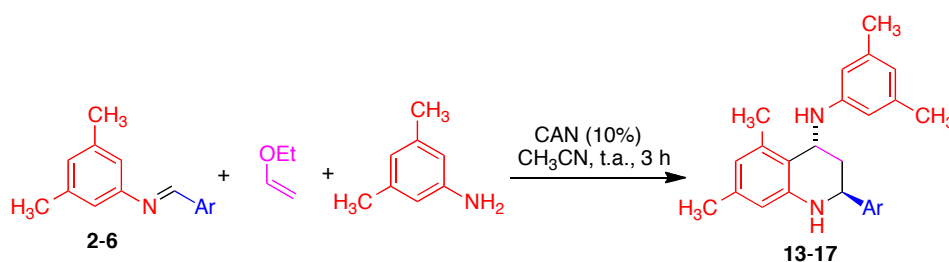
Imina	Ar	Imina	Ar
2	C ₆ H ₅	7	2-tienilo
3	4-CH ₃ C ₆ H ₄	8	2-furilo
4	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	9	2-piridilo
5	4-ClC ₆ H ₄	10	3-piridilo
6	4-BrC ₆ H ₄	11	3-indolilo



Esquema 3.2

basó en la presencia de un singlete hacia 8,5 ppm, correspondiente al protón de imina.

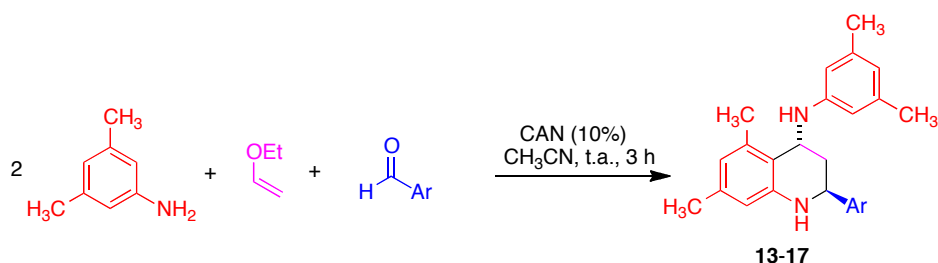
La reacción de tres componentes catalizada por CAN entre las iminas **2-6**, etil vinil éter y 3,5-dimetilanilina condujo a las *trans*-4-anilino-2-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **13-17** con muy buenos rendimientos (esquema 3.3). Las iminas **7** y **8** también dieron las tetrahidroquinolinas correspondientes, aunque contaminadas con cantidades apreciables de derivados de quinolina procedentes de su aromatización, que no pudieron eliminarse por cromatografía ni por cristalización. Las iminas **9-11** no reaccionaron, recuperándose en los tres casos los materiales de partida, lo cual puede atribuirse a la coordinación de sus átomos de nitrógeno con el catalizador.



Compuesto	Ar	Rto., %
13	C ₆ H ₅	83
14	4-CH ₃ C ₆ H ₄	86
15	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	86
16	4-ClC ₆ H ₄	87
17	4-BrC ₆ H ₄	87

Esquema 3.3

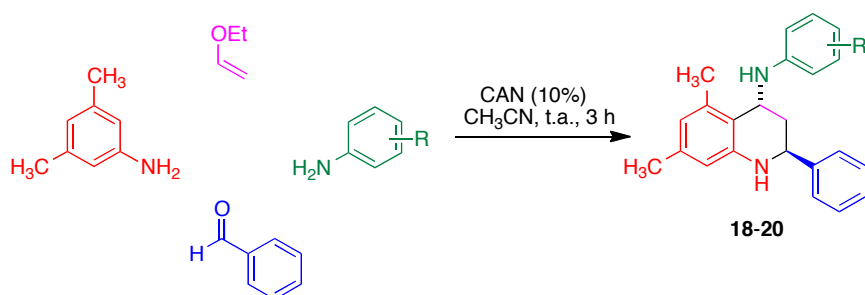
También ensayamos un protocolo secuencial para esta reacción AA'BB' mezclando dos equivalentes de 3,5-dimetilanilina con el aldehído aromático y el etil vinil éter en condiciones idénticas a las utilizadas previamente pero sin aislar las iminas intermedias, y obtuvimos los compuestos **13-17** con rendimientos muy similares a los anteriores (esquema 3.4).



Compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	Ar	Rto., %
13	CH ₃	H	CH ₃	C ₆ H ₅	83
14	CH ₃	H	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	86
15	CH ₃	H	CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	87
16	CH ₃	H	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	87
17	CH ₃	H	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	87

Esquema 3.4

Como la formación de la imina intermedia es casi instantánea en presencia del catalizador, supusimos que sería posible ampliar la diversidad de los productos de reacción empleando dos anilinas diferentes en vez de dos equivalentes de 3,5-dimetilanilina (esquema 3.5). Efectivamente, al mezclar los reactivos en el orden: CAN, 3,5-dimetilanilina, aldehído, segunda anilina y vinil éter, se observó la formación de los derivados de *trans*-4-anilino-2-



Compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	Rto., %
18	H	Cl	H	87
19	H	Br	H	88
20	Cl	H	Cl	72

Esquema 3.5

fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **18-20** como productos únicos a pesar del gran número de productos posibles debido a la complejidad de la mezcla de reacción.

Una característica interesante de los compuestos **1** y **13-20** es la configuración relativa *trans* de los dos sustituyentes, que es diferente de la *cis* que normalmente se observa en las reacciones de Povarov. Por ello, era importante establecer sin ambigüedad la estereoquímica relativa de estos derivados de tetrahidroquinolina. La asignación de estructura *trans* con el grupo anilino de la posición 4 en axial y el arilo de la posición 2 ecuatorial para el confórmero mayoritario, se hizo teniendo en cuenta el valor de las constantes de acoplamiento del protón H-2. Como ejemplo, el compuesto **13** presenta esta señal como un doblete de dobletes de constantes de acoplamiento de 12,9 y 2,3 Hz, que sólo es compatible con una disposición axial de H-2. Como referencia se utilizaron los valores correspondientes de dos compuestos relacionados descritos en la bibliografía.⁴⁵ Además, un experimento NOESY demostró la proximidad espacial de los protones H-2 y NH-Ar, que de nuevo es compatible únicamente con una estructura *trans* con el grupo anilino axial (figura 3.1).

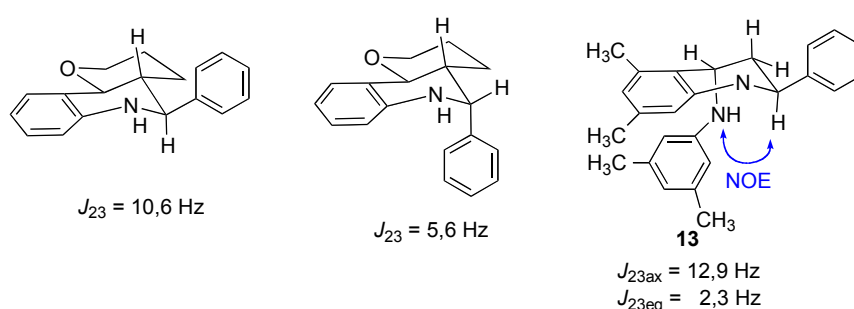


Figura 3.1

La confirmación definitiva de la configuración *trans* de los sustituyentes 2-arilo y 4-anilino y de la disposición axial del grupo anilino se consiguió mediante el estudio por difracción de rayos X de los compuestos **14** y **16**, como se observa en la figura 3.2.

45 Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Synthesis* **2008**, 1039.

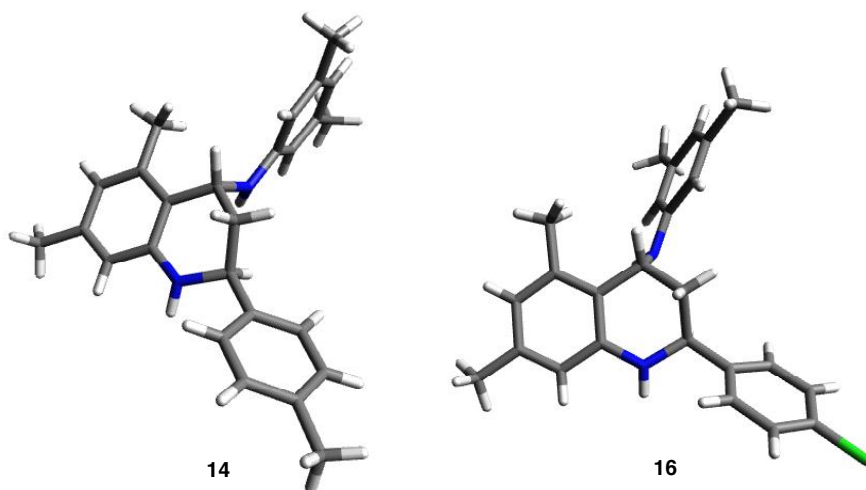


Figura 3.2

En cuanto al mecanismo de la reacción, las especies de Ce(IV) actúan normalmente como oxidantes por cesión de un solo electrón, por lo que en principio podría esperarse que los intermedios de reacción fuesen radicales.⁴⁶ Sin embargo, este tipo de intermedio puede descartarse en nuestro caso porque la reacción no se vio alterada por la adición de un gran exceso de 1,1-difeniletileno, que es un conocido inhibidor de procesos radicalarios. Existen precedentes en la bibliografía de reacciones en las que el nitrato cérico amónico actúa como un ácido de Lewis, lo que permite emplearlo en cantidades catalíticas,⁴⁷ y en algunos casos se ha demostrado por medidas de voltametría cíclica que se mantiene en el estado de oxidación Ce(IV).⁴⁸

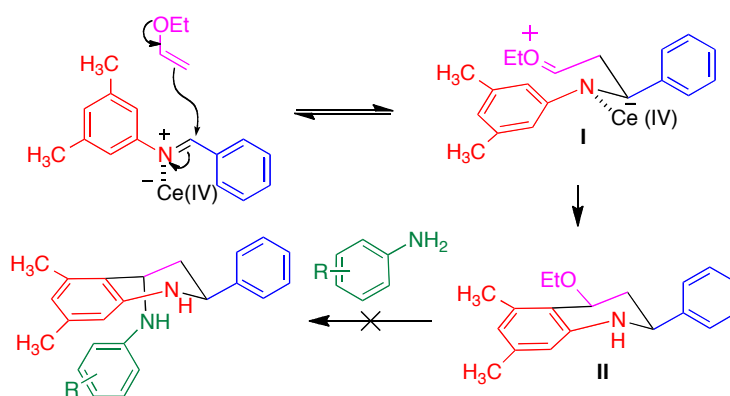
Para explicar el aislamiento de los productos observados, podría proponerse que tiene lugar la formación del producto normal de la reacción de Povarov (II) por ciclación de la especie I, y que a continuación II

46 Revisiones sobre las aplicaciones sintéticas del nitrato cérico amónico (CAN): (a) Nair, V.; Mathew, J.; Prabhakaran, J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 127. (b) Hwu, J. R.; King, K.-Y. *Curr. Sci.* **2001**, 81, 1043. (c) Fair, V.; Balagopal, L.; Rajan, R.; Mathew, J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 21. (d) Nair, V.; Deepthi, A., *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1862.

47 Revisión del empleo de CAN como catalizador: Sridharan, V.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3805.

48 Markó, I. E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3207.

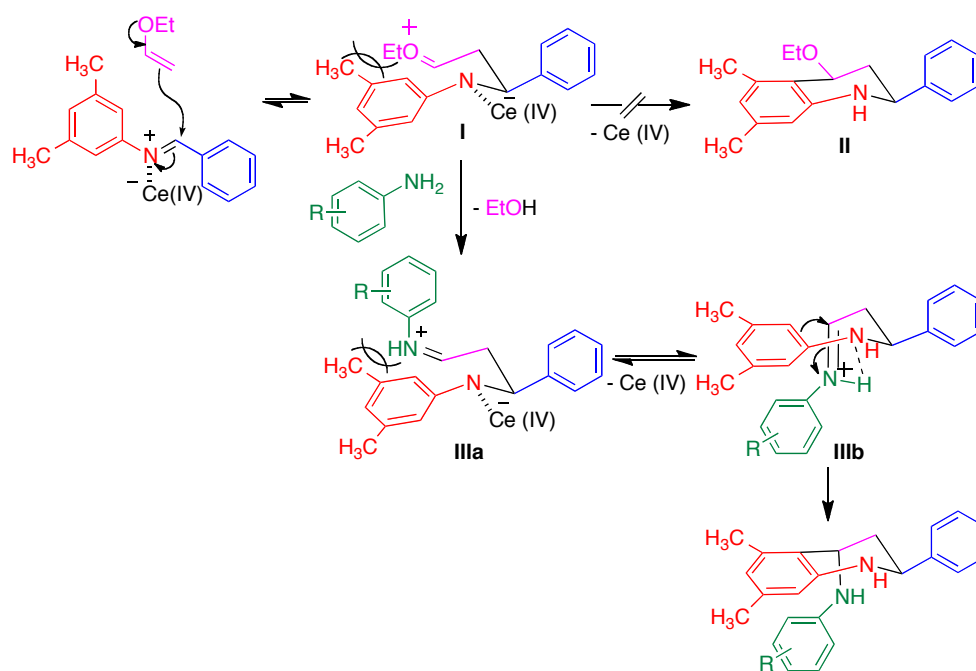
sufre un desplazamiento de tipo S_N del grupo alcoxi por una molécula de anilina, lo que explicaría la configuración *trans* observada (esquema 3.6). Sin embargo, un experimento independiente demostró que un análogo del compuesto **II** (aunque únicamente con un metilo en *para* respecto al grupo amino), obtenido utilizando un método bibliográfico,⁴⁵ no reacciona con las anilinas en presencia de nitrato cérico amónico. Por otra parte, la aplicación de nuestras condiciones de reacción habituales a mezclas equimoleculares de 3,5-dimetilanilina, etil vinil éter y benzaldehído conduce a mezclas muy complejas en cuyos espectros no se detectan señales atribuibles al compuesto **II**, lo cual hace improbable que pueda ser un intermedio de nuestra reacción.



Esquema 3.6

Tras considerar estas observaciones, el mecanismo que proponemos para explicar el aislamiento de los derivados de *trans*-4-anilino-2-*aryl*-1,2,3,4-tetrahidroquinolina se resume en el esquema 3.7. El intermedio **I**, procedente de la adición del vinil éter a la imina, tiene dificultad para experimentar la reacción de sustitución aromática electrófila que llevaría al producto de Povarov **II** debido a la compresión estérica entre el grupo alcoxi y uno de los metilos presentes en el anillo aromático. Esto permite que tenga lugar la reacción entre una segunda molécula de anilina y el grupo oxonio del intermedio **I**, originando la especie **III**. El conformero **IIIa** tiene los mismos problemas que **I** para experimentar la reacción de ciclación que llevaría a un producto *cis*, pero en este caso está favorecida la

ciclación de la especie **IIIb**, a pesar de la disposición axial del sustituyente anilino en el estado de transición, porque existe un enlace de hidrógeno intramolecular que lo estabiliza.



Esquema 3.7

3.2. UN NUEVO MÉTODO DE SÍNTESIS DE 2-ARILQUINOLINAS

Las quinolinas constituyen uno de los más importantes heterociclos nitrogenados, están ampliamente presentes en la naturaleza y forman parte de un amplio número de familias de compuestos bioactivos.⁴⁹ Aunque su síntesis ha sido estudiada durante los últimos cien años,^{50,51} todavía existe la necesidad de buscar métodos más versátiles que permitan acceder a sistemas de quinolinas ampliamente sustituidas y bajo condiciones que puedan considerarse de bajo impacto ambiental.

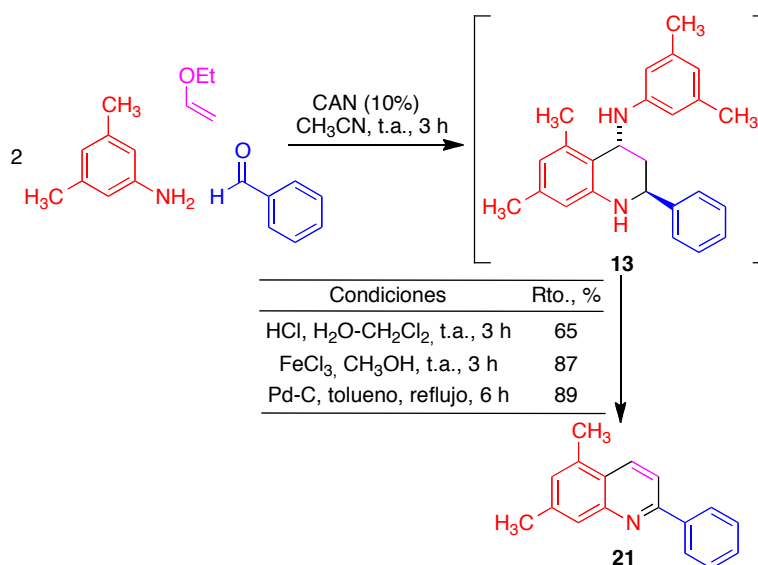
Como ya hemos mencionado, un problema que encontramos en algunas reacciones de formación de tetrahidroquinolinas fue la aparición de cantidades considerables de un derivado de 2-arilquinolina, que probablemente procedía del derivado de 4-anilino-2-ariltetrahidroquinolina por eliminación de una molécula de anilina seguida de oxidación por el oxígeno del aire. Decidimos tratar de aprovechar esta observación para desarrollar un nuevo método de síntesis de 2-arilquinolinas, utilizando como modelo la reacción entre la 3,5-dimetilanilina, benzaldehído y etil vinil éter. Comparamos varios métodos, el primero de los cuales consistió en un simple tratamiento con ácido acuoso posterior a la reacción. Aunque en un primer experimento este método condujo al compuesto deseado **19** con un rendimiento aceptable (65%), la reacción resultó difícil de reproducir y de aplicar a otros sustratos. Decidimos, por tanto, tratar de facilitar la etapa de deshidrogenación por adición de agentes oxidantes (esquema 3.8). Tras varios ensayos, encontramos que la adición de una

49 Revisiones recientes: (a) Khan, M. T. H. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *11*, 213. (b) Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. P.; Jain, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245. (c) Bongarzone, S.; Bolognesi, M. L. *Expert Opin. Drug Discov.* **2011**, *6*, 1. (d) Solomon, V. R.; Lee, H. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1488.

50 Revisiones de métodos tradicionales de síntesis de quinolinas: Jones, G., en Jones, G. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, volume 5, chapter 5.05, p. 167 (Katritzky, A.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., general editors). Pergamon Press, 1996.

51 Revisiones de métodos más recientes: (a) Kouznetsov, V. V.; Vargas Méndez, L. Y.; Meléndez Gómez, C. M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141. (b) Madapa, S.; Tusi, Z.; Batra, S. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1116.

disolución metanólica de tricloruro férrico⁵² al crudo de la reacción daba un excelente resultado en condiciones suaves (temperatura ambiente, 3 h), incluso en ausencia de catálisis ácida. Un experimento final con un reactivo tradicional de deshidrogenación (Pd-C) no mejoró este resultado de forma apreciable y requirió condiciones mucho más drásticas (reflujo en tolueno, 6 h). Es interesante destacar que los *trans*-4-alcoxi-2-metil análogos de **13**, preparadas usando un método bibliográfico,⁵³ no han podido aromatizarse en estas condiciones.

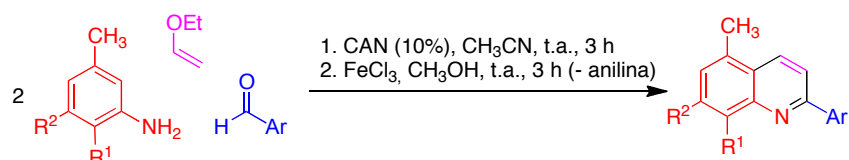


Esquema 3.8

Los resultados de la aplicación de las condiciones determinadas en este estudio a otras combinaciones de anilinas y aldehídos aromáticos, se indican en el esquema 3.9. Puede observarse que, en general, los rendimientos son excelentes y que la reacción tolera sustituyentes tanto aceptores como donadores en el anillo bencénico de la posición 2, así como sustituyentes heterocíclicos como furilo y tienilo.

⁵² Hermanth, K.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7903.

⁵³ Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 673.



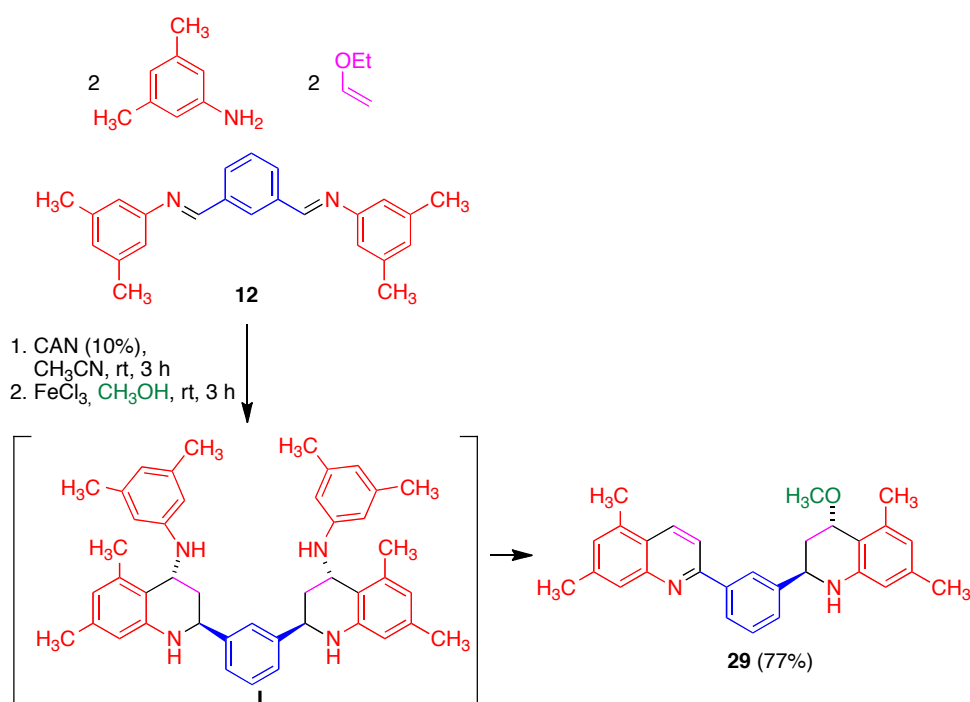
Compuesto	R ¹	R ²	Ar	Rto., %
21	H	CH ₃	C ₆ H ₅	87 ^a
22	CH ₃	H	4-ClC ₆ H ₄	62
23	H	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	95
24	H	CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	92
25	H	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	83
26	H	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	86
27	H	CH ₃	2-furilo	75 ^a
28	H	CH ₃	2-tienilo	90 ^a

^a El grupo saliente del segundo paso era 4-bromoanilina.

Esquema 3.9

Cuando se sometieron derivados de 4-anilino-2-ariltetrahidroquinolina purificados a las mismas condiciones de oxidación (FeCl₃ en metanol, temperatura ambiente, 3 h) se obtuvieron los correspondientes derivados de 2-arylquinolina con rendimientos equivalentes a los del procedimiento en una operación, lo que confirma que estos compuestos son probablemente los intermedios del proceso. Por otra parte, se realizaron ensayos encaminados a comparar las condiciones descritas en el esquema 3.9 con una posible preparación de 2-arylquinolinas por deshidrogenación de 4-alcoxi-2-ariltetrahidroquinolinas procedentes de la reacción de Povarov tradicional, lo que tendría, en principio, la ventaja de no requerir la separación del producto deseado de la molécula de anilina liberada durante el proceso de aromatización. Sin embargo, todos los intentos de llevar a cabo reacciones de Povarov a partir de 3,5-dimetilanilina y etil vinil éter condujeron siempre a mezclas muy complejas de productos, sin conseguirse en ningún caso consumir completamente la anilina de partida, ni siquiera cuando se utilizaron dos equivalentes del vinil éter. En este último caso, el tratamiento del crudo de reacción con tricloruro férrico condujo a una mezcla de la 2-arylquinolina deseada y 3,5-dimetilanilina de partida en relación 3,5:1.

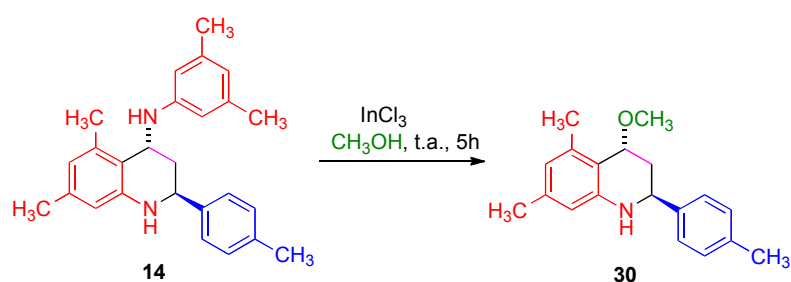
Buscando estructuras de mayor complejidad, decidimos estudiar la reacción en un compuesto difuncional como la diimina **12**. Así, el tratamiento de **12** con dos equivalentes de 3,5-dimetilanilina y dos equivalentes de etil vinil éter en presencia de CAN condujo a una mezcla muy compleja de productos parcialmente aromatizados. La mezcla se trató con tricloruro de hierro en metanol, y finalmente pudo aislarse el compuesto **29** (77%), que debe provenir de un intermedio **I** con dos subestructuras de tetrahidroquinolina (esquema 3.10).



Esquema 3.10

La estructura del compuesto **29** revela la posibilidad de sustituir el grupo 4-anilino por el 4-metoxi, ya que este grupo tan sólo puede provenir del disolvente utilizado en el segundo paso (metanol). Además, este sustituyente mantiene la configuración relativa *trans* respecto al arilo en posición 2, lo que permitiría obtener 2-aryl-4-metoxitetrahidroquinolinas con una estereoquímica *trans*, diferente a la que resulta de la reacción de

Povarov. Para estudiar esta posibilidad, el compuesto **14** se agitó a temperatura ambiente en metanol y en presencia de tricloruro de indio y, después de 5 h, se aisló el compuesto **30** con rendimiento casi cuantitativo y disposición *trans* de los sustituyentes, según se deduce de los valores de las constantes de acoplamiento de los hidrógenos H-2 y H-4 con los hidrógenos H-3 (esquema 3.11). Se trató de estudiar la generalidad de esta transformación investigando algunos ejemplos adicionales, pero los productos obtenidos fueron demasiado inestables para una caracterización completa.



Esquema 3.11

El mecanismo de la transformación de **14** en **30** transcurre con retención completa de la configuración del estereocentro en C-4, lo que excluye un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$. Puede proponerse, por tanto, un proceso $\text{S}_{\text{N}}1$ en el que por acción del ácido de Lewis se genera en la posición bencílica un carbocatión que, si fuera atacado por un nucleófilo por su cara superior, daría lugar a un estado de transición menos estable a causa del efecto estérico combinado del sustituyente en C-4 y del metilo en la posición 5 del anillo aromático.

4. Reacciones de Povarov aza-vinílogas

4.1. INTRODUCCIÓN

Las hidrazonas α,β -insaturadas presentan muchos modos de reactividad, que se resumen en la figura 4.1, y por este motivo pueden considerarse como bloques de construcción muy versátiles en el campo de la síntesis orgánica. Por este motivo, a pesar de su sencillez, continúan atrayendo el interés de los químicos sintéticos.⁵⁴ En primer lugar, estas hidrazonas pueden participar como dienos en reacciones hetero Diels-Alder de demanda electrónica normal, gracias al efecto donador electrónico del sustituyente dialquilamino sobre el sistema de 1-azadieno.⁵⁵ Además, el carbono β es un excelente aceptor de Michael, el nitrógeno de tipo azometino es un buen nucleófilo, y el doble enlace C=N puede romperse bajo condiciones de hidrólisis, oxidación y reducción, dando lugar a un grupo carbonilo. Finalmente, la introducción de sustituyentes quirales sobre el átomo de N unido al sistema de azadieno permite la inducción asimétrica de cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente⁵⁶ (figura I).

54 (a) Revisión general del uso de *N,N*-dialquilhidrazonas en síntesis orgánica: Lazny, R.; Nodzevska, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386. (b) Revisión del uso de 1-azadienos en cicloadiciones y reacciones multicomponente: Groenendaal, B.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Chem. Commun.* **2008**, 5474.

55 Revisiones: (a) Behforouz, M.; Ahmadian, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5259. (b) Pautet, F.; Nebois, P.; Bouaziz, Z.; Fillion, H. *Heterocycles* **2001**, *54*, 1095. (c) Jayakumar, S.; Ishar, M.P.S.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 379.

56 Ejemplo de aplicación de esta metodología en reacciones hetero Diels-Alder: Beaudegnies, R.; Ghosez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 557.

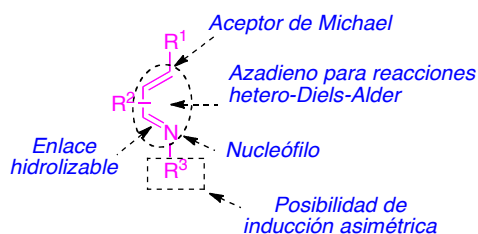


Figura 4.1

Una de las principales aplicaciones de las hidrazonas α,β -insaturadas ha sido su empleo como dienos en reacciones de Diels-Alder. Debido al efecto electrón-aceptor del átomo de nitrógeno 1, el sistema de 1-azadieno puede ser considerado como de baja densidad electrónica. Ghosez demostró que la introducción en ese nitrógeno de un grupo dimetilamino, dando lugar a una hidrazona α,β -insaturada, invierte esta situación y permite el empleo de estos compuestos como dienos en reacciones Diels-Alder de demanda electrónica normal.⁵⁷ Posteriormente, otros grupos han demostrado la posibilidad de sustituir el grupo dimetilamino por otros donadores electrónicos como acetilamino⁵⁸ o 1-*tert*-butildimetilsililo.⁵⁹ Como ya se ha comentado en el capítulo 2, uno de los objetivos de nuestro trabajo consiste en investigar la posibilidad de extender esta estrategia a reacciones de Povarov vinílogas, utilizando el grupo dimetilamino para incrementar la densidad electrónica de un doble enlace carbono-carbono conjugado con la hidrazona. Esta hipótesis se investigó computacionalmente comparando las densidades electrónicas de los dobles enlaces C=C de la dimetilhidrazona de la metacroleína y la del etil vinil éter, que es el dienófilo acíclico más habitual en reacciones de Povarov. Se utilizaron cálculos *ab initio* al nivel B3LYP-6-31G*, obteniéndose resultados muy similares para las cargas de Mulliken, como se observa en la figura 4.2. La similitud desde el punto de vista electrónico entre los dobles enlaces C=C de los dos compuestos se aprecia de forma más intuitiva en las superficies de potencial electrostático, que se incluyen

57 Serckx-Poncin, B.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3261.

58 Pérez, J. M.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6573.

59 (a) Behforouz, M.; Gu, Z.; Cai, W.; Horn, M.A.; Ahmadian, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7089-7091. (b) Behforouz, M.; Gu, Z.; Stelzer, L. S.; Ahmadian, M.; Scherschel, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2211.

también en la figura. La realización de estos cálculos requirió un estudio conformacional previo, que se llevó a cabo mediante efectos NOE y que indicó una disposición *s-trans*.

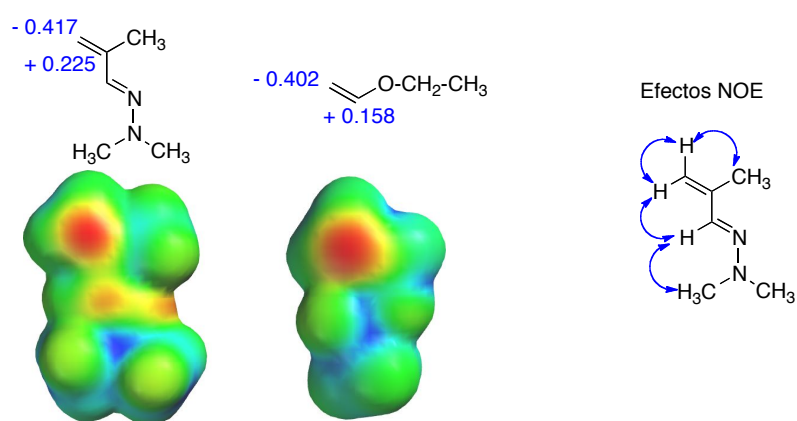
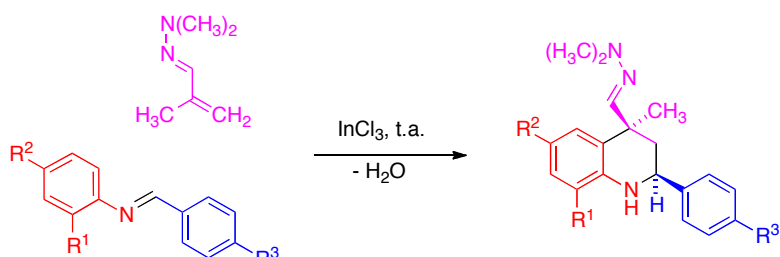


Figura 4.2

Hemos mencionado en el apartado 1.2.4 que nuestro grupo ha descubierto una reacción de Povarov viníloga de tipo II, que constituye el primer ejemplo de reacción de cicloadición [4 + 2] formal en la que una hidrazona α,β -insaturada se comporta como dienófilo (esquema 4.1).⁶⁰ Como fase inicial de esta parte de nuestro trabajo, fue necesario optimizar y generalizar esta reacción.

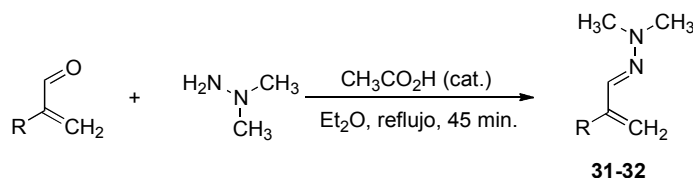


Esquema 4.1

60 Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1351.

4.2. REACCIONES DE POVAROV AZA-VINÍLOGAS

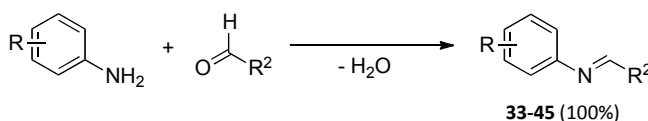
La síntesis de las dialquilamino hidrazonas empleadas como materiales de partida (compuestos **31** y **32**) se llevó a cabo en condiciones bibliográficas⁶¹ mediante una condensación entre *N,N*-dimetilhidracina y derivados de acroleína (2-metilacroleína y 2-etilacroleína), catalizada por ácido acético glacial (esquema 4.2). Las hidrazonas se obtienen con muy buenos rendimientos y la única precaución destacable es la necesidad de evaporar sus disoluciones sin utilizar vacío, porque son muy volátiles.



Hidrazona	R	Rto., %
31	CH ₃	95
32	CH ₂ CH ₃	90

Esquema 4.2

Las ariliminas necesarias como dienófilos (esquema 4.3) se prepararon simplemente mezclando anilinas diversamente funcionalizadas con aldehídos aromáticos, en ausencia de disolvente si uno de los dos materiales de partida es líquido, o bien utilizando una pequeña cantidad de éter etílico como disolvente inicial y permitiendo su evaporación a medida



Imina	R	R ²	Imina	R	R ²
33	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	40	2,4-diCH ₃	C ₆ H ₅
34	4-CH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	41	4-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅
35	4-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	42	4-CH ₃ O	2-furilo
36	4-CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄	43	4-CH ₃ O	2-tienilo
37	4-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	44	4-CH ₃ O	CO ₂ Et
38	H	C ₆ H ₅	45	4-CH ₃ O	CO-2-furilo
39	3,5-diCH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄			

Esquema 4.3

61 Waldner, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 486.

que transcurre la reacción. Todas las iminas se obtuvieron con rendimientos cuantitativos y se utilizaron para la siguiente reacción sin requerir purificación.

Las anilinas y aldehídos utilizados como materiales de partida fueron de procedencia comercial, a excepción del glioxilato de etilo⁶² y el 2-furilglioxal.⁶³ Para la síntesis de este último se utilizó una adaptación de un procedimiento bibliográfico basado en la oxidación de la 2-furil metil cetona con dióxido de selenio, que proporcionó el aldehído deseado con un rendimiento del 40% tras cromatografía.⁶⁴

Una vez obtenidos los materiales de partida necesarios, se llevó a cabo la reacción de Povarov entre ellos. La selección de condiciones se basó en un estudio previo de nuestro grupo, ya mencionado,⁶⁵ que había establecido el uso de tricloruro de indio en acetonitrilo como condiciones óptimas para este tipo de reacciones de Povarov vinílogas, así como la utilización de un protocolo en dos componentes y el empleo de anilinas de partida con grupos donadores electrónicos. Estas reacciones proporcionaron las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **46-60**, funcionalizadas en C-4, con rendimientos de buenos a excelentes (esquema 4.4). Haciendo uso de la hidrazona de la etilacroleína **32** se ha conseguido introducir un grupo alquilo distinto del metilo en C-4 (compuesto **56**) aunque con un rendimiento más bajo, quizá por razones estéricas. La naturaleza de los sustituyentes presentes en el aldehído no parece afectar al rendimiento.

En general, las reacciones fueron totalmente diastereoselectivas, favoreciendo a los compuestos con disposición *cis* entre el sustituyente de la posición 2 y el grupo dimetilhidrazono presente en C-4. Esta estructura quedó establecida por experimentos NOESY, que mostraron una correlación entre las señales de H-2 y C₄-CH₃, que es sólo compatible con

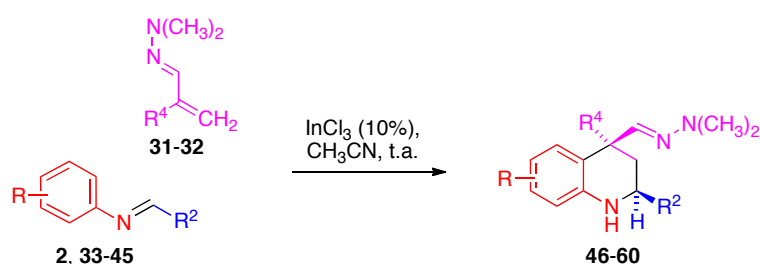
62 Bailey, P. D.; Smith, P. D.; Pederson, F.; Clegg, W.; Rosair, G. M.; Teat, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1067.

63 Saldabol, N.O.; Popelis, J. Slavinska, V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 783.

64 Este compuesto se aísla como una mezcla del aldehído y su hidrato, y debe conservarse a baja temperatura para evitar su polimerización.

65 Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1351.

una disposición *cis* entre estos dos sustituyentes, quedando ambos en axial (figura 4.3). En el caso de los compuestos **52** y **53**, sustituidos en C-5, se observaron los correspondientes compuestos *trans* en los crudos de reacción (*cis/trans* = 70:30), aunque no fue posible su purificación cromatográfica.



Compuesto	R	R ²	R ⁴	Rto., %
46	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	90
47	6-CH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	93
48	6-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	76
49	6-CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	86
50	6-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	90
51	H	C ₆ H ₅	CH ₃	64
52	5,7-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	64
53	5,7-diCH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	72
54	6,8-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	88
55	6-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	68
56	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	55
57	6-CH ₃ O	2-furil	CH ₃	88
58	6-CH ₃ O	2-tienil	CH ₃	62
59	6-CH ₃ O	CO ₂ Et	CH ₃	94
60	6-CH ₃ O	CO-2-furil	CH ₃	88

Esquema 4.4

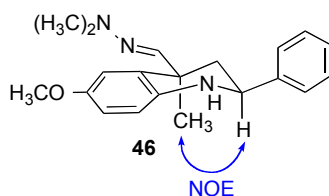


Figura 4.3

En resumen, la reacción de Povarov aza-viníloga permite acceder a tetrahydroquinolinas con un estereocentro cuaternario y un grupo

funcional en C-4 y que presentan sustituyentes en todas las posiciones posibles, excepto en C-3,⁶⁶ en un proceso que tiene lugar de manera totalmente diastereoselectiva respecto a las sustituciones en C-2 y C-4. Esta síntesis de tetrahydroquinolinas tolera sustituyentes distintos al metilo en C-4 (compuesto **56**), sustituyentes aromáticos distintos al fenilo (compuestos **57** y **58**), también sustituyentes no aromáticos (compuesto **59**) y grupos acilo en C-2 (compuesto **60**; ver también el apartado 6.2).

Aunque las 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas fueron los productos mayoritarios de reacción, se obtuvieron, además, benzaldehído *N,N*-dimetilhidrazonas, que pueden considerarse procedentes de reacciones de transiminación que transcurren con intercambio de las unidades de hidrazina y arilamina y, en algunos casos, derivados del sistema de hexahidropirroló[3,2-*b*]indol. Estos productos no deseados se aislaron para el caso de la reacción que proporcionaba **52**, que proporcionó la dimetilhidrazona del benzaldehído, un compuesto conocido,⁶⁷ y el triciclo **52a**, cuya estructura se determinó por difracción de rayos X (figura 4.4). En nuestro grupo de investigación se han llevado a cabo estudios posteriores para optimizar las condiciones que conducen a la obtención de derivados de pirrolo[3,2-*b*]indol como producto mayoritario, basadas en variaciones en el disolvente y catalizador utilizados, o bien en la densidad electrónica de los materiales de partida.⁶⁸

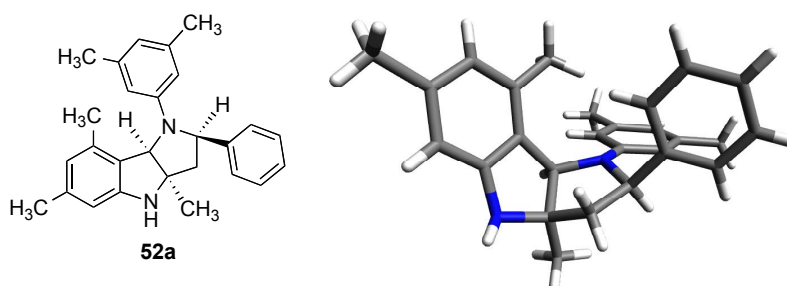


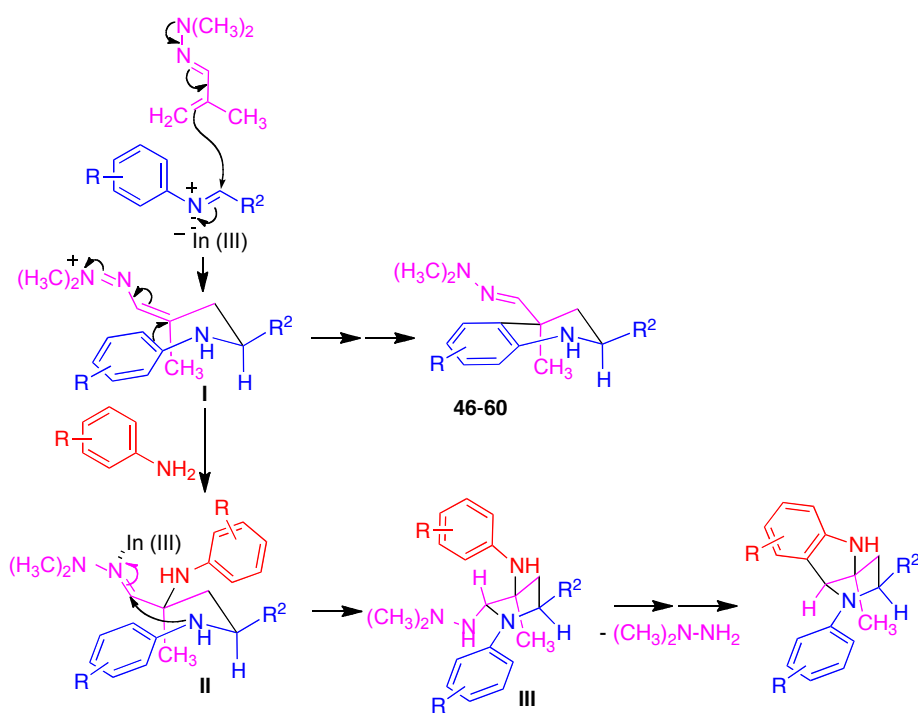
Figura 4.4

66 Se investigó la reacción de la imina **38** con la dimetilhidrazona del crotonaldehído, pero proporcionó mezclas muy complejas.

67 Petroski, R. J. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1727.

68 Verónica Estévez. Tesis doctoral, Universidad Complutense (en curso).

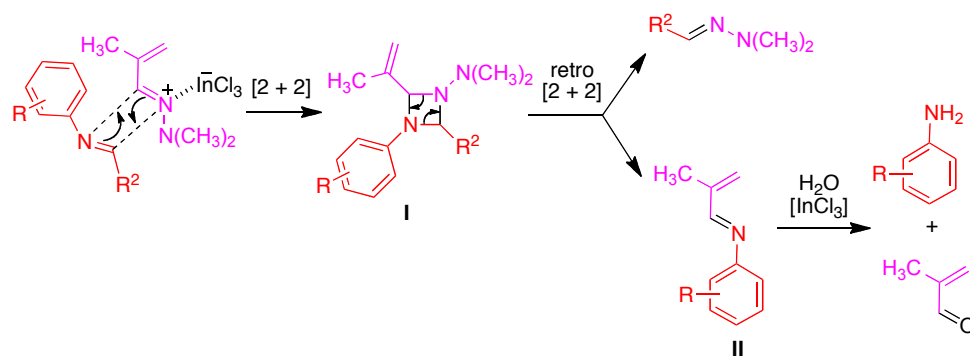
Un mecanismo general que explica todas estas observaciones se resume en el esquema 4.5. Como se comentó en el capítulo 1, la reacción de Povarov transcurre por pasos, y su etapa inicial consiste en la adición de Mannich viníloga de la dimetilhidrazona a la imina, activada por coordinación de su átomo de nitrógeno al ácido de Lewis. El derivado de iminio intermedio **I** puede experimentar una reacción intramolecular de tipo Friedel-Crafts para dar las tetrahydroquinolinas **46-60**, cuya configuración *cis* se explica por la tendencia de los sustituyentes más voluminosos a disponerse ecuatorialmente en el estado de transición de tipo silla. Los dos ejemplos en los que la diastereoselección no es completa (compuestos **52** y **53**) corresponden a productos sustituidos en 5, en los que existe una interacción repulsiva entre dicho sustituyente y el grupo funcional. Por otra parte, en presencia de una molécula de anilina, cuyo origen se explicará más adelante, el intermedio **I** puede transformarse en **II**, cuya ciclación de tipo 5-*exo-trig* explica la formación de un derivado de pirrolidina **III**. Finalmente, éste se cicla al producto observado por formación de un catión



Esquema 4.5

iminio con pérdida de una molécula de dimetilhidrazina, seguida de una ciclación de tipo Friedel-Crafts.

Es necesario, por último, explicar el origen de la molécula de anilina que da lugar a los derivados tricíclicos, así como la formación de productos de transiminación. Aunque cabría pensar en una reacción de hidrólisis de las iminas de partida catalizada por el ácido de Lewis presente en el medio de reacción, nunca hemos observado el aldehído que debería obtenerse como segundo producto de dicha reacción. Además, la imina **38** se recuperó intacta cuando la sometimos a las condiciones de la reacción de Povarov. Teniendo en cuenta que algunas reacciones de transiminación relacionadas, en las que participan una imina y un aldehído, se han explicado mediante procesos de cicloadición-retrocicloadición [2 + 2],⁶⁹ proponemos el mecanismo resumido en el esquema 4.6, en el que una cicloadición [2+2] catalizada por el tricloruro de indio conduce al derivado de 1,3-diazetidina **I**, que se fragmenta para dar lugar a productos de transiminación observados en todos los casos y a las N-ariliminas derivadas de metacroleína **II**, que son muy inestables⁷⁰ y se hidrolizan *in situ* para dar la anilina y acroleína, que no se detecta a causa de su volatilidad.



Esquema 4.6

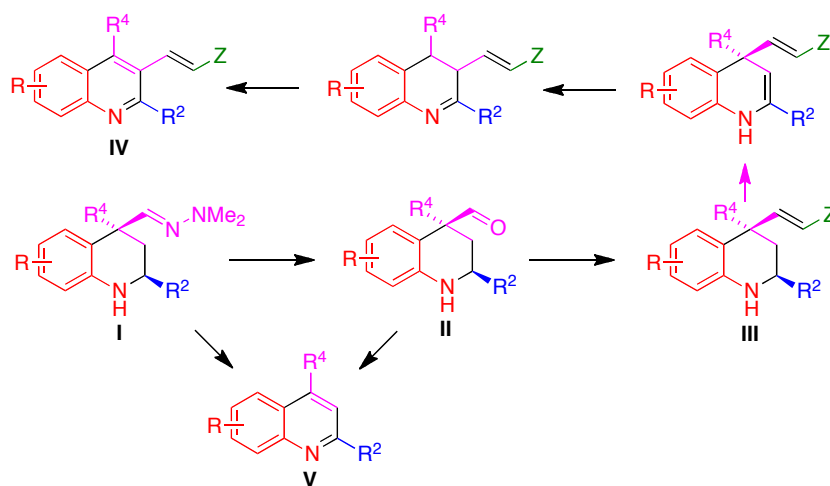
69 (a) Babu, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4793. (b) Fernández, R.; Lassaleta, J. M. *Synlett* **2000**, 1228.

70 Said, S. B.; Skarzewski, J.; Mlochowski, J. *Synthesis* **1989**, 223.

**5. Síntesis de quinolinas funcionalizadas a partir de
cis-2-aril-4-alquil-4-dimetilhidrazono-1,2,3,4-
tetrahydroquinolinas**

5.1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo describimos las transformaciones que se resumen en el esquema 5.1, e implican la hidrólisis de las hidrazonas **I** a los correspondientes aldehídos **II**, la olefinación de éstos por diversos métodos para dar **III**, la deshidrogenación del sistema para dar una dihidroquinolina y, finalmente, la transposición de la cadena olefínica funcionalizada a la posición 3 y aromatización final del sistema dando lugar a los compuestos **IV**. Por otra parte, describimos también la transformación de algunos de los compuestos **I** y **II** en los que R^2 es un grupo acilo en quinolinas carentes de la cadena vinílica.



Esquema 5.1

5.2. HIDRÓLISIS DE LA FUNCIÓN HIDRAZONA EN C-4

Aunque la ruptura de dimetilhidrazonas de cetonas ocurre rápidamente en condiciones tan suaves como gel de sílice húmedo en THF⁷¹, muchas de las condiciones adecuadas para los derivados de cetonas son insatisfactorias cuando se aplican a aldehídos, ya que hay que evitar la formación de nitrilos por pérdida del grupo dimetilamino. Se han descrito varios métodos para la regeneración del grupo carbonilo:

- a) Hidrólisis ácida (HCl 1N) a temperatura ambiente o bajas temperaturas⁷², o hidrólisis ácida en un sistema de dos fases (HCl 5N/éter)⁷³. Con ácido glioxílico acuoso al 50% a temperatura ambiente⁷⁴, en general se requieren tiempos de reacción largos y gran exceso de ácido glioxílico para conseguir buenos rendimientos.
- b) La hidrólisis puede facilitarse por cuaternización de la hidrazona. Así, su tratamiento con yoduro de metilo (en exceso y a reflujo) seguido de hidrólisis con HCl 5%⁷⁵ o bicarbonato sódico 0.1 N como base.
- c) La hidrólisis también puede catalizarse por el ión cúprico, empleándose habitualmente su cloruro o acetato⁷⁶. El CuCl₂ suspendido en THF es útil cuando el carbonilo tiene un carbono cuaternario en posición α . También se ha utilizado el acetato^{76a} para la hidrólisis de dimetilhidrazonas con un carbono cuaternario en posición α , calentando a 70 grados durante 36 horas. La hidrólisis catalizada por Cu(II) resulta ser eficiente y lo bastante suave como para emplearse con sustratos sensibles. Otros autores han descrito el empleo de complejos

71 Mitra, R. B.; Reddy, G. B. *Synthesis*, **1989**, 694.

72 Greene, T. W.; Mitra, R. B.; Reddy, G. B.; Mino, T.; Fukui, S.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 734.

73 Díez, E.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144.

74 Petroski, R. J. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1727.

75 Corey, E.J.; Enders, D.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1976** (1), 7.

76 (a) Corey, E. J.; Knapp, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *41*, 3667. (b) Mino, T.; Fukui, S.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 734.

de metales de transición como Co, Ni o Mn con buenos rendimientos y condiciones suaves⁷⁷.

- d) La hidrólisis oxidativa con peryodato sódico acuoso a pH 7 y 20-25 °C con metanol, THF o alcohol terbutílico como co-disolventes se ha utilizado con cetonas, pero parece que no resulta adecuada para aldehídos aromáticos o α,β -insaturados ya que dan mezclas de aldehídos y nitrilos. Sin embargo, puede aplicarse a aldehídos alifáticos trabajando a pH próximo a 4.5,⁷⁸ ya que en estas condiciones se minimiza la formación de nitrilo.
- e) La ozonolisis⁷³ es un método adecuado cuando los sustratos son sensibles a los ácidos o racemizan. Es un método muy empleado con dimetilhidrazonas relacionadas con SAMP o RAMP, aunque de por sí es una reacción bastante impredecible.
- f) Otros métodos menos comunes: MMPP⁷⁹ (monoperoxifitalato de magnesio hexahidratado), cloruro de molibdeno y fluoruro de molibdeno en disolventes no polares⁸⁰, trifluoruro de cobalto⁸¹ y tricloruro de bismuto en microondas⁸².

Intentamos la aplicación de algunas de estas metodologías al compuesto **57**, que consideramos una buena referencia para el desarrollo de un protocolo general a causa de la baja estabilidad del anillo de furano. Los intentos de ozonolisis fallaron, recuperándose el material de partida, y la hidrólisis ácida, incluso en condiciones suaves con ácido glioxílico, llevó a mezclas complejas de productos de descomposición. Sin embargo, se consiguió la hidrólisis de la hidrazona en C-4 bajo condiciones muy suaves y con tiempos de reacción relativamente cortos, con $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^{76b} (1,2 eq) como ácido de Lewis, en una mezcla de THF/H₂O. Como se muestra en el

77 Kamal, A.; Ariffudin, M.; Rao, M. V. *Synlett*, **2000**, 10, 1482.

78 Corey, E.J.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3.

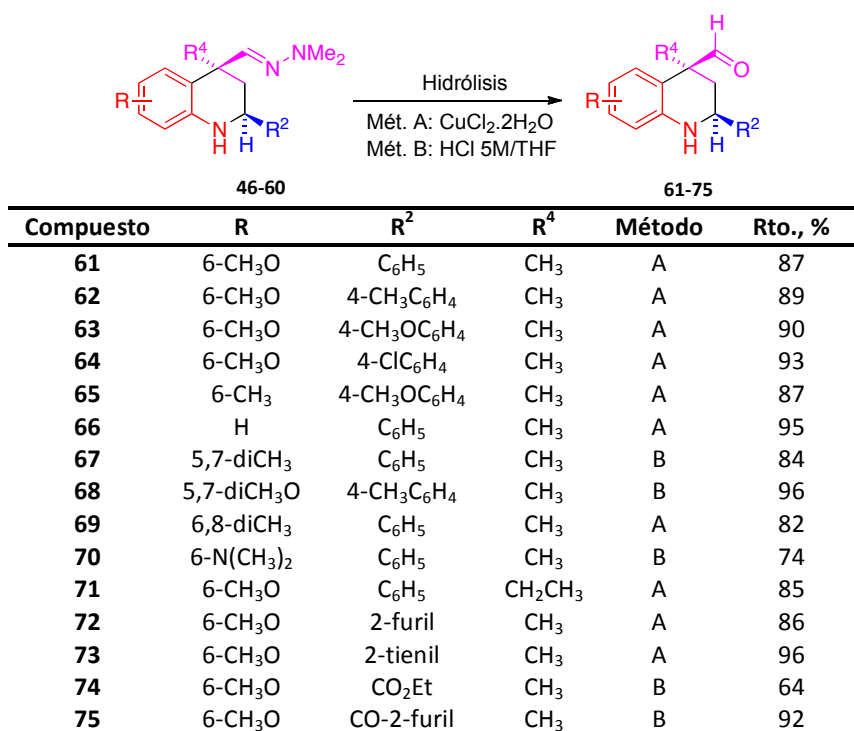
79 Enders, D.; Plant, A. *Synlett*, **1990**, 725.

80 Olah, G. A. Welch, J.; Prakash, G.K.S.; Ho, T.-L. *Synthesis*, **1976**, 808.

81 Olah, G. A. Welch, J.; Henninger, M. *Synthesis*, **1977**, 308.

82 Boruah, A.; Baruah, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synlett*, **1997**, 1251.

esquema 5.2, este fue el método empleado en la mayor parte de los ejemplos, pero resultó inadecuado para los compuestos sustituidos en 5, más impedidos. Para estos casos utilizamos un método de hidrólisis ácida (método B) a pesar de no haber sido viable en el caso del derivado de furano, ya que los problemas encontrados con el compuesto **57** se atribuyeron a la baja estabilidad de este anillo frente a los ácidos. Otro caso en el que recurrimos a la hidrólisis ácida fue la obtención del compuesto **70**, ya que en este caso la hidrólisis catalizada por Cu(II) condujo a una mezcla compleja, como se explicará en el apartado 5.5. Finalmente, se prefirió también la hidrólisis ácida (HCl en THF-H₂O) para la preparación de los derivados de 2-acil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **74** y **75**, ya que en estos casos el empleo de sales de Cu(II) favoreció reacciones de aromatización, que se comentarán en el apartado 5.3. Estos procesos de aromatización fueron especialmente fáciles en el caso del éster **74**, lo que complicó su manejo.



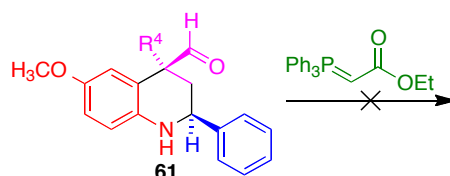
Esquema 5.2

5.3. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 4-VINILTETRAHIDROQUINOLINA

Los aldehídos sintetizados fueron utilizados como materiales de partida para preparar los compuestos **76** a **93**, que en C-4 presentan un grupo vinilo conjugado con un grupo aceptor electrónico. Esta transformación se ha llevado a cabo haciendo uso de distintos métodos de olefinación entre los que se incluyen las reacciones tradicionales de Wadsworth-Emmons, Henry y Knoevenagel.

5.3.1) Reacción de Wadsworth-Emmons

Cuando se plantea llevar a cabo la funcionalización de un aldehído para convertirlo en un alqueno parece obvio pensar en la reacción de Wittig como primera alternativa. También fue así en nuestro caso (esquema 5.3), pero la reacción entre el compuesto **61** y el etoxicarbonilmetilentrifenilfosforano resultó en la total recuperación del material de partida bajo condiciones bibliográficas a varias temperaturas.⁸³

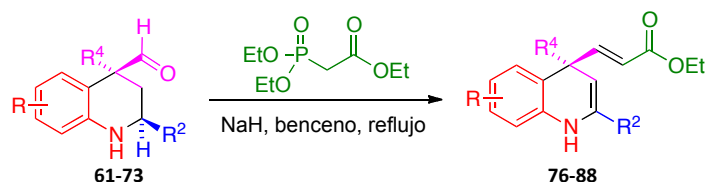


Esquema 5.3

Este resultado nos llevó a estudiar la olefinación de los aldehídos **61** a **75** bajo las condiciones de la reacción de Wadsworth-Emmons, empleando como agente olefinante el trietilfosfonoacetato de etilo, disponible comercialmente, y NaH (3 eq) como base en benceno a reflujo⁸⁴ (esquema 5.4). La reacción resultó satisfactoria en general, con tiempos que oscilaban entre las 5 y 8 horas y buenos rendimientos. Además, hay que destacar que en ningún caso se obtuvo mezcla de isómeros siendo el alqueno (*E*) el único producto aislado, como es habitual en esta reacción. Sin embargo, la olefinación falló para los 2-acilaldehídos **74** y **75**. En el caso de **74**, no fue posible ensayar la reacción a causa de la baja estabilidad del material de

83 Miranda, S.; López-Alvarado, P.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Open Org. Chem. J.* **2007**, *1*, 1.

84 Georges, M.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5754.



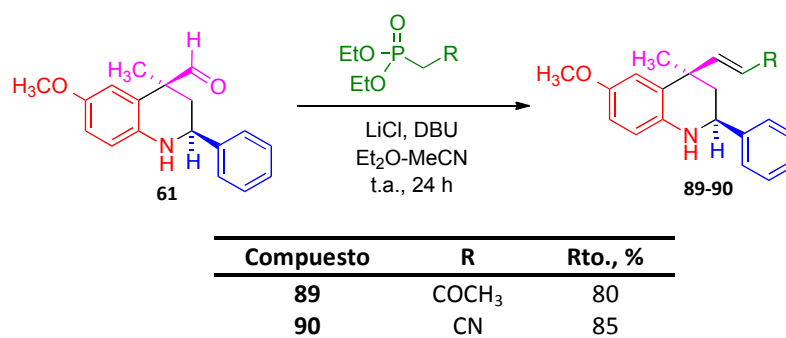
Compuesto	R	R ²	R ⁴	Rto., %
76	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	80
77	6-CH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	86
78	6-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	81
79	6-CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	72
80	6-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	81
81	H	C ₆ H ₅	CH ₃	80
82	5,7-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	70
83	5,7-diCH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	86
84	6,8-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	85
85	6-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	83
86	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	68
87	6-CH ₃ O	2-furil	CH ₃	74
88	6-CH ₃ O	2-tienil	CH ₃	96

Esquema 5.4

partida, ya mencionada. El compuesto **75** dio una mezcla compleja, quizá a causa de la presencia de dos grupos carbonilo en la molécula.

Se utilizaron otros dos fosfonatos también disponibles comercialmente, el (2-oxopropil)fosfonato de dietilo y el (cianometil)fosfonato de dietilo, para la obtención de los derivados olefínicos **89** y **90** respectivamente (esquema 5.5). En este caso, las condiciones de reacción se variaron ligeramente (DBU como base, adición de LiCl)⁸⁵ para mejorar los rendimientos de la reacción ya que bajo las condiciones anteriores, usando como base NaH en benceno a reflujo, los tiempos de reacción eran prolongados lo que a su vez originaba un descenso considerable en su rendimiento ya que se producía la degradación del material de partida. Sin embargo, cuando se empleó el dietilacetal del dietilfosfonoacetaldehído no se observó olefinación bajo ninguna de las dos condiciones de reacción ensayadas (NaH, benceno, reflujo o DBU, LiCl, MeCN-éter, t.a).

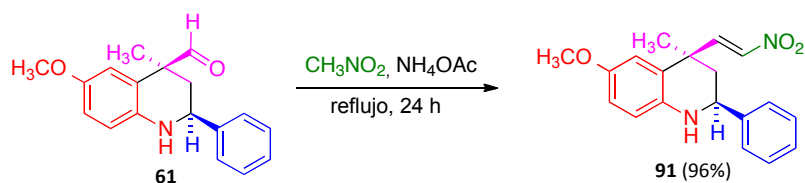
⁸⁵ Deganan, A.P.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3503.



Esquema 5.5

5.3.2) Reacción de Henry

Como hemos mencionado al principio de este apartado, fueron diversas las estrategias de olefinación empleadas, y otra de ellas fue la reacción de Henry⁸⁵ mediante la que conseguimos la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina con un nitro-alqueno en C-4 (**91**). Así pues, una disolución del aldehído **61** en nitrometano en presencia de acetato amónico (4 eq) como base se calentó a reflujo durante 24 horas para dar lugar al compuesto **91** con un rendimiento excelente del 96% (esquema 5.6). Cabe destacar que también se obtiene únicamente el isómero (*E*) de forma directa, es decir, el nitroalcohol intermedio que se forma inicialmente sufre la reacción de eliminación espontáneamente en el medio de reacción, sin necesidad de condiciones más drásticas.



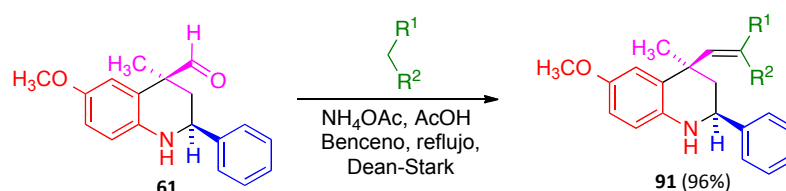
Esquema 5.6

5.3.3) Reacción de Knoevenagel

La última metodología empleada para la olefinación de aldehídos está basada en la clásica reacción de condensación de Knoevenagel⁸⁶ cuya principal aportación es que permite el acceso a vinil derivados doblemente

86 Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204.

sustituídos en el carbono α . Esta reacción requiere partir de compuestos con metilenos activos capaces de deslocalizar la carga negativa generada por su desprotonación al tratarlos con una base y normalmente se lleva a cabo con ayuda de un aparato de Dean-Stark acoplado al sistema de reflujo, que se encarga de recoger el agua que se forma y de este modo el equilibrio de la reacción queda desplazado a la formación de los productos. (esquema 5.7).



Compuesto	R ¹	R ²	Rto., %
92	CN	CN	83
93	CN	CO ₂ Et	78

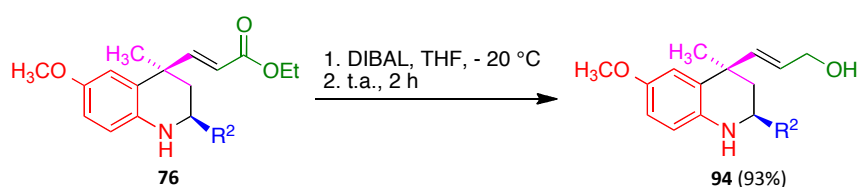
Esquema 5.7

Los compuestos con metileno activo utilizados fueron tres: malononitrilo, cianoacetato de etilo y malonato de etilo. Los dos primeros condujeron con éxito a los compuestos olefinados **92** y **93** respectivamente. En el caso del segundo, estudios de correlación protón-protón a través del espacio (NOESY) sobre el protón β confirmaron que éste y el grupo éster se encuentran en lados opuestos, es decir, en disposición *trans* uno respecto al otro.

Por otro lado, el malonato de etilo no dio lugar al producto de olefinación bajo las condiciones de reacción ensayadas, recuperándose los materiales de partida intactos en todos los casos. De nuevo, achacamos esta falta de reactividad a efectos estéricos que impiden la condensación sobre el aldehído una vez formado el anión, lo cual resulta comprensible si tenemos en cuenta que el aldehído se encuentra unido a un carbono cuaternario con sustituyentes de tamaño medio y que a su vez la especie a adicionar, con dos grupos éster en su esqueleto, es muy voluminosa.

5.3.4) Reducción del grupo éster con DIBAL

Hasta el momento, todas las tetrahidroquinolinas sintetizadas presentan en C-4 un alqueno unido a un grupo aceptor electrónico. Para disponer de un ejemplo con el alqueno unido a un grupo donador, la metodología más sencilla a nuestro alcance fue la reducción del grupo éster del compuesto **76** con DIBAL⁸⁷ (4 eq), que llevó a aislar el correspondiente alcohol primario **94** (esquema 5.8). Para que la reducción sea total y no se aísle una mezcla de **94** y del aldehído correspondiente, lo idóneo es llevar a cabo la reacción a -20 °C.

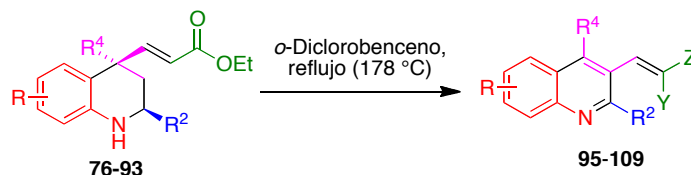


Esquema 5.8

87 Daniewski, A. R.; Wojciechowska, W. *J. Org. Chem.* **1981**, *47*, 2993.

5.4. SÍNTESIS DE QUINOLINAS POLISUSTITUIDAS Y FUNCIONALIZADAS BASADA EN LA MIGRACIÓN DE LA CADENA VINÍLICA DE C-4

A partir de las 4-vinil-tetrahidroquinolinas sintetizadas, nos planteamos una estrategia que permitiese llegar a derivados de quinolina, basada en la generación previa de la enamina intermedia por deshidrogenación, seguida de una reacción de Michael intramolecular sobre el grupo electrófilo presente en C-4. Tras varios experimentos llevados a cabo a partir del compuesto **76**, descubrimos que estos dos procesos podían llevarse a cabo en una única operación simplemente calentando el material de partida en *o*-diclorobenceno a reflujo. Este método se pudo extender a todas las tetrahidroquinolinas con el fragmento vinílico en C-4 conjugado con un grupo aceptor electrónico (compuestos **76** a **93**) (esquema 5.9).

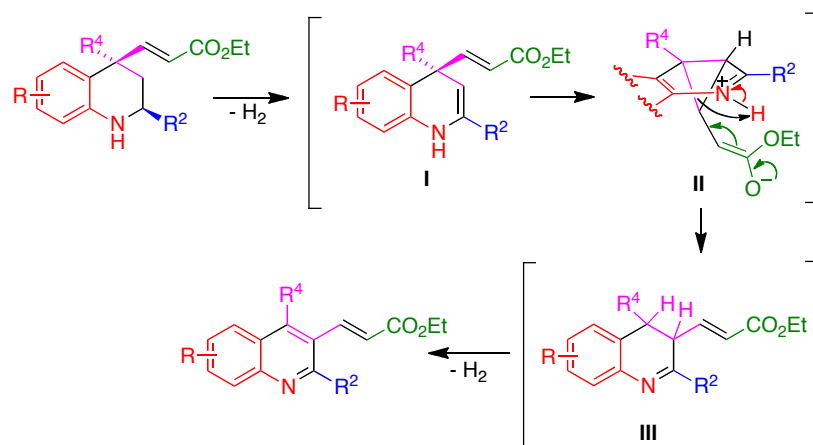


Compuesto	R	R ²	R ⁴	Y	Z	Rto., %
95	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CO ₂ Et	81
96	6-CH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	H	CO ₂ Et	76
97	6-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	CO ₂ Et	78
98	6-CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	H	CO ₂ Et	63 ^a
99	6-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	CO ₂ Et	96
100	6,8-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CO ₂ Et	79
101	6-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CO ₂ Et	88
102	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	H	CO ₂ Et	95
103	6-CH ₃ O	2-furilo	CH ₃	H	CO ₂ Et	89
104	6-CH ₃ O	2-tienilo	CH ₃	H	CO ₂ Et	98
105	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	94
106	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CN	93 ^b
107	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	H	NO ₂	94
108	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	CN	CN	90
109	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	CN	CO ₂ Et	98

^a Junto con un 22% del compuesto **113** (ver más adelante). ^b Como mezcla de isómeros *Z* y *E* en relación 6:4

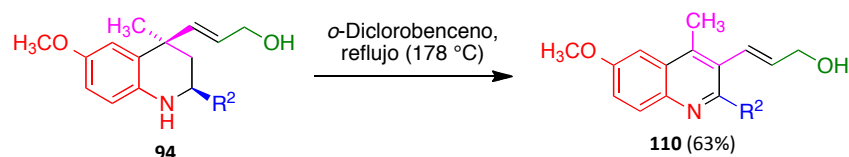
Esquema 5.9

El mecanismo que propusimos inicialmente para explicar este reordenamiento C₄-C₃ del fragmento olefínico se inicia con la deshidrogenación del compuesto de partida por acción del oxígeno del aire para dar la dihidroquinolina intermedia I. A continuación tiene lugar una adición intramolecular de la unidad de enamina de I sobre el aceptor de Michael (en nuestro caso un éster α,β -insaturado), que se basa en la presencia de un sustituyente aceptor de electrones conjugado al doble enlace. Esta reacción conduce a la transposición del sustituyente vinílico desde C-4 hasta C-3 a través de la generación de un ciclopropano intermedio II que al ser inestable se abre espontáneamente conduciendo a III. Finalmente, una segunda deshidrogenación de III conduce a los derivados de quinolina finales (esquema 5.10).



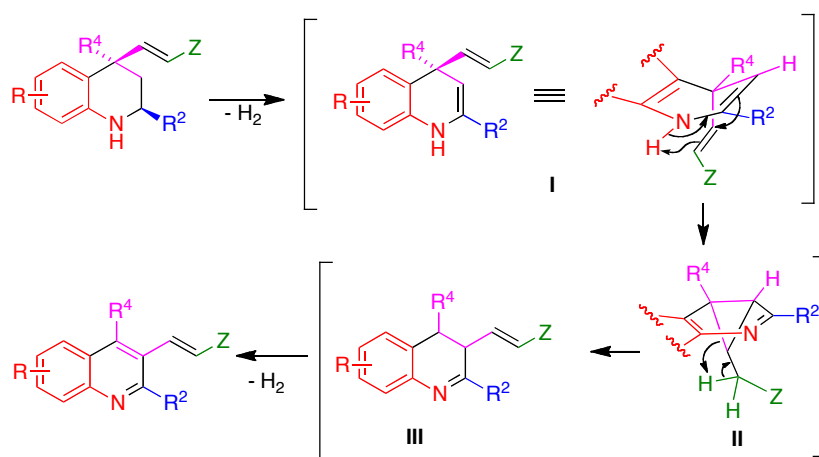
Esquema 5.10

Estudios posteriores demostraron que la presencia de un grupo aceptor electrónico en el extremo de la cadena vinílica no era un requisito indispensable. Así, al tratar el compuesto **94** bajo las mismas condiciones de reacción anteriores (reflujo en *o*-diclorobenceno) se observó la misma transposición que en los casos anteriores, obteniéndose el derivado de quinolina **110** (esquema 5.11).



Esquema 5.11

Esta observación nos hizo buscar un mecanismo alternativo que explicase la migración de sustituyentes olefínicos de C-4 a C-3 con independencia de la naturaleza del grupo funcional al que se encuentren unidos. Nuestra propuesta se resume en el esquema 5.12, y se basa en una reacción aza-eno intramolecular en el intermedio **I**,⁸⁸ procedente de la deshidrogenación del compuesto de partida. El derivado de ciclopropano resultante (**II**) se abre de modo que el sustituyente olefínico dispuesto sobre C-4 ahora queda fijado a C-3 dando lugar a **III**, que finalmente se deshidrogena a los productos finales observados.

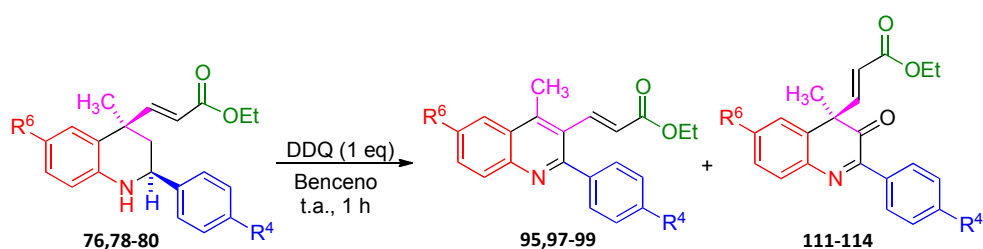


Esquema 5.12

Durante la fase inicial de optimización de la reacción de transposición de la cadena vinílica, habíamos tratado algunas de las 4-viniltetrahydroquinolinas con DDQ, un típico reactivo de deshidrogenación, en un intento de obtener la 1,4-dihidroquinolina que hemos propuesto como intermedio. Aunque

⁸⁸ Un ejemplo de una reacción aza-eno intramolecular: Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Hafenstei Ambhaikar, B. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 606.

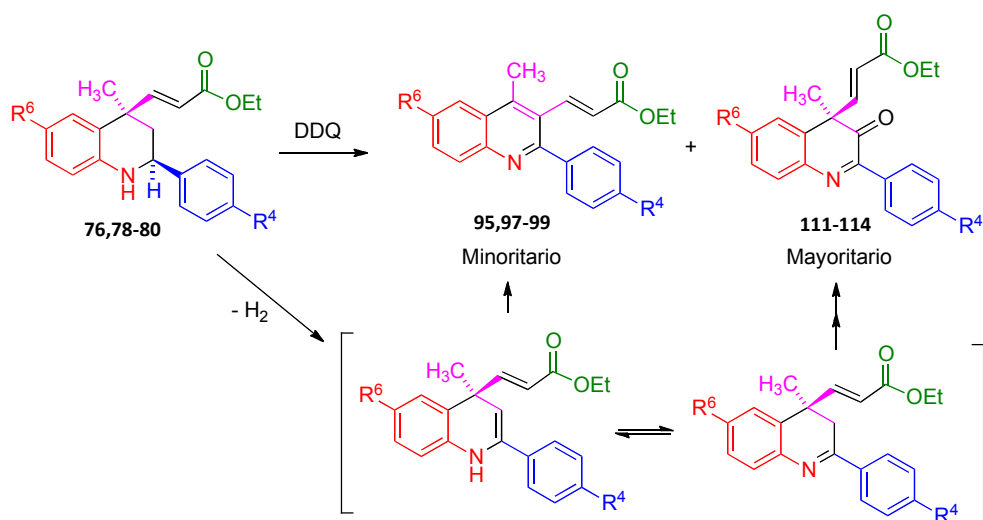
este objetivo inicial no se logró, estos experimentos demuestran que el mecanismo de nuestra reacción implica etapas de deshidrogenación, como hemos propuesto, ya que se aislaron las quinolinas **95** y **97-99**. No obstante, los productos mayoritarios de estas reacciones fueron las 3-oxo-3,4-dihidroquinolinas **111-114** (esquema 5.13).



R ⁶	R ⁴	Quinolina		Quinolinona	
		Comp.	Rto., %	Comp.	Rto., %
CH ₃ O	H	95	21	111	46
CH ₃ O	CH ₃ O	97	23	112	42
CH ₃ O	Cl	98	25	113	55
CH ₃	CH ₃ O	99	25	114	38

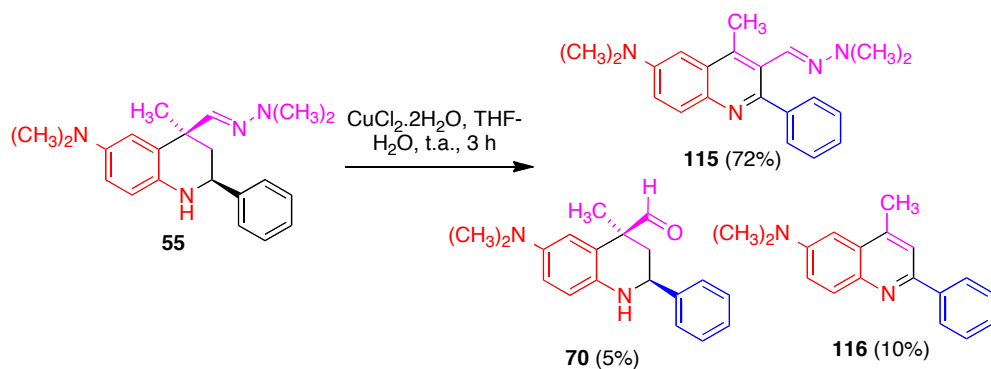
Esquema 5.13

La formación de las 3-oxoquinolinas se puede explicar de forma muy sencilla si tenemos en cuenta que al provocar la deshidrogenación de la posición 2-3 con el agente oxidante resulta una dihidroquinolina, que puede existir en forma de una mezcla en equilibrio de las formas enamina e imina (esquema 5.14). Mientras que la enamina, como hemos explicado anteriormente, conduce a la reacción aza-eno y por tanto proporciona las 3-vinilquinolinas, el intermedio de tipo imina experimenta una reacción de oxidación y conduce a los compuestos **111-114**. Los rendimientos que se indican en la tabla 5.13 hacen pensar en una posible relación entre la facilidad de oxidación y la naturaleza del sustituyente en el fenilo de la posición 2, aunque es difícil de racionalizar. Esto puede estar relacionado también con el aislamiento de pequeñas cantidades de **113** al calentar **79** a reflujo en *o*-diclorobenceno, como se mencionó en el apartado 5.4.



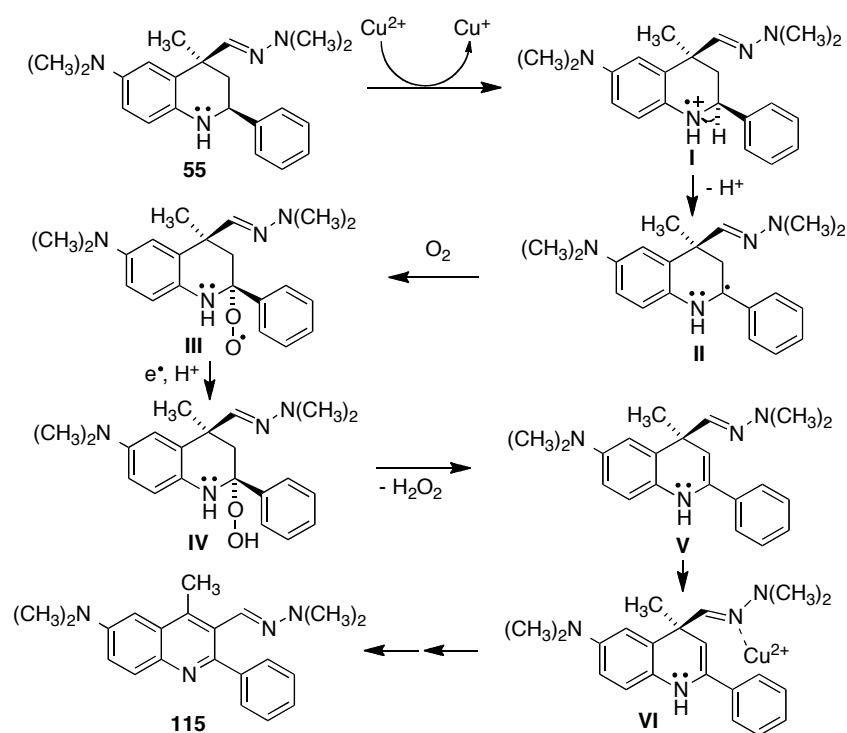
Esquema 5.14

Mencionaremos, para concluir este apartado, que durante nuestros estudios acerca de la hidrólisis de la función hidrazona descubrimos que en ciertos casos es posible hacer migrar dicho grupo a la posición 3. Así, el tratamiento del dimetilamino derivado **55** con cloruro de cobre(II) en una mezcla de THF/H₂O proporcionó como producto mayoritario el compuesto **115**, junto con pequeñas cantidades del producto de hidrólisis, el aldehído **70** y del derivado de aromatización acompañada por desformilación **116** que, como veremos en el apartado 5.5, procede de **70** (esquema 5.15). Se recordará que en los demás casos estas condiciones habían conducido únicamente a la hidrólisis de la hidrazona.



Esquema 5.15

Estos resultados pueden explicarse (esquema 5.16) teniendo en cuenta que el grupo dimetilamino es el mejor donador electrónico de todos los presentes en las hidrazonas **46-60**. A causa de estar en posición *para* respecto al nitrógeno de tetrahydroquinolina, cabe esperar que éste tenga la mayor densidad electrónica de todos los ejemplos estudiados y que, por tanto, sea el que pueda oxidarse con mayor facilidad por cesión de un electrón a un catión Cu^{2+} . En estas condiciones, se genera el catión radical **I**, estabilizado por el grupo dimetilamino, que puede transformarse en **II** por pérdida de un protón. A partir de **II** puede explicarse fácilmente la formación de la enamina **V** necesaria para iniciar la reacción de transposición, ya que **II** puede adicionar una molécula de oxígeno para dar el radical **III**, que evolucionaría posteriormente por captación de un nuevo electrón y un protón y la eliminación final de una molécula de peróxido de hidrógeno. Es probable que la transformación final de **V** en el producto

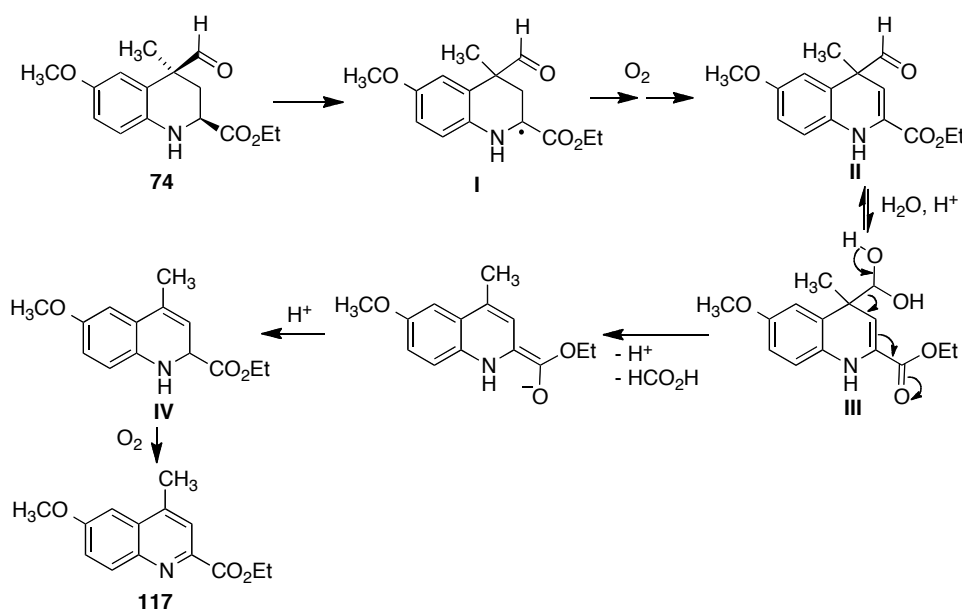


Esquema 5.16

mayoritario observado (**115**) tenga lugar sobre la especie **VI**, en la que el nitrógeno de la hidrazona está coordinado con Cu^{2+} , lo que le transforma en un buen aceptor electrónico.

5.5. SÍNTESIS DE QUINOLINAS POLISUSTITUIDAS BASADA EN LA ELIMINACIÓN DE LA CADENA VINÍLICA DE C-4

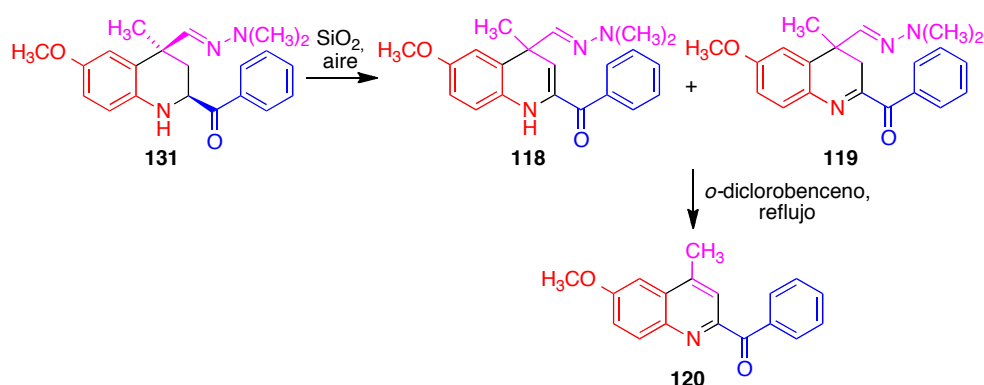
Ya se ha mencionado la baja estabilidad del aldehído **74**, que en disolución se transforma rápidamente en el derivado aromático **117**, carente del grupo formilo. Este proceso puede explicarse mediante el mecanismo que se resume en el esquema 5.17, que se basa en la facilidad de formación del radical **I** gracias al fenómeno de estabilización captodativa.⁸⁹ La posterior adición de una molécula de oxígeno, seguida de eliminación de peróxido de hidrógeno, conduciría a la enamina **II**, en la que es posible la salida de una molécula de ácido fórmico gracias a que el anión resultante está estabilizado por resonancia hacia el grupo éster de la posición 2. Esta reacción proporciona la dihidroquinolina **IV**, que finalmente se transforma en **117** por deshidrogenación promovida por el oxígeno del aire.



Esquema 5.17

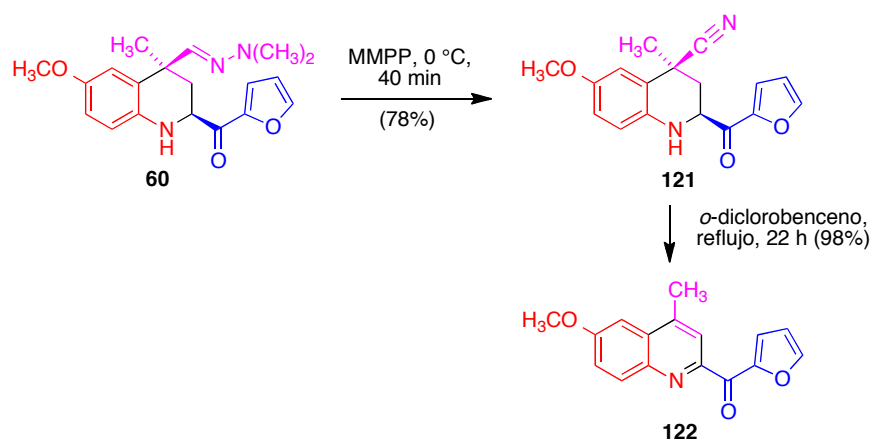
89 Revisión del efecto captodativo y sus aplicaciones en síntesis: Easton, C. J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 53.

