



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Síntese verde de 3-fenilquinoxalin-2(1*H*)-onas através da
ciclocondensação entre α -cetoácidos e *o*-fenilenodiaminas**

Camila Porto Ebersol

Pelotas, julho de 2019

**Síntese verde de 3-fenilquinoxalin-2(1*H*)-onas através da
ciclocondensação entre α -cetoácidos e *o*-fenilenediaminas**

por

Camila Porto Ebersol

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para a obtenção do título de

Mestra em Química

Orientadora: Profa. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

Coorientadora: Profa. Dr^a. Daniela Hartwig de Oliveira

Pelotas, julho de 2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

E16s Ebersol, Camila Porto

Síntese verde de 3-fenilquinoxalin-2(1H)-onas através da ciclocondensação entre α -cetoácidos e o-fenilenodiaminas / Camila Porto Ebersol ; Raquel Guimarães Jacob, orientadora ; Daniela Hartwig de Oliveira, coorientadora. — Pelotas, 2019.

138 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

1. Heterocíclos. 2. Nióbio. 3. Química verde. I. Jacob, Raquel Guimarães, orient. II. Oliveira, Daniela Hartwig de, coorient. III. Título.

CDD : 540

Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a Defesa de Mestrado intitulada:

**Síntese verde de 3-fenilquinoxalin-2(1H)-onas através da
ciclocondensação entre α -cetoácidos e o-fenilenodiaminas**

Elaborada por

Camila Porto Ebersol

Como requisito parcial para obtenção do grau de

Mestre em Química

Comissão Examinadora:

Profa. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob – UFPel
(Orientadora)

Daniela Hartwig de Oliveira
Profa. Dr^a. Daniela Hartwig de Oliveira – UFPel
(Coorientadora)

Juliano Alex Roehrs
Prof. Dr. Juliano Alex Roehrs – IFSul Campus Pelotas

Angelita M. Barcellos
Dr^a. Angelita Barcellos - UFPel

Aos meus pais pelo apoio durante todo meu crescimento. Obrigada por sempre incentivarem e darem tudo de si para que eu sempre estivesse estudando para ser alguém na vida. Sem vocês eu não teria chegado a lugar nenhum.

Eu amo vocês

“Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe.”

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por sempre me abençoar e cuidar de mim, estando comigo durante todo caminho. Uma companhia que jamais me abandonou a qual sempre pude sentir a Sua presença, me sentindo assim segura e acolhida.

Agradeço especialmente a Profa. Raquel Guimarães Jacob pelos ensinamentos durante os anos em que me orientou. Obrigada por sempre estar disposta a ensinar e também pelas inspirações, por todas as conversas sobre a Química e sobre a vida, eu te admiro muito!

A Profa. Daniela Hartwig agradeço por todo apoio durante a graduação e o mestrado e por sempre estar disposta a ajudar no que for preciso.

Aos professores Eder, Diego, Perin e Márcio por todo o apoio e conhecimento.

Um agradecimento especial a Nicole Rocha, por ter trabalhado comigo durante uma etapa desses dois anos no desenvolvimento desse trabalho.

Ao Filipe Penteado, agradeço pela imensa força nesse trabalho e pelo conhecimento passado a mim.

Aos colegas do laboratório LASOL 207, Edmilson, Ítalo, Thalita, Pâmela, Gabriela e Carol obrigada por todo esse tempo juntos, pelas conversas, pelas risadas, pelas piadas sem graça, pelas comilanças que todo mundo ama no lab, obrigada por todo companheirismo.

Aos colegas do laboratório LASOL 208, Laura, João e Carol agradeço pela amizade e por todas as longas conversas.

Aos demais integrantes do Lasol pelas confraternizações e churrascos com muitas histórias, pelo convívio e por todo suporte.

A Luiza Rosa e Andressa Nornberg pelos estudos, conversas e companheirismo.

A Djanira, secretária do PPGQ, agradeço o suporte ao longo de todo o mestrado.

A CAPES, FAPERGS e ao CNPq pelo auxílio financeiro.

Resumo

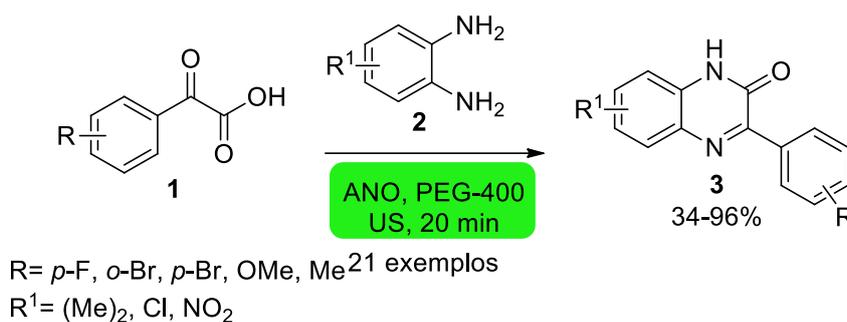
Título: **Síntese verde de 3-fenilquinoxalin-2(1H)-onas através da ciclondensação entre α -cetoácidos e *o*-fenilenodiaminas**

Autora: Camila Porto Ebersol

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Daniela Hartwig de Oliveira

No presente trabalho, descreve-se a síntese de 3-fenilquinoxalin-2(1H)-onas **3** através de um método que vai ao encontro com os princípios da Química verde. Para isto, utilizou-se o ácido α -arilglioixílico (PGA) **1** e *o*-fenilenodiamina **2** como materiais de partida. As reações foram desenvolvidas sob catalise de oxalato amoniacal de nióbio (ANO), utilizando polietilenoglicol de baixa densidade (PEG-400) como solvente e sob irradiação de ultrassom (US).



A partir do método desenvolvido foram preparadas vinte e uma moléculas pertencentes a classe das 3-fenilquinoxalin-2(1H)-onas **3** com rendimentos que variaram entre 34 a 96%. Dentre os compostos sintetizados, é importante ressaltar que doze moléculas são inéditas. Outro fator importante está relacionado a presença de grupos doadores ou retiradores de elétrons nos materiais de partida, os quais afetaram diretamente a reatividade e seletividade dos produtos obtidos. Nesse contexto, a presença de um grupo nitro, fortemente retirador de elétrons, na porção do anel aromático da *o*-fenilenodiamina **2** diminuiu os rendimentos, e nesse caso foi observado uma mistura de subprodutos.

Abstract

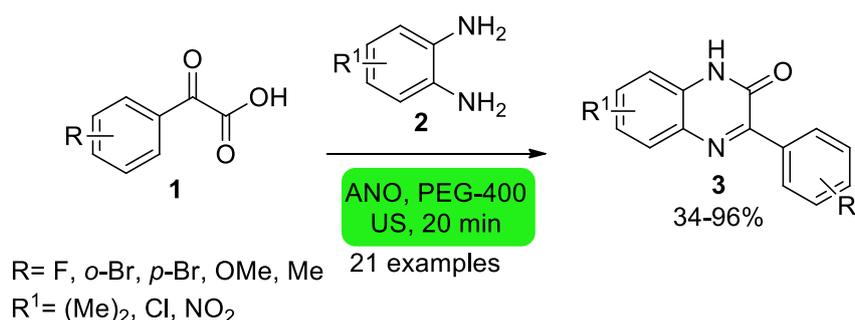
Title: **Green synthesis of 3-phenylquinoxalin-2(1*H*)-ones from the cyclocondensation between α -ketoacids and *o*-phenylenediamines**

Author: Camila Porto Ebersol

Academic Advisor: Profa. Dr^a. Raquel Guimarães Jacob

Co-advisor: Profa. Dr^a. Daniela Hartwig de Oliveira

In the present work, the synthesis of 3-phenylquinoxalin-2(1*H*)-ones **3** is described through a method that meets the principles of green chemistry. For this, α -arylglyoxylic acid (PGA) **1** and *o*-phenylenediamine **2** were used as starting materials. The reactions were performed under niobium ammonium oxalate (ANO) catalysis using low density polyethylene glycol (PEG-400) as solvent and under ultrasound irradiation (US).



From the developed method were prepared twenty one molecules belonging the class of 3-phenylquinoxalin-2(1*H*)-ones **3** in yields from 34 to 96%. Among the synthesized compounds, it is important to highlight that twelve molecules are unpublished. Another important factor is related to the presence of donor or electron withdrawing groups in the starting materials, which directly affected the reactivity and selectivity of the obtained products. In this context, the presence of a nitro group, a strongly electron-withdrawing group, in the aromatic ring portion of *o*-phenylenediamine **2** decreased the yields, in which case a mixture of by-products was observed.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
Índice de tabelas.....	x
Índice de figuras.....	xi
Lista de siglas e abreviaturas.....	xiii
1. Introdução e objetivos.....	1
2. Revisão bibliográfica.....	5
2.1. Síntese de quinoxalinonas.....	6
2.2. Aplicações das quinoxalinonas em síntese orgânica.....	14
2.3. Química verde.....	17
2.3.1. Catálise.....	19
2.3.1.1. Aplicação de oxalato amoniacal de nióbio (ANO) como catalisador.....	20
2.3.2. Solvente.....	26
2.3.2.1. PEG-400 como solvente verde.....	26
2.3.3. Energia.....	29
2.3.3.1. Ultrassom como fonte alternativa de energia.....	30
3. Apresentação e discussão dos resultados.....	35
3.1. Otimização das condições reacionais.....	36
3.2. Estudo da versatilidade do método de obtenção de 3-fenilquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-onas.....	38
3.3. Proposta mecanística.....	43
3.4. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	45
3.4.1. Análise dos espectros de RMN ¹ H da 3-fenilquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-ona 3 utilizando PEG-400 e água como solventes.....	45
3.4.2. Análise dos espectros de RMN ¹ H, ¹³ C e HMBC ¹ H- ¹⁵ N dos compostos 7-cloro-3-(<i>p</i> -toluol)quinoxalin-2(1 <i>H</i>)-ona 3k e 6-cloro-3-(<i>p</i> -toluol)quinoxalin-2(1 <i>H</i>)-ona 3k'	48
3.4.3. Análise dos espectros de RMN ¹ H, ¹³ C, HSQC ¹ H- ¹³ C, HMBC ¹ H- ¹³ C e HMBC ¹ H- ¹⁵ N do composto 7-cloro-3-fenilquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-ona 3h ..	52
3.4.4. Análise dos compostos de RMN ¹ H, ¹³ C, HSQC ¹ H- ¹³ C, HMBC ¹ H-	

^{13}C e HMBC ^1H - ^{15}N do composto 6-cloro-3-fenil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol 4h ..	58
4. Considerações finais.....	64
5. Procedimentos experimentais.....	66
5.1. Materiais e métodos.....	67
5.1.1. Cromatografia em camada delgada (CCD).....	67
5.1.2. Coluna cromatográfica.....	67
5.1.3. Espectrometria de massas de baixa resolução	67
5.1.4. Ponto de fusão.....	67
5.1.5. Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	68
5.2. Procedimentos gerais.....	68
5.2.1. Procedimento geral para a síntese dos ácidos α -fenilglioixílicos 1	68
5.2.2. Obtenção do oxalato amoniacal de nióbio (ANO).....	69
5.2.3. Procedimento geral para a síntese de 3-fenilquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-onas.	69
5.3. Dados espectrais das 3-fenilquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-onas.....	69
6. Espectros selecionados.....	77
7. Referências bibliográficas.....	120

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estudo de otimização para obtenção de 3-fenilquinoxalin-2(1 <i>H</i>)- onas 3a	41
Tabela 2: Variação do escopo reacional na síntese de 3-fenilquinoxalin- 2(1 <i>H</i>)-onas 3a – 3i	43
Tabela 3: Variação do escopo reacional na síntese de 3-fenilquinoxalin- 2(1 <i>H</i>)-onas 3j – 3r	45

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Medicamentos que contém heterocíclicos nitrogenados	02
FIGURA 2: Estruturas da quinoxalinona e quinoxalina	03
FIGURA 3: Derivados da quinoxalinona que possuem atividades biológicas	04
FIGURA 4: Estrutura molecular do oxalato amoniacal de nióbio (ANO)	20
FIGURA 5: Estrutura do polietileno glicol (PEG-400)	26
FIGURA 6: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a	46
FIGURA 7: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a	46
FIGURA 8: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) para a mistura 3a + 4a	47
FIGURA 9: Expansão dos espectros dos produtos 3 e 4	48
FIGURA 10: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3k	49
FIGURA 11: Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3k	50
FIGURA 12: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3k'	51
FIGURA 13: Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3k'	52
FIGURA 14: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h	53
FIGURA 15: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h	54
FIGURA 16: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h	55
FIGURA 17: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h	56
FIGURA 18: Ampliação da região aromática do espectro HMBC do composto 3h	57
FIGURA 19: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h	58
FIGURA 20: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4h	59
FIGURA 21: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 4h	60
FIGURA 22: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4h	61
FIGURA 23: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4h	62
FIGURA 24: Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4h	63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANO	Oxalato amoniaco de nióbio
BOC	<i>Tert</i> -butiloxicarbonil
CBMM	Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração
CH₃CN	Acetonitrila
DFT	Teoria da densidade funcional
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
HMBC	Espectroscopia heteronuclear de correlação entre múltiplas ligações
HSQC	Espectroscopia heteronuclear de correlação de quantum simples
HRMS	Espectrometria de massa de alta resolução
NaBH₄	Borohidreto de sódio
NOX	Número de oxidação
Nps	Nanopartículas
OLED	Organic light-emitting diode
PEG-400	Polietileno glicol de baixa densidade
PGA	Ácido α -fenilglioxílico
Phen	Fenantrolina
RMN ¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
SET	Transferência única de elétron
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
THF	Tetraidrofurano
US	Ultrassom

1. Introdução e Objetivos

1.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos nitrogenados tem grande destaque na literatura devido ao grande número de metodologias de obtenção descritas bem como por apresentarem diversas aplicações farmacológicas. São estruturas muito importantes pois estão presentes em uma parte significativa de fármacos utilizados na medicina e em produtos naturais.¹ Como mencionado, esses compostos apresentam inúmeras propriedades biológicas, tais como antidepressiva (diazepam, **A**), antifúngica (fluconazol, **B**), anti-inflamatória (metronidazol, **C**), antiviral (ribavirina, **D**), entre outras (Figura 1).²

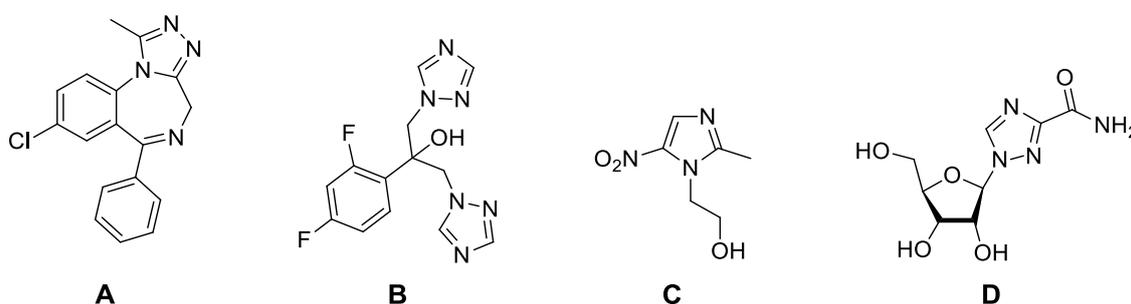


Figura 1. Medicamentos que contém heterocícos nitrogenados.

Dentre os compostos heterocíclicos nitrogenados, destacam-se as quinoxalinonas **5**, uma classe de moléculas derivadas das quinoxalinas **6**. O núcleo quinoxalínico é raramente encontrado na natureza fazendo com que a maior parte dos derivados dessa molécula sejam obtidos de origem sintética. Sendo assim, numerosos derivados da quinoxalina foram sintetizados nas últimas décadas por serem blocos de construção importantes em síntese orgânica³, além disso apresentam atividade biológica significativa como inseticidas, herbicidas, antivirais, antibacterianas, anti-inflamatórias, anticâncer e antidepressivo⁴. Seus derivados

¹ Stockman, R. A.; *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2008**, *104*, 106.

² (a) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Busonera, B.; Poni, G.; Cabras, C. A., La Colla, P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4785 (b) Funakoshi, T.; Chaki, S.; Kawahima, N.; Suzuki, Y.; Yoshikawa, R.; Kumagai, T.; Nazakato, A.; Kameo, K.; Goto, M.; Okuyama, S.; *Life Sci.* **2002**, *71*, 1371. (c) Wilhelm, E. A.; Machado, N. C.; Pedrosa, A. B.; Goldani, B. S.; Seus, N.; Moura S.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Alves, D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41437. (d) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P.; Goodman & Gilman - *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1991**.

³ (a) Carta, A.; Corona, P.; Loriga, M. *Curr Med Chem* **2005**, *12*, 2259 (b) Carta, A.; Piras, S.; Loriga, G.; Paglietti, G. *Mini Rev Med Chem* **2006**, *6*, 1179.

⁴ (a) Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5604. (b) Bailly, C.; Echepare, S.; Gago, F.; Waring, M. *AntiCancer Drug Des.* **1999**, *14*, 291. (c) Raw, S. A.; Wilfred, C. D.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2003**, *18*, 2286. (d) Gazit, A.; App, H.; McMahon, G.; Chen, J.; Levitzki, A.; Bohmer, F. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2170. (e) Sehlstedt, U.; Aich, P.; Bergman, J.; Vallberg, H.; Norden, B.; Gra' slund, A. *J. Mol. Biol.* **1998**, *278*, 31.

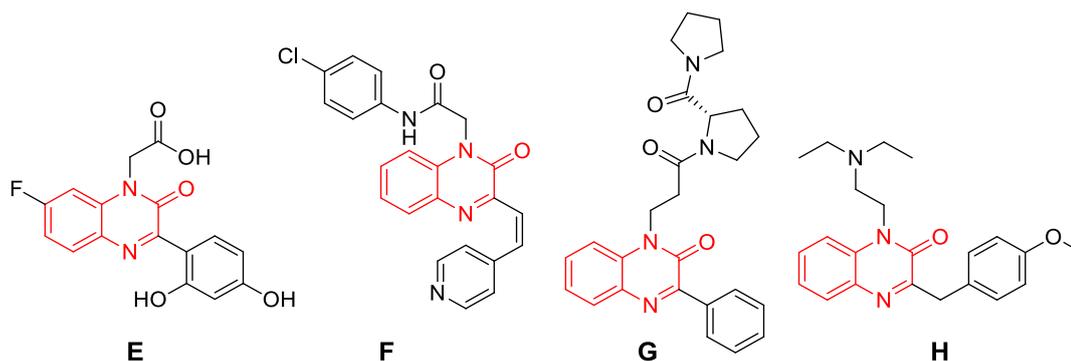
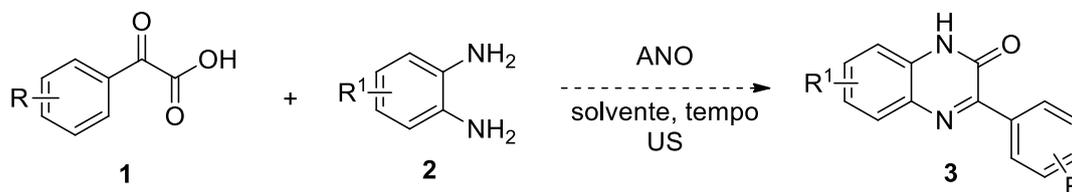


Figura 3. Derivados da quinoxalinona que possuem atividades biológicas.

Tendo em vista o impacto dos produtos químicos sobre o meio ambiente e a saúde humana, atualmente é crescente a busca pelo desenvolvimento de processos de produção mais limpos. Tem-se como fundamento principal que a química deve manter e melhorar a qualidade de vida dentro de um desenvolvimento sustentável.⁷

As metodologias que são regidas pela química verde são predominantemente favorecidas e desejáveis, uma vez que geram menos resíduos e efluentes tóxicos, bem como menor geração de gases indesejáveis ao ambiente.⁸

Deste modo, aliado ao interesse do nosso grupo de pesquisa no desenvolvimento de metodologias verdes para a síntese de moléculas interessantes no ponto de vista sintético, o objetivo desse trabalho é o desenvolvimento de uma nova metodologia para a obtenção de 3-fenilquinoxalin-2(1H)onas **3** utilizando um composto contendo nióbio não-tóxico, o oxalato amoniacal de nióbio (ANO), como catalisador da reação bem como visando a utilização de solventes menos tóxicos e não voláteis, como o polietilenoglicol-400 (PEG-400). O desenvolvimento dessa metodologia visa o uso de fontes de energia alternativas utilizando a irradiação por ultrassom como alternativa ao aquecimento convencional (Esquema 1).



Esquema 1. Esquema para a metodologia proposta.

⁷ Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 301.

⁸ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C.C. *Quím. Nova* **2003**, 26, 123.

2. Revisão Bibliográfica

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A seguir será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre os temas pertinentes a esse trabalho. Serão apresentados e discutidos métodos para obtenção das quinoxalinonas bem como metodologias que utilizam solventes, catalisadores e fontes alternativas de energia que contemplem os princípios da Química verde.

2.1 Síntese de Quinoxalinonas

Como mencionado anteriormente, as quinoxalinonas são heterocíclis que exibem uma ampla variedade de atividades biológicas sendo uma importante classe de moléculas. Alguns métodos de obtenção descritos para a síntese de quinoxalinonas **5** envolvem o uso de catálise por metais de transição como paládio ou cobre,⁹ altos tempos e temperaturas reacionais,¹⁰ bem como o uso de solventes tóxicos e voláteis.¹¹ Sendo que, dentre esses métodos, a reação entre α -cetoácidos ou seus derivados e *o*-fenilenodiaminas, é uma das mais utilizadas pelos químicos orgânicos sintéticos.

Desta forma, em 2008, Gris e col.¹² reportaram a síntese de quinoxalinonas **8** através da reação de Hinsberg, reagindo *o*-fenilenodiaminas **2** com derivados de ácidos glicólicos **7**. Os autores realizaram esse estudo através de biocatálise, utilizando o fungo *Saccharomyces cerevisiae* em solução de sacarose. Foi realizada também uma via sintética sob irradiação de micro-ondas (MO) na ausência de solvente (Esquema 2).

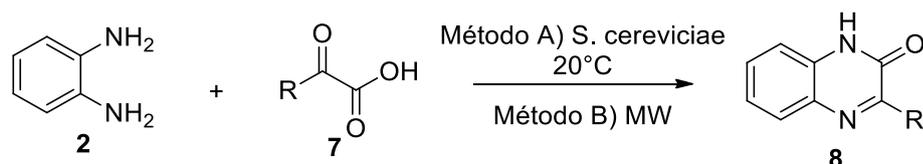
⁹ (a) Imanishi, M.; Sonoda, M.; Miyazato, H.; Sujimoto, K.; Akagawa, M.; Tanimori, S. *ACS Omega* **2017**, *2*, 1875.

(b) Luo, X.; Chenard, E.; Martens, P.; Cheng, Y. X.; Tomaszewski, M. J. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3574.

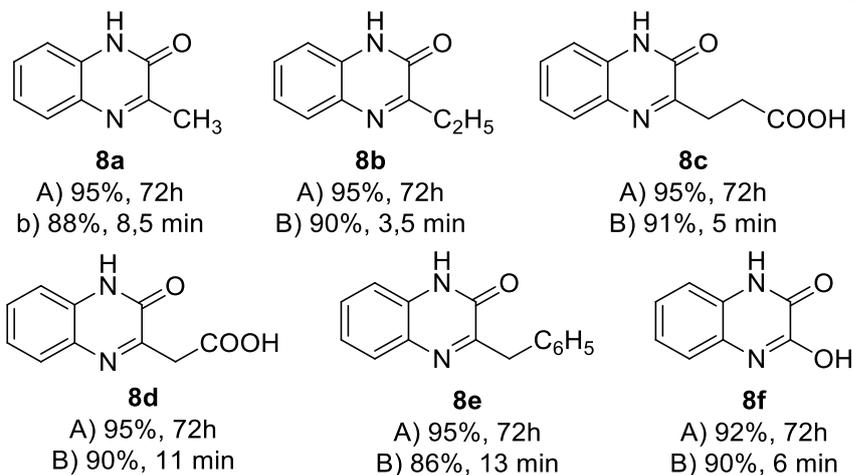
¹⁰ Venable, J. D.; Kindrachuk, D. E.; Peterson, M. L.; Edwards, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 337.

