

## SÍNTESE VERDE DE 3-FENILQUINOXALIN-2-(1H)-ONAS ATRAVÉS DA CICLOCONDENSAÇÃO ENTRE $\alpha$ -CETOÁCIDOS E O-FENILENODIAMINAS

NICOLE CRISTINA MARTINS ROCHA<sup>1</sup>; CAMILA PORTO EBERSOL<sup>2</sup>; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA<sup>3</sup>; FELIPE PENTEADO<sup>4</sup>; RAQUEL GUIMARÃES JACOB<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas- [nicolecmrocha@hotmail.com](mailto:nicolecmrocha@hotmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas- [camiiebersol@hotmail.com](mailto:camiiebersol@hotmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas- [dani.hartwig@gmail.com](mailto:dani.hartwig@gmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas- [penteado.filipe@gmail.com](mailto:penteado.filipe@gmail.com)

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas- [raqueljacob@yahoo.com.br](mailto:raqueljacob@yahoo.com.br)

### 1. INTRODUÇÃO

A química dos heterociclos nitrogenados vêm sendo bastante estudada devido a sua importância biológica, já que moléculas contendo estes núcleos apresentam variadas atividades biológicas, tais como anticâncer, anti-inflamatória, analgésica, antiviral, antidepressiva, entre outras (FUSTERO, et. al., 2009).

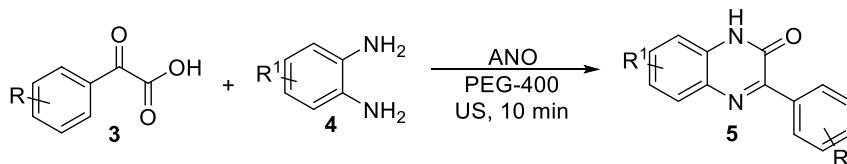
Dentre estes heterociclos, destacam-se as quinoxalinas pois apresentam variadas atividades biológicas, como, por exemplo, antivirais, antibacterianas, anti-inflamatórias, anticâncer e antidepressivas, além disso também são utilizados como inseticidas e herbicidas (EBERSOL, 2019). Além disso, há um aumento no interesse da comunidade científica pelo desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a obtenção de heterociclos, que atendam aos princípios da química verde (LENARDÃO, et. al., 2003).

Na literatura é descrito o uso da o-fenilenodiamina e  $\alpha$ -cetoácidos para sintetizar 3-substituídas-quinoxalin-2(1H)-onas, utilizando  $\text{Fe}_2\text{SO}_3$  supermagnético como catalisador e uma mistura  $\text{PhCl}$  e  $\text{H}_2\text{O}$  (3:1) como solvente, a 100°C por 24 horas sob agitação magnética. Entretanto, não é descrito a regiosseletividade das quinoxalinonas e nem a formação dos benzimidazóis como subprodutos (NGUYEN, et. al., 2018).

Neste trabalho, foi desenvolvido uma rota sintética limpa e eficiente para obtenção de 3-fenilquinoxalin-2(1H)-onas através da ciclocondensação de  $\alpha$ -cetoácidos e o-fenilenodiaminas, sob catálise de oxalato amoniacial de nióbio (ANO), polietilenoglicol de baixa densidade (PEG-400) como solvente verde e irradiação de ultrassom (US) como fonte de energia alternativa.

### 2. METODOLOGIA

Em um tubo de ensaio, foram adicionados 0,3 mmol de ácidofenilgioxílico (PGA) **3**, 0,3 mmol de o-fenilenodiamina **4**, 5 mol % de ANO e 0,5 mL de PEG-400, como solvente. A reação, foi submetida à sonicação (60% de amplitude) durante 10 minutos (Esquema 1). Após, foi observado por cromatografia em camada delgada (CCD) o consumo dos materiais de partida e a formação do produto **5**. Então realizou-se a extração por solvente utilizando 20 mL de água e 3x10 mL de acetato de etila. Após isto, o produto **5** foi isolado por coluna cromatográfica com 96% de rendimento. Após análises de espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , confirmou-se a formação da quinoxalinona **5**. Com este resultado satisfatório, prosseguiu-se o trabalho para otimizar as condições e o escopo reacional.



