

## 4-Amino-Tetrahidrokinolin Türevlerinin Organokatalizör Varlığında Sentezi ve Karakterizasyonu

Mustafa Zahritin KAZANCIOĞLU<sup>1\*</sup>

**ÖZET:** 4-Aminotetrahidrokinolin türevleri; organo Brønsted asit katalizörü eşliğinde anilin, *N*-vinilkarbamat ve substitüe halojen içeren aldehitin bir balona konulmasıyla tek kademede sentezlendi. 3 bileşenli Povarov reaksiyonu yöntemi kullanıldı. 4 farklı 4-Aminotetrahidrokinolin türevi sentezlendi ve <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, Infrared Spektroskopisi (IR), Erime noktası (EN) ve Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi (HRMS) gibi çeşitli metotlar kullanılarak yapı karakterizasyonları yapıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Povarov reaksiyonu, tetrahidrokinolin, organokatalizör

### Synthesis and Characterization of 4-Amino-Tetrahydroquinoline Derivatives via Organocatalyst

**ABSTRACT:** 4-Aminotetrahydroquinoline derivatives were synthesized as a single step by placing the aniline, *N*-vinylcarbamate and substituted halogen containing aldehyde in the presence of organo Brønsted acid catalyst. Three-component Povarov reaction method was used. Four different 4-aminotetrahydroquinoline derivatives were synthesized and Structural characterization was performed using various methods such as <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, Infrared Spectroscopy (IR), melting point (MP) and High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS).

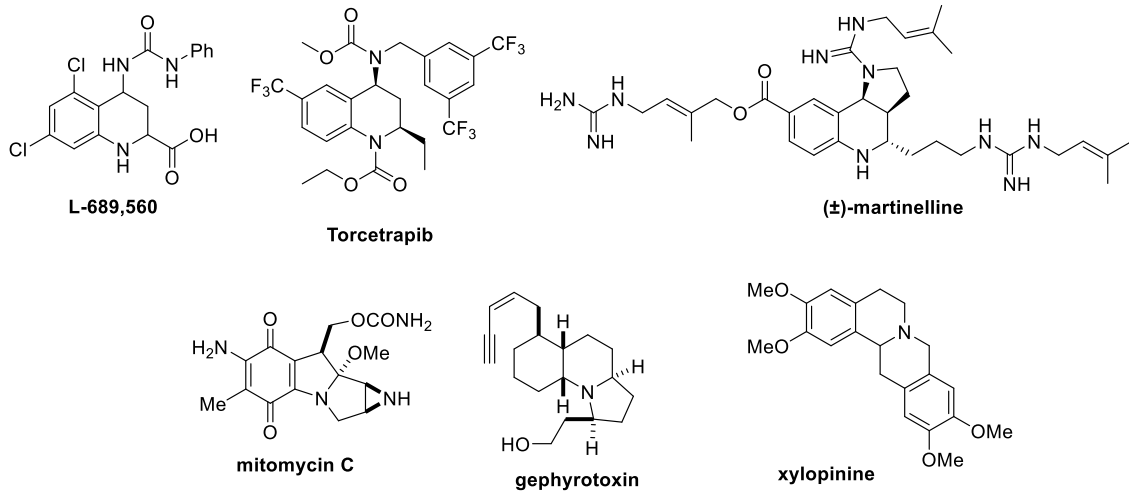
**Keywords:** Povarov reaction, tetrahydroquinoline, organocatalyst

<sup>1</sup> Mustafa Zahritin KAZANCIOĞLU (Orcid ID: 0000-0001-5189-2051), Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Yusuf Şerefoğlu Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kilis, Türkiye

\*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Mustafa Zahritin KAZANCIOĞLU, e-mail: mzkazancioglu@gmail.com

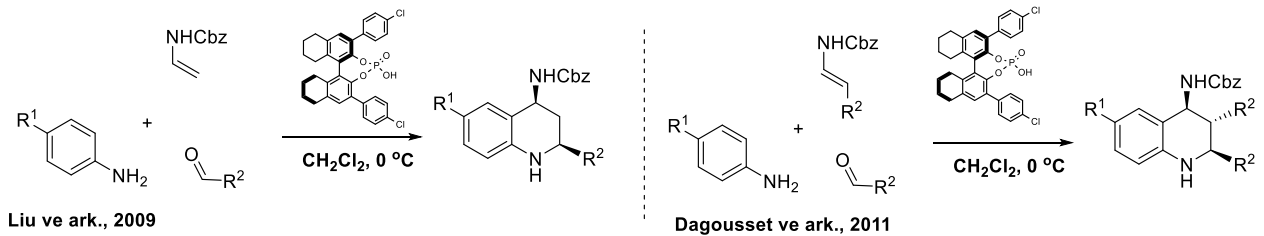
## GİRİŞ

Doğada bulunan çoğu ürünün ana iskeletini oluşturan 4-aminotetrahidrokinolin (4-ATHQ) türevleri farmasotik kimyacıların oldukça ilgisini çekmektedir (Katrutzky ve ark., 1996). Literatür verileri 4-ATHQ bileşiklerinin birçok biyoaktif özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle molekül yapısında bulunan flor, klor gibi halojenlerin ve amin grubunun varlığı yapıdaki aktiviteyi artırmaktadır (Ömura ve Nakagawa, 1981; Leeson ve ark., 1992; Foster ve ark., 1992; Grimwood ark., 1992; Williamson ve ark., 1995). 4-ATHQ türevlerinin en iyi bilinenlerinden Martinella alkaloidleri antibakteriyel; Mitomycin C anti kanser; Torcetrapib bileşiği kolesterol ester transfer protein inhibitörü; L-689,560 N-metil-D-aspartat reseptör antagonist ve gephyrotoxin ise nörolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir (Witherup ve ark., 1995; Pearson ve Fang, 2000; Damon ve ark., 2006; Liu ve ark., 2009; Dagousset ve ark., 2011; Shirokane ve ark., 2014) (Şekil 1).