¹¹ (a) Korin, E.; Cohen, B.; Bai, Y. X.; Zeng, C. C.; Becker, J. Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7450. (b) Mtraoui, H.; Renault, K.; Sanselme, M.; Msaddek, M.; Renard, P. Y.; Sabot, C. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 3060.

¹² Gris, J.; Glisoni, R.; Fabian, L.; Fernández, B.; Moglioni, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1053.



R= -CH₃, -C₂H₅, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂-CO₂H, -CH₂-C₆H₅, -OH



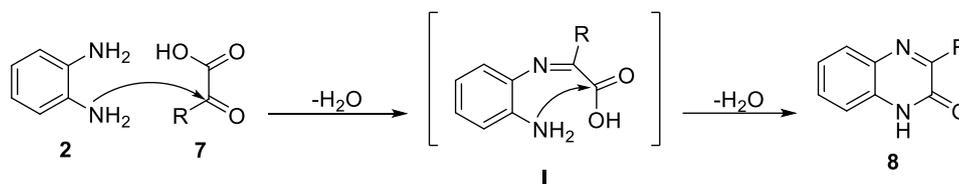
Esquema 2. Síntese de derivados de quinoxalinas através da biocatálise ou irradiação por micro-ondas (MW).

As sínteses via catálise enzimática envolvem grande parte de reações bioquímicas complexas no qual processos mediados por microrganismos estão sendo usados como meio para reações oxidativas-redutoras, condensações, acilações e ciclizações. Além disso, uma vez que as enzimas estejam a um pH 7 à temperatura ambiente são completamente biodegradáveis, tornando a biocatálise amigável ao meio ambiente.¹³ No entanto, apesar da biocatálise ser interessante e estar ampliando seu espaço nos dias atuais, ela demonstrou altos tempos reacionais quando comparado a metodologia utilizando irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento, que resultou em uma técnica mais rápida e limpa, levando a rendimentos muito bons em curtos tempos reacionais.

O mecanismo proposto para essa síntese (Esquema 3) descreve a síntese pela Reação de Hinsberg. Inicialmente ocorre a condensação pelo ataque nucleofílico do par de elétrons de um dos grupos NH₂ ao carbono eletrofílico da carbonila levando ao intermediário imínico I, em seguida ocorrerá a ciclização onde novamente o par de

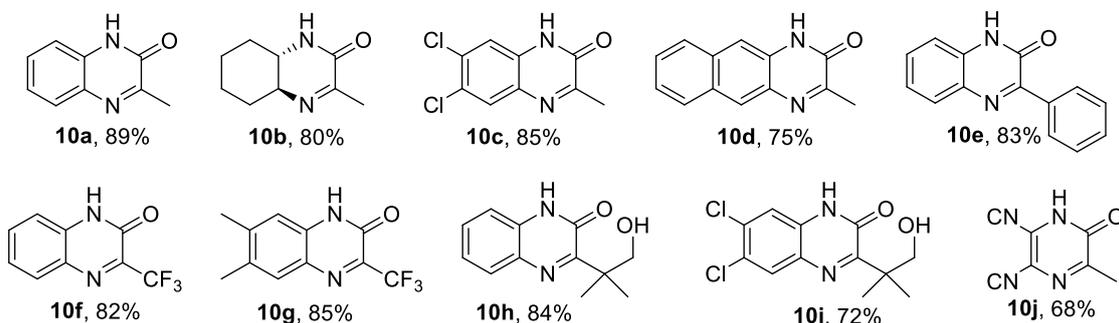
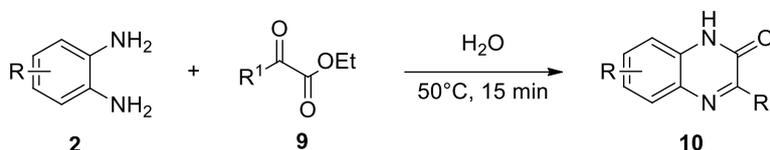
¹³ Baez, M. V.; Robinsohn, A.; Legaspi, M.; Hedrera, M.; Fernández, B. M. *J. Planar Chromatogr.* **2003**, 16, 28.

elétrons livres do nitrogênio do outro grupo NH₂ atacam o carbono eletrofílico do ácido carboxílico fechando o ciclo de seis membros e formando o produto desejado **8**.



Esquema 3. Mecanismo proposto para a síntese de Hinsberg.

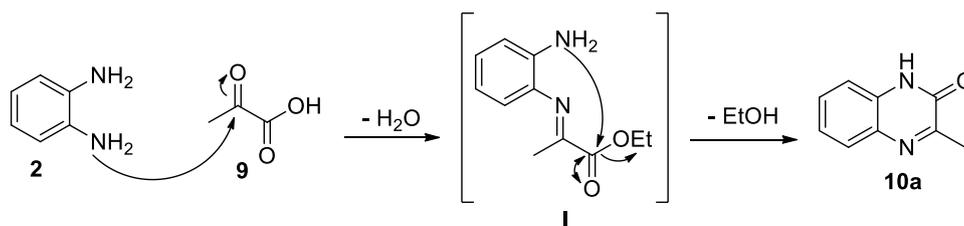
Em 2010, Murthy e col.¹⁴ relataram a síntese de quinoxalinonas 3-substituídas **10** através da reação entre *o*-fenilenodiaminas **2** e α-cetoéster **9** utilizando água como solvente sob condições brandas e livre de catalisador (Esquema 4).



Esquema 4. Síntese de quinoxalinonas 3-substituídas usando água como solvente.

Aplicando a metodologia a diferentes substratos, 10 produtos foram obtidos os quais não tiveram grandes variações nos rendimentos ao utilizarem substituintes contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons, tanto na porção da diamina quanto na porção do α-cetoéster, demonstrando a versatilidade desse protocolo. Os autores propuseram o mecanismo para a formação do produto, que está representado no Esquema 5. Inicialmente ocorre a condensação da diamina **2** com o grupo α-cetoéster **9** formando o intermediário **I** seguido da ciclização para formar os correspondentes derivados da quinoxalinona 3-substituída **10**.

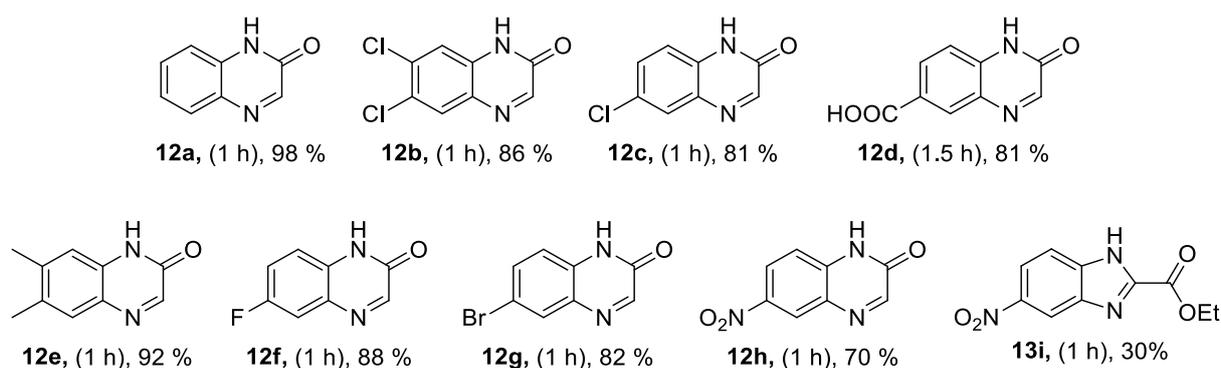
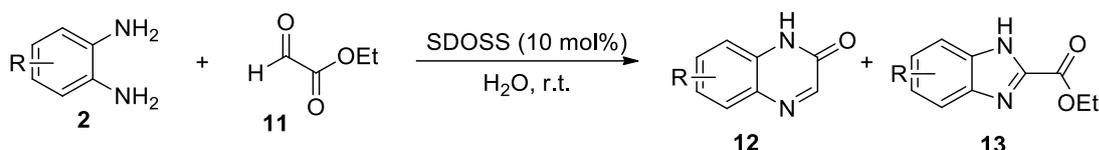
¹⁴ Murthy, S. N.; Madhav, B.; Nageswar, Y. V. D. *Helvetica Chimica Acta*. **2010**, 93, 1216.



Esquema 5. Mecanismo proposto para a síntese de quinoxalinas 3-substituídas.

Este protocolo se mostrou simples para a síntese de uma variedade de quinoxalinas 3-substituídas sendo uma metodologia vantajosa considerando sua simplicidade operacional que é realizada com água, sendo esse um solvente barato. Porém é indispensável lembrar que não se trata de um solvente fácil de limpar após seu uso.

Em 2017, Dhameliya e col¹⁵ relataram o estudo da seletividade na ciclocondensação de diferentes *o*-fenilendiaminas **2** com etil glicoxalato **11**. A reação foi catalisada por um surfactante aniônico (SDOSS) e utilizou água como solvente a uma temperatura ambiente. A formação da quinoxalona **12** não foi exclusiva e a reação levou a formação de apenas um coproduto, o benzimidazol **13** (Esquema 6).



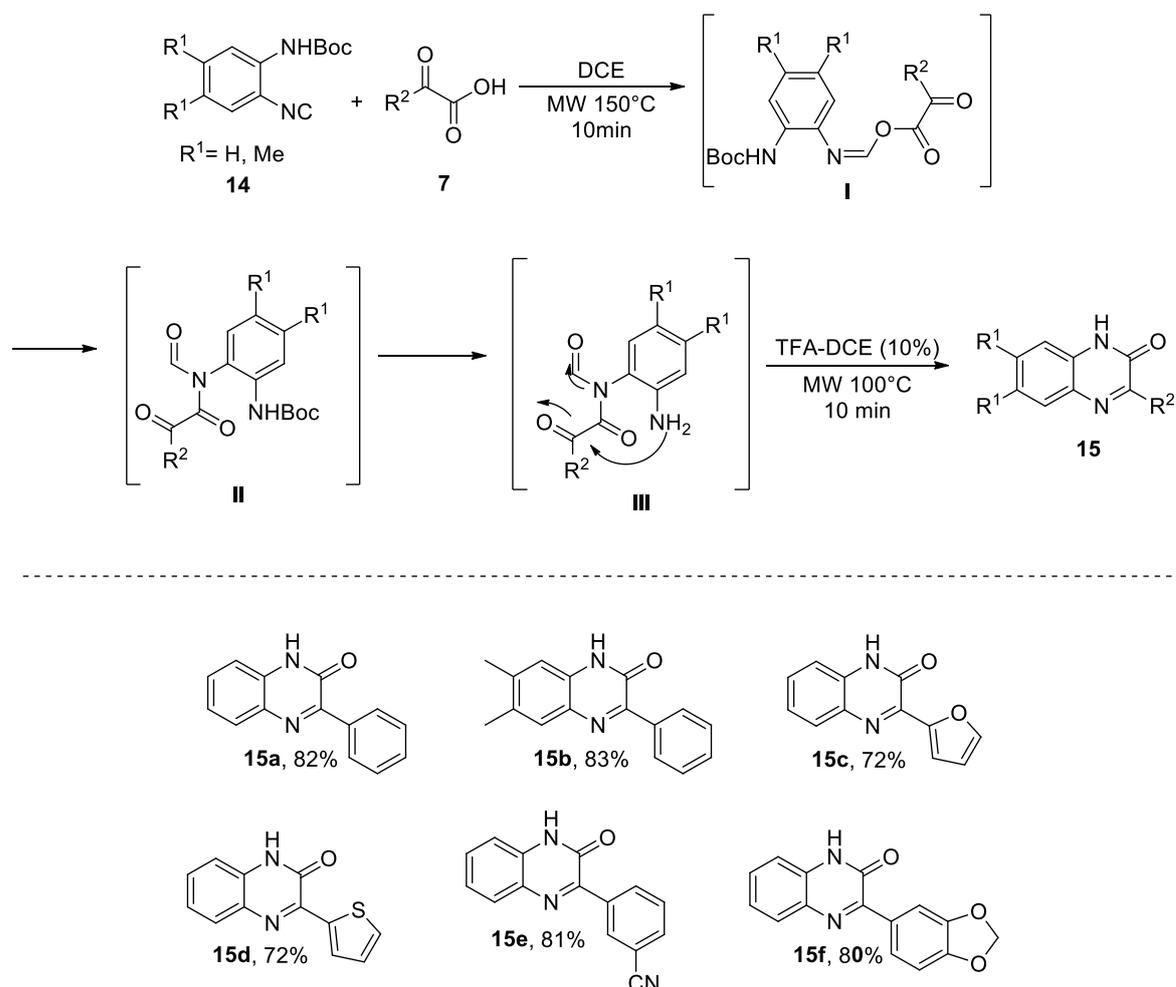
Esquema 6. Escopo reacional para a síntese quinoxalinas.

A metodologia foi expandida a diferentes substratos derivados da *o*-fenilendiamina **2** resultando em 8 produtos com bons rendimentos, de 70 a 98%. Apenas quando se utilizou um substrato contendo um grupo fortemente desativante

¹⁵ Dhameliya, T. M.; Chourasiya, S. S.; Mishra, E.; Jadhavar, P. S.; Bharatam, P. V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10077.

do anel aromático, como o nitro ($R = \text{NO}_2$), a reação teve a formação de dois produtos, sendo majoritariamente formado o produto **12h** com 70% de rendimento e o benzimidazol **13a** com 30% de rendimento. Os autores explicam a seletividade da reação através da Teoria da Densidade Funcional (DFT) onde mostra que a energia livre do produto **12h** é menor e sua formação é a mais favorável. Já a energia de formação do benzimidazol **13a** é maior, sendo assim menos favorável à sua formação.

Outra interessante estratégia para a obtenção das quinoxalinonas foi relatada em 2014 por Chen e col.¹⁶, que descrevem a síntese de quinoxalinonas **15** através da reação de condensação entre a isonitrila **14** com ácidos glioxílicos **7**. Foi utilizado dicloroetano como solvente e ácido trifluoroacético como fonte ácida, onde os produtos foram obtidos em 10 minutos reacionais sob irradiação de micro-ondas, com rendimentos que variam entre 72% e 83% (Esquema 6).



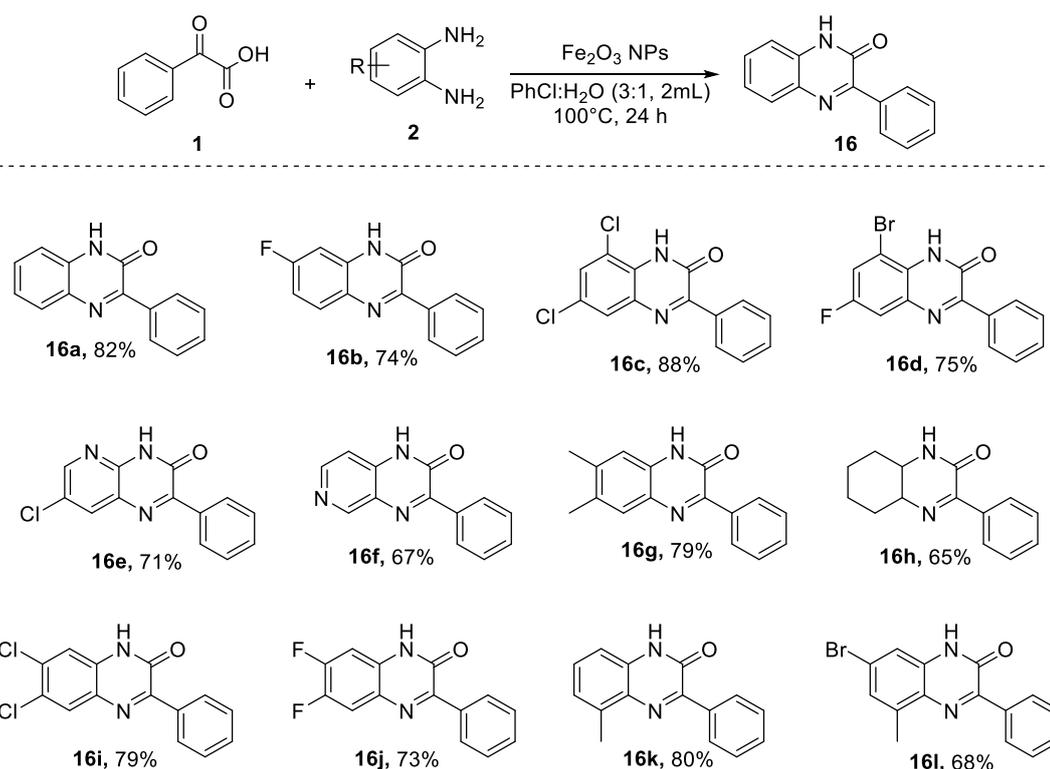
Esquema 6. Rota sintética e escopo para obtenção de quinoxalinonas

¹⁶ Chen, Z. Z.; Tang, Y.; Zuo, L.; Tang, D. Y.; Zhang, J.; Xu, Z. G.; *Synlett* **2014**, 25, 2518.

Através do acoplamento da isonitrila **14** com o ácido glicóxico **7** obteve-se o intermediário **I** seguido da remoção do grupo *t*-butiloxicarbonil (Boc) no intermediário **II** onde ocorre a migração da carbonila levando a formação da *N*-formalamida **III** e a ligação da amida foi rompida sob condições ácidas e a adição de ácido trifluoroacético promoveu a formação de uma base de Schiff levando ao fechamento do anel formando o produto **15**.

Utilizando ácidos α -glicólicos aliado a irradiação de micro-ondas foram necessários curtos tempos de reacionais, possibilitando a obtenção de bons rendimentos após 10 minutos de reação. Apesar de ser uma reação interessante no ponto de vista sintético, esse protocolo é dependente do uso de solvente organoclorado, como o 1,2-dicloroetano (DCE).

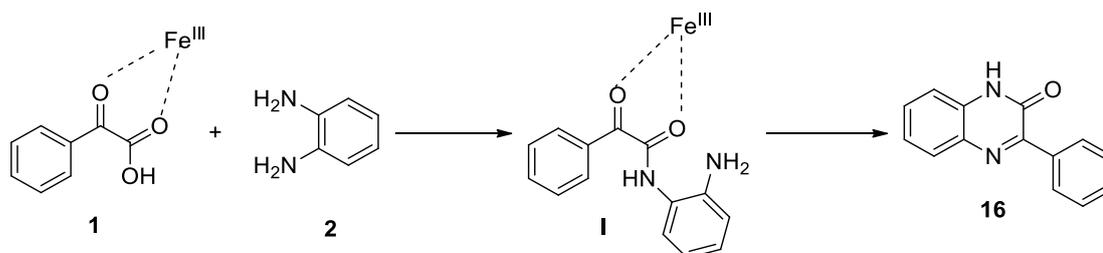
Recentemente, Nguyen e col¹⁷ apresentaram um método para a síntese de quinoxalinonas **16** através da reação de ciclização entre ácido α -fenilglicólico **1** e derivados de *o*-fenilenodiaminas **2** catalisados por nanopartículas de Fe₂O₃ (Esquema 7).



Esquema 7. Síntese de quinoxalinonas catalisadas por nanopartículas de Fe₂O₃.

¹⁷ Nguyen, O. T. K.; Phan, A. L. T.; Phan, P. T.; Nguyen, V. D.; Truong, T.; Le, N. T. H.; Le, D. T.; Phan, N. T. S. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 879.

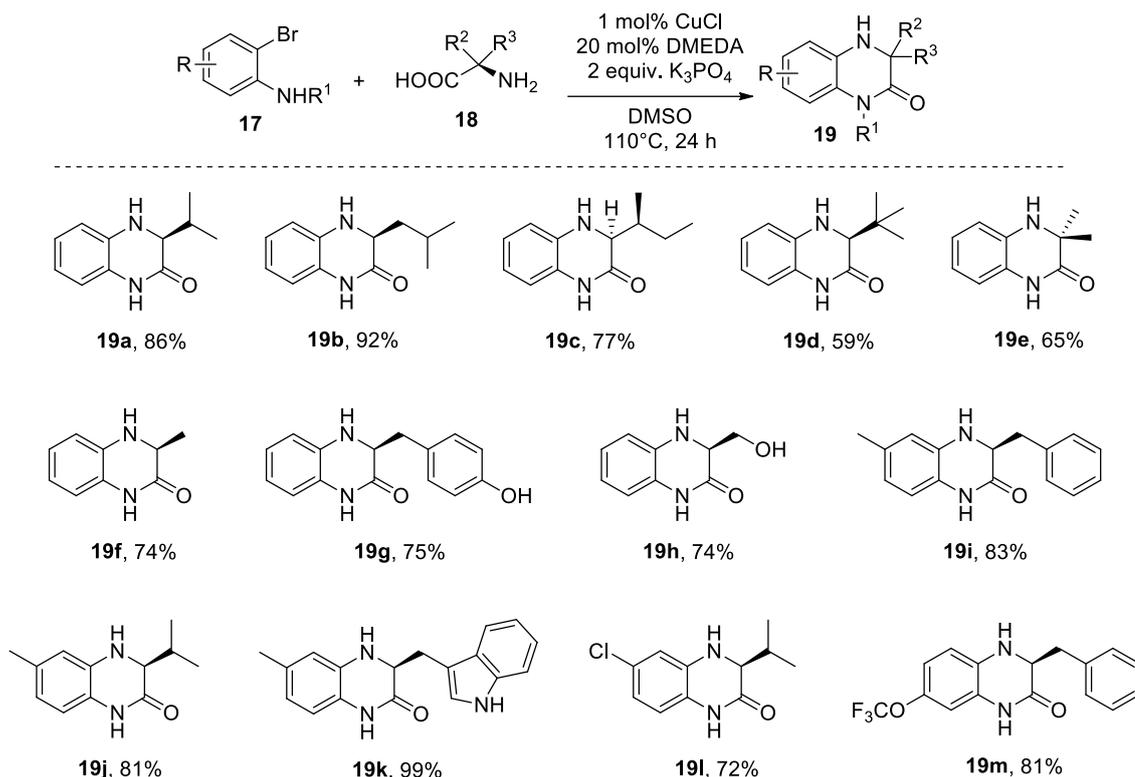
Os autores prepararam 13 derivados da quinoxalinona 3-substituída **16** com rendimentos de moderados a bons. De um modo geral, bons rendimentos foram obtidos independente do substituinte na fenila da diamina. Fixando o ácido α -fenilglioxílico (PGA) **1** como material de partida padrão, quando R = H um rendimento satisfatório de 81% foi obtido, assim como quando R = Cl, o rendimento foi de 88%. Quando se utilizou piridina-3,4-diamina, o produto foi isolado em 67% de rendimento. O caminho reacional para essa reação está descrito no Esquema 8. Inicialmente, ocorre a ativação dos grupos carbonila do ácido carboxílico e do ceto ácido, através dos sítios de ácido de Lewis da nanopartícula de Fe_3O_4 , facilitando através disso a condensação dos compostos **1** e **2** levando a formação da amida **I**, em seguida ocorrerá a amidação através do ataque nucleofílico dos pares de elétrons do nitrogênio ao carbono eletrofílico da carbonila que é ativado pela nanopartícula de ferro, formando o produto **16**.