Otro ejemplo que pone de manifiesto la baja estabilidad de los derivados de 2-acil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, y que además sirve para confirmar algunos aspectos del mecanismo propuesto, se encuentra resumido en el esquema 5.18. Una purificación cromatográfica lenta del compuesto **131**, cuya síntesis se comentará en el apartado 6.2, condujo a un derivado de deshidrogenación, en forma de una mezcla de la enamina **118** y su imina tautómera **119**. Cuando esta mezcla se calentó a reflujo en *o*-diclorobenceno, se obtuvo el compuesto aromático **120**, con pérdida del grupo de hidrazona.



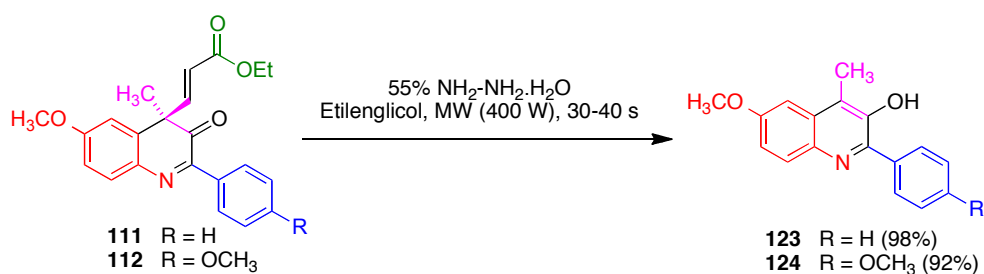
Esquema 5.18

La preparación de 2-acilquinolinas es de interés, ya que apenas existen métodos bibliográficos que permitan el acceso a esta clase de compuestos. Sin embargo, las reacciones anteriores, dependientes de una deshidrogenación inicial de nuestro sustrato durante la cromatografía, no eran lo bastante reproducibles para considerarlos un método sintético fiable. Por este motivo, llevamos a cabo un estudio preliminar de un método alternativo, basado en la transformación del grupo de hidrazona en un nitrilo. El compuesto **60** se transformó en el correspondiente nitrilo **121** por tratamiento con monoperóxido de magnesio (MMPP).⁷³ En una segunda etapa, el calentamiento de **121** a reflujo en *o*-diclorobenceno condujo al compuesto **122** con rendimiento cuantitativo (esquema 5.19).



Esquema 5.19

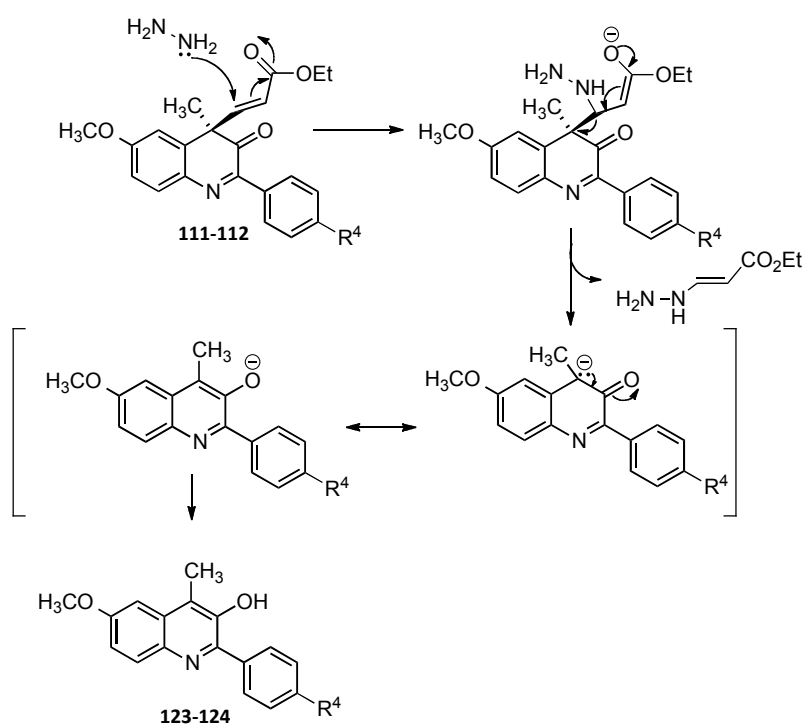
Observamos una pérdida similar de la cadena funcionalizada de C-4 en los compuestos **111** y **112**, que contienen en la posición 3 del esqueleto de la tetrahydroquinolina un grupo carbonilo, capaz de estabilizar una carga negativa que se genere en C-4. Cuando los tratamos con hidracina, en un intento de preparar el intermedio propuesto para el proceso de transposición por aplicación de una reacción de Wolff-Kishner, se observó la pérdida de la cadena en C-4, aislándose derivados de 3-hidroxiquinolina. Esta reacción se llevó a cabo durante 30-40 s en condiciones de irradiación con microondas y condujo a los compuestos **123** y **124** con rendimientos casi cuantitativos (esquema 5.20).



Esquema 5.20

Un mecanismo que explica la formación de estos nuevos derivados se inicia con el ataque del nucleófilo sobre la posición β del doble enlace que, al tener conjugado un grupo aceptor de electrones, permite deslocalizar la

carga negativa, por lo que tras la adición inicial se elimina el fragmento de tetrahydroquinolina como grupo saliente. Una tautomería ceto-enólica final proporciona los derivados de 3-hidroxiquinolina **123** y **124** (esquema 5.21).

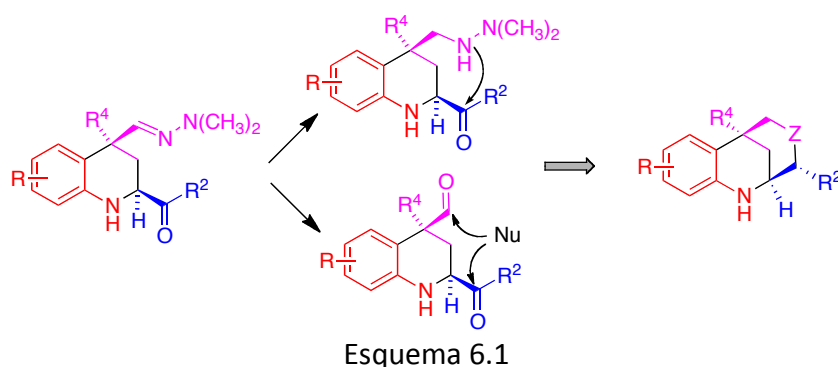


Esquema 5.21

**6. Síntesis de derivados de 2,6-
metanobenzo[e][1,4]diazocina**

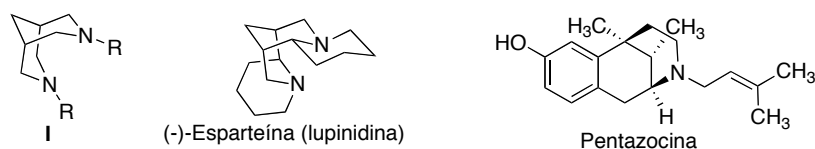
6.1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describe una aplicación sintética de los productos de reacciones de Povarov vinílogas entre dimetilhidrazonas α,β -insaturadas e iminas derivadas de anilinas y α -cetoaldehídos. Los grupos funcionales presentes en las posiciones 2 y 4 de estos compuestos deben permitir, en principio, utilizarlos como materiales de partida para la preparación de sistemas con puente (esquema 6.1).



Los compuestos proyectados se caracterizan por la presencia de una cavidad hacia cuyo exterior se proyectan los átomos de nitrógeno, en una situación similar a la de las bispidinas (compuestos I), pero con la ventaja de disponer de un anillo aromático fusionado con el biciclo nitrogenado y

un sustituyente (R^2) con los que modular el tamaño y características de la cavidad. Las bispidinas son de gran interés actual a causa de su capacidad de actuar como bases de Lewis bidentadas dotadas de una conformación rígida y por tanto preorganizadas,⁹⁰ lo que las permite actuar como ligandos de canales iónicos destinados a cationes metálicos.⁹¹ Otro aspecto importante de la química de las bispidinas (incluyendo la esparteína y alcaloides relacionados) es la posibilidad de emplearlas como reactivos o catalizadores quirales en síntesis.⁹² Finalmente, mencionaremos que los compuestos accesibles por esta ruta pueden considerarse como aza análogos de los hipnoanalgésicos de la familia de los benzomorfanos, uno de cuyos representantes característicos es la pentazocina. De hecho, las escasas referencias bibliográficas de obtención de derivados de 2,6-metanobenzo[e][1,4]diazocina tienen como finalidad el ensayo de su actividad analgésica.⁹³



90 (a) Revisión de la síntesis y aplicaciones de las bispidinas: Breuning, M.; Steiner, M. *Synthesis* **2008**, 2841. (b) Ver también: Wang, Z.; Miller, E. J.; Scalia, S. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6540 y referencias citadas.

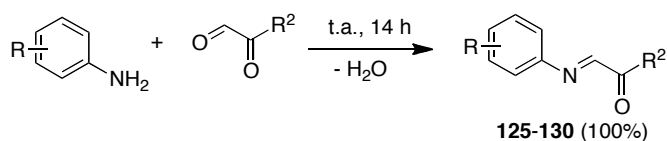
91 (a) Descubrimiento de la actividad antiarrítmica de las bispidinas: Garrison, G. L., Berlin, K. D., Scherlag, B. J., Lazzara, R., Patterson, E., Fazekas, T., Sangiah, S., Chen, C. L., Schubot, F. D., van der Helm, D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2559. (b) Un resumen de la investigación de Astra Zeneca en estos compuestos: http://www.soci.org/News/~media/Files/Conference%20Downloads/MedChem%20Sept%202011/Annika_Bjore_Presentation_1100_1145.ashx.

92 Ver, por ejemplo: Chuzel, O.; Riant, O. *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *15*, 59, en Lemaire, M.; Mangeney, P. (eds.) *Chiral diazalligands for asymmetric synthesis*, Springer-Verlag, 2005.

93 Kametani, T.; Kigasawa, K.; Hayasaka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 300.

6.2- REACCIONES DE POVAROV VINÍLOGAS ENTRE DIMETILHIDRAZONAS α,β -INSATURADAS E IMINAS AROMÁTICAS DERIVADAS DE α -CETOALDEHÍDOS

Esta parte de nuestro trabajo se inició por la preparación de las iminas **125-130**, que se llevó a cabo con rendimiento cuantitativo en nuestras condiciones habituales, que consisten en poner en contacto los dos reactivos durante una noche, en ausencia de disolvente, o bien disueltos en una pequeña cantidad de éter etílico, que se va evaporando durante la reacción (esquema 6.2). Los aldehídos de partida fueron comerciales (derivados de fenilglioxal), o bien se prepararon por adaptación de un método bibliográfico descrito originalmente para el caso del 2-furilglioxal.⁹⁴



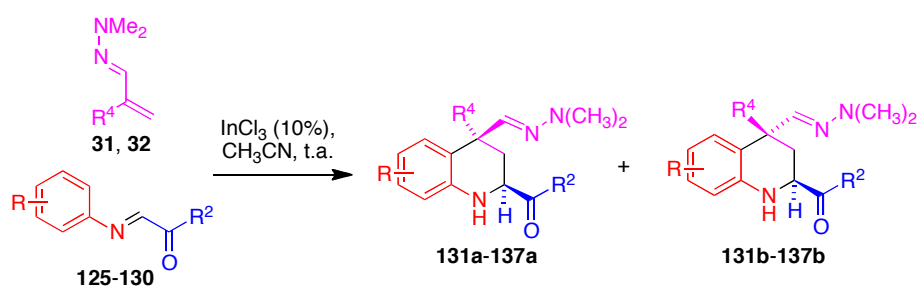
Imina	R	R ²
125	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅
126	4-CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄
127	4-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
128	3,5-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄
129	2,4-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄
45	4-CH ₃ O	2-furilo
130	4-CH ₃ O	2-tienilo

Esquema 6.2

Las reacciones entre las iminas así obtenidas y las hidrazonas α,β -insaturadas **31** y **32** se llevaron a cabo en las condiciones habituales, empleando acetonitrilo como disolvente y tricloruro de indio como catalizador (esquema 6.3). La principal diferencia entre estas reacciones y las llevadas a cabo previamente a partir de iminas de aldehídos aromáticos fue un descenso de la diastereoselectividad, que pasó de ser completa a situarse en torno a 8:2 en promedio, siempre a favor del isómero en el que el sustituyente de la posición 2 y el grupo dimetilhidrazono de C-4 están en

94 Saldabol, N.O.; Popelis, J. Slavinska, V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 783.

cis. Esta diferencia de comportamiento puede atribuirse a un efecto estérico algo incrementado de los grupos acilo respecto al caso previamente estudiado de sustituyentes arilo.



Comp.	R	R ²	R ⁴	Rto., % ^a	<i>Cis</i> (a): <i>trans</i> (b) ^b
131	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	72	82:18
132	6-CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	75	84:16
133	6-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	70	83:17
134	5,7-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	50 ^c	55:45
135	6,8-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	68	83:17
136	6-CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	66	73:27
60	6-CH ₃ O	2-furil	CH ₃	88	100:0
137	6-CH ₃ O	2-tienil	CH ₃	72	90:10

^a Rendimiento aislado de los isómeros mayoritarios **a**. ^b Medido sobre los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^c En este caso se aisló también el isómero **b** (37%).

Esquema 6.3

Los isómeros *trans* se caracterizan por el desplazamiento casi 1 ppm observado para su protón H-3eq, como se ilustra en la figura 6.1 para el caso del compuesto **134**. Este desplazamiento puede atribuirse a la influencia de la nube π del doble enlace C=N paralelo al protón considerado.

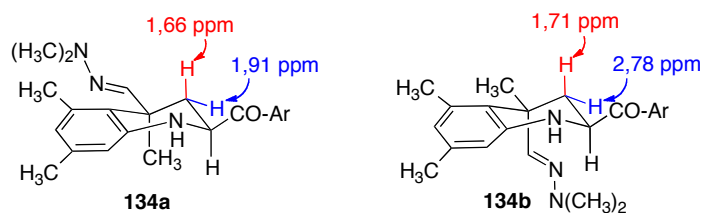
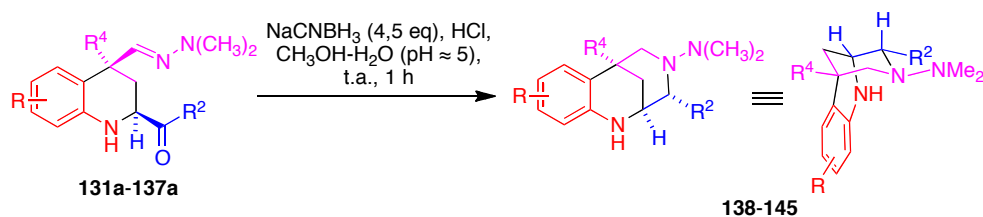


Figura 6.1

6.3. DESARROLLO DE UN PROCESO DOMINÓ PARA LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2,6-METANOBENZO[e][1,4]DIAZOCINA

Puesto que es bien conocido que, en condiciones ligeramente ácidas, el cianoborohidruro sódico reduce enlaces C=N de forma quimioselectiva en presencia de enlaces C=O, y se sabe también que dicho reactivo es capaz de reducir hidrazonas,⁹⁵ estudiamos la reacción de dicho agente con las *cis*-tetrahydroquinolinas previamente preparadas, empleando como medio de reacción una disolución de ácido clorhídrico en metanol-agua. Como se resume en el esquema 6.4, esta reacción condujo al aislamiento en una sola operación de los derivados de 2,6-metanobenzo[e][1,4]diazocina deseados (compuestos **138-145**), que se obtuvieron con rendimientos excelentes y en forma de un único diastereoisómero (esquema 6.4). La configuración relativa del estereocentro generado durante la reacción sobre el grupo acilo se estableció de forma inequívoca por medio de un experimento de difracción de rayos X en un monocristal del compuesto **144** (figura 6.2).



Compuesto	R	R ²	R ⁴	Rto., %
138	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	90
139	6-CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	95
140	6-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	92
141	5,7-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	96
142	4,8-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	95
143	6-CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	90
144	6-CH ₃ O	2-furil	CH ₃	89
145	6-CH ₃ O	2-tienil	CH ₃	91

Esquema 6.4

95 Ver, por ejemplo: Langlois, Y.; Petit, A.; Rémy, P.; Scherrmann, M.-C.; Kouklovsky, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5576–5579.

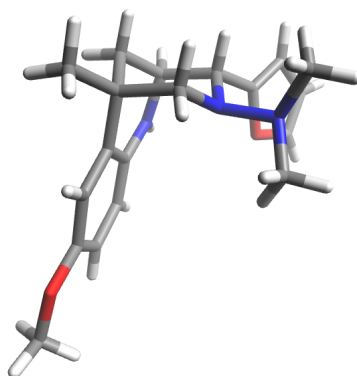
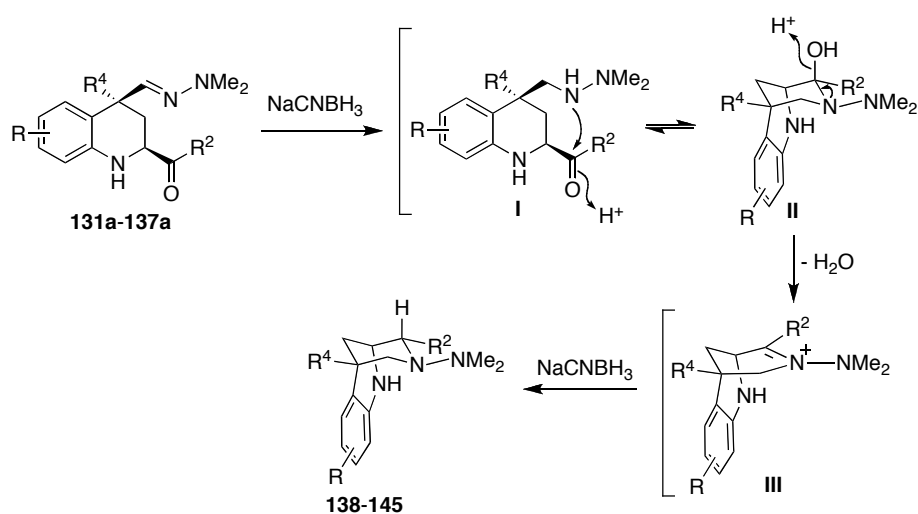


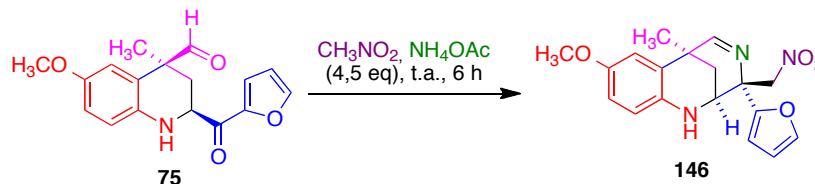
Figura 6.2

El aislamiento de los compuestos **138-145** puede explicarse a través del mecanismo dominó que se resume en el esquema 6.5, en el cual la reducción inicial de la hidrazona de partida conduce a la correspondiente hidracina **I**. Este intermedio experimenta a continuación un proceso de aminación reductora por ataque intramolecular de su NH al carbonilo del grupo acilo, para dar **II**, seguida de eliminación de una molécula de agua que conduce al catión iminio **III**. Finalmente, el ataque de un anión hidruro desde la cara superior de la molécula, menos impedida, proporciona el producto final.



Esquema 6.5

Otro material de partida adecuado para el acceso a derivados del sistema de 2,6-metanobenzo[e][1,4]diazocina son los compuestos 1,5-dicarbonílicos procedentes de la hidrólisis de las hidrazonas derivadas de 2-aciltetrahydroquinolinas. Así, hemos descubierto que la reacción de Henry entre el nitrometano y el compuesto **75**, planificada inicialmente como parte del estudio descrito en el capítulo 5, conduce también a la incorporación de un puente nitrogenado, resultando el compuesto **146**. Es interesante destacar que, en comparación con los compuestos **138-145** previamente mencionados, en **146** existe un segundo estereocentro cuaternario, generado en el carbonilo del grupo acilo del material de partida. Además, esta reacción es un proceso multicomponente ya que incorpora fragmentos significativos del material de partida **75**, del nitrometano y del acetato amónico.



Esquema 6.6

El aislamiento de un producto procedente de la reacción de Henry esperada se descartó por la ausencia de señales vinílicas en los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN. Los principales datos que condujeron a proponer la estructura **146** fueron la presencia de carbonos cuaternarios a 35,9 y 67,8 ppm, y señales asignables a un grupo imino en el espectro de ^{13}C -RMN (171,0 ppm) y de ^1H -RMN, donde esta señal se observa a 7,84 ppm como un doblete de constante de acoplamiento 1,4 Hz, probablemente a causa de un acoplamiento en W con uno de los protones del puente. La determinación de la configuración relativa del nuevo estereocentro de **146** se basó en la observación de NOEs entre el metileno vecino al grupo nitro y uno de los protones del puente, que demuestra una disposición axial del grupo nitrometilo (figura 6.3).

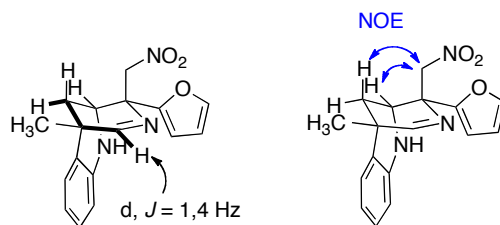


Figura 6.3

El mecanismo que proponemos para explicar la formación de **146** se resume en el esquema 6.7. La reacción entre **75** y el nitrometano debe iniciarse por el carbonilo más reactivo que, según cálculos *ab initio* HF 6-31G*, es el del carbonilo del grupo acilo (figura 6.4).

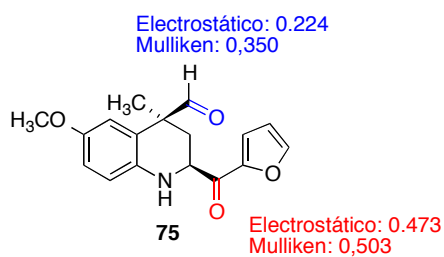


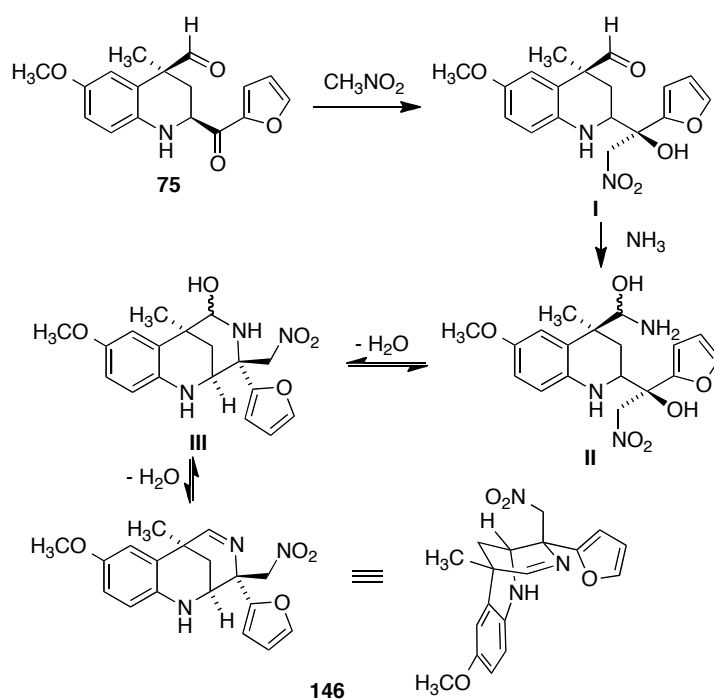
Figura 6.4

Este resultado puede interpretarse como una consecuencia del efecto inductivo del oxígeno del furano, que hace que los sustituyentes furilo se consideren aceptores electrónicos en comparación con el fenilo en función de su reactividad,⁹⁶ y de hecho presentan un valor positivo del parámetro σ de Hammett, lo que es característico de grupos aceptores.⁹⁷ Como consecuencia, según se indica en el esquema 6.7, la reacción entre el compuesto de partida **75** y el nitrometano debe conducir al intermedio **I**, para el que cabe esperar una configuración relativa de acuerdo con la regla de Felkin-Anh (ver el apartado 6.4). El grupo aldehído de **I** permite su reacción posterior con una molécula de amoníaco, originando el

96 (a) Ackermann, M.; Pascariu, A.; Höcher, T.; Siehl, H. U.; Berger, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8434. (b) Wong, W.-Y., en Cato, M. A. (ed.), *Frontiers in Organometallic Chemistry*, capítulo 2. Nova Science Publishers, 2006.

97 Hansch, C.; Leo, A.; Hoekman, D. *Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic and Steric Constants*, p. 256. ACS, Washington, 1995.

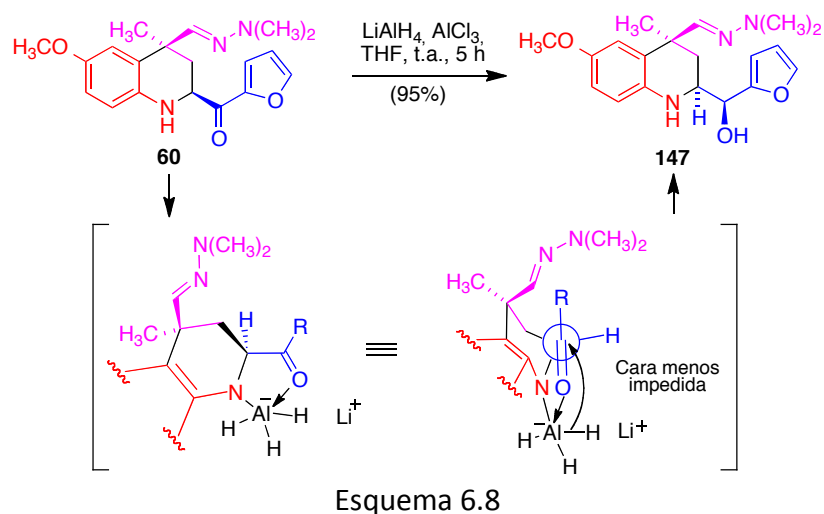
intermedio **II**. Un ataque nucleófilo intramolecular sobre el carbono que originalmente correspondía al carbonilo del grupo acilo con desplazamiento de una molécula de agua daría lugar a **III**, y una reacción final de deshidratación proporciona el producto observado **146**.



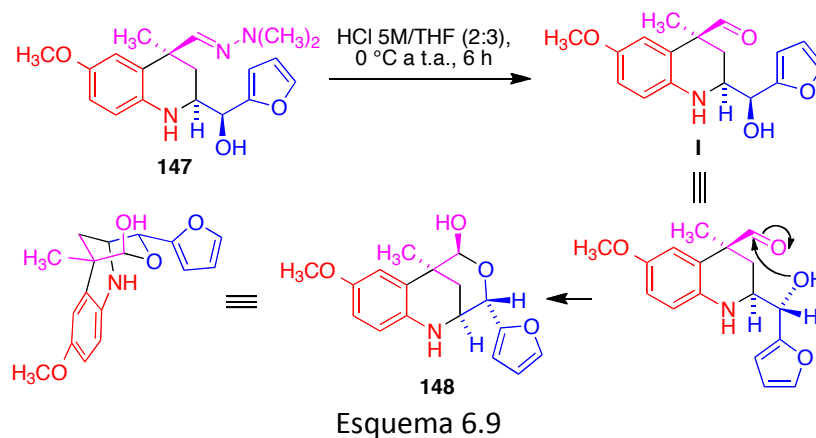
146
Esquema 6.7

6.4. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2,6-METANOBENZO[e]4,1-OXAZOCINA

Para completar nuestro estudio acerca de la preparación de sistemas con puente a partir de los productos de la reacción de Povarov viníloga, investigamos la preparación de sistemas oxigenados. Como material de partida necesitábamos un compuesto hidroxicarbonílico, para cuya preparación decidimos estudiar la reducción de una de nuestras 2-acilhidrazonas. Tras investigar varias condiciones, encontramos que el tratamiento de **60** con hidruro de litio y aluminio en presencia de tricloruro de aluminio proporcionaba de forma quimioselectiva el compuesto **147**. La configuración del nuevo estereocentro puede deducirse de la aplicación del modelo de Felkin-Anh para el caso en el que existe un heteroátomo capaz de coordinarse al nucleófilo en el carbono vecino al carbonilo, en nuestro caso el grupo NH de la tetrahidroquinolina (esquema 6.8).



Cuando la hidroxihidrazona **147** se hidrolizó en condiciones ácidas, se obtuvo como único producto el hemiacetal cíclico esperado **148**, como un único diastereoisómero (esquema 6.9).



La configuración relativa de los estereocentros de **148** se confirmó mediante experimentos NOESY y NOE de irradiación selectiva, que se resume en la figura 6.5. La disposición axial del protón vecino al anillo de furano se confirma por un efecto NOE con los protones del puente carbonado. La disposición ecuatorial del protón anomérico es la esperada en función del efecto anomérico y es compatible con la inexistencia de un efecto NOE entre dicho protón y el vecino al anillo de furano.

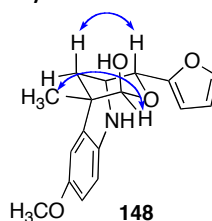
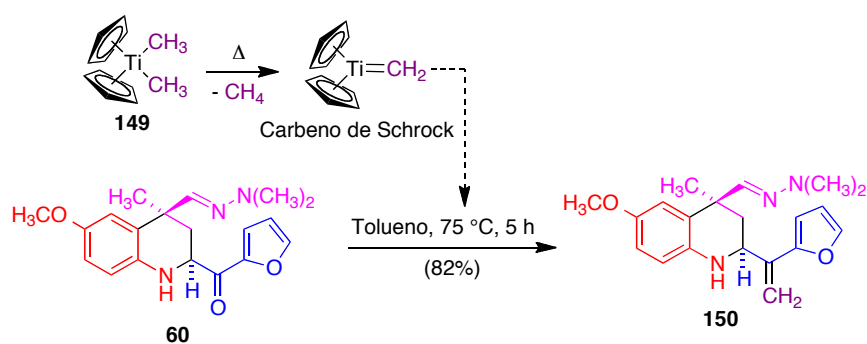


Figura 6.5

Para extender el estudio anterior, planteamos la posibilidad de lograr en una sola etapa la generación del hidroxilo, la hidrólisis de la hidrazona y la formación de la estructura de hemiacetal cíclico. Para ello, era necesario disponer de un material de partida que sirviera de precursor de un alcohol en condiciones ácidas. Con esta finalidad, se decidió la preparación del alqueno **150**, e inicialmente se ensayaron diversas condiciones relacionadas con la reacción de Wittig, aunque fracasaron. En cambio,

pudo llevarse a cabo con éxito una metilación de Petasis⁹⁸ por tratamiento del compuesto **60** con el titanoceno **149**,⁹⁹ que actúa como precursor del intermedio conocido como carbeno de Schrock (esquema 6.10). Todos los intentos de llevar a cabo la transformación de **150** en un sistema tricíclico en una sola etapa por tratamiento con diversos medios ácidos condujeron únicamente a su descomposición.



Esquema 6.10

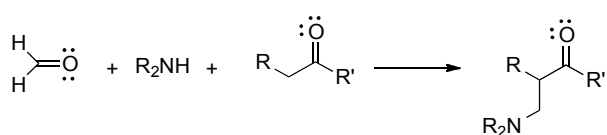
98 Monografía sobre métodos de olefinación de derivados carbonílicos: Takeda, T. *Modern Carbonyl Olefination: Methods and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, 2004.

99 Revisión de reacciones de olefinación basadas en la química de titanocenos: Hartley, R. C.; McKiernan, G. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2763.

7. Desarrollo de la reacción nitro-Mannich intramolecular como método de síntesis de tetrahydroquinolinas

7.1. INTRODUCCIÓN

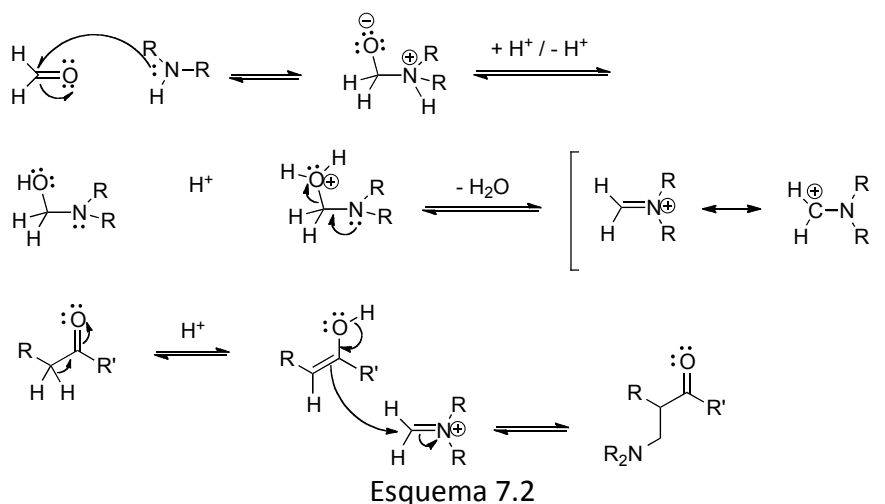
La reacción de Mannich¹⁰⁰ se puede describir como un proceso multicomponente que da lugar a la formación de un enlace carbono-carbono y en la que participan un aldehído, una amina primaria o secundaria y un compuesto carbonílico enolizable (esquema 7.1), y constituye una de las reacciones más importantes para la formación de enlaces carbono-carbono.



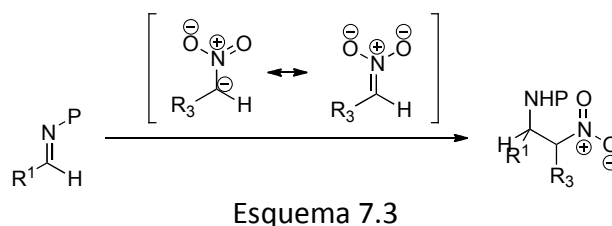
Esquema 7.1

Su mecanismo (esquema 7.2) consta de tres etapas: primero, tiene lugar la formación de un catión iminio a partir del aldehído y la amina. A continuación, el segundo compuesto carbonílico se tautomeriza a su forma de enol y por último, ocurre la reacción entre el enol y el catión iminio para dar lugar al aminometil derivado de la cetona de partida.

100 Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.



La reacción nitro-Mannich (o aza-Henry) se describió por primera vez hace casi 120 años¹⁰¹ y puede considerarse como una variante de la reacción de Mannich tradicional en la que, en lugar de intervenir un enol, el nucleófilo que se adiciona al catión iminio para crear un nuevo enlace carbono-carbono es un anión nitronato, formado a partir de la desprotonación de un nitroalcano (esquema 7.3).

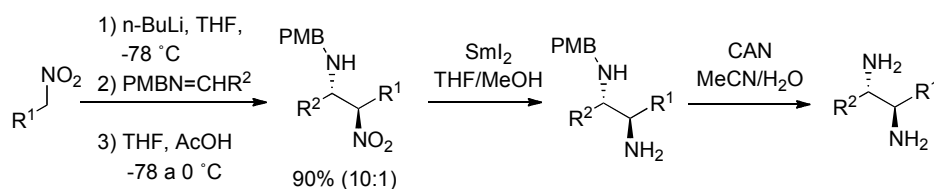


Aunque la reacción de nitro-Mannich es muy antigua, se empieza a considerar como un método de amplia versatilidad para la obtención de productos de interés, como las β -nitroaminas, a partir del momento en que se desarrollan sus versiones diastereoselectivas.¹⁰²

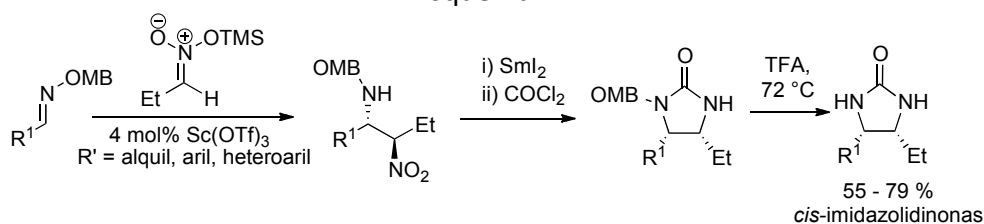
101 Henry, L. *Bull. Acad. R. Belg.* **1896**, 32, 33.

102 Algunos ejemplos seleccionados: (a) Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9932. (b) Anderson, J. C.; Howell, G. P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 549. (c) Bernardi, L.; Fini, F.; Herrera, R. P.; Ricci, A.; Sgarzani, V. *Tetrahedron* **2006**, 62, 375. (d) Singh, A.; Yoder, R. A.; Shen, B.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3466. (e) Gómez-Bengoia, E.; Linden, A.; López, R.; Múgica-

Esta parte de la presente memoria se desarrolló durante una estancia en el University College de Londres, donde trabaja un grupo pionero en el desarrollo de la aplicación de la reacción nitro-Mannich a la síntesis de 1,2-diaminas.^{102a} La adición de aniones nitronato a *p*-metoxibenciliminas permite obtener las β -nitroaminas correspondientes con rendimientos del 90% y de forma casi totalmente diastereoselectiva a favor del isómero *anti* (*anti/sin* 10:1). La reactividad es mayor cuando sobre el nitrógeno hay grupos protectores no polares como OMB (*o*-metoxibencilo), PMB (*p*-metoxibencilo) y PMF (*p*-metoxifenilo), evitando su coordinación con el ácido de Lewis. Como se indica en el esquema 7.4, la reducción del grupo nitro en presencia de ioduro de samario seguida de la eliminación del grupo protector con nitrato cérico amónico conduce a 1,2-diaminas. El empleo de fosgeno permite la preparación diastereoselectiva de *cis*-imidazolidinonas^{102b} (esquema 7.5).



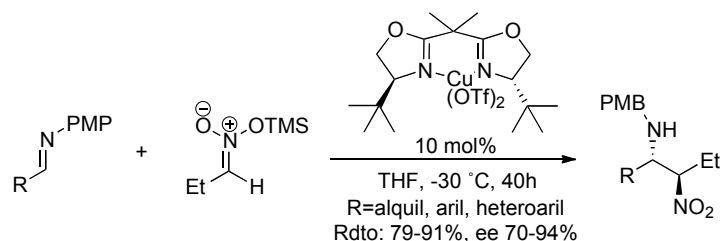
Esquema 7.4



Esquema 7.5

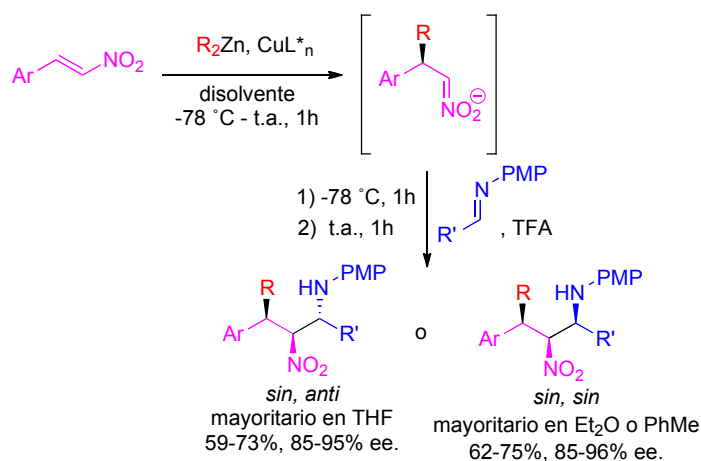
También se ha desarrollado la reacción nitro-Mannich enantioselectiva entre alquil, aril y heteroaril *p*-metoxibencilideniminas y el anión

trimetilsililnitropropanato, catalizada por una especie quiral de cobre¹⁰³ (esquema 7.6).



Esquema 7.6

Recientemente, el grupo del profesor Anderson ha descrito un proceso dominó que implica una adición conjugada seguida de nitro-Mannich a partir de derivados de alquilzinc, nitroalquenos aromáticos e iminas.¹⁰⁴ Ello permite la formación de dos nuevos enlaces carbono-carbono y tres estereocentros contiguos en una sola operación (esquema 7.7). La estereoquímica de la adición 1,4 del reactivo de alquilzinc al nitroalqueno



Esquema 7.7

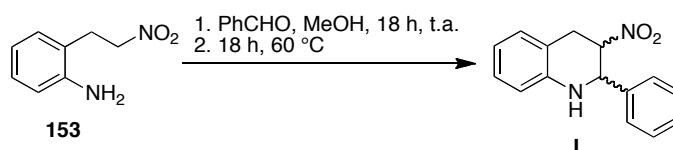
103 Anderson, J. C.; Howell, G. P. Lawrence, R.M.; Wilson, C. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5665.

104 Anderson, J. C.; Stepney, G.J.; Mills, M.R.; Horsfall, L. R.; Blake, A. J. Lewis, W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1961.

aromático se controló mediante un catalizador quiral de Cu(II). En función de la polaridad del disolvente, se observa la formación preferente de uno u otro diastereoisómero.

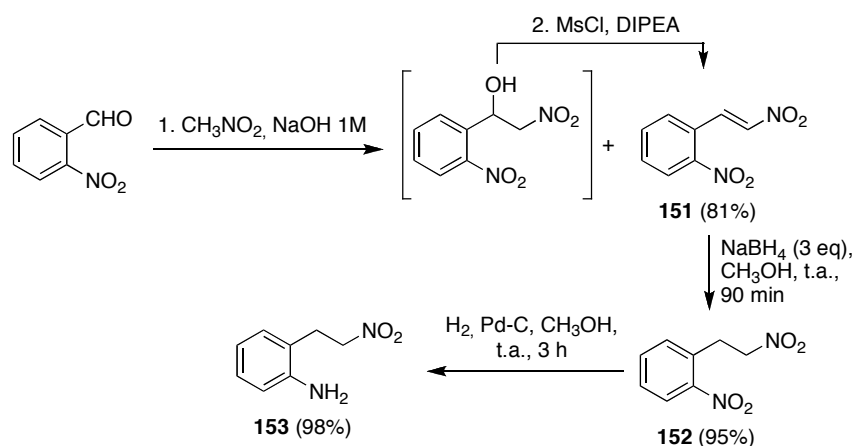
7.2. OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN NITRO-MANNICH INTRAMOLECULAR

Hasta la fecha no se ha descrito una reacción nitro-Mannich intramolecular de valor general. Estudios preliminares en el grupo del profesor Anderson han demostrado que cuando se trata la nitroamina **153** con benzaldehído en presencia de disolventes polares a reflujo se obtiene el producto cíclico **I** como mezcla 1:1 de los dos diastereoisómeros posibles (esquema 7.8). Por lo tanto, el objetivo de nuestro trabajo era encontrar las condiciones óptimas para conseguir controlar la diastereoselectividad, así como ampliar el ámbito de aplicación de la reacción.



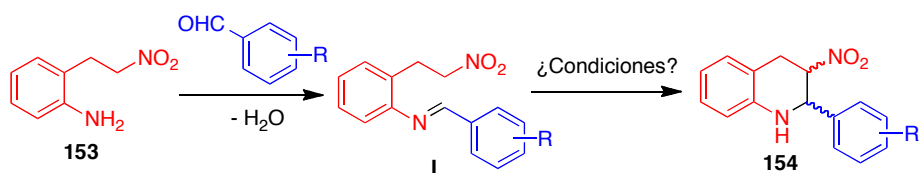
Esquema 7.8

La nitroamina **153** se obtuvo a partir del 2-nitrobenzaldehído comercial en una secuencia de tres pasos (esquema 7.9). La reacción de Henry del grupo aldehído con nitrometano en medio básico, proporcionó una mezcla 1:1 del nitro alqueno **151** y del nitroalcohol intermedio. El tratamiento de esta mezcla con cloruro de mesilo transformó el grupo OH en un buen grupo saliente y en presencia de una base fuerte como diisopropiletilamina (DIPEA), tuvo lugar la reacción de eliminación dejando como único producto **151**. La reducción selectiva del doble enlace conjugado con el grupo nitro se llevó a cabo en condiciones muy suaves utilizando NaBH₄ (3 eq) en metanol, para dar el nitro alcano **152**. Por último la reducción quimioselectiva del grupo nitro aromático por hidrogenación condujo al derivado **153**. En esta reducción, es muy importante controlar el tiempo de reacción para evitar que afecte al grupo nitro alifático.



Esquema 7.9

La síntesis de iminas se hizo por condensación de **153** con un aldehído en presencia de tamiz molecular. A continuación, investigamos diversas condiciones de reacción para tratar de obtener derivados de tetrahydroquinolina con el máximo rendimiento y diastereoselectividad a partir las iminas **I** sin aislar, utilizando como reacción modelo la que partía de **153** y benzaldehído (esquema 7.10). A temperatura ambiente, y tras prolongados tiempos de reacción, se observó únicamente la formación de **I**. Fue necesario calentar a reflujo para obtener la tetrahydroquinolina deseada (compuesto **154**), pero como mezcla de diastereoisómeros en relación (1:1), como se había observado en el estudio preliminar previamente mencionado.



Esquema 7.10

A continuación se estudiaron los efectos de adicionar un ácido de Lewis, el cual al coordinarse con el nitrógeno de la imina le retira densidad electrónica haciendo que el carbono conjugado sea más electrófilo y susceptible al ataque del nitroalcano (Figura 7.1). Como ácidos de Lewis se ensayaron AlCl_3 , CAN , TiCl_4 y $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, pero en ningún caso se consiguió

observar el producto ciclado lo cual achacamos a competencia por el ácido de Lewis entre el N de la imina y el grupo nitro.

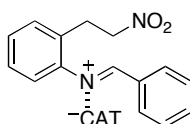
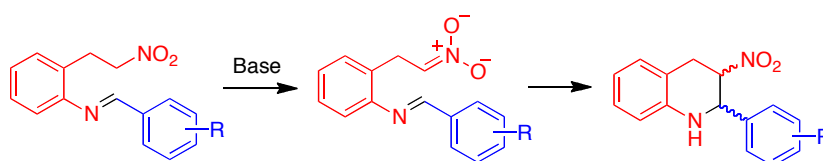


Figura 7.1

Por tanto, se investigó una estrategia más agresiva consistente en formar el anión nitronato directamente usando una base para desprotonar la posición básica vecina al grupo nitro formando un anión nitronato, que debe atacar al carbono electrófilo de la imina (esquema 7.11).



Esquema 7.11

De las bases probadas, la DIPEA resultó demasiado agresiva y condujo únicamente a la degradación de los materiales de partida. Con Et_3N se obtiene el producto ciclado como mezcla de diastereoisómeros *trans:cis* (60:40), pero se obtuvo una mezcla compleja de productos. Sin embargo, al utilizar una disolución acuosa al 30% de NH_4OH la reacción fue mucho más limpia. Tras optimizar las condiciones de reacción, encontramos que el uso de 3 eq de NH_4OH con tiempos de reacción de 20 horas conducía a la obtención de la tetrahidroquinolina deseada **154** con una relación de diastereoisómeros de (91:9), la más alta alcanzada. Si, bajo estas mismas condiciones, se interrumpe la reacción 3 horas después de la adición de base, se alcanza una conversión del 50% y se observa una relación de distereoisómeros *trans:cis* (48:52). Esta observación pone de manifiesto que en las condiciones optimizadas el control de la estereoquímica es debido a la formación del producto termodinámicamente más estable, que es el diastereoisómero *trans*.

7.3. ESTUDIOS ESTEREOQUÍMICOS

La justificación de la configuración relativa propuesta para el diastereoisómero mayoritario *trans* (**154a**) está basada en los valores de las constantes de acoplamiento experimentales, que se resumen en la figura 7.2, así como en experimentos NOESY.

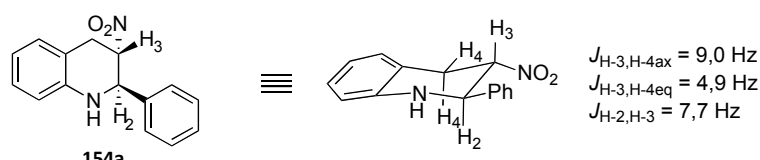


Figura 7.2

Aunque los valores de las constantes de acoplamiento axial-axial son inferiores a los típicos de 10 y 12 Hz, esto puede ser debido a la presencia de un grupo aceptor de electrones en la posición 3, ya que es conocido que estos grupos reducen de manera significativa el valor de las constantes de acoplamiento de los protones con los que comparten posición. Por otro lado el valor de la $J_{H-2,H-3}$ se ve afectada por la naturaleza de los sustituyentes en el anillo aromático de la posición 2. Así, se observa que cuando el anillo de benceno cuenta con un grupo donador el valor de $J_{H-2,H-3}$ es ligeramente más alto que en presencia de un grupo aceptor electrónico.

Para apoyar estas conclusiones, ha sido necesaria la comparación de nuestras constantes de acoplamiento con datos bibliográficos¹⁰⁵ de estructuras similares que también contaran con grupos aceptores electrónicos (figura 7.3).

105 Youn, S. W.; Song, J.-H.; Jung, D.-I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5658.

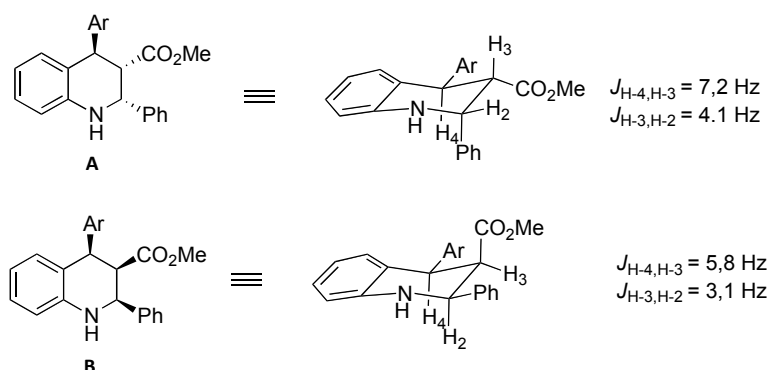


Figura 7.3

Con estos antecedentes, $J_{H-3,H-4ax} = 9,0 \text{ Hz}$ (compuesto **154a**) es más cercano al valor de $J_{H-3,H-4} = 7,2 \text{ Hz}$ (compuesto **A**) que al valor de $J_{H-3,H-4} = 5,8 \text{ Hz}$ (compuesto **B**), por lo cual asumimos que el grupo NO₂ de la posición 3 está en ecuatorial. En el caso de $J_{H-3,H-2} = 7,7 \text{ Hz}$ (compuesto **154a**) queda bastante alejado del valor $J_{H-3,H-2} = 4,1 \text{ Hz}$ (compuesto **A**) y del valor de $J_{H-3,H-2} = 3,1 \text{ Hz}$ (compuesto **B**) donde el H-2 y el H-3 están en axial-ecuatorial, así que esto apoya que en la estructura del compuesto **154a** el H-2 e H-3 estén en axial-axial.

Todas estas aproximaciones basadas en las constantes de acoplamiento fueron apoyadas mediante experimentos de correlación H-H en el espacio (NOESY) del compuesto **154a** (figura 7.4), que muestran:

- NOE entre H-3 y H-4_{eq}, que sólo es posible si H-3 es axial.
- NOE entre H-2 y H-4_{ax} y N-H, que sólo es compatible con que H-2 esté en axial.
- NOE entre los hidrógenos del benceno con el H-2 y con el H-3, que sólo es posible si el benceno de la posición 2 se encuentra en ecuatorial.

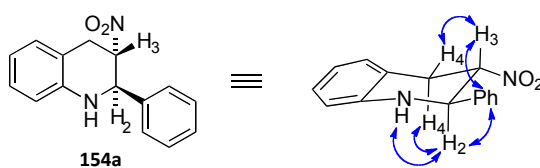


Figura 7.4

El diastereoisómero minoritario (compuesto **154b**), con configuración *cis*, también se aisló y se llevaron a cabo estudios similares (figura 7.5). Observamos que ahora el valor de $J_{H-3,H-4ax} = 8,4$ Hz (compuesto **154b**) es mucho más próximo al valor de $J_{H-3,H-4} = 7,7$ Hz (compuesto **A**) que al de $J_{H-3,H-4} = 5,8$ Hz (compuesto **B**), lo que indica que en este caso el grupo aceptor electrónico (NO_2) de la posición 3 queda en ecuatorial. Y en el caso de $J_{H-3,H-2} = 2,9$ Hz (compuesto **154b**) el valor es casi idéntico a $J_{H-3,H-2} = 3,1$ Hz (compuesto **B**) donde los H-2 e H-3 están en axial-ecuatorial, por eso parece obvio que en el compuesto **154b** los H-2 y H-3 se encuentran en la misma disposición.

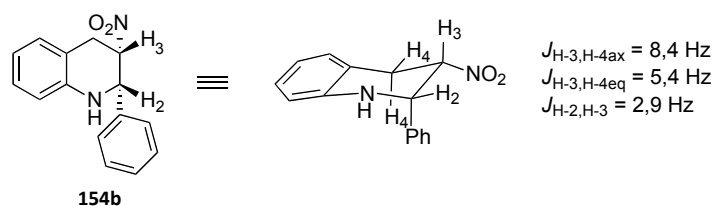


Figura 7.5

Estos datos quedaron apoyados por los experimentos de correlación H-H a través del espacio (NOESY) para el diastereoisómero **154b** (figura 7.6).

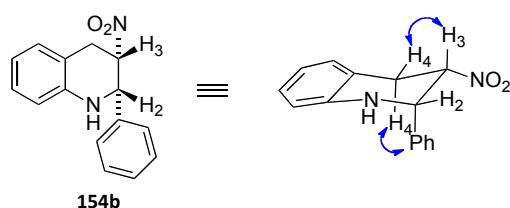
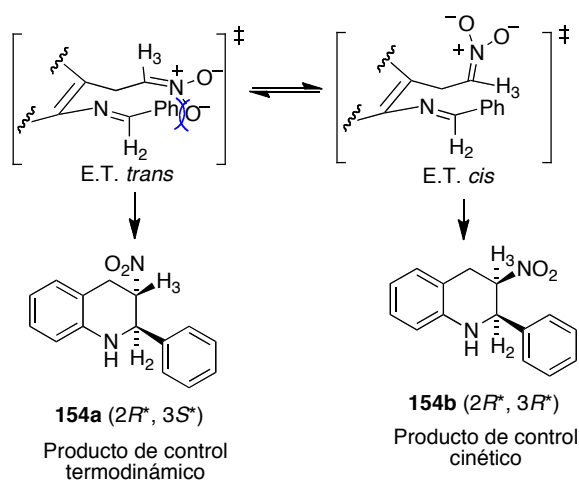


Figura 7.6

- El NOE entre H-3 e H-4_{eq} implica que H-3 se encuentra en axial y por lo tanto el grupo nitro queda en ecuatorial.
- El NOE entre los hidrógenos del anillo de benceno con H-4 es posible sólo si el sustituyente de la posición 2 está en axial.

Si tomamos como referencia un estado de transición con forma de silla para la formación del anillo de tetrahydroquinolina, observamos que el

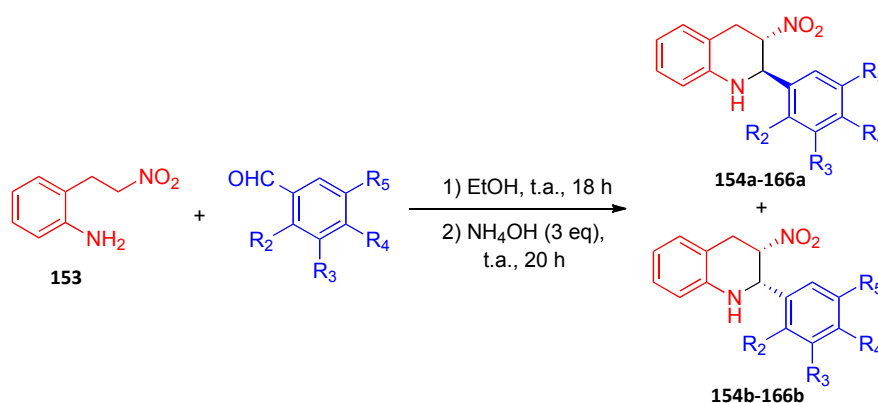
diastereoisómero *trans* está desfavorecido porque en el momento de la aproximación del anión nitronato al carbono electropositivo de la imina quedan muy próximos en el espacio, haciendo que sea mucho más lenta. En cambio, en el estado de transición del diastereoisómero *cis* no se observa ningún impedimento estérico y por tanto se requiere menor energía para alcanzarlo. Por otra parte, el producto *trans*, con los dos sustituyentes en ecuatorial, es termodinámicamente más estable y al alargar los tiempos de reacción se observa como mayoritario (esquema 7.12).



Esquema 7.12

7.4. ALCANCE DE LA REACCIÓN

Una vez optimizadas las condiciones de reacción nitro-Mannich intramolecular en cuanto a rendimiento y diastereoselectividad, llevamos a cabo un estudio de su alcance sintético, verificando que la reacción tolere aldehídos aromáticos diversamente sustituidos (*orto*, *meta* o *para*) con sustituyentes de distinta naturaleza (tanto aceptores como donadores electrónicos). Tan solo cuando se utilizan grupos fuertemente aceptores como el Br o NO₂ en posición *para* (R₄) se observa un descenso del rendimiento, que no obstante sigue estando en torno al 70%.



Compuesto	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	<i>trans:cis</i> ¹	Rto., %
154	H	H	H	H	91:9	82
155	H	H	CF ₃	H	89:11	94
156	H	H	Br	H	88:12	70
157	H	H	NO ₂	H	86:14	72
158	H	H	CH ₃	H	87:13	80
159	H	H	OCH ₃	H	89:11	86
160	H	Cl	H	H	90:10	84
161	H	OCH ₃	H	H	92:8	83
162	H	Cl	H	Cl	88:12	89
163	CH ₃	H	H	H	99:1	92
164	CF ₃	H	H	H	95:5	93
165	Cl	H	H	H	100:0	92
166	Br	H	H	H	100:0	90

¹Relación de diastereoisómeros a partir del espectro de ¹H-RMN del crudo

Esquema 7.13

Desde el punto de vista estructural, hay un resultado destacable y es que en el caso de los compuestos con grupos voluminosos en *orto*, es decir, **165** ($R_2 = \text{Cl}$) y **166** ($R_2 = \text{Br}$) tan solo se observa como producto el diastereoisomero *trans*, pero el conformero obtenido es el diaxial, a diferencia de lo esperado y observado en otros casos. Así, un estudio de constantes de acoplamiento de $J_{\text{H-3,H-4ax}}$ y $J_{\text{H-3,H-4eq}}$ del compuesto **165a** indica unos valores similares a los del compuesto de referencia **B** (figura 7.2), y próximos a valores teóricos de acoplamientos axial-ecuatorial (desde 3 hasta 5 Hz), por lo que parece innegable que en el compuesto **165a** el H-3 se dispone en ecuatorial. La disposición del grupo arilo de la posición 2 es más difícil de concretar a partir de los valores de las constantes de acoplamiento, porque tanto para axial-ecuatorial como ecuatorial-ecuatorial son muy pequeños y del mismo orden de magnitud. Los efectos NOE, determinados a través de un experimento NOESY (figura 7.7), dan la siguiente información:

- Existe un NOE de H-3 con H-4_{ax} e H-4_{eq}, prueba de que ahora en la posición 3 el hidrógeno es ecuatorial y el grupo nitro axial.
- Se observa un NOE entre H-2 e H-3, que sólo posible si H-2 es ecuatorial.
- Existe un NOE entre el H-*orto* del fenilo y el H-4_{ax}, que puede explicarse si el sustituyente fenilo se encuentra en disposición axial.

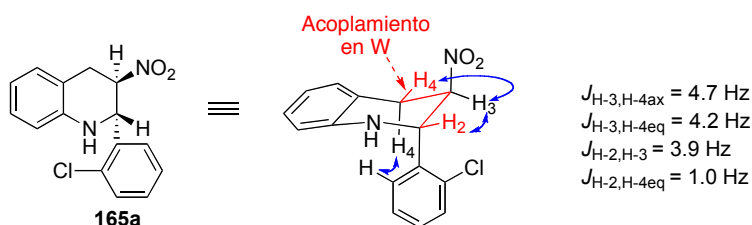


Figura 7.8

Cabe destacar que en la señal de H-2 aparece como td ($J = 3.9$ y 1.0 Hz). Este acoplamiento de 1.0 Hz puede ser atribuido a un acoplamiento en W entre H-2 e H-4eq, que confirma nuevamente que en la posición 2 el hidrógeno está en ecuatorial ya que esta es la única disposición en la que

es posible una disposición en forma de W entre esos dos hidrógenos. Este acoplamiento es apoyado por un experimento de correlación protón-protón COSY, donde se observa que H-2 se correlaciona con N-H, H-3 y H-4_{eq} (figura 7.9).

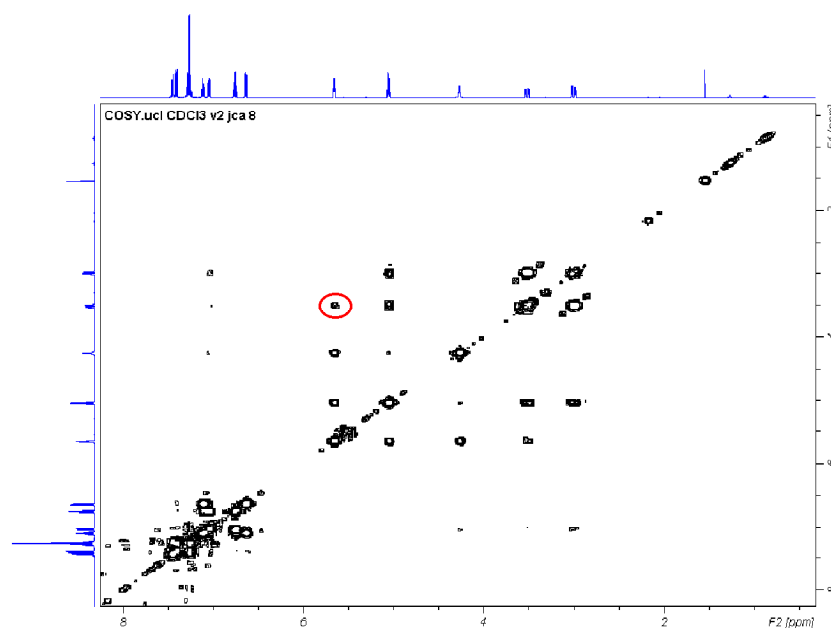
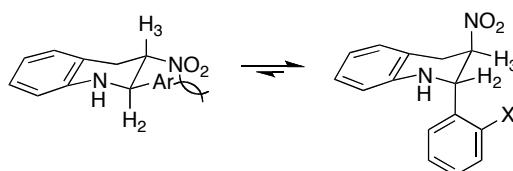


Figura 7.9

Aunque es poco común, la disposición diaxial puede explicarse teniendo en cuenta que el gran volumen de los sustituyentes aromáticos *orto*-sustituidos desestabiliza la estructura diecuatorial (esquema 7.14).

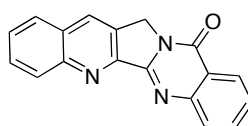


Esquema 7.14

**8. Reacciones de Friedländer y Friedländer-Borsche
catalizadas por nitrato cérico amónico. Aplicación a la
síntesis de luotoninas**

8.1. INTRODUCCIÓN

Las luotoninas son alcaloides antitumorales aislados en 1997 de *Peganum nigellastrum*, una planta utilizada en la medicina tradicional china.^{106,107} La luotonina A es un interesante cabeza de serie en el diseño de antitumorales por tratarse de un inhibidor de topoisomerasa I.



Luotonina A

Las topoisomerasas son enzimas que regulan la geometría tridimensional del ADN, permitiendo la relajación de fragmentos de ADN superenrollado, que es una forma de empaquetamiento compacto que hace que ocupe un espacio suficientemente pequeño para poder ser alojado en el núcleo celular. Este proceso es esencial para que tengan lugar los fenómenos de transcripción y replicación. Existen dos tipos principales de topoisomerasas, conocidos como I y II, que actúan, respectivamente, mediante la ruptura

106 (a) Aislamiento: Ma, Z.-Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y.-J. *Heterocycles* **1997**, *46*, 541.

(b) Primera síntesis total: Wang, H.; Ganesan, A.: *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9097.

107 Revisiones sobre las luotoninas: (a) Ma, Z.; Hano, Y.; Nomura, T. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2203. (b) Liang, J. L.; Cha, H. C.; Jahng, Y. *Molecules* **2011**, *16*, 4861.

transitoria de una o de las dos hebras del ADN. Las topoisomerasas de tipo II son muy conocidas, por ser la diana de las quinolonas antibacterianas y de algunos antitumorales de uso clínico,¹⁰⁸ como las antraciclinas.¹⁰⁹ Sin embargo, desde el punto de vista de la búsqueda de nuevos antitumorales, es mucho más interesante la topoisomerasa I.¹¹⁰ Su mecanismo de acción se basa en la formación de un enlace covalente entre un residuo de tirosina de su sitio activo y el ADN. Estos enlaces son reversibles, y por este motivo la estructura que se forma se conoce como complejo hidrolizable (*cleavable complex*). La otra hebra de la molécula de ADN pasa a través del espacio creado por esta rotura y finalmente se regenera la doble hélice. El ciclo catalítico de la topoisomerasa I (figura 8.1) implica dos etapas de transesterificación. La primera ocurre en la etapa de rotura y supone el ataque nucleófilo del grupo hidroxilo de la tirosina a un grupo fosfato perteneciente a un grupo fosfodiéster del esqueleto del ADN. La segunda transesterificación tiene lugar en la etapa de regeneración de la doble hélice y consiste en la reacción entre un grupo hidroxilo de la desoxiribosa

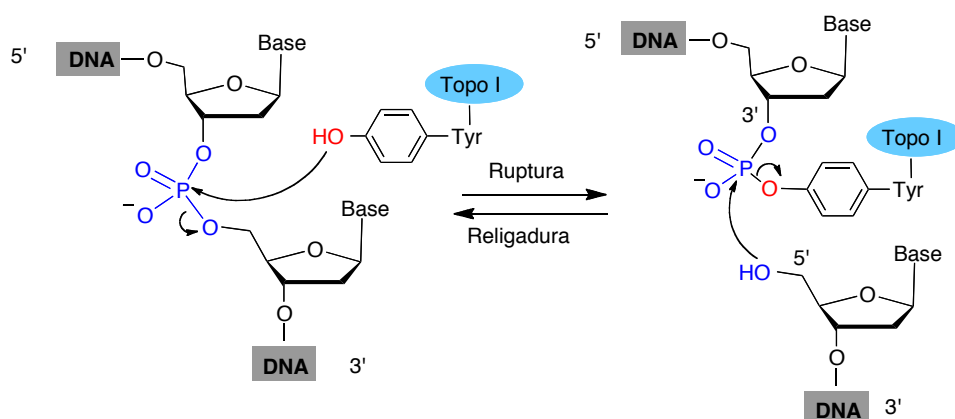


Figura 8.1

108 Capranico, G.; Zagotto, G.; Palumbo, M. *Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents*, **2004**, 4, 335.

109 Denny, W. A. *Exp. Opin. Emerg. Drugs* **2004**, 9, 105.

110 Revisiones: (a) Bailly, C. *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 39. (b) Meng, L. H.; Liao, Z.-Y.; Pommier, Y. *Curr. Topics Med. Chem.* **2003**, 3, 305. (c) Denny, W. A.; Baguley, B. C. *Curr. Topics Med. Chem.* **2003**, 3, 339. (d) Pommier, Y. *Nature Rev. Cancer* **2006**, 6, 789.

y el fosfato de tirosina formado en la primera etapa.¹¹¹ Este proceso relaja la tensión debida al superenrollamiento del ADN porque permite reducir en una unidad el número de vueltas que presenta un fragmento de ADN (figura 8.2).

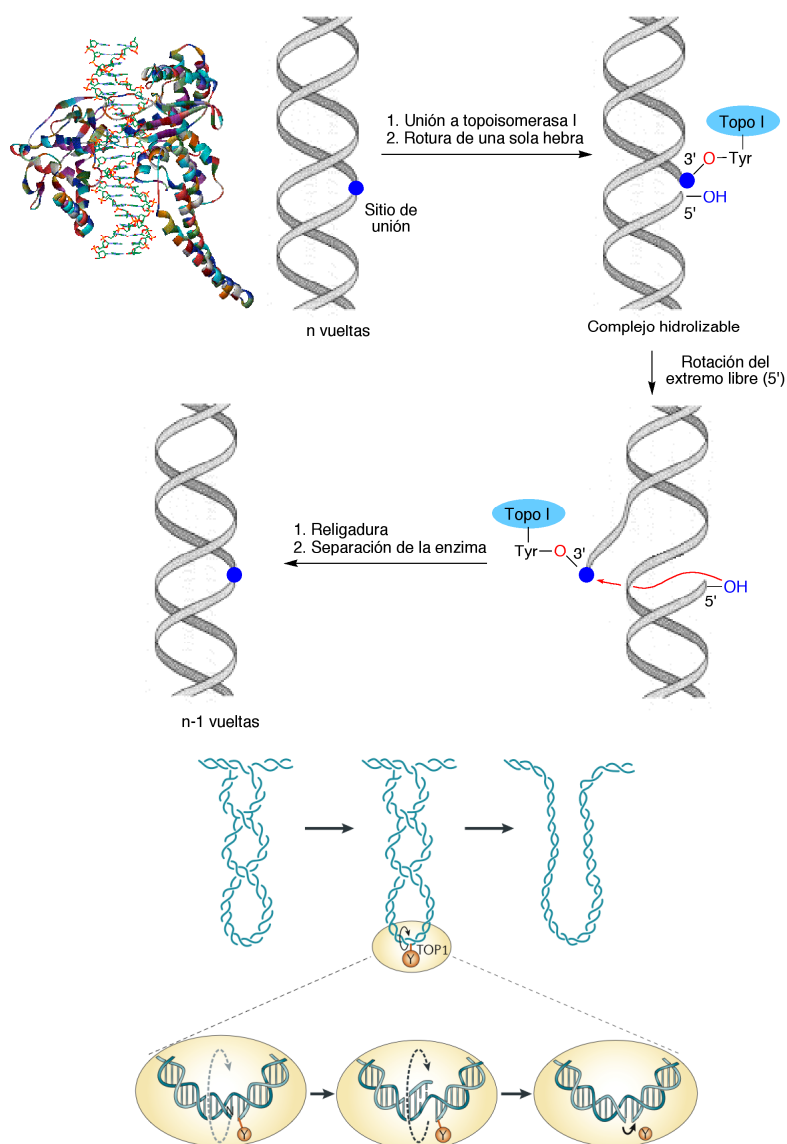


Figura 8.2

111 Avendaño, C.; Menéndez, J. C. Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs, capítulo 7. Elsevier, 2008.

Los inhibidores de topoisomerasa I constituyen un nuevo grupo de antitumorales que se desarrolló inicialmente a partir del estudio de la camptotecina, aislada a partir del árbol *Camptotheca acuminata*. El fármaco de este grupo más estudiado en clínica es el irinotecan (CPT11), utilizado en tumores de colon y recto, solo o en combinación con 5-fluorouracilo.¹¹² Existen otros análogos de interés, como lurtotecan y topotecan, muchos de los cuales se han introducido en clínica (figura 8.3). Pese a ello, se han planteado dudas acerca de la seguridad de muchos de estos compuestos, y se puede considerar urgente la búsqueda de nuevos inhibidores de la topoisomerasa I. En este sentido, resultan de sumo interés las luotoninas, que pueden considerarse análogos simplificados de la camptotecina.

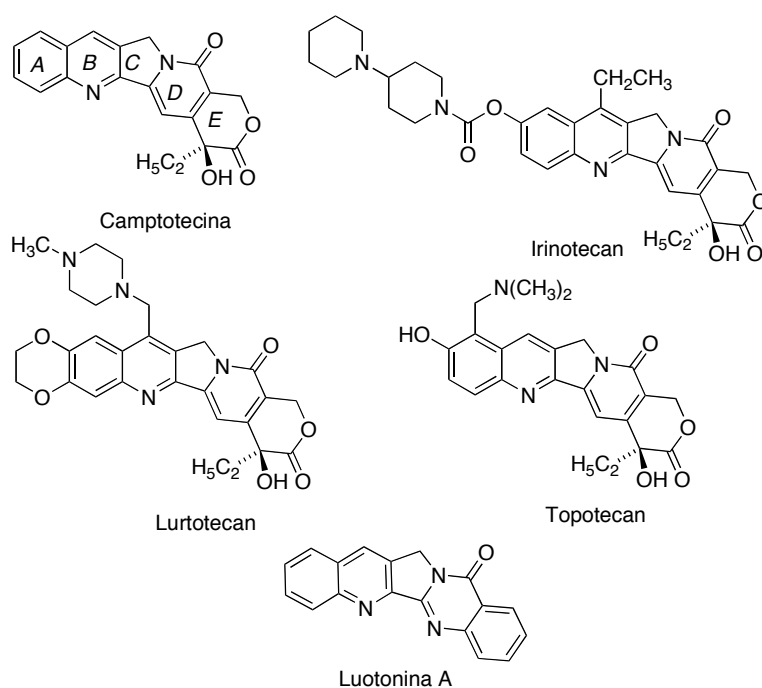
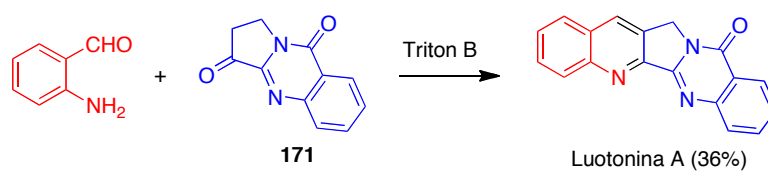


Figura 8.3

112 (a) Holen, K. D.; Saltz, L. B. *Lancet Oncology*, **2001**, 2, 290. (b) Xu, Y.; Villalona-Calero, M. A. *Ann. Onc.* **2002**, 13, 1841.

Una de las primeras síntesis totales de la luotonina A, descrita por Kelly,¹¹³ tiene como etapa clave la reacción de Friedländer entre el *o*-aminobenzaldehído y el compuesto **171** (esquema 8.1). La reacción se llevó a cabo en presencia de Triton B, y proporcionó un rendimiento de tan solo el 36%.

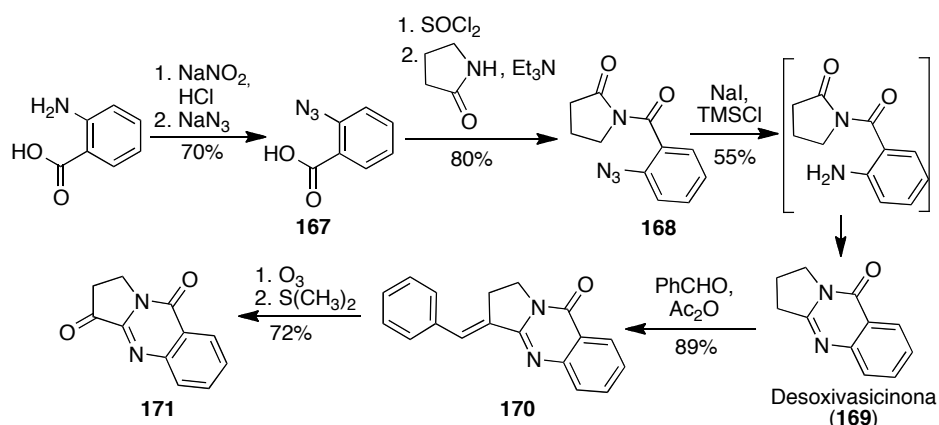


Esquema 8.1

113 Kelly, T. R.; Chamberland, S.; Silva, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2723.

8.2. SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE LUOTONINA

Ya se ha mencionado que uno de los objetivos de nuestro trabajo es la aplicación de las condiciones previamente desarrolladas en nuestro grupo para el uso de nitrato cérico amónico como catalizador de la reacción de Friedländer a la síntesis de análogos de luotonina. Para ello, se sintetizó en primer lugar el compuesto **171**, un derivado oxidado del alcaloide desoxivasicinona, por medio de una secuencia basada en un método bibliográfico ligeramente modificado (esquema 8.2). Así, el tratamiento del cloruro de *o*-azidobenzoílo **167** con γ -butirolactama proporcionó el compuesto **168**, que se cicló a la desoxivasicinona **169** en condiciones reductoras, en presencia de cloruro de trimetilsililo y yoduro sódico.^{114,115}



Esquema 8.2

La oxidación de **169** se llevó a cabo en dos pasos,¹¹⁶ que consistieron en una condensación aldólica con benzaldehído para dar el compuesto **170**, cuya ozonólisis proporcionó, finalmente, **171**.

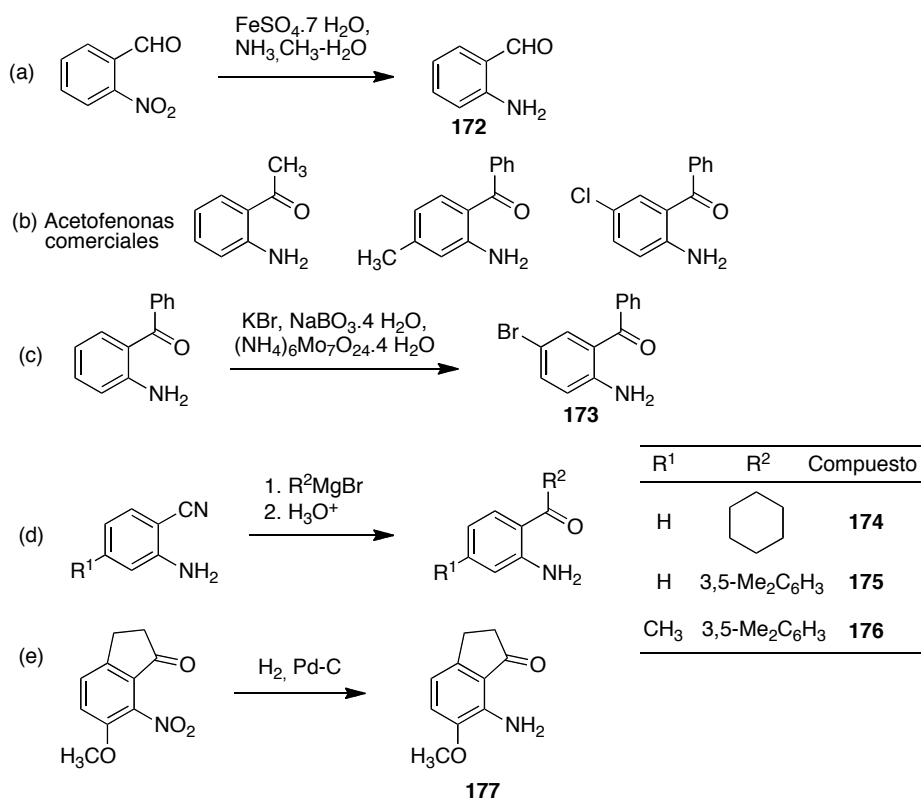
Como segundo componente de la reacción de Friedländer preparamos, en primer lugar, *o*-aminobenzaldehído **172** por tratamiento del *o*-nitrobenzaldehído con sulfato ferroso.¹¹⁷ Por otra parte (esquema 8.3), obtuvimos

114 Kamal, A.; Ramana, K. V.; Rap, M. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 997.

115 Kamal, A.; Rao, N. V.; Laxman, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6945.

116 Molina, P.; Tárraga, A.; González-Tejero, A. *Synthesis* **2000**, 1523.

117 Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4255.



Esquema 8.3

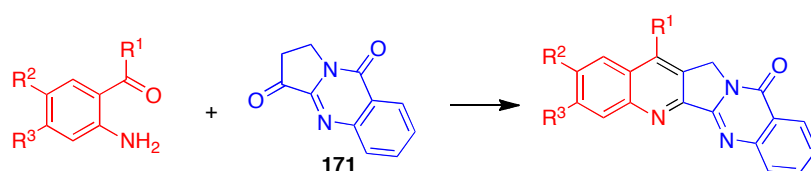
algunas *o*-aminofenonas no disponibles comercialmente. La bromación de la *o*-aminobenzofenona con bromuro potásico en condiciones oxidantes proporcionó el compuesto **173**.¹¹⁸ La reacción entre derivados del *o*-aminobenzonitrilo y magnesianos, seguida de hidrólisis,¹¹⁹ condujo a los compuestos **174-176**. Finalmente, el derivado de aminoindanona **177** se preparó por hidrogenación catalítica del correspondiente compuesto nitrado, de origen comercial.

Una vez disponibles los materiales de partida, estudiamos la reacción en presencia de nitrato cérico amónico entre **171** y el *o*-aminobenzaldehído

118 (a) Roche, D.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2083. (b) Atechian, S.; Nock, N.; Norcross, R. D.; Ratni, H.; Thomas, A. W.; Verron, J.; Masciadri, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2811.

119 Fryer, R. I.; Gu, Z-Q.; Wang, C-G. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 1661.

172, que proporcionó la luotonina A (**178**) con un rendimiento del 66%, aproximadamente dos veces el descrito originalmente por Kelly. Estudiamos también las reacciones de Friedländer entre el compuesto **171** y las aminocetonas aromáticas previamente preparadas, con los resultados que se muestran en el esquema 8.4. La obtención de los compuestos **179-184** es de interés por haber relativamente poca información acerca de la actividad antitumoral de luotoninas modificadas en sus anillos A y B.¹²⁰



R ¹	R ²	R ³	Compuesto	Tiempo, h	Rto., %
H	H	H	178	1,5	66
CH ₃	H	H	179	24	68
C ₆ H ₅	H	H	180	8	80
C ₆ H ₅	Cl	H	181	8	71
C ₆ H ₅	Br	H	182	8	64
3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	H	H	183	8	90
3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	H	CH ₃	184	24	85

Esquema 8.4

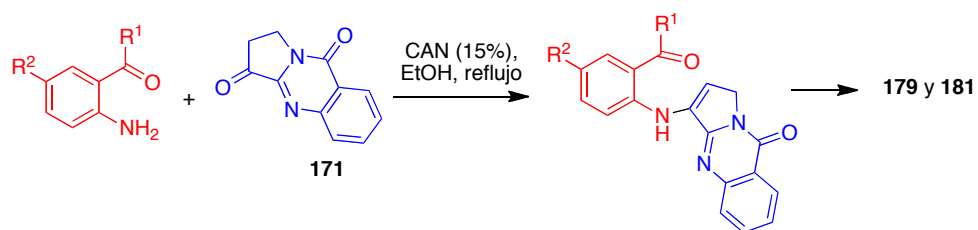
La reacción de Friedländer con el *o*-aminobenzaldehído fue la más rápida, seguida de las llevadas a cabo a partir de benzofenonas, que en general habían concluido al cabo de 8 h. La única excepción fue la reacción que

120 Algunos antecedentes: (a) Cagir, A.; Jones, S. H.; Gao, R.; Eisenhauer, B. M.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13628. (b) Perzyna, A.; Klupsch, F.; Houssin, R.; Pommery, N.; Lemoine, A.; Hénichart, J.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2363. (c) Malecki, N.; Carato, P.; Rigo, B.; Goosens, J.-F.; Houssin, R.; Bailly, C.; Hénichart, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 641. (d) Dallavalle, S.; Merlini, L.; Beretta, G. L.; Tinelli, S.; Zunino, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5757. (e) Cagir, A.; Eisenhauer, B. M.; Gao, R.; Thomas, S. J.; Hecht, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6287. (f) Tangirala, R. Smitha, A., Agama, K.; Pommier, Y.; Curran, D. P. *Synlett* **2005**, 2843. (g) Rahman, A. F. M. M.; Kim, D. H.; Liang, J. L.; Lee, E.-S.; Na, Y.; Jun, K. Y.; Kwon, Y.; Jahng, Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1988.

partía de la 2-amino-4-metilbenzofenona, que necesitó 24 h para que se completara la etapa de ciclación. Esta menor reactividad puede atribuirse al carácter donador electrónico del grupo metilo, que disminuye la electrofilia del carbonilo conjugado con él. Las (*o*-aminofenil) alquil cetonas fueron claramente menos reactivas, ya que la reacción a partir de *o*-aminoacetofenona requirió 24 h y la que partió del compuesto **174** no llegó a completarse, obteniéndose una mezcla del producto deseado y la enamina intermedia (por ejemplo, tras 48 h de reacción la relación aproximada entre ambos es de 3:7). Finalmente, cuando se partió del compuesto **177** se recuperó el material de partida en todas las condiciones ensayadas, lo cual puede atribuirse al efecto estérico del grupo metoxilo en *orto* respecto al amino. Cabe destacar que, con la excepción de la *o*-aminoacetofenona, el uso de (*o*-aminofenil) alquil cetonas como materiales de partida en reacciones de Friedländer es muy poco habitual.¹²¹

El mecanismo de la reacción de Friedländer puede iniciarse con la formación de una enamina, o bien con una condensación aldólica.¹²¹ En nuestro caso fue posible confirmar la estructura del intermedio de reacción mediante su aislamiento. Como se muestra en el esquema 8.5, el tratamiento del compuesto **171** con *o*-aminoacetofenona o con 2-amino-4-clorobenzofenona durante 3 h condujo, respectivamente, a los compuestos **185** y **186**, que pudieron purificarse y caracterizarse completamente. Además, estos compuestos se transformaron en los correspondientes análogos de luotonina (**179** y **181**, respectivamente) al prolongar los tiempos de reacción, lo que confirmó su carácter de intermedios del proceso.

121 Revisiones de la reacción de Friedländer: (a) Caluwe, O.; *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2359. (b) Cheng, C.-C.; Yan, S.-J. *Org. Reactions* **1982**, *28*, 37. (c) Marco, J. L.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652.

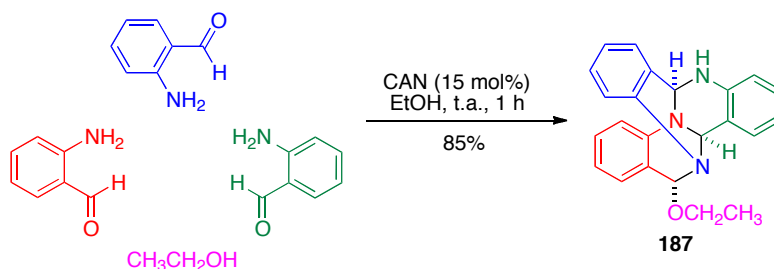


R ¹	R ²	Compuesto	Tiempo, h	Rto., %
CH ₃	H	185	3	70
C ₆ H ₅	Cl	186	3	66

Esquema 8.5

8.3. CATÁLISIS POR EL NITRATO CÉRICO AMÓNICO DE LA MODIFICACIÓN DE BORSCHÉ DE LA REACCIÓN DE FRIEDLÄNDER

Cuando realizamos un intento de extender la reacción de Friedländer catalizada por CAN a cetonas de partida diferentes del compuesto **171**, el producto mayoritario de la reacción resultó ser el derivado hexacíclico **187**, procedente de una reacción diastereoselectiva de cuatro componentes entre tres moléculas de *o*-aminobenzaldehído y una de etanol, utilizado como disolvente. Esto se confirmó comprobando que al tratar *o*-aminobenzaldehído con CAN en etanol se obtenía **187** con un rendimiento del 87% (esquema 8.6).



Esquema 8.6

Aunque el hidroxí análogo de **187** era un compuesto conocido, por haberse obtenido con bajo rendimiento como producto de trimerización del *o*-aminobenzaldehído en medio ácido,^{121a,122} el aislamiento de **187** en nuestras condiciones resulta interesante por el excelente rendimiento obtenido y por su estabilidad. El compuesto **187** puede ser de interés a causa de su relación estructural con la base de Tröger (figura 8.4), que tiene múltiples aplicaciones en separaciones quirales, catálisis y química supramolecular, existiendo un gran interés actual en la síntesis de sus análogos como receptores artificiales.¹²³

Debido a la inestabilidad del *o*-aminobenzaldehído en nuestras condiciones de reacción, para aumentar la generalidad de éstas decidimos estudiar la

122 McGeachin, S. G. *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 2323.

123 Dolensky, B.; Elguero, J.; Král, V.; Pardo, C.; Valík, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, *93*, 1.

