

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Funcionalização dirigida de quinoxalinas visando à preparação de  
substâncias bioativas

Samuel Remotto Alves Ferreira

Ribeirão Preto

2016

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Funcionalização dirigida de quinoxalinas visando à preparação de  
substâncias bioativas

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de Concentração:** Produtos Naturais e Sintéticos

**Orientado:** Samuel Remotto Alves Ferreira

**Orientador:** Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas no dia 11/11/2016. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ferreira, Samuel Remotto Alves Ferreira

Funcionalização dirigida de quinoxalinas visando à preparação de substâncias bioativas. Ribeirão Preto, 2016.

167 p.: il.; 30cm.

Tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Clososki, Giuliano Cesar.

1. metalação dirigida. 2. reagentes organometálicos. 3. quinoxalinas. 4. cloreto de zinco.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Nome do aluno:** Samuel Remotto Alves Ferreira

**Título do trabalho:** Funcionalização dirigida de quinoxalinas visando à preparação de substâncias bioativas

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas par obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**Área de Concentração:** Produtos Naturais e Sintéticos

**Orientador:** Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

*“Senhor Deus, eu Te agradeço de todo o coração  
pelo Teu amor e Tua fidelidade,  
pois tens mostrado que o Teu nome  
e as Tuas promessas estão acima de tudo.  
Quando Te chamei, Tu me respondeste  
e com o Teu poder me deste força e coragem...  
O Teu amor, Senhor, permanece para sempre...  
Não abandones a obra que começaste!”*

---

**Dedicatória**

---

---

*A Deus, por ter me concedido a sua graça, por ser minha fortaleza e meu escudo, por ter permitido estar ao meu lado durante a realização deste sonho, iluminando meu caminho, mostrando a direção certa a seguir e dando sabedoria para concluir este trabalho.*

*A minha amada esposa Isabel Cristina, por seu amor, cuidado, paciência, por estar ao meu lado desde o início da vida acadêmica, seguindo os mesmos passos, buscando os mesmos sonhos, vivenciando as mesmas conquistas e por sempre me incentivar, mesmo quando tudo parecia impossível.*

*Aos meus pais, Heloísa e Reneval, por terem me oferecido a oportunidade de crescer através dos estudos, pelos seus ensinamentos, confiança, por darem todo o incentivo e amor necessários na caminhada desta minha formação e por serem coautores desta conquista.*

*As minhas irmãs, Josiene e Mariani, e minha avó Mercedes, pelos conselhos, incentivo e momentos de imensa alegria.*

*Aos meus sobrinhos, Ana Luisa, Helena e João Gabriel, por me fazerem sorrir em meio a qualquer situação, mostrando que a vida sempre vale a pena.*

*À família da minha esposa, agora minha também, pela amizade, orações e incentivo. Obrigado por terem me acolhido como um dos seus.*

---

---

## **Agradecimientos**

---

---



Agradeço, primeiramente, a Deus, por tamanha fidelidade e amor, e pela proteção, sabedoria, e orientação em cada situação da minha vida. Toda honra e glória sejam dadas a Ele!

Ao meu orientador de doutorado, Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki, por ter aceitado embarcar comigo na realização deste trabalho. Agradeço pela confiança em mim depositada e por acreditar que eu teria um potencial para aprender Síntese Orgânica. Obrigado pelo incentivo de sempre!

Aos amigos e colegas de laboratório que estiveram presente nesta caminhada: Simone Cavalcanti, Evelyn Diniz, João Henrique, Misael Ferreira, Leandro Bonzini, Jesus Marcelo, Rafaela Marcucci, Camila Souza, Fernanda Moraes, Artur Vaz, Rodolfo Hideki, Rafael Soldi, Valter Eduardo, Fabiano Toledo, Mônica Zaninni, Amanda Danuello, Marcos Pivatto, Paula Valim, Shirley Rodrigues e Murilo por compartilharem comigo suas experiências e pelo auxílio no dia-a-dia do laboratório.

Aos amigos e funcionários do Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos Adeguiamar Lage, Carla Derigge (*in memoriam*), Daniela Engracia, Diógenes Lopes, Felipe Salata, Gilberto (Giba), Izabel Cristina Turatti, Jaqueline Nakau, José Carlos Tomaz e Leonardo (Léo) por todo auxílio ao longo destes anos.

Ao funcionário Vinícius Palaretti do Departamento de Química, pela colaboração e prontidão em ajudar.

Aos professores Dra. Dionéia de Oliveira, Dra. Hosana Debonsi, Dr. João Callegari, Dr. Noberto Peporine e Dr. Leonardo Gobbo bem como aos demais integrantes do NPPNS.

Aos professores do Programa de Ciências Farmacêuticas da FCFRP-USP, obrigada por contribuírem para o meu aprendizado e crescimento acadêmico.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP, agradeço a oportunidade de realização do curso de Doutorado;

À Fundação de Amparo o Ensino e à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro concedido para a realização deste trabalho e pela concessão da bolsa de doutorado;

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

***Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo  
(FAPESP), processo 2012/08589-0.***

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	iii
<b>LISTA DE TABELAS</b>	iv
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	v
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	1
1.1 Preparação de reagentes de Grignard por inserção oxidativa	3
1.2 Preparação de reagentes de Grignard pela troca halogênio/metál	5
1.3 Preparação de reagentes de Grignard pela metalação dirigida de compostos aromáticos	8
1.4 Quinoxalinas	9
1.4.1 Síntese e Reatividade	9
<b>2. OBJETIVO GERAL</b>	21
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	23
3.1 Preparação dos reagentes organometálicos	23
3.1.1 Preparação do reagente turbo Grignard <i>i</i> -PrMgCl·LiCl	23
3.1.2 Preparação do amideto de magnésio TMPMgCl·LiCl	24
3.1.3 Preparação do amideto de lítio TMPLi	25
3.1.4 Preparação do diamideto misto de magnésio e lítio TMP <sub>2</sub> Mg·2LiCl	25
3.1.5 Preparação dos amidetos mistos de zinco e magnésio TMPZnCl·MgCl <sub>2</sub> ·LiCl e TMP <sub>2</sub> Zn·2MgCl <sub>2</sub> ·2LiCl	26
3.2 Síntese dos substratos utilizados durante o trabalho	27
3.2.1 Preparação do ácido 2-quinoxalinocarboxílico e seus derivados	27
3.2.2 Preparação da 2-aryl-quinoxalina através da reação de ciclização mediada por micro-ondas	36
3.2.3 Metalação dirigida de derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico utilizando TMPZnCl·MgCl <sub>2</sub> ·LiCl e TMP <sub>2</sub> Zn·2MgCl <sub>2</sub> ·2LiCl	38
3.2.4 Metalação dirigida utilizando TMPMgCl·LiCl e derivados do ácido 2-quinoxalínocarboxílico	41
3.2.5 Metalação dirigida utilizando TMP <sub>2</sub> Mg·2LiCl	46
3.2.6 Metalação dirigida utilizando derivados de lítio	54
3.2.7 Estudo de reatividade da TMPMgCl·LiCl com quinoxalinas em reator de micro-ondas	70
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	77
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b>	80
5.1 Materiais e Métodos	80
5.1.1 Reagentes e solventes	80
5.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	80
5.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução	81
5.1.4 Cromatografia gasosa acoplada à Espectrometria de massas	81
5.1.5 Cromatografia em fase gasosa por detector de ionização em chama	81
5.1.6 Ponto de fusão	81
5.2 Procedimentos experimentais	82
5.2.1 Síntese de compostos organometálicos e bases mistas de lítio e magnésio	82

5.2.1.1	Preparação do <i>i-Pr</i> MgCl·LiCl.....	82
5.2.1.2	Preparação da TMPMgCl·LiCl.....	82
5.2.1.3	Preparação da TMPLi.....	83
5.2.1.4	Preparação da TMP <sub>2</sub> Mg·2LiCl.....	83
5.2.1.5	Síntese do catalisador de paládio Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> .....	84
5.3	Preparação do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.....	84
5.3.1	Preparação da 2-tetrahidrobutilquinoxalina.....	84
5.3.2	Preparação do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.....	85
5.3.3	Preparação dos ésteres 59, 60 e 61.....	86
5.3.4	Preparação das amidas 62, 63, 64 e 65.....	87
5.3.5	Preparação da 7-metil-2-fenilquinoxalina.....	89
5.4	Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) e quinoxalina-2-carboxilato de etila (60) utilizando TMPZnCl·MgCl <sub>2</sub> ·LiCl e TMP <sub>2</sub> Zn·2MgCl <sub>2</sub> ·2LiCl.....	90
5.5	Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da 7-metil-2-fenilquinoxalina (66) utilizando TMPZnCl·MgCl <sub>2</sub> ·LiCl e TMP <sub>2</sub> Zn·2MgCl <sub>2</sub> ·2LiCl .....	91
5.6	Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) utilizando TMPMgCl·LiCl na ausência de ZnCl <sub>2</sub> .....	91
5.7	Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) utilizando TMPMgCl·LiCl na presença de ZnCl <sub>2</sub> .....	92
5.8	Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59), quinoxalina-2-carboxilato de etila (60) e quinoxalina-2-carboxilato de <i>iso</i> -propila (61) utilizando TMP <sub>2</sub> Mg·2LiCl na ausência de ZnCl <sub>2</sub> .....	93
5.9	Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) utilizando TMP <sub>2</sub> Mg·2LiCl na presença de ZnCl <sub>2</sub> .....	93
5.10	Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da 7-metil-2-fenilquinoxalina (66) utilizando TMP <sub>2</sub> Mg·2LiCl na presença de ZnCl <sub>2</sub> .....	94
5.11	Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) e quinoxalina-2-carboxilato de etila (60) utilizando TMPLi na presença de ZnCl <sub>2</sub> .....	95
5.12	Protocolo geral para as reações de acoplamento cruzado de Negishi com as quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) e quinoxalina-2-carboxilato de etila (60).....	96
5.13	Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação das quinoxalina-2-carbiamida utilizando TMPLi na presença de ZnCl <sub>2</sub> .....	100
5.14	Protocolo geral para as reações de acoplamento cruzado de Negishi com as quinoxalina-2-piperinida-1-metanona (62) e <i>N,N</i> -dietilquinoxalina-2-carboxiamida (63) .....	101
5.15	Protocolo geral para as reações de <i>orto</i> -metalação da 7-metil-2-fenilquinoxalina (66) utilizando TMPLi na presença de ZnCl <sub>2</sub> .....	105
5.16	Protocolo geral para as reações de metalação da quinoxalina (69) e 6-coloroquinoxalina (70) utilizando TMPMgCl·LiCl na presença de ZnCl <sub>2</sub> sob microondas e reação com iodo molecular.....	107
5.17	Protocolo geral para as reações de metalação da quinoxalina (69) e 6-coloroquinoxalina (70) utilizando TMPMgCl·LiCl na presença de ZnCl <sub>2</sub> sob microondas e acoplamento de Negishi.....	109
<b>6.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>115</b>
<b>ANEXOS</b>	.....	<b>124</b>

## RESUMO

FERREIRA, S.R.A. **Funcionalização dirigida de quinoxalinas visando à preparação de substâncias bioativas**. 2016. 167f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Desde sua descoberta em meados do século XIX, os reagentes organometálicos têm sido amplamente utilizados na síntese orgânica, sendo bastante eficientes na formação de novas ligações carbono-carbono. A escolha do reagente organometálico ideal para determinada reação envolve conhecimentos relacionados à sua natureza química e à própria reatividade do substrato. O núcleo quinoxalínico apresenta um grande potencial para a química medicinal, estando presente em diversos produtos naturais e sintéticos que apresentam atividade biológica. Apesar disso, existem poucos estudos na literatura sobre a aplicação de reagentes organometálicos na funcionalização de quinoxalinas. A reação de metalação dirigida usando bases organometálicas é uma poderosa ferramenta para funcionalização de substratos aromáticos. Contudo, exemplos da aplicação desta estratégia na funcionalização de quinoxalinas são bastante raros. Assim, este trabalho teve como principal objetivo investigar a reatividade dos reagentes organometálicos derivados de zinco, magnésio e lítio em reações de metalação de quinoxalinas substituídas com grupos funcionais nas posições C-2 e C-6. Embora as quinoxalinas substituídas com grupos éster, amida e fenil na posição C-2 não tenham apresentado a reatividade esperada frente aos amidetos mistos de zinco e magnésio ( $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$ ,  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ ,  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ ), uma nova metodologia foi desenvolvida utilizando  $\text{TMPLi}$  como base, na presença de  $\text{ZnCl}_2$ , que permitiu a preparação de vários derivados difuncionalizados em bons rendimentos, muitos dos quais de estrutura inédita. Quinoxalinas não substituídas nas posições C-2 e C-3 possuem reconhecida intolerância à presença de reagentes organometálicos, rendendo preferencialmente produtos de dimerização. Desta forma, uma contribuição importante deste trabalho foi o desenvolvimento de uma metodologia de funcionalização da quinoxalina de estrutura mais simples em micro-ondas, mediada pelo sistema  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}/\text{ZnCl}_2$ , que permitiu a preparação de diversos derivados arilados em rendimentos que variaram de razoáveis a bons (25 a 94%). Além disso, a metodologia mostrou-se bastante eficiente para síntese de ligantes bidentados de interesse para a área de catálise.

Palavras-chave: 1. metalação dirigida. 2. reagentes organometálicos. 3. quinoxalinas. 4. cloreto de zinco.

## ABSTRACT

FERREIRA, S.R.A. **Directed functionalization of quinoxalines aiming the synthesis of bioactive compounds.** 2016. 167f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Since its discovery in the mid-nineteenth century, organometallic reagents have been widely used in organic synthesis, being very effective in the formation of new carbon-carbon bonds. The choice of the ideal organometallic reagent for certain reaction involves knowledge related to their chemical nature and reactivity of the substrate itself. The quinoxaline core has great potential for medicinal chemistry and is present in many natural and synthetic products presenting biological activity. Nevertheless, there are few studies on the application of organometallic reagents in the functionalization of quinoxalines. The directed metalation reaction using metal bases is powerful synthetic tool for functionalization of aromatic substrates. However, examples on the application of such strategy to the functionalization of quinoxalines are very rare. This work mainly aimed to investigate the reactivity of organometallic reagents of zinc, magnesium and lithium in the metalation of quinoxalines substituted with functional groups at the C-2 and C-6 positions. Although C-2 substituted quinoxalines with ester and amide groups have not shown the expected reactivity with mixed amides of zinc, magnesium and lithium (TMPZnCl·MgCl<sub>2</sub>·LiCl, TMP<sub>2</sub>Zn·2MgCl<sub>2</sub>·2LiCl, TMPMgCl·LiCl and TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl), a new methodology was developed using TMPLi as a base in the presence of ZnCl<sub>2</sub>, allowing the preparation of various difunctionalized derivatives in good yields, many of them new compounds. Quinoxalines unsubstituted at the C-2 and C-3 positions have recognized intolerance to the presence of organometallic reagents, preferably yielding dimerization products. Thus, an important contribution of this work was the development of a functionalization methodology of the simplest quinoxaline in microwave mediated by the TMPMgCl·LiCl/ZnCl<sub>2</sub>, allowing the preparation of various arylated derivatives in yields ranging from reasonable to good (25 to 94%). Furthermore, the methodology could be applied to the synthesis of bidentate ligands of interest for catalysis.

Key words: 1. directed metalation. 2. organometallic compounds. 3. quinoxalines. 4. zinc chloride

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Diferença de eletronegatividade entre metal e carbono.....	2
Figura 2. Estrutura da quinoxalina.....	9
Figura 3. Quinoxalinas com atividade biológica comprovada.....	10
Figura 4. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400MHz) do ácido 2-quinoxalinocarboxílico .....	28
Figura 5. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100MHz) do ácido 2-quinoxalinocarboxílico .....	29
Figura 6. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400MHz) do éster quinoxalino-2-carboxilato de metila (59) .....	34
Figura 7. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100MHz) do éster quinoxalino-2-carboxilato de metila (59) .....	35
Figura 8. Proposta de formação de complexos dos derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico quando reagidos com $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ .....	39
Figura 9. Valores de pKas calculados para os átomos de hidrogênio das moléculas derivadas do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.....	48
Figura 10. Análise por cromatografia gasosa acoplado à espectrometria de massas do composto 59D.....	50
Figura 11. Repulsão eletrostática provocada pela abstração de próton do carbono 3 por uma base organometálica e o nitrogênio do anel heteroaromático.....	51
Figura 12. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400MHz) da 3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de metila.....	56
Figura 13. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100MHz) da 3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de metila.....	56
Figura 14. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400MHz) da 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila.....	60
Figura 15. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100MHz) da 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila.....	61
Figura 16. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400MHz) da 3-iodoquinoxalina-1-piperidina-2-metanona.....	64
Figura 17. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100MHz) da 3-iodoquinoxalina-1-piperidina-2-metanona.....	64

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Produtos obtidos através da formação de haletos ácido do ácido 2-quinoxalinocarboxílico e reação com álcoois e aminas correspondentes.....	32
Tabela 2 - Condição reacional da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ coma quinoxalina-2-carboxilato de metila (59).....	42
Tabela 3 - Condição reacional da $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ coma quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) na presença de $\text{ZnCl}_2$ .....	43
Tabela 4 - Testes de condição reacional da $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ com a quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) utilizando iodo molecular como eletrófilo.....	49
Tabela 5 - Testes de condição reacional da $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ com a quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) na presença de $\text{ZnCl}_2$ .....	52
Tabela 6 - Testes metodológicos para a reação da $\text{TMPLi}$ com as quinoxalina-2-carboxilato (68) na presença de $\text{ZnCl}_2$ .....	55
Tabela 7 - Produtos obtidos durante a <i>orto</i> -metalação de 66 com a $\text{TMPLi}$ na presença de $\text{ZnCl}_2$ .....	59
Tabela 8 - Teste metodológico para a reação da $\text{TMPLi}$ com as quinoxalina-2-carboxiamidas (67) na presença de $\text{ZnCl}_2$ .....	63
Tabela 9 - Produtos obtidos durante a <i>orto</i> -metalação de 62 e 63 com a $\text{TMPLi}$ na presença de $\text{ZnCl}_2$ .....	67
Tabela 10 - Produtos obtidos pela metalação direta de 69 e 70 utilizando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na presença de $\text{ZnCl}_2$ mediado por micro-ondas.....	73



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CG	Cromatografia em fase gasosa
CCD	Cromatografia em camada delgada
°C	Graus Celsius
d	Dupleto
ET <sub>3</sub> N	Trietilamina
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
LDA	Diisopropilamideto de Lítio
m	Multiplete
m/z	Relação massa carga
MHz	Mega hertz
MO	Micro-ondas
ppm	Partes por milhão
q	Quadruplete
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
R	Grupamento alquílico
s	Simpleto
SOCl <sub>2</sub>	Cloreto de Tionila
t	Triplete
THF	Tetraidrofurano
TMEDA	N,N,N',N'-Tetrametiletilenodiamina
TMPH	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMPMgCl·LiCl	Base mista de lítio e magnésio
TMP <sub>2</sub> Mg·2LiCl	Base mista de lítio e magnésio
TMPLi	Base de lítio
TMPZnCl·MgCl <sub>2</sub> ·LiCl	Base mista de Zinco, magnésio e lítio
TMP <sub>2</sub> Zn·2MgCl <sub>2</sub> ·2LiCl	Base mista de Zinco, magnésio e lítio
TMS	Tetrametilsilano
ZnCl <sub>2</sub>	Cloreto de Zinco
δ	Deslocamento químico

---

---

## Introdução

---

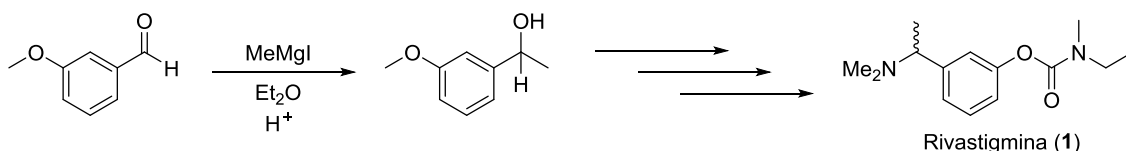
---

## 1 INTRODUÇÃO

A formação de ligação carbono-carbono é um dos grandes desafios apresentados à química orgânica sintética uma vez que requer a construção de esqueletos carbônicos complexos a partir de moléculas relativamente pequenas e simples.

A origem da química sintética se deu com o físico alemão Friedrich Wöhler que em 1828 sintetizou a partir de compostos inorgânicos a uréia, conhecida desde 1773 como o maior constituinte da urina de mamíferos (KINNE-SAFFRAN; KINNE; NEPHROL, 1999). Alguns anos depois, em 1854, o químico francês Marcellin Berthelot sintetizou a triestearina a partir de glicerol e ácido esteárico. Berthelot percebeu que poderia substituir o ácido esteárico com ácidos semelhantes, não encontrados em gorduras naturais, gerando moléculas sintéticas com propriedades semelhantes às naturais (BRIAN; LIM, 2007).

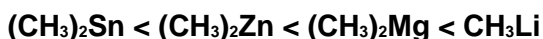
Anos depois, uma nova química sintética ganhou destaque na formação de ligações carbono-carbono. Conhecida como a química dos compostos organometálicos, atuou de modo decisivo na formação de novas ligações carbono-carbono. Desde então, sua aplicação na síntese de produtos naturais tem sido amplamente explorada. A história dos compostos organometálicos teve início com a síntese do dietilzinco ( $\text{Et}_2\text{Zn}$ ) em 1849 por Edward Frankland, onde lançou a pedra fundamental para a química destes compostos. Contudo, a química de magnésio foi a primeira que alcançou destaque no ramo da química orgânica (THEYER, 1969). Desde a sua descoberta por Victor Grignard em 1900, os compostos organometálicos derivados de magnésio têm ocupado uma posição de privilégio na síntese orgânica (KNOCHEL, 1988; LINDSAY, 2002; LIN, 2006). Devido a sua fácil preparação, boa estabilidade e sua alta reatividade, estes reagentes se tornaram umas das ferramentas mais potentes para a formação de novas ligações. Ilustrando a reação de Grignard, pode ser destacado a formação da rivastigmina (**1**), um inibidor pseudo-irreversível da acetilcolinesterase amplamente utilizado no tratamento de doença de Alzheimer (STEDMAN, Edgar; STEDMAN, Ellen, 1929).



STEDMAN, Edgar; STEDMAN, Ellen, 1929

**Esquema 1:** Reagente de Grignard sendo usado na etapa chave para a síntese industrial da Rivastigmina (1).

Nos últimos anos, uma variedade de compostos organometálicos foi preparada podendo ser derivadas de Li, Mg, Zn, Sn, etc. A reatividade destes compostos é dada pelo caráter iônico da ligação carbono-metal, deste modo, o comportamento químico destes reagentes é dependente da natureza do íon metálico e da hibridização do carbono a este ligado. Assim, é possível controlar a reatividade destas espécies através da variação dos substituintes ligados ao metal (SMITH, 1994; WUNDERLICH, 2010).



Aumento da reatividade das espécies organometálicas

**Figura 1:** Diferença de eletronegatividade entre metal e carbono.

As espécies de organo-lítio apresentam elevada reatividade quando na presença de grupos carbonílicos. Sua geração só é possível por meio de temperaturas abaixo de zero ou na presença do eletrófilo, como é o caso da reação de Barbier. Os reagentes de organo-magnésio, assim como os reagentes de organo-lítio, possuem uma ligação carbono-metal altamente polar que os torna bastante reativos frente aos eletrófilos (TROST; COPPOLA, 1982). No entanto, as espécies de magnésio são mais estáveis e toleram uma variedade maior de grupos funcionais do que o lítio. Do outro lado do espectro de reatividade estão o zinco e estanho, que formam ligações com caráter mais covalentes com o carbono e, por isso, apresentam baixa reatividade frente a muitos reagentes eletrofílicos. Entretanto, estes apresentam alta estabilidade no meio reacional, podendo ser utilizados sob temperatura de refluxo.

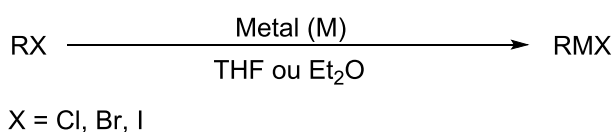
Dentre as estratégias utilizadas na síntese de organometálicos podem ser destacadas a inserção oxidativa, onde um metal no estado fundamental se interpõe entre uma ligação carbono-halogênio, a transmetalção, onde um composto organometálico é convertido em outro mais estável, e a metalção dirigida, quando

um grupo alquila ou arila é metalado diretamente por uma base organometálica, levando a uma novo composto organometálico.

### 1.1 Preparação de reagentes de Grignard por inserção oxidativa

Como mencionado, Frankland e Grignard foram os pioneiros na preparação de compostos organometálicos através da inserção direta de um metal (Zn ou Mg) à uma ligação carbono-halogênio. Além deles, Gilman, Wittig e Ziegler (1969) prepararam compostos organometálicos derivados de lítio através da inserção oxidativa de lítio metálico em halogenatos orgânicos, porém, com a desvantagem destes reagentes serem sensíveis a presença de grupos funcionais (GILMAN, 1969).

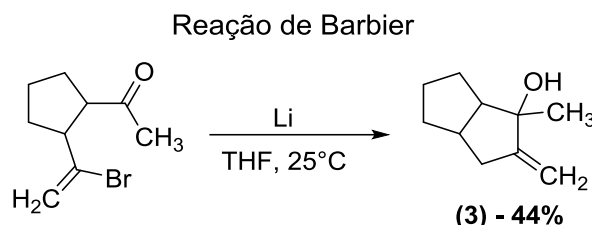
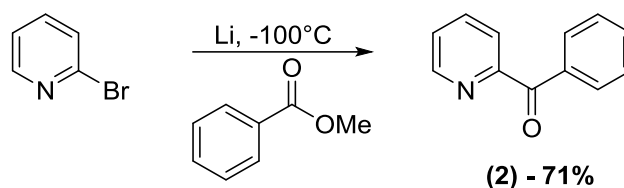
A inserção oxidativa de um metal entre uma ligação de halogênio-carbono é uma importante ferramenta para preparar o reagente de Grignard. O mecanismo da reação de formação deste reagente ainda não é totalmente esclarecido, embora seja considerado que a melhor forma de explicá-lo seja pelo modo radicalar (WALBORSK, 1990; GARST, 1991).



WALBORSK, 1990; GARST, 1991

#### Esquema 2: Síntese do reagente de Grignard por inserção oxidativa.

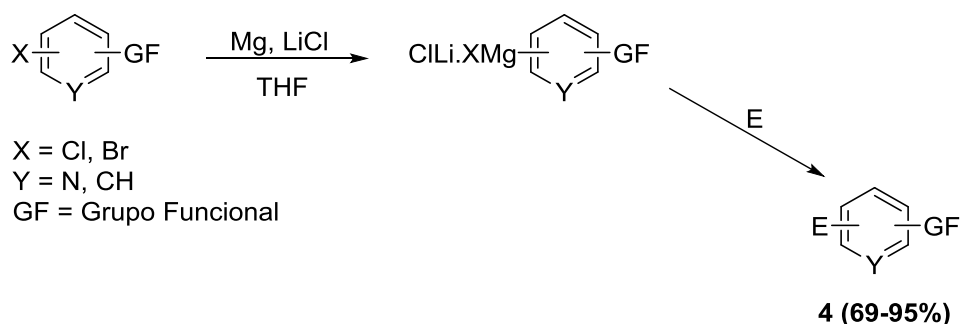
Parham e Piccirilli (1977) sintetizaram reagentes de organo-lítio funcionalizados com grupos ciano, amida e éster *t*-butílico, através da troca halogênio-lítio a -100°C. As posteriores reações com eletrófilos, permitiram a formação de produtos com até 71% de rendimento (**2**) (PARHAM; PICCIRILLI, 1977). Trost e Coppola (1982) demonstraram que reagentes organo-lítio funcionalizados com cetona podem ser preparados pela inserção oxidativa do lítio ao carbono-bromo a 25°C e levar a formação do produto desejado (**3**) através da síntese de Barbier (Esquema 3) (TROST; COPPOLA, 1982).



PARHAM; PICCIRILLI, 1977; TROST; COPPOLA, 1982

**Esquema 3:** Reação de formação de reagentes de organo-lítio.

Reagentes de Grignard derivados de moléculas arílicas e heteroarílicas foram facilmente obtidas a partir de haletos de arila e heteroarila utilizando magnésio metálico na presença de cloreto de lítio (LiCl). Sua posterior reação com eletrófilos levou a síntese de diferentes produtos (4) (Esquema 4) (PILLER et al., 2008).

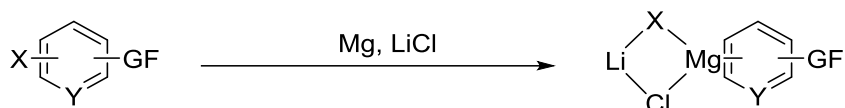


X = Cl, Br  
Y = N, CH  
GF = Grupo Funcional

PILLER et al., 2008

**Esquema 4:** Inserção oxidativa de magnésio em compostos arílicos e heteroarílicos auxiliada por LiCl.

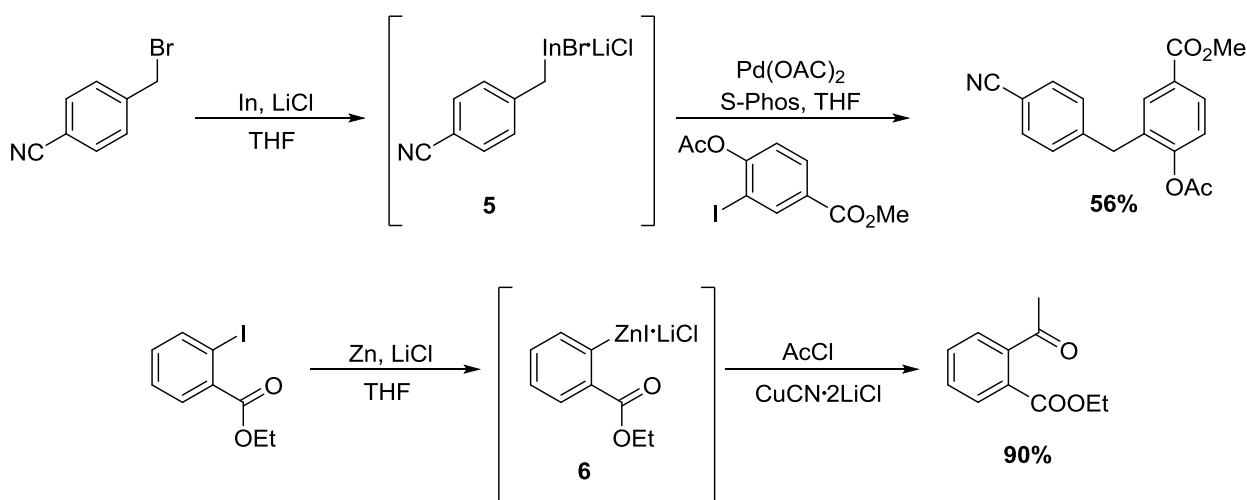
O cloreto de lítio utilizado por Piller e colaboradores (2008) tem um papel fundamental na reatividade destes compostos organo-magnésio que passaram então a serem conhecidos como “turbo Grignard”. O LiCl possui capacidade de melhorar a solubilização do organo-magnésio resultante e, portanto, favorecer uma interação melhor do organometálico com o eletrófilo (Esquema 5) (PILLER et al., 2008).



PILLER et al., 2008

### Esquema 5: Complexo reagente de Grignard/LiCl

Knochel e colaboradores também promoveram a inserção oxidativa de In (**5**) ou Zn (**6**) em ligações carbono-halogênio na presença de LiCl, utilizando THF como solvente. Esses metais foram obtidos de forma comercial e ativados com algumas gotas de DIBAL-H, TMSCl e/ou 1,2-dibromoetano. Notavelmente, estas inserções toleraram a presença de grupos funcionais como ésteres, nitrilas, cetonas e aldeídos (Esquema 6) (CHEN; SUN; KNOCHEL, 2009; KRASOVSKIY et al., 2006).



CHEN; SUN; KNOCHEL, 2009

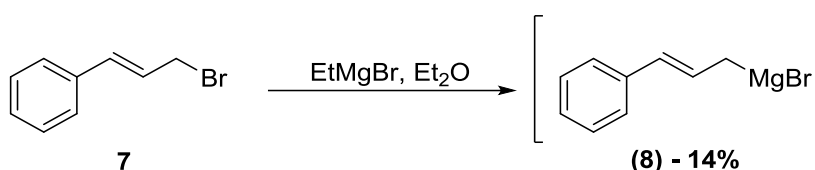
### Esquema 6: Preparação e reação de reagentes de organo-índio e organo-zinco.

#### 1.2 Preparação de reagentes de Grignard pela troca halogênio/metal

A reação de troca halogênio/metal foi desenvolvida na primeira metade do século XX e se tornou uma alternativa bastante interessante para preparação de compostos organometálicos (BAO; ZHAO; SHI, 2015). O mecanismo da reação de troca halogênio metal ainda não foi totalmente elucidado. Sabe-se que a reação favorece a formação da espécie organometálica mais estável, deste modo, é possível correlacionar uma ordem de estabilidade seguindo a hibridização do carbono ligado ao metal, na seguinte ordem:  $sp > sp^2$  (vinila)  $> sp^2$  (arila)  $> sp^3$  (prim.)  $> sp^3$  (sec.).

Essa ordem é facilmente exemplificada pela reatividade do *n*-BuLi e *t*-BuLi, onde o último é extremamente mais reativo do que o primeiro devido a distribuição eletrônica  $sp^3$  de seu carbono central (FARNHAM; CALABRESE, 1986).

Um primeiro exemplo das reações de troca halogênio/metál foi descrito por Prévost em 1931, quando reagiu brometo de cinamila (**7**) com EtMgBr, gerando o brometo de cinamilmagnésio (**8**) com rendimento de 14% (Esquema 7) (PRÉVOST, 1931).

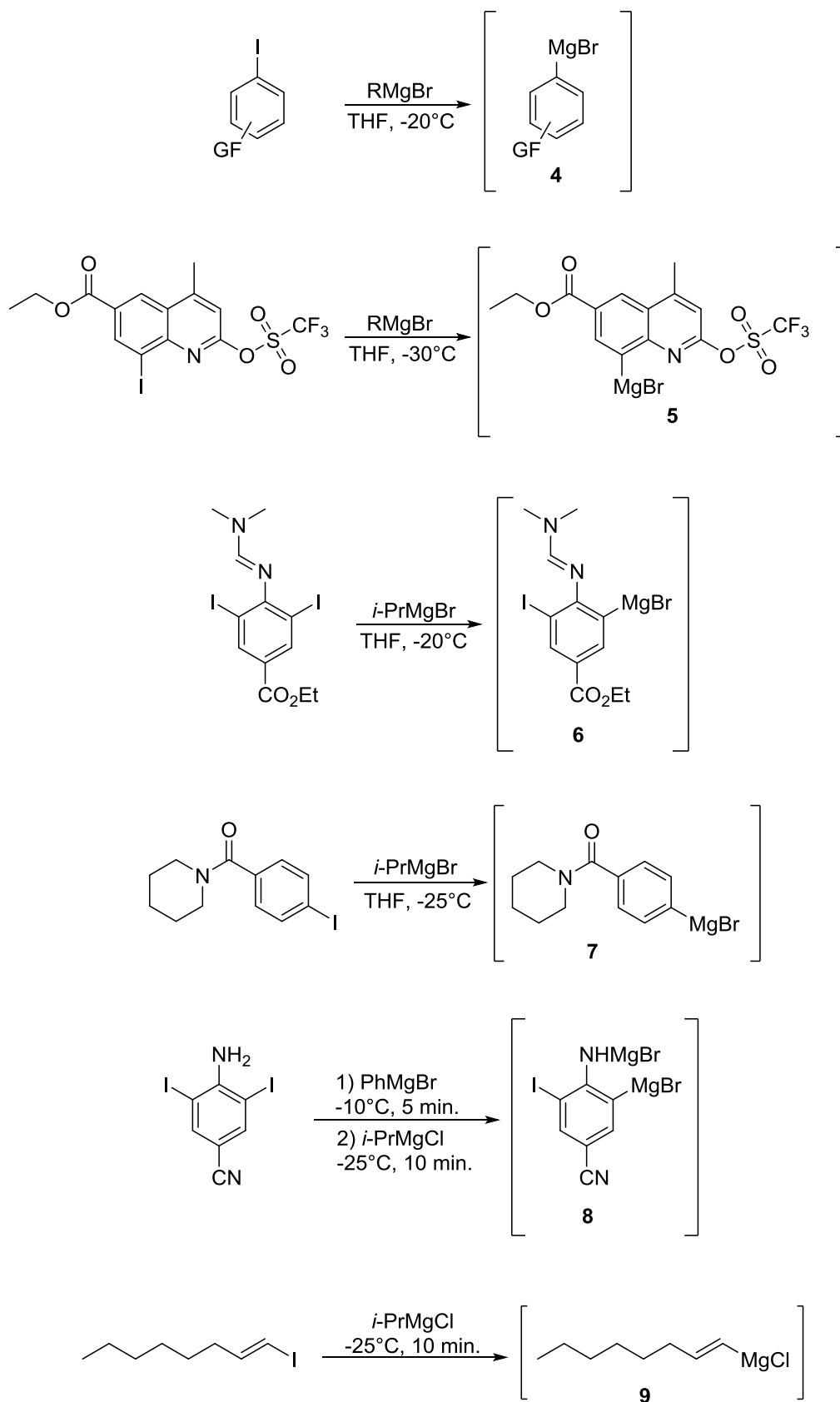


PRÉVOST, 1931

**Esquema 7:** Primeira reação de troca halogênio/metál descrita na literatura.

A ideia central de Prévost foi melhor trabalhada e permitiu que novos estudos fossem realizados garantindo décadas depois o sucesso na etapa de formação do reagente organo-magnésio. Os trabalhos de Knochel e colaboradores exemplificam claramente que Prévost estava no caminho certo. Metodologias com embasamento mais sólido foram desenvolvidas e permitiram a troca halogênio/metál mesmo em moléculas com grupos funcionais sensíveis. No esquema 8 seguem alguns dos principais organo-magnésio sintetizados por Knochel e colaboradores através da troca halogênio/metál (BOYMOND, 1998; ROTTLÄNDER, 1999; KNOCHEL, 2003; VARCHI, 2003).





BOYMOND, 1998; ROTTLÄNDER, 1999; KNOCHEL, 2003; VARCHI, 2003

**Esquema 8:** Formação de intermediários organo-magnésio.

### 1.3 Preparação de reagentes de Grignard pela metalação dirigida de compostos aromáticos

A terceira maneira de gerar reagentes organometálicos é através da metalação dirigida de substratos utilizando bases organometálicas ou amidetos metálicos. Em contraste aos métodos anteriormente apresentados, para a metalação dirigida não existe a necessidade de uma ligação carbono-halogênio. Neste tipo de reação, uma ligação hidrogênio-carbono, mais ou menos ativada, é diretamente transformada na espécie organometálica correspondentes. A metalação dirigida teve início com Schlenk com a reação de EtLi com o fluoreno (**9**) originando a espécie fluoreno lítio (**10**) e etano (Esquema 9) (TIDWELL, 2001). Deste momento em diante, esta metodologia passou a ser bastante explorada (MACNEIL; FAMILONI; SNIECKUS, 2001; NGUYEN; CASTANET; MORTIER, 2006; WUNDERLICH; KNOCHEL, 2008; UNSINN; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2013).



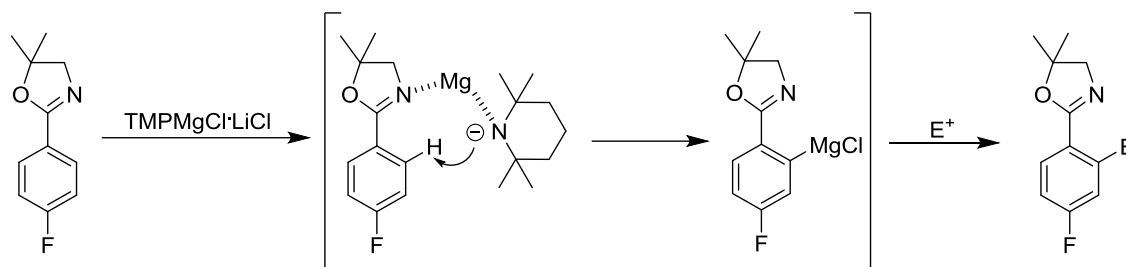
TIDWELL, 2001

**Esquema 9:** Primeiro processo de desprotonação utilizando o fluoreno (**9**) e base de lítio.

O conceito "orto-metalação dirigida" (**DOM**, acrônimo do inglês *Directed Ortho Metalation*) descreve a funcionalização régiosseletiva de compostos aromáticos quando na presença de um grupo dirigente presente na molécula. Grupos como as amidas, sulfonamidas, carbamidas, ésteres e nitrilas são considerados bons grupos dirigentes em contraste a grupos com éteres ou aminas. Quando grupos dirigentes estão presentes na molécula, o agente metalante alcança uma boa complexação e auxilia a base na retirada do próton. Na etapa seguinte, a base correspondente é conduzida à reação com o eletrófilo, levando a formação, em geral, de uma substituição na posição *orto* ao grupo diretor (Esquema 10) (BATISTA et al., 2015).

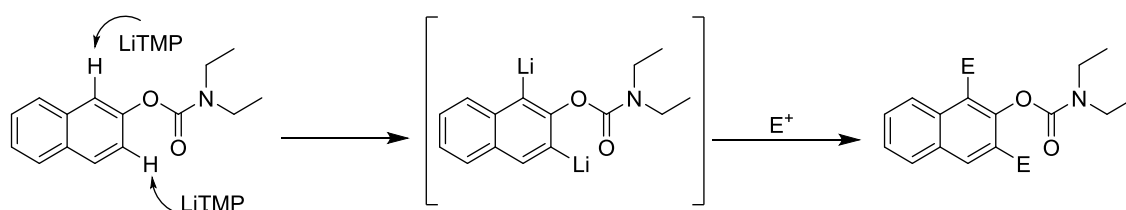
Em alguns casos, o efeito de um grupo de dirigência pode anular o efeito de um outro ou, a presença de dois hidrogênios com reatividade parecida, pode levar à

diminuição da regioselevidade. Um exemplo interessante é apresentado no esquema 11, onde o carbamato dirige a metalação em duas posições diferentes, levando ao produto dimetalado (GROOM et al., 2014).



BATISTA et al., 2015

**Esquema 10:** Régiosseletividade devido à presença de grupo funcional que favorece *orto*-metalacão.



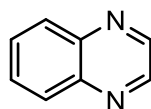
GROOM et al., 2014

**Esquema 11:** Ausência de régiosseletividade devido a presença de grupo que favorece dupla metalacão.

## 1.4 Quinoxalinas

### 1.4.1 Síntese e Reatividade

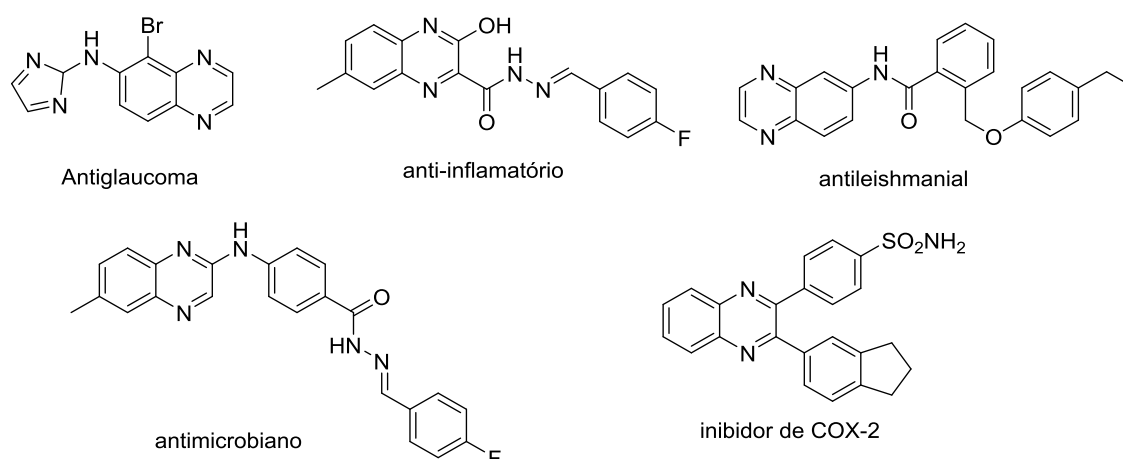
Dentre os compostos heterocíclicos, as quinoxalinas tem ganhado bastante destaque devido ao seu considerável potencial biológico. (AJANI, 2014). De maneira geral, são caracterizadas como compostos aromáticos que possuem um anel benzênico e um anel pirazínico fundidos, que também recebem a denominação de benzopirazina (Figura 2).



**Figura 2:** Estrutura da quinoxalina

A versatilidade em incorporar diversos grupos funcionais a sua estrutura, faz da quinoxalina uma classe importante de compostos orgânicos. Essa característica, aliada ao seu potencial farmacológico, tornou essa classe de compostos objeto de investigação de vários grupos de pesquisa. Em particular, as quinoxalinas têm se destacado como agentes antitumorais, antibacterianos, antifúngicos, antivirais, anti-inflamatórios, anti-tuberculínicos, anticonvulsivantes, anti-maláricas, antileishmaniais e antitripanocidas. Alguns de seus derivados têm apresentado atividade antioxidante, anti-helmíntica e inibidora da proliferação celular (HUSAIN; MADHESIA, 2011).

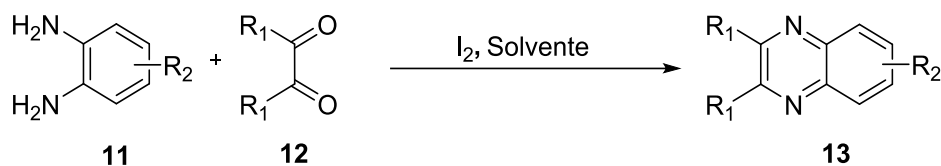
Na figura 3 estão representadas algumas das quinoxalinas com atividade biológica comprovada.



**Figura 3:** Quinoxalinas com atividade biológica comprovada.

Ao longo dos anos, tem sido estabelecido que quinoxalinas são relativamente fáceis de preparar e, por isso, muitos derivados foram sintetizados com o objetivo de obtê-las na sua forma ativa (BHOSALE, 2005; MOHSENZADEH; AGHAPOOR; DARABI, 2007; LI et al., 2011; NAFE et al., 2015)

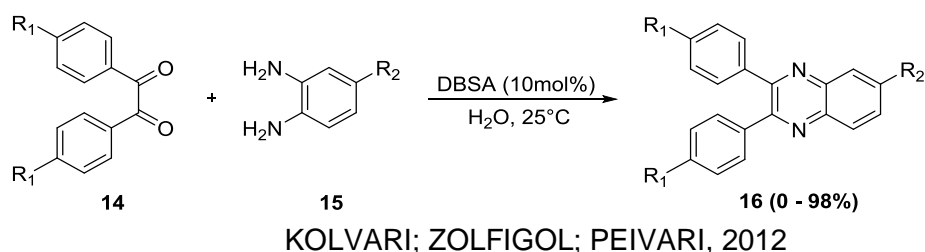
Embora exista uma variedade de métodos descritos na literatura sobre a síntese de quinoxalinas, o mais utilizado para esta finalidade é a condensação de um 1,2-diaminobenzeno (**11**) com um composto 1,2-dicarbonilo (**12**) na presença de um catalisador (Esquema 12). Durante anos, o iodo molecular tem sido utilizado como catalisador em várias transformações orgânicas devido às suas propriedades não tóxicas e seu baixo custo. Para a síntese de quinoxalinas, o iodo tem mostrado a formação do produto desejado com bons rendimentos e elevada seletividade (BHOSALE et al., 2005; MORE et al., 2005; XIE et al., 2015).



BHOSALE et al., 2005; MORE et al., 2005; XIE et al., 2015

**Esquema 12:** Formação de quinoxalinas através da condensação de compostos dicarbônicos e enodiaminas.

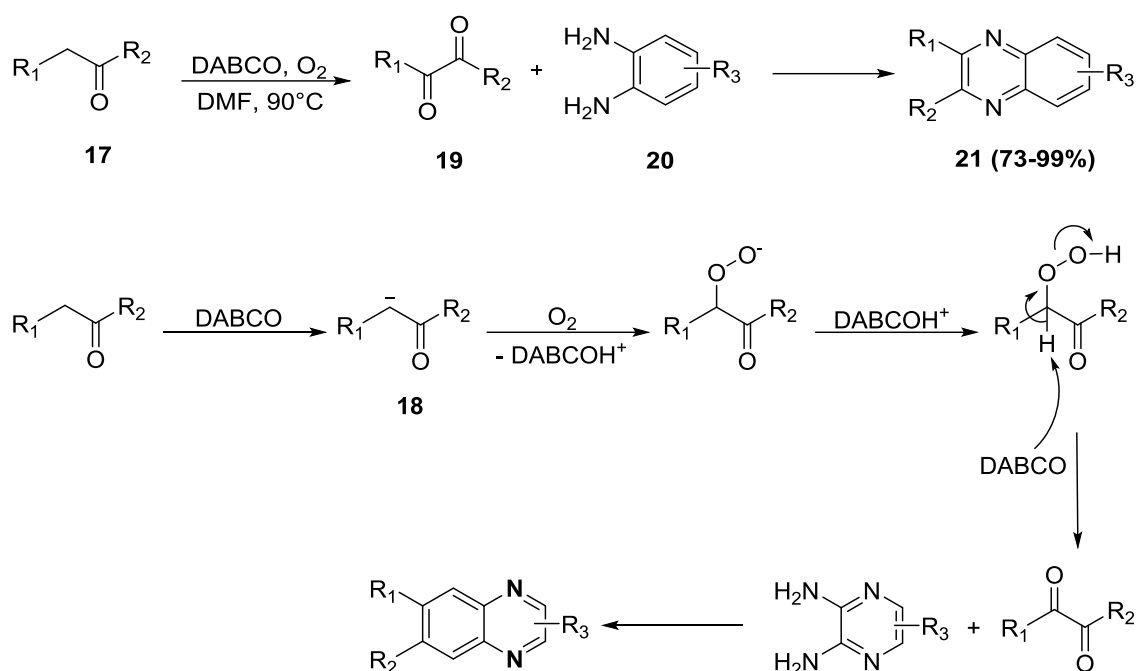
Por outro lado, um sistema catalítico usando ácido *p*-dodecilbenzenosulfônico (DBSA) foi proposto por Kolvari e colaboradores para a síntese de quinoxalinas bifenílicas. Este método permitiu que a reação fosse realizada em meio aquoso com maior eficiência quando comparado com os demais ácidos tradicionais (Esquema 13) (KOLVARI; ZOLFIGOL; PEIVARI, 2012).



KOLVARI; ZOLFIGOL; PEIVARI, 2012

**Esquema 13:** Preparação de quinoxalinas bifenílicas utilizando DBSA em água.

A síntese de quinoxalinas também foi realizada a partir de brometos de fenacila e bases orgânicas. No primeiro caso, 1,2-diaminobenzeno e brometo de fenacila foram reagidos em THF na presença de 10 mol% de piridina à temperatura ambiente. Com o término da reação, aproximadamente 3 h, foram obtidas quinoxalinas funcionalizadas em altos rendimentos (WADAVRAO; GHOGARE; NARSAIAH, 2013). Por outro lado, a preparação de quinoxalinas se deu pela reação de oxidação de compostos dicarbonilos à desoxibenzoínas (17) catalisado por DABCO. O mecanismo sugerido por Qi e colaboradores (2011) baseou-se na formação de um carbânion (18) devido a ação do DABCO seguido de oxidação, que permitiu a formação de dicetonas 19. Após este processo, o intermediário 19 reagiu com a *o*-fenilenodiamina 20 e originou o produto desejado 21 (Esquema 14) (QI et al., 2011). Do mesmo modo, a síntese de quinoxalina foi proposta utilizando  $Et_3N$  como base no lugar do DABCO (ZHANG et al., 2012).



QI et al., 2011

**Esquema 14:** Síntese de quinoxalinas por meio de sistema oxidativo.

Nos últimos anos, reações utilizando metais tem sido bastante exploradas na síntese de compostos orgânicos (HARTWIG, 1998; EICHAMAN; STAMBULI, 2011; CLIMENTA et al., 2012). Yu e colaboradores (2015) propuseram a síntese de quinoxalinas utilizando  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  como catalisador do processo oxidativo da deoxibenzoínas à 1,2-dicetonas. Esta reação levou à síntese de quinoxalinas funcionalizadas em excelentes rendimentos (YU, MAO, WANG, 2015). Do mesmo modo, Wang e colaboradores (2011) utilizaram  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  para a síntese de quinoxalinas derivadas de fenilacetileno (WANG et al., 2011).

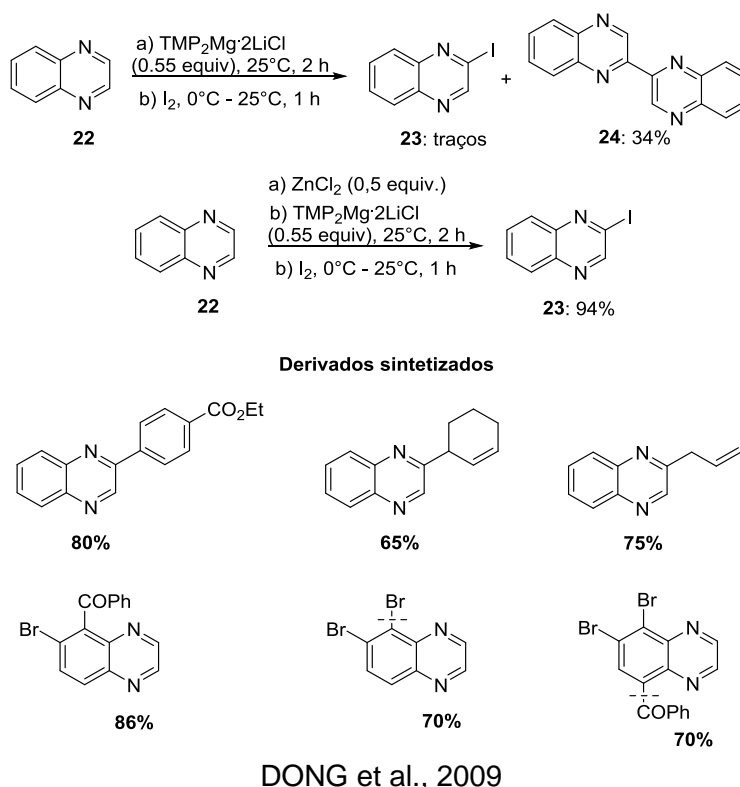
O destaque maior na utilização de metais para a preparação de quinoxalinas tem sido dado às reações que utilizam bases derivadas de aminas, que permitiram a funcionalização do anel quinoxalínico e levaram à síntese de derivados altamente substituídos.

A metalação dirigida de anéis aromáticos e heteroaromáticos utilizando bases organometálicas é um método bastante versátil que garante a preparação de compostos funcionalizados com alto rendimento (SNIECKUS, 1990; YUS; FOUBELO, 2005; MULVEY; MONGIN; UCHIYAMA; KONDO, 2007; WHISLER et al., 2004)

Bases de organolítio como LDA e  $\text{TMPLi}$  já foram utilizadas para a funcionalização do anel de quinoxalina, no entanto, a baixa estabilidade dos

intermediários formados é um grande problema para esta aplicação sintética (HARMS, 2004; MOJOVIC et al., 2005).

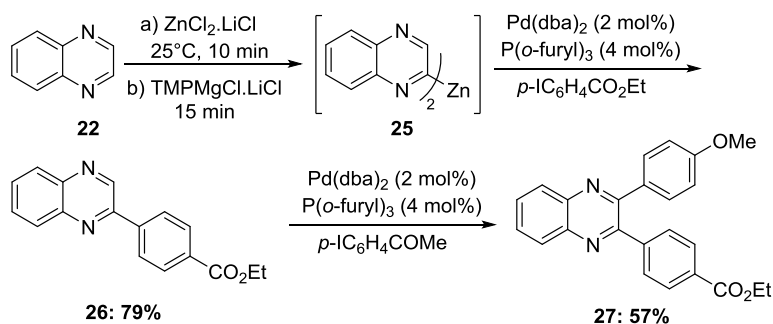
Recentemente, amidetos mistos de Li/Mg, tais como  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ , foram apresentados por Knochel e colaboradores e permitiram a metalação de substratos com uma excelente tolerância a presença de grupos funcionais (CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2007; ROHBOGNER; CLOSOSKI; KNOCHEL, 2008; BATISTA et al., 2015). No entanto, a desprotonação da quinoxalina **22** utilizando a base  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  seguido pela reação com iodo molecular originou o derivado dimérico de quinoxalina **24** como produto principal. Interessantemente, a adição de  $\text{ZnCl}_2$  ao substrato em THF, antes da adição da base, impediu a dimerização e permitiu o isolamento do produto **23** com um rendimento de 94%. Além disso, a aplicação da metodologia utilizando quinoxalinas substituídas com bromo e posterior reação com diferentes eletrófilos permitiu a síntese dos derivados correspondentes com rendimentos considerados de moderados a bons (Esquema 15) (DONG et al., 2009).



**Esquema 15:** Funcionalização dirigida de quinoxalinas utilizando amidetos mistos de Li/Mg na presença de  $\text{ZnCl}_2$ .

Knochel e colaboradores (2013) aperfeiçoaram a metodologia descrita acima mudando o cloreto de zinco por uma solução de  $\text{ZnCl}_2\cdot n\text{LiCl}$  ( $n = 1,2$ ). Eles

encontraram que os equivalentes adicionais de LiCl aceleraram a reação de metalação, permitindo a formação do produto em apenas 15 minutos. Após a etapa de metalação ter sido completada, o duplo acoplamento cruzado de Negishi levou ao derivado correspondente triarílico com rendimento de 57% (Esquema 16) (KNOCHEL, 2013).

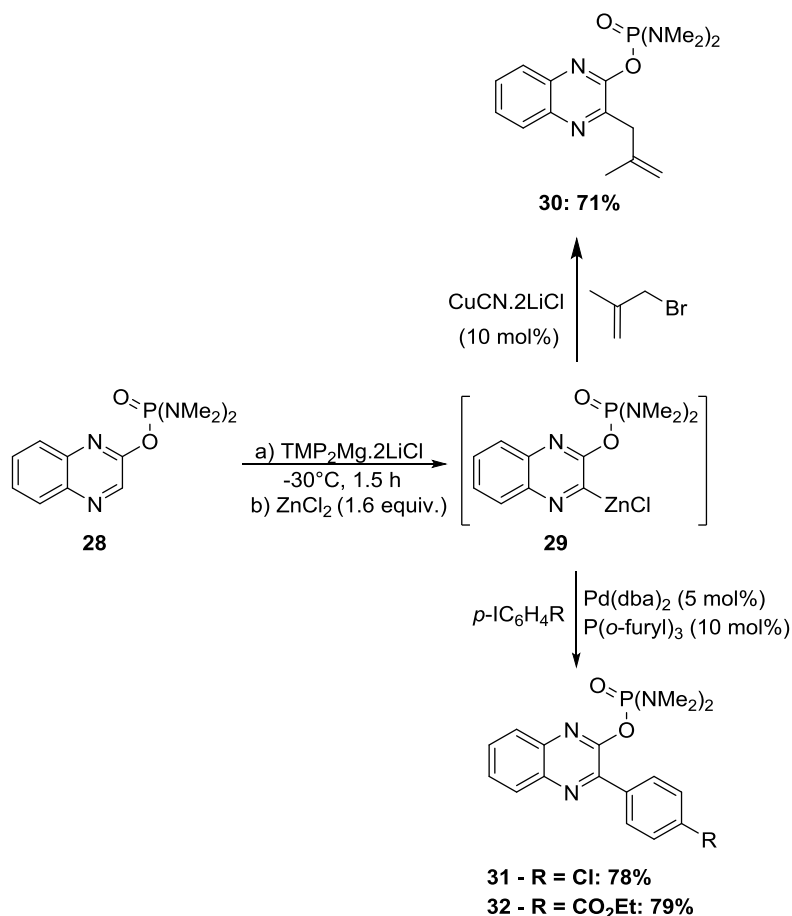


KNOCHEL, 2013

**Esquema 16:** Funcionalização dirigida de quinoxalinas utilizando  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  na presença de  $\text{ZnCl}_2\cdot\text{LiCl}$ .

A utilização do grupo fosforodiamideto como grupo **DOM** também foi relatado para a funcionalização de quinoxalina. Deste modo, após o processo de metalação com a  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  seguido da transmetalção com  $\text{ZnCl}_2$ , uma arilação, catalisada por cobre, ou uma reação de acoplamento cruzado de Negishi, catalisada por paládio, proporcionou os derivados esperados com rendimentos de 71 a 79% (Esquema 17) (ROHBOGNER; WIRTH; KNOCHEL, 2010).

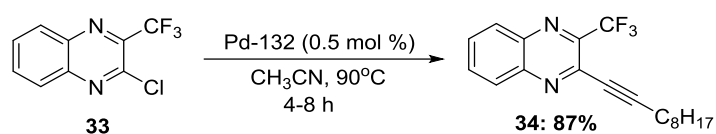




ROHBOGNER; WIRTH; KNOCHEL, 2010

**Esquema 17:** Funcionalização dirigida de quinoxalinas utilizando  $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot \text{LiCl}$ .

As reações de acoplamento catalisadas por paládio estão entre as mais importantes reações para a funcionalização de substratos aromáticos. Atualmente, elas têm sido utilizadas para a preparação de derivados de quinoxalina altamente substituídos. Por exemplo, Pu e colaboradores (2013) estudaram uma alquilação de Heck utilizando cloretos aromáticos e heteroaromáticos e complexos de paládio do tipo  $t\text{-Bu}_2(p\text{-NMe}_2\text{C}_6\text{H}_4)\text{P}$ , conhecido com Pd-132. Após testes com vários complexos à base de paládio, Pd-132 foi identificado como um excelente catalisador para as reações de Sonogashira livres de cobre (Esquema 18) (PU; LI; COLACOT, 2013).

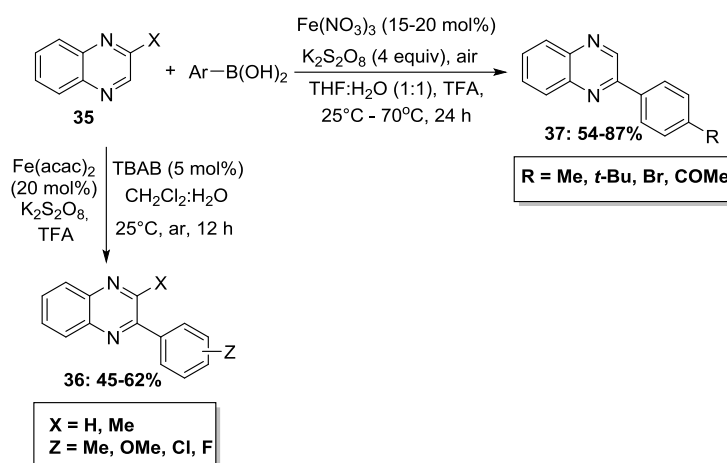


PU; LI; COLACOT, 2013

**Esquema 18:** Funcionalização de quinoxalinas utilizando acoplamento com paládio.

A partir da última década, os catalisadores à base de ferro vêm sendo utilizados na formação de ligações do tipo C-C, C-N e C-O, uma vez que são, em geral, compostos de baixo custo e não tóxicos (DUBOIS; MURPHY; STACK, 2003; SONG et al., 2007). Recentemente, Deb e colaboradores (2013) trabalharam na arilação mediada por  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  de diferentes substratos heterocíclicos, utilizando ácido borônico (DEB et al., 2013).

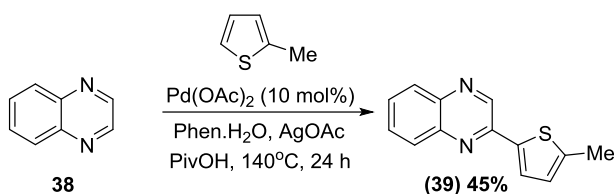
Quando quinoxalina foi usada como substrato, foram preparados uma série de 2-arylquinoxalinas em bons rendimentos. Da mesma forma, Singh e colaboradores (2013) relataram a reação de acoplamento cruzado entre quinoxalinas e ácidos arilborônicos catalisada por  $\text{Fe}(\text{acac})_2$  (Esquema 19) (SINGH et al., 2013).



SINGH et al., 2013

**Esquema 19:** Funcionalização de quinoxalinas utilizando acoplamento cruzado mediado por ferro.

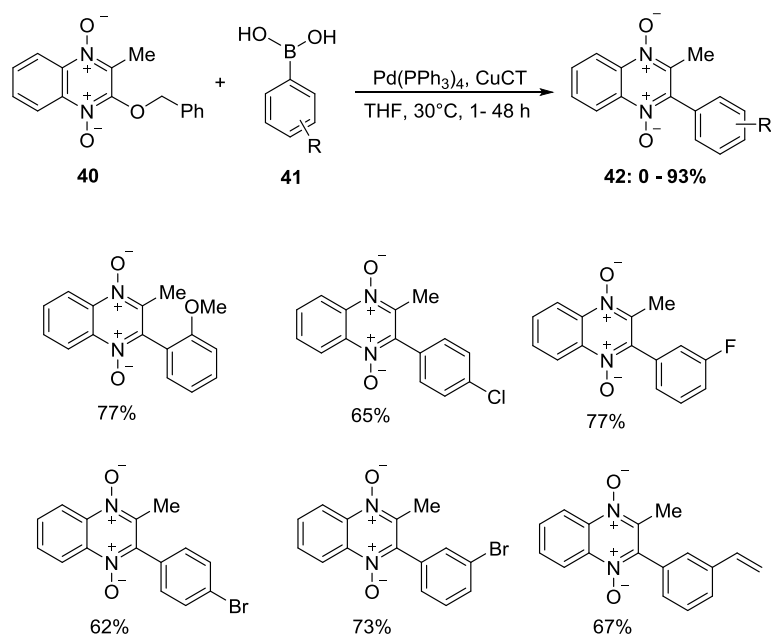
A ativação C-H é uma técnica bastante promissora atualmente para a síntese de compostos funcionalizados. Este modelo de síntese é uma estratégia elegante para a síntese de derivados biarílicos. Recentemente Liu e colaboradores (2013) utilizaram esta abordagem para desenvolver uma estratégia altamente seletiva para o heteroarilação de piridina e azinas relacionados, incluindo a quinoxalina. Estes compostos foram acoplados com 2-metiltofeno na presença de acetato de paládio, com um rendimento moderado (Esquema 20) (LIU et al., 2013).



LIU et al., 2013

**Esquema 20:** Funcionalização de quinoxalinas através da ativação C-H.

As moléculas de quinoxalina *N*-óxido têm apresentado um papel de destaque devido ao seu potencial biológico na química medicinal. Desta maneira, os avanços sintéticos na preparação destas moléculas tem ganhado prestígio. Neste caminho, Dahbi e colaboradores (2012) investigaram a aplicação do acoplamento cruzado de Liebestking-Srogl de quinoxalina 1,4-dióxido substituída com 2-benzilsulfanil com ácidos arilborônicos mediado por cobre, na presença de uma quantidade catalítica de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Curiosamente, a metodologia parece ser compatível com a presença de diferentes substituintes ligados ao ácido arilborônico, como por exemplo os brometos (Esquema 21) (DAHBI; BISSERET, 2012).

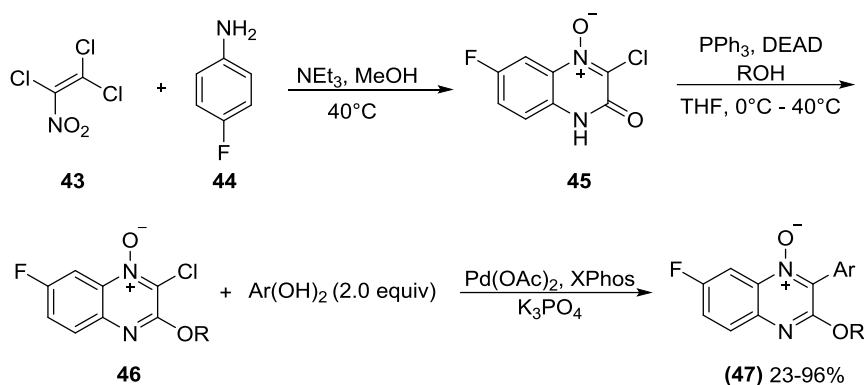


DAHBI; BISSERET, 2012

**Esquema 21:** Funcionalização de quinoxalinas *N*-óxido através de reação com ácido borônico mediada por paládio.

Baseado na importância em obter compostos fluorados, Maichrowski e colaboradores (2013) realizaram a síntese de quinoxalinas fluoradas utilizando

também ácido borônico. As *o*-alquilquinoxalinas-*N*-óxido substituídas com cloro foram submetidas a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com diferentes ácidos fenilborônicos e levaram a formação das correspondentes quinoxalinas substituídas em rendimentos de moderado a bom (Esquema 22) (MAICHROWSKI; HÜBNER; KAUFAMANN, 2013).



MAICHROWSKI; HÜBNER; KAUFAMANN, 2013

**Esquema 22:** Síntese de quinoxalinas fluoradas por reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.

Nos últimos anos houve um avanço considerável na síntese de novas quinoxalinas. Os acoplamentos cruzados e a ativação da ligação C-H representam uma boa parcela destas metodologias. As estratégias aqui apresentadas mostram a versatilidade das quinoxalinas na produção de novos derivados. Isto é interessante quando se leva em consideração a aplicação útil deste composto no desenvolvimento de novos medicamentos.

Entretanto, o desenvolvimento das bases mistas de lítio, magnésio e zinco, tais como  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ ,  $\text{TMP}_2\text{MgCl} \cdot \text{LiCl}$ ,  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  e  $\text{TMPLi}$  contribuíram de forma significativa para os avanços no processo de metalação direta do anel quinoxalínico. Esta técnica permitiu a síntese de derivados polifuncionalizados através da reação dos intermediários organometálicos correspondentes com os diferentes eletrófilos. Por isso, esta metodologia se mostrou a estratégia mais promissora no que se diz respeito a preparação de novas quinoxalinas funcionalizadas.

---

---

## **Objetivo Geral**

---

---

## **2 OBJETIVO GERAL**

Considerando a importância das quinoxalinas para a química medicinal, o principal objetivo deste projeto foi promover o desenvolvimento de metodologias que permitissem a metalação dirigida de quinoxalinas substituídas com grupos funcionais utilizando bases metálicas, como os amidetos mistos de zinco/magnésio/lítio. A partir das reações dos intermediários organometálicos com diferentes eletrófilos, pretendeu-se preparar quinoxalinas difuncionalizadas de grande interesse para a química sintética e medicinal, muitas das quais apresentando estruturas inéditas na literatura.

