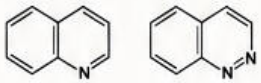
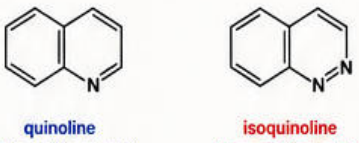
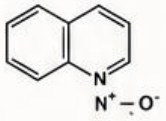
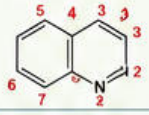
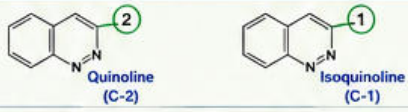
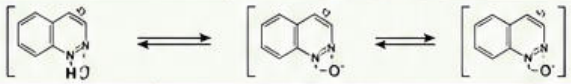
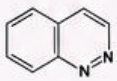
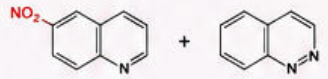
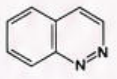
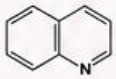
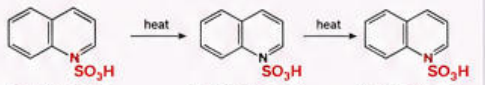
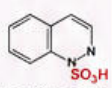
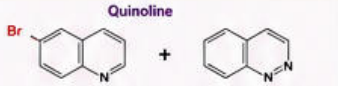
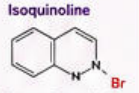
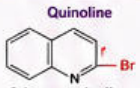
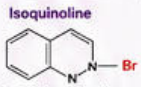
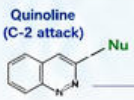
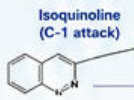
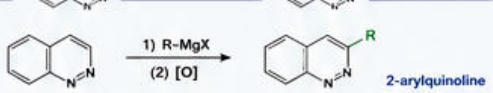
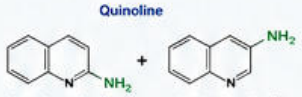
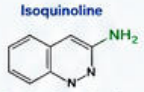
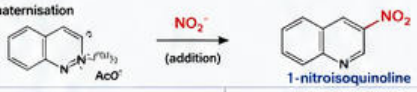
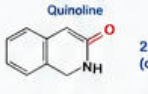
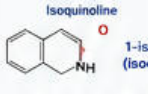
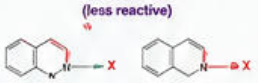
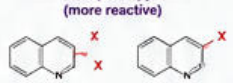
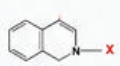
Quinolines and Isoquinolines: Reactions and Synthesis