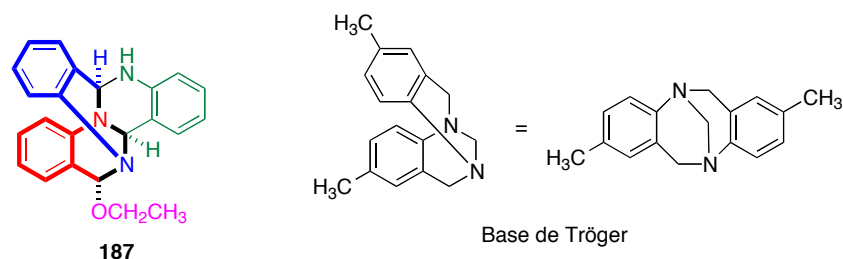
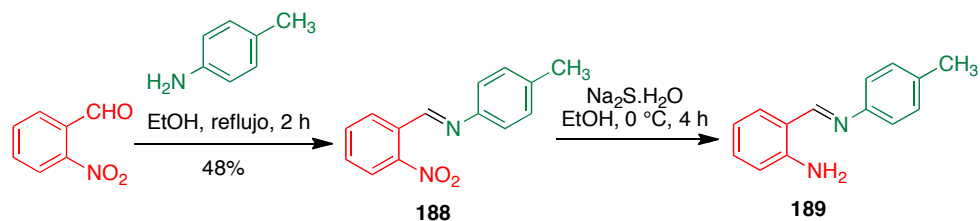


Figura 8.4

modificación de Borsche de la reacción de Friedländer, que consiste en emplear como material de partida la imina **189**, preparada en dos pasos a partir del *o*-nitrobenzaldehído, con el nitro derivado **188** como intermedio (esquema 8.8).¹²⁴

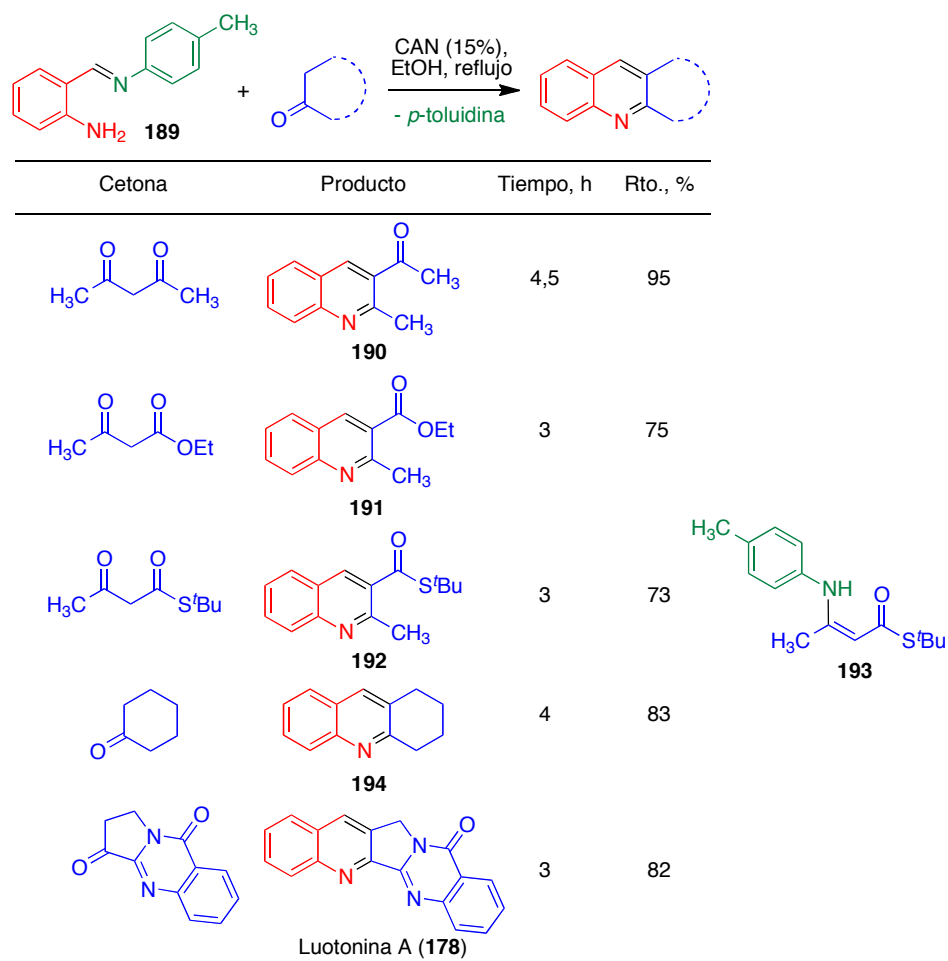


Esquema 8.8

El resultado de la aplicación de nuestras condiciones habituales a la reacción de Borsche-Friedländer de algunos sustratos simples se resume en el esquema 8.9. Puede comprobarse que la reacción resultó compatible con la presencia de diversos grupos funcionales en los compuestos de partida y que, en los primeros casos estudiados, los rendimientos fueron buenos (compuestos **190** y **191**). En el caso de la reacción que partía del acetoacetato de *tert*-butilo, el rendimiento del derivado de quinolina **192** es algo inferior (73%) porque una parte del compuesto de partida reacciona con la *p*-toluidina liberada para dar el compuesto **193**. Fue también posible el uso de un sustrato cíclico como la ciclohexanona, que proporcionó el compuesto **194**. Es interesante, por último, destacar la mejora adicional en

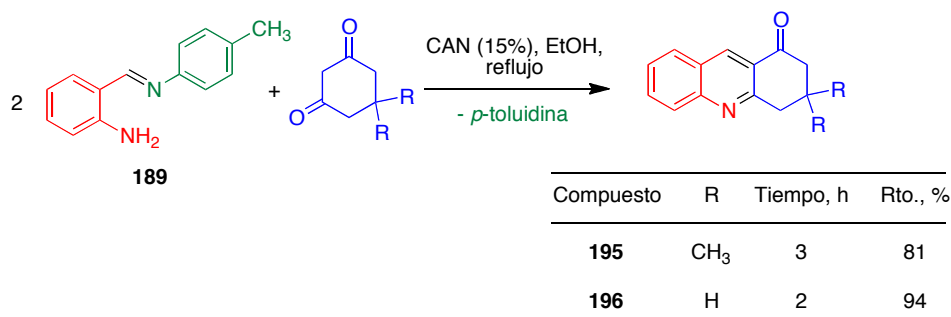
124 Leleu, S.; Papamicaël, C.; Marsais, F.; Dupas, G.; Levacher, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3919

el rendimiento de la síntesis de la luotonina A (**178**), que en estas nuevas condiciones es del 82%.



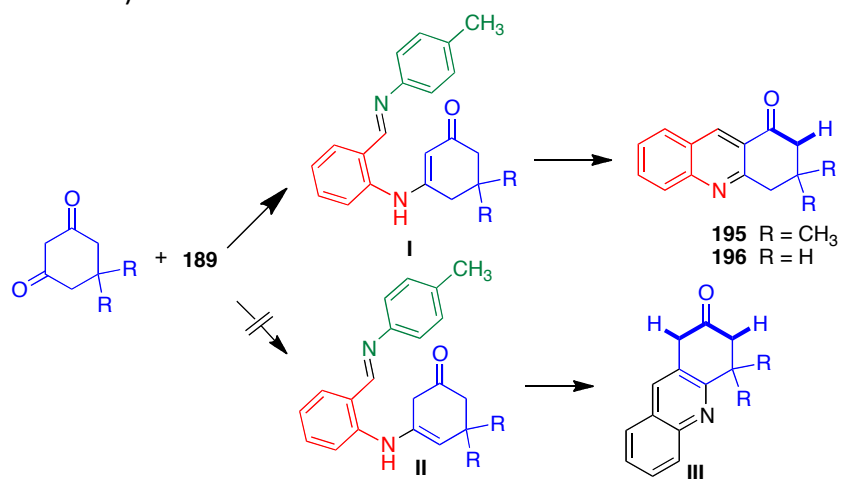
Esquema 8.9

También consideramos interesante estudiar las reacciones de Borsche-Friedländer de algunas dicetonas cíclicas. Como se muestra en el esquema 8.10, inicialmente ensayamos la reacción sobre dos derivados de 1,3-ciclohexanodiona, que proporcionaron únicamente los derivados de monocondensación (compuestos **195** y **196**), incluso cuando se utilizó exceso de la imina **189**.



Esquema 8.10

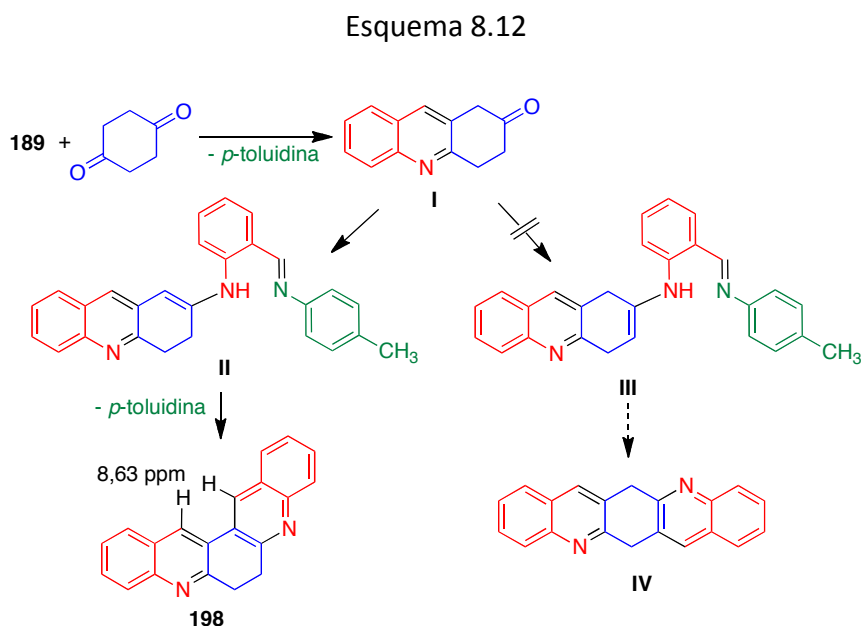
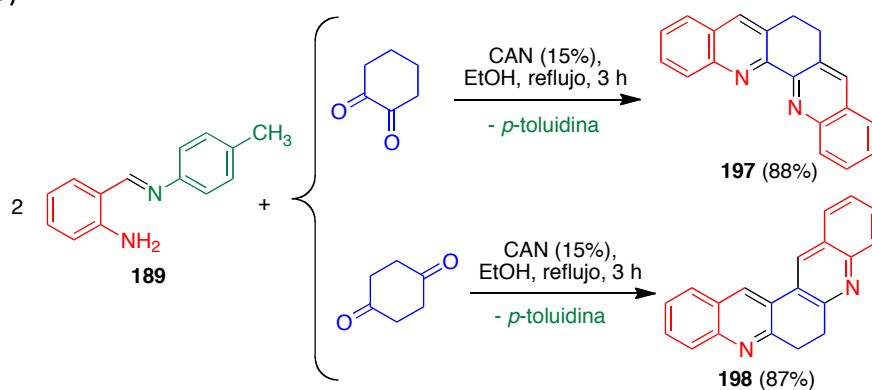
La reacción que conduce a **195** y **196** es totalmente regioselectiva, y procede a través de la enamina más conjugada de las dos posibles (intermedio I). La asignación estructural de estos compuestos se basa en la observación de una única correlación carbonilo-metileno en el espectro de correlación bidimensional HMBC, mientras que en el otro producto posible **III**, procedente de la enamina **II**, deberían observarse dos correlaciones (esquema 8.11).



Esquema 8.11

Tanto la 1,2-ciclohexanodiona como la 1,4-ciclohexanodiona dieron reacciones de condensación doble de forma totalmente regioselectiva y con excelentes rendimientos para proporcionar los compuestos **197** y **198**, respectivamente (esquema 8.12). La segunda reacción es interesante porque, sorprendentemente, en la bibliografía apenas existe información

acerca del esqueleto de **198**. La estructura angular que proponemos para este compuesto se basa en los valores muy elevados de los desplazamientos químicos de los protones en γ respecto a los nitrógenos piridínicos (8,63 ppm), que son característicos de fragmentos de 1,8-fenantrolina.¹²⁵ Por otra parte, esta estructura es la que cabría esperar si se tiene en cuenta que procede de la enamina **II**, más conjugada que la otra posible (**III**) que llevaría al regioisómero lineal **IV**, no observado (esquema 8.13).



9. Experimental Section

9.1) General information

All air- and/or moisture-sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere in oven-dried glassware. Solvents and reagents were transferred by syringe or via cannula through rubber-septum.

Ozonolysis

Ozonolysis of compound **170** was achieved using a Fischer ozone generator connected to an oxygen cylinder. Ozone was generated from an oxygen stream applying an electric shock from a high voltage, with a selected power of 15 W.

Solvents

Solvents were dried and purified by standard procedures. "Petroleum ether" refers to the fraction of light petroleum ether boiling in the range 40-60 °C.

Reagents

All reagents employed which are commercially available (Panreac, Probus, Scharlau, Merck, Fluka, Aldrich, Alfa-Aesar) were used without further purification.

Chromatography

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using commercially available aluminium-backed plates coated with silica gel Scharlau Cf 530 or Macherey-Nagel Alugram Sil G/UV254 or neutral aluminium oxide 60 F254 (UV254), with fluorescent indicator and visualized under ultra-violet light lamp Camag UV-II (at 254 and 366 nm), staining with ethanolic phosphomolybdic acid followed by heating or with molecular iodine.

Flash column chromatography was carried out using silica gel SDS 60 ACC or Scharlau Ge 048 or neutral aluminium oxide Merck 90 standardized (0.063-0.200 mM, 70-230 mesh ASTM) and the eluent indicated in each case.

Melting Point

Melting points were determined either using heating platine microscope Kofler type from Reicher, 723 Model, or in a Stuart Scientific apparatus, SMP3 Model, and are uncorrected.

IR Spectroscopy

Infrared spectra were recorded using a Perkin-Elmer FTIR Paragon1000 spectrometer. Samples were prepared as disks (potassium bromide), or in a film form, prepared by evaporation of a few drops of sample solution over a sodium chloride window.

NMR Spectroscopy

^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectra were recorded at 250, 300 and 500 MHz in the following spectrometer: Bruker AV-250 (^1H , 250 MHz; ^{13}C , 63 MHz); Bruker AV-300 (^1H , 300 MHz; ^{13}C , 75.5 MHz); Bruker AV-500 (^1H , 500 MHz; ^{13}C , 125 MHz). CDCl_3 and TFAA were used as deuterated solvents and all chemical shifts are quoted in parts per million and reported as follows: chemical shift δ (ppm) (multiplicity, coupling constant J (Hz), number of protons, assignment). Coupling constants are given in Hertz and multiplicity of ^1H signals indicated as s (singlet), bs (broad-singlet), d

(doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), dd (doublet of doublet), dt (doublet of triplet) and td (triplet of doublet). ^{13}C chemical shifts pointed as * show that the assignment can be interchangeable between two or more C atoms. Assignment of spectra was carried out using DEPT, COSY, NOESY, HMQC, and HMBC experiments.

Mass Spectrometry

Gas chromatography mass spectra (GC-MS) were taken with different ionization methods, as Electronic Impact (EI) or Chemical Ionization (CI), and carried out by Mass Spectroscopy Service from School of Chemistry, University College London (United Kingdom) and Unidad de Espectrometría de Masas from Universidad Complutense Madrid (Spain).

Elemental Analysis

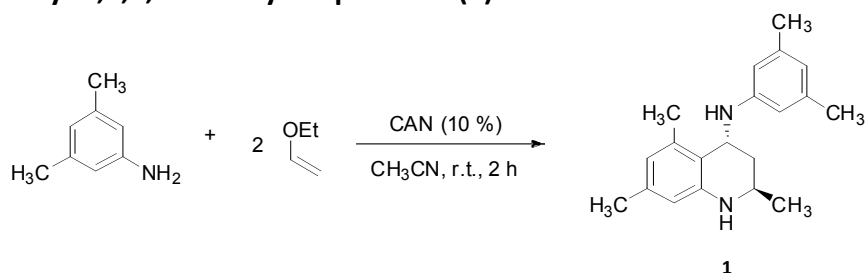
Quantitative elemental analysis by combustion of carbon, hydrogen, nitrogen and sulfur were carried out in Servicio de Microanálisis Elemental from Universidad Complutense Madrid (Spain), using an Elemental Analyzer Leco CHNS 932 and Elemental Analysis Service from School of Chemistry, University College London (United Kingdom).

X-Ray Diffraction Analysis

Analysis by X-ray diffraction of compounds **14**, **16** and **144** were carried out in X-Ray Diffraction Service from Central Leather Research Institute (CLRI) in Chennai (India) and Servicio de Difracción de Rayos X from Universidad de Salamanca (Spain).

9.2) Diastereoselective synthesis of *trans*-2-aryl-4-arylamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolines *via* an AA'BC sequential four-component reaction and study of their aromatization to quinolines

9.2.1) Synthesis of (\pm)-(2*R**,4*R**)-*N*-(3,5-Dimethylphenylamino)-2,5,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (**1**)



To a stirred solution of 3,5-dimethylaniline (363 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (540 mg, 7.5 mmol) in acetonitrile (15 mL) was added CAN (10 mmol%). The reaction was stirred at room temperature for 2 h. When no starting material was evident by TLC, the reaction was quenched with water (10 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 20 mL), dried (anhydrous Na₂SO₄), and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography eluting with a petroleum ether:ethyl acetate (96:4, v/v) mixture, yielding 353 mg (80%) of **1** as a pale yellow viscous liquid.

Data of **1**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH₃); 1.52 (td, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H, H-3ax); 2.24-2.30 (m, 1H, H-3eq); 2.28 (s, 3H, CH₃); 2.31 (s, 3H, CH₃); 2.35 (s, 6H, 2 x CH₃); 3.43-3.56 (m, 1H, H-2); 3.81 (bs, 2H, 2 x NH); 4.60 (bs, 1H, H-4); 6.33 (s, 1H, H-8); 6.35 (s, 2H, H-2' and H-6'); 6.46 (s, 1H, H-4'); 6.49 (s, 1H, H-6).

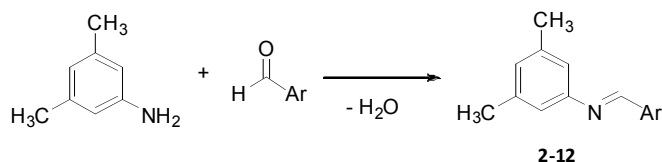
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 18.5 (CH₃); 21.0 (CH₃); 21.5 (2 x CH₃); 22.0 (CH₃); 35.4 (C-3); 41.8 (C-4); 46.0 (C-2); 110.0 (C-2' and C-6'); 112.8 (C-8); 116.7 (C-4a); 118.8 (C-4'); 120.4 (C-6); 138.0 (C-7); 138.7 (C-5); 139.0 (C-3' and C-5'); 144.9 (C-8a); 146.5 (C-1').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3391.6 (NH), 2914.3 (C-H), 1600.1 cm⁻¹.

Elemental Analysis:

Calc. for $C_{20}H_{26}N_2$ (M = 294.43):	%C 81.59	%H 8.90	%N 9.51
Found:	%C 81.09	%H 8.68	%N 9.05

9.2.2) Synthesis of arylimines 2-12. General procedure



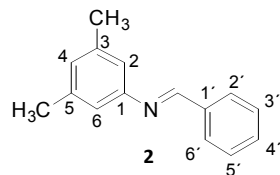
Imine	Ar	Imine	Ar
2	C ₆ H ₅	7	2-thienyl
3	4-CH ₃ C ₆ H ₄	8	2-furyl
4	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	9	2-pyridyl
5	4-ClC ₆ H ₄	10	3-pyridyl
6	4-BrC ₆ H ₄	11	3-indolyl
		12	*

*diimine **12** prepared from isophthalaldehyde

A mixture of 3,5-dimethylaniline (1 eq) and an aromatic aldehyde (1 eq) was stirred vigorously with a glass bar for 5 minutes and then it was kept at room temperature overnight to afford imines (**2-12**). These imines were used without further purification in the following reactions.

Experimental and characterization data are described below.

3,5-Dimethyl-*N*-benzylideneaniline (**2**)



Prepared from 3,5-dimethylaniline (2.42 g, 20 mmol) and benzaldehyde (2.12 g, 20 mmol). Yield: 4.18 g (100%). Brown viscous liquid.

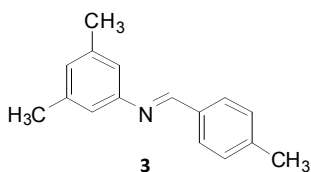
Data of **2**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.44 (s, 6H, 2 x CH₃); 6.95 (s, 2H, H-2 and H-6); 6.97 (s, 1H, H-4); 7.51-7.58 (m, 3H, H-3', H-4' and H-5'); 7.95-8.05 (m, 2H, H-2' and H-6'); 8.53 (s, 1H, CH=N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.0 (2 x CH_3); 118.4 (C-2 and C-6); 127.4 (C-4); 128.4 (C-3' and C-5')*; 128.5 (C-2' and C-6')*; 130.9 (C-4'); 136.0 (C-1'); 138.4 (C-3 and C-5); 151.6 (C-1); 159.7 (CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1628.1 (C=N) cm^{-1} .

3,5-Dimethyl-*N*-(4-methylbenzylidene)aniline (3)



Prepared from 3,5-dimethylaniline (2.42 g, 20 mmol) and *p*-tolualdehyde (2.40 g, 20 mmol). Yield: 4.46 g (100%). Red viscous liquid.

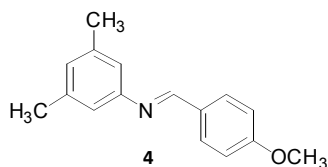
Data of 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.45 (s, 6H, 2 x CH_3); 2.50 (s, 3H, CH_3); 6.94 (s, 2H, H-2 and H-6); 6.96 (s, 1H, H-4); 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.49 (s, 1H, CH=N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.0 (2 x CH_3); 21.2 (CH_3); 118.4 (C-2 and C-6); 127.2 (C-4); 128.4 (C-2' and C-6'); 129.1 (C-3' and C-5'); 133.5 (C-1'); 138.2 (C-3 and C-5); 141.2 (C-4'); 151.9 (C-1); 159.4 (CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1627.1 (C=N) cm^{-1} .

3,5-Dimethyl-*N*-(4-methoxybenzylidene)aniline (4)



Prepared from 3,5-dimethylaniline (2.42 g, 20 mmol) and *p*-anisaldehyde (2.72 g, 20 mmol).

Yield: 4.78 g (100%). Red viscous liquid.

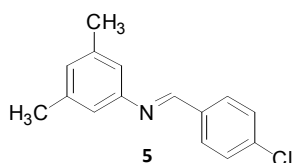
Data of 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.41 (s, 6H, 2 x CH_3); 3.91 (s, 3H, OCH_3); 6.90 (s, 2H, H-2 and H-6); 6.92 (s, 1H, H-4); 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.43 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 21.0 (2 x CH₃); 55.0 (OCH₃); 113.8 (C-3' and C-5'); 118.4 (C-2 and C-6); 127.0 (C-4); 128.9 (C-1'); 130.1 (C-2' and C-6'); 138.3 (C-3 and C-5); 152.0 (C-1); 159.0 (CH=N); 161.8 (C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1627.0 (C=N) cm⁻¹.

3,5-Dimethyl-*N*-(4-chlorobenzylidene)aniline (5)



Prepared from 3,5-dimethylaniline (2.42 g, 20 mmol) and 4-chlorobenzaldehyde (2.81 g, 20 mmol).

Yield: 4.87 g (100%). Red viscous liquid.

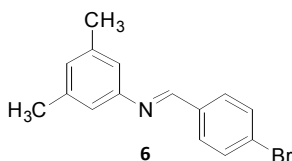
Data of 5

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 2.42 (s, 6H, 2 x CH₃); 6.91 (s, 2H, H-2 and H-6); 6.96 (s, 1H, H-4); 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.46 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 21.1 (2 x CH₃); 118.5 (C-2 and C-6); 127.7 (C-4); 128.8 (C-3' and C-5'); 129.7 (C-2' and C-6'); 134.6 (C-1'); 136.9 (C-4'); 138.5 (C-3 and C-5); 151.4 (C-1); 158.0 (CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1627.4 (C=N) cm⁻¹.

3,5-Dimethyl-*N*-(4-bromobenzylidene)aniline (6)



Prepared from 3,5-dimethylaniline (2.42 g, 20 mmol) and 4-bromobenzaldehyde (3.70 g, 20 mmol).

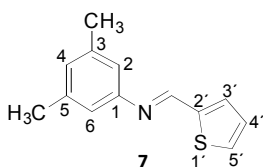
Yield: 5.76 g (100%). Yellow solid.

Data of 6

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 2.40 (s, 6H, 2 x CH₃); 6.89 (s, 2H, H-2 and H-6); 6.94 (s, 1H, H-4); 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.43 (s, 1H, CH=N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.2 (2 x CH_3); 118.5 (C-2 and C-6); 125.6 (C-4'); 127.8 (C-4); 130.0 (C-3' and C-5'); 131.8 (C-2' and C-6'); 135.1 (C-1'); 138.7 (C-3 and C-5); 151.5 (C-1); 158.3 (CH=N).
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1627.0 (C=N) cm^{-1} .

3,5-Dimethyl-*N*-(2-thienylmethylene)aniline (7)



Prepared from 3,5-dimethylaniline (1.21 g, 10 mmol) and 2-thiophenecarbaldehyde (1.12 g, 10 mmol).

Yield: 2.15 g (100%). Orange viscous liquid.

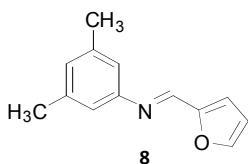
Data of 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.42 (s, 6H, 2 x CH_3); 6.94 (s, 3H, H-2, H-4 and H-6); 7.17 (dd, $J = 4.9, 3.8$ Hz, 1H, H-4'); 7.50-7.57 (m, 2H, H-3' and H-5'); 8.62 (s, 1H, CH=N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.0 (2 x CH_3); 118.5 (C-2 and C-6); 127.4 (C-5'); 127.5 (C-4); 129.8 (C-3'); 131.8 (C-4'); 138.4 (C-3 and C-5); 142.7 (C-2'); 151.0 (C-1); 152.2 (CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1616.3 (C=N) cm^{-1} .

3,5-Dimethyl-*N*-(2-furfurylidene)aniline (8)



Prepared from 3,5-dimethylaniline (1.21 g, 10 mmol) and furfural (0.96 g, 10 mmol).

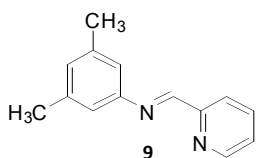
Yield: 1.99 g (100%). Brown viscous liquid.

Data of 8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.37 (s, 6H, 2 x CH_3); 6.57 (dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H, H-4'); 6.92 (s, 3H, H-2, H-4 and H-6); 6.96 (dd, $J = 3.5, 0.4$ Hz, 1H, H-3'); 7.61-7.64 (m, 1H, H-5'); 8.31 (s, 1H, CH=N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.0 (2 x CH_3); 111.8 (C-4'); 115.8 (C-3'); 118.5 (C-2 and C-6); 127.7 (C-4); 138.4 (C-3 and C-5); 145.2 (C-5'); 147.0 (CH=N); 151.0 (C-1)*; 151.8 (C-2')*.
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1628.8 (C=N) cm^{-1} .

3,5-Dimethyl-*N*-(2-pyridylmethylene)aniline (9)



Prepared from 3,5-dimethylaniline (1.21 g, 10 mmol) and pyridine-2-carbaldehyde (1.07 g, 10 mmol).

Yield: 2.10 g (100%). Orange viscous liquid.

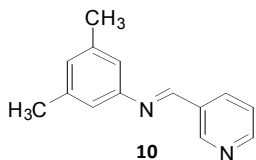
Data of 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.35 (s, 6H, 2 x CH_3); 6.91 (s, 1H, H-4); 6.94 (s, 2H, H-3 and H-5); 7.27-7.35 (m, 1H, H-5'); 7.75 (td, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, H-4'); 8.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-3'); 8.62 (s, 1H, CH=N); 8.69 (dd, $J = 4.1, 0.8$ Hz, 1H, H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 20.7 (2 x CH_3); 118.4 (C-2 and C-6); 121.1 (C-3'); 124.4 (C-5'); 127.9 (C-4); 135.9 (C-4'); 138.1 (C-3 and C-5); 149.0 (C-6'); 150.4 (C-1); 154.1 (C-2'); 159.6 (CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1629.4 (C=N) cm^{-1} .

3,5-Dimethyl-*N*-(3-pyridylmethylene)aniline (10)



Prepared from 3,5-dimethylaniline (1.21 g, 10 mmol) and pyridine-3-carbaldehyde (1.07 g, 10 mmol).

Yield: 2.10 g (100%). Orange viscous liquid.

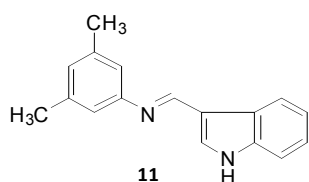
Data of 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.36 (s, 6H, 2 x CH_3); 6.87 (s, 2H, H-2 and H-6); 6.91 (s, 1H, H-4); 7.39 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H, H-5'); 8.23-8.30 (m, 1H, H-4'); 8.47 (s, 1H, CH=N); 8.69 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H, H-6'); 9.00 (s, 1H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 20.6 (2 x CH_3); 118.1 (C-2 and C-6); 123.0 (C-5'); 127.6 (C-4); 131.2 (C-3'); 134.0 (C-4'); 138.0 (C-3 and C-5); 150.1 (C-2')*; 150.6 (C-1); 151.0 (C-6')*; 155.8 (CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1629.4 (C=N) cm^{-1} .

3,5-Dimethyl-*N*-(3-indolylmethylene)aniline (**11**)



Prepared from 3,5-dimethylaniline (1.21 g, 10 mmol) and indole-3-carbaldehyde (1.45 g, 10 mmol).

Yield: 2.48 g (100%). Yellow solid.

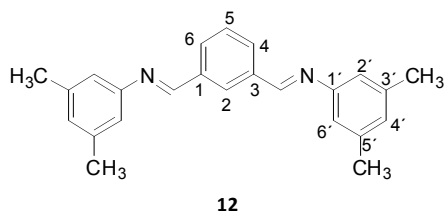
Data of **11**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.39 (s, 6H, 2 x CH_3); 6.89 (s, 1H, H-4); 6.92 (s, 2H, H-2 and H-6); 7.30-7.48 (m, 3H, H-5', H-6' and H-7'); 7.72 (s, 1H, H-2'); 8.48-8.55 (m, 1H, H-4'); 8.70 (s, 1H, CH=N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.3 (2 x CH_3); 111.3 (C-7'); 116.4 (C-3'); 118.6 (C-2 and C-6); 121.7 (C-6')*; 122.0 (C-5')*; 123.6 (C-4')*; 125.2 (C-3a'); 126.6 (C-4); 129.9 (C-2'); 136.7 (C-7a'); 138.6 (C-3 and C-5); 153.2 (C-1); 154.2 (CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3385.1 (NH); 1621.5 (C=N) cm^{-1} .

1,3-Bis(3,5-dimethylphenyliminomethyl)benzene (**12**)



Prepared from 3,5-dimethylaniline (2.42 g, 20 mmol) and isophthalaldehyde (1.34 g, 10 mmol).

Yield: 3.40 g (100%). Pale brown solid.

Data of 12

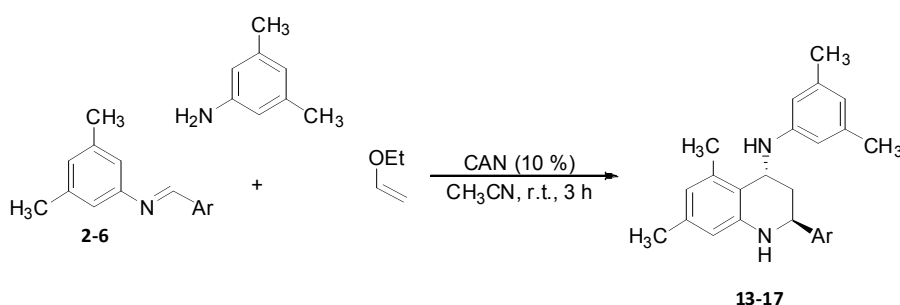
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.40 (s, 12H, 4 x CH₃); 6.89 (s, 4H, H-2' and H-6'); 6.95 (s, 2H, H-4'); 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5); 8.06 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 2H, H-4 and H-6); 8.41 (s, 1H, H-2); 8.70 (s, 2H, 2 x CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 21.3 (4 x CH₃); 118.6 (C-2' and C-6'); 127.8 (C-4'); 129.2 (C-2)*; 129.3 (C-5)*; 130.9 (C-4 and C-6); 136.8 (C-1 and C-3); 138.8 (C-3' and C-5'); 151.7 (C-1'); 154.2 (2 x CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3384.3 (NH); 1627.9 (C=N) cm⁻¹.

9.2.3) Synthesis of *trans*-2-aryl-4-arylamino-1,2,3,4-tetrahydroquinolines

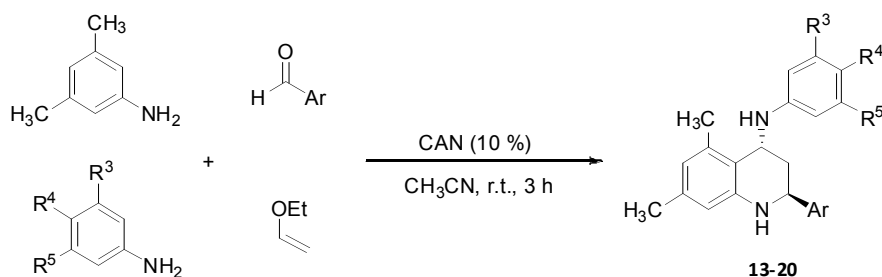
9.2.3.1) Method A: Multicomponent procedure (3 components) (13-17)



Compound	Ar
13	C ₆ H ₅
14	4-CH ₃ C ₆ H ₄
15	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
16	4-ClC ₆ H ₄
17	4-BrC ₆ H ₄

To a stirred solution of the suitable imine **2-12** (1 eq) and CAN (10 mol%) in acetonitrile (10 mL) was added dropwise a solution of 3,5-dimethylaniline (1 eq) and ethyl vinyl ether (1 eq) in acetonitrile. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h or until no starting material was detected by TLC. Then, it was diluted with water (20 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). In some cases an emulsion was formed, and the dichloromethane extracts were shaken with brine (1 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on neutral alumina, eluting with a petroleum ether:ethyl acetate (98:2, v/v) mixture.

9.2.3.2) Method B: Multicomponent procedure (4 components) (13-20)

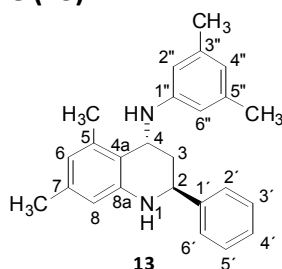


Compound	R ³	R ⁴	R ⁵	Ar
13	CH ₃	H	CH ₃	C ₆ H ₅
14	CH ₃	H	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄
15	CH ₃	H	CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
16	CH ₃	H	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄
17	CH ₃	H	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄
18	H	Cl	H	C ₆ H ₅
19	H	Br	H	C ₆ H ₅
20	Cl	H	Cl	C ₆ H ₅

To a stirred solution of 3,5-dimethylaniline (1 eq), the suitable aromatic aldehyde (1 eq) and CAN (10 mol%) in acetonitrile (10 mL) was added dropwise a mixture of 1 eq of 3,5-dimethylaniline (preparation of **13-17**) or another aniline (preparation of **18-20**) and ethyl vinyl ether (1 eq) in acetonitrile (5 mL). Workup and purification were carried out as in the three-component protocol.

Data of compounds **13-20** and the methodology employed for their preparation are indicated as follows.

(±)-(2*S,4*R**)-4-(3,5-Dimethylphenylamino)-2-phenyl-5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (13)**



Method A: Imine **2** (415 mg, 1.98 mmol), 3,5-dimethylaniline (240 mg, 1.98 mmol) and ethyl vinyl ether (143 mg, 1.98 mmol).

Yield: 587 mg (83%). White solid.

Method B: 3,5-dimethylaniline (726 mg, 6 mmol), benzaldehyde (318 mg, 3 mmol), ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 887 mg (83%). White solid.

Data of 13

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.90 (td, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 1H, H-3ax); 2.27 (s, 3H, CH₃); 2.29 (s, 9H, 3 x CH₃); 2.41 (dt, *J* = 12.9, 2.3 Hz, 1H, H-3eq); 3.84 (bs, 1H, NH); 4.14 (bs, 1H, NH-1); 4.46 (dd, *J* = 12.9, 2.3 Hz, 1H, H-2); 4.60 (bs, 1H, H-4); 6.35 (s, 3H, H-2'', H-6'' and H-8); 6.43 (s, 1H, H-4''); 6.50 (s, 1H, H-6); 7.33-7.48 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 19.1 (CH₃); 21.6 (CH₃); 22.1 (2 x CH₃); 37.5 (C-3); 46.9 (C-4); 52.1 (C-2); 110.6 (C-2'' and C-6''); 113.5 (C-8); 117.1 (C-4a); 119.6 (C-4''); 121.3 (C-6); 127.5 (C-2' and C-6'); 128.1 (C-4'); 129.0 (C-3' and C-5'); 138.8 (C-7); 139.3 (C-5); 139.5 (C-3'' and C-5''); 144.3 (C-1'); 145.3 (C-8a); 147.1 (C-1'').

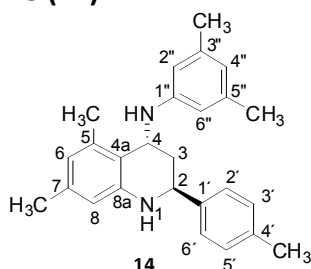
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3390.0 (NH), 1599.1 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₅ H ₂₈ N ₂ (M = 356.23):	%C 84.23	%H 7.92	%N 7.86
Found:	%C 84.01	%H 7.80	%N 7.92

Mp: 125 °C.

(±)-(2*S,4*R**)-4-(3,5-Dimethylphenylamino)-2-(4-tolyl)-5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (14)**



Method A: Imine **3** (3.787 g, 16.98 mmol), 3,5-dimethylaniline (2.054g, 16.98 mmol) and ethyl vinyl ether (1.22 g, 16.98 mmol).

Yield: 5.40 mg (86%). White solid.

Method B: 3,5-dimethylaniline (726 mg, 6 mmol), *p*-tolualdehyde (360 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 955 mg (86%). White solid.

Data of 14

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.87 (td, *J* = 12.5, 3.6 Hz, 1H, H-3ax); 2.25 (s, 3H, CH₃); 2.28 (s, 9H, 3 x CH₃); 2.35-2.41 (m, 1H, H-3eq); 2.38 (s, 3H, CH₃); 3.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, NH); 4.11 (bs, 1H, NH-1); 4.42 (dd, *J* = 12.5, 2.1 Hz, 1H, H-2); 4.59 (bs, 1H, H-4); 6.33 (s, 3H, H-2'', H-6'' and H-8); 6.41 (s, 1H, H-4''); 6.48 (s, 1H, H-6); 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 19.1 (CH₃); 21.5 (CH₃); 21.6 (CH₃); 22.1 (2 x CH₃); 37.5 (C-3); 46.9 (C-4); 51.8 (C-2); 110.6 (C-2'' and C-6''); 113.5 (C-8); 117.0 (C-4a); 119.5 (C-4''); 121.2 (C-6); 127.3 (C-2' and C-6'); 129.7 (C-3' and C-5'); 137.8 (C-4'); 138.8 (C-7); 139.3 (C-5); 139.5 (C-3'' and C-5''); 141.3 (C-1'); 145.3 (C-8a); 147.1 (C-1'').

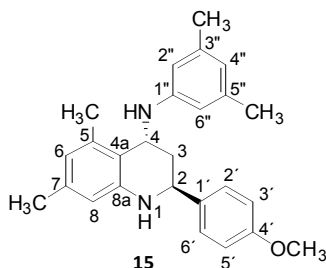
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3392.4 (NH), 1599.4 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₆ H ₃₀ N ₂ (M = 370.24):	%C 84.28	%H 8.16	%N 6.76
Found:	%C 84.09	%H 7.98	%N 7.67

Mp: 129-130 °C.

(±)-(2*S,4*R**)-(3,5-Dimethylphenylamino)-2-(4-methoxyphenyl)-5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (15)**



Method A: Imine **4** (515 mg, 2.15 mmol), 3,5-dimethylaniline (261 mg, 2.15 mmol) and ethyl vinyl ether (155 mg, 2.15 mmol).

Yield: 715 mg (86%). White solid.

Method B: 3,5-dimethylaniline (726 mg, 6 mmol), *p*-anisaldehyde (408 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 999 mg (87%). White solid.

Data of 15

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.86 (td, *J* = 12.5, 3.6 Hz, 1H, H-3ax); 2.25 (s, 3H, CH₃); 2.28 (s, 9H, 3 x CH₃); 2.31-2.41 (m, 1H, H-3eq); 3.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 4.09 (bs, 1H, NH-1); 4.40 (dd, *J* = 11.9, 1.9 Hz, 1H, H-2); 4.59 (bs, 1H, H-4); 6.33 (s, 3H, H-2'', H-6'' and H-8); 6.41 (s, 1H, H-4''); 6.48 (s, 1H, H-6); 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 19.1 (CH₃); 21.6 (CH₃); 22.1 (2 x CH₃); 37.4 (C-3); 46.9 (C-4); 51.4 (C-2); 55.8 (OCH₃); 110.6 (C-2'' and C-6''); 113.5 (C-8); 114.3 (C-3' and C-5'); 117.0 (C-4a); 119.7 (C-4''); 121.2 (C-6); 128.5 (C-2' and C-6'); 136.4 (C-1'); 138.8 (C-7); 139.3 (C-5); 139.5 (C-3'' and C-5''); 145.3 (C-8a); 147.1 (C-1''); 159.5 (C-4').

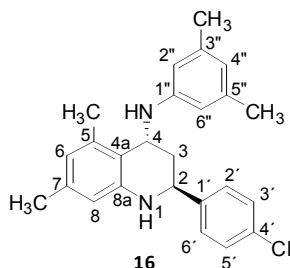
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3390.9 (NH), 1599.5 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O (M = 386.24):	%C 80.79	%H 7.82	%N 7.25
Found:	%C 80.40	%H 7.64	%N 7.25

Mp: 135-136 °C.

(±)-(2*S,4*R**)-4-(3,5-Dimethylphenylamino)-2-(4-chlorophenyl)-5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (16)**



Method A: Imine **5** (517 mg, 2.12 mmol), 3,5-dimethylaniline (257 mg, 2.12 mmol) and ethyl vinyl ether (153 mg, 2.12 mmol).

Yield: 720 mg (87%). White solid.

Method B: 3,5-dimethylaniline (726 mg, 6 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (421.5 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 1.02 g (87%). White solid.

Data of 16

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.84 (td, *J* = 12.5, 3.5 Hz, 1H, H-3_{ax}); 2.25 (s, 3H, CH₃); 2.29 (s, 9H, 3 x CH₃); 2.31-2.41 (m, 1H, H-3_{eq}); 3.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, NH); 4.08 (bs, 1H, NH-1); 4.44 (dd, *J* = 12.0, 2.1 Hz, 1H, H-2); 4.59 (bs, 1H, H-4); 6.33 (s, 2H, H-2'' and H-6''); 6.36 (s, 1H, H-8); 6.43 (s, 1H, H-4''); 6.50 (s, 1H, H-6); 7.30-7.43 (m, 4H, H-2', H-3', H-5' and H-6')

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 19.1 (CH₃); 21.6 (CH₃); 22.0 (2 x CH₃); 37.6 (C-3); 46.8 (C-4); 51.6 (C-2); 110.5 (C-2'' and C-6''); 113.6 (C-8); 117.1 (C-4a); 119.7 (C-4''); 121.5 (C-6); 128.8 (C-3' and C-5'); 129.1 (C-2' and C-6'); 133.6 (C-4'); 138.8 (C-7); 139.3 (C-5); 139.6 (C-3'' and C-5''); 142.8 (C-1'); 145.0 (C-8a); 147.0 (C-1'').

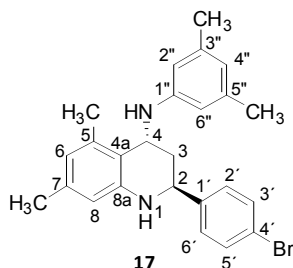
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3390.3 (NH), 1598.4 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₅ H ₂₇ ClN ₂ (M = 390.19):	%C 76.80	%H 6.96	%N 7.17
Found:	%C 76.45	%H 6.78	%N 7.30

Mp: 137-138 °C.

(±)-(2*S,4*R**)-4-(3,5-Dimethylphenylamino)-2-(4-bromophenyl)-5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (17)**



Method A: Imine **6** (505 mg, 1.75 mmol), 3,5-dimethylaniline (212 mg, 1.75 mmol) and ethyl vinyl ether (126 mg, 1.75 mmol).

Yield: 663 mg (87%). White solid.

Method B: 3,5-dimethylaniline (726 mg, 6 mmol), 4-bromobenzaldehyde (555 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 1.13 g (87%). White solid.

Data of 17

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.84 (td, *J* = 12.5, 3.5 Hz, 1H, H-3_{ax}); 2.25 (s, 3H, CH₃); 2.29 (s, 9H, 3 x CH₃); 2.31-2.41 (m, 1H, H-3_{eq}); 3.79 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, NH); 4.08 (bs, 1H, NH-1); 4.43 (dd, *J* = 11.8, 1.6 Hz, 1H, H-2); 4.58 (bs, 1H, H-4); 6.33 (s, 2H, H-2'' and H-6''); 6.36 (s, 1H, H-8); 6.43 (s, 1H, H-4''); 6.50 (s, 1H, H-6); 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-3' and H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 19.1 (CH₃); 21.6 (CH₃); 22.1 (2 x CH₃); 37.6 (C-3); 46.8 (C-4); 51.6 (C-2); 110.6 (C-2'' and C-6''); 113.6 (C-8); 117.1 (C-4a); 119.7 (C-4''); 121.6 (C-6); 121.7 (C-4'); 129.2 (C-2' and C-6'); 132.1 (C-3' and C-5'); 138.9 (C-7); 139.3 (C-5); 139.6 (C-3'' and C-5''); 143.4 (C-1'); 145.0 (C-8a); 147.0 (C-1'').

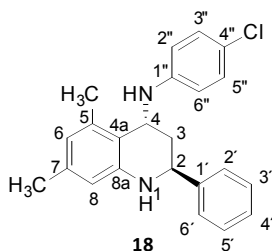
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3389.6 (NH), 1598.6 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₅ H ₂₇ BrN ₂ (M = 434.14):	%C 68.96	%H 6.25	%N 6.43
Found:	%C 68.68	%H 6.12	%N 6.61

Mp: 130-131 °C.

(±)-(2*S,4*R**)-4-(4-Chlorophenylamino)-2-phenyl-5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (18)**



Method B: 3,5-dimethylaniline (363 mg, 3 mmol), benzaldehyde (318 mg, 3 mmol), 4-chloroaniline (383 mg, 3mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 945 mg (87%). White solid.

Data of 18

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.89 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H, H-3ax); 2.22 (s, 3H, CH₃); 2.28 (s, 3H, CH₃); 2.29-2.36 (m, 1H, H-3eq); 3.95 (bs, 1H, NH); 4.13 (bs, 1H, NH-1); 4.43 (dd, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 1H, H-2); 4.55 (bs, 1H, H-4); 6.36 (s, 1H, H-8); 6.49 (s, 1H, H-6); 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-2'' and H-6''); 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3'' and H-5''); 7.32-7.46 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 18.9 (CH₃); 21.5 (CH₃); 37.2 (C-3); 47.2 (C-4); 52.0 (C-2); 113.5 (C-8); 113.7 (C-2'' and C-6''); 116.5 (C-4a); 121.3 (C-6); 122.0 (C-4''); 127.3 (C-2' and C-6'); 128.1 (C-4'); 129.0 (C-3' and C-5'); 129.7 (C-3'' and C-5''); 139.0 (C-7); 139.1 (C-5); 143.9 (C-1'); 145.2 (C-8a); 145.5 (C-1'').

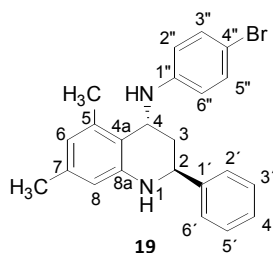
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3395.3 (NH), 1598.0 cm⁻¹.

Elemental analysis

Calc. for C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ (M = 362.15):	%C 76.12	%H 6.39	%N 7.72
Found:	%C 75.75	%H 6.26	%N 7.89

Mp: 114-115 °C.

(±)-(2*S,4*R**)-4-(4-Bromophenylamino)-2-phenyl-5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (19)**



Method B: 3,5-dimethylaniline (363 mg, 3 mmol), benzaldehyde (318 mg, 3 mmol), 4-bromoaniline (516.2 mg, 3mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 1.07 g (88%). White solid.

Data of 19

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.90 (td, *J* = 12.5, 3.5 Hz, 1H, H-3ax); 2.23 (s, 3H, CH₃); 2.27 (s, 3H, CH₃); 2.33-2.38 (m, 1H, H-3eq); 3.96 (bs, 1H, NH); 4.17 (bs, 1H, NH-1); 4.45 (dd, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 1H, H-2); 4.56 (bs, 1H, H-4); 6.35 (s, 1H, H-8); 6.48 (s, 1H, H-6); 6.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2'' and H-6''); 7.30-7.46 (m, 7H, H-3'', H-5'' and Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 18.9 (CH₃); 21.5 (CH₃); 37.1 (C-3); 47.1 (C-4); 52.0 (C-2); 108.9 (C-4''); 113.5 (C-8); 114.2 (C-2'' and C-6''); 116.4 (C-4a); 121.3 (C-6); 127.3 (C-2' and C-6'); 128.1 (C-4'); 129.0 (C-3' and C-5'); 132.5 (C-3'' and C-5''); 139.1 (C-5 and C-7); 143.9 (C-1'); 145.2 (C-8a); 145.9 (C-1'').

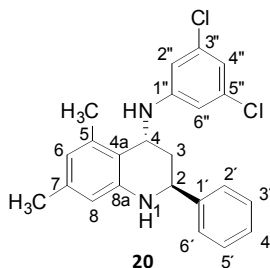
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3407.2 (NH), 1590.0 cm⁻¹.

Elemental analysis

Calc. for C ₂₃ H ₂₃ BrN ₂ (M = 407.35):	%C 67.82	%H 5.69	%N 6.88
Found:	%C 67.45	%H 5.53	%N 7.25

Mp: 119-120 °C.

(±)-(2*S,4*R**)-4-(3,5-Dichlorophenylamino)-2-phenyl-5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (20)**



Method B: 3,5-dimethylaniline (363 mg, 3 mmol), benzaldehyde (318 mg, 3 mmol), 3,5-dichloroaniline (486 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 858 mg (72%). White solid.

Data of 20

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.91 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H, H-3ax); 2.22 (s, 3H, CH₃); 2.27 (s, 3H, CH₃); 2.27-2.33 (m, 1H, H-3eq); 4.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH); 4.16 (bs, 1H, NH-1); 4.38 (dd, *J* = 12.0, 2.1 Hz, 1H, H-2); 4.53 (bs, 1H, H-4); 6.35 (s, 1H, H-8); 6.49 (s, 1H, H-6); 6.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-2'' and H-6''); 6.70 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-4''); 7.33-7.46 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 18.9 (CH₃); 21.6 (CH₃); 36.9 (C-3); 46.9 (C-4); 52.1 (C-2); 110.8 (C-2'' and C-6''); 113.6 (C-8); 115.7 (C-4a); 117.4 (C-4''); 121.4 (C-6); 127.3 (C-2' and C-6'); 128.3 (C-4'); 129.1 (C-3' and C-5'); 136.1 (C-3'' and C-5''); 139.1 (C-7); 139.4 (C-5); 143.7 (C-1'); 145.2 (C-8a); 148.3 (C-1'').

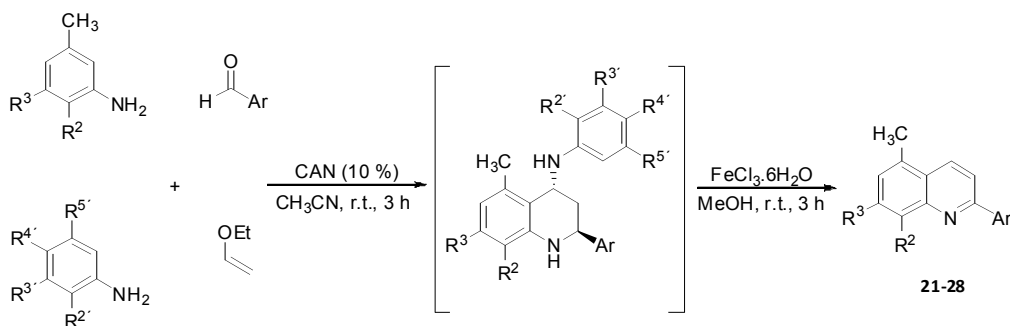
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3404.1 (NH), 1588.7 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ (M = 397.34):	%C 69.52	%H 5.58	%N 7.05
Found:	%C 69.93	%H 5.79	%N 6.97

Mp: 145-146 °C.

9.2.4) Synthesis of 2-arylquinolines 21-28. General procedure

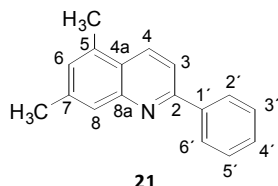


Compound	R ²	R ³	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	Ar
21	H	CH ₃	H	H	Br	H	C ₆ H ₅
22	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄
23	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄
24	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
25	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄
26	H	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄
27	H	CH ₃	H	H	Br	H	2-furyl
28	H	CH ₃	H	H	Br	H	2-thienyl

To a stirred solution of the suitable aniline (3 mmol), the suitable aromatic aldehyde (1 eq) and CAN (10 mol%) in acetonitrile (10 mL) was added dropwise a mixture of the same or a different aniline (1 eq) and ethyl vinyl ether (1 eq) in acetonitrile (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and upon completion, monitored by TLC, it was diluted with water (20 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). In some cases where an emulsion was formed, the dichloromethane extracts were shaken with brine (1 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (30 mL), and FeCl₃·6H₂O (2.5 eq) was added. The solution was stirred at room temperature for 3 h and then evaporated to dryness. The residue was taken up with water (20 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated, and the residue was purified by chromatography

on silica gel, eluting with a petroleum ether:ethyl acetate (97:3, v/v) mixture.

Data of compounds **21-28**, and the experimental conditions employed for their synthesis are indicated below.

2-Phenyl-5,7-dimethylquinoline (21)

Prepared from 3,5-dimethylaniline (363 mg, 3 mmol), benzaldehyde (318 mg, 3 mmol), 4-bromoaniline (516 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 608 mg (87%) White solid.

Data of 21

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 2.57 (s, 3H, CH₃); 2.70 (s, 3H, CH₃); 7.23 (s, 1H, H-6); 7.45-7.63 (m, 3H, H-3', H-4' and H-5'); 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-3); 7.86 (s, 1H, H-8); 8.18 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 18.5 (CH₃); 21.8 (CH₃); 117.6 (C-3); 124.5 (C-4a); 126.9 (C-6); 127.4 (C-3' and C-5'); 128.7 (C-2' and C-6'); 129.1 (C-4' and C-8); 132.9 (C-4); 133.9 (C-5); 139.4 (C-1')*; 139.7 (C-7)*; 148.8 (C-8a); 156.7 (C-2).

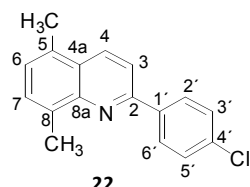
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1619.1 (C=N), 1598.1 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₇H₁₅N (M = 233.31): %C 87.52 %H 6.48 %N 6.00

Found: %C 87.22 %H 6.59 %N 5.97

Mp: 89-90 °C.

2-(4-Chlorophenyl)-5,8-dimethylquinoline (22)

Prepared from 2,5-dimethylaniline (726 mg, 6 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (422 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 497 mg (62%). Purple sticky solid.

Data of 22

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 2.70 (s, 3H, CH₃); 2.89 (s, 3H, CH₃); 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6); 7.45-7.57 (m, 3H, H-7, H-3' and H-5'); 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-3); 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-4).

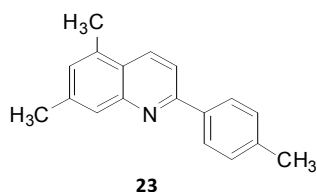
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 17.8 (CH_3); 18.4 (CH_3); 117.1 (C-3); 126.4 (C-4a); 126.6 (C-6); 128.5 (C-2' and C-6'); 128.8 (C-3' and C-5'); 129.4 (C-7); 131.9 (C-5); 133.5 (C-4); 135.2 (C-4'); 135.4 (C-8); 138.1 (C-1'); 147.2 (C-8a); 153.5 (C-2).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1601.8 (C=N), 1562.8 cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}$ (M = 267.75):	%C 76.26	%H 5.27	%N 5.23
Found:	%C 75.94	%H 5.15	%N 5.37

2-(4-Methylphenyl)-5,7-dimethylquinoline (23)



Prepared from: 3,5-dimethylaniline (726 mg, 6 mmol), *p*-tolualdehyde (360 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 708 mg (95%). Yellow solid.

Data of 23

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.47 (s, 3H, CH_3); 2.56 (s, 3H, CH_3); 2.70 (s, 3H, CH_3); 7.22 (s, 1H, H-6); 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.84 (s, 1H, H-8); 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-3); 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-4).

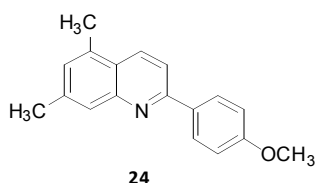
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 18.5 (CH_3); 21.3 (CH_3); 21.8 (CH_3); 117.5 (C-3); 124.4 (C-4a); 126.8 (C-6); 127.3 (C-3' and C-5'); 128.9 (C-8); 129.5 (C-2' and C-6'); 132.9 (C-4); 133.9 (C-5); 136.8 (C-4'); 139.2 (C-1'); 139.4 (C-7); 148.7 (C-8a); 156.7 (C-2).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1620.6 (C=N), 1598.5 cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}$ (M = 247.33):	%C 87.41	%H 6.93	%N 5.66
Found:	%C 87.12	%H 6.97	%N 5.58

Mp: 101-102 °C.

2-(4-Methoxyphenyl)-5,7-dimethylquinoline (24)

Prepared from: 3,5-dimethylaniline (726 mg, 6 mmol), *p*-anisaldehyde (408 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 729 mg (92%). Yellow solid.

Data of 24

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.56 (s, 3H, CH₃); 2.69 (s, 3H, CH₃); 3.92 (s, 3H, OCH₃); 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.21 (s, 1H, H-6); 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3); 7.83 (s, 1H, H-8); 8.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, H-4).

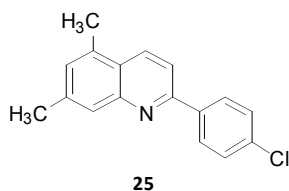
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 18.5 (CH₃); 21.8 (CH₃); 55.3 (OCH₃); 114.1 (C-3' and C-5'); 117.2 (C-3); 124.2 (C-4a); 126.7 (C-6); 128.7 (C-2' and C-6'); 128.8 (C-8); 132.3 (C-1'); 132.8 (C-4); 133.8 (C-5); 139.3 (C-7); 148.7 (C-8a); 156.3 (C-2); 160.6 (C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1620.4 (C=N), 1598.6 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. For C ₁₈ H ₁₇ NO (M = 263.33):	%C 82.10	%H 6.51	%N 5.32
Found:	%C 81.84	%H 6.60	%N 5.28

Mp: 118-119 °C.

2-(4-Chlorophenyl)-5,7-dimethylquinoline (25)

Prepared from 3,5-dimethylaniline (726 mg, 6 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (421.5 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 668 mg (83%). Yellow solid.

Data of 25:

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.57 (s, 3H, CH₃); 2.71 (s, 3H, CH₃); 7.25 (s, 1H, H-6); 7.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3); 7.84 (s, 1H, H-8); 8.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-4).

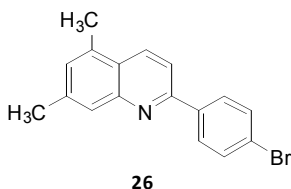
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 18.5 (CH₃); 21.8 (CH₃); 117.2 (C-3); 124.6 (C-4a); 126.8 (C-6); 128.7 (C-2' and C-6'); 128.9 (C-3' and C-5'); 129.3 (C-8); 133.2 (C-4); 133.9 (C-5); 135.3 (C-4'); 138.1 (C-1'); 139.7 (C-7); 148.8 (C-8a); 155.4 (C-2).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1619.8 (C=N), 1597.5 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₇ H ₁₄ ClN (M = 267.75):	%C 76.26	%H 5.27	%N 5.23
Found:	%C 75.95	%H 5.26	%N 5.16

Mp: 133-134 °C.

2-(4-Bromophenyl)-5,7-dimethylquinoline (26)

Prepared from 3,5-dimethylaniline (726 mg, 6 mmol), 4-bromobenzaldehyde (555 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).
Yield: 806 mg (86%). Yellow solid.

Data of 26

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.57 (s, 3H, CH₃); 2.71 (s, 3H, CH₃); 7.25 (s, 1H, H-6); 7.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-3); 7.84 (s, 1H, H-8); 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-4).

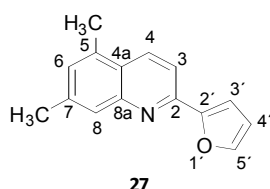
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 18.5 (CH₃); 21.8 (CH₃); 117.2 (C-3); 123.7 (C-4'); 124.6 (C-4a); 126.8 (C-6); 128.9 (C-2' and C-6'); 129.4 (C-8); 131.9 (C-3' and C-5'); 133.2 (C-4); 133.9 (C-5); 138.5 (C-1'); 139.8 (C-7); 148.7 (C-8a); 155.4 (C-2).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1619.2 (C=N), 1597.8 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₇ H ₁₄ BrN (M = 312.20):	%C 65.40	%H 4.52	%N 4.49
Found:	%C 65.77	%H 4.47	%N 4.35

Mp: 116-117 °C.

2-(2-Furyl)-5,7-dimethylquinoline (27)

Prepared from 3,5-dimethylaniline (363 mg, 3 mmol), furfural (288 mg, 3 mmol), 4-bromoaniline (516 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 626 mg (90%). Brown viscous liquid.

Data of 27

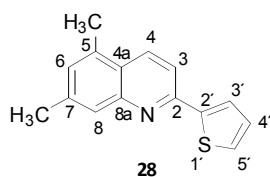
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.54 (s, 3H, CH₃); 2.67 (s, 3H, CH₃); 6.58-6.63 (m, 1H, H-4'); 7.19 (s, 1H, H-6); 7.23 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-3'); 7.65 (s, 1H, H-5'); 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-3); 7.81 (s, 1H, H-8); 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 18.4 (CH₃); 21.7 (CH₃); 109.6 (C-4'); 112.0 (C-3'); 116.0 (C-3); 124.4 (C-4a); 126.5 (C-6); 129.0 (C-8); 132.7 (C-4); 133.8 (C-5); 139.6 (C-7); 143.8 (C-5'); 148.4 (C-2)*; 148.5 (C-8a)*; 153.7 (C-2).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1619.0 (C=N), 1597.9 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₅ H ₁₃ NO (M = 223.27):	%C 80.69	%H 5.87	%N 6.27
Found:	%C 80.43	%H 5.68	%N 6.01

2-(2-Thienyl)-5,7-dimethylquinoline (28)

Prepared from: 3,5-dimethylaniline (363 mg, 3 mmol), 2-thiophencarboxaldehyde (336 mg, 3 mmol), 4-bromoaniline (516 mg, 3 mmol) and ethyl vinyl ether (225 mg, 3 mmol).

Yield: 542 mg (75%). White solid.

Data of 28

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.51 (s, 3H, CH₃); 2.63 (s, 3H, CH₃); 7.10-7.20 (m, 2H, H-6 and H-4'); 7.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-3'); 7.72 (m, 3H, H-3, H-8 and H-5'); 8.22 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 18.4 (CH₃); 21.7 (CH₃); 116.3 (C-3); 124.5 (C-4a); 125.5 (C-5'); 126.5 (C-6); 127.9 (C-3')*; 128.2 (C-4')*; 129.0 (C-8); 132.8 (C-4); 133.9 (C-5); 139.6 (C-7); 145.5 (C-2'); 148.6 (C-8a); 151.7 (C-2).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1619.4 (C=N), 1596.6 cm⁻¹.

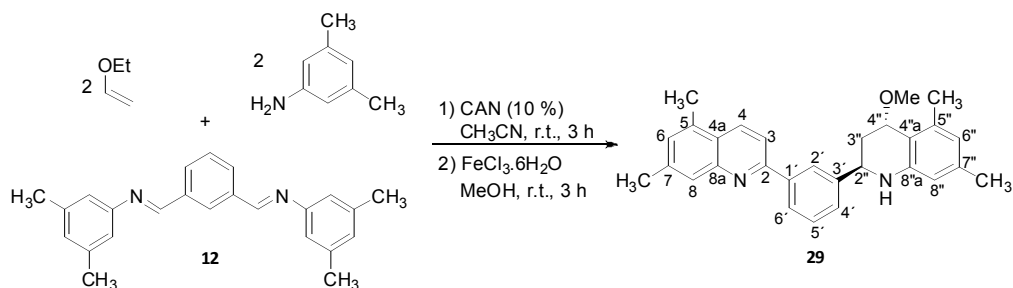
Elemental analysis:

Calc. for C₁₅H₁₃NS (M = 239.34):

	%C 75.28	%H 5.47	%N 5.85	%S 13.40
Found:	%C 75.19	%H 5.48	%N 6.01	%S 13.33

Mp: 96-97 °C.

9.2.5) Synthesis of (\pm)-2-[3'-((2''R*,4''S*)-4''-methoxy-5'',7''-dimethyl-1'',2'',3'',4''-tetrahydroquinolin-2''-yl)-phenyl]-5,7-dimethyl-quinoline (**29**)



To a stirred solution of imine **12** (1.02 g, 3 mmol) and CAN (10 mol%) in acetonitrile (10 mL) was added dropwise a mixture of 3,5-dimethylaniline (726 mg, 6 mmol) and ethyl vinyl ether (450 mg, 6 mmol) in acetonitrile (5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h or until no starting material was detected by TLC. Then, it was diluted with water (20 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). In some cases where an emulsion was formed, the dichloromethane extracts were shaken with brine (1 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (30 mL), and FeCl₃·6H₂O (2.03 mg, 7.5 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature for 3 h and then evaporated to dryness. The residue was taken up with water (20 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated, and the residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with a petroleum ether:ethyl acetate (95:5, v/v) mixture, yielding 976 mg (77%) of **29** as a pale orange solid.

Data of **29**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.89 (td, J = 13.8, 3.0 Hz, 1H, H-3''ax); 2.24 (s, 3H, CH₃); 2.35 (s, 3H, CH₃); 2.47 (dt, J = 13.8, 2.3 Hz, 1H, H-3''eq); 2.57 (s, 3H, CH₃); 2.71 (s, 3H, CH₃); 3.53 (s, 3H, OCH₃); 4.21 (bs, 1H, NH); 4.38 (t, J =

2.5 Hz, 1H, H-4''); 4.60 (dd, $J = 11.5, 1.5$ Hz, 1H, H-2''); 6.35 (s, 1H, H-8''); 6.47 (s, 1H, H-6''); 7.25 (s, 1H, H-6); 7.53-7.63 (m, 2H, H-4' and H-5'); 7.86 (s, 1H, H-8); 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-3); 8.10 (dt, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H, H-6'); 8.31 (s, 1H, H-2'); 8.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 18.5 (CH₃); 18.6 (CH₃); 21.1 (CH₃); 21.8 (CH₃); 34.9 (C-3''); 51.4 (C-2''); 55.4 (OCH₃); 71.7 (C-4''); 113.2 (C-8''); 116.0 (C-4a''); 117.8 (C-3); 120.9 (C-6''); 124.6 (C-4a); 126.2 (C-6'); 126.8 (C-6); 127.8 (C-4'); 128.3 (C-5'); 129.1 (C-8); 129.2 (C-2'); 133.1 (C-4); 133.9 (C-5); 138.7 (C-5'', C-7'' and C-1'); 144.6 (C-7); 144.8 (C-1'); 148.7 (C-8a''); 149.3 (C-8a); 156.5 (C-2).

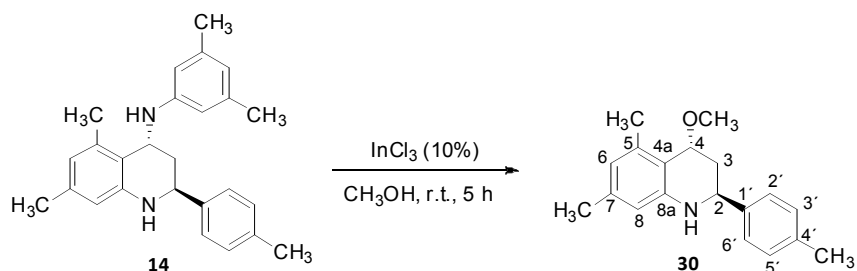
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3389.7 (N-H); 1619.1 (C=N), 1598.8 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₂ (M = 422.56):	%C 82.43	%H 7.16	%N 6.63
Found:	%C 82.31	%H 7.18	%N 6.58

Mp: 133 °C.

9.2.6) Synthesis of (\pm)-(2*S**,4*R**)-4-methoxy-2-(4-tolyl)-5,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (**30**)



A solution of compound **14** (386.3 mg, 1 mmol) and InCl_3 (10 mol%) in MeOH (5 mL) was stirred at room temperature until no starting material was detected by TLC (5 h) and then, it was diluted with water (10 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated, and the residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with a petroleum ether:ethyl acetate (99:1, v/v) mixture, yielding 292 mg (98%) of **30** as a yellow viscous liquid.

Data of **30**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.78 (td, $J = 13.1, 3.1$ Hz, 1H, H-3ax); 2.21-2.27 (m, 1H, H-3eq); 2.23 (s, 3H, CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 2.40 (s, 3H, CH_3); 3.50 (s, 3H, OCH_3); 4.06 (bs, 1H, NH); 4.35 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-4); 4.42 (dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H, H-2); 6.30 (s, 1H, H-8); 6.46 (s, 1H, H-6); 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-2' and H-6').

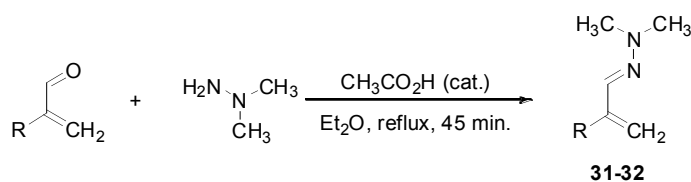
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 18.5 (CH_3); 21.0 (CH_3); 21.1 (CH_3); 34.8 (C-3); 50.9 (C-2); 55.2 (OCH_3); 71.7 (C-4); 113.2 (C-8); 116.0 (C-4a); 120.8 (C-6); 126.8 (C-2' and C-6'); 129.2 (C-3' and C-5'); 137.3 (C-4'); 138.6 (C-5)*; 138.7 (C-7)*; 140.9 (C-1'); 144.9 (C-8a).

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (M = 297.39):	%C 76.73	%H 7.80	%N 4.71
Found:	%C 76.34	%H 7.49	%N 4.65

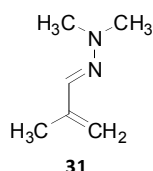
9.3) Aza-vinylogous Povarov reactions for the diastereoselective synthesis of functionalized tetrahydroquinolines

9.3.1) Synthesis of α,β -unsaturated *N,N*-dimethylhydrazones (31-32)¹²⁶



Hydrazone	R
31	CH ₃
32	CH ₂ CH ₃

To a stirred solution of the corresponding acrolein derivative (1 eq) in diethyl ether (50 mL) was added *N,N*-dimethylhydrazine (2 eq) and acetic acid (1 mL) dropwise and the resulting yellow solution was reflux for 45 minutes. After cooling at room temperature it was washed successively with saturated NaHCO₃ (2 x 50 mL) and water (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated on a water bath keeping the temperature below 60°C, to avoid volatilization of the resulting hydrazone. The crude product thus obtained was used in subsequent reactions with no further purification.

(E)-1,1-Dimethyl-2-(2-methylallylidene)hydrazine (31)

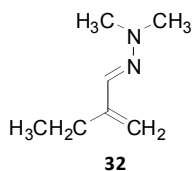
Prepared from methacrolein (4.9 mL, 60 mmol) and *N,N*-dimethylhydrazine (9.1 mL, 120 mmol).

Yield: 6.39 g (95 %). Yellow liquid.

Data of 31

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.91 (s, 3H, CH₃); 2.85 (s, 6H, N(CH₃)₂); 5.02 (s, 1H, CH₂); 5.10 (s, 1H, CH₂); 7.03 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 17.2 (CH₃); 42.0 (N(CH₃)₂); 114.3 (CH₂); 135.7 (CH=N); 142.1 (C-2).

(E)-1,1-Dimethyl-2-(2-ethylallylidene)hydrazine (32)

Prepared from 2-ethylacrolein (5.9 mL, 60 mmol) and *N,N*-dimethylhydrazine (9.1 mL, 120 mmol).

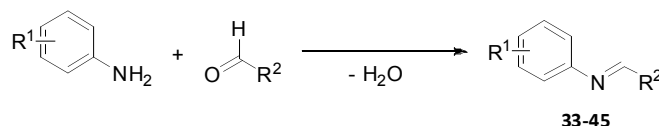
Yield: 6.81 g (90 %). Yellow liquid.

Data of 32

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃); 2.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₃); 2.81 (s, 6H, N(CH₃)₂); 5.01 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, =CH₂); 5.08 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, =CH₂); 6.98 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 13.1 (CH₃); 24.3 (CH₂); 42.9 (N(CH₃)₂); 113.7 (CH₂); 136.4 (CH=N); 148.7 (C-2).

9.3.2) Synthesis of arylimines 33-45. General procedure

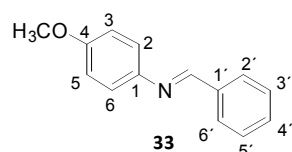


Imine	R ¹	R ²	Imine	R ¹	R ²
33	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅	40	2,4-diCH ₃	C ₆ H ₅
34	4-CH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	41	4-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅
35	4-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	42	4-CH ₃ O	2-furyl
36	4-CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄	43	4-CH ₃ O	2-thienyl
37	4-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	44	4-CH ₃ O	CO ₂ Et
38	H	C ₆ H ₅	45	4-CH ₃ O	CO-2-furyl
39	3,5-diCH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄			

A mixture of an aniline (1 eq) and an aldehyde (1 eq) was stirred vigorously with a glass bar for 5 minutes and then it was kept at room temperature overnight to afford imines (**33-45**). When either the aniline or the aldehyde are solids a minimum volume of diethyl ether was used to dilute one of them. These imines were used without further purification in the following reactions.

Experimental and characterization data are described below.

4-Methoxy-*N*-benzylideneaniline (**33**)



Prepared from *p*-anisidine (2.46 g, 20 mmol) and benzaldehyde (2.12 g, 20 mmol).

Yield: 4.22 g (100%). Grey solid.

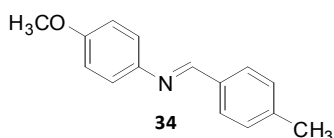
Data of **33**

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.87 (s, 3H, OCH₃); 6.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-3 and H-5); 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2 and H-6); 7.47-7.53 (m, 3H, H-3', H-4' and H-5'); 7.90-7.97 (m, 2H, H-2' and H-6'); 8.52 (s, 1H, CH=N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 55.4 (OCH_3); 114.3 (C-3 and C-5); 122.1 (C-2 and C-6); 128.5 (C-3' and C-5')*; 128.6 (C-2' and C-6')*; 130.9 (C-4'); 136.4 (C-1'); 144.9 (C-1); 158.3 (CH=N and C-4).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2838.8 (C-H), 1625.1 (C=N) cm^{-1} .

4-Methoxy-*N*-(4-methylbenzylidene)aniline (34)



Prepared from *p*-anisidine (2.46 g, 20 mmol) and *p*-tolualdehyde (2.40 g, 20 mmol).

Yield: 4.50 g (100%). Green solid.

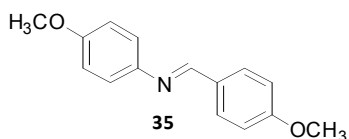
Data of 34

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.44 (s, 3H, CH_3); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 6.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3 and H-5); 7.22-7.33 (m, 4H, H-2, H-6, H-3' and H-5'); 7.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.47 (s, 1H, CH=N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.5 (CH_3); 55.3 (OCH_3); 114.2 (C-3 and C-5); 122.0 (C-2 and C-6); 128.5 (C-3' and C-5'); 129.4 (C-2' and C-6'); 133.8 (C-1'); 141.3 (C-4'); 145.0 (C-1); 158.0 (C-4); 158.3 (CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2956.6 (C-H), 2838.8 (C-H), 1624.0 (C=N) cm^{-1} .

4-Methoxy-*N*-(4-methoxybenzylidene)aniline (35)



Prepared from *p*-anisidine (2.46 g, 20 mmol) and *p*-anisaldehyde (2.72 g, 20 mmol).

Yield: 4.84 g (100%). Grey solid.

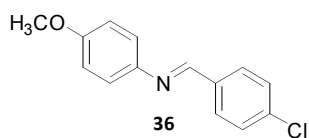
Data of 35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 3.86 (s, 3H, OCH_3); 3.89 (s, 3H, OCH_3); 6.92-7.05 (m, 4H, H-3, H-5, H-3' and H-5'); 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-2 and H-6); 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.44 (s, 1H, CH=N).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 55.3 (OCH_3); 55.4 (OCH_3); 114.1 (C-3' and C-5')*; 114.3 (C-3 and C-5)*; 122.0 (C-2 and C-6); 129.4 (C-1'); 130.2 (C-2' and C-6'); 145.1 (C-1); 157.8 ($\text{CH}=\text{N}$); 157.9 (C-4); 161.9 (C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2957.5 (C-H), 2839.0 (C-H), 1622.0 (C=N) cm^{-1} .

4-Methoxy-*N*-(4-chlorobenzylidene)aniline (36)



Prepared from *p*-anisidine (2.46 g, 20 mmol) and *p*-chlorobenzaldehyde (2.80 g, 20 mmol).

Yield: 4.93 g (100%). Grey solid.

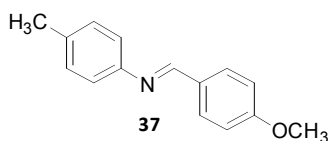
Data of 36

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 3.64 (s, 3H, OCH_3); 6.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-3 and H-5); 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-2 and H-6); 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.24 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 55.4 (OCH_3); 114.3 (C-3 and C-5); 122.2 (C-2 and C-6); 128.9 (C-3' and C-5'); 129.6 (C-2' and C-6'); 134.8 (C-1'); 136.8 (C-4'); 144.3 (C-1); 156.6 ($\text{CH}=\text{N}$); 158.4 (C-4).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2923.7 (C-H), 2837.0 (C-H), 1621.1 (C=N) cm^{-1} .

4-Methyl-*N*-(4-methoxybenzylidene)aniline (37)



Prepared from *p*-toluidine (2.14 g, 20 mmol) and *p*-anisaldehyde (2.72 g, 20 mmol).

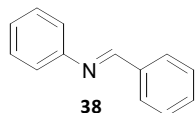
Yield: 4.50 g (100%). White solid.

Data of 37

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.40 (s, 3H, CH_3); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.13-7.26 (m, 4H, H-2, H-6, H-3 and H-5); 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.43 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.0 (CH_3); 55.4 (OCH_3); 114.1 (C-3' and C-5'); 120.7 (C-2 and C-6); 129.3 (C-1'); 129.7 (C-2' and C-6'); 130.4 (C-3 and C-5); 135.3 (C-4); 149.6 (C-1); 158.9 ($\text{CH}=\text{N}$); 162.1 (C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2971.2 (C-H), 2833.5 (C-H), 1622.1 (C=N) cm^{-1} .

***N*-Benzylideneaniline (38)**

Prepared from aniline (1.86 g, 20 mmol) and benzaldehyde (2.12 g, 20 mmol).

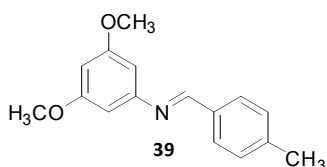
Yield: 3.62 g (100%). Yellow solid.

Data of 38

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7.23-7.32 (m, 2H, H-2 and H-6); 7.40-7.49 (m, 2H, H-3 and H-5); 7.50-7.56 (m, 3H, H-3', H-4' and H-5'); 7.92-7.99 (m, 2H, H-2' and H-6'); 8.51 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 120.8 (C-2 and C-6); 125.9 (C-3 and C-5); 128.7 (C-3' and C-5')*; 128.8 (C-2' and C-6')*; 129.1 (C-4); 131.4 (C-4'); 136.1 (C-1'); 152.0 (C-1); 160.4 (CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2934.6 (C-H), 1626.5 (C=N) cm⁻¹.

3,5-Dimethoxy-*N*-(4-methylbenzylidene)aniline (39)

Prepared from 3,5-dimethoxyaniline (3.06 g, 20 mmol) and *p*-tolualdehyde (2.40 g, 20 mmol).

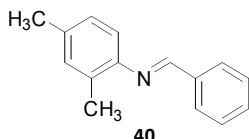
Yield: 5.10 g (100%). Yellow viscous liquid.

Data of 39

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.45 (s, 3H, CH₃); 3.85 (s, 6H, 2 x OCH₃); 6.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-4); 6.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, H-2 and H-6); 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.45 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 21.5 (CH₃); 55.3 (2 x OCH₃); 97.9 (C-4); 98.8 (C-2 and C-6); 128.7 (C-3' and C-5'); 129.4 (C-2' and C-6'); 133.3 (C-1'); 141.9 (C-4'); 154.3 (C-1); 160.5 (CH=N); 161.0 (C-3 and C-5).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2938.3 (C-H), 2836.5 (C-H), 1591.6 (C=N) cm⁻¹.

2,4-Dimethyl-*N*-benzylideneaniline (40)

Prepared from 2,4-dimethylaniline (2.42 g, 20 mmol) and benzaldehyde (2.12 g, 20 mmol).

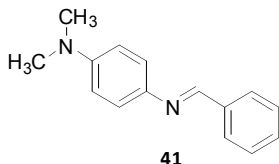
Yield: 4.18 g (100%). Red viscous liquid.

Data of 40

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.45 (s, 3H, CH₃); 2.49 (s, 3H, CH₃); 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5); 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 7.16 (s, 1H, H-3); 7.52-7.60 (m, 3H, H-3', H-4' and H-5'); 8.00-8.07 (m, 2H, H-2' and H-6'); 8.47 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 18.3 (CH₃); 21.4 (CH₃); 117.9 (C-6); 127.7 (C-5); 129.1 (C-2' and C-6')*; 129.2 (C-3' and C-5')*; 131.5 (C-4')*; 131.6 (C-3)*; 132.4 (C-2); 135.8 (C-1'); 137.1 (C-4); 149.0 (C-1); 159.2 (CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2869.2 (C-H), 1629.8 (C=N) cm⁻¹.

4-Dimethylamino-*N*-benzylideneaniline (41)

Prepared from 4-dimethylaminoaniline (2.72 g, 20 mmol) and benzaldehyde (2.12 g, 20 mmol).

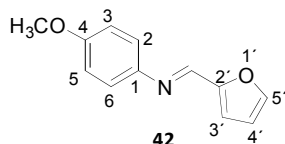
Yield: 4.48 g (100%). Green solid.

Data of 41

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3.02 (s, 6H, N(CH₃)₂); 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-3 and H-5); 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-2 and H-6); 7.46-7.51 (m, 3H, H-3', H-4' and H-5'); 7.91 (dd, *J* = 7.6, 4.2 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.56 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 40.7 (N(CH₃)₂); 112.8 (C-3 and C-5); 122.2 (C-2 and C-6); 128.3 (C-3' and C-5')*; 128.6 (C-2' and C-6')*; 130.5 (C-4'); 136.8 (C-1'); 140.8 (C-1); 149.5 (C-4); 155.9 (CH=N).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2882.6 (C-H), 1620.1 (C=N) cm⁻¹.

4-Methoxy-*N*-(furfurylidene)aniline (42)

Prepared from *p*-anisidine (2.46 g, 20 mmol) and furfural (1.84 g, 20 mmol).

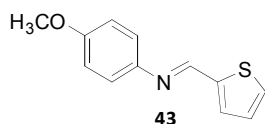
Yield: 4.02 g (100%). Dark orange viscous liquid.

Data of 42

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3.76 (s, 3H, OCH₃); 6.47 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H, H-4'); 6.82-6.88 (m, 3H, H-3', H-3 and H-5); 7.17-7.22 (m, 2H, H-2 and H-6); 7.52 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-5'); 8.24 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 55.4 (OCH₃); 112.0 (C-4'); 114.3 (C-3 and C-5); 115.6 (C-3'); 122.3 (C-2 and C-6); 144.1 (C-1); 145.3 (C-5'); 145.7 (CH=N); 152.2 (C-2'); 158.4 (C-4).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2837.3 (C-H), 1623.0 (C=N) cm⁻¹.

4-Methoxy-*N*-(2-thienylmethylene)aniline (43)

Prepared from *p*-anisidine (2.46 g, 20 mmol) and thiophene-2-carbaldehyde (2.24 g, 20 mmol).

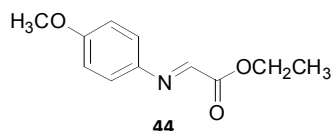
Yield: 4.34 g (100%). Brown solid.

Data of 43

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3.86 (s, 3H, OCH₃); 6.92-6.97 (m, 2H, H-3 and H-5); 7.15 (dd, *J* = 4.9, 3.6 Hz, 1H, H-4'); 7.23-7.30 (m, 2H, H-2 and H-6); 7.46-7.53 (m, 2H, H-3' and H-5'); 8.61 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 55.4 (OCH₃); 114.3 (C-3 and C-5); 122.2 (C-2 and C-6); 127.6 (C-4'); 129.7 (C-5'); 131.6 (C-3'); 143.0 (C-2'); 144.2 (C-1); 151.1 (CH=N); 158.2 (C-4).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2834.5 (C-H), 1615.5 (C=N) cm⁻¹.

Ethyl 4-methoxyphenyliminoacetate (44)

Prepared from *p*-anisidine (1.23 g, 10 mmol) and ethyl glyoxalate (1.20 g, 10 mmol). Yield: 1.91 g (100%). Orange viscous liquid.

Data of 44

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 4.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-3 and H-5); 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-2 and H-6); 7.89 (CH=N).

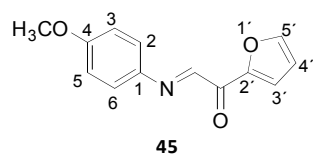
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 15.5 (CH₃); 55.8 (OCH₃); 62.2 (OCH₂); 114.8 (C-3 and C-5); 124.0 (C-2 and C-6); 141.6 (C-1); 148.3 (CH=N); 160.9 (C-4); 163.9 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2838.4 (C-H), 1740.1 (C=O), 1622.5 (C=N) cm⁻¹.

1-(2-Furyl)-2-(4-methoxyphenylimino)ethanone (45)

2-Furyl glyoxal was prepared as follows:¹²⁷ 2-Acetylfurane (1.10 g, 10 mmol) was added to a solution of SeO₂ (1.11 g, 10 mmol) in dioxane (6 mL) and water (0.2 mL) prepared at 50-55 °C. The mixture was refluxed for 5 h and then left to stand for an hour. The precipitated selenium was removed by filtration. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether:ethyl acetate mixture (3:1, v/v). Some starting material eluted first and then, 2-furyl glyoxal was obtained as a red oil (495 mg, 40%), containing also the hydrated form. The compound was characterized by a singlet at 9.56 ppm and was used with no additional manipulation.

127 Saldabol, N.O.; Popelis, J. Slavinska, V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 38 (7), 783.



Prepared from *p*-anisidine (370 mg, 3 mmol) and 2-furylgyoxal (372 mg, 3 mmol).

Yield: 1.14 g (100%). Brown solid.

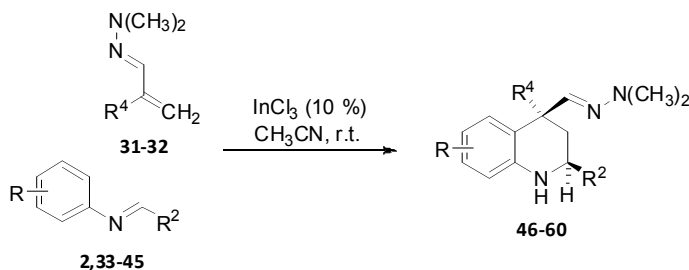
Data of 45

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3.89 (s, 3H, OCH₃); 6.65 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H, H-4'); 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-3 and H-5); 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-2 and H-6); 7.78 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H, H-5'); 8.00 (dd, *J* = 3.5, 0.7 Hz, 1H, H-3'); 8.29 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 55.5 (OCH₃); 112.5 (C-4'); 114.6 (C-3 and C-5); 123.1 (C-3'); 123.7 (C-2 and C-6); 141.3 (C-1); 147.9 (C-5'); 150.6 (C-2'); 153.0 (CH=N); 160.7 (C-4); 177.6 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2854.3 (C-H), 1642.4 (C=O); 1578.2 (C=N) cm⁻¹.