Şekil 1. Doğada bulunan bio-aktif bileşiklerin molekül şekilleri

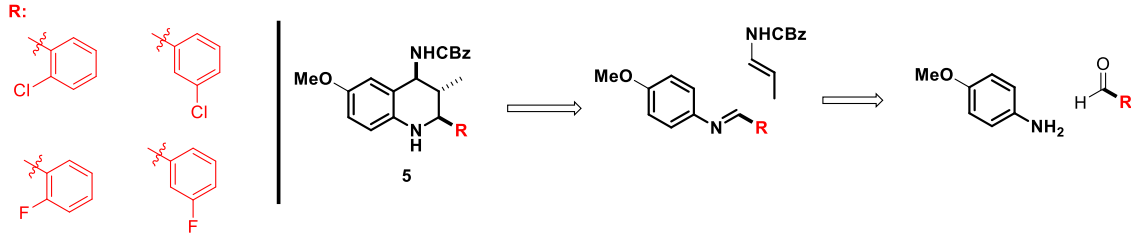
4-Aminotetrahidrokinolin bileşiklerinin sentezi; anilin, alifatik veya aromatik aldehit ve *N*-vinilkarbamat'ın Lewis asit ya da Brønsted asit katalize reaksiyonu ile aynı kapta bütün bileşiklerin bir balon içerisine konulması ile tek kademe reaksiyon olarak gerçekleşmektedir. İlk olarak 2009 yılında Liu ve arkadaşları kiral Brønsted asit katalizli enantiyoseçici Povarov reaksiyonu yöntemini kullanarak (2,4-cis)-4-Amino-2-aryl(alkil)-tetrahidrokinolin türevini sentezlemeyi başarmışlardır. Yine aynı grup aynı katalizör ve aynı reaksiyon yöntemini kullanarak 2011 yılında (2,3,4-trans)-trisubstitute-4-Aminotetrahidrokinolin'in farklı türevlerini sentezlemeyi başarmıştır (Liu ve ark., 2009; Dagousset ve ark., 2011) (Şekil 2).



Şekil 2. Pavarov yöntemi ile 4-ATHQ türevlerinin sentezi

Bu çalışmalardan yola çıkarak yapısında holajen atomu içeren, literatürde bilinmeyen ve potansiyel biyoaktif olabilecek diastroselektif 4-ATHQ türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Elde edilen bileşikler Torcetrapib (kolesterol ester transfer protein inhibitörü), L-689,560 (N-metil-D-aspartat

reseptör antagonist) gibi yapısında flor ve klor atomları içererek ana iskelet yapıya yeni zenginlikler katmaktadır (Şekil 3).



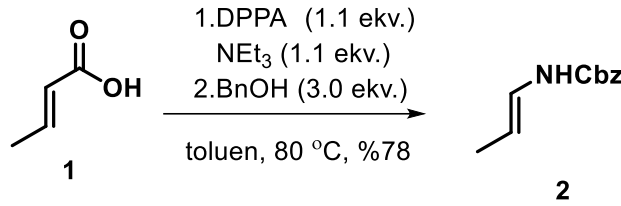
Şekil 3. 4-ATHQ türevleri için sentez basamakları

## MATERYAL VE YÖNTEM

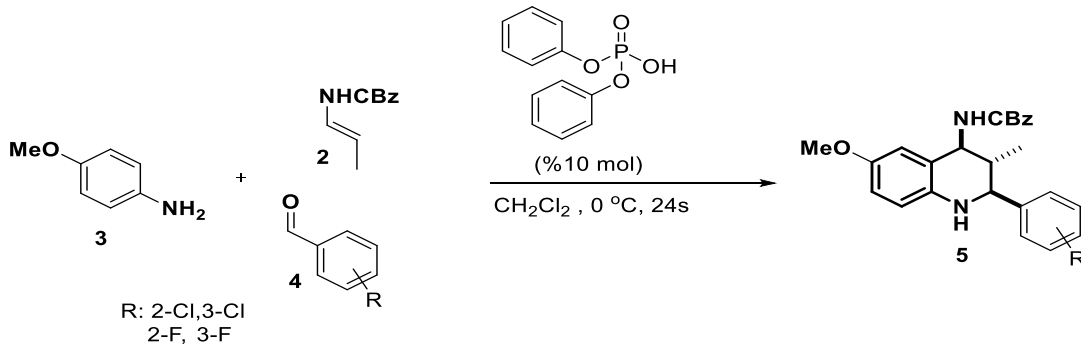
### Materyaller ve Cihazlar

Çalışmada kullanılan aldehit ve anilin türevi kimyasallar çeşitli firmalardan satın alınmış ve saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanılmıştır.  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları 400 (100) MHz Bruker Avance II spektrometresi ile alınmış ve internal standart olarak  $\text{SiMe}_4$  ile  $\delta$  biriminde rapor edilmiştir. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (HRMS) ölçümleri Agilent 6530 Accurate-Mass QTOF (Quadrupole time-of-flight) LC/MS cihazında ESI iyon kaynağında ve pozitif modda kaydedilmiştir.