---

## **Resultados e Discussão**

---

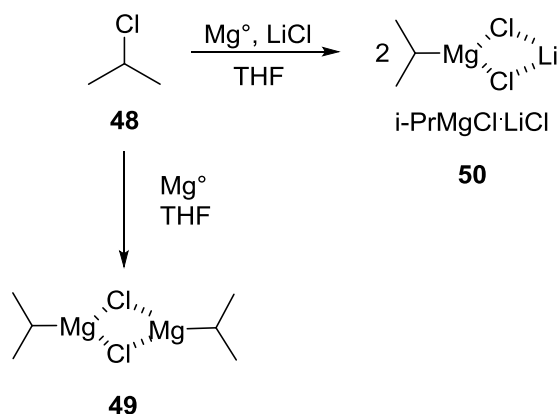
---

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Preparação dos reagentes organometálicos

##### 3.1.1 Preparação do reagente turbo Grignard *i*-PrMgCl·LiCl

Na síntese dos compostos organometálicos o reagente turbo Grignard (*i*-PrMgCl·LiCl) apresentou papel de profundo destaque (KRASOVSKIY; KNOCHER, 2004; LIN, 2006). Deste modo, para a preparação deste importante reagente foi utilizado a reação do cloreto de isopropila (**48**) com magnésio metálico, previamente ativado com dicloroetano, na presença de cloreto de lítio anidro (LiCl). O turbo Grignard (**50**) foi obtido em concentrações que variaram de 0,9 mol.L<sup>-1</sup> a 1,1 mol.L<sup>-1</sup> (Esquema 23).



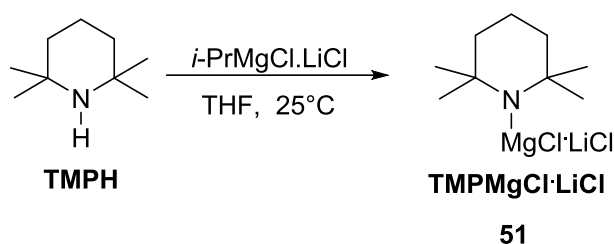
**Esquema 23:** Preparação do reagente turbo-Grignard.

Para entender um pouco a respeito da denominação turbo, ela faz referência ao sal LiCl, que atua como um importante agente complexante do reagente de Grignard. Estudos apontam que o LiCl atua desagregando os oligômeros (**49**) formados entre **48** e o magnésio metálico, gerando um composto de coordenação de quatro membros (**50**), que é mais reativo que seu precursor (CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHER, 2007). Para as bases organometálicas, o LiCl além de contribuir com o aumento da velocidade das reações, ele auxilia na estabilização destes reagentes (WUNDERLICH et al., 2010).



### 3.1.2 Preparação do amideto de magnésio $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

A síntese do amideto misto de magnésio e lítio  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (**51**) foi realizada pela adição de 1,0 equivalente de *i-PrMgCl*.LiCl a 1,05 equivalente de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH) a 25°C, sob fluxo de nitrogênio (Esquema 24).



**Esquema 24:** Preparação do amideto  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ .

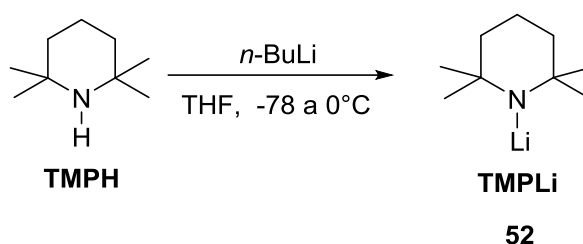
A preparação de **51** foi completada após 48 h de reação, onde não foi mais observada a formação de bolhas resultantes da liberação do gás propano, oriundo da reação de **50** com TMPH. Passadas 48 h de reação, foi realizado um teste com benzaldeído, a fim de verificar o consumo total de **50** do meio reacional (MOSRIN; KNOCHEL, 2008). Este teste se faz necessário para evitar que o substrato **49** remanescente gerasse subprodutos durante a reação de metalação, visto que o mesmo pode reagir com os substratos levando a metalação destes, ou até mesmo, promover adição ao grupo carbonílico, se este presente no material de partida. Se o teste for positivo para **49**, ou seja, se for verificado a adição de *iso*-propil à carbonila do benzaldeído, é necessário prosseguir por mais tempo com a reação ou até mesmo, adicionar mais TMPH ao meio reacional até que todo material seja consumido.

Ao término da preparação da  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ , ela deve ser titulada com uma solução de ácido benzóico em THF na presença do indicador 4-(fenilazo) difenilamina. A titulação colorimétrica, realizada a 0°C, possui como ponto final a transição da coloração laranja para incolor.

Para as bases de  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  preparadas neste trabalho, as concentrações obtidas variaram de 0,8 a 1,0 mol.L<sup>-1</sup>. Estes valores de concentração estão em acordo com valores encontrados na literatura (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHEL, 2006).

### 3.1.3 Preparação do amideto de lítio TMPLi.

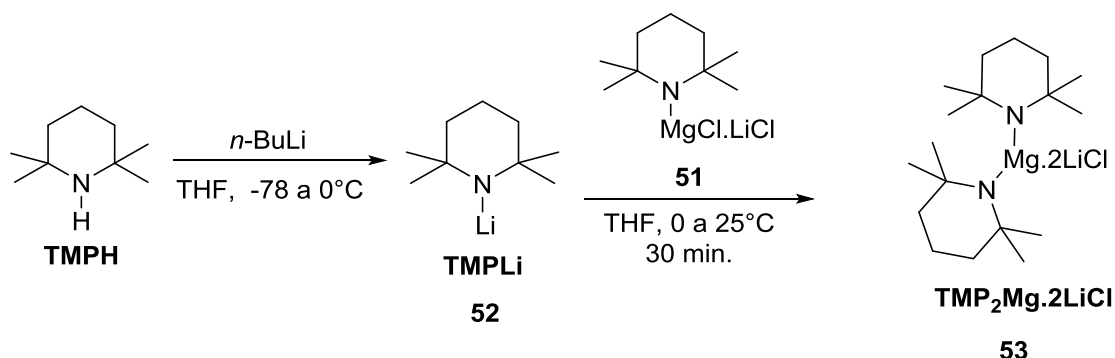
Para a preparação do amideto de lítio TMPLi (**52**), foi adicionado a 1,05 equivalente de TMPH 1,0 equivalente de *n*-Butillítio (*n*-BuLi) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , e estes foram deixados reagir por 15 minutos sob atmosfera de nitrogênio nesta mesma temperatura. Em seguida, a temperatura foi elevada a  $0^{\circ}\text{C}$  e mantida por mais 30 min., conforme esquema 25 (TRUONG; DAUGULIS, 2011).



**Esquema 25:** Preparação do amideto TMPLi.

### 3.1.4 Preparação do diamideto misto de magnésio e lítio $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$

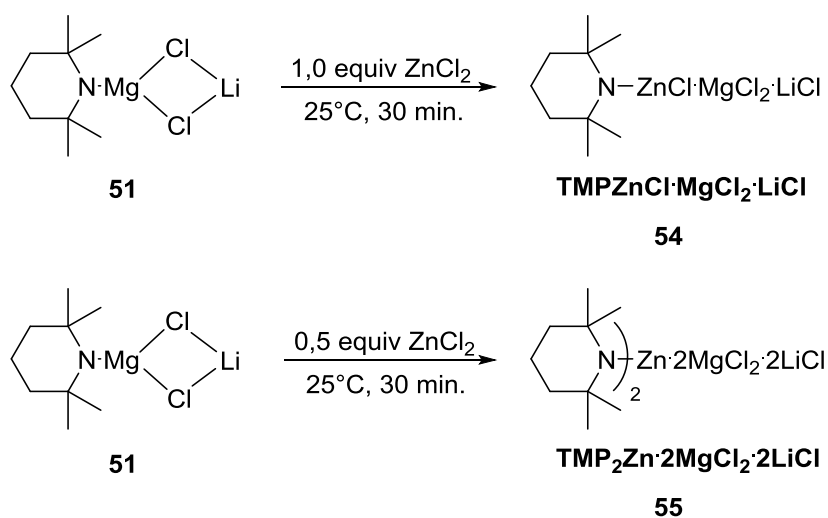
Após a preparação das bases  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  e TMPLi, foi preparado o amideto misto de magnésio e lítio  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  (**53**), no momento do seu uso, de acordo com um protocolo descrito na literatura. (WUNDERLICH et al., 2010). Para tanto, adicionou-se à solução de **52** 1,0 equivalente da base **51** sob fluxo de nitrogênio à temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$ , que foi então aumentada gradativamente para  $25^{\circ}\text{C}$ , onde permaneceu por mais 30 min. (Esquema 26).



**Esquema 26:** Preparação do diamideto  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ .

### 3.1.5 Preparação dos amidetos mistos de zinco e magnésio $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$

Para a preparação dos amidetos mistos de zinco e magnésio  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$  (**54**) e  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$  (**55**), foi utilizada a base mista de magnésio e lítio **51**. Então, ao composto **51**, adicionou-se cloreto de zinco ( $\text{ZnCl}_2$ ), para que ocorresse a transmetalção entre os metais magnésio e zinco, originando os correspondentes amidetos de zinco **54** e **55**. O processo de transmetalção aqui utilizado, permitiu a preparação de bases mais estáveis devido ao menor caráter iônico entre a ligação Zn-N em relação a ligação Mg-N. (DONG et al., 2009; WUNDERLICH et al., 2010; BRESSER; KNOCHHEL, 2011). O processo de síntese fez uso de uma solução de  $\text{ZnCl}_2$  em THF, onde a adição de 1,0 equivalente do mesmo à **51** permitiu a preparação da base **54**, enquanto que a adição de 0,5 equivalente de  $\text{ZnCl}_2$  levou à preparação de **55** (Esquema 27).



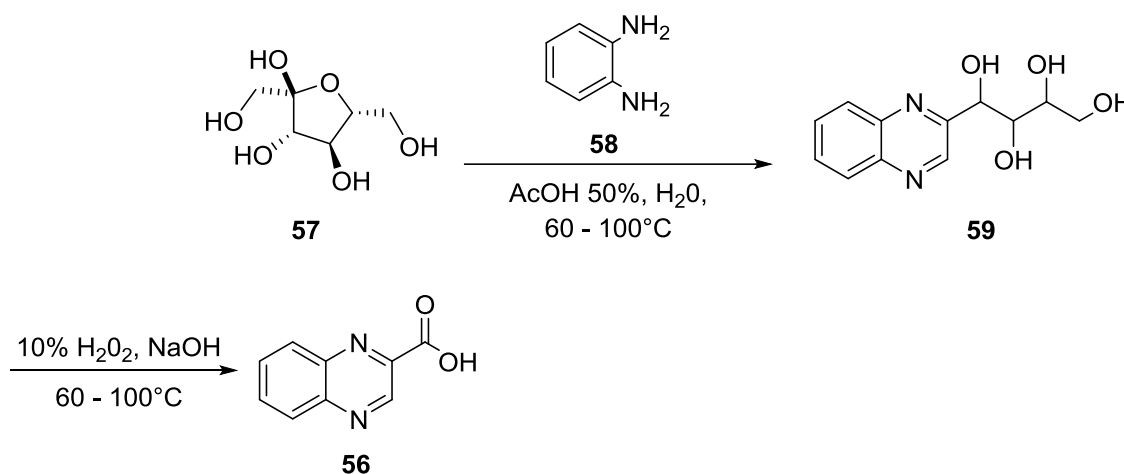
**Esquema 27:** Preparação dos diamidetos  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ .

Após a preparação dos reagentes  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ , os mesmos foram titulados com ácido benzóico em THF na presença do indicador 4-(fenilazo) difenilamina. (KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA, KNOCHHEL 2006).

## 3.2 Síntese dos substratos utilizados durante o trabalho

### 3.2.1 Preparação do Ácido 2-quinoxalinocarboxílico e seus derivados

Com o objetivo de sintetizar derivados de quinoxalina funcionalizados na posição C-2, a preparação do ácido 2-quinoxalinocarboxílico (**56**) se fez necessária, pois este foi um importante precursor de grande parte das moléculas utilizadas no decorrer deste trabalho. Para a sua síntese, fez-se uso da metodologia descrita por Harms (2004) que descreve a preparação de **56** por meio da condensação de uma frutose (**57**) com uma *o*-fenilenodiamina (**58**) na presença de ácido acético, água, peróxido de hidrogênio e aquecimento (Esquema 28) (HARMS, 2004).

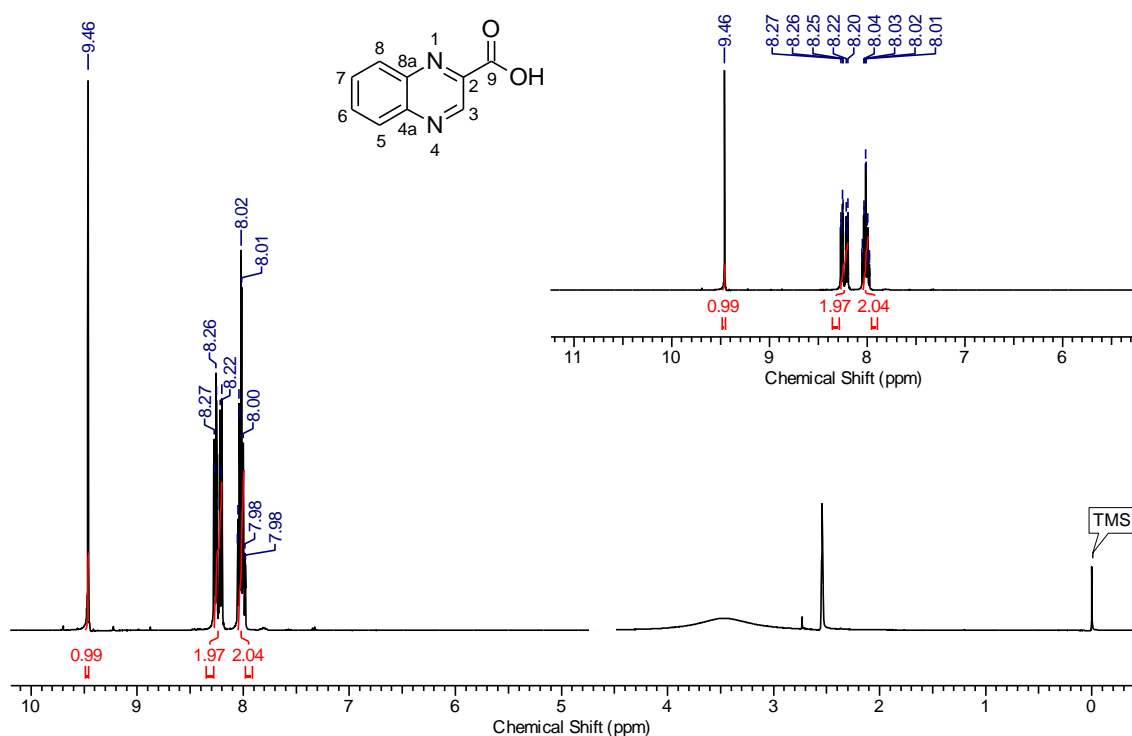


HARMS, 2004

#### Esquema 28: Preparação do ácido 2-quinoxalinocarboxílico (**56**).

A preparação do composto **56** foi realizada em duas etapas reacionais. Na primeira etapa, a frutose **57** reagiu com a diamina **58** em meio ácido, levando à síntese do intermediário **59** com 69% de rendimento. Na segunda etapa, a cadeia lateral de **59**, em meio básico, foi oxidada pelo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% com auxílio de aquecimento, produzindo o composto **56** com 76% de rendimento isolado. Uma das grandes vantagens desta reação é não haver necessidade de realizar a purificação cromatográfica do bruto reacional, sendo que no final de todo o processo, o produto **56** é filtrado sob bomba de vácuo e lavado com água para que se retire o excesso de impurezas. Este processo permite que todos os subprodutos formados durante a reação sejam carregados pela água, garantindo ao composto final um ótimo grau de pureza.

No final de todo o processo, o material foi seco a 60°C com auxílio de vácuo por 2 h, promovendo a perda de toda a água proveniente do meio reacional. O ácido 2-quinoxalinocarboxílico (**56**) foi caracterizado através de análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ). Nas figuras 4 e 5 estão demonstrados os espectros RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ , respectivamente.

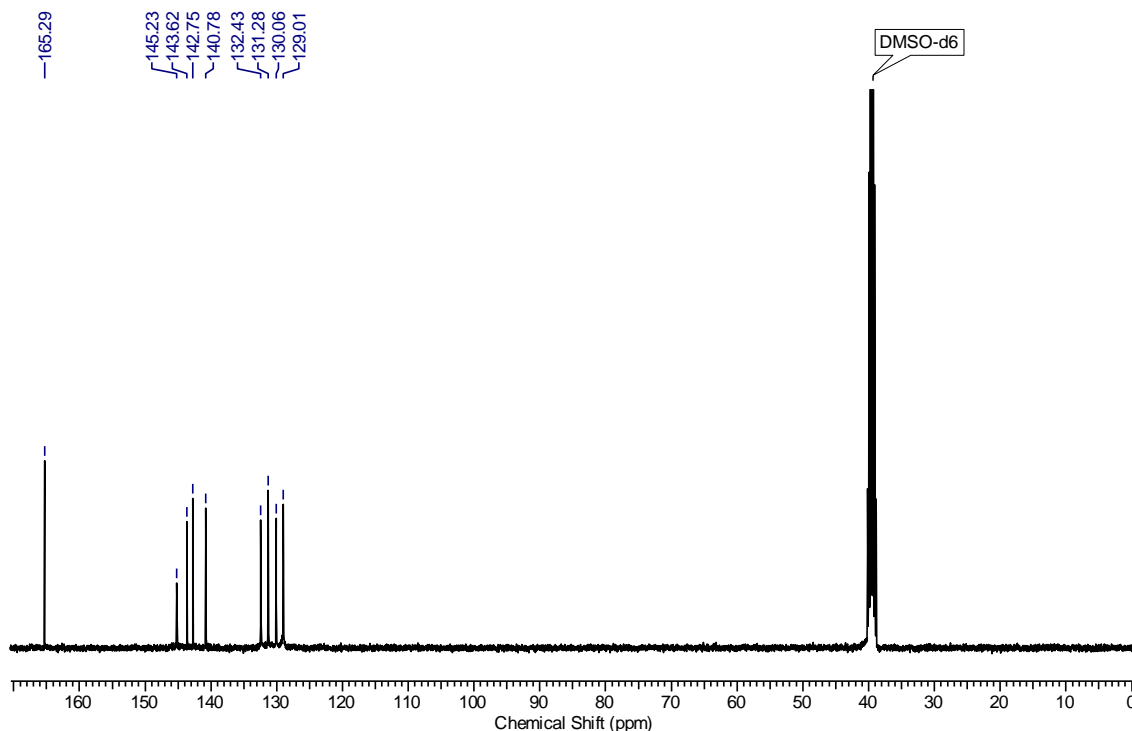


**Figura 4:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do ácido 2-quinoxalinocarboxílico em DMSO- $d_6$ .

Por meio do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **56** (Figura 4), pode ser observado um singlete com deslocamento químico em  $\delta$  9,46 integrado para 1H referente ao carbono 3. Além disso, pode-se observar um multiplete entre  $\delta$  8,27 e 8,20 integrados para 2H, indicando a presença de hidrogênios aromáticos. Foi possível também observar na região de aromáticos a presença de mais um multiplete com deslocamento químico entre 8,04 e 8,01 e integral referente a 2H.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **56** (Figura 5) pode ser observado a presença de um sinal com deslocamento químico em  $\delta$  165,29 que foi atribuído à presença de um carbono  $sp^2$  não hidrogenado da carbonila. Outro sinal com deslocamento químico em  $\delta$  145,23, refere-se ao carbono 3, enquanto o sinal em  $\delta$  143,62 foi atribuído ao carbono 2. O sinal apresentado com deslocamento químico de  $\delta$  142,75 refere-se ao carbono 8a presente na junção entre os anéis e o sinal  $\delta$  140,78

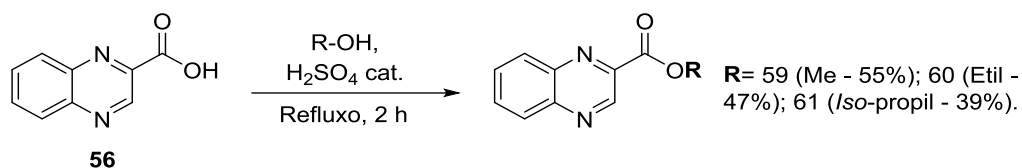
foi atribuído ao carbono não hidrogenado 4a, também presente na junção do anel. Além disso, o sinal em  $\delta$  132,43 refere-se ao carbono 8 e o sinal em  $\delta$  131,28 refere-se ao carbono 4. O carbono 7 possui deslocamento de  $\delta$  130,06 e o carbono 6 de  $\delta$  129,01.



**Figura 5:** Espectro de RMN de  $C^{13}$  125 MHz do ácido 2-quinoxalinocarboxílico em DMSO- $d_6$ .

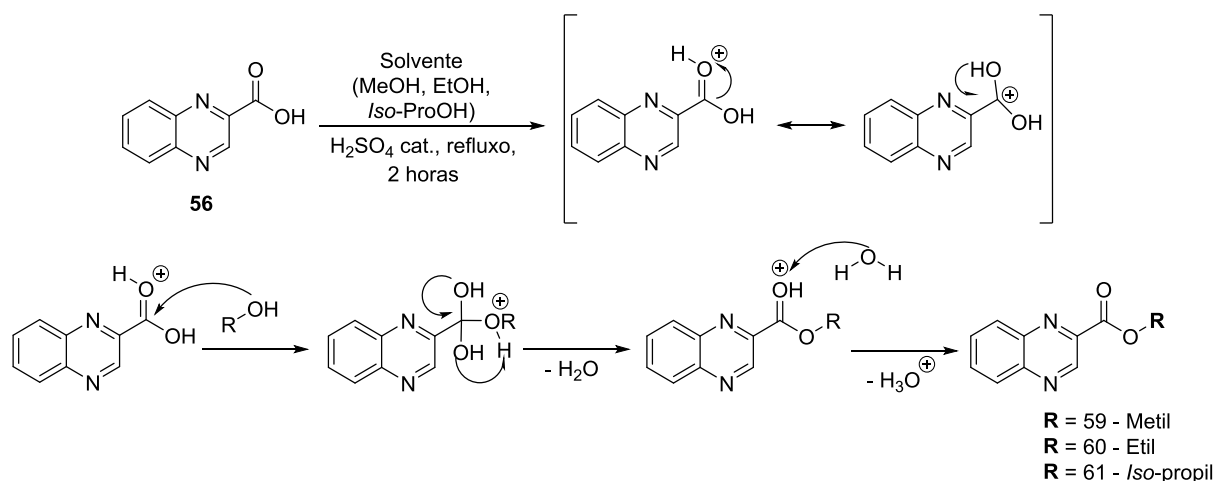
Finalizada com sucesso a síntese do ácido 2-quinoxalinocarboxílico, o trabalho foi direcionado para a preparação das moléculas derivadas deste ácido. Sabendo da importância dos grupos carbonílicos para a complexação e orientação das bases organometálicas (ROHBOGNER; CLOSOSKI; KNOCHER, 2008; ROHBOGNER; WIRTH; KNOCHER, 2010), optou-se pela síntese de ésteres e amidas derivadas do ácido 2-quinoxalinocarboxílico que poderiam auxiliar e melhorar a etapa de desprotonação pela base.

Inicialmente, foi proposto, para a obtenção de tais ésteres, a reação de esterificação de Fisher. Para tal, ao ácido 2-quinoxalinocarboxílico (**56**) foi adicionado uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico concentrado utilizando o álcool do qual se desejava obter o éster como solvente da reação (Esquema 29).



**Esquema 29:** Preparação dos ésteres derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.

De acordo com o esquema 29, os ésteres **59**, **60** e **61** foram obtidos em uma única etapa reacional. Porém, os rendimentos não foram considerados satisfatórios, principalmente pela necessidade de serem utilizados como materiais de partida para as reações posteriores. Além disso, esta síntese envolveu uma reação bastante clássica na literatura, então eram esperados melhores rendimentos. Uma proposta mecanística para esta reação é apresentada no esquema 30.

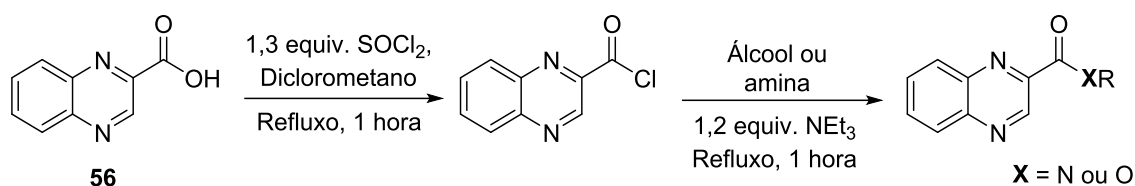


**Esquema 30:** Proposta mecanística para a síntese dos derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.

Embora a metodologia apresentada não pareça complexa, ela foi limitada por alguns fatores provenientes do substrato **56** que impediram condições ideais de reação. Dentre estes fatores, podem ser destacados a utilização de ácido concentrado ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.) como catalisador e a temperatura de refluxo, que quando excedida, provocou a degradação de **56**.

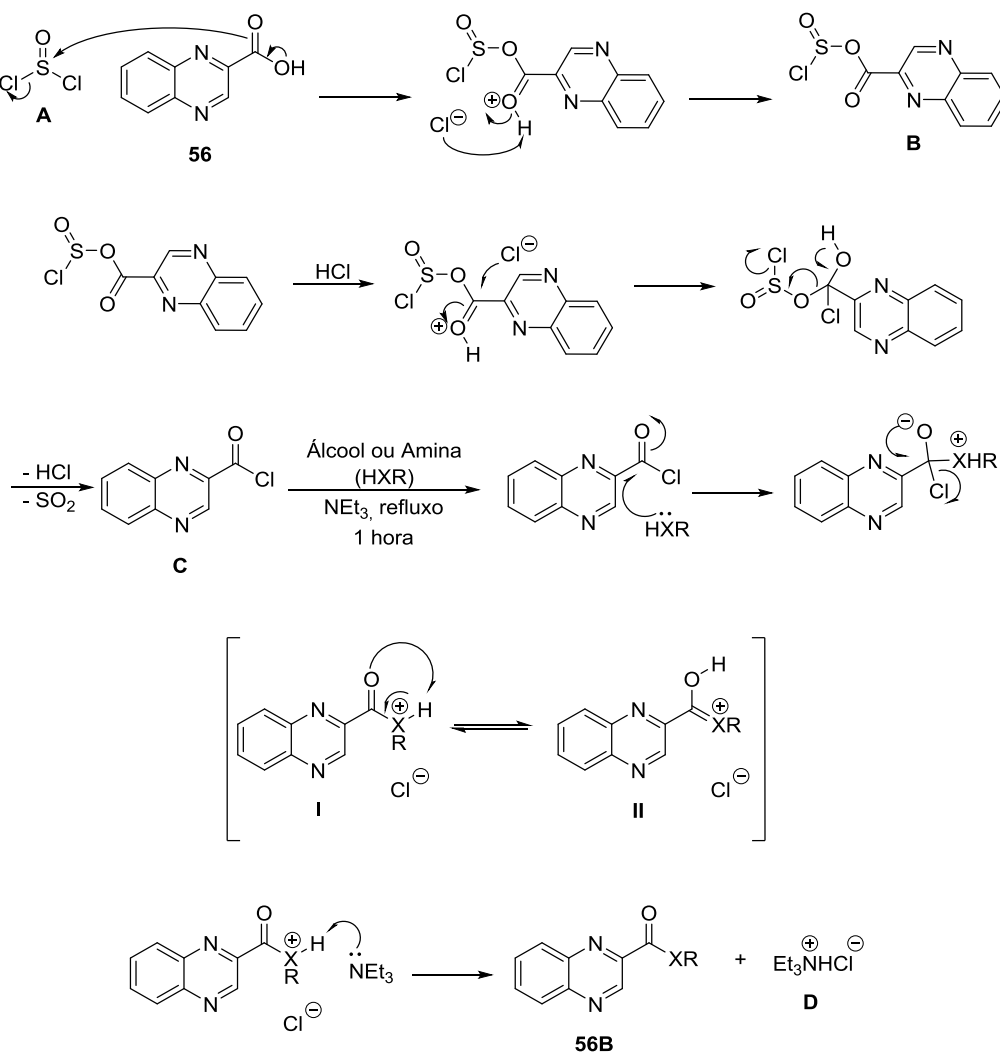
Com os baixos rendimentos apresentados nas reações de esterificação de Fisher, optou-se pela mudança na rota de síntese dos derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico onde optou-se pela conversão do ácido em cloreto de ácido,

seguido da reação deste com os reagentes dos quais se desejava obter os ésteres e as amidas, conforme apresentado no Esquema 31.



**Esquema 31:** Preparação dos ésteres e amida derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.

No esquema 32 está demonstrado uma possível proposta mecanística para as reações de preparação dos haletos ácidos derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico e sua posterior reação com nucleófilos (álcool ou amina).



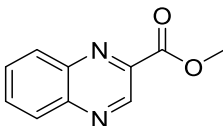
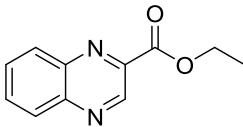
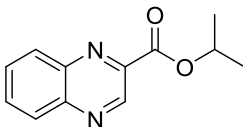
**Esquema 32:** Proposta mecanística da síntese dos derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.

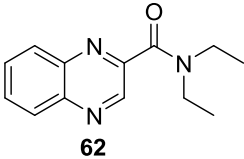
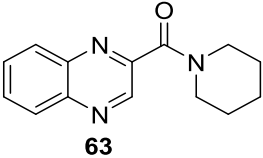
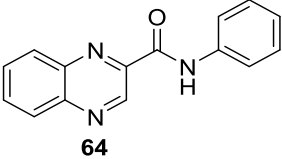
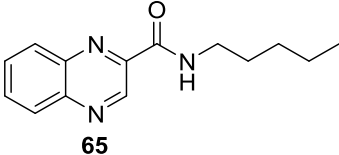


A primeira etapa da reação de preparação de ésteres e amidas utilizando cloreto de ácido como intermediário de reação envolve a troca da hidroxila presente na molécula **56** por um melhor grupo de partida (Cl). Para tal, nesta reação, foi utilizado o reagente halogenante cloreto de tionila **A** (SOCl<sub>2</sub>) que, ao reagir com o ácido carboxílico **56**, produz o cloreto de acila **C**. O SOCl<sub>2</sub> possui alto grau de eletrofilicidade conferido pela presença dos átomos de oxigênio ligados ao átomo de enxofre, deste modo, o enxofre sofre adição nucleofílica pelo átomo de oxigênio da carboxila de **56**, transformando-se no intermediário (**B**), que em condições ácidas leva ao composto **C**. Na etapa seguinte da reação existe o ataque nucleofílico do par de elétrons do oxigênio, quando álcool, ou nitrogênio, quando amina, a carbonila de **C**, formando um sal quaternário com estados de transição **I** e **II**. Em seguida, a base de trietilamina (NEt<sub>3</sub>) abstrai o próton do composto quaternário levando à síntese dos compostos representados por **56B** e do sal de amônio quaternário **D**. O protocolo utilizado na síntese dos compostos **56B** mostrou ser bastante eficiente, e os produtos de interesse foram obtidos em bons rendimentos isolados.

Na tabela 1 estão representados os produtos obtidos através da reação de formação de haletos ácido a partir do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.

**Tabela 1:** Produtos obtidos através da formação de haletos ácido do ácido 2-quinoxalinocarboxílico e reação com álcoois e aminas correspondentes.

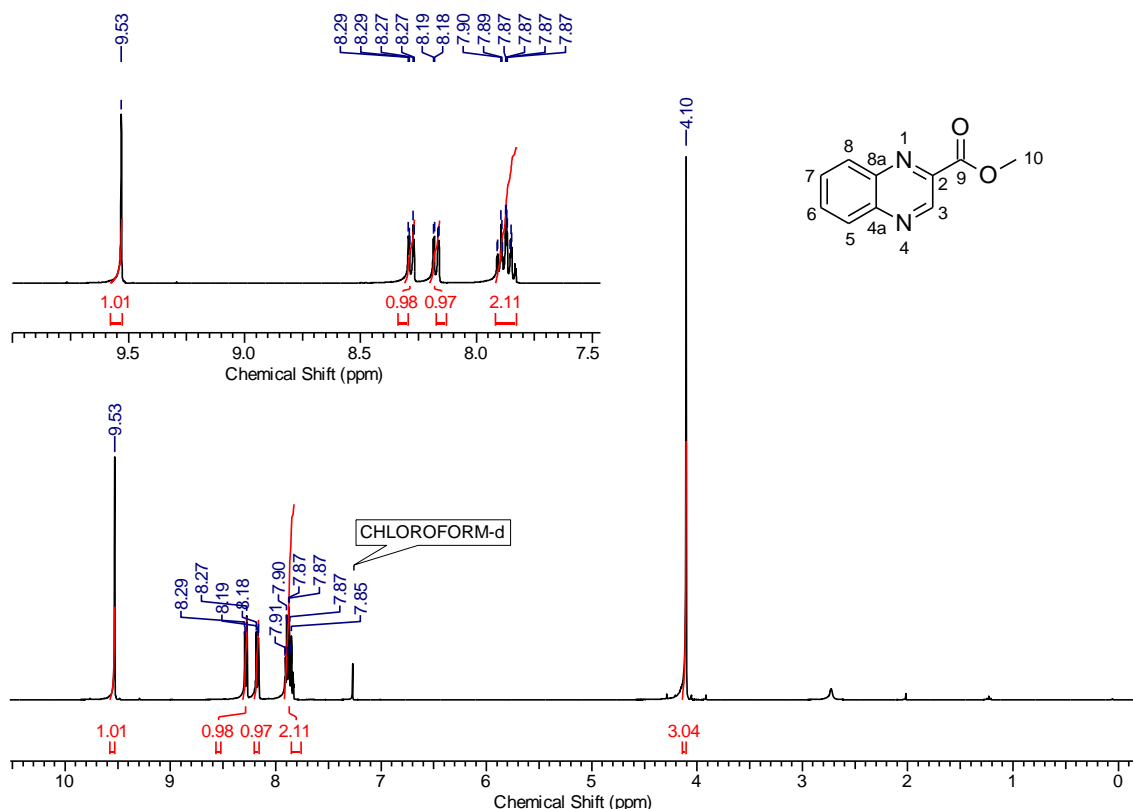
Entrada	Álcool / Amina	Produto	Rendimento*
1	Metanol	 59	92%
2	Etanol	 60	89%
3	iso-Propanol	 61	84%

4	Dietilamina	 62	81%
5	Piperidina	 63	91%
6	Anilina	 64	87%
7	1-Aminopentano	 65	81%

---

\*Rendimento isolado

Os produtos da tabela 1 foram caracterizados por meio de análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) e foram exemplificados aqui pelos espectros do éster 2-quinoxalinocarboxilato de metila (**59**) (Figuras 6 e 7, respectivamente).

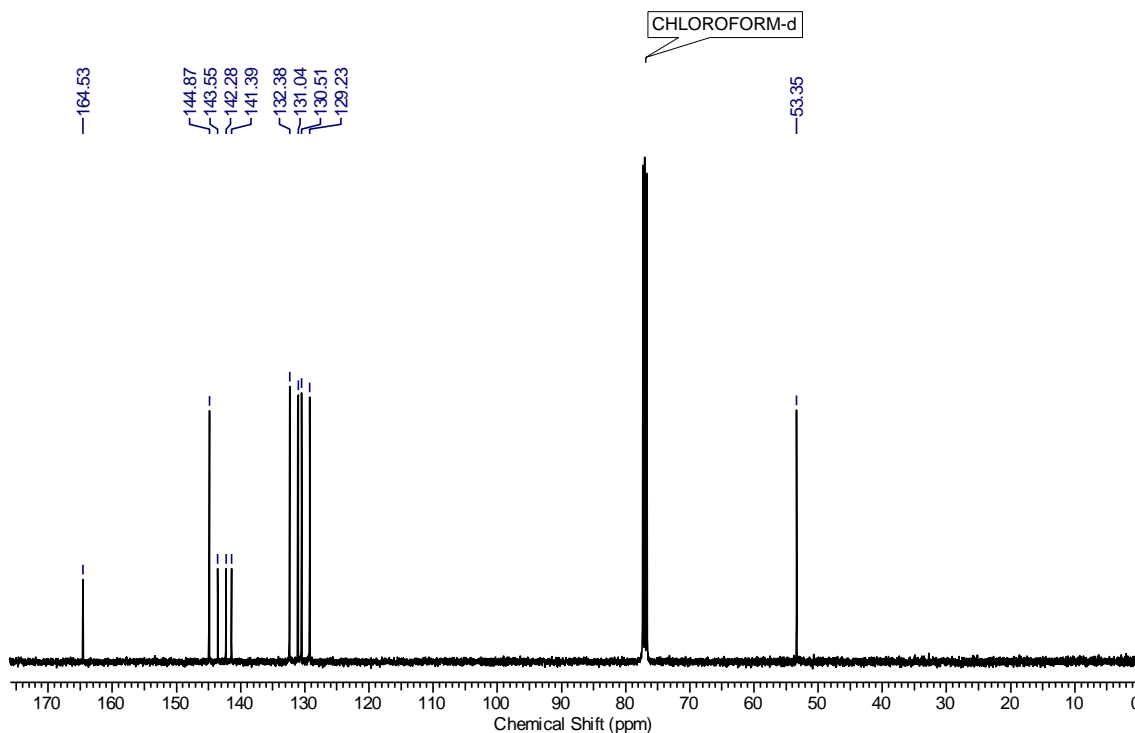


**Figura 6:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) do éster 2-quinoxalinocarboxilato de metila (**59**) em  $\text{CDCl}_3$ .

Por meio do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **59** (Figura 6), pode ser observado um simpleto com deslocamento químico em  $\delta$  9,53 integrado para 1H referente ao carbono 3. Além disso, foi observado um multiplete entre  $\delta$  8,29 e 8,27 integrados para 1H, e um multiplete entre  $\delta$  8,19 e 8,18, com integral relativa a 1 H aromático. É possível, também, visualizar a presença de mais um multiplete com deslocamento químico entre 7,90 e 7,87 com integral relativa a 2H, região representada pelos demais hidrogênios aromáticos. Por outro lado, a presença de um simpleto com deslocamento químico de  $\delta$  4,10 relativo a 3 H que faz referência ao carbono 10.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **59** (Figura 7) pode ser observado a presença de um sinal com deslocamento químico em  $\delta$  164,53 atribuído ao carbono  $sp^2$  da carbonila, este carbono se encontra deslocado devido à presença dos oxigênios ligados diretamente a ele. Outro sinal com deslocamento químico em  $\delta$  144,87 refere-se ao carbono 3 e o sinal em  $\delta$  143,55 é atribuído ao carbono 2. O sinal apresentado com deslocamento químico de  $\delta$  142,28 foi atribuído ao carbono 8a, presente na junção entre os anéis, e o sinal  $\delta$  141,39 é atribuído ao carbono não

hidrogenado 4a, também presente na junção do anel. O sinal em  $\delta$  132,38 é referente ao carbono hidrogenado 8 e o sinal em  $\delta$  131,04 refere-se ao carbono hidrogenado 4. Já o carbono 7 apresenta deslocamento de  $\delta$  130,51, o carbono 6 de  $\delta$  129,23 e o carbono 10 possui deslocamento de  $\delta$  53,35, referente à metila do grupo éster.



**Figura 7:** Espectro de RMN de  $C^{13}$  (100 MHz) para o éster 2-quinoxalino-carboxilato de metila (**59**) em  $CDCl_3$ .

Zhongxing e colaboradores (2004) descreveram a síntese da *N,N*-dietilquinoxalina-2-carboxamida (**62**) utilizando  $NiO_2 \cdot H_2O$  como agente oxidante do precursor 2-cloroquinoxalina, com rendimento final de 71% (ZHONGXING et al., 2004). Ésteres derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico foram sintetizados utilizando líquido iônico descrito por Meshram e colaboradores (2010). Neste estudo, os autores reagiram 1,2-fenilenodiamina com  $\alpha$ -halo- $\beta$ -cetonas na presença de  $[bmim]BF_4$  e obtiveram rendimentos de até 93% (MESHRAM et al., 2010b). Quinoxalinas substituídas com grupos éster também foram sintetizadas utilizando 1,2-fenilenodiamina e compostos 1,3-dicarbonílicos em meio aquoso, na presença de *N*-bromosuccinamida e aquecimento. Nesta reação, que faz uso do conceito de química verde, os rendimentos variaram de 72 a 88% (ANIL KUMAR et al., 2011). Baseado nestes trabalhos, pode-se afirmar que a síntese apresentada por nós, o qual levou à

preparação dos derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico, apresentou altos rendimentos (81 a 92%) através de um modo de preparação bastante simples.

### 3.2.2 Preparação da 2-aril-quinoxalina através de reação de ciclização mediada por micro-ondas

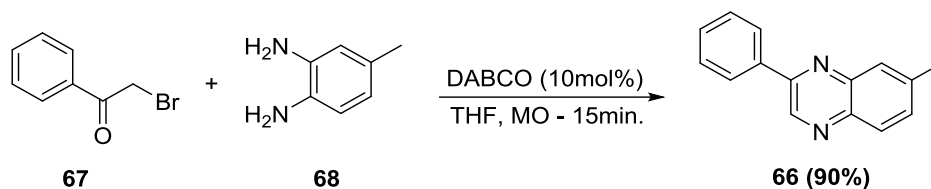
A utilização de moléculas que possuem grupos que favorecem a complexação e a remoção de hidrogênios por bases organometálicas tem sido bastante explorada na literatura (ROHBOGNER; CLOSOSKI; KNOCHER, 2008; ROSS et al., 2011; ARMSTRONG et al., 2011). Entretanto, no caso de quinoxalinas, ainda não foram realizados estudos utilizando substratos que não possuem substituintes que promovam o efeito de *orto*-dirigência, como é o caso da 2-aril-quinoxalina.

Pensando neste desafio, a molécula de escolha para os ensaios iniciais foi a 7-metil-2-fenilquinoxalina (**66**). Este substrato é composto na sua totalidade por anéis aromáticos, portanto, não possui substituintes que permitam *orto*-dirigência por complexação. Também pela ausência de substituintes, no caso de grupos elétron-atraentes, esse substrato apresenta hidrogênios menos ácidos em relação à maioria dos substratos discutidos nesta tese. A preparação de **59** foi elaborada baseada em modificações na metodologia de Meshram e colaboradores (MESHRAM et al., 2010a) e na utilização de micro-ondas, como descrito no trabalho de Sharma (SHARMA et al., 2009).

Os primeiros estudos utilizando micro-ondas foram realizados por Gedye e seus colaboradores (1986). Durante as reações, eles observaram um aumento na velocidade de reação e redução na formação de subprodutos quando comparado com aquecimento convencional (GEDYE et al., 1986). A diminuição do tempo de reação foi ocasionada pelo aumento na temperatura provocado por micro-ondas eletromagnéticas que são transformadas em calor pelos mecanismos de rotação de dipolo e condução iônica. Quando o meio reacional é irradiado por micro-ondas, as moléculas se alinham ao campo magnético aplicado e quando o campo é removido, elas voltam ao seu estado desordenado perdendo energia sob a forma de calor (SANSEVERINO, 2002; SOUZA; MIRANDA; 2011; LIDSTRÖM et al., 2001).

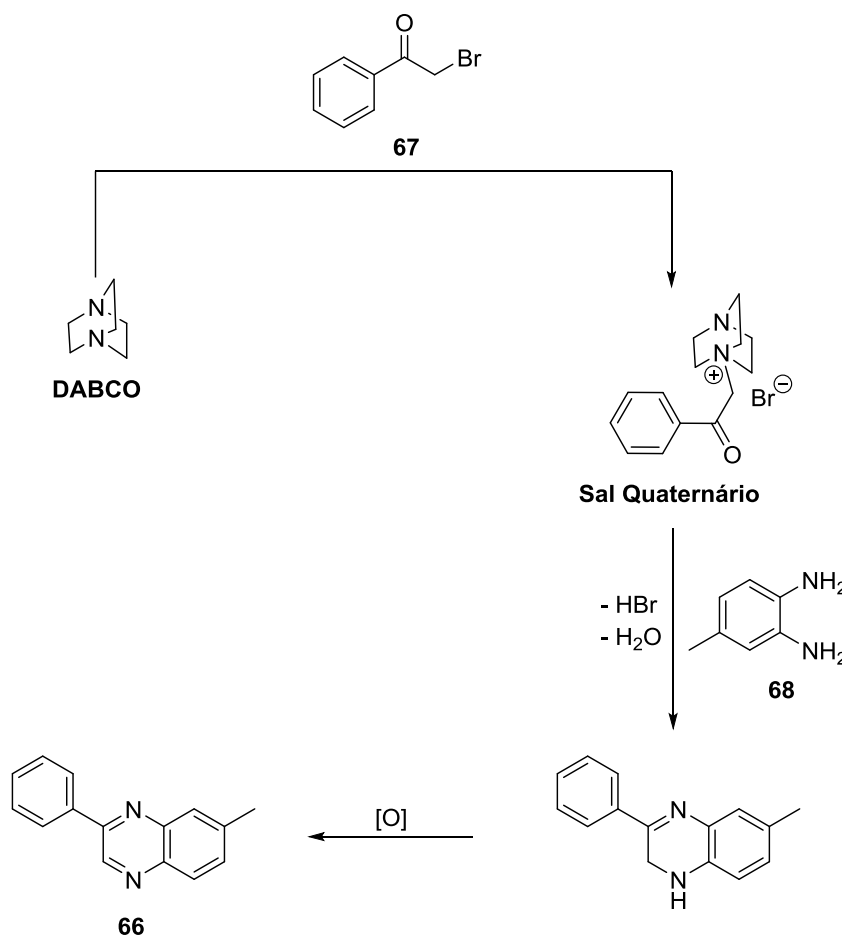
Desta forma, nesta reação o brometo de fenacila (**67**) quando reagido com DABCO, levou a formação de um sal quaternário que na presença de **68** sofreu ciclização e perda de hidrogênio, gerando a quinoxalina substituída na posição 2 (**66**). Diferentemente da metodologia de Meshram e colaboradores, que utilizaram

aquecimento convencional, a utilização de micro-ondas reduziu o tempo reacional para 15 min e o rendimento permaneceu próximo ao apresentado por eles (Esquema 33).



**Esquema 33:** Síntese da 7-metil-2-fenilquinoxalina (**66**) em reator de micro-ondas.

No esquema 34 está representado um possível mecanismo de formação da 2-aryl-quinoxalina **66** via reação de ciclização, baseado na proposta apresentada por Meshram e seus colaboradores.



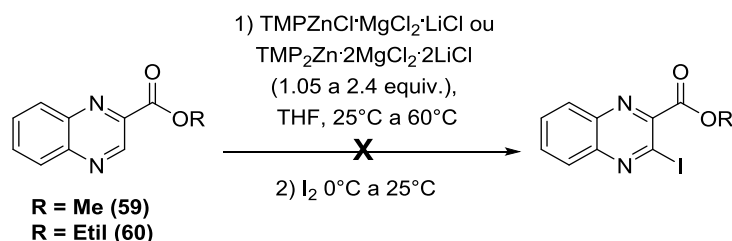
MESHARAM et al., 2010a

**Esquema 34:** Etapa sintética para obtenção da 7-metil-2-fenilquinoxalina (**66**) a partir da  $\alpha$ -bromo cetona **67**.

### 3.2.3 Metalação dirigida de derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílicos utilizando $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ .

Por se tratar de um estudo metodológico, a estratégia de trabalho foi baseada na realização de reações com diferentes bases organometálicas e sob várias condições reacionais, na tentativa de se determinar as melhores condições de metalação para cada substrato.

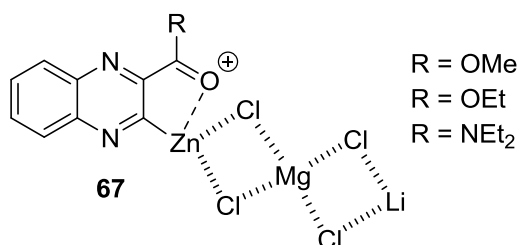
Desta forma, nos primeiros estudos deste projeto, a quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) e a quinoxalina-2-carboxilato de etila (**60**) foram reagidas com as base mista de zinco, lítio e magnésio ( $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ ), preparadas *in situ*, utilizando iodo molecular como eletrófilo. É conhecido na literatura que grupos dirigentes, como a carboxila, têm um grande potencial no direcionamento em reações de *orto*-metalção (WUNDERLICH; KNOCHER, 2007; SNÉGAROFF et al., 2009; DONG et al., 2009; UNSINN; WUNDERLICH; KNOCHER, 2013). Baseado nisso, os estudos iniciais foram realizados utilizando as variáveis número de equivalentes das bases, temperatura e tempo reacional (Esquema 35).



**Esquema 35:** Esquema geral de *orto*-metalção de ésteres derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico utilizando  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$  como base.

Todas as condições reacionais aqui apresentadas foram acompanhadas por TLC e CG-FID e em nenhuma delas foi observado a formação dos produtos iodados. Deste modo, em virtude dos resultados apresentados no processo de metalção dos ésteres de quinoxalina utilizando  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ , optou-se por utilizar como substrato as amidas derivadas de **56** (*N,N*-dietilquinoxalina-2-carboxiamida (**62**) e quinoxalina-1-piperidina-2-metanona (**63**), sob mesmas condições anteriormente apresentadas. Porém, embora a mudança no grupo funcional, os resultados não foram satisfatórios, pois após o protocolo de metalção e reação com iodo molecular, apenas os matérias de partida foram observados.

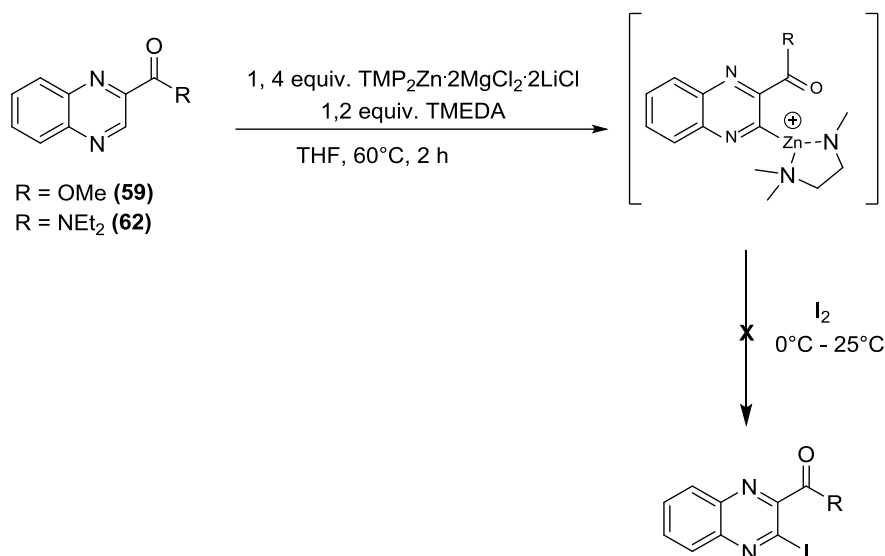
Com base nos resultados obtidos, é possível concluir que a não formação do produto pode ser atribuída ao intermediário organozinco ser estável nas condições testadas e por isso, possuir uma baixa reatividade frente ao eletrófilo. Evans e colaboradores (1995) observaram em seus estudos que a presença de grupos funcionais como aminas e iminas contribuem para a formação de complexos de organozinco que estabilizam o intermediário formado, diminuindo consideravelmente sua reatividade frente a eletrófilos (EVANS; NELSON; STANLEY, 1995). Baseado nisso, foi proposta a formação deste complexo (**67**) para os intermediários dos compostos aqui apresentados quando reagidos com  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$  (Figura 8).



**Figura 8:** Proposta estrutural dos complexos derivados do ácido 2-quinoxalino carboxílicos quando reagidos com  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ .

Ross e colaboradores (2011) utilizaram tetrametiletilenodiamina (TMEDA), um composto de coordenação, para melhorar a estabilização de intermediários organozinco formados em suas reações, possibilitando reações em meio aquoso (ROSS et al., 2011). Baseado neste trabalho, foi proposto a utilização de TMEDA como agente estabilizante do intermediário zinco formado, impedindo a formação de complexo entre ele e a carbonila (Figura 8). Além disso, estudos apontam o TMEDA como solubilizante de alquilítios (TRICOTET et al., 2009; SLOCUM et al., 2006; CHADWICK et al., 2000), o que pode ser utilizado aqui como potencializador da interação do intermediário organozinco com os eletrófilos. Para tal, foram utilizados representantes derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico, como o 2-quinoxalinocarboxilato de metila (**59**) e a *N,N*-dietilquinoxalina-2-carboxamida (**62**). A eles foram adicionados 1,4 equivalente de  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ , 1,2 equivalente de TMEDA e deixado reagir por 2 h a 60°C em THF e sistema de refluxo. Na sequência foi adicionada iodo molecular conforme esquema 36.

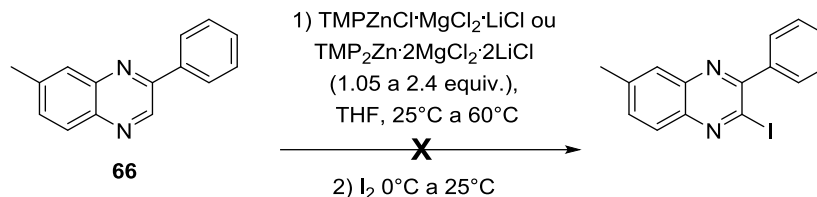




**Esquema 36:** Esquema de reação do TMEDA com o intermediário organozinco.

Assim como anteriormente, a utilização de TMEDA não favoreceu a formação dos produtos desejados. Baseado nisto, uma das hipóteses sugere que as bases  $\text{TMPZnCl} \cdot \text{MgCl}_2 \cdot \text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  não possuem reatividade suficiente frente aos representantes derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílicos. Por serem bases estáveis, devido ao caráter covalente da ligação Nitrogênio-Zinco, não possuem basicidade suficiente para promover a abstração de hidrogênio (HASS; MOSRIN; KNOCHEL, 2013). Uma segunda hipótese se refere ao fato de que a abstração do hidrogênio pudesse estar acontecendo, porém, o intermediário organozinco formado nestas condições possuiria uma estabilidade exacerbada que impediria uma eficiente reação com o eletrófilo.

Valendo-se dos resultados apresentados acima, estudos metodológicos foram realizados utilizando uma 2-arialquinoxalina, previamente sintetizada, com as bases de  $\text{TMPZnCl} \cdot \text{MgCl}_2 \cdot \text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ . Por se tratar de um substrato com maior densidade eletrônica no anel quinoxalínico, devido ao seu substituinte ser um anel aromático, este poderia fortalecer a carga pontual negativa oriunda da desprotonação pela base e gerar um intermediário organozinco mais reativo. Deste modo, os estudos iniciais foram realizados utilizando variações no número de equivalentes das bases mistas de magnésio e zinco, na temperatura e no tempo reacional (Esquema 37).



**Esquema 37:** Esquema geral de *orto*-metalação da 2-arylquinoxalina utilizando  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$  como base.

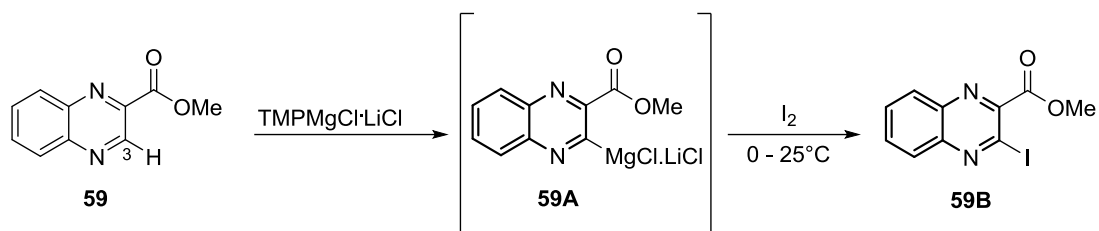
Todas as reações aqui apresentadas foram acompanhadas por TLC e CG-FID e não foi observado a formação dos produtos iodados. Isso nos permitiu concluir que a base não foi efetiva no processo de desprotonação dos substratos pelos motivos já descritos anteriormente.

De acordo com os resultados apresentados acima, pode-se concluir que os hidrogênios não possuem uma acidez compatível com a basicidade das bases organometálicas utilizadas, culminando com a desprotonação ineficiente dos substratos. Baseado nisso, e por se tratar de um estudo metodológico, a estratégia seguinte foi a realização de reações com bases organometálicas mais reativas.

### 3.2.4 Metalação dirigida utilizando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ e derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico

Baseado na necessidade de utilização de uma base organometálica mais reativa, a escolha do amideto misto de magnésio/lítio ( $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ ) garantiu os requisitos necessários. A reatividade da  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  é maior do que a dos amidetos mistos de zinco e magnésio, por apresentar maior caráter iônico entre a ligação nitrogênio-magnésio quando comparado ao nitrogênio-zinco. Este tipo de base resulta na formação de uma espécie intermediária de magnésio mais reativa que pode reagir mais facilmente com diferentes eletrófilos (DONG et al., 2009).

Os testes iniciais com a  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  foram realizados com a quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**), tendo como variáveis o número de equivalentes da base, a temperatura e o tempo reacional, conforme demonstrado no esquema 38 e tabela 2.



**Esquema 38:** Esquema geral de *orto*-metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) utilizando TMPMgCl·LiCl como base.

**Tabela 2:** Condição reacional da TMPMgCl·LiCl com a quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**).

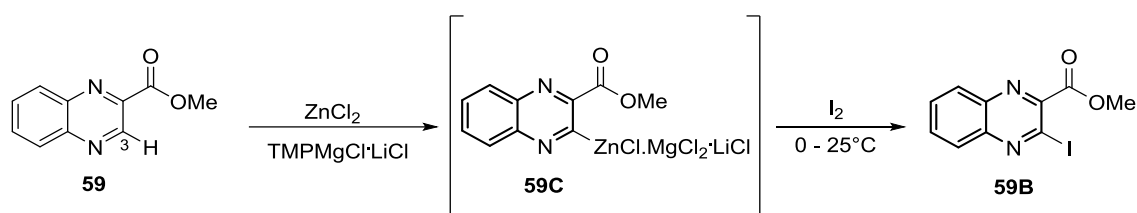
Entrada	Eqv. Base	Temp. (°C)*	Tempo (h)	Conv. (%) 59B**
1	1,1	25	1,0	NR
2	1,2	25	1,0	NR
3	1,3	25	1,0	NR
4	1,4	25	1,0	NR
5	1,5	25	1,0	NR
6	1,1	25	2,0	NR
7	1,2	25	2,0	NR
8	1,4	25	2,0	8,0
9	1,6	25	2,0	16,0
10	1,8	25	2,0	27,0
11	2,0	25	2,0	24,0
12	1,2	50	1,0	NR
13	1,3	50	1,0	NR
14	1,4	50	1,5	NR
15	1,5	50	2,0	NR
16	1,6	50	3,0	NR

\* Temperatura de reação / \*\* Conversão cromatográfica / NR= Não reagiu

Neste estudo, foi observado via CG-EM que a utilização de TMPMgCl·LiCl permitiu a desprotonação de **59** no carbono 3 quando foi utilizado de 1,4 a 2,0 equivalentes da base por 2 h de reação, conforme tabela 2 entradas 8 a 11. Como observado, o aumento da quantidade da base para 2,0 equivalentes não levou a um aumento no rendimento do produto desejado. O aumento na temperatura nas entradas 12 a 16 também não possibilitou a formação do produto desejado, mas

observou-se a formação de um produto secundário com massa característica da dimerização de **59**. A formação de dímeros durante os processos de metalação de substratos heterocíclicos já foi relatada em alguns trabalhos, sendo constantemente justificada pela baixa estabilidade dos intermediários envolvidos (TEUNISSEN; BICKELHAUPT, 1996; SEGGIO et al., 2007; DONG et al., 2010; DAYAKER et al., 2010; DICK; WOERLY; BURKE, 2012).

Alguns autores apontam sobre a importância da utilização de cloreto de zinco ( $ZnCl_2$ ) como agente de transmetalção *in situ* com o intuito de formar intermediários organometálicos mais estáveis (TEUNISSEN; BICKELHAUPT, 1996; DONG et al., 2009). Deste modo, optou-se nesta etapa pela utilização de  $ZnCl_2$  nas condições de aquecimento acima mencionadas, na tentativa de inibir a formação destes dímeros e melhorar o rendimento da reação. No esquema 39 e tabela 3 seguem o esquema reacional e as condições utilizadas, respectivamente, nesta etapa.



**Esquema 39:** Esquema geral de *orto*-metalção da quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) utilizando  $TMPMgCl \cdot LiCl$  como base na presença de  $ZnCl_2$ .

**Tabela 3:** Condição reacional da  $TMPMgCl \cdot LiCl$  sobre a quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) na presença de  $ZnCl_2$ .

Entrada	Eqv. Base	Temp. (°C)*	Eqv. $ZnCl_2$	Tempo (h)	Conv. (%) <b>59B</b> **
12	1,2	50	0,55	1,0	NR
13	1,3	50	0,55	2,0	NR
14	1,4	50	1,05	2,0	NR
15	1,5	50	1,05	2,0	8,0
16	1,6	50	1,2	3,0	12,0
17	1,8	50	1,2	3,0	11,0

\* Temperatura de reação / \*\* Conversão cromatográfica / NR= Não reagiu

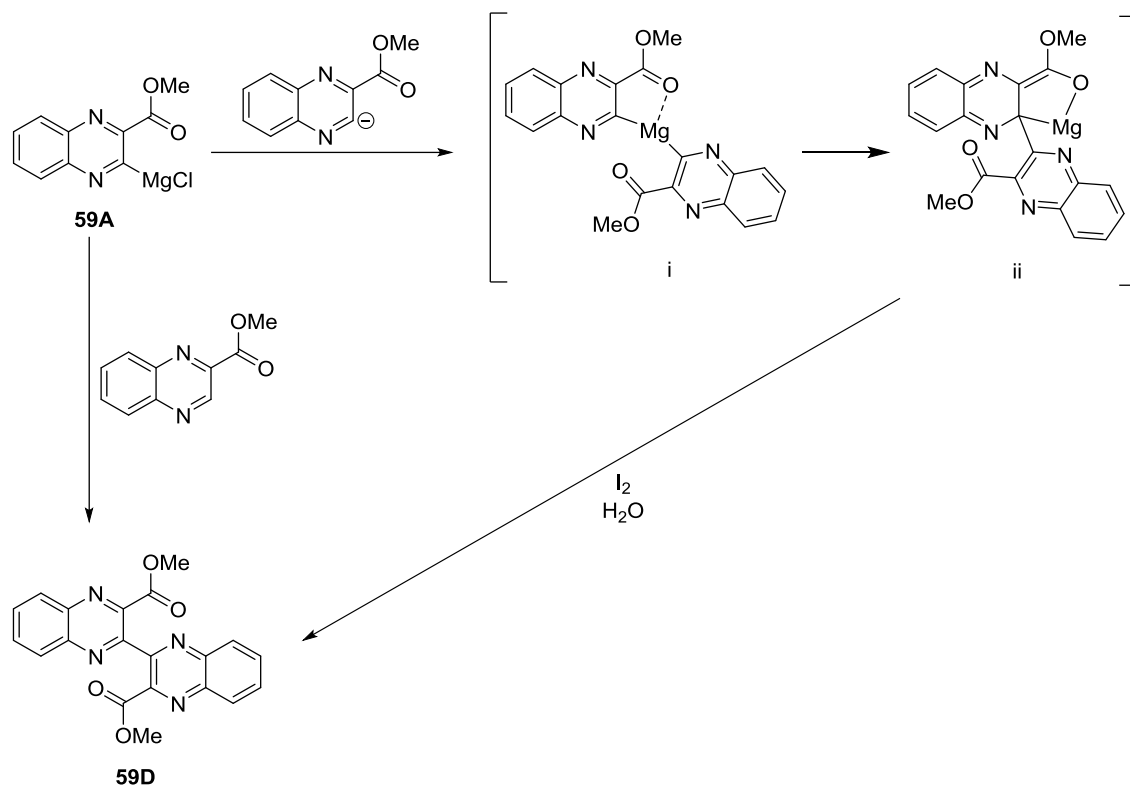
Foi observado via CG-EM que a base de  $TMPMgCl \cdot LiCl$  na presença de  $ZnCl_2$  promoveu a desprotonação de **59** no carbono 3, conforme tabela 3 entradas 15 à 17. O  $ZnCl_2$  se comportou como agente de transmetalção *in situ* estabilizando o

intermediário organometálico, por isso, foi observado a formação do produto desejado **59B** e não houve formação do subproduto dimérico.

A utilização do  $ZnCl_2$  na funcionalização do substrato **59** foi baseada no trabalho de Dong e seus colaboradores (2009) que observaram que a adição do aditivo reduziu a traços os produtos de dimerização oriundos de reações intermoleculares entre os intermediários organomagnésio. Através de um estudo cinético, foi observado que a formação de um complexo  $ZnCl_2$ -substrato acelera a velocidade da reação de magnesiação pela base  $TMP_2Mg \cdot 2LiCl$  por atuar como ácido de Lewis, e também, permite a transmetalção do Zn com o Mg, produzindo um reagente organometálico mais estável (DONG et al., 2009). Unsinn e colaboradores (2013) reportaram resultados semelhantes quando reagiram quinoxalina não funcionalizada com a base  $TMPMgCl \cdot LiCl$  na presença de  $ZnCl_2 \cdot LiCl$  (UNSINN; WUNDERLICH; KNOCHEL, 2013).

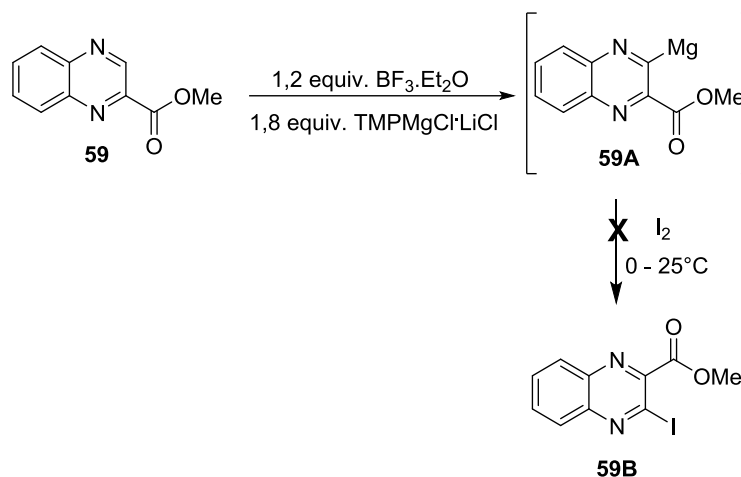
De acordo com o que foi apresentado acima, foram criadas duas possibilidades plausíveis para a formação da molécula dimérica **59D** (Esquema 40). Inicialmente, o produto de dimerização poderia ser produzido a partir da geração de um reagente organomagnésio cíclico (ii) formado pela complexação de duas moléculas de quinoxalina-2-carboxilato de metila desprotonadas com o magnésio (i). Assim, o intermediário i poderia ser convertido a um intermediário organometálico estável (ii), que na presença de água e iodo molecular, geraria o composto **59D**. Dreiocker e colaboradores (2010) realizaram estudos com amidas e demonstraram que a presença do grupo carbonílico é capaz de estabilizar os intermediários organometálicos formados (DREIOCKER et al., 2010). Baseado nisso, sugere-se que a carbonila esteja estabilizando o intermediário i e contribuindo para que ocorra um rearranjo molecular entre as moléculas quinoxalina-2-carboxilato de metila.

Outra possibilidade a ser considerada seria que, uma vez que os compostos derivados de quinoxalina possuem alta susceptibilidade em sofrer substituição nucleofílica, a formação de dímeros poderia ocorrer através da reação de um organomagnésio com uma molécula ainda não desprotonada pela  $TMPMgCl \cdot LiCl$ , reação que aconteceria devido a baixa estabilidade do intermediário organometálico formado (PLÉ et al., 1995).



**Esquema 40:** Proposta mecanística de formação do dímero de quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) quando utilizado TMPMgCl·LiCl como base.

Devido às dificuldades apresentadas quanto à obtenção de bons rendimentos nas reações de metalação dos derivados de quinoxalina, foi proposto a utilização de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O como ácido de Lewis. É conhecido na literatura que o BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O pode aumentar consideravelmente a velocidade e seletividade de reações envolvendo metalação dirigida (JARIC et al., 2010; JEGANMOHAN; KNOCHER, 2010; Klatt, T.; ROMAN; LEÓN; KNOCHER, 2014). Deste modo, reagiu-se 1,2 equivalente de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O com **59** por 15 min a temperatura ambiente e depois adicionou-se 1,8 equivalente da TMPMgCl·LiCl, permanecendo por mais 2 h na mesma temperatura. Com o término da reação adicionou-se iodo molecular conforme esquema 41.



**Esquema 41:** Esquema de *orto*-metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (**52**) utilizando TMPMgCl·LiCl na presença de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O.

Através de análise por CG-EM, foi constatado que a presença de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O não interferiu no rendimento da reação com a base de TMPMgCl·LiCl, por isso, nesta reação não foi observado a formação do produto iodado **59B**.

Devido ao baixo rendimento quando a base de TMPMgCl·LiCl foi utilizada, com máximo de 24% de formação de **59B**, optou-se pela utilização de uma base mais forte dentre os amidetos mistos de magnésio e lítio que haviam sido estudados até o momento.