9.3.3) Synthesis of *cis*-4-alkyl-2-aryl-4-dimethylhydrazone-1,2,3,4-tetrahydroquinolines (**46-60**). General procedure

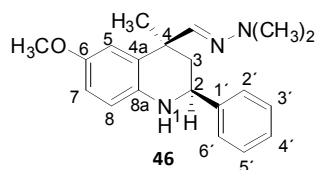


Compound	R	R ²	R ⁴
46	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃
47	6-CH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃
48	6-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃
49	6-CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃
50	6-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃
51	H	C ₆ H ₅	CH ₃
52	5,7-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃
53	5,7-diCH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃
54	6,8-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃
55	6-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₃
56	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃
57	6-CH ₃ O	2-furyl	CH ₃
58	6-CH ₃ O	2-thienyl	CH ₃
59	6-CH ₃ O	CO ₂ Et	CH ₃
60	6-CH ₃ O	CO-2-furyl	CH ₃

To a stirred solution of isolated imine (**2**, **33-45**) (1 eq) and hydrazone (**31** or **32**) (1.2 eq) in acetonitrile (20 ml) was added InCl_3 (10 mol%). Stirring was continued for the time period specified in the compound data sheet and after completion of the reaction, as indicated by TLC, the reaction mixture was diluted with water (10 mL), extracted with CH_2Cl_2 (4 x 10 mL), dried and evaporated. Purification was achieved through silica gel column chromatography, eluting with a petroleum ether:ethyl acetate mixtures. This removes any traces of transimination products and hexahydropyrroloindoles.

Data of compounds **46-60**, materials employed for their synthesis and the suitable mixture of solvents for their purification are described below.

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-6-methoxy-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (46)**



Prepared from imine **33** (1.00 g, 4.74 mmol) and hydrazone **31** (637.1 mg, 5.68 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (30:1, v/v).

Yield: 1.38 g (90%). White solid.

Data of 46

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.62 (s, 3H, CH₃); 1.86 (dd, *J* = 13.1, 2.3 Hz, 1H, H-3eq); 2.10 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-3ax); 2.77 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.95 (bs, 1H, NH); 4.54 (dd, *J* = 11.5, 2.1 Hz, 1H, H-2); 6.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-8); 6.65-6.75 (m, 3H, H-5, H-7 and CH=N); 7.32-7.53 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 28.1 (CH₃); 41.0 (C-4); 43.3 (N(CH₃)₂); 44.2 (C-3); 53.2 (C-2); 55.8 (OCH₃); 113.4 (C-7); 114.3 (C-5); 115.4 (C-8); 126.6 (C-2' and C-6'); 127.5 (C-4'); 128.0 (C-4a); 128.5 (C-3' and C-5'); 138.5 (C-8a); 144.1 (C-1'); 144.4 (CH=N); 152.0 (C-6).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3356.8 (N-H), 2951.0 (C-H), 2826.8 (C-H), 1503.6 (C=N) cm⁻¹.

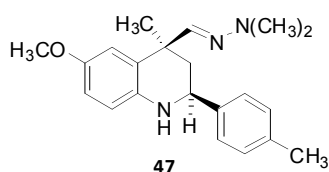
Elemental analysis:

Calc. for C₂₀H₂₅N₃O (M = 323.43): %C 74.27 %H 7.79 %N 12.99

Found: %C 74.27 %H 7.57 %N 13.09

Mp: 90-91 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-6-methoxy-4-methyl-2-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (47)**



Prepared from imine **34** (1.02 g, 4.54 mmol) and hydrazone **31** (610.2 mg, 5.44 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (5:1, v/v).

Yield: 1.42 g (93%). White solid.

Data of 47

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.61 (s, 3H, CH₃); 1.83 (dd, *J* = 13.1, 2.5 Hz, 1H, H-3eq); 2.09 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-3ax); 2.39 (s, 3H, ArCH₃); 2.77 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 4.50 (dd, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H, H-2); 6.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-8); 6.66-6.73 (m, 3H, H-5, H-7 and CH=N); 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 21.0 (ArCH₃); 28.0 (CH₃); 41.0 (C-4); 43.3 (N(CH₃)₂); 44.2 (C-3); 52.8 (C-2); 55.8 (OCH₃); 113.4 (C-7); 114.3 (C-5); 115.4 (C-8); 126.5 (C-2' and C-6'); 128.0 (C-4a); 129.2 (C-3' and C-5'); 137.2 (C-4'); 138.5 (C-8a); 141.1 (C-1'); 144.6 (CH=N); 151.9 (C-6).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3324.0 (N-H), 2951.7 (C-H), 2851.6 (C-H), 1504.0 (C=N) cm⁻¹.

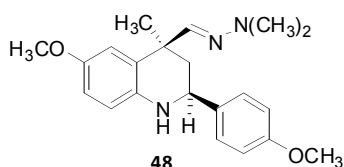
Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₂₇N₃O (M = 337.46): %C 74.74 %H 8.06 %N 12.45

Found: %C 74.54 %H 7.87 %N 12.45

Mp: 102-103 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-2-(4-methoxyphenyl)-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (48)**



Prepared from imine **35** (1.00 g, 5.21 mmol) and hydrazone **31** (700.2 mg, 6.25 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (5:1, v/v).

Yield: 1.40 g (76%). White solid.

Data of 48

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.60 (s, 3H, CH₃); 1.82 (dd, *J* = 13.1, 2.4 Hz, 1H, H-3eq); 2.08 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-3ax); 2.77 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 4.48 (dd, *J* = 11.5, 2.2 Hz, 1H, H-2); 6.56 (d, *J* = 9.2

Hz, 1H, H-8); 6.66-6.73 (m, 3H, H-5, H-7 and CH=N); 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2' and H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 28.1 (CH_3); 41.0 (C-4); 43.3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 44.2 (C-3); 52.5 (C-2); 55.2 (OCH_3); 55.8 (OCH_3); 113.4 (C-7); 113.8 (C-3' and C-5'); 114.3 (C-5); 115.4 (C-8); 127.7 (C-2' and C-6'); 128.0 (C-4a); 136.1 (C-1'); 138.6 (C-8a); 144.5 (CH=N); 151.9 (C-6); 158.9 (C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3362.0 (N-H), 2953.3 (C-H), 2832.5 (C-H), 1503.8 (C=N) cm^{-1} .

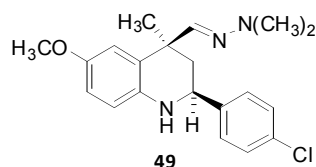
Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ ($M = 353.46$): %C 71.36 %H 7.70 %N 11.89

Found: %C 71.21 %H 7.58 %N 11.81

Mp: 92-93 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-2-(4-Chlorophenyl)-4-[(2,2-dimethylhydrazono)methyl]-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (49)**



Prepared from imine **36** (1.00 g, 4.06 mmol) hydrazone **31** (545.7 mg, 4.87 mmol).

Reaction time: 2 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (6:1, v/v).

Yield: 1.25 g (86%). White solid.

Data of 49

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.60 (s, 3H, CH_3); 1.82 (dd, $J = 13.1, 2.6$ Hz, 1H, H-3eq); 2.05 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H, H-3ax); 2.77 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.76 (s, 1H, OCH_3); 3.91 (bs, 1H, NH); 4.51 (dd, $J = 11.6, 2.4$ Hz, 1H, H-2); 6.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-8); 6.64-6.73 (m, 3H, H-5, H-7 and CH=N); 7.32-7.46 (m, 4H, H-2', H-3', H-5' and H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 28.1 (CH_3); 40.9 (C-4); 43.3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 44.2 (C-3); 52.6 (C-2); 55.7 (OCH_3); 113.4 (C-7); 114.2 (C-5); 115.6 (C-8); 128.0 (C-3' and C-5'); 128.1 (C-4a); 128.6 (C-2' and C-6'); 133.0 (C-4'); 138.1 (C-8a); 142.6 (C-1'); 144.1 (CH=N); 152.2 (C-6).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3354.4 (N-H), 2950.4 (C-H), 2830.1 (C-H), 1503.9 (C=N) cm^{-1} .

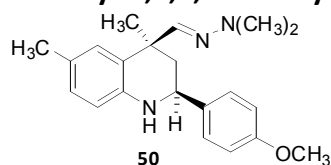
Elemental analysis:

Calc. for C₂₀H₂₄ClN₃O (M = 357.88): %C 67.12 %H 6.76 %N 11.74

Found: %C 66.97 %H 6.74 %N 11.58

Mp: 114-116 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (50)**



Prepared from imine **37** (1.00 g, 4.44 mmol) and hydrazone **31** (596.7 mg, 5.32 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate(5:1, v/v).

Yield: 1.35 g (90%). White solid.

Data of 50

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.58 (s, 3H, CH₃); 1.80 (dd, *J* = 13.0, 2.4 Hz, 1H, H-3eq); 2.06 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-3ax); 2.25 (s, 3H, ArCH₃); 2.78 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 4.00 (bs, 1H, NH); 4.50 (dd, *J* = 11.5, 2.2 Hz, 1H, H-2); 6.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-8); 6.69 (s, 1H, H-5); 6.85-6.90 (m, 2H, H-7 and CH=N); 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 20.5 (ArCH₃); 27.9 (CH₃); 40.7 (C-4); 43.4 (N(CH₃)₂); 44.3 (C-3); 52.4 (C-2); 55.3 (OCH₃); 113.9 (C-3' and C-5'); 114.5 (C-8); 126.6 (C-4a)*; 126.7 (C-6)*; 127.7 (C-2' and C-6'); 128.0 (C-7); 129.0 (C-5); 136.2 (C-1'); 141.9 (C-8a); 145.0 (CH=N); 159.0 (C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3363.7 (N-H), 2955.7 (C-H), 2836.7 (C-H), 1506.4 (C=N) cm⁻¹.

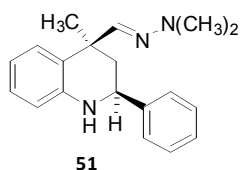
Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₂₇N₃O (M = 337.46): %C 74.74 %H 8.06 %N 12.45

Found: %C 74.86 %H 7.87 %N 12.57

Mp: 108-109 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (51)**



Prepared from imine **38** (1.20 g, 6.91 mmol) and hydrazone **31** (928.7 mg, 8.29 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (6:1, v/v).

Yield: 1.30 g (64%). Orange viscous liquid.

Data of 51

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.71 (s, 3H, CH₃); 1.95 (dd, *J* = 13.1, 2.5 Hz, 1H, H-3eq); 2.19 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-3ax); 2.86 (s, 6H, N(CH₃)₂); 4.24 (bs, 1H, NH); 4.67 (dd, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H, H-2); 6.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-8); 6.78 (bs, CH=N); 6.82 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H, H-6); 7.10-7.26 (m, 2H, H-5 and H-7); 7.41-7.63 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 27.8 (CH₃); 40.5 (C-4); 43.2 (N(CH₃)₂); 43.9 (C-3); 52.8 (C-2); 114.4 (C-8); 117.4 (C-6); 126.5 (C-4a); 126.6 (C-2' and C-6'); 127.2 (C-4')*; 127.5 (C-7)*; 128.5 (C-3' and C-5'); 128.6 (C-5); 143.9 (C-8a); 144.1 (C-1'); 144.4 (CH=N).

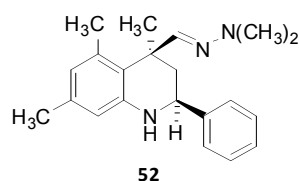
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3373.6 (N-H), 2967.0 (C-H), 2850.6 (C-H), 1491.3 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₉H₂₃N₃ (M = 293.41): %C 77.78 %H 7.90 %N 14.32

Found: %C 77.64 %H 7.65 %N 14.25

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-4,5,7-trimethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (52)**



Prepared from imine **2** (1.00 g, 4.78 mmol) and hydrazone **31** (642.4 mg, 5.73 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate(30:1, v/v).

Yield: 1.42 g (64%). Yellow viscous liquid.

Data of 52

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.70 (s, 3H, CH₃); 1.73 (dd, *J* = 12.8, 2.3 Hz, 1H, H-3eq); 2.01 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-3ax); 2.25 (s, 3H, ArCH₃); 2.27 (s, 3H, ArCH₃); 2.75 (s, 6H, N(CH₃)₂); 4.13 (bs, 1H, NH); 4.52 (dd, *J* = 11.6, 2.3 Hz, 1H, H-2); 6.36 (s, 1H, H-8); 6.42 (s, 1H, H-6); 6.79 (s, 1H, CH=N); 7.30-7.47 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 20.7 (ArCH₃); 21.6 (ArCH₃); 24.2 (CH₃); 40.7 (C-4); 43.2 (N(CH₃)₂); 47.1 (C-3); 52.5 (C-2); 113.6 (C-8); 121.4 (C-4a); 122.5 (C-6); 126.4 (C-2' and C-6'); 127.5 (C-4'); 128.5 (C-3' and C-5'); 136.8 (C-7)*; 137.8 (C-5)*; 143.9 (C-8a); 144.9 (C-1'); 146.3 (CH=N).

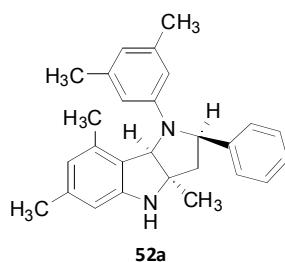
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3364.2 (N-H), 2950.6 (C-H), 2849.9 (C-H), 1575.1 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₂₇N₃ (M = 321.46): %C 78.46 %H 8.47 %N 13.07

Found: %C 77.93 %H 8.03 %N 12.97

(±)-(2*R,3*aR**,8*bR**)-1-(3,5-Dimethylphenyl)-3*a*,6,8-trimethyl-2-phenyl-1,2,3,3*a*,4,8*b*-hexahydropyrrolo[3,2-*b*]indole (52*a*)**



Data of 52a

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.47 (s, 3H, CH₃), 2.19 (dd, *J* = 11.8, 10.5 Hz, 1H, H-3ax), 2.26 (s, 6H, 2 x CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.43 (dd, *J* = 11.8, 7.3 Hz, 1H, H-3eq), 3.85 (bs, 1H, NH), 4.81 (dd, *J* = 10.5, 7.3 Hz,

1H, H-2), 5.21 (s, 1H, H-8b), 6.36 (s, 1H, H-5), 6.48 (s, 3H, Ar-N), 6.54 (s, 1H, H-7), 7.20-7.32 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 19.8, 21.8, 22.3, 24.4, 49.3, 66.4, 69.3, 74.6, 110.0, 112.1, 119.6, 123.5, 126.0, 126.5, 127.2, 129.1, 136.2, 138.6, 138.9, 145.2, 149.2, 149.9.

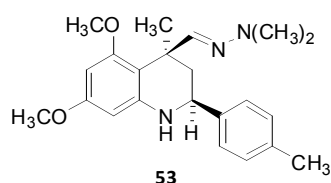
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3346.2 (N-H) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₇ H ₃₀ N ₃ (M = 382.54):	%C 84.77	%H 7.90	%N 7.32
Found:	%C 84.59	%H 7.95	%N 7.39

Mp: 216-217 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-5,7-dimethoxy-4-methyl-2-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (53)**



Prepared from imine **39** (1.00 g, 3.92 mmol) and hydrazone **31** (526.8 mg, 4.70 mmol).

Reaction time: 2 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate(6:1, v/v).

Yield: 1.03 g (72%). Pale yellow viscous liquid.

Data of 53

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.61 (s, 3H, CH₃); 1.72 (dd, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H, H-3eq); 2.01 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-3ax); 2.38 (s, 3H, ArCH₃); 2.67 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.74 (s, 3H, OCH₃); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 4.12 (bs, 1H, NH); 4.42 (dd, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 1H, H-2); 5.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-8); 5.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-6); 6.92 (s, 1H, CH=N); 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 21.0 (ArCH₃); 24.6 (CH₃); 38.8 (C-4); 43.9 (N(CH₃)₂); 45.6 (C-3); 52.6 (C-2); 54.7 (OCH₃); 54.9 (OCH₃); 89.2 (C-6); 91.7 (C-8); 107.7 (C-4a); 126.4 (C-2' and C-6'); 129.1 (C-3' and C-5'); 137.1 (C-4'); 140.7 (C-1'); 146.2 (C-8a); 150.6 (CH=N); 159.5 (C-5)*; 159.6 (C-7)*.

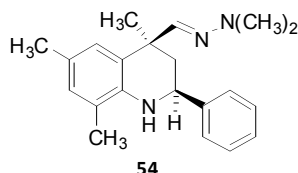
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3374.5 (N-H), 2952.8 (C-H), 2845.2 (C-H), 1572.3 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₂H₂₉N₃O₂ (M = 367.48): %C 71.90 %H 7.95 %N 11.43

Found: %C 72.06 %H 7.55 %N 11.09

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-4,6,8-trimethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (54)**



Prepared from imine **40** (1.00 g, 4.78 mmol) and hydrazone **31** (642.4 mg, 5.73 mmol).

Reaction time: 2 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (90:1, v/v).

Yield: 1.27 g (83%). Orange viscous liquid.

Data of 54

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.62 (s, 3H, CH₃); 1.86 (dd, *J* = 13.0, 2.5 Hz, 1H, H-3eq); 2.09 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-3ax); 2.15 (s, 3H, CH₃); 2.26 (s, 3H, CH₃); 2.78 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.90 (bs, 1H, NH); 4.60 (dd, *J* = 11.7, 2.5 Hz, 1H, H-2); 6.71 (s, 1H, H-7); 6.83 (s, 1H, H-5)*; 6.84 (s, 1H, CH=N)*; 7.34-7.49 (m, 3H, H-3', H-4' and H-5'); 7.54 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 17.4 (ArCH₃); 20.4 (ArCH₃); 27.9 (CH₃); 40.8 (C-4); 43.4 (N(CH₃)₂); 44.2 (C-3); 53.1 (C-2); 121.5 (C-4a); 125.9 (C-8)*; 126.1 (C-6)*, 126.7 (C-2' and C-6'); 126.8 (C-5); 127.6 (C-4'); 128.6 (C-3' and C-5'); 129.4 (C-7); 139.8 (C-8a); 144.4 (C-1'); 145.3 (CH=N).

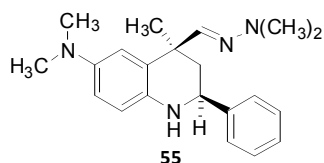
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3386.9 (N-H), 2959.3 (C-H), 2851.2 (C-H), 1485.6 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₂₇N₃ (M = 321.46): %C 78.46 %H 8.47 %N 13.07

Found: %C 78.23 %H 8.30 %N 12.88

(±)-(2*S,4*S**)-6-Dimethylamino-4-[(2,2-dimethylhydrazono)methyl]-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (55)**



Prepared from imine **41** (1.00 g, 4.46 mmol) and hydrazone **31** (599.2 mg, 5.35 mmol).

Reaction time: 1.5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (4:1, v/v).

Yield: 1.02 g (68%). Pale orange viscous liquid.

Data of **55**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.67 (s, 3H, CH₃); 1.87 (dd, *J* = 13.1, 2.5 Hz, 1H, H-3eq); 1.92 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-3ax); 2.79 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2.86 (s, 6H, ArN(CH₃)₂); 3.82 (bs, 1H, NH); 4.56 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-2); 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-8); 6.66-6.75 (m, 3H, H-5, H-7 and CH=N); 7.30-7.54 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 28.0 (CH₃); 41.0 (C-4); 42.3 (ArN(CH₃)₂); 43.4 (N(CH₃)₂); 44.5 (C-3); 53.1 (C-2); 114.8 (C-7); 115.4 (C-5); 115.5 (C-8); 126.6 (C-2' and C-6'); 127.4 (C-4'); 127.6 (C-4a); 128.4 (C-3' and C-5'); 136.9 (C-8a); 143.9 (C-6); 144.2 (C-1'); 145.3 (CH=N).

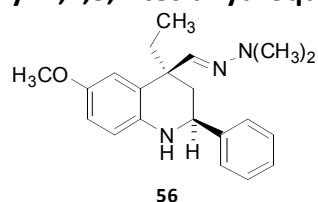
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3356.8 (N-H), 2951.0 (C-H), 2826.8 (C-H), 1503.6 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₂₈N₄ (M = 336.47): %C 74.96 %H 8.39 %N 16.65

Found: %C 74.56 %H 8.11 %N 16.38

(±)-(2S*,4S*)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-4-ethyl-6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (**56**)



Prepared from imine **33** (1.00 g, 4.74 mmol) and hydrazone **32** (717.8 mg, 5.68 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (14:1, v/v).

Yield: 880.0 mg (55%). Yellow solid.

Data of 56

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1.85-2.05 (m, 4H, H-3eq, H-3eq and CH₂CH₃); 2.64 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.65 (s, 3H, OCH₃); 4.41 (dd, *J* = 10.5, 3.9 Hz, 1H, H-2); 6.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-8); 6.52 (s, 1H, CH=N); 6.58 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, H-7); 6.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 7.20-7.42 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 8.8 (CH₂CH₃); 32.4 (C-3); 40.0 (CH₂CH₃); 43.3 (N(CH₃)₂); 43.6 (C-4); 52.9 (C-2); 55.8 (OCH₃); 113.1 (C-7); 114.6 (C-5); 115.1 (C-8); 126.6 (C-2' and C-6'); 127.4 (C-4a); 127.5 (C-4'); 128.5 (C-3' and C-5'); 138.3 (C-8a); 142.7 (CH=N); 144.6 (C-1'); 151.5 (C-6).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3362.3 (N-H), 2957.8 (C-H), 2851.8 (C-H), 1547.7 (C=N) cm⁻¹.

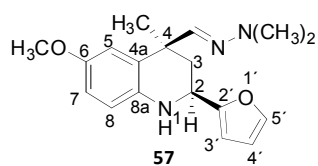
Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₂₇N₃O (M = 337.46): %C 74.74 %H 8.06 %N 12.45

Found: %C 74.47 %H 7.85 %N 12.29

Mp: 90-91 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-2-(2-furyl)-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (57)**



Prepared from imine **42** (1.00 g, 4.96 mmol) and hydrazone **31** (666.6 mg, 5.95 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (40:1, v/v).

Yield: 1.36 g (88%). Orange viscous liquid.

Data of 57

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.56 (s, 3H, CH₃); 2.00 (dd, *J* = 13.1, 2.6 Hz, 1H, H-3eq); 2.23 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-3ax); 2.78 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 4.03 (bs, 1H, NH); 4.61 (dd, *J* = 11.5, 2.4 Hz, 1H, H-2); 6.28 (dt, *J* = 3.2, 0.7 Hz, 1H, H-3'); 6.38 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H-4'); 6.55-6.73 (m, 4H, H-5, H-7, H-8 and CH=N); 7.41 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 27.9 (CH₃); 39.9 (C-3); 40.4 (C-4); 43.3 (N(CH₃)₂); 46.8 (C-2); 55.7 (OCH₃); 105.1 (C-3'); 110.2 (C-4'); 113.4 (C-7); 114.1 (C-5); 115.9 (C-8); 128.3 (C-4a); 137.5 (C-8a); 141.7 (C-5'); 144.3 (CH=N); 152.3 (C-6); 156.4 (C-2').

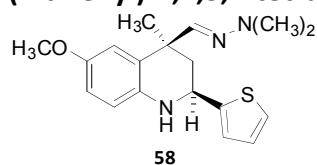
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3362.2 (N-H), 2952.5 (C-H), 2851.4 (C-H), 1504.6 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₈H₂₃N₃O₂ (M = 313.39): %C 68.98 %H 7.40 %N 13.41

Found: %C 69.12 %H 7.47 %N 13.41

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-6-methoxy-4-methyl-2-(2-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (58)**



Prepared from imine **43** (300.0 mg, 0.91 mmol) and hydrazone **31** (122.3 mg, 1.09 mmol).

Reaction time: 6 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (20:1, v/v). Yield: 185.8 mg (62%). Yellow solid.

Data of 58

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.59 (s, 3H, CH₃); 1.98 (dd, *J* = 13.1, 2.6 Hz, 1H, H-3eq); 2.19 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H, H-3ax); 2.78 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 4.10 (bs, 1H, NH); 4.86 (dd, *J* = 11.5, 2.4 Hz, 1H, H-2); 6.57 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-8); 6.64-6.73 (m, 3H, H-5, H-7 and CH=N); 7.01 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H, H-4'); 7.09 (dd, *J* = 3.4, 0.6 Hz, 1H, H-3'); 7.26 (dd, *J* = 5.6, 1.7 Hz, 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 28.1 (CH₃); 41.0 (C-4); 43.3 (N(CH₃)₂); 45.0 (C-3); 49.1 (C-2); 55.7 (OCH₃); 113.4 (C-7); 114.2 (C-5); 115.7 (C-8); 123.6 (C-3'); 124.1 (C-5'); 126.5 (C-4'); 128.2 (C-4a); 137.7 (C-8a); 144.1 (CH=N); 148.3 (C-2'); 152.3 (C-6).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3356.3 (N-H), 2953.8 (C-H), 2828.2 (C-H), 1503.5 (C=N) cm⁻¹.

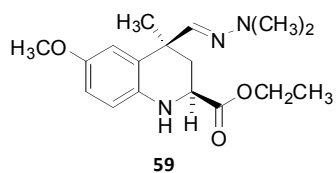
Elemental analysis:

Calc. for C₁₈H₂₃N₃OS (M = 329.46):

	%C 65.62	%H 7.04	%N 12.75	%S 9.73
Found:	%C 65.66	%H 6.73	%N 12.57	%S 9.59

Mp: 93-95 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-Ethyl 4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-4-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylate (59)**



Prepared from imine **44** (1.00 g, 4.82 mmol) and hydrazone **31** (647.8 mg, 5.78 mmol).

Reaction time: 2 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (9:1, v/v).

Yield: 1.44 g (94%). Pale yellow viscous liquid.

Data of 59

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.52 (s, 3H, CH₃); 1.98 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-3ax); 2.12 (dd, *J* = 12.9, 3.3 Hz, 1H, H-3eq); 2.80 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.74 (s, 3H, OCH₃); 4.14 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H, H-2); 4.28 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.28 (bs, 1H, NH); 6.60-6.73 (m, 4H, H-5, H-7, H-8 and CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.1 (OCH₂CH₃); 26.9 (CH₃); 37.3 (C-3); 40.3 (C-4); 43.3 (N(CH₃)₂); 51.1 (C-2); 55.7 (OCH₃); 61.3 (OCH₂CH₃); 113.4 (C-7)*; 113.7 (C-8)*; 116.0 (C-5); 127.9 (C-4a); 136.4 (C-8a); 143.5 (CH=N); 152.1 (C-6); 173.2 (CO₂Et).

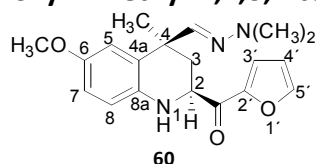
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3388.0 (N-H), 2977.8 (C-H), 2828.9 (C-H), 1737.3 (C=O); 1603.1 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₇H₂₅N₃O₃ (M = 319.40): %C 63.93 %H 7.89 %N 13.16

Found: %C 63.94 %H 7.63 %N 13.03

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-2-(2-furylcarbonyl)-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (60)**



Prepared from imine **45** (500.0 mg, 2.18 mmol) and hydrazone **31** (292.9 mg, 2.61 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (4:1, v/v).

Yield: 655.0 mg (88%). Yellow solid.

Data of 60

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.64 (s, 3H, CH₃); 1.86 (t, J = 12.3, 1H, H-3ax); 2.22 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H, H-3eq); 2.77 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 4.87 (dd, J = 11.9, 2.9 Hz, 1H, H-2); 6.58-6.62 (m, 2H, H-4' and CH=N); 6.66-6.73 (m, 3H, H-5, H-7 and H-8); 7.34 (dd, J = 3.6, 0.5 Hz, 1H, H-3'); 7.65 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 26.2 (CH₃); 38.3 (C-3); 40.6 (C-4); 43.2 (N(CH₃)₂); 54.7 (C-2); 55.7 (OCH₃); 112.3 (C-4'); 113.4 (C-7)*; 113.5 (C-8)*; 116.8 (C-5); 118.2 (C-3'); 128.1 (C-4a); 136.3 (C-8a); 143.0 (CH=N); 146.5 (C-5'); 150.9 (C-2'); 152.1 (C-6); 188.5 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3378.0 (N-H), 2956.3 (C-H), 1675.8 (C=O), 1568.2 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

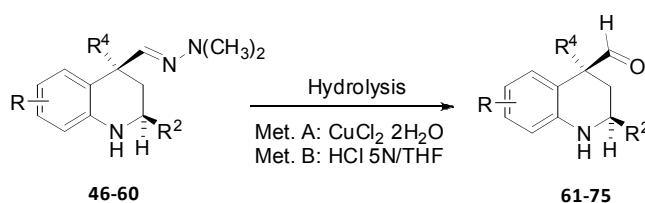
Calc. for C₁₉H₂₃N₃O₃ (M = 341.40): %C 66.84 %H 6.79 %N 12.31

Found: %C 66.59 %H 6.56 %N 12.63

Mp: 113-114 °C.

9.4) Synthesis of polysubstituted, functionalized quinolines by C₄-C₃ functional group rearrangement

9.4.1) Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde derivatives (61-75). General procedures



Compound	R	R ²	R ⁴
61	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃
62	6-CH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃
63	6-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃
64	6-CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃
65	6-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃
66	H	C ₆ H ₅	CH ₃
67	5,7-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃
68	5,7-diCH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃
69	6,8-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃
70	6-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₃
71	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃
72	6-CH ₃ O	2-furyl	CH ₃
73	6-CH ₃ O	2-thienyl	CH ₃
74	6-CH ₃ O	CO ₂ Et	CH ₃
75	6-CH ₃ O	CO-2-furyl	CH ₃

Method A: Hydrolysis of dimethylhydrazones with CuCl₂.¹²⁸

To a solution of CuCl₂·2H₂O (1.1 eq) in water (10 mL) was added a solution of hydrazone **46-60** (1.0 eq) in THF (15 mL) at room temperature. After being stirred at room temperature until no starting material was detected by TLC, the reaction mixture was quenched with aqueous 3N NH₄OH, diluted with ethyl acetate (15 mL), and washed with brine (10 mL). The aqueous layer was extracted with Cl₂CH₂ (2 x 20 mL), and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Removal of the solvent and column

¹²⁸ Mino, T.; Fukui, S.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 734.

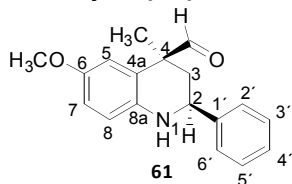
chromatography on silica gel eluting with petroleum ether:ethyl acetate gave aldehydes **61-66**, **69** and **71-73**.

Method B: Hydrolysis of dimethylhydrazones with hydrochloric acid.¹²⁹

To a solution of hydrazone **46-60** in THF (15 mL), 5N HCl (5 mL) was added dropwise with stirring, and the mixture was vigorously stirred at room temperature until no starting material was detected by TLC. Isolation and purification of aldehydes **67**, **68**, **70**, **74** and **75** were as described above in the hydrolysis with CuCl_2 .

Data of compounds **61-75**, method employed for their synthesis and the suitable mixture of solvents for their purification are described as follows.

(±)-(2*S,4*S**)-6-Methoxy-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (61)**



Method A: Compound **46** (650.0 mg, 2.01 mmol) and $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 377.0 mg, 2.21 mmol).

Reaction time: 5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (4:1, v/v).

Yield: 492.0 mg (87%). Yellow solid.

Data of 61

¹H-NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.58 (s, 3H, CH_3); 1.76 (dd, $J = 13.0, 2.2$ Hz, 1H, H-3eq); 2.23 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-3ax); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 4.06 (bs, 1H, NH); 4.42 (dd, $J = 11.4, 2.1$ Hz, 1H, H-2); 6.47 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-8); 6.78 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, H-7); 7.35-7.55 (m, 5H, Ph); 9.41 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 24.5 (CH_3); 38.5 (C-3); 49.9 (C-4); 52.2 (C-2); 55.6 (OCH_3); 113.6 (C-5); 115.0 (C-7); 116.4 (C-8); 120.8 (C-4a); 126.6 (C-2')

¹²⁹ Díez, E.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E.; Vázquez, J. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144.

and C-6'); 127.9 (C-4'); 128.6 (C-3' and C-5'); 139.2 (C-8a); 142.9 (C-1'); 152.2 (C-6); 201.3 (CHO).

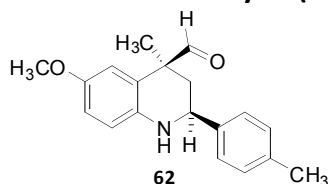
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3366.1 (N-H), 2932.4 (C-H), 2831.9 (C-H), 1720.0 (C=O) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M = 281.35):	%C 76.84	%H 6.81	%N 4.98
Found:	%C 76.50	%H 6.46	%N 4.83

Mp: 104-106 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-6-Methoxy-4-methyl-2-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (62)**



Method A: Compound **47** (700.0 mg, 2.07 mmol) and $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (387.0 mg, 2.27 mmol).

Reaction time: 4 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (3:1, v/v).

Yield: 544.2 mg (89%). White solid.

Data of 62

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.56 (s, 3H, CH_3); 1.73 (dd, $J = 13.0, 2.4$ Hz, 1H, H-3eq); 2.21 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H, H-3ax); 2.40 (s, 3H, ArCH_3); 3.75 (s, 3H, OCH_3); 4.05 (bs, 1H, NH); 4.38 (dd, $J = 11.4, 2.2$ Hz, 1H, H-2); 6.45 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-5); 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-8); 6.77 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H, H-7); 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 9.41 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.1 (ArCH_3); 24.6 (CH_3); 38.6 (C-3); 50.0 (C-4); 52.0 (C-2); 55.7 (OCH_3); 113.7 (C-5); 115.1 (C-7); 116.4 (C-8); 120.9 (C-4a); 126.6 (C-3' and C-5'); 129.4 (C-2' and C-6'); 137.7 (C-4'); 139.3 (C-8a); 139.9 (C-1'); 152.3 (C-6); 201.4 (CHO).

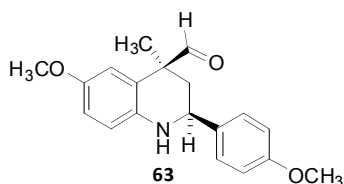
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3363.5 (N-H), 2939.8 (C-H), 2832.2 (C-H), 1719.1 (C=O) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M = 295.38):	%C 77.26	%H 7.17	%N 4.74
Found:	%C 77.62	%H 6.98	%N 4.87

Mp: 140-141 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-6-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (63)**



Method A: Compound **48** (820.0 mg, 2.32 mmol) and CuCl₂·2H₂O (434.7 mg, 2.55 mmol).

Reaction time: 5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (4:1, v/v).

Yield: 650.0 mg (90%). Yellow solid.

Data of 63

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.56 (s, 3H, CH₃); 1.72 (dd, *J* = 13.2, 1.8 Hz, 1H, H-3eq); 2.20 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-3ax); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.98 (bs, 1H, NH); 4.37 (dd, *J* = 11.2, 1.5 Hz, 1H, H-2); 6.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-5); 6.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-8); 6.77 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H, H-7); 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 9.41 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 24.6 (CH₃); 38.6 (C-3); 50.1 (C-4); 51.7 (C-2); 55.3 (OCH₃); 55.7 (OCH₃); 113.7 (C-5); 114.0 (C-3' and C-5'); 115.1 (C-7); 116.4 (C-8); 120.9 (C-4a); 127.8 (C-2' and C-6'); 135.0 (C-1'); 139.3 (C-8a); 152.3 (C-6); 159.3 (C-4'); 201.4 (CHO).

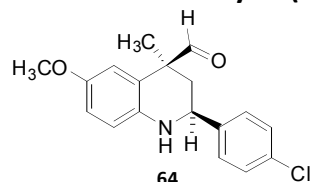
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3362.1 (N-H), 2935.1 (C-H), 2834.0 (C-H), 1719.1 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ (M = 311.37):	%C 73.29	%H 6.80	%N 4.50
Found:	%C 72.90	%H 6.58	%N 4.40

Mp: 122-124 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-2-(4-Chlorophenyl)-6-Methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (64)**



Method A: Compound **49** (800.0 mg, 2.23 mmol) and CuCl₂·2H₂O (418.2 mg, 2.45 mmol).

Reaction time: 6 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (3:1, v/v).

Yield: 655.0 mg (93%). Yellow solid.

Data of 64

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.55 (s, 3H, CH₃); 1.72 (dd, *J* = 13.1, 2.4 Hz, 1H, H-3eq); 2.17 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-3ax); 3.75 (s, 1H, OCH₃); 3.99 (bs, 1H, NH); 4.40 (dd, *J* = 11.4, 2.3 Hz, 1H, H-2); 6.44 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 6.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-8); 6.77 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H, H-7); 7.35-7.46 (m, 4H, H-2', H-3', H-5' and H-6'); 9.40 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 24.6 (CH₃); 38.7 (C-3); 49.9 (C-4); 51.8 (C-2); 55.7 (OCH₃); 113.6 (C-5); 115.1 (C-7); 116.1 (C-8); 120.9 (C-4a); 128.1 (C-3' and C-5'); 128.9 (C-2' and C-6'); 133.6 (C-4'); 138.9 (C-8a); 141.5 (C-1'); 152.5 (C-6); 201.2 (CHO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3365.6 (N-H), 2932.9 (C-H), 2832.1 (C-H), 1718.7 (C=O) cm⁻¹.

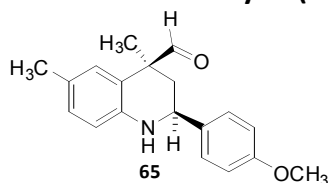
Elemental analysis:

Calc. for C₁₈H₁₈ClNO₂ (M = 315.79): %C 68.46 %H 5.75 %N 4.44

Found: %C 68.12 %H 5.54 %N 4.30

Mp: 138-140 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-2-(4-Methoxyphenyl)-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (65)**



Method A: Compound **50** (670.0 mg, 1.99 mmol) and CuCl₂·2H₂O (373.5 mg, 2.19 mmol).

Reaction time: 6 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (3:1, v/v).

Yield: 511.4 mg (87%). White solid.

Data of 65

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.54 (s, 3H, CH₃); 1.71 (dd, *J* = 13.0, 2.4 Hz, 1H, H-3eq); 2.18 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H, H-3ax); 2.25 (s, 3H, ArCH₃); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 4.09 (bs, 1H, NH); 4.39 (dd, *J* = 11.4, 2.3 Hz, 1H, H-2); 6.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-8); 6.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-5); 6.91-6.97 (m, 3H, H-7, H-3' and H-5'); 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 9.40 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 20.4 (ArCH₃); 24.5 (CH₃); 38.6 (C-3); 49.8 (C-4); 51.5 (C-2); 55.3 (OCH₃); 114.1 (C-3' and C-5'); 115.3 (C-8); 119.9 (C-4a); 127.4 (C-6); 127.8 (C-2' and C-6'); 129.2 (C-5)*; 129.3 (C-7)*; 135.0 (C-1'); 142.8 (C-8a); 159.3 (C-4'); 201.7 (CHO).

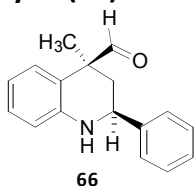
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3363.1 (N-H), 2938.3 (C-H), 1716.0 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ (M = 295.38):	%C 77.26	%H 7.17	%N 4.74
Found:	%C 77.18	%H 7.00	%N 4.80

Mp: 148-149 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (66)**



Method A: Compound **51** (650.0 mg, 2.21 mmol) and CuCl₂·2H₂O (414.5 mg, 2.43 mmol).

Reaction time: 6 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (4:1, v/v).

Yield: 528.0 mg (95%). White solid.

Data of 66

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.56 (s, 3H, CH₃); 1.77 (dd, *J* = 12.9, 2.5 Hz, 1H, H-3eq); 2.22 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-3ax); 4.47 (dd, *J* = 11.5, 2.4 Hz, 1H, H-2); 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-8); 6.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6); 6.88 (dd, *J* = 7.7,

1.6 Hz, 1H, H-5); 7.14 (td, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H, H-7); 7.37-7.54 (m, 5H, Ph); 9.42 (CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 24.5 (CH_3); 38.4 (C-3); 49.6 (C-4); 52.0 (C-2); 115.2 (C-8); 118.1 (C-6); 119.9 (C-4a); 126.7 (C-2' and C-6'); 128.1 (C-4')*; 128.5 (C-7)*; 128.8 (C-3' and C-5'); 128.9 (C-5); 142.8 (C-8a); 144.9 (C-1'); 201.5 (CHO).

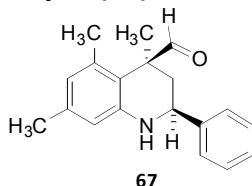
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3380.6 (N-H), 2933.4 (C-H), 1721.1 (C=N) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ ($M = 251.32$):	%C 81.24	%H 6.82	%N 5.57
Found:	%C 80.97	%H 6.89	%N 5.65

Mp: 108-109 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-4,5,7-Trimethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (67)**



Method B: Compound **52** (670.0 mg, 2.09 mmol).

Reaction time: 24 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (4:1, v/v).

Yield: 490.5 mg (84%). White solid.

Data of 67

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.53 (dd, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 1H, H-3eq); 1.60 (s, 3H, CH_3); 1.99 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-3ax); 2.15 (s, 3H, ArCH_3); 2.25 (s, 3H, ArCH_3); 4.20 (bs, 1H, NH); 4.44 (dd, $J = 11.2, 2.3$ Hz, 1H, H-2); 6.38 (s, 1H, H-6); 6.45 (s, 1H, H-8); 7.35-7.50 (m, 5H, Ph); 9.51 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 20.2 (ArCH_3); 20.8 (ArCH_3); 21.5 (CH_3); 39.9 (C-3); 49.4 (C-4); 51.5 (C-2); 113.8 (C-8); 116.4 (C-4a); 122.4 (C-6); 126.9 (C-2' and C-6'); 128.0 (C-4'); 128.8 (C-3' and C-5'); 137.2 (C-7)*; 138.2 (C-5)*; 142.9 (C-8a); 145.1 (C-1'); 203.1 (CHO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3379.8 (N-H), 2935.1 (C-H), 1719.1 (C=O) cm^{-1} .

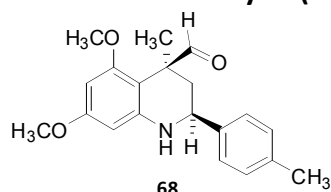
Elemental analysis:

Calc. for C₁₉H₂₁NO (M = 279.38): %C 81.68 %H 7.58 %N 5.01

Found: %C 81.33 %H 7.61 %N 5.04

Mp: 157-158 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-5,7-Dimethoxy-4-methyl-2-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (68)**



Method B: Compound **53** (700.0 mg, 2.15 mmol).

Reaction time: 4 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (5:1, v/v).

Yield: 671.6 mg (96%). White solid.

Data of 68

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.46-1.54 (m, 1H, H-3eq); 1.52 (s, 3H, CH₃); 1.89 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-3ax); 2.39 (s, 3H, ArCH₃); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 4.22 (bs, 1H, NH); 4.41 (dd, *J* = 11.4, 2.3 Hz, 1H, H-2); 5.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-6); 5.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-8); 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 9.43 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 21.0 (ArCH₃)*; 21.1 (CH₃)*; 38.7 (C-3); 46.7 (C-4); 51.6 (C-2); 55.1 (OCH₃); 55.2 (OCH₃); 88.6 (C-6); 91.8 (C-8); 103.0 (C-4a); 126.5 (C-2' and C-6'); 129.4 (C-3' and C-5'); 137.7 (C-4'); 139.8 (C-1'); 146.2 (C-8a); 158.6 (C-5)*; 160.5 (C-7)*; 202.7 (CHO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3377.6 (N-H), 2936.8 (C-H), 2841.0 (C-H), 1722.7 (CHO) cm⁻¹.

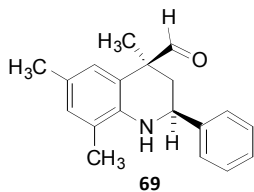
Elemental analysis:

Calc. for C₂₀H₂₃NO₃ (M = 325.40): %C 73.82 %H 7.12 %N 4.30

Found: %C 73.49 %H 7.02 %N 4.42

Mp: 130-132 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-4,6,8-Trimethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (69)**



Method A: Compound **54** (1.0 g, 3.11 mmol) and CuCl₂·2H₂O (583.2 mg, 3.42 mmol).

Reaction time: 8 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (4:1, v/v).

Yield: 712.5 g (82%). White solid.

Data of 69

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.57 (s, 3H, CH₃); 1.76 (dd, *J* = 13.0, 2.4 Hz, 1H, H-3eq); 2.16 (s, 3H, ArCH₃); 2.20-2.33 (m, 1H, H-3ax); 2.26 (s, 3H, ArCH₃); 3.99 (bs, 1H, NH); 4.48 (dd, *J* = 11.5, 2.3 Hz, 1H, H-2); 6.58 (s, 1H, H-5); 6.91 (s, 1H, H-7); 7.36-7.58 (m, 5H, Ph); 9.40 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 17.3 (ArCH₃); 20.3 (ArCH₃); 24.5 (CH₃); 38.5 (C-3); 49.8 (C-4); 52.3 (C-2); 119.3 (C-4a); 122.4 (C-8); 126.7 (C-6), 126.8 (C-2' and C-6'); 127.0 (C-5); 128.0 (C-4'); 128.8 (C-3' and C-5'); 130.5 (C-7); 140.6 (C-8a); 143.3 (C-1'); 201.7 (CHO).

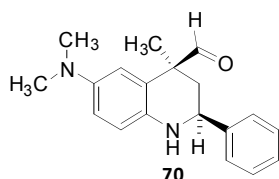
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3380.3 (N-H), 2927.3 (C-H), 2856.1 (C-H), 1719.8 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₉ H ₂₁ NO (M = 279.38):	%C 81.68	%H 7.58	%N 5.01
Found:	%C 81.45	%H 7.60	%N 5.08

Mp: 114-116 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-6-Dimethylamino-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (70)**



Method B: Compound **55** (850.0 mg, 2.32 mmol).

Reaction time: 8 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (19:1, v/v).

Yield: 505.4 mg (74%). Pale orange viscous liquid.

Data of **70**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.60 (s, 3H, CH₃); 1.74 (dd, *J* = 13.0, 2.3 Hz, 1H, H-3eq); 2.24 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-3ax); 2.85 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.82 (bs, 1H, NH); 4.43 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-2); 6.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-5); 6.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-8); 6.75 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 3H, H-7); 7.33-7.53 (m, 5H, Ph); 9.43 (s, 1H, CHO).

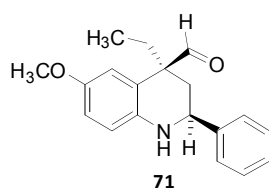
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 24.5 (CH₃); 38.8 (C-3); 41.9 (N(CH₃)₂); 50.1 (C-4); 52.4 (C-2); 114.4 (C-5); 115.6 (C-7); 116.5 (C-8); 120.8 (C-4a); 126.7 (C-2' and C-6'); 127.8 (C-4'); 128.6 (C-3' and C-5'); 137.2 (C-8a); 143.1 (C-6); 144.3 (C-1'); 201.7 (CHO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3362.0 (N-H), 2932.8 (C-H), 2833.7 (C-H), 1721.1 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O (M = 294.39):	%C 77.52	%H 7.53	%N 9.52
Found:	%C 77.19	%H 7.37	%N 9.20

(±)-(2*S**,4*S**)-4-Ethyl-6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (**71**)



Method A: Compound **56** (600.0 mg, 1.78 mmol) and CuCl₂·2H₂O (333.5 mg, 1.95 mmol).

Reaction time: 5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate(1:29, v/v).

Yield: 447.0 mg (85%). White solid.

Data of **71**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1.98-2.24 (m, 4H, H-3ax, H-3eq and CH₂CH₃); 3.74 (s, 3H, OCH₃); 4.03 (bs, 1H, NH); 4.32 (dd, *J* = 11.2, 2.7 Hz, 1H, H-2); 6.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 6.65 (d, *J* = 8.7

Hz, 1H, H-8); 6.78 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, H-7); 7.31-7.55 (m, 5H, Ph); 9.41 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 9.1 (CH_2CH_3); 29.8 (CH_2CH_3); 35.4 (C-3); 52.5 (C-2); 53.0 (C-4); 55.8 (OCH_3); 114.0 (C-5); 114.9 (C-7); 116.2 (C-8); 119.7 (C-4a); 126.6 (C-2' and C-6'); 127.9 (C-4'); 128.7 (C-3' and C-5'); 139.4 (C-8a); 143.4 (C-1'); 152.0 (C-6); 201.5 (CHO);

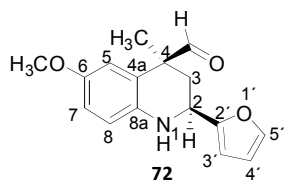
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3344.3 (N-H), 2971.4 (C-H), 2832.4 (C-H), 1711.5 (C=O) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M = 295.38):	%C 77.26	%H 7.17	%N 4.74
Found:	%C 77.03	%H 7.01	%N 4.90

Mp: 90-91 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-2-(Furan-2-yl)-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (72)**



Method A: Compound **57** (880.0 mg, 2.81 mmol) and $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (527.0 mg, 3.09 mmol).

Reaction time: 5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 655.6 mg (86%). Orange viscous liquid.

Data of 72

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.52 (s, 3H, CH_3); 1.93 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H, H-3eq); 2.38 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-3ax); 3.74 (s, 3H, OCH_3); 4.53 (dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz, 1H, H-2); 4.14 (bs, 1H, NH); 6.31 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-3'); 6.39 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, H-4'); 6.45 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-8); 6.76 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, H-7); 7.43 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H, H-5'); 9.39 (s, 1H, CHO).

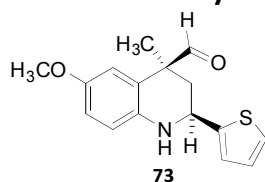
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 24.4 (CH_3); 34.9 (C-3); 46.1 (C-2); 49.2 (C-4); 55.6 (OCH_3); 105.7 (C-3'); 110.2 (C-4'); 113.5 (C-5); 115.0 (C-7); 116.7 (C-8); 121.3 (C-4a); 138.2 (C-8a); 142.0 (C-5'); 152.5 (C-6); 155.3 (C-2'); 201.2 (CHO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3342.3 (N-H), 2930.6 (C-H), 2832.3 (C-H), 1720.8 (C=O) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M = 271.31):	%C 70.83	%H 6.32	%N 5.16
Found:	%C 71.13	%H 6.30	%N 5.55

(±)-(2*S,4*S**)-6-Methoxy-4-methyl-2-(2-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (73)**



Method A: Compound **58** (700.0 mg, 2.12 mmol) and $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (478.1 mg, 2.55 mmol).

Reaction time: 6 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (39:1, v/v).

Yield: 584.8 mg (96%). Pale yellow viscous liquid.

Data of 73

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.55 (s, 3H, CH_3); 1.87 (dd, $J = 13.0, 2.4$ Hz, 1H, H-3eq); 2.31 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H, H-3ax); 3.75 (s, 3H, OCH_3); 4.76 (dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1H, H-2); 6.44 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-8); 6.77 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, H-7); 7.03 (dd, $J = 5.0, 3.5$ Hz, 1H, H-4'); 7.08-7.14 (m, 1H, H-3'); 7.30 (dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H, H-5'); 9.41 (s, 1H, CHO).

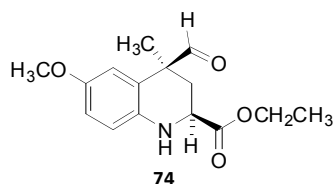
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 24.6 (CH_3); 39.6 (C-3); 48.3 (C-2); 50.0 (C-4); 55.7 (OCH_3); 113.6 (C-5); 115.1 (C-7); 116.7 (C-8); 121.2 (C-4a); 124.1 (C-3'); 124.7 (C-5'); 126.7 (C-4'); 138.5 (C-8a); 146.9 (C-2'); 152.7 (C-6); 201.2 (CHO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3363.9 (N-H), 2931.4 (C-H), 2831.1 (C-H), 1719.7 (C=O) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (M = 287.38):	%C 66.87	%H 5.96	%N 4.87	%S 11.16
Found:	%C 67.20	%H 5.64	%N 5.21	%S 11.32

(±)-(2*S,4*S**)-Ethyl 4-formyl-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylate (74)**



Method B: Compound **59** (650.0 mg, 2.04 mmol).

Reaction time: 7 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (19:1, v/v).

Yield: 362 mg (64%). Yellow viscous liquid.

Data of 74

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.49 (s, 3H, CH₃); 2.05 (dd, *J* = 13.0, 2.3 Hz, 1H, H-3eq); 2.17 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H, H-3ax); 3.74 (s, 3H, OCH₃); 4.03 (dd, *J* = 10.7, 3.4 Hz, 1H, H-2); 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.38 (bs, 1H, NH); 6.42 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-5); 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-8); 6.77 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H, H-7); 9.40 (s, 1H, CHO).

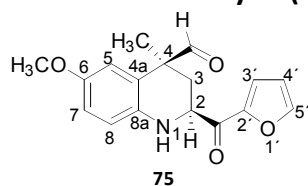
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.1 (OCH₂CH₃); 23.8 (CH₃); 32.3 (C-3); 49.0 (C-4); 50.3 (C-2); 55.7 (OCH₃); 61.7 (OCH₂CH₃); 113.3 (C-5); 115.2 (C-7); 116.9 (C-8); 120.8 (C-4a); 137.1 (C-8a); 152.5 (C-6); 172.3 (CO₂Et); 201.1 (CHO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3377.6 (N-H), 2972.7 (C-H), 1721.1 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ (M = 277.32):	%C 64.97	%H 6.91	%N 5.05
Found:	%C 64.83	%H 6.87	%N 5.02

(±)-(2*S,4*S**)-2-(2-Furylcarbonyl)-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde (75)**



Method B: Compound **60** (820.0 mg, 2.61 mmol).

Reaction time: 6 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (7:1, v/v).

Yield: 665.0 mg (92%). Yellow solid.

Data of 75

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.60 (s, 3H, CH₃); 1.99 (t, *J* = 11.6, 1H, H-3ax); 2.16 (dd, *J* = 12.7, 2.9 Hz, 1H, H-3eq); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 4.55 (bs, 1H, NH); 4.77 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H, H-2); 6.43-6.44 (m, 1H, H-5); 6.64 (dd, *J* = 3.5, 1.6 Hz, 1H, H-4'); 6.78-6.81 (m, 2H, H-7 and H-8); 7.37 (dd, *J* = 3.6, 0.6 Hz, 1H, H-3'); 7.67 (dd, *J* = 1.6, 0.5 Hz, 1H, H-5'); 9.38 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 23.3 (CH₃); 33.1 (C-3); 49.4 (C-4); 53.5 (C-2); 55.7 (OCH₃); 112.6 (C-4'); 113.0 (C-5); 115.3 (C-7); 117.7 (C-8); 118.6 (C-3'); 121.0 (C-4a); 136.8 (C-8a); 146.8 (C-5'); 150.9 (C-2'); 152.5 (C-6); 187.5 (CO); 201.2 (CHO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3378.0 (N-H), 2969.9 (C-H), 2832.9 (C-H), 1719.5 (C=O), 1675.9 (C=O) cm⁻¹.

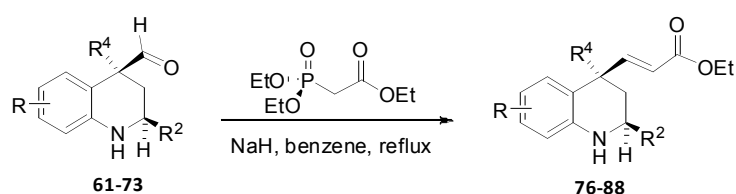
Elemental analysis:

Calc. for C ₁₇ H ₁₇ NO ₄ (M = 299.32):	%C 68.21	%H 5.72	%N 4.68
Found:	%C 67.96	%H 5.52	%N 4.99

Mp: 146-148°C.

9.4.2) Synthesis of 4-vinyltetrahydroquinoline derivatives (76-94)

9.4.2.1) Synthesis of Ethyl 3-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)-acrylate derivatives (76-88) from aldehydes 61-73 and triethyl phosphonoacetate¹³⁰



Compound	R	R ²	R ⁴
76	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃
77	6-CH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃
78	6-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃
79	6-CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃
80	6-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃
81	H	C ₆ H ₅	CH ₃
82	5,7-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃
83	5,7-diCH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃
84	6,8-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃
85	6-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₃
86	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃
87	6-CH ₃ O	2-furyl	CH ₃
88	6-CH ₃ O	2-thienyl	CH ₃

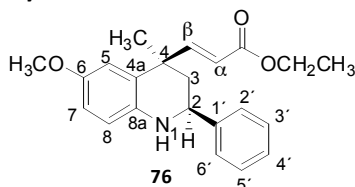
Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (3.1 eq) was washed with dry petroleum ether (3 x 3 mL) and suspended in dry benzene (10 mL) under argon. To this stirred mixture at room temperature was added via syringe a solution of triethyl phosphonoacetate (1.2 eq) in dry benzene (2.5 mL). After 5 minutes, the corresponding tetrahydroquinoline-4-carbaldehyde derivative **61-73** in dry benzene (10 mL) was also added via cannula, and the resulting mixture was refluxed for 5-6 h. After cooling, the reaction was quenched by the slow addition of water, and diluted with dichloromethane (20 mL). The organic layer was washed with brine (2 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and evaporated, and the oily residue

¹³⁰ The experimental procedure for the Wadsworth-Emmons reaction was adapted from: Georges, M.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5754.

was purified by column chromatography on silica gel eluting with mixtures of petroleum ether:ethyl acetate.

Data of compounds **76-88**, materials employed for their synthesis, reaction time and the suitable mixture of solvents for their purification are described as follows.

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-(6-methoxy-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)acrylate (**76**)**



Prepared from compound **61** (450.0 mg, 1.60 mmol), triethyl phosphonoacetate (430.4 mg, 0.38 mL, 1.92 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (198.4 mg, 4.96 mmol).

Reaction time: 5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 449.6 mg (80%). Orange viscous liquid.

Data of 76

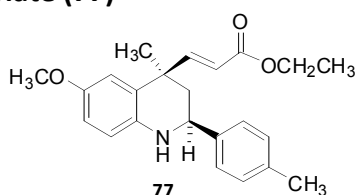
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.58 (s, 3H, CH₃); 1.79 (dd, *J* = 13.1, 2.6 Hz, 1H, H-3eq); 2.07 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-3ax); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.48 (dd, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H, H-2); 6.00 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_α); 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-8); 6.58 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-5); 6.69 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H, H-7); 7.08 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_β); 7.29-7.49 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 28.2 (CH₃); 40.2 (C-4); 44.5 (C-3); 53.0 (C-2); 55.8 (OCH₃); 60.3 (OCH₂); 113.6 (C-7); 114.4 (C-5); 115.6 (C-8); 119.2 (CH_α); 126.6 (C-4a); 126.7 (C-2' and C-6'); 127.7 (C-4'); 128.6 (C-3' and C-5'); 138.1 (C-8a); 143.6 (C-1'); 151.9 (C-6); 156.3 (CH_β); 166.7 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3361.0 (N-H), 2940.5 (C-H), 1713.5 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₂ H ₂₅ NO ₃ (M = 351.44):	%C 75.19	%H 7.17	%N 3.99
Found:	%C 75.28	%H 6.94	%N 4.09

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-[6-methoxy-4-methyl-2-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]acrylate (77)**

Prepared from compound **62** (530.0 mg, 1.79 mmol), triethyl phosphonoacetate (482.0 mg, 0.43 mL, 2.15 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (222.0 mg, 5.55 mmol).

Reaction time: 5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 563.0 mg (86%). Yellow solid.

Data of 77

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.57 (s, 3H, CH₃); 1.77 (dd, *J* = 12.9, 2.2 Hz, 1H, H-3eq); 2.07 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-3ax); 2.38 (s, 3H, ArCH₃); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.91 (bs, 1H, NH); 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.44 (dd, *J* = 11.4, 1.7 Hz, 1H, H-2); 6.00 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_α); 6.53-6.60 (m, 2H, H-5 and H-8); 6.69 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H, H-7); 7.08 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_β); 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-3' and H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 21.1 (ArCH₃); 28.3 (CH₃); 40.2 (C-4); 44.5 (C-3); 52.7 (C-2); 55.8 (OCH₃); 60.3 (OCH₂); 113.6 (C-7); 114.4 (C-5); 115.6 (C-8); 119.2 (CH_α); 126.6 (C-3', C-5' and C-4a); 129.3 (C-2' and C-6'); 137.5 (C-4'); 138.2 (C-8a); 140.6 (C-1'); 151.9 (C-6); 156.4 (CH_β); 166.8 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3360.7 (N-H), 2936.2 (C-H) 1715.0 (C=O) cm⁻¹.

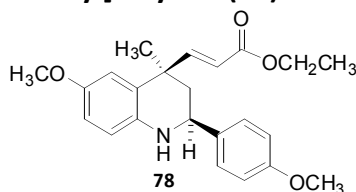
Elemental analysis:

Calc. for C₂₃H₂₇NO₃ (M = 365.47): %C 75.59 %H 7.45 %N 3.83

Found: %C 75.58 %H 7.36 %N 4.01

Mp: 99-101 °C

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-[6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]acrylate (78)**



Prepared from compound **63** (650.0 mg, 2.08 mmol), triethyl phosphonoacetate (559.6 mg, 0.49 mL, 2.49 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (257.6 mg, 6.44 mmol).

Reaction time: 6 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 642.6 mg (81%). Yellow solid.

Data of 78

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.57 (s, 3H, CH₃); 1.76 (dd, *J* = 13.1, 2.5 Hz, 1H, H-3eq); 2.06 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-3ax); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.43 (dd, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H, H-2); 6.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_α); 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-8); 6.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-5); 6.70 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H, H-7); 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.08 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_β); 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 28.3 (CH₃); 40.2 (C-4); 44.5 (C-3); 52.4 (C-2); 55.3 (OCH₃); 55.8 (OCH₃); 60.3 (OCH₂); 113.6 (C-7); 113.9 (C-3' and C-5'); 114.4 (C-5); 115.6 (C-8); 119.2 (CH_α); 126.6 (C-4a); 127.8 (C-2' and C-6'); 135.6 (C-1'); 138.2 (C-8a); 151.9 (C-6); 156.4 (CH_β); 159.1 (C-4'); 166.8 (CO₂Et).

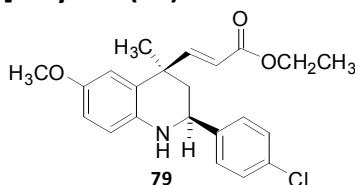
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3360.4 (N-H), 2932.3 (C-H), 1713.1 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₇ NO ₄ (M = 381.46):	%C 72.42	%H 7.13	%N 3.67
Found:	%C 72.22	%H 6.96	%N 3.75

Mp: 97-98 °C.

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-[2-(4-chlorophenyl)-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]acrylate (79)**



Prepared from compound **64** (700.0 mg, 2.21 mmol), triethyl phosphonoacetate (594.5 mg, 0.53 mL, 2.65 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (274.0 mg, 6.85 mmol).

Reaction time: 5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 614.0 mg (72%). Yellow solid.

Data of 79

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.57 (s, 3H, CH₃); 1.77 (dd, *J* = 13.1, 2.4 Hz, 1H, H-3eq); 2.04 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H, H-3ax); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.46 (dd, *J* = 11.5, 2.2 Hz, 1H, H-2); 6.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_α); 6.55-6.62 (m, 2H, H-5 and H-8); 6.70 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H, H-7); 7.05 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_β); 7.32-7.43 (m, 4H, H-2', H-3', H-5' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 28.3 (CH₃); 40.1 (C-4); 44.6 (C-3); 52.5 (C-2); 55.8 (OCH₃); 60.4 (OCH₂); 113.6 (C-7); 114.4 (C-5); 115.8 (C-8); 119.4 (CH_α); 126.6 (C-4a); 128.1 (C-3' and C-5'); 128.7 (C-2' and C-6'); 133.3 (C-4'); 137.8 (C-8a); 142.1 (C-1'); 152.1 (C-6); 156.1 (CH_β); 166.7 (CO₂Et).

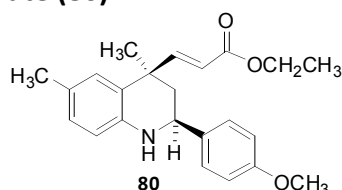
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3361.9 (N-H), 2929.7 (C-H), 1710.4 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₂ H ₂₄ ClNO ₃ (M = 385.88):	%C 68.48	%H 6.27	%N 3.63
Found:	%C 68.32	%H 6.19	%N 3.53

Mp: 139-141 °C

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-[2-(4-methoxyphenyl)-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]acrylate (**80**)**



Prepared from compound **65** (500.0 mg, 1.69 mmol), triethyl phosphonoacetate (454.6 mg, 0.40 mL, 2.03 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (209.5 mg, 5.24 mmol).

Reaction time: 6 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 500.3 mg (81%). White solid.

Data of **80**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.55 (s, 3H, CH₃); 1.74 (dd, *J* = 13.1, 2.6 Hz, 1H, H-3eq); 2.05 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-3ax); 2.24 (s, 3H, ArCH₃); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.45 (dd, *J* = 11.6, 2.5 Hz, 1H, H-2); 6.01 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_α); 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-8); 6.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-5); 6.87 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H, H-7); 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.09 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_β); 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 20.4 (ArCH₃); 28.1 (CH₃); 39.9 (C-4); 44.5 (C-3); 52.2 (C-2); 55.3 (OCH₃); 60.3 (OCH₂); 113.9 (C-3' and C-5'); 114.7 (C-8); 119.0 (CH_α); 125.3 (C-4a); 126.7 (C-6); 127.8 (C-2' and C-6'); 128.3 (C-7)*; 128.9 (C-5)*; 135.7 (C-1'); 141.5 (C-8a); 156.8 (CH_β); 159.1 (C-4'); 166.9 (CO₂Et).

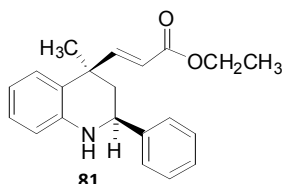
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3381.3 (N-H), 2940.9 (C-H), 1716.2 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₇ NO ₃ (M = 365.47):	%C 75.59	%H 7.45	%N 3.83
Found:	%C 75.86	%H 7.37	%N 3.91

Mp: 110-111 °C.

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-(4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)acrylate (81)**



Prepared from compound **66** (554.0 mg, 2.20 mmol), triethyl phosphonoacetate (591.8 mg, 0.52 mL, 2.64 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (272.8 mg, 6.82 mmol).

Reaction time: 6 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 565.6 mg (80%). Yellow viscous liquid.

Data of 81

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.57 (s, 3H, CH₃); 1.80 (dd, *J* = 13.1, 2.7 Hz, 1H, H-3eq); 2.07 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-3ax); 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.53 (dd, *J* = 11.5, 2.6 Hz, 1H, H-2); 6.02 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_α); 6.59 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, H-8); 6.69 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-6); 6.79 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H-5); 6.86 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H-7); 6.89 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_β); 7.28-7.52 (m, 5H, Ph).

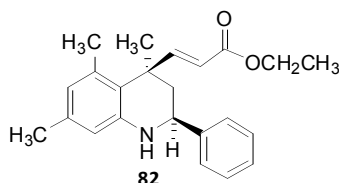
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 28.0 (CH₃); 39.8 (C-4); 44.3 (C-3); 52.7 (C-2); 60.2 (OCH₂); 113.6 (C-7); 114.6 (C-8); 117.5 (C-6); 119.2 (CH_α); 125.2 (C-4a); 126.6 (C-2' and C-6'); 127.6 (C-7)*, 127.8 (C-4')*; 128.6 (C-5); 128.7 (C-3' and C-5'); 143.4 (C-8a)*; 143.7 (C-1')*; 156.5 (CH_β); 166.8 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3374.1 (N-H), 2976.1 (C-H), 1715.6 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₁ H ₂₃ NO ₂ (M = 321.41):	%C 78.47	%H 7.21	%N 4.36
Found:	%C 78.37	%H 7.12	%N 4.38

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-(4,5,7-trimethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)acrylate (**82**)**



Prepared from compound **67** (500.0 mg, 1.79 mmol), triethyl phosphonoacetate (482.0 mg, 0.43 mL, 2.15 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (222.0 mg, 5.55 mmol).

Reaction time: 20 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 625.5 mg (70%). Pale yellow viscous liquid.

Data of **82**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.60-1.70 (m, 4H, CH₃ and H-3eq); 2.03 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-3ax); 2.23 (s, 6H, 2 x ArCH₃); 4.12 (bs, 1H, NH); 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.47 (dd, *J* = 11.7, 2.3 Hz, 1H, H-2); 5.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_α); 6.33 (s, 1H, H-8); 6.39 (s, 1H, H-6); 7.28 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_β); 7.32-7.50 (m, 5H, Ph).

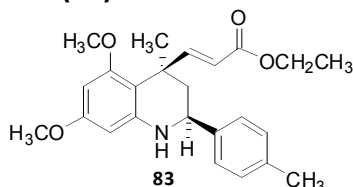
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 20.7 (ArCH₃); 21.7 (ArCH₃); 25.0 (CH₃); 39.9 (C-4); 47.8 (C-3); 52.4 (C-2); 60.2 (OCH₂); 113.7 (C-8); 117.9 (CH_α); 121.3 (C-4a); 122.6 (C-6); 126.6 (C-2' and C-6'); 127.8 (C-4'); 128.7 (C-3' and C-5'); 137.2 (C-5)*; 137.7 (C-7)*; 143.5 (C-1'); 144.5 (C-8a); 159.0 (CH_β); 166.9 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3372.8 (N-H), 2925.8 (C-H), 1711.5 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₇ NO ₂ (M = 349.47):	%C 79.05	%H 7.79	%N 4.01
Found:	%C 78.89	%H 7.72	%N 3.91

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-[5,7-dimethoxy-4-methyl-2-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]acrylate (**83**)**



Prepared from compound **68** (430.0 mg, 1.32 mmol), triethyl phosphonoacetate (354.2 mg, 0.31 mL, 1.58 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (163.6 mg, 4.09 mmol).

Reaction time: 5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (6:1, v/v).

Yield: 449.0 mg (86%). White solid.

Data of **83**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.60 (s, 3H, CH₃); 1.65 (dd, *J* = 13.1, 2.3 Hz, 1H, H-3eq); 1.98 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-3ax); 2.38 (s, 3H, ArCH₃); 3.71 (s, 3H, OCH₃); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 4.13 (bs, 1H, NH); 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.37 (dd, *J* = 11.6, 2.1 Hz, 1H, H-2); 5.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-8); 5.81 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_α); 5.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-6); 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.22 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_β); 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 21.0 (ArCH₃); 25.3 (CH₃); 38.1 (C-4); 46.8 (C-3); 52.5 (C-2); 55.0 (2 x OCH₃); 59.9 (OCH₂); 89.6 (C-6); 91.9 (C-8); 107.6 (C-4a); 116.2 (CH_α); 126.6 (C-3' and C-5'); 129.2 (C-2' and C-6'); 137.4 (C-4'); 140.2 (C-8a); 145.9 (C-1'); 159.7 (C-7)*, 159.8 (C-5)*; 159.9 (CH_β); 167.6 (CO₂Et).

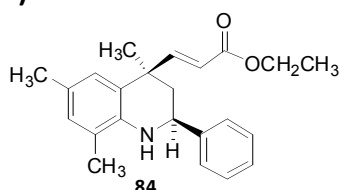
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3368.2 (N-H), 2937.5 (C-H), 1707.4 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₄ H ₂₉ NO ₄ (M = 395.49):	%C 72.89	%H 7.39	%N 3.54
Found:	%C 72.84	%H 7.38	%N 3.64

Mp: 149-151 °C.

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-(4,6,8-trimethyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)acrylate (**84**)**



Prepared from compound **69** (620.0 mg, 2.22 mmol), triethyl phosphonoacetate (596.3 mg, 0.53 mL, 2.66 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (275.5 mg, 6.88 mmol).

Reaction time: 6 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 659.4 mg (85%). Pale yellow viscous liquid.

Data of **84**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.58 (s, 3H, CH₃); 1.79 (dd, *J* = 13.0, 2.5 Hz, 1H, H-3eq); 2.08 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H, H-3ax); 2.13 (s, 3H, ArCH₃); 2.23 (s, 3H, ArCH₃); 3.89 (bs, 1H, NH); 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.54 (dd, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H, H-2); 6.02 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_α); 6.70 (s, 1H, H-7); 6.83 (s, 1H, H-5); 7.10 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_β); 7.32-7.53 (m, 5H, Ph).

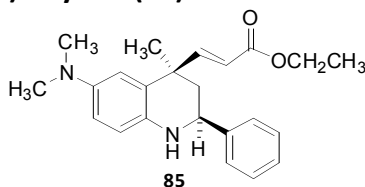
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.6 (CH₃); 17.9 (ArCH₃); 20.8 (ArCH₃); 28.5 (CH₃); 40.4 (C-4); 44.9 (C-3); 53.4 (C-2); 60.7 (OCH₂); 119.3 (CH_α); 122.1 (C-4a); 125.3 (C-8); 126.4 (C-6); 127.2 (C-5, C-2' and C-6'); 128.2 (C-4'); 129.1 (C-3' and C-5'); 130.1 (C-7); 139.8 (C-8a); 144.4 (C-1'); 157.4 (CH_β); 167.4 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3383.8 (N-H), 2918.6 (C-H), 1716.0 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₇ NO ₂ (M = 349.47):	%C 79.05	%H 7.79	%N 4.01
Found:	%C 78.94	%H 7.72	%N 4.12

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-(6-dimethylamino-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)acrylate (85)**



Prepared from compound **70** (400.0 mg, 1.23 mmol), triethyl phosphonoacetate (329.5 mg, 0.29 mL, 1.47 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (152.4 mg, 3.81 mmol).

Reaction time: 4 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (6:1, v/v).

Yield: 372.0 mg (83%). Red viscous liquid.

Data of 85

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.61 (s, 3H, CH₃); 1.79 (dd, *J* = 13.1, 2.4 Hz, 1H, H-3eq); 2.10 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-3ax); 2.83 (s, 6H, N(CH₃)₂); 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.48 (d, *J* = 10.2, 1H, H-2); 6.02 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_α); 6.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-5); 6.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-8); 6.69 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H, H-7); 7.13 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_β); 7.30-7.50 (m, 5H, Ph).

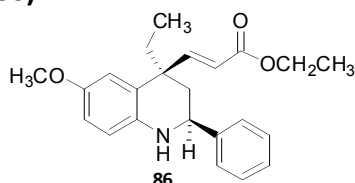
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.1 (CH₃); 28.3 (CH₃); 40.3 (C-4); 42.3 (N(CH₃)₂); 44.8 (C-3); 53.0 (C-2); 60.2 (OCH₂); 115.1 (C-7)*; 115.2 (C-5)*; 115.7 (C-8); 118.9 (CH_α); 126.3 (C-4a); 126.7 (C-2' and C-6'); 127.6 (C-4'); 128.5 (C-3' and C-5'); 136.5 (C-8a); 143.7 (C-6)*; 143.9 (C-1')*; 156.8 (CH_β); 166.8 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3361.5 (N-H), 2938.0 (C-H), 1713.7 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂ (M = 364.22):	%C 75.79	%H 7.74	%N 7.69
Found:	%C 75.56	%H 7.63	%N 7.57

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-(4-ethyl-6-methoxy-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)acrylate (**86**)**



Prepared from compound **71** (400.0 mg, 1.35 mmol), triethyl phosphonoacetate (363.2 mg, 0.32 mL, 1.62 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (167.2 mg, 4.18 mmol).

Reaction time: 5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 335.5 mg (68%). Yellow viscous liquid.

Data of **86**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.90-2.12 (m, 4H, H-3_{ax}, H-3_{eq} and CH₂CH₃); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.48 (dd, *J* = 11.1, 3.2 Hz, 1H, H-2); 5.89 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_α); 6.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-8); 6.65 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-5); 6.70 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, H-7); 7.13 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H_β); 7.30-7.50 (m, 5H, Ph).

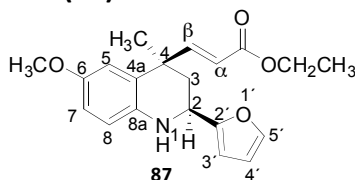
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 8.6 (CH₂CH₃); 14.2 (OCH₂CH₃); 33.0 (CH₂CH₃); 40.8 (C-3); 43.2 (C-4); 52.9 (C-2); 55.8 (OCH₃); 60.3 (OCH₂); 113.3 (C-7); 114.6 (C-5); 115.4 (C-8); 120.1 (CH_α); 126.0 (C-4_a); 126.6 (C-2' and C-6'); 127.7 (C-4'); 128.6 (C-3' and C-5'); 138.1 (C-8_a); 144.0 (C-1'); 151.5 (C-6); 154.5 (CH_β); 166.8 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3367.7 (N-H), 2936.2 (C-H), 1714.3 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₇ NO ₃ (M = 365.47):	%C 75.59	%H 7.45	%N 3.83
Found:	%C 75.61	%H 7.18	%N 4.10

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-[2-(2-furyl)-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]acrylate (**87**)**



Prepared from compound **72** (600.0 mg, 2.21 mmol), triethyl phosphonoacetate (595.0 mg, 0.53 mL, 2.65 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (274.0 mg, 6.85 mmol).

Reaction time: 4 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 558.0 mg (74%). White solid.

Data of **87**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.54 (s, 3H, CH₃); 1.96 (dd, *J* = 12.7, 2.1 Hz, 1H, H-3eq); 2.21 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H, H-3ax); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.59 (dd, *J* = 11.7, 2.4 Hz, 1H, H-2); 5.98 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_α); 6.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-3'); 6.37 (dd, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H, H-4'); 6.56 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-5); 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-8); 6.70 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H, H-7); 7.06 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_β); 7.41 (s, 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 28.1 (CH₃); 39.6 (C-4); 40.4 (C-3); 46.6 (C-2); 55.7 (OCH₃); 60.3 (OCH₂); 105.4 (C-3'); 110.2 (C-4'); 113.6 (C-7); 114.3 (C-5); 116.1 (C-8); 119.4 (CH_α); 126.8 (C-4a); 137.1 (C-8a); 141.8 (C-5'); 152.2 (C-6); 155.9 (C-2'); 156.0 (CH_β); 166.8 (CO₂Et).

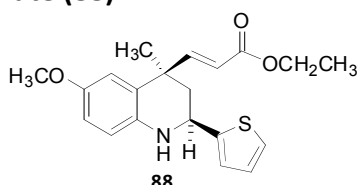
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3346.8 (N-H), 2973.4 (C-H), 1714.8 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₀ H ₂₃ NO ₄ (M = 341.40):	%C 70.36	%H 6.79	%N 4.10
Found:	%C 70.42	%H 6.72	%N 4.35

Mp: 96-98 °C.

(±)-Ethyl (2*S,4*R**,*E*)-3-[2-(2-thienyl)-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]acrylate (**88**)**



Prepared from compound **73** (700.0 mg, 2.43 mmol), triethyl phosphonoacetate (653.4 mg, 0.58 mL, 2.91 mmol) and NaH (60% dispersion in mineral oil) (301.3 mg, 7.53 mmol).

Reaction time: 5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (14:1, v/v).

Yield: 833.9 mg (96%). White solid.

Data of **88**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.56 (s, 3H, CH₃); 1.92 (dd, *J* = 13.0, 2.5 Hz, 1H, H-3eq); 2.17 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-3ax); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 4.10 (bs, 1H, NH); 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.82 (dd, *J* = 11.4, 2.5 Hz, 1H, H-2); 6.00 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_α); 6.56 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-5); 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-8); 6.70 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H, H-7); 7.01 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H, H-4'); 7.06-7.10 (m, 1H, H-3'); 7.07 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H_β); 7.28 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 28.3 (CH₃); 40.2 (C-4); 45.3 (C-3); 48.8 (C-2); 55.8 (OCH₃); 60.4 (OCH₂); 113.6 (C-7); 114.3 (C-5); 115.9 (C-8); 119.4 (CH_α); 123.8 (C-3'); 124.4 (C-5'); 126.5 (C-4'); 126.8 (C-4a); 137.4 (C-8a); 147.7.9 (C-2'); 152.3 (C-6); 155.9 (CH_β); 166.7 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3357.7 (N-H), 2972.6 (C-H), 1714.4 (C=O) cm⁻¹.

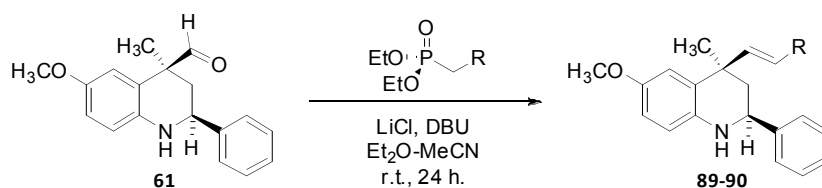
Elemental analysis:

Calc. for C₂₀H₂₃NO₃S (M = 357.47):

	%C 67.20	%H 6.49	%N 3.92	%S 8.97
Found:	%C 67.34	%H 6.55	%N 3.99	%S 8.75

Mp: 157-158 °C.

9.4.2.2) Synthesis of (1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)-butenone or acrylonitrile derivatives **89 or **90** from aldehyde **61** and the corresponding phosphonoacetates¹³¹**

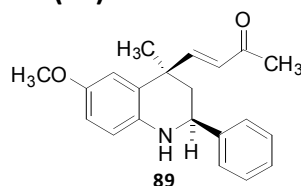


Compound	R
89	COCH ₃
90	CN

To a solution of aldehyde **61** (500 mg, 1.77 mmol, 1 eq), LiCl (435.0 mg, 10.26 mmol, 5.8 eq), and diethyl (2-oxopropyl or cyanomethyl)phosphonate (3.05 mmol, 1.7 eq) in dry ether (4 mL) and dry acetonitrile (4 mL), was added DBU (0.45 mL, 3.05 mmol, 1.7 eq), and the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. Afterwards, the reaction was diluted with ether, filtered through Celite, and concentrated to render a residue that was purified by column chromatography on silica gel eluting with mixtures of petroleum ether:ethyl acetate.

Data of compounds **89** and **90**, materials employed for their synthesis and the suitable mixture of solvents for their purification are described below.

(±)-(2*S,4*R**,*E*)-4-(6-Methoxy-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)-3-buten-2-one (**89**)**



¹³¹ Experimental conditions adapted from: Degnan, A.P.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*,3503.

Prepared from compound **61** (500.0 mg, 1.77 mmol) and diethyl (2-oxopropyl)phosphonate (592.2 mg, 0.59 mL, 3.05 mmol).

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (6:1, v/v).

Yield: 455.2 mg (80%). White solid.

Data of 89

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.59 (s, 3H, CH₃); 1.84 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H-3eq); 2.11 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-3ax); 2.27 (s, 3H, COCH₃); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 4.50 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2); 6.25 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_α); 6.54-6.63 (m, 2H, H-5 and H-8); 6.71 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H, H-7); 6.88 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_β); 7.30-7.52 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 27.2 (COCH₃); 28.5 (CH₃); 40.7 (C-4); 45.1 (C-3); 53.5 (C-2); 56.3 (OCH₃); 114.2 (C-7); 114.8 (C-5); 116.2 (C-8); 127.1 (C-4a); 127.1 (C-2' and C-6'); 128.2 (C-4'); 129.1 (C-3' and C-5'); 129.2 (CH_α); 138.4 (C-8a); 143.8 (C-1'); 152.5 (C-6); 156.2 (CH_β); 199.4 (COCH₃).

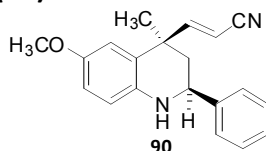
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3372.0 (N-H), 2935.9 (C-H), 1672.0 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₁ H ₂₃ NO ₂ (M = 321.41):	%C 78.47	%H 7.21	%N 4.36
Found:	%C 78.41	%H 7.23	%N 4.40

Mp: 91-92 °C.

(±)-(2*S,4*R**,*E*)-3-(6-Methoxy-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)acrylonitrile (90)**



Prepared from compound **61** (500.0 mg, 1.77 mmol) and diethyl (cyanomethyl)phosphonate (540.3 mg, 0.48 mL, 3.05 mmol).

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (7:1, v/v).

Yield: 500.1 mg (85%). Yellow solid.

Data of 90

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.57 (s, 3H, CH₃); 1.81 (dd, *J* = 13.1, 2.6 Hz, 1H, H-3eq); 2.04 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-3ax); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 4.47 (dd, *J* =

11.4, 2.5 Hz, 1H, H-2); 5.50 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H $_{\alpha}$); 6.51 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-5); 6.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-8); 6.73 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H, H-7); 6.83 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H $_{\beta}$); 7.33-7.50 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 27.7 (CH_3); 41.3 (C-4); 44.2 (C-3); 52.9 (C-2); 55.8 (OCH_3); 98.0 (CH_{α}); 113.9 (C-5); 114.2 (C-7); 116.0 (C-8); 117.5 (CN); 125.1 (C-4a); 126.7 (C-2' and C-6'); 127.9 (C-4'); 128.7 (C-3' and C-5'); 138.0 (C-8a); 143.0 (C-1'); 152.1 (C-6); 162.9 (CH_{β}).

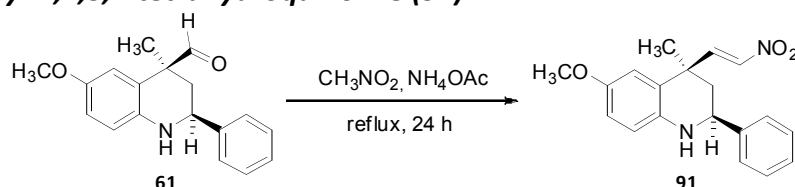
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3364.6 (N-H), 2934.0 (C-H), 2221.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ ($M = 304.39$):	%C 78.92	%H 6.62	%N 9.20
Found:	%C 78.66	%H 6.50	%N 9.04

Mp: 151-153 °C.

9.4.2.3) Synthesis of (\pm)-(2*S**,4*R**,*E*)-6-Methoxy-4-methyl-4-(2-nitrovinyl)-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (**91**)¹³¹



A mixture of aldehyde **61** (400 mg, 1.42 mmol), ammonium acetate (443.7 mg, 5.78 mmol) and nitromethane (10 mL) was refluxed in a bath at 120 °C for 24 h. The reaction mixture was allowed to cool, filtered and concentrated. The oily residue was dissolved in Cl_2CH_2 (10 mL), washed with brine (1 x 10 mL) and water (1 x 10 mL). The aqueous layer was extracted again with Cl_2CH_2 (2 x 10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . Evaporation of the solvent and purification by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v) yielded 442 mg (96%) of **91** as an orange solid.

Data of **91**

¹**H-NMR** (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.63 (s, 3H, CH_3); 1.90 (dd, $J = 13.1, 2.6$ Hz, 1H, H-3eq); 2.13 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-3ax); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 4.03 (bs, 1H, NH); 4.49 (dd, $J = 11.3, 2.6$ Hz, 1H, H-2); 6.54 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 6.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-8); 6.75 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H, H-7); 7.12 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_α); 7.33-7.50 (m, 6H, Ph and H_β).

¹³**C-NMR** (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 28.3 (CH_3); 38.9 (C-4); 44.3 (C-3); 52.8 (C-2); 55.8 (OCH_3); 114.0 (C-5); 114.3 (C-7); 116.1 (C-8); 126.7 (C-2', C-6' y C-4a); 128.0 (C-4'); 128.7 (C-3' y C-5'); 137.9 (C-8a); 139.0 (CH_α); 142.8 (C-1'); 150.1 (CH_β); 152.2 (C-6).

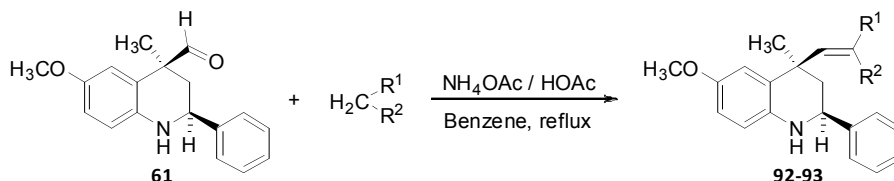
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3375.8 (N-H), 2928.2 (C-H), 1523.0 (NO_2), 1349.3 (NO_2) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (M = 324.37):	%C 70.35	%H 6.21	%N 8.64
Found:	%C 70.18	%H 6.13	%N 8.56

Mp: 126-128 °C.