Esquema 8. Caminho proposto para a síntese de quinoxalinonas catalisada por nanopartículas de Fe_2O_3 .

Diferente das reações envolvendo derivados de diaminas e α -cetoácidos, Tanimori e col.¹⁸ relataram, em 2010, a reação de acoplamento do tipo Ullmann para a obtenção *onepot* de diferentes hidroquinoxalinonas quirais multisubstituídas **19** a partir de 2-bromoanilinas **17** e α -aminoácidos **18**. A reação ocorreu através da catalise de cobre e DMEDA como ligante, a 110°C em 24 horas (Esquema 9).

¹⁸ Tanimori, S.; Kashiwagi, H.; Nishimura, T.; Kirihata, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2531.



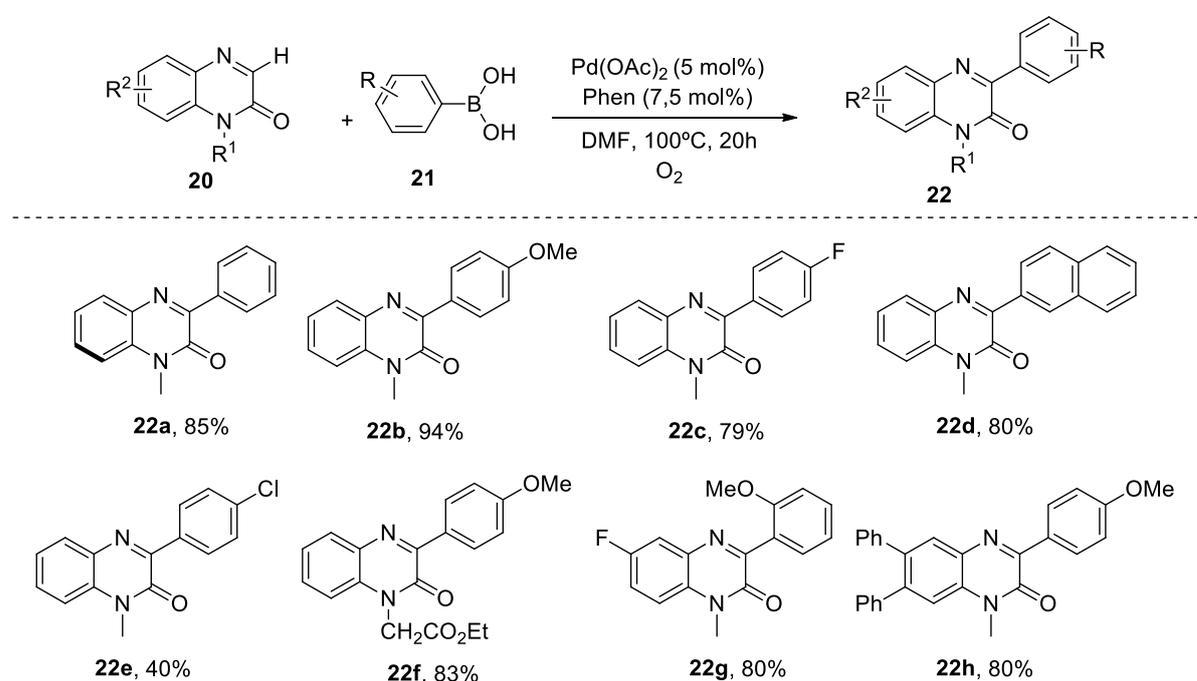
Esquema 9. Escopo reacional para a obtenção de quinoxalinonas

Em geral, os produtos foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes. O produto **19c**, derivado da *L*-isoleucina na reação com a 2-bromoanilina foi obtido como único estereoisômero e a possível epimerização do centro quiral na posição C-3 não ocorreu durante a reação. Uma alta tolerância aos grupos funcionais nos aminoácidos foi observada quando tirosina e serina, levando aos produtos **19g** e **19h**, foram empregados como parceiros no acoplamento sem a proteção do grupo hidroxila, fornecendo os produtos em rendimentos de 75% e 74% respectivamente. Já quando variado o substituinte no anel aromático da 2-bromoanilina, os produtos **19i-19m** obtidos não apresentaram nenhuma perda significativa na reatividade, e os rendimentos foram de 72% a 99%. Esse protocolo foi desenvolvido a partir de uma reação *one pot* que utilizou baixa quantidade de catalisador de cobre para sintetizar uma variedade de quinoxalinonas opticamente puras sem o uso de grupos protetores, demonstrando a generalidade dessa metodologia.

2.2 Aplicações das quinoxalinonas em síntese orgânica

A funcionalização de heterocíclicos de nitrogênio catalisados por metais de transição, surgiu como uma alternativa de economia de átomos para os processos tradicionais de construção de novas ligações heterociclo-arila.

O trabalho pioneiro de arilação de quinoxalinonas foi relatado por Carrer e col.¹⁹ no ano de 2013. Os autores descrevem a funcionalização através da reação entre derivados da 1-metilquinoxalinona **20** e derivados do ácido fenilborônico **21** através da catálise de paládio e na presença de um ligante bidentado, a fenantrolina (Phen), gerando a formação do produto **22** com rendimentos de bons a excelentes que variaram entre 40% a 94% (Esquema 10).



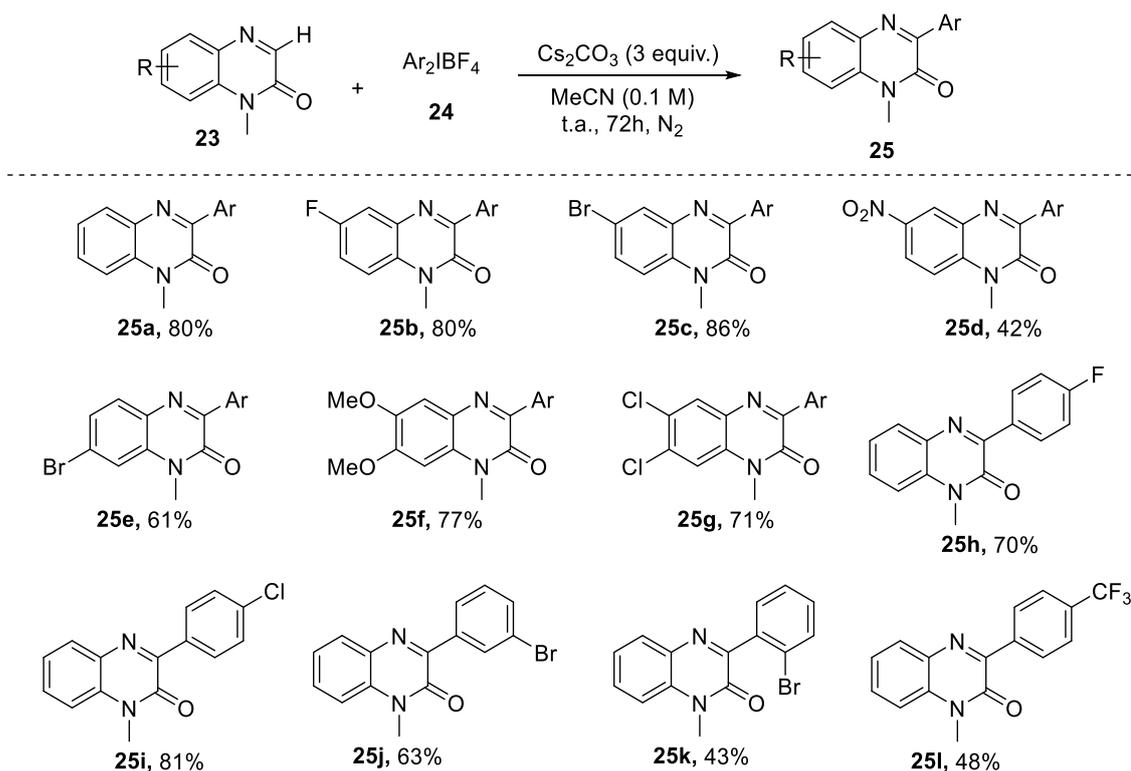
Esquema 10. Arilação no C-3 da quinoxalinona **22**

Ao variar o escopo reacional com alguns ácidos borônicos, *o,p* e *m*-substituídos, nota-se que tanto grupos retiradores e doadores de elétrons quanto grupos estericamente impedidos, são eficientes para a obtenção dos produtos **22a** - **22d** com bons rendimentos. Porém, o produto **22e** foi obtido com um rendimento de apenas 40%, onde os autores acreditam que isso se deva a reação de acoplamento incompleta. Bons rendimentos foram obtidos ao se utilizar de uma série de quinoxalinonas substituídas, levando aos respectivos produtos **22f** a **22h**.

¹⁹ Carrer, A.; Brion, J. D.; Messaoudi, S.; Alami, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5606.

Esse protocolo mostrou um amplo escopo de substratos em relação a ambos reagentes, proporcionando assim uma alternativa para a obtenção de 3-arylquinoxalinonas.

Outro método de funcionalização foi descrito por Yin e col.²⁰ em 2017. Os autores descrevem um método eficaz para sintetizar 3-arylquinoxalinonas **25** partindo de 1-metilquinoxalinonas **23** e sais de difeniliodônio **24**, utilizando acetonitrila como solvente a temperatura ambiente (Esquema 12).



Esquema 12. Preparação de quinoxalinonas ariladas no C-3.

A variação do escopo reacional permitiu a obtenção de rendimentos considerados de moderados a bons. Nota-se um decréscimo no rendimento quando utilizado um sistema deficiente de elétrons na porção da quinoxalinona, produto **25d**, bem como quando foi variado a porção do sal de diariliodônio, produto **25k**, devido ao efeito de impedimento estérico.

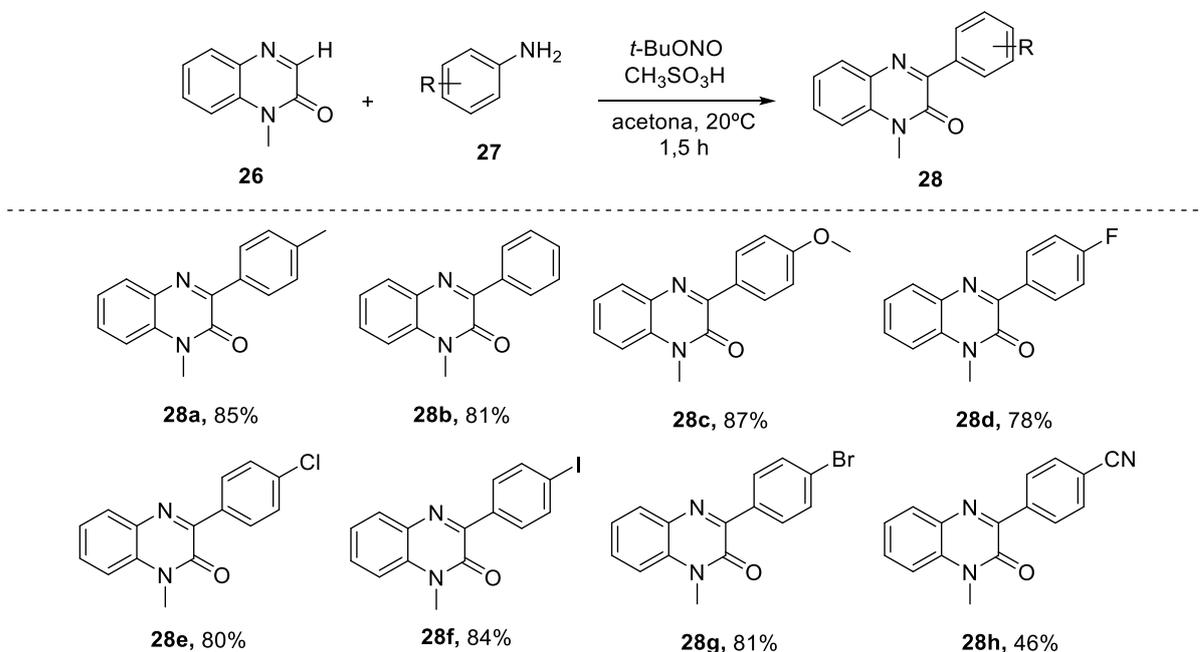
Recentemente, os sais de diariliodônio têm sido empregados como agentes arilantes em diversas metodologias, até mesmo em reações livres de metais de transição. No entanto, a maioria das abordagens requerem o uso de altas temperaturas durante esses processos.²¹ Dessa maneira, nesse trabalho os autores

²⁰ Yin, K.; Zhang, R.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1530.

²¹ Aradi, K.; Tóth, B. L.; Tolnai, G. L.; Novák, Z. *Synlett.* **2016**, *27*, 1456.

relatam a síntese de 3-arylquinoxalinonas de maneira simples, sob condições brandas realizada em temperatura ambiente. Porém é necessário destacar que essa metodologia emprega o uso de longo tempo reacional.

Embora esses dois métodos apresentados para a funcionalização do núcleo da quinoxalinona representem avanços importantes, ainda assim eles necessitam de melhorias. Altas temperaturas reacionais aliadas a tempos longos de reação não são eficientes. Tendo isso em vista, ainda em 2017 Yuan e col.²² foram em busca de um método mais brando para sintetizar 3-arylquinoxalinonas **28**. Os autores relatam a arilação direta do C-3 de quinoxalinonas **26** com arilaminas **27** através de uma síntese simples e livre de metal de transição sendo possível obter um amplo escopo com rendimentos que variaram entre 46% a 87% (Esquema 13).



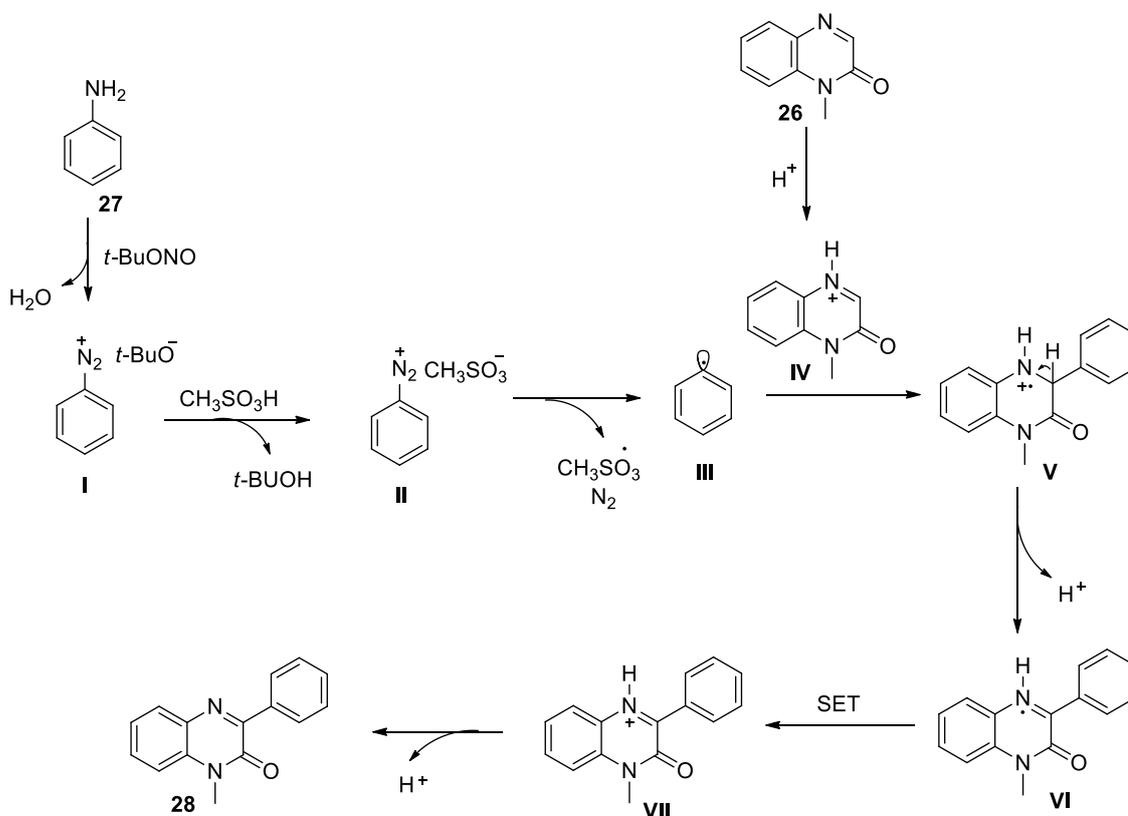
Esquema 13. Arilação do C-3 de quinoxalinonas em uma síntese livre de metais de transição.

Estudando o escopo dessa reação, foi possível obter bons rendimentos ao variar-se o substituinte presente no anel aromático da arilamina. Tanto grupos retiradores quanto doadores de elétrons obtiveram êxito na formação do produto com resultados satisfatórios. Porém, quando utilizado grupos fortemente retiradores de elétrons, produto **28h**, houve um decréscimo no rendimento.

Um ciclo catalítico foi proposto para essa reação e está representado no Esquema 14. Inicialmente, a anilina **27** é diazotizada através de nitrito de *tert*-butila

²² Yuan, J.; Liu, S.; Qu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4197.

levando a formação do intermediário **I**. Esse intermediário irá reagir com o ácido metilsulfônico fornecendo o intermediário **II** gerando o radical fenila **III**, que é altamente reativo, através da dediazotização espontânea e gerando um radical mesilato que por sua vez é estável. Em seguida, a 1-metilquinoxalino **26** é protonada para formar um cátion de nitrogênio **IV**. Em uma etapa rápida, o radical **III** é interceptado pelo intermediário **IV** formando **V**. Em seguida esse intermediário **V** é desprotonado levando a formação do radical correspondente **VI** que por uma única transformação de elétrons (SET) fornece o intermediário **VII** que é desprotonado e leva a formação do produto de acoplamento **28**.



Esquema 14. Mecanismo proposto para a obtenção de 3-arylquinoxalinas.

Um amplo escopo reacional foi obtido através desse protocolo livre de metal de transição, desenvolvido a temperatura ambiente, em um curto tempo reacional, mostrando a versatilidade dessa funcionalização.

2.3. Química verde

O ano de 1972 foi marcado como sendo o ano em que o direito ambiental passou a ser reconhecido como ramo jurídico, após ocorrer a conferência de Estocolmo sobre o meio ambiente. Essa conferência teve o mérito de haver alertado

o Mundo para os malefícios que a deterioração do ecossistema poderia causar a humanidade.²³

Atualmente a química tem uma grande participação com os inúmeros produtos fundamentais a sociedade e a sua presença estão contidas desde combustíveis aos mais diversos medicamentos. Entretanto, a sua produção gera diversos inconvenientes desde a formação de subprodutos tóxicos havendo a contaminação do meio ambiente e até mesmo dos seres humanos quando expostos.²⁴

Sendo assim, há uma crescente busca pelo desenvolvimento de metodologias capazes de minimizar a emissão desses contaminantes diminuindo os danos causados ao meio ambiente. Essa necessidade de um desenvolvimento sustentável tornou-se conhecida como “Química verde” ou “Tecnologia sustentável” e se dá através de doze princípios:²⁵

1. *Prevenção*: Evitar a produção do resíduo, é melhor do que tratá-lo ou “limpá-lo” após sua geração.
2. *Economia de Átomos*: Deve-se procurar desempenhar metodologias sintéticas que possam maximizar a incorporação de todos os materiais de partidas no produto final.
3. *Síntese de Produtos Menos Perigosos*: sempre que praticável, a síntese de um produto químico deve utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao meio ambiente.
4. *Desenho de Produtos Seguros*: Os produtos químicos devem ser desenhados de tal modo que realizem a função desejada e ao mesmo tempo não sejam tóxicos.
5. *Solventes e Auxiliares mais Seguros*: O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, secantes, etc.) precisa, sempre que possível, tornar-se desnecessário e, quando utilizadas, estas substâncias devem ser inócuas.
6. *Busca Pela Eficiência de Energia*: A utilização de energia pelos processos químicos precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais e econômicos e deve ser minimizada. Se possível, os processos químicos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes.

²³ Moradillo, E. F.; Oki, M. C. M. *Quim. Nova* **2004**, 27, 332.

²⁴ Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; *Chem. Commun.* **1998**, 8, 853.

²⁵ (a) Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 303 (b) Price, P. M.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 101. (c) Anatas, P. T.; Kirchoff, M. M.; *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686.

7. *Uso de Fontes Renováveis de Matéria-Prima:* Sempre que técnica- e economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis.

8. *Evitar a Formação de Derivados:* A derivatização desnecessária (uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, modificação temporária por processos físicos e químicos) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos.

9. *Catálise:* Reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são melhores que reagentes estequiométricos.

10. *Desenho para a Degradação:* Os produtos químicos precisam ser desenhados de tal modo que, ao final de sua função, se fragmentem em produtos de degradação inócuos e não persistam no ambiente.

11. *Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição:* Será necessário o desenvolvimento futuro de metodologias analíticas que viabilizem um monitoramento e controle dentro do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas.

12. *Química Intrinsecamente Segura para a Prevenção de Acidentes:* As substâncias, bem como a maneira pela qual uma substância é utilizada em um processo químico, devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios.

Dessa forma, serão apresentados alguns trabalhos que vão ao encontro com alguns princípios da química verde, ou seja, com o desenvolvimento de processos menos nocivos ao meio ambiente e a saúde humana.

2.3.1. Catálise

Uma das áreas de maior destaque nas pesquisas envolvendo a Química verde é a catálise, sendo esse o 9º princípio fundamental, dos 12 que a constituem. As reações catalíticas devem ser rápidas, seletivas e podem até mesmo ser capazes de produção em grande escala. Sendo assim, o seu objetivo é a maximização das reações e a diminuição da formação de subprodutos indesejáveis nesse processo.²⁶

²⁶ Farias, L. A.; Fávoro, D. I. T. *Quim. Nova*, **2011**, 34,1089.

2.3.1.1 Aplicação do Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO) como catalisador

O Nióbio (Nb) foi descoberto no início do século XIX pelo britânico Charles Hatchett. É o elemento de número 41 na tabela periódica dos elementos químicos e possui massa atômica relativa de 92,9 u sendo classificado como metal de transição.

O Brasil destaca-se como detentor de mais de 90% das reservas mundiais de nióbio sendo o maior produtor e exportador.²⁷ Em consequência de sua alta disponibilidade, resistência térmica e ductibilidade, nas últimas décadas os materiais contendo nióbio ganharam atenção devido as suas aplicações na indústria tecnológica, como na constituição de ligas metálicas, materiais supercondutores e materiais isolantes. Destacam-se também no ramo da catálise, onde surgiram como uma alternativa, uma vez que esses possuem propriedades de um ácido de Lewis assim como capacidades de troca do NOX, podendo ser aplicado em reações redox.²⁸

Na literatura, as espécies de nióbio são bem descritas como catalisadores em síntese orgânica, dentre os mais conhecidos destacam-se o Nb₂O₅ anidro e hidratado e o NbCl₅.²⁹ Dentre os compostos derivados do nióbio, o Oxalato Amoniacal de Nióbio, conhecido pela sigla ANO (Figura 4) é um composto de estrutura cristalina monoclinica e fórmula (NH₄[NbO(C₂O₄)₂(H₂O)_x].nH₂O) sendo obtido em alta pureza. O ANO tem como principais características alta estabilidade, não é higroscópico e possui alta solubilidade em água (60-160 g/L) a temperaturas entre 20 e 80°C, respectivamente.³⁰

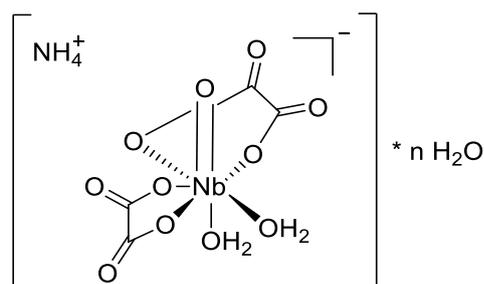


Figura 4. Estrutura molecular do Oxalato Amoniacal de Nióbio (ANO).