Esquema 1

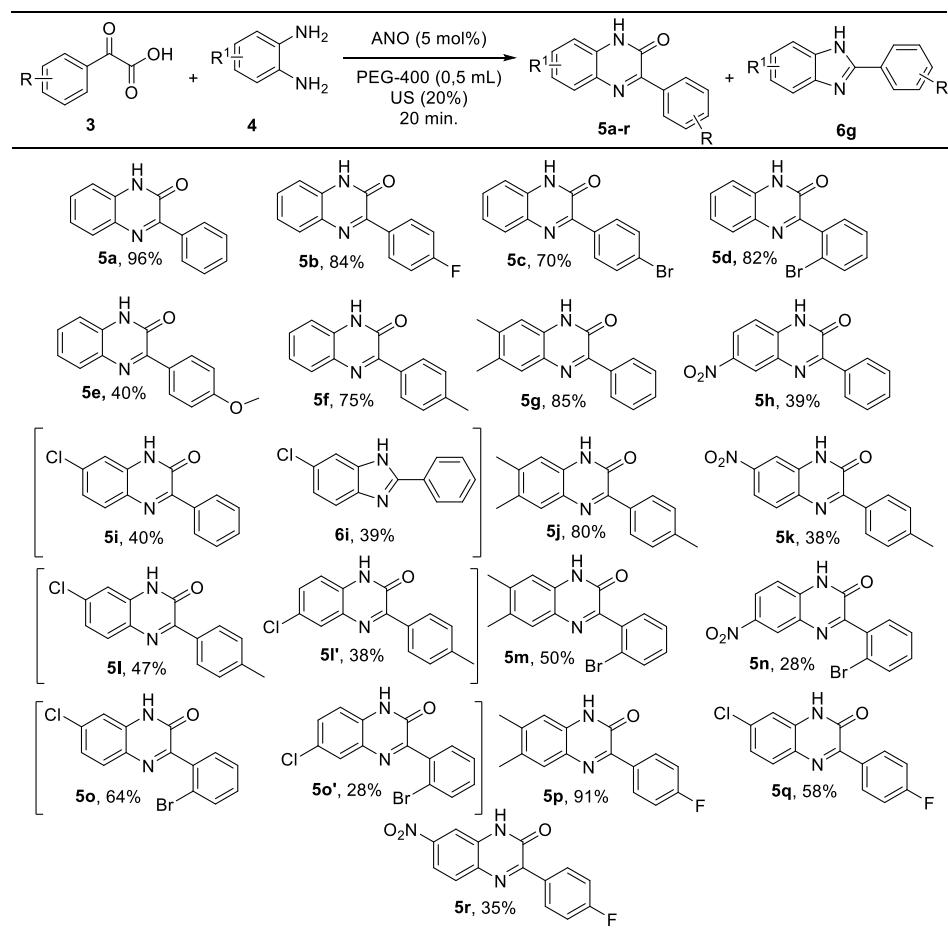
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A condição reacional que foi mais eficiente para a formação do produto **5a**, utilizou 5 mol % de ANO, PEG-400 como solvente, sob irradiação ultrassônica com amplitude de 60% durante 10 minutos. A partir disso, foi realizado o estudo do escopo reacional, onde foi avaliado o comportamento da reação frente a diferentes grupos. Conforme o Esquema 2, o primeiro exemplo estudado foi o R=p-F utilizando a amplitude ultrassônica de 60%, entretanto observou-se a formação dos produtos **5b** e **6b**. Dessa forma, acredita-se que a amplitude 60% leva a um superaquecimento do sistema, favorecendo a descarboxilação. Assim, optou-se por diminuir a amplitude do sistema para 20%, onde formou apenas o produto **5b** com 84% de rendimento. Portanto, para todos os outros exemplos utilizou-se 20% de amplitude ultrassônica. Assim, os produtos **5c** (R=p-Br) e **5d** (R=o-Br) foram obtidos com rendimentos de 70 e 82%, respectivamente.

Como era esperado, quando foram utilizados grupos doadores de elétrons, (R=p-OMe, p-Me), houve um decréscimo significativo no rendimento da reação, obtendo 40 e 75% de rendimento dos produtos **5e** e **5f**, respectivamente. Isto ocorre porque estes grupos doam elétrons para o anel aromático diminuindo a eletrofilicidade do carbono da carbonila, quando comparado ao produto **5a**, sem substituintes. Para o produto **5g** foi obtido 85% de rendimento quando utilizou-se uma diamina com duas metilas, este resultado é coerente porque grupos doadores de elétrons, como a metila e o-Metil, doam elétrons ao anel aromático fazendo com que o nitrogênio de um dos grupos NH<sub>2</sub> da diamina fique mais nucleofílico para promover o ataque à carbonila da porção ceto. Por outro lado, quando utilizou-se grupos retiradores de elétrons, houve um decréscimo no rendimento reacional para 39 e 40% dos produtos **5h** e **5i** (R=NO<sub>2</sub> e R=Cl), respectivamente. A reação utilizando o grupo cloro não foi seletiva, formando o subproduto **6i** com 39% de rendimento. Após, foram variados simultaneamente os ligantes do anel aromático do ácido  $\alpha$ -fenilgioxílico e na o-fenilenodiamina.