9.4.2.4) Synthesis of 4-vinyltetrahydroquinoline derivatives **92 and **93** from aldehyde **61** and compounds with active methylene¹³²**

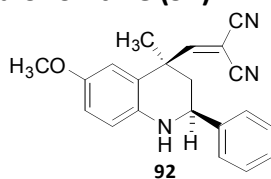


Compound	R ¹	R ²
92	CN	CN
93	CN	CO ₂ Et

A mixture of aldehyde **61** (400 mg, 1.42 mmol, 1 eq), ammonium acetate (109.4 mg 1.42 mmol, 1 eq), malononitrile or ethyl cyanoacetate (2.84 mmol, 2 eq), and glacial acetic acid (1 mL) in benzene (20 mL) was reflux with a Dean-Stark apparatus until no more **61** was detected by TLC. After cooling, the reaction mixture was washed with water (1 x 10 mL), and with saturated NaHCO₃ solution (1 x 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to yield a residue which was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether:ethyl acetate.

Data of compounds **92** and **93**, materials employed for their synthesis and the suitable mixture of solvents for their purification are as follows.

(±)-(2*S,4*R**)-2-(6-Methoxy-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ylmethylene)malononitrile (**92**)**



¹³² Experimental procedure adopted from: Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204.

Prepared from compound **61** (400.0 mg, 1.42 mmol) and malononitrile (187.6 mg, 2.84 mmol).

Reaction time: 24 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (19:1, v/v).

Yield: 404.7 mg (83%). Orange viscous liquid.

Data of **92**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.87 (s, 3H, CH₃); 2.08-2.16 (m, 2H, H-3ax and H-3eq); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 4.05 (bs, 1H, NH); 4.47 (dd, $J = 8.6, 4.7$ Hz, 1H, H-2); 6.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 6.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-8); 6.79 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, H-7); 7.32-7.50 (m, 6H, Ph and H _{β}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 29.0 (CH₃); 43.3 (C-4); 44.1 (C-3); 52.6 (C-2); 55.9 (OCH₃); 88.1 (C _{α}); 110.4 (CN); 112.9 (CN); 114.0 (C-7); 115.0 (C-5); 116.4 (C-8); 124.4 (C-4a); 126.6 (C-2' and C-6'); 128.2 (C-4'); 128.8 (C-3' and C-5'); 138.1 (C-8a); 142.3 (C-1'); 152.5 (C-6); 176.0 (CH _{β}).

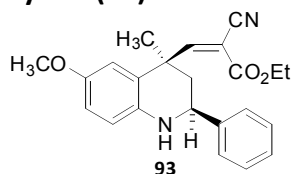
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3371.8 (N-H), 2929.6 (C-H), 2234.4 (C \equiv N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₁₉N₃O (M = 329.40): %C 76.57 %H 5.81 %N 12.76

Found: C 76.78 %H 6.08 %N 12.45

(\pm)-Ethyl (2*S**,4*R**,*Z*)-2-cyano-3-(6-methoxy-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)acrylate (**93**)



Prepared from compound **61** (400.0 mg, 1.42 mmol) and ethyl cyanoacetate (321.3 mg, 2.84 mmol). Reaction time: 24 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (12:1, v/v).

Yield: 432.5 mg (78%). Yellow solid.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.91 (s, 3H, CH₃); 2.08 (dd, $J = 13.1, 3.4$ Hz, 1H, H-3eq); 2.17 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-3ax); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4.48 (dd, $J = 10.4, 3.3$

Hz, 1H, H-2); 6.55 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 6.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-8); 6.75 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, H-7); 7.30-7.50 (m, 5H, Ph); 7.83 (s, 1H, H $_{\beta}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 14.0 (CH_3); 29.3 (CH_3); 41.8 (C-4); 43.9 (C-3); 52.7 (C-2); 55.9 (OCH_3); 62.7 (OCH_2); 107.4 (C_α); 113.6 (CN); 114.2 (C-7); 114.3 (C-5); 116.0 (C-8); 126.2 (C-4a); 126.7 (C-2' and C-6'); 127.9 (C-4'); 128.7 (C-3' and C-5'); 138.0 (C-8a); 142.8 (C-1'); 152.3 (C-6); 161.9 (CO_2Et); 170.2 (CH_β).

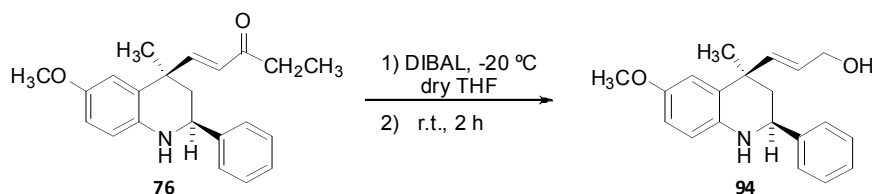
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3375.4 (N-H), 2980.1 (C-H), 1727.0 (C=O); 2228.6 (C \equiv N) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (M = 376.45):	%C 73.38	%H 6.43	%N 7.44
Found:	%C 73.76	%H 6.65	%N 7.26

Mp: 128-129 °C.

9.4.2.5) Synthesis of (\pm)-(2*S,4*R**,*E*)-3-(6-methoxy-4-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)-2-propen-1-ol (**94**) by reduction of **76**¹³³**



To a solution of **76** (360 mg, 1.02 mmol, 1 eq) in dry THF (20 mL) maintained at -20 °C under argon, a solution of DIBAL (1.0 M solution in THF, 4.08 mL, 4.08 mmol, 4 eq) was added during a period of 5 min. Stirring was continued while the reaction reached room temperature, and then two additional hours at this temperature. Then, MeOH (10 mL) was added to destroy the excess of hydride and stirring was continued for 30 min. A saturated solution of NH₄Cl (20 mL) was added to the reaction mixture, and the resulting emulsion was filtered through Celite to remove the white solid formed. The filtrate was extracted with Cl₂CH₂ (2 × 20 mL), the organic layer dried over Na₂SO₄, and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether:ethyl acetate (3:1, v/v) to afford 293.5 mg (93%) of **94** as a yellow oil.

Data of 94

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.54 (s, 3H, CH₃); 1.79 (dd, *J* = 13.2, 2.7 Hz, 1H, H-3eq); 2.03 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-3ax); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 4.17-4.25 (m, 2H, CH₂OH); 4.50 (dd, *J* = 11.6, 2.6 Hz, 1H, H-2); 6.82-6.89 (m, 2H, CH=CHCH₂OH); 6.55 (dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 1H, H-7); 6.63-6.72 (m, 2H, H-5 and H-8); 7.30-7.50 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 28.7 (CH₃); 39.3 (C-4); 45.5 (C-3); 53.3 (C-2); 55.8 (OCH₃); 63.8 (CH₂OH); 112.8 (C-8); 114.5 (C-5); 115.3 (C-7); 126.7 (C-2')

¹³³ Experimental conditions adapted from: Daniewski, A. R.; Wojciechowska, W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2993.

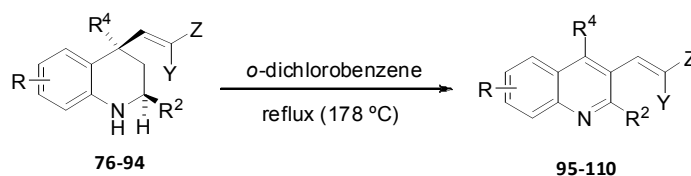
and C-6'); 126.7 (CHCH₂OH); 127.5 (C-4'); 128.5 (C-3' and C-5'); 128.6 (C-4a); 138.1 (C-8a); 141.4 (CH=CHCH₂OH); 144.0 (C-1'); 151.8 (C-6).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3363.7 (ba, N-H y O-H), 2933.8 (C-H) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₀ H ₂₃ NO ₂ (M = 309.40):	%C 77.64	%H 7.49	%N 4.53
Found:	%C 77.49	%H 7.23	%N 4.32

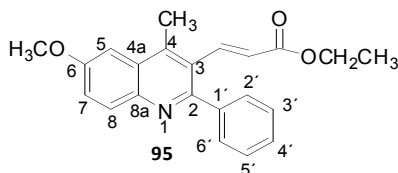
9.4.3) Synthesis of 3-vinylquinoline derivatives (95-110). General procedure



Compound	R	R ²	R ⁴	Y	Z
95	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CO ₂ Et
96	6-CH ₃ O	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	H	CO ₂ Et
97	6-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	CO ₂ Et
98	6-CH ₃ O	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	H	CO ₂ Et
99	6-CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	H	CO ₂ Et
100	6,8-diCH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CO ₂ Et
101	6-N(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CO ₂ Et
102	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	H	CO ₂ Et
103	6-CH ₃ O	2-furyl	CH ₃	H	CO ₂ Et
104	6-CH ₃ O	2-thienyl	CH ₃	H	CO ₂ Et
105	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	H	COCH ₃
106	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CN
107	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	H	NO ₂
108	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	CN	CN
109	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	CN	CO ₂ Et
110	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	H	CH ₂ OH

A solution of the corresponding compound **76-94** (0.7-0.8 mmol) in *o*-dichlorobenzene (5 mL) was refluxed until no starting material was detected by TLC. The reaction mixture was allowed to reach room temperature, then concentrated, and the oily residue was purified by column chromatography eluting with mixtures of petroleum ether:ethyl acetate to give compounds **95-110**.

Data of compounds **95-110**, reaction time and the suitable mixture of solvents for their purification are as follows.

Ethyl (*E*)-3-(6-methoxy-4-methyl-2-phenylquinolin-3-yl)acrylate (95)

Prepared from compound **76**
(280.0 mg, 0.79 mmol).

Reaction time: 24 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (5:1, v/v).

Yield: 222.3 mg (81%). Yellow solid.

Data of 95

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.78 (s, 3H, CH₃); 4.01 (s, 3H, OCH₃); 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 5.96 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_α); 7.30 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 7.38-7.52 (m, 4H, H-3', H-4', H-5' and H-7); 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.84 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_β); 8.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-8).

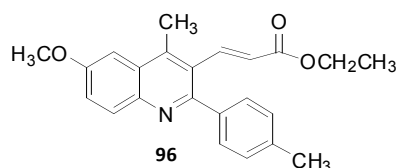
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 16.3 (CH₃); 55.6 (OCH₃); 60.6 (OCH₂); 102.4 (C-5); 122.0 (C-7); 126.1 (CH_α); 127.2 (C-3); 127.8 (C-4a); 128.2 (C-3' and C-5'); 128.3 (C-4'); 129.7 (C-2' and C-6'); 131.7 (C-8); 140.6 (C-1'); 141.3 (C-4); 142.8 (C-8a); 142.9 (CH_β); 156.0 (C-2); 158.0 (C-6); 166.1 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2928.5 (C-H), 2848.1 (C-H), 1715.7 (C=O), 1619.0 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₂ H ₂₁ NO ₃ (M = 347.41):	%C 76.06	%H 6.09	%N 4.03
Found:	%C 76.14	%H 5.93	%N 3.91

Mp: 125-127 °C.

Ethyl (*E*)-3-[6-methoxy-4-methyl-2-(4-tolyl)-quinolin-3-yl]acrylate (96)

Prepared from compound **77**
(300.0 mg, 0.82 mmol).

Reaction time: 24 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (5:1, v/v).

Yield: 225.2 mg (76%). Yellow solid.

Data of 96

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.42 (s, 3H, *p*-CH₃Ph); 2.77 (s, 3H, CH₃); 4.00 (s, 3H, OCH₃); 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃); 5.99 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H _{α}); 7.22-7.31 (m, 3H, H-3', H-5' and H-5); 7.41 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H, H-7); 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-2' and H-6'); 7.84 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H _{β}); 8.07 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 14.2 (CH₃); 16.3 (CH₃); 21.2 (*p*-CH₃Ph); 55.5 (OCH₃); 60.5 (OCH₂); 102.4 (C-5); 121.9 (C-7); 125.9 (CH _{α}); 127.1 (C-3); 127.6 (C-4a); 128.8 (C-3' and C-5'); 129.7 (C-2' and C-6'); 131.6 (C-8); 137.6 (C-4'); 138.1 (C-1'); 141.1 (C-4); 142.8 (C-8a); 143.1 (CH _{β}); 156.0 (C-2); 157.8 (C-6); 166.1 (CO₂Et).

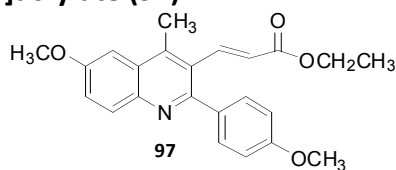
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2978.3 (C-H), 2932.1 (C-H), 1714.8 (C=O), 1621.0 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₃ NO ₃ (M = 361.43):	%C 76.43	%H 6.41	%N 3.88
Found:	%C 76.29	%H 6.38	%N 4.02

Mp: 116-118 °C.

Ethyl (E)-3-[6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4-methylquinolin-3-yl]acrylate (97)



Prepared from compound **78**
(320.0 mg, 0.84 mmol).

Reaction time: 24 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (6:1, v/v).

Yield: 247.3 mg (78%). Yellow solid.

Data of 97

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.78 (s, 3H, CH₃); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 4.01 (s, 3H, OCH₃); 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂); 6.00 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H _{α}); 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.28 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 7.41 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, H-7); 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, H-2' and H-6'); 7.86 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H _{β}); 8.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 14.2 (CH₃); 16.1 (CH₃); 55.3 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 60.6 (OCH₂); 102.5 (C-5); 113.6 (C-3' and C-5'); 121.9 (C-7); 125.9 (CH _{α}); 127.1 (C-3); 127.6 (C-4a); 131.2 (C-2' and C-6'); 131.5 (C-8); 133.0 (C-1'); 141.2 (C-4); 142.8 (C-8a); 143.2 (CH _{β}); 155.6 (C-2); 157.8 (C-6); 159.7 (C-4'); 166.1 (CO₂Et).

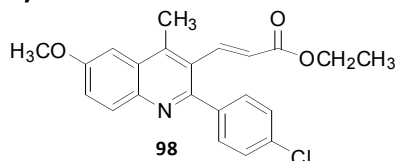
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2930.4 (C-H), 2834.9 (C-H), 1713.9 (C=O), 1620.3 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₃ NO ₄ (M = 377.43):	%C 73.19	%H 6.14	%N 3.71
Found:	%C 73.10	%H 6.14	%N 3.63

Mp: 119-122 °C.

Ethyl (*E*)-3-[2-(4-chlorophenyl)-6-methoxy-4-methylquinolin-3-yl]acrylate (98)



Prepared from compound **79**
(300.0 mg, 0.77 mmol).

Reaction time: 24 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (5:1, v/v).

Yield: 185.2 mg (63%). White solid.

Data of 98

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.78 (s, 3H, CH₃); 4.02 (s, 3H, OCH₃); 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 5.97 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H _{α}); 7.30 (s, 1H, H-5); 7.40-7.49 (m, 3H, H-3', H-5' and H-7); 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.83 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H _{β}); 8.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 14.2 (CH₃); 16.3 (CH₃); 55.6 (OCH₃); 60.7 (OCH₂); 102.4 (C-5); 122.2 (C-7); 126.4 (CH _{α}); 127.0 (C-3); 127.8 (C-4a); 128.4 (C-2' and C-6'); 131.2 (C-3' and C-5'); 131.6 (C-8); 134.4 (C-4'); 139.0 (C-1'); 141.5 (C-4); 142.5 (CH _{β}); 142.8 (C-8a); 154.6 (C-2); 158.2 (C-6); 165.9 (CO₂Et).

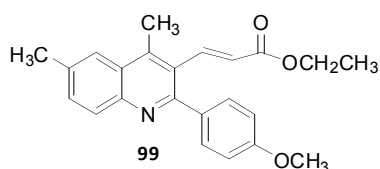
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2939.1 (C-H), 1716.0 (C=O), 1617.6 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₂H₂₀ClNO₃ (M = 381.85): %C 69.20 %H 5.28 %N 3.67

Found: %C 68.98 %H 5.16 %N 3.56

Mp: 161-163 °C.

Ethyl (*E*)-3-[2-(4-methoxyphenyl)-4,6-dimethylquinolin-3-yl]acrylate (99)

Prepared from compound **80**
(280.0 mg, 0.76 mmol).

Reaction time: 24 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (5:1, v/v).

Yield: 263.7 mg (96%). Yellow solid.

Data of 99

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.61 (s, 3H, *p*-CH₃Ph); 2.80 (s, 3H, CH₃); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 6.00 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H_α); 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.51-7.65 (m, 3H, H-2', H-6' and H-7); 7.85 (s, 1H, H-5); 7.86 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H_β); 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 16.1 (CH₃); 21.9 (*p*-CH₃Ph); 55.3 (OCH₃); 60.5 (OCH₂); 113.6 (C-3' and C-5'); 123.3 (C-7); 125.8 (CH_α); 126.6 (C-3); 126.9 (C-4a); 129.7 (C-5); 131.2 (C-2' and C-6'); 131.9 (C-8); 133.0 (C-1'); 136.3 (C-6); 142.1 (C-4); 143.1 (CH_β); 145.3 (C-8a); 157.1 (C-2); 159.8 (C-4'); 166.1 (CO₂Et).

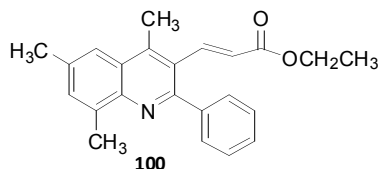
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2934.3 (C-H), 1714.9 (C=O), 1606.9 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₃H₂₃NO₃ (M = 361.43): %C 76.43 %H 6.41 %N 3.88

Found: %C 76.19 %H 6.33 %N 3.95

Mp: 114-115 °C.

Ethyl (*E*)-3-(4,6,8-trimethyl-2-phenylquinolin-3-yl)acrylate (100)

Prepared from compound **84**
(440.0 mg, 1.26 mmol).

Reaction time: 72 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (9:1, v/v).

Yield: 343.8 mg (79%). Yellow solid.

Data of 100

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.57 (s, 3H, CH₃); 2.79 (s, 3H, CH₃); 2.84 (s, 3H, CH₃); 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 5.95 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_α); 7.41-7.54 (m, 4H, H-3', H-4', H-5' and H-7); 7.65-7.73 (m, 3H, H-2', H-6' and H-5); 7.90 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_β).

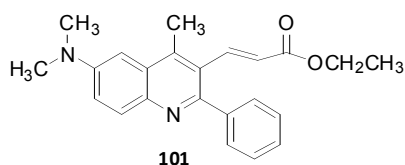
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.2 (CH₃); 16.3 (CH₃); 18.0 (CH₃); 22.0 (CH₃); 60.5 (OCH₂); 121.1 (C-5); 125.7 (CH_α); 126.4 (C-3); 126.6 (C-4a); 127.9 (C-3' and C-5'); 128.2 (C-4'); 130.2 (C-2' and C-6'); 132.1 (C-7); 136.0 (C-8); 137.7 (C-6); 141.0 (C-1'); 142.1 (C-4); 143.4 (CH_β); 144.4 (C-8a); 155.7 (C-2); 166.2 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2923.5 (C-H), 1715.1 (C=O), 1635.8 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₃ NO ₂ (M = 343.43):	%C 79.97	%H 6.71	%N 4.05
Found:	%C 79.74	%H 6.72	%N 4.16

Mp: 92-94 °C.

Ethyl (*E*)-3-(6-dimethylamino-4-methyl-2-phenylquinolin-3-yl)acrylate**(101)**

Prepared from compound **85**
(280.0 mg, 0.76 mmol).

Reaction time: 8 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (6:1, v/v).

Yield: 241.0 mg (88%). Orange solid.

Data of 101

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.75 (s, 3H, CH₃); 3.16 (s, 6H, N(CH₃)₂); 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃); 5.95 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H _{α); 6.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 7.36-7.51 (m, 4H, H-3', H-4', H-5' and H-7); 7.58 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.85 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H _{β); 8.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-8).}}

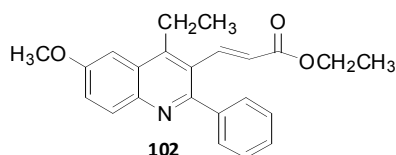
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 14.2 (CH₃); 16.2 (CH₃); 40.7 (N(CH₃)₂); 60.5 (OCH₂); 101.6 (C-5); 119.4 (C-7); 125.7 (CH _{α}); 126.9 (C-3); 127.9 (C-4'); 128.0 (C-3' and C-5'); 128.1 (C-4a); 129.8 (C-2' and C-6'); 130.7 (C-8); 140.3 (C-8a); 140.6 (C-1'); 140.8 (C-4); 143.4 (CH _{β}); 148.7 (C-6); 154.1 (C-2); 166.2 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2926.4 (C-H), 1713.5 (C=O), 1618.0 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₂ (M = 360.45):	%C 76.64	%H 6.71	%N 7.77
Found:	%C 76.49	%H 6.59	%N 7.67

Mp: 145-147 °C.

Ethyl (*E*)-3-(4-ethyl-6-methoxy-2-phenylquinolin-3-yl)acrylate (102)

Prepared from compound **86**
(180.0 mg, 0.49 mmol).

Reaction time: 18 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (9:1, v/v).

Yield: 168.2 mg (95%). Pale yellow viscous liquid.

Data of 102

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃); 3.21 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂CH₃); 4.01 (s, 3H, OCH₃); 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃); 5.87 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H _{α); 7.33 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-5); 7.38-7.50 (m, 4H, H-3', H-4', H-5' and H-7); 7.57 (dd, 2H, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.92 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H _{β}); 8.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-8).}

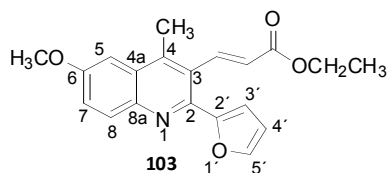
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 14.2 (CH_3); 14.6 (CH_2CH_3); 22.5 (CH_2CH_3); 55.5 (OCH_3); 60.5 (OCH_2); 102.2 (C-5); 121.8 (C-7); 125.6 (CH_α); 126.3 (C-3)*; 126.5 (C-4a)*; 128.1 (C-3', C-4' and C-5'); 129.7 (C-2' and C-6'); 131.9 (C-8); 140.7 (C-1'); 142.4 (CH_β); 143.3 (C-8a); 147.3 (C-4); 156.2 (C-2); 158.0 (C-6); 166.1 (CO_2Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2974.2 (C-H), 1714.6 (C=O), 1620.4 (C=N) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (M = 361.43):	%C 76.43	%H 6.41	%N 3.88
Found:	%C 76.13	%H 6.48	%N 4.10

Ethyl (*E*)-3-[2-(2-furyl)-6-methoxy-4-methylquinolin-3-yl]acrylate (103**)**



Prepared from compound **87**
(240.0 mg, 0.70 mmol).
Reaction time: 24 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (5:1, v/v).

Yield: 210.2 mg (89%). Dark orange solid.

Data of 103

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2.75 (s, 3H, CH_3); 4.00 (s, 3H, OCH_3); 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 6.12 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H_α); 6.57 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H, H-4'); 6.89 (dd, $J = 3.4, 0.6$ Hz, 1H, H-3'); 7.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 7.42 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H, H-7); 7.67 (dd, $J = 1.7, 0.6$ Hz, 1H, H-5'); 8.08 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H_β); 8.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 14.3 (CH_3); 16.3 (CH_3); 55.5 (OCH_3); 60.8 (OCH_2); 102.5 (C-5); 111.6 (C-4'); 113.5 (C-3'); 122.1 (C-7); 126.2 (CH_α); 127.6 (C-4a and C-3); 131.6 (C-8); 140.8 (C-4); 142.7 (C-8a); 142.9 (CH_β); 143.8 (C-5'); 144.8 (C-2'); 152.3 (C-2); 158.1 (C-6); 166.1 (CO_2Et).

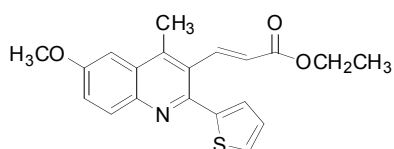
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2936.9 (C-H), 1715.1 (C=O), 1621.1 (C=N) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for C₂₀H₁₉NO₄ (M = 337.37): %C 71.20 %H 5.68 %N 4.15

Found: %C 70.92 %H 5.37 %N 3.91

Mp: 119-121 °C

Ethyl (*E*)-3-[6-methoxy-4-methyl-2-(2-thienyl)-quinolin-3-yl]acrylate (104)

Prepared from compound **88**
(310.0 mg, 0.86 mmol).

Reaction time: 24 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (4:1, v/v).

Yield: 298.0 mg (98%). Yellow solid.

Data of 104

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.75 (s, 3H, CH₃); 4.00 (s, 3H, OCH₃); 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 6.17 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, H_α); 7.14 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H, H-4'); 7.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 7.37-7.46 (m, 2H, H-3' and H-7); 7.47 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H, H-5'); 8.05 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_β); 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.3 (CH₃); 16.3 (CH₃); 55.5 (OCH₃); 60.8 (OCH₂); 102.5 (C-5); 122.1 (C-7); 126.4 (C-3); 126.5 (CH_α); 127.5 (C-4a); 127.7 (C-4'); 128.1 (C-5'); 129.0 (C-3'); 131.4 (C-8); 140.9 (C-4); 142.7 (C-8a); 143.2 (CH_β); 144.5 (C-2'); 148.4 (C-2); 157.9 (C-6); 166.0 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2975.0 (C-H), 1713.3 (C=O), 1619.4 (C=N) cm⁻¹.

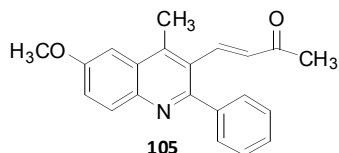
Elemental analysis:

Calc. for C₂₀H₁₉NO₃S (M = 353.43):

%C 67.97 %H 5.42 %N 3.96 %S 9.07

Found: %C 67.71 %H 5.41 %N 4.11 %S 8.94

Mp: 137-139 °C.

(E)-4-(6-Methoxy-4-methyl-2-phenylquinolin-3-yl)-3-buten-2-one (105)

Prepared from compound **89**
(180.0 mg, 0.56 mmol).

Reaction time: 20 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (9:1, v/v).

Yield: 167.1 mg (94%). Yellow solid.

Data of 105

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.25 (s, 3H, COCH₃); 2.79 (s, 3H, CH₃); 4.02 (s, 3H, OCH₃); 6.24 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, H_α); 7.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-5); 7.40-7.52 (m, 4H, H-3', H-4', H-5' and H-7); 7.52-7.64 (m, 2H, H-2' and H-6'); 7.62 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, H_β); 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-8).

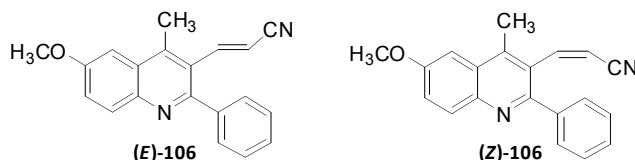
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 16.1 (CH₃); 26.8 (COCH₃); 55.2 (OCH₃); 102.1 (C-5); 122.3 (C-7); 127.1 (C-3); 127.9 (C-4a); 128.2 (C-3' and C-5'); 128.4 (C-4'); 129.7 (C-2' and C-6'); 131.5 (C-8); 135.1 (CH_α); 140.4 (C-1'); 141.5 (C-4); 141.9 (CH_β); 142.7 (C-8a); 155.8 (C-2); 158.1 (C-6); 197.9 (COCH₃).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2939.6 (C-H), 1668.4 (C=O), 1621.0 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₁ H ₁₉ NO ₂ (M = 317.38):	%C 79.47	%H 6.03	%N 4.41
Found:	%C 79.16	%H 5.87	%N 4.28

Mp: 166-168 °C.

3-(6-Methoxy-4-methyl-2-phenylquinolin-3-yl)acrylonitrile (106)

Prepared from compound **90** (250.0 mg, 0.77 mmol).

Reaction time: 16 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (9:1).

Yield: 215.1 mg (93%), *E/Z*: 6:4.

Data of (E)-106

Yellow solid.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.78 (s, 3H, CH₃); 4.02 (s, 3H, OCH₃); 5.41 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H_α); 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-5); 7.41-7.58 (m, 6H, Ph and H-7); 7.62 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, H_β); 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 16.2 (CH₃); 55.6 (OCH₃); 102.4 (C-5); 104.5 (CH_α); 117.2 (CN); 122.8 (C-7); 126.1 (C-3); 127.6 (C-4a); 128.5 (C-3' and C-5'); 128.7 (C-4'); 129.6 (C-2' and C-6'); 131.6 (C-8); 139.8 (C-1'); 141.8 (C-4); 142.8 (C-8a); 148.9 (CH_β); 155.3 (C-2); 158.3 (C-6).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2964.3 (C-H), 2221.1 (C≡N); 1619.7 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O (M = 300.35):	%C 79.98	%H 5.37	%N 9.33
Found:	%C 79.62	%H 5.50	%N 8.98

Mp: 118-119 °C.

Data of (Z)-106

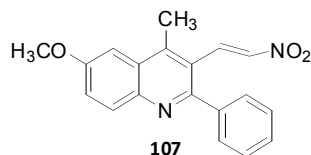
Orange solid.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.79 (s, 3H, CH₃); 4.02 (s, 3H, OCH₃); 5.77 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H_α); 7.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-5); 7.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_β); 7.42-7.53 (m, 4H, H-3', H-4', H-5' and H-7); 7.58 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.12 (bs, 1H, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 16.6 (CH₃); 55.6 (OCH₃); 102.6 (C-5); 104.2 (CH_α); 116.1 (CN); 122.7 (C-7); 126.2 (C-3); 127.7 (C-4a); 128.3 (C-3' and C-5'); 128.6 (C-4'); 129.6 (C-2' and C-6'); 131.3 (C-8); 140.4 (C-1'); 141.6 (C-4); 143.2 (C-8a); 149.3 (CH_β); 155.1 (C-2); 158.3 (C-6).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2965.8 (C-H), 2221.3 (C≡N); 1621.6 (C=N) cm⁻¹.

Mp: 170-172 °C.

(E)-6-Methoxy-4-methyl-3-(2-nitrovinyl)-2-phenylquinoline (107)

Prepared from compound **91**
(300.0 mg, 0.92 mmol).

Reaction time: 16 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (9:1, v/v).

Yield: 277.0 mg (94%). Yellow solid.

Data of 107

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.82 (s, 3H, CH₃); 4.02 (s, 3H, OCH₃); 6.98 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H_α); 7.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-5); 7.42-7.62 (m, 6H, Ph and H-7); 8.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-8); 8.25 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H_β).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 16.4 (CH₃); 55.6 (OCH₃); 102.3 (C-5); 122.0 (C-3); 123.1 (C-7); 127.4 (C-4a); 128.6 (C-3' and C-5'); 128.8 (C-4'); 129.5 (C-2' and C-6'); 131.8 (C-8); 136.6 (CH_α); 139.9 (C-1'); 141.9 (CH_β); 143.0 (C-4); 143.3 (C-8a); 155.9 (C-2); 158.3 (C-6).

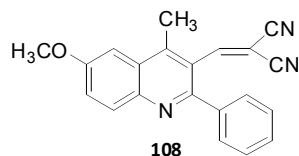
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2936.8 (C-H), 1620.5 (C=N); 1520.0 (NO₂); 1336.7 (NO₂) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₉H₁₆N₂O₃ (M = 320.34): %C 71.24 %H 5.03 %N 8.74

Found: %C 70.93 %H 5.20 %N 8.39

Mp: 143-145 °C.

2-(6-Methoxy-4-methyl-2-phenylquinolin-3-ylmethylene)malononitrile (108)

Prepared from compound **92**
(250.0 mg, 0.72 mmol).

Reaction time: 20 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (9:1, v/v).

Yield: 211.0 mg (90%). Yellow solid.

Data of 108

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.81 (s, 3H, CH₃); 4.03 (s, 3H, OCH₃); 7.32 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 7.48-7.58 (m, 6H, Ph and H-7); 8.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-8); 8.13 (s, 1H, H_β).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 17.6 (CH₃); 56.1 (OCH₃); 92.0 (C_α); 103.0 (C-5); 111.8 (CN); 112.7 (CN); 123.9 (C-3); 124.4 (C-7); 127.6 (C-4a); 129.2 (C-3' and C-5'); 129.8 (C-4'); 130.0 (C-2' and C-6'); 132.3 (C-8); 139.8 (C-1'); 143.4 (C-4); 144.3 (C-8a); 154.6 (C-2); 159.1 (C-6); 162.4 (CH_β).

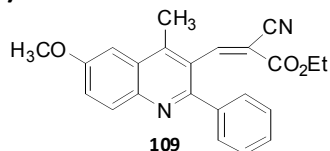
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2917.1 (C-H), 2257.1 (C≡N); 1621.4 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₁₅N₃O (M = 325.36): %C 77.52 %H 4.65 %N 12.91

Found: %C 77.20 %H 5.02 %N 12.68

Mp: 197-199 °C.

Ethyl (Z)-2-cyano-3-(6-methoxy-4-methyl-2-phenylquinolin-3-yl)acrylate (109)

Prepared from compound **93**
(310.0 mg, 0.79 mmol).

Reaction time: 6 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (7:1, v/v).

Yield: 288.3 mg (98%). Yellow solid.

Data of 109

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 2.79 (s, 3H, CH₃); 4.03 (s, 3H, OCH₃); 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 7.32 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-5); 7.42-7.62 (m, 6H, Ph and H-7); 8.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-8); 8.48 (s, 1H, H_β).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.0 (CH₃); 17.1 (CH₃); 55.6 (OCH₃); 62.8 (OCH₂); 102.5 (C-5); 111.9 (C_α); 114.1 (CN); 123.2 (C-7); 124.5 (C-3); 127.3 (C-4a); 128.4 (C-3' and C-5'); 128.9 (C-4'); 129.6 (C-2' and C-6'); 131.7 (C-8); 139.8 (C-1'); 142.3 (C-4); 143.5 (C-8a); 154.6 (C-2); 156.5 (CH_β); 158.3 (C-6); 160.9 (CO₂Et).

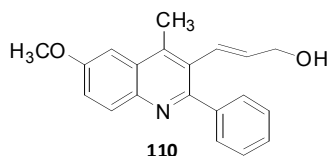
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2982.5 (C-H), 1730.1 (C=O), 2242.7 (C≡N); 1621.6 (C=N) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (M = 372.42):	%C 74.18	%H 5.41	%N 7.52
Found:	%C 73.81	%H 5.45	%N 7.61

Mp: 167-168 °C.

(E)-3-(6-Methoxy-4-methyl-2-phenylquinolin-3-yl)-2-propen-1-ol (110)



Prepared from compound **94**
(180.0 mg, 0.58 mmol).

Reaction time: 8 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (4:1, v/v).

Yield: 111.6 mg (63%). Pale yellow solid.

Data of 110

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.73 (s, 3H, CH_3); 4.00 (s, 3H, OCH_3); 4.21 (dd, $J = 5.5, 1.6$ Hz, 2H, CH_2OH); 5.73 (dt, $J = 16.2, 5.5$ Hz, 1H, CHCH_2OH); 6.65 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, Ar-CH=C); 7.27 (d, $J = 2.7$ Hz, H-5); 7.34-7.48 (m, 4H, H-3', H-4', H-5' and H-7); 7.57 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.07 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 16.0 (CH_3); 55.5 (OCH_3); 63.5 (CH_2OH); 102.3 (C-5); 121.8 (C-7); 127.8 (CHCH_2OH); 127.9 (C-3' and C-5'); 128.0 (C-3 and C-4'); 129.2 (C-4a); 129.8 (C-2' and C-6'); 131.4 (C-8); 136.4 (Ar-CH=); 140.4 (C-1'); 141.3 (C-4); 142.1 (C-8a); 156.4 (C-2); 157.8 (C-6).

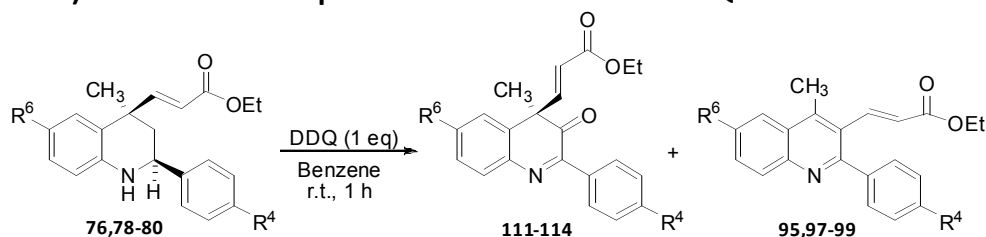
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3208.2 (O-H), 2934.7 (C-H), 1621.0 (C=N) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M = 305.37):	%C 78.66	%H 6.27	%N 4.59
Found:	%C 78.33	%H 6.08	%N 4.35

Mp: 161-163 °C.

9.4.4) Oxidation of compounds **76** and **78-80** with DDQ

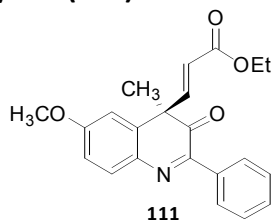


Compound	R ⁶	R ⁴
111	CH ₃ O	H
112	CH ₃ O	CH ₃ O
113	CH ₃ O	Cl
114	CH ₃	CH ₃ O

To a solution of the corresponding tetrahydroquinoline **76** or **78-80** (1.2-1.6 mmol) in benzene (5 mL) an equimolar amount of DDQ was added, and the mixture was stirred at room temperature for an hour. Then, the reaction was washed with water (1 x 2 mL), with brine (1 x 2 mL) and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated. Column chromatography of silica gel of the residue, eluting with petroleum ether:ethyl acetate, allowed the isolation of compounds **111-114** and then compounds **95** or **97-99** (see their yields in Scheme 5.13).

Data of compounds **111-114**, materials employed for their synthesis and the suitable mixture of solvents for their purification are described below.

(±)-Ethyl 3-(6-methoxy-4-methyl-3-oxo-2-phenyl-3,4-dihydroquinolin-4-yl)acrylate (111)



Prepared from compound **76** (500.0 mg, 1.65 mmol) and DDQ (374.5 mg, 1.65 mmol).

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (19:1, v/v).

Yield: 276.0 mg (46%). Yellow viscous liquid.

Data of 111

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.74 (s, 3H, CH₃); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 5.83 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H_α); 6.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 6.95 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_β); 6.97 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H, H-7); 7.42-7.54 (m, 3H, H-3', H-4' and H-5'); 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-8); 7.94-8.05 (m, 2H, H-2' and H-6').

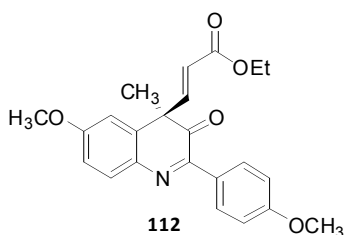
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.1 (CH₃); 21.1 (CH₃); 53.6 (C-4); 55.6 (OCH₃); 60.7 (OCH₂); 112.9 (C-7); 113.4 (C-5); 123.6 (CH_α); 128.3 (C-3' and C-5'); 128.7 (C-2' and C-6'); 130.5 (C-4'); 132.3 (C-8); 134.3 (C-4a); 134.7 (C-1'); 136.7 (C-8a); 146.7 (CH_β); 154.5 (C-2); 160.5 (C-6); 165.5 (CO₂Et); 195.5 (C-3).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2934.3 (C-H), 1718.7 (C=O), 1609.2 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₂ H ₂₁ NO ₄ (M = 363.41):	%C 72.71	%H 5.82	%N 3.85
Found:	%C 72.32	%H 6.19	%N 4.20

(±)-Ethyl 3-[6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinolin-4-yl]acrylate (112)



Prepared from compound **78** (450.0 mg, 1.18 mmol) and DDQ (267.8 mg, 1.18 mmol).

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (14:1, v/v).

Yield: 195.0 mg (42%). Pale yellow viscous liquid.

Data of 112

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.71 (s, 3H, CH₃); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 5.82 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H_α); 6.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 6.88-7.02 (m, 4H, H-3', H-5', H-7 and H_β); 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-8); 8.01 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 2H, H-2' and H-6').

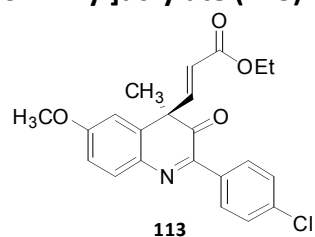
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 14.1 (CH₃); 20.9 (CH₃); 53.6 (C-4); 55.3 (OCH₃); 55.6 (OCH₃); 60.7 (OCH₂); 112.9 (C-7); 113.2 (C-5); 113.7 (C-3' and C-5'); 123.5 (CH_α); 126.8 (C-4a); 130.4 (C-2' and C-6'); 131.8 (C-8); 134.9 (C-1'); 136.4 (C-8a); 146.8 (CH_β); 153.9 (C-2); 160.0 (C-6); 161.6 (C-4'); 165.5 (CO₂Et); 196.2 (C-3).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2936.7 (C-H), 1719.1 (C=O), 1605.3 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ (M = 393.43):	%C 70.21	%H 5.89	%N 3.56
Found:	%C 69.92	%H 5.84	%N 3.79

(±)-Ethyl 3-[2-(4-chlorophenyl)-6-methoxy-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinolin-4-yl]acrylate (113)



Prepared from compound **79** (500.0 mg, 1.29 mmol) and DDQ (292.8 mg, 1.29 mmol).

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (19:1, v/v).

Yield: 282.3 mg (55%). Yellow solid.

Data of 113

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 1.73 (s, 3H, CH₃); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 5.81 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H_α); 6.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 6.92 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H_β); 6.96

(dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, H-7); 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-8); 7.99 (d, 2H, H-2' and H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 14.1 (CH_3); 21.1 (CH_3); 53.6 (C-4); 55.6 (OCH_3); 60.7 (OCH_2); 112.9 (C-7); 113.4 (C-5); 123.6 (CH_α); 128.3 (C-3' and C-5'); 128.7 (C-2' and C-6'); 130.5 (C-4'); 132.3 (C-8); 134.3 (C-4a); 134.7 (C-1'); 136.7 (C-8a); 146.7 (CH_β); 154.5 (C-2); 160.5 (C-6); 165.5 (CO_2Et); 195.5 (C-3).

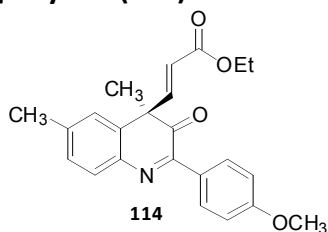
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2923.7 (C-H), 1718.6 (C=O), 1608.3 (C=N) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ ($M = 397.85$):	%C 66.42	%H 5.07	%N 3.52
Found:	%C 66.72	%H 5.04	%N 3.49

Mp: 121-122 °C.

(±)-Ethyl 3-[2-(4-methoxyphenyl)-4,6-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydroquinolin-4-yl]acrylate (114)



Prepared from compound **80** (400.0 mg, 1.09 mmol) and DDQ (247.4 mg, 1.09 mmol).

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (19:1, v/v).

Yield: 156.3 mg (38%). Yellow viscous liquid.

Data of 114

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 1.73 (s, 3H, CH_3); 2.43 (s, 3H, ArCH_3); 3.89 (s, 3H, OCH_3); 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 5.82 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_α); 6.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-5); 6.90-7.00 (m, 2H, H-7 and H_β); 7.23-7.34 (m, 2H, H-3' and H-5'); 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-8); 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-2' and H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 14.1 (CH_3); 20.9 (ArCH_3); 21.4 (CH_3); 53.6 (C-4); 55.6 (OCH_3); 60.7 (OCH_2); 112.9 (C-7); 113.3 (C-5); 123.5 (CH_α); 128.6 (C-3' and C-5'); 129.0 (C-2' and C-6'); 131.5 (C-4'); 132.1 (C-8); 134.8 (C-4a);

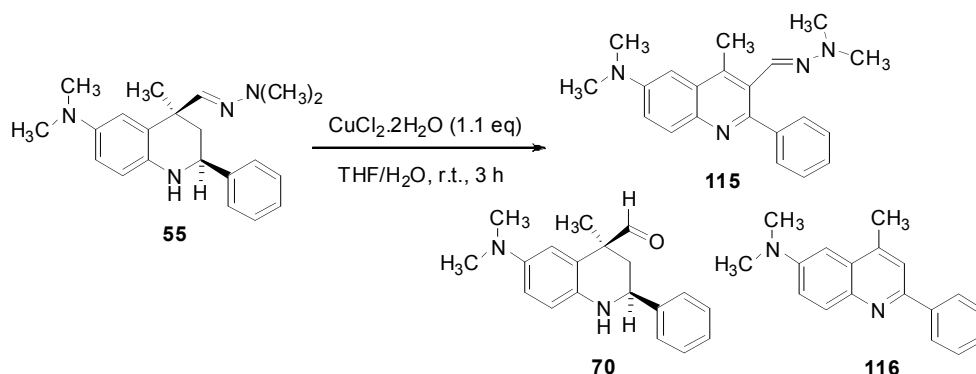
136.6 (C-1'); 140.9 (C-8a); 146.8 (CH_β); 154.5 (C-2); 160.2 (C-4'); 165.5 (CO₂Et); 195.8 (C-3).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2936.0 (C-H), 1719.6 (C=O), 1608.7 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₃ H ₂₃ NO ₄ (M = 377.43):	%C 73.19	%H 6.14	%N 3.71
Found:	%C 72.96	%H 6.30	%N 3.93

9.4.5) Hydrolysis of **55** with $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$



Method A (see Section 9.4.1): Compound **55** (411 mg, 1.12 mmol) and $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (191.5 mg, 1.35 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (19:1, v/v).

Compounds eluted in the following order: **70-116-115**.

An alternative procedure for the hydrolysis of **55**, affording **70** exclusively, can be found on page 197.

Data of **115**

Yellow oil. 268 mg (72%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.83 (s, 3H, CH_3); 2.89 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.14 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 6.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 7.26 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 7.35-7.50 (m, 4H, H-3', H-4', H-5' and H-7); 7.62 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-8).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 16.2 (CH_3); 41.2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 43.2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 102.5 (C-5); 119.2 (C-7); 127.4 (C-3); 128.0 (C-4'); 128.3 (C-3' and C-5'); 129.4 (C-4a); 130.3 (C-2' and C-6'); 131.0 (C-8); 134.3 ($\text{CH}=\text{N}$); 140.4 (C-8a); 140.8 (C-1'); 141.9 (C-4); 148.9 (C-6); 155.5 (C-2).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2852.2 (C-H), 1617.7 (C=N) cm^{-1} .

Data of 116

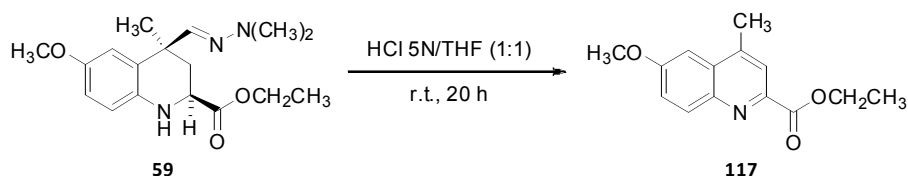
Orange oil. 29.3 mg (10%).

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 2.72 (s, 3H, CH₃); 3.14 (s, 6H, N(CH₃)₂); 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 7.38-7.49 (m, 2H, H-4 and H-7); 7.49-7.59 (m, 2H, H-3' and H-5'); 7.67 (s, 1H, H-3); 8.09 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-8); 8.11-8.16 (m, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 19.2 (CH₃); 40.7 (N(CH₃)₂); 101.3 (C-5); 118.9 (C-3); 119.8 (C-7); 127.0 (C-3' and C-5'); 128.3 (C-4'); 128.4 (C-4a); 128.6 (C-2' and C-6'); 130.8 (C-8); 140.2 (C-8a); 141.8 (C-1'); 142.2 (C-4); 148.3 (C-6); 152.9 (C-2).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2915.4 (C-H), 1617.9 (C=N) cm⁻¹.

9.4.6) Synthesis of ethyl 6-methoxy-4-methylquinoline-2-carboxylate (**117**)



To a solution of hydrazone **59** (500 mg, 1.56 mmol) in THF (10 mL), 5N HCl (10 mL) was added dropwise with stirring, and the mixture was vigorously stirred at room temperature for 20 h. Then, the reaction mixture was quenched with aqueous 3N NH_4OH , diluted with ethyl acetate (10 mL), and the two phases were separated. The aqueous layer was extracted with Cl_2CH_2 (2 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with water (1 x 20 mL) and brine (1 x 20 mL), and dried over anhydrous MgSO_4 . Removal of the solvent and column chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether:ethyl acetate (9:1, v/v) gave 363 mg (95%) of **117** as a white solid.

Data of **117**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); 2.71 (s, 3H, CH_3); 3.97 (s, 3H, OCH_3); 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3); 7.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5); 7.42 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H, H-7); 8.01 (bs, 1H, H-3); 8.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-8).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 14.3 (CH_3); 19.0 (CH_3); 55.5 (OCH_3); 61.9 (OCH_2); 101.3 (C-5); 122.0 (C-3); 122.4 (C-7); 130.5 (C-4a); 132.8 (C-8); 143.3 (C-8a); 143.7 (C-4); 145.3 (C-2); 159.1 (C-6); 165.7 (CO_2Et).

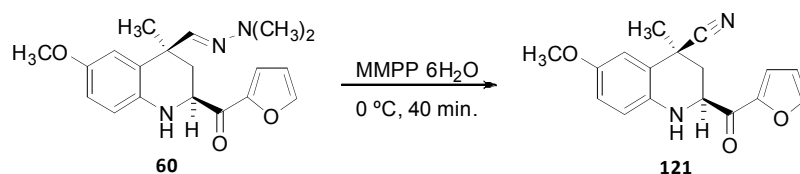
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2938.7 (C-H), 1733.4 (C=O), 1618.0 (C=N) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (M = 245.27):	%C 68.56	%H 6.16	%N 5.71
Found:	%C 68.31	%H 6.06	%N 5.78

Mp: 126-127 °C.

9.4.7) Synthesis of (±)-(2*S**,4*S**)-2-(2-Furylcarbonyl)-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carbonitrile (**121**)¹²⁹



To a cooled (0 °C) solution of hydrazone **60** (182 mg, 0.53 mmol, 1 eq) in methanol (10 mL) was added dropwise a suspension of MMPP·6H₂O (330 mg, 0.67 mmol, 1.25 eq) in methanol (5 mL), and the mixture was stirred until consumption of the starting material (ca. 40 min). The mixture was then diluted with water (20 mL) and extracted with Cl₂CH₂ (20 mL). The organic layer was washed with brine (2 x 20 mL) and water (20 mL), dried (MgSO₄), and concentrated, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether:ethyl acetate (6:1, v/v) to afford 123 mg (78%) of **121** as a yellow solid.

Data of **121**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.87 (s, 3H, CH₃); 2.15 (t, *J* = 12.5, 1H, H-3ax); 2.71 (dd, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 1H, H-3eq); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 4.57 (bs, 1H, NH); 4.76 (dd, *J* = 12.3, 3.0 Hz, 1H, H-2); 6.66 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H, H-4'); 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-8); 6.81 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H, H-7); 6.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 7.41 (dd, *J* = 3.6, 0.6 Hz, 1H, H-3'); 7.69 (dd, *J* = 1.7, 0.6 Hz, 1H, H-5').

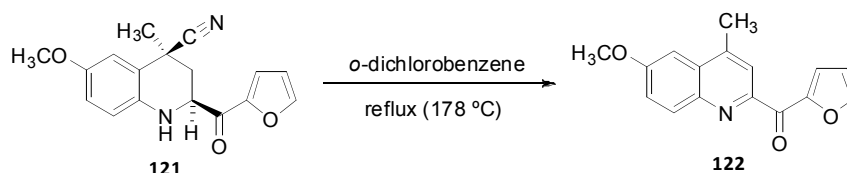
¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 28.4 (CH₃); 35.3 (C-4); 35.7 (C-3); 53.3 (C-2); 55.8 (OCH₃); 111.9 (C-4'); 112.8 (C-5); 116.2 (C-7); 117.5 (C-8); 118.9 (C-3'); 120.4 (CN); 123.7 (C-4a); 134.9 (C-8a); 146.8 (C-5'); 150.8 (C-2'); 152.5 (C-6); 186.5 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3370.3 (N-H), 2932.8 (C-H), 2232.4 (C≡N), 1676.1 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:Calc. for $C_{17}H_{16}N_2O_3$ (M = 296.32): %C 68.91 %H 5.44 %N 9.45

Found: %C 68.65 %H 5.45 %N 9.39

Mp: 101-102 °C.

Synthesis of 2-Furyl (6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl) ketone (122)

Compound **121** (120 mg, 0.4 mmol) was refluxed in *o*-dichlorobenzene (5 mL) until no starting material was detected by TLC (ca. 22 h). The reaction mixture was allowed to reach room temperature, then concentrated, and the oily residue was purified by column chromatography eluting with mixtures of petroleum ether:ethyl acetate (1:4, v/v) to give 107 mg (98%) compound **122** as a light yellow solid.

Data of 122

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.75 (s, 3H, CH₃); 4.01 (s, 3H, OCH₃); 6.67 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H, H-4'); 7.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 7.45 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H, H-7); 7.79 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H, H-5'); 8.09 (s, 1H, H-3); 8.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-8); 8.29 (dd, *J* = 3.5, 0.7 Hz, 1H, H-3').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 19.0 (CH₃); 55.6 (OCH₃); 101.6 (C-5); 112.4 (C-4'); 120.8 (C-3); 122.3 (C-7); 124.4 (C-3'); 130.6 (C-4a); 132.5 (C-8); 142.7 (C-4); 143.6 (C-8a); 147.5 (C-5'); 150.8 (C-2); 151.2 (C-2'); 159.3 (C-6); 179.6 (CO).

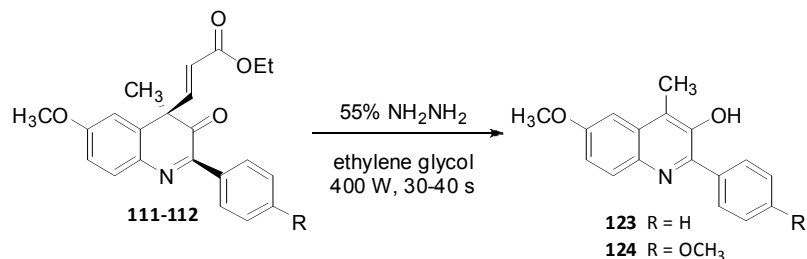
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2939.4 (C-H), 1620.4 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₆ H ₁₃ NO ₃ (M = 267.28):	%C 71.90	%H 4.90	%N 5.24
Found:	%C 71.76	%H 4.87	%N 5.14

Mp: 150-152 °C.

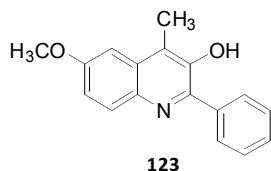
9.4.8) Reduction of compounds **111** and **112** to afford **123** and **124**



A mixture of the corresponding compound **111** or **112** (1 eq), 55 % hydrazine (0.25 eq) and ethylene glycol (1 mL) was stirred in a beaker to get a uniform mixture. The beaker was covered with a watch glass and irradiated in a conventional microwave oven at 400 W for 30-40 seconds. Then, the mixture was allowed to cool to room temperature and extracted with ethyl ether (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of petroleum ether:ethyl acetate to give compounds **123** or **124**.

Data of compounds **123** and **124**, materials employed for their synthesis and the suitable mixture of solvents for their purification are as follows.

3-Hydroxy-6-methoxy-4-methyl-2-phenylquinoline (**123**)



Prepared from compound **111** (50.0 mg, 0.13 mmol) and 55% hydrazine sol. (1.04 mg, 0.03 mmol).

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (14:1, v/v).

Yield: 33.8 mg (98%). Pale orange solid.

Data of 123

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.59 (s, 3H, CH₃); 3.99 (s, 3H, OCH₃); 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-5); 7.25 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H, H-7); 7.45-7.60 (m, 3H, H-3', H-4' and H-5'); 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-8).

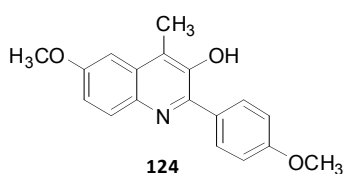
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 10.7 (CH₃); 55.4 (OCH₃); 101.3 (C-5); 118.9 (C-7); 124.8 (C-4); 128.8 (C-3' and C-5'); 129.1 (C-4'); 129.3 (C-2' and C-6'); 130.0 (C-4a); 131.3 (C-8); 136.8 (C-1'); 139.1 (C-8a); 145.1 (C-2); 147.1 (C-3); 158.0 (C-6).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3234.6 (O-H), 2926.8 (C-H), 1621.1 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ (M = 265.31):	%C 76.96	%H 5.70	%N 5.28
Found:	%C 76.61	%H 5.96	%N 5.57

Mp: 170-171 °C.

3-Hydroxy-6-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4-methylquinoline (124)

Prepared from compound **112** (31.5 mg, 0.08 mmol) and 55% hydrazine sol. (0.64 mg, 0.02 mmol).

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (14:1, v/v).

Yield: 19.4 mg (92%). Orange viscous liquid.

Data of 124

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2.60 (s, 3H, CH₃); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 3.99 (s, 3H, OCH₃); 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-5); 7.25 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H, H-7); 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 10.8 (CH₃); 55.3 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 101.3 (C-5); 114.7 (C-3' and C-5'); 118.9 (C-7); 129.8 (C-4 and C-4a); 130.2 (C-1',

C-2' and C-6'); 130.9 (C-8); 142.3 (C-8a); 145.2 (C-2); 146.8 (C-3); 157.9 (C-6); 160.3 (C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3229.8 (O-H), 2932.9 (C-H), 1620.3 (C=N) cm^{-1} .

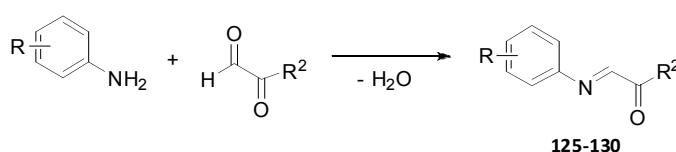
Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M = 295.33):	%C 73.20	%H 5.80	%N 4.74
Found:	%C 73.06	%H 5.66	%N 4.57

9.5) Synthesis of benzo-fused bicyclic systems

9.5.1) Synthesis of 2,6-methanobenzo[1,4]diazocines 138-145

9.5.1.1) Synthesis of arylcarbonylimines 125-130. General procedure

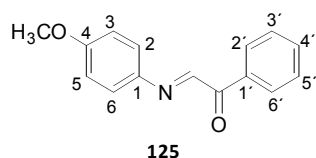


Imine	R	R ²
125	4-CH ₃ O	C ₆ H ₅
126	4-CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄
127	4-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
128	3,5-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄
129	2,4-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄
130	4-CH ₃ O	2-thienyl

A mixture of an aniline (1 eq) and an aldehyde (1 eq) was stirred vigorously with a glass bar for 5 minutes and then it was left at room temperature overnight to afford imines **125-130**. When either the aniline or the aldehyde are solids a minimum volume of diethyl ether was used to dilute one of them. Commercially aldehydes are available as hydrates with an unknown amount of water so the amount of aldehyde used was optimized by gradual addition until no aniline was detected by ¹H-NMR. These imines were used without further purification in the following reactions.

Experimental and characterization data are described below.

2-(4-Methoxyphenylimino)-1-phenyl ethanone (**125**)



Prepared from *p*-anisidine (81 mg, 0.66 mmol) and phenylglyoxal hydrate (100 mg).

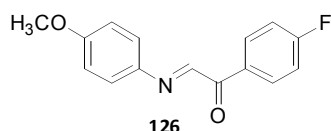
Yield: 158 mg (100%). Brown viscous liquid.

Data of 125

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3.84 (s, 3H, OCH₃); 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-3 and H-5); 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-2 and H-6); 7.49 (m, 2H, H-3' and H-5'); 7.61 (m, 1H, H-4'); 8.29 (m, 2H, H-2' and H-6'); 8.35 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 55.8 (OCH₃); 114.9 (C-3 and C-5); 123.8 (C-2 and C-6); 128.6 (C-2' and C-6'); 130.9 (C-3' and C-5'); 133.7 (C-4'); 135.8 (C-1'); 141.9 (C-1); 154.4 (CH=N); 160.8 (C-4); 191.1 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1653.7 (C=O), 1595.9 (C=N) cm⁻¹.

1-(4-Fluorophenyl)-2-(4-methoxyphenylimino)ethanone (126)

Prepared from *p*-anisidine (81 mg, 0.66 mmol) and 4-fluorophenylglyoxal hydrate (201 mg).

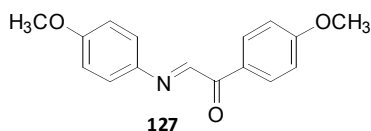
Yield: 170 mg (100%). Yellow solid.

Data of 126

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3.86 (s, 3H, OCH₃); 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-3 and H-5); 7.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-2 and H-6); 8.31 (s, 1H, CH=N); 8.39 (dd, *J* = 9.0, 5.6 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 55.9 (OCH₃); 115.0 (C-3 and C-5); 115.9 (d, *J* = 23.5 Hz, C-3' and C-5'); 123.9 (C-2 and C-6); 132.1 (d, *J* = 3.4 Hz, C-1'); 133.8 (d, *J* = 9.6 Hz, C-2' and C-6'); 141.7 (C-1); 154.4 (CH=N); 161.0 (C-4); 166.4 (d, *J* = 280.4 Hz, C-4');

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1654.9 (C=O), 1599.5 (C=N) cm⁻¹.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenylimino)ethanone (127)

Prepared from *p*-anisidine (75 mg, 0.61 mmol) and 4-methoxyphenylglyoxal hydrate (100 mg).

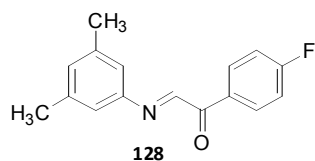
Yield: 164 mg (100%). Yellow solid.

Data of 127

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-3 and H-5); 6.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-2 and H-6); 8.33 (s, 1H, CH=N); 8.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 55.8 (OCH₃); 55.8 (OCH₃); 114.0 (C-3' and C-5'); 114.9 (C-3 and C-5); 123.7 (C-2 and C-6); 128.7 (C-1'); 133.4 (C-2' and C-6'); 142.1 (C-1); 155.1 (CH=N); 160.6 (C-4); 164.3 (C-4'); 189.3 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1670.1 (C=O), 1597.7 (C=N) cm⁻¹.

2-(3,5-Dimethylphenylimino)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (128)

Prepared from 3,5-dimethylaniline (220 mg, 1.80 mmol) and 4-fluorophenylglyoxal hydrate (548 mg).

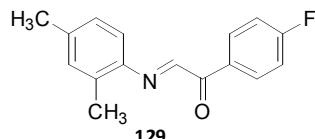
Yield: 460 mg (100%). Yellow solid.

Data of 128

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.37 (s, 6H, 2 x CH₃); 6.96 (s, 2H, H-2 and H-6); 7.01 (s, 1H, H-4); 7.18 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 8.26 (s, 1H, CH=N); 8.40 (dd, *J* = 9.0, 5.5 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 21.6 (2 x CH₃); 116.0 (d, *J* = 24.1 Hz, C-3' and C-5'); 119.5 (C-2 and C-6); 130.7 (C-4); 131.8 (d, *J* = 3.4 Hz, C-1'); 133.8 (d, *J* = 10.3 Hz, C-2' and C-6'); 139.5 (C-3 and C-5); 149.3 (C-1); 157.0 (CH=N); 166.4 (d, *J* = 281.5 Hz, C-4'); 189.4 (C=O).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1654.4 (C=O), 1598.0 (C=N) cm⁻¹.

2-(2,4-Dimethylphenylimino)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (129)

Prepared from 2,4-dimethylaniline (220 mg, 1.80 mmol) and 4-fluorophenylglyoxal hydrate (548 mg).

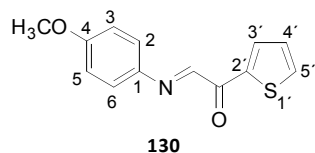
Yield: 460 mg (100%). Yellow solid.

Data of 129

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 2.36 (s, 3H, CH₃); 2.40 (s, 3H, CH₃); 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-6); 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5); 7.11 (s, 1H, H-3); 7.18 (t, J = 8.7 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 8.20 (s, 1H, CH=N); 8.44 (dd, J = 9.0, 5.6 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 18.5 (CH₃); 21.4 (CH₃); 115.8 (d, J = 23.4 Hz, C-3' and C-5'); 117.0 (C-6); 127.9 (C-5); 132.0 (d, J = 3.4 Hz, C-1'); 133.8 (d, J = 10.3 Hz, C-2' and C-6'); 134.5 (C-2); 139.2 (C-4); 145.7 (C-1); 155.7 (CH=N); 166.5 (d, J = 280.8 Hz, C-4'); 189.6 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1655.1 (C=O), 1595.7 (C=N) cm⁻¹.

2-(4-methoxyphenylimino)-1-(2-thienyl)ethanone (130)

Prepared from *p*-anisidine (88 mg, 0.71 mmol) and 2-thienylglyoxal (154 mg, 1.10 mmol).

Yield: 175 mg (100%). Brown viscous liquid.

2-Thienylglyoxal was prepared by oxidation of 2-acetylthiophene following the procedure described for 2-furylglyoxal.¹²⁷

Data of 130

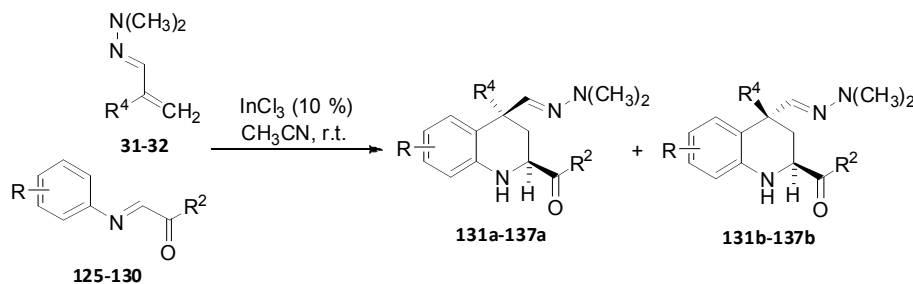
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 3.85 (s, 3H, OCH₃); 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-3 and H-5); 7.18 (dd, J = 5.0, 3.9 Hz, 1H, H-4'); 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H-2 and

H-6); 7.74 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H, H-5'); 8.22 (s, 1H, CH=N); 8.36 (dd, $J = 3.9, 1.2$ Hz, 1H, H-3').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 55.9 (OCH_3); 115.0 (C-3 and C-5); 124.1 (C-2 and C-6); 128.0 (C-4'); 136.1 (C-5'); 136.7 (C-3'); 139.5 (C-1'); 141.1 (C-1); 153.6 (CH=N); 161.1 (C-4); 182.8 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1669.3 (C=O), 1631.7 (C=N) cm^{-1} .

9.5.1.2) Synthesis of 2-arylcarbonyl-4-dimethylhydrazone-1,2,3,4-tetrahydroquinolines (**131-137**). General procedure



Compound	R	R ²	R ⁴	<i>cis:trans</i> ¹
131	6-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃	82:18
132	6-CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	84:16
133	6-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	83:17
134	5,7-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	55:45
135	6,8-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	83:17
136	6-CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	73:27
137	6-CH ₃ O	2-thienyl	CH ₃	90:10

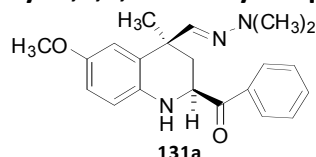
¹ Ratio between diastereomers calculated from crude ¹H-NMR spectra.

To a stirred solution of imine (**125-130**) (1 eq) and hydrazone (**31** or **32**) (1.2 eq) in acetonitrile (20 ml) was added InCl_3 (10 mol %). Stirring was continued for the time period specified in the compound data sheet and after completion of the reaction, as indicated by TLC, the reaction mixture was diluted with water (10 ml), extracted with CH_2Cl_2 (4 x 10 ml), dried and evaporated. Purification of the resulting crude was achieved through silica gel column chromatography, using the suitable mixture of solvents.

For compound **134** both diastereomers (*cis* and *trans*) were isolated and fully characterized; in the other cases, only the major diastereomer (*trans*).

Data of compounds **131-137**, materials employed for their synthesis and the suitable mixture of solvents for their purification are below.

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-6-methoxy-4-methyl-2-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (131a)**



Prepared from imine **125** (235.9 mg, 0.98 mmol) and hydrazone **31** (122.0 mg, 1.09 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: dichloromethane.

Yield: 249.4 mg (72%). Yellow solid.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.65 (s, 3H, CH₃); 1.73 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-3ax); 2.07 (dd, *J* = 13.0, 2.8 Hz, 1H, H-3eq); 2.72 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 4.60 (bs, 1H, NH); 5.09 (dd, *J* = 12.2, 2.7 Hz, 1H, H-2); 6.53 (s, 1H, CH=N); 6.64-6.66 (m, 1H, H-5); 6.70-6.73 (m, 2H, H-7 and H-8); 7.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4'); 7.92-7.98 (m, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 26.6 (CH₃); 39.2 (C-3); 41.4 (C-4); 43.6 (N(CH₃)₂); 54.6 (C-2); 56.1 (OCH₃); 113.8 (C-5); 113.9 (C-7); 117.4 (C-8); 128.5 (C-4a); 128.6 (C-2' and C-6'); 129.2 (C-3' and C-5'); 133.9 (C-4'); 135.0 (C-1'); 136.8 (C-8a); 143.6 (CH=N); 152.5 (C-6); 189.9 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3370.9 (N-H), 2954.1 (C-H), 1685.3 (C=O), 1597.0 (C=N) cm⁻¹.

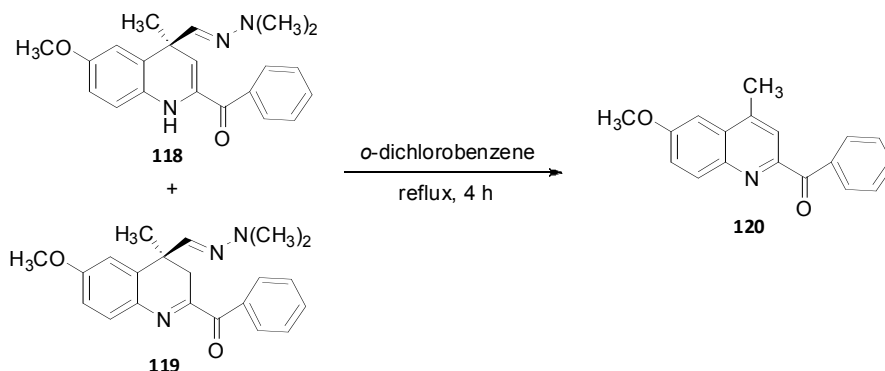
Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₂₅N₃O₂ (M = 351.44): %C 71.77 %H 7.17 %N 11.96

Found: %C 71.48 %H 7.03 %N 11.80

Mp: 130-131 °C.

When the reaction crude was purified by silica gel flash column chromatography eluting with a petroleum ether:ethyl acetate mixture (19:1, v/v) instead of compound **131a** was isolated a mixture of **118** and **119**, which was employed as such for the next step (see below).

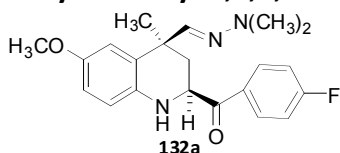
Synthesis of (6-methoxy-4-methylquinolin-2-yl) phenyl ketone (120)

A mixture of compounds **118** and **119** was refluxed in *o*-dichlorobenzene (5 mL) until no starting material was detected by TLC (ca. 4 h). The reaction mixture was allowed to reach room temperature, then concentrated, and the oily residue was purified by column chromatography eluting with mixtures of petroleum ether:ethyl acetate (1:6, v/v) to give compound **120** as a yellow viscous liquid

Data of 120

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.78 (s, 3H, CH₃); 4.02 (s, 3H, OCH₃); 7.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-5); 7.45 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H, H-7); 7.48-7.55 (m, 2H, H-3' and H-5'); 7.60-7.68 (m, 1H, H-4'); 7.98 (s, 1H, H-3); 8.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-8); 8.21-8.27 (m, 2H, H-2' and H-6').

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-2-(4-fluorobenzoyl)-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (132a)**



Prepared from imine **126** (117.0 mg, 0.4 mmol) and hydrazone **31** (56.0 mg, 0.5 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (20:1, v/v).

Yield: 126.6 mg (75%). Yellow solid.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.63 (s, 3H, CH₃); 1.74 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-3ax); 2.04 (dd, *J* = 13.0, 2.8 Hz, 1H, H-3eq); 2.72 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 5.04 (dd, *J* = 12.2, 2.8 Hz, 1H, H-2); 6.53 (s, 1H, CH=N); 6.64-6.66 (m, 1H, H-5); 6.70-6.72 (m, 2H, H-7 and H-8); 7.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.98 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 26.7 (CH₃); 39.3 (C-3); 41.3 (C-4); 43.6 (N(CH₃)₂); 54.6 (C-2); 56.1 (OCH₃); 113.9 (C-5); 114.0 (C-7); 116.4 (d, *J* = 24.1 Hz, C-3' and C-5'); 117.5 (C-8); 128.6 (C-4a); 131.3 (d, *J* = 10.2 Hz, C-2' and C-6'); 131.3 (d, *J* = 3.6 Hz, 1C, C-1'); 136.7 (C-8a); 143.1 (CH=N); 152.6 (C-6); 166.2 (d, *J* = 280.8 Hz, 1C, C-4'); 198.3 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3358.2 (N-H), 2960.2 (C-H), 1686.1 (C=O), 1597.4 (C=N) cm⁻¹.

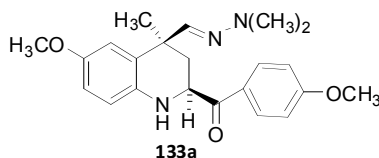
Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₂₄FN₃O₂ (M = 369.43): %C 68.27 %H 6.55 %N 11.37

Found: %C 68.53 %H 6.29 %N 10.98

Mp: 121-122 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-6-methoxy-2-(4-methoxybenzoyl)-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (133a)**



Prepared from imine **127** (164.0 mg, 0.61 mmol) and hydrazone **31** (75.0 mg, 0.67 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: dichloromethane.

Yield: 162.6 mg (70%). Yellow solid.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.64 (s, 3H, CH₃); 1.72 (t, J = 12.7 Hz, 1H, H-3ax); 2.06 (dd, J = 13.0, 2.8 Hz, 1H, H-3eq); 2.73 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 4.58 (bs, 1H, NH); 5.04 (dd, J = 12.3, 2.7 Hz, 1H, H-2); 6.53 (s, 1H, CH=N); 6.63-6.66 (m, 1H, H-5); 6.69-6.73 (m, 2H, H-7 and H-8); 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 26.5 (CH₃); 39.5 (C-3); 41.4 (C-4); 43.6 (N(CH₃)₂); 54.1 (C-2); 55.9 (OCH₃); 56.1 (OCH₃); 113.9 (C-5); 113.9 (C-7); 114.4 (C-3' and C-5'); 117.5 (C-8); 127.8 (C-1'); 128.6 (C-4a); 131.0 (C-2' and C-6'); 137.0 (C-8a); 143.4 (CH=N); 152.5 (C-6); 164.1 (C-4'); 198.2 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3375.9 (N-H), 2960.7 (C-H), 1676.3 (C=O), 1600.5 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₂H₂₇N₃O₃ (M = 381.47): %C 69.27 %H 7.13 %N 11.02

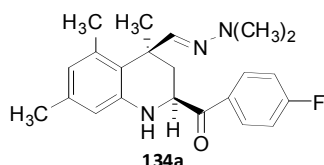
Found: %C 68.90 %H 6.90 %N 10.77

Mp: 127-128 °C.

4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-2-(4-fluorobenzoyl)-4,5,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (134)

Prepared from imine **128** (186.5 mg, 0.73 mmol) and hydrazone **31** (90.0 mg, 0.80 mmol). Reaction time: 5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (20:1, v/v).



Yield: 134.2 mg (50%).

Yellow solid.

Data of cis-134a

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.66 (t, J = 12.6 Hz, 1H, H-3ax); 1.72 (s, 3H, CH₃); 1.91 (dd, J = 12.8, 2.5 Hz, 1H, H-3eq); 2.21 (s, 3H, CH₃); 2.22 (s, 3H, CH₃); 2.71 (s, 6H, N(CH₃)₂); 4.99 (dd, J = 12.2, 2.6 Hz, 1H, H-2); 6.37 (s, 1H,

H-8); 6.47 (s, 1H, H-6); 6.62 (s, 1H, CH=N); 7.18 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.99 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 2H, H-2' and H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.1 (CH_3); 22.2 (CH_3); 23.4 (CH_3); 41.3 (C-4); 42.2 (C-3); 43.5 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 53.9 (C-2); 114.8 (C-8); 116.4 (d, $J = 24.0$ Hz, C-3' and C-5'); 121.5 (C-4a); 122.9 (C-6); 131.2 (d, $J = 2.8$ Hz, C-1'); 131.3 (d, $J = 10.1$ Hz, C-2' and C-6'); 137.6 (C-7); 137.7 (C-5); 143.5 (C-8a); 145.3 (CH=N); 166.2 (d, $J = 280.6$ Hz, C-4'); 197.9 (CO).

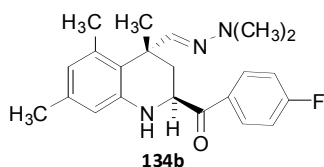
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3332.4 (N-H), 2961.6 (C-H), 1686.9 (C=O), 1596.8 (C=N) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}$ ($M = 367.46$): %C 71.91 %H 7.13 %N 11.44

Found: %C 71.79 %H 6.88 %N 11.05

Mp: 145-147 °C.



Yield: 99.3 mg (37%).

Yellow solid.

Data of *trans*-134b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.53 (s, 3H, CH_3); 1.71 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H, H-3ax); 2.21 (s, 3H, CH_3); 2.39 (s, 3H, CH_3); 2.78 (dd, $J = 12.8, 2.5$ Hz, 1H, H-3eq); 2.85 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.97 (dd, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H, H-2); 6.40 (s, 1H, H-8); 6.44 (s, 1H, H-6); 7.07 (s, 1H, CH=N); 7.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 8.19 (dd, $J = 8.9, 5.4$ Hz, 2H, H-2' and H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.1 (CH_3); 23.6 (CH_3); 28.3 (CH_3); 41.3 (C-4); 42.9 (C-3); 43.7 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 54.8 (C-2); 115.1 (C-8); 116.0 (d, $J = 23.8$ Hz, C-3' and C-5'); 122.2 (C-4a); 123.3 (C-6); 131.2 (d, $J = 3.4$ Hz, C-1'); 131.8 (d, $J = 10.1$ Hz, C-2' and C-6'); 137.3 (C-7); 137.9 (C-5); 145.3 (CH=N); 144.4 (C-8a); 166.2 (d, $J = 280.4$ Hz, C-4'); 197.9 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3396.8 (N-H), 2958.5 (C-H), 1685.4 (C=O), 1597.5 (C=N) cm^{-1} .

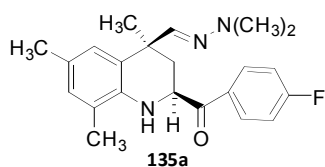
Elemental analysis:

Calc. for C₂₂H₂₆FN₃O (M = 367.46): %C 71.91 %H 7.13 %N 11.44

Found: %C 71.61 %H 6.68 %N 11.09

Mp: 133-135 °C.

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-2-(4-fluorobenzoyl)-4,6,8-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (135a)**



Prepared from imine **129** (261.3 mg, 1.02 mmol) and hydrazone **31** (126.1 mg, 1.12 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (10:1, v/v).

Yield: 255.0 mg (68%). Yellow viscous liquid.

Data of 135a

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.64 (s, 3H, CH₃); 1.71 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H, H-3ax); 2.04 (dd, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 1H, H-3eq); 2.22 (s, 6H, 2 x CH₃); 2.74 (s, 6H, N(CH₃)₂); 4.52 (bs, 1H, NH); 5.10 (dd, *J* = 12.4, 2.8 Hz, 1H, H-2); 6.57 (s, 1H, CH=N); 6.75 (s, 1H, H-5); 6.83 (s, 1H, H-7); 7.18 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 8.00 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 17.8 (CH₃); 20.8 (CH₃); 26.5 (CH₃); 39.2 (C-3); 41.2 (C-4); 43.7 (N(CH₃)₂); 54.5 (C-2); 116.4 (d, *J* = 24.0 Hz, C-3' and C-5'); 123.6 (C-4a); 126.4 (C-5); 126.5 (C-8); 126.7 (C-6); 130.0 (C-7); 131.3 (d, *J* = 10.3 Hz, C-2' and C-6'); 131.3 (d, *J* = 3.5 Hz, C-1'); 138.3 (C-8a); 144.1 (CH=N); 166.2 (d, *J* = 280.7 Hz, C-4'); 198.3 (CO).

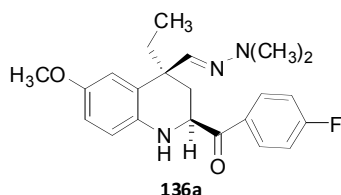
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3381.8 (N-H), 2923.3 (C-H), 1685.7 (C=O), 1597.6 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₂H₂₆FN₃O (M = 367.46): %C 71.91 %H 7.13 %N 11.44

Found: %C 71.67 %H 6.88 %N 11.19

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-4-ethyl-2-(4-fluorobenzoyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (136a)**



Prepared from imine **126** (288.3 mg, 1.12 mmol) and hydrazone **32** (155.0 mg, 1.23 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: dichloromethane.

Yield: 267.1 mg (66%). Yellow viscous liquid.

Data of 136a:

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1.74 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-3ax); 2.05 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₃); 2.20 (dd, *J* = 13.3, 3.3 Hz, 1H, H-3eq); 2.70 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 5.00 (dd, *J* = 12.3, 3.3 Hz, 1H, H-2); 6.53 (s, 1H, CH=N); 6.64-6.68 (m, 1H, H-5); 6.70-6.73 (m, 2H, H-7 and H-8); 7.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.98 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 9.5 (CH₂CH₃); 31.2 (CH₂CH₃); 35.4 (C-3); 43.5 (N(CH₃)₂); 44.0 (C-4); 54.3 (C-2); 56.1 (OCH₃); 113.5 (C-5); 114.6 (C-7); 116.4 (d, *J* = 23.9 Hz, C-3' and C-5'); 117.1 (C-8); 127.5 (C-4a); 131.2 (d, *J* = 10.2 Hz, C-2' and C-6'); 131.7 (d, *J* = 3.3 Hz, C-1'); 136.9 (C-8a); 141.4 (CH=N); 152.1 (C-6); 166.2 (d, *J* = 280.5 Hz, C-4'); 199.0 (CO).

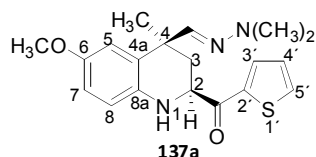
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3361.9 (N-H), 2960.4 (C-H), 1686.2 (C=O), 1597.7 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₂H₂₆FN₃O₂ (M = 383.46): %C 68.91 %H 6.83 %N 10.96

Found: %C 68.77 %H 6.50 %N 10.69

(±)-(2*S,4*S**)-4-[(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]-6-methoxy-4-methyl-2-(2-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (137a)**



Prepared from: Imine **130** (175.1 mg, 0.71 mmol) and hydrazone **31** (93.0 mg, 0.83 mmol).

Reaction time: 3 h.

Purification: dichloromethane.

Yield: 183.8 mg (72%). Brown solid.

Data of 137a

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.62 (s, 3H, CH₃); 1.92 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-3ax); 2.14 (dd, *J* = 13.0, 3.1 Hz, 1H, H-3eq); 2.73 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 4.90 (dd, *J* = 12.1, 3.0 Hz, 1H, H-2); 6.56 (s, 1H, CH=N); 6.64-6.67 (m, 1H, H-5); 6.68-6.71 (m, 2H, H-7 and H-8); 7.17 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 1H, H-4'); 7.68 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H, H-3'); 7.82 (dd, *J* = 3.8, 1.1 Hz, 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 26.8 (CH₃); 40.2 (C-3); 41.2 (C-4); 43.6 (N(CH₃)₂); 56.0 (C-2); 56.1 (OCH₃); 113.9 (C-5 and C-7); 117.3 (C-8); 128.6 (C-4a and C-4'); 132.7 (C-3'); 134.4 (C-5'); 136.6 (C-8a); 141.1 (C-2'); 143.2 (CH=N); 152.6 (C-6); 192.9 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3367.8 (N-H), 2957.3 (C-H), 1661.8 (C=O), 1597.0 (C=N) cm⁻¹.

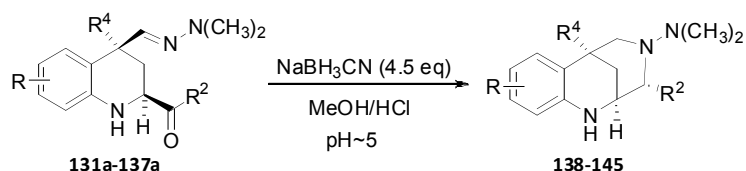
Elemental analysis:

Calc. for C₁₉H₂₃N₃O₂S (M = 357.47):

	%C 63.84	%H 6.49	%N 11.75	%S 8.97
Found:	%C 63.65	%H 6.22	%N 11.59	%S 8.92

Mp: 107-108 °C.

9.5.1.3) Synthesis of 2,6-methanobenzodiazocine derivatives (**138-145**)¹³¹

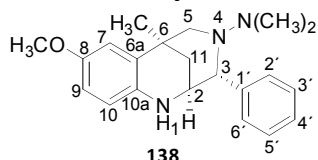


Compound	R	R ²	R ⁴
138	8-CH ₃ O	C ₆ H ₅	CH ₃
139	8-CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄	CH ₃
140	8-CH ₃ O	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃
141	7,9-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄	CH ₃
142	8,10-diCH ₃	4-FC ₆ H ₄	CH ₃
143	8-CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃
144	8-CH ₃ O	2-furyl	CH ₃
145	8-CH ₃ O	2-thienyl	CH ₃

To a stirred solution of tetrahydroquinoline (**60**, **131a-137a**) (1 eq) in methanol (2 mL) at room temperature, was added dropwise an HCl-MeOH solution (pH 3) to adjust the pH of the mixture at 4-5. Then, NaBH₃CN (1 eq) was added in a portion, stirring was continued for 10 min, and the pH was again adjusted to 4-5. This process was repeated until 4.5 eq. of NaBH₃CN were employed and pH set to 5. Then, solvent was evaporated and the residue was dissolved in Cl₂CH₂ (5 mL), washed with water (1 x 5 mL) and brine (1 x 5 mL). The aqueous layer was extracted with Cl₂CH₂ (2 x 5 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated. The resulting residue was purified by a silica gel column chromatography, using the suitable mixture of solvents.

Data of compounds **138-145**, materials employed for their synthesis and the suitable mixture of solvents for their purification are described below.

(±)-(2*S,3*S**,6*S**)-4-Dimethylamino-8-methoxy-6-methyl-3-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[e][1,4]diazocine (138)**



Prepared from compound **131a** (193.0 mg, 0.55 mmol) and NaBH₃CN (155.3 mg, 2.47 mmol).
Reaction time: 1.5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (13:1, v/v).

Yield: 167.0 mg (90%). Brown solid.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.42 (s, 3H, CH₃); 1.77 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H, H-11ax); 2.06-2.18 (m, 1H, H-11eq); 2.09 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2.43 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-5ax); 2.84 (dd, *J* = 9.8, 2.4 Hz, 1H, H-5eq); 3.20-3.25 (m, 1H, H-2); 3.79 (s, 4H, OCH₃); 3.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3); 6.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-10); 6.64 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, H-9); 6.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-7); 7.21-7.30 (m, 3H, H-2', H-4' and H-6'); 7.30-7.40 (m, 2H, H-3' and H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 25.0 (CH₃); 33.8 (C-6); 37.8 (C-11); 38.9 (N(CH₃)₂); 53.2 (C-2); 56.2 (OCH₃); 56.5 (C-5); 71.5 (C-3); 111.8 (C-7); 112.0 (C-9); 113.0 (C-10); 127.0 (C-4'); 128.1 (C-2' and C-6'); 128.3 (C-3' and C-5'); 130.7 (C-6a); 140.2 (C-10a); 142.9 (C-1'); 151.6 (C-8).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3406.2 (N-H), 2935.4 (C-H), 2810.9 (C-H), 1503.4 (C=C) cm⁻¹.

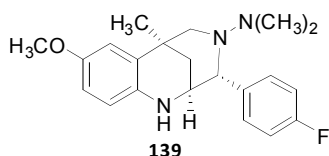
Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₂₇N₃O (M = 337.46): %C 74.74 %H 8.06 %N 12.45

Found: %C 74.39 %H 7.71 %N 12.08

Mp: 159-161 °C.