²⁷ Nowak, I.; Ziolk, M. Chem. Rev. **1999**, 99, 3603.

²⁸ (a) Tanabe, K.; *Catal. Today* **1990**, 8, 1. (b) Wachs, I. E.; Briand, L. E.; Jehng, J. M.; Burcham, L.; Gao, X. *Catal. Today* **2000**, 57, 323. (c) Tanabe, K.; Okazaki, S. *Appl. Catal. A: Gen.* **1995**, 133, 19. (d) Barbosa, S.; Dabdoub, M. J.; Hurtado, G. R.; Klein, S. I.; Baroni, A. C. M.; Cunha, C. *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, 313, 146.

²⁹ (a) Sairre, M. I.; Bronze-Uhle, É. S.; Donato, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2705. (b) Gonçalves, V. L. C.; Pinto, B. P.; Silva, J. C.; Mota, C. J. A. *Catal. Today* **2008**, 133, 673. (c) Liu, Y.-H.; Wang, P.; Cheng, G.-T. *Monatsh. Chem.* **2013**, 144, 191.

³⁰ Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração, Pereira, A. T.; de Oliveira, K. A.; Monteiro, R. S. PROCESSO DE PRODUÇÃO DE OXALATO AMONIAÇAL DE NIÓBIO E USO DO MESMO. C07C 51/16, B01J 23/16. BR nº PI 0403891-6 A. 15/09/2004; 16/05/2006. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual.

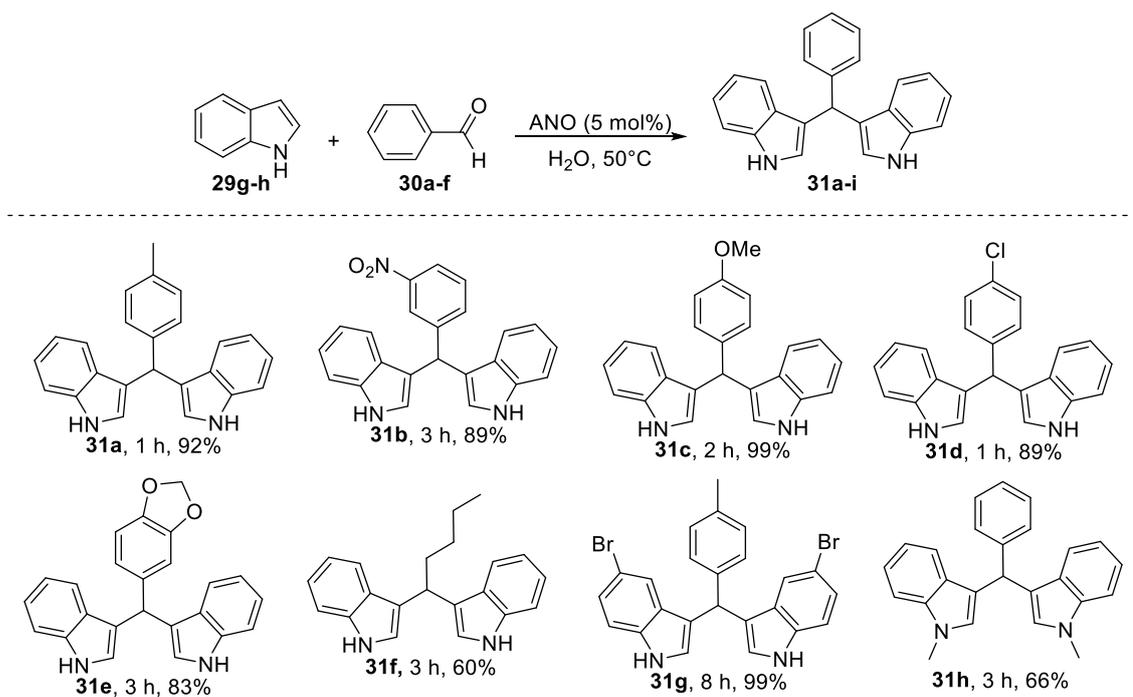
O processo de produção do ANO foi desenvolvido pela Companhia Brasileira de Metalurgia e Mineração (CBMM), sendo obtido a partir de procedimentos descritos em uma patente desenvolvida pela empresa. Os precursores de nióbio são necessários a síntese dos mais diversos materiais funcionalizados em que o nióbio é o constituinte principal ou adicionado na composição. A principal aplicação do ANO é como matéria-prima precursora de nióbio metálico na produção industrial de diferentes materiais como cerâmicas, lentes óticas, catalisadores, filmes finos e cristais.³⁰

Devido as qualidades do ANO aliado ao intuito de agregar valor a essa matéria-prima, nos últimos anos, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu metodologias que vão de encontro com a química verde, dentre elas, o uso de ANO como catalisador da reação.

Em 2015, Mendes e col.³¹ descreveram a eficiente catálise de ANO na síntese de bis(indolil)metanos (BIMs) **31** através da reação entre indol **29** e benzaldeído **30**. Inicialmente os autores descrevem essa síntese através de agitação por aquecimento convencional (Esquema 15) originando os produtos **31a-h** em rendimentos que variaram entre 65% a 99%.

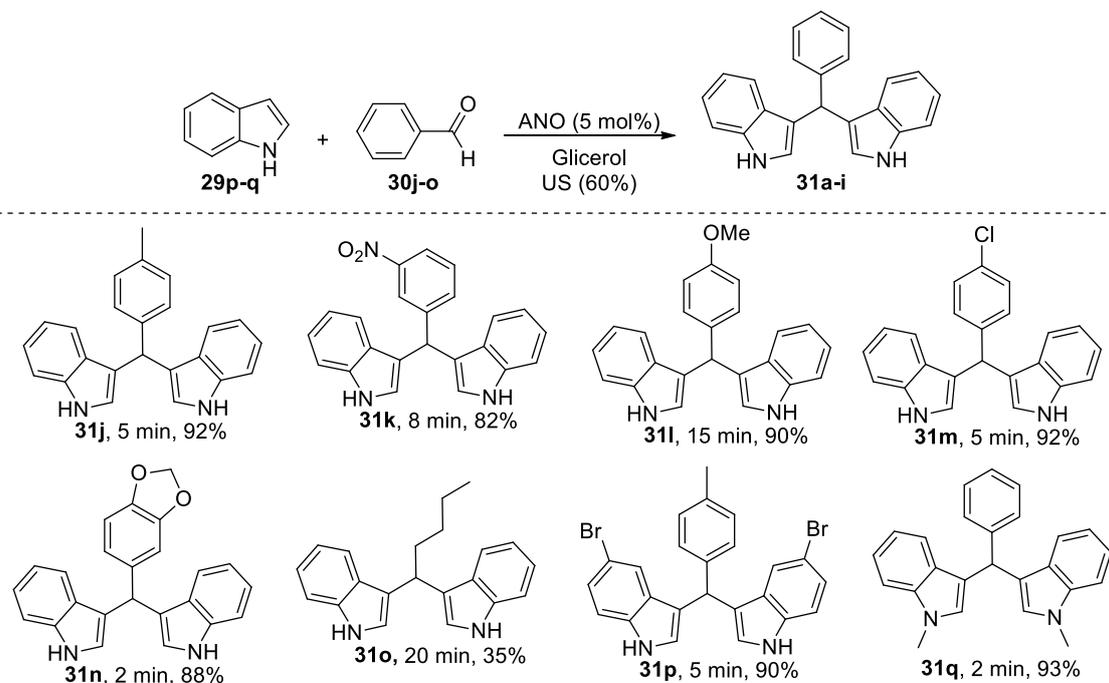
Ao variarem os substituintes de aldeídos aromáticos, foram obtidos os produtos **31a-e** com excelentes rendimentos de 83% a 99%, não observando-se diferenças notáveis na reatividade quando utilizado tanto grupos retiradores quanto doadores de elétrons ligados ao anel aromático. A reação também se mostrou eficiente quando utilizado o valeraldeído, levando ao produto **31f** substituído com um grupo alquila, proporcionando um bom rendimento de 60%. Também foi avaliada a influência de diferentes indóis, produzindo os produtos **31g-h** com rendimentos considerados de bons a excelentes, 66% e 99%. Observa-se que quando utilizado o substituinte contendo bromo no anel aromático do núcleo indólico o tempo de reação aumentou, isso se deve provavelmente a desativação do núcleo pelo átomo de bromo.

³¹ Mendes, S. R.; Thurow, S.; Penteado, F.; Silva, M. S.; Gariani, R. A.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4334.



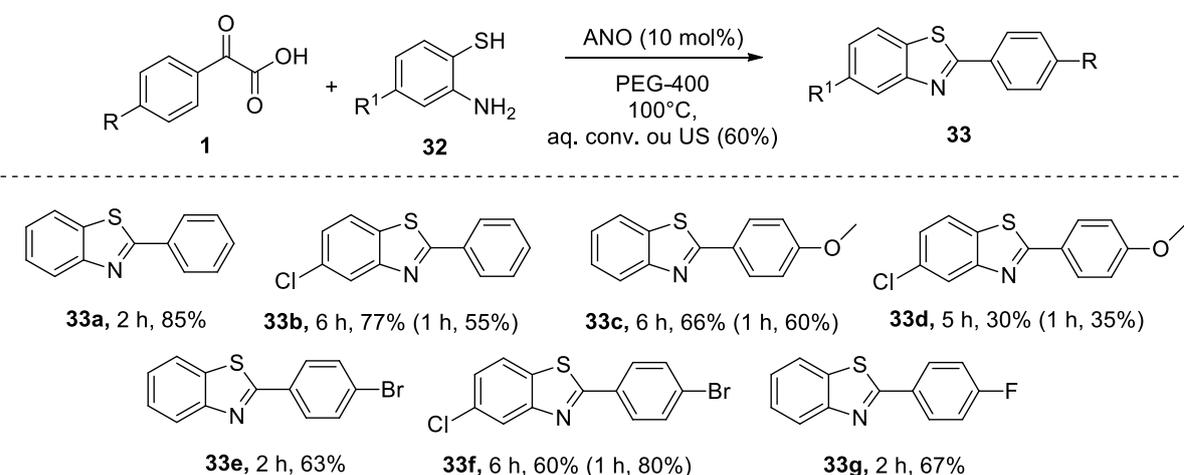
Esquema 15. Escopo reacional da síntese de BIMs através de aquecimento convencional.

Com o objetivo de observar o comportamento do US na aceleração da reação, foi utilizado um sonificador operando com a amplitude ultrassônica de 60%. Os mesmos produtos foram obtidos em menores tempos reacionais com rendimentos aproximados ou até mesmo superiores aos obtidos através do aquecimento convencional (Esquema 16).



Esquema 16. Síntese de BIMs através de irradiação de ultrassom

Em 2013, Penteadó e col.³² relataram a síntese de 2-arylbenzotiazóis e 3-arylbenzoxazinonas promovidas pela catálise de ANO. Primeiramente, a síntese de 2-arylbenzotiazóis **33** se deu através da reação entre ácido α -fenilgloxílico **1** e 2-aminotiofenol **32** (Esquema 17).



Esquema 17: Escopo reacional para a síntese de 2-arylbenzotiazóis substituídos catalisados por ANO.

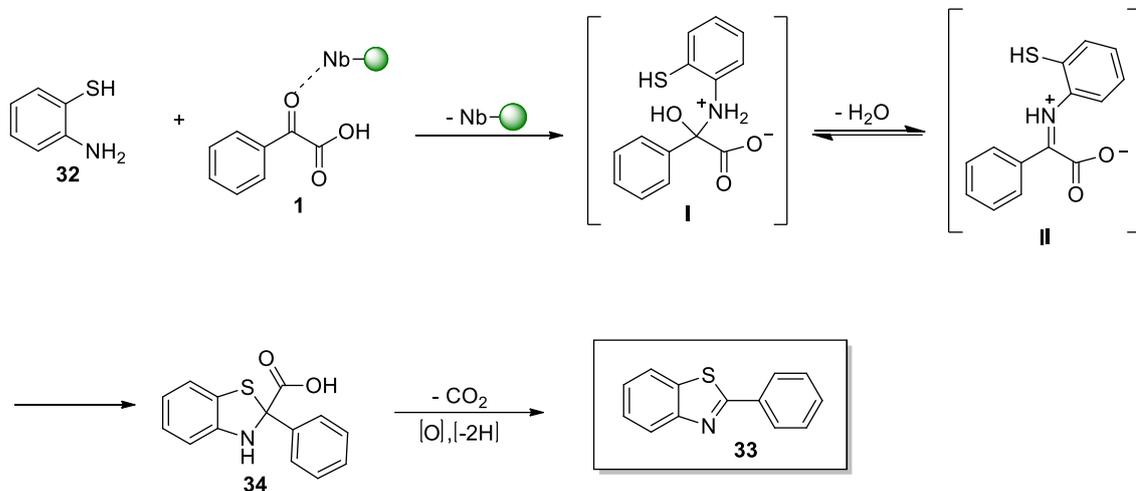
Foi estudado o escopo da reação afim de confirmar a eficiência da metodologia, avaliando o comportamento de diferentes ácidos α -fenilgloxílicos **1** e 2-aminotiofenóis **32** substituídos. Nota-se que ao utilizar grupos retiradores de elétrons, como cloro, no anel aromático do 2-aminotiofenol, para a obtenção dos produtos **33b**, **33d** e **33f**, foi observado um aumento no tempo reacional e rendimentos de 77%, 30% e 60% respectivamente. Isso provavelmente se deve a desativação do anel aromático havendo assim a diminuição da nucleofilicidade dos grupos NH_2 e SH .

Notando essa necessidade de maior tempo de reação, os autores então decidiram desenvolver a reação através do uso de sonicação por ultrassom com intuito de diminuir o tempo reacional e aumentar rendimento do produto obtido. Os tempos reacionais foram diminuídos para 1 hora e os rendimentos obtidos foram similares aqueles obtidos através do aquecimento convencional, demonstrando a importância do ultrassom para promover a reação.

Um caminho reacional para a obtenção de 2-arylbenzotiazóis foi proposto pelos autores (Esquema 18). Primeiramente ocorrerá a condensação entre o 2-aminotiofenol **32** e o ácido α -fenilgloxílico **1**, que é catalisada pelo ANO, levando a

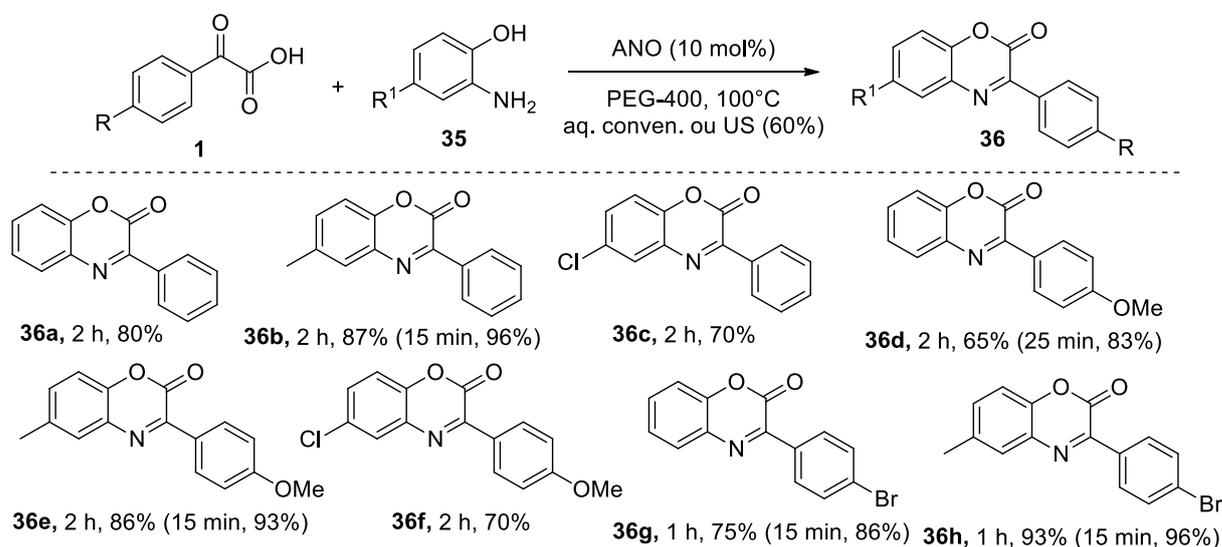
³² Penteadó, F.; Vieira, M. V.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 6675.

formação do intermediário **I**. Após, há a eliminação de água para formar o intermediário imínio **II** que após o ataque intermolecular do par de elétrons livres do enxofre ao carbono eletrofílico irá formar o intermediário **34** que em uma etapa de descarboxilação seguida da oxidação da ligação N-CSp³ forma o produto **33**.



Esquema 18: Caminho reacional para a obtenção de 2-arylbenzotiazóis catalisados por ANO.

Já a síntese de 3-arylbenzoxazinonas **36**, ocorreu através da reação entre ácidos α -fenilglioxílicos **1** e 2-aminofenóis **35** (Esquema 19).



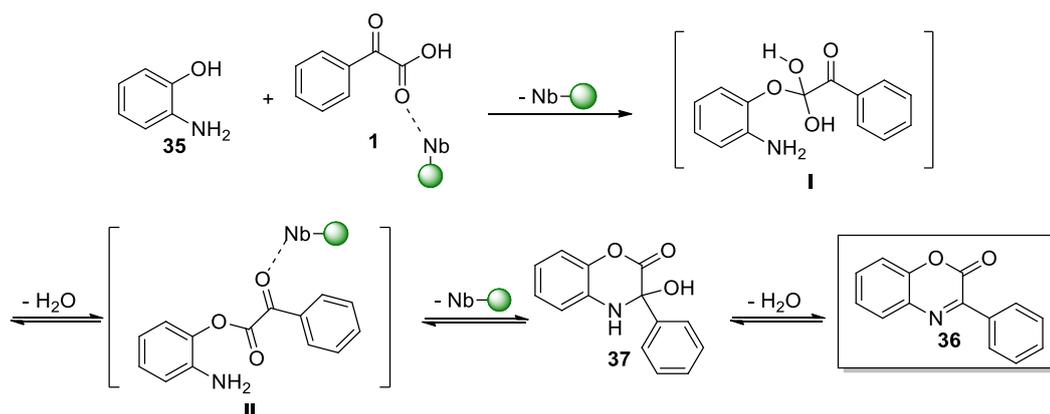
Esquema 19: Escopo reacional da síntese de 3-arylbenzoxazinonas substituídas catalisados por ANO.

Na sequencia o escopo da reação foi explorado, e ao se utilizar de um grupo doador de elétrons na porção do anel aromático do ácido fenilglioxílico, produto **36d**,

observa-se que em 2 horas reacionais houve um decréscimo no rendimento da reação de 80% para 65%, produtos **36a** versus **36d**. Já quando se fixou um grupo doador de elétrons nessa porção e variou-se a porção do anel aromático do aminofenol, a reação foi para 86% de rendimento quando utilizado um grupamento metil, levando ao produto **36e**, e quando utilizado um grupo cloro, produto **36f**, a reação foi para 70% de rendimento. Ao avaliar-se a presença de um grupo retirador de elétrons como o bromo na porção do ácido α -fenilgloxílico, o produto **36g** foi isolado com 75% de rendimento em um tempo reacional menor, de 1 hora. Fixando o bromo nessa porção, e tendo um grupo doador de elétrons na porção do aminofenol, foi observada a obtenção do produto **36h** com um acréscimo no rendimento para 93%.

Similar a síntese anterior dos 2-benzotiazóis, os autores estudaram o uso da irradiação ultrassônica afim de melhorar a eficiência na síntese de 3-arylbenzoxazinonas. Partindo disso, foram obtidos melhores rendimentos em menores tempos de reação que os obtidos quando utilizado aquecimento convencional.

Uma proposta do caminho reacional é apresentada a seguir no Esquema 20. A primeira etapa envolve a reação de esterificação entre o 2-aminofenol **35** e o ácido α -fenilgloxílico **1** catalisada por ANO, seguido da eliminação de água formando o intermediário **I**. Em seguida, uma ciclização devido ao ataque dos pares de elétrons livres do nitrogênio do grupo NH_2 catalisada pelo ANO leva a formação de **37** que após a eliminação de água é convertido no produto **36**.



Esquema 20: Caminho reacional para obtenção de 2-arylbenzoxazinonas catalisadas por ANO.

O ANO mostrou ser um eficiente e seletivo catalisador nesse protocolo, o qual aliado ao uso da irradiação de ultrassom, possibilitou a obtenção dos produtos com

menores tempos reacionais, surgindo como uma alternativa verde para a obtenção de arilbenzotiazóis e arilbenzoxazinonas.

2.3.2. Solvente

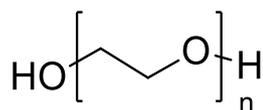
Um dos responsáveis pela maior parte da massa residual nos processos industriais e farmacêuticos, são os solventes.³³

O 5º princípio da Química verde, está relacionado com o solvente da reação, e diz que o uso de solventes necessita, sempre que possível, ser evitado. Porém quando estas substâncias são utilizadas, devem ser inócuas, ou seja, que não devem oferecer perigos ou prejuízos. Muitas reações utilizam grandes quantidades de solventes orgânicos, sendo que muitas das vezes são tóxicos e sua reutilização não é viável economicamente. Sendo assim, há a necessidade de substituir os solventes orgânicos convencionais por solventes verdes, que sejam ambientalmente amigáveis, ou seja, apresentem baixa toxicidade, sejam biodegradáveis e não serem tóxicos nem inflamáveis.³⁴

Solventes como glicerol, água, etanol e PEG-400 possuem grande demanda como solvente alternativo e verde em reações orgânicas.

2.3.2.1. PEG-400 como solvente verde

O polietilenoglicol, conhecido como PEG, é caracterizado como um polímero linear formado a partir da polimerização do óxido de etileno encontrado em diferentes graus de polimerização, onde seu peso pode variar entre 300 g/mol e 10 000 000 g/mol. Uma das variações desse polímero é o PEG-400 (Figura 5), que tem massa de 400 g/mol, sendo um meio reacional barato, termicamente estável, reciclável e biodegradável. Além dos benefícios ambientais, esse tipo de substituição demonstra uma redução no impacto econômico, devido a diminuição de gastos com armazenamento e tratamento de resíduos.³⁵



PEG-400

Figura 5. Estrutura do polietilenoglicol (PEG-400)

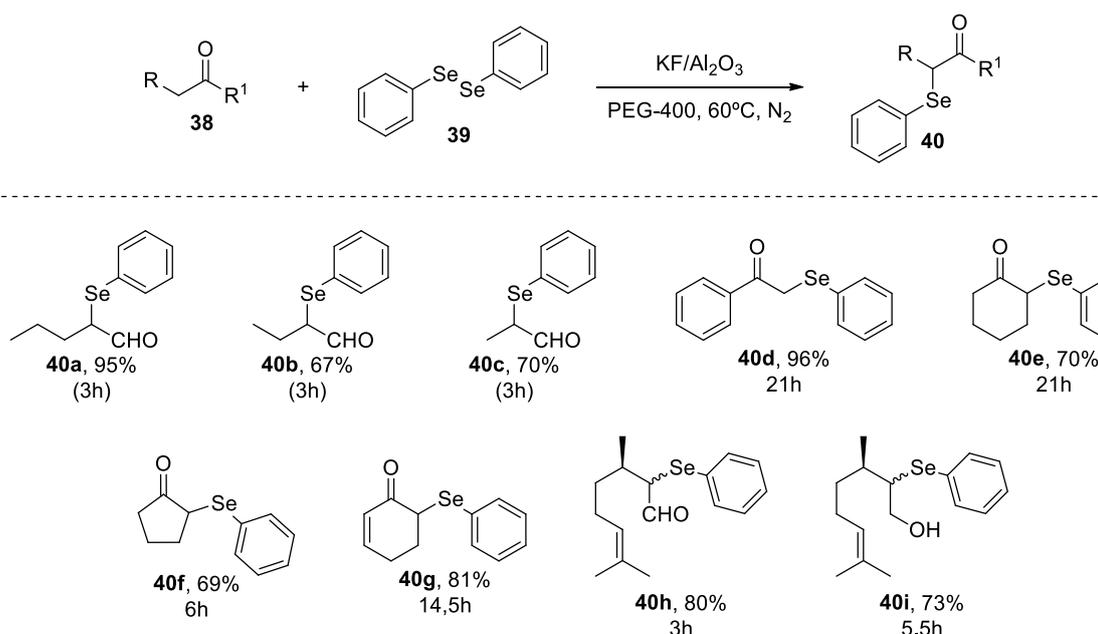
³³ Constable, D. J. C.; Gonzalez, C. J.; Henderson, R. K. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 133.

