

SÍNTESE DE QUINOXALINAS CATALISADAS POR NIÓBIO PROMOVIDA POR ULTRASSOM

NICOLE CRISTINA MARTINS ROCHA¹; CAMILA PORTO EBERSOL²; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA³; FILIPE VINÍCIUS SCARANARO PENTEADO⁴; RAQUEL GUIMARÃES JACOB⁵; ÉDER JOÃO LENARDÃO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – nicoledcmrocha@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – camiiebersol@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – dani.hartwig@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – penteado.filipe@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – raquelgjacob@yahoo.com.br

⁶Universidade Federal de Pelotas – elenardao@uol.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos orgânicos heterocíclicos são formados por um anel que contém, ao menos, um átomo diferente de carbono, sendo os mais comuns oxigênio, nitrogênio e enxofre (EICHER; et al., 1995). Dentre os heterociclos mais importantes estão os nitrogenados, uma das classes mais abundantes na estrutura de medicamentos já comerciais, onde se destacam as quinoxalinas que são formadas por um bicírculo aromático que apresenta dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 4. São descritas como bioisósteros da quinolina, naftaleno ou algum outro composto aromático que inclua a pirazina ou piridina (VITAKU; et al., 2014), como descrito na Figura 1.

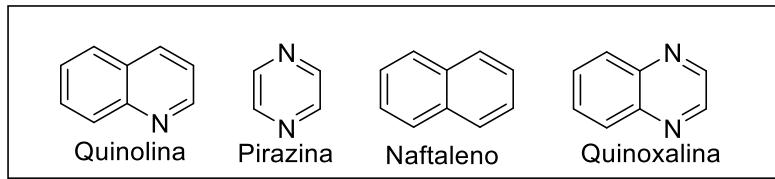


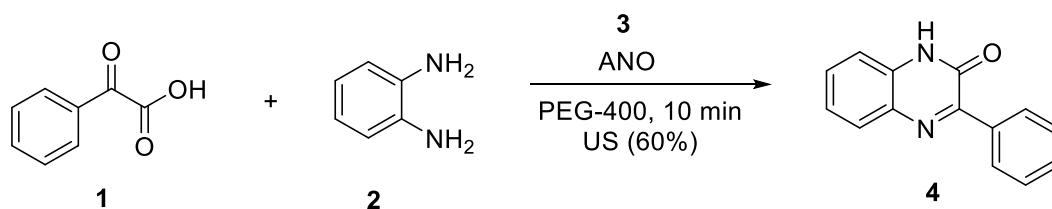
Figura 1: Estrutura do anel de quinoxalina e seus bioisósteros

As quinoxalinas e seus derivados vêm ganhando grande importância no meio científico por possuir diferentes atividades biológicas, como o tratamento de infecções causadas por protozoários (RODRIGUES; et al., 2014), anticâncer (LINDSLEY; et al., 2005), e antibacteriana (SELTZ; et al., 2002). Assim, o desenvolvimento de novos meios sintéticos para obtenção destas moléculas vem sendo muito estudado de modo a aumentar a eficiência da rota sintética convencional, tornando-a mais sustentável, uma vez que os métodos sintéticos das convencionais demandam o uso de metais tóxicos como catalisadores (ROBINSON; et al., 2005) (RAW; et al., 2003), além de resultar em baixos rendimentos com um tempo reacional muito longo (TARPADA; et al., 2017).

Nesse sentido, considerando a necessidade do desenvolvimento de uma rota reacional mais sustentável, propomos a síntese das quinoxalinas através do uso de um catalisador derivado do nióbio, oxalato amoniacial de nióbio (ANO), o qual é de fácil manuseio, apresenta baixo custo e baixa toxicidade. Ainda neste raciocínio, baseado em trabalhos anteriores, testamos métodos alternativos de energia, como o ultrassom, e solventes verdes, como o PEG-400 (PENTEADO; et al., 2016).

2. METODOLOGIA

Para a síntese da quinoxalina adicionou-se em um tubo de ensaio o ácido fenilgioxílico **1** (0,3 mmol), o-fenilenodiamina **2** (0,3 mmol), juntamente com o catalisador ANO (5 mol %) em 0,5 ml do solvente, PEG-400. Após isto, o tubo de ensaio foi colocado no ultrassom com amplitude de 60% durante 10 minutos, conforme Esquema 1. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (TLC) onde observou-se o consumo dos materiais de partida. Em seguida, a reação foi extraída utilizando acetato de etila e solução saturada de bicarbonato de sódio. O produto formado foi purificado em coluna cromatográfica usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato como eluente (85:15), obtendo-se um rendimento de 96%. O produto foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C.



Esquema 1: Síntese de quinoxalina catalisadas por nióbio.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os reagentes utilizados nesse trabalho foram adquiridos comercialmente, sem que houvesse a necessidade de purificá-los previamente. Primeiramente, foi realizado um estudo de otimização da reação proposta para definir as melhores condições reacionais para a síntese da quinoxalina **4**, como mostra a Tabela 1, onde foram analisados diferentes parâmetros, como concentração do catalisador, tempo reacional e diversos solventes.

Tabela 1: Estudo de otimização para a síntese da quinoxalina **4**.