No.	REACTION / TOPIC	SUMMARY / KEY POINTS	EXAMPLE / CONDITIONS	PRODUCT(S) / MAJOR OUTCOME
1	**Physical Properties and General Information**  quinoline isoquinoline	• Quinoline is a high-boiling liquid; isoquinoline is a low-melting solid; each has a sweetish odour. • Both bases have been known for a long time: quinoline (1834), isoquinoline (1885), isolated from coal tar. • Quinoline was also obtained from the pyrolytic degradation of cinchonamine (related to quinine). The name quinoline is derived from **quinine**, from "quina" (bark of Cinchona spp.).	ℹ Historical and general information	 quinoline (high-boiling liquid) isoquinoline (low-melting solid)
2	**Addition to Nitrogen (Basicity, N-oxide, Quaternary Salts)** 	• Like pyridine, quinoline and isoquinoline donate the N lone pair to electrophiles. • Similar basicity to pyridine. pK_{aH} (quinoline) = 4.94 pK_{aH} (isoquinoline) = 5.4 • Readily form N-oxides and quaternary salts.	E^+ → (electrophile)	N-Oxide Formation (Example) 
3	**Proton Exchange (Benzene Ring (C–Protonation)** 	• Via N-protonated quinoline, requires strong H_2SO_4. • Fastest at C-8, then C-5 and C-6. • In isoquinoline: somewhat faster at C-5 than at C-8.	1) conc. H_2SO_4 (strong acid) 2) Heat (via N-protonated heterocycle)	Exchange occurs at: Quinoline: C-8 > C-5 > C-6 Isoquinoline: C-5 > C-8
3a	**Lower Acid Strength (α to Nitrogen)**	• At lower acid strengths, exchange occurs α to nitrogen. • Quinoline: at C-2 Isoquinoline: at C-1	Dilute acid (weaker acid)	 Quinoline (C-2) Isoquinoline (C-1)
3b	**Mechanism (Zwitterion)**	• These processes involve a zwitterion produced by deprotonation of the N-protonated heterocycle.		
4	**Nitration** 	• Positional selectivity partly mirrors proton exchange. • Quinoline: ~ equal amounts of 5- and 8-nitro-quinolines. • Isoquinoline: almost exclusively the 5-nitro isomer.	HNO_3 / conc. H_2SO_4 (0–60 °C)	Quinoline  5-nitroquinoline 8-nitroquinoline Isoquinoline  5-nitroisoquinoline
5	**Sulfonation** 	• Quinoline: gives largely 8-sulfonic acid. • Isoquinoline: gives 5-sulfonic acid. • At higher temperature, other isomers form and under thermodynamic control both quinoline 8- and 5-sulfonic acids are isomerised to 6-sulfonic acid.	fuming H_2SO_4 (heat)	Quinoline  8-sulfonic acid (major) 5-sulfonic acid 6-sulfonic acid (thermodynamic product) Isoquinoline  5-sulfonic acid
6	**Acylation and Alkylation (EAS)** 	• There are no generally useful processes for the introduction of carbon substituents by electrophilic substitution of quinolines or isoquinolines.	—	Not generally useful (low reactivity)
7	**Halogenation (Ring Substitution)** 	• Products depend on conditions. • In conc. H_2SO_4, quinoline → mixture of 5- and 8-bromo derivatives. • Isoquinoline → 5-bromo derivative with $AlCl_3$ or N-bromosuccinimide in conc. H_2SO_4.	Br_2 / conc. H_2SO_4 or $AlCl_3$ / NBS	Quinoline  5-bromoquinoline 8-bromoquinoline Isoquinoline  5-bromoisoquinoline
8	**Halogenation (Hetero-ring Substitution)** 	• Introduction of halogen to the hetero-ring occurs under mild conditions via halide addition to a salt. • Quinoline → 3-bromoquinoline. • Isoquinoline → 4-bromoisoquinoline.	1) form hydrochloride (HCl) 2) Br_2 (mild)	Quinoline  3-bromoquinoline Isoquinoline  4-bromoisoquinoline
9	**Nucleophilic Substitution with 'Hydride' Transfer** 	• Reactions of this type occur fastest at C-2 in quinoline and at C-1 in isoquinoline.	Nu-H (nucleophile) (e.g., $NaBH_4$, $LiAlH_4$)	Quinoline (C-2 attack)  Isoquinoline (C-1 attack) 
10	**Alkylation and Arylation (Addition of RMgX or RLi)**	• Initial products are dihydro-quinolines/ dihydro-isoquinolines. • Oxidation affords C-substituted, re-aromatised heterocycles.	1) R–MgX or R–Li 2) then [O] (oxidation)	 1) R–MgX (2) [O] 2-arylquinoline
11	**Amination (via Amide Addition)** 	• $NaNH_2$ reacts rapidly (even at –45 °C) to give dihydro-adducts. • Quinoline: attack at C-2 (major) and C-4 (minor): 2-adduct rearranges to 4-adduct on heating. • Oxidation gives 2- or 4-aminoquinoline. • Isoquinoline + KNH_2 (liq. NH_3, r.t.) →	1) $NaNH_2$ (liq. NH_3) 2) Heat (rearrangement) 3) [O] (oxidation) (For isoquinoline: KNH_2, liq. NH_3, r.t.)	Quinoline  2-aminoquinoline 4-aminoisquinoline Isoquinoline  1-aminoisoquinoline
12	**Nitration (C-1 of Isoquinoline)**	• Introduce NO_2 at C-1 using KNO_2, DMSO and Ac_2O. • Key step: nucleophilic addition of nitrite to N-quaternised isoquinoline.	1) $(CH_3)_2SO$ + Ac_2O 2) KNO_2	N-quaternisation → NO_2^- (addition)  1-nitroisoquinoline
13	**Hydroxylation (High Temperature)**	• Both quinoline and isoquinoline undergo direct hydroxylation with KOH at high temperature with evolution of H_2. • Products: Quinoline → 2-quinolone (carbostyril) Isoquinoline → 1-isoquinolone (isocarbostyril)	KOH (high temp.) (– H_2)	Quinoline  2-quinolone (carbostyril) Isoquinoline  1-isoquinolone (isocarbostyril)
14	**Nucleophilic Substitution with Displacement of Good Leaving Groups**	• Halogen behaviour: – Homocyclic halogens and Q-3 / I-4 behave like halo-benzene (less reactive). – Q-2, Q-4 and I-1 like α- and γ-halopyridines (more reactive). – I-3 is intermediate.	Like Halo-benzene (less reactive)  Like α- or γ-halopyridines (more reactive)  Intermediate Reactivity 	

• الكينولين سائل ذو درجة غليان عالية، والإيزوكينولين مادة صلبة ذات درجة انصهار منخفضة، ولكل منهما رائحة حلوة.