³⁴ Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C.C. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 123.

³⁵ Prado, A. G. S.; *Quím Nova* **2003**, *26*, 738.

Em síntese orgânica, o PEG-400 tem sido utilizado com sucesso como solvente em várias transformações. Em 2009, Novack e col.³⁶ descreveram o uso de PEG-400 como solvente na reação de α -selenação seletiva de aldeídos e cetonas.

O protocolo teve início partindo de aldeído ou cetona **38** e disseleneto de difenila **39** através da catálise de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, formando os respectivos produtos **40** com rendimentos bons de 67% a 95% (Esquema 21).



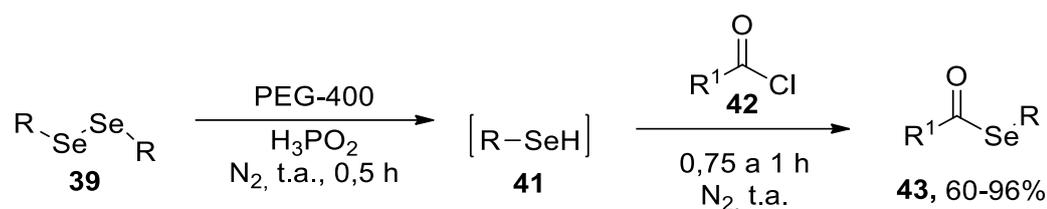
Esquema 21. Escopo reacional da síntese de 2-fenilseleno aldeídos e cetonas.

A variação do escopo reacional mostrou bons rendimentos para a obtenção dos respectivos produtos quando utilizados aldeídos e cetonas. Entretanto, apenas quando utilizado butanal e propanal, levando aos produtos alifáticos **40b** e **40c**, houve um decréscimo no rendimento da reação quando comparado ao uso do pentanal, levando ao produto **40a**. Isso pode ser explicado em razão da rápida autocondensação sob as condições reacionais utilizadas.

Em 2013, Perin e col.³⁷ descreveram um método verde alternativo utilizando PEG-400 como solvente, para a síntese de selanilésteres **43** da reação entre cloreto de acila **42** com arilselenóis **41** gerados *in situ* pela reação entre disselenetos de diarila **39** com o ácido hipofosforoso (Esquema 22).

³⁶ Vitória, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6761

³⁷ Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, M. A.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1531.



R = *p*-CH₃ C₆H₄, *p*-Cl C₆H₄, *p*-FC₆H₄, *m*-CF₃C₆H₄, C₄H₉

R¹ = C₆H₅, *p*-CH₃ C₆H₄, *p*-Br C₆H₄, *p*-Cl C₆H₄, *o*-Cl C₆H₄, C₄H₄O, (CH₃)₃C

Esquema 22. Síntese de selanilésteres.

Foram obtidos doze compostos, com rendimentos que variaram de bons a excelentes. Este protocolo se mostrou eficiente frente a uma variedade de substratos utilizados. De um modo geral, a reação não foi sensível aos efeitos eletrônicos do anel aromático do cloreto de benzoila, apenas quando utilizado um cloreto alifático, foi obtido traços do produto. Já o substituinte do anel aromático do disseleneto de diorganoila tem influência no rendimento da reação, onde os grupos retiradores de elétrons apresentaram melhores resultados quando comparados aos grupos doadores de elétrons.

A maioria dos métodos de obtenção de selanilésteres encontrados na literatura, requer longos tempos de reação³⁸ bem como altas temperaturas³⁹ e o uso de solventes voláteis⁴⁰. Durante os estudos de otimização, diferentes solventes foram testados, como THF, água e glicerol onde os rendimentos foram de 62, 0, e 7% após 1, 3 e 5 horas de reação, respectivamente. Porém, quando usado o PEG-400 observou-se um elevado rendimento para esta síntese, resultando no produto com 88% de rendimento em apenas 0,75 h. Após a otimização, os autores fizeram um estudo de reutilização do solvente, onde foi possível realizar sete ciclos, obtendo-se o produto com um rendimento final de 36%.

Em 2016, o mesmo grupo⁴¹ reportou a reação entre dicalcogenetos derivados do glicerol **44** e alquinos terminais **45** utilizando NaBH₄ como agente redutor. Nesse trabalho foi possível chegar à formação de dois produtos diferentes dependendo do solvente utilizado. Em EtOH, o produto obtido foi o calcogenoalquino **46** enquanto em

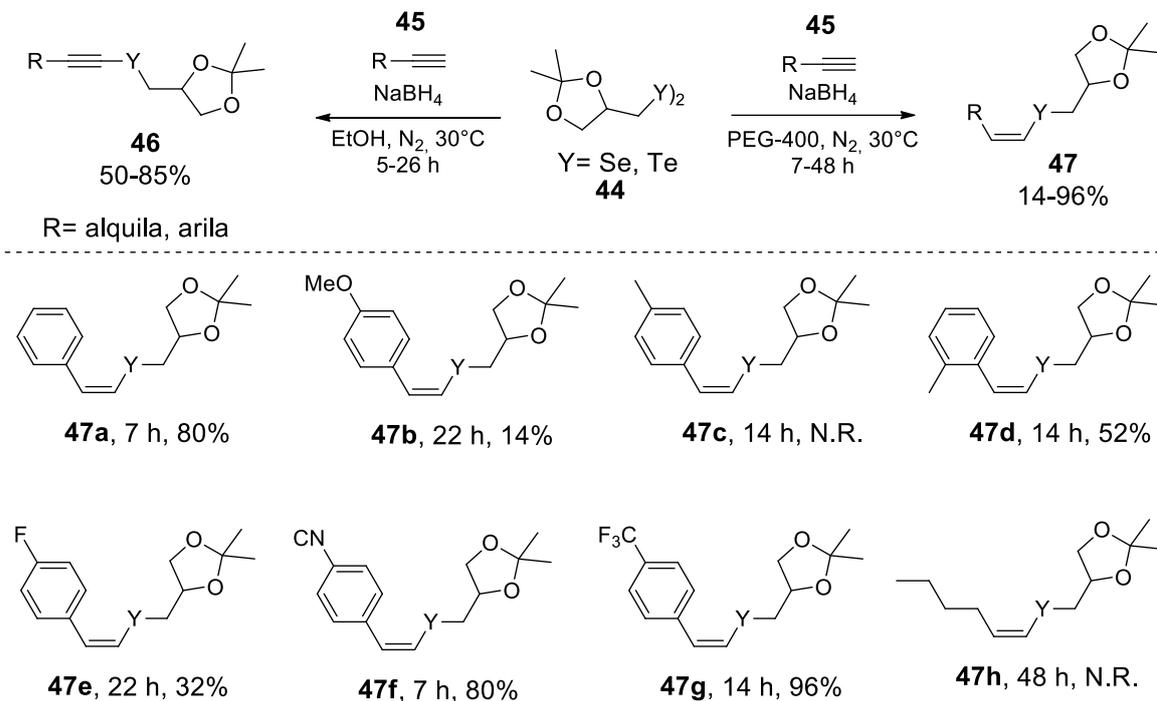
³⁸ Marin, G.; Braga, A. L.; Rosa, A. S.; Galetto, F. Z.; Burrow, R. A.; Gallardo, H.; Paixão, M. W. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4614.

³⁹ Hea, C.; Qiana, X.; Sun, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6072.

⁴⁰ Capperucci, A.; Degl'Innocent, A.; Tiberi, C. *Synlett*. **2011**, 2248.

⁴¹ Perin, G.; Silva, C. M.; Borges, E. L.; Goulart, H. A.; Silva, R. B.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Alves, D.; Schumacher, R. F. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 6238.

PEG-400 o produto de hidrocalcogenação **47** foi obtido exclusivamente. (Esquema 23).



Esquema 23. Síntese de dicalcogenetos utilizando PEG-400 como solvente.

A reação de hidrocalcogenação se mostrou sensível a efeitos eletrônicos, quando utilizado grupos retiradores de elétrons no anel aromático dos alquinos, produto **47g**, o rendimento para formação dos alquenos são superiores aqueles obtidos quando utilizado grupos doadores de elétrons, produtos **47b-d**. Esse comportamento pode ser atribuído a forma com o qual o PEG-400 interage com os substratos e assim facilitando a hidrocalcogenação.

2.3.3. Energia

Há a crescente necessidade de minimizar os impactos ambientais e econômicos da utilização de energia pelos processos químicos. Devido ao avanço de novas tecnologias na síntese orgânica, torna-se necessário abordar novas e mais eficientes formas de transferência de energia, como alternativas ao aquecimento convencional. O 6º princípio da Química verde aborda a busca pela eficiência de energia e diz que, se possível, os processos químicos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes.³⁶ Como fontes alternativas de energia mais conhecidas, estão o uso de energia por micro-ondas e a energia por irradiação de ultrassom.

2.3.3.1 Ultrassom como fonte alternativa de energia

Na busca por condições ambientalmente seguras, o uso de ultrassom como meio de estimular processos químicos tornou-se cada vez mais popular durante as últimas décadas, juntamente com o surgimento de outras técnicas estimuladoras, como micro-ondas, fotoquímica e eletroquímica.⁴² A sonoquímica é o ramo da ciência que lida com os efeitos químicos e mecânicos do ultrassom. Essa irradiação é mais geral que as outras técnicas existentes, pois o sistema necessita apenas de uma fonte de ultrassom e um líquido (aquoso ou orgânico). A química desenvolvida por ultrassom é associada a uma série de características atraentes no ponto de vista da Química verde, como segurança, economia de energia, prevenção de resíduos e uma melhor transferência de massa.⁴³

As reações envolvidas no ultrassom são desenvolvidas através da cavitação. Isso ocorre quando uma onda de pressão com intensidade suficiente se propaga através de um líquido ocorrendo a formação de bolhas de vapor. Quando uma pressão negativa excede a resistência à tração do líquido, que é a tensão máxima que uma substância pode suportar do alongamento sem romper, a bolha então implode. Os mecanismos de cavitação mostram que uma bolha colapsante se comporta como um micro-reator, onde espécies de alta energia, como íons e radicais, e estados excitados estão envolvidos no resultado da reação.⁴⁴ Com base nisso, muitos trabalhos vêm sido desenvolvidos empregando a utilização de ultrassom como fonte de energia.

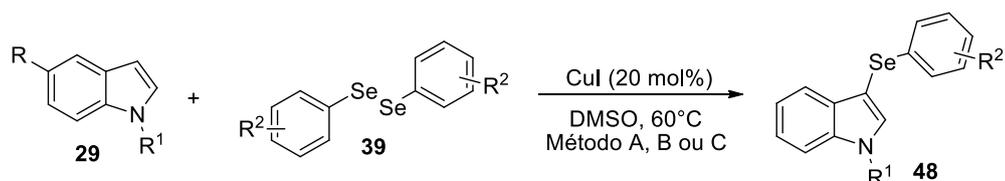
No ano de 2015, Vieira e col.⁴⁵ demonstraram a eficiência do aquecimento por ultrassom ao sintetizarem 3-selanilindóis **48**, através da reação entre indóis **29** e diferentes disselenetos de diorganoila **39**, por meio de um estudo comparativo no qual desenvolveram essa reação por aquecimento convencional, micro-ondas e por ultrassom (Esquema 24).

⁴² Mason, T. J. *Ultrason. Sonochem.* **2007**, *17*, 476

⁴³ Nuchter, M.; Ondruschka, B.; Jungnickel, A.; Muller, U. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 579.

⁴⁴ Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, *26*, 443.

⁴⁵ Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 192.



R= Br, H

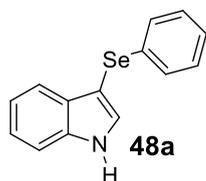
R¹= H, Me, Ts, Boc

R²= *p*-CH₃O, *o*-CH₃, *p*-Cl, *p*-F, *m*-CF₃, C₄H₉, C₆H₅

A= Ultrassom

B= Microondas

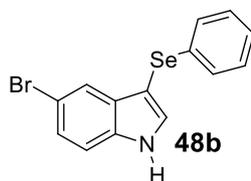
C= Convencional



A= 1,5h, **74%**

B= 2h, **20%**

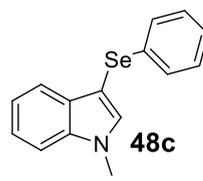
C= 5h, **45%**



A= 1h, **96%**

B= 2h, **7%**

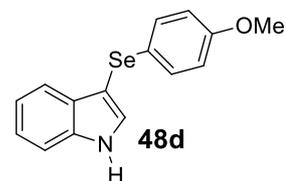
C= 2,5h **95%**



A= 2h, **93%**

B= 2h, **20%**

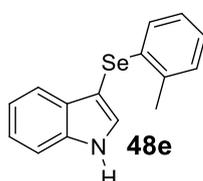
C= 5h, **80%**



A= 20h, **23%**

B= 2h, **17%**

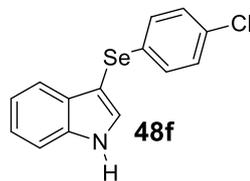
C= 24h, **37%**



A= 4h, **59%**

B= 2h, **25%**

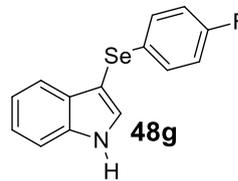
C= 24h, **43%**



A= 7h, **56%**

B= 2h, **17%**

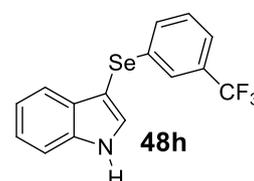
C= 7h, **21%**



A= 5h, **40%**

B= 2h, **30%**

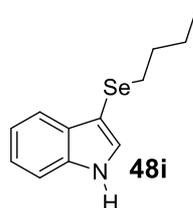
C= 24h, **61%**



A= 4h, **73%**

B= 2h, **10%**

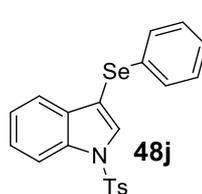
C= 24h, **67%**



A= 5h, **88%**

B= 2h, **nr**

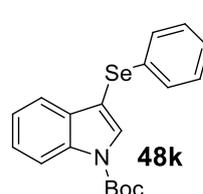
C= 20h, **53%**



A= 24h, **nr**

B= 2h, **nr**

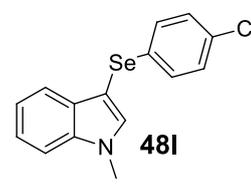
C= 24h, **nr**



A= 24h, **nr**

B= 2h, **nr**

C= 24h, **nr**



A= 6h, **61%**

B= 2h, **17%**

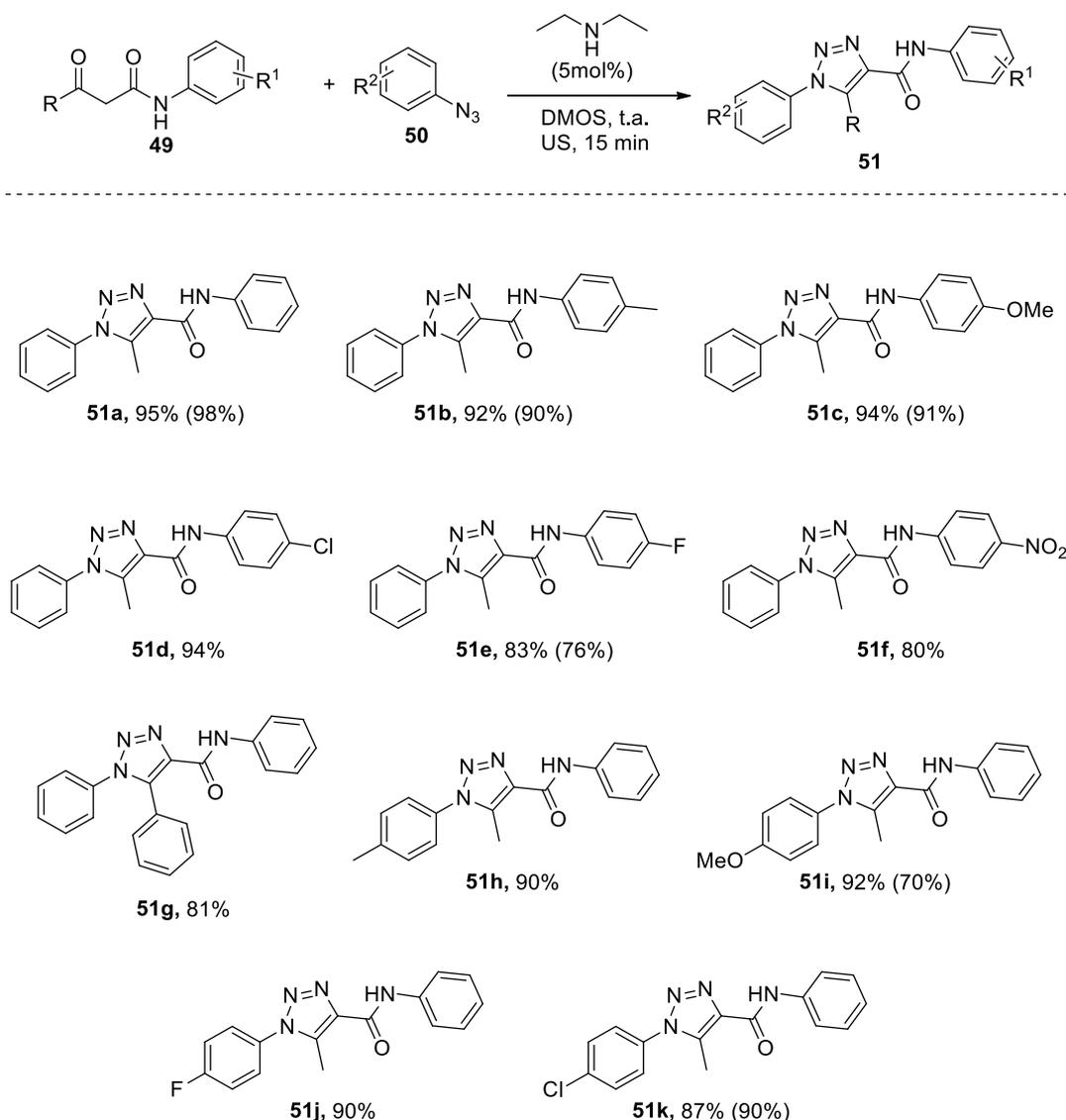
C= 24h, **82%**

Esquema 24. Preparação de 3-selanilindóis através de aquecimento convencional, por irradiação de ultrassom e por micro-ondas.

Como mostra o Esquema 28, o método foi estendido a diversos 3-selanilindóis **48** contendo substituintes, tanto no núcleo indol como no organosselênio, assim comparando os métodos utilizados e suas diferenças no tempo reacional e nos rendimentos obtidos. A partir desses resultados, percebe-se que o uso de micro-ondas não foi apropriado para esse protocolo, pois proporciona a obtenção dos produtos com rendimentos baixos. Apesar dos rendimentos do ultrassom e do aquecimento convencional serem similares, é importante enfatizar que o tempo de reação é

drasticamente reduzido quando utilizado irradiação de ultrassom, o que torna esse protocolo um caminho alternativo ao método convencional com sucesso.

Em 2017, Xavier e col.⁴⁶, reportaram a síntese de 1,2,3-triazol carboxamidas **51** assistida por ultrassom via reação de cicloadição [3+2] de α -cetoamidas **49** e arilazidas **50** (Esquema 25).



Esquema 25. Síntese de 1,2,3-triazol carboxamidas utilizando US como fonte de energia.

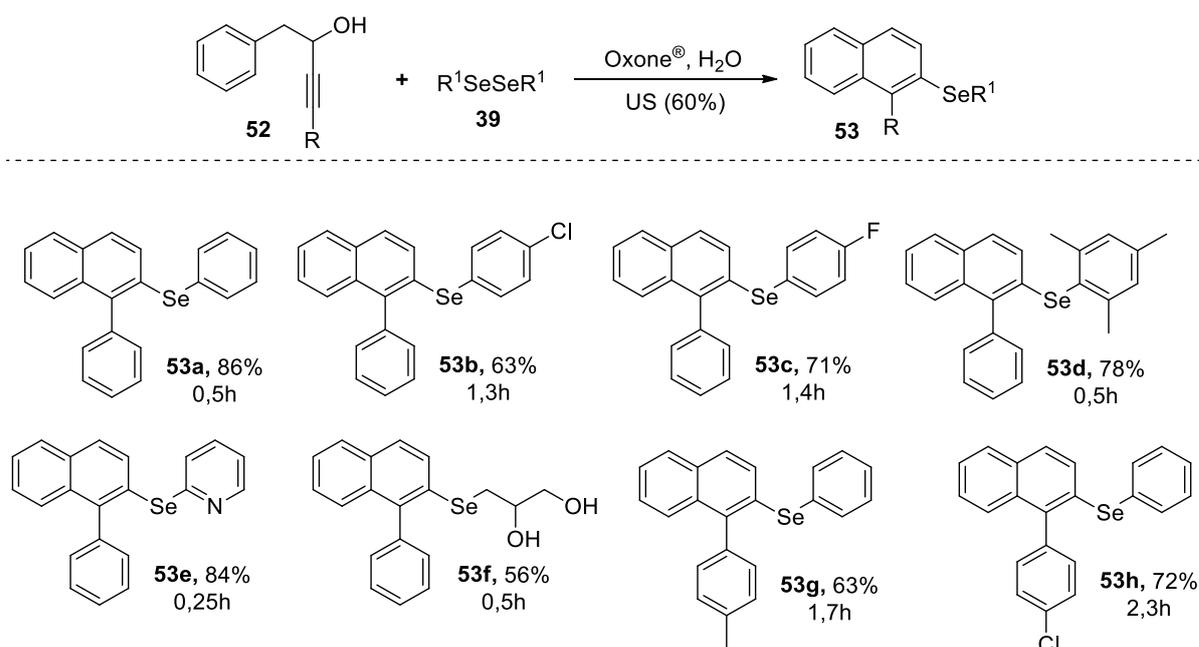
Os autores fizeram como comparativo utilizando esse protocolo a reação sob condições de aquecimento convencional,⁴⁷ e os resultados obtidos encontram-se entre parênteses no Esquema 25. A reação prosseguiu sob condições brandas e

⁴⁶ Xavier, M. D.; Goldani, B. S.; Seus, N.; Jacob, R. G.; Barcellos, T.; Paixão, M. W.; Luque, R.; Alves, D. *Ultrason Sonochem.* **2017**, 34, 107.

⁴⁷ Seus, N.; Goldani, B. S.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5,1059.

mostrou que mesmo em alguns casos quando obteve-se rendimentos um pouco menores, que quando utilizado o aquecimento convencional, é vantajoso visto que o tempo reduz de 8h à 15 minutos de reação.

Em 2018, Perin e col.⁴⁸ descreveram a síntese de 2-organosselanil-naftalenos **53** promovidos por ultrassom. Essa reação envolve a carbociclicação de carbinóis **52** usando espécies eletrofílicas de selênio gerados *in situ*, através do disseleneto de diorganoila **39** para levar a formação dos 2-organosselanil-naftalenos **53** (Esquema 26).