(±)-(2*S,3*S**,6*S**)-4-Dimethylamino-3-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-6-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[e][1,4]diazocine (139)**



Prepared from compound **132a** (132.0 mg, 0.36 mmol) and NaBH₃CN (101.0 mg, 1.61 mmol).
Reaction time: 1.5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (13:1, v/v).

Yield: 115.0 mg (95%). Brown solid.

Data of 139

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.41 (s, 3H, CH₃); 1.75 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H, H-11ax); 2.05-2.17 (m, 1H, H-11eq); 2.08 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2.42 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-5ax); 2.83 (dd, *J* = 9.7, 2.3 Hz, 1H, H-5eq); 3.16-3.23 (m, 1H, H-2); 3.78 (s, 4H, OCH₃ and H-3); 6.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-10); 6.63 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, H-9); 6.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-7); 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.19 (dd, *J* = 8.6, 5.8 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 24.9 (CH₃); 33.8 (C-6); 37.7 (C-11); 38.9 (N(CH₃)₂); 53.2 (C-2); 56.2 (OCH₃); 56.4 (C-5); 70.6 (C-3); 111.9 (C-7); 112.0 (C-9); 112.9 (C-10); 115.1 (d, *J* = 21.0 Hz, C-3' and C-5'); 129.4 (d, *J* = 7.6 Hz, C-2' and C-6'); 130.6 (C-6a); 138.4 (d, *J* = 3.0 Hz, C-1'); 139.9 (C-10a); 151.6 (C-8); 161.9 (d, *J* = 244.0 Hz, C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3412.1 (N-H), 2936.1 (C-H), 2811.8 (C-H), 1504.0 (C=C) cm⁻¹.

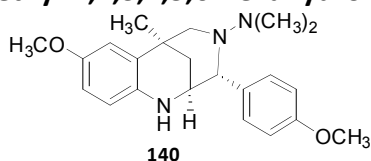
Elemental analysis:

Calc. for C₂₁H₂₆FN₃O (M = 355.45): %C 70.96 %H 7.37 %N 11.82

Found: %C 70.55 %H 7.06 %N 11.47

Mp: 131-132 °C.

(±)-(2*S,3*S**,6*S**)-4-Dimethylamino-8-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[*e*][1,4]diazocine (140)**



Prepared from compound **133a**

(74.0 mg, 0.19 mmol) and

NaBH₃CN (54.9 mg, 0.87 mmol).

Reaction time: 1.5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (14:1, v/v).

Yield: 65.6 mg (92%). Yellow viscous liquid.

Data of 140

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.40 (s, 3H, CH₃); 1.73 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H, H-11ax); 2.04-2.18 (m, 1H, H-11eq); 2.09 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2.41 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-5ax); 2.82 (dd, *J* = 9.7, 2.1 Hz, 1H, H-5eq); 3.15-3.24 (m, 1H, H-2); 3.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-3); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 6.36 (d, *J* = 8.5

Hz, 1H, H-10); 6.62 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H, H-9); 6.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-7); 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-2' and H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 25.0 (CH_3); 33.9 (C-6); 37.8 (C-11); 38.9 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 53.4 (C-2); 55.5 (OCH_3); 56.3 (OCH_3); 56.5 (C-5); 70.6 (C-3); 111.8 (C-7); 112.0 (C-9); 113.0 (C-10); 113.7 (C-3' and C-5'); 128.9 (C-2' and C-6'); 130.8 (C-6a); 134.9 (C-1'); 140.2 (C-10a); 151.6 (C-8); 158.6 (C-4').

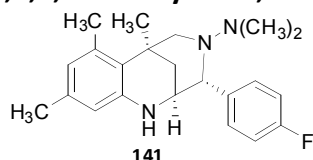
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3404.1 (N-H), 2934.1 (C-H), 2831.7 (C-H), 1503.9 (C=C) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ ($M = 367.48$): %C 71.90 %H 7.95 %N 11.43

Found: %C 71.55 %H 7.48 %N 10.97

(±)-(2*S,3*S**,6*S**)-4-Dimethylamino-3-(4-fluorophenyl)-6,7,9-trimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[*e*][1,4]diazocine (141)**



Prepared from compound **134a** (47.0 mg, 0.13 mmol) and NaBH_3CN (50.0 mg, 0.79 mmol).

Reaction time: 1.5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (20:1, v/v).

Yield: 44.5 mg (96%). Yellow viscous liquid.

Data of 141

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.54 (s, 3H, CH_3); 1.63 (dd, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 1H, H-11ax); 2.12 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.18 (s, 3H, CH_3); 2.24 (dt, $J = 12.3, 2.9$ Hz, 1H, H-11eq); 2.33 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-5ax); 2.39 (s, 3H, CH_3); 3.11-3.16 (m, 1H, H-2); 3.24 (dd, $J = 9.9, 2.1$ Hz, 1H, H-5eq); 3.71 (bs, 1H, NH); 3.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-3); 6.08 (s, 1H, H-10); 6.25 (s, 1H, H-8); 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.17 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H, H-2' and H-6').

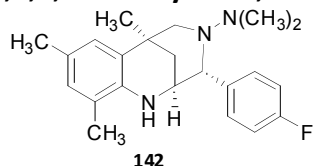
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.1 (CH_3); 23.9 (CH_3); 27.4 (CH_3); 34.6 (C-6); 39.0 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 41.8 (C-11); 52.8 (C-2); 53.2 (C-5); 70.4 (C-3); 112.5 (C-10); 115.0 (d, $J = 21.0$ Hz, C-3' and C-5'); 122.2 (C-8); 124.0 (C-6a); 129.4 (d, $J = 7.6$ Hz, C-2' and C-6'); 136.2 (C-7); 136.3 (C-9); 138.6 (d, $J = 3.2$ Hz, C-1'); 146.6 (C-10a); 161.9 (d, $J = 243.7$ Hz, 1C, C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3420.1 (N-H), 2935.1 (C-H), 2809.6 (C-H), 1507.9 (C=C) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3$ (M = 353.48): %C 74.75 %H 7.98 %N 11.89
 Found: %C 74.39 %H 7.58 %N 11.79

(±)-(2*S,3*S**,6*S**)-4-Dimethylamino-3-(4-fluorophenyl)-6,8,10-trimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[e][1,4]diazocine (142)**



Prepared from compound **135a** (127.0 mg, 0.35 mmol) and NaBH_3CN (97.7 mg, 1.55 mmol).
 Reaction time: 1.5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (20:1, v/v).

Yield: 116.0 mg (95%). Yellow solid.

Data of 142

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.43 (s, 3H, CH_3); 1.76 (dd, $J = 12.3, 2.8$ Hz, 1H, H-11ax); 1.97 (s, 3H, CH_3); 2.07-2.18 (m, 1H, H-11eq); 2.09 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.26 (s, 3H, CH_3); 2.44 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-5ax); 2.84 (dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, 1H, H-5eq); 3.26-3.33 (m, 1H, H-2); 3.53 (bs, 1H, NH); 3.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-3); 6.76 (s, 1H, H-7); 6.85 (s, 1H, H-9); 7.02 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.17 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 2H, H-2' and H-6').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 17.6 (CH_3); 21.1 (CH_3); 25.4 (CH_3); 33.6 (C-6); 37.9 (C-11); 38.9 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 53.4 (C-2); 56.4 (C-5); 70.3 (C-3); 115.0 (d, $J = 21.0$ Hz, C-3' and C-5'); 119.4 (C-10); 123.3 (C-7); 125.0 (C-8); 128.6 (C-6a); 129.1 (C-9); 129.4 (d, $J = 7.5$ Hz, C-2' and C-6'); 138.6 (d, $J = 3.1$ Hz, C-1'); 141.1 (C-10a); 162.0 (d, $J = 244.0$ Hz, 1C, C-4').

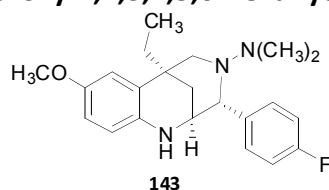
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3423.6 (N-H), 2933.9 (C-H), 2810.1 (C-H), 1507.3 (C=C) cm^{-1} .

Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3$ (M = 353.48): %C 74.75 %H 7.98 %N 11.89
 Found: %C 74.34 %H 7.74 %N 11.71

Mp: 173-175 °C.

(±)-(2*S,3*S**,6*S**)-4-Dimethylamino-6-ethyl-3-(4-fluorophenyl)-8-methoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[*e*][1,4]diazocine (143)**



Prepared from compound **136a** (78.0 mg, 0.20 mmol) and NaBH₃CN (57.5 mg, 0.91 mmol).
Reaction time: 1.5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (20:1, v/v).

Yield: 68.0 mg (90%). Yellow oil.

Data of 143

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1.50-1.67 (m, 3H, H-11ax and CH₂CH₃); 2.06 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2.27 (dt, *J* = 12.3, 2.8 Hz, 1H, H-11eq); 2.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-5ax); 2.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-5eq); 3.18-3.24 (m, 1H, H-2); 3.66 (bs, 1H, NH); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-3); 6.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-10); 6.61 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, H-9); 6.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-7); 7.02 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.18 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 2H, H-2' and H-6').

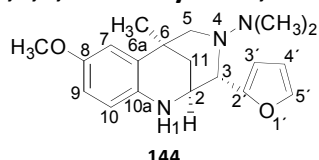
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 8.3 (CH₃); 29.6 (CH₂); 33.6 (C-11); 37.5 (C-6); 38.9 (N(CH₃)₂); 53.0 (C-2); 56.3 (OCH₃); 56.6 (C-5); 71.1 (C-3); 111.8 (C-7); 112.2 (C-9); 113.2 (C-10); 115.2 (d, *J* = 21.0 Hz, C-3' and C-5'); 128.6 (C-6a); 129.4 (d, *J* = 7.6 Hz, C-2' and C-6'); 138.5 (C-1'); 141.0 (C-10a); 151.8 (C-8); 162.0 (d, *J* = 244.1 Hz, 1C, C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3409.8 (N-H), 2939.1 (C-H), 1503.5 (C=C) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O (M = 369.48):	%C 71.52	%H 7.64	%N 11.37
Found:	%C 71.26	%H 7.32	%N 10.95

(±)-(2*S,3*R**,6*S**)-4-Dimethylamino-3-(2-furyl)-8-methoxy-6-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[*e*][1,4]diazocine (144)**



Prepared from compound **60** (65.0 mg, 0.19 mmol) and NaBH₃CN (53.8 mg, 0.86 mmol).

Reaction time: 1.5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (20:1, v/v).

Yield: 55.5 mg (89%). Light brown solid.

Data of 144

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.40 (s, 3H, CH₃); 1.70 (dd, *J* = 12.5, 3.0 Hz, 1H, H-11ax); 2.05-2.18 (m, 1H, H-11eq); 2.13 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2.41 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-5ax); 2.82 (dd, *J* = 9.8, 2.1 Hz, 1H, H-5eq); 3.38-3.45 (m, 1H, H-2); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 3.93 (bs, 1H, NH); 4.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3); 6.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-3'); 6.40 (dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 1H, H-4'); 6.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-10); 6.64 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, H-9); 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-7); 7.39 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 24.5 (CH₃); 33.3 (C-6); 36.7 (C-11); 39.0 (N(CH₃)₂); 51.0 (C-2); 55.8 (OCH₃); 55.1 (C-5); 65.2 (C-3); 105.9 (C-3'); 110.3 (C-4'); 111.2 (C-7); 111.6 (C-9); 113.2 (C-10); 130.3 (C-6a); 139.9 (C-10a); 140.7 (C-5'); 151.3 (C-8); 155.6 (C-2').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3407.4 (N-H), 2932.7 (C-H), 2810.1 (C-H), 1503.4 (C=C) cm⁻¹.

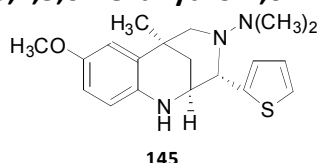
Elemental analysis:

Calc. for C₁₉H₂₅N₃O₂ (M = 327.42): %C 69.70 %H 7.70 %N 12.83

Found: %C 69.30 %H 7.37 %N 12.43

Mp: 106-107 °C.

(±)-(2*S,3*R**,6*S**)-4-Dimethylamino-8-methoxy-6-methyl-3-(2-thienyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[*e*][1,4]diazocine (145)**



Prepared from compound **137a** (93.0 mg, 0.26 mmol) and NaBH₃CN (73.6 mg, 1.17 mmol).
Reaction time: 1.5 h.

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (20:1, v/v).

Yield: 82.0 mg (91%). Brown solid.

Data of 145

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.40 (s, 3H, CH₃); 1.74 (dd, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H, H-11ax); 2.06-2.17 (m, 1H, H-11eq); 2.11 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2.41 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-5ax); 2.81 (dd, *J* = 9.8, 2.4 Hz, 1H, H-5eq); 3.29-3.36 (m, 1H, H-2); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 4.09 (bs, 1H, NH); 4.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3); 6.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-10); 6.63 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H, H-9); 6.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-7); 6.89 (dd, *J* = 3.4, 1.0 Hz, 1H, H-3'); 6.99 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H, H-4'); 7.23 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 24.9 (CH₃); 33.7 (C-6); 37.4 (C-11); 39.1 (N(CH₃)₂); 53.8 (C-2); 56.2 (OCH₃); 56.9 (C-5); 67.1 (C-3); 111.7 (C-7); 112.0 (C-9); 113.3 (C-10); 123.6 (C-4'); 124.4 (C-3'); 126.2 (C-5'); 130.3 (C-6a); 139.9 (C-10a); 146.8 (C-2'); 151.6 (C-8).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3403.3 (N-H), 2934.3 (C-H), 2811.3 (C-H), 1503.3 (C=C) cm⁻¹.

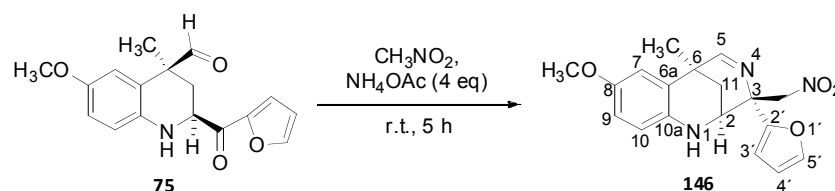
Elemental analysis:

Calc. for C₁₉H₂₅N₃OS (M = 343.49):

	%C 66.44	%H 7.34	%N 12.23	%S 9.34
Found:	%C 66.58	%H 7.02	%N 11.93	%S 8.94

Mp: 151-152 °C.

9.5.2) Synthesis of (±)-(2*S**,3*S**,6*S**)-3-(2-furyl)-6-methoxy-4-methyl-3-nitromethyl-1,2,3,6-tetrahydro-2,6-methanobenzo[*e*][1,4]-diazocine (**146**)



A mixture of aldehyde **75** (300 mg, 1.00 mmol), ammonium acetate (308.3 mg, 4.00 mmol) and nitromethane (5 mL) was stirred at room temperature for 5 h, filtered and concentrated. The oily residue was dissolved in Cl_2CH_2 (5 mL), washed with brine (1 x 5 mL) and water (1 x 5 mL). The aqueous layer was extracted again with Cl_2CH_2 (2 x 5 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 . Evaporation of the solvent yielded 353.2 mg (98%) of **146** as an orange oil.

Data of **146**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 1.66 (s, 3H, CH_3); 1.90-2.02 (m, 2H, H-11); 3.75 (s, 3H, OCH_3); 4.22 (bs, 1H, H-2); 4.66 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH_2NO_2); 4.86 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH_2NO_2); 6.23 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1H, H-3'); 6.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-10); 6.37 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H, H-4'); 6.60 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H, H-9); 6.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-7); 7.50 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H, H-5'); 7.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

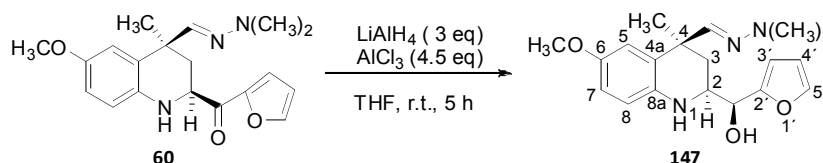
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 21.9 (CH_3); 28.6 (C-11); 35.4 (C-6); 48.9 (C-2); 55.8 (OCH_3); 67.3 (C-3); 81.0 (CH_2NO_2); 109.5 (C-3'); 110.8 (C-4'); 110.9 (C-7); 113.5 (C-9); 113.7 (C-10); 121.5 (C-6a); 136.2 (C-10a); 142.1 (C-5'); 151.5 (C-8); 153.1 (C-2'); 170.5 ($\text{CH}=\text{N}$).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3361.2 (N-H), 2931.7 (C-H), 1619.5 (C=N); 1503.8 (NO_2), 1393.4 (NO_2) cm^{-1} .

Mp: 116-118 °C.

9.5.3) Synthesis of the methano-benzo[4,1]oxazocine derivative **148**

9.5.3.1) Synthesis of [(±)-(2*S**,4*S**)-4-[(2,2-dimethylhydrazono)methyl]-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-yl)]-2-furylmethanol (**147**)



To a suspension of LiAlH₄ (124.3 mg, 3.27 mmol, 3 eq) and AlCl₃ (220.4 mg, 1.65 mmol, 4.5 eq) in dry THF (10 mL) was added via cannula a solution of compound **60** (124 mg, 0.36 mmol, 1 eq) in dry THF (10 mL) and stirred for 24 h at room temperature. Then, the reaction mixture was cooled at 0-5 °C, 5N HCl was added slowly until pH 5-6, and extracted with AcOEt (3 × 15 mL). The organic phase was washed with brine (1 × 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether:ethyl acetate mixture (3:1, v/v) to afford 124 mg (95%) of **147** as a dark orange oil.

Data of **147**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.48 (s, 3H, CH₃); 1.95 (dd, *J* = 13.7, 3.5 Hz, 1H, H-3eq); 2.29 (dd, *J* = 13.7, 8.2 Hz, 1H, H-3ax); 2.79 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.70-3.80 (m, 1H, H-2); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 4.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CHOH); 6.36-6.43 (m, 2H, H-3' and H-4'); 6.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-8); 6.65 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H, H-7); 6.73 (d, *J* = 2.9 Hz, H-5); 6.75 (s, 1H, CH=N); 7.45 (dd, *J* = 1.3, 0.9 Hz, 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 29.1 (CH₃); 34.1 (C-3); 39.1 (C-4); 43.3 (N(CH₃)₂); 52.3 (C-2); 55.7 (OCH₃); 69.4 (CHOH); 107.8 (C-3'); 110.2 (C-4'); 113.1 (C-7); 113.8 (C-5); 116.0 (C-8); 128.1 (C-4a); 137.1 (C-8a); 142.4 (CH=N); 145.1 (C-5'); 152.1 (C-6); 153.8 (C-2').

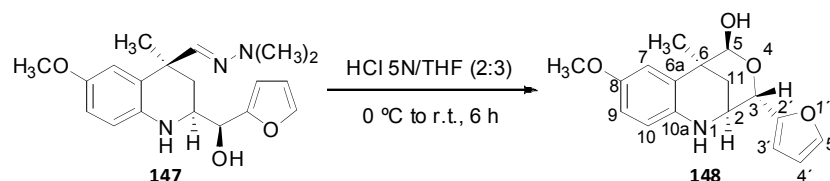
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3363.9 (bb, N-H and O-H), 2924.4 (C-H); 1503.5 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₉H₂₅N₃O₃ (M = 343.42): %C 66.45 %H 7.34 %N 12.24

Found: %C 66.02 %H 6.91 %N 11.98

9.5.3.2) Synthesis of (\pm)-(2*S,3*S**,5*S**,6*S**)-3-(2-furyl)-8-methoxy-4-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-1*H*-2,6-methanobenzo[*e*][4,1]oxazocine-5-ol (148)**



To a solution of **147** (120 mg, 0.43 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C, 5N HCl (5 mL) was added dropwise, and the mixture was allowed to reach room temperature and stirred for additional 6 hours. The reaction mixture was quenched with aqueous 3N NH₄OH, diluted with ethyl acetate (10 mL), and the two phases were separated. The aqueous layer was extracted with Cl₂CH₂ (2 x 10 mL), and the combined organic layers were washed with water (1 x 20 mL) and brine (1 x 20 mL), and dried over anhydrous MgSO₄. Removal of the solvent and column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether:ethyl acetate mixture (6:1, v/v) gave 116 mg (88%) of **148** as a brown solid.

Data of 148

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.36 (s, 3H, CH₃); 1.87-1.96 (ddd, *J* = 13.1, 3.3, 1.7 Hz, 1H, H-11ax); 2.06 (dd, *J* = 13.2, 2.8 Hz, 1H, H-11eq); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 3.80-3.86 (m, 1H, H-2); 4.89 (bs, 1H, H-5); 5.08 (bs, 1H, H-3); 6.39 (dd, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 1H, H-3'); 6.43 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H-4'); 6.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-10); 6.75-6.82 (m, 2H, H-7 and H-9); 7.45 (bs, 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 21.7 (CH₃); 31.1 (CH₂); 37.6 (C-6); 47.3 (C-2); 55.9 (OCH₃); 79.9 (C-3); 97.1 (C-5); 107.6 (C-3'); 110.3 (C-4'); 113.6 (C-9)*; 113.8 (C-5)*; 114.6 (C-10); 121.5 (C-6a); 139.2 (C-10a); 142.0 (C-5'); 151.4 (C-8); 152.1 (C-2').

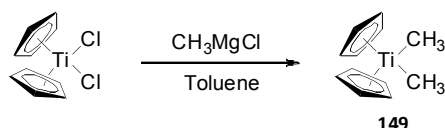
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3385.2 (bb, N-H and O-H), 2931.4 (C-H) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ (M = 301.34):	%C 67.76	%H 6.36	%N 4.65
Found:	%C 67.52	%H 6.10	%N 4.94

Mp: 111-113 °C.

9.5.4) Synthesis of Dimethyltitanocene (**149**)¹³⁴



To a solution of titanocene dichloride (1.00 g, 4.02 mmol, 1 eq) in dry toluene (11 mL) at $-5\text{ }^\circ\text{C}$ placed under argon atmosphere, methylmagnesium chloride 3M solution in THF (3.05 mL, 9.14 mmol, 2.25 eq) was added dropwise over 1 h, adjusting the addition so that the bath temperature was below $5\text{ }^\circ\text{C}$. The resulting orange slurry was stirred until the insoluble purple titanocene dichloride was no longer seen in suspension (ca. 1 h). The toluene/THF mixture was quenched with a 6% aqueous ammonium chloride solution (3 mL) via cannula over a period of 1 h, maintaining an internal temperature of $0\text{ }^\circ\text{C}$ to $5\text{ }^\circ\text{C}$. The biphasic mixture was then poured into a separatory funnel, toluene was used to rinse the reaction flask (10 mL), and the aqueous phase was separated. The organic layer was washed sequentially with cold water (3 x 15 mL), brine (1 x 15 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . The organic layer was filtered and carefully concentrated under reduced pressure on a rotator evaporator at a bath temperature of no more than $35\text{ }^\circ\text{C}$ and the resulting orange oil was dimethyltitanocene **149** (714 mg, 85%). As the solution was to be stored for more than a week, the reagent was diluted with 5 mL of dry THF, which had an stabilizing effect on the labile reagent. The solution was stored at $0\text{ }^\circ\text{C}$ to $10\text{ }^\circ\text{C}$ under nitrogen in a rubber septum-sealed, round bottom flask.

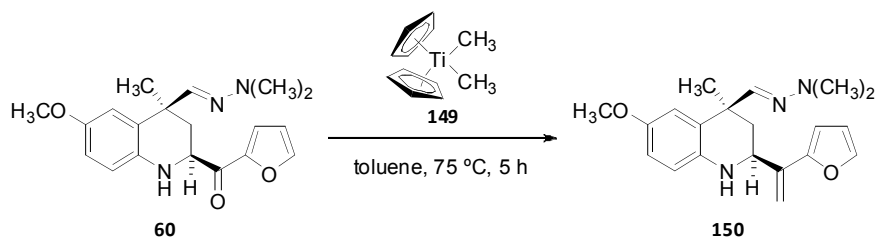
Data of **149**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 0.01 (s, 6H, 2 x CH_3); 6.21 (s, 10H, Cp_2).

Lit¹³⁴: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.05 (s, 6H, 2 x CH_3); 6.05 (s, 10H, Cp_2).

¹³⁴ Payack, J.F.; Hughes, D. L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T. R. *Organic Syntheses* **2002**, 79, 19 (Coll. Vol. 10, **2004**, 10, 335).

9.5.5) Synthesis of (±)-(2*S**,4*S**)-4-(2,2-dimethylhydrazonomethyl)-2-[1-(2-furyl)vinyl]-6-methoxy-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (**150**)¹³⁵



To a solution of the carbonyl compound **60** (477 mg, 1.40 mmol, 1 eq) in dry toluene (8 mL) under argon atmosphere was added via cannula dimethyltitanocene **149** (438 mg, 2.1 mmol, 1.5 eq) in dry toluene (8 mL) and heated at 70 °C over a period of 5 h. Then, the mixture was cooled and diluted with petroleum ether (8 mL). The resulting yellow-orange precipitate was removed by filtration, and the filtrate was concentrated to dryness. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether:ethyl acetate mixture (9:1, v/v) to obtain 388 mg (82%) of **150** as a yellow solid.

Data of **150**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.59 (s, 3H, CH₃); 1.96-2.00 (m, 2H, H-3ax and H-3 eq); 2.76 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 4.40 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H, H-2); 5.47 (s, 1H, =CH₂); 5.71 (s, 1H, =CH₂); 6.40-6.46 (m, 2H, H-3' and H-4'); 6.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-8); 6.64 (s, 1H, CH=N); 6.67-6.72 (m, 2H, H-5 and H-7); 7.42 (dd, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 27.8 (CH₃); 41.0 (C-4); 42.1 (C-3); 43.3 (N(CH₃)₂); 50.1 (C-2); 55.8 (OCH₃); 106.2 (C-3'); 109.0 (=CH₂); 111.0 (C-4'); 113.4 (C-7); 114.3 (C-5); 115.7 (C-8); 128.3 (C-4a); 138.3 (C-8a); 140.2 (C=); 142.0 (C-5'); 144.3 (CH=N); 152.1 (C-6); 152.7 (C-2').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3354.7 (N-H), 2952.6 (C-H), 2850.9 (C-H), 1503.9 (C=N) cm⁻¹.

¹³⁵ The experimental procedure was adapted from: (a) Petasis, N. A.; Bzowej, E.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392. (b) Petasis, N. A.; Lu, S. -P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2393.

Elemental analysis:Calc. for C₂₀H₂₅N₃O₂ (M = 339.43): %C 70.77 %H 7.42 %N 12.38

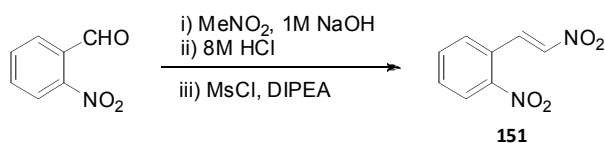
Found: %C 70.23 %H 7.01 %N 11.97

Mp: 93-95 °C.

9.6) Synthesis of 2-aryl-3-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolines 154-166

9.6.1) Synthesis of compound 153

9.6.1.1) Synthesis of 1-nitro-2-(2-nitrovinyl)benzene (151)



Nitromethane (4.51 mL, 82.72 mmol), 2-nitrobenzaldehyde (5.00 g, 33.1 mmol) and MeOH (14.1 mL; 374.4 mmol) in a 3-neck round bottom flask were cooled to 0 °C. To the pale yellow solution NaOH 1M (82.7 mL, 82.7 mmol) was added from a dropping funnel while the internal temperature rose to 10-15 °C. Ice-water (58 mL) was added to dissolve the yellow precipitate formed, and stirring was continued at 0 °C for 15 minutes. The yellow solution was slowly added over 8M HCl (57.2 mL, 463.2 mmol) at 0 °C. The reaction was allowed to reach room temperature and stirred overnight. Then, the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) and the combined organic layers washed with brine (1 x 30 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. To the reaction crude (6.41 g, 32.83 mmol) in dry CH₂Cl₂ (50 mL) stirred at 0 °C was added dropwise MsCl (2.54 mL, 32.83 mmol) and after 5 minutes, DIPEA (11.4 mL, 65.66 mmol) in dry CH₂Cl₂ (20 mL) was added dropwise over 5 minutes. The brown solution was allowed to reach room temperature and stirred for 18 hours. Then, reaction was washed with water (2 x 20 mL), 2M HCl (2 x 20 mL) and the aqueous layers were extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether:ethyl acetate (3:1, v/v) mixture, gave **151** (5.22 g, 81 %) as a yellow solid.

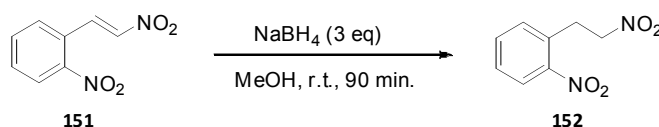
Data of 151

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.46 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_α); 7.64 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H-3), 7.72 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-5), 7.78 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H-4), 8.25 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H-6), 8.57 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H_β).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 125.7 (CH _{α}); 126.3 (C-2); 129.6 (C-6); 131.9 (C-3); 134.1 (CH _{β}); 135.4 (C-5); 139.8 (C-4); 148.2 (C-1).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2857 (C-H), 1643 (C=C), 1572 (C=C), 1516 (NO₂), 1344 (NO₂) cm⁻¹.

9.6.1.2) Synthesis of 1-Nitro-2-(2-nitroethyl)benzene (**152**)



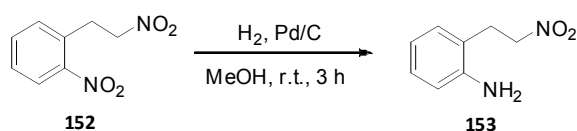
To a solution of **151** (530 mg, 2.73 mmol) in MeOH (15 mL) at room temperature was added NaBH₄ (310 mg, 8.18 mmol) and stirred for 90 minutes when TLC showed total consumption of starting material. Then, reaction was washed with water (1 x 10 mL), brine (1 x 10 mL), and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). Aqueous layer was neutralized with 2M HCl and extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). The overall organic layers were dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether:ethyl acetate (9:1, v/v) gave **152** (508 mg, 95%) as a red viscous liquid.

Data of **152**

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 3.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂); 4.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂NO₂); 7.42 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H-3); 7.51 (td, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H, H-5); 7.63 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-4); 8.10 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H, H-6).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 31.3 (CH₂); 75.2 (CH₂NO₂); 125.5 (C-3); 128.9 (C-4); 131.1 (C-2); 132.8 (C-5); 133.9 (C-6); 148.8 (C-1).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3075-2869 (C-H), 1549 (NO₂), 1519 (NO₂), 1378 (NO₂), 1343 (NO₂) cm⁻¹.

9.6.1.3) Synthesis of 2-(2-Nitroethyl)phenylamine (153)

A 2-neck round bottom flask containing **152** (300 mg, 1.53 mmol) in MeOH (15 mL) was triple evacuated/N₂ filled. Then 10% weight of Pd/C (30 mg) was added and again triple evacuated/N₂ filled. Then, the flask was triple evacuated/H₂ filled and stirred over 3 hours. Then, reaction was filtered through celite, washed with Et₂O (2 x 5 mL) and solvent removed under pressure to give **153** (250 mg, 98%) as a yellow viscous liquid.

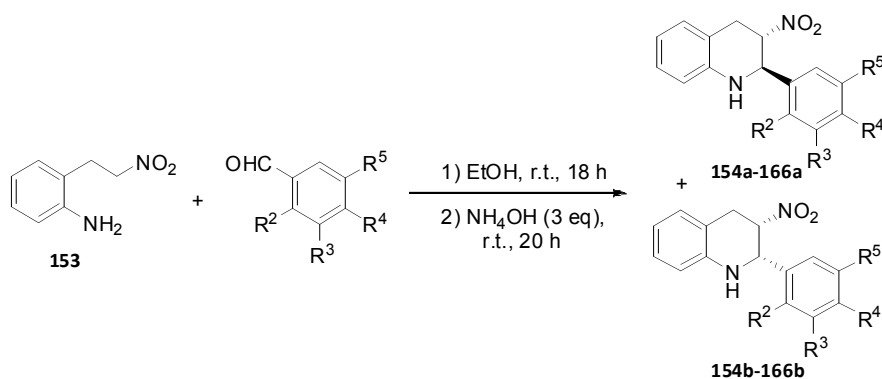
Data of 153

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.26 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, CH₂); 3.75 (bs, 2H, NH₂); 4.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂NO₂); 6.74 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H-6); 6.80 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-4); 7.06 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-3); 7.14 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 29.4 (CH₂); 73.9 (CH₂NO₂); 116.4 (C-4); 119.4 (C-6); 119.9 (C-2); 128.7 (C-3); 129.9 (C-5); 144.3 (C-1).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3447 (N-H), 3380 (N-H), 3030-2916 (C-H), 1543 (NO₂), 1378 (NO₂) cm⁻¹.

9.6.2) Synthesis of 2-aryl-3-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolines **154-166** from nitroethyl aniline **153** and benzaldehyde derivatives



Compound	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	<i>trans:cis</i> ¹
154	H	H	H	H	91:9
155	H	H	CF ₃	H	89:11
156	H	H	Br	H	88:12
157	H	H	NO ₂	H	86:14
158	H	H	CH ₃	H	87:13
159	H	H	OCH ₃	H	89:11
160	H	Cl	H	H	90:10
161	H	OCH ₃	H	H	92:8
162	H	Cl	H	Cl	88:12
163	CH ₃	H	H	H	99:1
164	CF ₃	H	H	H	95:5
165	Cl	H	H	H	100:0
166	Br	H	H	H	100:0

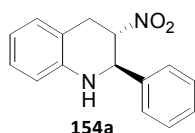
¹ Ratio between diastereomers calculated from crude ¹H-NMR spectra.

To a solution of **153** (1 eq) in EtOH (4 mL) was added the corresponding benzaldehyde (1.1 eq) and the light yellow solution was stirred overnight. Afterwards, 30% aq. ammonium hydroxide (3 eq) was added dropwise and stirring was continued for additional 20 hours. Then water (4 mL) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 10 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. Purification by flash column chromatography on silica gel eluting with a petroleum ether:ethyl acetate (19:1, v/v) mixture afforded **154-166**.

Only major diastereomers (*trans*) were isolated and fully characterized.

Data of compounds **154a-166a** and materials employed for their synthesis are described as follows.

(±)-(2*R,3*S**)-3-Nitro-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (154a)**



Prepared from compound **153** (95.0 mg, 0.57 mmol), benzaldehyde (0.064 mL, 0.63 mmol) and NH₄OH (sol. 30%) (0.11 mL, 1.72 mmol).

Yield: 118 mg (82%). Pale yellow solid.

Data of 154a

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.29 (dd, *J* = 16.0, 4.9 Hz, 1H, H-4eq); 3.61 (1H, dd, *J* = 15.9, 9.0 Hz, H-4ax); 4.18 (bs, 1H, NH); 4.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-2); 4.93-5.00 (m, 1H, H-3); 6.65 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H, H-8); 6.79 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H-6); 7.09-7.16 (m, 2H, H-5 and H-7); 7.38-7.46 (m, 5H, Ph).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 31.2 (C-4); 58.8 (C-2); 85.1 (C-3); 114.0 (C-8); 116.4 (C-4a); 118.4 (C-6); 127.1 (C-2' and C-6'); 127.9 (C-7); 129.0 (C-3', C-4' and C-5'); 129.3 (C-5); 138.4 (C-1'); 142.5 (C-8a).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3407 (N-H), 3032 (C-H), 1547 (NO₂), 1371 (NO₂) cm⁻¹.

Mass: (EI) *m/z* (%): 254 (20, M⁺), 207 (31), 206 (100), 130 (34). HRMS C₁₅H₁₄N₂O₂ calc. 254.1049, found 254.1044.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₅H₁₄N₂O₂ (M = 254.28): %C 70.85 %H 5.55 %N 11.02

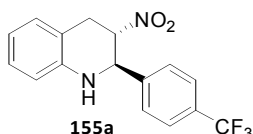
Found: %C 70.67 %H 5.50 %N 10.89

Mp: 98-99 °C.

Data of 154b

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.22 (dd, *J* = 16.6, 5.4 Hz, 1H, H-4eq); 3.30 (1H, dd, *J* = 16.7, 8.4 Hz, H-4ax); 4.38 (bs, 1H, NH); 5.08 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-2); 5.10-5.13 (m, 1H, H-3); 6.65 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H-8); 6.77 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H-6); 7.04-7.13 (m, 2H, H-5 and H-7); 7.18-7.24 (m, 2H, H-2' and H-6'); 7.29-7.35 (m, 3H, H-3', H-4' and H-5').

(±)-(2*R,3*S**)-3-Nitro-2-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (155a)**



Prepared from compound **153** (78 mg, 0.47 mmol), 4-trifluoromethylbenzaldehyde (0.071 mL, 0.52 mmol) and NH₄OH (sol. 30%) (0.09 mL, 1.41 mmol).

Yield: 142.4 mg (94%). White solid.

Data of 155a

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.26 (dd, *J* = 16.2, 5.0 Hz, 1H, H-4eq); 3.60 (dd, *J* = 16.2, 8.6 Hz, 1H, H-4ax); 4.19 (bs, 1H, NH); 4.94-4.98 (m, 1H, H-3); 5.02 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H, H-2); 6.67 (dd, *J* = 8.0, 0.6 Hz, 1H, H-8); 6.82 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H-6); 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5); 7.15 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-7); 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-3' and H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 30.7 (C-4); 58.2 (C-2); 84.7 (C-3); 114.2 (C-8); 116.3 (C-4a); 118.9 (C-6); 126.0-126.1 (m, 4C, C-3', C-4', C-5' and CF₃); 127.6 (C-2' and C-6'); 128.1 (C-7); 129.4 (C-5); 142.0 (C-8a); 142.6 (C-1').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3408 (N-H), 2963 (C-H), 1548 (NO₂), 1323 (NO₂) cm⁻¹.

Mass: (CI) *m/z* (%): 323 (35, M⁺+1), 289 (100). HRMS C₁₆H₁₄F₃N₂O₂ calc. 323.1007, found 323.1004.

Elemental analysis:

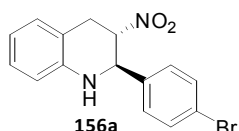
Calc. for C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ (M = 322.28):	%C 59.63	%H 4.07	%N 8.69
Found:	%C 59.35	%H 3.96	%N 8.60

Mp: 118-120 °C.

Data of 155b

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-4); 4.41 (bs, 1H, NH); 5.12-5.15 (m, 2H, H-2 and H-3); 6.67 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H, H-8); 6.80 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H-6); 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5); 7.13 (td, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H, H-7); 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-3' and H-5').

(±)-(2*R,3*S**)-2-(4-Bromophenyl)-3-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (156a)**



Prepared from compound **153** (95 mg, 0.57 mmol), 4-bromobenzaldehyde (0.12 mL, 0.63 mmol) and NH₄OH (sol. 30%) (0.11 mL, 1.71 mmol).

Yield: 133 mg (70%). Yellow solid.

Data of 156a

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.27 (dd, *J* = 15.9, 4.4 Hz, 1H, H-4eq); 3.60 (dd, *J* = 15.8, 8.2 Hz, 1H, H-4ax); 4.14 (bs, 1H, NH); 4.87-4.95 (m, 2H, H-2 and H-3); 6.65 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H, H-8); 6.81 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H-6); 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5); 7.14 (td, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H, H-7); 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3' and H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 31.0 (C-4); 58.2 (C-2); 84.9 (C-3); 114.2 (C-8); 116.4 (C-4a); 118.8 (C-6); 123.0 (C-4'); 128.0 (C-7); 128.8 (C-3' and C-5'); 129.3 (C-5); 132.2 (C-2' and C-6'); 137.5 (C-1'); 142.2 (C-8a).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3402 (N-H), 2909 (C-H), 1546 (NO₂), 1369 (NO₂) cm⁻¹.

Mass: (CI) *m/z* (%): 335 (68, M⁺+3), 333 (70, M⁺+1), 301 (99), 299 (100).

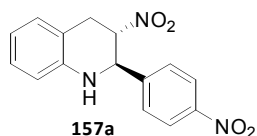
HRMS C₁₅H₁₄BrN₂O₂ calc. 333.0238, found 333.0231.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ (M = 333.18):	%C 54.07	%H 3.93	%N 8.41
Found:	%C 54.03	%H 3.85	%N 8.30

Mp: 125-127 °C.

(±)-(2*R,3*S**)-3-Nitro-2-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (157a)**



Prepared from compound **153** (52 mg, 0.31 mmol), 4-nitrobenzaldehyde (52 mg, 0.35 mmol) and NH₄OH (sol. 30%) (0.061 mL, 0.94 mmol).

Yield: 66.7 mg (72%). Yellow viscous liquid.

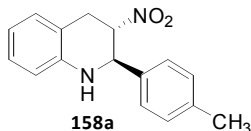
Data of 157a

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 3.25 (dd, J = 16.3, 4.8 Hz, 1H, H-4eq); 3.63 (dd, J = 16.3, 8.5 Hz, 1H, H-4ax); 4.23 (bs, 1H, NH); 4.94-4.99 (m, 1H, H-3); 5.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-2); 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-8); 6.84 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-6); 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-5); 7.18 (t, J = 7.9 Hz, H-7); 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-3' and H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 30.5 (C-4); 58.0 (C-2); 84.5 (C-3); 114.4 (C-8); 116.2 (C-4a); 119.2 (C-6); 124.2 (C-3' and C-5'); 128.2 (C-7); 128.3 (C-2' and C-6'); 129.4 (C-5); 141.7 (C-8a); 145.8 (C-1'); 148.3 (C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3401 (N-H), 2924 (C-H), 1546 (NO₂), 1517 (NO₂), 1369 (NO₂), 1343 (NO₂) cm⁻¹.

Mass: (EI) m/z (%): 299 (23, M⁺), 252 (30), 251 (100). HRMS C₁₅H₁₃N₃O₄ calc. 299.0900, found 299.0911.

(±)-(2*R,3*S**)-3-Nitro-2-(4-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (158a)**

Prepared from compound **153** (104 mg, 0.63 mmol), *p*-tolualdehyde (0.082 mL, 0.69 mmol) and NH₄OH (sol. 30%) (0.12 mL, 1.88 mmol).

Yield: 135.2 mg (80%). Yellow solid.

Data of 158a

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.38 (CH₃); 3.29 (dd, J = 16.0, 5.0 Hz, 1H, H-4eq); 3.60 (dd, J = 15.9, 9.4 Hz, 1H, H-4ax); 4.13 (bs, 1H, NH); 4.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-2); 4.91-4.97 (m, 1H, H-3); 6.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-8); 6.78 (td, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H-6); 7.09-7.16 (m, 2H, H-5 and H-7); 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 21.1 (CH₃); 31.4 (C-4); 58.7 (C-2); 85.3 (C-3); 114.0 (C-8); 116.5 (C-4a); 118.4 (C-6); 127.0 (C-3' and C-5'); 127.9 (C-7); 129.3 (C-5); 129.7 (C-2' and C-6'); 135.3 (C-4'); 139.9 (C-1'); 142.6 (C-8a).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3403 (N-H), 2921 (C-H), 1546 (NO₂), 1371 (NO₂) cm⁻¹.

Mass: (EI) m/z (%): 268 (18, M⁺), 221 (29), 220 (100). HRMS C₁₆H₁₆N₂O₂ calc. 268.1206, found 268.1214.

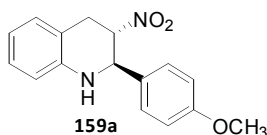
Elemental analysis:

Calc. for C₁₆H₁₆N₂O₂ (M = 268.31): %C 71.62 %H 6.01 %N 10.44

Found: %C 71.28 %H 5.96 %N 10.33

Mp: 107-109 °C.

(±)-(2*R,3*S**)-2-(4-Methoxyphenyl)-3-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (159a)**



Prepared from compound **153** (74 mg, 0.45 mmol), *p*-anisaldehyde (0.061 mL, 0.49 mmol) and NH₄OH (sol. 30%) (0.086 mL, 1.33 mmol).

Yield: 110 mg (86%). Dark orange viscous liquid.

Data of 159a

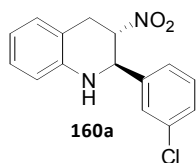
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.30 (dd, *J* = 16.0, 5.1 Hz, 1H, H-4eq); 3.60 (dd, *J* = 15.9, 9.7 Hz, 1H, H-4ax); 3.84(s, 3H, OCH₃); 4.12 (bs, 1H, NH); 4.80 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H, H-2); 4.89-4.96 (m, 1H, H-3); 6.62 (dd, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H, H-8); 6.78 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H-6); 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-5 and H-7); 7.09-7.15 (m, 2H, H-3' and H-5'); 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-2' and H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 31.7 (C-4); 55.3 (OCH₃); 58.5 (C-2); 85.5 (C-3); 114.0 (C-8); 114.4 (C-3' y C-5'); 116.5 (C-4a); 118.4 (C-6); 127.9 (C-7); 128.4 (C-2' y C-6'); 129.3 (C-5); 130.1 (C-1'); 142.7 (C-8a); 160.1 (C-4').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3347 (N-H), 2976 (C-H), 1544 (NO₂), 1374 (NO₂) cm⁻¹.

Mass: (EI) *m/z* (%): 284 (21, M⁺), 237 (29), 236 (100). HRMS C₁₆H₁₆N₂O₃ calc. 284.1155, found 284.1163.

(±)-(2*R,3*S**)-2-(3-Chlorophenyl)-3-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (160a)**



Prepared from compound **153** (75 mg, 0.45 mmol), 3-chlorobenzaldehyde (0.056 mL, 0.50 mmol) and NH₄OH (sol. 30%) (0.087 mL, 1.35 mmol).

Yield: 109.2 mg (84%). Pale red solid.

6'); 127.9 (C-7); 129.3 (C-5); 130.2 (C-5'); 140.2 (C-1'); 142.4 (C-8a); 160.0 (C-3').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3401 (N-H), 2936 (C-H), 1546 (NO₂), 1371 (NO₂) cm⁻¹.

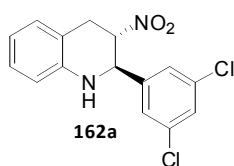
Mass: (EI) m/z (%): 284 (65, M⁺), 237 (46), 236 (100). HRMS C₁₆H₁₆N₂O₃ calc. 284.1155, found 284.1163.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ (M = 284.31):	%C 67.59	%H 5.67	%N 9.85
Found:	%C 67.23	%H 5.52	%N 9.37

Mp: 138-140 °C.

(±)-(2R*,3S*)-2-(3,5-Dichlorophenyl)-3-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (162a)



Prepared from compound **153** (85 mg, 0.51 mmol), 3,5-dichlorobenzaldehyde (98 mg, 0.56 mmol) and NH₄OH (sol. 30%) (0.10 mL, 1.53 mmol).

Yield: 146.7 mg (89%). White solid.

Data of 162a

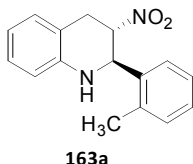
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.26 (dd, *J* = 16.6, 4.7 Hz, 1H, H-4eq); 3.58 (dd, *J* = 16.6, 8.0 Hz, 1H, H-4ax); 4.15 (bs, 1H, NH); 4.88-4.94 (m, 2H, H-2 and H-3); 6.66 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H, H-8); 6.82 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H-6); 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5); 7.14 (td, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H-7); 7.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.38 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 30.7 (C-4); 57.7 (C-2); 84.4 (C-3); 114.3 (C-8); 116.1 (C-4a); 119.1 (C-6); 125.8 (C-2' and C-6'); 128.2 (C-7); 129.2 (C-4')*; 129.3 (C-5)*; 135.7 (C-3' and C-5'); 141.7 (C-1'); 142.2 (C-8a).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3404 (N-H), 2908 (C-H), 1548 (NO₂), 1369 (NO₂) cm⁻¹.

Mass: (EI) m/z (%): 326 (1, M⁺+4), 324 (6, M⁺+2), 322 (10, M⁺), 130 (100). HRMS C₁₅H₁₂Cl₂N₂O₂ calculado 322.0270, encontrado 322.0274.

Mp: 141-142 °C.

(±)-(2*R,3*S**)-3-Nitro-2-(*o*-tolyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (163a)**

Prepared from compound **153** (86 mg, 0.52 mmol), *o*-tolualdehyde (0.066 mL, 0.57 mmol) and NH₄OH (sol. 30%) (0.10 mL, 1.55 mmol).

Yield: 128.4 mg (92%). Pale orange solid.

Data of 163a

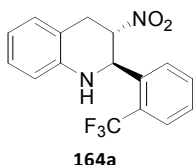
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2.48 (s, 3H, CH₃); 3.29 (dd, *J* = 16.5, 4.8 Hz, 1H, H-4eq); 3.60 (dd, *J* = 16.5, 6.8 Hz, 1H, H-4ax); 4.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, NH); 4.97-5.03 (m, 1H, H-3); 5.26 (dd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 1H, H-2); 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-8); 6.79 (td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H, H-6); 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5); 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7); 7.20-7.25 (m, 1H, H-6'); 7.25-7.29 (m, 2H, H-4' and H-5'); 7.42-7.46 (m, 1H, H-3').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 19.0 (CH₃); 30.8 (C-4); 54.6 (C-2); 83.2 (C-3); 113.9 (C-8); 116.2 (C-4a); 118.3 (C-6); 126.7 (C-4')*; 126.8 (C-5')*; 127.9 (C-7); 128.6 (C-6'), 129.3 (C-5); 131.0 (C-3'); 136.0 (C-2'); 136.7 (C-1'); 142.6 (C-8a).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3408 (N-H), 2920 (C-H), 1546 (NO₂), 1370 (NO₂) cm⁻¹.

Mass: (EI) *m/z* (%): 268 (18, M⁺), 221 (25), 220 (100), 130 (46). HRMS C₁₆H₁₆N₂O₂ calc. 268.1206, found 268.1196.

Mp: 99-100 °C.

(±)-(2*R,3*S**)-3-Nitro-2-(2-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (164a)**

Prepared from compound **153** (82 mg, 0.49 mmol), 2-trifluoromethylbenzaldehyde (0.072 mL, 0.54 mmol) and NH₄OH (sol. 30%) (0.10 mL, 1.48 mmol).

Yield: 147 mg (93%). Orange solid.

Data of 164a

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.27 (dd, *J* = 16.5, 4.8 Hz, 1H, H-4eq); 3.64 (dd, *J* = 16.5, 6.8 Hz, 1H, H-4ax); 4.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, NH); 5.04-5.08 (m, 1H, H-

3); 5.54-5.57 (m, 1H, H-2); 6.63 (dd, $J = 8.0, 0.7$ Hz, 1H, H-8); 6.81 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H, H-6); 7.10-7.17 (m, 2H, H-5 and H-7); 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4'); 7.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5'); 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6'); 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3').

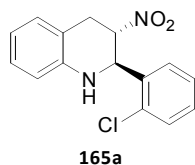
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 29.4 (C-4); 53.3 (C-2); 82.2 (C-3); 113.9 (C-8); 115.6 (C-4a); 118.6 (C-6); 126.2-126.5 (m, 3C, C-2', C-6' and CF_3); 128.2 (C-7); 128.8 (C-4')*, 128.9 (C-5')*; 129.4 (C-5); 132.6 (C-3'); 138.3 (C-1'); 142.2 (C-8a).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3408 (N-H), 2919 (C-H), 1549 (NO_2), 1366 (NO_2) cm^{-1} .

Mass: (EI) m/z (%): 322 (36, M^+), 275 (43), 274 (100). HRMS $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ calc. 322.0923, found 322.0929.

Mp: 118-119 °C.

(±)-(2*S,3*R**)-2-(2-Chlorophenyl)-3-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (165a)**



Prepared from compound **153** (116 mg, 0.70 mmol), 2-chloro-benzaldehyde (0.087 mL, 0.77 mmol) and NH_4OH (sol. 30%) (0.14 mL, 2.10 mmol).

Yield: 186 mg (92%). Yellow solid.

Data of 165a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3.02 (dd, $J = 16.9, 4.7$ Hz, 1H, H-4eq); 3.51 (dd, $J = 16.8, 4.2$ Hz, 1H, H-4ax); 4.29 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, NH); 5.08 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-3); 5.68 (td, $J = 4.1, 1.1$ Hz, 1H, H-2); 6.67 (dd, $J = 8.0, 0.7$ Hz, 1H, H-8); 6.78 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H-6); 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5); 7.14 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, H-7); 7.25-7.32 (m, 2H, H-4' and H-5'); 7.43 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H, H-6'); 7.47 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H, H-3').

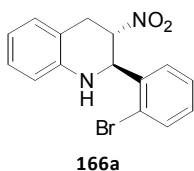
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 27.8 (C-4); 54.1 (C-2); 80.3 (C-3); 113.9 (C-8); 115.4 (C-4a); 118.4 (C-6); 127.6 (C-5'); 128.1 (C-7); 128.5 (C-4'); 129.3 (C-5); 129.7 (C-3'); 130.0 (C-6'); 132.1 (C-2'); 137.5 (C-1'); 141.8 (C-8a).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3411 (N-H), 2899 (C-H), 1544 (NO_2), 1364 (NO_2) cm^{-1} .

Mass: (EI) m/z (%): 290 (13, $M^{+}+2$), 288 (38, M^{+}), 240 (100). HRMS $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$ calc. 288.0660, found 288.0666.

Mp: 126-128 °C.

(±)-(2*S,3*R**)-2-(2-Bromophenyl)-3-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline
(166a)**



Prepared from compound **153** (66 mg, 0.40 mmol), 2-bromobenzaldehyde (0.051 mL, 0.44 mmol) and NH_4OH (sol. 30%) (0.077 mL, 1.19 mmol).

Yield: 120 mg (90%). Pale red solid.

Data of 166a

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 3.03 (dd, $J = 16.9, 4.6$ Hz, 1H, H-4eq); 3.55 (dd, $J = 16.8, 4.0$ Hz, 1H, H-4ax); 4.32 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, NH); 5.09 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-3); 5.66 (td, $J = 3.9, 1.0$ Hz, 1H, H-2); 6.67 (dd, $J = 8.0, 0.6$ Hz, 1H, H-8); 6.78 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H, H-6); 7.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5); 7.14 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7); 7.23 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H-4'); 7.33 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H-5'); 7.47 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H-6'); 7.62 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H, H-3').

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 27.7 (C-4); 56.2 (C-2); 80.3 (C-3); 113.8 (C-8); 115.4 (C-4a); 118.4 (C-6); 122.2 (C-2'); 128.1 (C-7); 128.2 (C-5'); 128.8 (C-4'); 129.4 (C-5); 129.9 (C-6'); 133.3 (C-3'); 139.1 (C-1'); 141.8 (C-8a).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3416 (N-H), 3059-2898 (C-H), 1544 (NO_2), 1364 (NO_2) cm^{-1} .

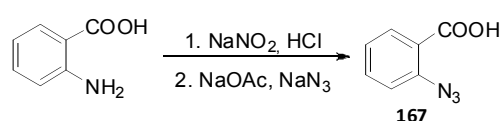
Mass: (EI) m/z (%): 334 (4, $M^{+}+2$), 332 (4, M^{+}), 286 (35), 284 (34). HRMS $C_{15}H_{13}BrN_2O_2$ calc. 332.0154, found 332.0139.

Mp: 122-124 °C.

9.7) Friedländer and Friedländer-Borsche quinoline syntheses: access to luotonin A and derivatives

9.7.1) Synthesis of 1,2-dihydropyrrolo[2,1-*b*]quinazoline-3,9-dione (171): Precursor of luotonin A and its analogues

9.7.1.1) Synthesis of 2-azidobenzoic acid (167)¹³⁶



To a solution of anthranilic acid (10 g; 72.9 mmol) in 6N aqueous hydrochloric acid (290 mL) was dropwise added a solution of sodium nitrite (5.33 g; 77.25 mmol) in water (120 mL). The solution thus obtained was stirred at room temperature for 30 min, and added dropwise to a solution of sodium acetate (149 g, 1.82 moles) and sodium azide (5.023 g; 77.25 mmol) in water (291 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h and a white precipitate was filtered and dried *in vacuo* over phosphorous pentoxide. Yield, 8.33 g (70%) of 2-azidobenzoic acid, which was identified by spectral means and used without further purification.

Data of 167

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7.25-7.35 (m, 2H, H-3 and H-5); 7.65 (dt, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H-4); 8.16 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-6).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 120.0 (C-3); 121.1 (C-1); 125.3 (C-5); 133.7 (C-4)*; 134.9 (C-6)*; 140.7 (C-2); 169.4 (COOH).

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3100-2300 (bb, OH), 2109.9 (N₃), 1693.9 (C=O) cm⁻¹.

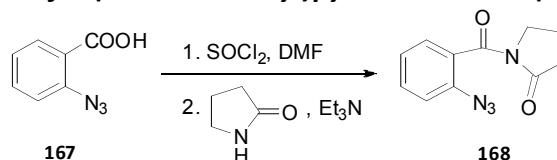
Elemental analysis:

Calc. for C ₇ H ₅ N ₃ O ₂ (M = 163.13):	%C 51.54	%H 3.09	%N 25.05
Found:	%C 51.41	%H 3.15	%N 25.31

Mp: 135 °C (decomposition).

¹³⁶ Cledera, P.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12349.

9.7.1.2) Synthesis of 1-(2-azidobenzoyl)pyrrolidin-2-one (**168**)¹³⁷



2-Azidobenzoic acid (1.63 g; 0.01 mol) was suspended in dry benzene (15 mL) under nitrogen, and SOCl₂ (3.65 mL; 0.05 mol) was added. To this was added a catalytic amount of DMF (0.1 mL) and stirred at room temperature for 5 h. The solvent was removed under vacuum to obtain an oily residue of the acid chloride. This was taken up in dry THF (20 mL) and added dropwise under nitrogen to the 2-pyrrolidinone (0.85 g; 0.01 mol) and Et₃N (2.77 mL; 0.02 mol) also taken up in dry THF (20 mL). The mixture was stirred for 2 h, and the solvent was removed under reduced pressure to obtain a viscous residue. The residue was taken up into AcOEt (50 mL) and washed with water (2 x 25 mL). The organic layer was separated and dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The brown residue yielded 1.84 g (80%) of compound **168** pure enough by ¹H-NMR to be used for the next step.

Data of **168**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.18 (m, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-4); 2.62 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-3); 4.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-5); 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 7.32 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H, H-6'); 7.46-7.54 (m, 1H, H-4').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 17.8 (C-4); 33.5 (C-3); 46.0 (C-5); 118.6 (C-6''); 125.2 (C-4''); 128.6 (C-1''); 128.7 (C-3''); 131.7 (C-5''); 137.5 (C-2''); 167.8 (Ar-C=O); 174.7 (N-C=O).

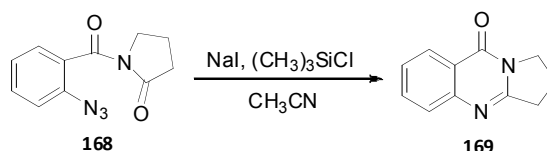
IR (KBr) $\bar{\nu}$: 2131.8 (N₃), 1748.2 (C=O), 1681.5 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₁H₁₀N₄O₂ (M = 230.22): %C 57.39 %H 4.38 %N 24.34

Found: %C 57.35 %H 4.51 %N 23.21

Mp: 75-77 °C (lit.¹³⁷ 81-83 °C).

9.7.1.3) Synthesis of deoxyvasicinone (169)¹³⁷

To a solution of **168** (6.53 g; 28.36 mmol) in MeCN (150 mL) were added NaI (21.27 g; 141.82 mmol) and Me₃SiCl (7.2 mL; 56.72 mmol) and stirred for 2 h at room temperature. The reaction was diluted with dichloromethane (20 mL) and washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (2 x 20 mL) followed by brine (1 x 15 mL). The organic phase was separated and dried over anhydrous Na₂SO₄. Evaporation under reduced pressure afforded a solid which was purified over a short silica gel column eluting with an hexane:ethyl acetate (1:4, v/v) mixture to obtain 2.90 g (55%) of **169** as a white solid.

Data of 169

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.31 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-2); 3.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-3); 4.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1); 7.45 (td, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H-7); 7.64-7.80 (m, 2H, H-5 and H-6); 8.29 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 19.8 (C-2); 32.9 (C-3); 46.8 (C-1); 120.7 (C-8a); 126.5 (C-5)*; 126.6 (C-7)*; 127.1 (C-8)*; 134.5 (C-6); 149.4 (C-4a); 159.8 (C-3a); 161.3 (C-9).

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 1673.2 (C=O), 1623.1 (C=N) cm⁻¹.

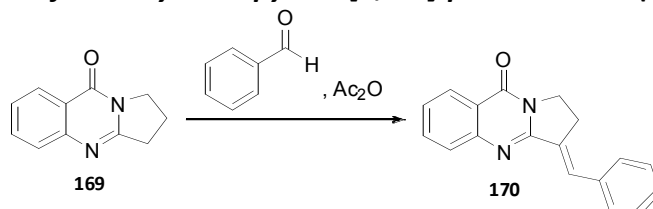
Elemental analysis:

Calc. for C₁₁H₁₀N₂O (M = 186.21): %C 70.95 %H 5.41 %N 15.04

Found: %C 70.77 %H 5.47 %N 15.16

Mp: 107-108 °C (lit.¹³⁷ 104-106 °C).

9.7.1.4) Synthesis of 3-benzylidenepyrrolo[2,1-b]quinolin-9-one (**170**)¹³⁸



A mixture of deoxyvasicinone **169** (100 mg; 0.54 mmol), benzaldehyde (457 mg; 4.3 mmol) and Ac₂O (5 mL) was refluxed for 24 h. After cooling, the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel using hexane:ethyl acetate (3:2, v/v) as eluent to give 131 mg (89%) of **170** as a pale orange solid.

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3.34 (td, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 2H, H-2); 4.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-1); 7.40-7.53 (m, 4H, H-7, H-3', H-4' and H-5'); 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.77-7.80 (m, 2H, H-5 and H-6); 7.90 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, C=CH); 8.33 (dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 25.9 (C-2); 44.5 (C-1); 121.2 (C-8a); 126.6 (C-5)*; 126.8 (C-7)*; 127.6 (C-8)*; 129.3 (C-3' and C-5'); 129.4 (C-4'); 130.2 (C-2' and C-6'); 131.1 (C=CH); 131.9 (C-3); 134.7 (C-6); 135.8 (C-1'); 150.0 (C-4a); 156.0 (C-3a); 161.6 (C-9).

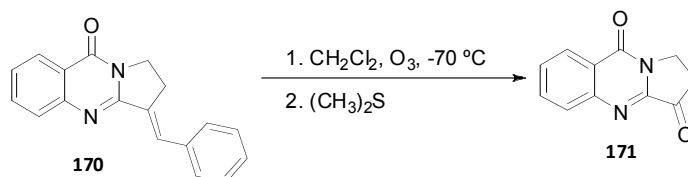
IR (KBr) $\bar{\nu}$: 163.8 (C=O), 1590.9 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₈H₁₄N₂O (M = 274.32): %C 78.81 %H 5.14 %N 10.21

Found: %C 78.39 %H 5.19 %N 10.30

Mp: 170-172 °C (lit.¹³⁸ 175-176 °C).

9.7.1.5) Synthesis of 1,2-dihydropyrrolo[2,1-b]quinazoline-3,9-dione (171)¹³⁸

A stream of O₃ generated by an ozone generator was passed through a solution of compound **170** (500 mg; 1.8 mmol) in dichloromethane (100 mL) previously cooled to -70 °C using a CO₂/acetone bath for 5 min or until TLC shows total consumption of starting material. Then, (CH₃)₂S (0.4 mL) was added dropwise and the resulting solution was stirred at room temperature for 30 min. Solvent was removed under reduced pressure, the reaction crude product was treated with Et₂O (20 mL), and the resulting brown solid was recrystallized from acetone to give **171** (292 mg, 72 %).

Data of 171

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-2); 4.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-1); 7.65 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H-7); 7.86 (td, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H, H-6); 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5); 8.37 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 33.0 (C-2); 39.9 (C-1); 122.5 (C-8a); 126.8 (C-5)*; 129.6 (C-7)*; 130.2 (C-8)*; 135.4 (C-6); 146.7 (C-4a); 148.6 (C-3a); 161.3 (C-9); 197.4 (C-3).

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 1749.1 (C=O), 1667.8 (C=O), 1605.9 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₁H₈N₂O₂ (M = 200.19): %C 66.00 %H 4.03 %N 13.99

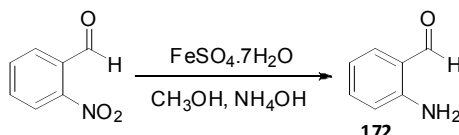
Found: %C 65.68 %H 4.11 %N 13.70

Mp: 164-166 °C (lit.¹³⁹ 165-170 °C).

139 Kelly, T. R.; Chamberland, S.; Silva, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2723.

9.7.2) Synthesis of 2-aminobenzaldehyde and 2-aminophenones

9.7.2.1) Synthesis of 2-aminobenzaldehyde (**172**)¹⁴⁰



A mixture of *o*-nitrobenzaldehyde (793 mg; 5.25 mmol) and FeSO₄·7H₂O (14 g; 50.4 mmol) was heated to 80 °C in a mixture of methanol (40 mL), ammonium hydroxide (30% solution, 18 mL) and water (10 mL). After 3h, the mixture was cooled to room temperature, diluted with water (20 mL), and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The organic layer was washed with water (1 x 20 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure to give an orange oily residue, which was purified by column chromatography eluting with an hexane:ethyl acetate (16:1, v/v) mixture to yield 332 mg (53%) of 2-aminobenzaldehyde as a pale yellow solid.

Data of **172**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 6.16 (bs, 2H, NH₂); 6.68 (d, *J* = 8.3 Hz, H-3); 6.78 (td, *J* = 7.9, 0.9 Hz, H-5); 7.34 (td, *J* = 7.2, 1.6 Hz, H-4); 7.51 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, H-6); 9.90 (s, 1H, CHO).

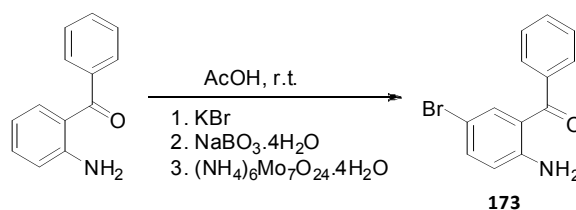
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 115.9 (C-3)*; 116.3 (C-5)*; 118.7 (C-1); 135.2 (C-4)*; 135.7 (C-6)*; 149.9 (C-2); 194.1 (CHO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3467.7 (NH), 3351.3 (NH), 1665.0 (CHO) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₇ H ₇ NO (M = 121.14):	%C 69.41	%H 5.82	%N 11.56
Found:	%C 69.11	%H 5.91	%N 11.45

¹⁴⁰ Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4255.

9.7.2.2) Synthesis of 2-amino-5-bromophenyl phenyl ketone (173)^{141,142}

2-Aminobenzophenone (5 g; 25.35 mmol) was suspended in acetic acid (50 mL). Potassium bromide (3.31 g; 27.8 mmol), sodium perborate tetrahydrate (4.66 g; 30.28 mmol) and ammonium molybdate tetrahydrate (0.25 g) were added and stirring continued for 3 h at room temperature. Then, the reaction was neutralized with a saturated solution of Na_2CO_3 . The resulting thick yellow precipitate was diluted with ice water (50 mL), filtered off, washed with ice water (2 x 20 mL) and dried *in vacuo* over phosphorous pentoxide to obtain 6.41 g (92%) of **173** as a yellow solid.

Data of 173

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ : 6.12 (bs, 2H, NH_2); 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3); 7.39 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, H-4); 7.46-7.69 (m, 6H, H-6 and Ph).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 107.0 (C-5); 119.3 (C-3); 119.8 (C-1); 128.8 (C-3' and C-5'); 129.5 (C-2' and C-6'); 132.0 (C-4'); 136.6 (C-6); 137.3 (C-4); 139.7 (C-1'); 150.2 (C-2); 198.4 (C=O).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3477.3 (NH), 3349.7 (NH), 1633.9 (C=O) cm^{-1} .

Elemental analysis:

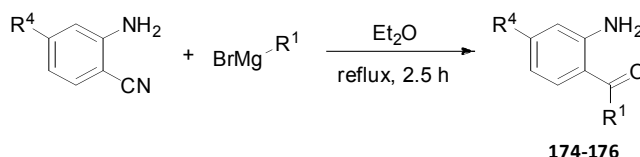
Calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ (M = 276.13):	%C 56.55	%H 3.65	%N 5.07
Found:	%C 56.61	%H 3.73	%N 5.10

Mp: 114 °C.

141 Roche, D.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2083.

142 Atechian, S.; Nock, N.; Norcross, R. D.; Ratni, H.; Thomas, A. W.; Verron, J.; Masciadri, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2811.

9.7.2.3) Synthesis of 2-aminophenylketones (**174-176**)¹⁴³

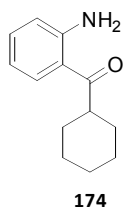


Compound	R ¹	R ⁴
174	cyclohexyl	H
175	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	H
176	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	CH ₃

A solution of the corresponding 2-aminonitrile (5 mmol, 1 eq) in anhydrous ethyl ether (10 mL) was added dropwise over a solution of the appropriate Grignard reagent (15 mmol, 3 eq) and the reaction mixture was refluxed for 2.5 h. After cooling it was slowly poured into ice-water (30 mL). Then 3N hydrochloric acid (21.5 mL) was added, the mixture was stirred at room temperature for 1 h, and the organic phase was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl ether (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (1 x 20 mL), brine (1 x 20 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was either crystallized from ethanol or purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether:ethyl acetate to give **174-176**.

Data of compounds **174-176**, and reagents employed for their syntheses are described below.

2-Aminophenyl cyclohexyl ketone (**174**)



174

Prepared from 2-aminobenzonitrile (590 mg; 5 mmol) and cyclohexylmagnesium chloride in dry ethyl ether (7.5 mL; 15 mmol).

Purification: Crystallized from ethanol.

Yield: 813 mg (80%). Pale yellow solid.

Data of 174

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.22-1.92 (m, 10H, H-2', H-3', H-4', H-5' and H-6'); 3.25-3.36 (m, 1H, H-1'); 6.3 (bs, 2H, NH₂); 6.65-6.71 (m, 2H, H-3 and H-5); 7.29 (td, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H-4); 7.79 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H, H-6).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 26.4 (C-2', C-3', C-5' and C-6'); 30.3 (C-4'); 46.3 (C-1'); 116.1 (C-3); 117.4 (C-1); 118.0 (C-5); 131.4 (C-6); 134.5 (C-4); 151.2 (C-2); 206.9 (CO).

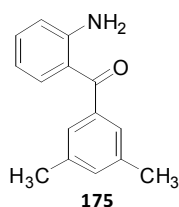
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3448.0 (NH), 3336.2 (NH), 1634.4 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₃ H ₁₇ NO (M = 203.28):	%C 76.81	%H 8.43	%N 6.89
Found:	%C 76.49	%H 8.17	%N 6.89

Mp: 76 °C.

2-Aminophenyl 3,5-dimethylphenyl ketone (175)



Prepared from 2-aminobenzonitrile (590 mg; 5 mmol) and 3,5-dimethylphenylmagnesium bromide in dry THF (30 mL; 15 mmol).

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (10:1, v/v).

Yield: 845 mg (75%). Yellow solid.

Data of 175

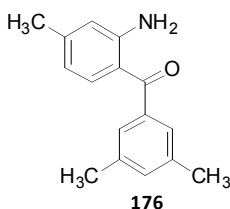
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.40 (s, 6H, 2 x CH₃); 6.10 (bs, 2H, NH₂); 6.62 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5); 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3); 7.19 (s, 1H, H-4'); 7.27-7.35 (m, 3H, H-4, H-2' and H-6'); 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 21.7 (2 x CH₃); 115.9 (C-3); 117.4 (C-5); 118.8 (C-1); 127.3 (C-2' and C-6'); 133.1 (C-6); 134.6 (C-4); 135.1 (C-4'); 138.2 (C-3' and C-5'); 140.6 (C-1'); 151.3 (C-2); 200.1 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3473.3 (NH), 3349.1 (NH), 1615.7 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₅ H ₁₅ NO (M = 225.29):	%C 79.97	%H 6.71	%N 6.22
Found:	%C 79.58	%H 6.56	%N 6.02

Mp: 65 °C.**2-Amino-4-methylphenyl 3,5-dimethylphenyl ketone (176)**

Prepared from 2-amino-4-methylbenzotrile (661 mg; 5 mmol) and 3,5-dimethylphenylmagnesium bromide in dry THF (30 mL; 15 mmol).

Purification: petroleum ether:ethyl acetate (3:1, v/v).

Yield: 921 mg (77%). Yellow solid.

Data of 176

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.32 (s, 3H, CH₃); 2.39 (s, 6H, 2 x CH₃); 6.10 (bs, 1H, NH₂); 6.44-6.61 (m, 2H, H-3 and H-5); 7.17 (s, 1H, H-4'); 7.24 (s, 2H, H-3' and H-5'); 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6).

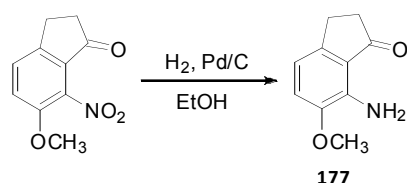
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 21.7 (2 x CH₃); 22.2 (CH₃); 116.6 (C-1); 117.4 (C-3 and C-5); 127.1 (C-2' and C-6'); 132.9 (C-6); 135.3 (C-4'); 138.1 (C-3' and C-5'); 140.9 (C-1'); 145.7 (C-4); 151.6 (C-2); 199.8 (CO).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3471.3 (NH), 3346.5 (NH), 1621.0 (C=O) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₆ H ₁₇ NO (M = 239.31):	%C 80.30	%H 7.16	%N 5.85
Found:	%C 79.93	%H 7.25	%N 5.55

Mp: 125 °C.

9.7.2.4) Synthesis of 7-amino-6-methoxy-1-indanone (177)

A round-bottomed flask containing a solution of 6-methoxy-7-nitro-1-indanone (966 mg; 4.66 mmol) in ethanol (100 mL) and in the presence of 10% palladium on carbon (48.3 mg, 5 mmol%) was filled with N₂ and purged twice. Then, the round-bottom flask containing the solution was filled with H₂, using a balloon, and stirred at room temperature for 2 h. After the theoretical volume of hydrogen was absorbed, the catalyst was removed by filtration. The filtrate was concentrated to yield 815 mg (99%) of **177** as a brown solid.

Data of 177

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 2.65-2.73 (m, 2H, H-3); 2.95-3.05 (m, 2H, H-2); 3.87 (s, 3H, OCH₃); 5.71 (bs, 2H, NH₂); 6.60 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz; 1H, H-4); 6.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 25.2 (C-3); 37.5 (C-2); 56.5 (OCH₃); 112.3 (C-4); 116.6 (C-5); 120.7 (C-7a); 137.8 (C-3a); 144.9 (C-7); 147.0 (C-6); 208.5 (CO).

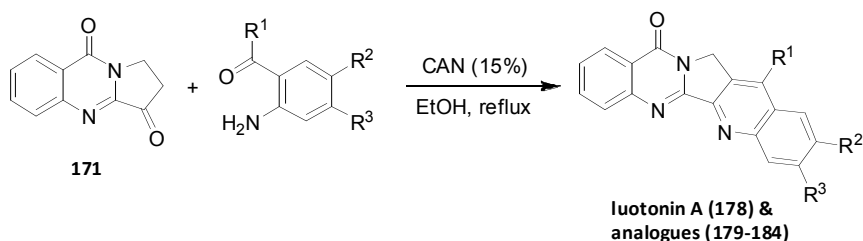
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3437.8 (NH), 3313.8 (NH), 1668.3 (C=O), 1220.7 (O-CH₃) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₀ H ₁₁ NO ₂ (M = 177.20):	%C 67.78	%H 6.26	%N 7.90
Found:	%C 67.53	%H 5.96	%N 7.71

Mp: 77 °C.

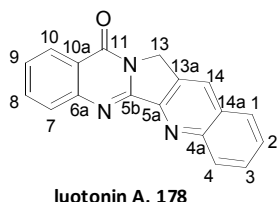
9.7.3 Synthesis of luotonin A and its analogues (178-184)



Compound	R ¹	R ²	R ³
178 (luotonin A)	H	H	H
179	CH ₃	H	H
180	Ph	H	H
181	Ph	Cl	H
182	Ph	Br	H
183	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	H
184	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	CH ₃

A solution of 1,2-dihydropyrrolo[2,1-*b*]quinazolin-3,9-dione (**171**) (1 or 1.5 eq) and the corresponding aminophenone (1 eq) together with CAN (15 mol %), in ethanol (5 mL) was refluxed for a time period specified in each compound data. After completion of the reaction, as indicated by TLC, the mixture was cooled, diluted with dichloromethane (20 mL), washed with water (2 x 10 mL) and brine (1 x 10), and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography eluting with a petroleum ether:ethyl acetate (4:1, v/v) mixture to afford luotonin A (**178**), some analogues (**179-184**) and also the reaction intermediates (**185-186**).

Data of compounds **178-186**, material employed for their synthesis, reaction time and the suitable mixture of solvents for their purification are as follows.

13H-quinolo[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11-one (luotonin A, 178)

Prepared from compound **171** (120 mg; 0.60 mmol) and *o*-aminobenzaldehyde (**172**) (72.7 mg, 0.60 mmol).

Reaction time: 1.5 h.

Yield: 112 mg (66%). Pale brown solid.

Data of 178

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 5.40 (s, 2H, H-13); 7.62 (td, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H-9); 7.74 (td, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H-2); 7.86-7.93 (m, 2H, H-3 and H-8); 8.01 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H-1); 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7); 8.46-8.54 (m, 3H, H-4, H-10 and H-14).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 47.7 (C-13); 121.7 (C-10a); 126.9 (C-10); 127.6 (C-9); 128.4 (C-1); 128.9 (C-2); 129.2 (C-7 and C-14a); 129.8 (C-13a); 131.1 (C-3 and C-4); 132.0 (C-14); 135.0 (C-8); 149.7 (C-6a); 149.8 (C-4a); 151.6 (C-5a); 152.9 (C-5b); 161.1 (C-11).

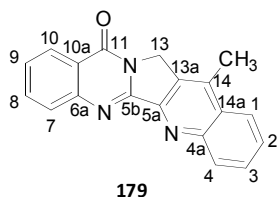
IR (KBr) $\bar{\nu}$: 1678.6 (C=O), 1629.6 (C=N), 1606.6 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₈H₁₁N₃O (M = 285.30): %C 75.78 %H 3.89 %N 14.73

Found: %C 75.49 %H 4.03 %N 14.82

Mp: 253 °C (decomposition) (lit.¹⁴⁴ 252 °C decomposition).

14-Methyl-13H-quinolo[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11-one (179)

Prepared from compound **171** (110 mg; 0.55 mmol) and 2-amino acetophenone (50.1 mg; 0.37 mmol).

Reaction time: 24 h.

Yield: 52 mg (68%). Brown solid.

Data of 179

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.85 (s, 3H, CH₃); 5.29 (s, 2H, H-13); 7.59 (td, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H, H-9); 7.69 (td, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H, H-2); 7.81-7.90 (m, 2H, H-3 and H-8); 8.08-8.14 (m, 2H, H-1 and H-7); 8.41-8.49 (m, 2H, H-4 and H-10).

¹³C-NMR (CF₃C₂OD, 75.5 MHz) δ 17.7 (CH₃); 51.7 (C-13); 121.9 (C-10a); 124.5 (C-4); 126.7 (C-7); 127.5 (C-10); 129.7 (C-1); 132.6 (C-14a); 133.6 (C-9); 134.1 (C-13a); 134.6 (C-2), 139.8 (C-3)*; 139.9 (C-8)*; 142.1 (C-4a); 142.3 (C-5a); 145.5 (C-6a); 151.2 (C-5b); 158.9 (C-14); 162.4 (C-11).

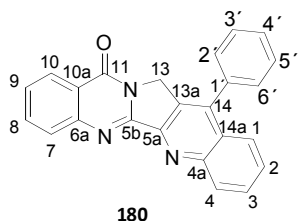
IR (KBr) $\bar{\nu}$: 1673.8 (C=O), 1627.3 (C=N), 1607.2 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₉H₁₃N₃O (M = 299.33): %C 76.24 %H 4.38 %N 14.04

Found: %C 75.90 %H 4.69 %N 13.73

Mp: > 280 °C.

14-Phenyl-13H-quinolo[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11-one (180)

Prepared from compound **171** (110 mg; 0.55 mmol) and 2-aminobenzophenone (73 mg; 0.37 mmol).

Reaction time: 8 h.

Yield: 105 mg (80%). Brown solid.

Data of 180

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 5.21 (s, 2H, H-13); 7.51-7.71 (m, 7H, H-2, H-9 and Ph); 7.86-7.93 (m, 3H, H-1, H-3 and H-8); 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7); 8.46 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H, H-10); 8.5 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (CF₃C₂OD, 63 MHz) δ 52.5 (C-13); 122.0 (C-10a); 124.7 (C-4); 126.8 (C-7); 130.0 (C-10); 130.4 (C-1); 130.8 (C-2' and C-6'); 132.2 (C-3' and C-5'); 132.4 (C-14a); 133.3 (C-1'); 133.8 (C-13a); 133.9 (C-9); 134.5 (C-4'); 135.0 (C-2); 139.9 (C-3); 140.3 (C-8); 143.3 (C-5a); 144.2 (C-4a); 145.4 (C-6a); 151.8 (C-5b); 159.9 (C-14); 162.6 (C-11).

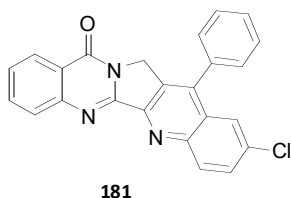
IR (KBr) $\bar{\nu}$: 1681.3 (C=O), 1626.4 (C=N), 1466.3 cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₄H₁₅N₃O (M = 361.40): %C 79.76 %H 4.18 %N 11.63

Found: %C 79.42 %H 4.61 %N 11.25

Mp: > 280 °C.

2-Chloro-14-phenyl-13H-quino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11-one**(181)**

Prepared from compound **171** (110 mg; 0.55 mmol) and 2-amino-5-chlorophenyl phenyl ketone (87.7 mg; 0.37 mmol).

Reaction time: 8 h.

Yield: 102 mg (71%). Brown solid.

Data of 181

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 5.12 (s, 2H, H-13); 7.46-7.84 (m, 9H, H-1, H-3, H-8, H-9 and Ph); 8.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-7); 8.29 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H-10); 8.36 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ 47.7 (C-13); 121.5 (C-10a); 124.9 (C-1); 126.8 (C-10); 127.9 (C-9); 128.6 (C-14a); 129.0 (C-7); 129.4 (C-2' and C-6'); 129.5 (C-13a); 129.9 (C-3' and C-5'); 130.1 (C-4'); 131.9 (C-3); 132.6 (C-4); 133.9 (C-2); 134.9 (C-8); 135.1 (C-1'); 144.3 (C-14); 148.6 (C-6a); 149.4 (C-4a); 151.2 (C-5a); 152.8 (C-5b); 160.7 (C-11).

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 1680.8 (C=O), 1628.1 (C=N), 1608.3 (C=N) cm⁻¹.

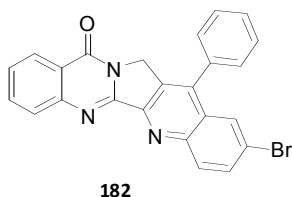
Elemental analysis:

Calc. for C₂₄H₁₄ClN₃O (M = 395.84): %C 72.82 %H 3.56 %N 10.62

Found: %C 72.47 %H 4.00 %N 10.29

Mp: > 280 °C.

2-Bromo-14-phenyl-13H-quinolo[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11-one (182)



Prepared from compound **171** (300 mg; 1.5 mmol) and 2-amino-5-bromophenyl phenyl ketone (**173**) (276 mg; 1 mmol).

Reaction time: 8 h.

Yield: 282 mg (64%). Dark brown solid.

Data of 182

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.16 (s, 2H, H-13); 7.45-7.80 (m, 6H, H-9 and Ph); 7.82-7.92 (m, 2H, H-3 and H-8); 7.98 (s, 1H, H-1); 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7); 8.36-8.41 (m, 2H, H-4 and H-10).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 47.7 (C-13); 121.5 (C-10a); 123.5 (C-2); 126.8 (C-10); 127.9 (C-9); 128.3 (C-1); 129.0 (C-7 and C-14a); 129.3 (C-2' and C-6'); 129.5 (C-13a); 129.9 (C-3' and C-5'); 130.1 (C-4'); 132.7 (C-4); 133.9 (C-1'); 134.4 (C-3); 135.0 (C-8); 144.2 (C-14); 148.9 (C-6a); 149.5 (C-4a); 151.3 (C-5a); 152.8 (C-5b); 160.7 (C-11).

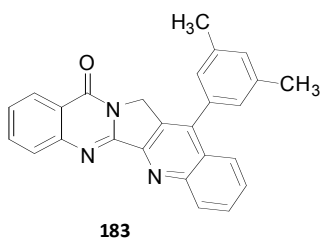
IR (KBr) $\bar{\nu}$: 1683.3 (C=O), 1627.3 (C=N), 1602.7 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₂₄ H ₁₄ BrN ₃ O (M = 440.29):	%C 65.47	%H 3.20	%N 9.54
Found:	%C 65.10	%H 3.58	%N 9.15

Mp: 218 °C (decomposition).

14-(3,5-Diphenyl)-13H-quinolo[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11-one (183)



Prepared from compound **171** (300 mg; 1.5 mmol) and 2-aminophenyl 3,5-dimethylphenyl ketone (**175**) (225 mg; 1 mmol).

Reaction time: 8 h.

Yield: 352 mg (90%). Brown solid.

Data of 183

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.46 (s, 6H, 2 x CH₃); 5.19 (s, 2H, H-13); 7.10 (s, 2H, H-2' and H-6'); 7.23 (s, 1H, H-4'); 7.57-7.67 (m, 2H, H-2 and H-9); 7.83-7.94 (m, 3H, H-1, H-3 and H-8); 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7); 8.44 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, H-10); 8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 21.8 (2 x CH₃); 47.8 (C-13); 121.7 (C-10a); 126.5 (C-1); 126.8 (C-10); 127.0 (C-2' and C-6'); 127.7 (C-9); 128.2 (C-14a); 128.5 (C-13a); 128.6 (C-7); 129.1 (C-3); 130.7 (C-4); 131.2 (C-2); 131.3 (C-4'); 134.5 (C-1'); 134.9 (C-8); 139.3 (C-3' and C-5'); 145.5 (C-14); 149.8 (C-6a); 150.4 (C-4a); 151.0 (C-5a); 153.4 (C-5b); 161.0 (C-11).

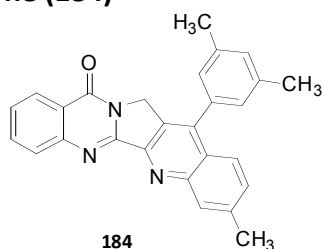
IR (KBr) $\bar{\nu}$: 1672.2 (C=O), 1626.8 (C=N), 1607.3 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₆H₁₉N₃O (M = 389.45): %C 80.18 %H 4.92 %N 10.79

Found: %C 79.88 %H 5.17 %N 10.38

Mp: 221 °C (decomposition).

14-(3,5-Diphenyl)-3-methyl-13H-quinolo[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-b]quinazolin-11-one (184)

Prepared from compound **171** (300 mg; 1.5 mmol) and 2-amino-4-methylphenyl 3,5-dimethylphenyl ketone (**176**) (239 mg; 1 mmol).

Reaction time: 24 h.

Yield: 343 mg (85%). Grey solid.

Data of 184

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.46 (s, 6H, 2 x CH₃); 2.63 (s, 3H, CH₃); 5.16 (s, 2H, H-13); 7.09 (s, 2H, H-2' and H-6'); 7.22 (s, 1H, H-4'); 7.45 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H, H-2); 7.58 (td, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H-9); 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-1); 7.86 (td, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H, H-8); 8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7); 8.30 (s, 1H, H-4); 8.43 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H-10).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 21.4 (2 x CH₃); 21.8 (CH₃); 47.4 (C-13); 121.2 (C-10a); 125.6 (C-1); 125.9 (C-14a); 126.4 (C-10); 126.6 (C-2' and C-6'); 127.2

(C-9); 127.5 (C-13a); 128.7 (C-7); 129.7 (C-4), 130.6 (C-2); 130.8 (C-4'); 134.3 (C-1'); 134.4 (C-8); 138.8 (C-3' and C-5'); 140.8 (C-3); 144.8 (C-14); 149.4 (C-6a); 150.3 (C-4a); 150.4 (C-5a); 153.2 (C-5b); 160.6 (C-11).