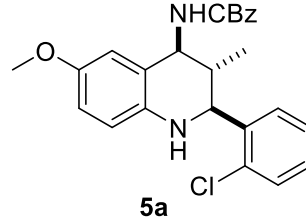
### Bileşiklerin Sentezi



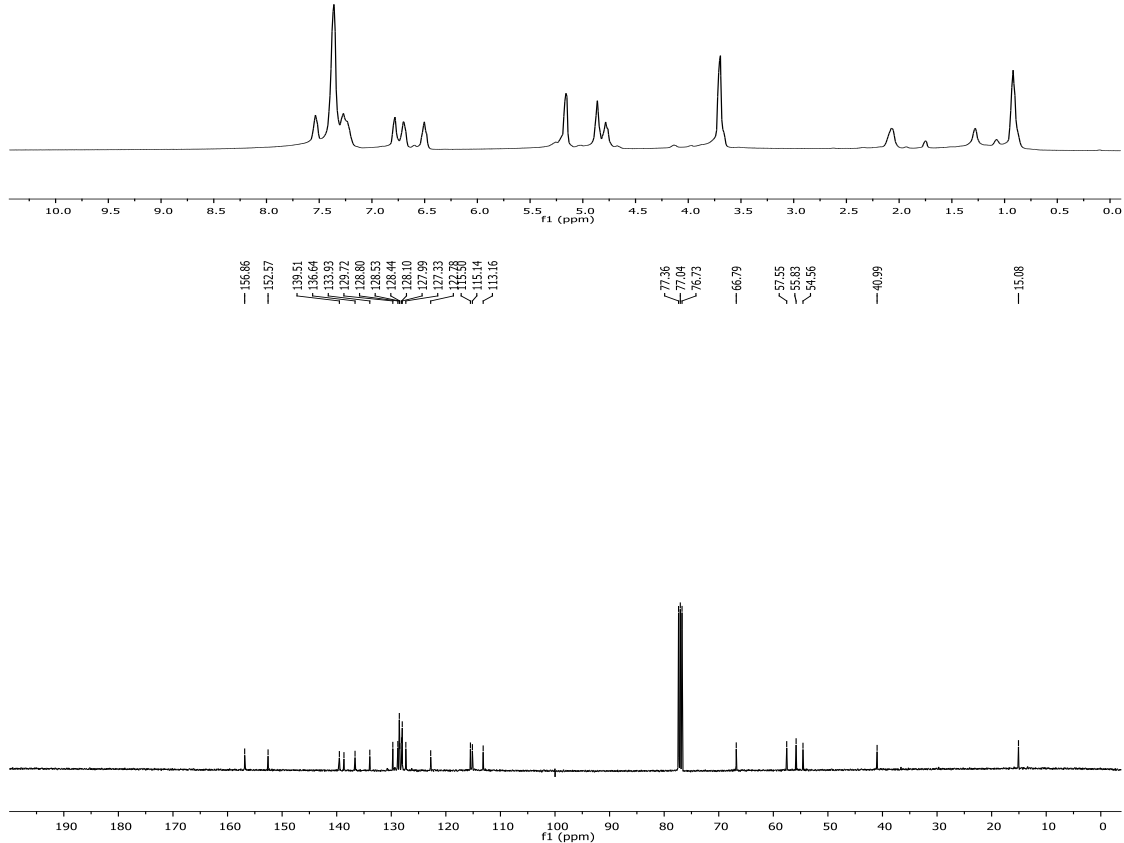
80 mL toluen içerisinde çözülmüş (E)-butenoik asit (krotonik asit, 2.0 g, 22.8 mmol) çözeltisine difenilfosforil azit (DPPA) (5.58 mL, 25.0 mmol) ve  $\text{NEt}_3$  (3.52 mL, 25.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı azot gazı çıkışı bitene kadar 80 °C'de ısıtıldı (yaklaşık 3.5 saat). Karışım daha sonra oda sıcaklığına soğutulduktan sonra benzil alkol (7.10 mL, 68.3 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 36 saat karıştırıldıktan sonra su ile sonlandırıldı. Toluene uzaklaştırıldıktan sonra su fazı hekzan ile ekstrakte edildi. Organik faz doygun tuz çözeltisiyle yıkandı.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü düşük basınçta (10°C, 15 torr) uzaklaştırıldı. Ham karışım silika jel kolondan hekzan-etil asetat (95:5) ile yürütülerek 2 %78 verimle beyaz katı olarak elde edildi.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (brs, 5H), 6.48 (t,  $J = 11.85$  Hz, 1H), 6.34 (brs, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.01 (dt,  $J = 6.7, 13.4$  Hz, 1H), 1.65 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $R_f = 0.33$  (1:9 EtOAc/hexanes).



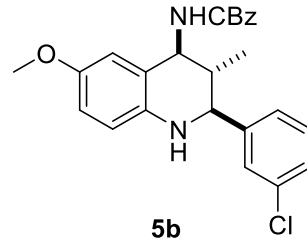
**Genel Prosedür:** Oda sıcaklığında kuru diklorometan (45 mL) içerisinde çözünmüş 4-metoksi anilin (1.096 g, 8.9 mmol) çözeltisine ilgili aldehit (8.9 mmol) ilave edildi. 30 dakika karıştırıldıktan sonra, reaksiyon karışımı 0 °C'ye soğutuldu. Reaksiyon karışımına diklorometanda çözünmüş difenilfosfat katalizörü (0.89 mmol, 510 mg) ve N-karbamat (1.86 g, 9.8 mmol) ilave edildi. Karışım argon atmosferinde 0 °C'de 17 saat karıştırıldı. Ham karışım silika jel kolona yüklendi ve hekzan-etil asetat (95:5) ile yürütüldü.