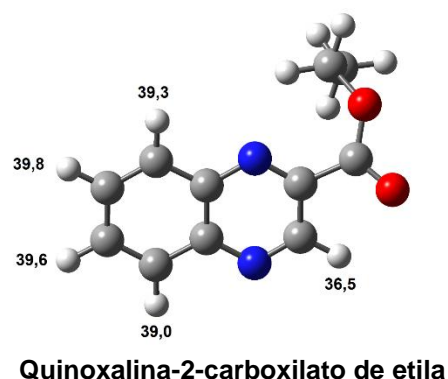
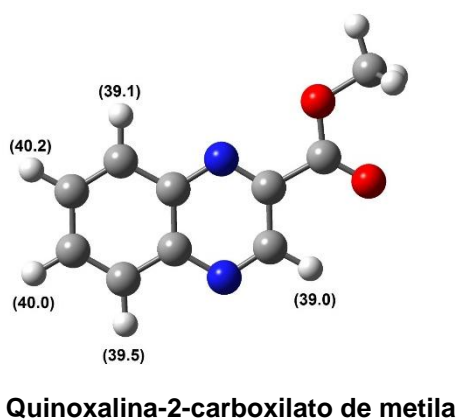
### 3.2.5 Metalação dirigida utilizando TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl

Como descrito anteriormente, a baixa reatividade das bases organometálicas testadas, aliada a baixa susceptibilidade dos derivados de quinoxalina em favorecer reação de adição eletrofílica, devido à presença de grupos retiradores de elétrons ligados diretamente ao anel, contribuíram para que os resultados não fossem satisfatórios no que diz respeito à metalação deste substrato, sendo os produtos obtidos com rendimentos muito baixos.

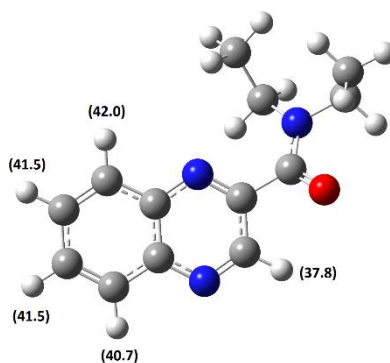
Com a finalidade de compreender melhor a baixa reatividade dos substratos quinoxalínicos frente às bases organometálicas estudadas, um estudo de termoquímica foi realizado com o intuito de prever os possíveis pontos de ataque da base sobre o substrato. Através deste estudo computacional, foi possível ter uma previsão dos hidrogênios mais ácidos em sistemas aromáticos (KONDO et al., 2007; TRICOTET et al., 2009).

Os estudos de termoquímica computacional foram realizados em parceria com o Prof. Dr. Ricardo Lourenço Vessecchi, da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP, que vem desenvolvendo modelos para estudos em fase gasosa e condensada (VESSECCHI; GALEMBECK, 2008; VESSECCHI et al., 2011). Inicialmente, buscou-se confôrmeros mais estáveis para as quinoxalinas funcionalizadas utilizando modelos fundamentados na mecânica molecular. Posteriormente, os confôrmeros que apresentaram menor energia foram submetidos a otimização da geometria empregando-se o modelo químico-quântico B3LYP/6-31+G(d,p) implementado no programa Gaussian 03. O sistema solvente (THF) foi considerado pelo modelo contínuo de polarizabilidade (PCM) e a energia de Gibbs foi obtida utilizando o mesmo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Os valores de pKas demonstrados na figura 9 foram obtidos empregando-se uma reação do tipo isodésmica entre uma molécula de quinoxalina funcionalizada e cada ânion formado pela desprotonação de um dos possíveis hidrogênios ácidos. A aplicação dessas reações permitiu obter resultados menos especulativos, pois combinaram valores experimentais com os resultados obtidos através da química computacional.





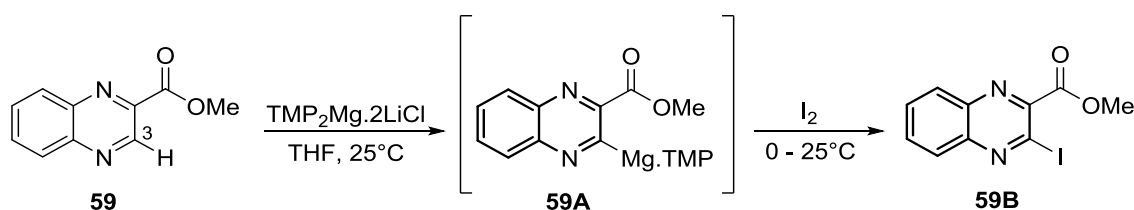


***N,N*-dietilquinoxalina-2-carboxiamida**

**Figura 9:** Valores de pKas calculados para os átomos de hidrogênio das moléculas derivadas do ácido 2-quinoxalincarboxílico.

Como já previsto, os cálculos computacionais demonstraram que os hidrogênios mais ácidos para os derivados do ácido 2-quinoxalincarboxílico são os que estão na posição *orto* em relação ao substituinte, com valores de pKas de 36,5 a 42,0. Assim, baseado na baixa acidez dos hidrogênios, pode-se concluir que a basicidade dos organometálicos utilizados até aquele momento poderia ser um dos empecilhos para promover tais reações. Deste modo, existiu a necessidade de proceder as reações com bases organometálicas mais reativas, na tentativa de se obter uma melhor inserção do metal ao substrato. Neste sentido, estudos foram conduzidos utilizando a  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  como base de escolha. Este amideto misto de magnésio e lítio tem sido bastante explorado em reações de metalação de heterocíclicos e vem apresentando rendimentos bastante satisfatórios (DONG et al., 2009; DONG et al., 2010; KLATT et al., 2014; BRESSER; KNOCHEL, 2011).

Para tais estudos, o primeiro substrato utilizado foi o éster metílico (**59**). No esquema 42 está representado uma proposta geral de reação de **59** com a  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ , seguido da adição de iodo molecular e na tabela 4 estão representadas as condições reacionais para esta reação.



**Esquema 42:** Esquema geral de *orto*-metalção da quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) utilizando  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  como base e iodo molecular como eletrólito.

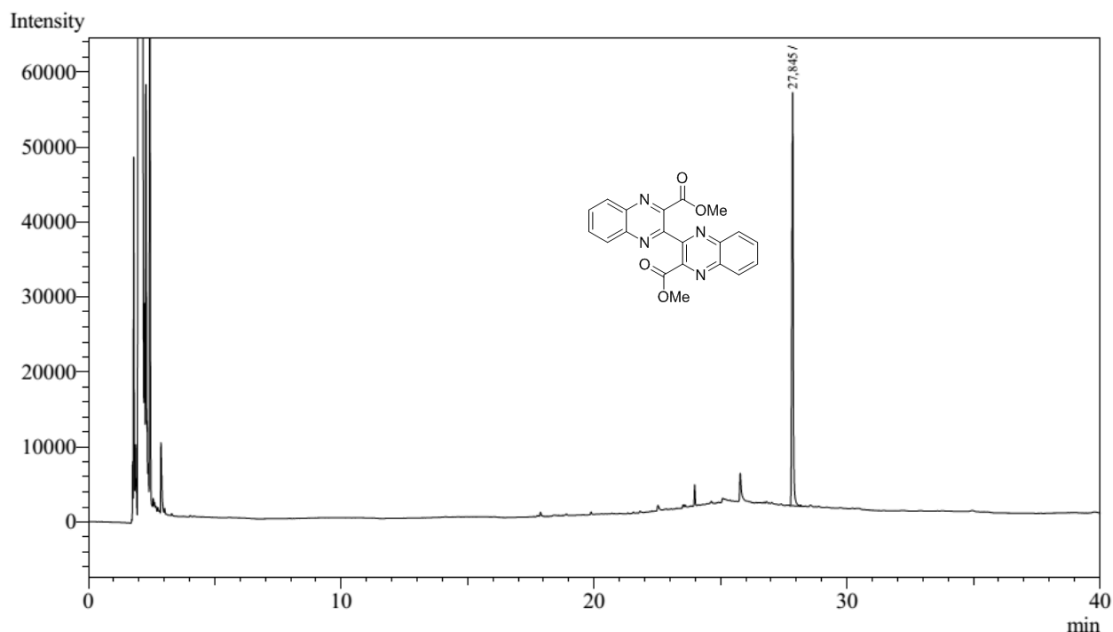
**Tabela 4:** Testes de condição reacional da  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  com a quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) utilizando iodo molecular como eletrófilo.

Entrada	Eqv. base	Tempo (h)	Conv. (%) <b>59B</b> *
1	1,1	1,0	NR
2	1,2	1,0	NR
3	1,3	1,0	NR
4	1,4	1,0	8
5	1,5	1,0	11
6	2,0	2,0	38
7	2,0	3,0	35
8	2,2	4,0	33
9	2,4	4,0	37

\* Conversão cromatográfica via CG-EM / NR= Não Reagiu.

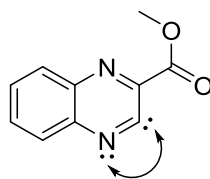
Como observado na tabela 4, os melhores resultados foram obtidos quando a base  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  foi utilizada em excesso. Mesmo assim, as conversões foram apenas moderadas, atingindo um máximo de 38,0% quando 2,0 equivalentes da base foram utilizados (entrada 6). Após a amostra ser submetida à análise por EM, foi observada a presença do dímero **59D** (Figura 9). Como já relatado, a formação de moléculas diméricas durante a metalação de heterocíclicos ocorre quando se utiliza metais com maior caráter iônico. Sua formação é explicada pela baixa estabilidade dos intermediários envolvidos, os quais podem reagir entre si por substituição nucleofílica aromática (PLÉ et al., 1995; AWAD et al., 2004; SEGGIO et al., 2007; DONG et al., 2009; DAYAKER et al., 2010).

As amostras foram purificadas e enviadas para análise por RMN, porém, foi constatado a presença de inúmeras impurezas. Durante as etapas de purificação deparou-se com alguns obstáculos que não permitiram o isolamento do produto dimérico com pureza desejável, dos quais pode ser destacado o fato de o mesmo ter permanecido retido na coluna e, quando utilizada uma fase móvel mais polar para eluí-lo, não foi possível retirá-lo livre das impurezas de reação. Na figura 10 está representado um espectro de CG-EM para o dímero **59D**.



**Figura 10:** Análise por cromatografia gasosa acoplado a espectrometria de massas (CG/EM) do composto **59D**.

Mesmo sendo possível observar a formação do produto desejado **59B**, os rendimentos reacionais obtidos nas reações com  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  foram considerados baixos. O carbono 3 é susceptível à doação do próton devido à baixa densidade eletrônica do anel pirazínico e também, devido à presença de grupo retirador de elétrons, como é o caso do grupo éster. Entretanto, um fator importante neste caso que poderia estar ocasionando esta baixa reatividade com o eletrófilo seria uma repulsão eletrônica entre o carbânion, formado pela atuação da base, e os pares de elétrons não compartilhados do nitrogênio. Deste modo, além da baixa densidade eletrônica do anel oriunda da presença de dois átomos de nitrogênio e do grupo éster, a carga negativa gerada na posição 3, fracamente estabilizada pelo contra íon magnésio, pode ser repelida pelo par de elétrons livres do nitrogênio adjacente, levando a uma rápida reação com outro substrato ainda na sua forma molecular, na tentativa de neutralizar o par de elétrons livres (Figura 11) (MONGIN; QUÉGUINER, 2001).

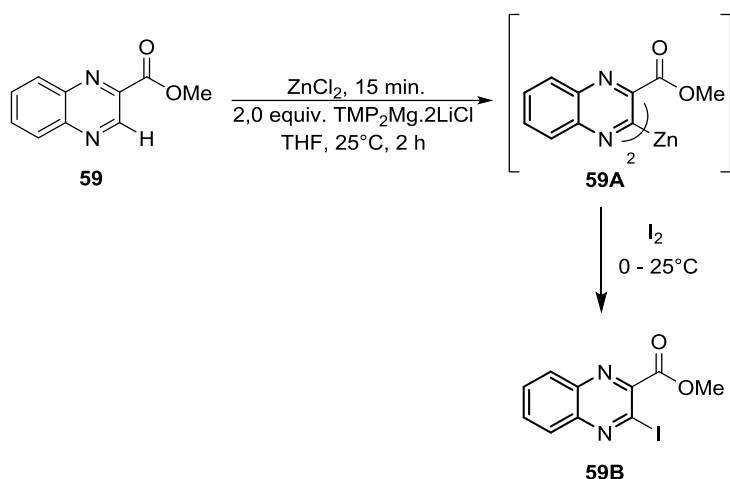


Repulsão Eletrostática

**Figura 11:** Repulsão eletrostática provocada pela abstração de próton do carbono 3 por uma base organometálica e o nitrogênio do anel heteroaromático.

De acordo com os resultados encontrados, o estudo metodológico para a  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  levou a rendimentos levemente melhores do que quando utilizado a  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (27,0% para **59B**, tabela 5). Este pequeno aumento na formação do produto **59B** poderia ser justificado pela utilização de uma base organometálica mais reativa. Entretanto, a formação de **59D** vinha se tornando persistente quando magnésio era utilizado como contra íon, pelos motivos anteriormente já justificados. Por outro lado, como observado na tabela 3, a utilização de  $\text{ZnCl}_2$  inibiu consideravelmente a formação de tal molécula. Por isso, novos estudos foram realizados com **59** na presença deste ácido de Lewis utilizando a melhor entrada da tabela 4.

No esquema 43 e tabela 5 estão representados as condições reacionais para a reação do  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  com a quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) na presença de  $\text{ZnCl}_2$ , seguido da adição de iodo.



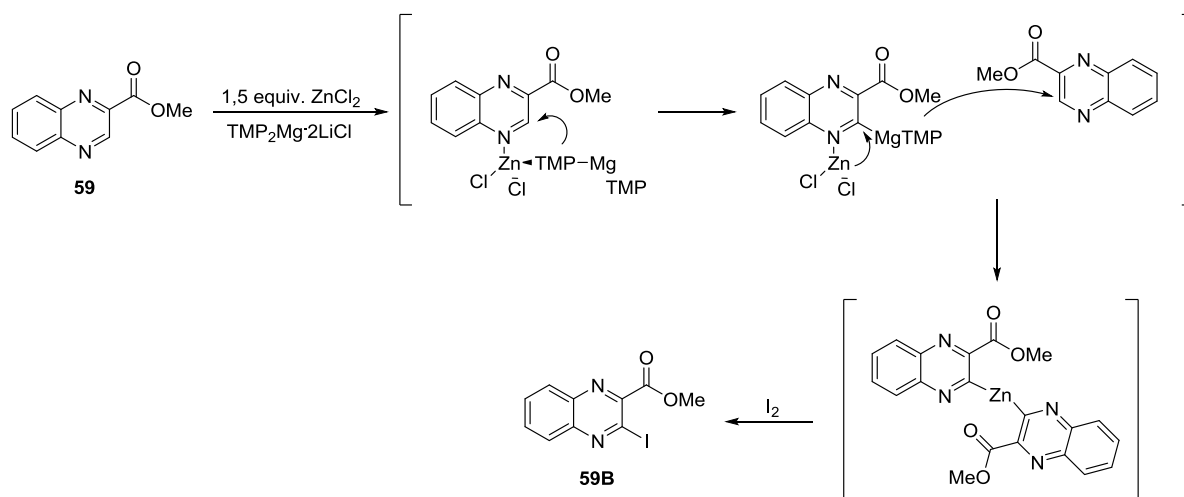
**Esquema 43:** Esquema geral de *orto*-metalatação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) utilizando  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  como base, na presença de  $\text{ZnCl}_2$ , e iodo molecular como eletrófilo.

**Tabela 5:** Testes de condição de reação da  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  com a quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) na presença de  $\text{ZnCl}_2$ .

Entrada	Eqv. base	$\text{ZnCl}_2$	Tempo (h)	Conv. (%) <b>59B</b> *
1	2,0	0,5 eq.	2,0	12,0
2	2,0	1,0 eq.	2,0	29,0
3	2,0	1,1 eq.	2,0	28,0
4	2,0	1,2 eq.	2,0	42,0
5	2,0	1,3 eq.	2,0	41,0
6	2,0	1,4 eq.	2,0	39,0
7	2,0	1,5 eq.	2,0	44,0
8	2,2	2,0 eq.	2,0	41,0

\* Conversão cromatográfica via CG-EM / NR= Não reagiu.

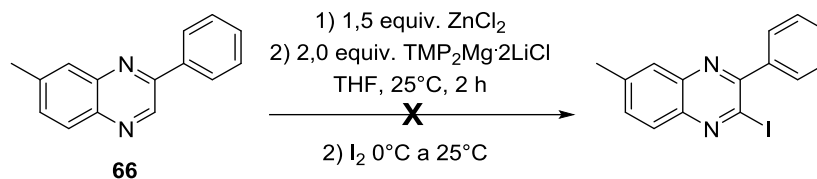
Ao analisar a tabela 5, os melhores resultados foram obtidos quando a base  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  foi utilizada na presença de 1,5 equivalentes de  $\text{ZnCl}_2$  (Entrada 7). Entretanto, a formação do produto **59B** foi moderada, atingindo uma conversão máxima de 44,0%. Avaliando os resultados, pode-se considerar que o  $\text{ZnCl}_2$  estaria agindo como ácido de Lewis, pois este melhorou, mesmo de que forma moderada, o rendimento das reações, e também como agente de transmetalção *in situ*, pois não foi observado a formação do dímero **59D** como nos estudos anteriores. Deste maneira, pode-se esperar que esteja havendo a formação do intermediário organozinco mais estável e posterior reação com eletrófilo, conforme apresentado no esquema 44.



**Esquema 44:** Proposta mecanística de formação de **59B** através da *orto*- metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) pela TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl e utilização de ZnCl<sub>2</sub> como ácido de Lewis e agente de transmetalção *in situ*.

A mesma linha de estudo que foi aplicada à quinoxalina-2-carboxilato de metila foi também aplicada à quinoxalina-2-carboxilato de etila e *iso*-propila. Para a quinoxalina-2-carboxilato de etila, os resultados encontrados foram muito similares aos da quinoxalina-2-carboxilato de metila, porém, para a quinoxalina-2-carboxilato de *iso*-propila, não foi possível observar formação de quaisquer produtos. A justificativa mais plausível para este último caso seria o maior volume espacial do grupamento éster, o qual impede a aproximação da base e inibe a desprotonação do substrato.

Estudos de reatividade usando a bases TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl também foram realizados usando a 7-metil-2-fenilquinoxalina (**66**) como substrato. Anteriormente, nos testes com a TMPZnCl·MgCl<sub>2</sub>·LiCl e TMP<sub>2</sub>Zn·2MgCl<sub>2</sub>·2LiCl, não foi possível observar a formação do produto iodado, então, chegou-se à conclusão que os amidetos mistos de zinco e magnésio não possuíam basicidade suficiente para promover tal desprotonação. Deste modo, como a TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl apresenta uma maior reatividade do que os amidetos de zinco, decidiu-se avaliar sua reatividade frente a este substrato. A reação, nesta etapa, foi realizada baseando-se na melhor condição reacional encontrada para o substrato **59**, ou seja, pelo uso de 2,0 equivalentes de TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl na presença de 1,5 equivalente de ZnCl<sub>2</sub> durante 2 h a 25°C. Na sequência, ao meio reacional foi adicionado iodo molecular (Esquema 45).



**Esquema 45:** Esquema geral de *orto*-metalação da 2-arylquinoxalina (**66**) utilizando TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl como base na presença de ZnCl<sub>2</sub>.

A reação representada acima no esquema 45 foi acompanhada por TLC e CG-FID e não foi observada a formação do produto iodado. Baseado nisto, constatou-se que a base TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl não possui reatividade suficiente para promover de forma eficiente a deprotonação de **66**. Como essa base já foi utilizada com sucesso na funcionalização de quinoxalinas não funcionalizadas, observa-se que neste caso o substituinte fenila tem um efeito determinante para inibir essa reação, sendo este provavelmente resultado de uma combinação de efeitos estéricos e eletrônicos.

Devido ao baixo rendimento reacionais demonstrados pelos estudos até o momento apresentados, com máxima não ultrapassando 44,0% de **59B**, para continuação do trabalho, optou-se pela utilização de uma classe de bases ainda mais forte, no caso os amidetos de lítio.

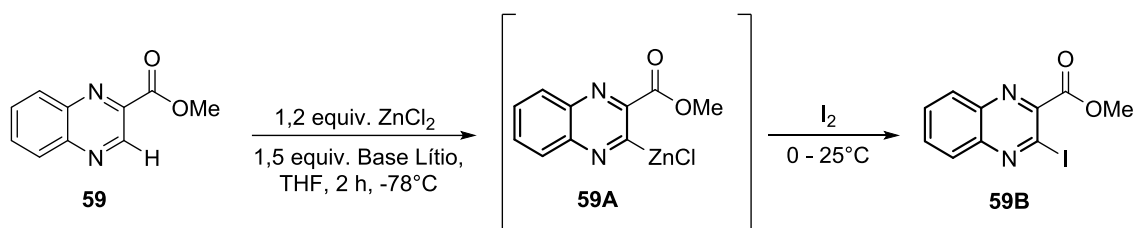
### 3.2.6 Metalação dirigida utilizando derivados de lítio

Baseado nos resultados insatisfatórios encontrados com os diferentes amidetos mistos de magnésio e zinco, os estudos foram direcionados para a utilização de organobases de lítio. Neste sentido, bases como LiHMDS, LDA, *n*-BuLi e TMPLi foram testadas a fim de avaliar qual o seu comportamento frente aos substratos apresentados.

A metalação dirigida é uma técnica que representa uma das formas mais eficazes de elaboração de sistemas aromáticos funcionalizados região especificamente. Isto levou, em particular, a um extenso desenvolvimento de estratégias que visam atingir grupos *orto*-dirigentes de metalação. Entretanto, a baixa acidez dos átomos de hidrogênio em anéis aromáticos vem se mostrando um obstáculo para tal metodologia. Contudo, reagentes organo-lítio têm se mostrado como base de escolha para tais desprotonação (KONDO et al., 2007). Estas bases têm sido amplamente exploradas pela sua capacidade de metalação de anéis aromáticos e heteroaromáticos em condições de baixa acidez dos hidrogênios com

ou sem grupos de *orto*-dirigência (NICOLAOU et al., 2008; FRISCHMUTH et al., 2014; BECKER; KNOCHEL, 2015).

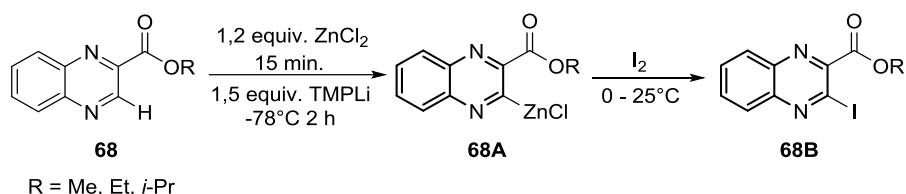
Baseado nisto, para tais estudos, foi utilizado como substrato modelo a quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**), que foi reagida com 1,3 equivalente das bases anteriormente citadas na presença de 1,2 equivalente de  $ZnCl_2$  por um período de 2 h a  $-78^\circ C$ . Posteriormente, foi adicionado iodo molecular a  $0^\circ C$  (Esquema 46).



**Esquema 46:** Esquema geral de *orto*-metalacão da quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) utilizando bases de lítio na presença de  $ZnCl_2$ .

Para os reagentes organometálicos avaliados, resultados satisfatórios foram encontrados apenas quando a base de TMPLi foi utilizada na presença de  $ZnCl_2$ . Por outro lado, as bases LiHMDS e LDA não se mostraram efetivas durante o processo de metalacão. Quando o *n*-BuLi foi utilizado, houve a formação de produtos de adição provenientes do grupo butila à carbonila do substrato.

Escolhida a melhor base de lítio, novos esforços foram dedicados a encontrar a melhor condição de metalacão dos substratos. Para isso, os primeiros substratos utilizados foram os ésteres derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico, tais como quinoxalina-2-carboxilato de metila, etila e isopropila. No esquema 47 está representado o esquema reacional para a reação do TMPLi com as quinoxalinas-2-carboxilato (**68**), seguida da adição de iodo molecular e na tabela 6 estão apresentados os resultados obtidos neste estudo.



**Esquema 47:** Esquema geral de *orto* metalacão das quinoxalina-2-carboxilato (**68**) utilizando TMPLi como base na presença de  $ZnCl_2$ .

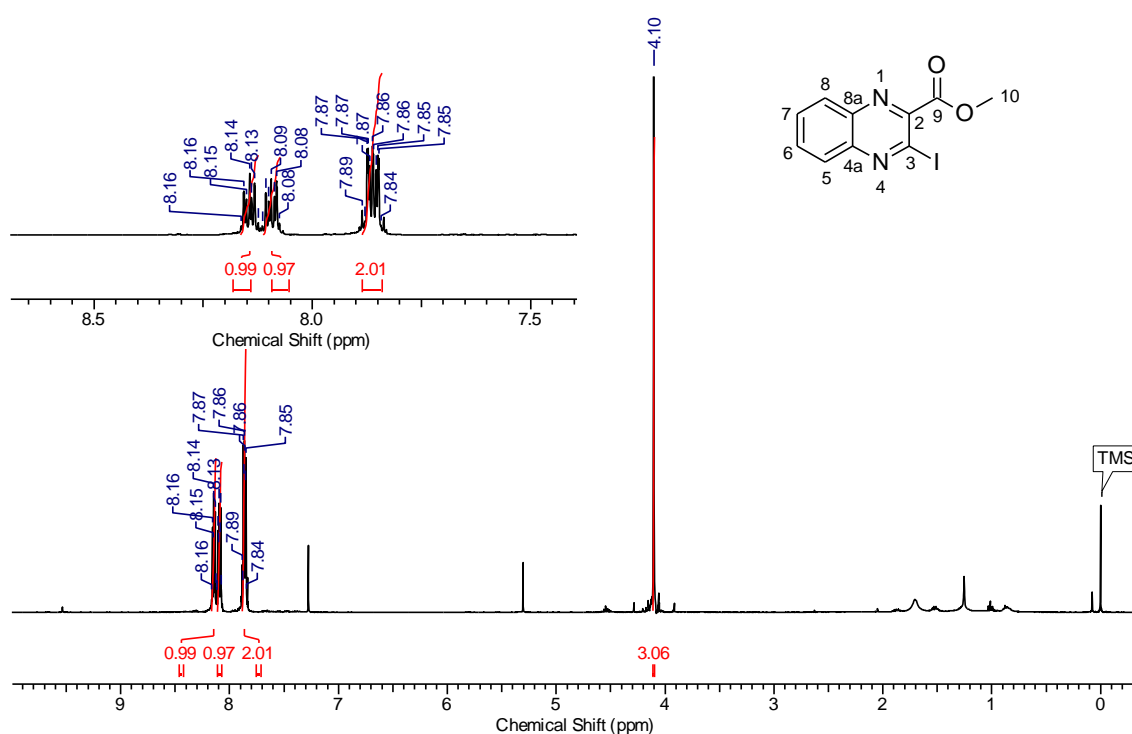


**Tabela 6:** Testes metodológicos para a reação da TMPLi com as quinoxalina-2-carboxilato (**68**) na presença de ZnCl<sub>2</sub>.

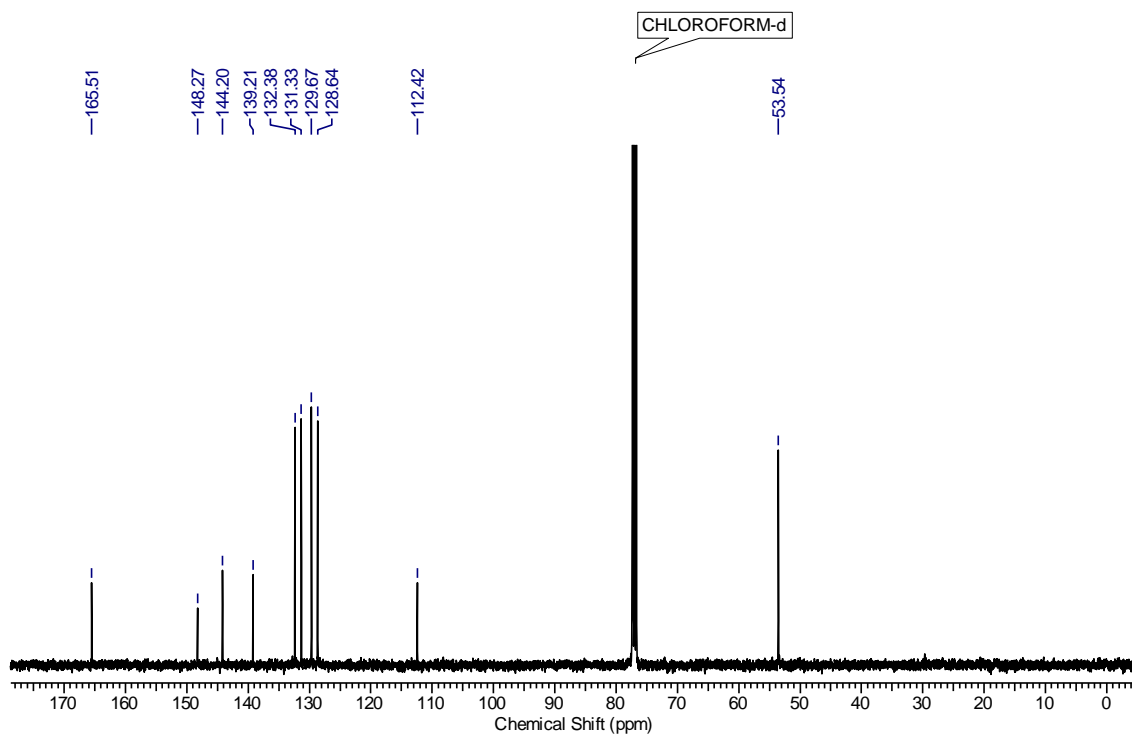
Entrada	R	Equiv. base	Equiv. ZnCl <sub>2</sub>	Tempo (h)	Conv. (%) <b>68B</b> *
1	OMe	1,5	1,2	2,0	92
2	OEt	1,5	1,2	2,0	94
3	<i>i</i> -PrO	2,2	1,2	2,0	NR

\* Rendimento Isolado / NR= Não reagiu.

Como observado na tabela 6, as reações usando os estéres metílico e etílico levaram aos iodetos esperados nas conversões de 92 e 94%, respectivamente. Por outro lado, também foi observado que para a quinoxalina-2-carboxilato de *iso*-propila não houve a formação do produto **68B**. Para este caso, sugere-se que a presença do grupo *i*-propila levou a um impedimento estérico que impossibilitou a aproximação da base para posterior desprotonação. Abaixo nas figuras 12 e 13 estão representados os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, respectivamente, para a 3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de metila como título de exemplo da formação dos produtos iodados.



**Figura 12:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) da 3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de metila em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 13:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) da 3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de metila.

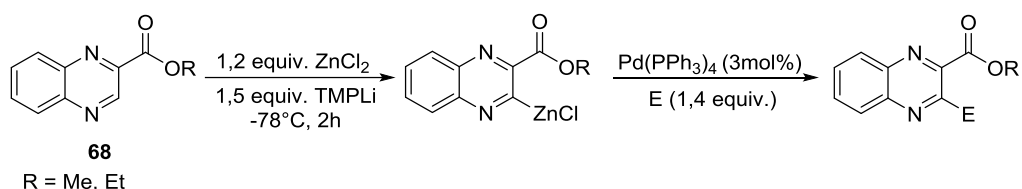
Por meio do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de metila (Figura 12), pode ser observado como principal característica a ausência do simpleto com deslocamento químico  $\delta$  em 9,53 característico do hidrogênio ligado ao carbono 3. Deste modo, podemos concluir que houve a substituição do mesmo pelo iodo. Analisando os demais deslocamentos pode ser visualizado um multiplete com deslocamento químico  $\delta$  entre 8,16 e 8,12 integrado para 1H, indicando a presença de um hidrogênio no carbono 8 do anel aromático. Foi observado também, um multiplete  $\delta$  entre 8,11 e 8,08 integrados para 1H referente ao hidrogênio do carbono 5 do anel aromático. Além disso, foi possível visualizar a presença de mais um multiplete com deslocamento químico  $\delta$  entre 7,89 e 7,84 com integral relativa a 2H, região representada pelos demais hidrogênios aromáticos (Carbono 6 e 7). Por outro lado, a presença de um simpleto com deslocamento químico de  $\delta$  4,10 relativo a 3H refere-se ao grupo metila 10.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para a 3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de metila (Figura 13) pode ser observado a presença de um sinal com deslocamento químico em  $\delta$  165,51 atribuído ao carbono  $sp^2$  não hydrogenado da carbonila. Outro sinal com deslocamento químico em  $\delta$  148,27 refere-se ao carbono hydrogenado 3 e o sinal em

$\delta$  144,20 é atribuído ao carbono 2. O sinal apresentado com deslocamento químico de  $\delta$  139,21, foi atribuído ao carbono 8a, presente na junção entre os anéis e o sinal  $\delta$  132,38 é atribuído ao carbono não hidrogenado 4a, também presente na junção do anel. O sinal em  $\delta$  131,33 é referente ao carbono hidrogenado 8 e o sinal em  $\delta$  129,67 refere-se ao carbono hidrogenado 4. Já o carbono 7 apresenta deslocamento de  $\delta$  128,64, o carbono 6 de  $\delta$  112,42 (podem estar trocados) e o carbono 10 possui deslocamento de  $\delta$  53,54, referente à metila do grupo éster.

Avaliando os resultados apresentados pela *orto*-metalação com a base de lítio sobre os ésteres quinoxalina-2-carboxilatos, foi possível observar que não houve a formação do dímero anteriormente citado. Deste modo, acreditasse que neste caso o zinco também atuou como agente de transmetalização *in situ* com o lítio, o que levou a formação do intermediário mais estável. É possível observar, também, que o intermediário organozinco formado foi reativo, diferentemente do observado nos estudos anteriores. Analisando os reagentes envolvidos nesta reação, poderíamos apontar que o magnésio poderia estar contribuindo para a estabilização do intermediário organozinco e impedindo que o mesmo reaja com o eletrófilo, como apresentado anteriormente na figura 8. Como aqui não foi utilizado magnésio, a reação aconteceu de maneira efetiva.

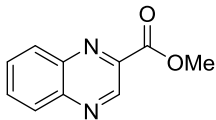
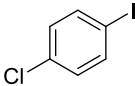
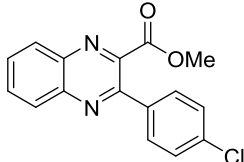
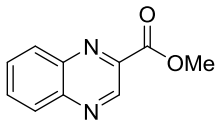
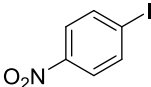
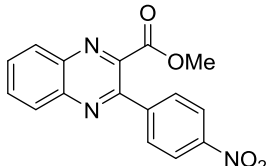
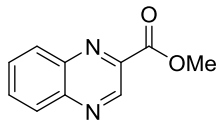
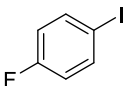
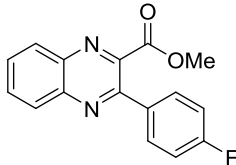
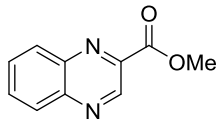

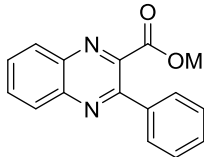
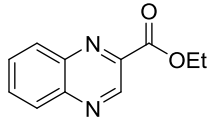
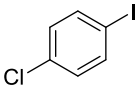
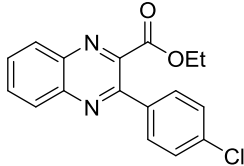
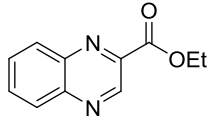
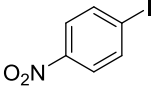
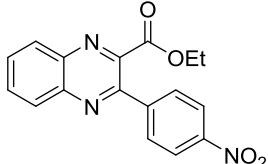
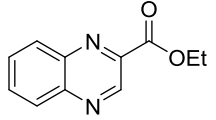
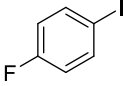
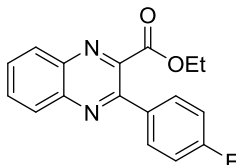
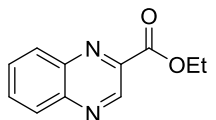

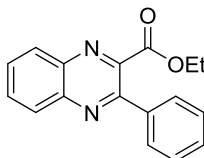
Com resultados satisfatórios para o processo de metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila e etila utilizando TMPLi como reagente organometálico, novos eletrófilos foram utilizados, dentre os quais haletos aromáticos, que foram acoplados ao intermediário organo-zinco por meio da reação de Negishi na presença de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalisador (Esquema 48).



**Esquema 48:** Esquema geral de *orto*-metalação das quinoxalina-2-carboxilato metila e etila utilizando ZnCl<sub>2</sub>, TMPLi e acoplamento de Negishi.

Na tabela 7 estão apresentadas as estruturas dos produtos obtidos durante o processo de *orto*-metalação de **68** utilizando TMPLi na presença de ZnCl<sub>2</sub>.

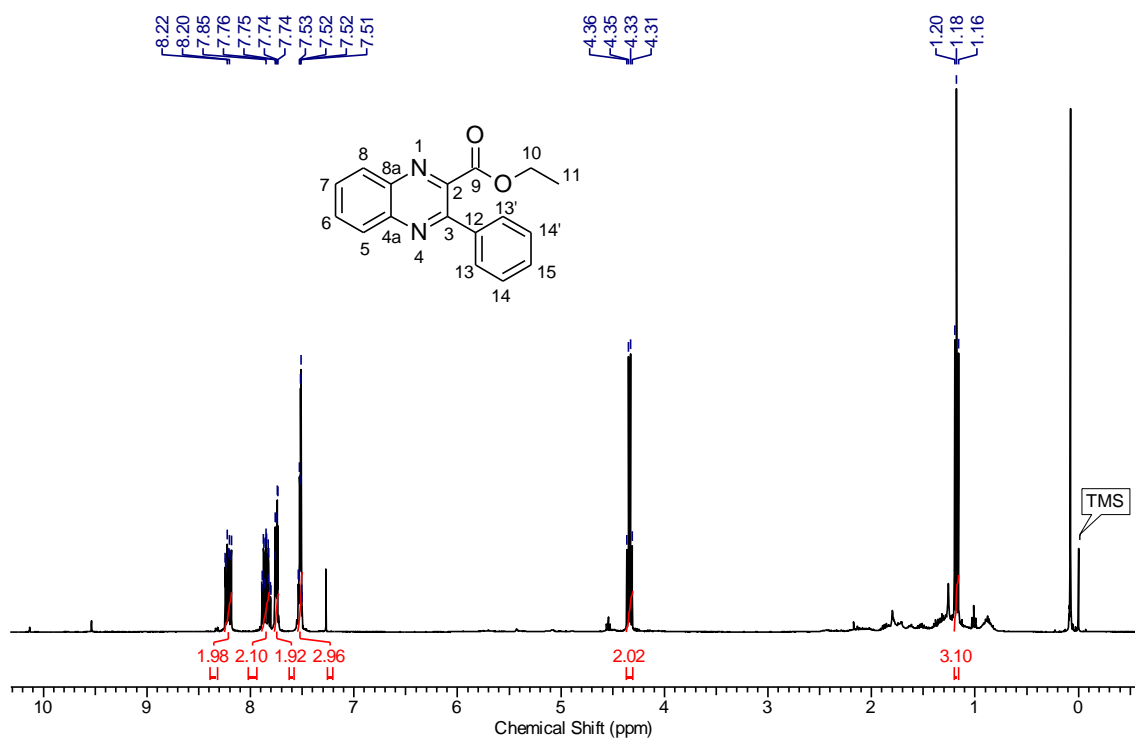
**Tabela 7:** Produtos obtidos durante a orto-metalação de **66** com TMPLi na presença de ZnCl<sub>2</sub>.

Entrada	Substrato	Eletrófilo	Produto	Rendimento
1				69%
2				80%
3				86%
4				81%
5				86%
6				83%
7				82%
8				87%

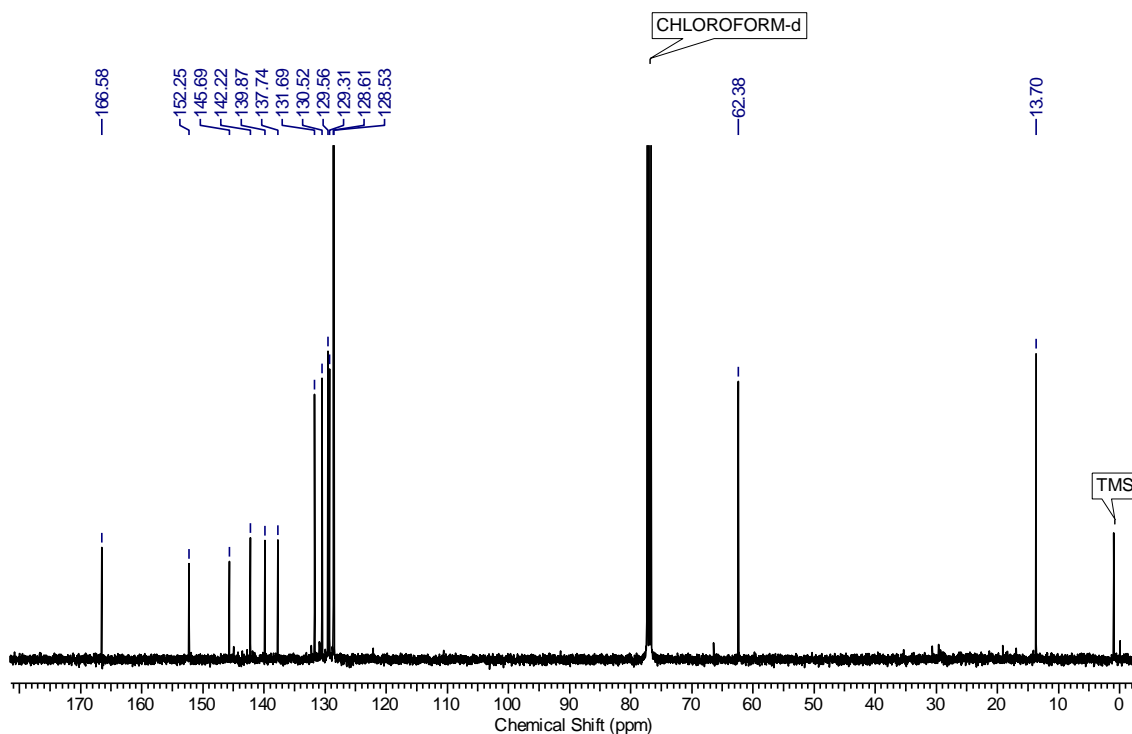
Os compostos apresentados na tabela 7 foram caracterizadas por análises de RMN e CG/EM, onde foi possível observar a formação dos produtos quando realizada

a reação de acoplamento de Negishi com bons rendimentos. Outros eletrófilos, tais como benzaldeído, difenildisseleneto, difenildissulfeto, cloretos de acila, entre outros, também foram avaliados, contudo os produtos esperados não foram obtidos. De maneira inusitada, os intermediários organometálicos gerados não possuem nucleofilicidade suficiente para promover reações de forma efetiva com tais eletrófilos.

Abaixo na figura 14 e 15 estão representados espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para a produto da entrada 9, 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila.



**Figura 14:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) da 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila em  $\text{CDCl}_3$ .



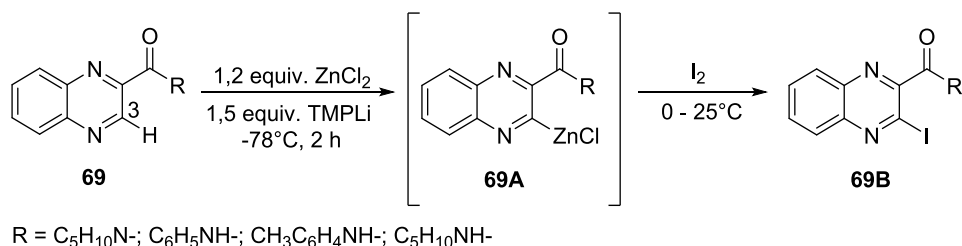
**Figura 15:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) da 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila em  $\text{CDCl}_3$ .

Por meio do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila (Figura 14), pode ser observado a ausência do simpleto com deslocamento químico  $\delta$  em 9,55 característico de hidrogênio ligado ao carbono 3, mostrando que houve substituição. Para os demais deslocamentos pode ser visualizado um multipletto com deslocamento químico  $\delta$  entre 8,22 e 8,20 integrado para 2H, indicando a presença de hidrogênios nos carbonos 5 e 8 do anel aromático. Foi observado, também, um multipletto  $\delta$  entre 7,89 e 7,80 integrados para 2H referentes aos hidrogênios dos carbonos 6 e 7 do anel aromático. Além disso, foi possível visualizar a presença de mais um multipletto com deslocamento químico  $\delta$  entre 7,76 e 7,74 com integral relativa a 2H, região representada pelos hidrogênios dos carbonos 13 e 13' do anel aromático substituinte. A presença de multipletos com deslocamento químico  $\delta$  entre 7,54 e 7,50 faz menção aos hidrogênios dos carbonos 14, 14' e 15 (anel substituinte), já que são integrados para 3H. Por outro lado, a presença de um quadrupletto com deslocamento químico  $\delta$  entre 4,36 e 4,31 ( $J = 7,07\text{Hz}$ ) é exclusivo do grupo metileno 10. O triplete com deslocamento química  $\delta$  entre 1,20 e 1,16 ( $J = 7,07\text{Hz}$ ) é relativo a 3H e refere-se ao grupo metila 11.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para a 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila (Figura 15) pode ser observado a presença de um sinal com deslocamento químico em  $\delta$  166,58 atribuído ao carbono  $sp^2$  não hidrogenado da carbonila. Outro sinal com deslocamento químico em  $\delta$  152,25 refere-se ao carbono 2 vizinho ao nitrogênio do anel heterocíclico e o sinal em  $\delta$  145,69 é atribuído ao carbono 3. O sinal apresentado com deslocamento químico de  $\delta$  142,22 e 139,87 foi atribuído aos carbonos 8a e 4a, respectivamente. O sinal  $\delta$  137,74 e 131,69 são atribuídos aos carbonos 8 e 5, respectivamente. O sinal em  $\delta$  130,52 é referente ao carbono hidrogenado 7 e o sinal em  $\delta$  129,56 refere-se ao carbono hidrogenado 6. Já o carbono 12, apresenta deslocamento de  $\delta$  129,52. O carbono 13 e 13' apresentam deslocamento de  $\delta$  128,61. O carbono 14 e 14' possuem deslocamento químico de 128,53 enquanto que o carbono 15 tem  $\delta$  de 129,31. O grupo metileno 10 apresenta deslocamento de  $\delta$  61,40 e o metílico 11 de  $\delta$  12,71.

Baseado nos resultados apresentados acima, observou-se que o protocolo permitiu a funcionalização de ésteres derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico com eficiência. A utilização de TMPLi como base na presença de  $\text{ZnCl}_2$  levou a rendimentos considerados muito bons. Vale ressaltar, também, que esta metodologia permitiu a preparação de várias quinoxalinas de estrutura inédita na literatura.

Na sequência dos estudos com os ésteres derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico, uma investigação metodológica foi realizada com as quinoxalinas-2-carboxiamida (**69**) utilizando TMPLi na presença de  $\text{ZnCl}_2$ . Com intuito de promover a substituição do hidrogênio 3 por metal, optou-se pela utilização da TMPLi como agente de metalação, visto que as demais bases não apresentaram força suficiente para remoção deste hidrogênio. Baseado nos estudos anteriores, foi realizado uma triagem de condições onde o melhor desempenho foi alcançado pela reação dos substratos com 1,5 equivalente da base de TMPLi e 1,2 equivalente do  $\text{ZnCl}_2$  a temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  por 2 h. Abaixo encontra-se um esquema geral para estas reações (Esquema 49).



**Esquema 49:** Esquema geral de *orto* metalação das quinoxalinas-2-carboxiamida (**67**) utilizando ZnCl<sub>2</sub> e TMPLi.

Na tabela 8 estão apresentadas a condição ideal para o processo de *orto*-metalção de **68** bem como os substratos aqui utilizados.

**Tabela 8:** Teste metodológico para a reação da TMPLi com as quinoxalina-2-carboxiamidas (**67**) na presença de ZnCl<sub>2</sub>.

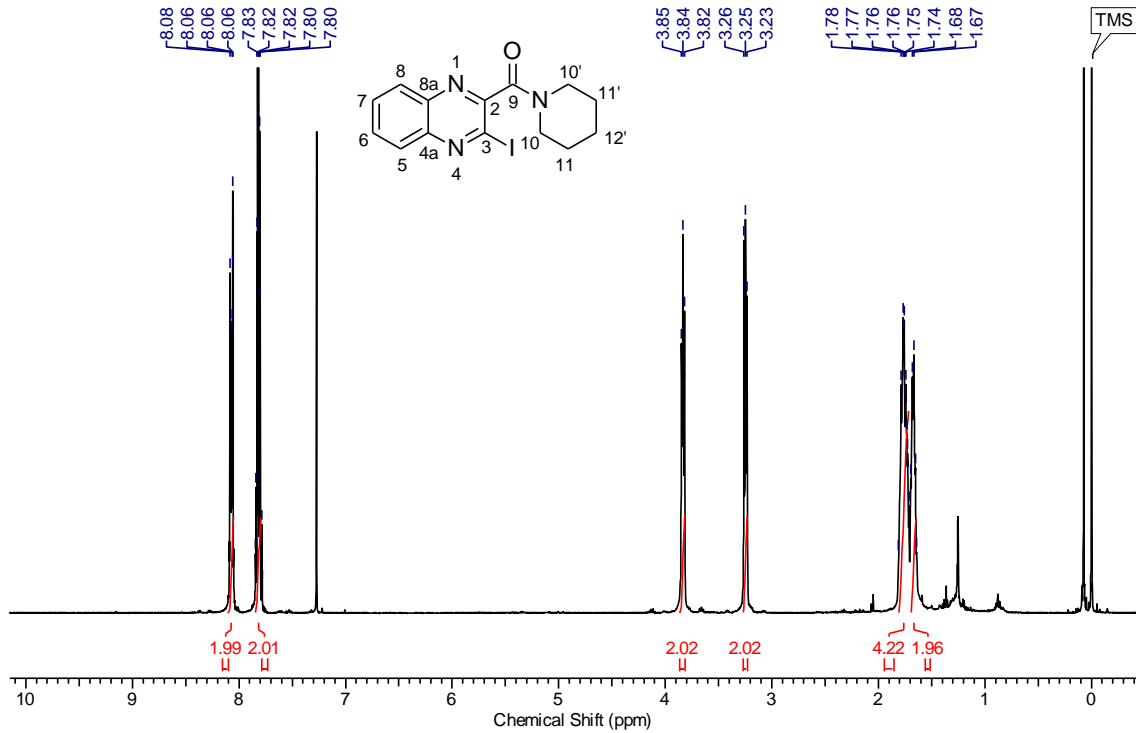
Entrada	R	Eqv. base	Eqv. ZnCl <sub>2</sub>	Tempo (h)	Conv. (%) <b>68B</b> *
1	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N-	1,5	1,2	2,0	91,0
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH-	2,2	1,2	2,0	NR
3	CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH-	2,2	1,2	2,0	NR
4	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> NH-	1,5	1,2	2,0	NR

\* Rendimento Isolado / NR= Não reagiu

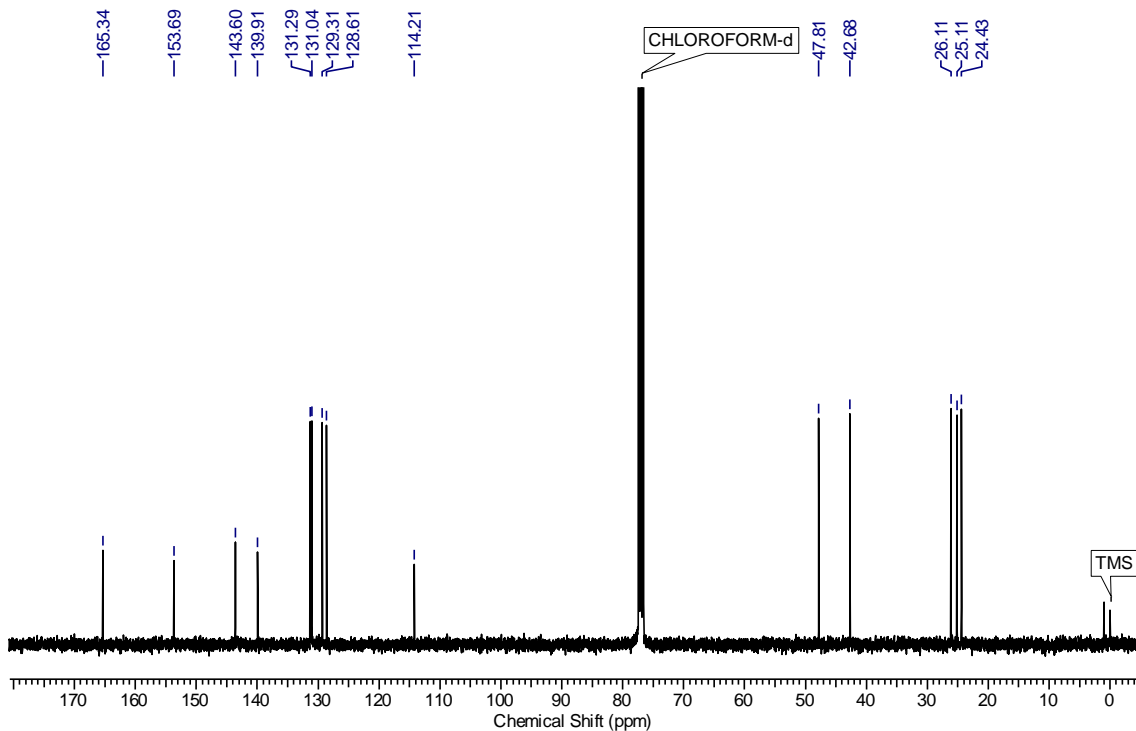
Como observado na tabela 8, a reação utilizando a quinoxalina-1-piperidina-2-metanona (**63**) levou ao iodeto esperado na conversão de 91%. Por outro lado, também foi observado que para a quinoxalinas-2-carboxiamidas derivadas de anilina, *o*-toluidina e 1-aminopentano não houve a formação do produto **68B**.

Abaixo nas figuras 16 e 17 estão representados os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, respectivamente, para a 3-iodoquinoxalina-1-piperidina-2-metanona como título de exemplo da formação dos produtos iodados.





**Figura 16:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) da 3-iodoquinoxalina-1-piperidina-2-metazona em CDCl<sub>3</sub>.

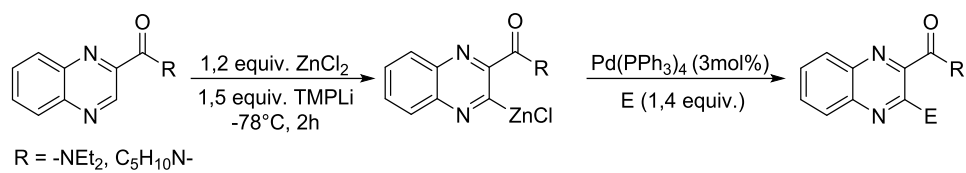


**Figura 17:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz) da 3-iodoquinoxalina-1-piperidina-2-metazona em CDCl<sub>3</sub>.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-iodoquinoxalina-1-piperidina-2-metanona (Figura 16), pode ser observado a ausência do simpleto com deslocamento químico  $\delta$  em 9,13 característico de H ligado ao carbono 3 no substrato, mostrando que houve ligação do iodo ao carbono 3. Para os demais deslocamentos pode ser visualizado um multiplete com deslocamento químico  $\delta$  entre 8,06 e 8,08 integrado para 2H, indicando a presença de um hidrogênio no carbono 5 e 8 do anel aromático. Foi observado também, um tripleto  $\delta$  entre 3,85 e 3,82 ( $J = 4,80\text{Hz}$ ) integrados para 2H referente aos hidrogênios do carbono 10 e um tripleto com deslocamento químico entre 3,26 e 3,23 ( $J = 5,56\text{Hz}$ ) referente aos hidrogênios do carbono 10' (podem estar trocados). Além disso, foi possível visualizar a presença de mais um multiplete com deslocamento químico  $\delta$  entre 1,81 e 1,71 com integral relativa a 4H, região representada pelos hidrogênios dos carbonos 11 e 11'. A presença de multipletos com deslocamento químico  $\delta$  entre 1,70 e 1,64 faz menção aos hidrogênios dos carbonos 12.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para a 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila (Figura 17) pode ser observado a presença de um sinal com deslocamento químico em  $\delta$  165,34 atribuído ao carbono  $sp^2$  da carbonila. Outro sinal, com deslocamento químico em  $\delta$  153,69, refere-se ao carbono 2, vizinho ao nitrogênio do anel heterocíclico. O sinal em  $\delta$  143,60 foi atribuído ao carbono 3. O sinal apresentado com deslocamento químico de  $\delta$  139,91 foi atribuído aos carbonos 8a. O sinal  $\delta$  131,29 e 131,04 são atribuídos aos carbonos 8 e 5, respectivamente. O sinal em  $\delta$  129,31 é referente ao carbono hidrogenado 7 e o sinal em  $\delta$  128,61 refere-se ao carbono hidrogenado 6. Já o carbono 4a apresenta deslocamento de  $\delta$  114,21. Os carbonos 10 e 10' apresentam deslocamento de  $\delta$  47,81 e 42,68, não necessariamente nesta ordem. O carbono 11 e 11' possuem deslocamento químico de 26,11 e 25,11, também podem estar trocados, enquanto que o carbono 12 tem  $\delta$  de 24,43 ppm.

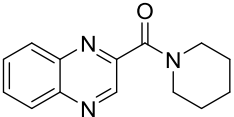
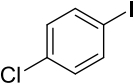
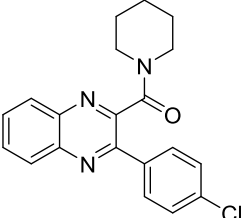
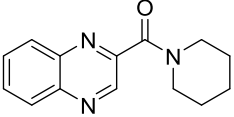
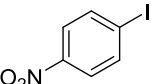
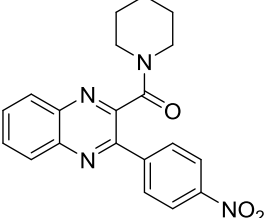
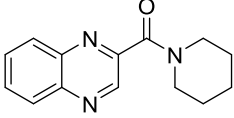
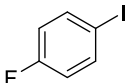
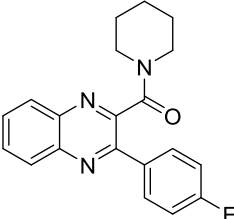
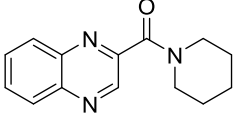

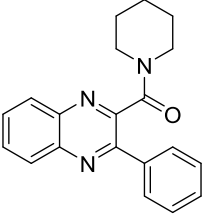
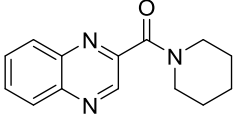
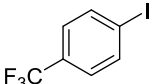
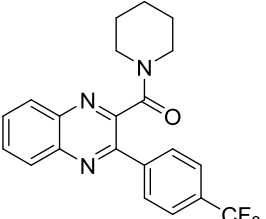
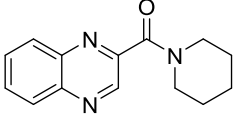
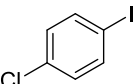
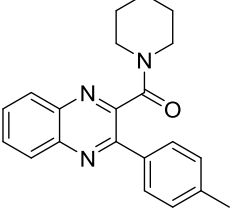
Com resultados satisfatório para o processo de metalação da quinoxalina-2-carboxiamida **63** utilizando TMPLi como reagente organometálico, novos eletrófilos foram utilizados, dentre os quais haletos aromáticos, que foram acoplados ao intermediário organo-zinco por meio da reação de Negishi na presença de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalisador (Esquema 50 e Tabela 9).

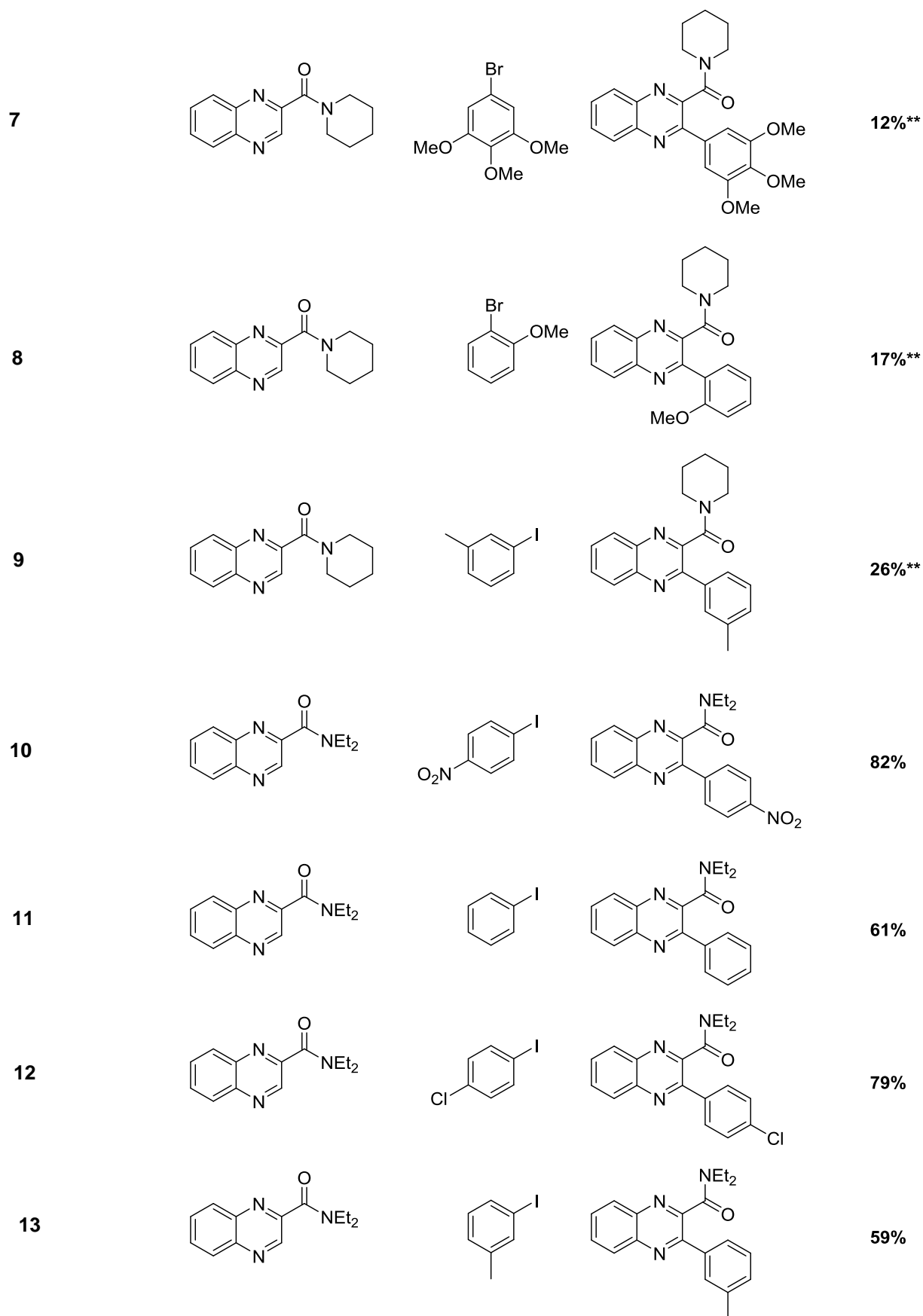


**Esquema 50:** Esquema geral de *orto*-metalação das quinoxalina-2-carboxiamida **62** e **63** utilizando ZnCl<sub>2</sub>, TMPLi e acoplamento de Negishi.

Na tabela 9 estão apresentadas os produtos obtidos durante o processo de *orto*-metalação de **62** e **63** utilizando TMPLi na presença de ZnCl<sub>2</sub>.

**Tabela 9:** Produtos obtidos durante a orto-metalação de **62** e **63** com TMPLi na presença de ZnCl<sub>2</sub>.

Entrada	Substrato	Eletrófilo	Produto	Rendimento
1				82%
2				86%
3				69%
4				25%**
5				75%
6				22%**

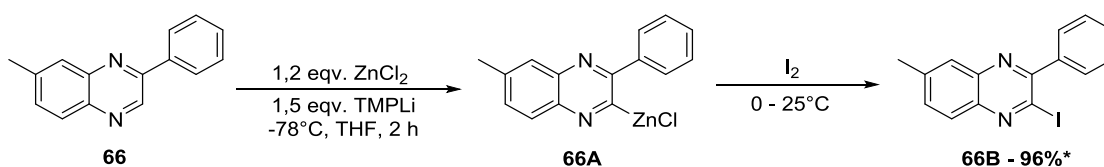


\*\* Rendimento Cromatográfico avaliado por CG-FID.

Análises de RMN dos compostos acima (Tabela 9) foram realizadas e pôde-se observar a formação dos produtos em boa pureza. Para a *N*-pentilquinoxalina-2-carboxiamida (**65**) e *N*-fenilquinoxalina-2-carboxiamida (**64**) não foram observadas as formações dos produtos. Podemos justificar tal insucesso o mesmo apresentado pela quinoxalina-2-carboxilato de *i*-propila, onde o impedimento estérico do grupo amida possa ter levado a uma ineficiente aproximação da base.

Baseado nos resultados apresentados, foi possível determinar uma metodologia eficiente que permitiu a metalação de amidas derivadas do ácido 2-quinoxalinocarboxílico com boa eficiência. A utilização de TMPLi como base na presença de ZnCl<sub>2</sub> levou a rendimentos considerados satisfatórios. Vale ressaltar, que esta metodologia permitiu, também, a preparação de moléculas de estrutura inédita na literatura.

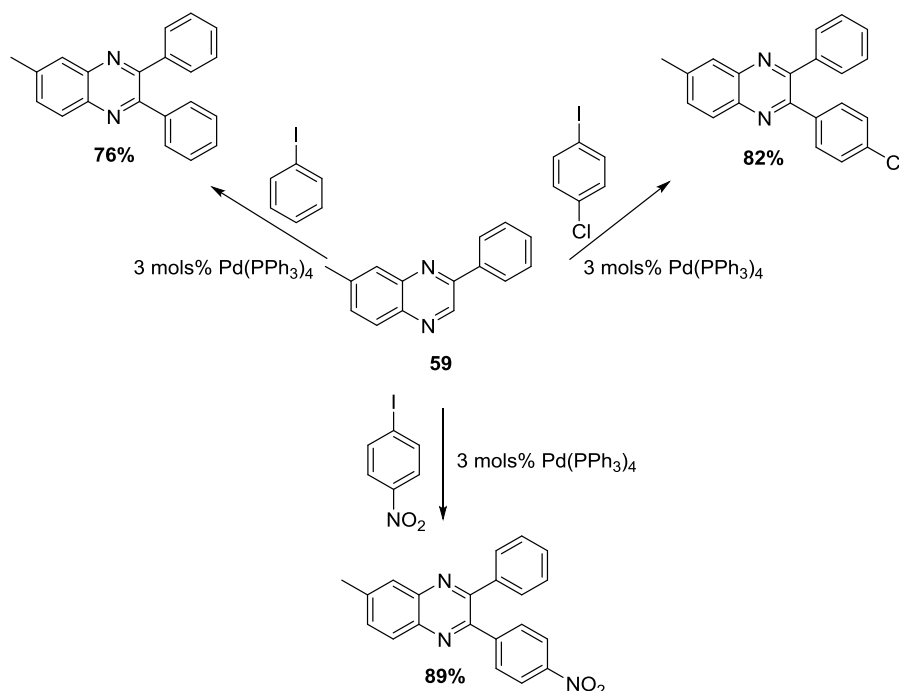
Um estudo metodológico também foi realizado com 7-metil-2-fenilquinoxalina (**66**), já que até aquele momento não havia sido possível observar a metalação deste substrato pelos amidetos mistos de magnésio e zinco. Deste modo, reação de metalação foi realizada com **66** utilizando TMPLi como base e ZnCl<sub>2</sub> como ácido de Lewis e agente de transmetalração. A condição ideal de metalação encontrada foi a mesma utilizada para os ésteres e amidas derivados do ácido 2-quinoxalinocarboxílico. A reação do intermediário organozinco **66A** com iodo molecular levou ao isolamento do iodeto **66B** em 96% de rendimento (Esquema 51).



\* Rendimento Cromatográfico determinado por CG-FID

**Esquema 51:** Esquema geral de *orto*-metalação da 7-metil-2-fenilquinoxalina (**66**) utilizando TMPLi na presença de ZnCl<sub>2</sub>.

Adicionalmente, a metodologia de metalação permitiu que alguns derivados biarilados pudessem ser isolados em rendimentos que variaram de 76 a 82% depois da reação dos reagentes organozinco correspondentes com diferentes iodetos aromáticos na presença de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (Esquema 52).



**Esquema 52:** Esquema geral para os acoplamentos de Negishi realizados com a 7-metil-2-fenilquinoxalina utilizando TMPLi como base na presença de  $\text{ZnCl}_2$ .

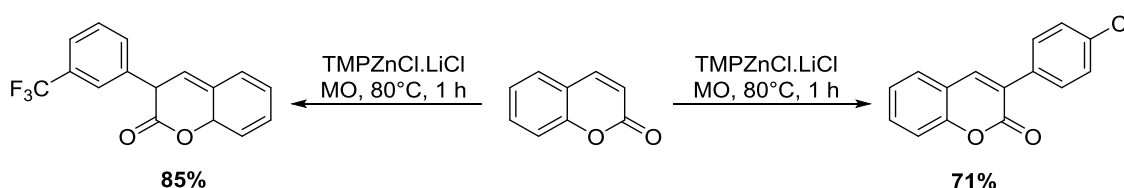
Análises de RMN dos compostos acima (Esquema 52) foram realizadas e pôde-se observar a formação dos produtos com bons rendimentos isolados. Vale ressaltar que outros eletrófilos que não necessitam de acoplamento de paládio como benzaldeído, disseleneto de difenila, dissulfeto de difenila, cloretos de acila, entre outros, também foram utilizados nestas reações, mas novamente não foi obtido sucesso na formação de seus respectivos produtos. Do mesmo modo que anteriormente, os intermediários organometálicos gerados não possuem nucleofilicidade suficiente para promoverem ataques a estes eletrófilos.

### 3.2.7 Estudo de reatividade da $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ com quinoxalinas em reator de micro-ondas.

Ao decorrer do trabalho foi proposto a utilização de micro-ondas nas reações de substituição em quinoxalinas não funcionalizada (**69**) e funcionalizada na posição 6 (**70**). Para tal, foi proposto para a metalação dos substratos a utilização de  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  como base, na presença de  $\text{ZnCl}_2$ , e posterior reação com eletrófilos, ambas as etapas catalisadas por radiação de micro-ondas. A catalisação por micro-

ondas permitiu que fosse utilizado uma base organometálica mais fraca do que os diamidatos derivados de magnésio e amidatos de lítio demonstrados neste projeto.