Inicialmente, fixou-se o substituinte p-Me na porção do ácido  $\alpha$ -fenilgioxílico e variou-se as o-fenilenodiaminas. Quando utilizou-se uma diamina dissubstituída com grupos doadores de elétrons (R= 6,7-Me), a reação apresentou bons rendimentos de 80% para o produto **5j**. Quando utilizou-se diaminas substituídas com grupos retiradores de elétrons (R= NO<sub>2</sub> e Cl), o rendimento dos produtos **5k** e **5l** caiu para 38 e 47%, respectivamente. Isto ocorre porque estes substituintes retiram elétrons do anel aromático deixando o grupamento amina menos nucleofílico para o ataque, o que leva a baixa taxa de formação do produto desejado. A reação com R=Cl não foi seletiva e levou a formação do isômero **5l'** com um rendimento de 38%. Então, o substituinte o-Br na porção do  $\alpha$ -fenilgioxílico foi fixado e as reações foram realizadas novamente com as mesmas diaminas substituídas. Quando utilizado o grupo 6,7-Me, obteve-se um rendimento razoável de 50% do produto **5m**. Já os grupos retiradores de elétrons (R= NO<sub>2</sub> e Cl) que levaram a formação dos produtos **5n** e **5o** com rendimentos de 28 e 64%, respectivamente. Isto ocorre porque o cloro age como doador de elétrons por efeito mesomérico e favorece o ataque nucleofílico. Já o nitro é um

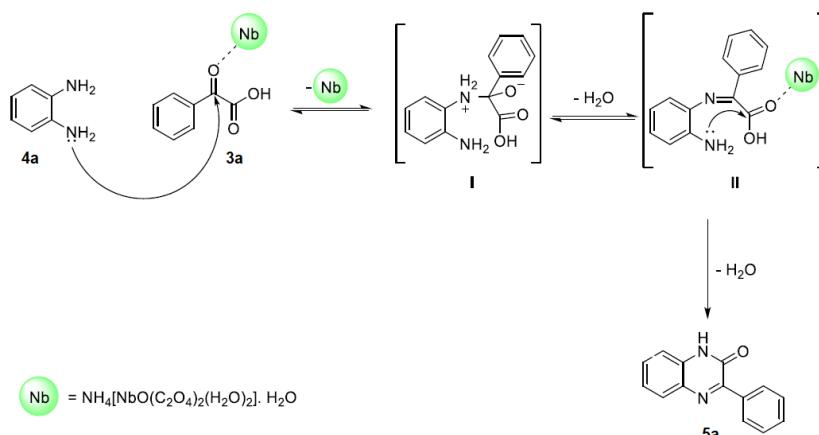
forte grupo desativante do anel aromático diminuindo a nucleofilicidade do nitrogênio. Novamente, a reação do cloro não foi seletiva e observou-se a formação do isômero **5o'** com 28% de rendimento.



Esquema 2: Variação do escopo reacional

Por último, fixou-se o substituinte *p*-flúor na porção do α-fenilgioxílico, obteve-se um rendimento excelente de 91% do produto 8p quando utilizado um grupo doador (R=6,7-Me). Os produtos **5q** e **5r** com substituintes retiradores de elétrons (R=Cl e NO<sub>2</sub>), foram obtidos com rendimentos de 58 e 35%, respectivamente. Ressalta-se que, quando utilizado o substituinte nitro, observou-se a formação de uma mistura muito complexa de subprodutos, justificando os baixos rendimentos destas.

De acordo com PENTEADO, et. al., o ácido α-fenilgioxílico reage por mecanismo radicalar e, por isso, foi investigado o comportamento da reação junto a uma espécie que captura radicais e a quinoxalinona **5a** foi obtida, descartando a hipótese de um mecanismo somente radicalar. Com isso, testou-se um mecanismo aniónico a partir dos elétrons livres do nitrogênio do grupo NH<sub>2</sub> que podem atacar tanto o carbono carbonílico quanto o carbono do ácido carboxílico, levando a formação do intermediário imina e amida, respectivamente. Foi observado somente a imina descarboxilada e, por isto, foi proposto o mecanismo representado no Esquema 3.



**Esquema 3:** Mecanismo proposto para síntese das quinoxalinonas

#### 4. CONCLUSÕES

Foi desenvolvido um novo método verde para a síntese de 3-fenilquinoxalin-2(1H)-onas utilizando um catalisador de nióbio atóxico e sob irradiação ultrassônica como um método alternativo de energia. Também é importante ressaltar que está é uma rota que sintetiza produtos com variadas possibilidades de atividade biológica, além da obtenção de 12 moléculas inéditas na literatura.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FUSTERO, S.; SIMÓN-FUENTES, A.; SANZ-CERVERA, J. F. Recent Advances in the synthesis of pyrazoles, a review. **Organic Preparations and Procedures International**, 41:4, 253-290, 2009.
- EBERSOL, C. P. Síntese verde de 3-fenilquinoxalin-2(1H)-onas através da ciclocondensação entre  $\alpha$ -cetoácidos e o-fenilenodiaminas. 2019. 138f. Dissertação de mestrado – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.
- LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; BATISTA, M. J.; SILVEIRA, C. C. Green chemistry- Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, Vol. 26, No 1, 123-129, 2003.
- NGUYEN, O. T. K.; PHAN, A. L. T., PHAN, P. T., NGUYEN, T. T., LE, N. T. H., LE, D. T. Ready access to 3-substituted quinoxalin-2-ones under superparamagnetic nanoparticle catalysis. **Chemistry Select**, 3, 879-886, 2018.
- PENTEADO, F.; LOPES, F. E.; ALVES, D.; PERIN, G.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.  $\alpha$ -ketoacids: acylating agents in organic synthesis. **Chemical Reviews**, Vol. 119, 12, 77113-7278, 2019.