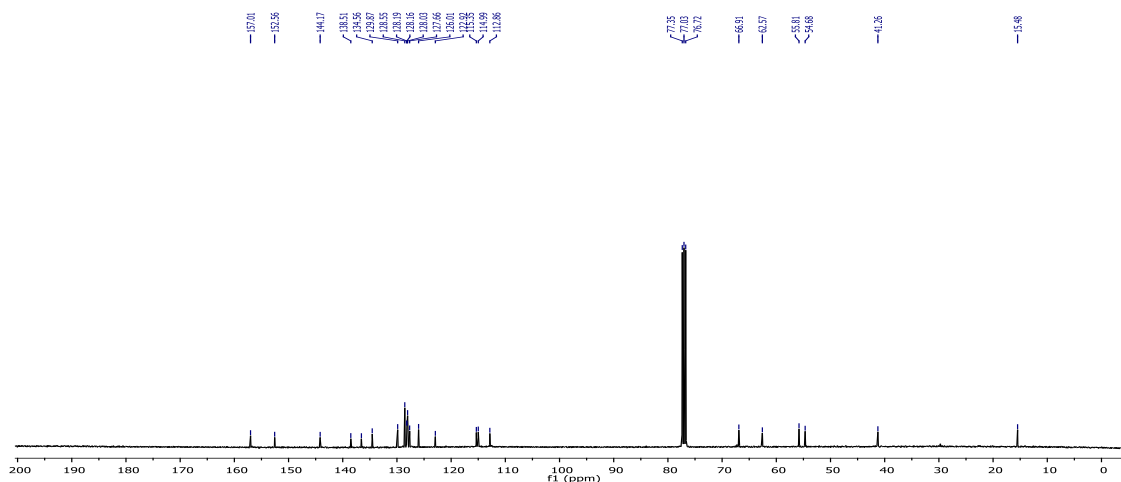
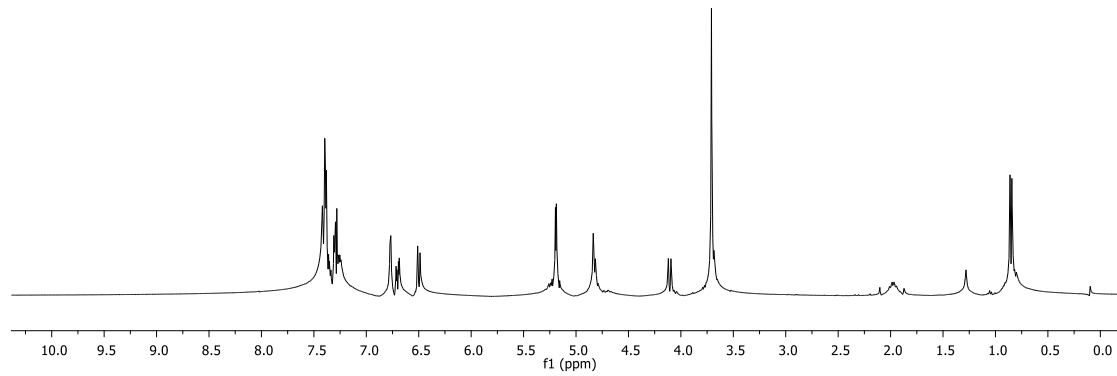
Açık sarı katı; %96 verim; E.N: 110-111 °C; Rf:0.35 (Hekzan:EtOAc: 4:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90-7.10 (m, 9H), 6.90-6.66 (m, 2H), 6.50 (brs, 1H), 5.40-5.10 (m, 2H), 5.00-5.10 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 1H), 0.9 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.9, 152.6, 139.5, 138.7, 136.6, 133.9, 129.7, 128.8, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.3, 122.8, 115.5, 115.1, 113.2, 66.8, 57.5, 55.8, 54.6, 41.0, 15.1; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3319, 2997, 2919, 2855, 1704, 1501, 1207, 852; HRMS ( $\text{ES}^+$ ) m/z hesaplanan  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 419.1526 bulunan 419.1574.



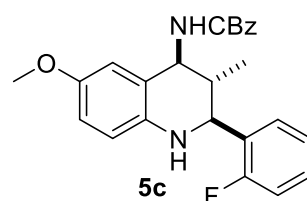
**Şekil 4.** 5a'nın  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



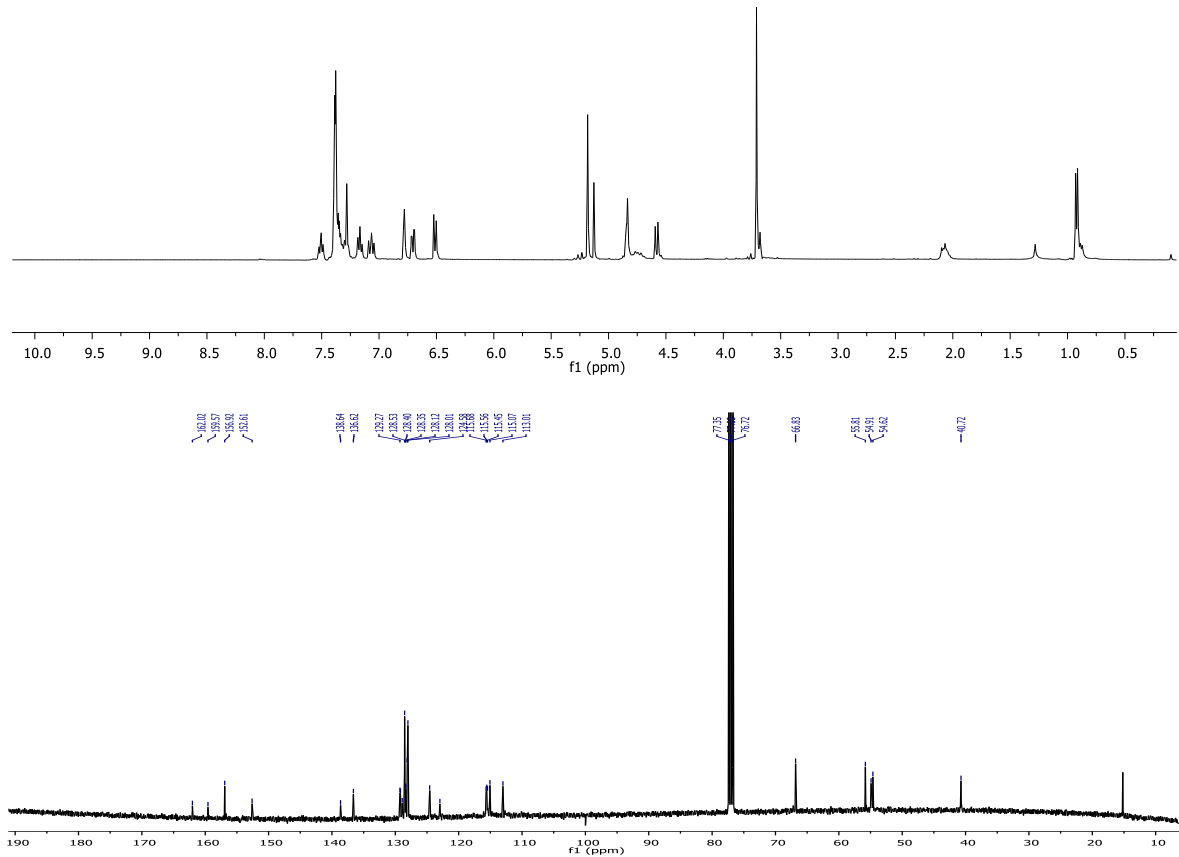
Açık sarı katı; %85 verim; E.N: 140-142 °C; Rf:0.35 (Hekzan:EtOAc: 4:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.33 (m, 6H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 6.77 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.9, 3.1$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.11 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.27 – 1.71 (m, 1H), 0.85 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.0, 152.6, 144.2, 138.5, 136.6, 134.6, 129.9, 128.5, 128.2, 128.2, 128.0, 127.7, 126.0, 122.9, 115.3, 115.0, 112.9, 66.91, 62.6, 55.8, 54.7, 41.3, 15.5; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3359, 3002, 2943, 2804, 1712, 1524, 1212, 857; HRMS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  hesaplanan  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 419.1526 bulunan 419.1556.