Mosrin e colaboradores utilizaram uma metodologia semelhante a esta proposta neste projeto. Eles utilizaram  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$  e radiação por micro-ondas para promover a metalação direta de cumarinas. Um dado bastante empolgante foi que a mesma reação sem catalise por micro-ondas levou sete dias para promover a total conversão do material de partida em produto (Esquema 53) (MOSRIN et al., 2009).



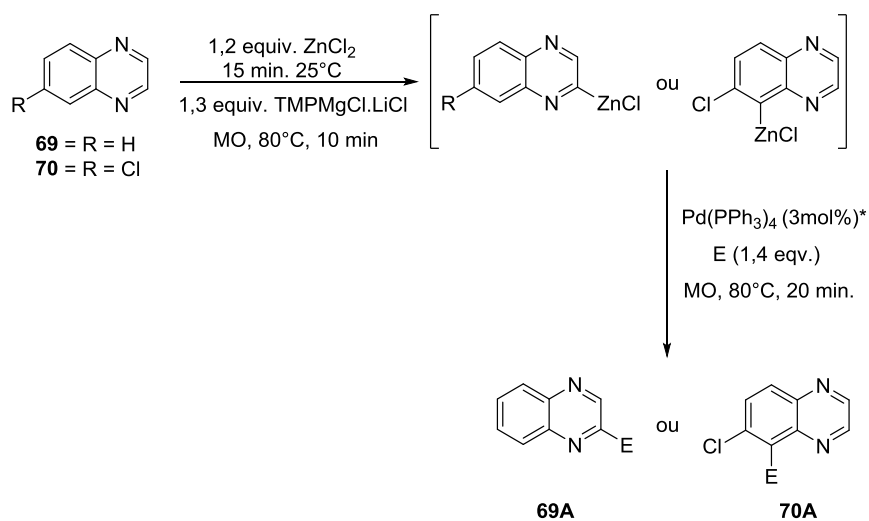
MOSRIN et al., 2009

**Esquema 53:** Produtos obtidos pela seletiva reação de metalação de cumarinas pela base de  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$  catalisada por micro-ondas e subsequente reação com eletrófilo.

A metalação direta de compostos aromáticos e heteroaromáticos também foi descrita por Wunderlich e Knochel utilizando  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$  e radiação por micro-ondas para a formação de novas moléculas. Nestas reações, eles demonstraram que a conversão a 25°C levaria a um tempo de reação de 110 h, já por micro-ondas, o tempo gasto para a mesma formação do produto foi de 2 h a 80°C (WUNDERLICH; KNOCHEL, 2008).

Baseado nos trabalhos apresentados e apoiado ao fato de ainda não terem explorado a base de  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  em reações catalisadas por micro-ondas, optou-se neste projeto por utilizar a reação com a  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  na presença de  $\text{ZnCl}_2$ , para promover a metalação de quinoxalinas mediada por micro-ondas. Deste modo, foi adicionado ao substrato 1,2 equivalente de  $\text{ZnCl}_2$  e agitado por 15 min a 25°C e depois adicionado 1,3 equivalente de  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  à mesma temperatura e levado ao micro-ondas por 10 min a 80°C. Após o término da reação foi adicionado  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  e haletos aromáticos, para que se fizesse acoplamento de Negishi, ou iodo molecular, e depois levado por mais 20 min a 100°C novamente ao micro-ondas (Esquema 54).

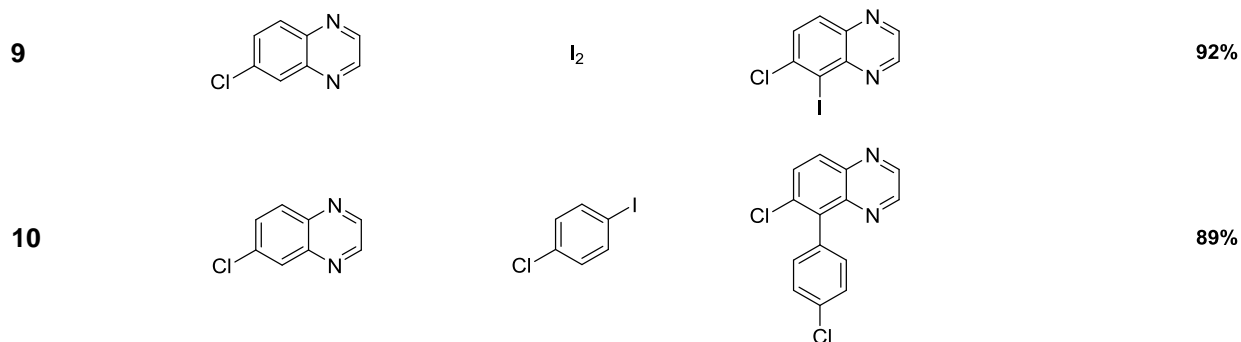




**Esquema 54:** Esquema geral de *orto* metalação das quinoxalinas **69** e **70** utilizando radiação por microondas.

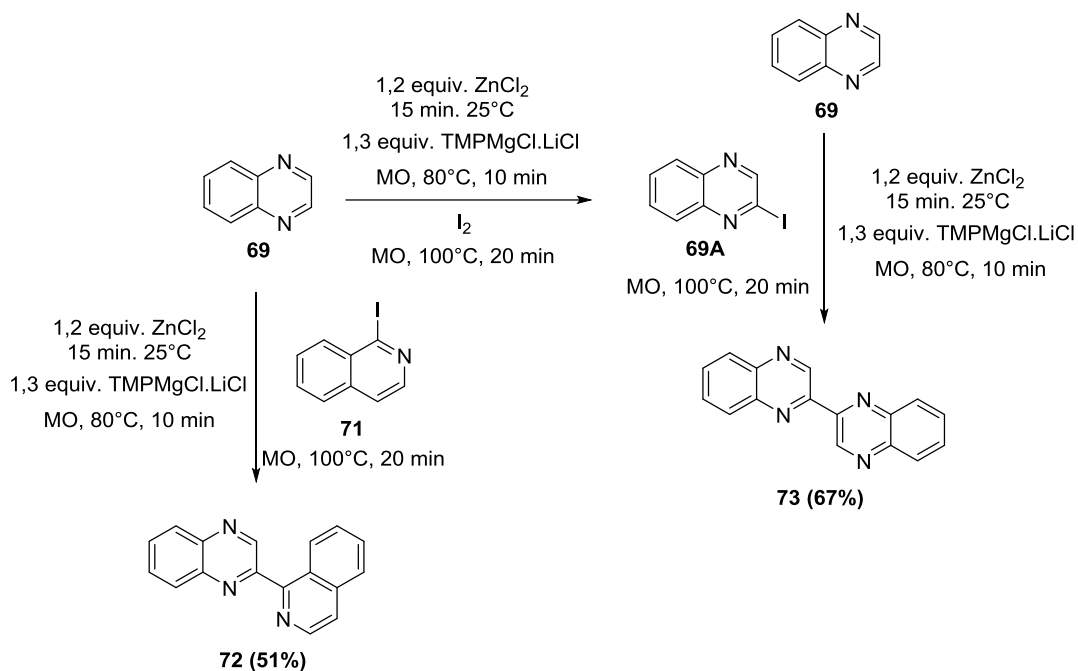
**Tabela 10:** Produtos obtidos pela metalação direta de (69) e (70) utilizando TMPMgCl.LiCl na presença de ZnCl<sub>2</sub> mediado por micro-ondas.

Entrada	Substrato	Eletrófilo	Produto	Rendimento
1		I <sub>2</sub>		94%
2				71%
3				69%
4				87%
5				93%
6				91%
7				89%
8				58%



As reações apresentadas no esquema 54 foram acompanhadas por CG-FID e RMN e em todos os casos descritos, foi possível observar a obtenção dos produtos desejados com bons rendimentos isolados.

Com o sucesso apresentado na metalação da quinoxalina não funcionalizada utilizando a base de  $TMPMgCl \cdot LiCl$ , na presença de  $ZnCl_2$ , e catalise por micro-ondas, reagiu-se a mesma com seu respectivo produto iodado **69A** e com a iodo-isoquinolina (**71**), provenientes de reação por micro-ondas. Na primeira etapa, **69** foi reagido com  $TMPMgCl \cdot LiCl$  de acordo com a metodologia apresentada acima. Após a etapa de metalação, o produto **69A** foi utilizado como eletrófilo na etapa posterior de reação, levando a formação de **73** em 88% de rendimento. A formação de **72** se deu pela mesma rota apresentada acima seguido da utilização de **71**, sintetizada pela Doutora Evelyn Mirella Lopes Pina Diniz, como eletrófilo. Nesta etapa, o produto da junção entre anel quinoxalínico e isoquinolínico se deu com 74% de rendimento isolado (Esquema 55).



**Esquema 55:** Esquema de síntese de bi-compostos através da *ortho*-metalção da quinoxalina **68** por  $TMPMgCl.LiCl$  mediada por microondas.

Baseado nos resultados apresentados para a metalção de **69** e **70**, foi possível o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética que permitiu que fosse utilizado micro-ondas e base de  $TMPMgCl.LiCl$ , na presença de  $ZnCl_2$ . Esta nova metodologia levou a formação de compostos com alto rendimentos, bem como a síntese de um composto de estrutura inédita na literatura (composto **72**).

---

## **Considerações Finais**

---

---

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo contemplou, principalmente, o desenvolvimento de metodologias que permitissem a síntese de quinoxalinas funcionalizadas utilizando reagentes organometálicos mistos derivados zinco, magnésio e lítio.

Embora várias condições reacionais tenham sido investigadas, os estudos de metalação de quinoxalinas substituídas na posição C-2 com ésteres, amidas e fenil utilizando amidetos mistos de zinco e magnésio não levaram aos resultados esperados. Neste contexto, embora o efeito *orto*-diretor dos grupos funcionais, os reagentes aparentemente não apresentaram a basicidade necessária para efetiva metalação dos substratos.

Investigações posteriores levaram ao desenvolvimento de uma metodologia de metalação de quinoxalinas funcionalizadas na posição C-2, mediada por reações de *orto*-metalação, usando TMPLi na presença de cloreto de zinco. Além disso, as reações dos intermediários organometálicos com eletrófilos, especialmente haletos de alquila na presença de um catalisador de paládio, permitiram o isolamento de diversos produtos difuncionalizados em bons rendimentos, muitos dos quais de estrutura inédita.

Quinoxalinas não substituídas nas posições C-2 e C-3 são, classicamente, substratos intolerantes à presença de reagentes organometálicos, pois podem facilmente sofrer ataques nucleofílicos e reações de dimerização. Para solucionar esse problema, um protocolo de metalação usando o sistema  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl} / \text{ZnCl}_2$  foi desenvolvido e adaptado a um reator de micro-ondas.

A metodologia de funcionalização da quinoxalina em micro-ondas permitiu a obtenção dos produtos funcionalizados em bons rendimentos em um menor tempo de reação. Além disso, por meio do uso de eletrófilos específicos, esta pode ser aplicada na síntese de ligantes bidentados de interesse para a área de catálise.

Assim, considerando os objetivos iniciais do projeto, é possível concluir que seu desenvolvimento levou a resultados bastante satisfatórios que, sem dúvidas, contribuíram com o conhecimento químico sobre a reatividade de quinoxalinas frente as bases metálicas. Os resultados obtidos, também, abriram

a perspectiva de aplicação destas metodologias na síntese de moléculas de interesse químico e biológico.

---

---

## Parte Experimental

---

---



## **5 PARTE EXPERIMENTAL**

### **5.1 Materiais e Métodos**

#### **5.1.1 Reagentes e solventes**

Os reagentes e solventes utilizados nas reações foram adequadamente purificados e tratados quando necessário de acordo com técnicas descritas na literatura (PERRIN; ARMAREGO; PERRIN, 1980). Os demais reagentes foram obtidos comercialmente e utilizados sem prévia purificação. O THF utilizado foi refluxado em sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso.

Os reagentes de alquil-lítio foram titulados com isopropanol anidro, utilizando fenantrolina como indicador. Já os reagentes de Grignard foram titulados com solução de iodo. Os demais reagentes foram obtidos comercialmente.

As análises por cromatografia em camada delgada (TLC) foram realizadas utilizando placas de sílica gel 60 da Merck®. As purificações por cromatografia em coluna clássica foram desenvolvidas utilizando sílica gel 60 (0,040 e 0,062mm - Merck®), utilizando como eluente uma mistura de solventes adequados para este processo. As soluções saturadas de cloreto de amônio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e tiosulfato de sódio foram utilizadas no processo de extração dos diversos produtos sintetizados.

#### **5.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear**

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ , 300, 400 ou 500 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, q = quadrupeto, q = quintupeto, m = multipeto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75, 100 ou 125MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500 e foram traçados de acordo com a conveniência, utilizando das

seguintes técnicas: BB – Broad Band ( $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio); 128 DEPT -135- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.

### **5.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução**

Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram adquiridos em um aparelho LC-MS - Bruker Daltonics, modelo MicroTOF QII, com detector ESI-TOF, equipado com uma fonte de ionização por electrospray e um analisador time of flight. Os espectros foram obtidos operando no modo positivo, resultando nos íons  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  e  $[\text{M}+\text{K}]^+$ .

### **5.1.4 Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas**

Os espectros de massas foram obtidos por injeção em um cromatógrafo de fase gasosa acoplado a um espectrômetro de massas (CG-EM) da marca Shimadzu, modelo GC/MS-QP2010 (70eV). Foi utilizada uma coluna DB-5-MS, marca J&W Scientific, empregando hélio como gás de arraste, fluxo na coluna de  $1,30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  e pressão de 69,3 kPa.

### **5.1.5 Cromatografia em fase gasosa por detector de ionização em chama**

A cromatografia em fase gasosa usada no acompanhamento reacional, bem como na verificação da pureza dos compostos foi realizada em um cromatógrafo gasoso da marca Shimadzu GC-2014 equipado com coluna Rtx-1, utilizando-se  $\text{N}_2$  como gás de arraste e detector por ionização de chama. O fluxo na coluna foi de  $1,30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  e a pressão de 98,5 kPa.

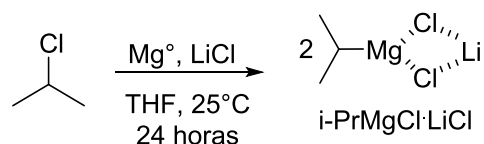
### **5.1.6 Ponto de fusão**

Os valores do ponto de fusão (p.f.) foram determinados em aparelho da marca Büchi, modelo B-545.

## 5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

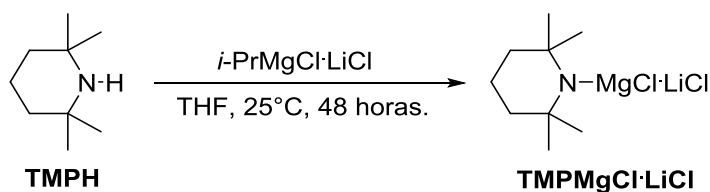
### 5.2.1 Síntese de compostos organometálicos e bases mistas de lítio e magnésio

#### 5.2.1.1 Preparação do *i*-PrMgCl·LiCl



Em um balão de 250 mL de 3 bocas seco munido de barra magnética, condensador de refluxo, funil de adição e sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , foi adicionado  $\text{Mg}^0$  (1,1 equiv., 110mmol, 2,67 g), LiCl anidro (100 mmol, 4,23 g) e 50 mL de THF. Posteriormente, uma solução de *i*-PrCl (100 mmol, 9,8 mL) em THF (50 mL) foi gotejada lentamente na reação à temperatura ambiente. Após o término da adição a reação permaneceu sob agitação por 12 h nesta temperatura. Com o auxílio de uma cânula, a solução recém preparada foi transferida para um frasco vedado sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Para a titulação desta solução foi utilizado um balão de 10 mL contendo  $\text{I}_2$  (0,5 mmol, 0,13 g) dissolvido em THF (2 mL) sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Neste balão, adicionou-se gota a gota a solução de *i*-PrMgCl·LiCl com o auxílio de uma seringa de 1 mL. O ponto final desta titulação foi a mudança de coloração do meio de roxa para amarelo claro.

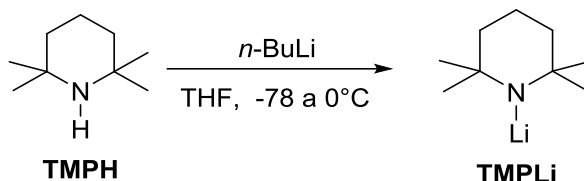
#### 5.2.1.2 Preparação da TMPMgCl·LiCl



Em um balão de 25 mL seco, sob atmosfera de nitrogênio e equipado com barra magnética foi adicionado o TMPH (12,6 mmol, 1,05 equiv.) e adicionou-se *i*-PrMgCl·LiCl (10 mL, 1,2M em THF, 12 mmol), previamente titulado, gota a gota a temperatura ambiente, permanecendo assim até o término da liberação de gás (48 horas). Para a titulação desta solução utilizou-se um balão de 10 mL contendo ácido benzoico (0,3 mmol, 0,04 g), uma pequena porção de 4-(fenilazo)difenilamina e 2 mL de THF a  $0^\circ\text{C}$ , sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Adicionou-se gota a gota a solução de TMPMgCl·LiCl com o auxílio de uma seringa de 1 mL até que a solução contida no

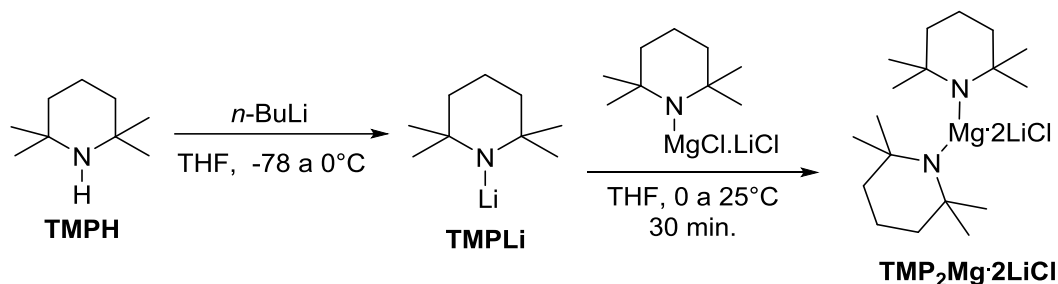
balão passasse da coloração amarela para vermelha (KRASOVSKIY; KRASOVSKAYA; KNOCHER, 2006; LIN; BARON; KNOCHER, 2006).

### 5.2.1.3 Preparação da TMPLi.



Em um balão de 25 mL seco, sob atmosfera de nitrogênio e equipado com barra magnética foi adicionado 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,05 equiv.) e 3 mL de THF. A solução foi resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e adicionado *n*-butilítio (2,48 mol/L em hexano, 1 equiv.) gota-a-gota. Após a completa adição, a mistura reacional foi aquecida a  $0^{\circ}\text{C}$  e permaneceu nesta temperatura por mais 30 min (TRUONG; DAUGULIS, 2011).

### 5.2.1.4 Preparação da $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$



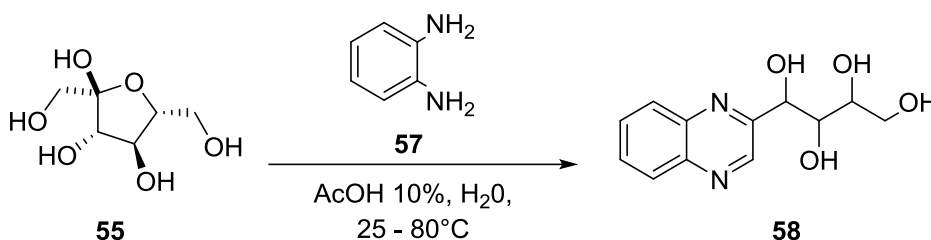
Em um balão de 25 mL seco, sob atmosfera de nitrogênio e equipado com barra magnética foi adicionado 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,05 equiv.) e 3 mL de THF. A solução foi resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e adicionado *n*-BuLi (2,48M em hexano, 1 equiv.) gota-a-gota. Após a completa adição, a mistura reacional foi aquecida a  $0^{\circ}\text{C}$  e permaneceu nesta temperatura por mais 30 min. O  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  previamente titulado (próximo a 1,0M em THF, 1 equiv.) foi então adicionado gota-a-gota a mistura reacional. Esta reação permaneceu por 15 min a  $0^{\circ}\text{C}$  e por mais 30 min a temperatura ambiente. O produto obtido foi usado imediatamente (BOUDET; LACHS; KNOCHER, 2007; ROHBOGNER; CLOSOSKI; KNOCHER, 2008).

### 5.2.1.5 Síntese do catalisador de paládio Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>

Em um balão de 200 mL seco, munido de barra magnética e banho de óleo de silicone, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foram adicionados PdCl<sub>2</sub> (0,89 g, 5 mmol), trifenilfosfina (6,56 g; 25 mmol) e DMSO anidro (degaseificado no ultrassom por 30 min) (60 mL). Em seguida, a mistura foi aquecida a 140°C até total solubilização dos sólidos. Na ausência de fonte de calor, a hidrazina monohidratada (1 g, 20 mmol) foi adicionada lentamente através de uma seringa ao meio reacional sob vigorosa agitação. Após o resfriamento da mistura reacional à temperatura ambiente, o sólido obtido foi filtrado à vácuo, lavado com etanol seco e então com éter etílico e em seguida seco sob vácuo, resultando em um sólido cristalino amarelo com rendimento de 92% (5,3 g). Como o produto obtido decompõe na presença de oxigênio, o mesmo foi estocado em frasco âmbar, sob atmosfera inerte sob refrigeração (ONOZAWA; HATANAKA; TANAKA, 1997).

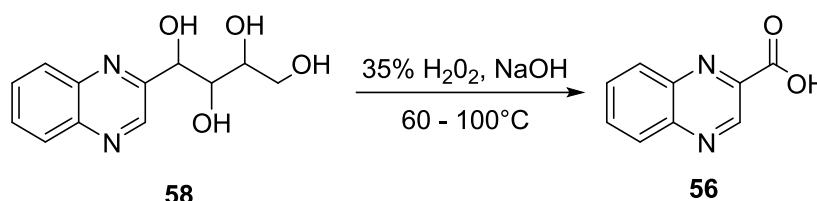
## 5.3 Preparação do ácido 2-quinoxalinocarboxílico.

### 5.3.1 Preparação da 2-tetraidrobutilquinoxalina (51)



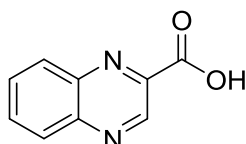
100 mmols de *o*-fenilenodiamina (**57**) foram colocados num balão de fundo redondo de duas bocas de 250 mL equipado com barra magnética e condensador. O volume de 150 mL de uma solução de ácido acético aquoso 10% foi adicionado ao balão, e a mistura foi agitada durante 30 min. Então, 110 mmols de D-frutose (**55**) foram adicionados em 4 porções por um período de 20 min. A mistura foi aquecida a 80°C e agitada durante 3 h nesta temperatura. Ao final, a mistura foi resfriada a 10°C e permaneceu nela por 1 h. O sólido foi filtrado através de papel de filtro utilizando funil de Buchner e o filtrado lavado com água. Manteve-se o funil sob bomba de alto vácuo por 1 hora para maior retirada da água. O sólido quase branco foi colocado sob vácuo de bancada e em aquecimento até 60°C por 3 h. O produto **58** seco foi obtido com um rendimento de 69%, sendo utilizado diretamente na próxima etapa, sem purificação.

### 5.3.2 Preparação do ácido 2-quinoxalinocarboxílico (56)



Em um balão de fundo redondo de duas bocas de 500 mL equipado com um barra magnética e condensador de refluxo, foi adicionado 17 g de hidróxido de sódio em 200 mL de água destilada. Quando a temperatura interna atingiu aproximadamente 40°C, 4,7 mmols de **58** foi adicionado, e a suspensão foi agitada durante 30 min. Seguido disso, uma solução a 35% de peróxido de hidrogênio (20 mL) foi introduzido na mistura durante um período de 15 min. A reação foi aquecida lentamente até 60°C ao longo de um período de 1 h. Lentamente, 20 mL da solução de peróxido de hidrogênio a 35% foi adicionado ao longo de mais 30 min. A reação foi agitada durante 30 min. e posterior submissão à refluxo por 15 min. A reação foi resfriada a 80°C, e o líquido foi decantado e o material sobrenadante foi descartado. A reação foi resfriado até a temperatura ambiente e o pH da solução foi ajustado para 2 com ácido clorídrico concentrado. A mistura foi deixada sob agitação por 2 h à temperatura ambiente. O sólido com coloração marrom claro foi filtrado através de papel de filtro com funil de Buchner e lavado com água. O papel de filtro foi mantido sob bomba de alto vácuo durante 3 h. O sólido foi colocado sob vácuo de bancada com aquecimento de 60°C por um período de 3 h. O produto de coloração vermelho tijolo foi obtido com um rendimento de 76%. O produto **56** não necessitou de processo de purificação.

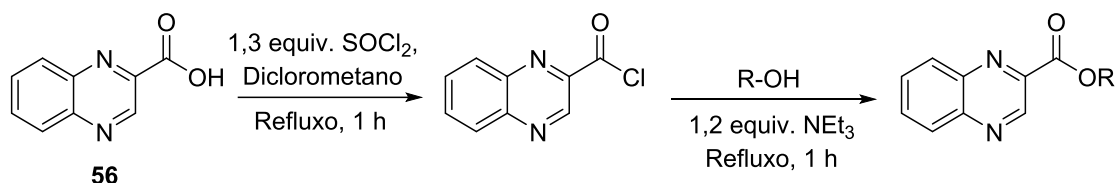
#### Ácido 2-quinoxalinocarboxílico (56)



Foram obtidos 76% de um sólido marrom escuro; Ponto de Fusão = 206-208°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,46 (s, 1H); 8,23 (m, 2H); 8,02 (m, 2H); RMN de  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  165,29; 145,23; 143,62; 142,75; 140,78; 132,43; 131,28;

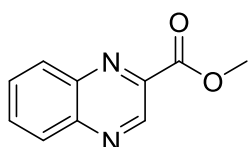
130,06; 129,01. EMAR (ESI) m/z 175,0505 ( $[M+H]^+$  calculado para  $C_9H_6N_2O_2$  174,0429).

### 5.3.3 Preparação dos ésteres 59, 60 e 61



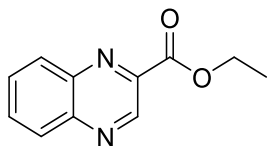
Em um balão de fundo redondo de duas bocas com capacidade para 100 mL equipado com barra magnética e condensador de refluxo devidamente secos, adicionou-se 20 mmols do ácido 2-quinoxalinocarboxílico (**56**). O meio foi vedado com septo e purgado com  $N_2$ . Com ajuda de uma seringa adicionou 50 mL de  $CH_2Cl_2$  (previamente seco) e 26 mmols de  $SOCl_2$ . A reação foi elevada a temperatura de refluxo por um período de 1 h. Ao final do tempo, o septo foi aberto ainda em alta temperatura e o fluxo de  $N_2$  aumentado, garantindo que todo o excesso de  $SO_2$  e  $HCl$  fossem eliminados. Com o meio livre de  $SO_2$  e  $HCl$ , a temperatura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e novamente o septo foi recolocado e adicionado mais 50 mL de  $CH_2Cl_2$ . Seguido isso, foi adicionado 30 mmols de álcool e 24 mmols de trietilamina e novamente a temperatura foi elevada à refluxo por mais 1 h. Passado o tempo, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e extraída com cloreto de amônio e acetato de etila. O material bruto foi purificado em coluna flash (hexano:acetato de etila, 60:40) levando a compostos com rendimentos que variaram de 84 a 92%.

#### 2-Quinoxalino carboxilato de metila (**59**)



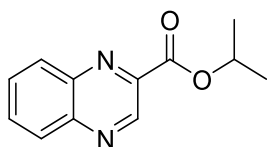
Foram obtidos 92% de sólido rosa claro; Ponto de Fusão = 83-84°C; RMN de  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,53 (s, 1H); 8,28 (m, 1H); 8,17 (m, 1H); 7,87 (m, 2H); 4,10 (s, 3H); RMN de  $^{13}C$  (100MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  164,53; 144,87; 143,55; 142,28; 141,39; 132,38; 131,04; 130,51; 129,23; 53,35. EMAR (ESI) m/z 189,0660 ( $[M+H]^+$  calculado para  $C_9H_6N_2O_2$  188,0586).

### 2-Quinoxalino carboxilato de etila (60)



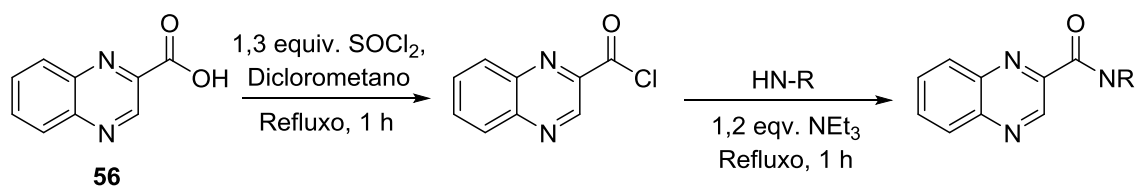
Foram obtidos 89% de sólido rosa claro; Ponto de Fusão = 83-85°C; RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,55 (s, 1H); 8,32 (d, 1H,  $J = 8,31\text{Hz}$ ); 8,19 (d, 1H,  $J = 8,31\text{Hz}$ ); 7,89 (m, 2H); 4,61 (q, 2H,  $J = 7,0\text{Hz}$ ); 1,52 (t, 3H,  $J = 7,0\text{Hz}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164,07; 144,96; 143,55; 142,67; 141,47; 132,23; 131,91; 130,58; 129,23; 62,57; 14,28. EMAR (ESI)  $m/z$  203,0826 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  202,0742).

### 2-Quinoxalino carboxilato de *iso*-propila (61)



Foram obtidos 84% de sólido rosa claro; Ponto de Fusão = 83-84°C; RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,52 (s, 1H); 8,31 (m, 1H); 8,18 (m, 1H); 7,88 (m, 2H); 5,46 (sept, 1H,  $J = 6,37\text{Hz}$ ); 1,50 (d, 6H,  $J = 6,4\text{Hz}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,55; 144,96; 143,53; 143,10; 141,58; 132,01; 130,72; 130,63; 129,22; 70,40; 21,79. EMAR (ESI)  $m/z$  217,0966 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  217,0977).

#### 5.3.4 Preparação das amidas 62, 63, 64 e 65

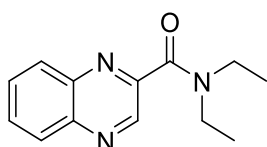


Em um balão de fundo redondo de duas bocas com capacidade para 100 mL equipado com barra magnética e condensador de refluxo devidamente secos, adicionou-se 20 mmols do ácido 2-quinoxalinocarboxílico (**56**). O meio foi vedado com septo e purgado com  $\text{N}_2$ . Com ajuda de uma seringa adicionou 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (previamente seco) e 26 mmols de  $\text{SOCl}_2$ . A reação foi elevada à temperatura de refluxo por um período de 1 h. Ao final do tempo, o septo foi aberto ainda em alta



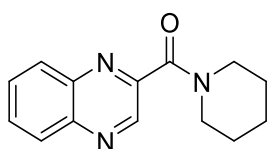
temperatura e o fluxo de N<sub>2</sub> aumentado, garantindo que todo o excesso de SO<sub>2</sub> e HCl fosse eliminado. Com o meio livre de SO<sub>2</sub>, a temperatura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e novamente o septo foi recolocado e adicionado mais 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Seguido isso, foi adicionado 30 mmols de amina e 24 mmols de trietilamina e novamente a temperatura foi elevada sob refluxo por mais 1 h. Passado o tempo, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e extraída com cloreto de amônio e acetato de etila. O material bruto foi purificado em coluna flash (hexano:acetato de etila, 60:40) levando a compostos com rendimentos que variaram de 81 a 87%.

### ***N,N*-dietilquinoxalina-2-carboxiamida (62)**

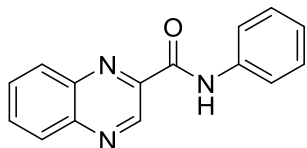


Foram obtidos 81% de um óleo vermelho escuro; RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,08 (s, 1H); 8,08 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,76 (m, 2H); 3,57 (q, 2H, *J* = 7,07Hz); 3,45 (q, 2H, *J* = 7,07Hz); 1,26 (t, 3H, *J* = 7,07Hz); 1,22 (t, 3H, *J* = 7,07Hz); RMN de <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,32; 148,89; 144,73; 141,98; 140,32; 130,91; 130,58; 129,68; 129,13; 43,48; 40,69; 14,47; 12,81. EMAR (ESI) *m/z* 230,1284 ([*M*+*H*]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O = 230,1293).

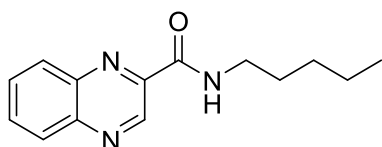
### **Piperidinilquinoxalina-2-metanona (63)**



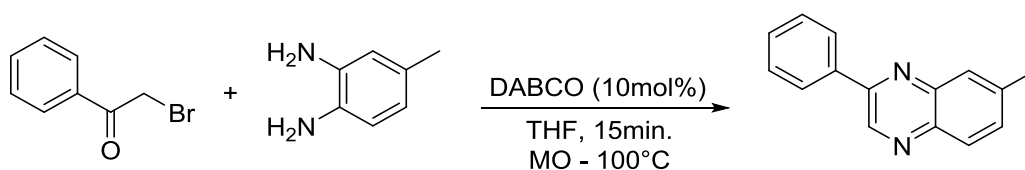
Foram obtidos 91% de um sólido bege; Ponto de Fusão = 93-94°C; RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,13 (s, 1H); 8,12 (m, 2H); 7,84 (m, 2H); 3,83 (t, 2H, *J* = 4,99Hz); 3,60 (t, 2H, *J* = 5,62Hz); 1,71 (m, 6H). RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,40; 148,78; 144,88; 142,24; 140,44; 130,82; 130,52; 129,65; 129,28; 48,34; 43,52; 26,50; 25,56; 24,44. EMAR (ESI) *m/z* 242,1292 ([*M*+*H*]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O = 242,1293).

**N-fenilquinoxalina-2-carboxiamida (64)**

Foram obtidos 87% de um óleo vermelho escuro; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,87 (s, 1H); 9,80 (s, 1H); 8,23 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 7,85 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,22 (m, 1H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160,94; 144,02; 143,88; 143,30; 140,01; 137,28; 131,87; 131,08; 129,60; 129,21; 124,83; 121,06; 119,85. EMAR (ESI) m/z 250,0972 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O} = 250,0980$ ).

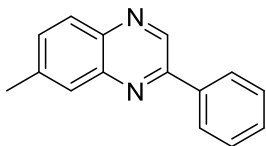
**N-pentilquinoxalina-2-carboxiamida (65)**

Foram obtidos 81% de um óleo vermelho escuro; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,69 (s, 1H); 9,55 (s, 1H); 8,18 (m, 1H); 8,11 (m, 1H); 7,86 (m, 2H); 3,55 (quarteto, 2H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 1,71 (quinteto, 2H,  $J = 7,08\text{Hz}$ ); 1,41 (m, 4H); 0,93 (t, 3H,  $J = 7,08\text{Hz}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,14; 142,86; 142,76; 142,54; 139,19; 130,44; 129,73; 128,54; 128,43; 38,56; 28,33; 28,10; 21,35; 12,97. EMAR (ESI) m/z 244, 1398 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O} = 244,1450$ ).

**5.3.5 Preparação da 7-metil-2-fenilquinoxalina (66).**

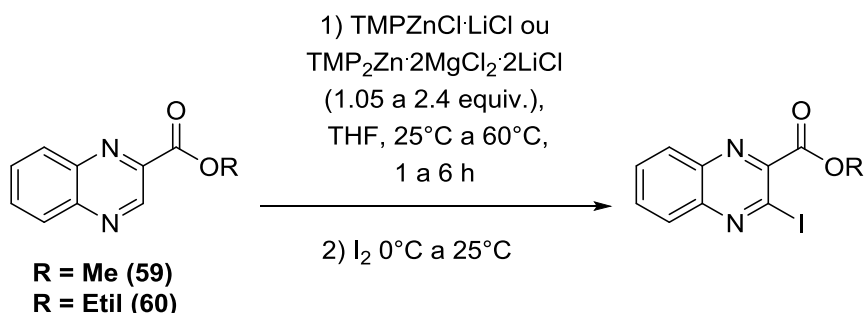
Em um tubo de micro-ondas de 30 mL equipado com barra magnética e devidamente seco, adicionou-se 15 mmols de 2-Bromo-acetofenona e 20 mL de THF. Nesta solução foi adicionado 10 mol% de DABCO e deixado sob agitação por 5 min. Então, foi adicionado 18 mmols de *o*-fenilenodiamina e levado ao micro-ondas por 15 min a  $100^\circ\text{C}$ . Com o término da reação, a extração foi feita com cloreto de amônio e acetato de etila. O material bruto foi purificado em coluna flash (hexano:acetato de etila, 80:20) levando a um sólido de coloração amarelo claro com rendimento de 90%.

### 7-metil-2-fenilquinoxalina (66)



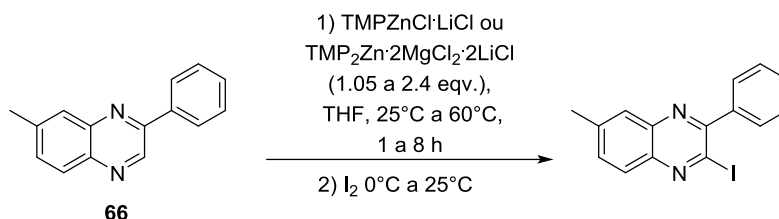
Foram obtidos 90% de um sólido amarelo claro; Ponto de fusão = 105-106°C; RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,26 (s, 1H); 8,12 (m, 2H); 7,54 (m, 4H); 2,61 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151,76; 151,05; 143,20; 142,41; 141,62; 140,78; 140,08; 136,97; 132,56; 131,83; 130,02; 129,92; 129,13; 129,07; 128,59; 128,46; 127,95; 127,48; 127,40; 21,61. EMAR (ESI)  $m/z$  221,1071 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2 = 221,1079$ ).

### 5.4 Protocolo geral para as reações de orto-metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) e quinoxalina-2-carboxilato de etila (60) utilizando $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$ e $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ .



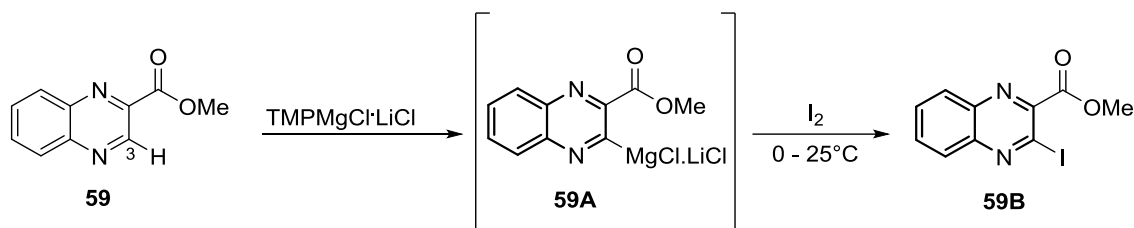
À um balão de fundo redondo de 10 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo, contendo a solução de  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$  ou  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$  recentemente preparadas e em quantidades que variaram de 1,05 a 2,4 equivalentes, foi adicionado 1,0 mmol dos substrato em 2 mL de THF. O tempo foi variado de 1 a 6 h de reação e a temperatura de 25 a 60°C. Em seguida adicionou-se iodo molecular (1,3 mmol) em solução com THF a 0°C e deixou que a temperatura se elevasse a temperatura ambiente, onde permaneceu por mais 1 h. A mistura reacional foi extraída à temperatura ambiente com uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL) e  $\text{AcOEt}$  (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo. O produto da reação foi analisado por CG convencional e CG-EM na sua forma bruta.

**5.5 Protocolo geral para as reações de *orto*-metalação da 7-metil-2-fenilquinoxalina (66) utilizando  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$ .**



A um balão de fundo redondo de 10 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo, contendo a solução de  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{MgCl}_2\cdot\text{LiCl}$  ou  $\text{TMP}_2\text{Zn}\cdot 2\text{MgCl}_2\cdot 2\text{LiCl}$  recentemente preparadas e quantidades que variaram de 1,05 a 2,4 equivalentes, foi adicionado 1,0 mmol de 7-metil-2-fenilquinoxalina em 2 mL de THF. O tempo foi variado de 1 a 8 horas de reação e a temperatura de 25 a 60°C. Em seguida adicionou-se iodo molecular (1,3 mmol) em solução com THF a 0°C e deixou que a temperatura se elevasse a temperatura ambiente, onde permaneceu por mais 1 h. A mistura reacional foi extraída à temperatura ambiente com uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL) e  $\text{AcOEt}$  (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo. O produto da reação foi analisado por CG convencional e CG-EM na sua forma bruta.

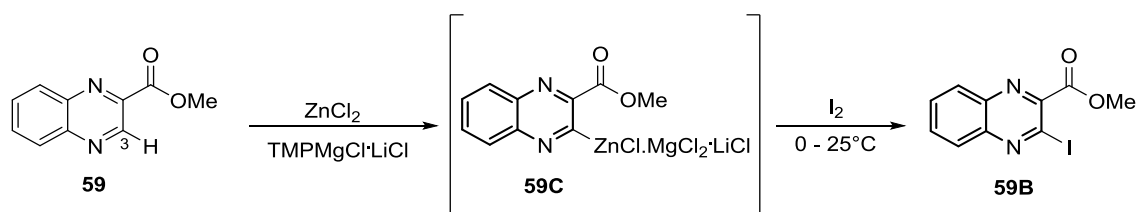
**5.6 Protocolo geral para as reações de *orto*-metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) utilizando  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  na ausência de  $\text{ZnCl}_2$ .**



A um balão de fundo redondo de 10 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo, foi adicionado 1,0 mmol do substrato em 2 mL de THF. A solução de  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  recentemente titulada foi adicionada gota-a-gota, na quantidade, tempo e temperatura de acordo com a tabela 2. Em seguida adicionou-se iodo molecular (1,3 mmol) em solução com THF a 0°C e deixou que a temperatura se elevasse a temperatura

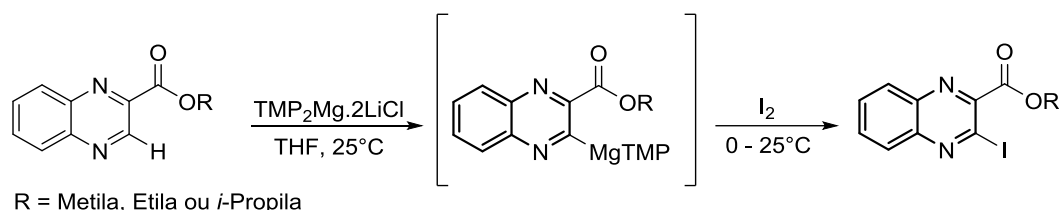
ambiente, onde permaneceu por mais 1 h. A mistura reacional foi extraída à temperatura ambiente com uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL) e AcOEt (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo. O produto da reação foi analisado por CG convencional e CG-EM na sua forma bruta.

### 5.7 Protocolo geral para as reações de orto-metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) utilizando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na presença de $\text{ZnCl}_2$ .



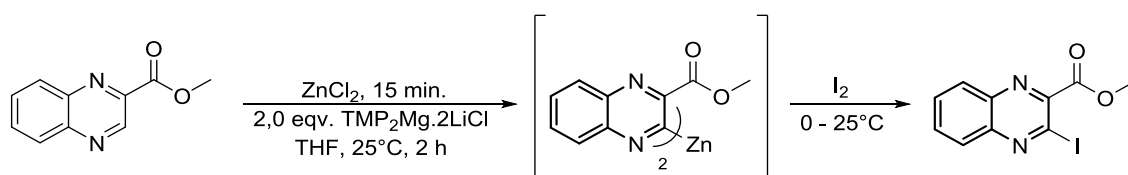
À um balão de fundo redondo de 10 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo, foi adicionado 1,0 mmol de **59** em 2 mL de THF e quantidades de  $\text{ZnCl}_2$  de acordo com a respectiva tabela e deixados reagir por 15 min a 25°C. A solução de  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  recentemente titulada foi adicionada gota-a-gota, na quantidade, tempo e temperatura de acordo com a respectiva tabela 3. Em seguida adicionou-se iodo molecular (1,3 mmol) em solução com THF a 0°C e deixou que a temperatura se elevasse a temperatura ambiente, onde permaneceu por mais 1 h. A mistura reacional foi extraída a temperatura ambiente com uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL) e AcOEt (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo. O produto da reação foi analisado por CG convencional e CG-EM na sua forma bruta.

**5.8 Protocolo geral para as reações de orto-metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59), quinoxalina-2-carboxilato de etila (60) e quinoxalina-2-carboxilato de *iso*-propila (61) utilizando  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$  na ausência de  $\text{ZnCl}_2$ .**



À um balão de fundo redondo de 10 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo, contendo a solução de  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  recentemente preparada e em quantidades que variaram de acordo com a respectiva tabela 4, adicionou-se 1,0 mmol do substrato em 2 mL de THF. O tempo de reação e a temperatura sofreram alterações de acordo com a tabela 7. Em seguida adicionou-se iodo molecular (1,3 mmol) em solução com THF a 0°C e deixou que a temperatura se elevasse a temperatura ambiente, onde permaneceu por mais 1 h. A mistura reacional foi extraída a temperatura ambiente com uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL) e AcOEt (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo. O produto da reação foi analisado por CG convencional e CG-EM na sua forma bruta.

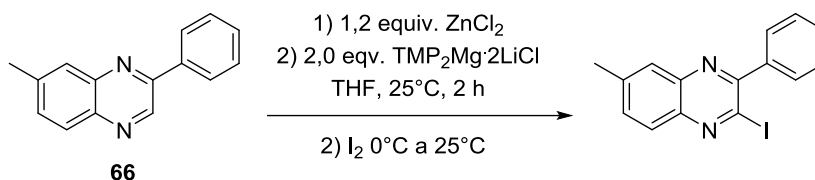
**5.9 Protocolo geral para as reações de orto-metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (59) utilizando  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$  na presença de  $\text{ZnCl}_2$ .**



A um balão de fundo redondo de 10 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo foi adicionado 1,0 mmol **59**, 3 mL de THF e quantidades de  $\text{ZnCl}_2$  que variaram de acordo com a respectiva tabela 5 e deixados reagir por 15 min a 25°C. A um segundo balão de fundo redondo de 25 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo previamente foi preparado a solução de  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  na proporção de 2 equivalentes em relação ao substrato **59**. A este

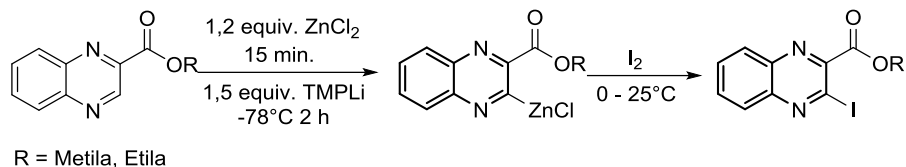
balão foi transferido a solução inicial de 1,0 mmol **59** com  $\text{ZnCl}_2$ . O tempo de reação foi de 2 h e a temperatura foi de  $25^\circ\text{C}$ . Em seguida adicionou-se iodo molecular (1,3 mmol) em solução com THF a  $0^\circ\text{C}$  e deixou que a temperatura se elevasse a temperatura ambiente, onde permaneceu por mais 1 h. A mistura reacional foi extraída a temperatura ambiente com uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL) e AcOEt (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo. O produto da reação foi analisado por CG convencional e CG-EM na sua forma bruta.

### 5.10 Protocolo geral para as reações de *orto*-metalação da 7-metil-2-fenilquinoxalina (**66**) utilizando $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot\text{LiCl}$ na presença de $\text{ZnCl}_2$ .



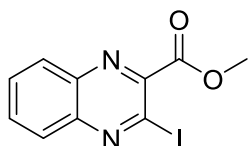
A um balão de fundo redondo de 10 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo foi adicionado 1,0 mmol **66**, 3 mL de THF e 1,2 equivalente de  $\text{ZnCl}_2$  (em THF, 1 mol/L, 1,2 mL) e deixados reagir sob agitação por 15 min a  $25^\circ\text{C}$ . A um segundo balão de fundo redondo de 25 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com agitação magnética e septo previamente foi preparado a solução de  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  na proporção de 2 equivalentes em relação ao substrato **66**. A este balão foi transferido a solução inicial de 1,0 mmol **66** com  $\text{ZnCl}_2$ . O tempo de reação foi de 2 h a  $25^\circ\text{C}$ . Em seguida adicionou-se iodo molecular (1,3 mmol) em solução com THF a  $0^\circ\text{C}$  e deixou que a temperatura se elevasse a temperatura ambiente, onde permaneceu por mais 1 h. A mistura reacional foi extraída à temperatura ambiente com uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL) e AcOEt (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo. O produto da reação foi analisado por CG convencional e CG-EM na sua forma bruta.

### 5.11 Protocolo geral para as reações de orto-metalação da quinoxalina-2-carboxilato de metila (**59**) e quinoxalina-2-carboxilato de etila (**60**) utilizando TMPLi na presença de ZnCl<sub>2</sub>.



À um balão de fundo redondo de 10 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo foi adicionado 1,0 mmol de **59** ou **60**, 3 mL de THF e 1,2 equivalente de ZnCl<sub>2</sub> (em THF, 1 mol/L, 1,2 mL) e deixados reagir sob agitação por 15 min a 25°C. A um segundo balão de fundo redondo de 25 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com agitação magnética e septo previamente foi preparado a solução de TMPLi na proporção de 1,5 equivalente em relação aos substratos. A este balão foi transferido a solução inicial de 1,0 mmol de **59** ou **60** com ZnCl<sub>2</sub> e a temperatura mantida a de preparo do TMPLi (-78°C), o tempo de reação foi de 2 h. Em seguida adicionou-se iodo molecular (1,3 mmol) em solução com THF a 0°C e deixou que a temperatura se elevasse a temperatura ambiente, onde permaneceu por 1 h. A mistura reacional foi extraída à temperatura ambiente com uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 mL) e AcOEt (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo. O produto da reação foi analisado por CG convencional e CG-EM na sua forma bruta. A coluna clássica foi realizada utilizando uma mistura de hexano : acetato de etila (60:40 v/v).

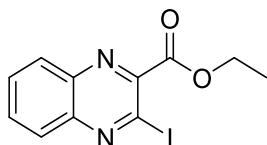
#### 3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de metila



Foram obtidos 92% de um sólido rosa; Ponto de fusão = 85 - 88°C; RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,14 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 7,86 (m, 2H); 4,10 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,51; 148,27; 144,20; 139,21; 132,38; 131,33; 129,67; 128,64; 112,42; 53,54. EMAR (ESI) m/z 314,9628 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 313,9552).

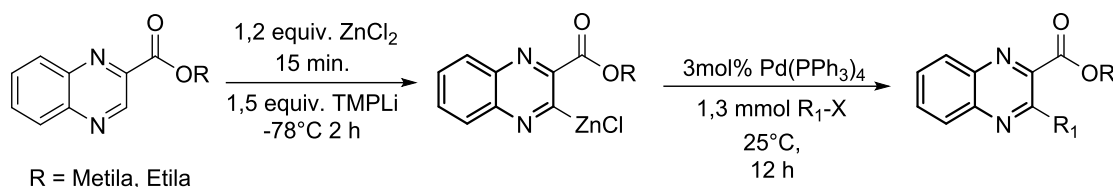


### 3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de etila



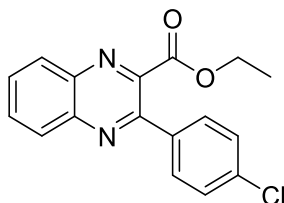
Foram obtidos 94% de um sólido rosa; Ponto de fusão = 83 - 86°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,14 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 7,86 (m, 2H); 4,58 (q, 2H,  $J = 7,08\text{Hz}$ ); 1,51 (t, 3H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,25; 148,88; 144,12; 139,28; 132,22; 131,26; 129,64; 128,60; 112,42; 63,05; 14,07. EMAR (ESI)  $m/z$  328,9785 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}_2$  327,9709).

### 5.12 Procedimento geral para as reações de acoplamento cruzado de Negishi com as quinoxalinas carboxilato de metila (59) e quinoxalinas carboxilato de etila (60).



Depois da metalação de **59** e **60** terem sido completadas com a base de TMPLi, uma solução de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3 mol%) em THF (2 mL) e uma solução do haleto de arila correspondente R-X (1,3 mmol, 1,3 equivalente) foram adicionados na mistura reacional e agitado a 25°C por 12 h. O *quench* da reação foi realizado com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) e extraído com AcOEt (100 mL). O solvente foi evaporado sob vácuo e os produtos purificados utilizando coluna flash e fase móvel hexano:acetato de etila (60:40 v/v).

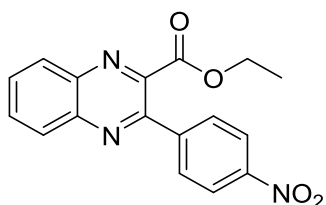
### 3-(4-Clorofenil)-2-quinoxalina carboxilato de etila



Utilizando-se 4-cloroiodobenzendo (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 86% de rendimento de um sólido marrom claro; Ponto de fusão = 61-63°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,23 (m, 1H); 8,183 (m, 1H); 7,87 (m, 2H); 7,69 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 4,38 (q, 2H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 1,25 (t, 3H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

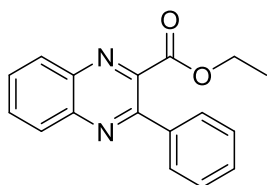
$\delta$  166,40; 151,06; 145,31; 142,21; 139,98; 136,24; 135,99; 131,92; 130,80; 129,96; 129,60; 129,32; 128,89; 62,58; 13,84. EMAR (ESI)  $m/z$  351,0454 ( $[M+K]^+$  calculado para  $C_{17}H_{13}ClN_2O_2$  351,0303).

### 3-(4-Nitrofenil)-2-quinoxalina carboxilato de etila



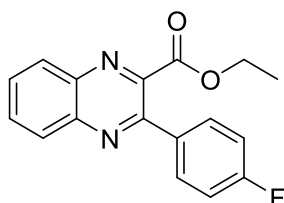
Utilizando-se 4-iodonitrobenzendo (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 83% de rendimento de um sólido marrom claro; Ponto de fusão = 65-66°C; RMN de  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,28 (m, 1H); 8,21 (m, 1H); 7,93 (m, 4H); 4,39 (q, 2H,  $J = 7,08Hz$ ); 1,27 (t, 3H,  $J = 7,07Hz$ ). RMN de  $^{13}C$  (100MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165,83; 150,28; 148,35; 144,70; 144,09; 142,10; 140,31; 132,40; 131,52; 129,72; 129,44; 123,71; 62,79; 13,88. EMAR (ESI)  $m/z$  324,0978 ( $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{13}N_3O_4$  – 324,0984 ).

### 3-Fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila



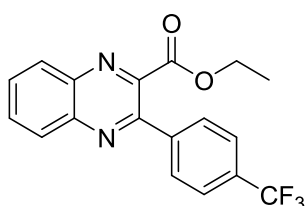
Utilizando-se 4-iodobenzendo (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 87% de rendimento de um óleo marrom claro; RMN de  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,21 (m, 2H); 7,85 (m, 2H); 7,75 (m, 2H); 7,52 (m, 3H); 4,33 (q, 2H,  $J = 7,07Hz$ ); 1,18 (t, 3H,  $J = 7,07Hz$ ). RMN de  $^{13}C$  (100MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  166,58; 152,25; 145,69; 142,22; 139,87; 137,74; 131,69; 130,52; 129,56; 129,52; 129,31; 128,61; 128,53; 62,38; 13,70. EMAR (ESI)  $m/z$  279,1132 ( $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{14}N_2O_2$  - 279,1134).

### 3-(4-Fluorfenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila



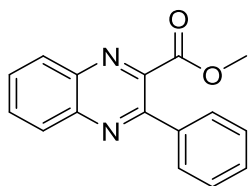
Utilizando-se 4-fluoriodobenzendo (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 82% de rendimento de um sólido marrom claro; Ponto de fusão = 68-69°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,22 (m, 1H); 8,17 (m, 1H); 7,86 (m; 2H); 7,75 (m, 2H); 7,22 (m; 2H); 4,37 (q; 2H;  $J = 7,08\text{Hz}$ ); 1,23 (t; 3H;  $J = 7,08\text{Hz}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,50; 164,98; 162,50; 151,11; 145,45; 142,19; 139,91; 133,88; 131,82; 130,64; 130,55; 129,57; 129,27; 115,86; 115,65; 62,49; 13,82. EMAR (ESI) m/z 297,1034 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$  - 297,1039).

### 3-(4-(Trifluormetil)fenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila



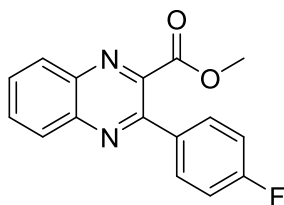
Utilizando-se 4-iodobenzotrifluoreto (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 87% de rendimento de um sólido marrom claro; Ponto de fusão = 66-67°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,26 (m, 1H); 8,20 (m, 1H); 7,90 (m; 4H); 7,79 (d; 2H,  $J = 8,34\text{Hz}$ ); 4,36 (q; 2H;  $J = 7,32\text{Hz}$ ); 1,21 (t; 3H;  $J = 7,32\text{Hz}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,10; 151,02; 145,12; 142,18; 141,10; 140,21; 132,11; 131,63; 131,31; 131,12; 129,68; 129,41; 129,04; 125,51; 125,29; 122,58; 62,61; 13,74. EMAR (ESI) m/z 347,1002 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  - 347,1007).

### 3-Fenilquinoxalina-2-carboxilato de metila



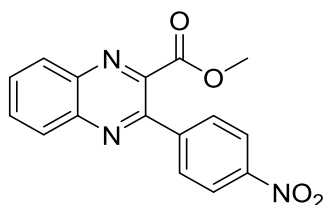
Utilizando-se 4-iodobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 81% de rendimento de um óleo amarelo transparente; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,21 (m, 2H); 7,85 (m, 2H); 7,75 (m, 2H); 7,53 (m, 3H); 3,89 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,95; 152,25; 145,24; 142,35; 139,85; 137,65; 131,79; 130,57; 129,64; 129,54; 129,39; 128,67; 128,51; 53,09. EMAR (ESI) m/z 265,0989 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  - 265,0977).

### 3-(4-Fluorfenil)quinoxalina-2-carboxilato de metila



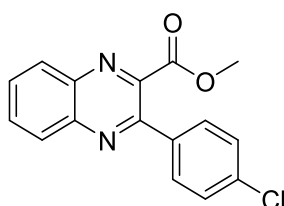
Utilizando-se 4-fluoriodobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 86% de rendimento de um sólido marrom claro; Ponto de fusão = 67-68°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,20 (m, 2H); 7,86 (m, 2H); 7,74 (m, 2H); 7,22 (m, 2H); 3,92 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,84; 165,02; 162,53; 151,17; 144,94; 142,29; 139,86; 133,79; 131,95; 130,70; 130,62; 130,53; 129,56; 129,31; 115,92; 115,70; 53,19. EMAR (ESI)  $m/z$  283,0878 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}_2$  - 283,0883).

### 3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-carboxilato de metila



Utilizando-se 4-iodonitrobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 80% de rendimento de um sólido marrom claro; Ponto de fusão = 63-64°C; RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,39 (m, 2H); 8,26 (m, 2H); 7,93 (m, 4H); 3,94 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,17; 150,46; 148,49; 144,24; 144,01; 142,25; 140,33; 132,51; 131,57; 129,77; 129,72; 129,53; 123,74; 53,39. EMAR (ESI)  $m/z$  310,0823 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$  - 310,0828).

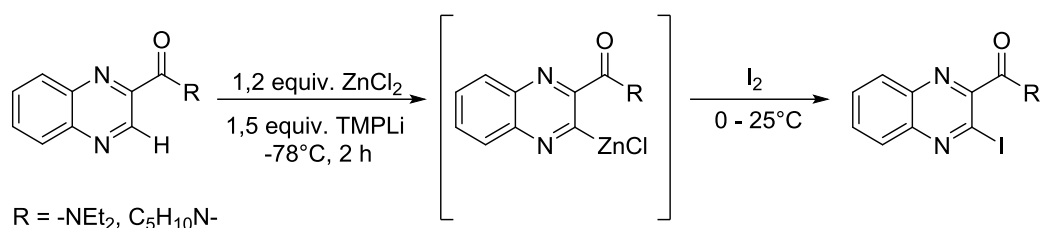
### 3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-carboxilato de metila



Utilizando-se 4-iodoclorobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 86% de rendimento de sólido marrom; Ponto de fusão = 69-70°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,

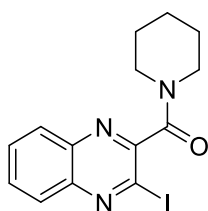
CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (m, 1H); 8,18 (m, 1H); 7,86 (m, 2H); 7,69 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 3,92 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,73; 151,09; 144,81; 142,29; 139,92; 136,11; 136,05; 131,99; 130,83; 129,92; 129,57; 129,34; 128,92; 53,22. EMAR (ESI) m/z 299,0585 ([M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - 299,0587).

### 5.13 Protocolo geral para as reações de *orto*-metalação das quinoxalinas-2-carboxiamida utilizando TMPLi na presença de ZnCl<sub>2</sub>.



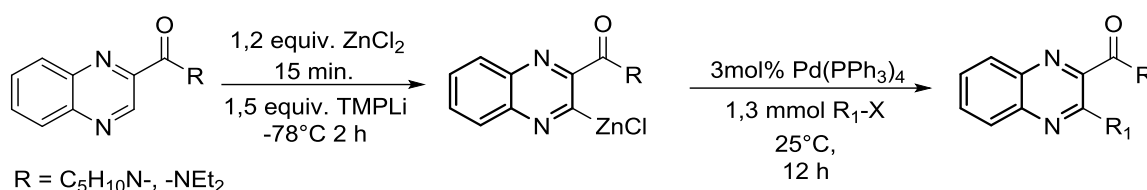
À um balão de fundo redondo de 10 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo foi adicionado 1,0 mmol **62** ou **63**, 3 mL de THF e 1,2 equivalente de ZnCl<sub>2</sub> (em THF, 1 mol/L, 1,2 mL) e deixados reagir sob agitação por 15 min a 25°C. À um segundo balão de fundo redondo de 25 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo previamente foi preparado a solução de TMPLi na proporção de 1,5 equivalente em relação aos substratos. A este balão foi transferido a solução inicial de 1,0 mmol de **62** ou **63** com ZnCl<sub>2</sub> e a temperatura mantida a de preparo do TMPLi (-78°C). O tempo de reação foi de 2 h e em seguida, adicionou-se iodo molecular (1,3 mmol) em solução com THF a 0°C e deixou que a temperatura se elevasse a ambiente, onde permaneceu por 1 h. A mistura reacional foi extraída a temperatura ambiente com uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 mL) e AcOEt (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo. O produto da reação foi analisado por CG convencional e CG-EM na sua forma bruta. A coluna clássica foi realizada utilizando uma mistura de Hexano : Acetato de Etila (50:50 v/v).

### 3-iodoquinoxalina-2-piperidina-1-metanona



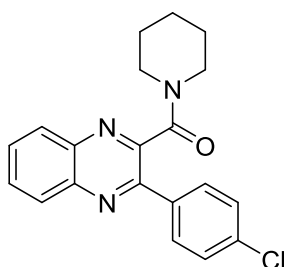
Foram obtidos 91% de um sólido marrom escuro; Ponto de fusão = 102-103°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (m, 2H); 7,82 (m, 2H); 3,84 (t, 2H,  $J = 4,80\text{Hz}$ ); 3,25 (t, 2H,  $J = 5,56\text{Hz}$ ); 1,76 (m, 4H); 1,67 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,34; 153,69; 143,60; 139,91; 131,29; 131,04; 129,31; 128,61; 114,21; 47,81; 42,68; 26,11; 25,11; 24,43. RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . EMAR (ESI)  $m/z$  390,0066 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{O}$  - 390,0079).

#### 5.14 Procedimento geral para as reações de acoplamento cruzado de Negishi com as quinoxalina-2-piperinida-1-metanona (**62**) e *N,N*-dietilquinoxalina-2-carboxiamida (**63**).



Depois da metalação de **62** ou **63** terem sido completadas com a base de TMPLi, uma solução de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3 mol%) em THF (2 mL) e uma solução do haleto de arila correspondente R-X (1,3 mmol, 1,3 equivalente) foram adicionados na mistura reacional e agitado a 25°C por 12 h. O *quench* da reação foi realizado com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) e extraído com AcOEt (100 mL). O solvente foi evaporado sob vácuo e os produtos purificados utilizando coluna flash e fase móvel hexano:acetato de etila (50:50 v/v).

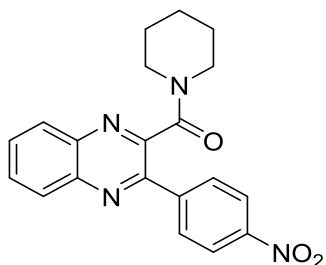
#### 3-(4-clorofenil)quinoxalina-2-piperidina-1-metanona



Utilizando-se 4-iodoclorobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 82% de rendimento de um sólido bege escuro; Ponto de fusão = 90-91°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,16 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 7,82 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 3,70 (t, 2H,  $J = 4,04\text{Hz}$ ); 2,96 (t, 2H,  $J = 5,55\text{Hz}$ ); 1,55 (m, 4H); 1,12 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,08; 149,62; 149,17; 141,88; 140,46; 136,35; 135,43 131,01;

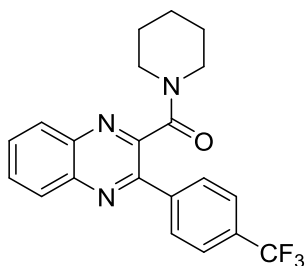
130,54; 130,47; 129,35; 129,24; 128,98; 47,46; 42,51; 25,52; 24,97; 24,13. EMAR (ESI)  $m/z$  352,1207 ( $[M+H]^+$  calculado para  $C_{20}H_{18}ClN_3O$  - 352,1217).

### 3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-piperidina-1-metanona



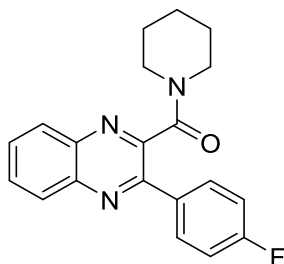
Utilizando-se 4-iodonitrobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 86% de rendimento de um sólido bege escuro; Ponto de fusão = 89-90°C; RMN de  $^1H$  (500MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,38 (d, 2H,  $J = 8,82Hz$ ); 8,18 (m, 4H); 7,88 (m, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,07 (t, 2H,  $J = 5,45Hz$ ); 1,58 (s, 4H); 1,24 (m, 2H). RMN de  $^{13}C$  (125MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165,73; 149,00; 148,78; 148,65; 143,19; 141,80; 140,71; 131,36; 131,26; 130,13; 129,58; 129,33; 123,79; 47,67; 42,69; 25,82; 25,12; 24,16. EMAR (ESI)  $m/z$  385,1278 ( $[M+Na]^+$  calculado para  $C_{20}H_{18}N_4O_3$  - 385,1277).

### 3-(4-(trifluorometil)fenil)quinoxalina-2-piperidina-1-metanona



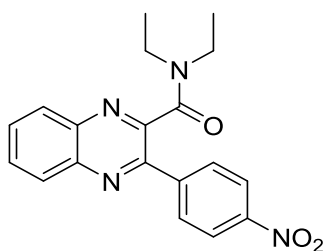
Utilizando-se 4-iodobenzotrifluoreto (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 75% de rendimento de um sólido bege claro; Ponto de fusão = 95-96°C; RMN de  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,13 (m, 4H); 7,84 (m, 4H); 3,70 (s, 2H); 3,02 (t, 2H,  $J = 5,05Hz$ ); 1,55 (m, 4H); 1,26 (m, 2H). RMN de  $^{13}C$  (100MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  165,92; 149,53; 149,19; 141,90; 140,66; 140,51; 134,86; 131,22; 130,95; 129,54; 129,32; 127,78; 125,68; 125,65; 47,57; 42,61; 29,73; 25,62; 25,04; 24,15. EMAR (ESI)  $m/z$  408,1295 ( $[M+Na]^+$  calculado para  $C_{21}H_{18}F_3N_3O$  - 408,1300).

### 3-(4-fluorfenil)quinoxalina-2-piperidina-1-metanona



Utilizando-se 4-fluoriodobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 69% de rendimento de um sólido bege claro; Ponto de fusão = 95-97°C; RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,16 (m, 2H); 7,97 (m, 2H); 7,82 (m, 2H); 7,22 (m, 2H); 3,70 (s, 2H); 2,95 (t, 2H,  $J = 5,61\text{Hz}$ ); 1,53 (m, 4H); 1,07 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,92; 149,53; 149,19; 141,90; 140,66; 140,51; 134,86; 131,22; 130,95; 129,54; 129,32; 127,78; 125,68; 125,65; 47,57; 42,61; 29,73; 25,62; 25,04; 24,15. EMAR (ESI)  $m/z$  358,1327 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$  - 358,1332).

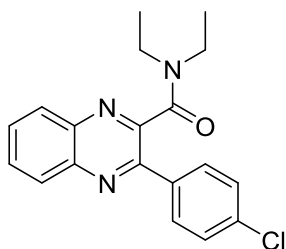
### *N,N*-dietil-3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-carboxiamida



Utilizando-se 4-iodonitrobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 82% de rendimento de um sólido alaranjado; Ponto de fusão = 151-152°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,35 (m, 2H); 8,19 (m, 2H); 8,12 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 3,57 (q, 2H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 3,10 (q, 2H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 1,19 (t, 3H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 1,05 (t, 3H,  $J = 7,08\text{Hz}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,88; 149,04; 148,87; 148,57; 143,21; 141,77; 140,45; 131,33; 131,23; 130,11; 129,55; 129,31; 123,70; 42,99; 39,51; 13,59; 12,25. EMAR (ESI)  $m/z$  373,1264 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$  - 373,1277).