- Quinoline is a high - boiling liquid; isoquinoline is a low - melting solid; each has a sweetish odour.

كلا القاعدتين معروفتان منذ فترة طويلة: تم عزل الكينولين لأول مرة من قطران الفحم في عام 1834، والإيزوكينولين من نفس المصدر في عام 1885.

- Both bases have been known for a long time: quinoline was first isolated from coal tar in 1834, isoquinoline from the same source in 1885.

• بعد فترة وجيزة من عزل الكينولين من الفحم،

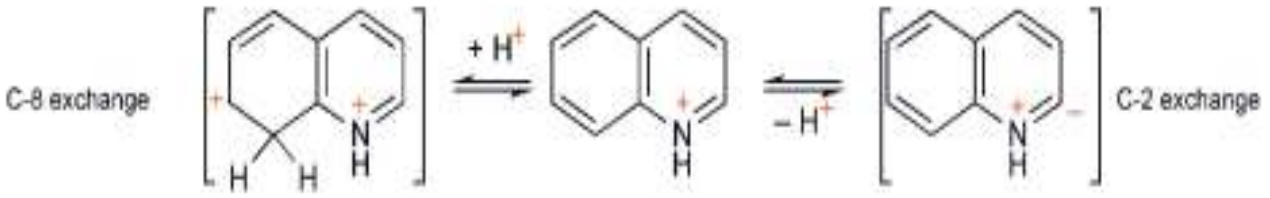
- Shortly after the isolation of quinoline from coal tar,
- it was also recognised as a pyrolytic degradation product of cinchonamine, an alkaloid closely related to quinine, from which the name quinoline is derived; the word quinine, in turn, derives from quina , a Spanish version of a local South American name for the bark of quinine - containing Cinchona species

• تم التعرف عليه أيضًا كمنتج تحلل حراري للسينكونامين، وهو قلويد وثيق الصلة بالكينين، والذي اشتُق منه اسم الكينولين، وكلمة الكينين، بدورها، مشتقة من كوينا، وهي نسخة إسبانية من اسم محلي في أمريكا الجنوبية للحاء أنواع الكينشونا التي تحتوي على الكينين

• التفاعلات مع الكواشف المحبة للإلكترونات
9.1.1• الإضافة إلى النيتروجين

- Reactions with Electrophilic Reagents
- 9.1.1 Addition to Nitrogen
- All the reactions noted in this category for pyridine which involve donation of the nitrogen lone pair to electrophiles, also occur with quinoline and isoquinoline, for example the respective p KaH values, 4.94 and 5.4, show them to be of similar basicity to pyridine. Each, like pyridine, readily forms an N - oxide and quaternary salts.

• جميع التفاعلات المذكورة في هذه الفئة للبيريدين والتي تتضمن تبرع زوج الإلكترونات الحر للنيتروجين إلى الكواشف المحبة للإلكترونات، تحدث أيضًا مع الكينولين والإيزوكينولين، على سبيل المثال، تُظهر قيم pKaH الخاصة بهما، 4.94 و5.4، أنهما يتمتعان بقاعدية مماثلة للبيريدين. كل منهما، مثل البيريدين، يشكل بسهولة أكسيد النيتروجين والأملاح الرباعية.



• الاستبدال عند ذرة الكربون

يتطلب تبادل البروتونات في حلقة البنزين بروتنة ذرة الكربون C، ومن ثم التبادل عبر الكينولين المُبرتَن ذرة النيتروجين N، حمض كبريتيك قوي، ويحدث بأسرع ما يمكن عند ذرة الكربون C-8، ثم عند ذرتي الكربون C-5 وC-6. ويحدث تبادل مماثل في الإيزوكينولين بشكل أسرع قليلاً عند ذرة الكربون C-5 منه عند ذرة الكربون C-8.