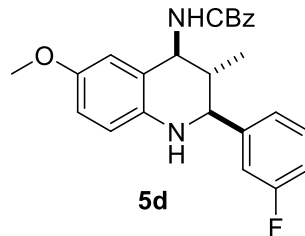
Şekil 5. 5b'nin  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



Açık sarı katı; %90 verim; E.N: 141-143 °C; Rf:0.4 (Hekzan:EtOAc: 4:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.42 – 7.24 (m, 6H), 7.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.82 – 6.73 (m, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.6, 2.7$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.20-5.11 (m, 2H), 4.91 – 4.66 (m, 2H), 4.58 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.14 – 1.99 (m, 1H), 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.0, 159.6, 156.9, 152.6, 138.6, 136.6, 129.3, 129.2, 128.9, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 124.6, 123.0, 115.7, 115.6, 115.4, 115.1, 113.0, 68.2, 57.0, 55.2, 54.7, 41.2, 16.0; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3354, 3015, 2924, 2855, 1701, 1512, 1233, 822; HRMS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  hesaplanan  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 403.1822 bulunan 403.1815.

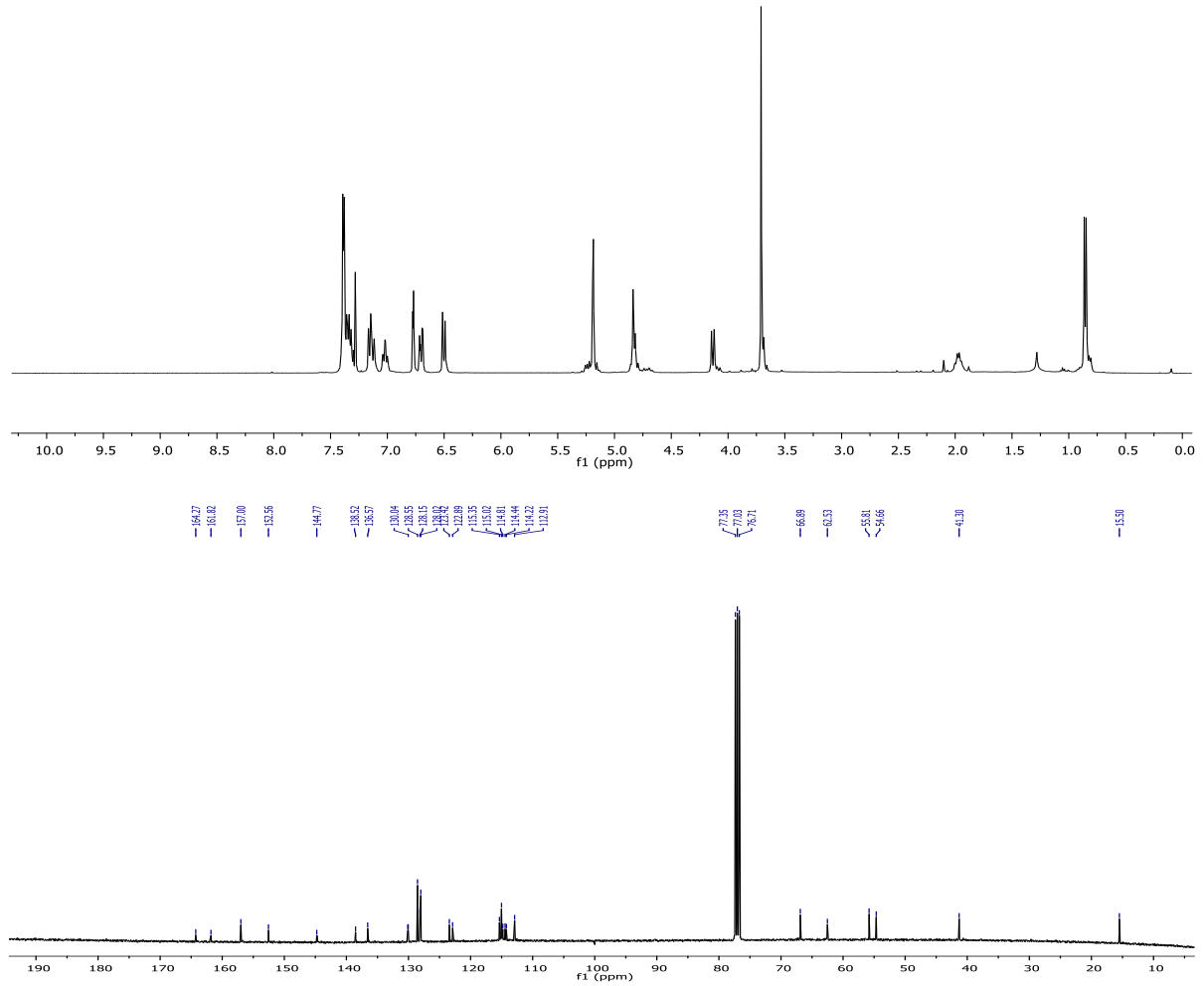


Şekil 6. 5c'nin  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



Açık sarı katı; %86 verim; E.N: 129-131 °C; Rf:0.5 (Hekzan:EtOAc: 4:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 – 7.29 (m, 6H), 7.14 (t,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 7.02 (td,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.6, 2.8$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.31 – 5.12 (m, 2H), 4.91 – 4.61 (m, 2H), 4.13 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.10 – 1.85 (m, 1H), 0.86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.3, 161.8, 157.0, 152.6, 144.8, 138.5, 136.6, 130.1, 130.0, 128.5, 128.1, 128.0, 123.4, 122.9, 115.3, 115.0, 114.8, 114.4, 114.2, 112.9, 66.9, 62.5, 55.8, 54.6, 41.3, 15.5; IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3311,