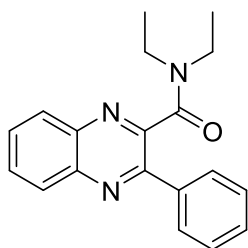


### ***N,N*-dietil-3-(4-clorofenil)quinoxalina-2-carboxiamida**



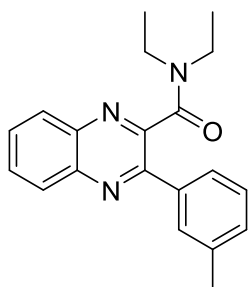
Utilizando-se 4-iodoclorobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 79% de rendimento de um sólido alaranjado; Ponto de fusão = 152-153°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,16 (m, 2H); 7,85 (m, 4H); 7,47 (m, 2H); 3,55 (q, 2H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 3,00 (q, 2H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 1,18 (t, 3H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 0,96 (t, 3H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{CRMN}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,22; 149,70; 149,24; 141,82; 140,19; 136,21; 135,45; 130,87; 130,41; 129,31; 129,17; 128,82; 42,73; 39,24; 13,38; 12,13. EMAR (ESI)  $m/z$  362,1028 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$  - 362,1036).

### ***N,N*-dietil-3-fenilquinoxalina-2-carboxiamida**



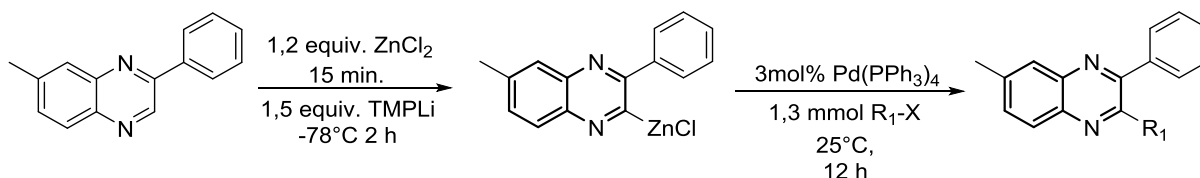
Utilizando-se 4-iodobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 61% de rendimento de óleo alaranjado; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,17 (m, 2H); 7,92 (m, 2H); 7,81 (m, 2H); 7,49 (m, 2H); 3,53 (q, 2H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 2,97 (q, 2H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 1,12 (t, 3H,  $J = 7,08\text{Hz}$ ); 0,91 (t, 3H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{CRMN}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,33; 150,99; 149,64; 141,91; 140,22; 136,97; 130,70; 130,18; 129,77; 129,35; 129,18; 129,04; 128,58; 42,62; 39,07; 13,27; 12,01. EMAR (ESI)  $m/z$  328,1418 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  - 328,1426).

### ***N,N*-dietil-3-(*m*-toluila)quinoxalina-2-carboxamida**



Utilizando-se 3-iodotolueno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 59% de rendimento de um óleo marrom; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,17 (m, 2H); 7,78 (m, 4H); 7,33 (m, 2H); 3,54 (q, 2H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 2,98 (q, 2H,  $J = 7,07\text{Hz}$ ); 2,43 (s, 3H); 1,13 (t, 3H,  $J = 7,08\text{Hz}$ ); 0,93 (t, 3H,  $J = 7,08\text{Hz}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167,38; 151,19; 149,68; 141,89; 140,15; 138,25; 136,90; 130,64; 130,54; 130,07; 129,52; 129,30; 129,15; 128,48; 126,13; 42,67; 39,08; 21,40; 13,26; 12,00. EMAR (ESI)  $m/z$  342,1576 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  - 342,1582).

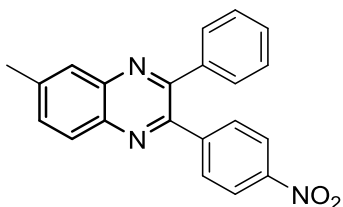
### **5.15 Protocolo geral para as reações de *orto*-metalação da 7-metil-2-fenilquinoxalina (**66**) utilizando TMPLi na presença de $\text{ZnCl}_2$ .**



À um balão de fundo redondo de 10 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e septo foi adicionado 1,0 mmol de **66**, 3 mL de THF e 1,2 equivalente de  $\text{ZnCl}_2$  (em THF, 1 mol/L, 1,2 mL) e deixados reagir sob agitação por 15 min a 25°C. À um segundo balão de fundo redondo de 25 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com agitação magnética e septo previamente foi preparado a solução de TMPLi na proporção de 1,5 equivalente em relação aos substratos. A este balão foi transferido a solução inicial de 1,0 mmol de **66** com  $\text{ZnCl}_2$  e a temperatura mantida a de preparo do TMPLi (-78°C). O tempo de reação foi de 2 horas e em seguida, foi adicionado uma solução de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3 mol%) em THF (2 mL) e uma solução do haleto de arila correspondente R-X (1,3 mmol, 1,3 equivalente) foram adicionados na mistura reacional e agitado a 25°C por 12 h. O *quench* da reação foi realizado com

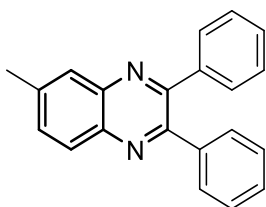
solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) e extraído com AcOEt (100 mL). O solvente foi evaporado sob vácuo e os produtos purificados utilizando coluna flash e fase móvel hexano:acetato de etila (90:10 v/v).

### 3-(4-nitrofenil)-7-metil-2-fenilquinoxalina



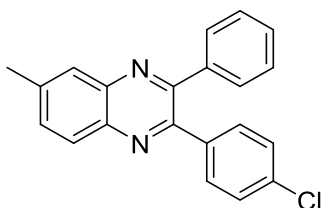
Utilizando-se 4-iodonitrobenzo (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 89% de rendimento de um sólido amarelo; Ponto de fusão = 121-122°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,16 (m, 2H); 8,07 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,38 (m, 3H); 7,65 (m, 3H); 2,63 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152,92; 152,14; 150,65; 149,88; 147,66; 145,53; 141,59; 141,10; 139,99; 139,55; 138,39; 133,22; 132,79; 130,78; 129,74; 129,09; 128,73; 128,53; 128,02; 123,29; 21,92. EMAR (ESI) m/z 341,1173 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  - 342,1243).

### 3-fenil-7-metil-2-fenilquinoxalina



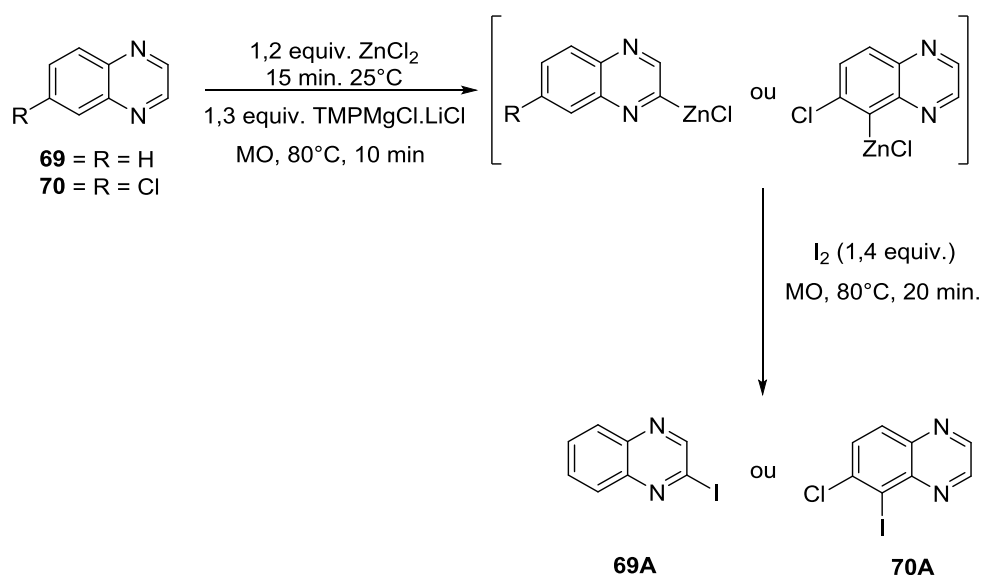
Utilizando-se 4-iodobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 76% de rendimento de um óleo amarelo transparente; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (d, 1H,  $J = 8,33\text{Hz}$ ); 7,95 (s, 1H); 7,58 (dd, 1H,  $J = 1,77\text{Hz}$ ); 7,50 (m, 4H); 7,33 (m, 6H); 2,60 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153,24; 152,50; 141,23; 140,41; 139,65; 139,17; 132,22; 129,77; 128,62; 128,55; 128,15; 127,96; 21,84. EMAR (ESI) m/z 297,1389 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2$  - 297,1392).

### 3-(4-clorofenil)-7-metil-2-fenilquinoxalina



Utilizando-se 4-iodoclorobenzó (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 82% de rendimento de um sólido amarelo; Ponto de fusão = 118-119°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,03 (m, 1H); 7,92 (d, 1H,  $J = 6,82\text{Hz}$ ); 7,58 (d, 1H,  $J = 8,59\text{Hz}$ ); 7,46 (m, 4H); 7,32 (m, 5H); 2,59 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152,99; 152,23; 151,86; 151,11; 141,26; 140,65; 139,68; 138,91; 137,59; 134,88; 132,43; 131,15; 129,71; 128,77; 128,64; 128,37; 127,95; 21,82. EMAR (ESI)  $m/z$  297,1384 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$  297,1392).

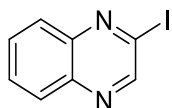
### 5.16 Protocolo geral para as reações de metalação da quinoxalina (69) e 6-cloroquinoxalina (70) utilizando $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ na presença de $\text{ZnCl}_2$ sob micro-ondas e reação com iodo molecular.



À um tubo de micro-ondas de 30 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e devidamente vedado foi adicionado 1,0 mmol **69** ou **70**, 3 mL de THF e 1,2 equivalente de  $\text{ZnCl}_2$  (em THF, 1 mol/L, 1,2 mL) e deixados reagir sob agitação por 15 min a  $25^\circ\text{C}$ . À este tubo de micro-ondas foi adicionado gota a gota 1,3 mmol de  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  a temperatura ambiente e levado imediatamente ao micro-ondas onde permaneceu por 10 min a  $80^\circ\text{C}$ . Finalizado o tempo de reação, uma solução contendo iodo molecular (1,3 equivalente) em 3 mL de THF foi adicionado ao tudo de micro-ondas inicial e novamente levado ao micro-ondas por 20 min a  $100^\circ\text{C}$ . A mistura reacional foi extraída a temperatura ambiente com uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL) e  $\text{AcOEt}$  (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo. O produto da reação foi analisado por CG convencional e CG-

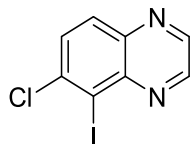
EM na sua forma bruta. A coluna clássica foi realizada utilizando uma mistura de Hexano : Acetato de Etila (90:10 v/v).

### 2-iodoquinoxalina



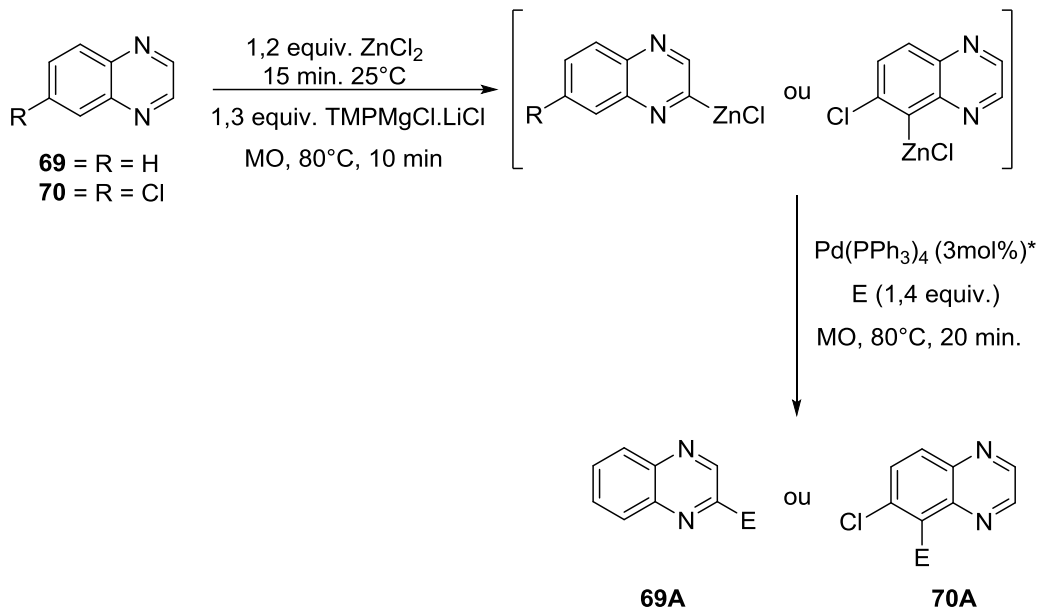
Foram obtido 94% de um sólido amarelo; Ponto de fusão = 107-108°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,13 (s, 1H); 8,28 (m, 1H); 8,22 (m, 1H); 7,86 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148,54; 144,22; 142,70; 141,66; 130,90; 130,57; 129,97; 129,36. EMAR (ESI) m/z 256,9497 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_8\text{H}_5\text{IN}_2$  – 256,9576)

### 6-cloro-5-iodoisoquinolina



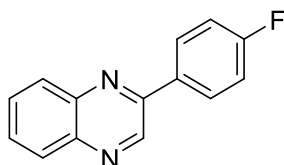
Foram obtido 92% de um sólido marrom; Ponto de fusão = 159-160°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,87 (d, 2H, J = 40,17Hz); 8,04 (d, 1H, J = 9,09Hz); 7,83 (d, 1H, J = 8,84Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146,25; 145,31; 144,05; 142,01; 141,52; 130,98; 130,51; 106,78. EMAR (ESI) m/z 290,9187 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClIN}_2$  – 291,4965).

**5.17 Protocolo geral para as reações de metalação da quinoxalina (**69**) e 6-cloroquinoxalina (**70**) utilizando  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  na presença de  $\text{ZnCl}_2$  sob micro-ondas e acoplamento de Negishi.**



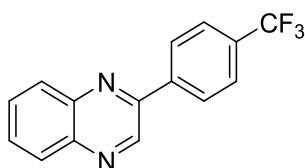
À um tubo de micro-ondas de 30 mL seco sob pistola de aquecimento e resfriado sob fluxo de nitrogênio, equipado com barra magnética e devidamente vedado adicionou-se 1,0 mmol de **69** ou **70**, 3 mL de THF e 1,2 equivalente de  $\text{ZnCl}_2$  (em THF, 1 mol/L, 1,2 mL) e deixados reagir sob agitação por 15 min a  $25^\circ\text{C}$ . À este tubo de micro-ondas foi adicionado gota a gota 1,3 mmol de  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  a temperatura ambiente e levado imediatamente ao micro-ondas onde permaneceu por 10 min a  $80^\circ\text{C}$ . Finalizado o tempo de reação, uma solução de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (3 mol%) em THF (2 mL) e uma solução do haleto de arila correspondente R-X (1,3 mmol, 1,3 equivalente) foram adicionados na mistura reacional e novamente levado ao micro-ondas por 20 min a  $100^\circ\text{C}$ . O *quench* da reação foi realizado com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) e extraído com AcOEt (100 mL). O solvente foi evaporado sob vácuo e os produtos purificados utilizando coluna flash e fase móvel hexano:acetato de etila (90:10 v/v).

**2-(4-fluorfenil)quinoxalina**



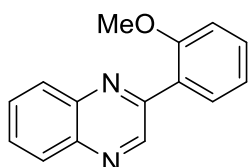
Utilizando-se 4-fluoriodobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 71% de rendimento de um sólido marrom claro; Ponto de fusão = 112-113°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,30 (s, 1H); 8,21 (m, 2H); 8,14 (m, 2H); 7,79 (m, 2H); 7,26 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,52; 163,03; 150,77; 142,94; 142,22; 141,54; 132,97; 130,39; 129,55; 129,47; 129,16; 116,34; 116,12. EMAR (ESI) m/z 225,0823 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClIN}_2$  – 225,0828).

### 2-(4-(trifluormetil)fenil)quinoxalina



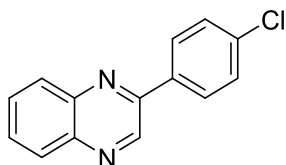
Utilizando-se 4-iodobenzotrifluoreto (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 69% de rendimento de um sólido marrom claro; Ponto de fusão = 115-116°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,35 (s, 1H); 8,33 (m, 2H); 8,17 (m, 2H); 7,81 (m, 4H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150,26; 144,78; 142,96; 142,26; 141,99; 140,11; 132,12; 131,80; 130,61; 130,20; 129,78; 129,25; 127,85; 126,05; 22,01. EMAR (ESI) m/z 275,0821 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClIN}_2$  – 275,0796).

### 2-(2-metoxifenil)quinoxalina



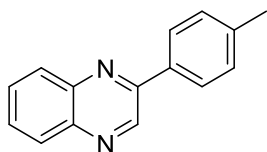
Utilizando-se 2-iodoanisol (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 58% de rendimento de um sólido marrom claro; Ponto de fusão = 101-103°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,34 (s, 1H); 8,15 (m, 2H); 7,90 (dd, 1H,  $J = 5,80\text{Hz}$ ,  $1,80\text{Hz}$ ); 7,75 (m, 2H); 7,47 (m, 1H); 7,16 (dt, 1H,  $J = 7,60\text{Hz}$ ,  $1\text{Hz}$ ); 7,06 (d, 1H,  $J = 8,30\text{Hz}$ ); 3,90 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157,37; 152,18; 147,19; 142,67; 140,99; 131,56; 131,37; 129,68; 129,49; 129,29; 128,99; 126,51; 121,48; 111,41; 55,59. EMAR (ESI) m/z 237,1038 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$  – 237,1028).

### 2-(4-clorofenil)quinoxalina



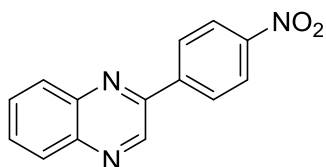
Utilizando-se 4-iodoclorobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 87% de rendimento de um sólido marrom claro; Ponto de fusão = 123-124°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,31 (s, 1H); 8,15 (m, 4H); 7,79 (m, 2H); 7,54 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  150,63; 142,88; 142,28; 141,74; 136,62; 135,26; 130,46; 129,76; 129,63; 129,41; 129,20; 128,79. EMAR (ESI) m/z 241,0540 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_2$  – 241,0533).

### 2-(*p*-toluil)quinoxalina



Utilizando-se 4-iodotolueno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 91% de rendimento de um óleo amarelo claro; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,31 (s, 1H); 8,12 (m, 4H); 7,75 (m, 2H); 7,37 (d, 2H,  $J = 8,10\text{Hz}$ ); 2,45 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151,83; 143,29; 142,37; 141,51; 140,47; 134,05; 130,14; 129,88; 129,56; 129,24; 129,12; 127,44; 21,38. EMAR (ESI) m/z 243,0899 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$  – 243,0898).

### 2-(4-nitrofenil)quinoxalina

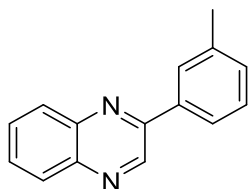


Utilizando-se 4-iodonitrobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 93% de rendimento de um sólido marrom; Ponto de fusão = 132-134°C; RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,39 (s, 1H); 8,41 (m, 4H); 8,19 (m, 2H); 7,85 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149,25; 148,91; 142,78; 142,58; 142,25; 142,17; 130,86; 130,66; 129,88;



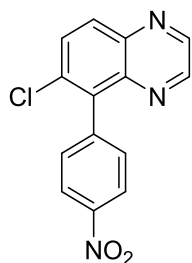
129,30; 128,35; 124,28. EMAR (ESI)  $m/z$  252,0767 ( $[M+H]^+$  calculado para  $C_{14}H_9N_3O_2$  – 252,0773).

### 2-(*m*-toluol)quinoxalina



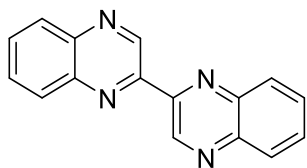
Utilizando-se 3-iodotolueno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 89% de rendimento de um óleo amarelo transparente; RMN de  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,32 (s, 1H); 8,17 (m, 2H); 8,03 (s, 1H); 7,97 (d, 1H,  $J = 7,84Hz$ ); 7,78 (m, 2H); 7,46 (t, 1H,  $J = 7,57Hz$ ); 7,35 (d, 1H,  $J = 7,58Hz$ ); 2,50 (s, 3H). RMN de  $^{13}C$  (100MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  152,07; 143,24; 142,28; 141,18; 138,97; 136,57; 131,08; 130,38; 129,60; 129,53; 129,05; 128,91; 128,20; 124,69; 21,56. EMAR (ESI)  $m/z$  243,0897 ( $[M+Na]^+$  calculado para  $C_{15}H_{12}N_2$  – 243,0898).

### 6-cloro-5-(4-nitrofenil)quinoxalina



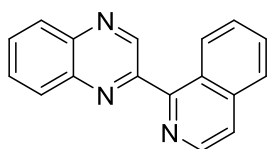
Utilizando-se 4-iodonitrobenzeno (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 89% de rendimento de um sólido amarelo claro; Ponto de fusão = 171-172°C; RMN de  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,81 (d, 1H,  $J = 1,56Hz$ ); 8,74 (d, 1H;  $J = 1,56Hz$ ); 8,33 (d, 2H,  $J = 8,73Hz$ ); 8,10 (d, 1H,  $J = 9,05Hz$ ); 7,85 (d, 1H,  $J = 9,05Hz$ ); 7,53 (d, 2H,  $J = 8,73Hz$ ). RMN de  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  147,63; 145,51; 145,00; 142,30; 142,04; 141,75; 136,99; 134,70; 131,90; 131,71; 130,91; 123,27. EMAR (ESI)  $m/z$  283,0376 ( $[M+H]^+$  calculado para  $C_{14}H_8ClN_3O_2$  – 286,0383).

### Bisquinoxalinas



Utilizando-se 2-iodoquinoxalina (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 67% de rendimento de um óleo amarelo claro; RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,06 (s, 2H); 8,20 (m, 2H); 8,14 (m, 2H); 7,79 (m, 4H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148,54; 144,22; 142,70; 141,66; 130,90; 130,57; 129,97; 129,36. EMAR (ESI) m/z 259,0982 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_4$  – 259,0984).

### 2-(2-isoquinolina)quinoxalina



Utilizando-se 2-isoquinolina (1,3 mmol) como eletrófilo, foram obtidos 51% de rendimento de um óleo marrom;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9.65 (s, 1H), 8.95 (m, 1H), 8.74 (d, 1H,  $J = 5.56$  Hz), 8.25 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.69 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 154.4; 152.4; 147.0; 142.1; 141.8; 141.0; 137.3; 130.4; 130.3; 129.8; 129.3; 128.3; 127.4; 127.2; 122.1. EMAR (ESI) m/z 258,1030 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_4$  – 258,1031).

---

---

## **Referências Bibliográficas**

---

---

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AJANI, O.O. Present status of quinoxaline motifs: Excellent pathfinders in therapeutic medicine. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 85, p. 688-715, 2014.

ANIL KUMAR, B.S.P. et al. Quinoxaline synthesis in novel tandem one-pot protocol. **Tetrahedron Lett.**, v. 52, p. 2862-2865, 2011.

ARMSTRONG, A.R. et al. Meta-metallation of *N,N*-dimethylaniline: Contrasting direct sodium-mediated zincation with indirect sodiation-dialkylzinc co-complexation. **Beilstein J. Org. Chem.**, v. 7, p. 1234-1248, 2011.

AWAD, H. et al. Deprotonation of chloropyridines using lithium magnesates. **Tetrahedron**, v. 45, p. 7873-7877, 2004.

BAO, R. L-Y.; ZHAO, R.; SHI, L. Progress and developments in the turbo Grignard reagent *i*-PrMgCl·LiCl: a ten-year journey. **Chem. Commun.**, v. 51, p. 6884-6900, 2015.

BATISTA, J.H.C. et al. Directed Functionalization of Halophenyl-2-oxazolines with TMPMgCl·LiCl. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 967–977, 2015.

BECKER, M.R.; KNOCHER, P., Practical Continuous-Flow Trapping Metalations of Functionalized Arenes and Heteroarenes Using TMPLi in the Presence of Mg, Zn, Cu, or La Halides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 54, p. 12501-12505, 2015.

BHOSALE, R.S. et al. An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 7183–7187, 2005.

BOUDET, N.; LACHS, J. R.; KNOCHER, P. Multiple regioselective functionalizations of quinolines via magnesiations. **Org. Lett.**, v. 9, p. 5525-5528, 2007.

BOYMOND, L. et al. Preparation of Highly Functionalized Grignard Reagents by an Iodine – Magnesium Exchange Reaction and its Application in Solid-Phase Synthesis. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 37, n. 12, p. 701-703, 1998.

BRESSER, T.; KNOCHER, P. Selective Magnesiation or Zincation of Highly Functionalized Alkenes and Cycloalkenes Using 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl Bases. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 50, p. 1914-1917, 2011.

CHADWICK, S. T. et al. Are *n*-BuLi/TMEDA-Mediated Arene Ortholithiations Directed? Substituent-Dependent Rates, Substituent-Independent Mechanisms. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 122, p. 8640-8647, 2000.

CHAO LI, C. et al. A green and efficient synthesis of quinoxaline derivatives catalyzed by *n*-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate. **Chem. Soc. Ethiop.**, v.25 (3), p. 455-460, 2011.

CHEN, Y-H.; SUN, M.; KNOCHER, P. LiCl-Mediated Preparation of Functionalized Benzylic Indium(III) Halides and Highly Chemoselective Palladium-Catalyzed Cross-Coupling in a Protic Cosolvent **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 48, p. 2236–2239, 2009.

CHEVALLIER, F.; GROS, P.C.; MONGIN, F. Deprotonative metalation of substituted aromatics using mixed lithium e cobalt combinations. **Tetrahedron**. v. 66, p. 8904-8910, 2010.

CHUNG-YU CHEN, C-Y. et al. Efficient synthesis of quinoxalines with hypervalent iodine as a catalyst. **Tetrahedron**, v. 69, p. 9735-9741, 2013.

CLIMENTA, M.J. et al. Biomass into chemicals: One-pot two- and three-step synthesis of quinoxalines from biomass-derived glycols and 1,2-dinitrobenzene derivatives using supported gold nanoparticles as catalysts. **Journal of Catalysis**, v. 292, p. 118–129, 2012.

CLOSOSKI, G.C.; ROHBOGNER, C.J.; KNOCHER, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using (tmp)<sub>2</sub>Mg·2 LiCl. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 46, p. 7681-7684, 2007.

DAHBI, S.; BISSERET, P. Near room temperature cross-coupling reactions of arene boronic acids with a quinoxaline 1,4-dioxide benzylsulfanyl derivative. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 3759-3763, 2012.

DAYAKER, G. et al. Desprotonative metalation of substituted aromatics using mixed lithium-cobalt combination. **Tetrahedron**, v. 66, p. 8904-8910, 2010.

DEB, A. et al. Iron-catalyzed direct C–H arylation of heterocycles and quinones with arylboronic acids. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2013, p. 5251-5256, 2013.

DICK, G.R. ; WOERLY, E.M. ; BURKE, M.D. A General Solution for the 2-Pyridyl Problem. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 51, p. 2667-72, 2012.

DONG, Z. et al. Direct Zincation of Functionalized Aromatics and Heterocycles by Using a Magnesium Base in the Presence of ZnCl<sub>2</sub>. **Chem. Eur. J.**, v. 15, p. 457-468, 2009.

DONG, Z-B. et al. An efficient and mild ortho-zincation of aromatics and heterocycles by using TMP 2 Mg<sub>2</sub>LiCl in the presence of ZnCl<sub>2</sub>. **J. Organomet. Chem.**, v. 695, p. 775-780, 2010.

DREIOCKER, F. et al. Structure elucidation of dimethylformamide- solvated alkylzinc cations in the gas phase. **J. Organomet. Chem.**, v. 75, p. 1203-1213, 2010.

DUBOIS, G.; MURPHY, A.; STACK, T.D.P. Simple iron catalyst for terminal alkene epoxidation. **Org. Lett.**, v. 5, n. 14, p. 2469-2472, 2003.

EICHMAN, C.C.; STAMBULI, J.P. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Aryl Sulfides. **Molecules**, v.16, p. 590-608, 2011.

EVANS, P. A.; NELSON, J. D.; STANLEY, A. L. Directed Lithiation/Transmetalation Approach to Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Acylation Reactions. **J. Organomet. Chem.**, v. 60, p. 2298-2301, 1995.

FARNHAM, W.B.; CALABRESE, J.C. Novel Hypervalent (10-1-2) Iodine Structures. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 108, n. 9, p. 2451-2453, 1986.

FRISCHMUTH, A. et al. New In Situ Trapping Metalations of Functionalized Arenes and Heteroarenes with TMPLi in the Presence of ZnCl<sub>2</sub> and Other Metal Salts. **Angew. Chem. Int.**, v. 53, p. 1-6, 2014.

FUR, N.L. et al. Metalation of sulfoxides in the benzodiazine series. Diazines. **Tetrahedron**, v. 61, p. 8924-8931, 2005.

GARST, J.F. Grignard Reagent Formation and Freely Diffusing Radical Intermediates. **Acc. Chem. Res.**, v. 24, n. 4, 1991.

GEDYE, R. et al. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. **Tetrahedron Lett.**, v. 27, p. 279, 1986.

GROOM, K. et al. Directed ortho Metalation Strategies. Efficient Regioselective Routes to 1,2-, 2,3-, and 1,2,3-Substituted Naphthalenes. **Org. Lett.**, v. 16, p. 2378–2381, 2014.

HAAS, D.; MOSRIN, M.; KNOCHEL, P. Regioselective functionalization of the oxazole scaffold using TMP-bases of Mg and Zn. **Org. Lett.**, v. 15, n. 24, p. 6162–6165, 2013.

HARMS, A. E. An efficient synthesis of 2-quinoxalinecarboxylic acid. **Org. Process Res. Dev.**, v. 8, p. 666-669, 2004.

HARTWIG, J.F.. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 37, p. 2046-2067, 1998.

HUSAIN, A.; Madhesia, D. Recent advances in pharmacological activities of quinoxaline derivatives. **J. Pharm. Res.**, v. 4, p. 924-929, March 2011.

JARIC, M. et al. Highly selective metalation of pyridines and related heterocycles using new frustrated Lewis pairs or TMP-zinc and TMP-magnesium bases with  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . **Angew. Chem. Int.**, v. 49, p. 5451-5455, 2010.

JEGANMOHAN, M.; KNOCHEL, P.  $\text{TMP}_4\text{Zr}$ : An atom-economical base for the metalation of functionalized arenes and heteroarenes. **Chem. Int.**, v. 49, p. 8520-8524, 2010.

KINNE-SAFFRAN, E.; KINNE, R.K.H. Vitalism and Synthesis of Urea. **Am J Nephrol.**, v. 19, p. 290-294, 1999.

KLATT, T. et al. TMP – Magnesium and TMP – Zinc Bases for the Regioselective Metalation of the Cinnoline Scaffold. **Org. Lett.**, v. 16, p. 1232-1235, 2014.

KNOCHEL, P. A convenient alumination of functionalized aromatics by using the frustrated Lewis pair  $\text{Et}_3\text{Al}$  and  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ . **Chem. Eur. J.**, v. 19, p. 14687-14696, 2013.

KOLVARI, E. et al. Green synthesis of quinoxaline derivatives using p-dodecylbenzenesulfonic acid as a surfactant-type Brønsted acid catalyst in water. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 5, n. 2, p. 155-159, June 2012.

KONDO, Y. et al. On the Kinetic and Thermodynamic Reactivity of Lithium Di(alkyl)amidozincate Bases in Directed Ortho Metalation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 129, p. 12734-12738, 2007.

KRASOVSKIY, A. et al. Efficient Synthesis of Functionalized Organozinc Compounds by the Direct Insertion of Zinc into Organic Iodides and Bromides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 45, p. 6040-6044, 2006.

KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 43, p. 3333-3336, 2004.

KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHEL, P. Mixed Mg/Li amides of the type R<sub>2</sub>NMgCl.LiCl as highly efficient bases for the regioselective generation of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 45, p. 2958-2961, 2006.

LIDSTRÖM, P. et al. Microwave assisted organic synthesis – a review. **Tetrahedron Lett.**, v. 57, p. 9225-9283, 2001.

LIN, W.; BARON, O.; KNOCHEL, P. Highly functionalized benzene synthesis by directed mono or multiple magnesiations with TMPMgCl.LiCl. **Org. Lett.**, v. 8, p. 5673-5676, 2006.

LIU, B. et al. Pd-catalyzed oxidative C–H/C–H cross-coupling of pyridines with heteroarenes. **Chem. Sci.**, v. 4, p. 2163-2167, 2013.

MACNEIL, S.L.; FAMILONI, O. B.; Snieckus, V.J. Selective Ortho and Benzylic Functionalization of Secondary and Tertiary p-Tolylsulfonamides. Ipso-Bromo Desilylation and Suzuki Cross-Coupling Reactions. **J. Organomet. Chem.**, v. 66, p. 3662-3670, 2001.

MAICHROWSKI, J.; HÜBNER, E.G.; KAUFMANN, D.E. Palladium-catalyzed cross-coupling of 2-chloroquinoxaline N-oxides with arylboronic acids. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 8185-8196, 2013.

(A) MESHARAM, H.M. et al. A mild and convenient synthesis of quinoxalines via cyclization–oxidation process using DABCO as catalyst. **Tetrahedron Lett.**, v. 51, p. 2580-2585, 2010.

(B) MESHARAM, H.M. et al. One-pot synthesis of quinoxaline-2-carboxylate derivatives using ionic liquid as reusable reaction media. **Tetrahedron Lett.**, v. 51, p. 4313-16, 2010.

MOHSENZADEH, F.; AGHAPOOR, K.; DARABI, H.R. Benign Approaches for the Microwave-assisted Synthesis of Quinoxalines. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 18, n. 2, p. 297-303, 2007.

MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolones, benzodiazines and carbolines). **Tetrahedron**, v. 57, p. 4059-4090, 2001.

MORE, S.V. et al. Molecular iodine: a powerful catalyst for the easy and efficient synthesis of quinoxalines. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 6345–6348, 2005.

MOSRIN, M. et al. High temperature zincation of functionalized aromatics and heteroaromatics using TMPZnCl.LiCl and microwave irradiation. **Chem. Commun.**, p. 5615-5617, 2009.

MOSRIN, M.; KNOCHEL, P. Regio- and chemoselective multiple functionalization of pyrimidine derivatives by selective magnesiations using TMPMgCl.LiCl. **Org. Lett.**, v. 10, p. 2497-2500, 2008.

MULVEY, R.E. et al. Deprotonative metalation using ate compounds: synergy, synthesis, and structure building. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 46, p. 3802-3824, 2007.

NAFE, J. et al. Functionalization of Quinoxalines by Using TMP Bases: Preparation of Tetracyclic Heterocycles with High Photoluminescence Quantum Yields. **Chem. Eur. J.**, v. 21, p. 1102-1107, 2015.

NGUYEN, T-H.; CASTANET, A-S.; MORTIER, J. Directed Ortho -Metalation of Unprotected Benzoic Acids. Methodology and Regioselective Synthesis of Useful Contiguously 3- and 6-Substituted 2-Methoxybenzoic Acid Building Blocks. **Org. Lett.**, v. 8, p. 765-768, 2006.

NICOLAOU, K.C. et al. An Expedient Strategy for the Synthesis of Tryptamines and Other Heterocycles. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 47, p. 4217-4220, 2008.

ONozAWA, S-Y.; HATANAKA, Y.; TANAKA, M. Palladium-catalysed borylsilylation of alkynes and borylsilylativecarbocyclization of diynes and an enyne compound, **Chem. Commun.**, v. 13, p. 1229-1230, 1997.

PARHAM, W.E.; PICCIRILLI, R. M. Selective Halogen-Lithium Exchange in 2,5-Dibromobenzenes and 2,5-Dibromopyridine. **J. Organomet. Chem.**, v. 42, n. 2, p. 257-260, 1977.

PARK, Y-S.; SHIN, W-S.; KIM, S-K. In vitro and in vivo activities of echinomycin against clinical isolates of Staphylococcus aureus. **J. Antimicrob. Chem.**, v. 61, p. 163–168, 2008.

PILLER, F. M. et al. Convenient Preparation of Polyfunctional Aryl Magnesium Reagents by a Direct Magnesium Insertion in the Presence of LiCl. **Chem. Int. Ed.**, v. 47, p. 6802-6806, 2008.

PLÉ, N. et al. Diazines 13: Metalation without ortho-directing group – Functionalization of diazines via direct metalation. **J. Organomet. Chem.**, v. 60, p. 3781-3786, 1995.

PU, X.; LI, H.; COLACOT, T.J. Heck alkynylation (Copper-free Sonogashira coupling) of aryl and heteroaryl chlorides, using Pd complexes of *t*-Bu<sub>2</sub>(*p*-NMe<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)P: understanding the structure–activity relationships and Copper effects. **J. Organomet. Chem.**, 2013, 78, 568-581.

QI, C. et al. DABCO-Catalyzed Oxidation of Deoxybenzoins to Benzils with Air and One-Pot Synthesis of Quinoxalines. **Synthesis**, v. 3, p. 387-396, 2011.

ROHBOGNER, C.J.; CLOSOSKI, G.C.; KNOCHEL, P. A general method for meta and para functionalization of arenes using TMP<sub>2</sub>Mg·2 LiCl. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 47, p. 1503-1507, 2008.

ROHBOGNER, C.J.; WIRTH, S.; KNOCHEL, P. Phosphorodiamidate-directed metalation of *N*-heterocycles using Mg- and Zn-TMP bases. **Org. Lett.**, v. 12, p. 1984-1987, 2010.

ROHBOGNER, C.J.; WIRTH, S.; KNOCHEL, P. Phosphorodiamidate-directed metalation of *N*-heterocycles using Mg- and Zn-TMP bases. **Org. Lett.**, v. 12, p. 1984-1987, 2010.

ROSS, A.J. et al. Evidence for the Role of Tetramethylethylenediamine in Aqueous Negishi Cross-Coupling: Synthesis of Nonproteinogenic Phenylalanine Derivatives on Water. **J. Organomet. Chem.**, v. 76, p. 1727-1734, 2011.

ROTTLÄNDER, M. et al. Stereoselective Preparation of Functionalized Alkenylmagnesium Reagents via an Iodine - Magnesium Exchange Reaction. **J. Organomet. Chem.**, v. 64, p. 1080-1081, 1999.



SANSEVERINO, A. M. Micro-ondas em Síntese Orgânica. **Quim. Nova**, v. 25, n. 4, p. 660-667, 2002.

SEGGIO, A. et al. Lithium-Mediated Zincation of Pyrazine, Pyridazine, Pyrimidine, and Quinoxaline. **J. Organomet. Chem.**, v. 72, p. 6602-6605, 2007.

SHARMA, R. et al. Open vessel mode microwave-assisted synthesis of 2-oxazolines from carboxylic acids. **Tetrahedron Lett.**, v. 50, p. 5780-5782, 2009.

SINGH, P.P. et al. Iron-catalyzed cross-coupling of electron-deficient heterocycles and quinone with organo boron species via innate C–H functionalization: application in total synthesis of pyrazine alkaloid botryllazine A. **J. Organomet. Chem.**, v. 78, p. 2639-2648, 2013.

SLOCUM, D. W. et al. Metalations in hydrocarbon solvents; media effects on N-BuLi reactivity. **Tetrahedron. Lett.**, v. 47, p. 865-868, 2006.

SNÉGAROFF, K. et al. Deprotonative Metalation of Functionalized Aromatics Using Mixed Lithium–Cadmium, Lithium–Indium, and Lithium–Zinc Species. **Chem. Eur. J.**, v. 15, p. 10280-10290, 2009.

SNIECKUS, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. **Chem. Rev.**, v. 90, p. 879-933, 1990.

SONG, R. J. et al. Solvent-free Copper/Iron co-catalyzed N-arylation reactions of nitrogen-containing heterocycles with trimethoxysilanes in air. **Tetrahedron Lett.**, v. 48, p. 7845-7848, 2007.

SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. Irradiação de micro-ondas aplicada à Síntese Orgânica: Uma história de sucesso no Brasil. **Quim. Nova**, v. 34, n. 3, p. 497-506, 2011.

STEDMAN, E.; STEDMAN, E. The Methylurethanes of the Isomeric  $\alpha$ -Hydroxyphenylethyldimethylamines and their Miotic Activity. **J. Chem. Soc.**, p. 609-617, 1929.

TEUNISSEN, H.T.; BICKELHAUPT, F. Synthesis and Reactivity of 2-Iodophosphinines. **Organometallics**, v. 15, p. 794-801, 1996.

TEUNISSEN, H.T.; BICKELHAUPT, F. Synthesis and reactivity of 2-iodophosphinines. **Organometallics**, v. 15, p. 794-801, 1996.

THAYER, J.S. Historical Origins of Organometallic Chemistry. **J. Chem. Educ.**, v. 46, n. 442, p. 764-765, 1969.

TIDWELL, T.T. Wilhelm Schlenk: The Man Behind the Flask. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v.40, n. 2, p. 331-337, 2001.

TRICOTET, T. ET AL. Selective vinyl C-H lithiation of cis-stilbenes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 131, p. 3142-3143, 2009

TROST, B.M.; COPPOLA, B.P. 2-Bromo-3-(trimethylsilyl)propene. An Annulating Agent for Five-Membered Carbo- and Heterocycles. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 104, p. 6879-6881, 1982.

TRUONG, T.; DAUGULIS, O. Transition-Metal-Free Alkynylation of Aryl Chlorides. **Org. Lett.**, v. 13, p. 4172-4175, 2011.

UNSINN, A.; J. Rohbogner, C.J.; Knochel, P. Directed Magnesiumation of Polyhaloaromatics using the Tetramethylpiperidylmagnesium Reagents  $\text{TMP} \cdot 2 \text{Mg} \cdot 2 \text{LiCl}$  and  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ . **Adv. Synth. Catal.**, v. 355, p. 1553-1560, 2013.

UNSINN, A.; WUNDERLICH, S.H.; KNOCHEL, P. Accelerated Zincations for an Efficient and Mild Functionalization of Aromatics and Heterocycles. **Adv. Synth. Catal.**, v. 355, p. 989-995, 2013.

VARCHI, G. et al. Direct preparation of polyfunctional amino-substituted arylmagnesium reagents via an iodine-magnesium exchange reaction. **Chem. Commun.**, p. 396-397, 2003.

VESSECCHI, R. et al. Generation of naphthoquinone radical anions by electrospray ionization: solution, gas-phase, and computational chemistry studies. **J. Phys. Chem. A.**, v. 115, p. 5453-5460, 2011.

VESSECCHI, R.; GALEMBECK, S.E. Evaluation of enthalpy of formation. Proton affinity and gas-phase basicity of  $\gamma$ -butyrolactone and 2-pyrrolidinone by isodesmic reactions. **J. Phys. Chem. A.**, v. 112, p. 4060-4066, 2008.

WADAVRAO, S.B.; GHOGARE, R.S.; NARSAIAH, A.N. A Simple and efficient protocol for the synthesis of quinoxalines catalyzed by pyridine. **Org. Commun.**, v. 6, n. 1, p. 23-30, 2013.

WALBORSK, H.M. Mechanism of Grignard Reagent Formation. The Surface Nature of the Reaction. **Ace. Chem. Res.**, v. 23, p. 286-293, 1990.

WANG, W. et al. Copper-Catalyzed Synthesis of Quinoxalines with *o*-Phenylenediamine and Terminal Alkyne in the Presence of Bases. **Org. Lett.**, v. 13, n. 17, p. 4514-4517, 2011.

WHISLER, M.C. et al. Beyond thermodynamic acidity: a perspective on the Complex-Induced Proximity Effect (CIPE) in deprotonation reactions. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 43, p. 2206-2225, 2004.

WUNDERLICH, S. H.; KNOCHEL, P.  $(\text{tmp}) \cdot 2 \text{Zn} \cdot 2 \text{MgCl} \cdot 2 \cdot 2 \text{LiCl}$ : A Chemoselective Base for the Directed Zincation of Sensitive Arenes and Heteroarenes. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 46, p. 7685-7688, 2007.

WUNDERLICH, S. H.; KNOCHEL, P. High Temperature Metalation of Functionalized Aromatics and Heteroaromatics using  $(\text{tmp}) \cdot 2 \text{Zn} \cdot 2 \text{MgCl} \cdot 2 \cdot 2 \text{LiCl}$  and Microwave Irradiation, **Org. Lett.**, v. 10, n. 20, 2008.

WUNDERLICH, S.; KNOCHEL, P. High Temperature Metalation of Functionalized Aromatics and Heteroaromatics using  $(\text{tmp}) \cdot 2 \text{Zn} \cdot 2 \text{MgCl} \cdot 2 \cdot 2 \text{LiCl}$  and Microwave Irradiation. **Org. Lett.**, v. 10, p. 4705-4707, 2008.

WUNDERLICH, S.H. et al. Scalable Preparation of Functionalized Organometallics via Directed Ortho Metalation Using Mg- and Zn-Amide Bases. **Org. Process Res. Dev.**, v. 14, p. 339-345, 2010.

XIE, C. et al. An efficient iodine and DMSO catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives. **Tetrahedron**, v. 71, p. 18321-1837, March 2015.

YU, J-W.; MAO, S.; WANG, Y-Q. Copper-Catalyzed Base-Accelerated Direct Oxidation of C–H Bond to Synthesize Benzils, Isatins and Quinoxalines with Molecular Oxygen as Terminal Oxidant. **Tetrahedron Lett.**, v. 56, p. 1575-1580, 2015.

YUS, M.; FOUBELO, F. In: *Handbook of Functionalized Organometallics*; P. Knochel, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim,; v. 1, pp 7-43, 2005.

ZHANG, C. et al. Et<sub>3</sub>N-catalyzed oxidative dehydrogenative coupling of a -unsubstituted aldehydes and ketones with aryl diamines leading to quinoxalines using molecular oxygen as oxidant. **Tetrahedron**, v. 68, p. 5258-5262, 2012.

ZHONGXING, Z. Dialkylaminoacetonitrile Derivatives as Amide Synthons. A One-Pot Preparation of Heteroaryl Amides via a Strategy of Sequential S<sub>N</sub>Ar Substitution and Oxidation. **J. Org. Chem.**, v. 69, p. 1360, 2004.

---

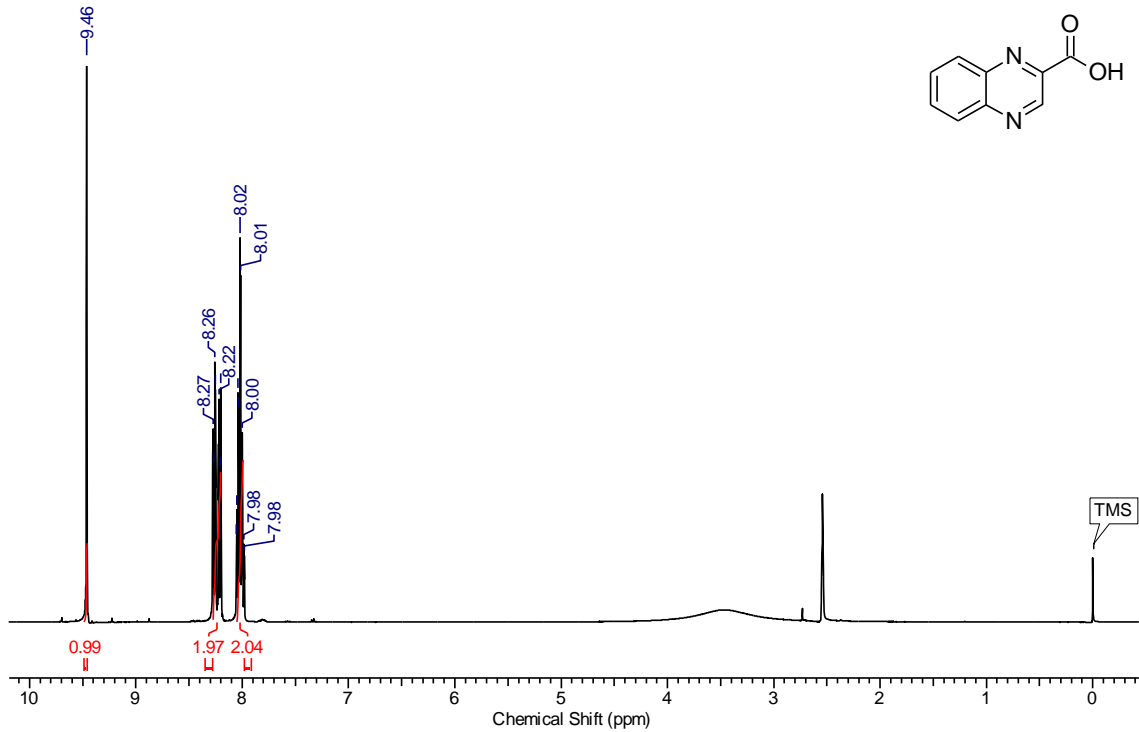
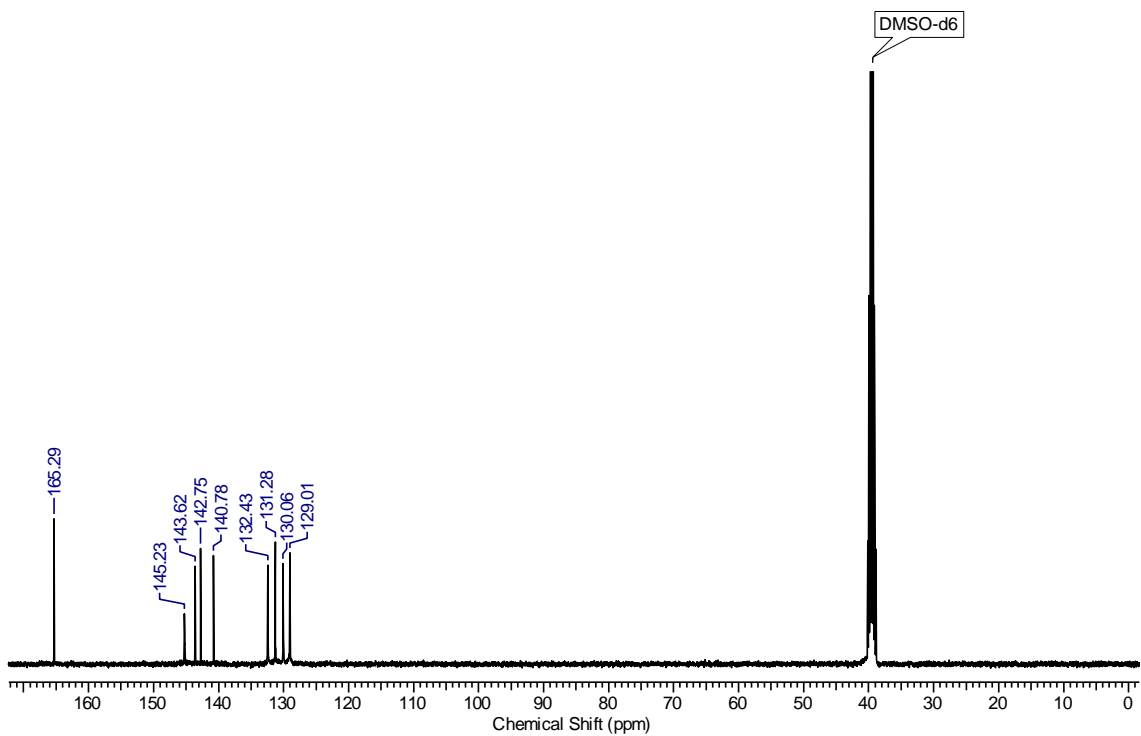
---

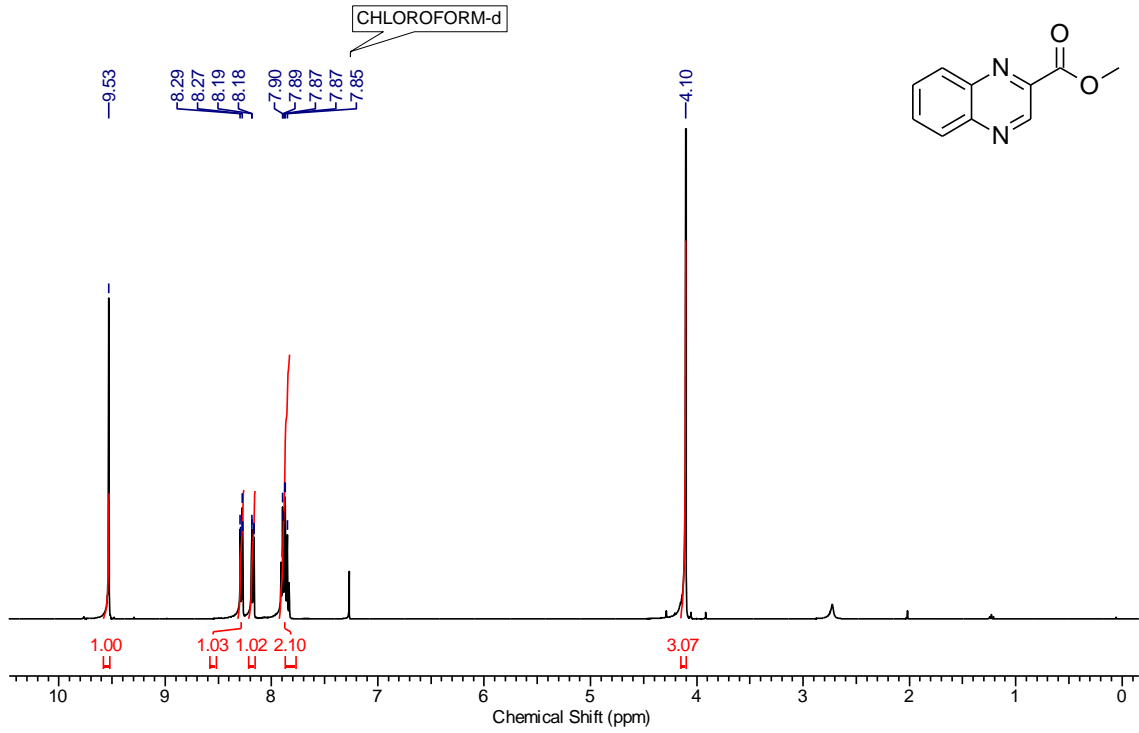
**Anexos**

---

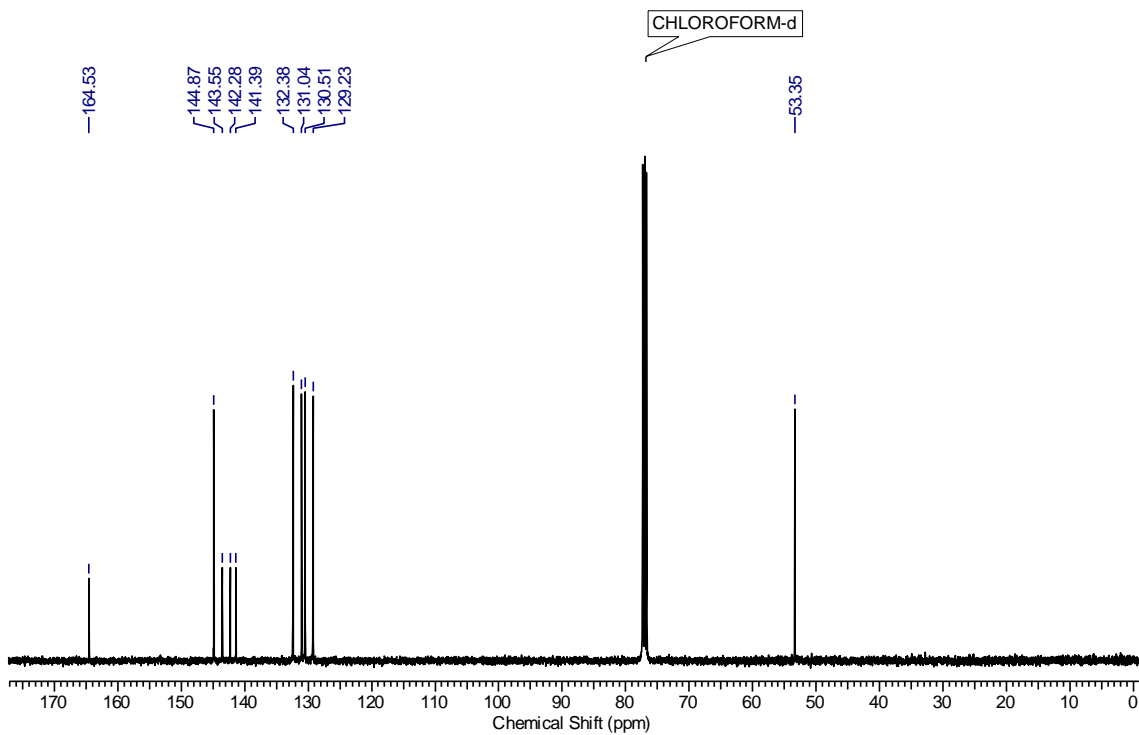
---

## Anexos

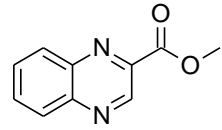
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em DMSO-d6 a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em DMSO-d6 a 100MHz

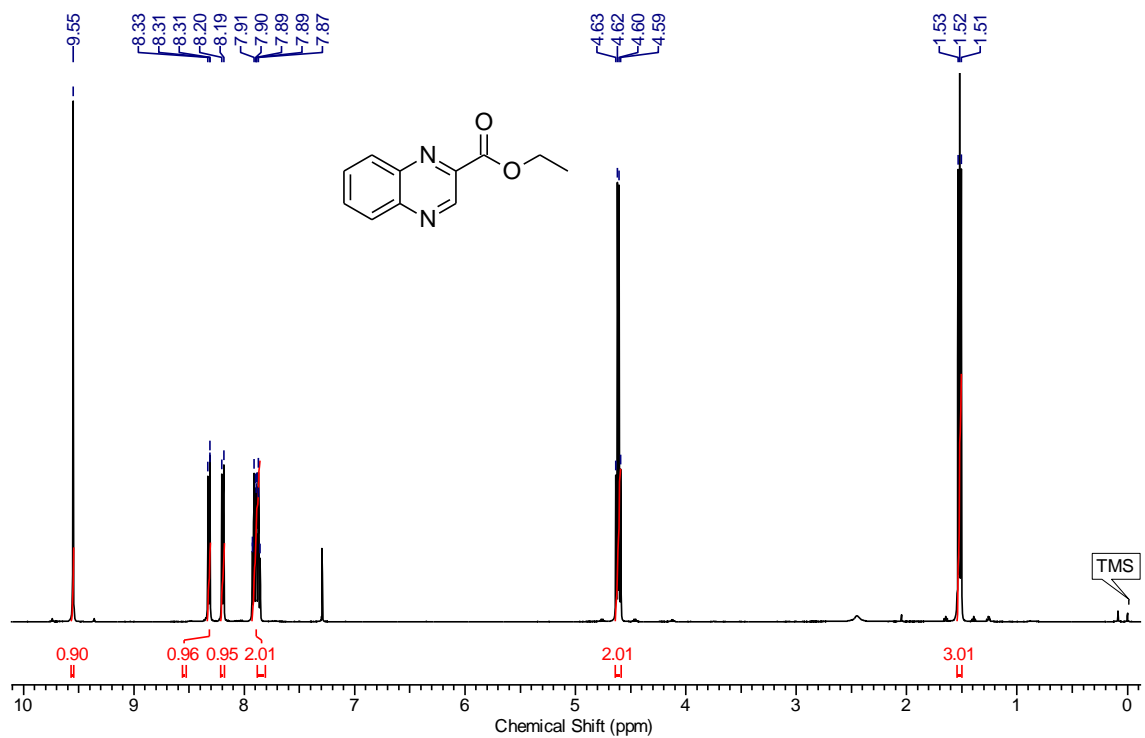
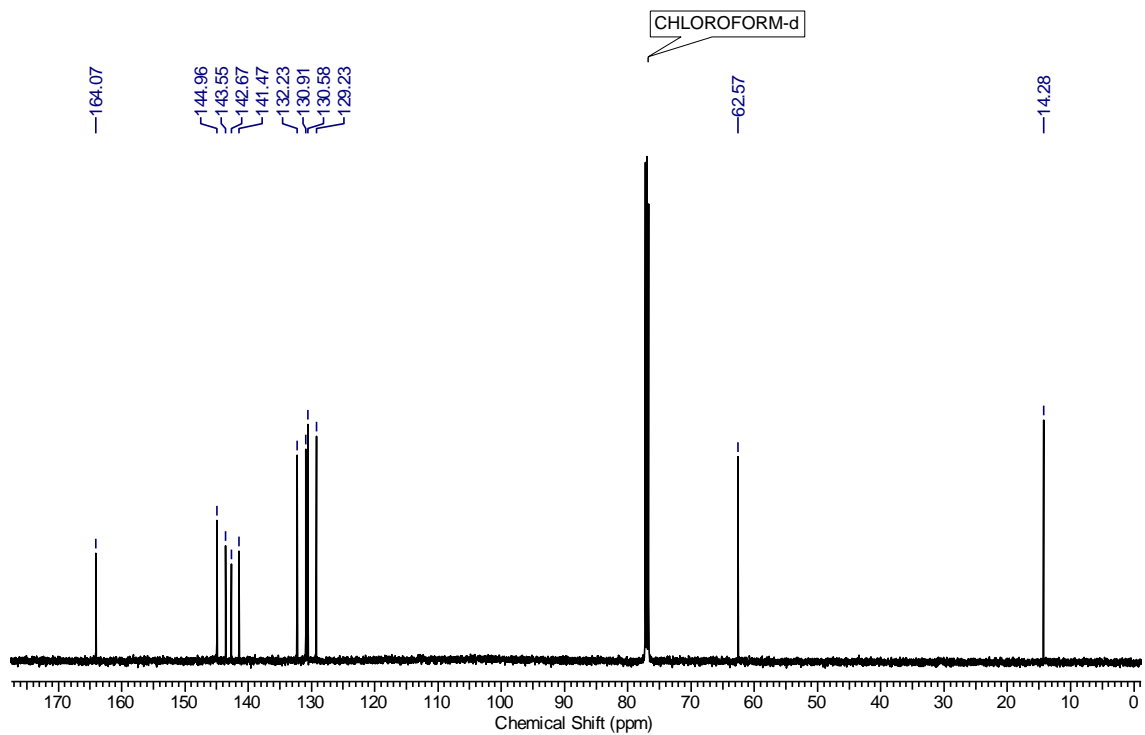


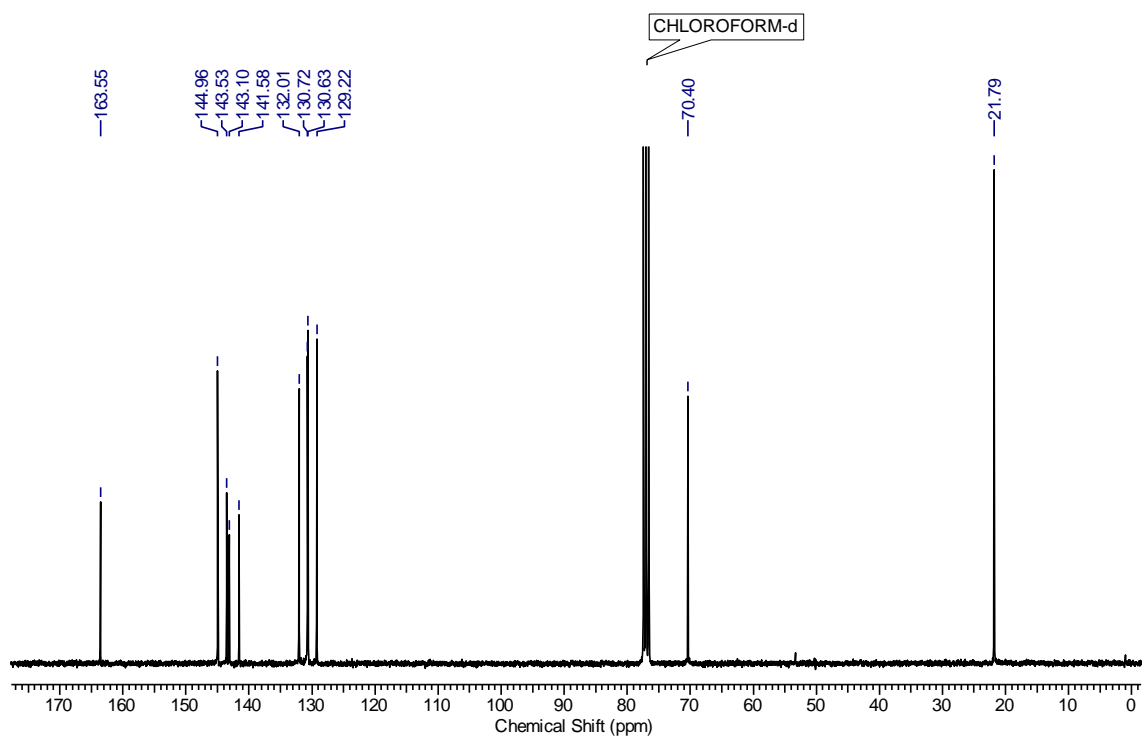
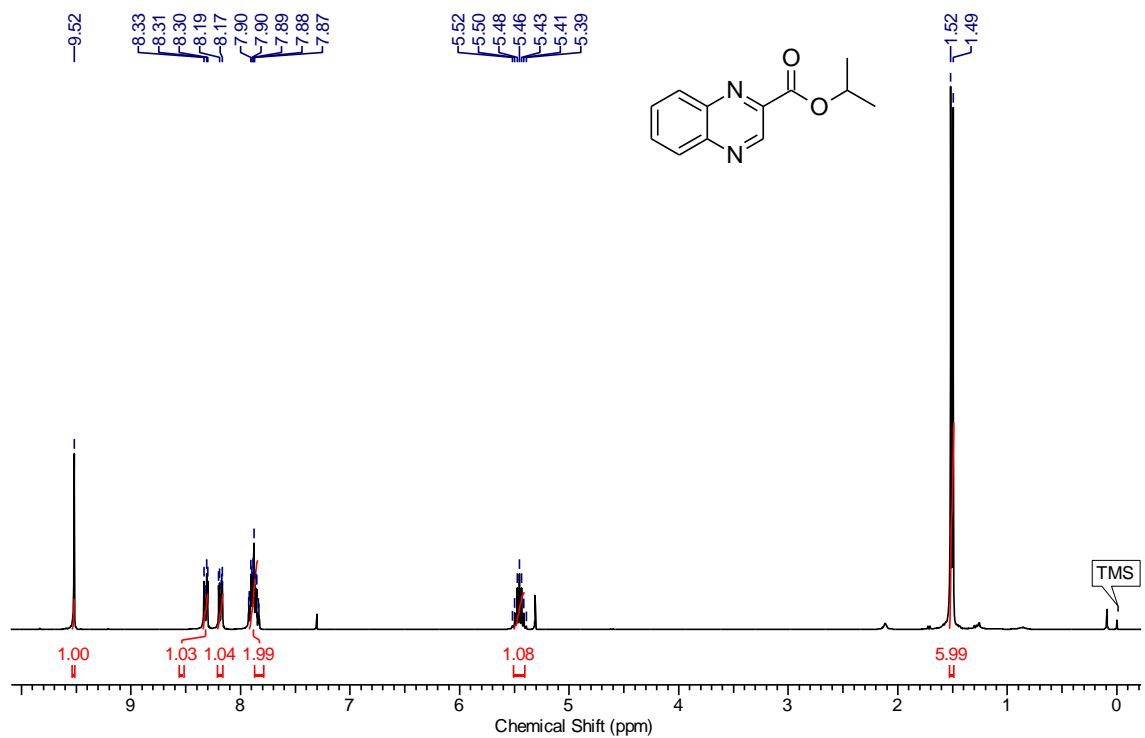
**Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz**



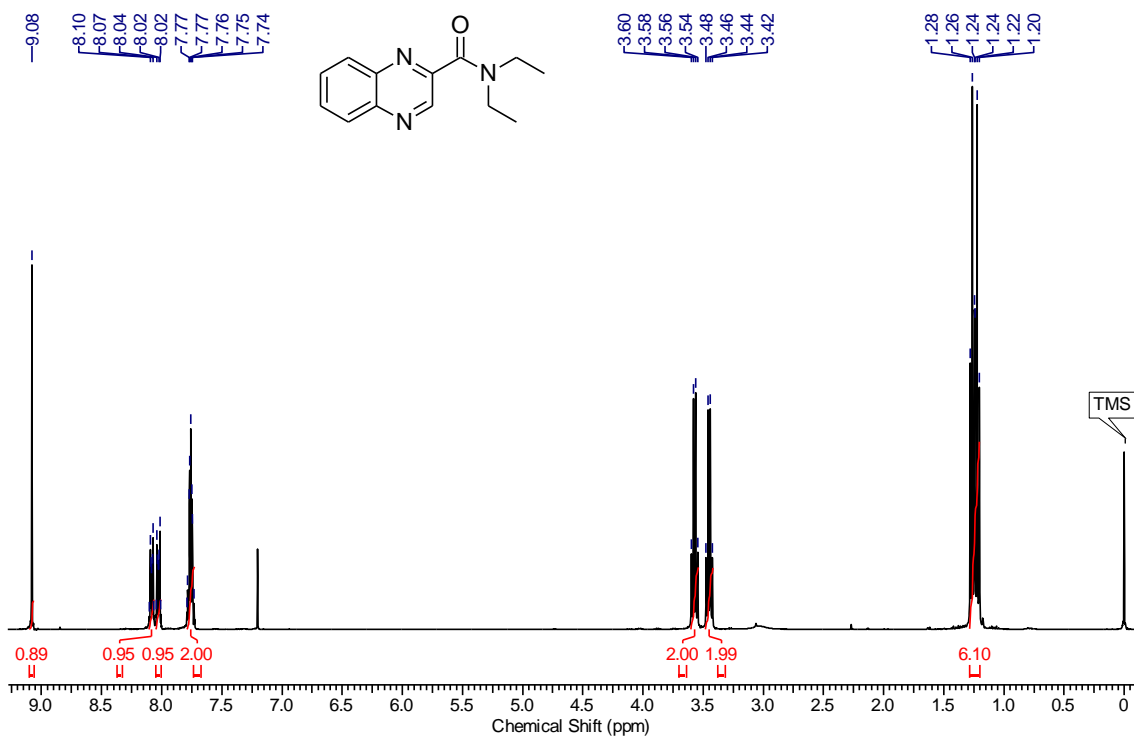
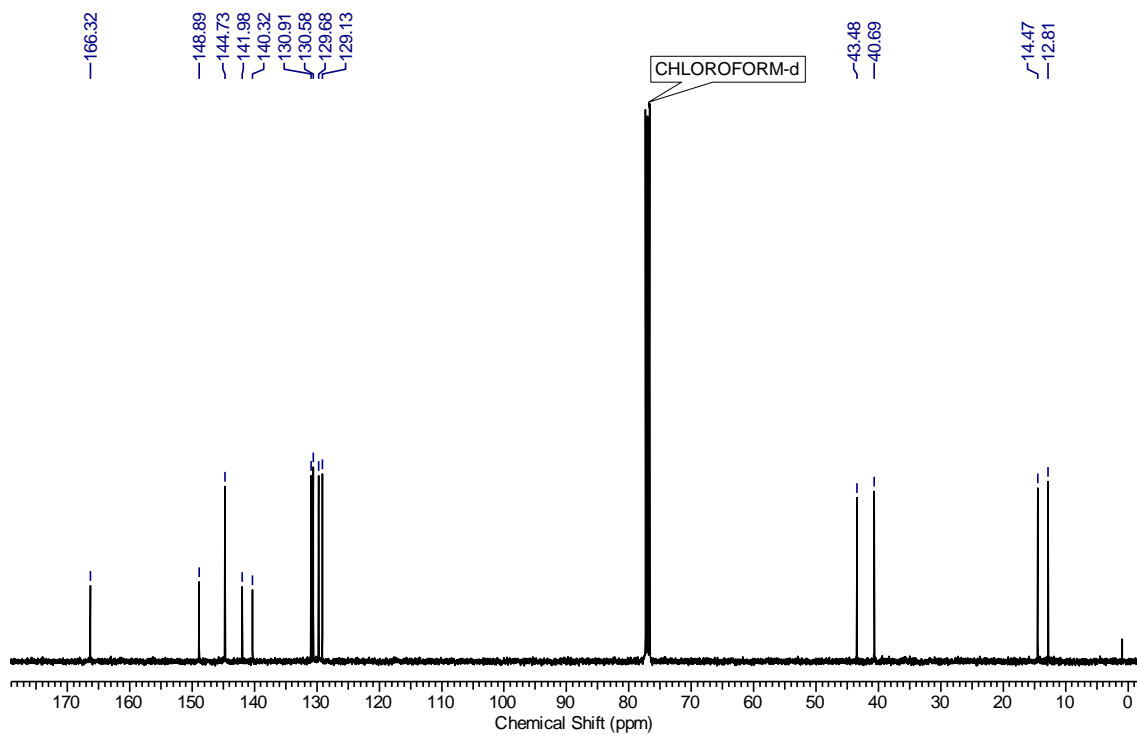
**Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz**