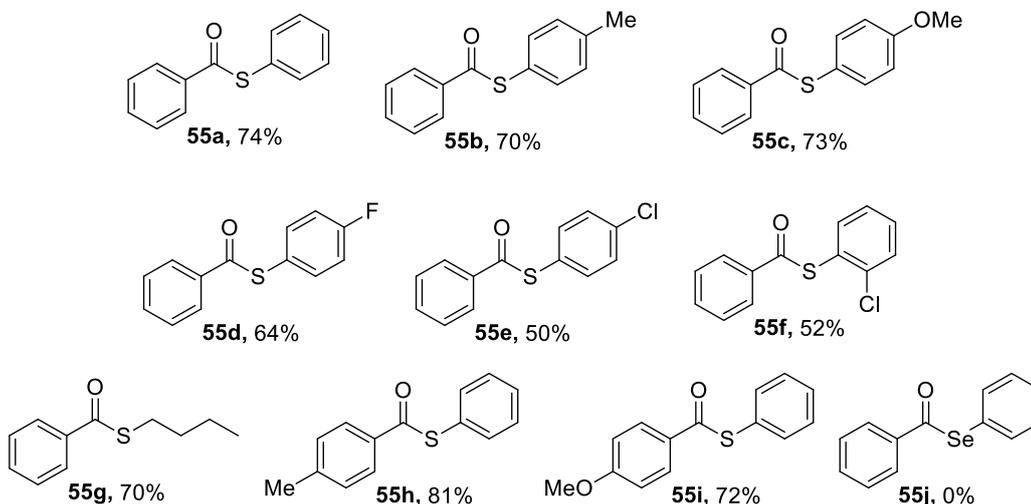
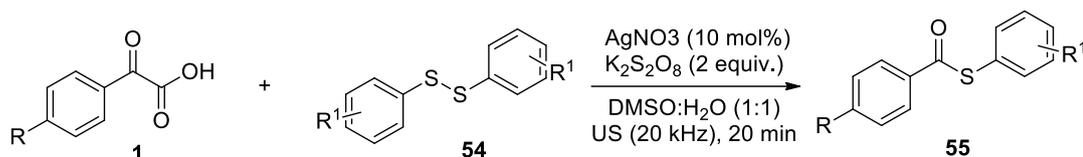
Esquema 26. Síntese de 2-organosselanil-naftalenos promovidos por US.

A metodologia foi expandida a diferentes substratos. Observa-se que a reação proporcionou alguns produtos com baixos rendimentos, porém ainda assim é uma alternativa atrativa para a síntese dos organosselanil-naftalenos **53**. Esta é uma metodologia seletiva e ecologicamente correta uma vez que se utiliza de uma fonte de energia alternativa que possibilita uma redução nos tempos reacionais.

No mesmo ano, Abenante e col.⁴⁹ utilizaram aquecimento por ultrassom na reação de acoplamento entre ácidos α -fenilglioxílicos **1** e arildissulfetos **54** para sintetizar os respectivos tioésteres **55** (Esquema 27).

⁴⁸ Perin, G.; Araújo, D. R.; Nobre, P. C.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Roehs, J. A. *PeerJ*. **2018**, 6, e4706.

⁴⁹ Abenante, L.; Penteado, F.; Vieira, M. M.; Perin, G.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2018**, 49, 41.



Esquema 27: Escopo reacional para a síntese de tioésteres mediados por US.

Para estabelecer um perfil de reatividade relativa, os autores estudaram o escopo reacional. Primeiramente foi investigado uma série de dissulfetos que continham grupos doadores e retiradores de elétrons. Os dissulfetos quando substituídos com grupos doadores de elétrons, levaram a formação dos produtos **55b** - **c** com rendimentos superiores aos produtos obtidos quando utilizados dissulfetos neutros (**55a**) ou pobres em elétrons, produtos **55d-e**. A reação também foi bem-sucedida quando usado um dissulfeto alifático, levando a formação do produto **55g**. Quando variada a porção aromática do ácido α -fenilglioílico contendo um grupo doador de elétrons, os produtos **55h-i** foram obtidos com bons rendimentos. Ao estender-se a metodologia a um disseleneto de diorganoíla, a formação do produto **55j** não foi observada. Estes bons resultados indicam que a irradiação ultrassônica é eficiente e possui um efeito positivo na acilação descarboxilativa de dissulfetos de diorganoíla com ácidos α -fenilglioílicos. Foram obtidos uma variedade de tioésteres **55a-j** com rendimentos considerados de moderados a bons, 50 a 81%, a partir de um curto tempo reacional.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

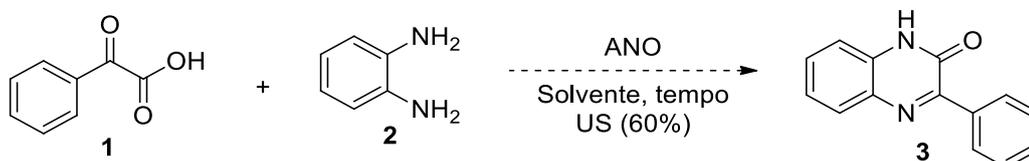
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese das 3-fenilquinoxalin-2(1*H*)-onas **3**, utilizando ANO como catalisador e PEG-400 como solvente através da irradiação por ultrassom.

Primeiramente serão abordados os resultados dos testes de otimização reacional seguido pelo estudo da aplicação do método a diferentes substratos, onde os efeitos eletrônicos serão discutidos. Por fim, serão abordados os dados espectrais dos compostos obtidos nesse trabalho, com o intuito de caracterizar as moléculas.

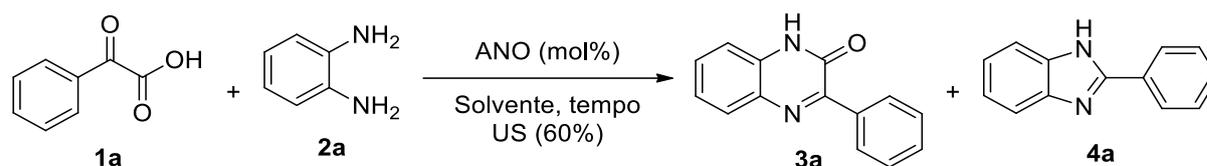
3.1 Otimização das condições Reacionais

Para o desenvolvimento deste trabalho, inicialmente foram determinadas as melhores condições reacionais para a obtenção dos derivados das 3-fenilquinoxalinonas **3**. Inicialmente, para esse estudo, foram escolhidos como materiais de partida para a reação de condensação do ácido α -fenilglioxílico (PGA) **1** e a *o*-fenilenodiamina **2** (Esquema 32).



Esquema 32.

Em um tubo de ensaio, reagiu-se o PGA **1** (0,3 mmol) e *o*-fenilenodiamina **2** (0,3 mmol) em PEG-400 (0,5 mL), sob sonicação (60% de amplitude) durante 10 minutos na presença de 10 mol% de ANO (PM = 321 g/mol). Ao fim da reação, obteve-se o produto **3** em 92% de rendimento (Tabela 1, linha 1).

Tabela 1. Estudo de otimização para a obtenção de 3-fenilquinoxalinonas **3a**^a

#	Nb (mol %)	Solvente (0,5 mL)	Tempo (min)	3 ^b (%)	4 ^b (%)
1	ANO (10)	PEG-400	10	92	0
2	ANO (5)	PEG-400	10	96	0
3	ANO (3)	PEG-400	10	89	0
4	ANO (1)	PEG-400	10	85	0
5	-	PEG-400	10	75	0
6	ANO (5)	H ₂ O	10	70	20
7	ANO (5)	EtOH	10	36	21
8	ANO (5)	CH ₃ CN	10	41	12
9	ANO (5)	DMSO	10	57	20
10	ANO (5)	Glicerol	10	65	0
11	ANO (5)	PEG-400	5	86	0
12	ANO (5)	PEG-400	1	85	0
13	-	H ₂ O	10	38	40
14 ^c	ANO (5)	PEG-400	60	89	0

^a As reações foram desenvolvidas utilizando 0,3 mmol do ácido α -fenilglioílico **1**, 0,3 mmol de *o*-fenilenodiamina **2** e 0,5 mL de solvente. ^b Rendimento obtido por coluna cromatográfica. ^c A reação foi realizada através de aquecimento convencional a uma temperatura de 70°C por 60 minutos.

Com o intuito de estudar a quantidade ideal de catalisador para essa reação, foram realizadas outras reações contendo menores quantidades de ANO. Quando a reação foi realizada utilizando 5 mol% de ANO, obteve-se o produto com um acréscimo no rendimento, para 96% (Tabela 1, linha 2). Observando que ao diminuir a quantidade do catalisador o rendimento aumentou, foram desenvolvidas outras duas reações com 3 e 1 mol% de ANO. Embora a seletividade da reação não tenha sido alterada, os rendimentos obtidos foram inferiores, de 89 e 85% respectivamente (Tabela 1, linhas 3 e 4). Ainda foi realizada uma reação sem a presença do catalisador, com o intuito de estudar a sua influência do mesmo na reação, onde foi obtido o produto com 75% de rendimento (Tabela 1, linha 5). Nesse caso, mesmo sendo possível a obtenção do produto sem o uso do catalisador, foi observado que a formação do mesmo é favorecida na presença do ANO, e dessa forma fixou-se a proporção de 5 mol% como quantidade ideal de catalisador para obter resultados satisfatórios (Tabela 1, linha 2).

Após a escolha da melhor quantidade catalítica no sistema, foi realizado um estudo para a avaliação do comportamento da reação frente a diferentes solventes. Desta forma, utilizando água, etanol, acetonitrila (CH₃CN) e dimetilsulfóxido (DMSO),

o produto **3** foi obtido com 70%, 36%, 41% e 57% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linhas 6 - 9). Porém, ao utilizar esses solventes, foi observado a formação do subproduto **4a**, já quando utilizado glicerol, foi obtido o produto puro em 65% de rendimento (Tabela 1, linha 10). Visto que o rendimento e a seletividade da reação foram afetados pelo solvente, foi escolhido como solvente ideal para a reação o PEG-400, pois este demonstrou ser fundamental para direcionar a formação do produto desejado **3a**.

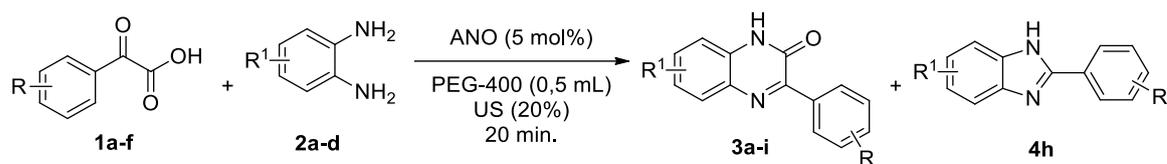
A fim de avaliar o melhor tempo reacional, foram realizados dois experimentos com os tempos de 5 e 1 minutos, e os rendimentos obtidos foram de 86 e 85% respectivamente (Tabela 1, linhas 11-12). Além disso, foi realizada uma reação sem a presença do catalisador e utilizando-se água como solvente, com intuito de direcionar a obtenção do produto **4a**. Entretanto, nesse caso a reação não mostrou-se seletiva, onde foi observado a formação em maior quantidade do produto **4a** com 40% de rendimento e 38% de rendimento para o produto **3a** (Tabela 1, linha 13). Acreditamos então que nesse caso a água estaria agindo como base de Bronsted-Lowry e dessa maneira favorecendo a reação de descarboxilação. Por fim, foi realizada uma reação sob aquecimento convencional a uma temperatura de 70 °C e após 60 minutos reacionais foi obtido o produto **3a** com 89% de rendimento (Tabela 1, linha 14). Isso confirma que a irradiação por US desempenha um importante papel com fonte alternativa de energia, acelerando notavelmente a reação.

Deste modo, a melhor condição reacional para a formação do produto **3a** ficou definida como sendo o uso de 5 mol% de ANO, PEG-400 como solvente, 10 minutos de reação sob irradiação de ultrassom com amplitude ultrassônica de 60% (Tabela 1, linha 2).

3.2. Estudo da versatilidade do método de obtenção de 3-fenilquinoxalin-2(1H)-onas

Com a melhor condição reacional definida, foi realizado o estudo da extensão da metodologia obtida a outros substratos, avaliando o comportamento da reação frente a diferentes grupos reacionais, a fim de confirmar a generalidade da metodologia. Primeiramente, foi estudado o efeito de grupamentos retiradores e doadores de elétrons ligados à posição *para* e *orto* do anel aromático do ácido α -fenilglioxílico **1** e também da *o*-fenilenodiamina **2**.

Tabela 2. Variação do escopo reacional na síntese de 3-fenilquinoxalin-2(1*H*)-onas **3a – 3i**.^a



#	1	2	Produto 3	Produto 4
1*				-
2				-
3				-
4				-
5				-
6				-
7				-
8				
9				-

^aAs reações foram desenvolvidas utilizando 0,3 mmol dos ácidos α -fenilgloxílicos, 0,3 mmol das *o*-fenilenodiaminas, ANO (5 mol%) como catalisador, 0,5 mL de PEG-400 como solvente sob irradiação de ultrassom em uma amplitude ultrassônica de 20%. Os rendimentos foram obtidos após os produtos serem isolados através de cromatografia em coluna. *O produto foi obtido sob amplitude ultrassônica de 60%.

A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (TLC) e a formação dos produtos ocorreu em 20 minutos (Tabela 2). O primeiro exemplo estudado, **3b** (R = *p*-F), foi avaliado na mesma amplitude ultrassônica da otimização da reação, 60%. Porém, observou-se que além da formação do produto **3b**, houve também a formação do produto **4**.

Dessa forma, acreditamos que a amplitude de 60% pode estar superaquecendo o sistema e favorecendo a descarboxilação, levando assim a formação do subproduto **4**. Nesse sentido, decidiu-se diminuir a amplitude para 20% onde foram obtidas a formação exclusiva do produto **3b** com 84% de rendimento. Com isso, a reação para todos os outros produtos foi realizada à 20% de amplitude ultrassônica. Os produtos **3c** (R = *p*-Br) e **3d** (R = *o*-Br), foram obtidos com rendimentos de 70% e 82% respectivamente, e aliado a isso pode-se observar que um grupamento com impedimento estérico, levando ao produto **3d**, não interferiu no percurso da reação.

Como era esperado, quando grupos doadores de elétrons foram utilizados, levando aos produtos **3e-3f** (R= *p*-OMe, *p*-Me), houve um decréscimo no rendimento da reação para 34% e 75% respectivamente, uma vez que esses grupos doam elétrons para o anel aromático e conseqüentemente diminuem a eletrofilicidade do carbono da carbonila, quando comparado ao produto **3a** sem substituintes.

Em seguida, grupos no anel aromático da *o*-fenilenodiamina **2** foram avaliados. Um bom rendimento de 85% foi obtido quando utilizado uma diamina dissubstituída, nas posições 4 e 5 (R¹ = Me), originando o produto **3g**, sendo esse resultado coerente, uma vez que grupos doadores de elétrons doam elétrons ao anel aromático fazendo com que o nitrogênio de um dos grupos NH₂ da diamina fique mais nucleofílico para promover o ataque à carbonila da porção ceto.

Por outro lado, grupos retiradores de elétrons, possibilitando a formação dos produtos **3h** (R = Cl) e **3i** (R = NO₂), apresentaram um decréscimo no rendimento para 40 e 37% respectivamente. A reação com cloro não foi seletiva e formou além do produto **3h** o subproduto de cinco membros **4h**, sendo esse o único caso em que o produto de cinco membros foi obtido.

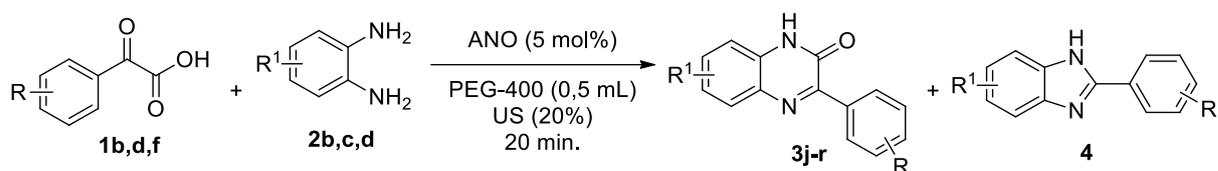
Posteriormente, foram desenvolvidas reações variando os substituintes presentes tanto no anel aromático do ácido α -fenilgloxílico **1** quanto da *o*-fenilenodiamina **2** simultaneamente (Tabela 3).

Tabela 3. Variação do escopo reacional na síntese de 3-fenilquinoxalin-2(1*H*)-onas **3j – 3r**.^a

#	1	2	Produto 3	Produto 4
1				-
2	1f		 + 	-
3	1f			-
4				-
5	1d		 + 	-
6	1d			-
7				-

^aAs reações foram desenvolvidas utilizando 0,3 mmol dos ácidos α-fenilgloxílicos, 0,3 mmol das *o*-fenilenodiaminas, ANO (5 mol%) como catalisador, 0,5 mL de PEG-400 como solvente sob irradiação de ultrassom em uma amplitude ultrassônica de 20%. Os rendimentos foram obtidos após os produtos serem isolados através de cromatografia em coluna.

Continuação da Tabela 3. Variação do escopo reacional na síntese de 3-fenilquinoxalin-2(1*H*)-onas **3j – 3r**.^a



#	1	2	Produto 3	Produto 4
8	1b			-
9	1b			-

^aAs reações foram desenvolvidas utilizando 0,3 mmol dos ácidos α -fenilglioxílicos, 0,3 mmol das *o*-fenilenodiaminas, ANO (5 mol%) como catalisador, 0,5 mL de PEG-400 como solvente sob irradiação de ultrassom em uma amplitude ultrassônica de 20%. Os rendimentos foram obtidos após os produtos serem isolados através de cromatografia em coluna.

Desta maneira, inicialmente, fixou-se o substituinte *p*-metil (R= Me) na porção do anel aromático do ácido α -fenilglioxílico **1**, e variou-se as porções do *o*-fenilenodiamina **2**. Quando utilizou-se uma diamina dissustituída (R= 6,7-Me) contendo substituintes doadores de elétrons, a reação se procedeu de maneira positiva com um rendimento de 80% para obtenção do produto **3j**.

Ao variar os substituintes para grupos retiradores de elétrons, levando aos produtos **3k** (R = Cl) e **3l** (R = NO₂), o rendimento caiu consideravelmente para 47 e 38% respectivamente. Acredita-se que isso ocorra porque os substituintes retiram elétrons do anel aromático deixando o grupamento amina menos nucleofílico para o ataque, levando a baixa formação do produto. A reação contendo cloro, (R= Cl) não foi seletiva levando também a formação do isômero **3k'** com um rendimento de 47%.

Ao fixar o substituinte *o*-bromo (R=Br) no anel aromático do ácido α -fenilglioxílico **1**, as reações foram realizadas novamente com as mesmas diaminas substituídas. Assim, quando utilizado um grupo doador de elétrons (R= 6,7-Me), possibilitando a formação do **3m**, a reação foi obtida em um rendimento moderado de 50%. Já os grupos retiradores de elétrons, levando a formação do **3n** (R= Cl) e **3o** (R= NO₂) tiveram rendimentos de 64 e 28% respectivamente. O rendimento obtido para o **3n** foi considerado satisfatório. Isso pode ser explicado em razão do fato de o cloro provavelmente estar atuando como doador de elétrons por efeito mesomérico e assim

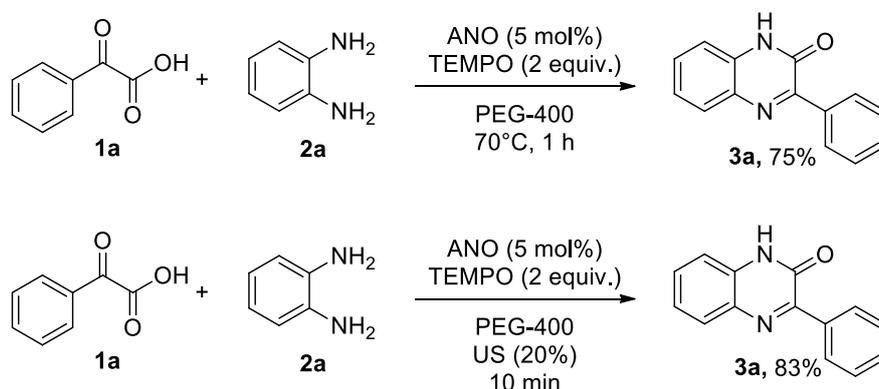
favorecendo o ataque nucleofílico. Já o substituinte nitro é um forte desativante do anel aromático e diminui a nucleofilicidade do nitrogênio. A reação contendo cloro, (R = Cl), também não foi seletiva e foi observada a formação do isômero **3n'** com 26% de rendimento.

Por fim, fixando o substituinte *p*-flúor no anel aromático do ácido α -fenilglioílico **1**, o rendimento obtido quando utilizado um grupo doador de elétrons (R= 6,7-Me), levando ao produto **3p** foi excelente, 91%. Os produtos contendo substituintes retiradores de elétrons **3q** (R= Cl) e **3r** (R= NO₂) foram obtidos com rendimentos de 58% e 35% respectivamente.

Cabe ressaltar que nas reações contendo um substituinte nitro (R¹ = NO₂) foi observada a formação de uma mistura complexa de subprodutos, o que também justifica o baixo rendimento da reação.

3.3 Proposta mecanística

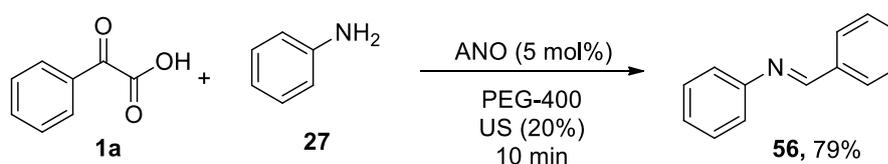
Considerando a reatividade do ácido α -fenilglioílico **1** através de um mecanismo radicalar,⁵⁰ foi investigado o comportamento da reação frente a uma espécie que captura radicais, o *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO), sob condições de aquecimento convencional e irradiação ultrassônica (Esquema 33). Apesar do decréscimo do rendimento da reação, apenas o produto **3a** foi obtido em ambos os casos, com rendimentos de 75% para quando utilizado aquecimento convencional e 83% quando foi aplicado o uso de irradiação ultrassônica, descartando a hipótese de um mecanismo somente radicalar.



Esquema 33. Estudo do mecanismo frente a um inibidor radicalar

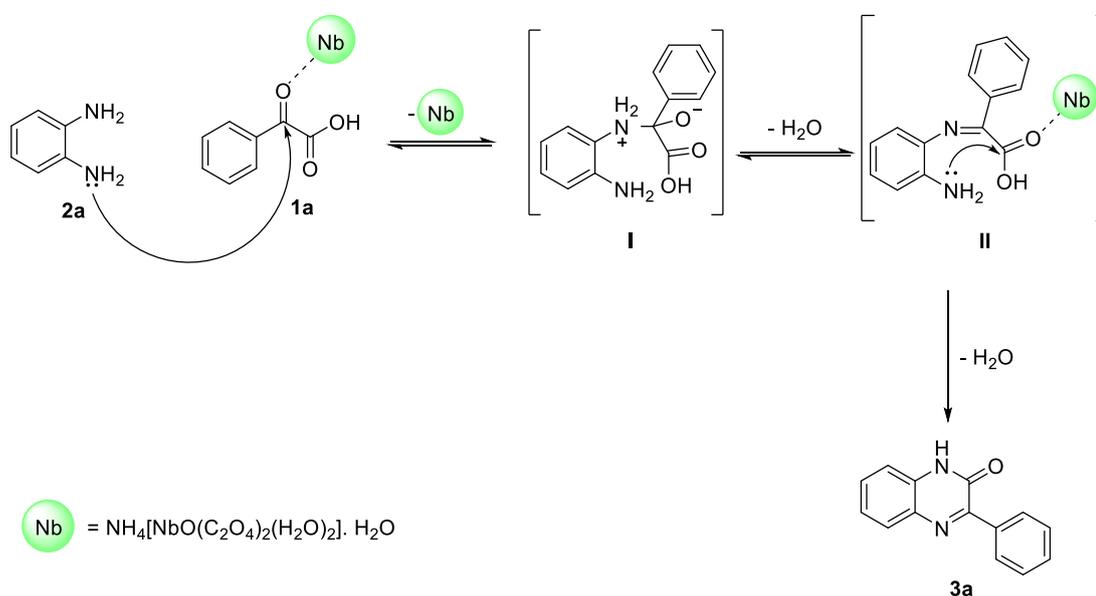
⁵⁰ Penteadó, F.; Lopes, F. E.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7113.