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 1679.0 (C=O), 1626.1 (C=N), 1609.8 (C=N) cm^{-1} .

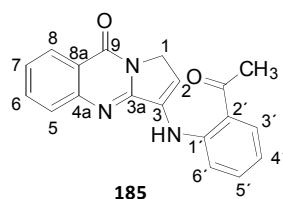
Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (M = 403.48): %C 80.37 %H 5.25 %N 10.41

Found: %C 79.96 %H 5.46 %N 10.22

Mp: > 280 °C.

3-(2-Acetylphenylamino)-1H-pirrolo[2,1-b]quinazolin-9-one (185)



Prepared from compound **171** (200 mg; 1 mmol) and 2-amino acetophenone (135 mg; 1 mmol).

Reaction time: 3 h.

Yield: 225 mg (75%) Yellow solid.

Data of 185

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 2.73 (s, 3H, CH_3); 4.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, H-1); 6.39 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-2); 6.96 (td, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H, H-4'); 7.46-7.54 (m, 3H, H-5', H-6' and H-7); 7.79 (td, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, H-6); 7.94-7.97 (m, 2H, H-5 and H-3'); 8.36 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H, H-8); 11.52 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 28.7 (CH_3); 49.8 (C-1); 106.6 (C-2); 116.3 (C-6'); 119.5 (C-4'); 120.8 (C-8a); 121.5 (C-2'); 126.8 (C-7 and C-8); 128.3 (C-5); 133.2 (C-3'); 133.9 (C-3); 134.5 (C-6); 135.3 (C-5'); 144.8 (C-1'); 149.7 (C-4a); 154.6 (C-3a); 160.5 (C-9); 202.0 (COCH_3).

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3444.6 (NH), 1668.1 (C=O), 1651.0 (C=O), 1601.1 (C=N) cm^{-1} .

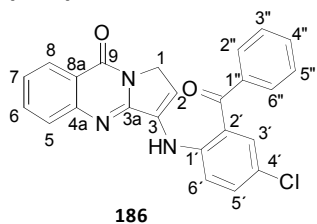
Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (M = 317.34): %C 71.91 %H 4.76 %N 13.24

Found: %C 71.51 %H 4.68 %N 12.90

Mp: 225 °C (decomposition).

3-(2-Benzyl-4-chlorophenylamino)-1*H*-pyrrolo[2,1-*b*]quinazolin-9-one (186)



Prepared from compound **171** (200 mg; 1 mmol) and 2-amino-5-chloro-phenyl phenyl ketone (231.7 mg; 1 mmol).

Reaction time: 3 h.

Yield: 102 mg (80%). Brown solid.

Data of 186

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 4.81 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, H-1); 6.41 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-2); 7.49-7.66 (m, 7H, H-7, H-3', H-5', H-6', H-3'', H-4'' and H-5''); 7.76-7.85 (m, 3H, H-6, H-2'' and H-6''); 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5); 7.39 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H-8); 10.67 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ 49.8 (C-1); 106.3 (C-2); 118.2 (C-6'); 120.9 (C-8a); 123.7 (C-2'); 124.3 (C-4'); 126.9 (C-7 and C-8); 128.3 (C-5); 128.9 (C-3'' and C-5''); 130.1 (C-2'' and C-6''); 132.8 (C-4''); 133.8 (C-3); 134.4 (C-3')*; 134.5 (C-5')*; 134.6 (C-6')*; 138.8; (C-1'') 143.3 C-1'); 149.6 (C-4a); 154.3 (C-3a); 160.5 (C-9); 198.2 (COPh).

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3445.6 (NH), 1666.4 (C=O), 1641.9 (C=O), 1609.3 (C=N) cm⁻¹.

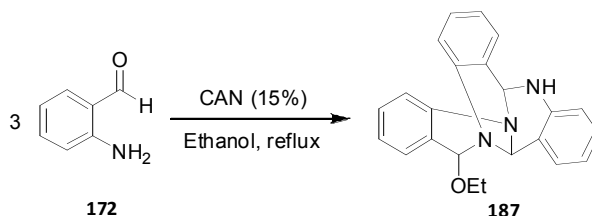
Elemental analysis:

Calc. for C₂₄H₁₆ClN₃O₂ (M = 413.84): %C 69.65 %H 3.90 %N 10.15

Found: %C 69.30 %H 4.07 %N 10.05

Mp: 206-207 °C.

9.7.4) Synthesis of the trimer of *o*-aminobenzaldehyde (**187**)



A solution of *o*-aminobenzaldehyde (133 mg, 1.10 mmol) and CAN (90 mg, 0.16 mmol, 15 mmol%) in ethanol (10 mL) was refluxed for 1.5 h. The mixture was cooled, diluted with CH₂Cl₂ (10 mL), washed successively with water (2 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL), and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography eluting with a petroleum ether:ethyl acetate (3:1, v/v) mixture, to give compound **187** as a pale brown solid (115 mg, 88%).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃); 4.01-4.13 (m, 1H, CH₂); 4.52-4.64 (m, 1H, CH₂); 4.95 (bs, 1H, NH); 5.24 (s, 1H); 5.39 (s, 1H); 5.62 (s, 1H, CH-OEt); 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 6.91 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H); 6.98-7.10 (m, 2H); 7.07-7.17 (m, 4H); 7.27-7.34 (m, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ 15.9; 63.8; 70.2; 92.9; 117.9; 120.5; 123.2; 124.5; 124.6; 124.8; 124.9; 127.7; 128.6; 129.0; 129.3; 129.5; 129.6; 130.1.

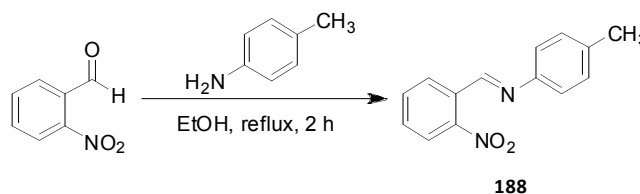
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3362.5 (NH) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₃H₂₁N₃O (M = 355.43): %C 77.72 %H 5.96 %N 11.82

Found: %C 77.44 %H 5.97 %N 11.58

Mp: 184-186 °C.

9.7.5) Friedländer-Borsche reaction to access to quinoline derivatives**9.7.5.1) Synthesis of *N*-(2-nitrobenzylidene)-*p*-toluidine (**188**)¹⁴⁵**

A solution of 2-nitrobenzaldehyde (9.83 g; 64.8 mmol) and *p*-toluidine (6.98 g; 64.8 mmol) in ethanol (250 mL) was refluxed for 2 h. After cooling to 0 °C, the orange precipitate was filtered and washed with cooled ethanol (3 x 10 mL). After drying *in vacuo* over phosphorous pentoxide, the expected compound **188** was obtained, 7.4 g (48 %) as an orange solid.

Data of **188**

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 2.42 (s, 3H, CH₃); 7.22 (s, 4H, H-2, H-3, H-5 and H-6); 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4'); 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5'); 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6'); 8.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-3'); 8.95 (s, 1H, CH=N).

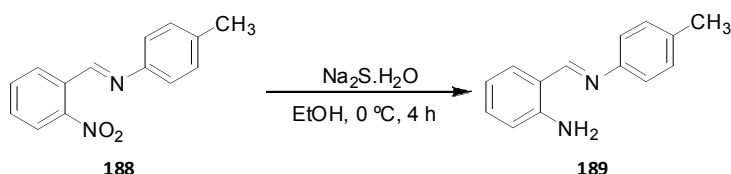
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 21.0 (CH₃); 121.2 (C-2 and C-6); 124.5 (C-3'); 129.6 (C-6'); 129.8 (C-3 and C-5); 130.9 (C-4'); 131.2 (C-1'); 133.5 (C-5'); 137.0 (C-4); 148.4 (C-2')*; 149.2 (C-1)*; 154.7 (CH=N).

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 1605.0 (C=N), 1517.8 (NO₂), 1338.5 (NO₂) cm⁻¹.

Mp: 72-73 °C (lit.¹⁴⁵ 70-71 °C).

145 Leleu, S.; Papamicaël, C.; Marsais, F.; Dupas, G.; Levacher, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3919.

9.7.5.2) Synthesis of *N*-(2-aminobenzylidene)-*p*-toluidine (**189**)¹⁴⁵



A solution of *N*-(2-nitrobenzylidene)-*p*-toluidine **188** (6.63 g; 27.6 mmol) in ethanol (200 mL) was heated to reflux and sodium sulfide hydrate (60% purity) was added and the reflux was continued for 10 min. Then, the solution was cooled to 0 °C and the suspension was stirred for an additional 4 h at this temperature. During this time, a yellow precipitate was formed. This precipitate was filtered, washed with cooled water (3 x 10 mL) and kept overnight over phosphorous pentoxide in a desiccator to give 4.2 g (72 %) of compound **189** as a pale yellow solid.

Data of **189**

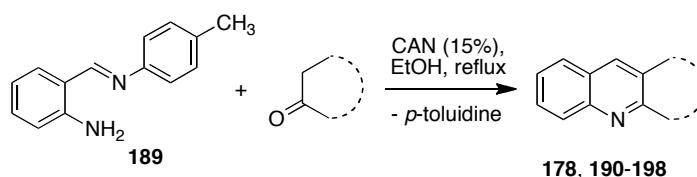
¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.24 (s, 3H, CH₃); 6.57 (bs, 2H, NH₂); 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-3'); 6.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-5'); 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2 and H-6); 7.18-7.27 (m, 3H, H-3, H-5 and H-4'); 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H, H-6'); 8.56 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 21.0 (CH₃); 115.8 (C-3'); 116.2 (C-5'); 117.8 (C-1'); 120.8 (C-2 and C-6); 129.8 (C-3 and C-5); 131.6 (C-6'); 134.3 (C-4'); 135.3 (C-4); 148.8 (C-2')*; 149.9 (C-1)*, 162.4 (CH=N).

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3444.1 (NH), 3258.0 (NH), 1623.9 (C=N) cm⁻¹.

Mp: 97-98 °C (lit.¹⁴⁵ 101 °C).

9.7.5.3) Synthesis of luotonin A (**178**) and quinoline derivatives (**190-198**) by Friedländer-Borsche reaction

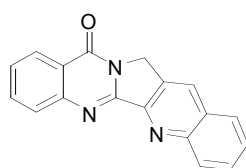


Compound	Ketone	Compound	Ketone
178	171	195	
190		196	
191		197	
192/193		198	
194			

A solution of *N*-(2-aminobenzylidene)-*p*-toluidine **189** (1, 1.5 or 2 eq) and the corresponding ketone (1.1 eq) in ethanol (15 mL) was refluxed in the presence of catalytic amounts of CAN (15 %). After completion of the reaction, as indicated by TLC, the mixture was cooled, diluted with CH₂Cl₂ (20 mL), washed successively with water (2 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL), and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography eluting with a suitable petroleum ether:ethyl acetate mixture to give compounds **190-198** as crystalline solids.

Data of compounds **190-198**, materials and conditions employed for their synthesis and reaction time were as follows.

13*H*-quino[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*b*]quinazolin-11-one (**luotonin A**) (**178**)



luotonin A, **178**

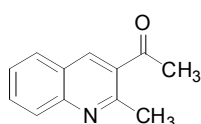
Prepared from compound **171** (110 mg, 0.55 mmol) and *N*-(2-aminobenzylidene)-*p*-toluidine (**189**) (77.4 mg, 0.37 mmol).

Reaction time: 3 h.

Yield: 86.4 mg (82%). Tan solid.

Data of **luotonin A** obtained by this protocol were identical to those described in 9.7.3 starting from *o*-aminobenzaldehyde and with the ones found in the literature.¹³⁹

1-(2-Methyl-3-quinolyl)ethanone (**190**)



190

Prepared from *N*-(2-aminobenzylidene)-*p*-toluidine (**189**) (500 mg, 2.39 mmol) and 2,4-pentanedione (263 mg, 2.63 mmol).

Reaction time: 4.5 h.

Yield: 443 mg (95%). Orange solid.

Data of **190**

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.76 (s, 3H, COCH₃); 2.95 (s, 3H, CH₃); 7.60 (td, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, H-6); 7.80 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H, H-7); 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5); 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-8); 8.53 (s, 1H, H-4).

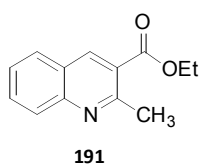
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 26.1 (CH₃); 29.7 (COCH₃); 126.0 (C-4a); 127.1 (C-6); 128.8 (C-8)*; 129.1 (C-5)*; 131.4 (C-3); 132.2 (C-7); 138.7 (C-4); 148.7 (C-8a); 158.0 (C-2); 200.4 (COCH₃).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1681.0 (C=O), 1619.8 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₂ H ₁₁ NO (M = 185.22):	%C 77.81	%H 5.99	%N 7.56
Found:	%C 78.16	%H 6.13	%N 7.89

Mp: 73-74 °C (lit.¹⁴⁶ 77 °C).

Ethyl 2-methylquinoline-3-carboxylate (191)

Prepared from *N*-(2-aminobenzylidene)-*p*-toluidine (**189**) (500 mg, 2.39 mmol) and ethyl acetoacetate (343 mg, 2.63 mmol).

Reaction time: 3 h.

Yield: 386 mg (75%). Brown solid.

Data of 191

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3.02 (s, 3H, CH₃); 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 7.56 (td, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, H-6); 7.80 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H, H-7); 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-5); 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-8); 8.76 (s, 1H, H-4).

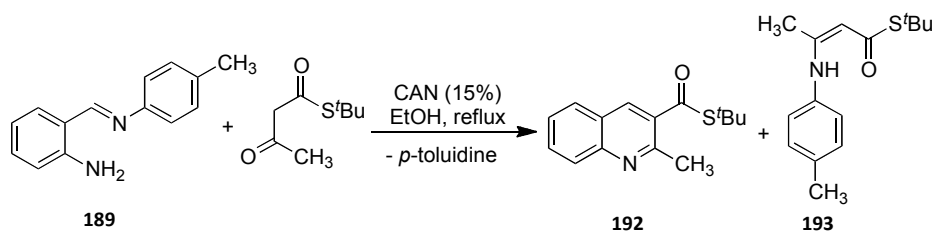
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 14.3 (CH₃); 25.7 (CH₃); 61.4 (OCH₂); 123.9 (C-3); 125.7 (C-4a); 126.5 (C-6); 128.4 (C-8); 128.5 (C-5); 131.6 (C-7); 139.9 (C-4); 148.6 (C-8a); 158.4 (C-2); 166.5 (CO₂Et).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1715.5 (C=O), 1619.8 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₃ H ₁₃ NO ₂ (M = 215.25):	%C 72.54	%H 6.09	%N 6.51
Found:	%C 72.39	%H 6.22	%N 6.41

Mp: 67-68 °C (lit.¹⁴⁶ 70 °C).

S-tert-Butyl 2-methylquinoline-3-tiocarboxylate (192)

Prepared from *N*-(2-aminobenzylidene)-*p*-toluidine (**189**) (300 mg, 1.44 mmol) and *S*-tert-butyl acetylcarbothioate¹⁴⁷ (294 mg, 1.58 mmol).

Reaction time: 3 h.

Yield: 271 mg (73%), yellow solid (**192**) and 161 mg of (*Z*)-*S*-tert-butyl 3-(*p*-tolylamino)-2-butenethioate (**193**), yellow viscous liquid.

Data of 192

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.65 (s, 9H, 3 x CH₃); 2.86 (s, 3H, CH₃); 7.56 (td, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, H-6); 7.79 (td, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H, H-7); 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5); 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-8); 8.45 (s, 1H, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 24.0 (CH₃); 29.6 (3 x CH₃); 49.2 (C(CH₃)₃); 125.3 (C-4a); 126.5 (C-6); 128.1 (C-8a)*; 128.4 (C-5)*; 131.1 (C-7); 132.5 (C-3); 136.1 (C-4); 148.0 (C-8a); 155.4 (C-2); 194.5 (C=O).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1656.0 (C=O), 1618.4 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₁₅H₁₇NOS (M = 259.37):

	%C 69.49	%H 6.61	%N 5.40	%S 12.36
Found:	%C 69.24	%H 6.59	%N 5.54	%S 12.42

Mp: 66–67 °C.

Data of 193

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 1.56 (s, 9H, 3 x CH₃); 1.93 (s, 3H, CH₃); 2.36 (s, 3H, H-4); 5.09 (s, 1H, H-2); 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2' and H-6'); 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3' and H-5'); 10.99 (bs, 1H, NH).

¹⁴⁷ Prepared as described in: López-Alvarado, P.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2329.

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 19.6 (CH₃); 20.8 (C-4); 30.4 (3 x CH₃); 46.8 (C(CH₃)₃); 96.3 (C-2); 124.7 (C-2' and C-6'); 129.5 (C-3' and C-5'); 135.2 (C-4'); 135.9 (C-1'); 156.8 (C-3); 189.7 (C=O).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 3345.0 (NH), 1605.0 (C=O) cm⁻¹.

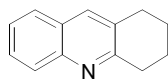
Elemental analysis:

Calc. for C₁₄H₂₁NOS (M = 251.39):

	%C 66.89	%H 8.42	%N 5.57	%S 12.76
Found:	%C 67.04	%H 8.31	%N 5.42	%S 12.77

Mp: 93-94°C.

1,2,3,4-Tetrahydroacridine (194)



194

Prepared from: *N*-(2-aminobenzylidene)-*p*-toluidine (**189**) (500 mg, 2.39 mmol) and cyclohexanone (258 mg, 2.63 mmol).

Reaction time: 4 h.

Yield: 330 mg (83%). Pale brown solid.

Data of 194

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.86-2.10 (m, 4H, H-2 and H-3); 3.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-1); 3.17 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-4); 7.47 (td, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H-7); 7.64 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H, H-6); 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-8); 7.85 (s, 1H, H-9); 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5).

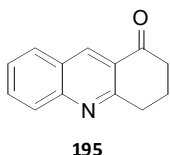
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 21.9 (C-3)*; 22.2 (C-2)*; 28.2 (C-1); 32.5 (C-4); 124.5 (C-7); 125.9 (C-8); 126.1 (C-8a); 127.2 (C-6); 127.5 (C-5); 129.9 (C-9a); 134.0 (C-9); 145.5 (C-10a); 158.3 (C-4a).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 2934.7 (C-H), 1691.7 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₃ H ₁₃ N (M = 183.25):	%C 85.21	%H 7.15	%N 7.64
Found:	%C 85.31	%H 7.13	%N 7.67

Mp: 50-51 °C (lit.¹⁴⁸ 52-53 °C).

3,4-Dihydroacridin-1(2H)-one (195)

Prepared from *N*-(2-aminobenzylidene)-*p*-toluidine (**189**) (300 mg, 1.44 mmol) and 1,3-cyclohexanedione (80 mg, 0.72 mmol).

Reaction time: 2 h.

Yield: 147 mg (82%). Dark brown solid.

Data of 195

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 2.25-2.37 (m, 2H, H-3); 2.83 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-2); 3.35 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-4); 7.58 (td, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H, H-7); 7.84 (td, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H, H-8); 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-5); 8.88 (s, 1H, H-9).

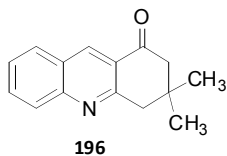
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 21.5 (C-3); 33.1 (C-4); 38.8 (C-2); 126.0 (C-8a); 126.4 (C-7); 126.5 (C-9a); 128.2 (C-5); 129.5 (C-8); 132.1 (C-6); 136.8 (C-9); 149.3 (C-10a); 161.6 (C-4a); 197.6 (C=O).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1688.4 (C=O), 1618.5 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₃ H ₁₁ NO (M = 197.23):	%C 79.16	%H 5.62	%N 7.10
Found:	%C 78.88	%H 5.76	%N 7.10

Mp: 109-110 °C (lit.¹⁴⁹ 110-112 °C).

3,3-Dimethyl-3,4-dihydroacridin-1(2H)-one (196)

Prepared from *N*-(2-aminobenzylidene)-*p*-toluidine (**189**) (300 mg, 1.44 mmol) and 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione (dimedone) (200 mg, 1.44 mmol).

Reaction time: 3 h.

Yield: 304 mg (94%). Dark brown solid.

149 Boyd, D.R.; Davies, R. J. H.; Hamilton, L.; McCullough, J. J.; Malone, J. F.; Porter, H. P.; Smith, A.; Carl, J. M.; Sayer, J. M.; Jerina, D. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 984.

Data of 196

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.18 (s, 6H, 2 x CH₃); 2.69 (s, 2H, H-2); 3.23 (s, 2H, H-4); 7.59 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, H-7); 7.84 (td, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H, H-6); 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8); 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-5); 8.86 (s, 1H, H-9).

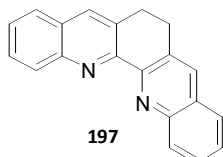
¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 28.3 (2 x CH₃); 32.7 (C-3); 47.1 (C-4); 52.4 (C-2); 125.2 (C-8a); 126.6 (C-7 and C-9a); 128.5 (C-5); 129.7 (C-8); 132.2 (C-6); 136.5 (C-9); 149.9 (C-10a); 160.7 (C-4a); 197.9 (C=O).

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1690.1 (C=O), 1617.7 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C ₁₅ H ₁₅ NO (M = 225.29):	%C 79.97	%H 6.71	%N 6.22
Found:	%C 79.66	%H 6.76	%N 6.24

Mp: 101-102 °C (lit.¹⁵⁰ 98-99 °C).

6,7-Dihydrodibenzo[*b,j*][1,10]phenanthroline (197)

Prepared from *N*-(2-aminobenzylidene)-*p*-toluidine (**189**) (300 mg, 1.44 mmol) and 1,2-cyclohexanedione (80 mg, 0.72 mmol).

Reaction time: 3 h.

Yield: 179 mg (88%). Brown solid.

Data of 197

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 3.30 (s, 4H, 2 x CH₂); 7.59 (td, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 2H, H-6 and H-6'); 7.75 (td, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H, H-7 and H-7'); 7.84 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 2H, H-5 and H-5'); 8.12 (s, 2H, H-4 and H-4'); 8.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-8 and H-8').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ : 29.1 (2 x CH₂); 127.2 (C-6 and C-6'); 127.7 (C-5 and C-5'); 128.8 (C-4a and C-4a'); 129.4 (C-7 and C-7'); 131.4 (C-8 and C-8'); 133.0 (C-3 and C-3'); 135.1 (C-4 and C-4'); 148.6 (C-8a and C-8a'); 152.8 (C-2 and C-2').

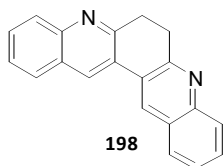
IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1601.2 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₀H₁₄N₂ (M = 282.34): %C 85.08 %H 5.00 %N 9.92

Found: %C 84.79 %H 5.16 %N 9.71

Mp: 177-179 °C (lit.¹⁵¹ 185 °C).

6,7-Dihydrodibenzo[b,j][4,7]phenanthroline (198)

Prepared from *N*-(2-aminobenzylidene)-*p*-toluidine (**189**) (300 mg, 1.44 mmol) and 1,4-cyclohexanedione (80 mg, 0.72 mmol).

Reaction time: 3 h.

Yield: 293 mg (87%). Dark brown solid.

Data of 198

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ: 3.52 (s, 4H, 2 x CH₂); 7.59 (td, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 2H, H-6 and H-6'); 7.77 (td, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H, H-7 and H-7'); 7.95 (dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 2H, H-5 and H-5'); 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-8 and H-8'); 8.63 (s, 2H, H-4 and H-4').

¹³C-NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ: 33.0 (2 x CH₂); 126.9 (C-6 and C-6'); 127.0 (C-4a and C4a'); 128.1 (C-3 and C-3'); 128.3 (C-5 and C-5'); 129.0 (C-8 and C-8'); 130.4 (C-7 and C-7'); 131.3 (C-4 and C-4'); 147.9 (C-8a and C-8a'); 159.0 (C-2 and C-2').

IR (NaCl) $\bar{\nu}$: 1621.8 (C=N) cm⁻¹.

Elemental analysis:

Calc. for C₂₀H₁₄N₂ (M = 282.39): %C 85.08 %H 5.00 %N 9.92

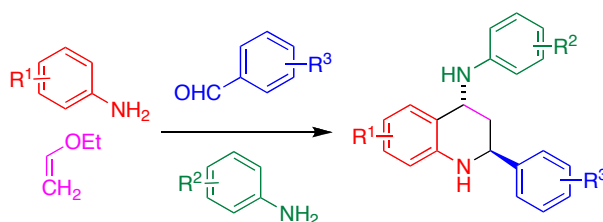
Found: %C 84.87 %H 5.05 %N 9.71

Mp: 236-237 °C.

10. Conclusiones/*Conclusions*

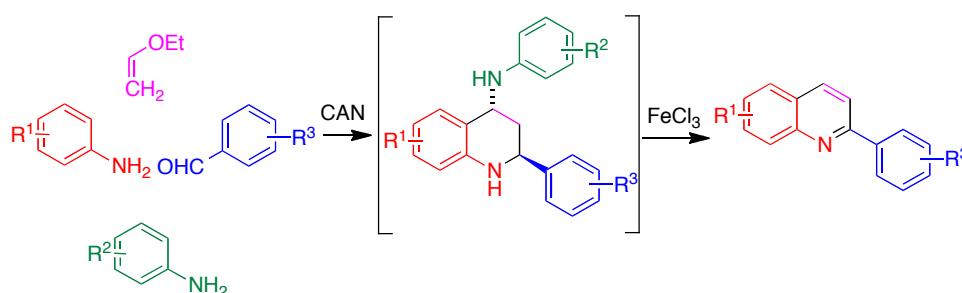
1. La reacción entre 3,5-dimetilanilina, vinil éteres e iminas derivadas de la 3,5-dimetilanilina y aldehídos aromáticos catalizada por nitrato cérico amónico proporciona de forma totalmente diastereoselectiva derivados de *trans*-4-anilino-2-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, a través de un nuevo proceso multicomponente relacionado con la reacción de Povarov que puede llevarse a cabo también a partir de cuatro componentes: 3,5-dimetilanilina, vinil éteres, aldehídos aromáticos y una segunda anilina

The reaction between 3,5-dimethylaniline, vinyl ethers and imines obtained from 3,5-dimethylaniline and aromatic aldehydes affords derivatives of trans-4-anilino-2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline with full diastereoselectivity, in a new multicomponent process related to the Povarov reaction that can also be performed as a four-component process from 3,5-dimethylaniline, vinyl ethers, aromatic aldehydes and a second aniline.



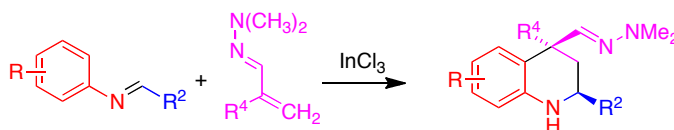
2. El proceso anterior puede también adaptarse a la síntesis de 2-arylquinolinas en una sola etapa, utilizando como agente oxidante tricloruro férrico.

The above transformation can also be adapted to the one-pot synthesis of 2-arylquinolines, using iron(III) chloride as the oxidizing reagent.



3. La reacción de Povarov aza-viníloga catalizada por tricloruro de indio entre iminas y dimetilhidrazonas α,β -insaturadas permite el acceso diastereoselectivo a tetrahydroquinolinas funcionalizadas en las posiciones 2 y 4, y con un estereocentro cuaternario en C-4.

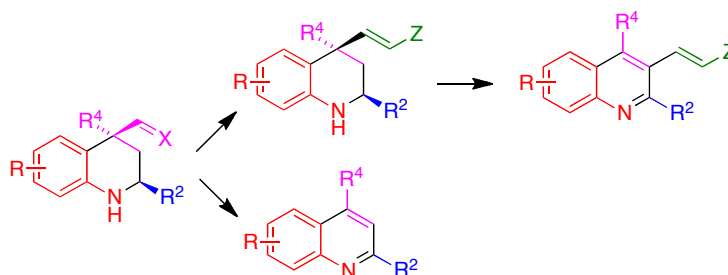
The indium trichloride-catalyzed aza-vinylogous Povarov reaction between imines and α,β -unsaturated dimethylhydrazones gives diastereoselective access to tetrahydroquinolines functionalized at their 2 and 4 positions and having a quaternary stereocenter at C-4.



4. Las tetrahydroquinolinas resultantes de las reacciones de Povarov aza-vinílogas pueden convertirse en quinolinas altamente funcionalizadas en condiciones oxidativas, por transposición de su cadena olefínica a la posición 3 o bien por pérdida de dicha cadena.

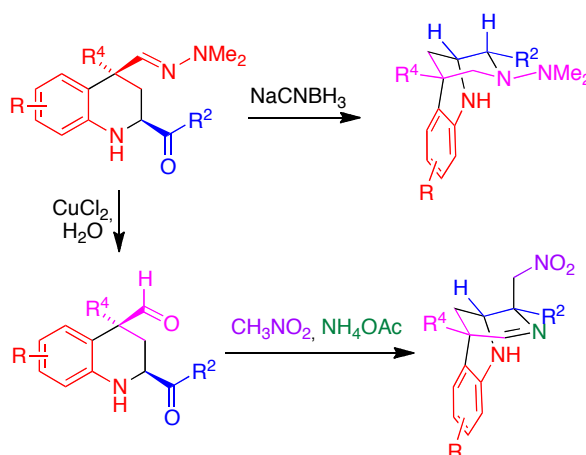
The tetrahydroquinoline derivatives obtained from the aza-vinylogous Povarov reactions can be transformed into highly functionalized

quinolines under oxidative conditions, by C_4 to C_3 shift or by loss of their vinyl side chain.



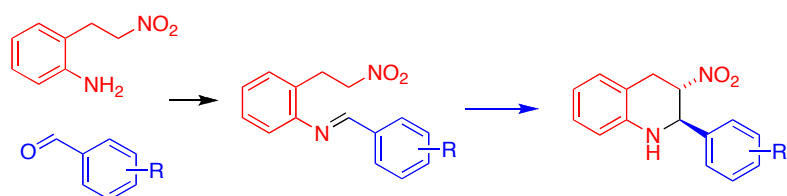
5. Las 2-acil-4-hidrazono-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas obtenidas en las reacciones de Povarov aza-vinílogas son materiales de partida adecuados para la obtención diastereoselectiva de compuestos con puente, bien por ciclación de las hidracinas resultantes de su reducción quimioselectiva o bien por reacción con nucleófilos y posterior ciclación de los compuestos 1,5-dicarbonílicos resultantes de su hidrólisis en presencia de sales de cobre(II).

The 2-acyl-4-hydrazono-1,2,3,4-tetrahydroquinolines obtained from the aza-vinyllogous Povarov reactions are suitable starting materials for the diastereoselective synthesis of bridged compounds, either by cyclization of the hydrazines arising from their chemoselective reduction or by reaction with nucleophiles and subsequent cyclization of the 1,5-dicarbonyl compounds resulting from their hydrolysis in the presence of copper(II) salts.



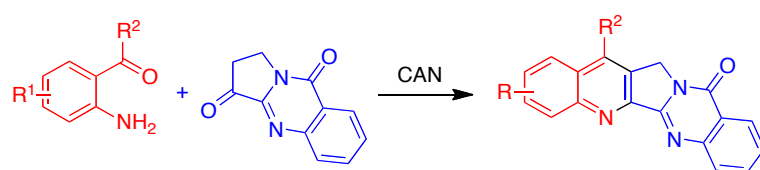
6. La reacción nitro-Mannich intramolecular en presencia de hidróxido amónico es un método adecuado para la síntesis diastereoselectiva de tetrahydroquinolinas sustituidas en 2 y 3.

Intramolecular nitro-Mannich reactions in the presence of ammonium hydroxide are a suitable method for the diastereoselective synthesis of 2,3-disubstituted tetrahydroquinolines.



7. El uso de nitrato cérico amónico como catalizador de la reacción de Friedländer ha permitido poner a punto una síntesis muy breve de la luotonina A, un alcaloide antitumoral que actúa como inhibidor de topoisomerasa I, y de una serie de análogos de este producto natural.

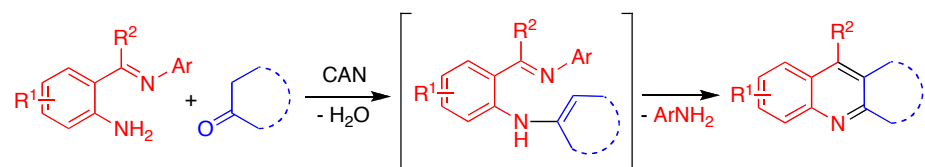
The use of ceric ammonium nitrate as a catalyst for the Friedländer reaction led to a development of a very efficient synthesis of the anticancer alkaloid luotonin A, a topoisomerase I inhibitor, and a small library of analogues of this natural product.



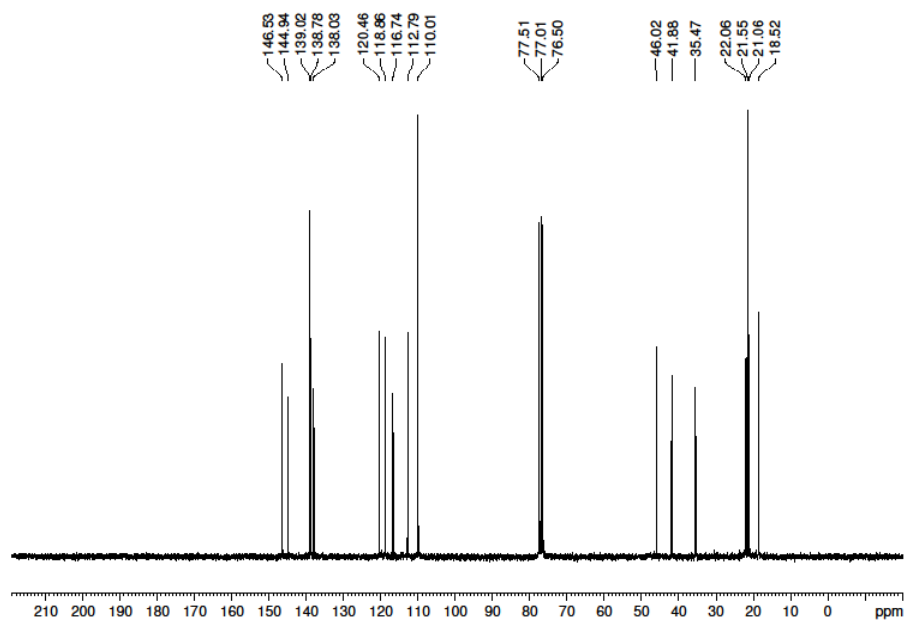
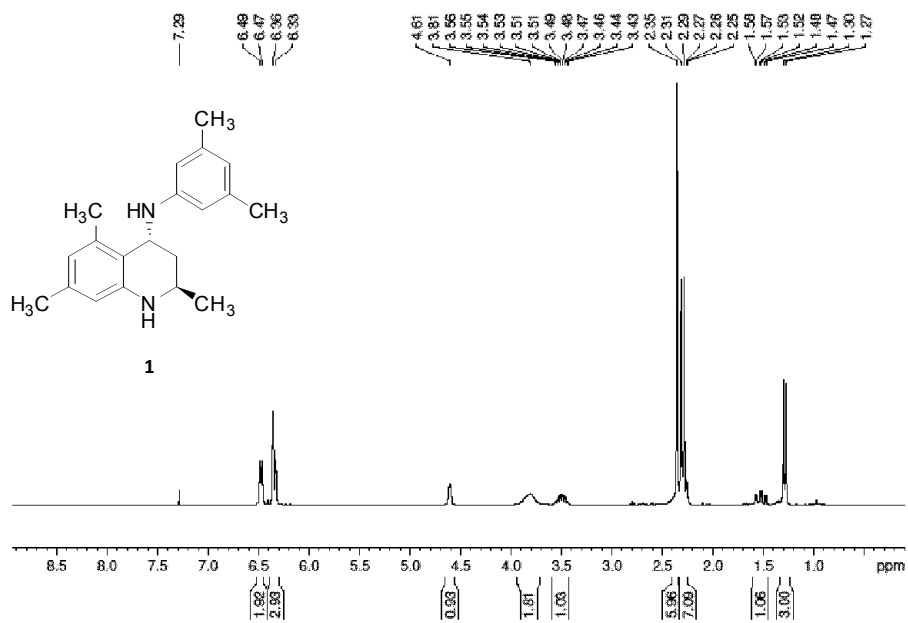
8. El nitrato cérico amónico es un excelente catalizador de la modificación de Borsche de la reacción de Friedländer, mejorando el rendimiento de la síntesis de luotonina A y permitiendo el acceso a una serie de derivados de quinolina, acridina y dibenzofenantrolina con excelentes rendimientos.

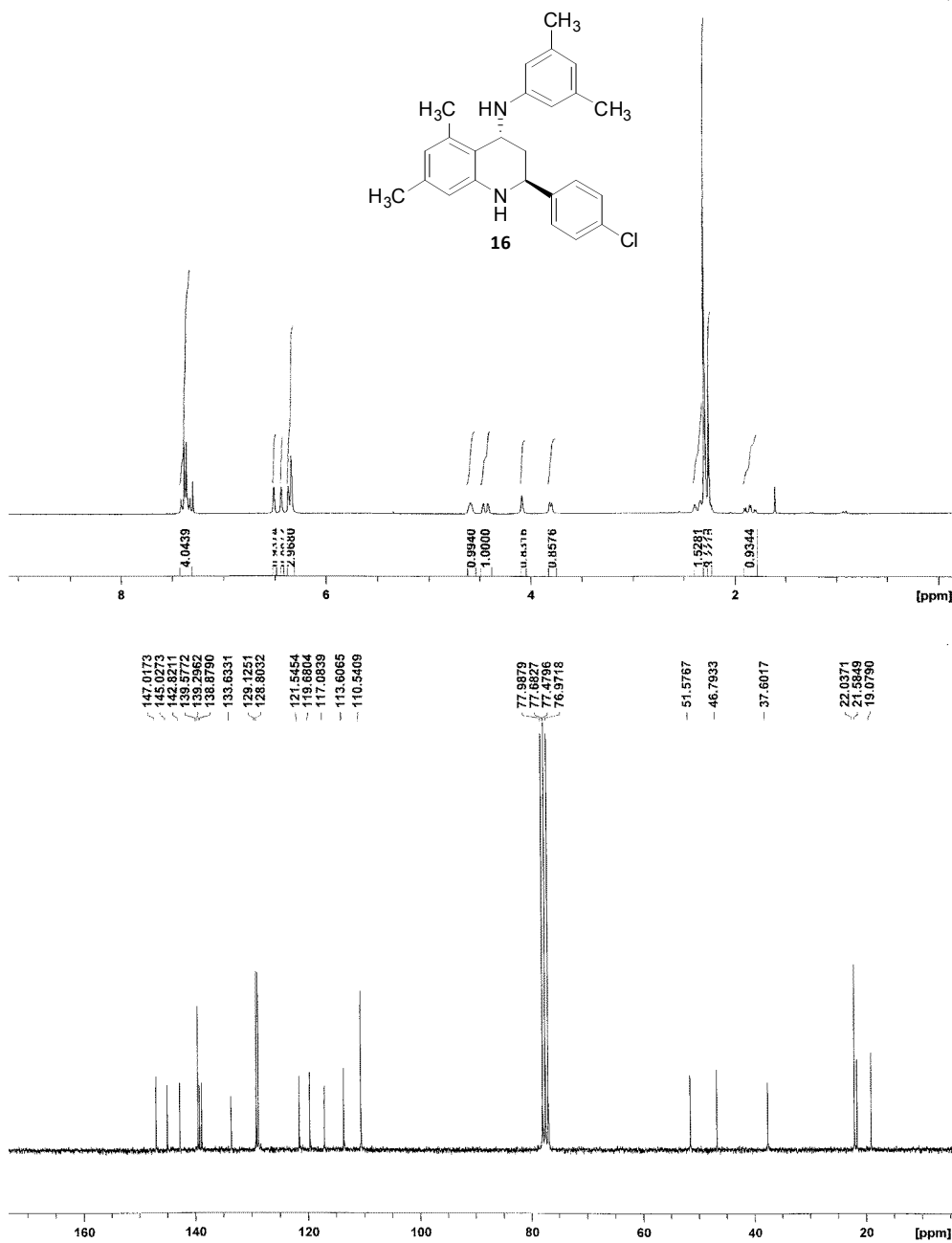
Ceric ammonium nitrate is an excellent catalyst for the Borsche variation of the Friedländer reaction, leading to an improvement of

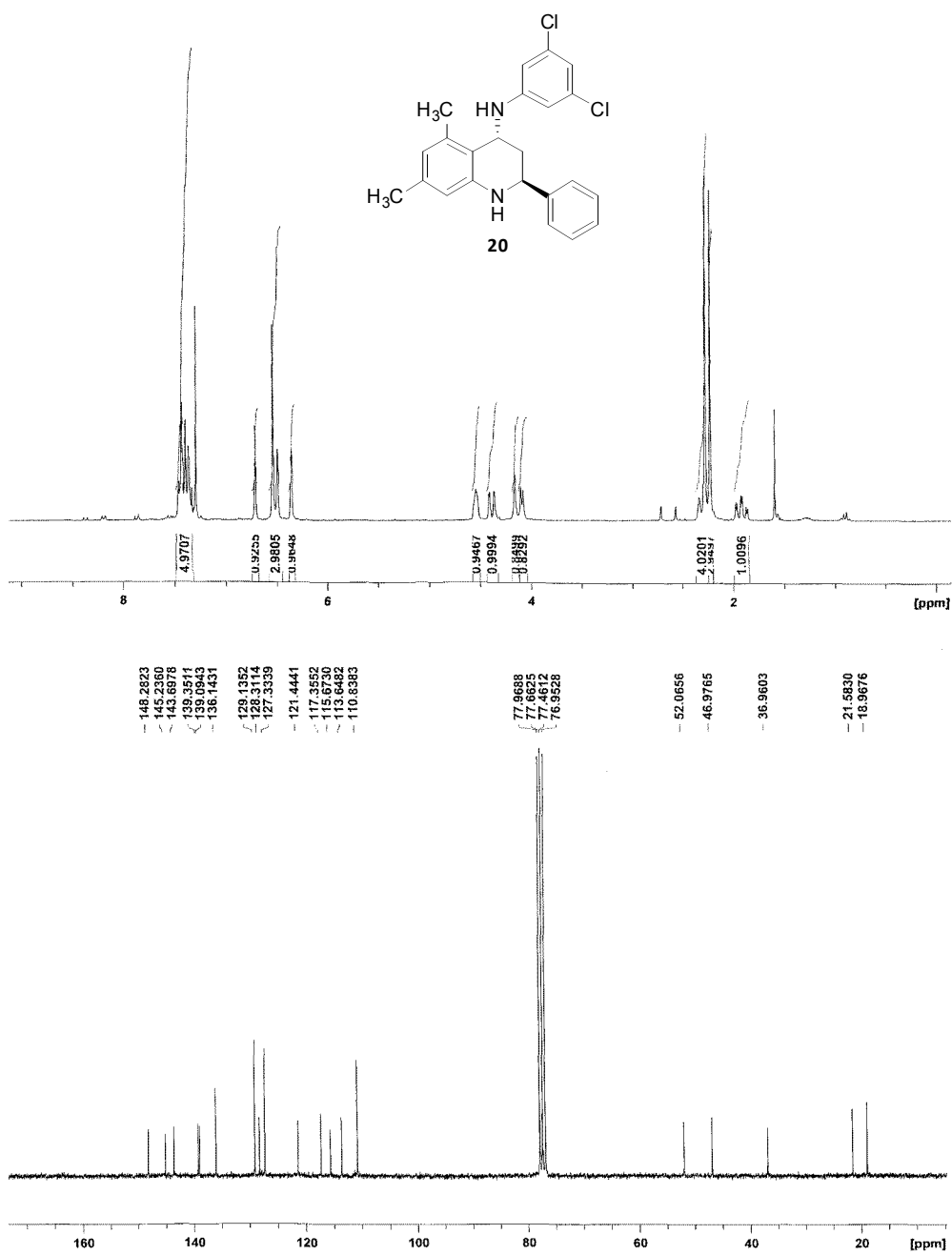
the luotonin A synthesis and allowing access to a series of quinolines, acridines and dibenzophenanthridines in excellent yields.

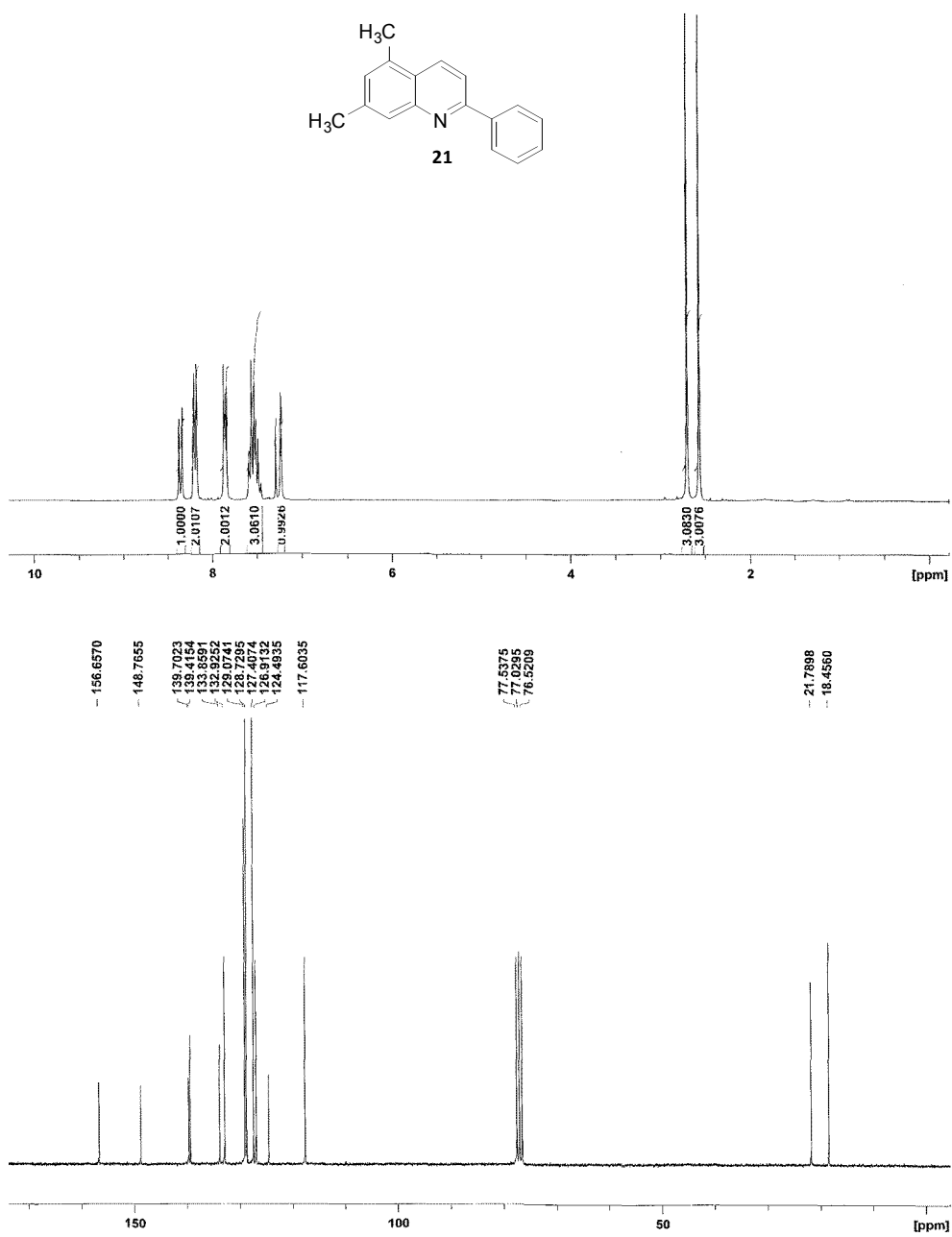


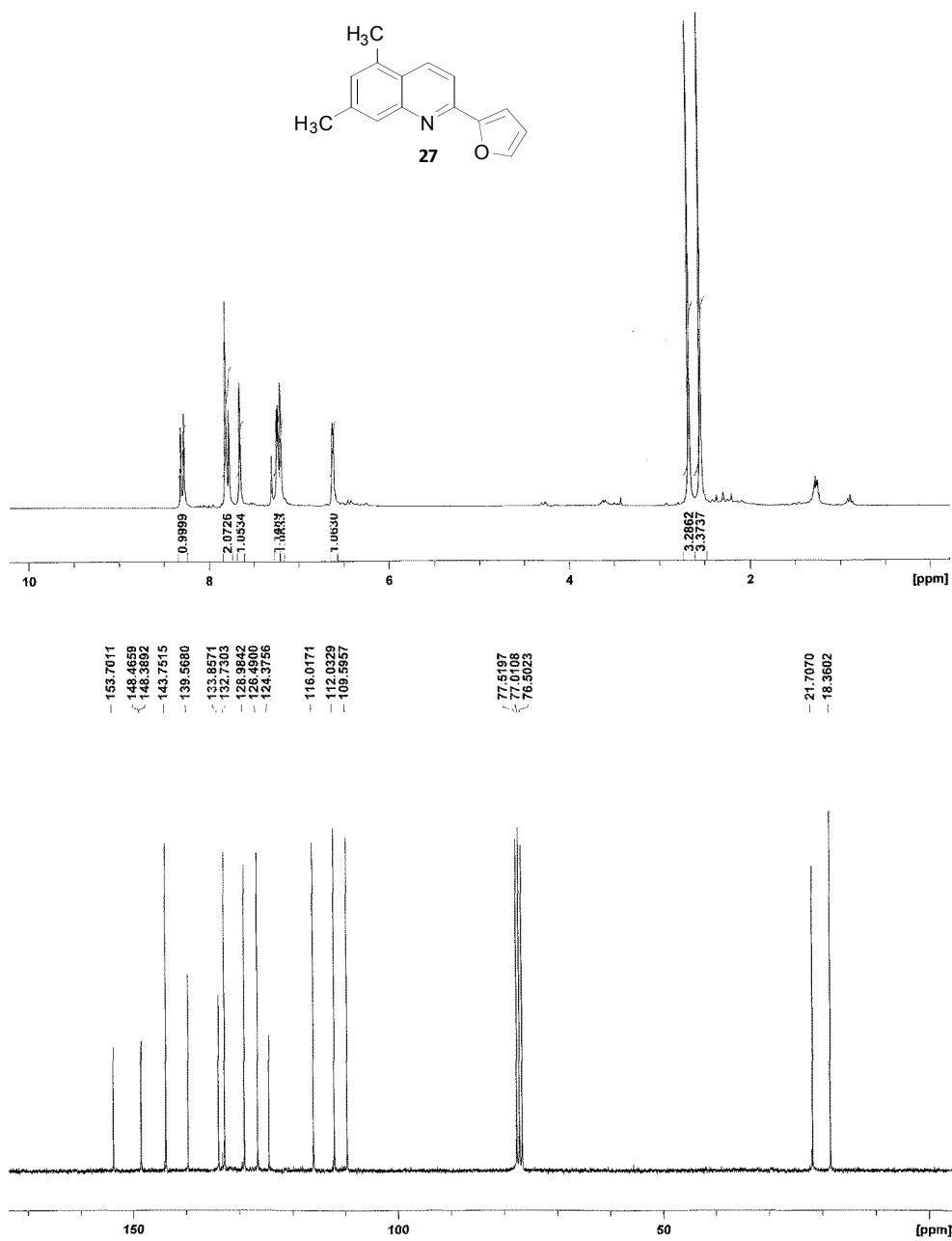
Apéndice: Espectros representativos

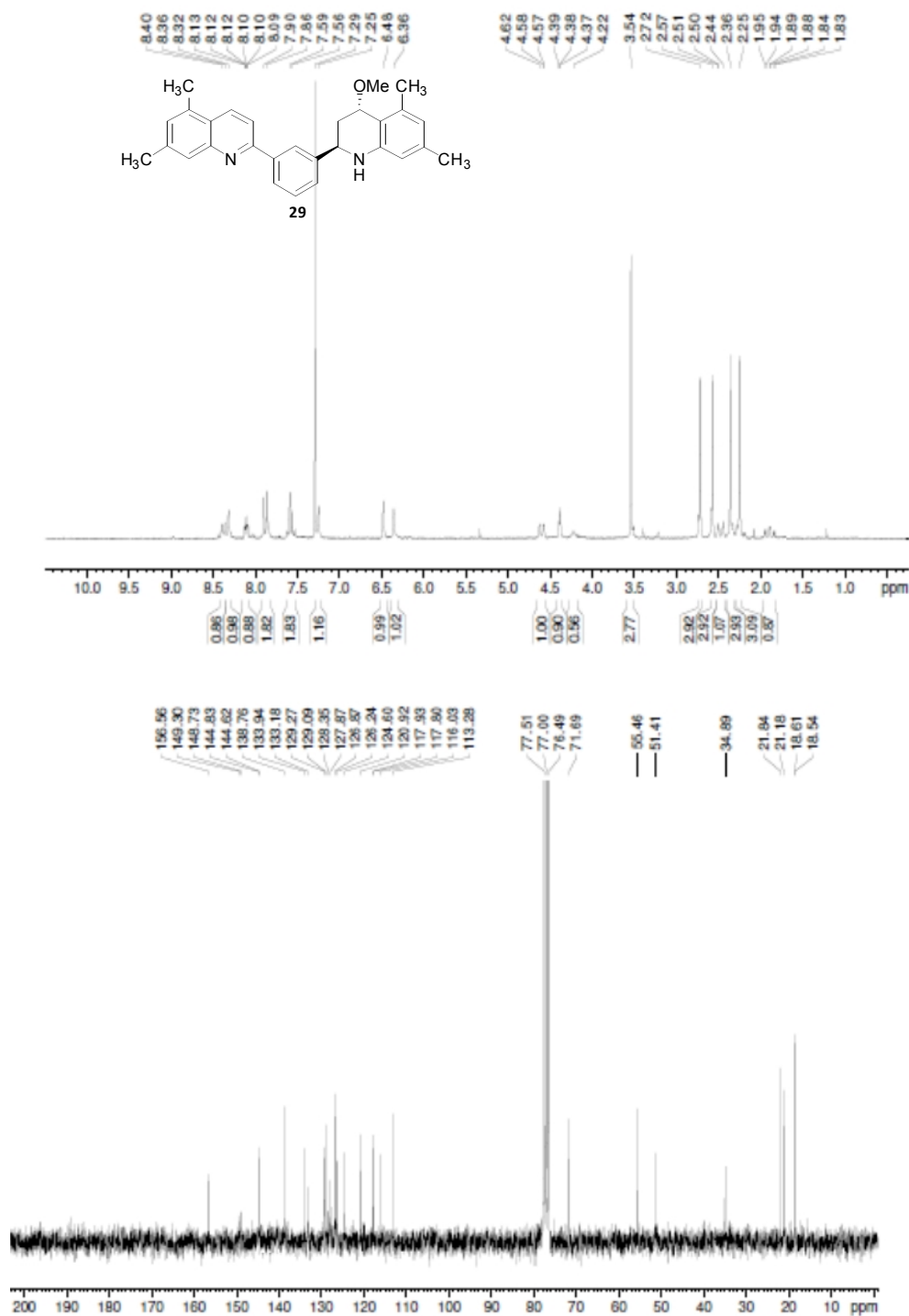


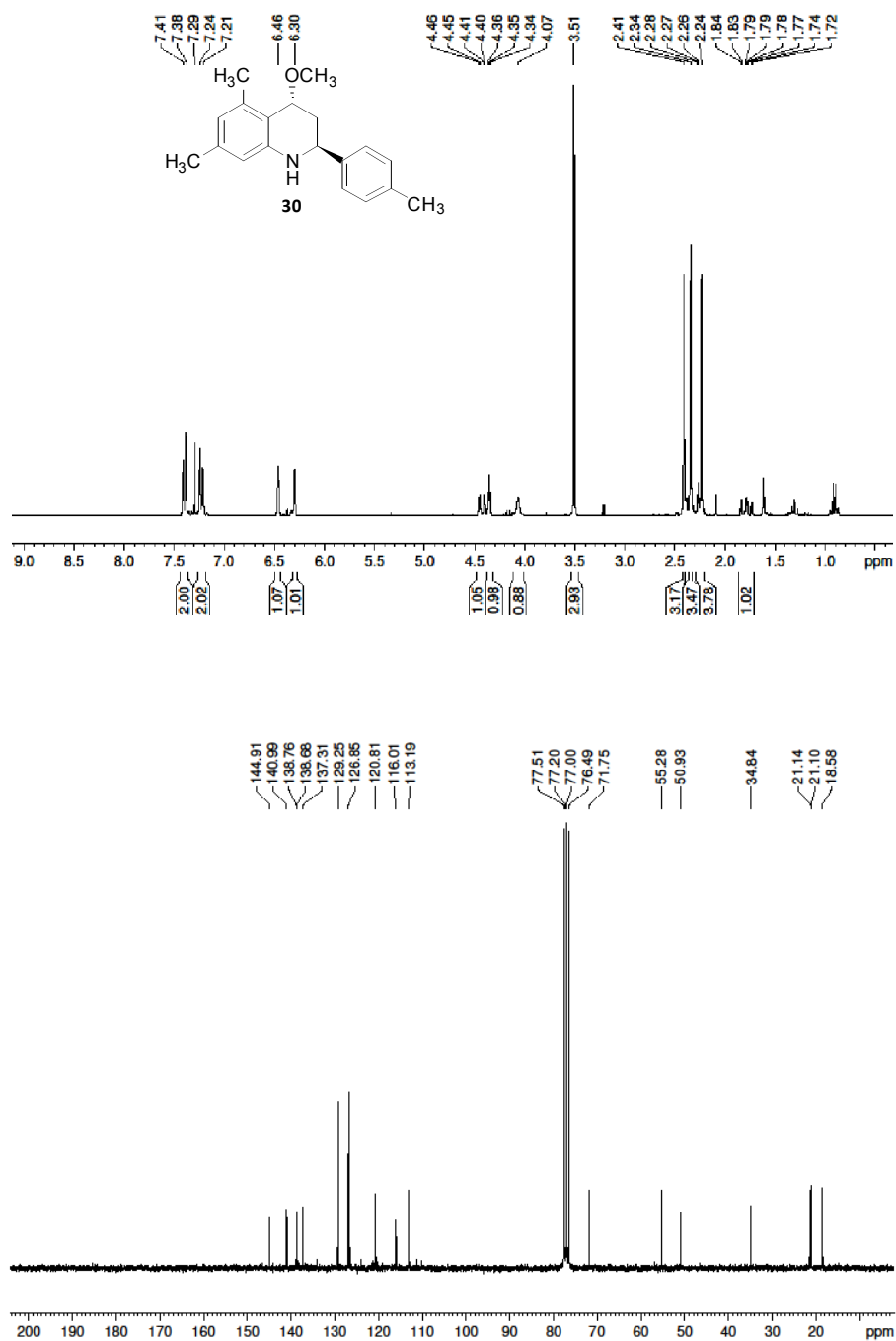


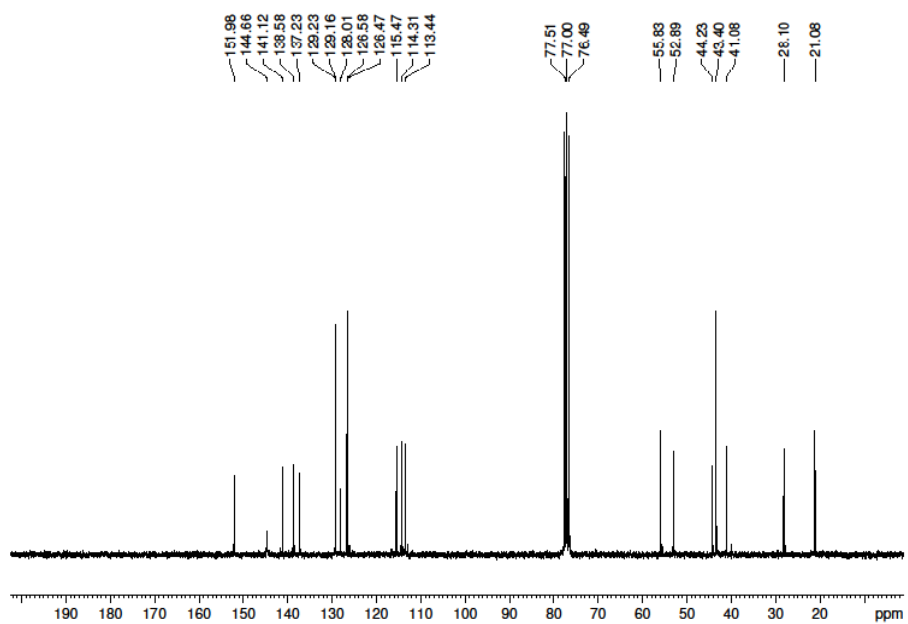
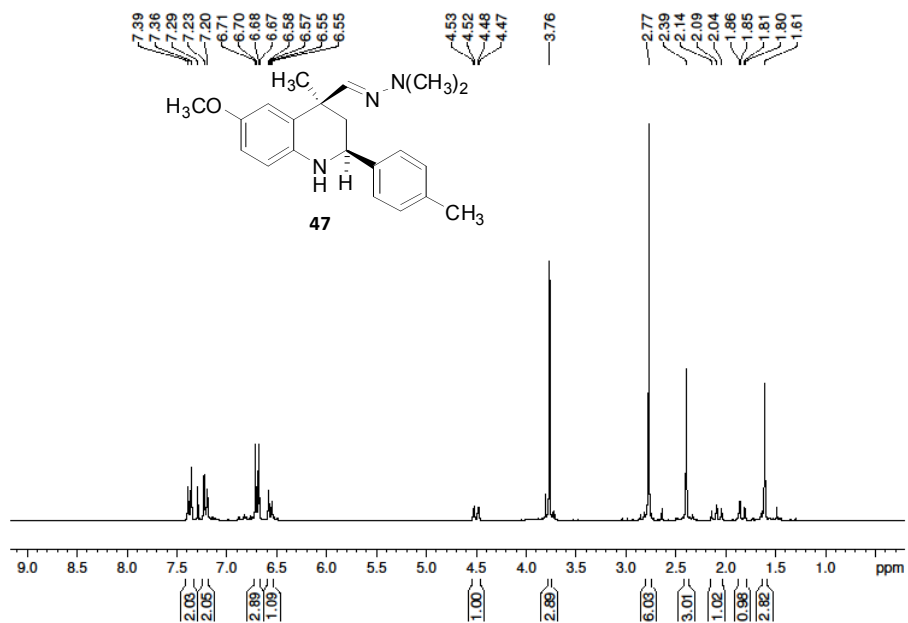


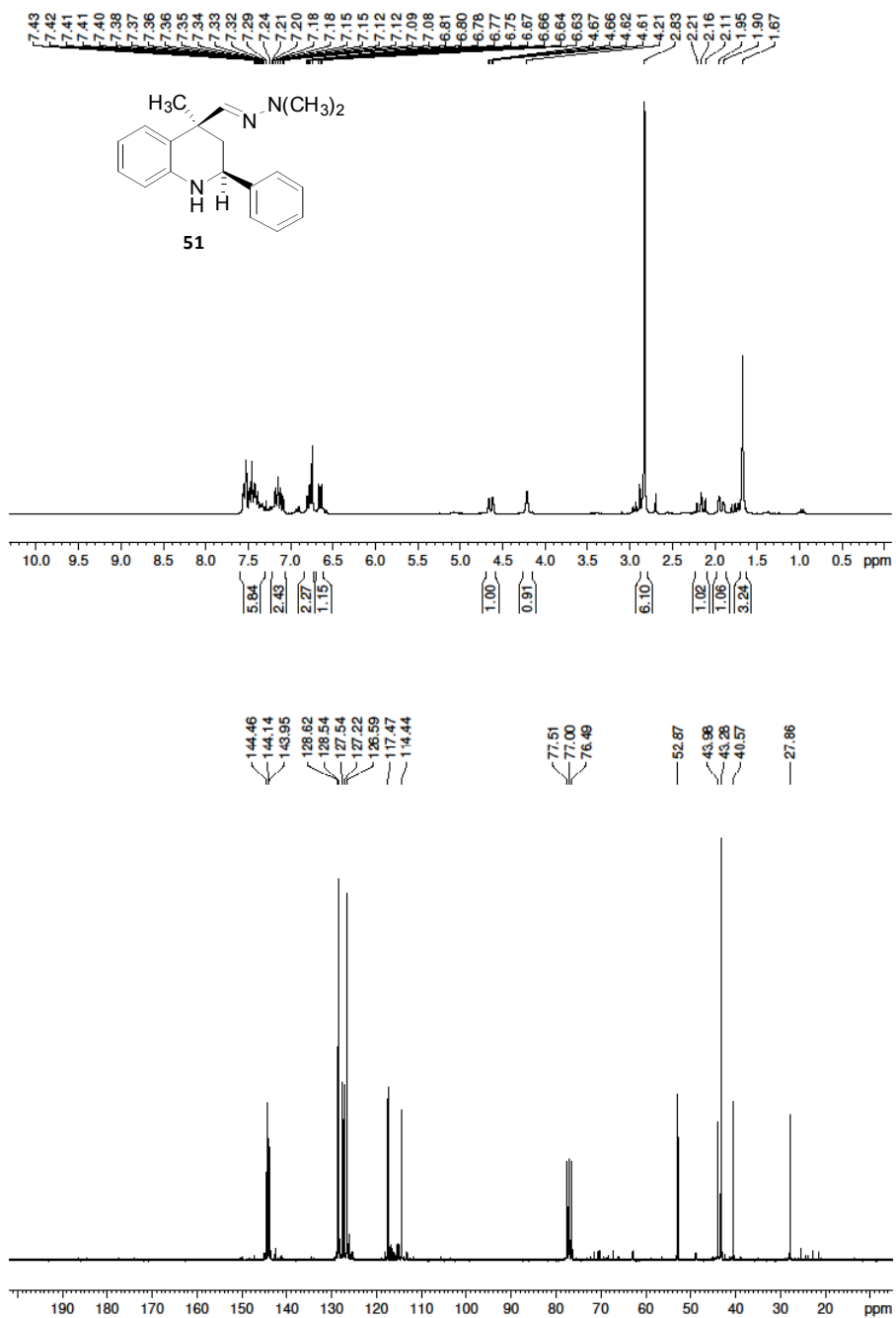


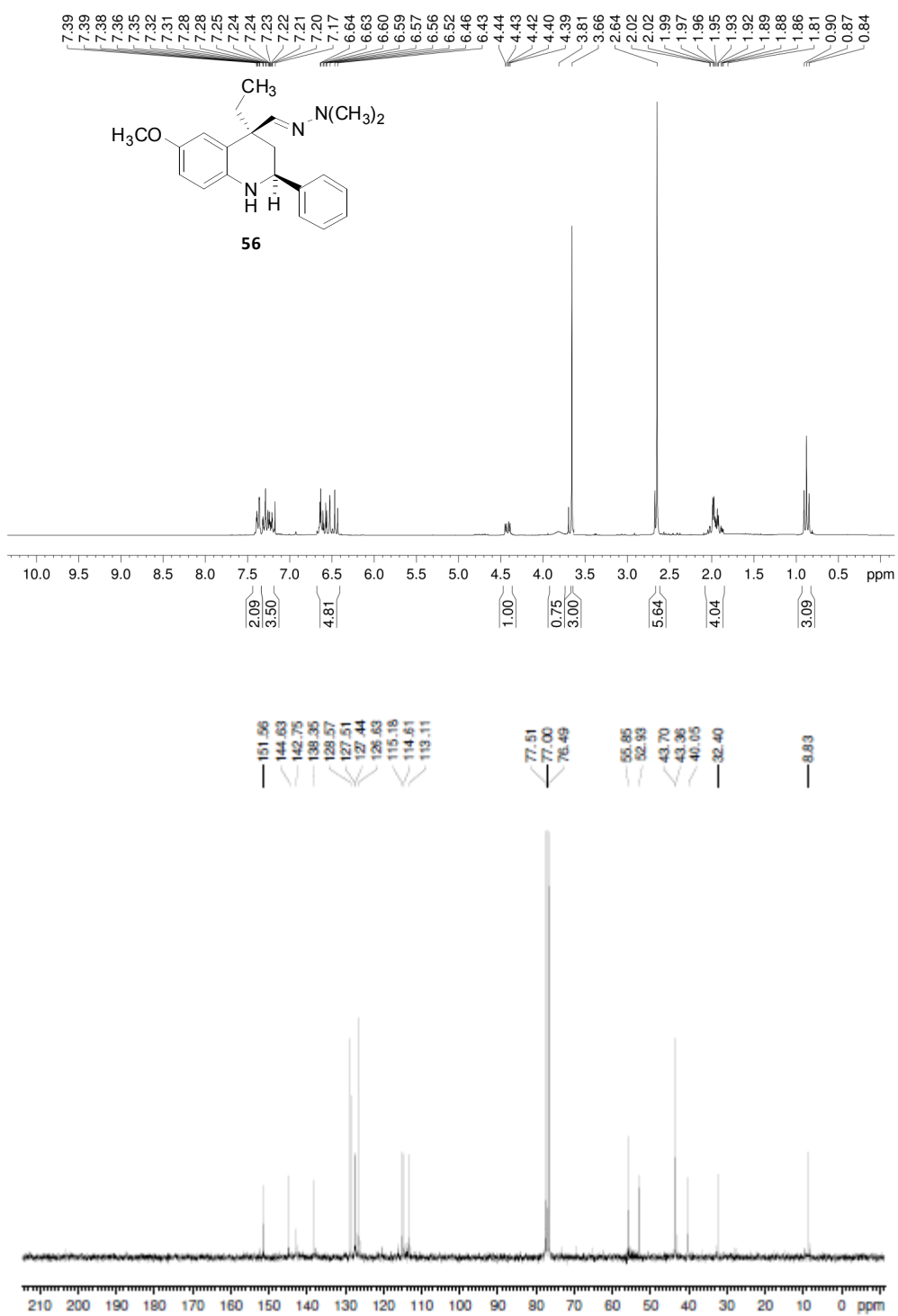


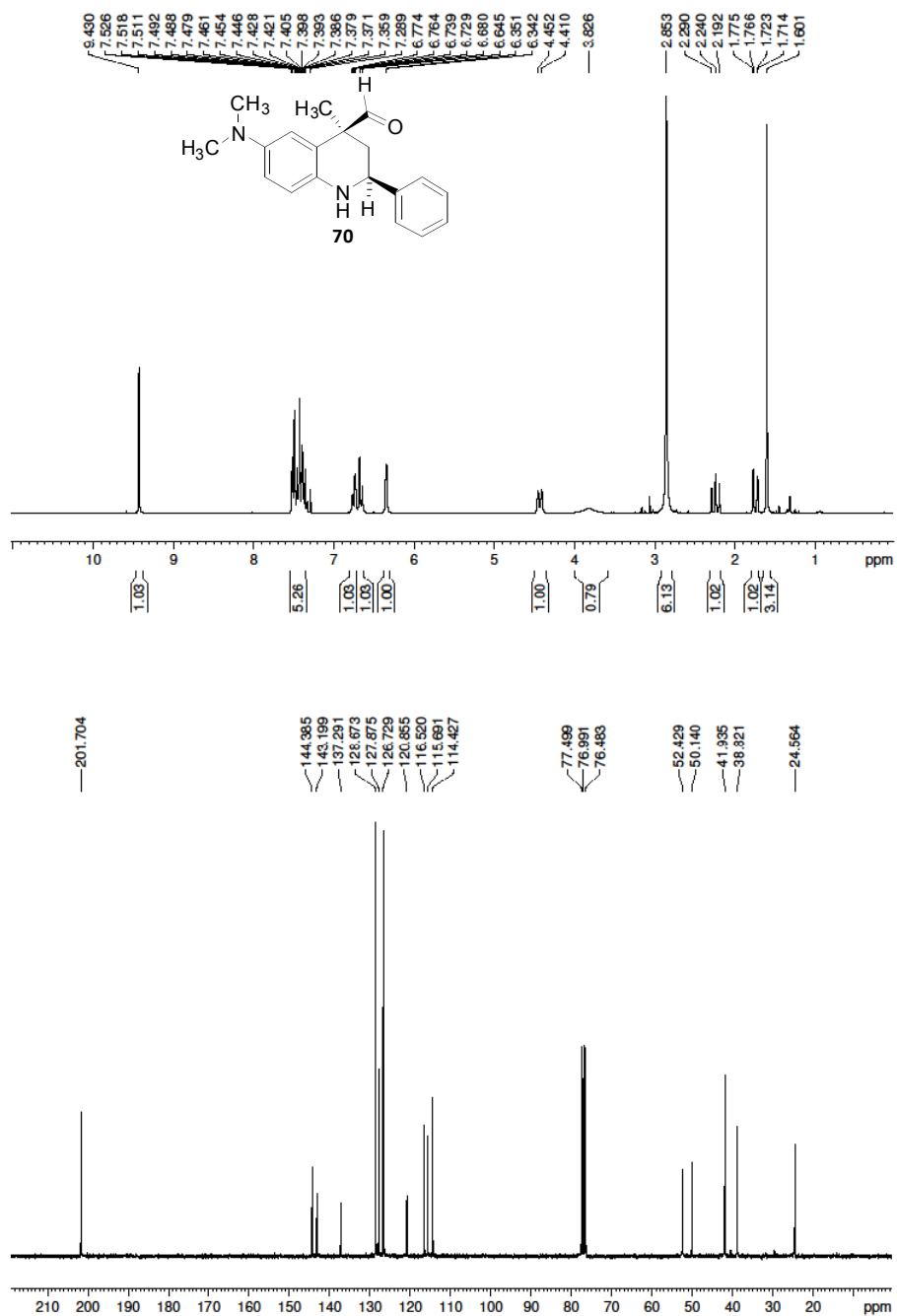


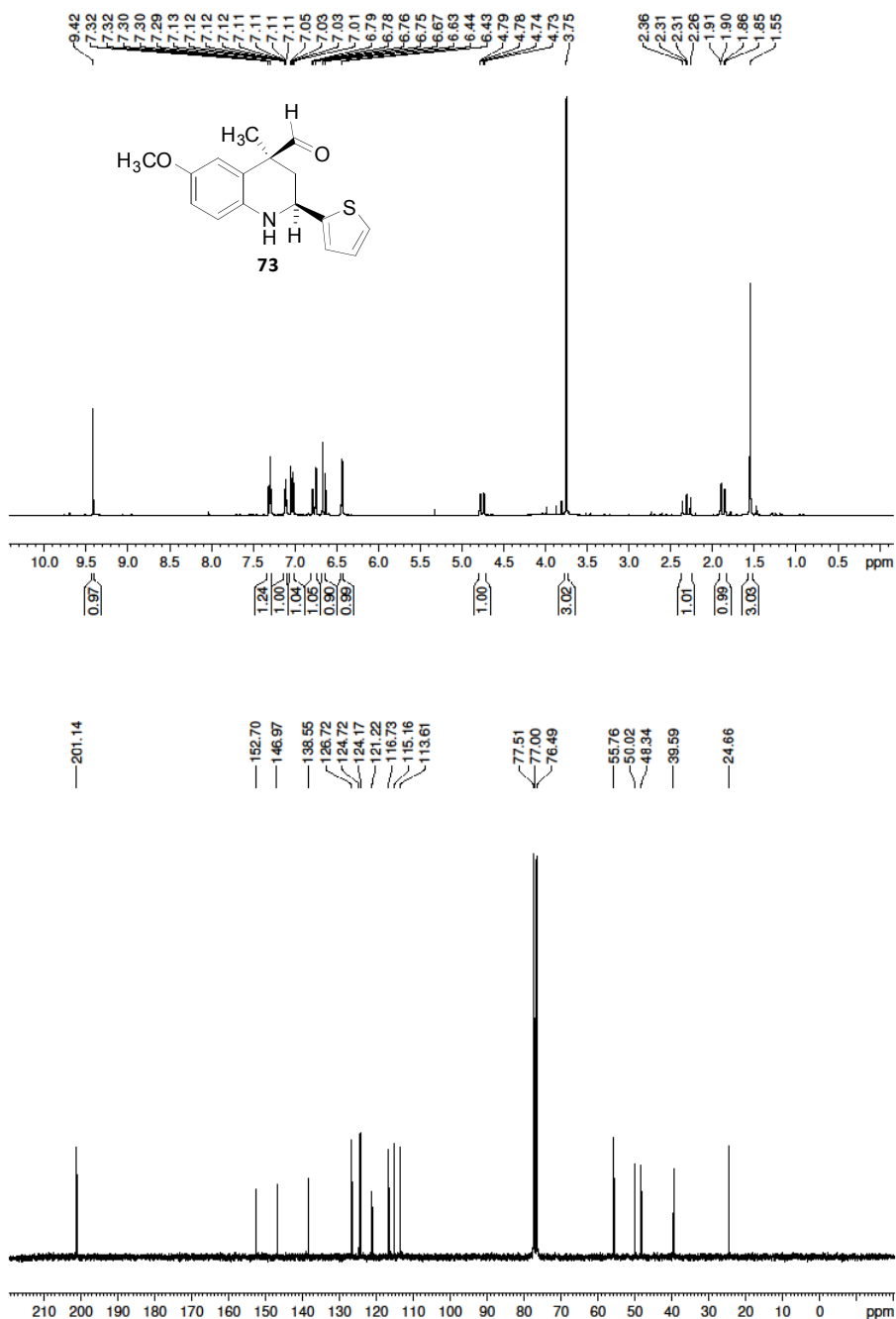


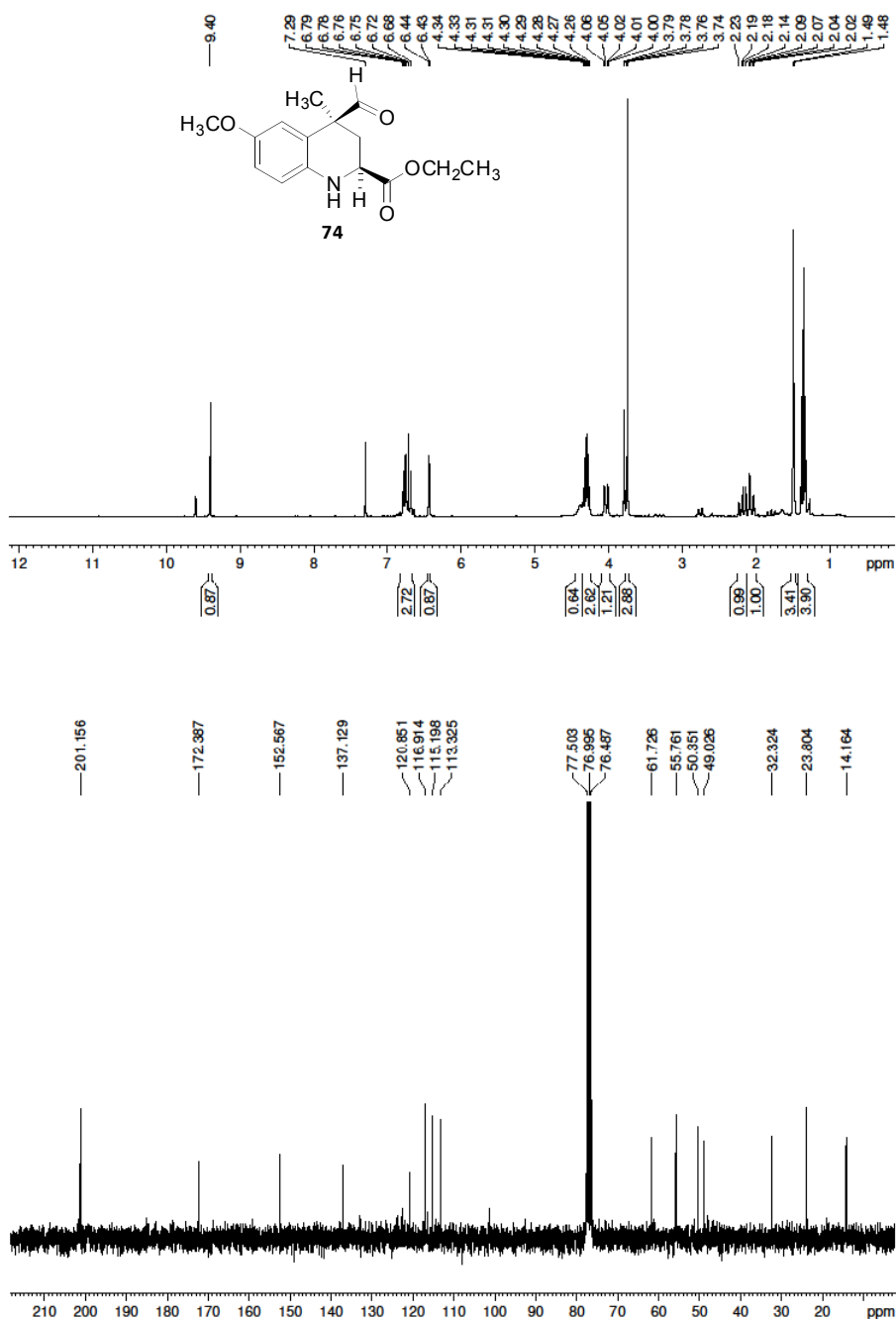


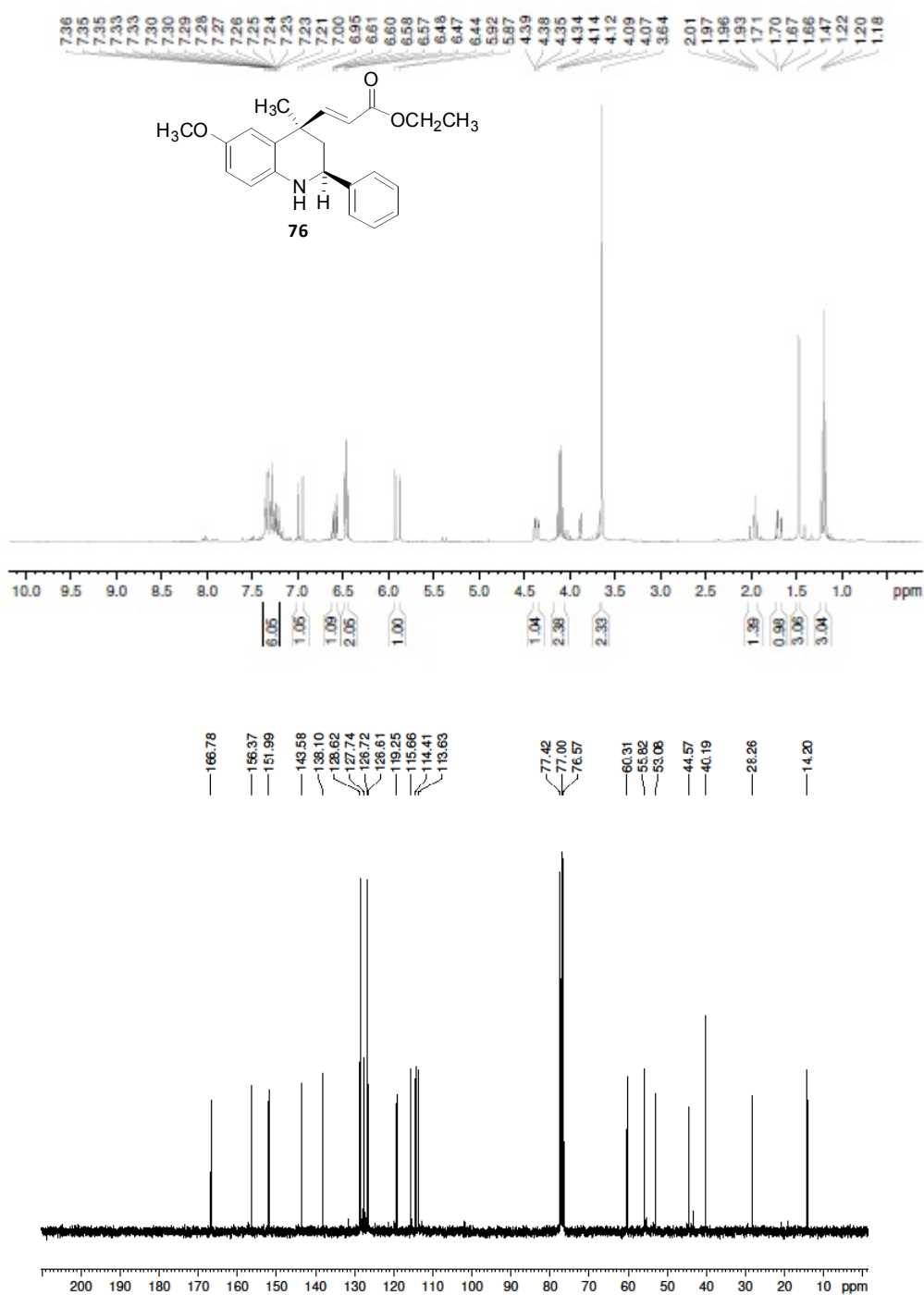


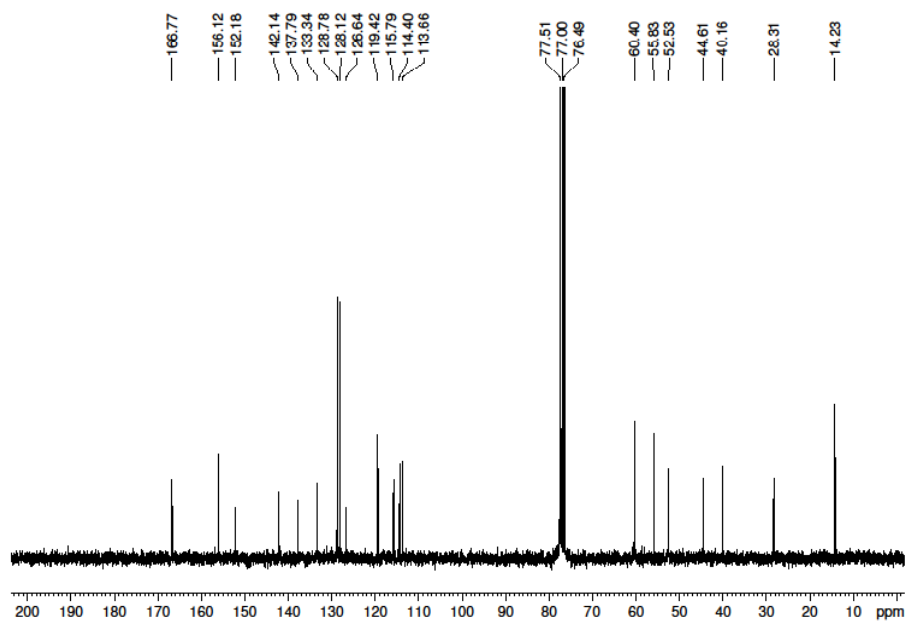
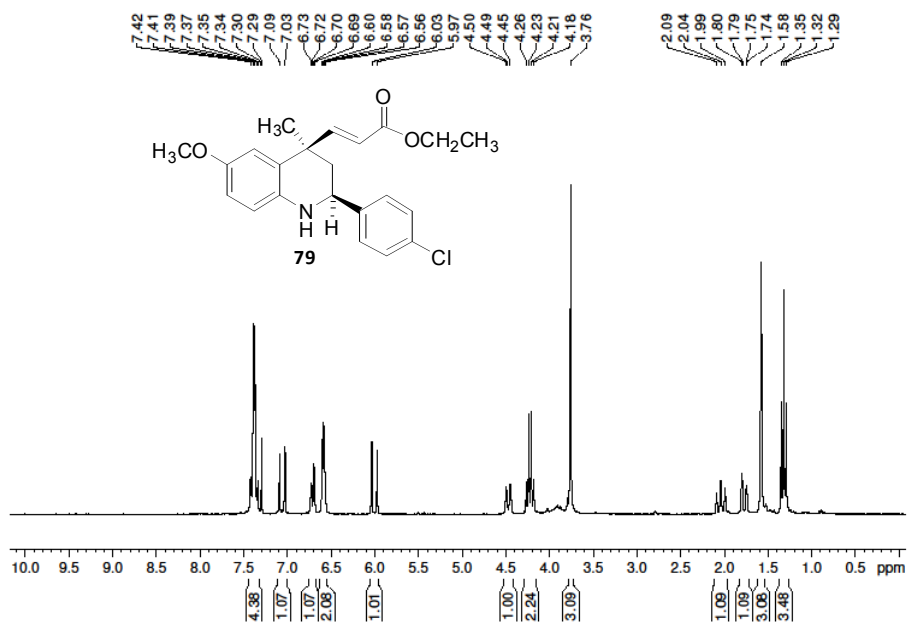