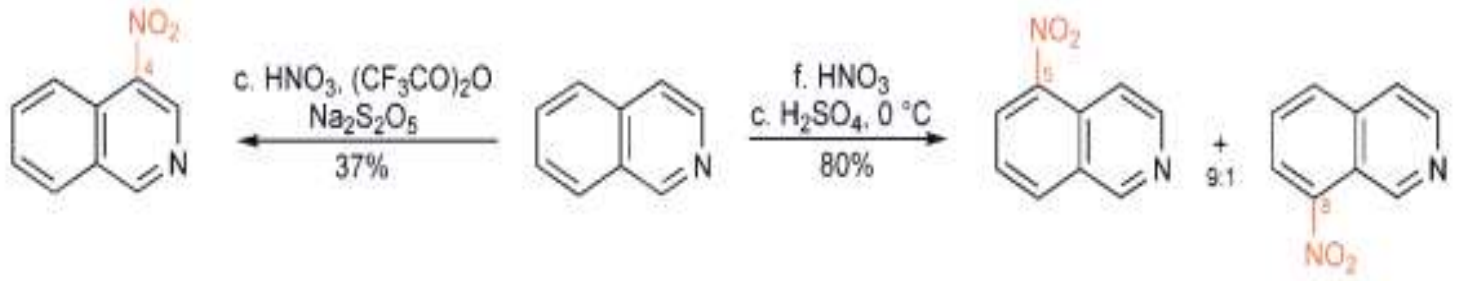
- Substitution at Carbon
- Proton Exchange Benzene ring C - protonation, and thence exchange, via N - protonated quinoline, requires strong sulfuric acid and occurs fastest at C - 8, then at C - 5 and C - 6; comparable exchange in isoquinoline takes place somewhat faster at C - 5 than at C - 8.
- 1 At lower acid strengths each system undergoes exchange α to nitrogen, at C - 2 for quinoline and C - 1 for isoquinoline.
- These processes involve a zwitterion produced by deprotonation of the N - protonated heterocycle

•1 عند تركيزات حمضية منخفضة، يخضع كل نظام لتبادل ذرة نيتروجين، عند ذرة الكربون C-2 للكينولين وذرة الكربون C-1 للأيزوكينولين.

• تتضمن هذه العمليات أيونًا ثنائي القطب ناتجًا عن إزالة بروتون من الحلقة غير المتجانسة N-المبرتنة

• تنعكس الانتقائية الموضعية لتبادل البروتون جزئيًا في النترجة، حيث يعطي الكينولين كميات متساوية تقريبًا من 5- و&نيترو-كينولين، بينما ينتج الأيزوكينولين بشكل حصري تقريبًا متصاوغ 5-نيترو-

- Nitration
- The positional selectivity for proton exchange is partly mirrored in nitrations, quinoline gives approximately equal amounts of 5 - and 8 - nitro - quinolines, whereas isoquinoline produces almost exclusively the 5 - nitro - isomer

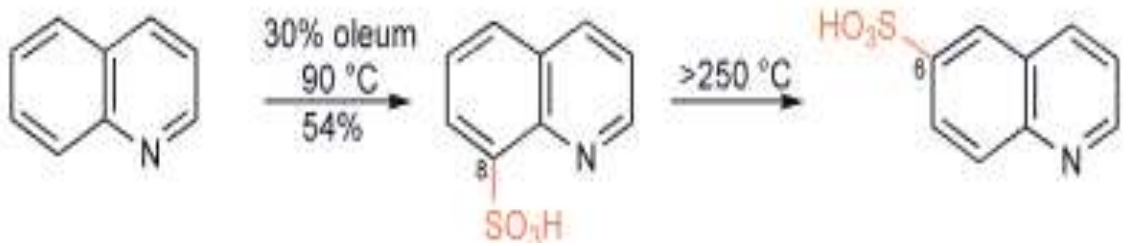


Sulfonation

• تعطي سلفنة الكينولين بشكل أساسي حمض 8- سلفونيك، بينما يعطي إيزوكينولين حمض 5-.

- Sulfonation of quinoline gives largely the 8 - sulfonic acid, whereas isoquinoline affords the 5 - acid.
- Reactions at higher temperatures produce other isomers, under thermodynamic control, for example both quinoline 8 - sulfonic acid and quinoline 5 - sulfonic acid are isomerised to the 6 - acid

• تنتج التفاعلات في درجات حرارة أعلى متصاوغات أخرى، تحت سيطرة الديناميكا الحرارية، على سبيل المثال، يتم تحويل كل من حمض الكينولين 8-سلفونيك وحمض الكينولين 5- سلفونيك إلى حمض 6-



- Acylation and Alkylation There are no generally useful processes for the introduction of carbon substituents by electrophilic substitution of quinolines or isoquinolines.