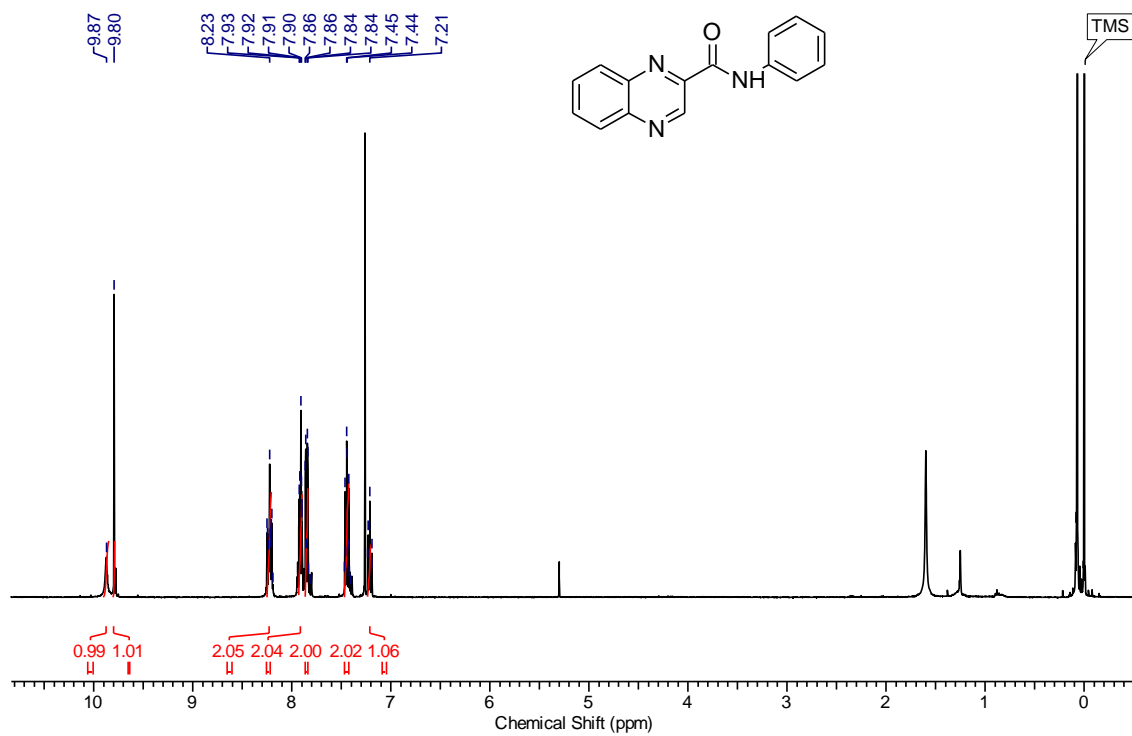
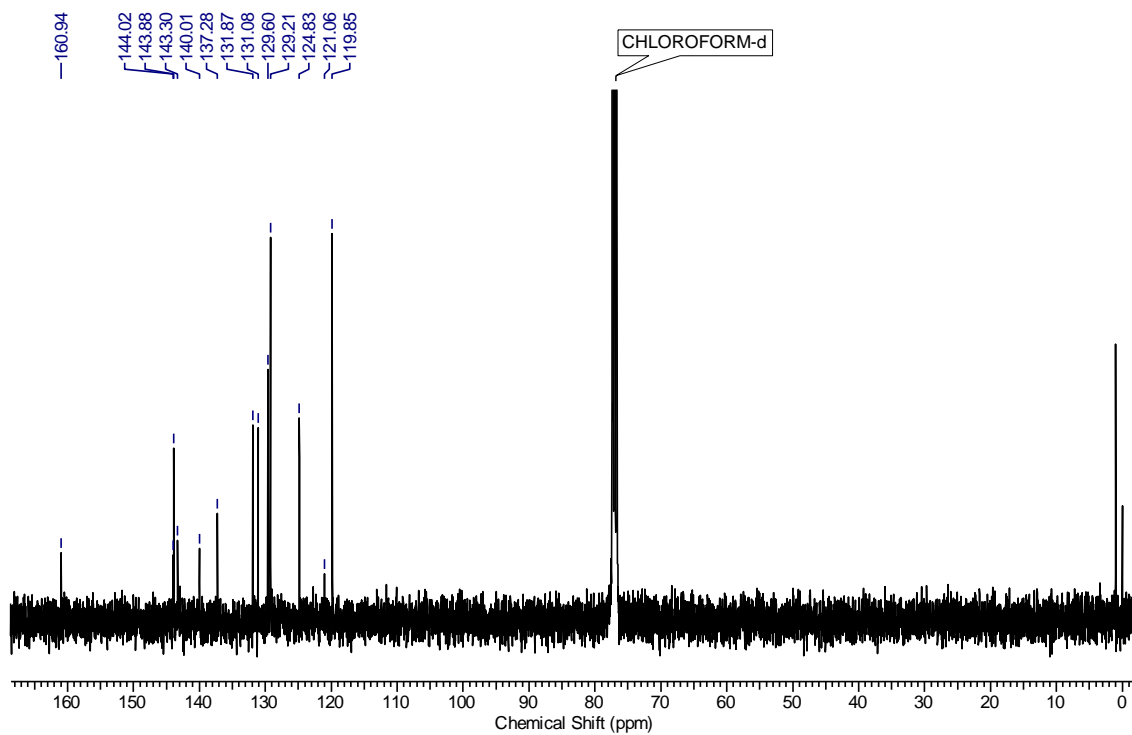


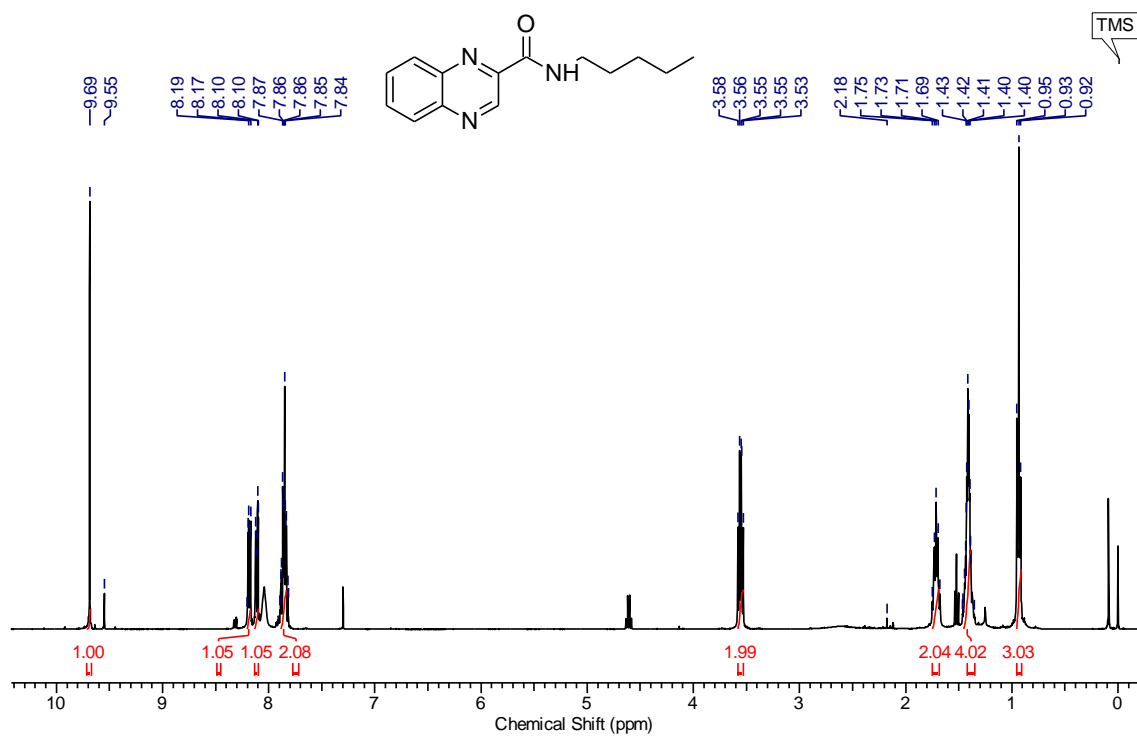
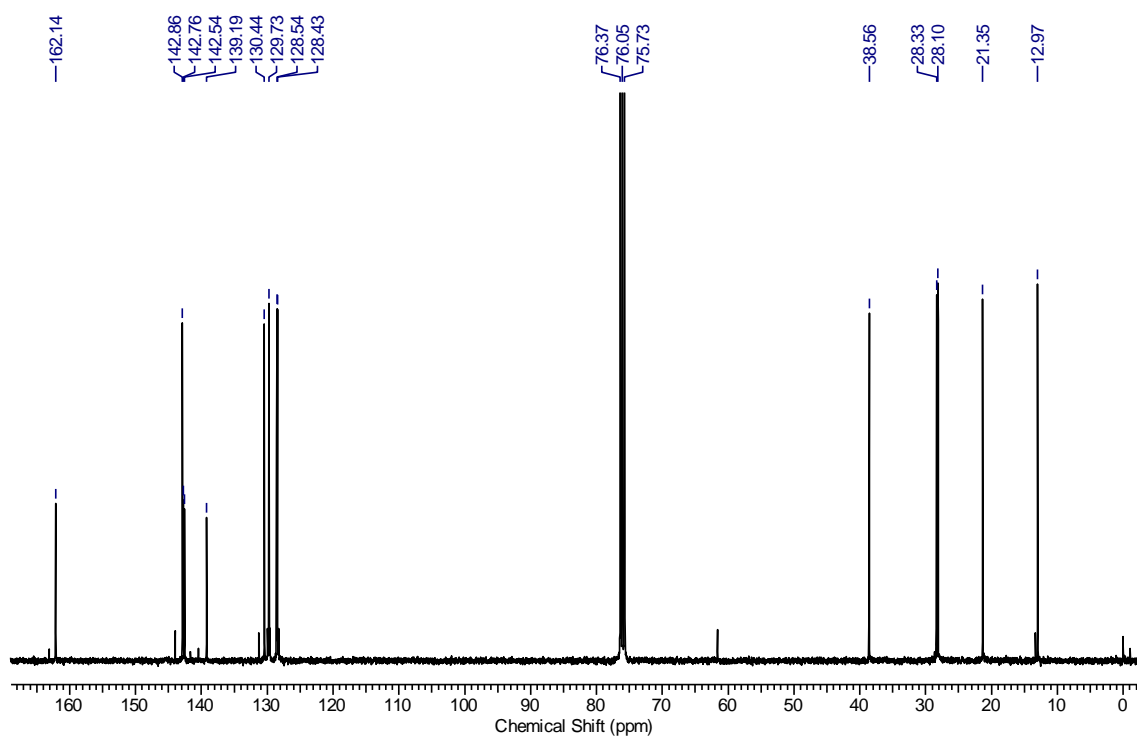
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 300MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 75MHz

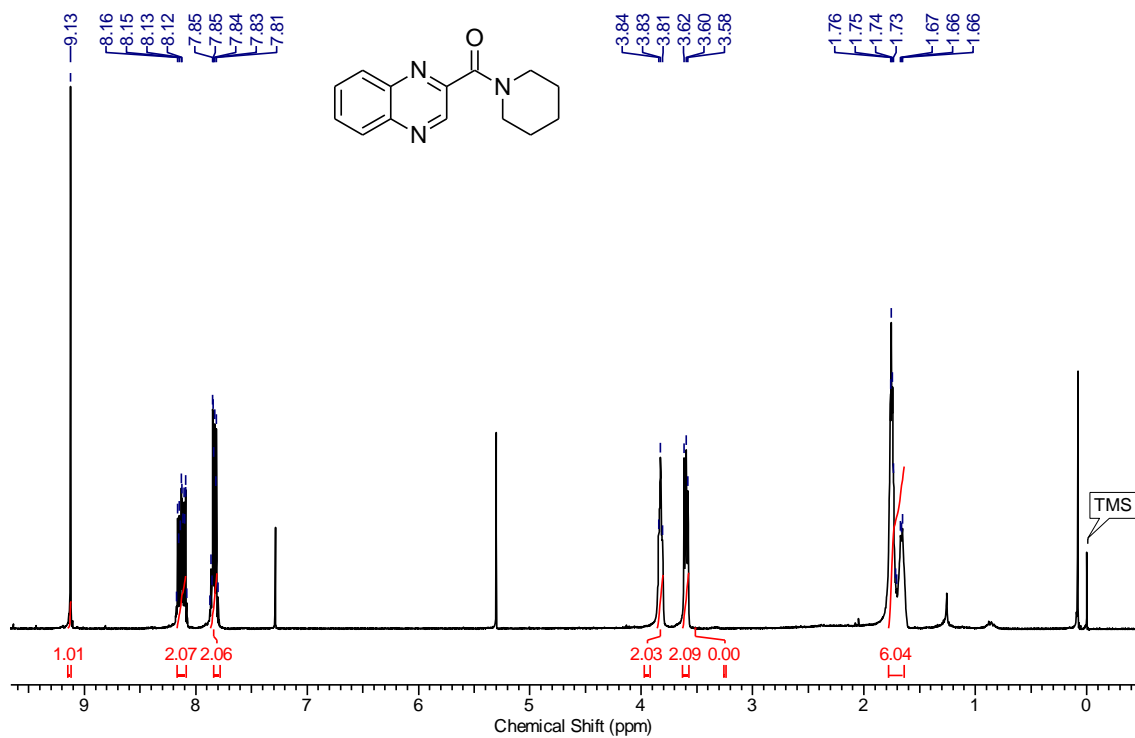
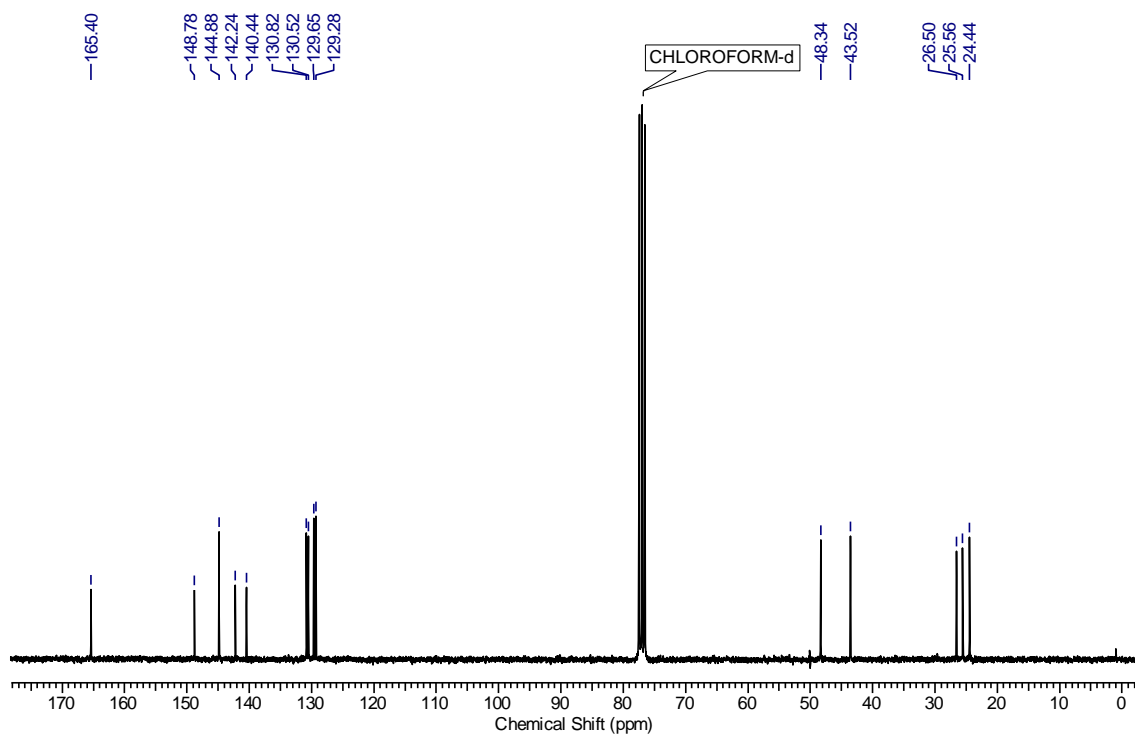


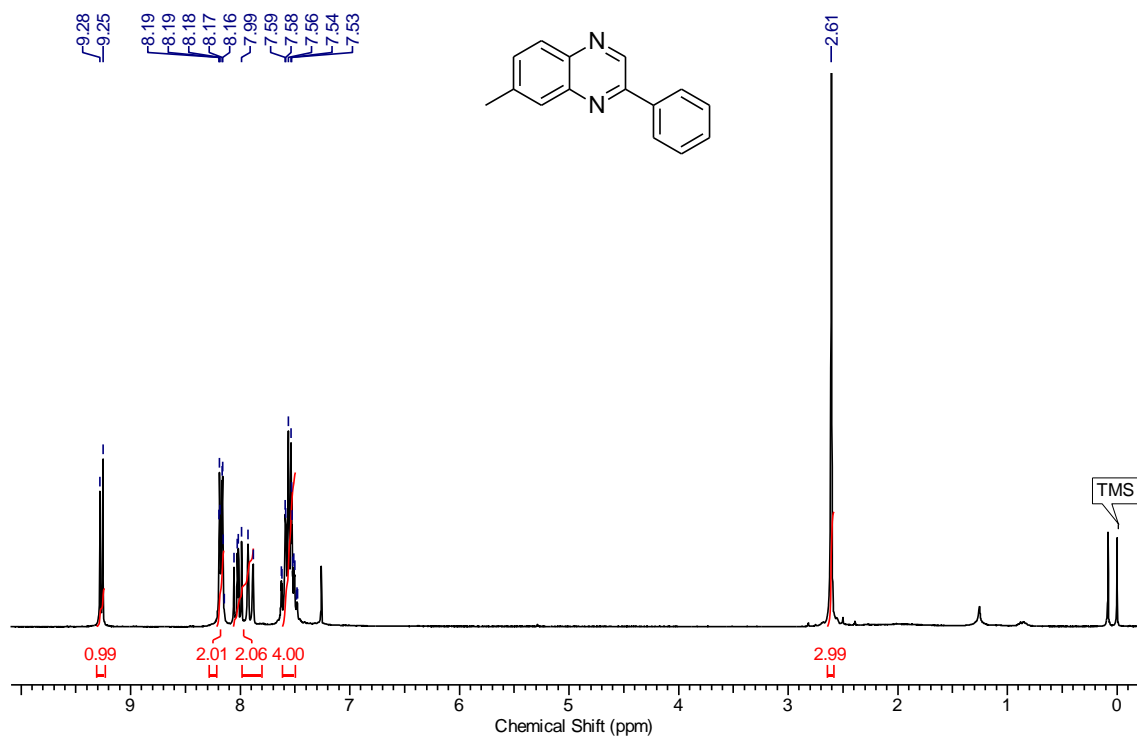
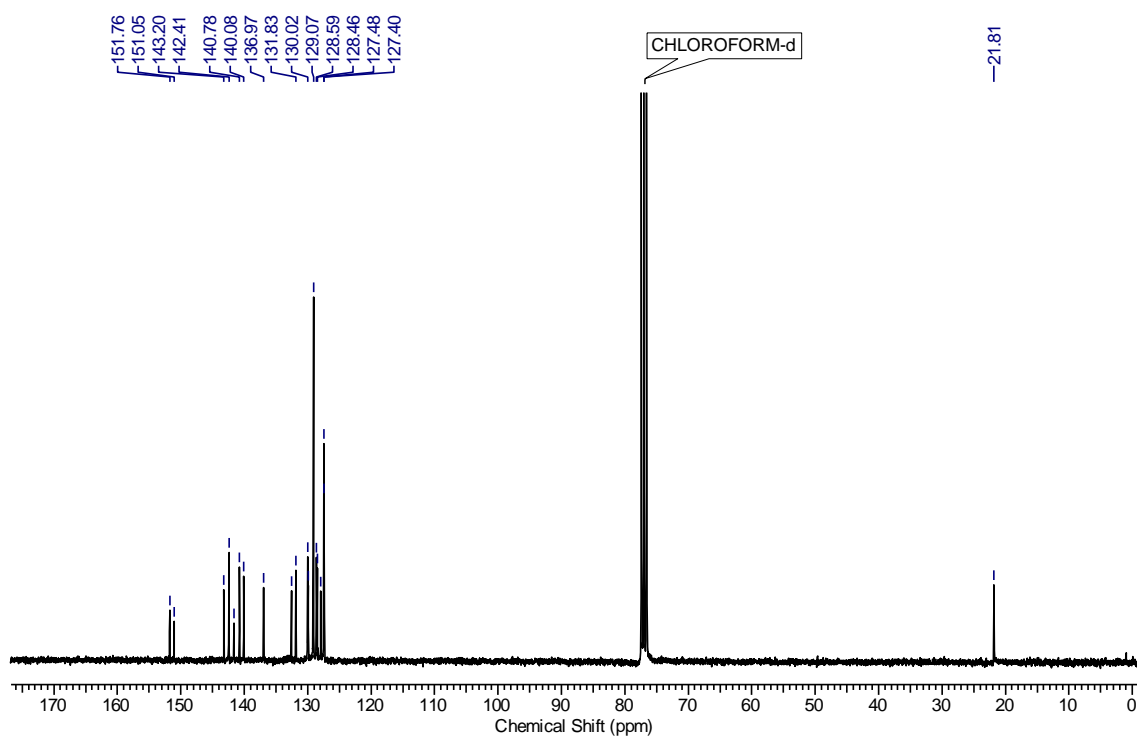


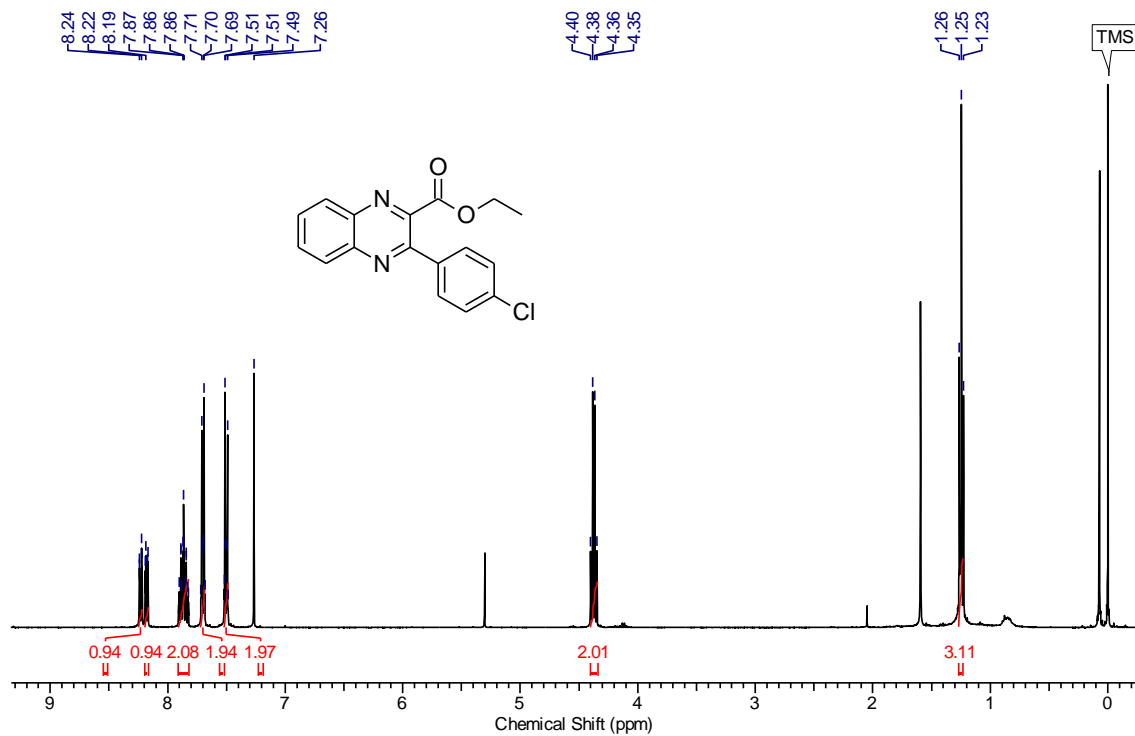
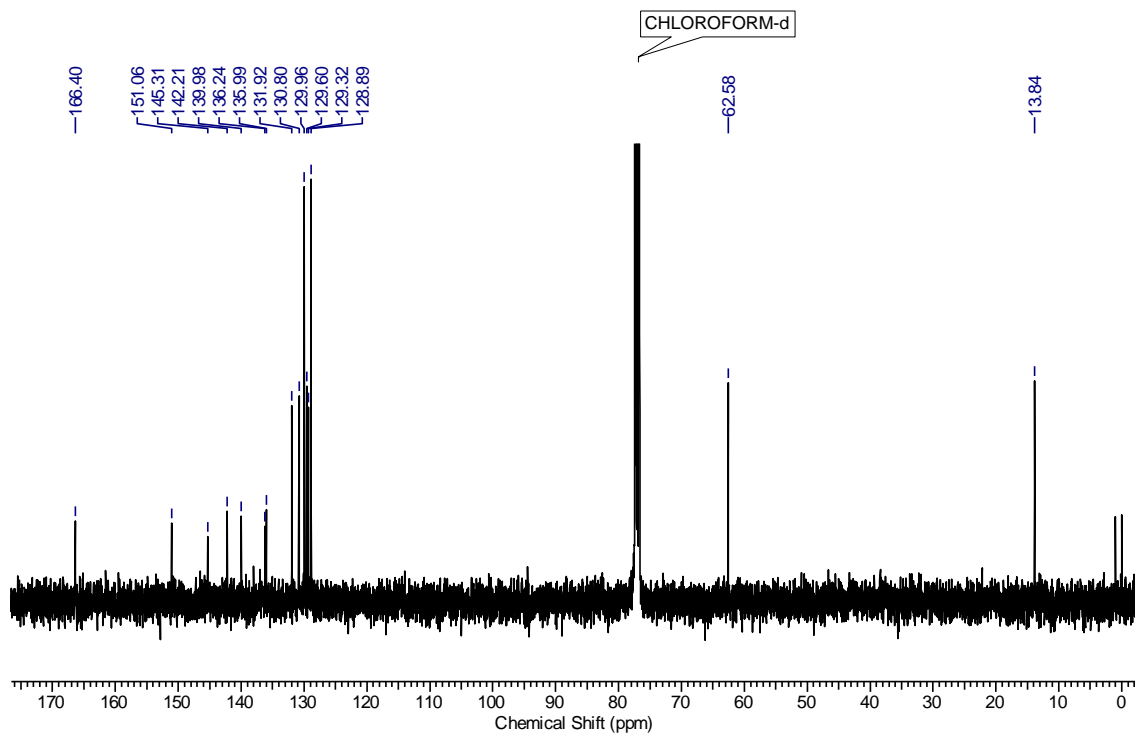
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

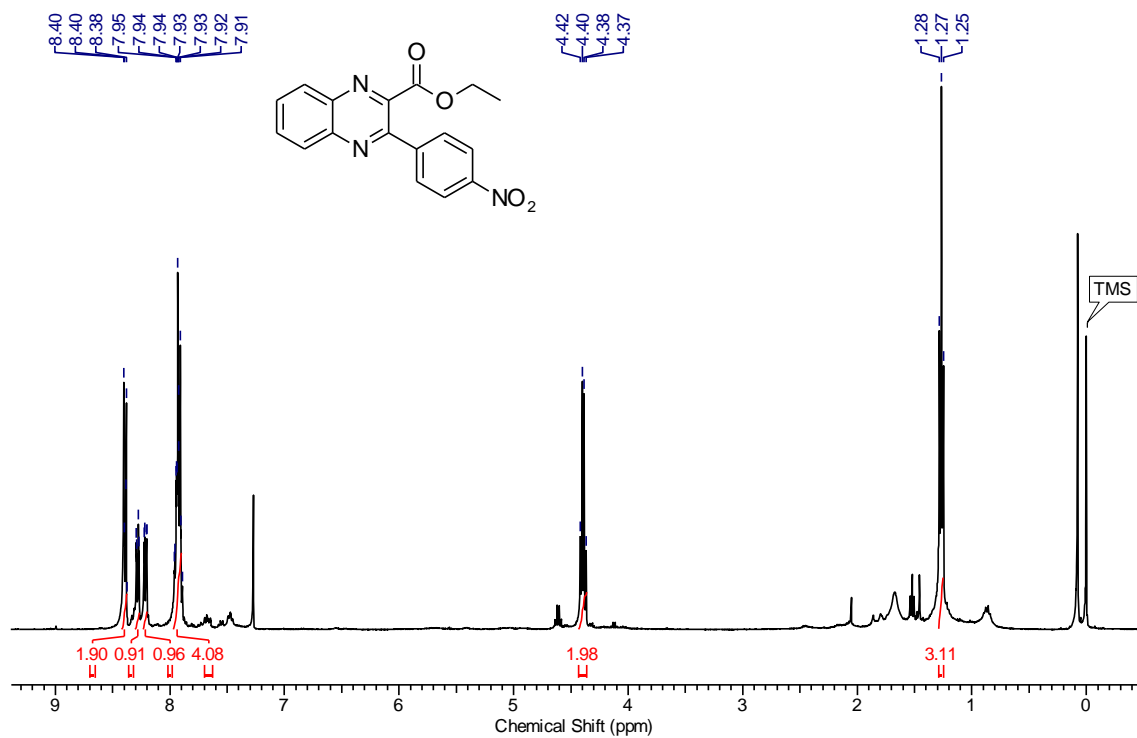
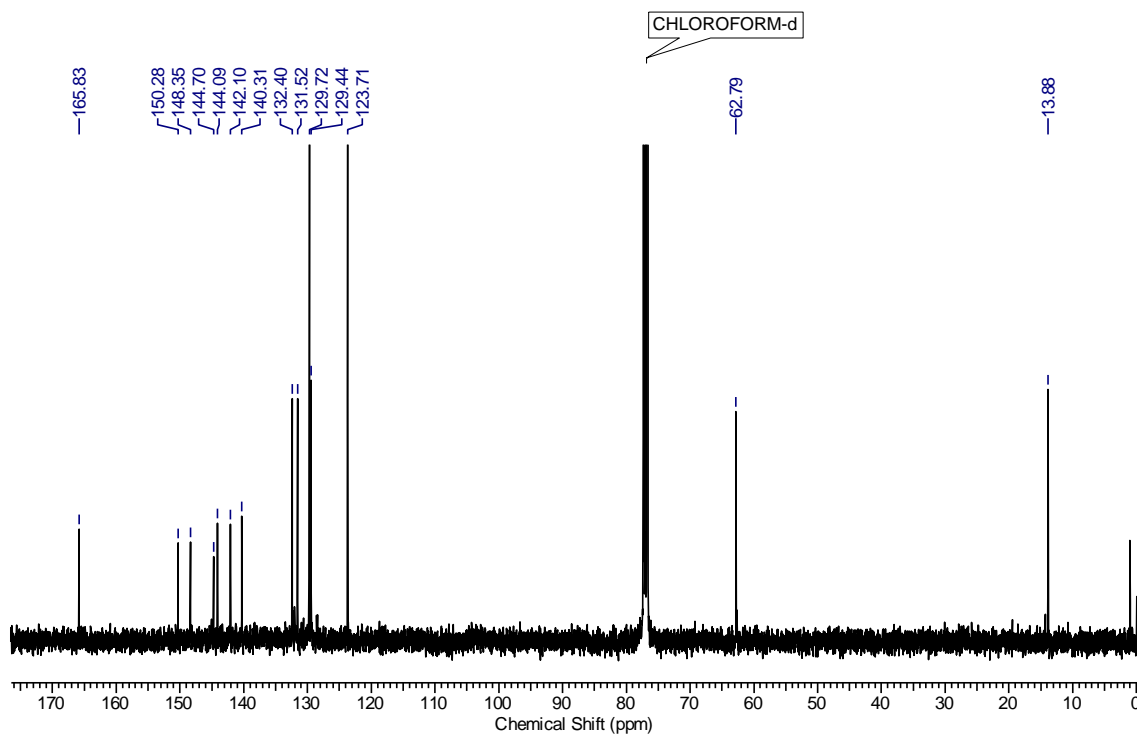
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

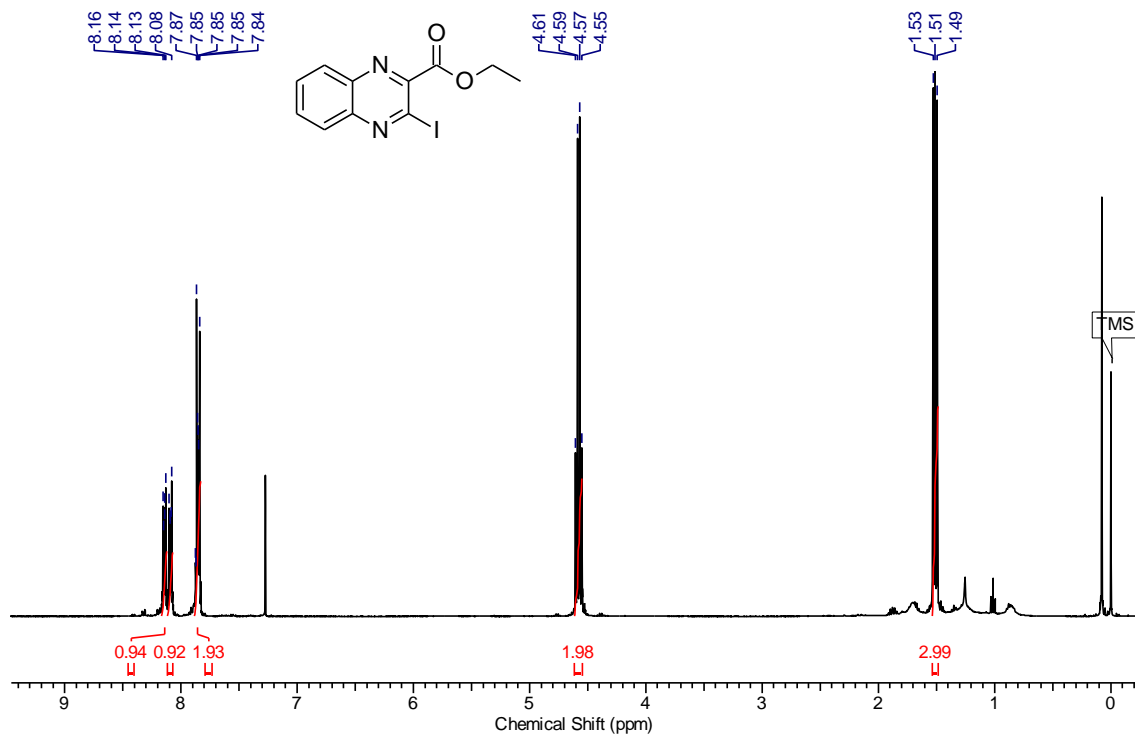
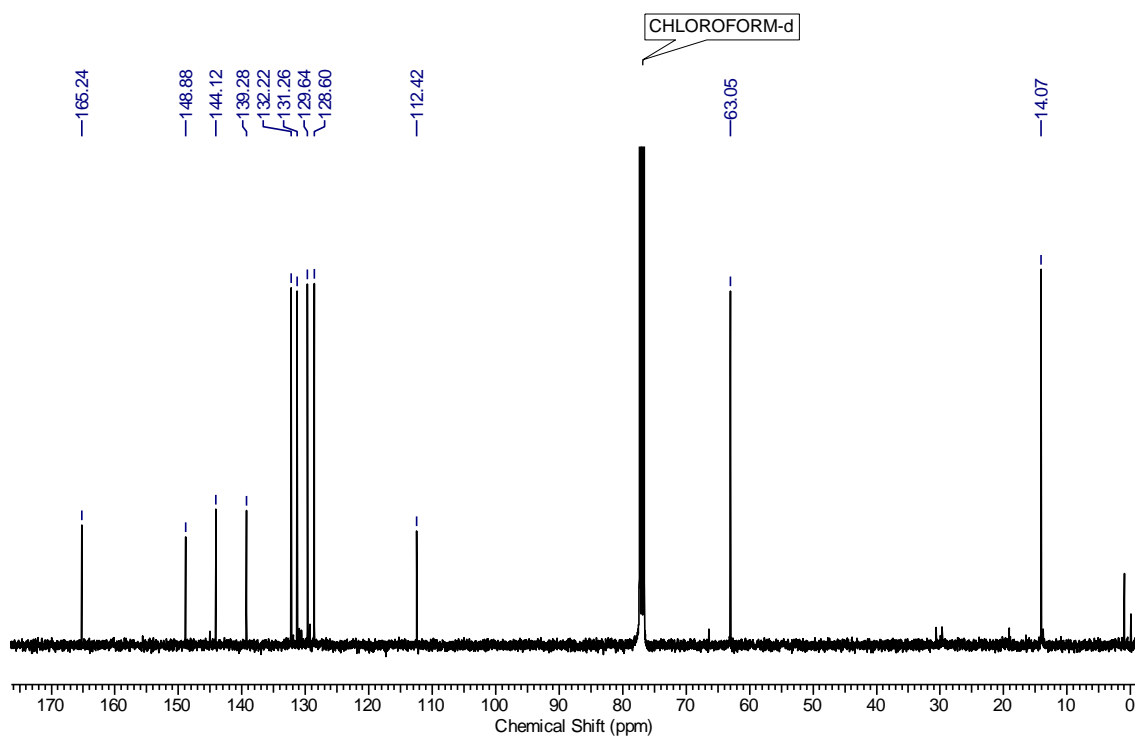
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 300MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 75MHz

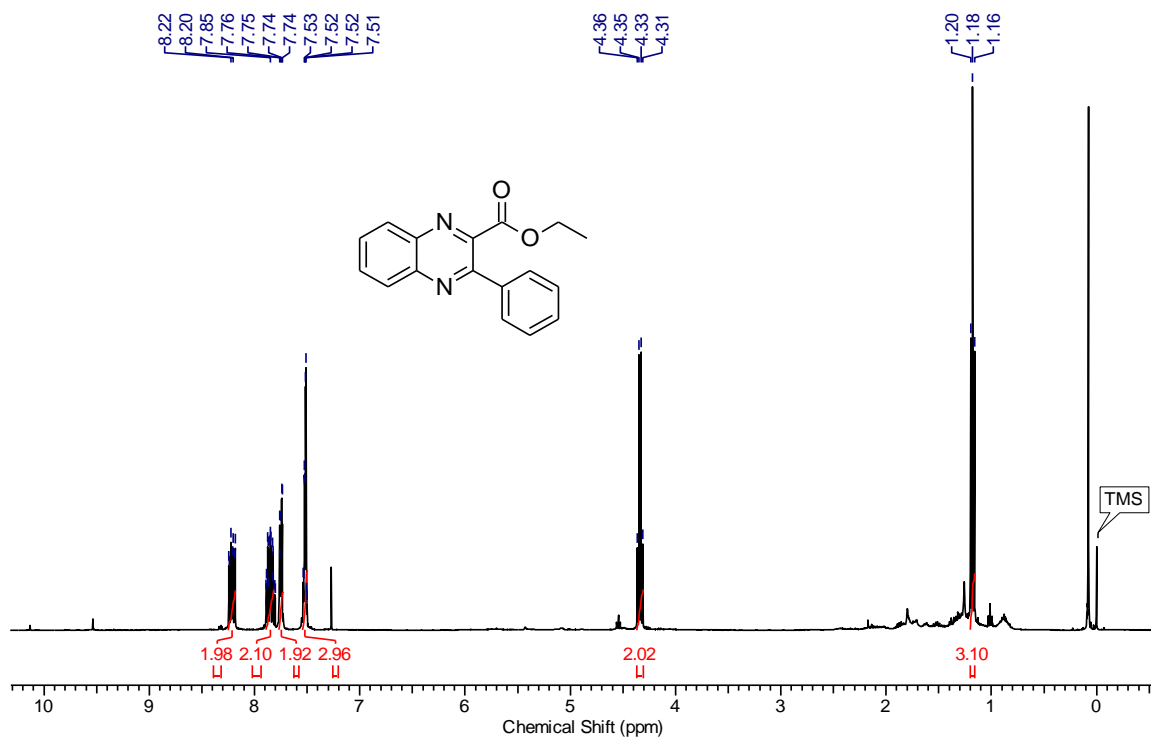
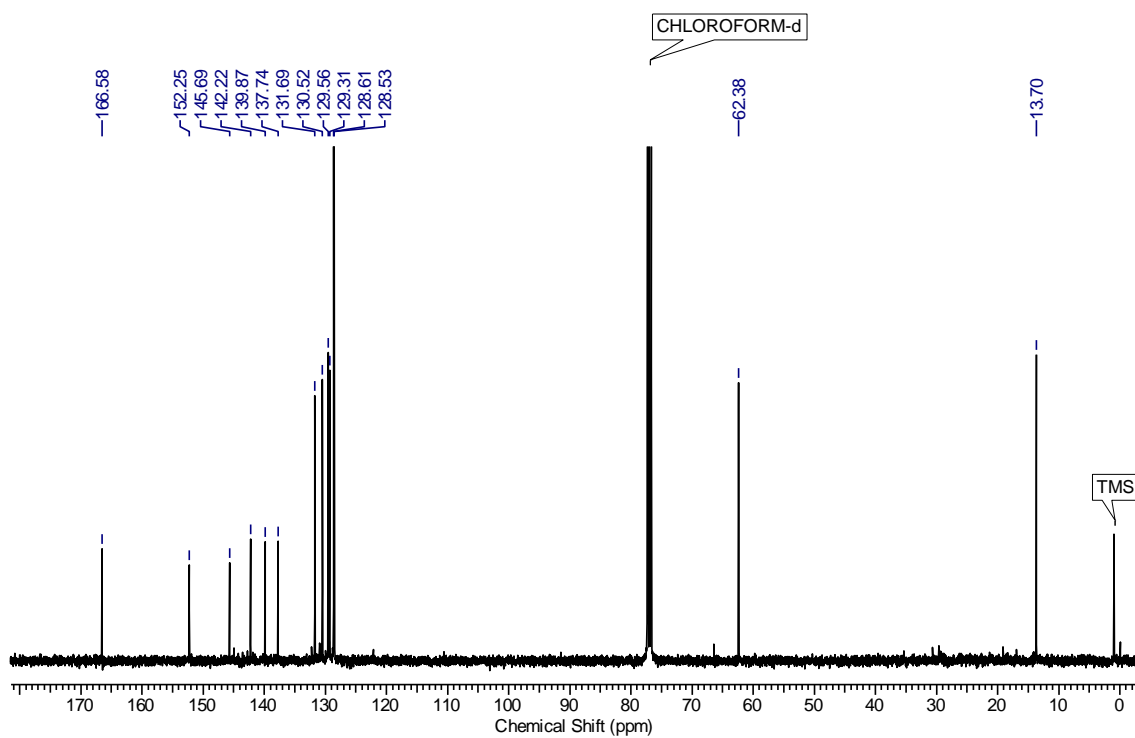
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 300MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 300MHz

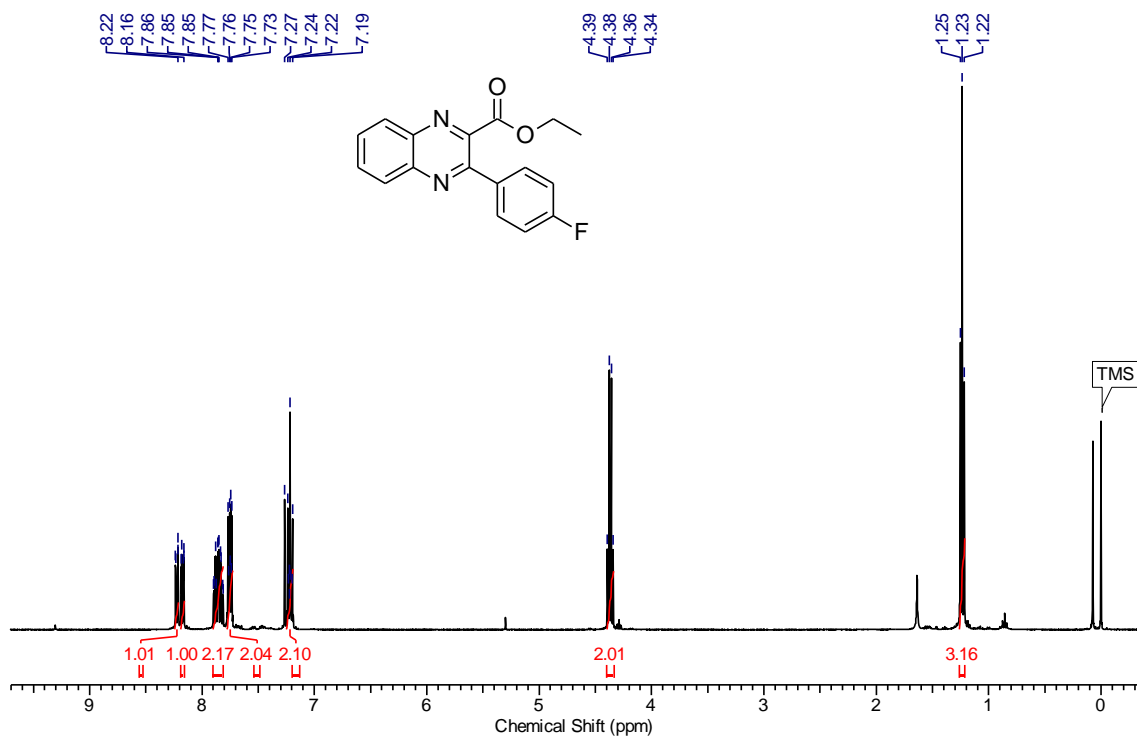
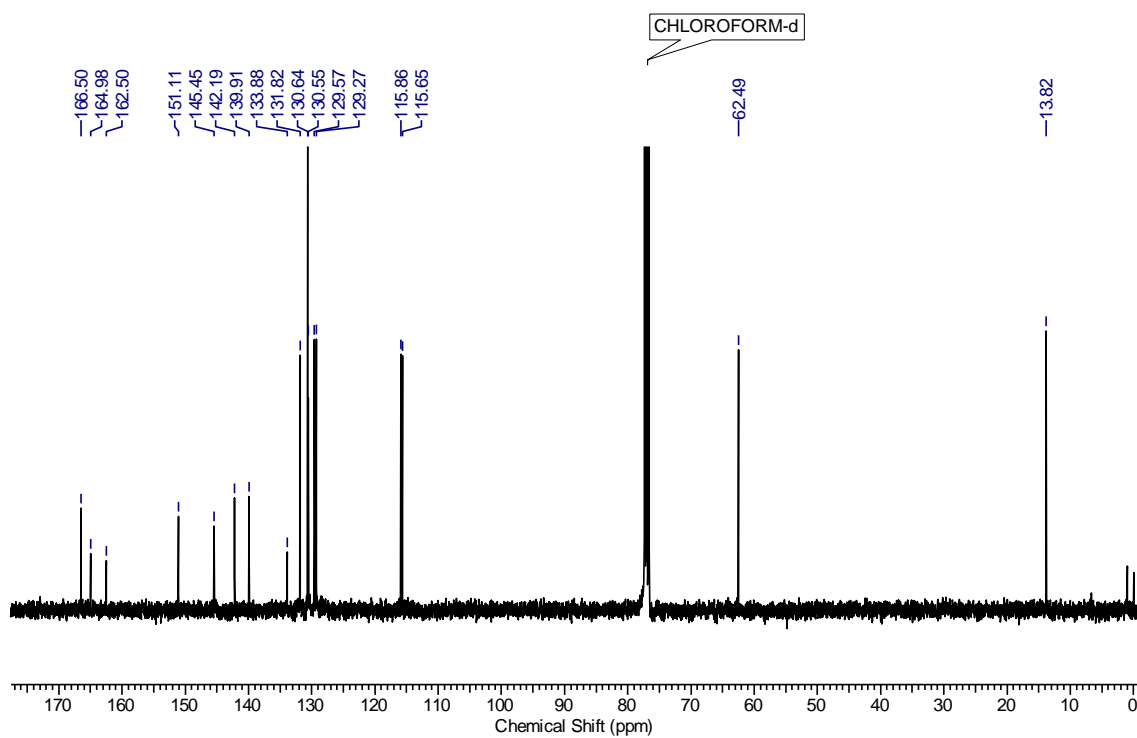
Espectro RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 400MHzEspectro RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz

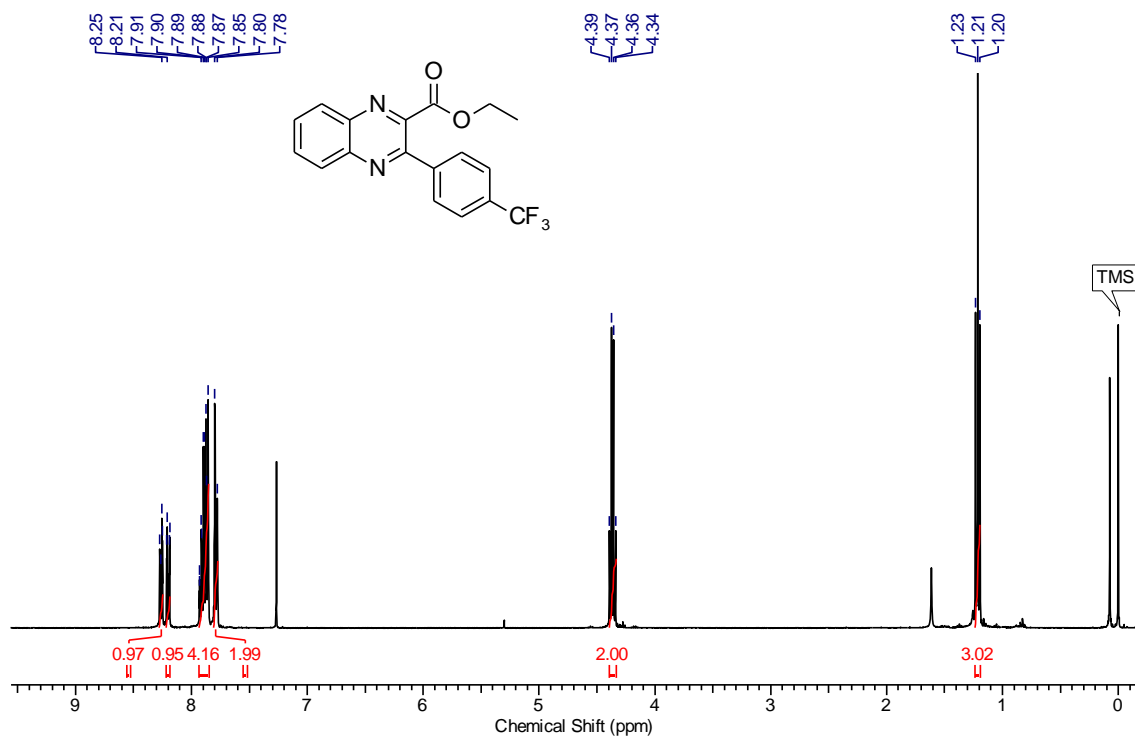
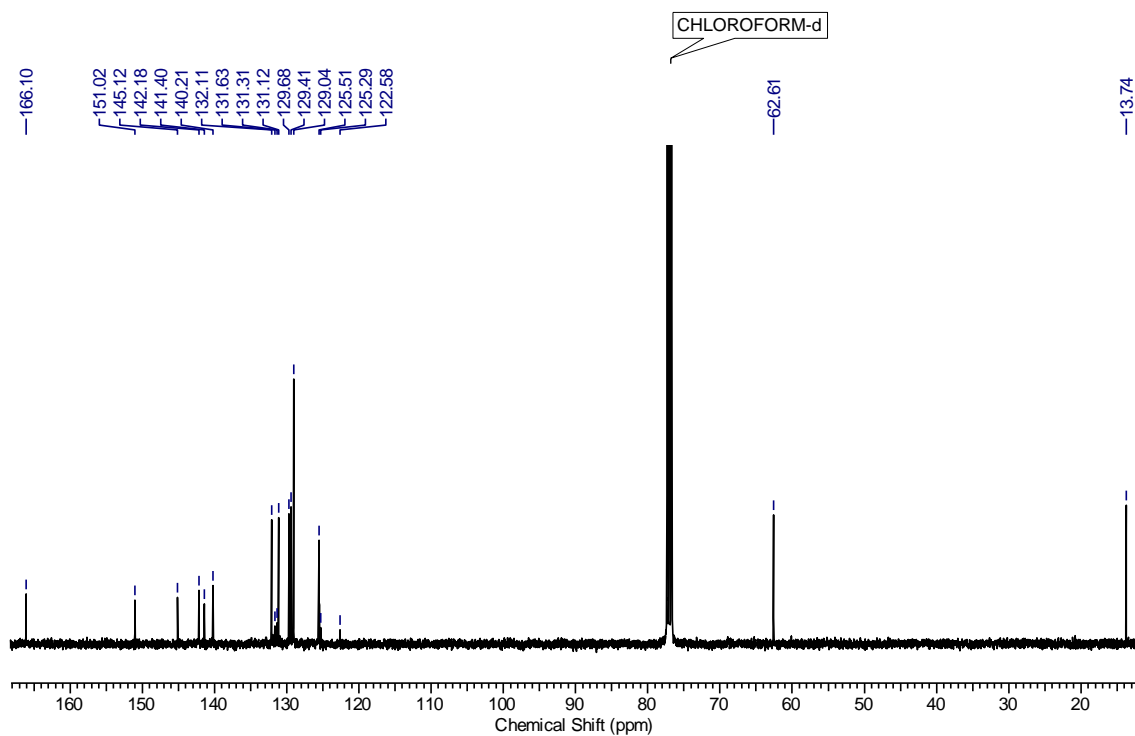
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

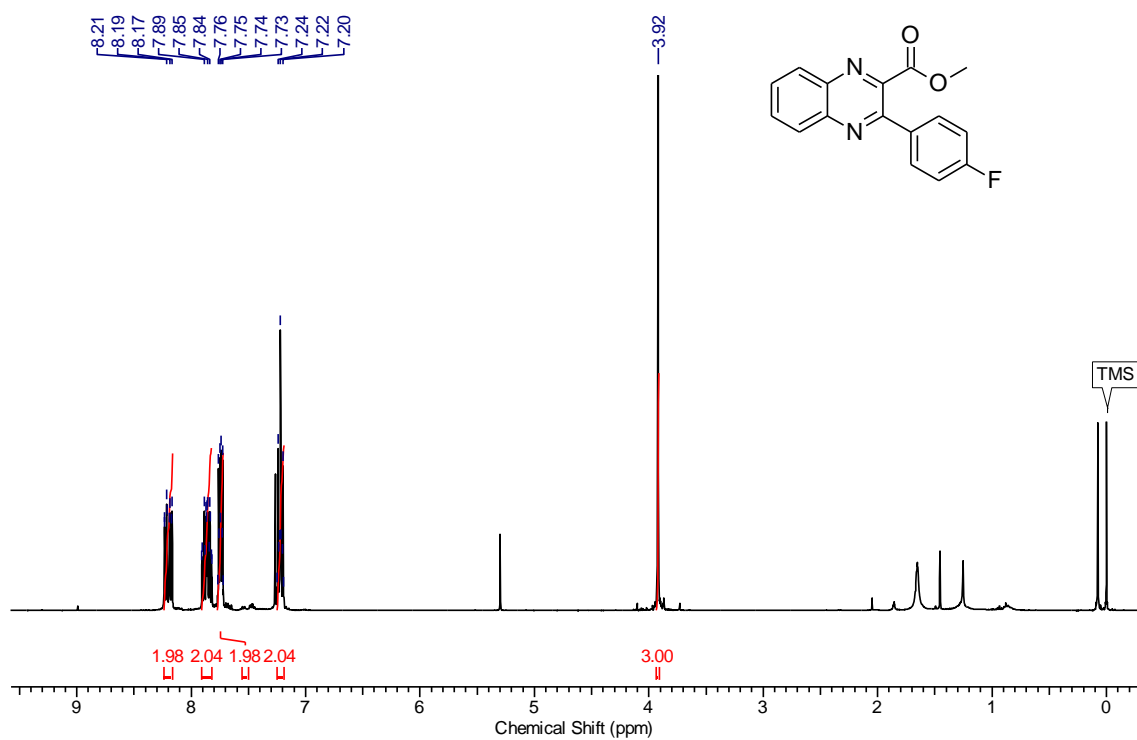
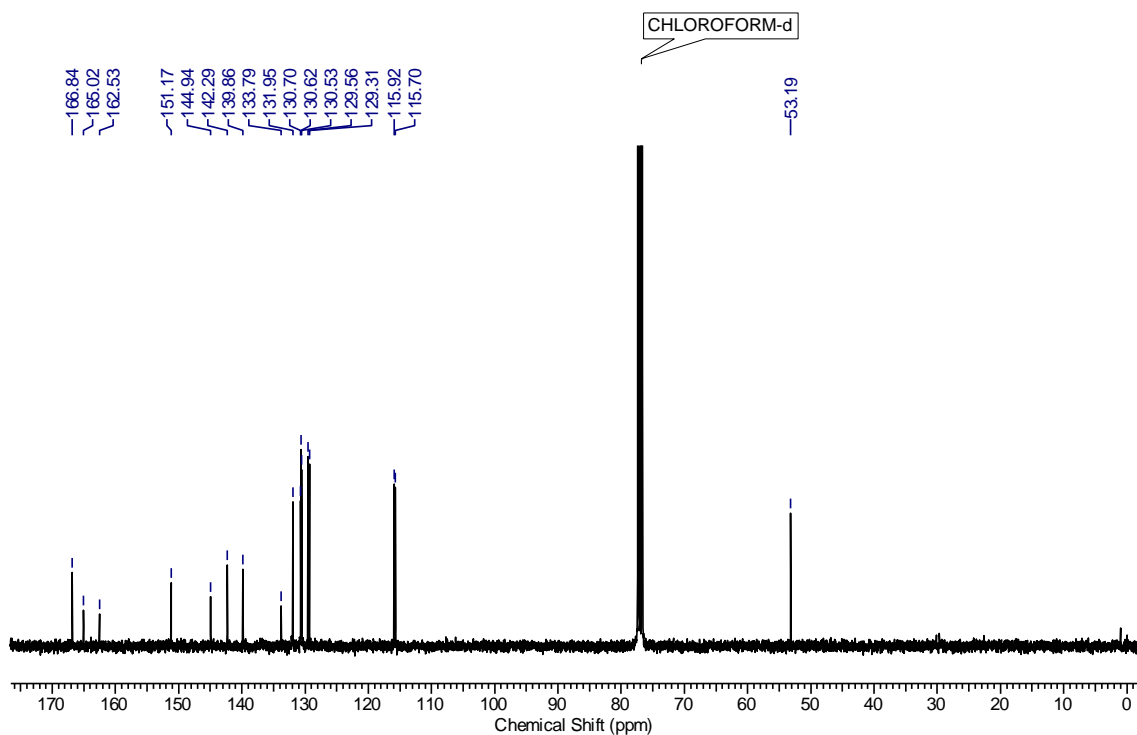
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

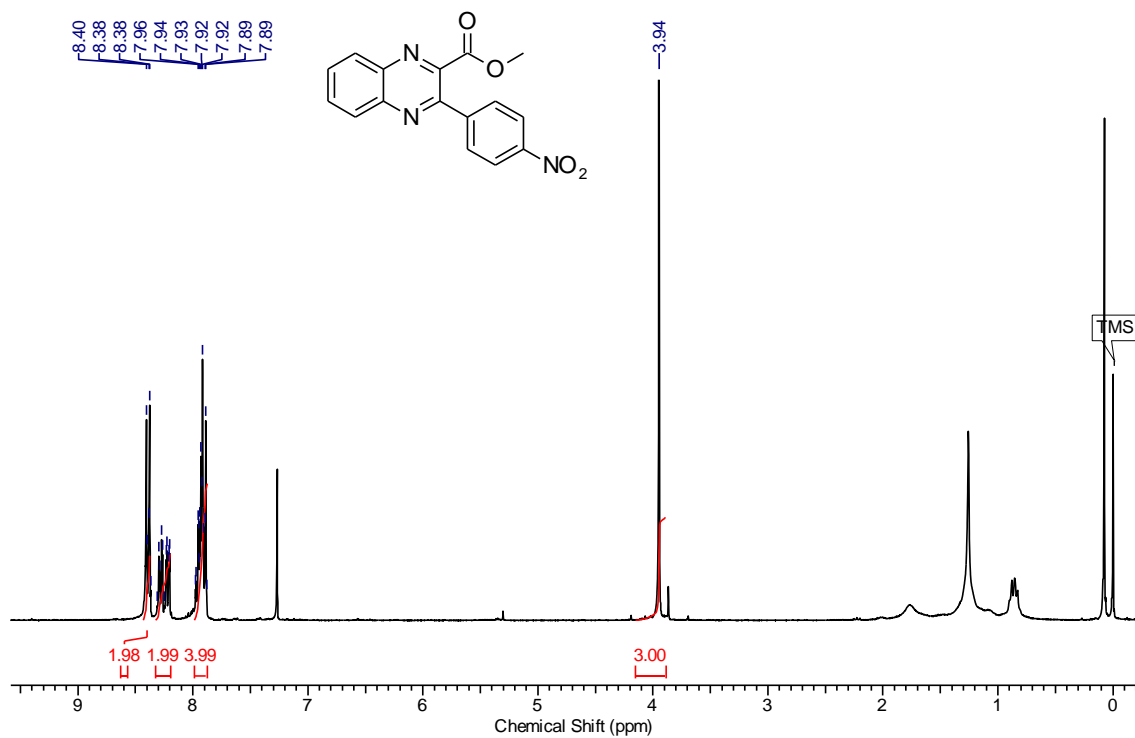


Espectro RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 400MHzEspectro RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz

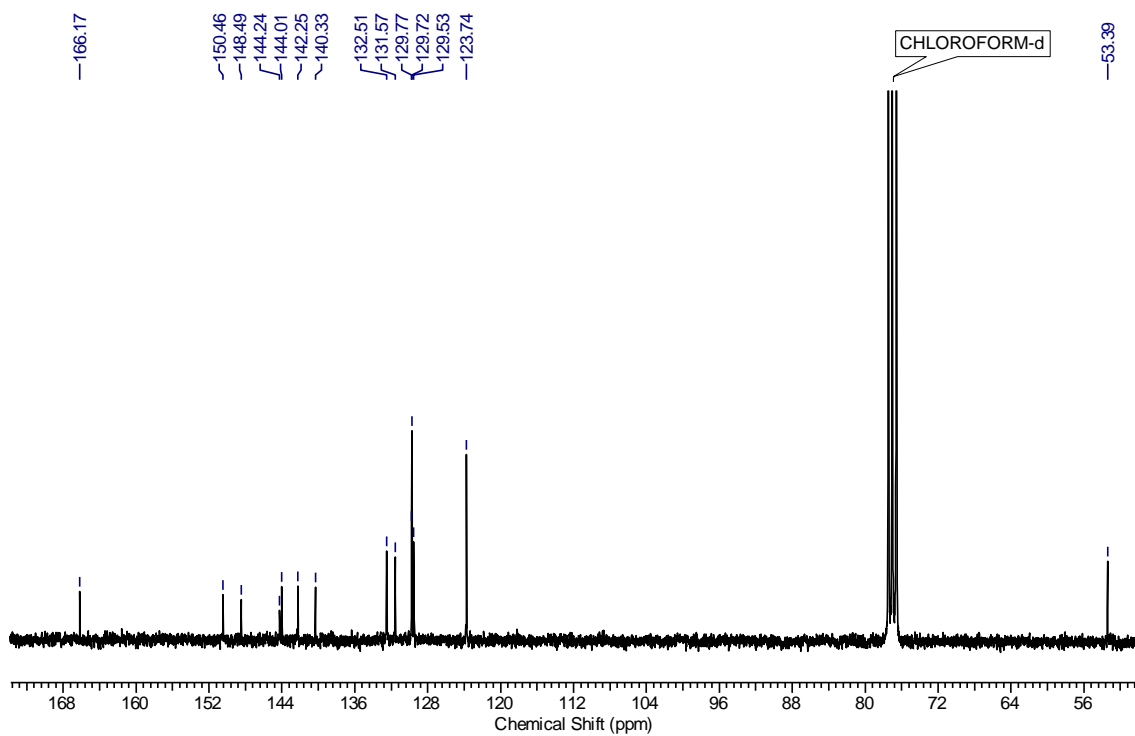
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

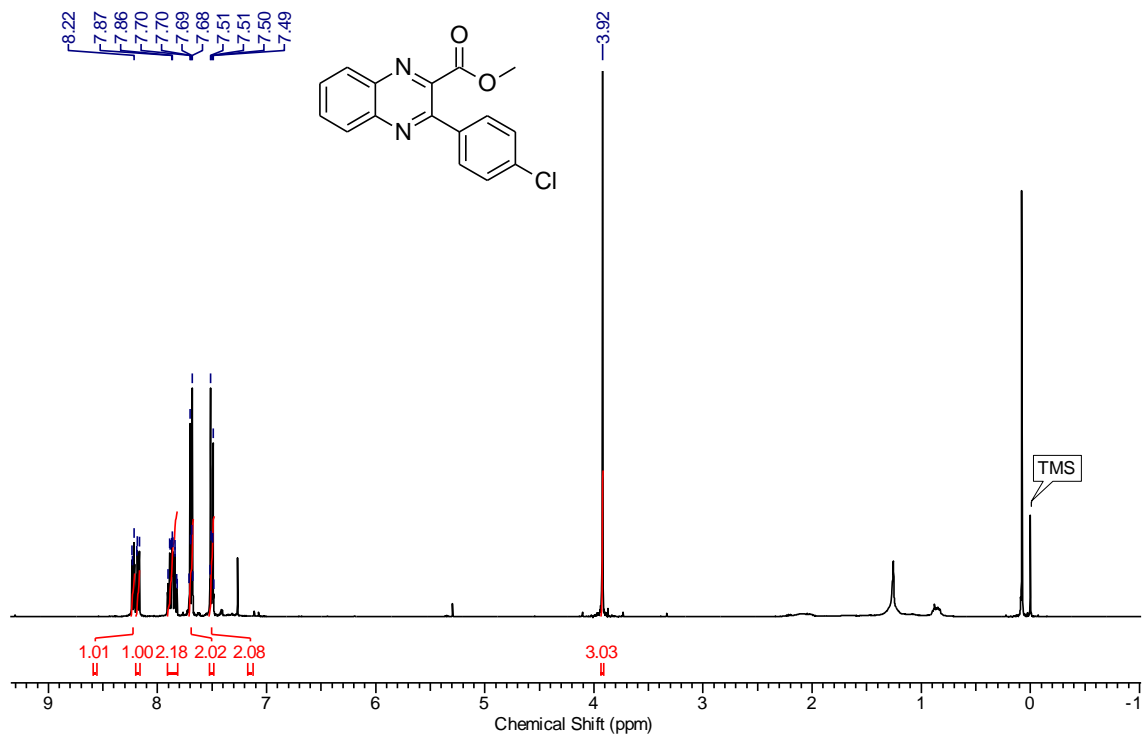
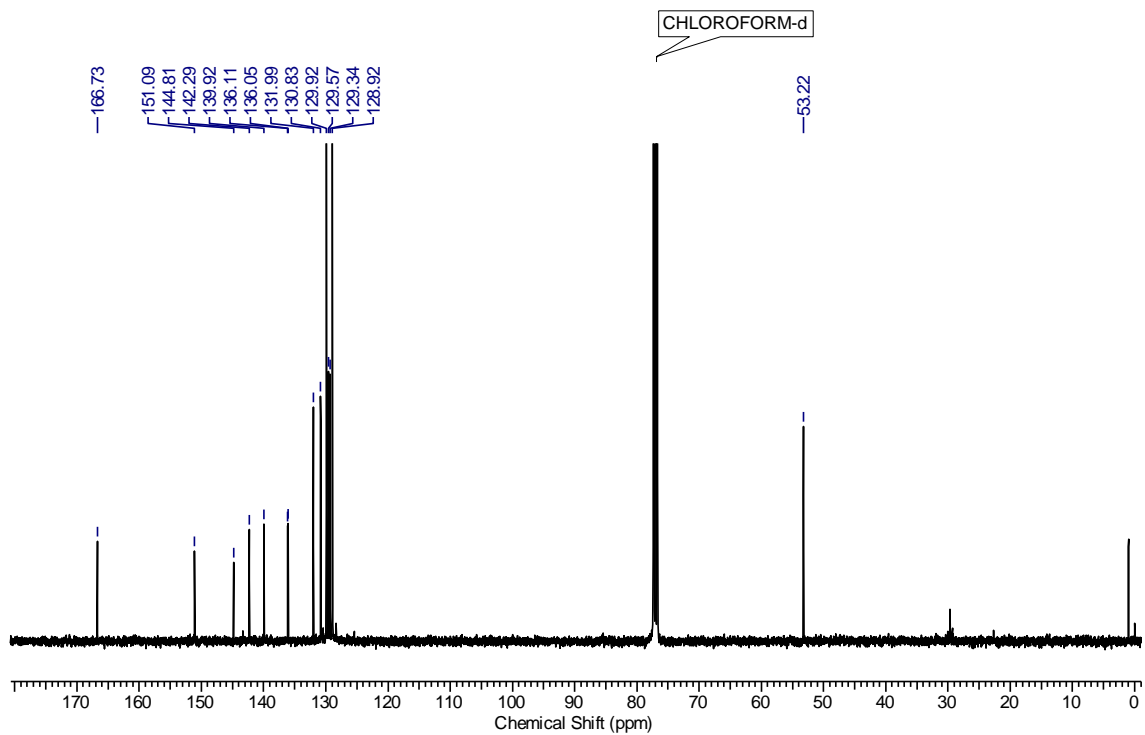
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