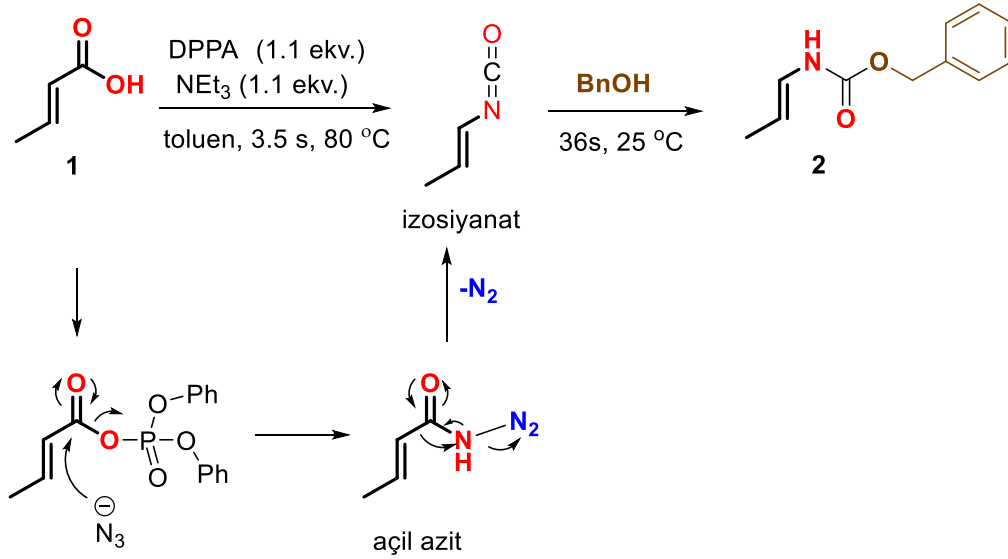
2905, 2900, 2798, 1705, 1532, 1201, 783; HRMS (ES+) m/z hesaplanan C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 403.1822 bulunan 403.1852.



Şekil 7. 5d'nin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu

## BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmada ilk olarak çıkış bileşiklerinden ticari olarak satılmayan *N*-vinilkarbamat'ın sentezi gerçekleştirerek başlandı. Schmidt reaksiyon yöntemi kullanılarak krotonik asit toluen içerisinde NEt<sub>3</sub> (triethylamin) ve DPPA (difenilfosforilazit) ile yaklaşık 3.5 saat 80 °C'de karıştırılarak izosiyanat oluşturuldu. Bilindiği üzere fosfor oksijen bağı oldukça kararlı ve güçlü bir bağıdır. Bu reaksiyonda difenilfosforilazit'te bulunan fosforil atomuna, krotonik asitin hidroksil grubunun atak yapması ile fosfor oksijen bağı oluşup, hem OH grubu kolay çıkan grup haline geliyor hemde ortamda nükleofil olarak azit (-N<sub>3</sub>) grubu oluşturulmaktadır. Azit grubunun karbonil grubuna atak yapması sonucu ortamda açil azit bileşiği oluşmaktadır. Açil azit; molekül içi düzenlenme reaksiyonu sonucunda yapıdan azot gazı çıkarak izosiyanatı oluşturmaktadır. Daha sonra reaksiyon ortamında oluşan izosiyanat üzerine benzil alkol ilave edilerek *N*-vinilkarbamat **2** %78 verimde elde edildi (Şekil 8).



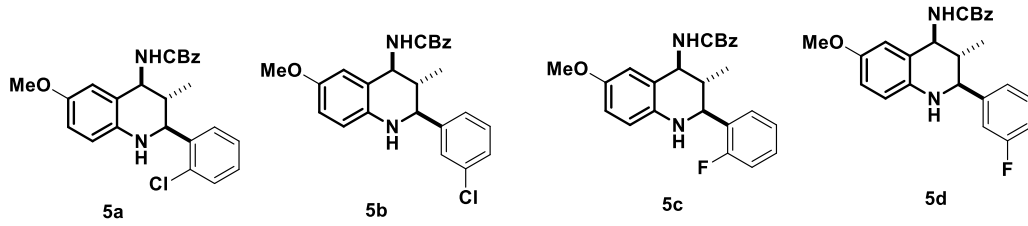
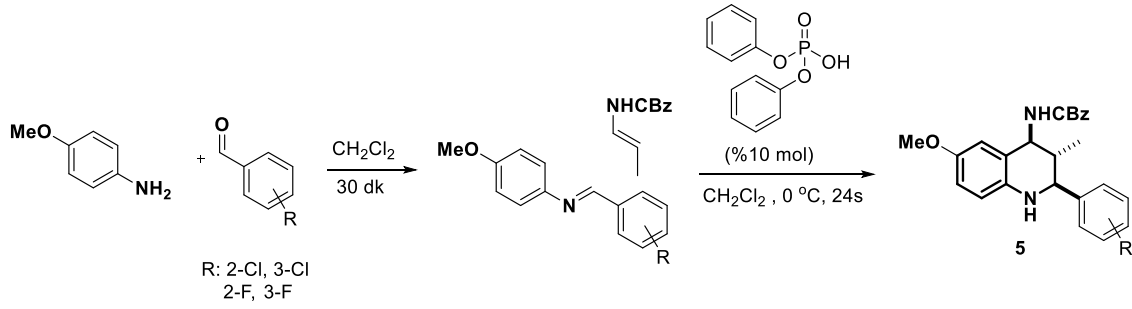
Şekil 8. Krotonik asit **1**'in DPPA (difenilfosforilazit) ile reaksiyonundan *N*-vinilkarbamat **2**'in sentezi