الأسيلة والألكلة. لا توجد عمليات مفيدة بشكل عام لإدخال بدائل الكربون عن طريق الاستبدال الإلكتروفيلي للكينولينات أو الأيزوكينولينات.

Halogenation

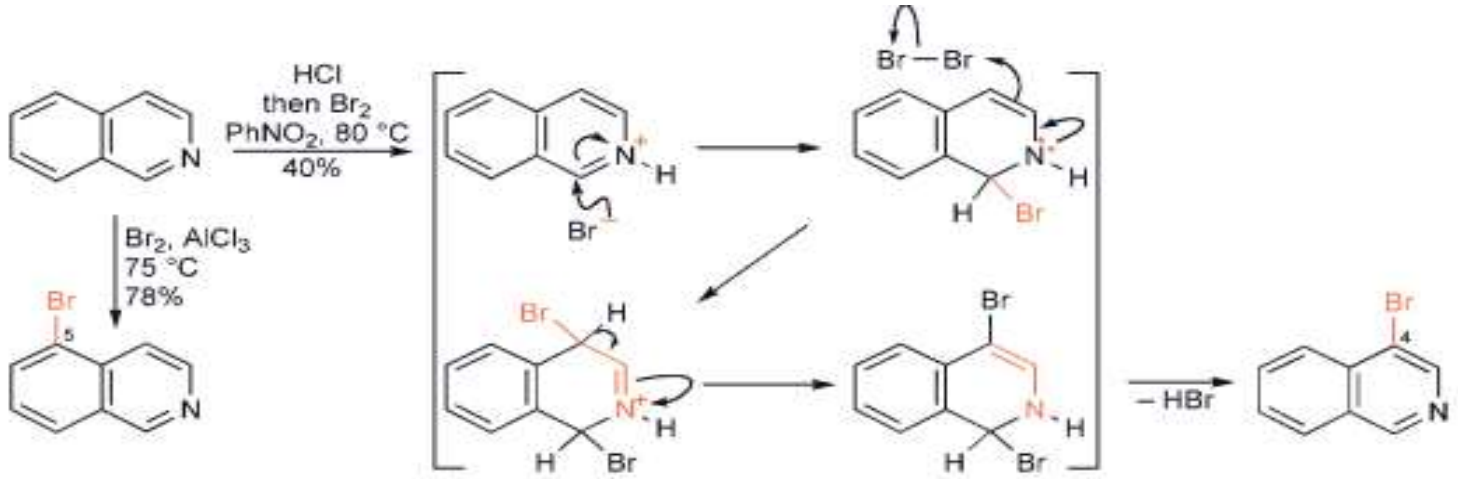
• استبدال حلقة الكينولين والإيزوكينولين بالهالوجينات معقد نوعًا ما، وتعتمد النواتج على الظروف المستخدمة.

- Ring substitution of quinoline and isoquinoline by halogens is rather complex, products depending on the conditions used.
- In concentrated sulfuric acid, quinoline gives a mixture of 5 - and 8 - bromo derivatives; comparably, isoquinoline is efficiently converted into the 5 - bromo - derivative in the presence of aluminium chloride, 8 or with N - bromosuccinimide in concentrated sulfuric acid

• في حمض الكبريتيك المركز، يعطي الكينولين خليطًا من مشتقات 5- و8-بروموم، وبالمقارنة، يتم تحويل الإيزوكينولين بكفاءة إلى مشتق 5-بروموم في وجود كلوريد الألومنيوم، 8 أو مع N-بروموسكسينيميد في حمض الكبريتيك المركز

• يحدث إدخال الهالوجين إلى الحلقات غير المتجانسة في ظل ظروف معتدلة بشكل ملحوظ، حيث تبدأ إضافة الهاليد إلى الملح التسلسل. وبالتالي، فإن معالجة هيدروكلوريد الكينولين أو إيزوكينولين بالبروم ينتج 3-بروموكينولين و4-بروموإيزوكينولين، على التوالي، كما هو موضح أدناه للأخير