ENTRADA	ANO (MOL%)	SOLVENTE (0,5 ML)	TEMPO (MIN)	REND. (%)
1	ANO (10)	PEG 400	10	92
2	ANO (5)	PEG 400	10	96
3	ANO (3)	PEG 400	10	79
4	ANO (1)	PEG 400	10	57
5	-	PEG 400	10	78
6	ANO (5)	Glicerol	10	65
7	ANO (5)	H ₂ O	10	90
8	ANO (5)	EtOH	10	57
9	ANO (5)	MeCN	10	53
10	ANO (5)	DMSO	10	77
11	ANO (5)	PEG 400	5	87
12	ANO (5)	PEG 400	1	86

Ao utilizar-se a quantidade de 10 mol% do catalisador de nióbio, observou-se um rendimento de 92%, Tabela 1, Linha 1. A fim de estudar a eficiência de uma menor quantidade do catalisador, usou-se 5 mol %, 3 mol % e 1 mol % obtendo-se um rendimento de 96%, 79% e 57%, respectivamente (Tabela 1, Linhas 2, 3 e 4). Com o intuito de observar a influência do catalisador na reação, realizou-se a reação sem o uso deste e observou-se o rendimento de 78%, Tabela 1, Linha 5. Assim, observou-se que a melhor condição utilizando 5 mol % do ANO. Em seguida, estudou-se a influência de diferentes solventes. Ao utilizar-se Glicerol e Etanol, a reação formou 65% e 57% do produto, respectivamente, Tabela 1 , Linhas 6 e 8. Já quando utilizado água como solvente, a reação mostrou um excelente rendimento de 90%, Tabela 1 , linha 7. Em seguida, ao utilizar acetonitrila (MeCN), obteve-se um rendimento inferior de 53%, Tabela 1, Linha 9. Por fim, ao utilizar-se dimetilsulfóxido (DMSO) a reação rendeu 77%, Tabela 1, Linha 10. Assim, o solvente ideal para a reação foi o PEG-400, utilizado inicialmente, Tabela 1, Linha 2, que mostrou rendimento de 96%. Por fim, variou-se o tempo reacional a fim de obter o tempo ideal para a formação do produto, onde testou-se 5 e 1 minutos, obtendo rendimentos de 87% e 86% respectivamente, Tabela 1, Linhas 11 e 12. Assim, optou-se pela melhor condição para a síntese do produto **4**, a linha 2 da Tabela 1, com o uso de 5 mol% de catalisador, PEG-400 como solvente em um tempo de 10 minutos.

4. CONCLUSÕES

Podemos concluir que foi possível, a partir de uma metodologia simples e eficiente que contempla os princípios da química verde, a síntese de quinoxalinas com excelentes rendimentos. Entretanto, novos estudos precisam ser desenvolvidos para avaliar a sistematização da reação, ou seja, o comportamento da metodologia frente a diferentes grupos como retiradores e doares de elétrons.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

EICHER, T., HAUPTMANN, S. The Chemistry of Heterocycles: reactions, synthesis, and applications. Stuttgart, Nova Iorque: **George Thieme**, p.180-184, 1995.

VITAKU, E., SMITH, D. T., NJARDARSON, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S FDA approved pharmaceuticals. **Journal of Medicinal Chemistry**, Estados Unidos, v. 57, p. 10257-10274, 2014.

RODRIGUES, J. H. S., NAKAMURA, T. U., CORRÊA, A. G., SANGI, D. P., NAKAMURA, C. V. A Quinoxaline Derivative as a Potent Chemotherapeutic Agent, Alone or in Combination with Benznidazole, against *Trypanosoma cruzi*. **Plos One**, v. 9, 2014.

LINDSLEY, C. W., ZHAO, Z., LEISTER, W. H., ROBINSON, R. G., BARNETT, S. F., JONES, D. D., JONES, R. E., HARTMAN, G. D., HUFF, J. R., HUBER, H. E., DUGGAN, M. E. Allosteric Akt (PKB) inhibitors: Discovery and SAR of isozyme selective inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v.15, p. 761-764, 2005.

SELTZ, L. E., SULING, W. J., REYNOLDS, R. C. Synthesis and Antimycobacterial Activity of Pyrazine and Quinoxaline Derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 5604-5606, 2002.

ROBINSON, R. S., TAYLOR, R. J. K. Quinoxaline Synthesis from α -hydroxy ketones via a Tandem Oxidation Process Using Catalysed Aerobic Oxidation. **Synlett**, v. 6, p. 1003-1005, 2005.

RAW, S. A., WILFRED, C. D., TAYLOR, R. J. K. Preparation of quinoxalines, dihydropyrazines, pyrazine and piperazines using tandem oxidation processes. **Chem Comm**, p. 2296-2297, 2003.

TARPADA, U. P., THUMMAR, B. B., RAVAL, D. K. A green protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives catalyzed by polymer supported sulphanilic acid. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. 902-907, 2017.

PENTEADO, F., VIEIRA, M. M., PERIN, G., ALVES, D., JACOB, R. G., SANTI, C., LENARDÃO, E. J. Niobium-promoted reaction of α -phenylglyoxylic acid with ortho-functionalized anilines: synthesis of 2-arylbenzothiazoles and 3-aryl-2H-benzo[b][1,4]benzoxazin-2-ones. **Green Chemistry**, 2016, DOI: 10.1039/C6GC02495E.