Literatüre bakıldığında Pavarov reaksiyonlarında, inorganik veya organik çok sayıda Brønsted asit katalizörü kullanıldığı görülmektedir. İnorganik katalizör olarak SnCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, BiCl<sub>3</sub>, LiCl, BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, SbCl<sub>3</sub>, Ln(OTf)<sub>3</sub>, gibi çok sayıda tuz literatürlerde kullanılmaktadır (Kohayashi ve ark., 1995, Sokamisa ve ark., 2006, Smith ve ark., 2010, Kouznetsov ve ark., 2012, Dibble ve ark., 2015). Fakat inorganik katalizörler kullanıldığı zaman, metal kalıntıları yeni sentezlenen bileşiklerden yeteri kadar arındırılmadığı için, biyoaktif bileşiklerin sentezi ve geliştirilmesinde bu katalizörler tercih edilmemektedir. Bu nedenle organokatalizörler, ilaç sanayisinde daha çok tercih edilmektedir. Organokatalizörlerin en önemli diğer bir avantajı ise sentez basamağında organik çözücü içerisindeki çözünürlüğünün, iyonik yapıdaki katalizörlerden daha yüksek olmasıdır. Buda reaksiyonlarda çözünürlük problemini ortadan kaldırmaktadır (Dagousset ve ark., 2009, Liu ve ark., 2009; Dagousset ve ark., 2011; Shi ve ark., 2012).

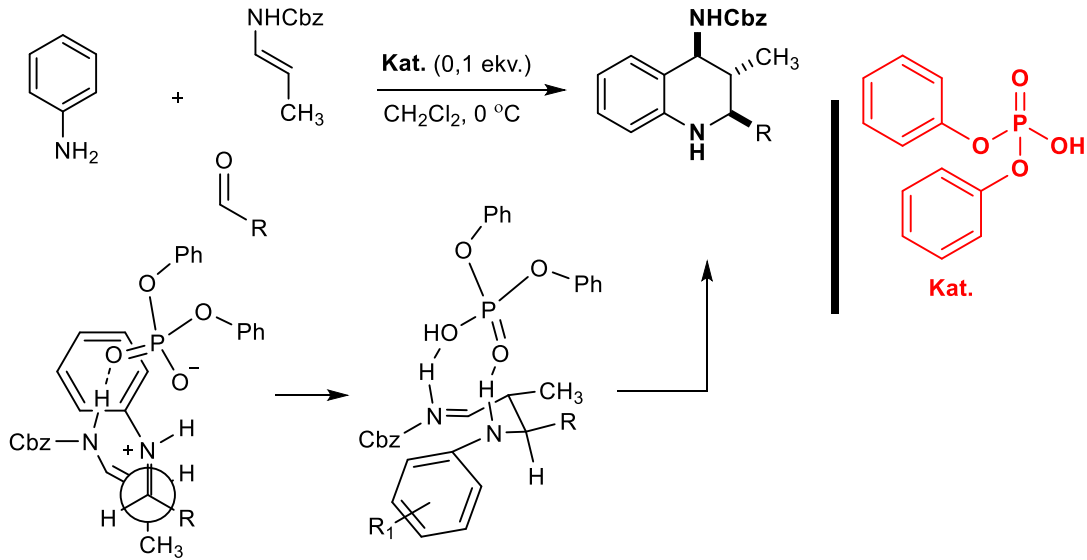
Povarov reaksiyonu aynı kap içerisinde 4-metoksianilin, haloaldehit ve *N*-vinilkarbamat'ın Brønsted asit katalize reaksiyonu sonucu tek kademe olarak oluşmaktadır. Yapılan bu çalışmada organokatalizör olarak iyi çözünürlüğe sahip olan difenilfosfat %10 ekuvalent olarak seçildi. 4-aminotetrahidrokinolin türevlerinin sentezi için kuru metilen klorür çözeltisi kullanıldı. Reaksiyon, azot atmosferinde inert reaksiyon şartlarında gerçekleştirildi. Öncelikli olarak kuru bir balon içerisine 4-metoksianilin ilave edilip metilen klorürde çözüldü. Daha sonra ilgili aldehit reaksiyon ortamına ilave edilerek 30 dakika bekletildi. Bu sürenin sonunda reaksiyon 0 °C'ye soğutuldu ve sırasıyla reaksiyon ortamına *N*-vinilkarbamat ve difenilfosfat ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında yaklaşık olarak 24 saat karıştırıldı. 24 saatin sonunda çözücü uzaklaştırılarak kolon kromatografisi kullanılarak yüksek verimlerle %85-96 4-aminotetrahidrokinolin türevleri **5a**, **5b**, **5c** ve **5d** elde edildi (Şekil 9).

Sentezlenmiş olan 4-aminotetrahidrokinolin türevlerine bakıldığında 3 tane kiral merkez görülmektedir. 2<sup>n</sup> formülüne göre 3 kiral merkezi bulunan bileşiklerde 2<sup>3</sup>=8 tane diastereomer oluşması gerekmektedir. Bu yöntemle ise kullanılan katalizör sayesinde tek diastereomer oluşmaktadır. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde, Povarov reaksiyonlarında difenilfosfat katalizörleri kullanıldığı zaman diastereoselektivitenin yüksek olduğu, enantioselektivitenin ise olmadığı görülmektedir. Bu bilgi çeşitli literatürlerde doğrulanmaktadır (Dagousset ve ark., 2009; Dagousset ve ark., 2011; Shi ve ark., 2012) (Şekil 10).