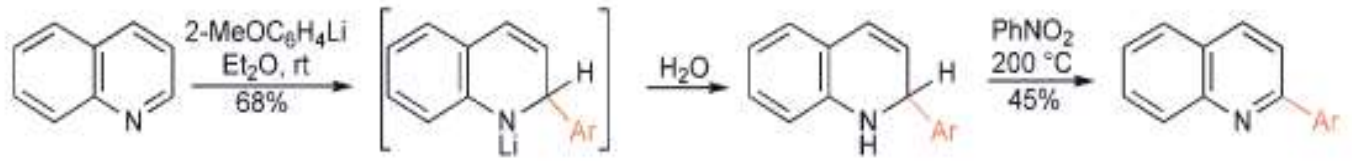
- Introduction of halogen to the hetero - rings occurs under remarkably mild conditions in which halide addition to a salt initiates the sequence. Thus treatment of quinoline or isoquinoline hydrochlorides with bromine produces 3 - bromoquinoline and 4 - bromoisoquinoline, respectively, as illustrated below for the latter



Reactions with Nucleophilic Reagents

• الاستبدال النيوكليوفيلي مع نقل الهيدريد: تحدث تفاعلات هذا النوع بشكل أسرع عند ذرة الكربون رقم 2 في الكينولين وعند ذرة الكربون رقم 1 في الإيزوكينولينات. •

- Nucleophilic Substitution with ‘ Hydride ’ Transfer Reactions of this type occur fastest at C - 2 in quinoline and at C - 1 in isoquinolines.
- Alkylation and Arylation الألكلة والأريلة
- The immediate products of addition of alkyl and aryl Grignard reagents and alkyl - and aryl lithiums are dihydro - quinolines and - isoquinolines and can be characterised as such, but can be oxidised to afford the C - substituted, re - aromatised heterocycles; illustrated below is a 2 - arylation of quinoline



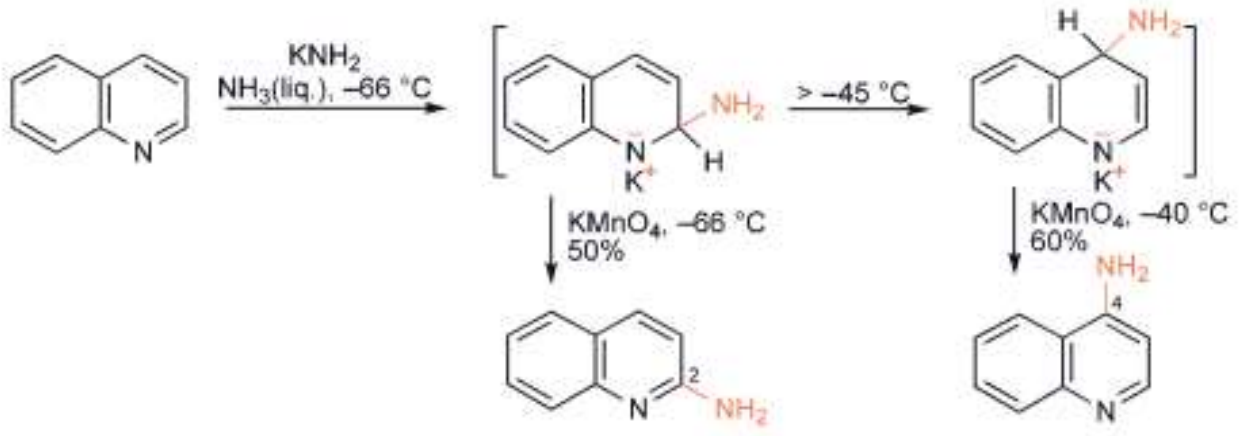
• النواتج المباشرة لإضافة كواشف غرينيارد الألكيلية والأريلية مع الليثيوم الألكيلي والأريلي هي ثنائي هيدروكينولين وأيزوكينولين، ويمكن تمييزها على هذا النحو، ولكن يمكن أكسدتها للحصول على مركبات حلقية غير متجانسة مُستبدلة بالكربون ومُعاد أروماتها، كما هو موضح أدناه في عملية أريلة الكينولين

Amination and Nitration

• يتفاعل أميد الصوديوم بسرعة وبشكل كامل مع الكينولين والإيزوكينولين، حتى عند -45 درجة مئوية، ليعطي نواتج إضافة ثنائية الهيدروجين مع هجوم أميد أولي عند C-2 (رئيسي) وC-4 (ثانوي) في الكينولين، وC-1 في الإيزوكينولين.