Assim, considerando um possível mecanismo aniônico, foi estudado qual seria a etapa determinante da reação, uma vez que dois caminhos são possíveis, sendo estes o ataque dos pares de elétrons livres do nitrogênio do grupo NH₂ ao carbono carbonílico levando a formação de um intermediário imina ou então os pares de elétrons livres do nitrogênio do grupo NH₂ atacam o carbono do ácido carboxílico levando ao intermediário amida. Para isso, foi realizada uma reação utilizando anilina **27** como fonte de NH₂, sob a condição padrão das reações. Nesse caso foi obtido o derivado da imina descarboxilada **56** com rendimento de 79% e a formação de um possível derivado da amida não foi observado (Esquema 34).



Esquema 34. Estudo da proposta a partir de um mecanismo aniônico

A partir das reações controle apresentadas, as quais foram fundamentais no estudo do caminho reacional, foi então proposto um mecanismo plausível que está representado no Esquema 35.



Esquema 35. Mecanismo para a reação de condensação/amidação de quinoxalinas

Inicialmente, ocorre um ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio do grupo NH₂ do composto **2a** ao centro eletrofílico gerado no composto **1a** pela coordenação da espécie de nióbio ao grupo carbonila gerando o intermediário zwitterionico **I**, o qual passa por uma etapa de desidratação levando ao intermediário

imínico II. Em seguida, ocorre uma reação de ciclização através do ataque nucleofílico dos pares de elétrons livre do grupo NH₂ ao centro eletrofílico do ácido carboxílico, que novamente se coordenou com a espécie de nióbio, e após uma etapa de desidratação, leva a formação da amida e assim, do produto **3a**.

3.4. Apresentação e Discussão dos dados espectrais

Para todos produtos descritos nas Tabelas 2 e 3 foram realizadas análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e de carbono (RMN ¹³C), através das quais foi possível determinar as estruturas dos produtos obtidos. Com o intuito de atribuir com segurança os átomos de hidrogênio e carbono, as técnicas HSQC (*Heteronuclear Single Bond Correlation*) e HMQC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) foram realizadas para alguns compostos. Para os compostos inéditos, análises de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS, *High Resolution Mass Spectrometry*) foram também realizadas.

3.4.1. Análise dos espectros de RMN ¹H da 3-fenilquinoxalin-2(1H)-ona **3a utilizando PEG-400 e água como solventes**

Para o composto **3a**, é possível observar no RMN ¹H (Figura 6), em 12.57 ppm um singleto largo referente ao hidrogênio ligado diretamente ao N sp³ do produto **3a**, característico dessa molécula.

Já no espectro de RMN ¹³C (Figura 7), é possível observar em 154,6 ppm um sinal referente ao carbono imínico da molécula e em 154,1 ppm, um sinal referente ao carbono da carbonila.

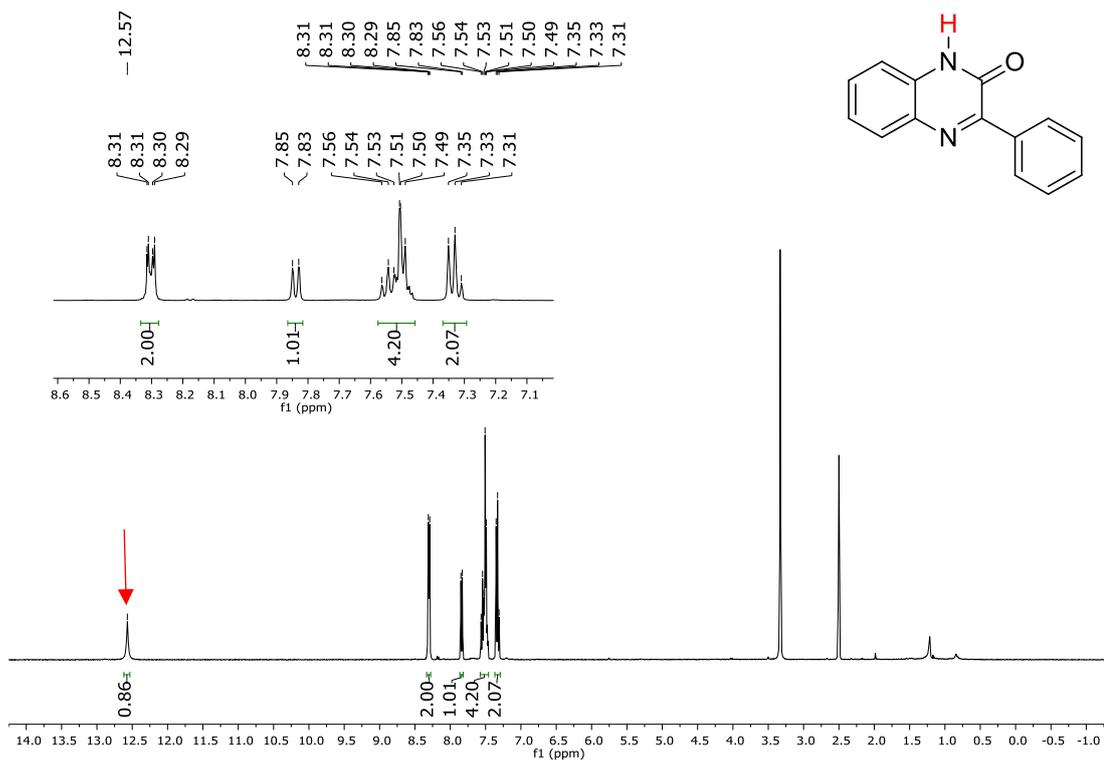


Figura 6: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto 3a

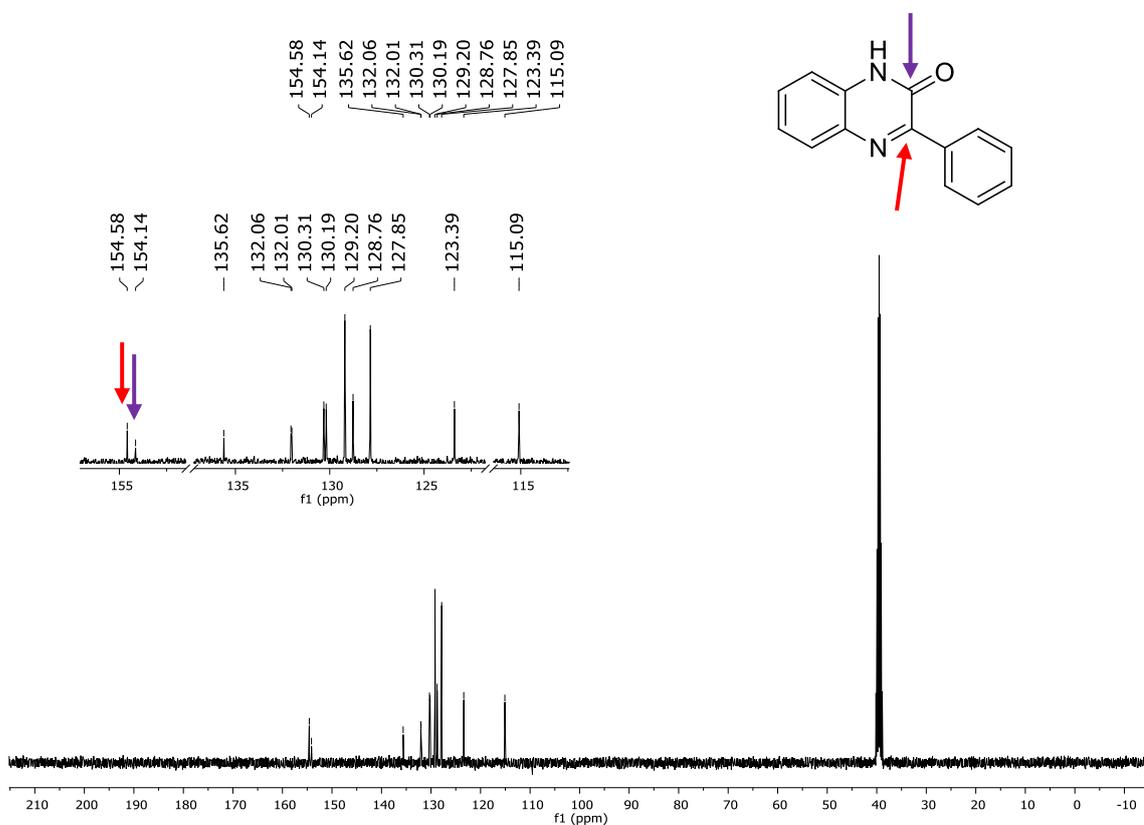


Figura 7: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) do composto 3a

Como mencionado na seção dos resultados e discussões, quando utilizado alguns solventes, como a água por exemplo, havia a formação do subproduto que foi confirmado através de análises de RMN de ^1H . De acordo com os espectros obtidos e com dados da literatura,⁵¹ pode-se confirmar que o subproduto trata-se do benzimidazol **4a**. Sendo assim, quando água é utilizada como solvente, é possível observar na Figura 8, uma mistura no espectro dos produtos **3a** e **4a**, onde em 12.90 ppm um singlete largo referente ao hidrogênio ligado ao N sp^3 do benzimidazol **4a** é observado e em 12.57 ppm o hidrogênio ligado ao N sp^3 do produto **3a**.

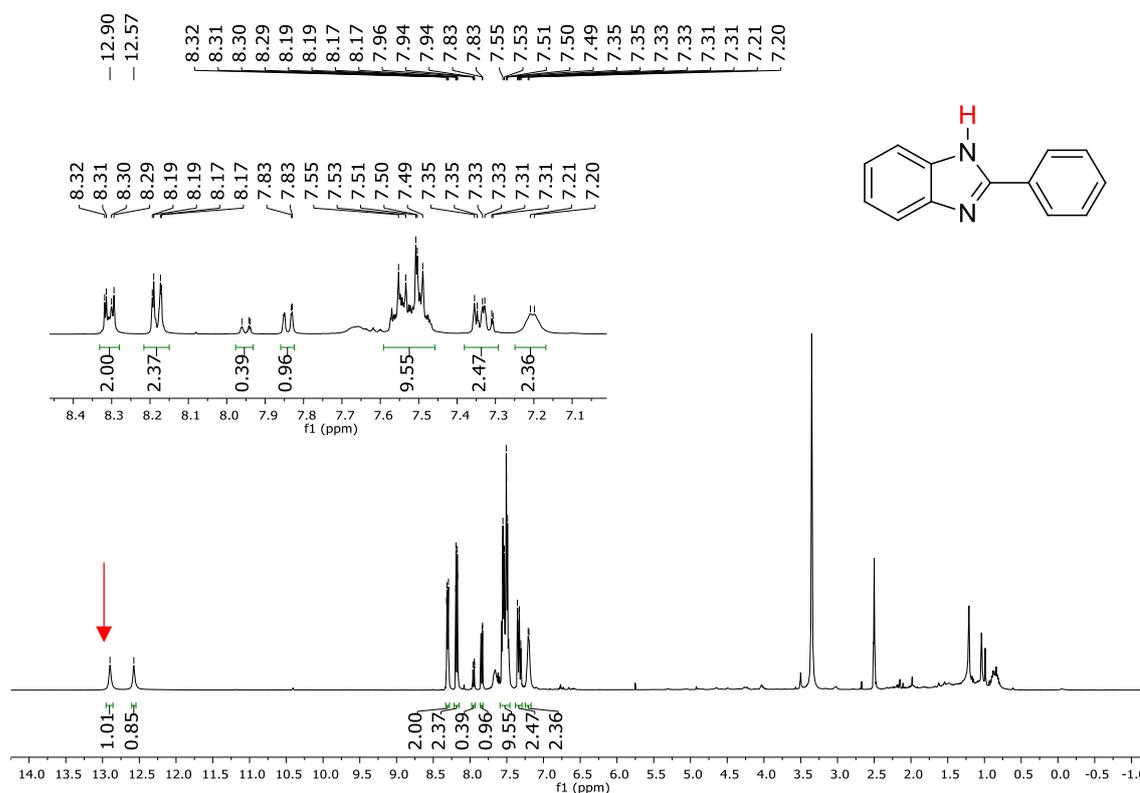


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) para a mistura **3a** + **4a**.

Também é possível observar na expansão dos espectros (Figura 9) que na região aromática, os sinais referentes aos hidrogênios do benzimidazol **4a**, aparecem em maior quantidade, demonstrando de fato a mistura entre os dois produtos.

⁵¹ Wang, H-B.; Huang, J-M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1975.

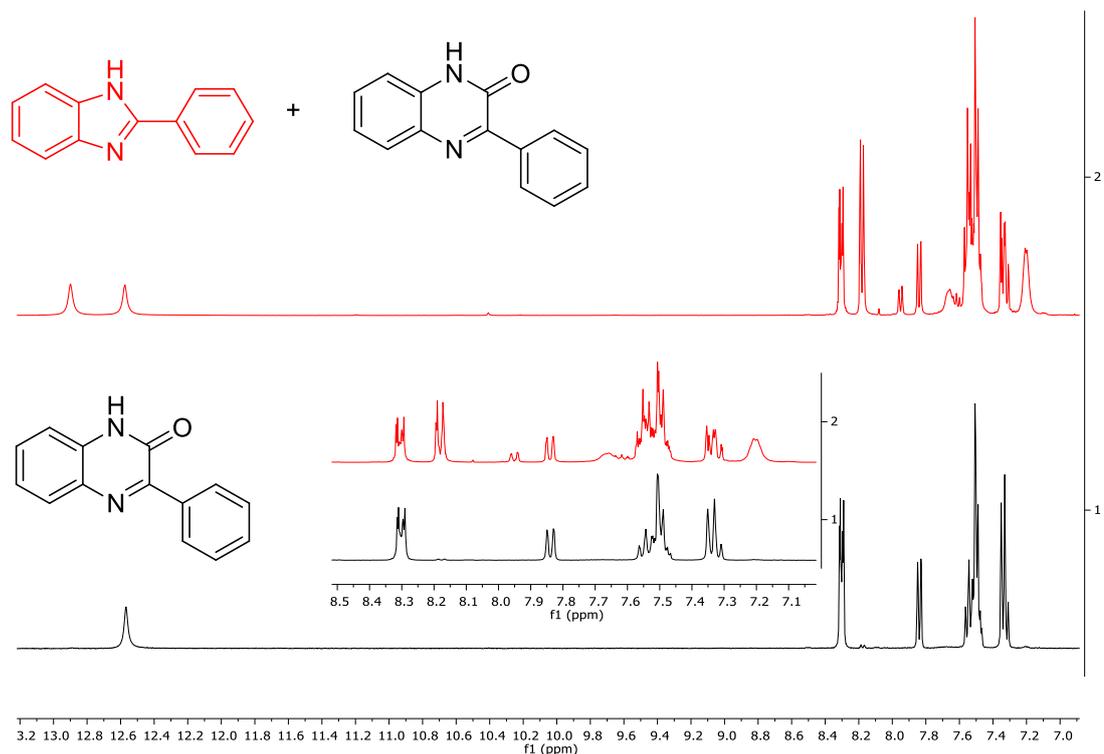


Figura 9. Expansão dos espectros dos produtos **3a** e **4a**

3.4.2. Análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C , e HMBC ^1H - ^{15}N dos compostos 7-cloro-3-(*p*-toluil)quinoxalin-2(1*H*)-ona **3k** e 6-cloro-3-(*p*-toluil)quinoxalin-2(1*H*)-ona **3k'**

Para o produto **3k**, ao analisar o espectro de RMN ^1H (Figura 9) é possível observar primeiramente um singlete largo, na região de 12,50 ppm, referente ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio N- sp^3 . Em seguida, na região de 8,25 a 8,23 ppm, um dubleto com constante de acoplamento (J) de 8,0 Hz e integral relativa a 2 hidrogênios referente a H^2 e $\text{H}^{2'}$. Em 7,81 ppm se observa um dubleto com constante de acoplamento (J) igual a 8.4 Hz e integral relativa a 1 hidrogênio referente ao hidrogênio H^3 . Os átomos de hidrogênios H^4 , H^5 , H^6 e $\text{H}^{6'}$ aparecem como um multiplete na região compreendida de 7,34 a 7,28 ppm, com integral relativa a 4 hidrogênios. Por fim, os hidrogênios pertencentes a metila, H^7 , aparecem em 3,33 ppm em um singlete com integral relativa a 3 hidrogênios.

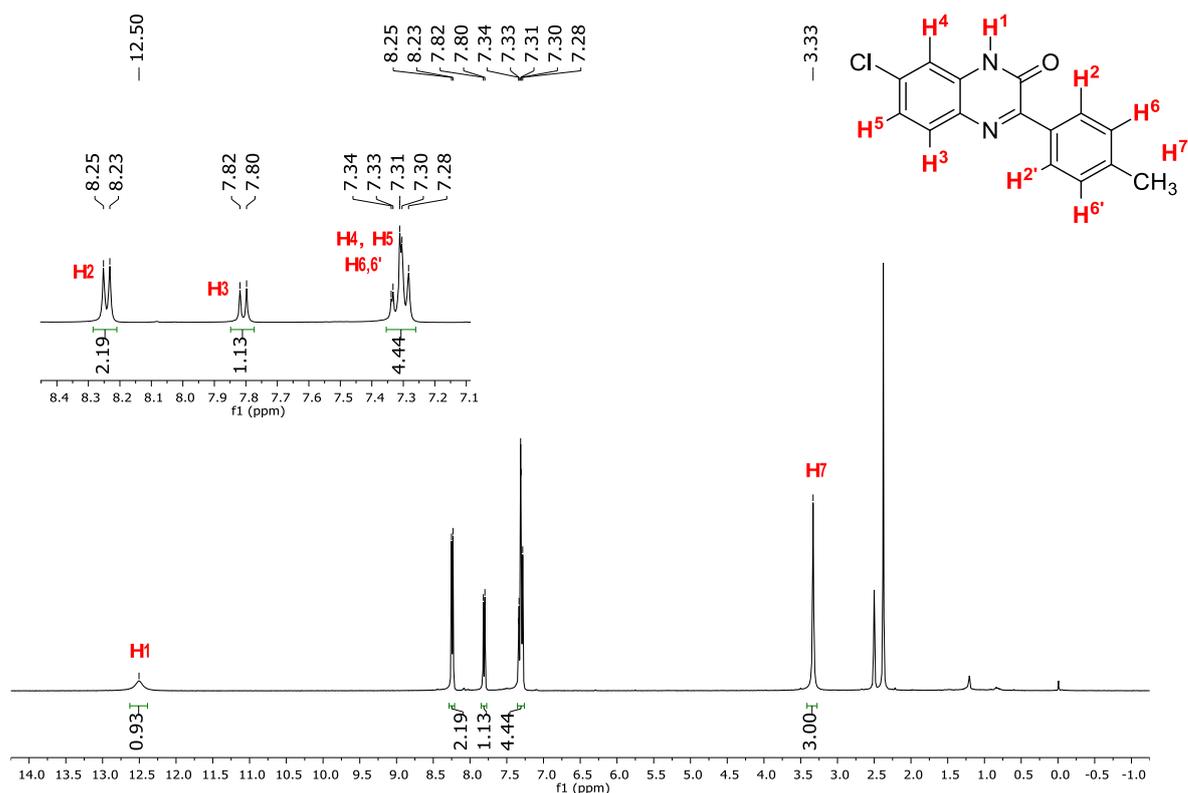


Figura 10. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3k**

Como mencionado anteriormente, a reação para o composto **3k** não foi seletiva, e nesse caso houve a formação do regioisômero **3k'**. Para a confirmação dos produtos, uma análise de HMBC ^1H - ^{15}N foi realizada a fim de obter melhores informações a respeito da localização do substituinte no anel aromático da porção da diamina. O espectro de HMBC ^1H - ^{15}N (Figura 11) para o composto **3k** apresenta região de 152,8 ppm um nitrogênio que está correlacionado com o hidrogênio H⁴ a três ligações de distância, sendo esse atribuído como o N-sp³. Já na região de 323,7 ppm, o nitrogênio mais desblindado, correlaciona-se com um duplete referente ao hidrogênio H³ com integral relativa a 1 hidrogênio, sendo esse o nitrogênio N-sp² da porção iminica.

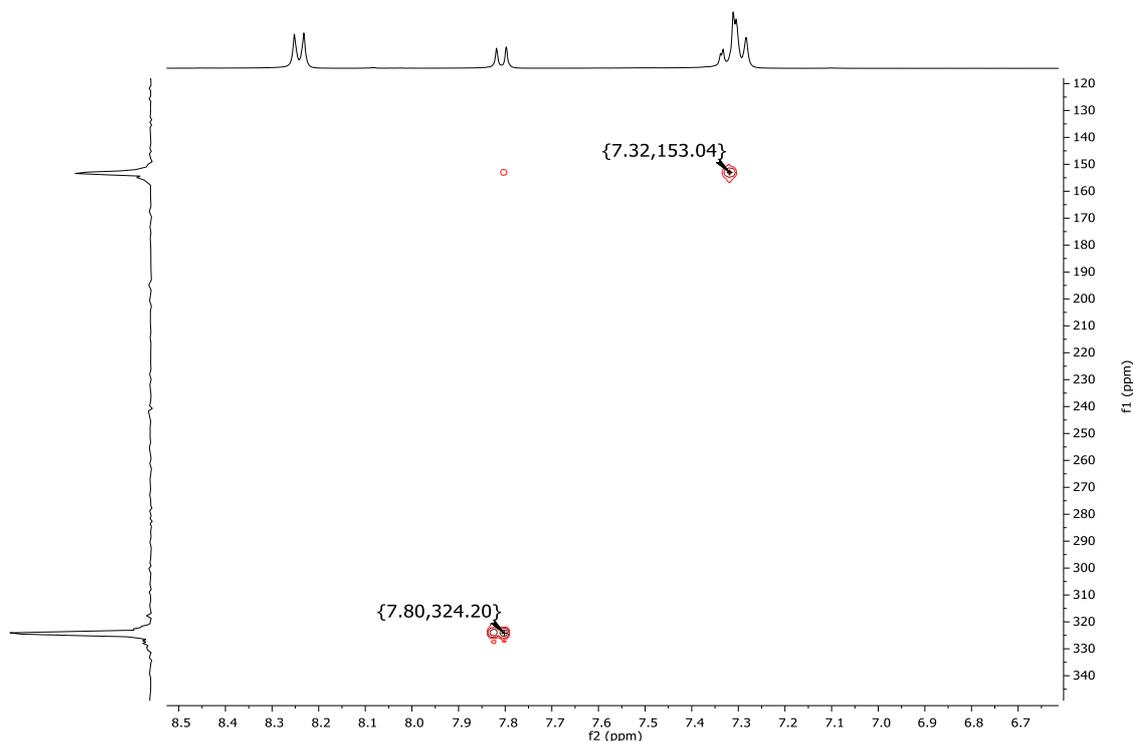


Figura 11. Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3k**

Para o composto **3k'**, o espectro de RMN ^1H (Figura 12) é possível observar em 12,50 ppm um singlete largo referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio N-sp³. Em 8,25 ppm se encontra um dubleto ($J = 8,3$ Hz) com integral relativa igual a 2 hidrogênios referente aos hidrogênios H² e H^{2'}. Um dubleto com constante de acoplamento igual a 2,4 Hz e com integral de 1 hidrogênio aparece na região de 7,87 ppm, sendo este o hidrogênio H³. O hidrogênio H⁴ aparece na região de 7,56 ppm como um duplo dubleto com constante de acoplamento de 8,7 e 2,4 Hz. O acoplamento menor é referente ao acoplamento com H³ e o maior com H⁵. Os hidrogênios H⁶ e H^{6'} pertencentes ao anel aromático da porção do ácido α -fenilgloxílico bem como o H⁵ aparecem na região compreendida de 7,34 a 7,29 ppm como um multiplete com integral relativa para 3 hidrogênios. Os hidrogênios H⁷ da metila, aparecem na região de 2,38 ppm sendo um singlete com integral relativa a 3 hidrogênios.