Şekil 9. 4-aminotetrahidrokinolin türevleri 5a, 5b, 5c ve 5d bileşiklerinin sentezleri



Şekil 10. Povarov reaksiyonlarında kullanılan difenilfosfat'ın reaksiyon mekanizması

## SONUÇ

Sonuç olarak, literatürde bilinmeyen ve biyoaktivite gösterme potansiyeli yüksek olan; çeşitli pozisyonlarında halojen grubu taşıyan, 4 yeni 4-aminotetrahidrokinolin türevinin sentezi Povarov reaksiyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiş ve literatüre kazandırılmıştır. 4-ATHQ bileşikleri organokatalizör difenilfosfat varlığında %96 gibi oldukça yüksek verimlere kadar ulaşılmış ve diastereoselektif olarak elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapı karakterizasyonları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR, Erime noktası ve yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (HRMS) yöntemleri kullanılarak yapıldı.

## TEŞEKKÜR

Makalenin sentez kısmı Kilis 7 Aralık Üniversitesi İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir.

## KAYNAKLAR

- Dagousset G, Zhu J, Masson G, 2011. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Using Enecarbamates as Dienophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Substituted 4-Amino-tetrahydroquinolines. *Journal of the American Chemical Society*, 133 (37): 14804-14813.
- Dagousset G, Drouet F, Masson G, Zhu J, 2009. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Multicomponent Mannich Reaction: Synthesis of anti-1,3-Diamines Using Enecarbamates as Nucleophiles. *Organic Letters*, 11 (23): 5546-5549.
- Damon DB, Dugger RW, Hubbs SE, Scott JM, Scott RW, 2006. Asymmetric Synthesis of the Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor Torcetrapib. *Organic Process Research & Development*, 10, 472.
- Dibble DJ, Umerani MJ, Mazaheripour A, Park YS, Ziller JW, Gorodetsky AA, 2015. An Aza-Diels–Alder Route to Polyquinolines. *Macromolecules*, 48 (3): 557-561.
- Foster AC, Kemp JA, Leeson PD, Grimwood S, Donald AE, Marshall GI, Priestley T, Smith JD, Carling RW, 1992. Kynurenic Acid Analogues with Improved Affinity and Selectivity for the Glycine Site on the N-Methyl-D-Aspartate Receptor from Rat Brain. *Molecular Pharmacology*, 41 (5): 914-922.
- Grimwood S, Moseby AM, Carling RW, Leeson PD, Foster AC, 1992. Characterization of the Binding of [3H]L-689,560, an Antagonist for the Glycine Site on the N-methyl-D-Aspartate Receptor, to Rat Brain Membranes. *Molecular Pharmacology*, 41 (5): 923-930.
- Katritzky AR, Rachwal S, Rachwal B, 1996. Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*, 52 (48): 15031-15070.
- Kohayashi S, Ishitani H, Nagayama S, 1995. Ln(OTf)<sub>3</sub>- or Sc(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Three Components Coupling Reactions between Aldehydes, Amines, and Dienes or Alkenes. Efficient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives. *Chemistry Letters*, 24 (6): 423-424.
- Kouznetsov VV, Meléndez Gómez CM, Rojas Ruiz FA, del Olmo E, 2012. Simple Entry to New 2-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and 2,3-dialkylquinoline derivatives using BiCl<sub>3</sub>-catalyzed three Component Reactions of Anilines and Aliphatic Aldehydes in the Presence (or lack) of N-vinyl Amides. *Tetrahedron Letters*, 53 (25): 3115-3118.
- Leeson PD, Carling RW, Moore KW, Moseley AM, Smith JD, Stevenson G, Chan T, Baker R, Foster AC, Grimwood S, Kemp JA, Marshall GR, Hoogsteen K, 1992. 4-Amido-2-carboxytetrahydroquinolines Structure-Activity Relationships for Antagonism at the Glycine Site of the NMDA Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35 (11): 1954-1968.
- Liu H, Dagousset G, Masson G, Retailleau P, Zhu J, 2009. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 131 (13): 4598-4599.
- Ōmura S, Nakagawa A, 1981. Structure of Virantmycin, a Novel Antiviral Antibiotic. *Tetrahedron Letters*. 22 (23): 2199-2202.
- Pearson WH, Fang WK, 2000. Synthesis of Benzo-Fused 1-Azabicyclo[m.n.0]alkanes via the Schmidt Reaction: A Formal Synthesis of Gephyrotoxin. *The Journal of Organic Chemistry*, 65 (21): 7158-7174.
- Shi F, Xing GJ, Tao ZL, Luo SW, Tu SJ, Gong LZ, 2012. An Asymmetric Organocatalytic Povarov Reaction with 2-Hydroxystyrenes. *The Journal of Organic Chemistry*, 77 (12): 6970-6979.
- Shirokane K, Wada T, Yoritata M, Minamikawa R, Takayama N, Sato T, Chida N, 2014. Total Synthesis of (±)-Gephyrotoxin by Amide-Selective Reductive Nucleophilic Addition. *Angewandte Chemie International Edition*, 53 (2): 512-516.
- Smith CD, Gavrilyuk JI, Lough AJ, Batey RA, 2010. Lewis Acid Catalyzed Three-Component Hetero-Diels–Alder (Povarov) Reaction of N-Arylimines with Strained Norbornene-Derived Dienophiles. *The Journal of Organic Chemistry*, 75 (3): 702-715.
- Williamson NM, March DR, Ward AD, 1995. An Improved Synthesis of 2,2-disubstituted-1,2-dihydroquinolines and Their Conversion to 3-chloro-2,2-disubstituted-tetrahydroquinolines *Tetrahedron Letters*, 36 (42): 7721-7724.
- Witherup KM, Ransom RW, Graham AC, Bernard AM, Salvatore MJ, Lumma WC, Anderson PS, Pitzenberger SM, Varga SL, 1995. Martinelline and Martinellic Acid, Novel G-Protein Linked Receptor Antagonists from the Tropical Plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae) *Journal of the American Chemical Society*, 117 (25): 6682-6685.