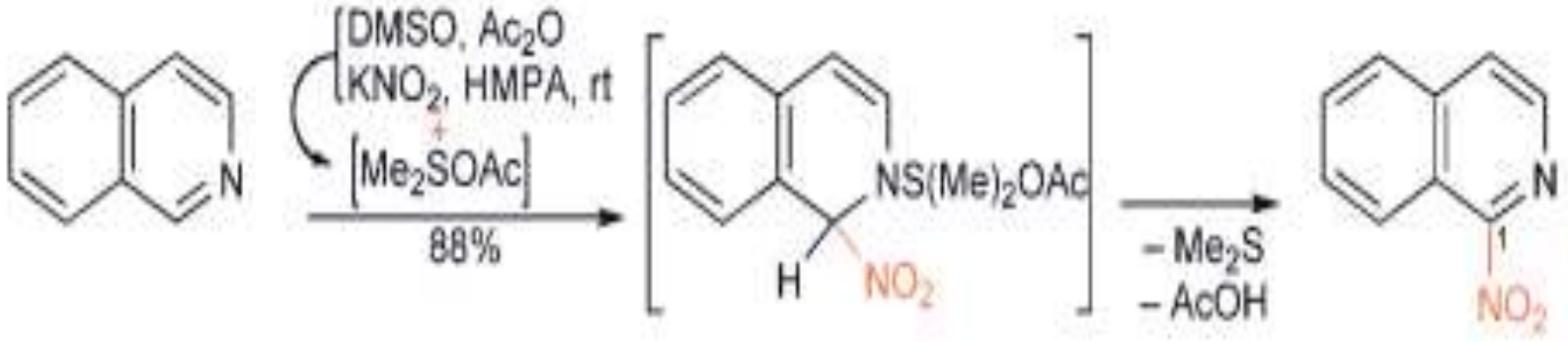
- Sodium amide reacts rapidly and completely with quinoline and isoquinoline, even at – 45 ° C, to give dihydro - adducts with initial amide attack at C - 2 (main) and C - 4 (minor) in quinoline, and C - 1 in isoquinoline.
- The quinoline 2 - adduct rearranges to the more stable 4 - aminated adduct at higher temperatures. 21 Oxidative trapping of the quinoline adducts provides 2 - or 4 - aminoquinoline; isoquinoline reacts with potassium amide in liquid ammonia at room temperature to give 1 - aminoisoquinoline

• يُعاد ترتيب ناتج إضافة الكينولين 2 إلى ناتج إضافة الأمين 4 الأكثر استقرارًا عند درجات حرارة أعلى. 21 يؤدي التفاعل التأكسدي لمركبات الكينولين إلى إنتاج 2 أو 4-أمينوكينولين، ويتفاعل إيزوكينولين مع أميد البوتاسيوم في الأمونيا السائلة عند درجة حرارة الغرفة لإنتاج 1-أمينوإيزوكينولين



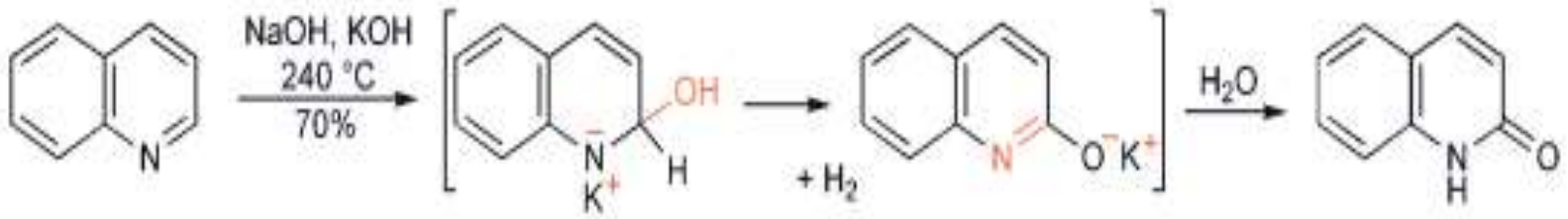
• يمكن إدخال مجموعة نيترو في الموضع C-1 في الإيزوكينولينات باستخدام خليط من نتريت البوتاسيوم، ثنائي ميثيل سلفوكسيد، وأنهيدريد الخل. الخطوة الأساسية هي الإضافة النيوكليوفيلية للنتريت إلى الحلقة غير المتجانسة التي تم تحضيرها مسبقًا بالرباعية عن طريق التفاعل عند النيتروجين مع مركب من ثنائي ميثيل سلفوكسيد وأنهيدريد