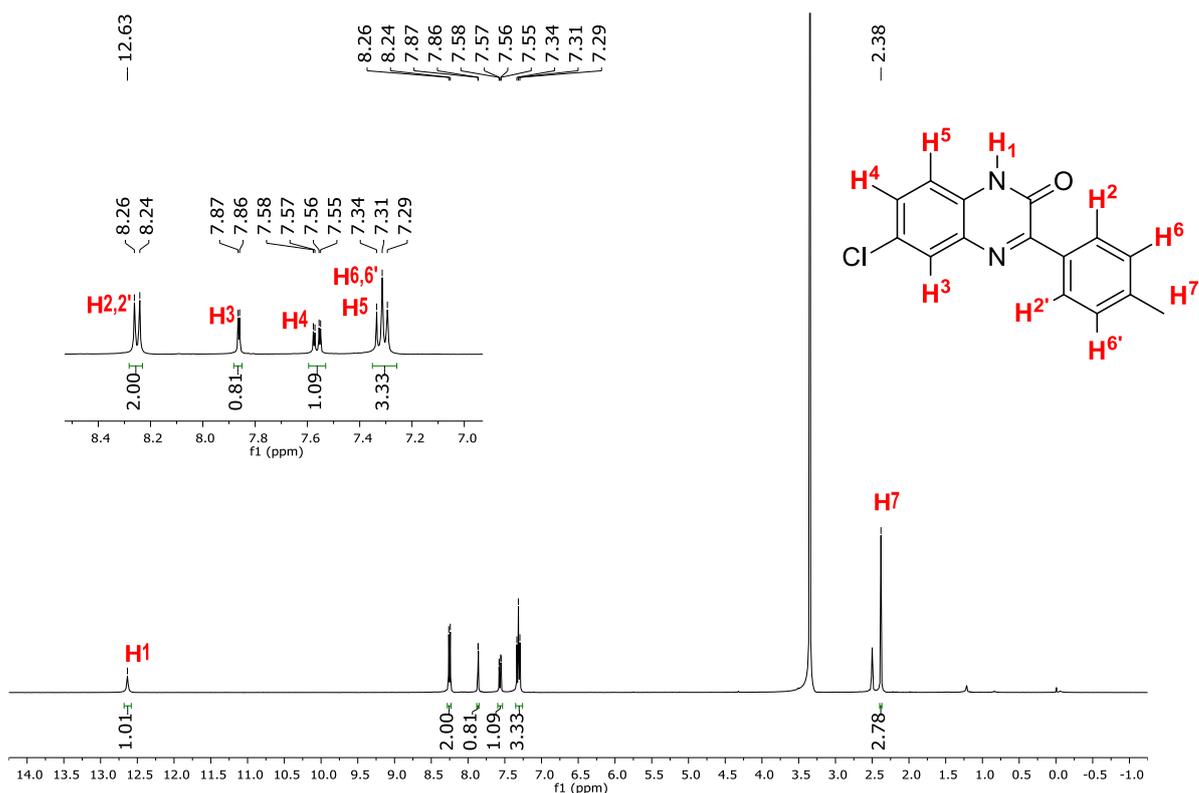


Figura 12. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3k'**

No espectro de HMBC ^1H - ^{15}N (Figura 13) observa-se que o nitrogênio mais blindado em 152,7 ppm está se correlacionando com o hidrogênio H^5 , que se encontra no multipeto de integral relativa a 3 hidrogênios, isso mostra que o átomo de cloro não pode estar vizinho a esse hidrogênio. Já o nitrogênio imínico aparece em 323,4 ppm e correlaciona-se com o hidrogênio H^3 , com integral relativa a 1 hidrogênio, este não se correlaciona com nenhum outro hidrogênio e assim o átomo de cloro se encontra vizinho a ele. Deste modo, a correlação entre os hidrogênios do anel aromático da porção proveniente do *o*-fenilenodiamina com estes dois tipos de átomos de nitrogênio, sp^3 e sp^2 , proporciona uma caracterização inequívoca de cada regioisômero.

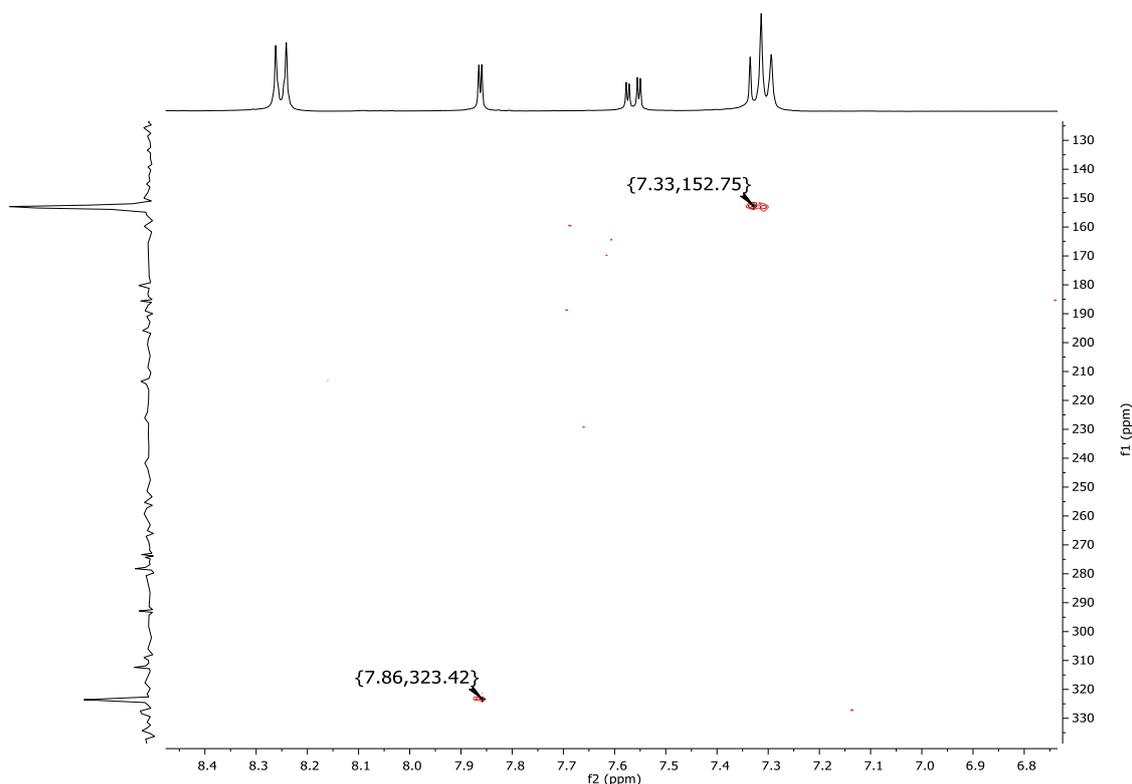


Figura 13: Espectro de RMN ^1H - ^{15}N HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3k'**

3. 4. 3. Análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C , HSQC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{13}C e HMBC ^1H - ^{15}N do composto 7-cloro-3-fenilquinoxalin-2(1H)-ona **3h**

Analisando o espectro de RMN de ^1H do composto **3h** (Figura 14), pode-se observar em 12,70 ppm um singlete largo referente ao hidrogênio H^1 que está ligado diretamente ao nitrogênio sp^3 . De 8,31 a 8,28 ppm é possível observar os hidrogênios H^2 e H^2 . Em 7,89 ppm aparece um dubleto com constante de acoplamento de 2,3 Hz e integral relativa a 1 hidrogênio referente ao hidrogênio H^3 . Já na região compreendida entre 7,60 a 7,57 ppm aparece H^4 como um duplo dubleto com constante de acoplamento igual a 8,7 e 2,4 Hz possuindo integral relativa a 1. Os hidrogênios H^5 , H^5 e H^7 aparecem como um multiplete na região compreendida entre 7,54 a 7,48 ppm com integral relativa a 3 hidrogênios. Por fim, um dubleto com constante de acoplamento igual a 8,8 Hz e integral relativa a 1 hidrogênio aparece na região de 7,35 ppm referente ao hidrogênio H^6 .

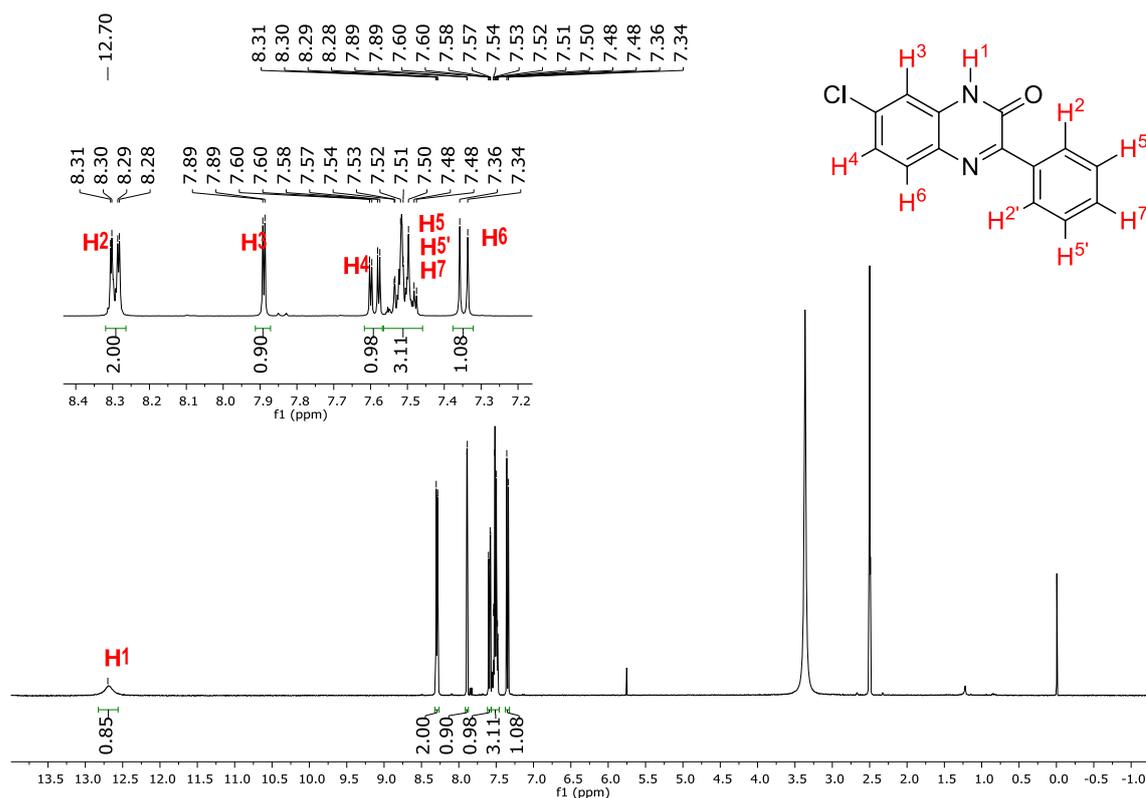


Figura 14: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3h**

No espectro de ^{13}C (Figura 15) é possível observar 12 sinais. Os dois carbonos mais desblindados, característicos desse produto, encontram-se em 155,3 ppm referente ao C-1 imínico e em 154,3 ppm o C-2 da amida. O carbono quaternário que faz ligação com o átomo de cloro C-4, aparece em 132,5 ppm enquanto os demais carbonos quaternários se encontram em 127,0 ppm para o C-11 e em 131,0 ppm o C-5. O carbono α -imínico C-3 aparece em 135,2 ppm. O restante dos sinais no espectro, são devidos aos carbonos aromáticos.

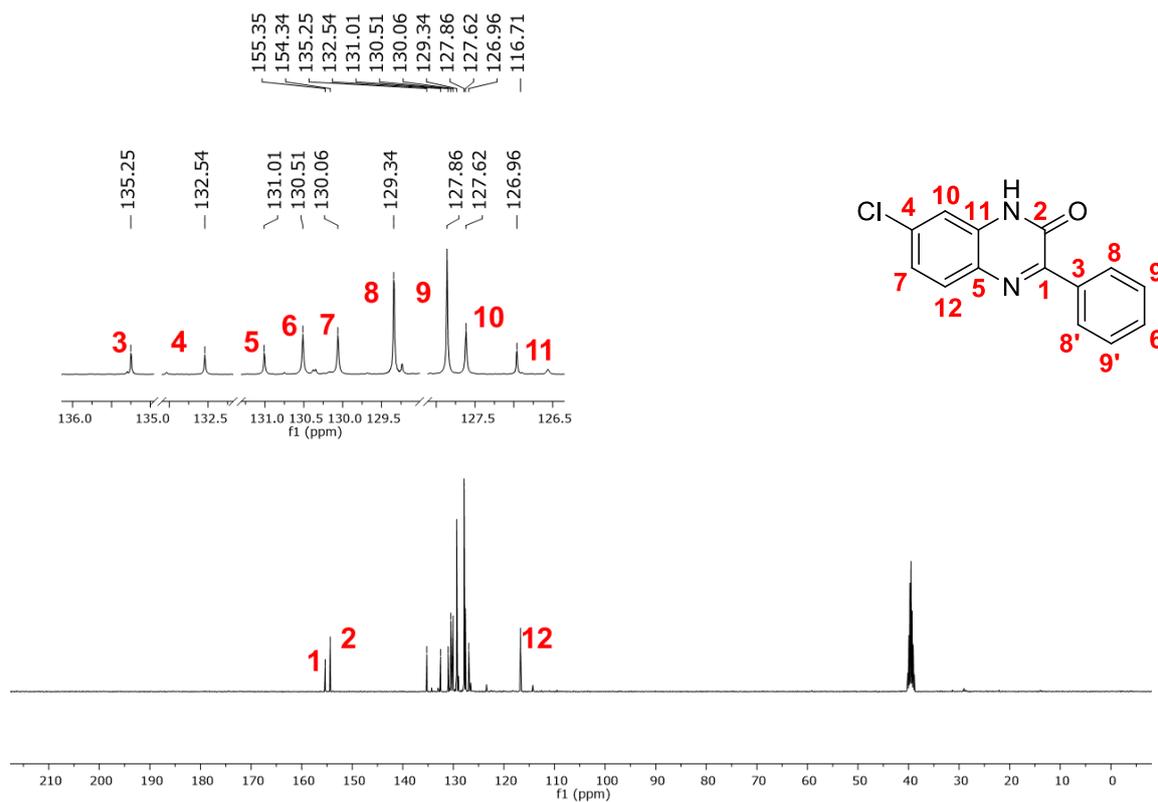


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **3h**

Para esse composto, uma análise de HSQC ^1H - ^{13}C também foi realizada. Esta técnica nos permite atribuir a correlação C-H em apenas 1 ligação de distância. Dessa maneira é possível correlacionar o hidrogênio que acopla diretamente com um J de uma ligação com o núcleo do carbono, sendo assim, carbonos quaternários não apresentam correlações no espectro de HSQC (Figura 16).

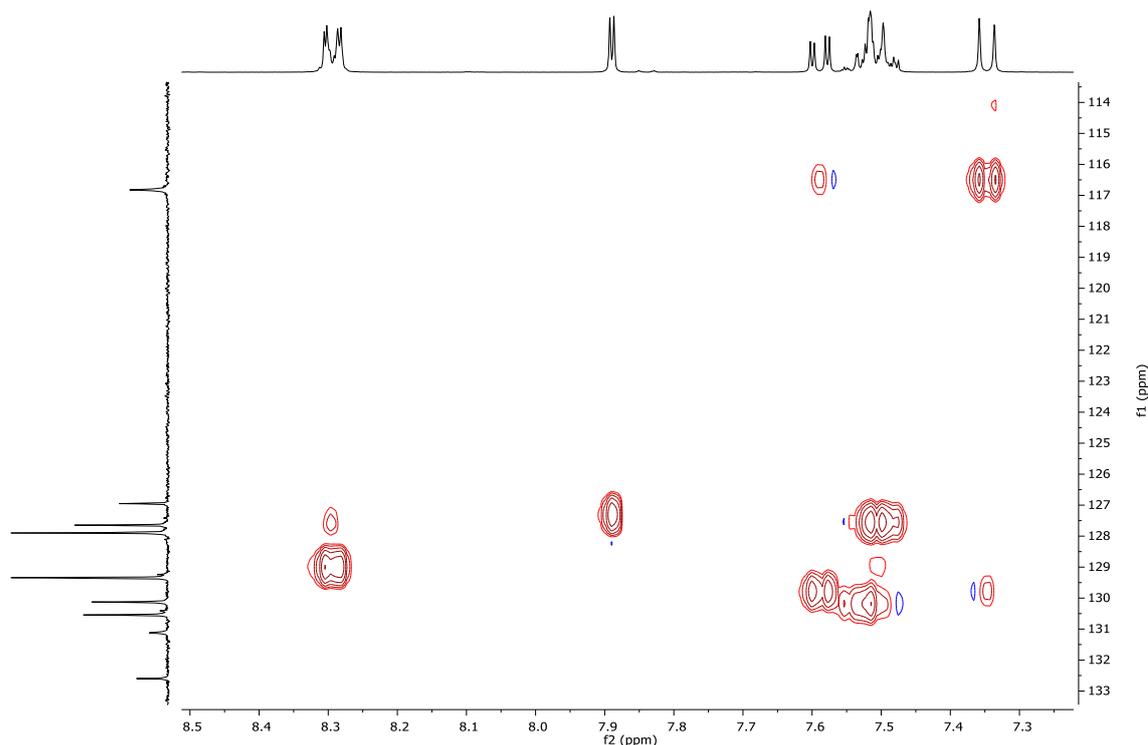


Figura 16: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **3h**

Assim, pode-se observar que há uma correlação entre o carbono C-12, em 116,8 ppm, com o hidrogênio H^6 . Já em 127,6 ppm, o C-10 apresenta uma correlação com o hidrogênio H^3 . Os carbonos equivalentes C-9 e C-9' que aparece na região de 127,6 ppm, apresenta correlação com os hidrogênios H^5/H^5' . Para os carbonos equivalentes C-8 e C-8' em 127,9 ppm, a correlação existente é com os hidrogênios H^2/H^2' . Já em 129,3 ppm encontra-se o C-7 que este faz correlação com o hidrogênio H^4 e por fim, o carbono C-6 encontrado na região de 130,1 ppm está correlacionado com o hidrogênio H^7 situado na região dos aromáticos.

Para a atribuição dos carbonos aromáticos foi coletado um espectro HMBC ^1H - ^{13}C que mostra uma correlação C-H de longa distância, de 3 a 4 ligações (Figura 17). Assim pode-se observar uma correlação do C-1 com os hidrogênios H^2 e H^2' , que estão a uma distância de 3 ligações. Como é esperado, o C-2 não está correlacionado com nenhum hidrogênio. O carbono quaternário C-3 está correlacionado com H^5 e H^5' e o carbono C-4 ligado ao cloro, apresenta correlação com o hidrogênio H^6 . Já o carbono C-5 apresenta correlação com os hidrogênios H^3 e H^4 .

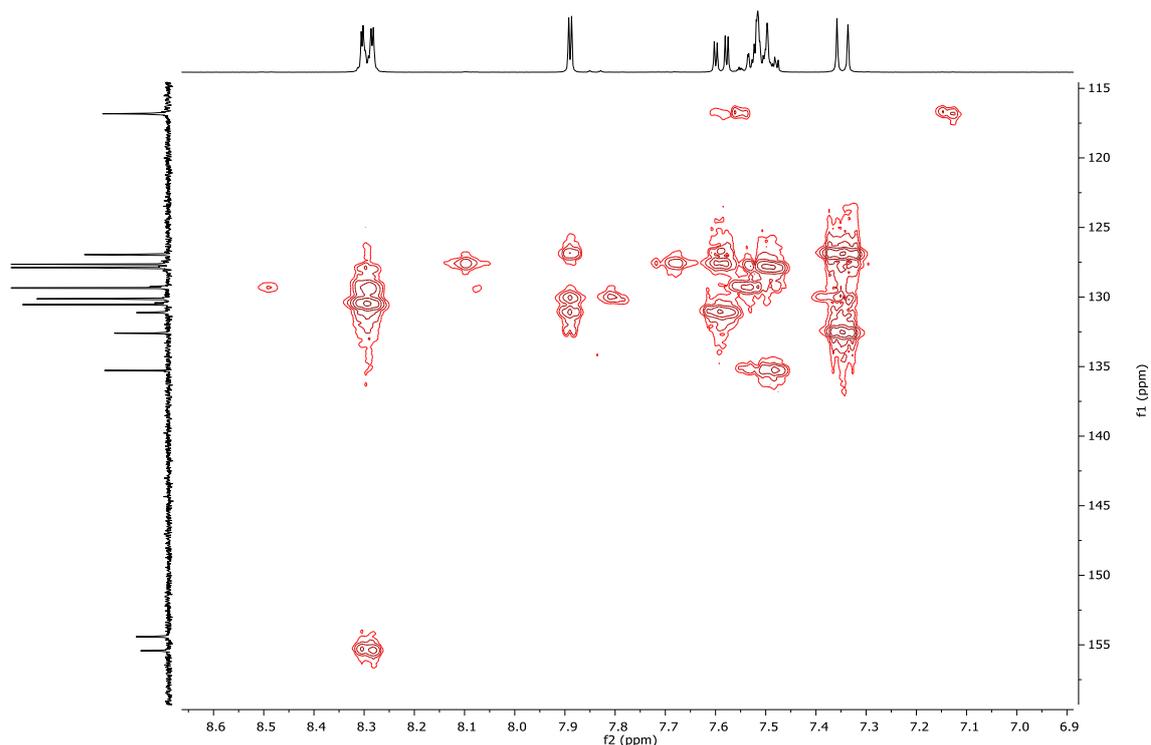


Figura 17: Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **3h**

Devido a quantidade de interações entre os carbonos e hidrogênios aromáticos, foi feita uma ampliação dessa região (Figura 18). Podendo-se observar a correlação existente entre o carbono C-6 em 130,5 ppm em 3 ligações de distância com os hidrogênios H²/H^{2'}. O carbono em 130,1 ppm, C-7, apresenta correlação de 3 ligações com o hidrogênio H³ e correlação de 2 ligações com o hidrogênio H⁶. Já o sinal em 129,3 ppm referente aos carbonos C-8 e C-8', apresenta uma correlação com H⁵ e H^{5'} em 2 ligações de distância. Para o carbono C-9 que aparece em 127,9 ppm, temos uma correlação com H² e H^{2'} em 2 ligações e com H⁵ e H^{5'} em apenas 1 ligações de distância. Em 127,6 ppm, o carbono C-10 apresenta correlação de 3 ligações com o hidrogênio H⁴. Por fim, o carbono C-12 aparente em 117,0 ppm está correlacionado com o hidrogênio H⁴.