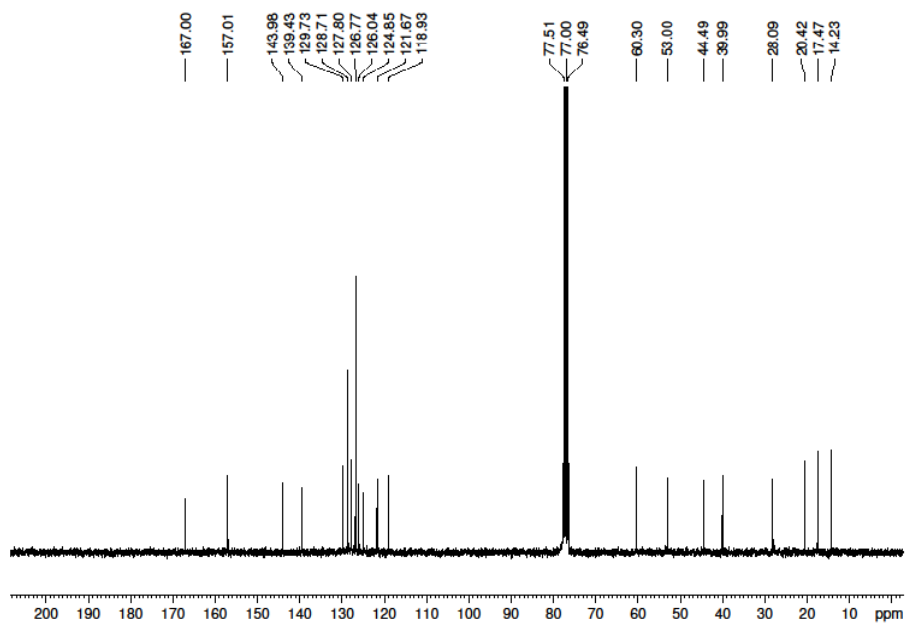
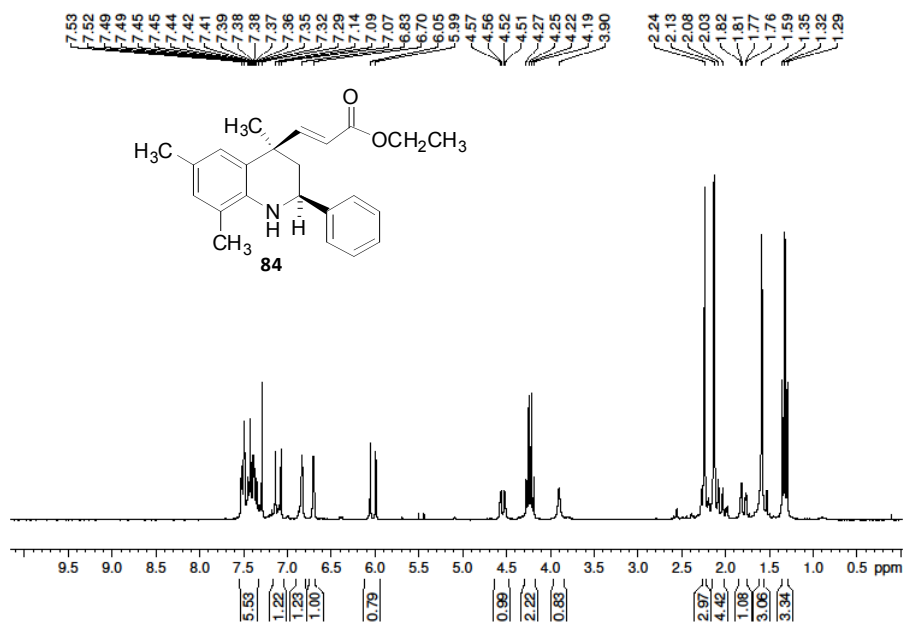


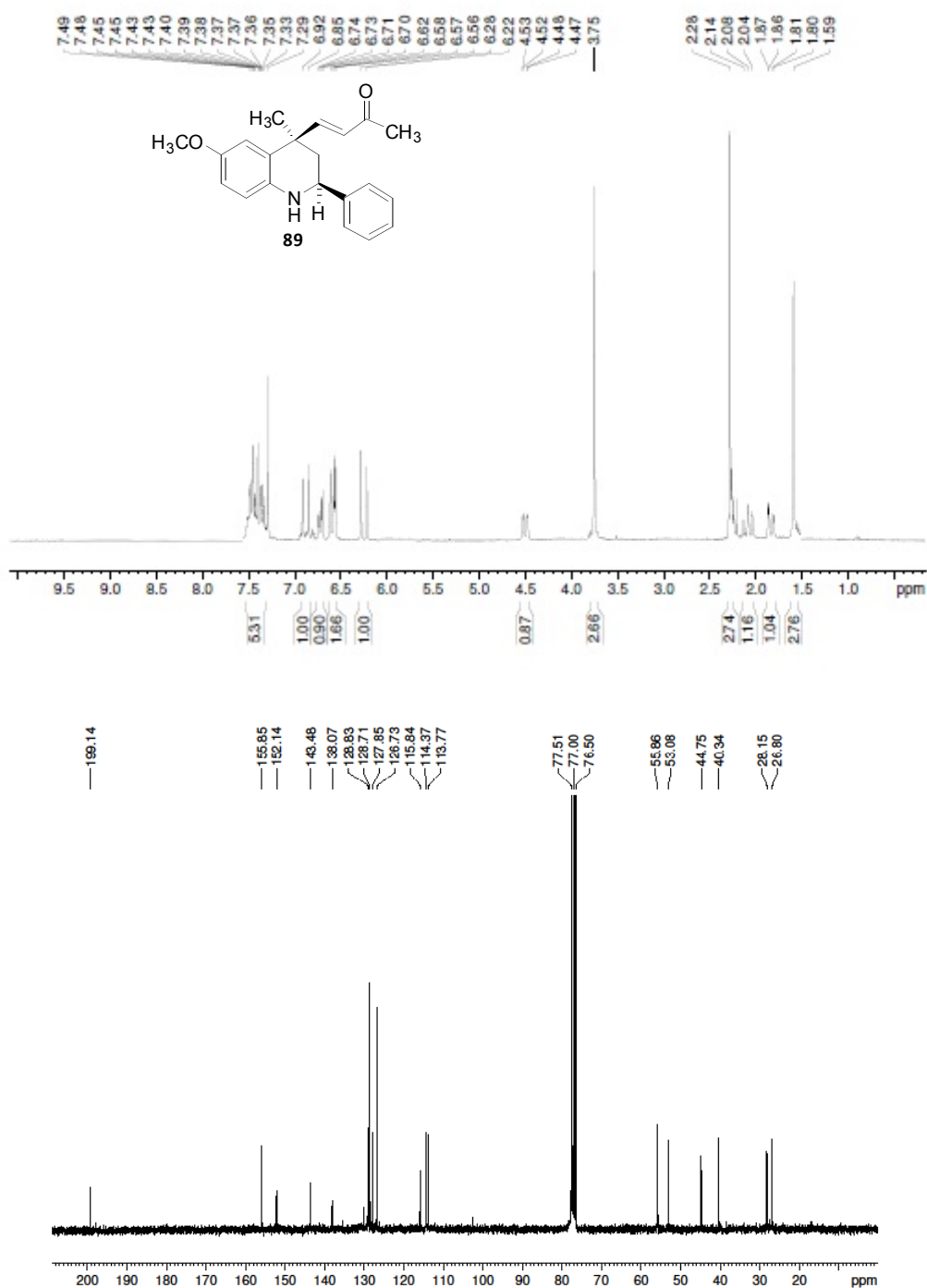


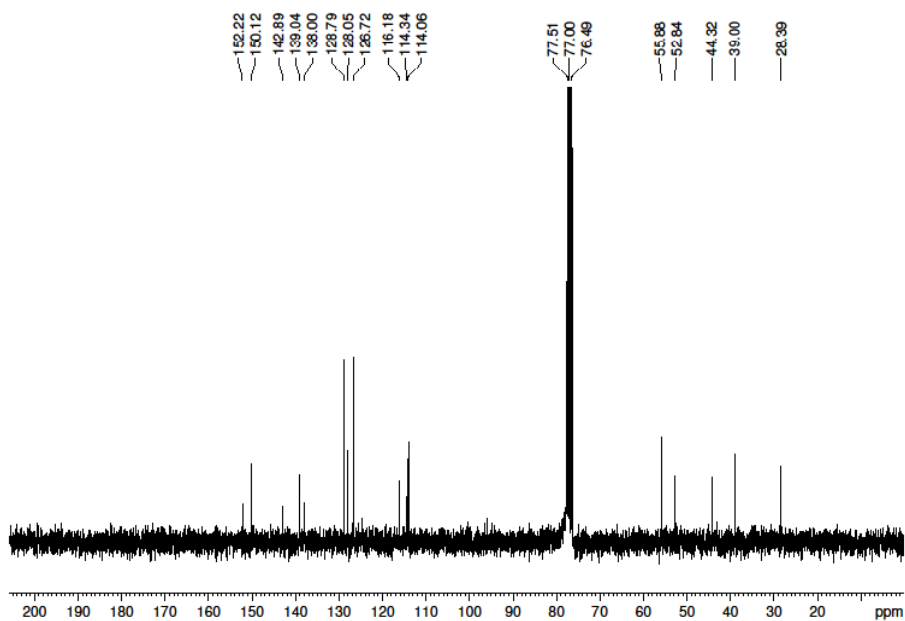
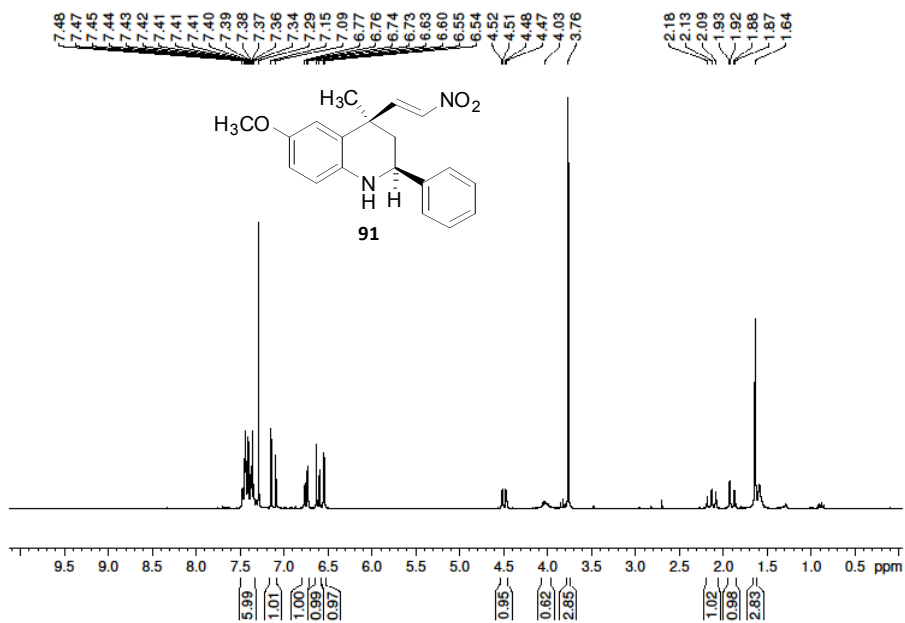


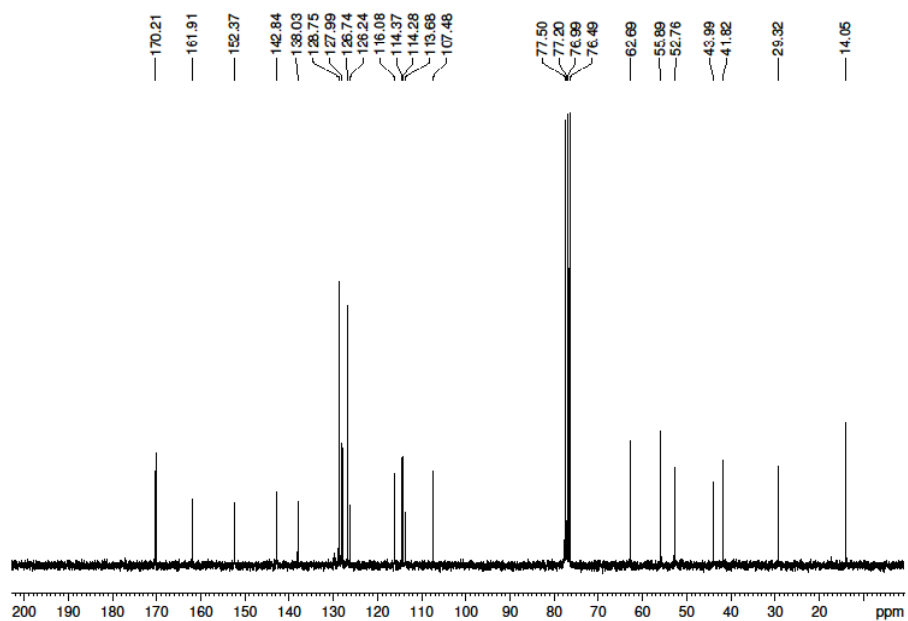
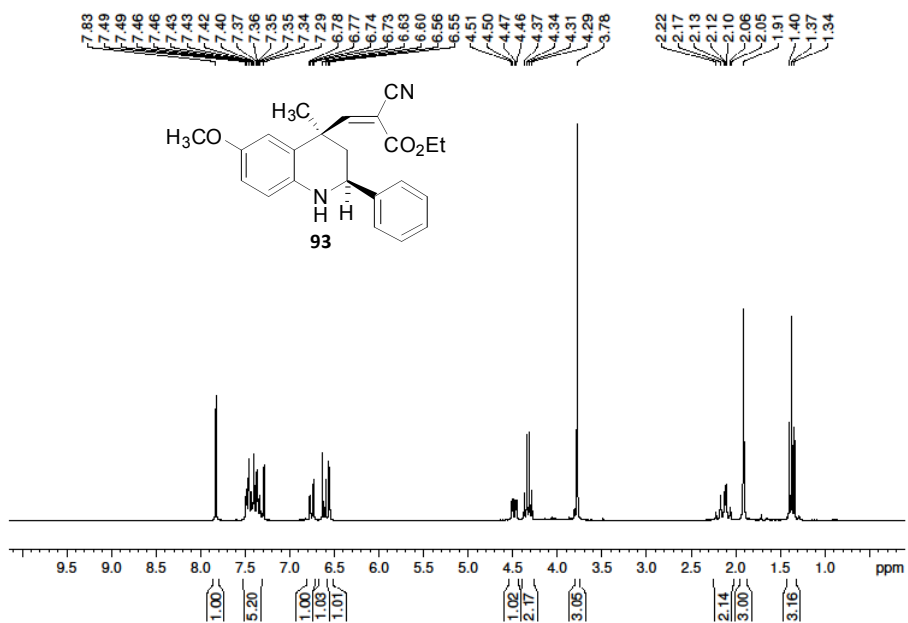


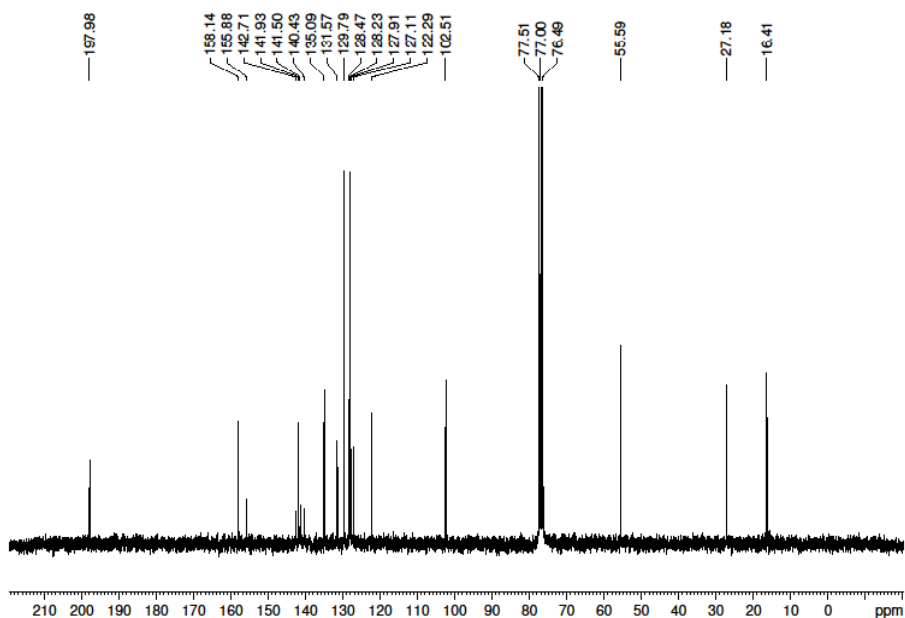
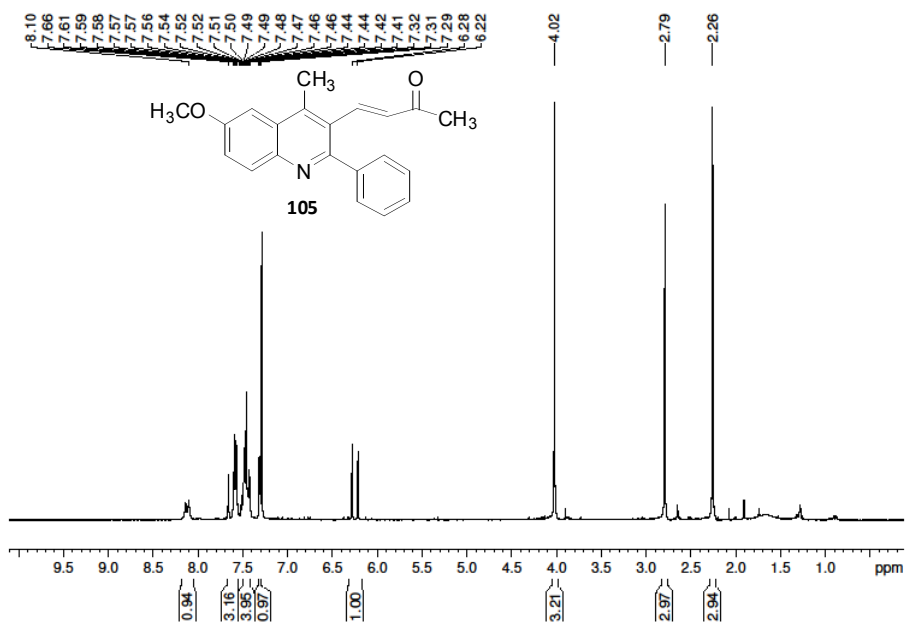


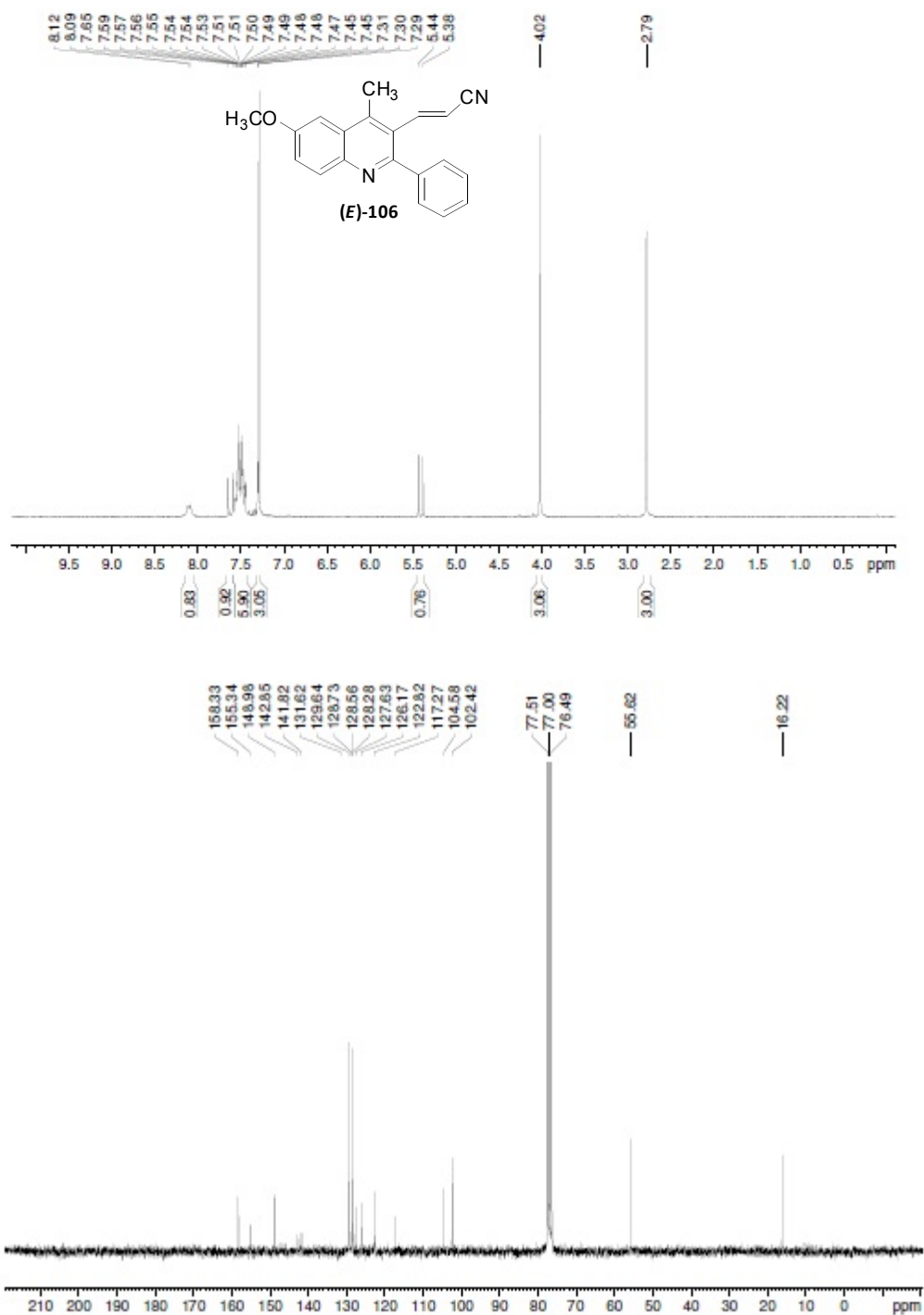


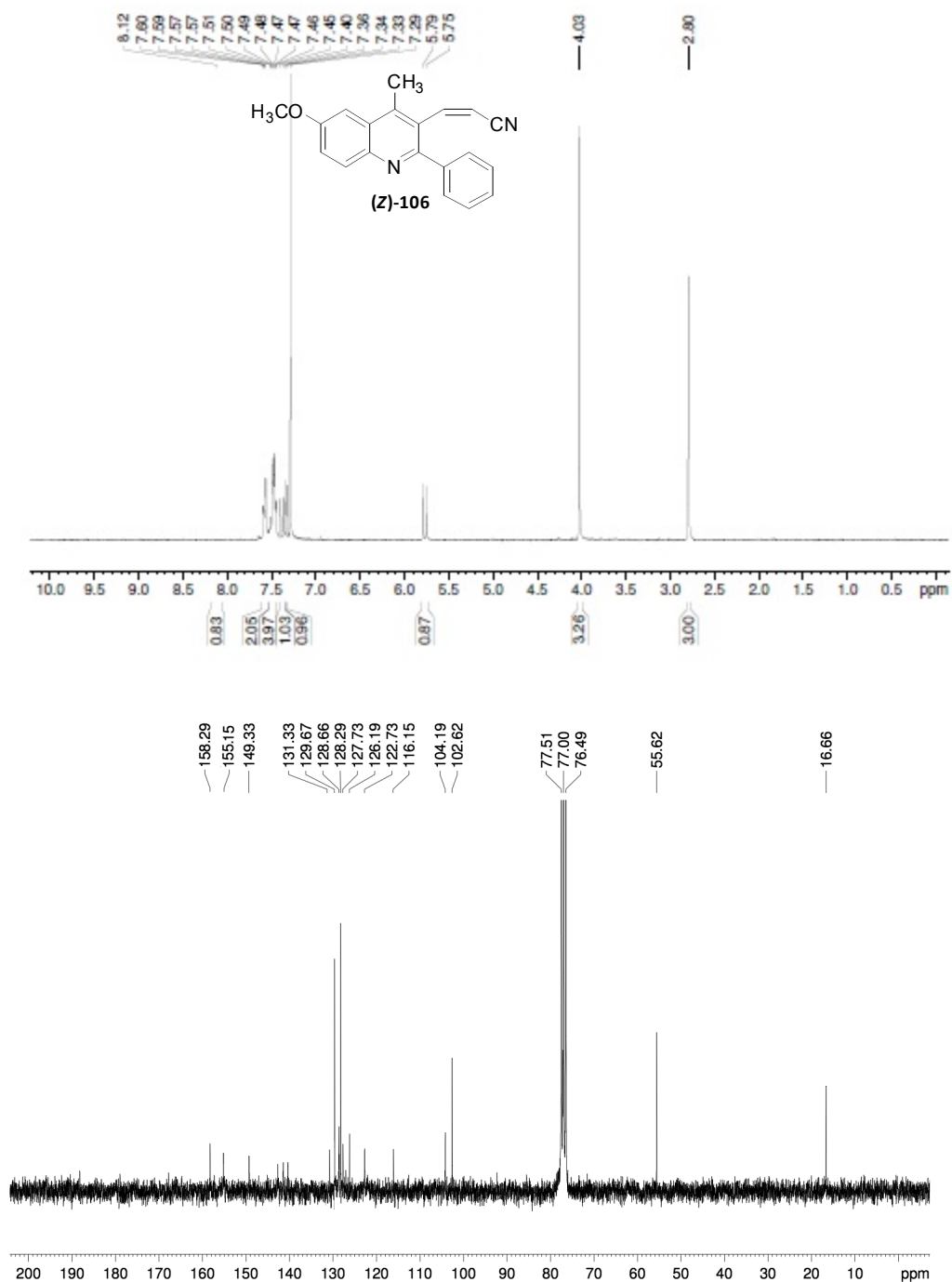


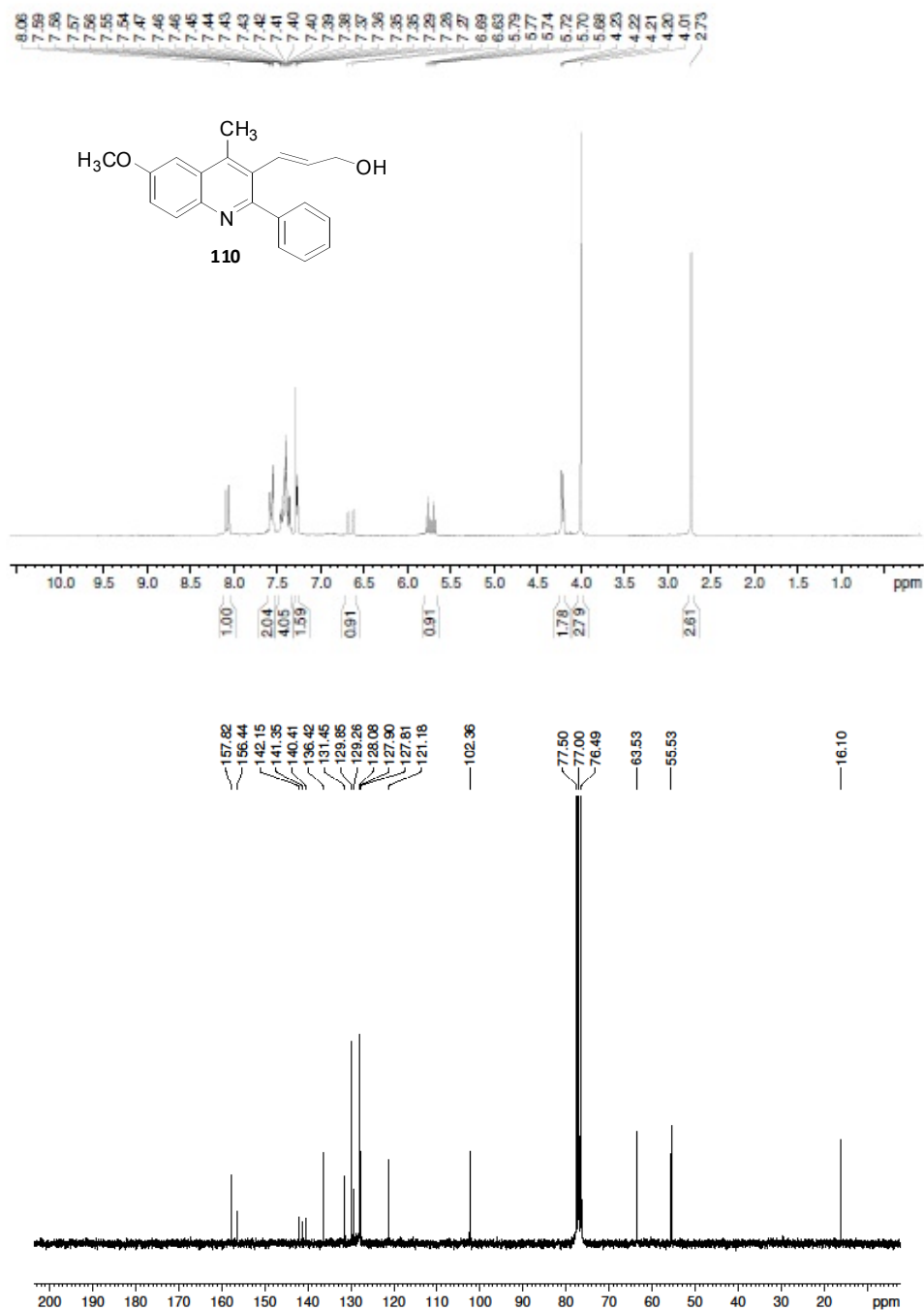


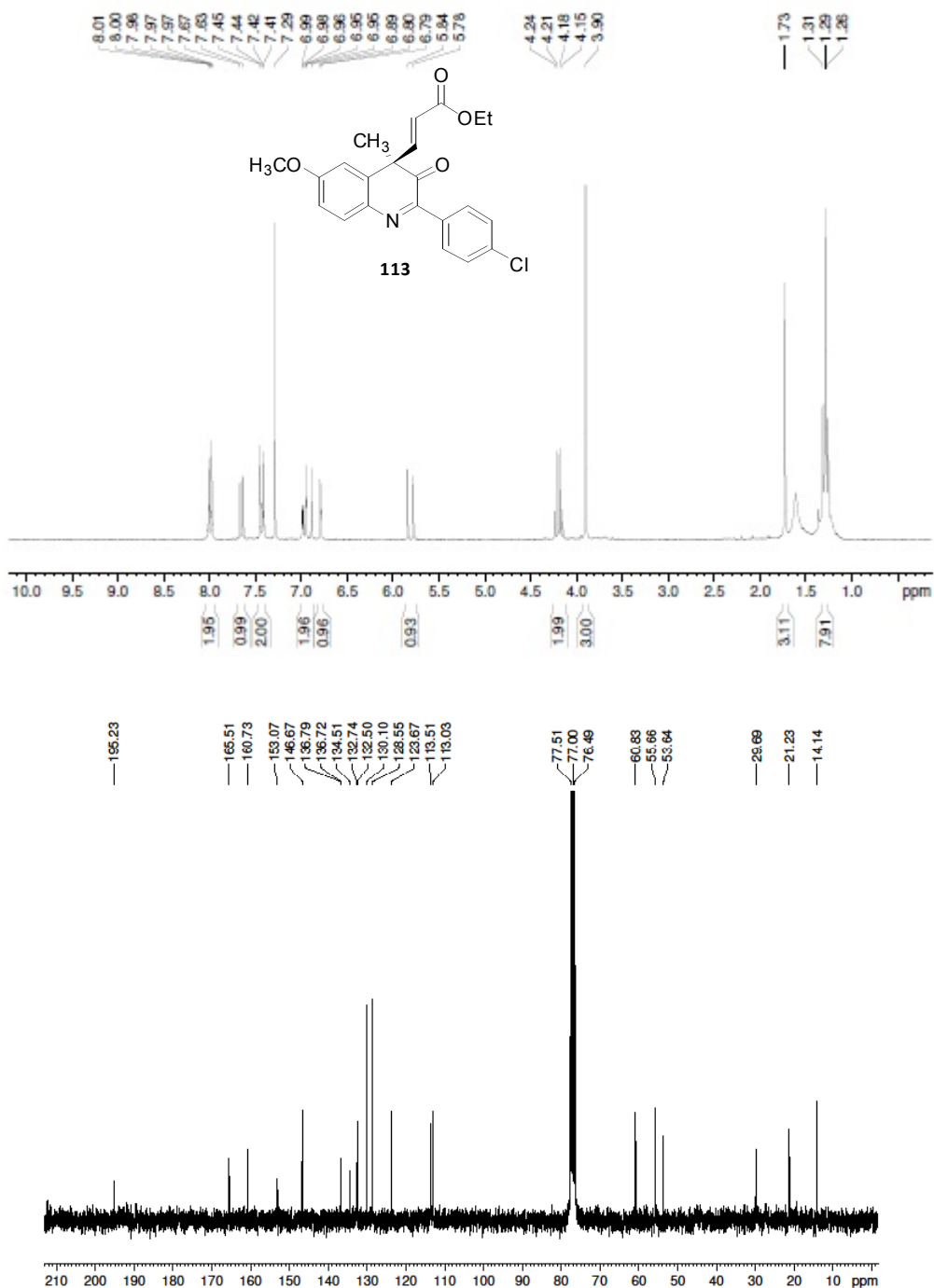


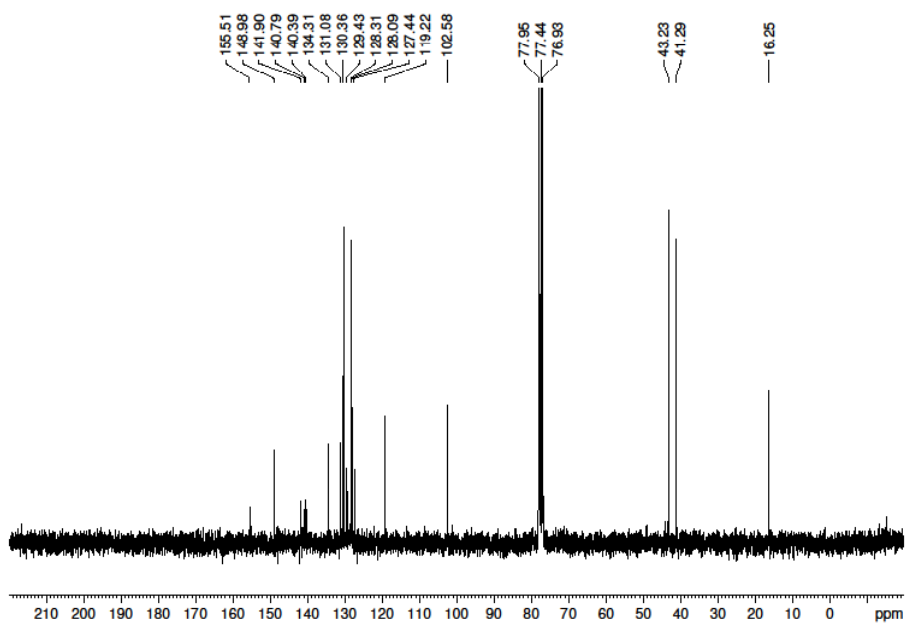
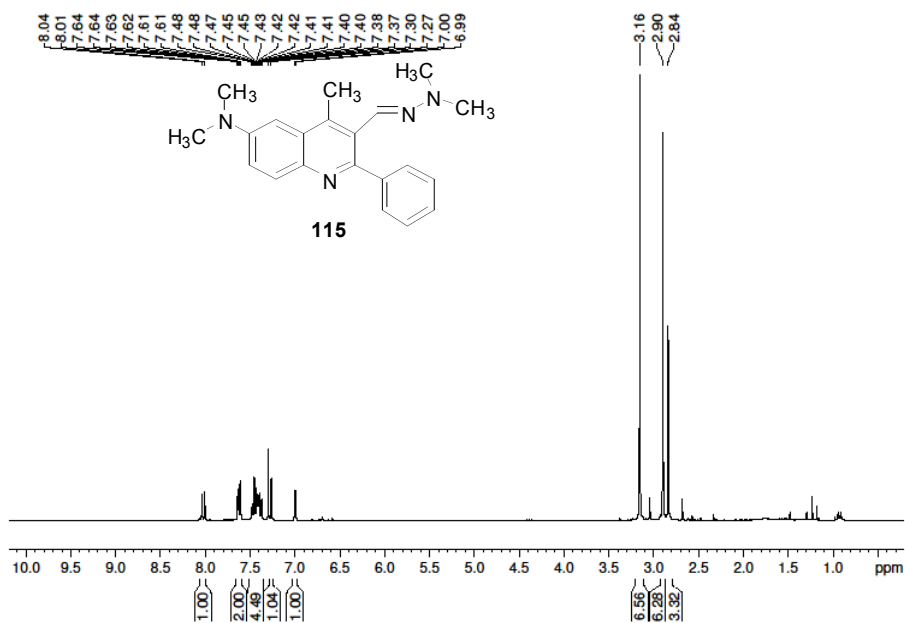


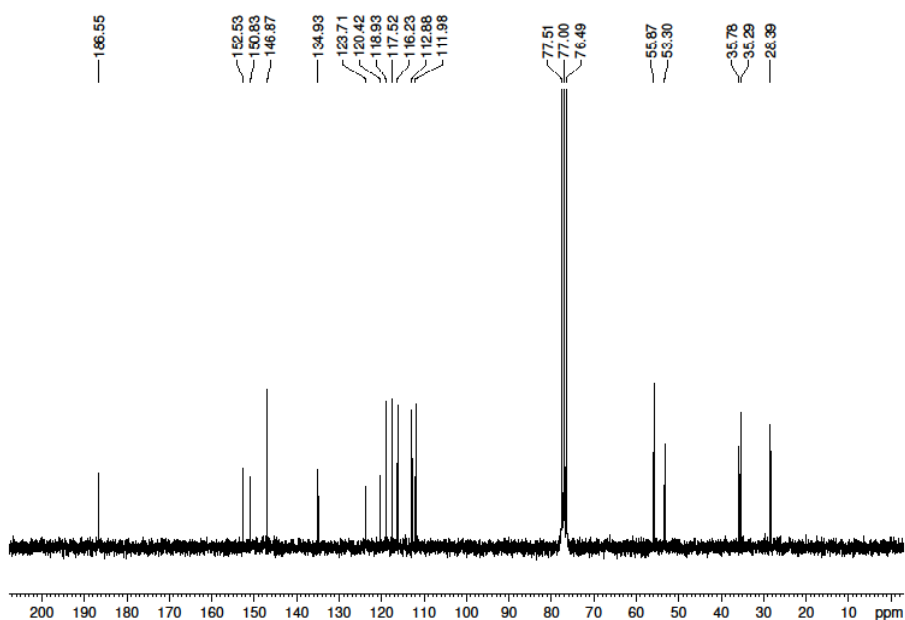
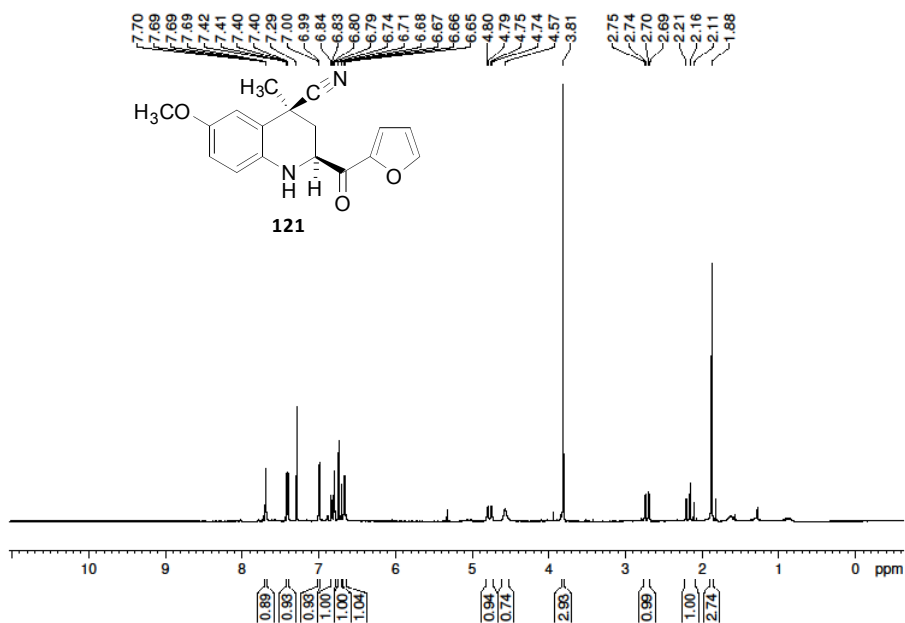


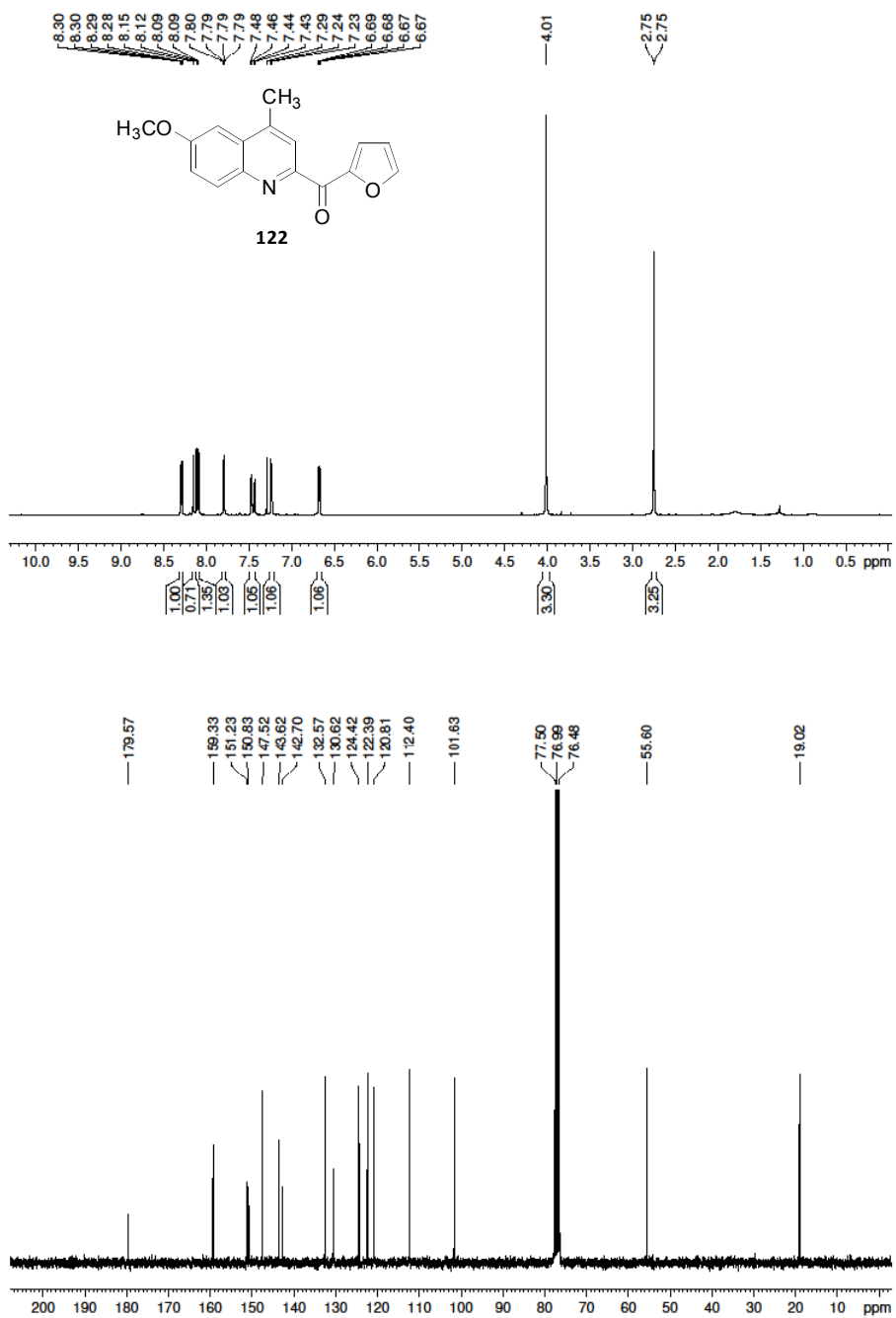


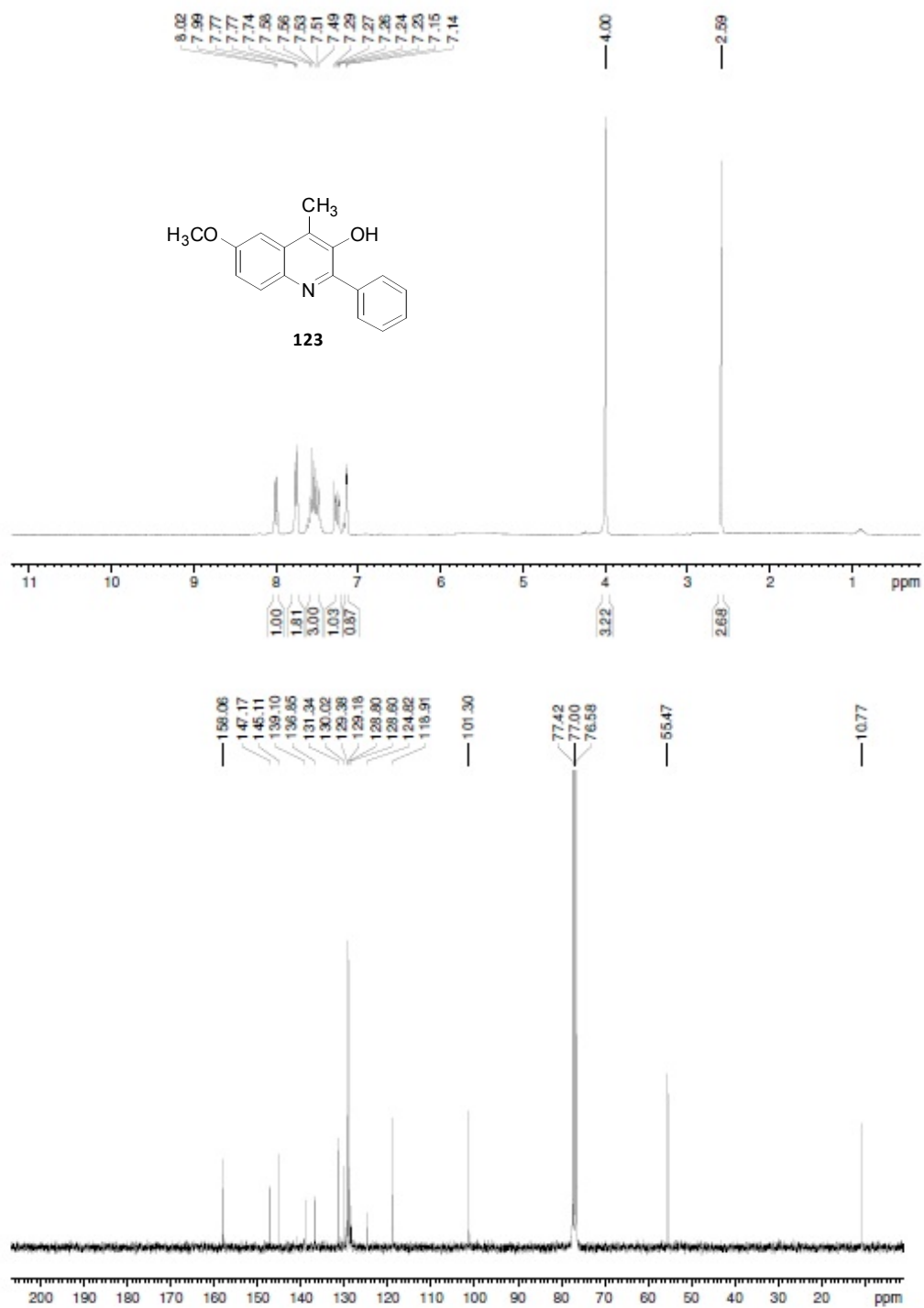


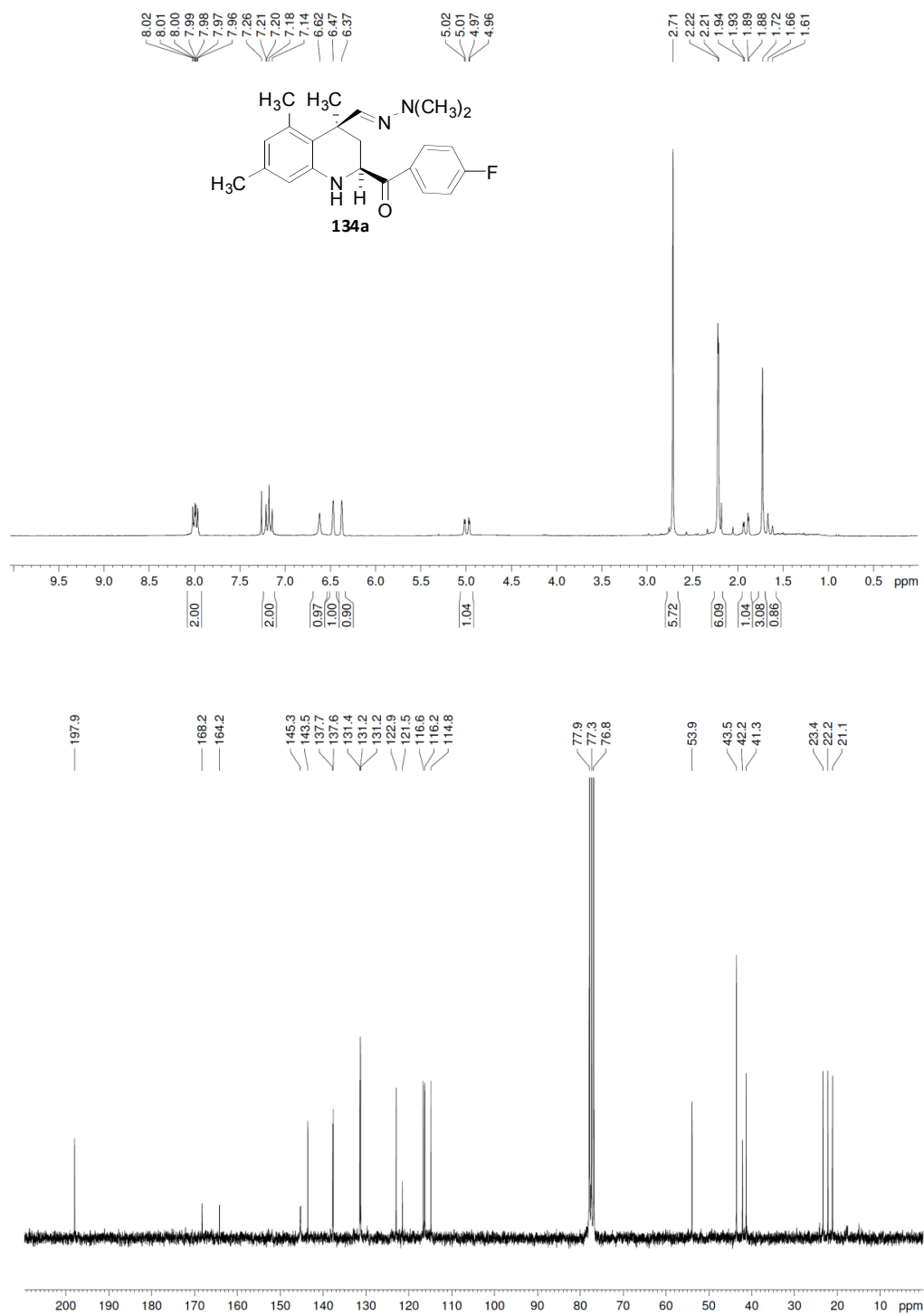


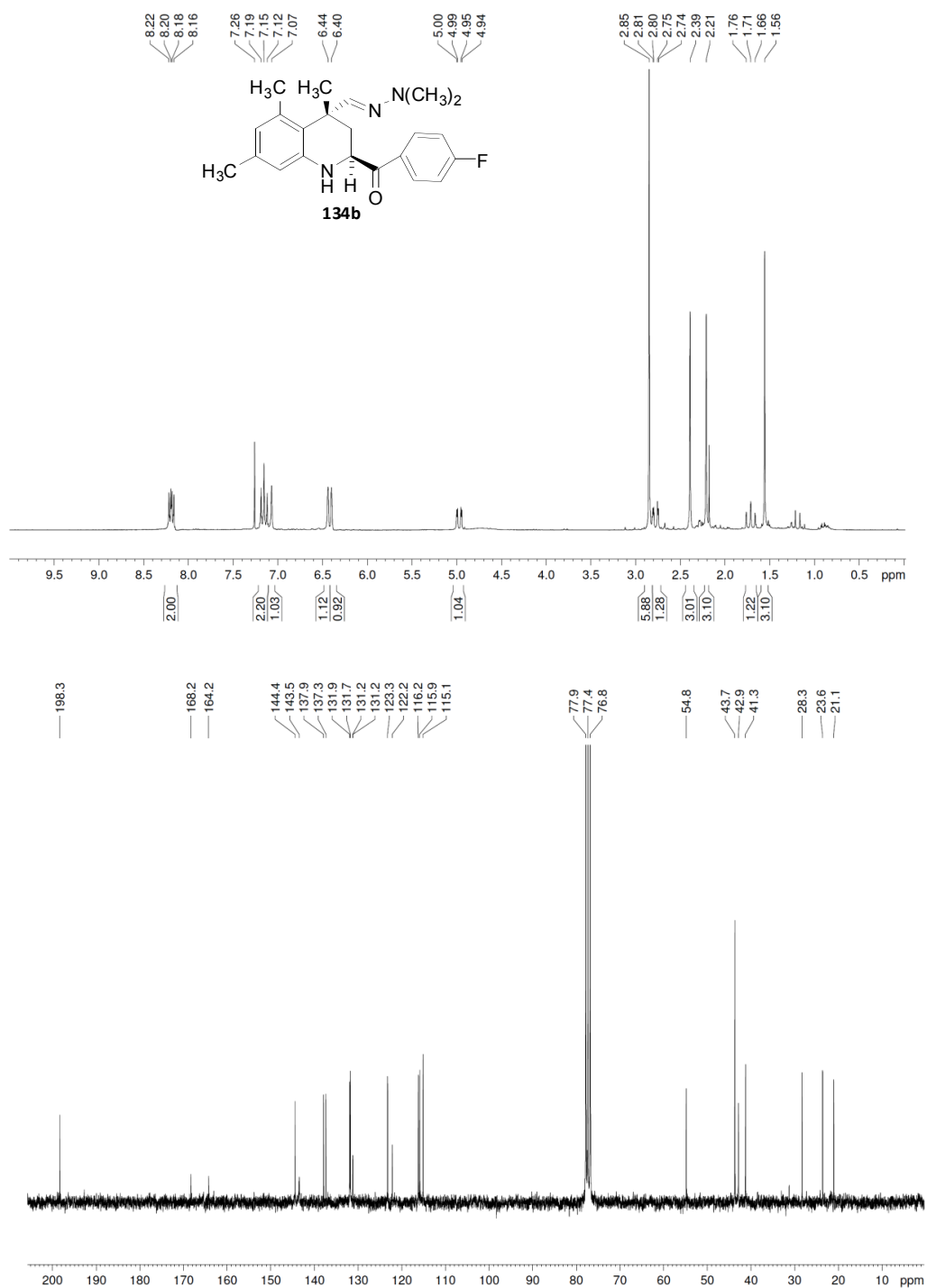


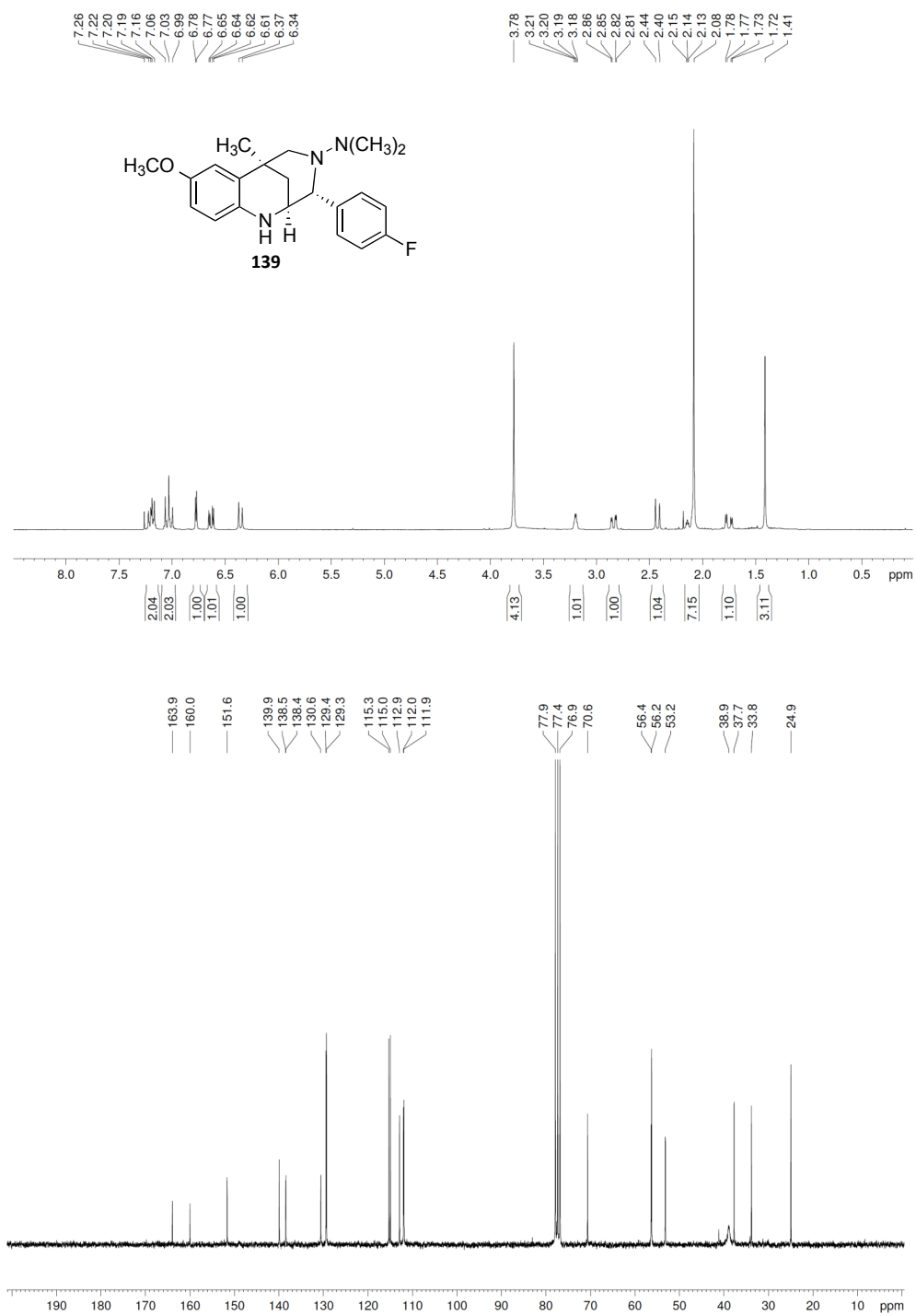


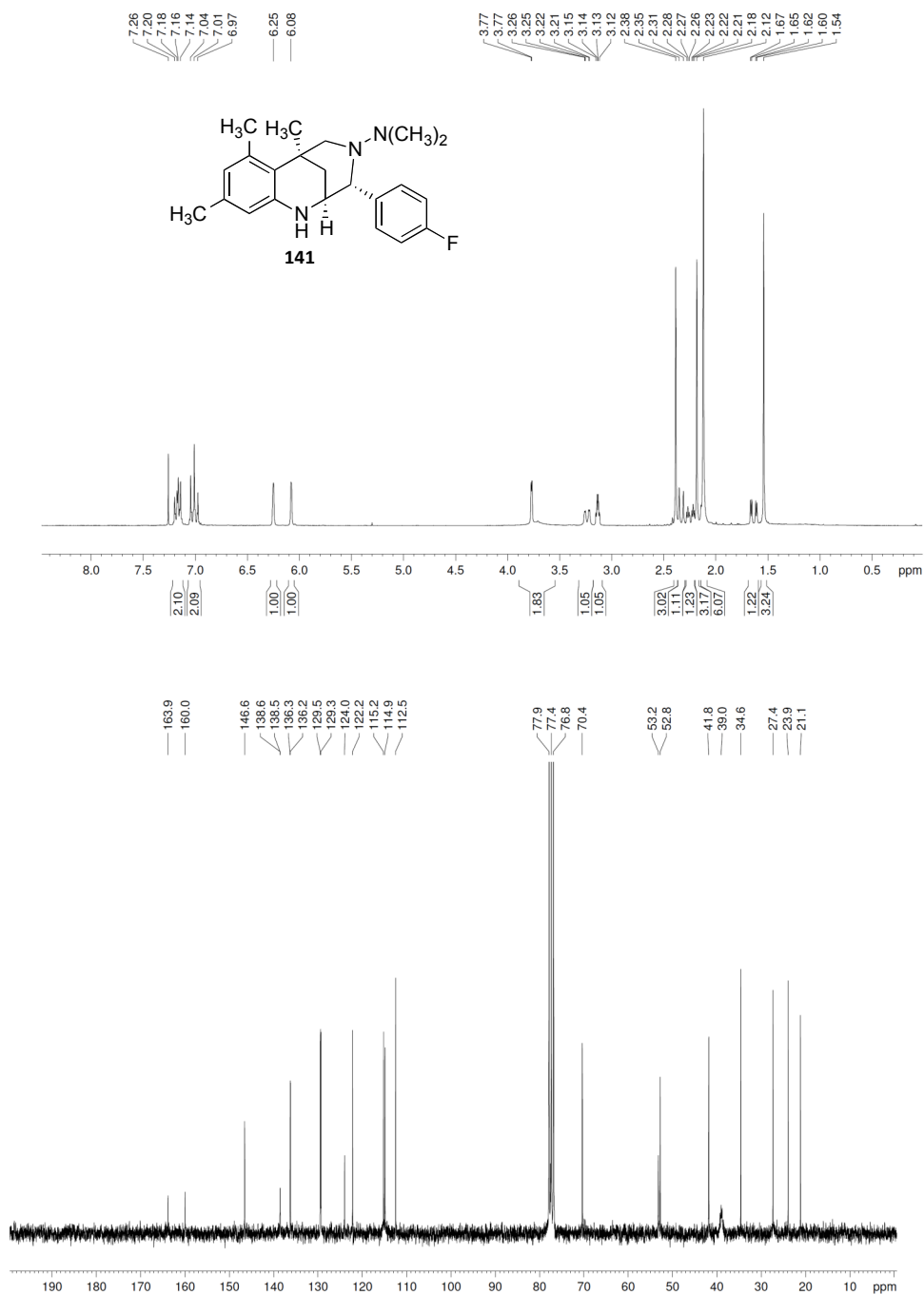


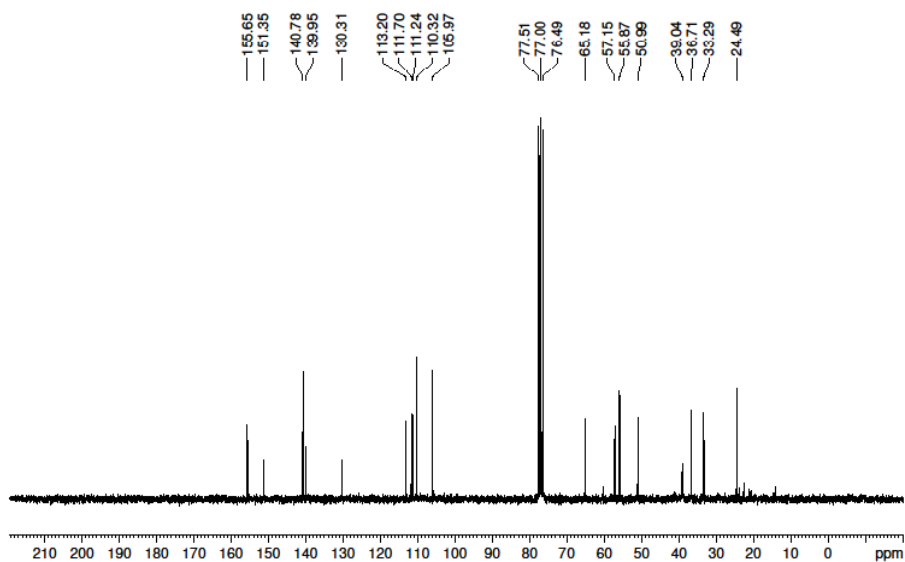
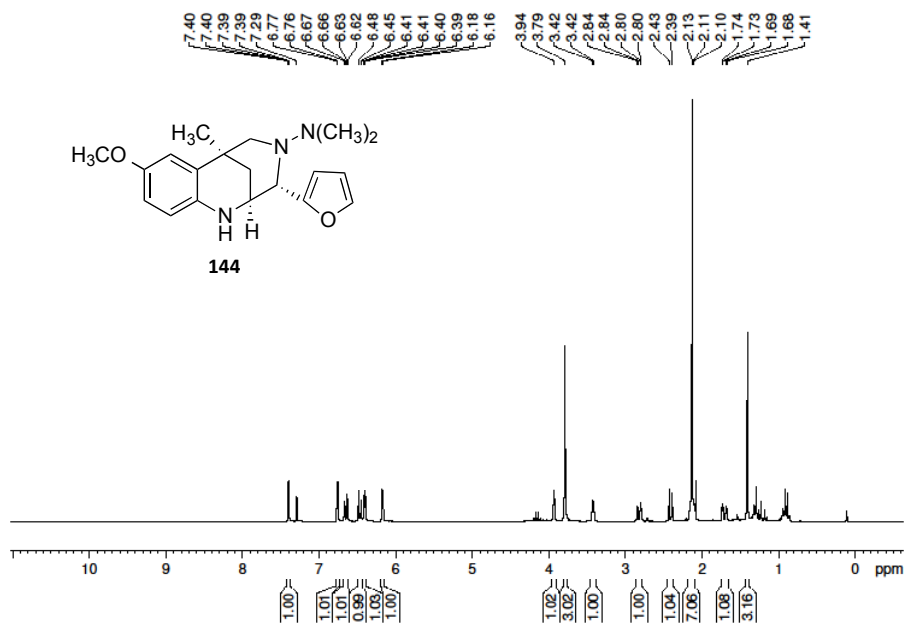


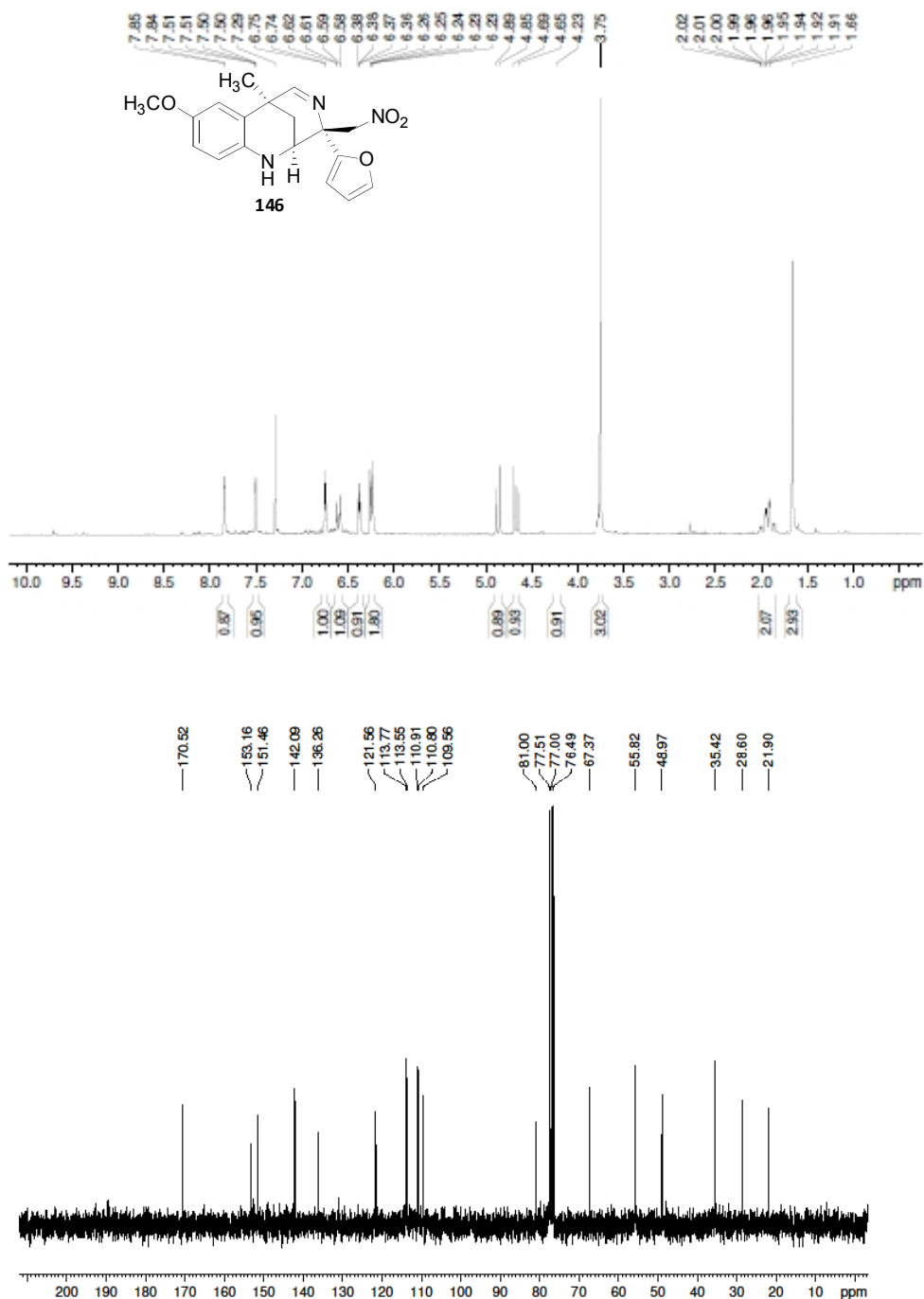


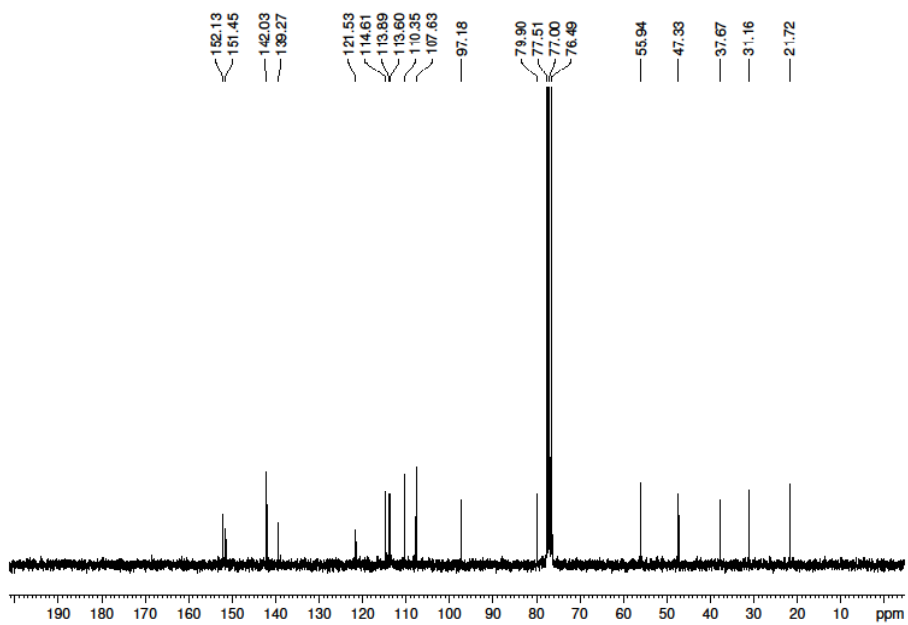
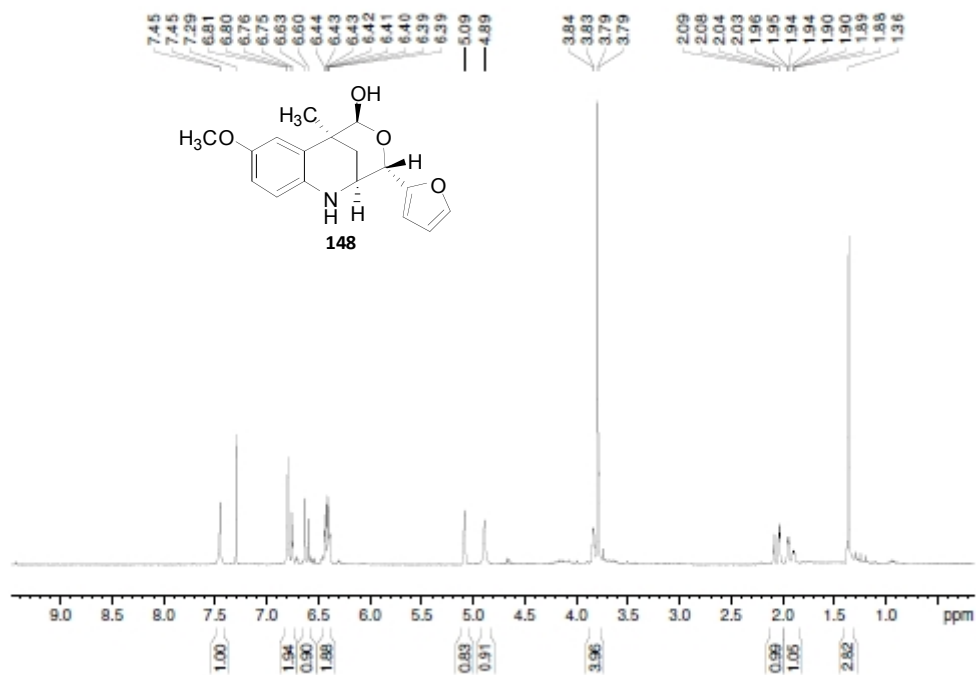


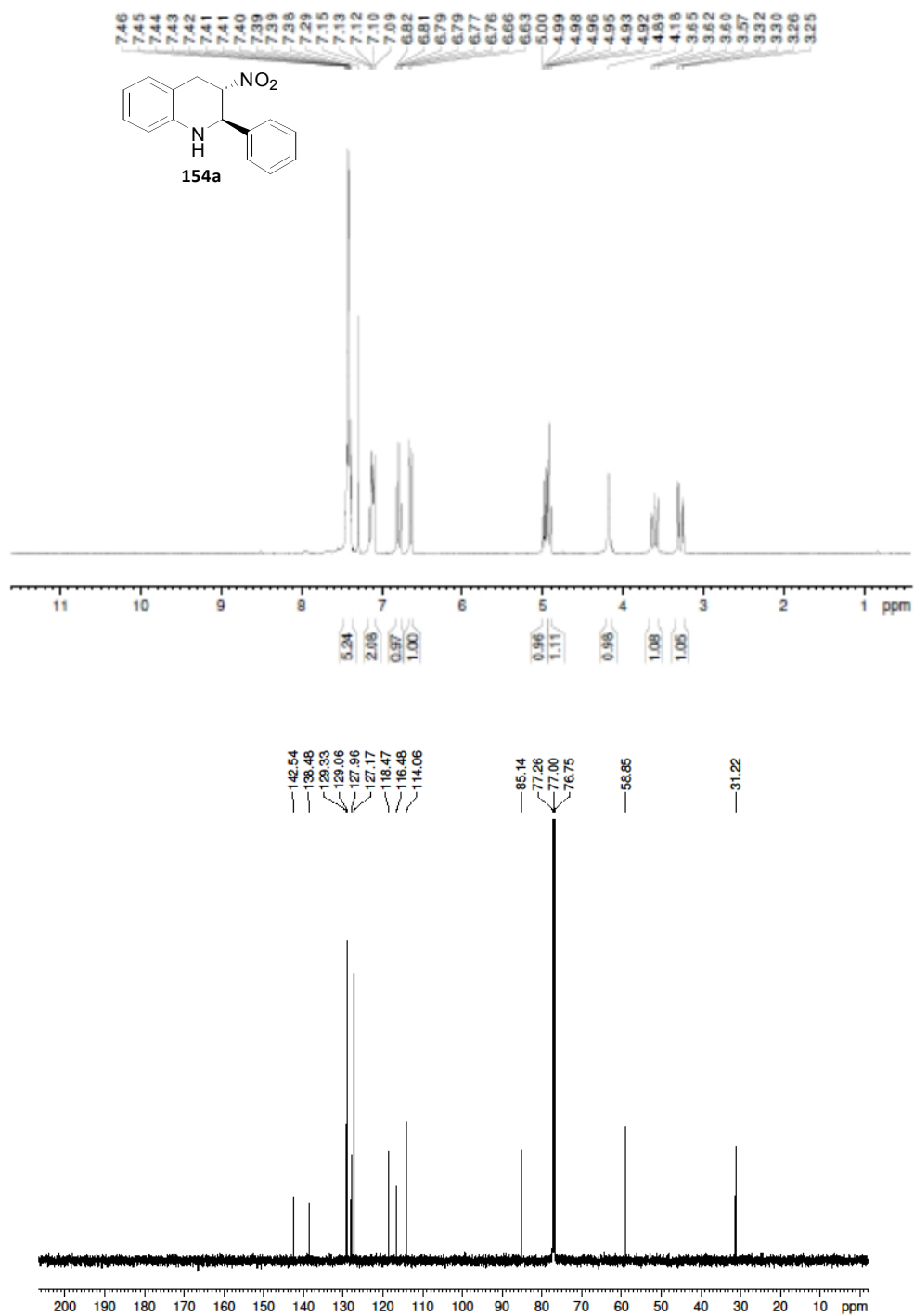


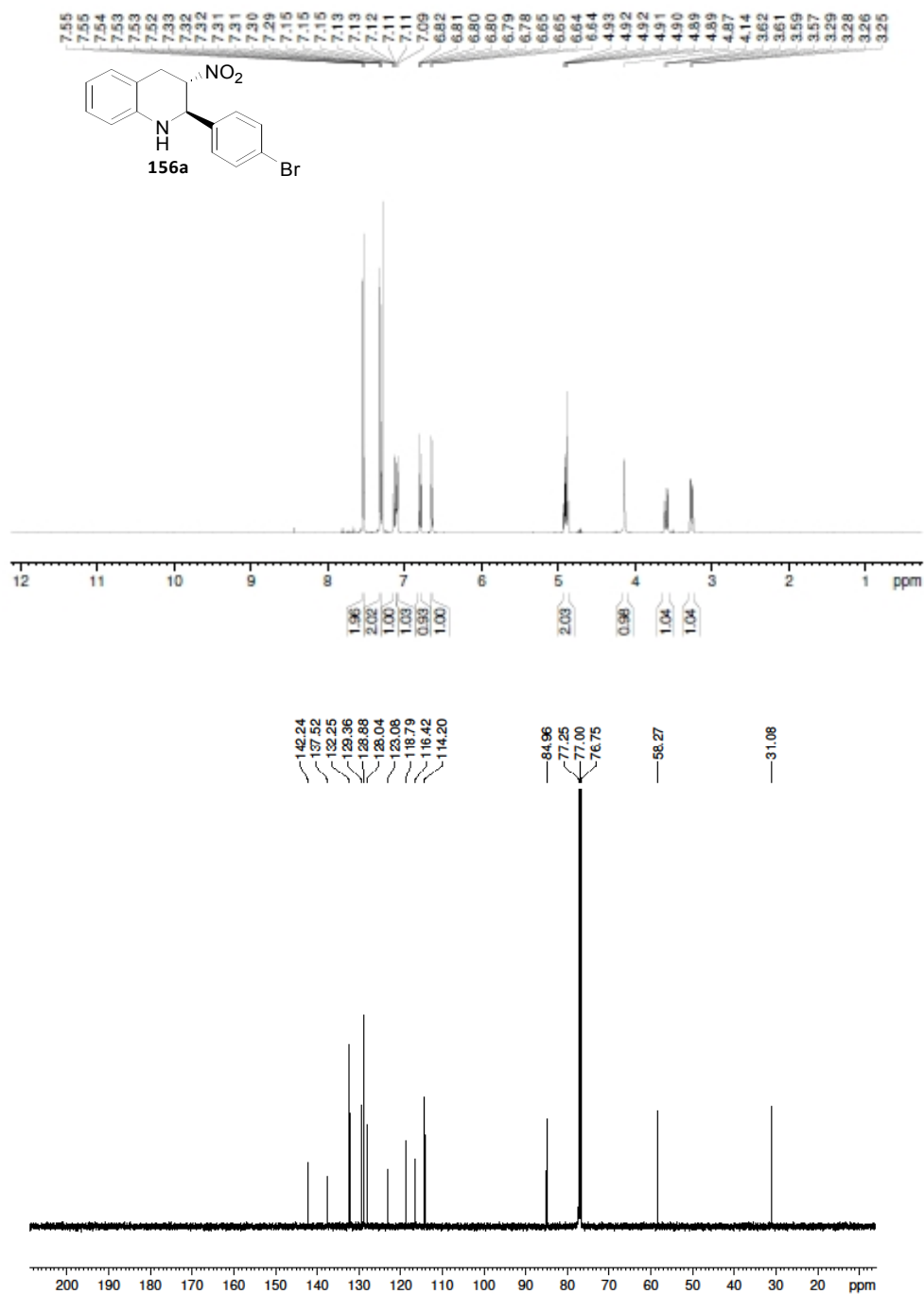


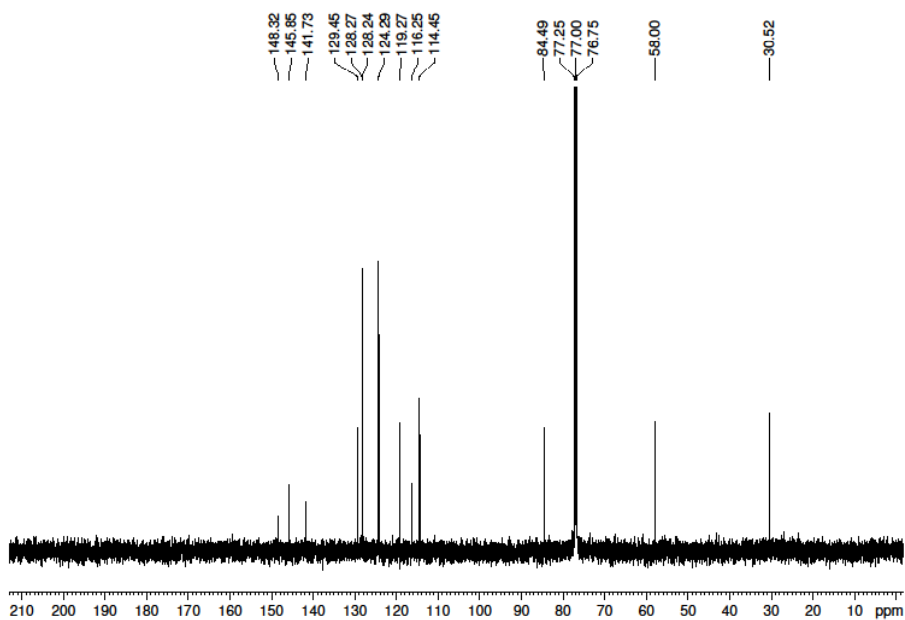
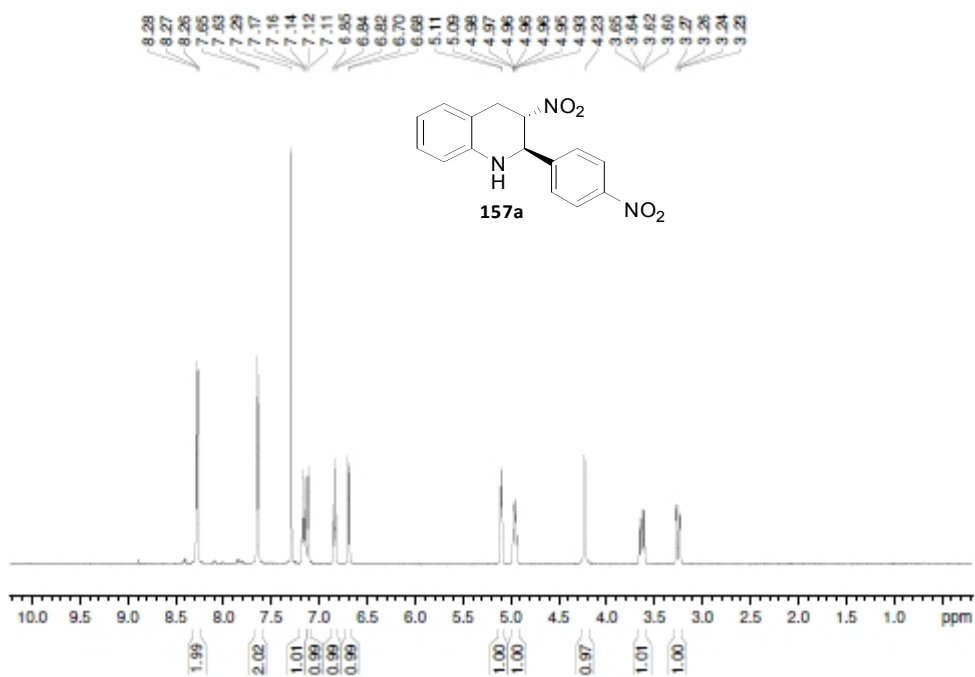


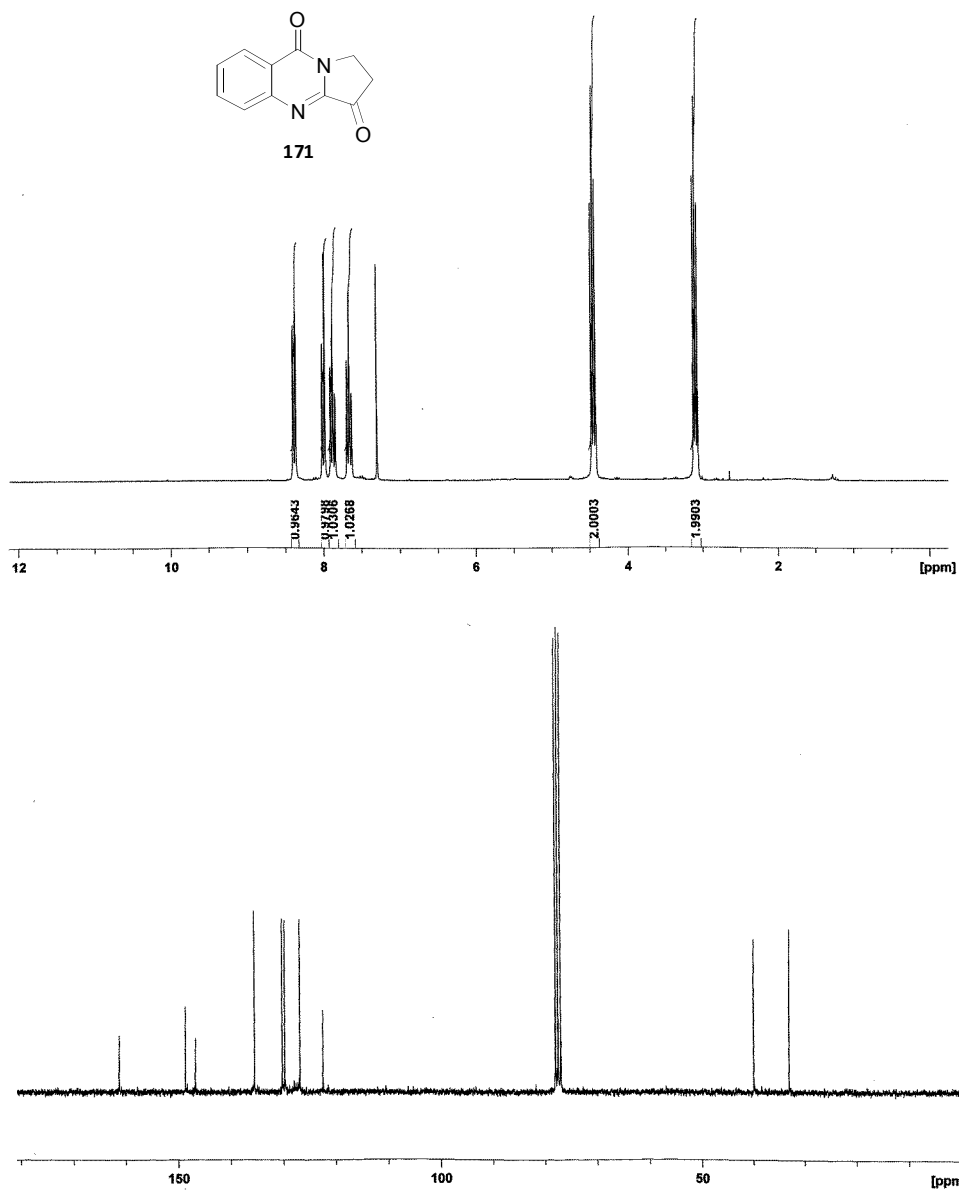


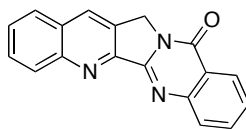












Luotonina A (178)