- The introduction of a nitro group at C - 1 in isoquinolines can be achieved using a mixture of potassium nitrite, dimethylsulfoxide and acetic anhydride. The key step is the nucleophilic addition of nitrite to the heterocycle previously quaternised by reaction at nitrogen with a complex of dimethylsulfoxide and the anhydride



يمكن هيدروكسيل كل من الكينولين والإيزوكينولين مباشرةً باستخدام هيدروكسيد البوتاسيوم عند درجة حرارة عالية مع انطلاق الهيدروجين. 2-كينولون (كاربوستيريل) و1-إيزوكينولون (إيزوكاربوستيريل) هما المنتجان المعزولان

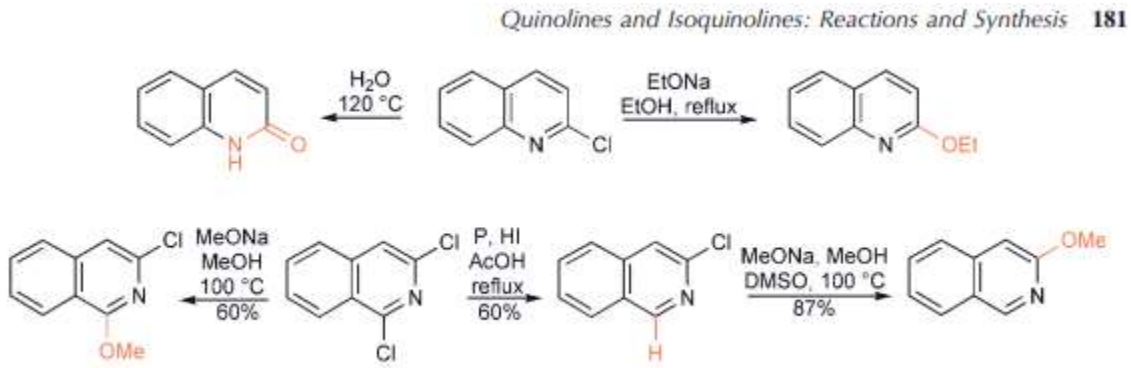
- Hydroxylation
- Both quinoline and isoquinoline can be directly hydroxylated with potassium hydroxide at high temperature with the evolution of hydrogen. 2 - Quinolone (‘ carbostyril ’) and 1 - isoquinolone (‘ isocarbostyril ’) are the isolated products



Nucleophilic Substitution with Displacement of Good Leaving Groups

- The main principle here is that halogen on the homocyclic rings of quinoline and isoquinoline, and at the quinoline - 3 - and the isoquinoline - 4 positions, behaves as would a halo - benzene. In contrast, 2 - and 4 - halo - quinolines and 1 - halo - isoquinolines have the same susceptibility as α - and γ - halopyridines .3 - Halo - isoquinolines are intermediate in their reactivity to nucleophiles

• المبدأ الأساسي هنا هو أن الهالوجين على الحلقات المتجانسة للكينولين والإيزوكينولين، وفي الموضعين 3- للكينولين و4- للإيزوكينولين، يتصرف كما لو كان هالو بنزين. في المقابل، فإن 2- و4- هالو كينولين و1- هالو إيزوكينولين لها نفس قابلية ألفا- وجاما- هالو بيريدين. 3- هالو إيزوكينولين متوسطة في تفاعلها مع النيوكليوفيلات

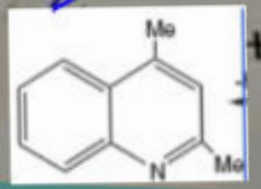


Synthesis : ch. 2 and 3

Electrophilic Attack of Carbonyl Groups on the Benzene Ring

[8] diketone + Benzene with N (anline) → combes synthesis of quinolines (acid ~~carb~~ media)

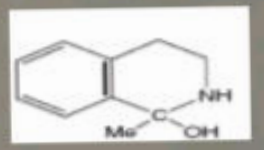
quinolines + H_2O elimination



Electrophilic Attack of Carbonyl Groups on the Benzene Ring

[9] carbonyl with amide group and at the end of a chain on benzene → Bischler – Napieralski (Lewis acid) $POCl_3$ or P_2O_5

dihydroisoquinoline + H_2O elimination



[O]

Isoquinoline