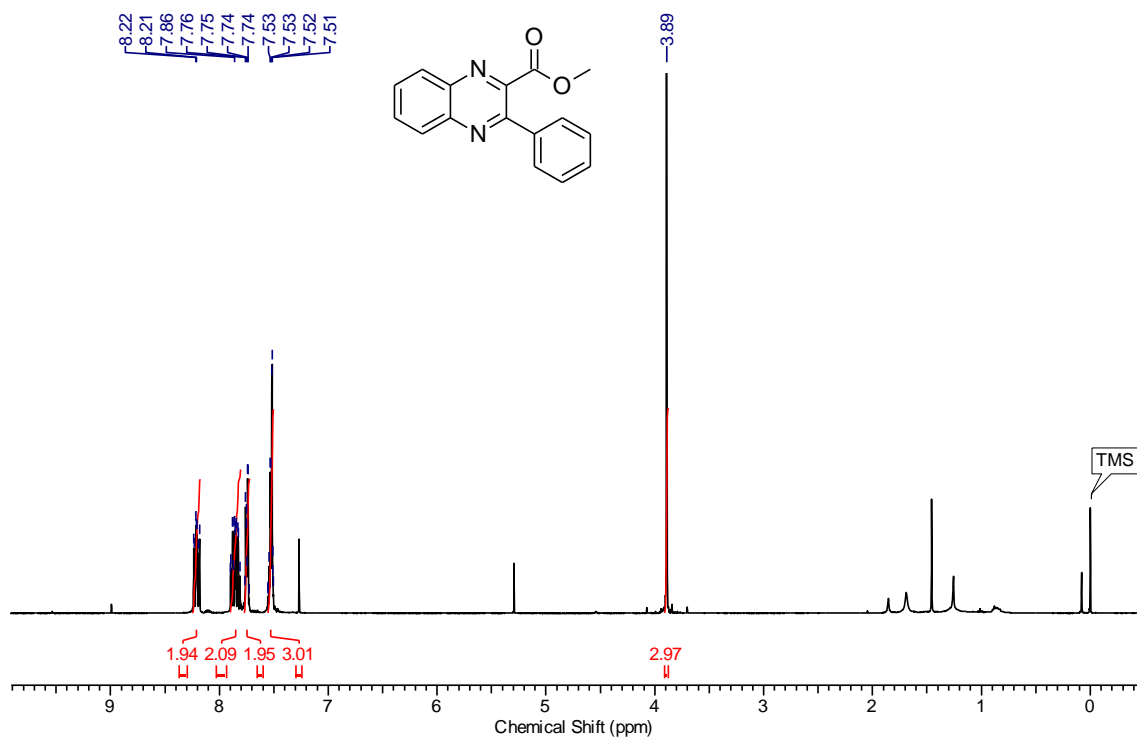


Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 300MHz

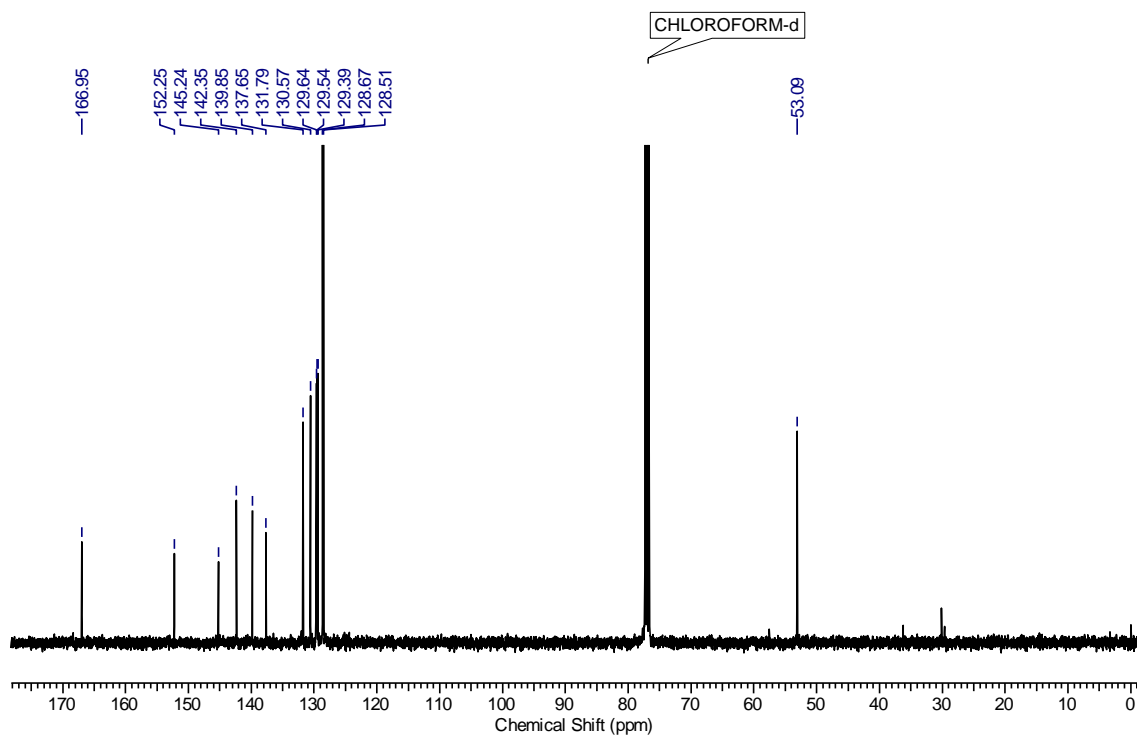


Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 75MHz

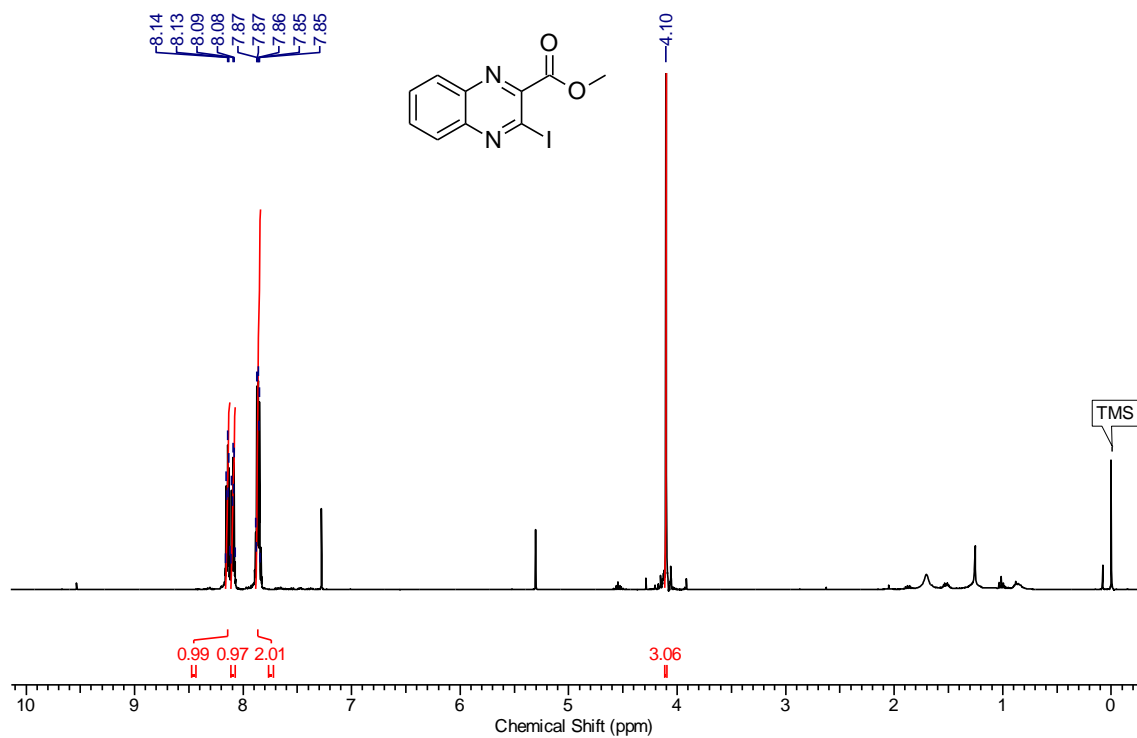
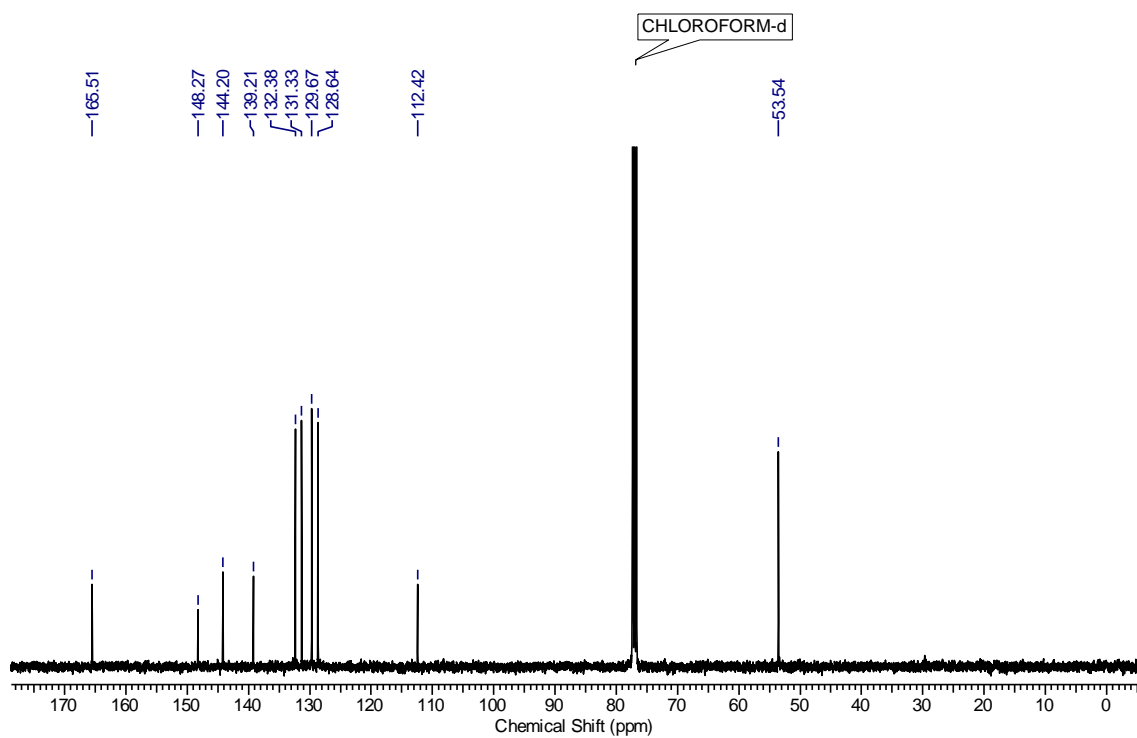
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz



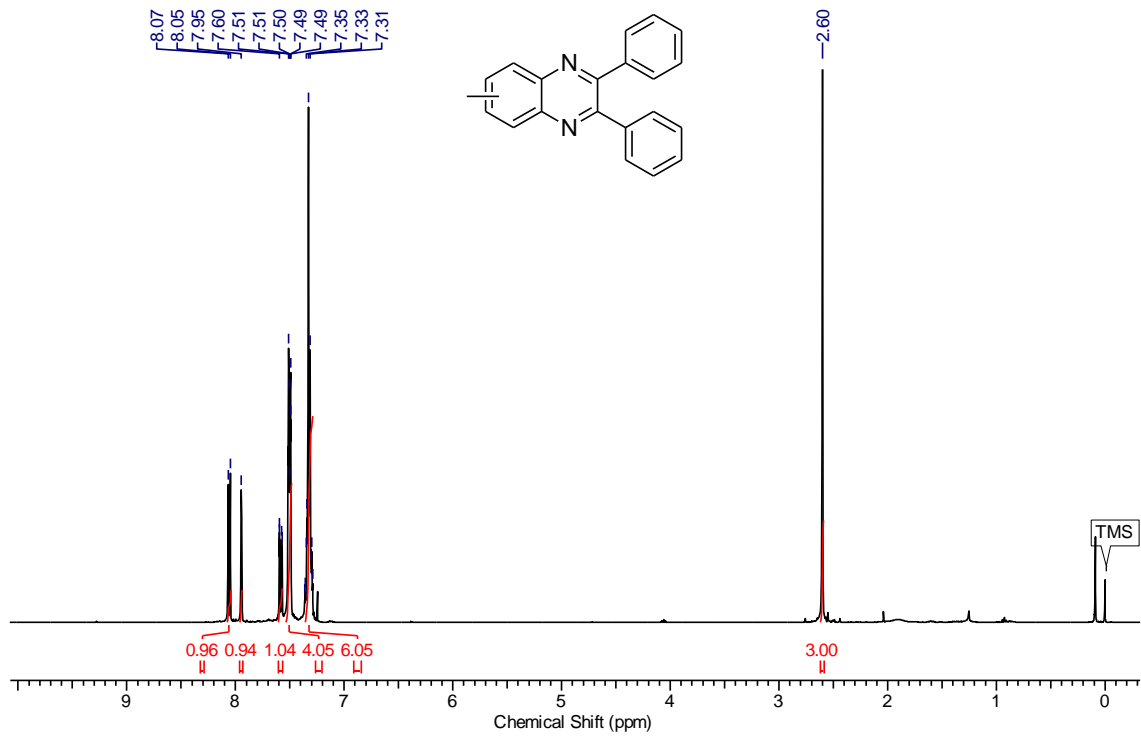
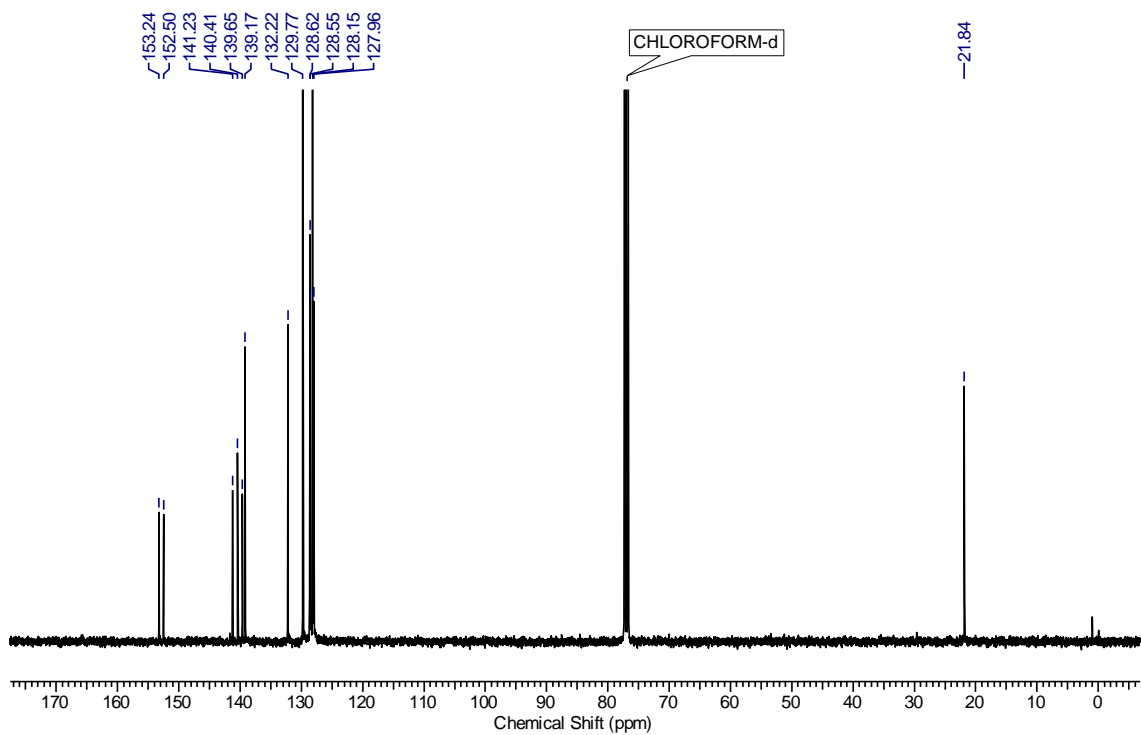
**Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz**

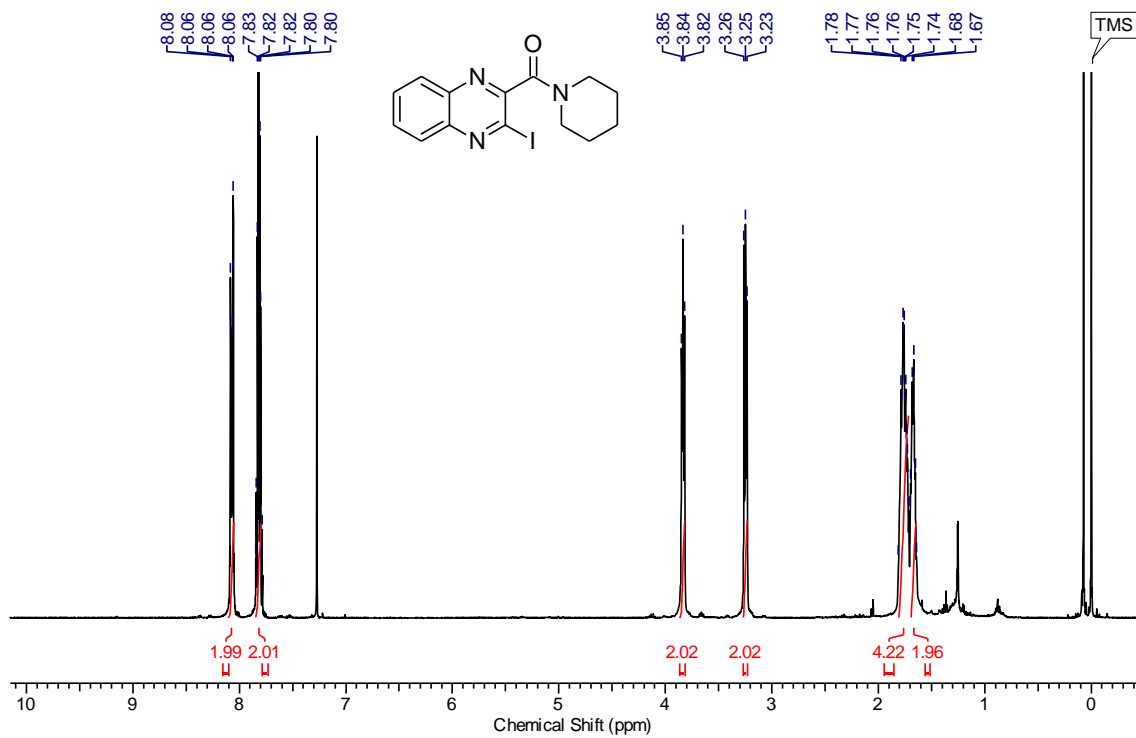
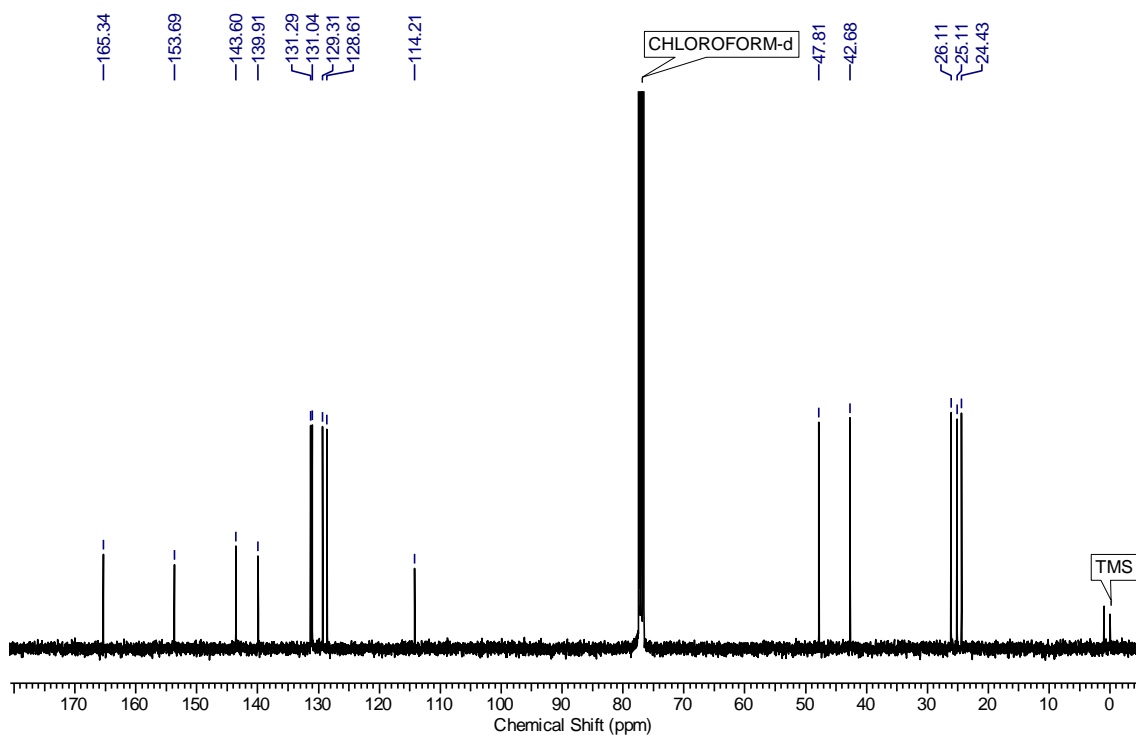


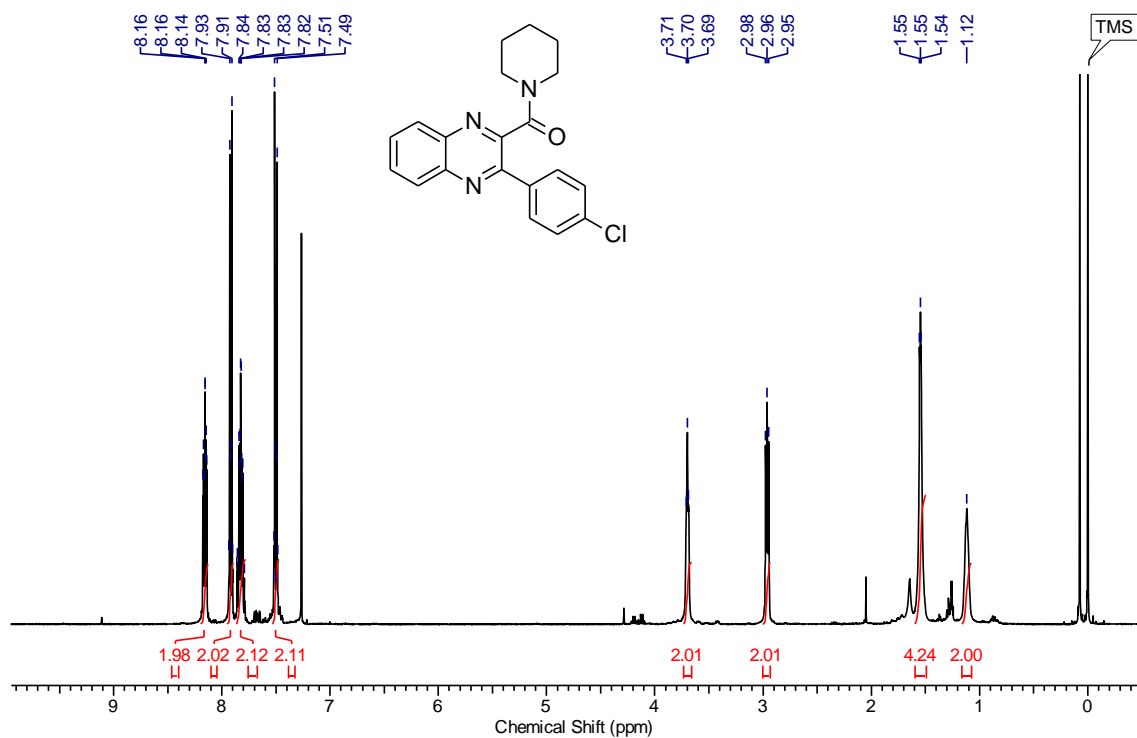
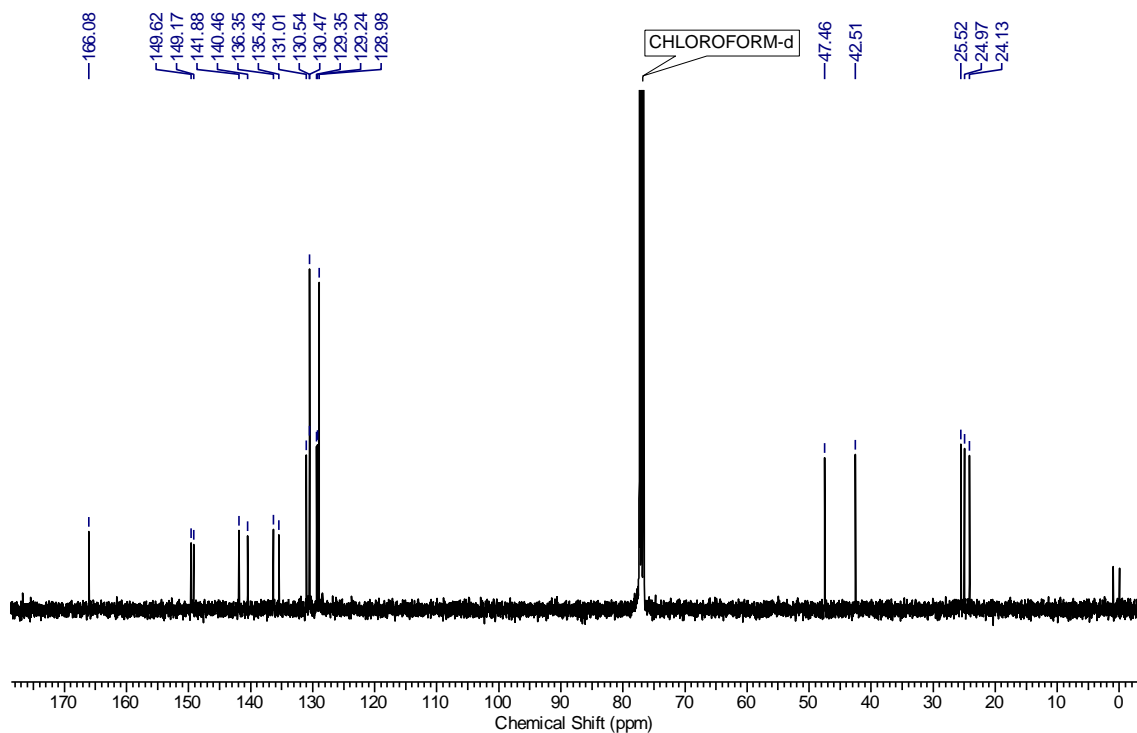
**Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz**

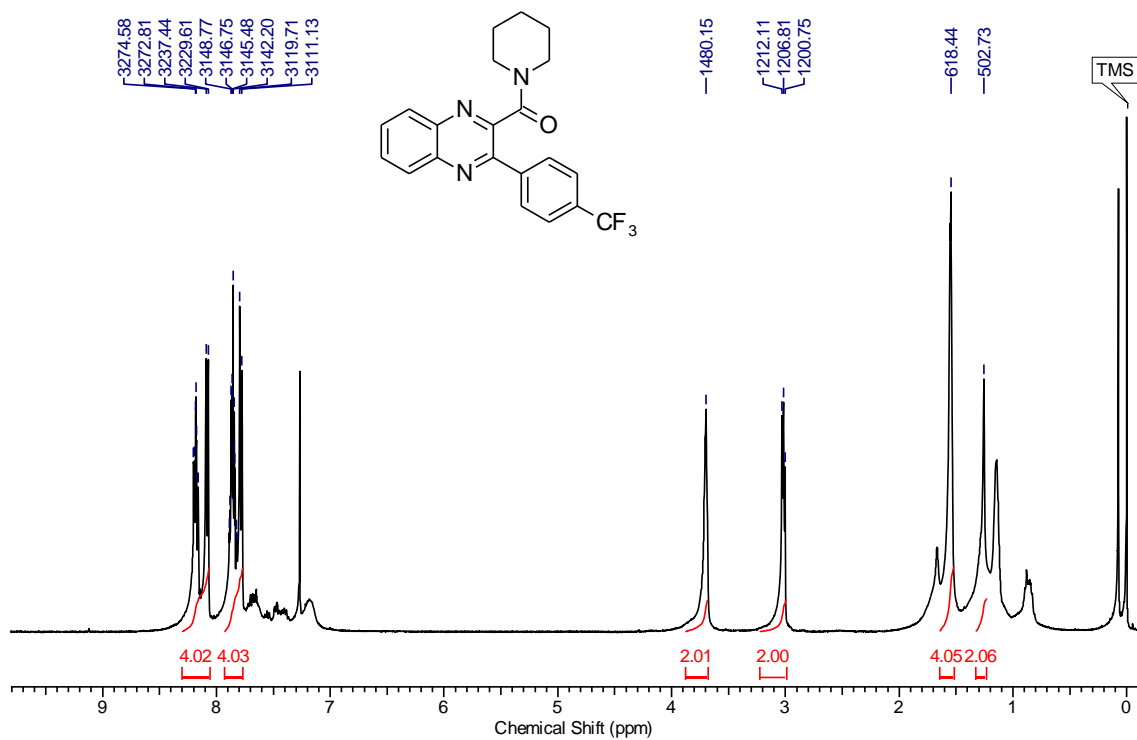
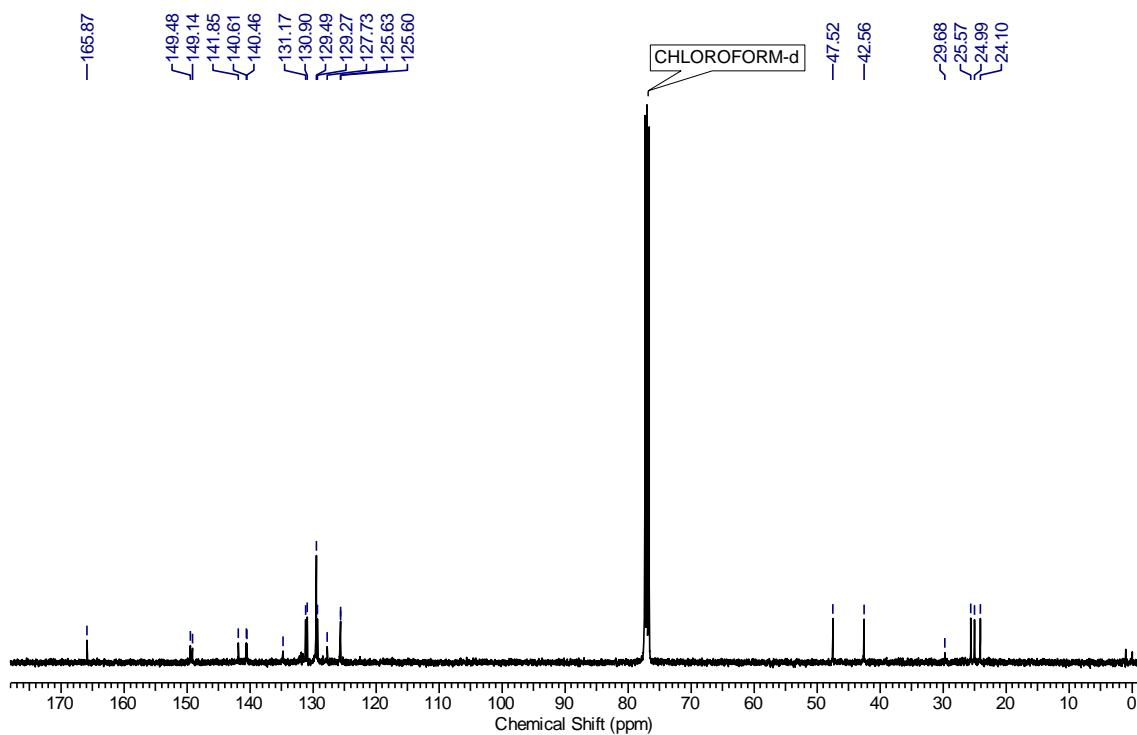
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

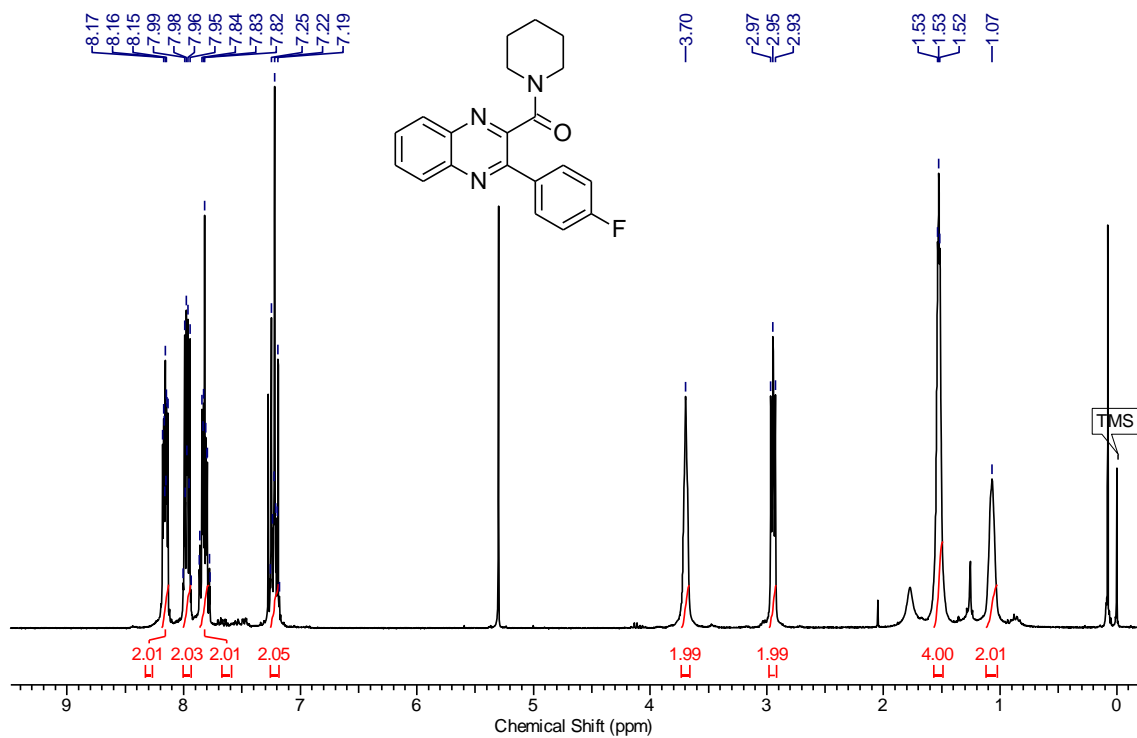
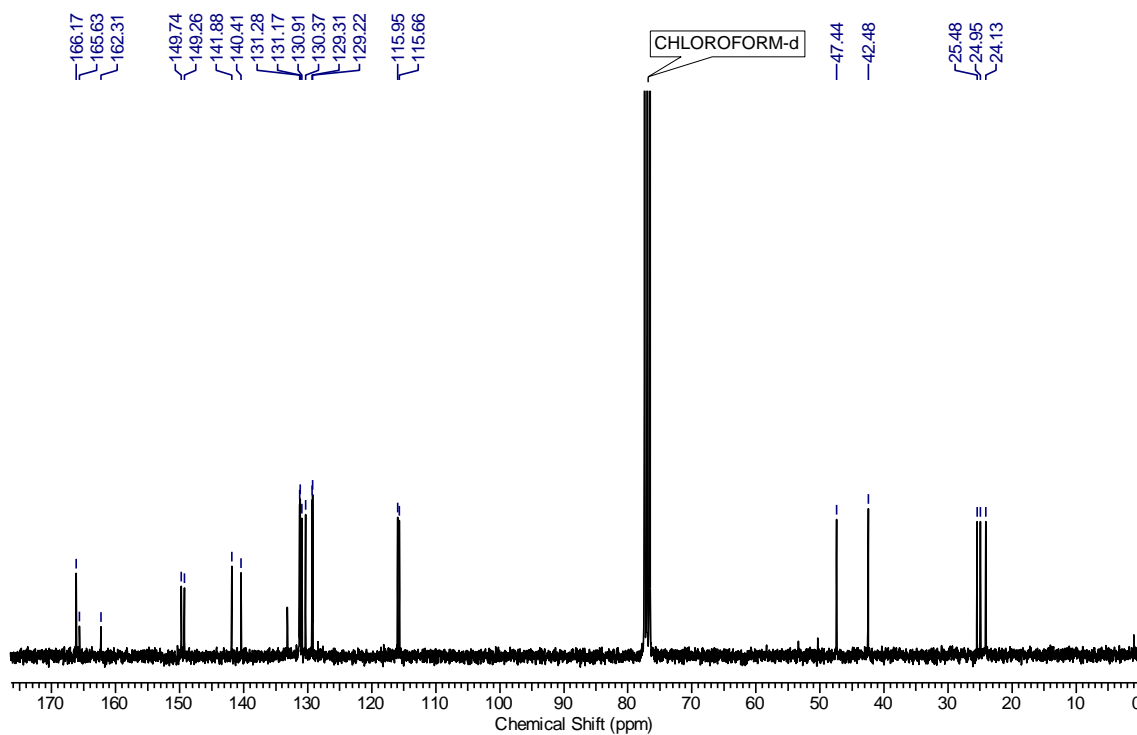


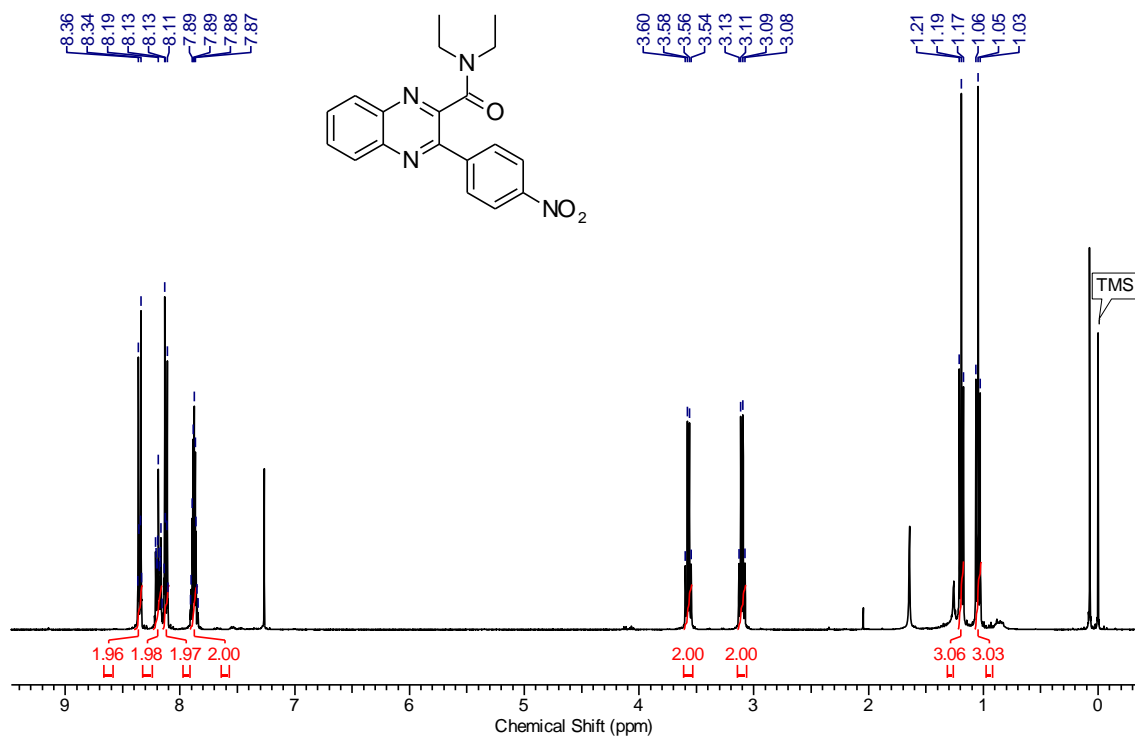
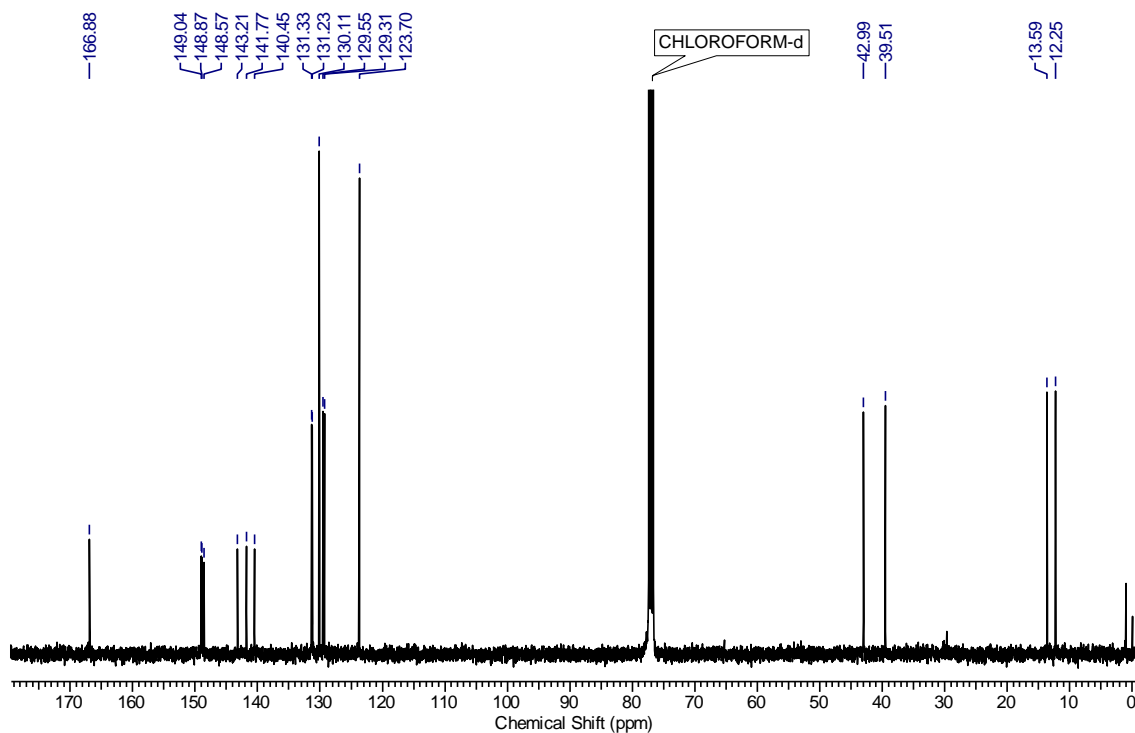
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

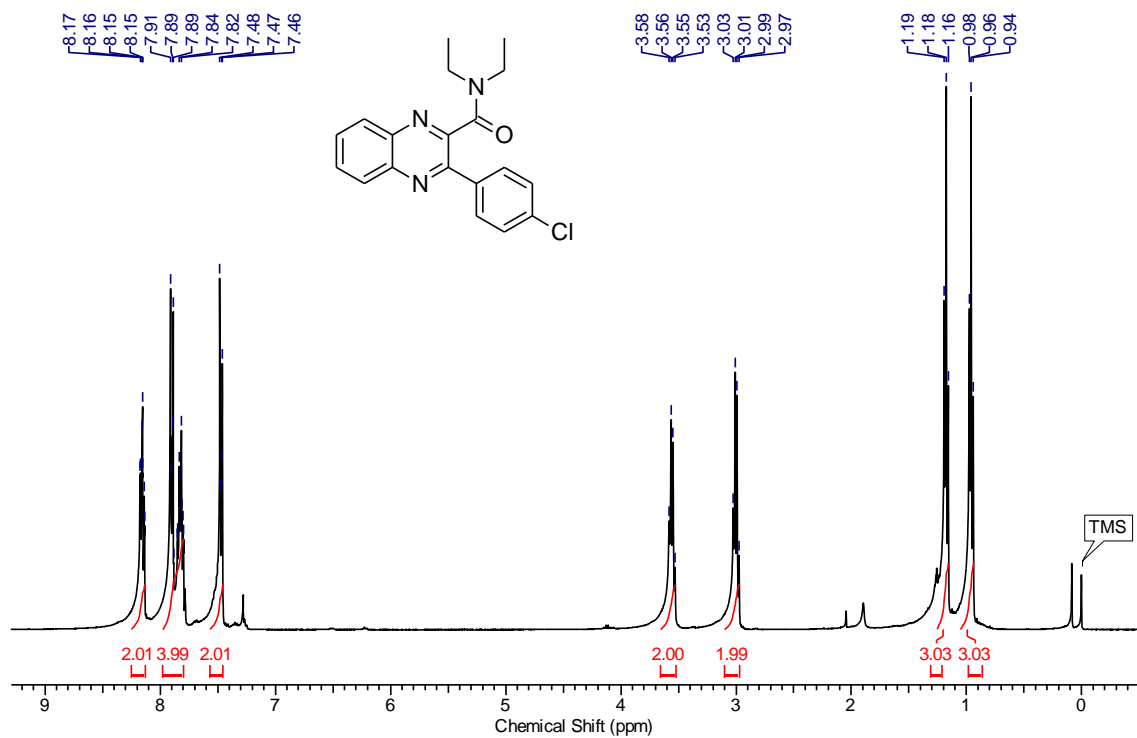
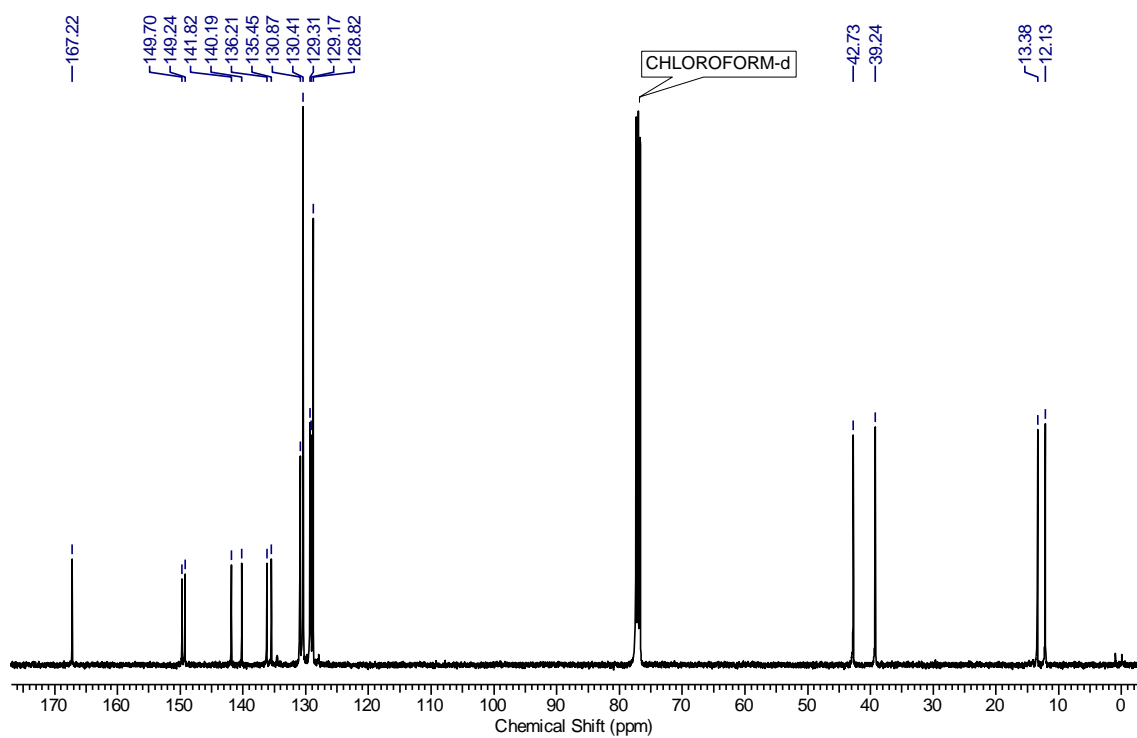
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

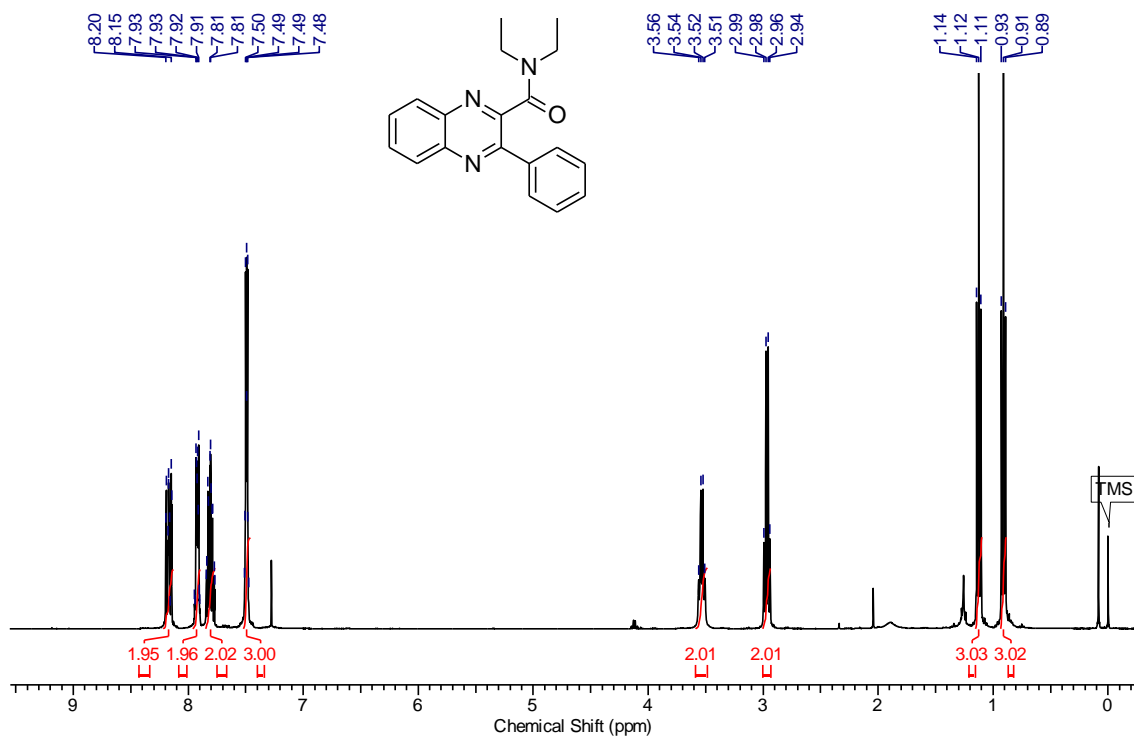
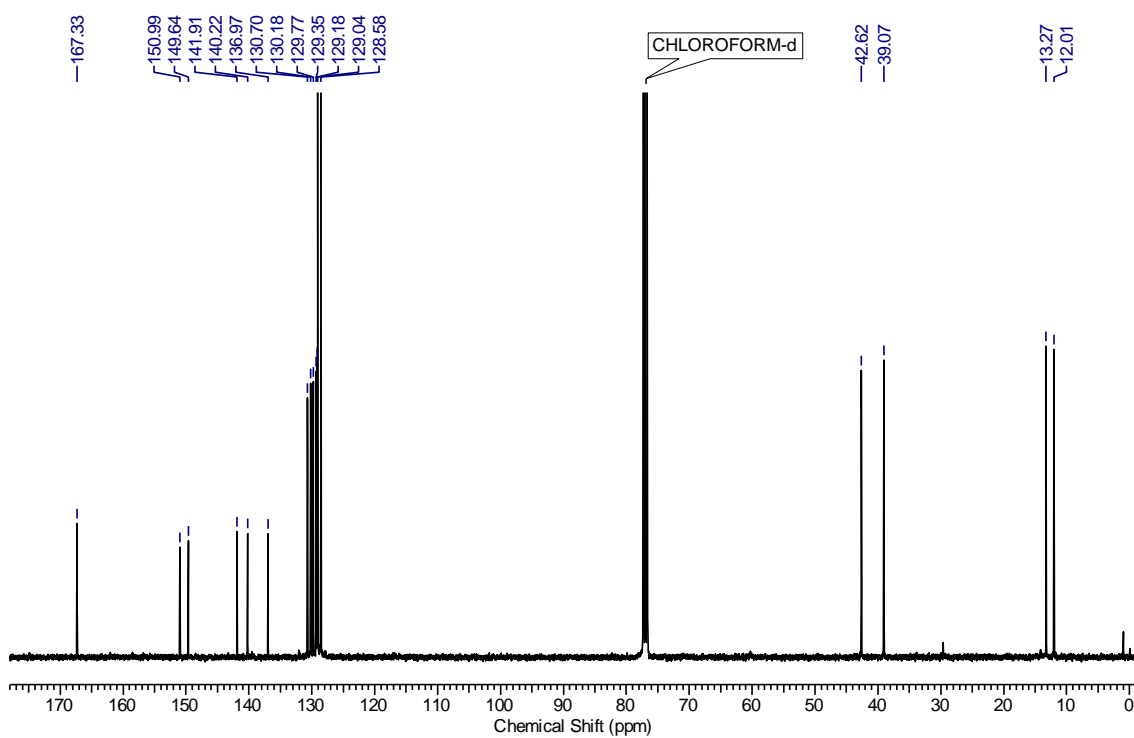
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

Espectro RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 400MHzEspectro RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz

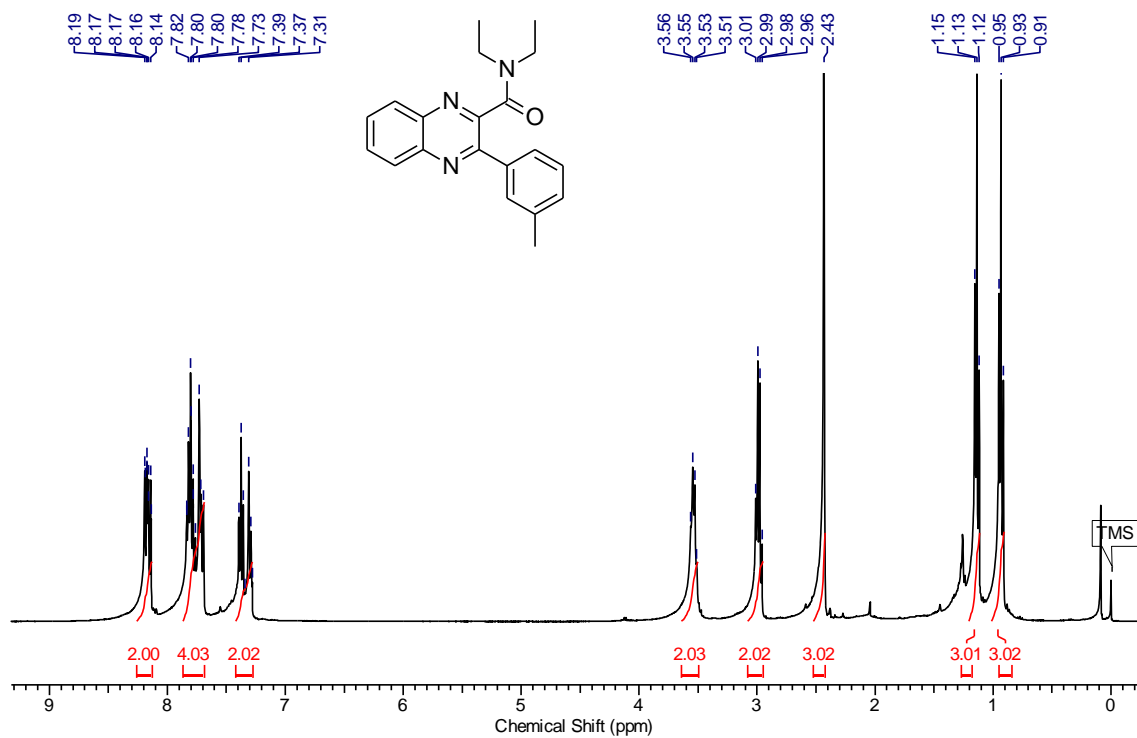
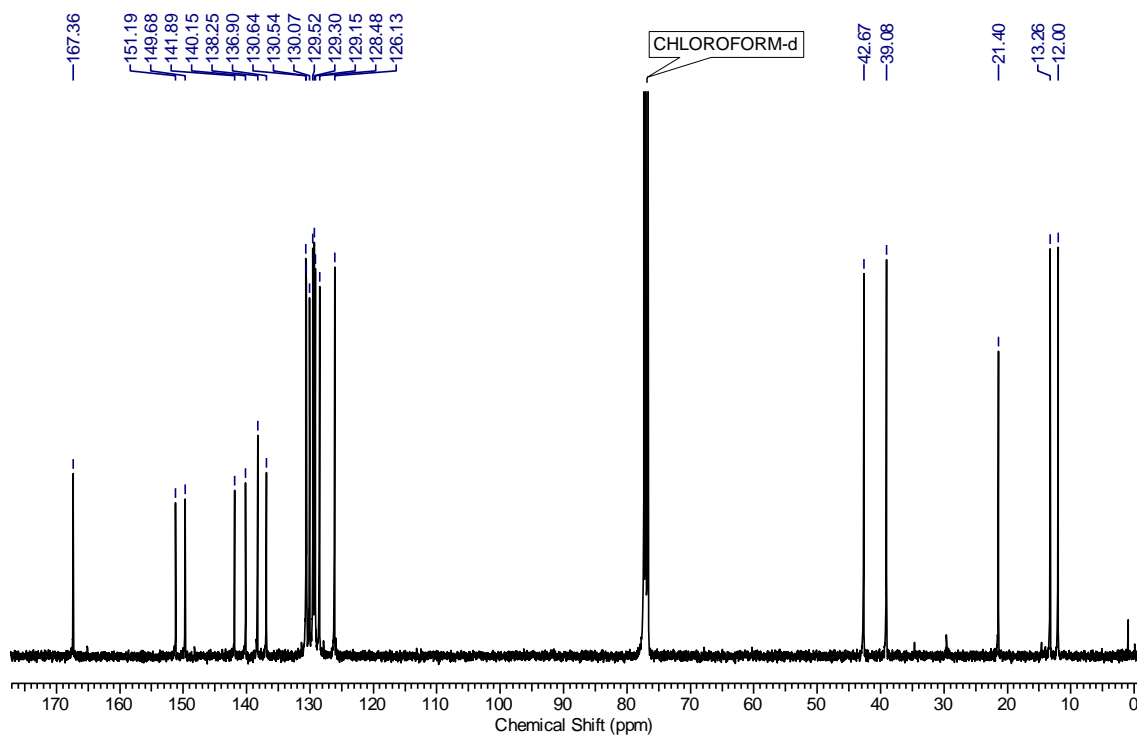
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 300MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 75MHz

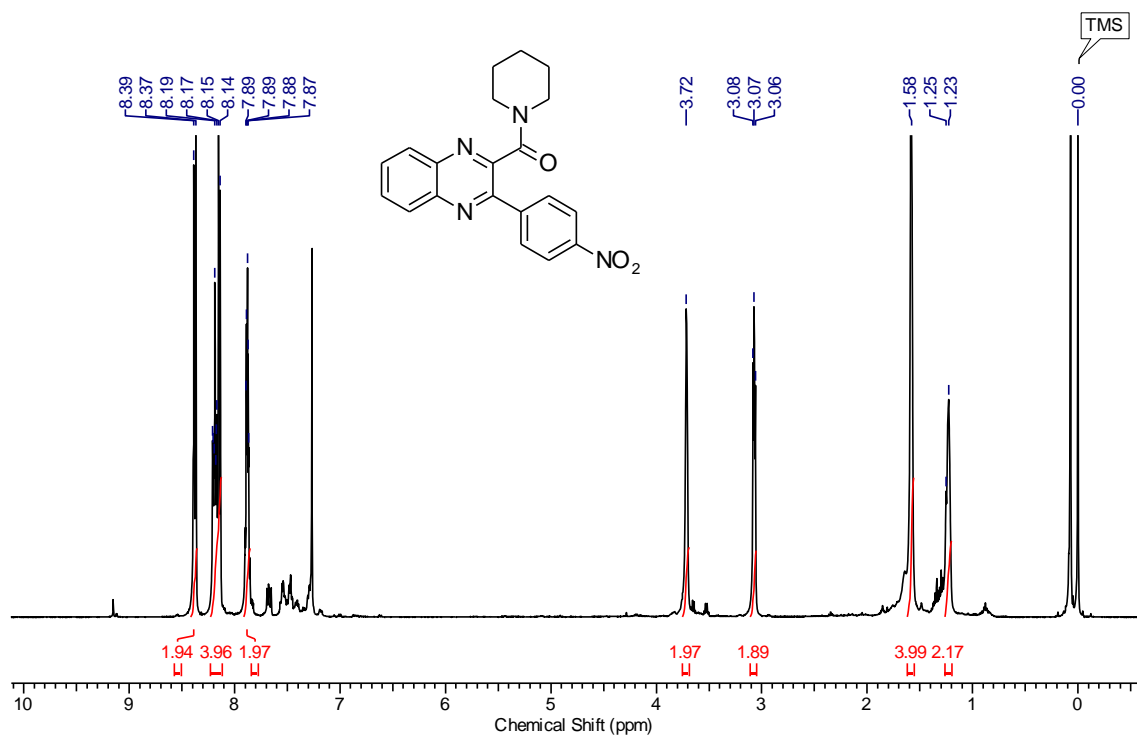
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

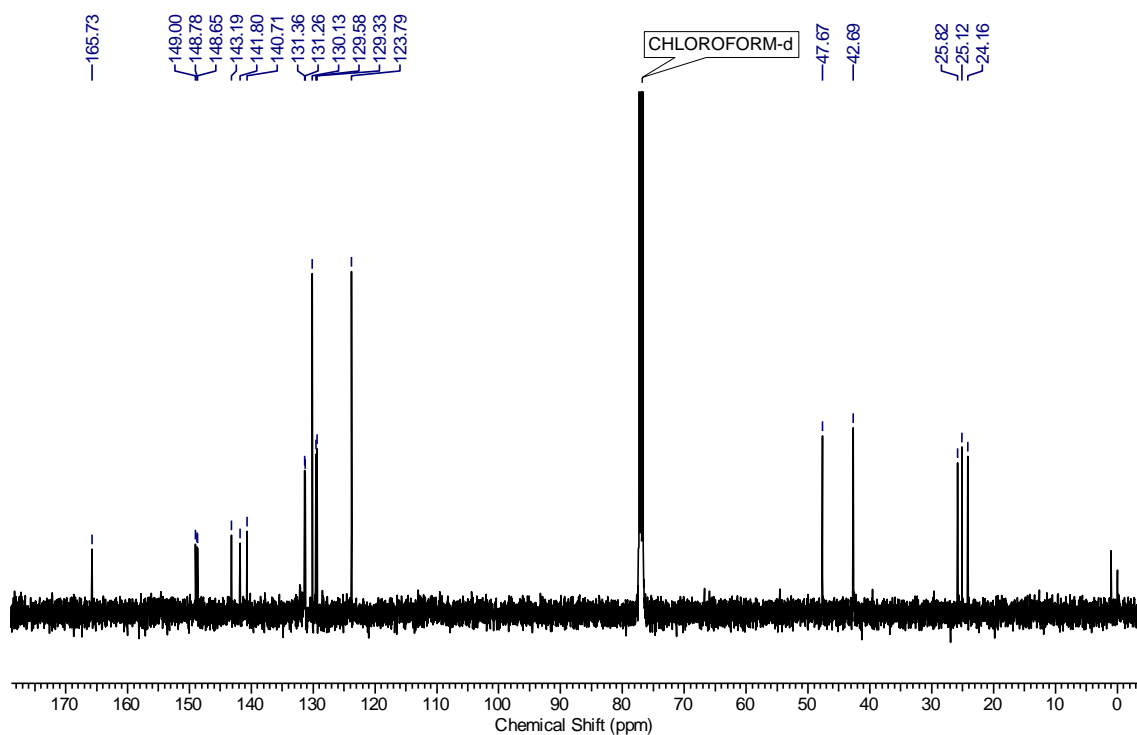
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz



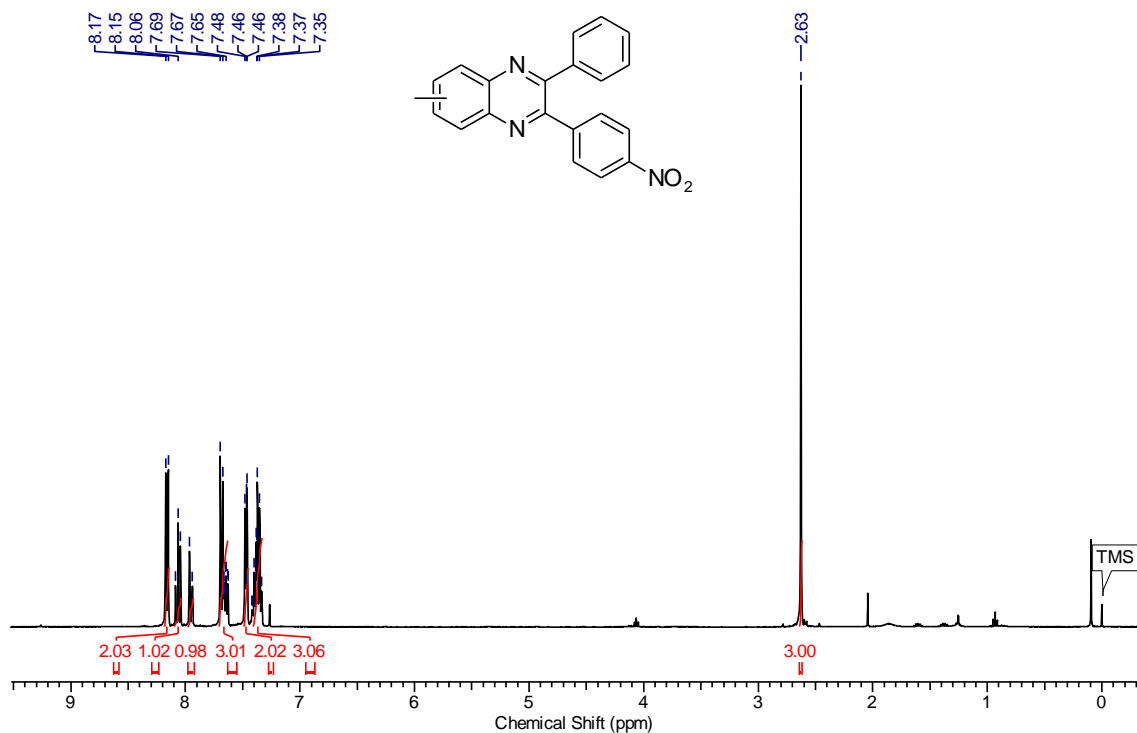
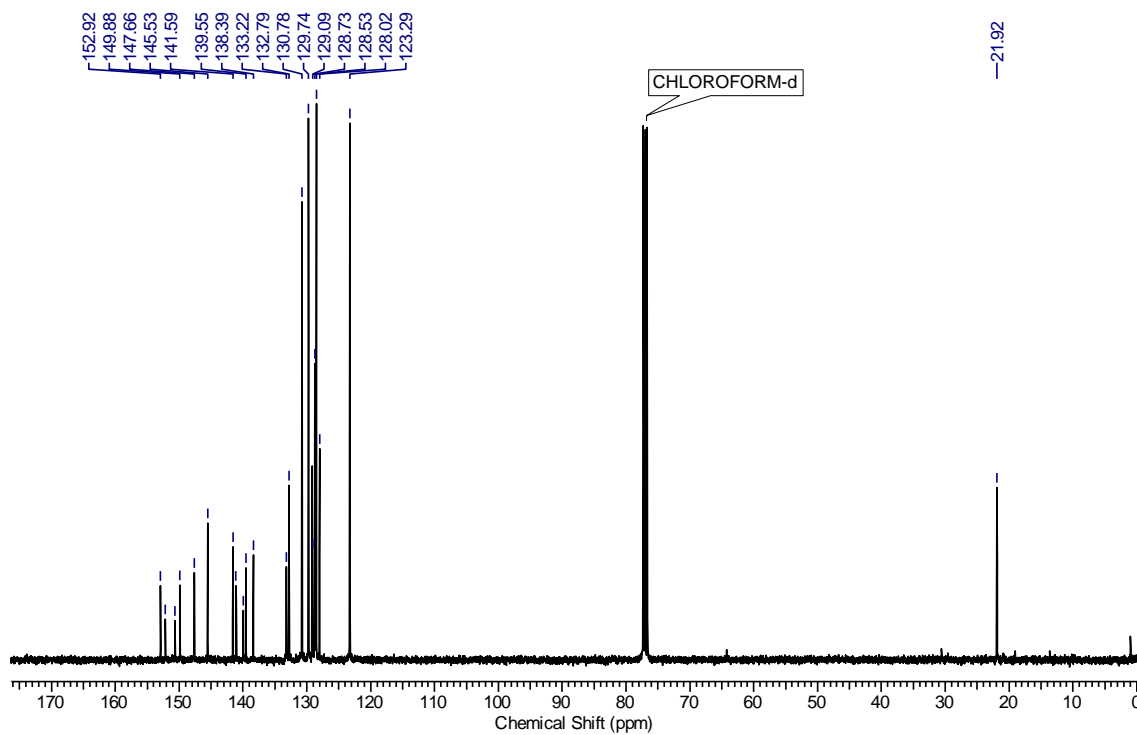
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

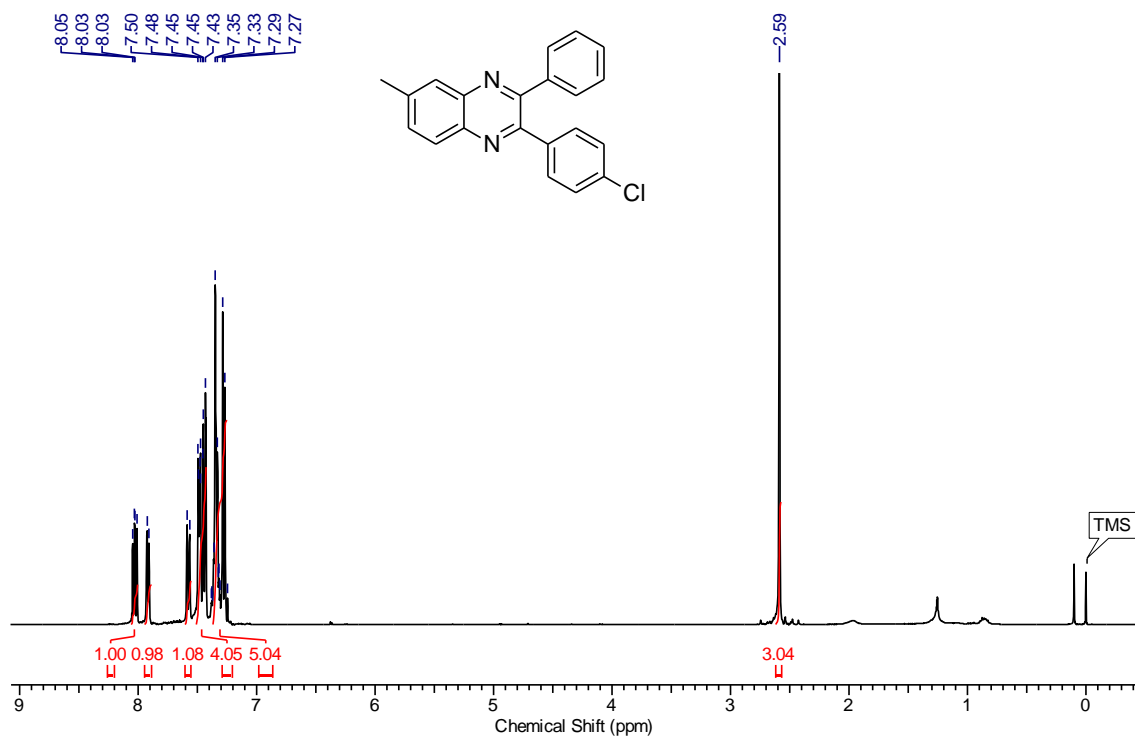
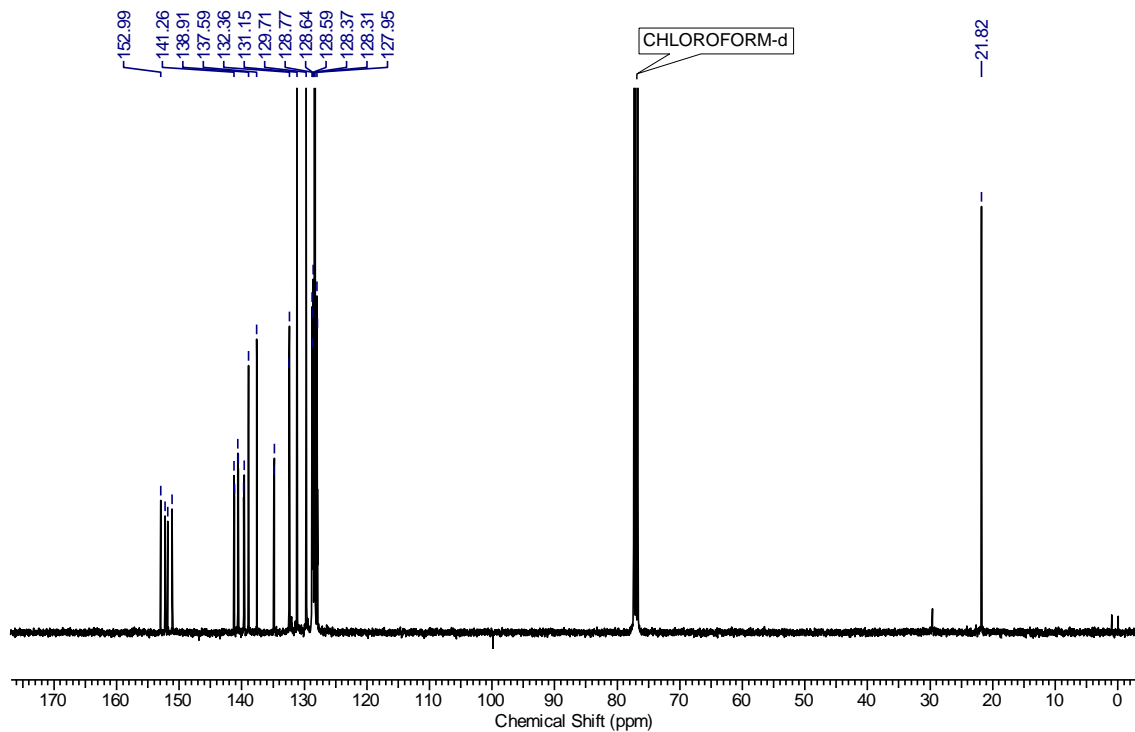


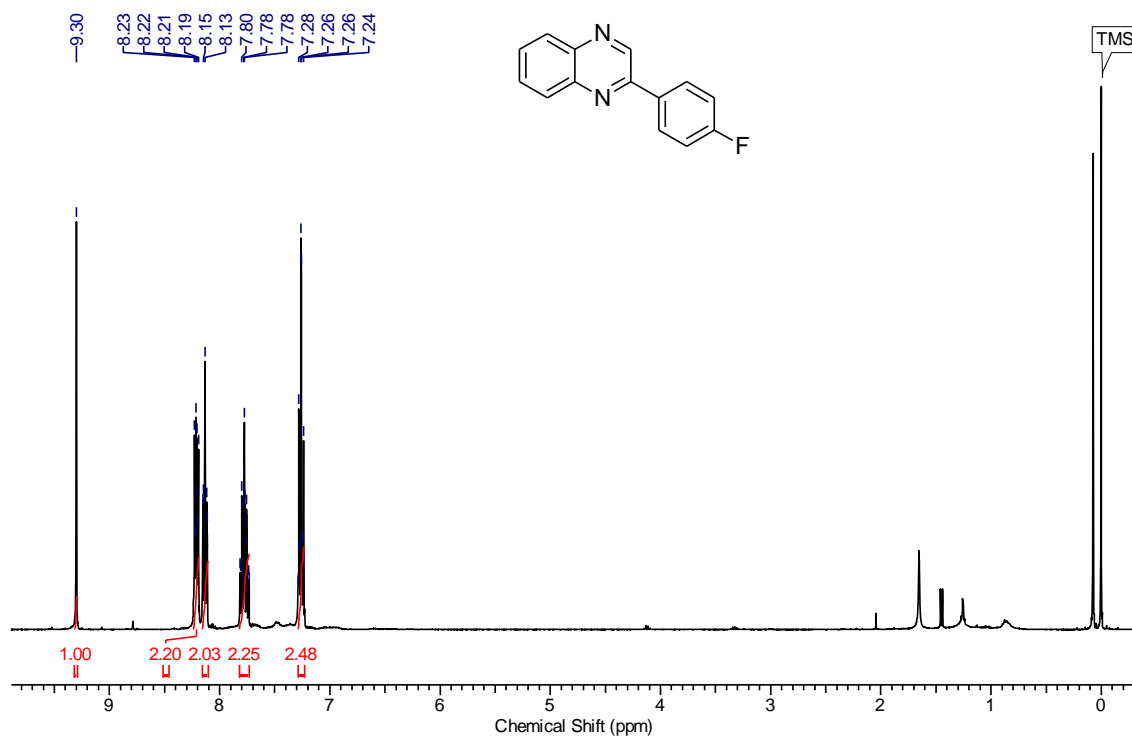
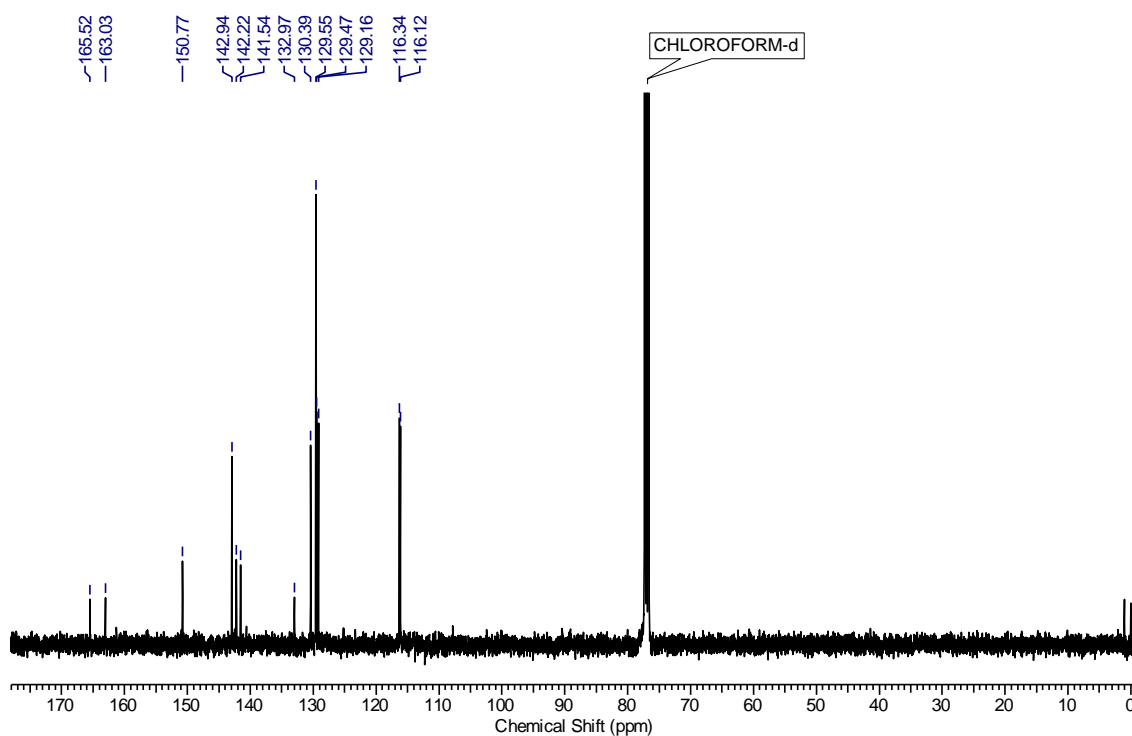
**Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 500MHz**

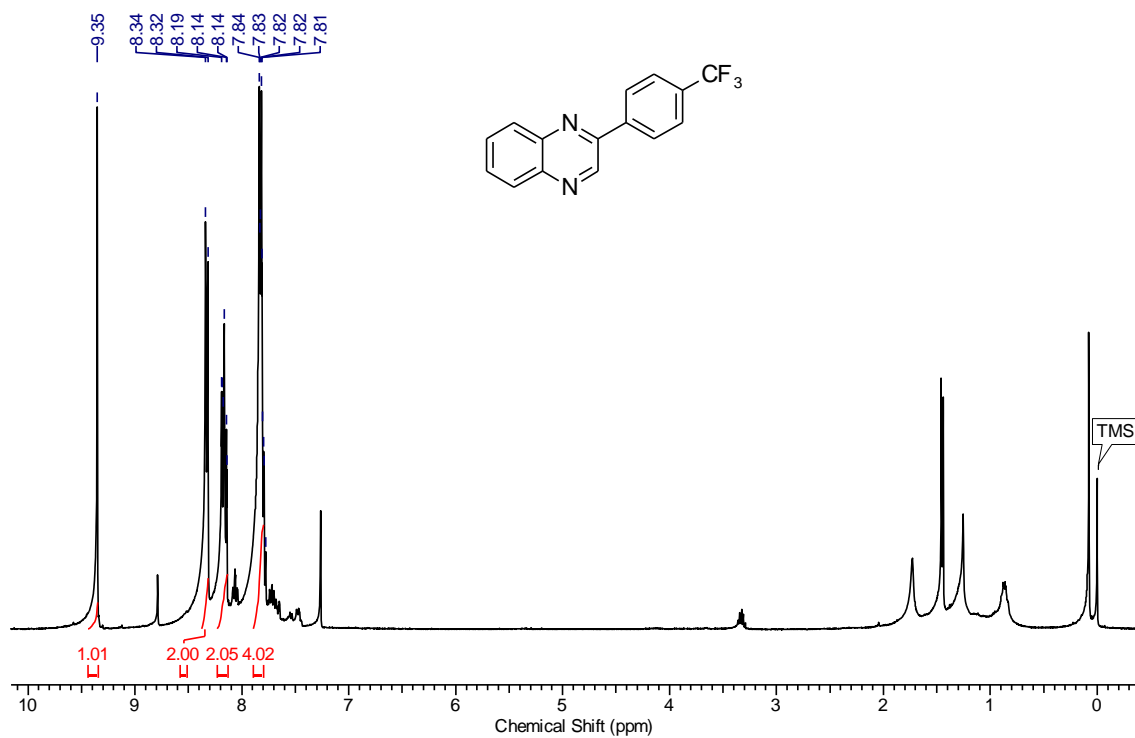
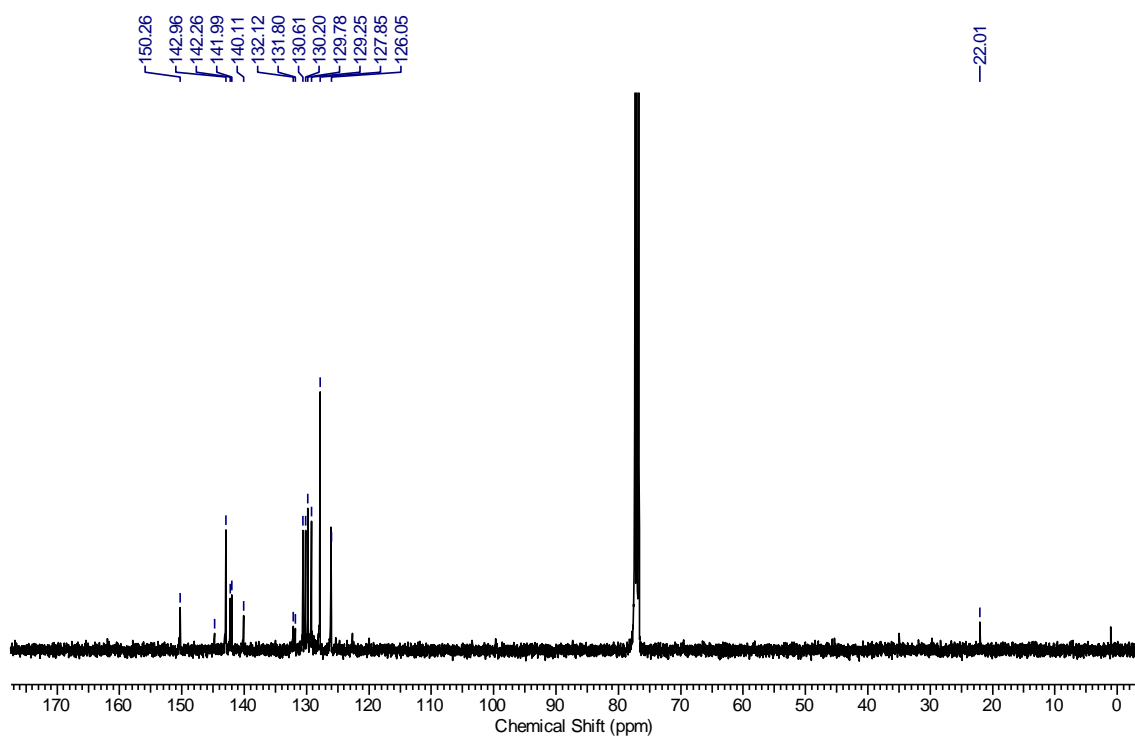


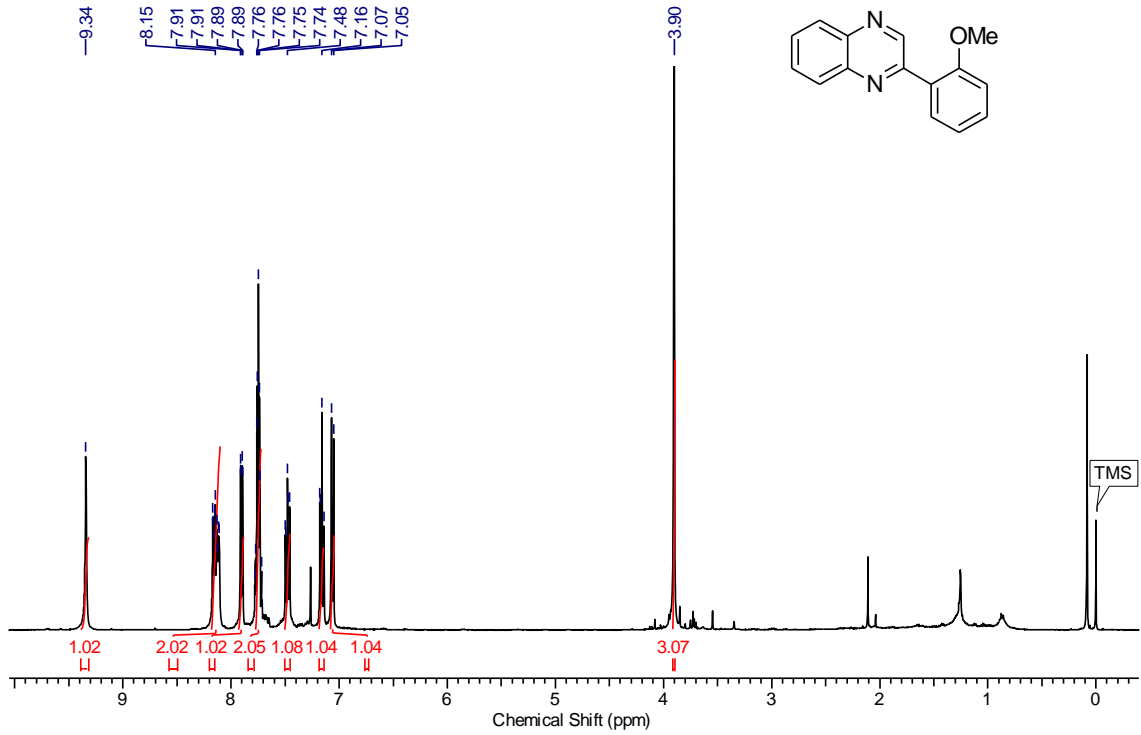
**Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 125MHz**

Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

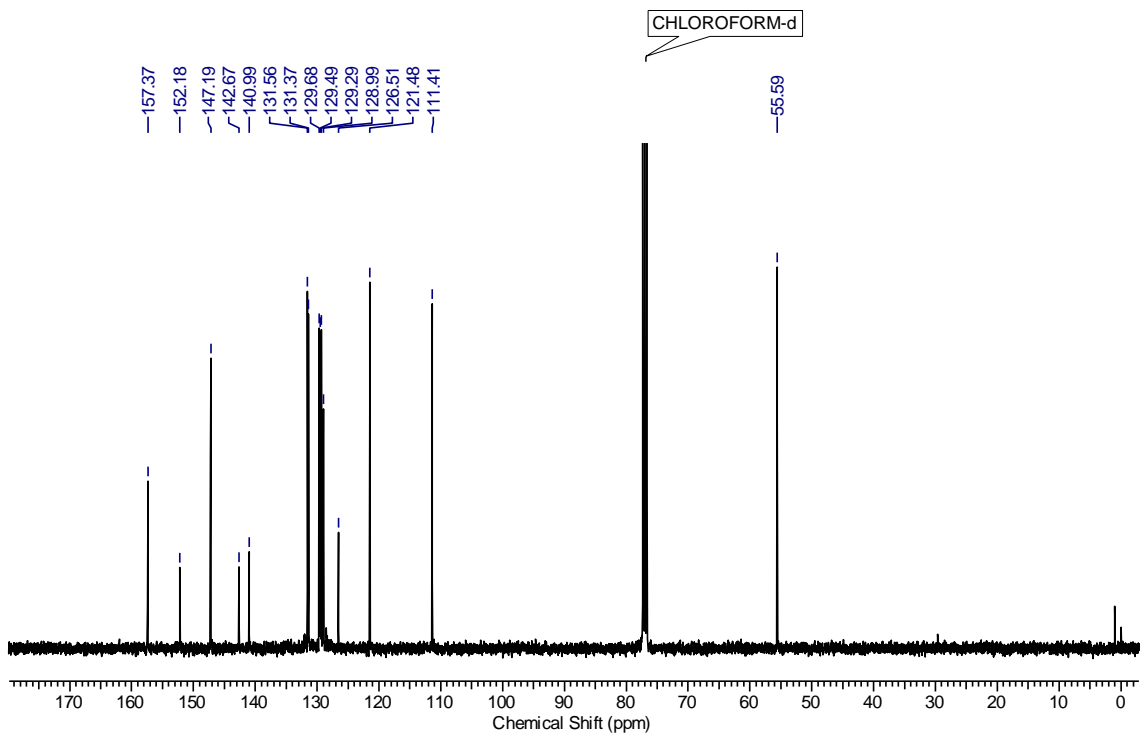
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

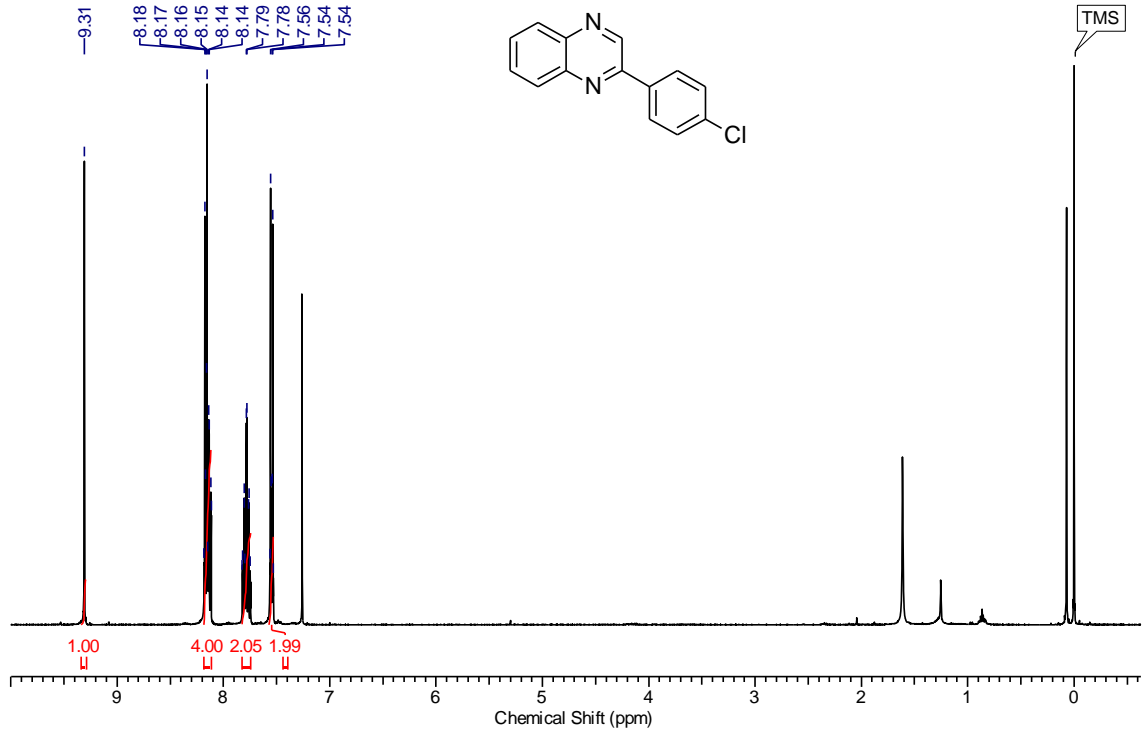
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz



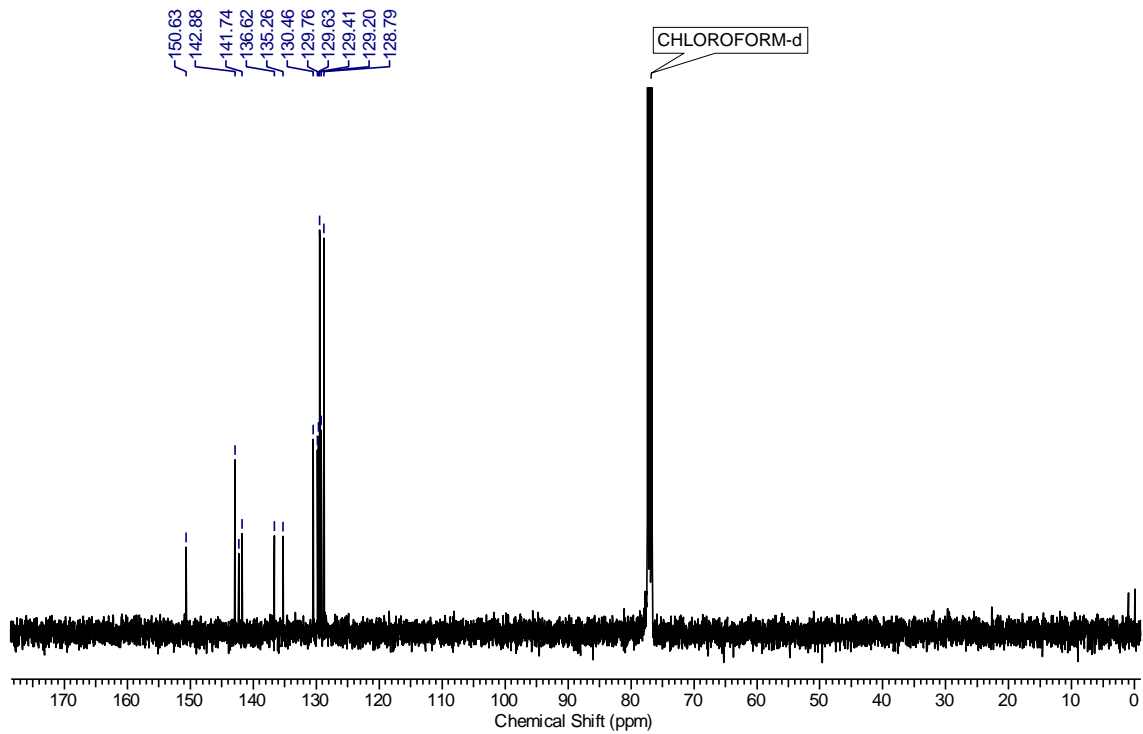
**Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz**



**Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz**

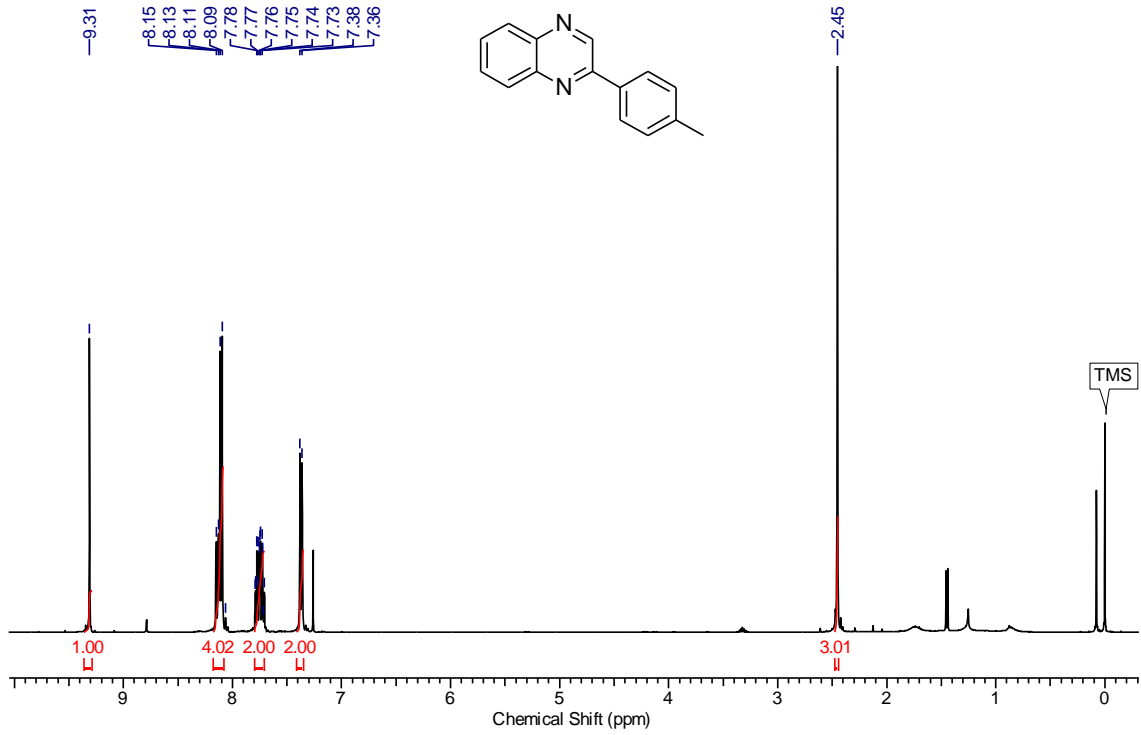


**Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz**

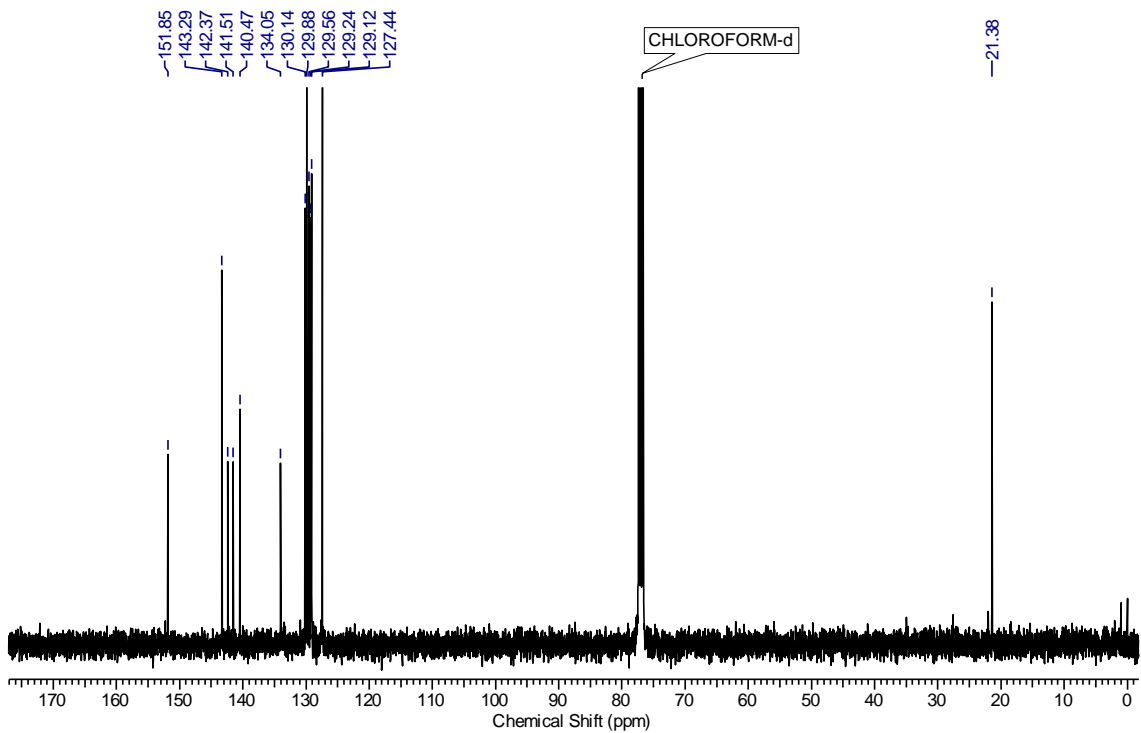


**Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz**

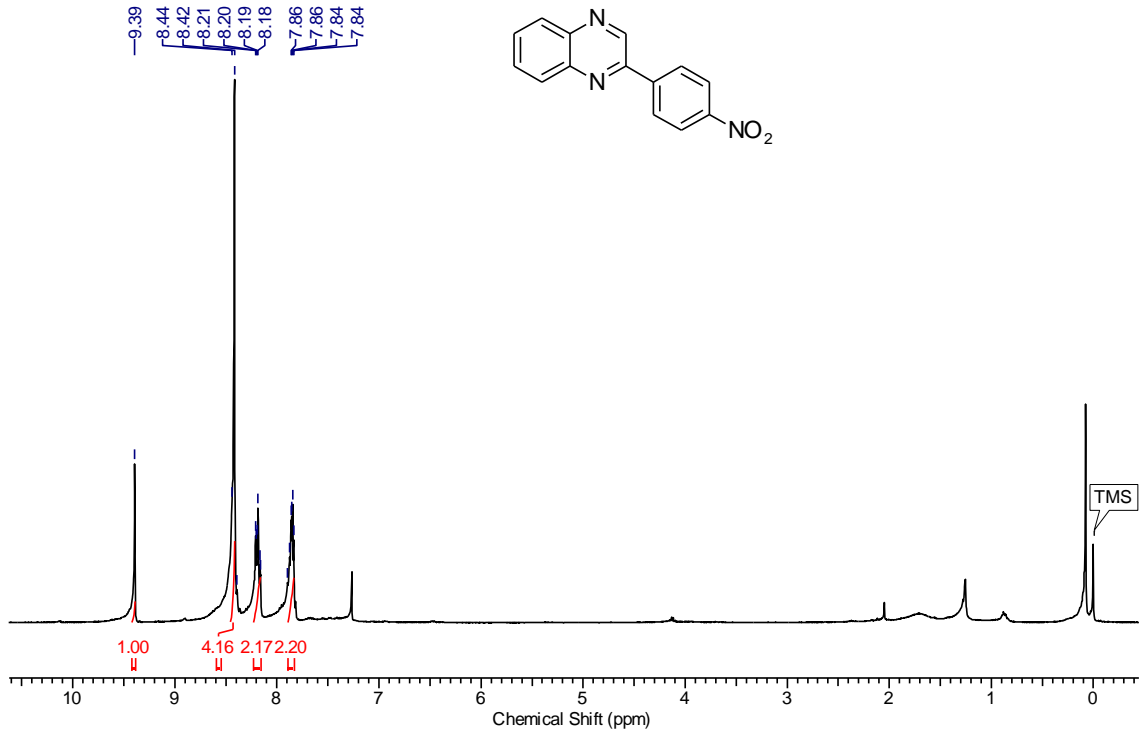




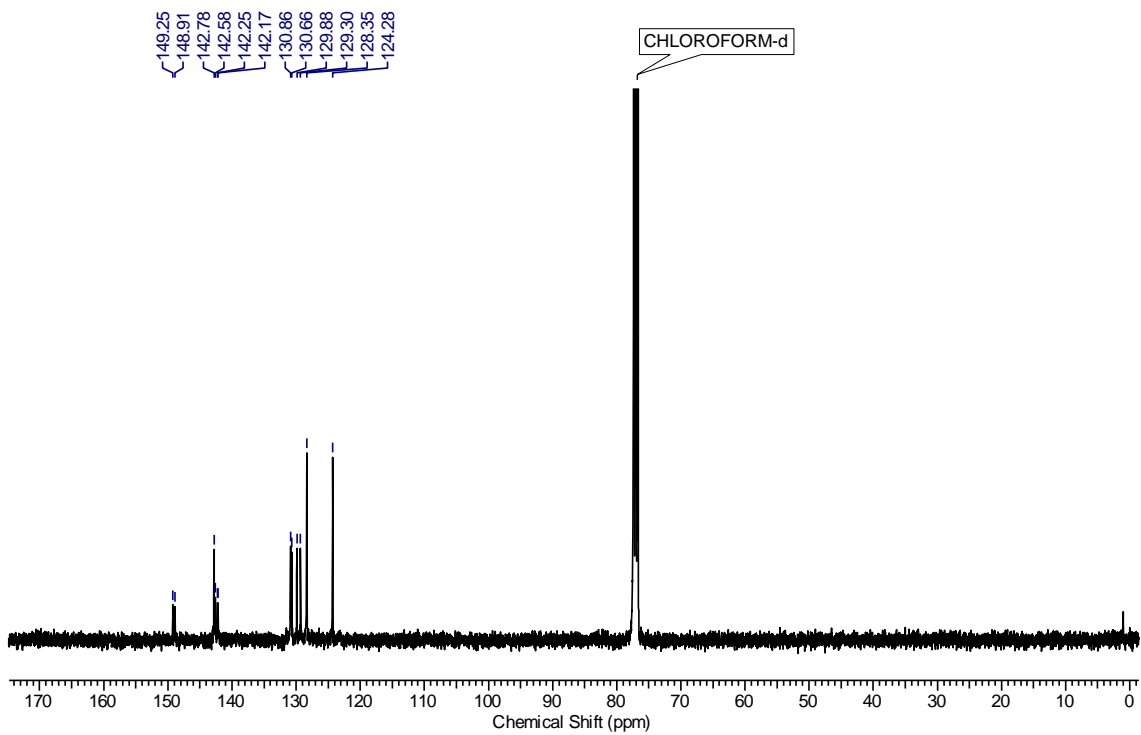
**Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz**



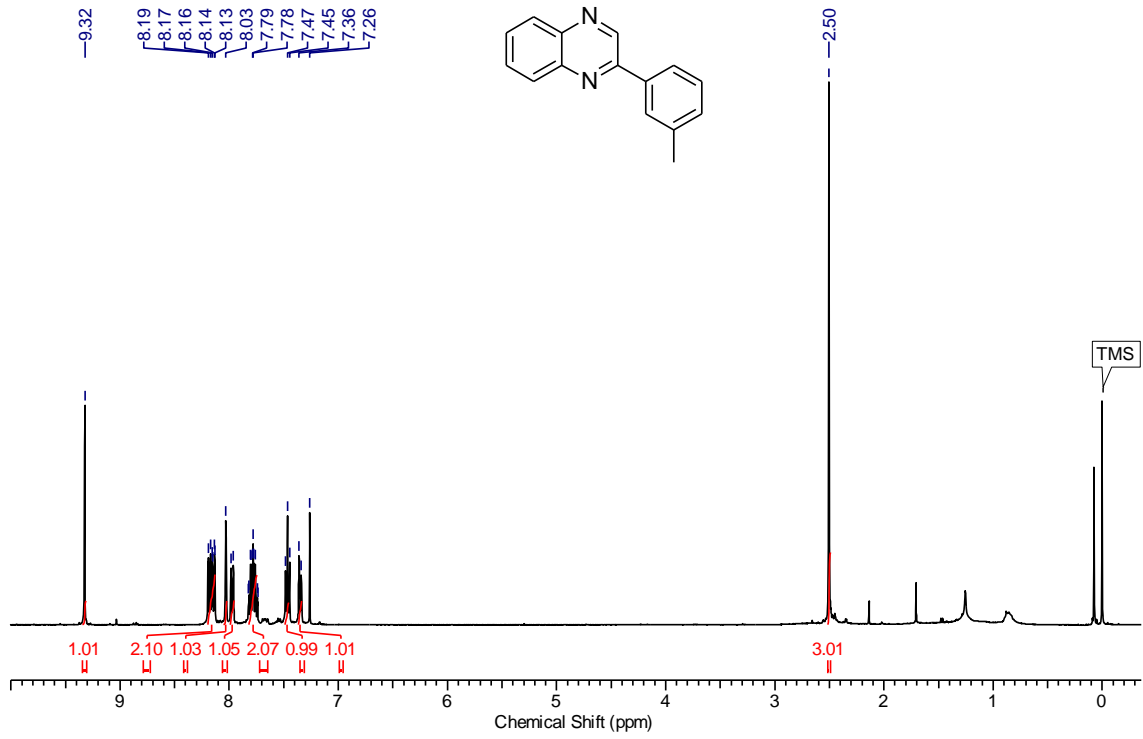
**Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz**



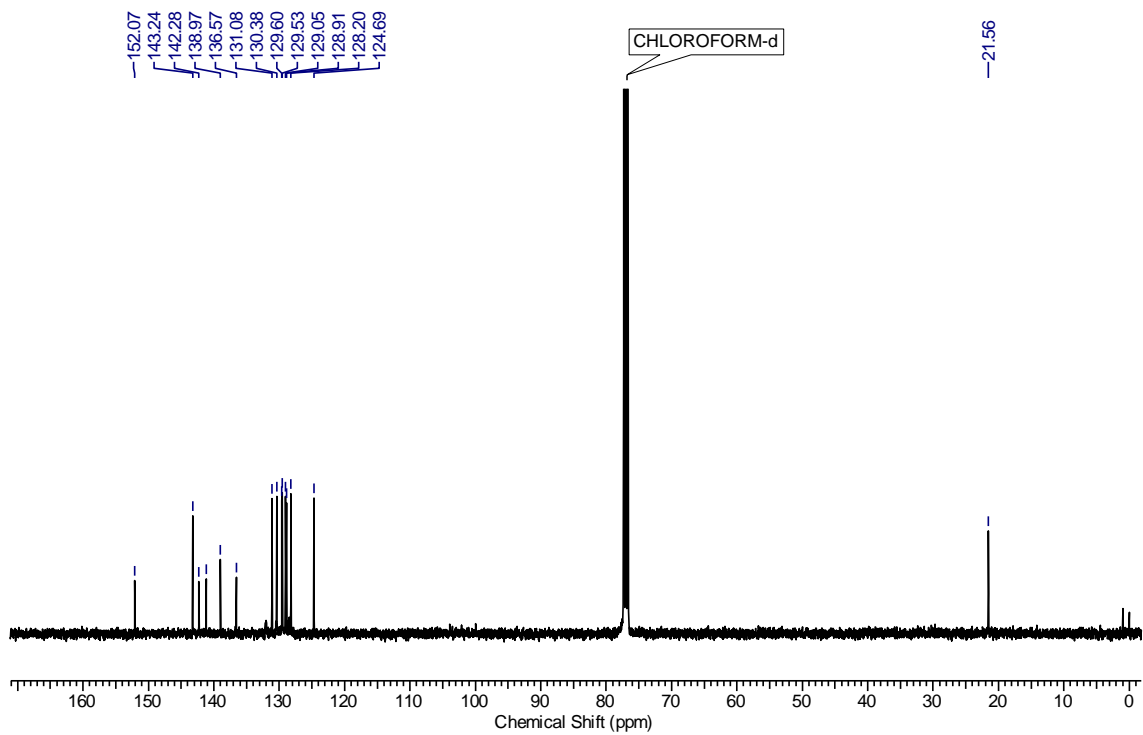
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz



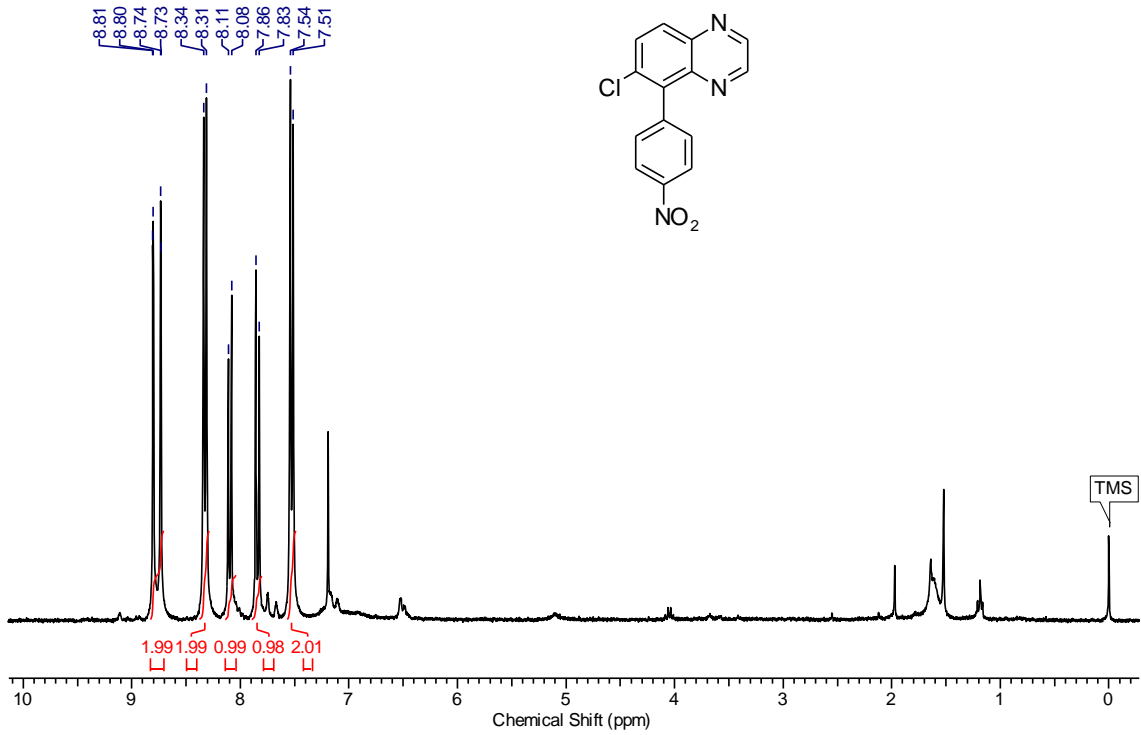
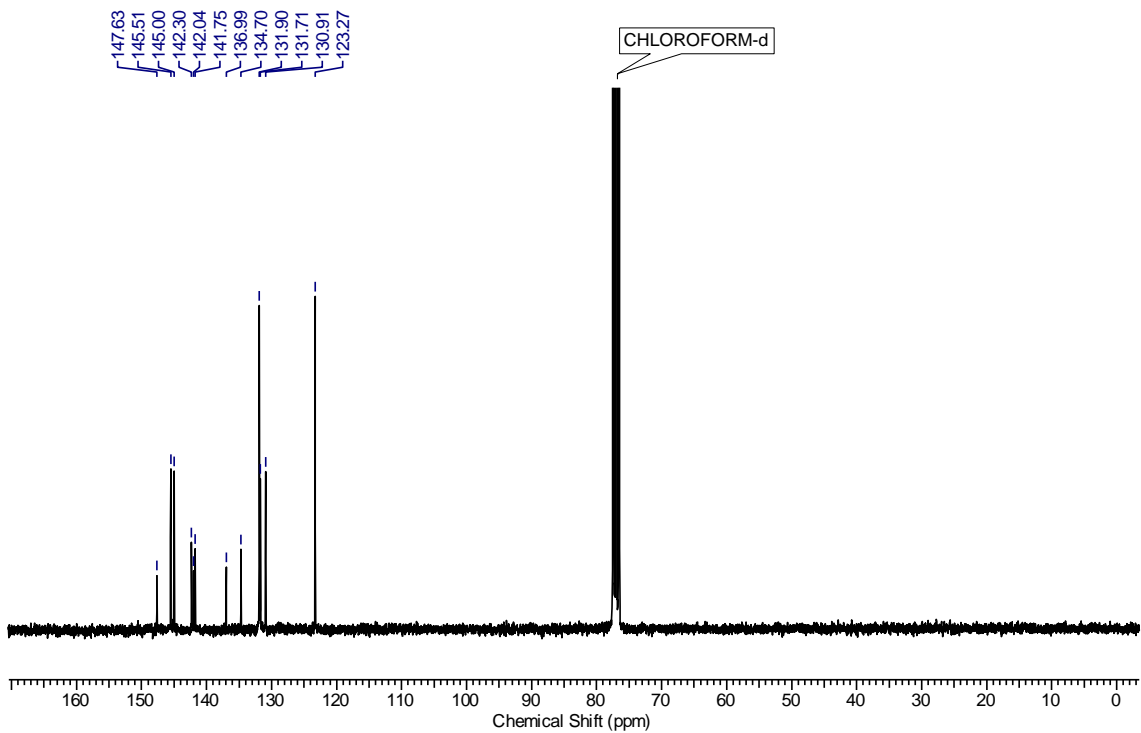
Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz

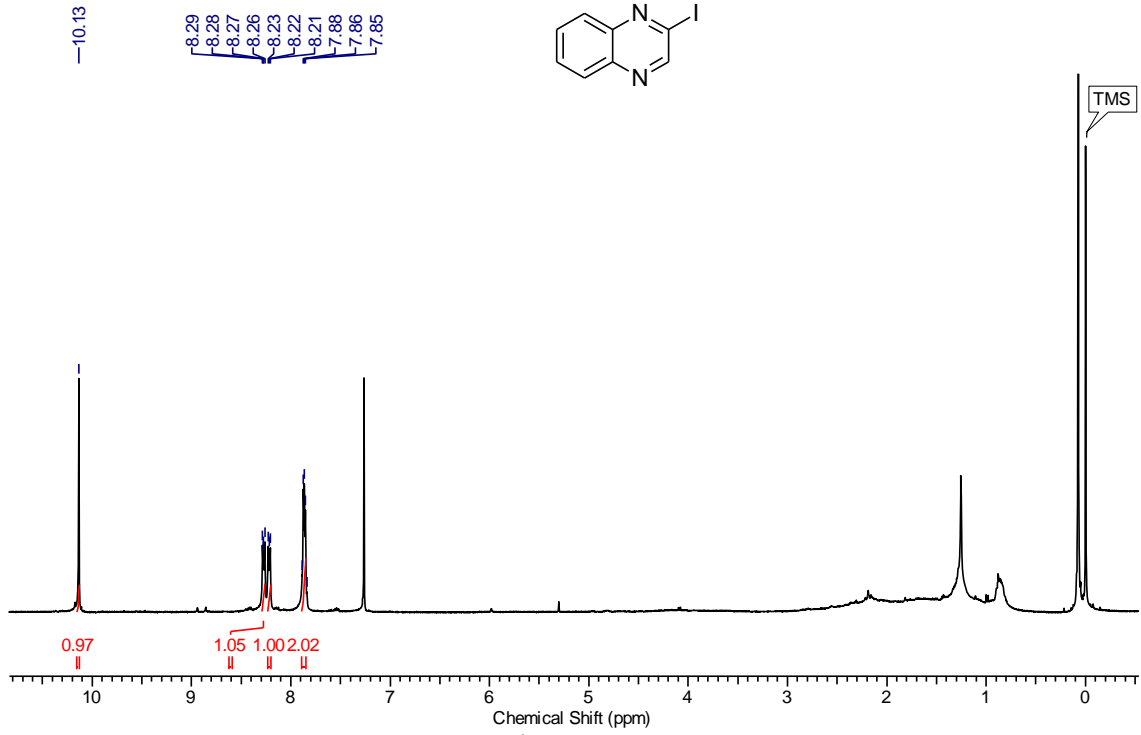


**Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz**

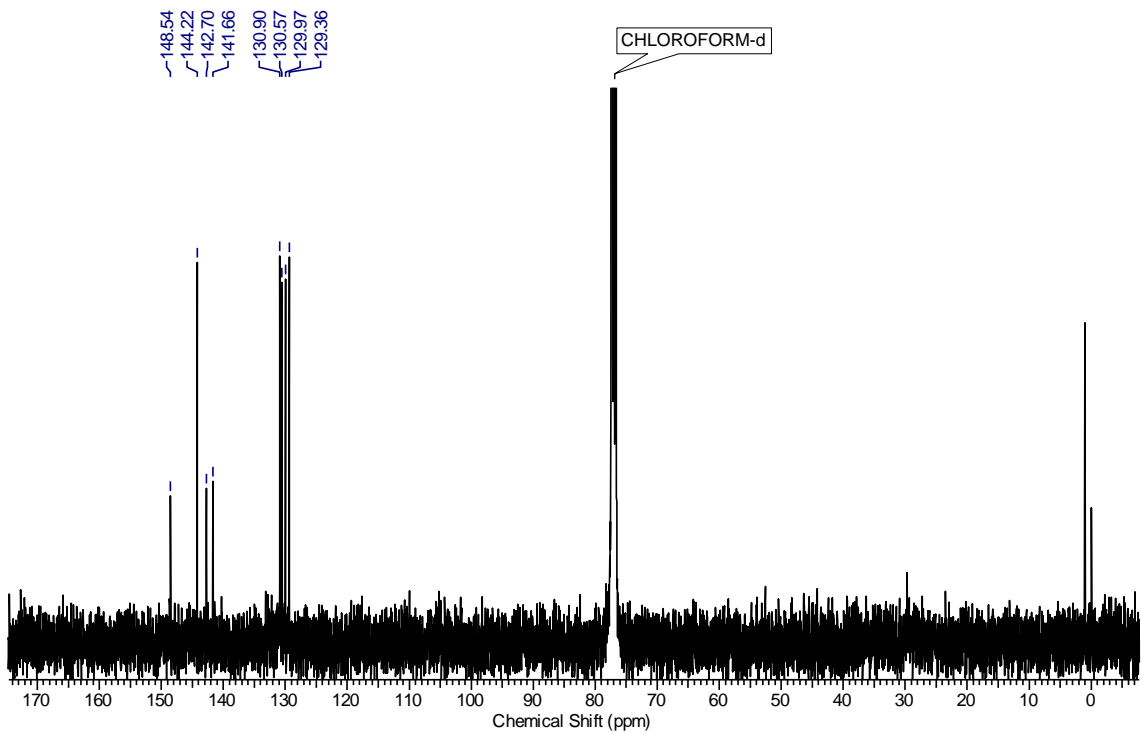


**Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz**

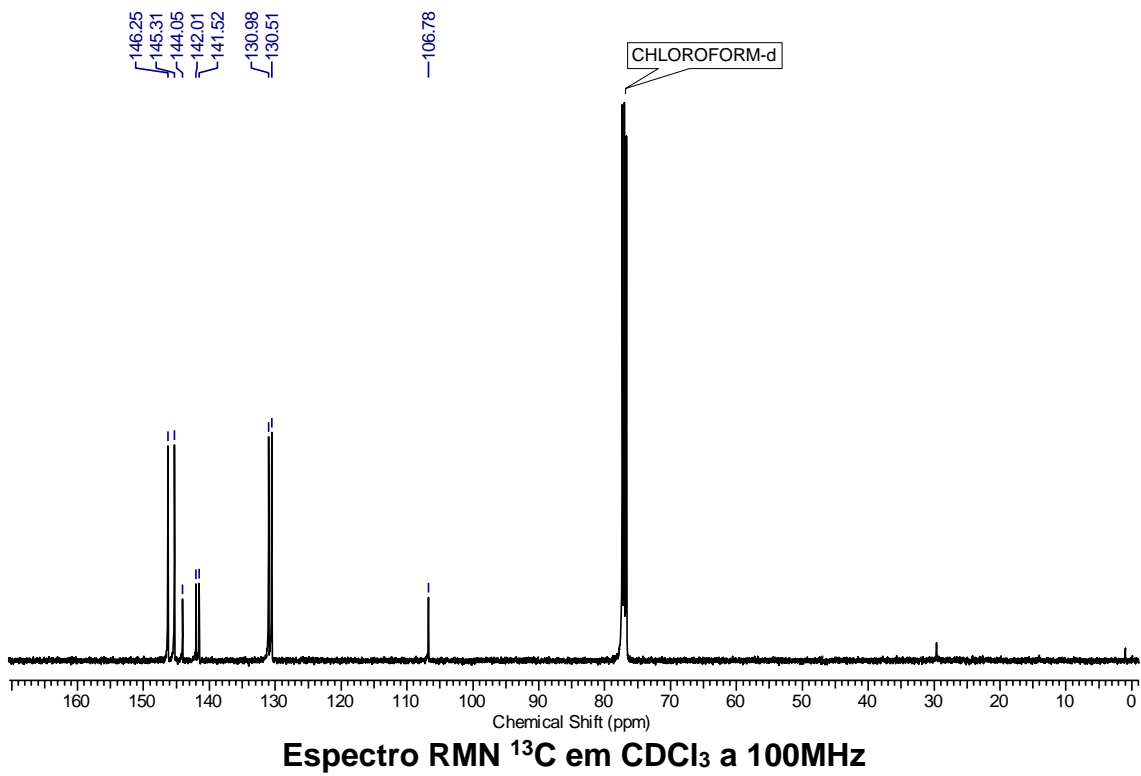
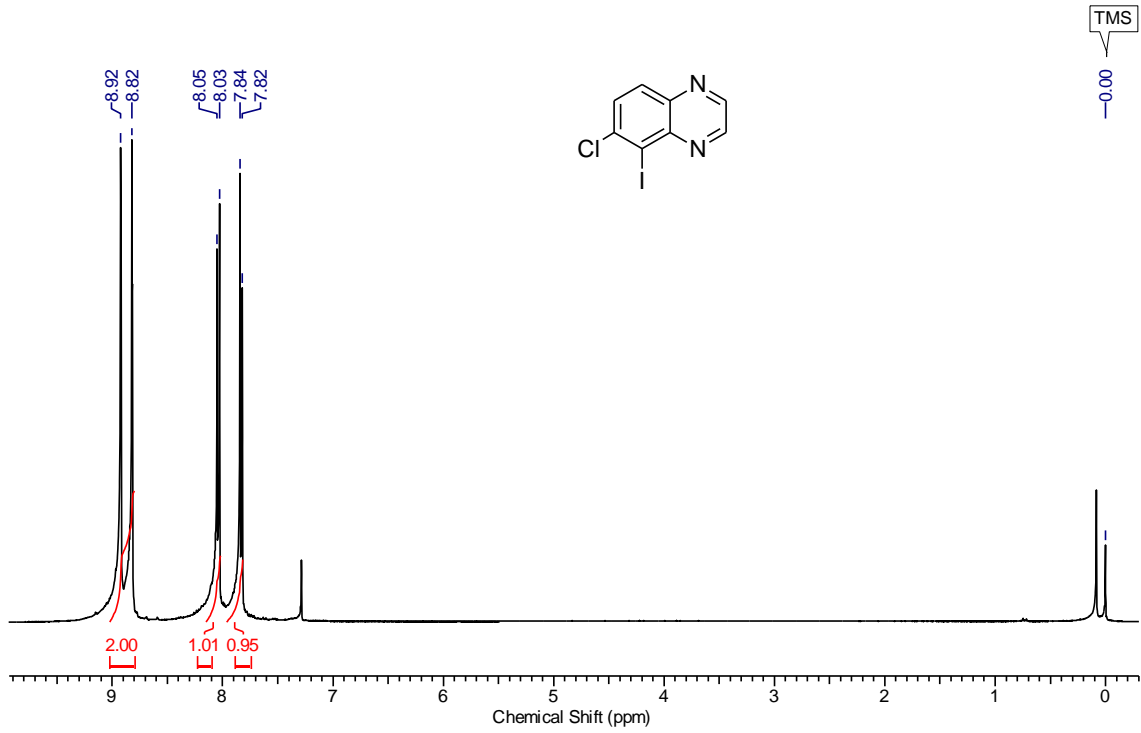
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 300MHzEspectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 75MHz

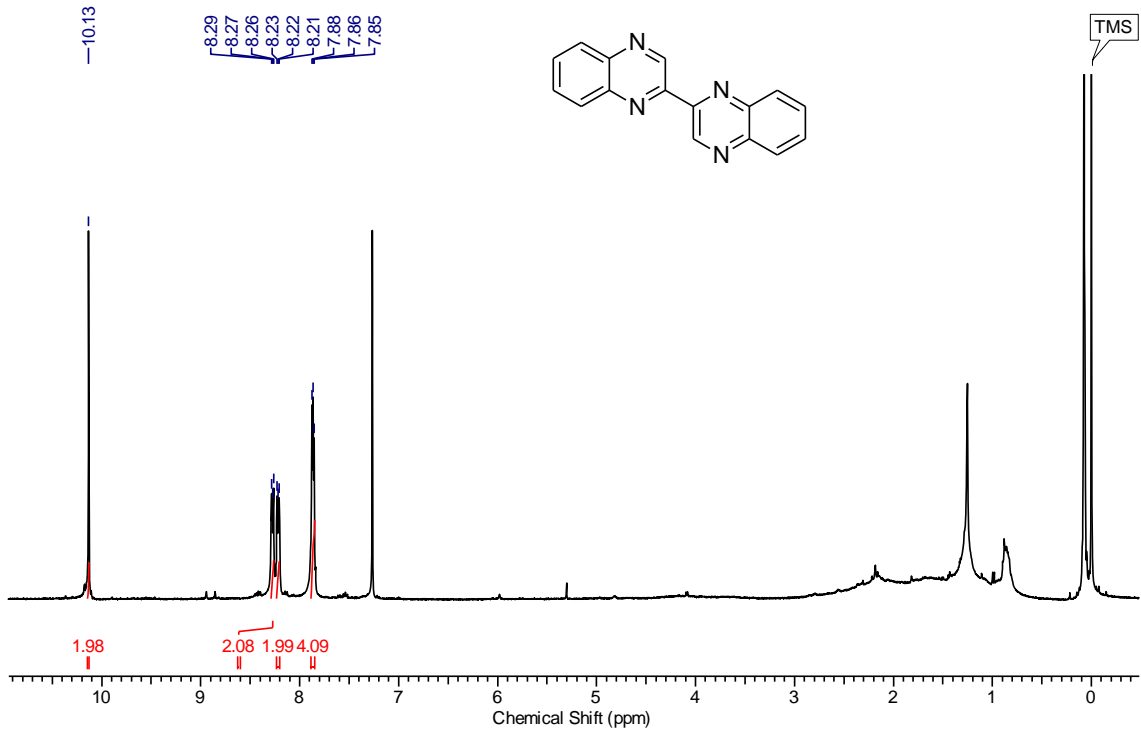


Espectro RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz

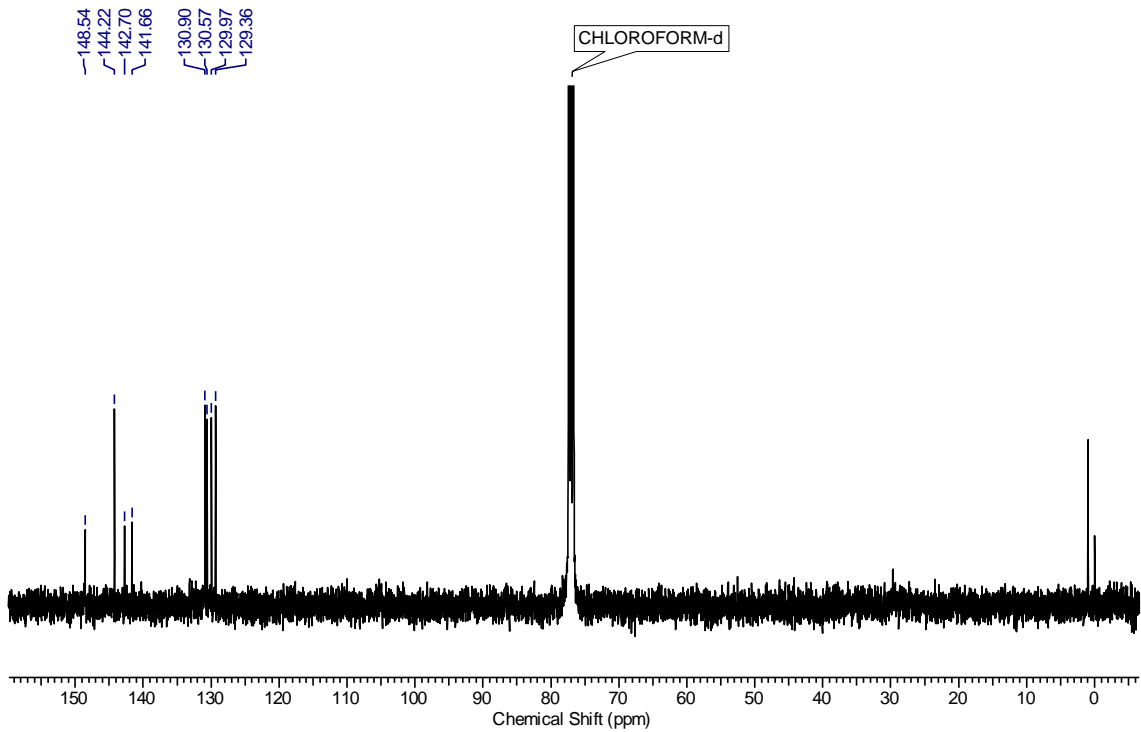


Espectro RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz

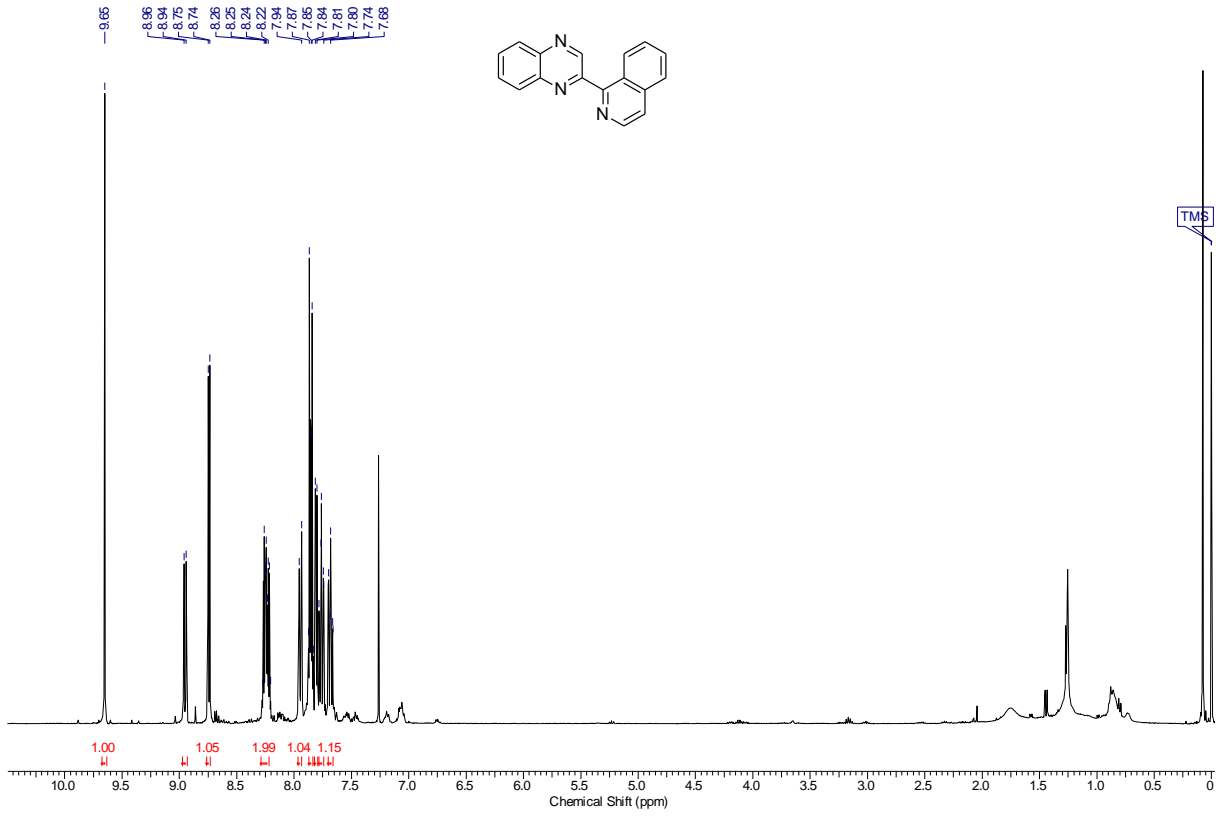




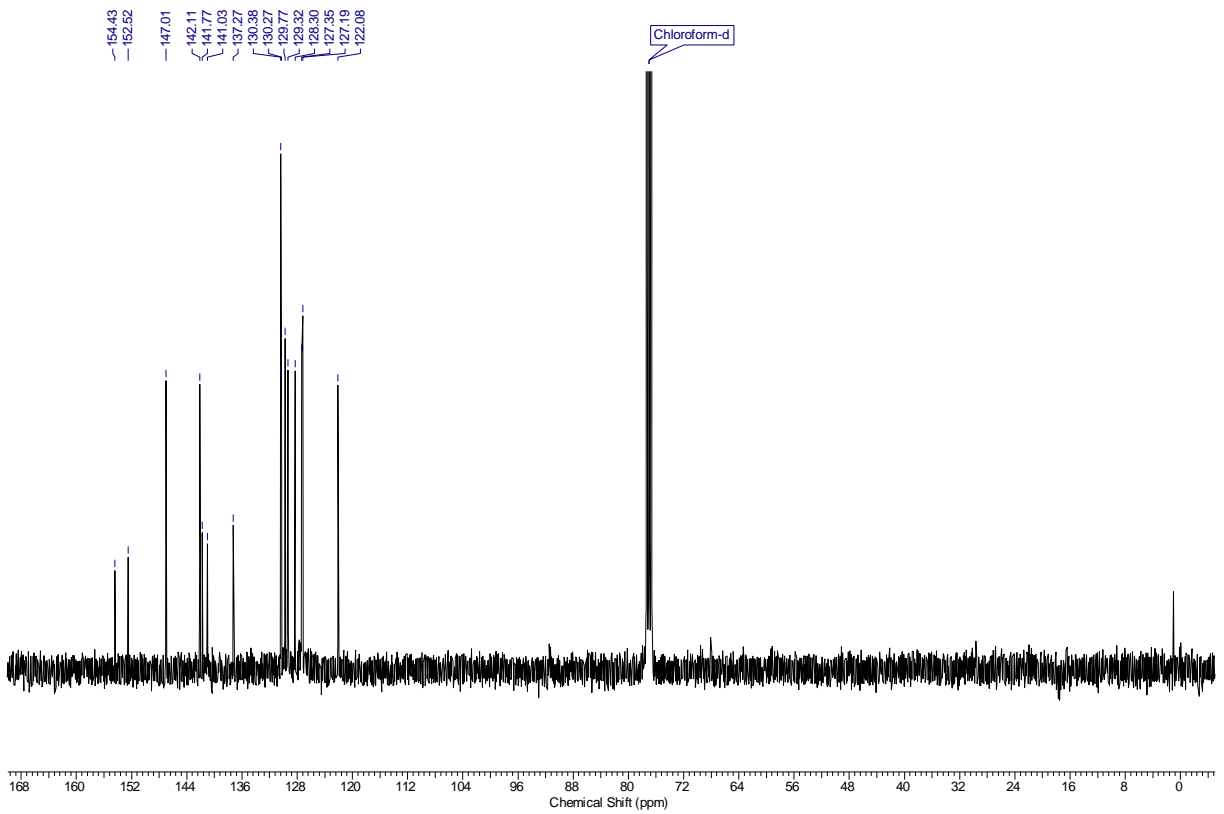
Espectro RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz



Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz



**Espectro RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz**



**Espectro RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz**