Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

"Funcionalização dirigida de quinoxalinas substituídas visando a obtenção de substâncias bioativas".

Victor Hugo Catricala Fernandes

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: **Química**

RIBEIRÃO PRETO -SP

2020

Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

"Funcionalização dirigida de quinoxalinas substituídas visando a obtenção de substâncias bioativas".

Victor Hugo Catricala Fernandes

Orientador: Giuliano Cesar Clososki

Dissertação corrigida apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: **Química**

RIBEIRÃO PRETO -SP

2020

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.

Fernandes, Victor Hugo Catricala
Funcionalização dirigida de quinoxalinas substituídas visando a obtenção de substâncias bioativas. Ribeirão Preto, 2020.
146 p.: il.; 30cm.

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2020.
Orientador: Clososki, Giuliano Cesar.

1. Acoplamentos catalisadas por paládio 2. Quinoxalinas. 3. Acoplamento de Mizoroki-Heck. 4. Acoplamento cruzado de Negishi.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Victor Hugo Catricala Fernandes
Título do trabalho: Funcionalização dirigida de quinoxalinas substituídas visando a obtenção de substâncias bioativas.

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química para obtenção do título de mestre em Ciências.
Área de Concentração: Química
Orientador: Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

Aprovado em: 13/03/2020

Banca Examinadora

Prof. Dr Giuliano Cesar Clososki.
Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.
Assinatura:_____

Prof. Dr Artur Franz Keppler
Instituição: Universidade Federal do ABC
Assinatura:_____

Profa. Dra. Dionéia Camilo Rodrigues de Oliveira
Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.
Assinatura:_____

Prof. Dr Luiz Alberto Beraldo de Moraes.
Instituição: Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto.
Assinatura:_____

Dedico este trabalho à Deus, Adauto, Heloisa e Victorya.

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à Deus, pelo dom da vida e por cada vez mais me iluminar e permitir que eu pudesse me disponibilizar à pesquisa. Além deste, gostaria também de agradecer aos meus pais por todo o apoio demonstrado em vários momentos, sendo um alicerce firme e porto seguro e, por ser esse exemplo sempre crescente de ser humano. À minha irmã, por ser esse exemplo de pessoa que está sempre a buscar novas perspectivas na vida. Também, ao Vitor Breda, por estar sempre presente nos momentos de tristeza e alegria e por me auxiliar a crescer humanamente, sempre me apoiando e dando suporte nas decisões da vida.

Trago aos agradecimentos o Professor Giuliano Cesar Clososki, meu orientador, por prontamente me aceitar como orientando e pelas diversas contribuições no meu crescimento pessoal e científico durante esse período de Mestrado. Além deste, gostaria de agradecer aos técnicos que me auxiliaram em análises, como o José Carlos Tomaz (EMAR), Izabel Cristina Turatti (CG-MS) e Vinicius Palaretti (RMN), não somente pelas análises que realizaram, mas também por auxiliarem em dúvidas eventuais.

Ao grupo de pesquisa NPPNS, em especial aos amigos do laboratório que estiveram presente em discussões como: Thais Arroio, Thais Melo, Franco Caires, Thiago do Santos, Caroline Braz, Camila Bertallo, Rodolfo Nishimura, Leandro Bozzini, Valter Murie, Artur Vaz e Henrique Orenha. Gostaria de agradecer alguns estagiários do IFSP que me auxiliaram durante o mestrado como o Jean, Marislene e Gabriela.

Em especial, gostaria de agradecer a Thais Arroio, pois juntos iniciamos esse mestrado e juntos terminaremos, pelos momentos de felicidades e tristezas que passamos, sempre crescendo rumo à evolução, nos tornando pessoas melhores e com novo e maior arcabouço de conhecimento. Ao Franco Caires, meu vizinho de bancada, pelas contribuições e correções, sempre presente durante meu mestrado. Por fim, ao Valter por me apresentar à arte da metalação.

Gostaria também de agradecer a alguns amigos de longa data, por terem me apoiado nessa etapa do mestrado como: Cíntia Braga, Thiago Medeiros, Laís Folquito, Welton Rosa, Elizabeth Barbosa, Selma Beppu, Luiza Zanini, Suellen Faria e Valdir Veroneze.

Assim como outras pessoas que me ajudaram, direta ou indiretamente, neste trabalho e que por alguma desventura me esqueci, fica o meu MUITO OBRIGADO.

RESUMO

FERNANDES, V. H. C. **Funcionalização dirigida de quinoxalinas substituídas visando a obtenção de substâncias bioativas**. 2020. 144f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Quinoxalinas são heterociclos nitrogenados que também são denominadas de benzopirazinas devido à presença do anel benzênico fundido ao pirazínico. Essa classe de compostos tem diversas aplicações como corantes, materiais eletroluminescentes e farmacológicos, porém a aplicação mais atraente seria o potencial químico medicinal, uma vez que este núcleo apresenta várias atividades biológicas já descritas na literatura, entre elas: antineoplásica, tripanocida, anti-inflamatória e antileishimania. Com o intuito de avaliar a reatividade deste anel e a preparação de quinoxalinas funcionalizadas, foram realizadas nesse estudo duas abordagens, em que a primeira consistiu na síntese moléculas substituídas na posição C-2 com grupos funcionais como éster, amida, ciano, aldeído e oxazolina, onde obtivemos 8 derivados dessas moléculas com bons rendimentos, de 40 - 89%. Subsequentemente, estes derivados foram submetidos a reação de metalação com TMPLi, na presença de cloreto de zinco, possibilitando a preparação de 4 diferentes derivados iodados, com rendimentos de 75 - 94%. Através dos organometálicos gerados fez-se a síntese de moléculas polifuncionalizadas via reação de acoplamento cruzado de Negishi, possibilitando a síntese de 8 novas quinoxalinas funcionalizadas, com rendimentos de 40 - 87%. Com esses produtos, foi possível a síntese de 3 novas amidoximas, com 70 - 97% de rendimento. A segunda abordagem deste trabalho, tratou-se da síntese do derivado tríflico da quinoxalina, que foi utilizada em um estudo para a reação de acoplamento de Mizoroki-Heck, possibilitando a síntese de 5 diferentes 2-vinil-quinoxalinas com rendimentos satisfatórios, de 60 – 89%. Com essas moléculas, novos estudos de caráter medicinal poderão ser conduzidos, de forma a avaliar potenciais atividades farmacológicas.

Palavras-chaves: Quinoxalinas, Acoplamentos, Negishi, Mizoroki-Heck.

ABSTRACT

FERNANDES, V. H. C. **Direct functionalization of substituted quinoxaline to obtain new bioactive substances**. 2020. 143f. Dissertation (Master) -Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Quinoxalines are nitrogenous heterocycles that are also called benzopyrazines due to the presence of the fused benzene ring to the pyrazine. This class of compounds has several applications such as dyes, electroluminescent and pharmacological materials, but the most attractive application would be the medicinal chemical potential, since this nucleus has several biological activities already described in the literature, including: antineoplastic, trypanocidal, anti-inflammatory and antileishmania. In order to evaluate the reactivity of this ring and the preparation of functionalized quinoxalines, two approaches were carried out in this study, in which the first one consisted of the synthesis of molecules substituted at the C2 position with functional groups such as ester, amide, cyano and oxazoline where we obtained 8 derivatives of these molecules with good yields of 40 - 89%. Subsequently, these derivatives were subjected to metallation with TMPLi in the presence of zinc chloride, enabling the preparation of 4 different iodine derivatives, with yields of 75 - 94%. Through the organometallic intermediates, the synthesis of polyfunctionalized molecules was performed via the Negishi coupling reaction, enabling the synthesis of 8 new functionalized quinoxalines, with yields of 40 – 87 %. With these products, it was possible to synthesize 3 new amidoximes, with 70 - 97% yield. The second approach of this work was the synthesis of the triflic quinoxaline derivative, which was used in a study for the Mizoroki-Heck coupling reaction, allowing the synthesis of 5 different 2-vinyl quinoxaline with satisfactory yields, 60 – 89%. With these molecules, further studies of a medicinal nature may be conducted in order to evaluate potential pharmacologic activities of these products.

Keywords: Quinoxalines, Couplings, Negishi, Mizoroki-Heck.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do anel quinoxalínico. 2
Figura 2 - Isômeros da quinoxalina. 2
Figura 3 – Estruturas **(A)** Quinoxalinas com potencial farmacológico **(B)** Fármacos comerciais. 4
Figura 4 - Aplicações do núcleo quinoxalínico como pesticida (**18**), corante (**20**), semicondutor (**19**) e material eletroluminescente (**21**). 5
Figura 5 – Exemplo de métodos de formação de novas ligações carbono-carbono. 10
Figura 6 – Versatilidade sintética dos compostos organometálicos, onde X são haletos. 11
Figura 7 – Ilustração de aumento de reatividade dos organometálicos. 12
Figura 8 – Efeitos de estabilização promovidos pelo grupo orto-dirigente em reações de metalação. 14
Figura 9 - Possivéis metodologias para acoplamento cruzado catalisado por Pd. 18
Figura 10 – Ciclo Catalítico da reação de Negishi catalisada por paládio. 19
Figura 11 – Ciclo catalítico para a reação de Mizoroki-Heck, catalisada por paládio. 20
Figura 12 – Métodos de interação do complexo metálico com a ligação C-H. 23
Figura 13 - Ciclo catalítico de reações de ativação C-H 24
Figura 14 – Substratos sintetizados submetidos a funcionalização. 29
Figura 15 - Estrutura do ácido 2-quinoxalínico. 29
Figura 16 – Espectro de RMN ^{1}H do ácido 2-quinoxalínico (**24**) (DMSO-d_6, 400 MHz). 32
Figura 17 - Espectro de RMN ^{1}H do derivado éster **56** ($CDCl_3$, 400MHz). 33
Figura 18 - Espectro de RMN de ^{1}H do derivado **57** (DMSO-d_6, 400MHz). 35
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C da 2-cianoquinoxalina (**58**) ($CDCl_3$, 100MHz). 36
Figura 20 – Espectro de RMN de ^{1}H de **59** (DMSO-d_6, 400MHz). 39
Figura 21 – Espectro de RMN de ^{1}H de **60** ($CDCl_3$, 400MHz). 41
Figura 22 - Espectro de RMN de ^{1}H de **69** ($CDCl_3$, 400 MHz). 42
Figura 23 - Espetro de massas de baixa resolução de **69**. 43
Figura 24 - Espectro de RMN de ^{1}H de **76** ($CDCl_3$, 400MHz). 44
Figura 25 -Espetro de massas de baixa resolução de **76**. 45
Figura 26 - Derivados iodados advindos da metalação dirigida. 45
Figura 27 – Complexo formado com Zn^{+2} e **46** favorecendo a solubilidade em água. 46
Figura 28 - Espectro de RMN de ^{1}H de **79** ($CDCl_3$, 400MHz). 47
Figura 29 - Espectro de massas de baixa resolução de **79**. 47
Figura 30 - Derivados do éster **56** sintetizados através da reação de acoplamento cruzado de Negishi. 48
Figura 31 - Espectro de RMN ^{1}H de **84** (DMSO-d_6, 400MHz). 49
Figura 32 - Espectro de massas de baixa resolução de **84**. 49
Figura 33 – Derivados do acoplamento cruzado de Negishi sintetizados utilizando **57** e **58**. 50
Figura 34- Possíveis produtos identificados por CG-MS. 51
Figura 35 – Ciclo catalítico de desformilação mediada por paládio.(Adaptado de: Modak e colaboradores **2017**). 51
Figura 36 – Híbridos de ressonância do grupamento amidoximas. 53
Figura 37 - Espectro de RMN ^{1}H de **96** (DMSO-d_6, 400MHz). 53
Figura 38 – Amidoximas sintetizadas a partir das nitrilas deste trabalho. 54
Figura 39 – Espectro de RMN de ^{1}H da **98** (DMSO-d_6, 400MHz). 56
Figura 40 – Espectro de RMN de ^{13}C do triflato **99** (DMSO-d_6, 100MHz). 57
Figura 41 – Possivéis produtos advindos da reação de Heck. 58
Figura 42 – Derivados preparados através da metodologia otimizada. 59
Figura 43 - Espectro de RMN de ^{1}H de **49** (DMSO-d_6, 400MHz). 60

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – N-Alquilação da quinoxalina **1** com iodometano 3
Esquema 2 - Esquema geral de oxidação da quinoxalina. 3
Esquema 3 - Esquema geral de S_NAr em quinoxalinas.....3
Esquema 4 – Esquema simplificado da metodologia clássica para obtenção de quinoxalinas. 5
Esquema 5 – Preparação do núcleo quinoxalínico através do diol vicinal **25** ou do aminoálcool **26**. 6
Esquema 6 – Preparação o núcleo quinoxalínico utilizando 2,3-dihidroxi-1,4-dioxano. 7
Esquema 7 - Preparação do núcleo quinoxalínico utilizando α-bromo-acetofenona (**28**). 7
Esquema 8 - Preparação do núcleo quinoxalínico utilizando 1-nitro-2-amino-benzeno. 8
Esquema 9 - Preparação do núcleo quinoxalínico utilizando a hidrazona **31**. 8
Esquema 10 - Preparação do núcleo quinoxalínico a partir do benzofurano **32**. 8
Esquema 11 - Preparação do núcleo quinoxalínico utilizando alquino sobre catalise de Pd/Cu. 9
Esquema 12 - Preparação do núcleo quinoxalínico utilizando alquino sobre catalise de Cu^{+2}. 9
Esquema 13 - Reação de preparação de dietilzinco 11
Esquema 14 - Reação de preparação de organometálicos via inserção Oxidativa.....12
Esquema 15 – Esquema para a preparação de organometálico via: **(A)** Transmetalação **(B)** Troca halogênio/metal. 13
Esquema 16 - Metodologia de metalação orto-dirigida, em que GD é um grupo dirigente.....13
Esquema 17 – Estudo metodológico para a preparação dos derivados iodados.....14
Esquema 18 - Preparação de um derivado diarílico via acoplamento cruzado de Negishi. 15
Esquema 19 - Metalação dirigida do derivado de fosforodiamideto (**41**). 16
Esquema 20 - Reação de acoplamento Cruzado de Negishi para o núcleo base da quinoxalina. 20
Esquema 21 - Reação de Mizoroki - Heck entre a quinoxalina **47** e alcenos 21
Esquema 22 – Reação de acoplamento de Sonogashira realizados por Pu e colaboradores. 21
Esquema 23 - Esquema geral de uma reação de ativação C-H. 22
Esquema 24 – Reação de olefinação através de uma metodologia de ativação C-H. 25
Esquema 25 - Reação de acoplamento via ativação C-H. 25
Esquema 26 – Preparação da quinoxalina poliidroxilada **62**. 30
Esquema 27 - Reação de oxidação para a preparação do ácido 2-quinoxalínico (**61**). 31
Esquema 28 - Etapas reacionais para a esterificação do ácido **61.**.....33
Esquema 29 – Etapas reacionais para a preparação da amida **57.**.....34
Esquema 30 – Preparação da 2-cianoquinoxalina (**65**). 35
Esquema 31 – Etapas reacionais para a preparação de **31.** 37
Esquema 32 - Tentativa de preparação do derivado **60**, via a 2-cianoquinoxalina (**58**). 37
Esquema 33 – Reação de clivagem oxidativa de **63** para a prepração de **59.** 38
Esquema 34 – Formação do derivado oxazolina **60**.....40
Esquema 35 – Etapas reacionais para metalação dirigida do derivado **56**. 41
Esquema 36 - Metalação dos substratos amida **57**, ciano **58** e aldeído **59**. 43
Esquema 37 – Reação de acoplamento cruzado de Negishi utilizando o organozinco **68.**.....46
Esquema 38 - Esquema para reação de acoplamento com amida **57** e a nitrila **58**. 48
Esquema 39 - Reação de acoplamento cruzado de Negishi utilizando **59.** 50
Esquema 40 – Reação de formação das amidoximas.....52
Esquema 41- Preparação de **48** através o-fenilenodiamina.....55
Esquema 42 - Reação de acoplamento de Heck, utilzando o triflato 99. 57
Esquema 43 – Esquema reacional para acoplamento de Mizoroki-Heck otimizada.....59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Diferentes condições utilizadas na preparação do anel quinoxalínico, via condensação. 6
Tabela 3 – Condições estudadas para a otimização da síntese de **63**. 30
Tabela 3 – Condições reacionais estudadas na preparação do produto **60.**.....38
Tabela 4 - Condições reacionais para otimização do acoplamento de Mizoroki-Heck.....58

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
DIPA	Diisopropilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução.
GA	Grupo abandonador
GD	Grupo dirigente
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento (Hz)
m	Multipleto
m-CPBA	Ácido meta-cloroperbenzoíco
ppm	Partes por milhão
R	Grupamento orgânico
Rf	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura Ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMPH	2,2,6,6-tetra-metilpiperidina
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO 1
1.1. Quinoxalinas 2
1.2. Metodologia para a preparação do núcleo quinoxalínico. 5
1.3. Funcionalização do núcleo quinoxalínico. 10
1.3.1. Funcionalização via metalação 10
1.3.2. Funcionalização via acoplamento catalisado por paládio. 18
1.3.3. Funcionalização via ativação C-H. 22
2. OBJETIVOS 26
3. RESULTADO E DISCUSSÃO 28
3.1. Preparação dos substratos 29
3.1.1. Preparação do ácido 2-quinoxalínico (**61**) 29
3.1.2. Preparação do 2-quinoxalinacarboxilato de etila (**56**). 32
3.1.3. Preparação da *N,N*-dietilquinoxalina-2-carboxamida (**57**). 34
3.1.4. Preparação da 2-cianoquinoxalina (**58**). 35
3.1.5. Preparação da 2-oxazolinil-quinoxalina (**60**). 36
3.2. Metalação dos derivados quinoxalínicos. 41
3.3. Reação de acoplamento cruzados de Negishi. 46
3.4. Preparação de derivados amidoxímicos. 52
3.5. Reações de acoplamento de Mizoroki – Heck 54
3.5.1. Preparação do 2-trifluormetanosufonilaquinoxalina (**99**). 55
3.5.2. Estudo da reação de acoplamento de Mizoroki-Heck. 57
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS 61
5. MATERIAIS E MÉTODOS 63
6. REFERÊNCIAS 81
7. APÊNDICE 90

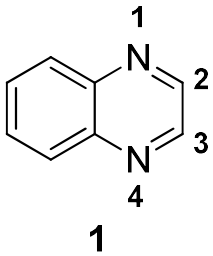
1.INTRODUÇÃO

1.1. Quinoxalinas

Os compostos heterocíclicos têm sido o foco de pesquisa em vários grupos, uma vez que apresentam alto potencial químico-medicinal e são passiveis de funcionalização e derivatizações (HUSAIN; MADHESIA, 2011; TARIQ; SOMAKALA; AMIR, 2018). A FDA (*Food and Drug Administration*), órgão controlador de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos, fez um levantamento em seu banco de fármacos e concluiu que 59% das moléculas contém pelo menos um heterociclo nitrogenado em sua estrutura, instigando assim o desenvolvimento de mais estudos sobre a preparação, funcionalização e derivatização dessa classe de moléculas (VITAKU; SMITH; NJARDARSON, 2014).

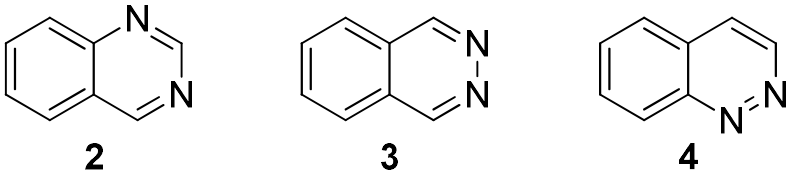
Dentre a diversidade de heterociclos, têm-se a quinoxalina (**Figura 1**), que foi descoberta por Hinsberg (1884) e Körmer (1884), de forma independente. Foi denominada quinoxalina, devido à sua semelhança com o núcleo quinolínico e o glioxal (composto dicarbonílico, do qual o primeiro núcleo foi sintetizado), em que a proposta do nome quinoxalina viria: [**Quin** (olina) + (gli) **oxal** + **ina**] (HINSBERG, 1884; KORMER, 1884; MAMEDOV, 2016) .

Figura 1 - Estrutura do anel quinoxalínico.



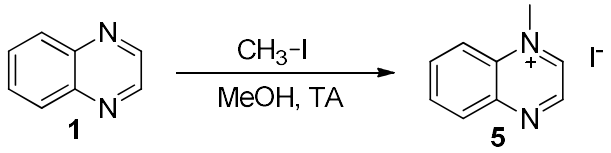
A quinoxalina é um composto bicíclico, em que há um anel benzeno fundido a um anel pirazínico, sendo por este motivo também denominado de benzo[α]pirazinas, benzopirazina, benzoparadiazina e 1,4-benzodiazina. Este núcleo possui isômeros como a quinazolina (**2**), a ftalazina (**3**) e a cinolina (**4**) (**Figura 2**) (HUSAIN; MADHESIA, 2011; MAMEDOV, 2016; STOCKMAN, 2007).

Figura 2 - Isômeros da quinoxalina.



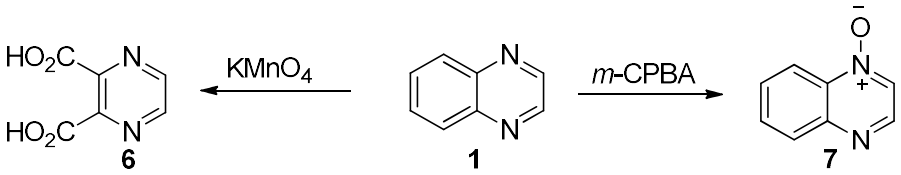
O núcleo quinoxalínico é conhecido pela sua baixa basicidade, não sendo utilizado como base em reações. Entretanto, utilizando haletos de alquilas, este núcleo é facilmente transformado em um mono sal quaternário (**5**) (**Esquema 1**) (MAMEDOV, 2016; STOCKMAN, 2007).

Esquema 1 – *N*-Alquilação da quinoxalina **1** com iodometano



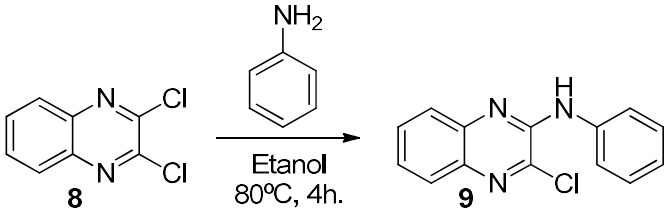
Além disso, a quinoxalina pode ser oxidada de duas formas. A utilização de um oxidante forte como, por exemplo, o permanganato de potássio, pode acarretar na clivagem do anel benzênico, gerando uma pirazina com dois grupamentos ácidos (**6**). Entretanto, caso o agente oxidante seja mais brando, como ácido *meta*-cloroperbenzóico, acarretará na formação de um mono ou di-*N*-óxido da quinoxalina (**7**) (**Esquema 2**) (STOCKMAN, 2007).

Esquema 2 - Esquema geral de oxidação da quinoxalina.



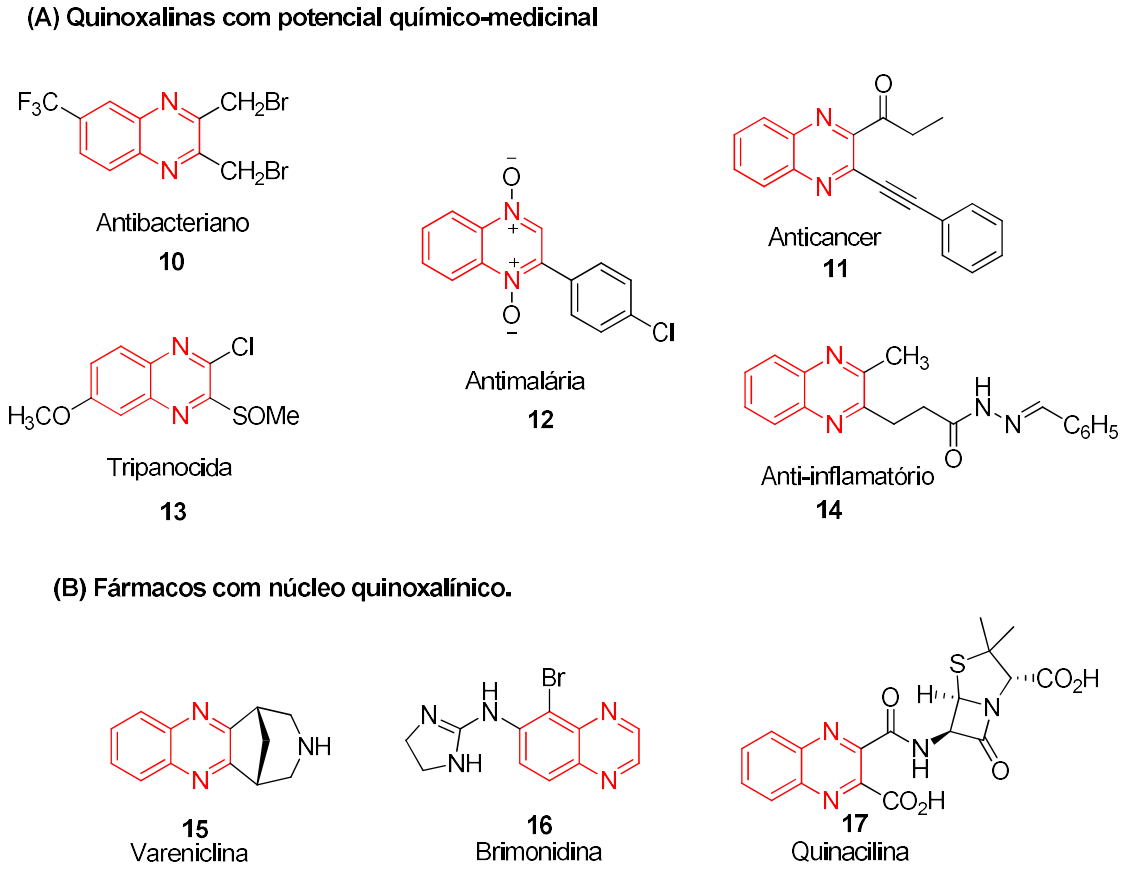
Por fim, a quinoxalina é passível de reações de Substituição Nucleofílica Aromática (S_NAr), quando possuem bons grupos abandonares (GA) (**8**). O núcleo pirazínico é classificado com π-deficiente, devido ao efeito indutivo dos nitrogênios, além do efeito mesomérico causado por eles tornando o carbono suscetível a ataques nucleofílicos gerando produtos substituídos (**9**) (**Esquema 3**) (KEIVANLOO et al., 2010; NERI et al., 2020; STOCKMAN, 2007).

Esquema 3 - Esquema de S_NAr em quinoxalina (Adaptado de: Keivanloo *et al*. 2010).



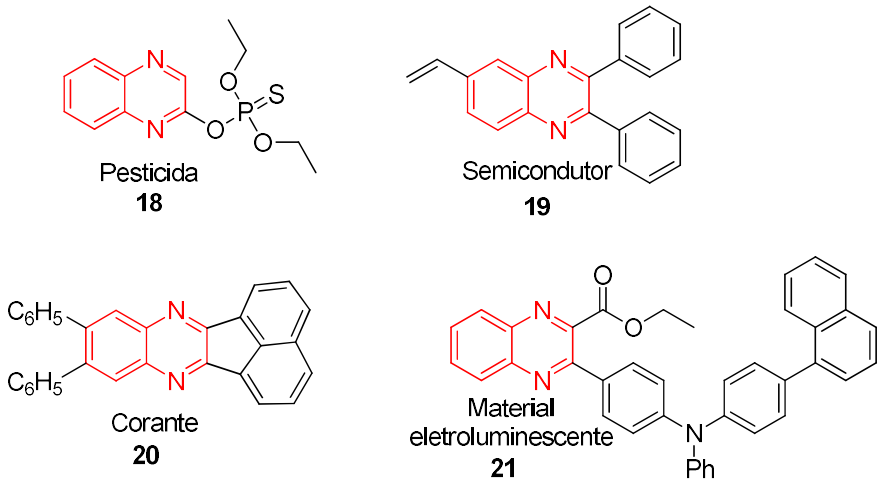
O núcleo quinoxalínico apresenta diversas aplicações. Em destaque, temos as atividades biológicas já descritas na literatura como: antibacteriana, anti-inflamatória, antimalária, antileshimania, tripanocida e inibição de proliferação celular e antiviral (**Figura 5A**) (CHETTY; RAMKANTH; PRADESH, 2010; HUSAIN; MADHESIA, 2011; TARIQ; SOMAKALA; AMIR, 2018). Adicionalmente, já há no mercado alguns fármacos disponíveis com este núcleo, como a Brimodina, medicamento utilizado no tratamento de glaucoma, a Vareniclina, utilizado no combate ao tabagismo e a Quinacilina, um antibacteriano (**Figura 5B**) (CHEN et al., 2011).

Figura 3 – Estruturas **(A)** Quinoxalinas com potencial farmacológico **(B)** Fármacos comerciais.



Além dessas aplicações, vale ressaltar a utilização dessa classe de compostos como pesticidas (**18**), corantes (**20**), semicondutores (**19**) e materiais eletroluminescentes (**20**) (**Figura 4**) (DAILEY et al., 2001; HAGBERG et al., 2006; MENON; GOPAL; PRASAD, 2004; THOMAS et al., 2005).

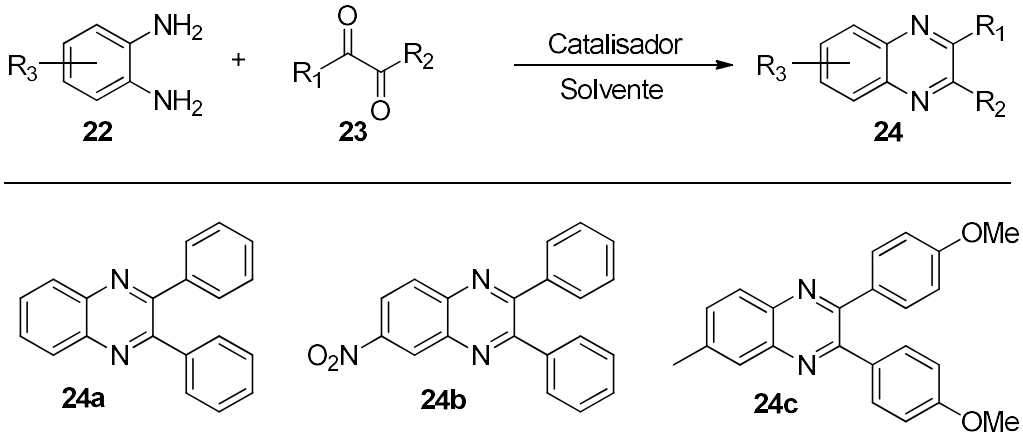
Figura 4 - Aplicações do núcleo quinoxalínico como pesticida (**18**), corante (**20**), semicondutor (**19**) e material eletroluminescente (**21**).



1.2. Metodologia para a preparação do núcleo quinoxalínico.

A quinoxalina foi primeiramente sintetizada através da condensação de compostos 1,2-diaminobenzeno (**22**) com glioxal (**23**) em 1884 (**Esquema 4**) (HINSBERG, 1884). Após essa descoberta, várias metodologias foram desenvolvidas e aperfeiçoadas, no intuito de preparar novas quinoxalinas substituídas, utilizando ambos **22** e **23** com diferentes catalisadores.

Esquema 4 – Esquema simplificado da metodologia clássica para obtenção de quinoxalinas.



Nestes novos protocolos houveram modificações no catalisador, solvente e temperatura da reação (**Tabela 1**). No intuito de melhorar a comparação entre as metodologias foi selecionado uma quinoxalina sintetizada padrão, 2,3-difenil-quinoxalina (**24a**) (**Figura 4**). Podemos observar que a variação do rendimento desse produto (**24a**) nas diversas metodologias citadas

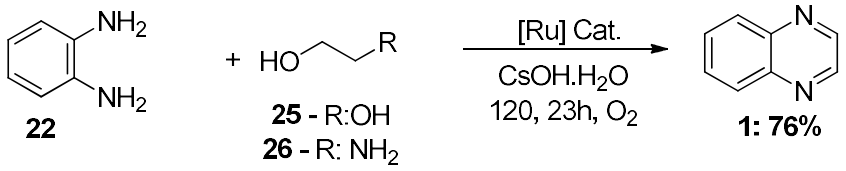
abaixo são baixas, não sendo este o fator ideal para selecionar a melhor metodologia, mas sim catalisador, solvente, temperatura e a disponibilidade deste em um laboratório.

Tabela 1 – Diferentes condições utilizadas na preparação do anel quinoxalínico, via condensação.

Mét.	*Catalisador*	*Solvente*	*T (ºC)*	*Rendimento (**24a**)*	*Referência*
1	I_2	DMSO	TA	90 %	(BHOSALE et al., 2005; XIE et al., 2015)
2	-	Glicerol: Água	90 ºC	94%	(BACHHAV; BHAGAT; TELVEKAR, 2011)
3	$Ga(OTf)_2$	Etanol	25 ºC	>99%	(CAI et al., 2008)
4	$CuSO_4.5H_2O$	Água	TA	97%	(HERAVI et al., 2007a)
5	$CuSO_4.5H_2O$	Etanol	TA	96%	(HERAVI et al., 2007a)
6	HPA	Ácido acético	TA	98%	(HERAVI et al., 2007b)
7	Zn[L-prolina]	Ácido acético	TA	95%	(HERAVI et al., 2007c)

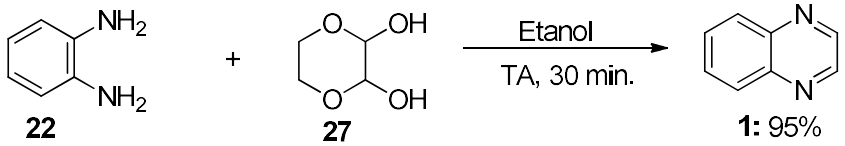
Há relatos de outras metodologias que fazem uso de 1,2-diaminobenzeno (**22**), as quais, ao invés de utilizarem compostos 1,2-dicarbonílicos, utilizavam um diol vicinal (**25**) ou um aminoálcool (**26**). Esta metodologia, desenvolvida por Tang e colaboradores (2015), advém da aplicação sintética do catalisador de rutênio desenvolvido pelo grupo, juntamente com a aplicação de oxigênio no meio reacional, promovendo a formação do núcleo quinoxalínico com diferentes substituintes e rendimentos satisfatórios (**Esquema 5**) (TANG et al., 2015).

Esquema 5 – Preparação do núcleo quinoxalínico através do diol vicinal **25** ou do aminoálcool **26**.



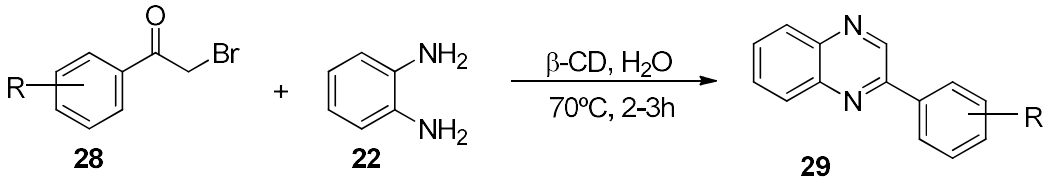
Adicionalmente, há relatos da utilização de **22** também quando se utiliza de 2,3-dihidroxi-1,4-dioxano (**27**) para síntese de **1** (**Esquema 6**). Vale ressaltar que o autor trata **27** como um equivalente sintético estável do glioxal anidro (etandial), uma vez que, se puro e anidro, esse composto tem uma alta tendência em se polimerizar formando dímero. A utilização de **27** contorna esse problema, além de possibilitar a preparação tanto do núcleo quinoxalínico, quanto de benzofuranos, tiofenos e triazinas (VENUTI, 1982).

Esquema 6 – Preparação o núcleo quinoxalínico utilizando 2,3-dihidroxi-1,4-dioxano.



Outra metodologia sintética faz uso de diferentes α-bromoacetofenonas (**28)** e 1,2-diaminobenzenos (**22**) sob catálise de β-ciclodextrinas (**Esquema 7**). A literatura relata que ocorre uma complexação da acetofenona bromada **13** com os sítios da ciclodextrina e assim um há um favorecimento no ataque nucleofílico realizado pelos nitrogênios da molécula **22,** tanto na carbonila, quanto no carbono ligado ao bromo (MADHAV et al., 2009).

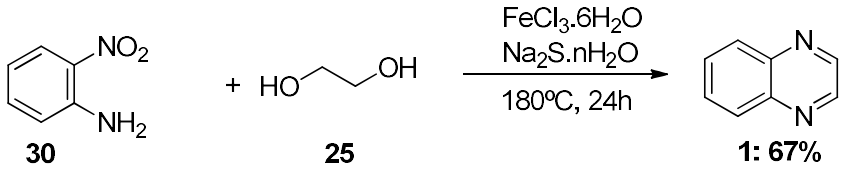
Esquema 7 - Preparação do núcleo quinoxalínico utilizando α-bromo-acetofenona (**28**).



Há ainda relatos de outras metodologias que não se utilizam de 1,2-diaminobenzeno (**22**), mas sim de 1-nitro-2-amino-benzeno (**30**) (**Esquema 8**). Essa metodologia sintética trata da aplicação para o sistema redox Fe/S, que possibilita não somente a síntese da quinoxalina e

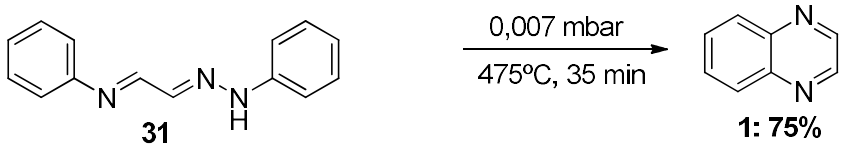
derivados substituídos, como também do núcleo benzimidazol (NGUYEN; ERMOLENKO; AL-MOURABIT, 2015).

Esquema 8 - Preparação do núcleo quinoxalínico utilizando 1-nitro-2-amino-benzeno.



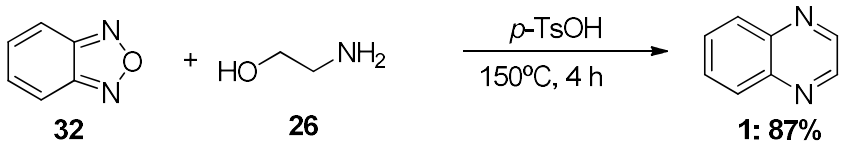
Já Milligan e colaboradores (2004) demonstraram a síntese da quinoxalina através da pirólise da hidrazona **31**. Essa metodologia é possível sob baixas pressões e altas temperaturas durante pouco tempo (**Esquema 9**). O autor se utiliza de uma metodologia de pirólise *flash* à vácuo, obtendo a quinoxalina com rendimento satisfatório.

Esquema 9 - Preparação do núcleo quinoxalínico utilizando a hidrazona **31**.



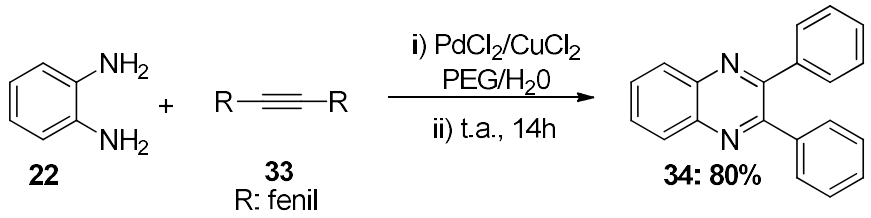
Samsonov (2007) demonstrou a preparação do núcleo quinoxalínico através de benzofurazanos (**32**) e o aminoálcool **26** (**Esquema 10**). Essa reação passa por uma abertura do anel furazano e heterociclização, semelhante à reação de Davis–Beirut (SAMSONOV, 2007).

Esquema 10 - Preparação do núcleo quinoxalínico a partir do benzofurano **32**.



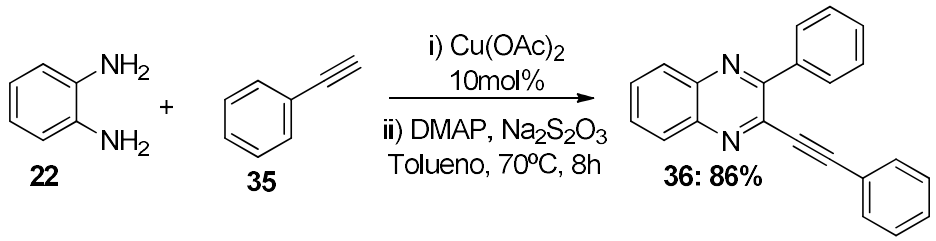
Por fim, uma metodologia bem interessante para a síntese do núcleo quinoxalínico é a utilização do alquino **33** reagindo com 1,2-diaminobenzeno (**22**) (**Esquema 11**). Há dois trabalhos que relatam a síntese desse núcleo utilizando esses reagentes, em que o primeiro se utiliza de um sistema catalítico de $PdCl_2/CuCl_2$, possibilitando uma reação em uma única etapa, em que o alquino terminal é oxidado a um composto dicarbonílico pelos catalisadores, reagindo então com **22** e formando a quinoxalina (CHANDRASEKHAR; REDDY; KUMAR, 2010).

Esquema 11 - Preparação do núcleo quinoxalínico utilizando alquino sobre catalise de Pd/Cu.



O segundo trabalho utiliza o catalisador $Cu(OAc)_2$, em que o intuito era que o produto final fosse a quinoxalina, embora não tenha sido observada pelos autores, que visualizaram a formação de quinoxalinas substituídas. O intuito da utilização do cobre é a ativação do alquino, que então sofreria um ataque da diamina **22**, seguindo de uma ciclização e aromatização. Contudo, ao final da ciclização, o alquino ativado realiza um novo ataque ao composto ciclizado, gerando novas quinoxalinas substituídas (**36**) (**Esquema 12**) (WANG et al., 2011).

Esquema 12 - Preparação do núcleo quinoxalínico utilizando alquino sobre catalise de Cu^{+2}.

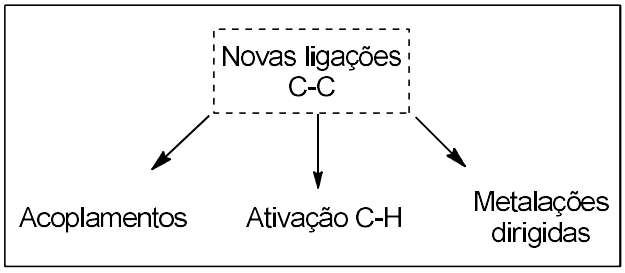


Com isso, foram exemplificadas algumas metodologias para a síntese do núcleo quinoxalínico. Contudo, existem outras metodologias descritas na literatura, como a ciclização de nitrolefinas com 1,2-diaminobenzeno (CHEN et al., 2013) ou cicloadição de α-hidroxicetonas e 1,2-diaminobenzeno (PAN et al., 2012). Todas as metodologias apresentadas possuem rendimentos de bons à satisfatórios e grande viabilidade sintética.

1.3. Funcionalização do núcleo quinoxalínico.

Devido à grande gama de aplicações das quinoxalinas, tem-se um interesse pelo desenvolvimento de metodologias que possam potencializar suas aplicações sintéticas, podendo ser desde uma interconversão de grupos funcionais, até a formação de novas ligações C-C. Considerando que usualmente as ligações C-H são inertes, acarretando na dificuldade de formação de novas ligações C-C, vários grupos de pesquisa juntam esforços para determinação de novas metodologias como a metalação dirigida, a ativação C-H e reações de acoplamento catalisada por paládio (FERREIRA et al., 2015).

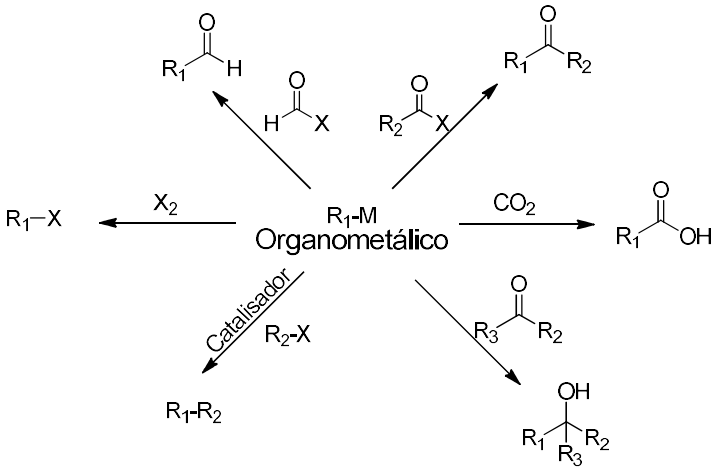
Figura 5 – Exemplo de métodos de formação de novas ligações carbono-carbono.



1.3.1. Funcionalização via metalação.

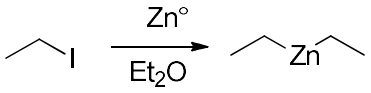
A metalação de substratos aromáticos e heteroaromáticos, como a quinoxalina, tem sido foco de vários estudos que se baseiam na formação de um organometálico, utilizando-se de amidetos metálicos ou outras metodologias para a preparação destes. Essa nova ligação carbono-metal possibilita que o carbono se torne nucleofílico e, então, capaz de reagir com diferentes eletrófilos, promovendo então a formação de novas ligações C-C entre outros derivados sintéticos, incluindo haletos (**Figura 6**) (KNOCHEL, 2005a).

Figura 6 – Versatilidade sintética dos compostos organometálicos, onde X são haletos.



O primeiro composto organometálico relatado data de 1849, no qual o pesquisador Edward Frankland realizou a síntese do dietilzinco, através da adição direta de zinco metálico em iodeto de etila (**Esquema 13**) (FRANKLAND, 1850; SEYFERTH, 2001). Depois disso, tivemos outros avanços nesta linha de pesquisa, como a contribuição de Victor Grinard, que em 1900 fez a preparação de compostos organomagnésio, sendo um marco na história dessa classe de compostos, os quais têm sido utilizados até hoje como uma ferramenta sintética, comumente conhecidos com reagentes de Grignard (GRIGNARD, 1901).

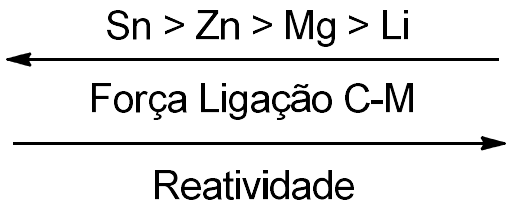
Esquema 13 - Reação de preparação de dietilzinco



A reatividade dos organometálicos depende de alguns fatores, sendo um deles a hibridização do carbono no qual o par de elétrons permanecerá, pois, quanto maior caráter *s* tiver esse orbital híbrido, melhor ele estabilizará a carga e assim mais estável será a base. Adicionalmente, o metal diretamente ligado ao carbono também tem uma influência na reatividade. (KNOCHEL, 2005; SMITH, 1994; WUNDERLICH et al., 2010).

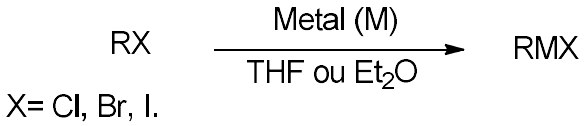
Esses metais podem ser Li, Mg, Zn, Sn ou outros e sua reatividade depende diretamente da força de ligação entre o metal e o carbânion (**Figura 7**). Quanto maior for a diferença de eletronegatividade entre o carbono e o metal, maior carácter iônico terá a ligação e mais forte ela será, logo, quanto mais iônica, mais disponível estará o par de elétrons para atuar como nucleófilo (SMITH, 1994; WUNDERLICH et al., 2010).

Figura 7 – Ilustração de aumento de reatividade dos organometálicos.



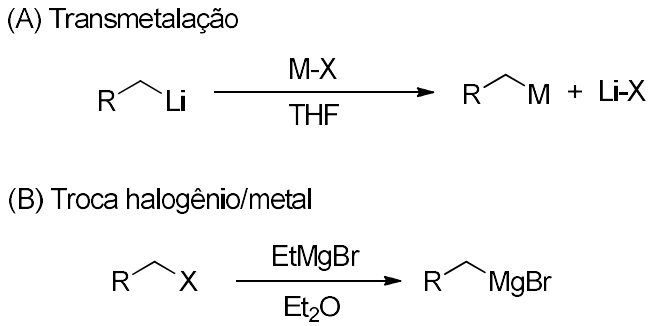
Existem vários protocolos para preparação desses compostos, como: inserção oxidativa, transmetalação, troca halogênio/metal, metalação *orto*-dirigida, dentre outros. A inserção oxidativa se trata de um método em que o metal se insere entre uma ligação carbono-halogênio, oxidando-se e formando uma ligação carbono-metal-halogênio (**Esquema 14**) (BAILEY; PATRICIA, 1988; GARST, 1991; SMITH, 1994). O mecanismo desta reação ainda não é um consenso, contudo algumas evidências mostram uma via radicalar.(WALBORSKY; RACHON, 1989)

Esquema 14 - Reação de preparação de organometálicos via inserção Oxidativa.



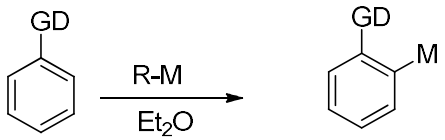
A transmetalação se refere à troca de um metal por outro em um composto organometálico, levando a um produto mais estável. Ela ocorre, por exemplo, nas reações de acoplamentos de Negishi que fazem uso do paládio (**Esquema 15-A**) (HAAS et al., 2016; KNOCHEL, 2005). Já para a troca halogênio/metal é utilizado um haleto que reage com um composto organometálico, e assim há a troca do halogênio, presente na molécula de interesse, por um metal. Este processo é favorecido, devido ao fato do novo reagente formado ser mais estável (**Esquema 15-B**) (BAILEY; PATRICIA, 1988; SMITH, 1994).

Esquema 15 – Esquema para a preparação de organometálico via: **(A)** Transmetalação **(B)** Troca halogênio/metal.



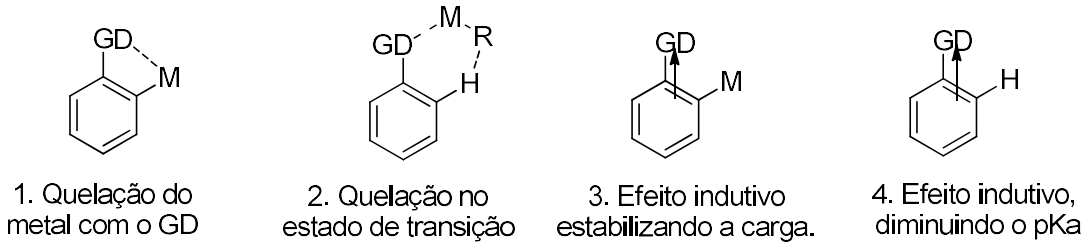
A metalação *orto*-dirigida (do inglês "DOM" *Direct Ortho Metalation*) se trata da metalação regiosseletiva de um substrato aromático, devido à presença de algum grupo funcional dirigente presente na molécula (**Esquema 16**) (GILMAN; BEBB, 1939; MAREK, 2008; WITTIG; FUHRMANN, 1940). Usualmente, nessas metalações são utilizados amidetos metálicos, provenientes de TMPH (2,2,6,6-tetrametilpiperidina) e DIPA (diisopropilamina) (BATISTA et al., 2015; BONIFÁCIO, 2006; MURIE et al., 2018; ROHBOGNER; CLOSOSKI; KNOCHEL, 2008).

Esquema 16 - Metodologia de metalação *orto*-dirigida, em que GD é um grupo dirigente.



Essa seletividade observada dá-se por meio do efeito de proximidade induzido pelo complexo. Esta pode ocorrer de: **1**. Quelação entre o metal e o grupo dirigente (GD); **2**. Quelação no estado de transição; **3**. Efeito indutivo, drenando densidade eletrônica e assim estabilizando a carga formada; **4**. Efeito indutivo, aumentando o pKa do hidrogênio *orto* ao grupo dirigente (**Figura 8**) (MAREK, 2008; MONGIN; QUÉGUINER, 2001).

Figura 8 – Efeitos de estabilização promovidos pelo grupo orto-dirigente em reações de metalação

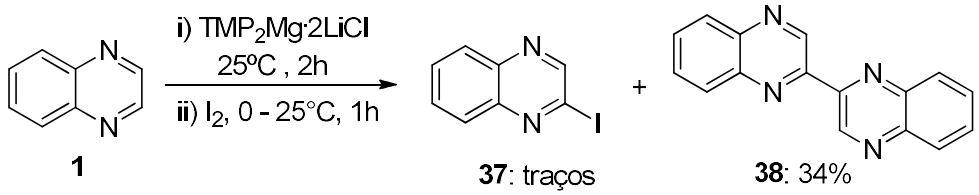


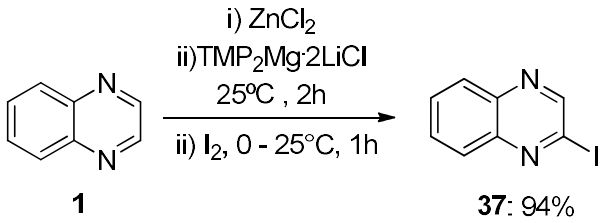
Dentre os grupos *orto*-dirigentes estão as amidas, sulfonamidas, carbamidas, ésteres, nitrilas, ozaxolinas, entre outros, que podem constituir pontos de coordenação com o metal do amideto metálico ou influenciarem os pKas das ligação C-H, devido ao efeito indutivo (MAREK, 2008). Uma vez preparado, o organometálico poderá ser reagido com eletrófilos levando aos respectivos derivados funcionalizados (MONGIN; QUÉGUINER, 2001; SMITH, 1994).

A utilização de bases de lítio, como LDA e TMPLi, formam em muitos casos, organolítios com baixa estabilidade, sendo necessário realizar essas reações em baixas temperaturas e com a inconveniente formação de subprodutos proveniente de S_NAr (CLARKE; MCNAMARA; METH-COHN, 1974). Além disso, sabe-se que alguns grupos funcionais (ésteres, amidas, entre outros) são sensíveis a essas bases, podendo originar subprodutos indesejados na reação. Para contornar o problema, Knochel e colaboradores desenvolveram uma nova classe de bases mistas de magnésio e lítio (TMPMgCl·LiCl e TMP_2Mg·2LiCl), que permitem a metalação de substratos sensíveis e geram compostos organometálicos intermediários mais estáveis, sendo possível utilizá-los em temperatura ambiente. (BATISTA et al., 2015; CLOSOSKI; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2007; ROHBOGNER et al., 2009; ROHBOGNER; CLOSOSKI; KNOCHEL, 2008).

Entretanto, quando Dong e colaboradores (2009) utilizaram a base TMP_2Mg·2LiCl para a desprotonação do substrato **1**, seguido da reação com iodo molecular para a formação da molécula iodada **37**, foi observada a formação de dímeros **38** (**Esquema 17**). Com isso, foram realizados testes adicionais utilizando $ZnCl_2$ junto com o substrato, antes da adição da base, que foi capaz de formar o produto de interesse **37** com 94% de rendimento, determinando uma metodologia de metalação do substrato **1** (DONG et al., 2009).

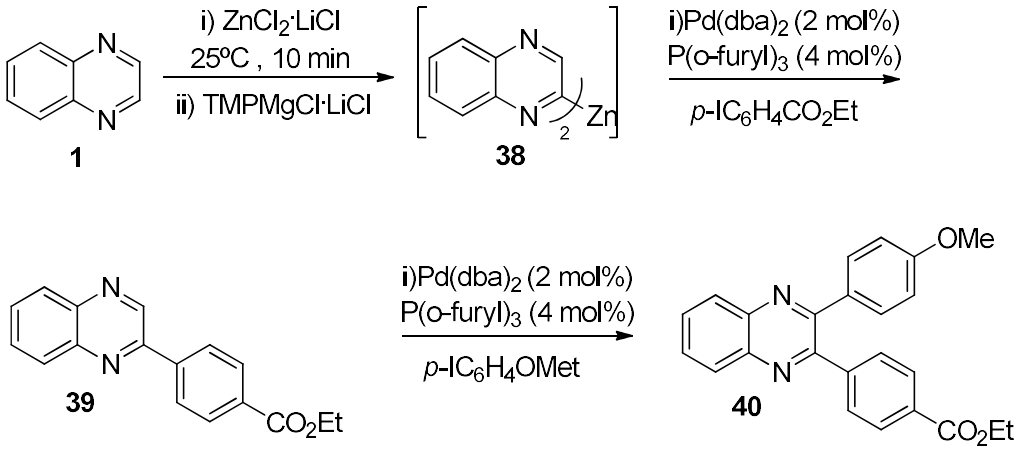
Esquema 17 – Estudo metodológico para a preparação dos derivados iodados.





No intuito de aperfeiçoar a metalação desse substrato, Knochel e colaboradores fizeram modificações em sua metodologia, utilizando uma solução de $ZnCl_2 \cdot nLiCl$ (n= 1, 2). Os resultados mostraram que a adição de cloreto de lítio à solução de cloreto de zinco possibilitou a formação do produto nos primeiros 15 minutos de reação. Posterior à metalação e formação do organozinco **38**, os autores fizeram a preparação de derivados diarílicos **40** através de duas reações de acoplamentos cruzados de Negishi sequenciais (**Esquema 18**) (UNSINN; ROHBOGNER; KNOCHEL, 2013).

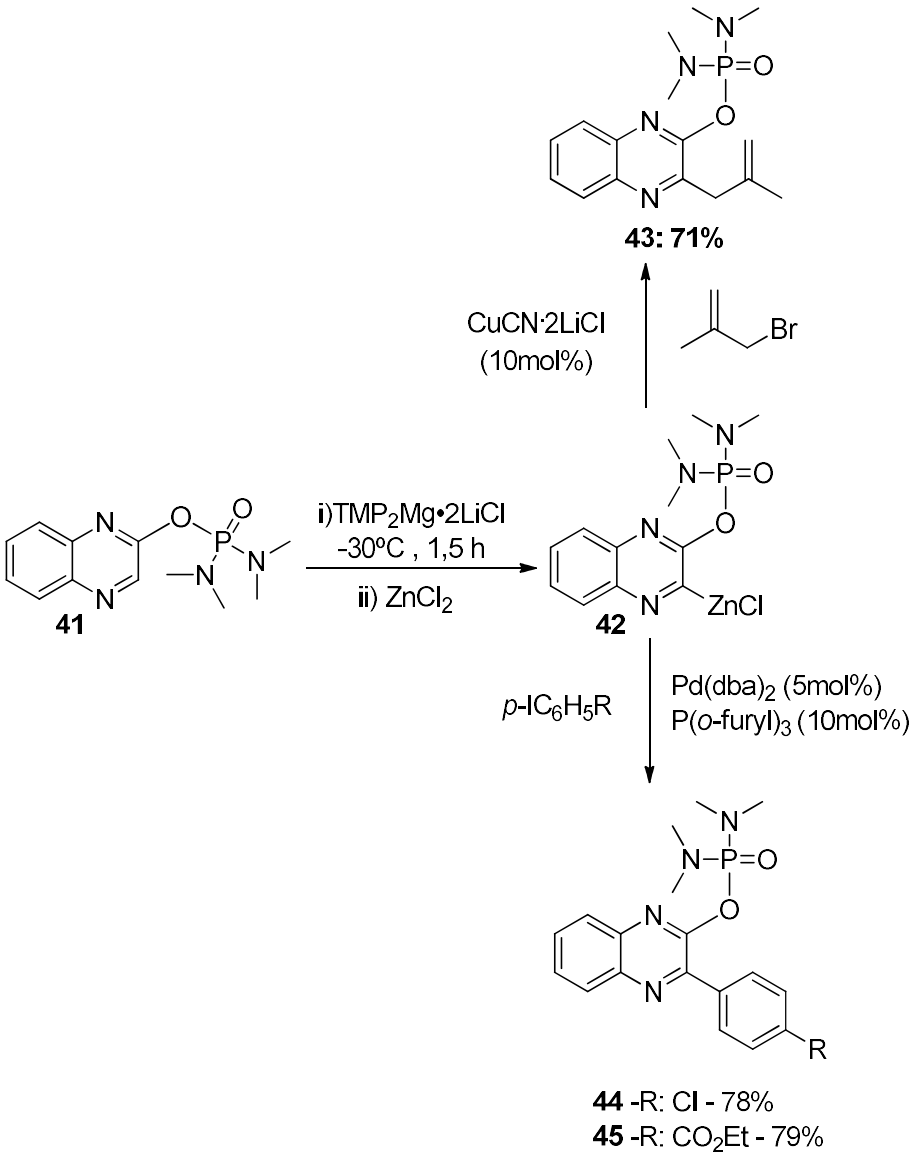
Esquema 18 - Preparação de um derivado diarílico via acoplamento cruzado de Negishi.



Existem poucos relatos de metalação utilizando quinoxalinas substituídas com grupos dirigentes para realização de metalação dirigida. Com o intuito de funcionalizar esses substratos, Knochel e colaboradores (2010) demonstraram o potencial *orto* dirigente dos fosforodiamidetos, em que prepararam um derivado quinoxalínico **41** e então o submeteram à reação de metalação com $TMP_2Mg \cdot 2LiCl$, seguida de uma transmetalação com cloreto de zinco. O organozinco (**42**) preparado foi utilizado em reações de alquilação catalisadas por cobre ou em reações de acoplamento cruzado de Negishi. Os derivados obtidos tiveram bons

rendimentos, na faixa de 71 a 79% (**43**, **44**, **45**). Com isso, contribuíram com uma metodologia de metalação capaz de ser dirigida pelo fosforodiamideto possibilitando a funcionalização do substrato na posição C-3 (**Esquema 19**) (ROHBOGNER; WIRTH; KNOCHEL, 2010).

Esquema 19 - Metalação dirigida do derivado de fosforodiamideto (**41**).

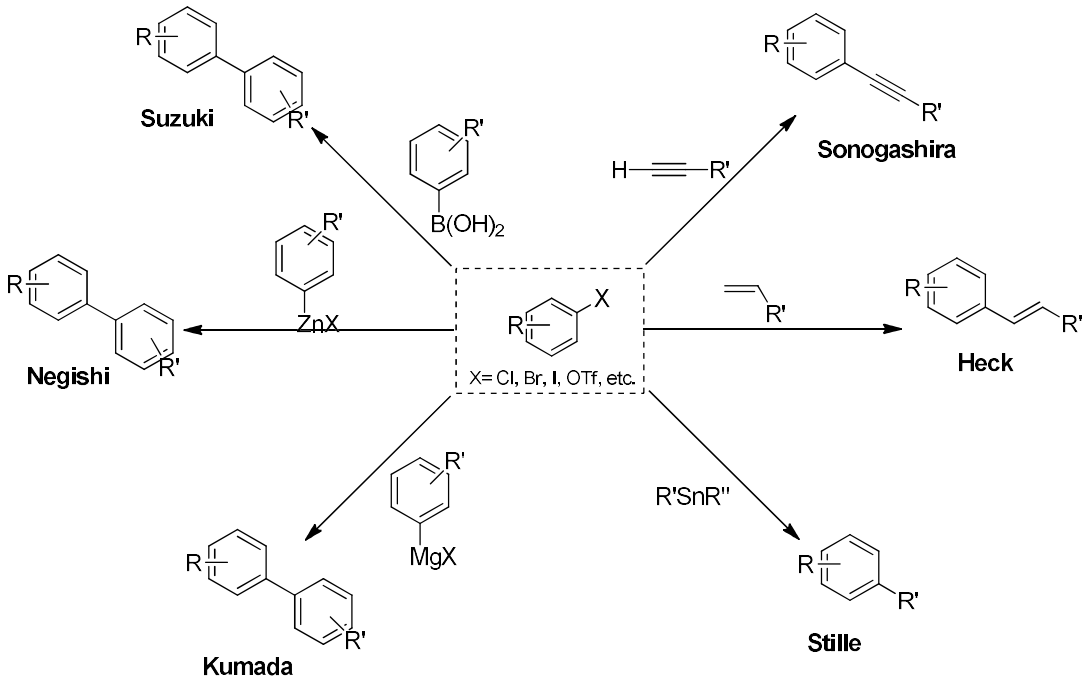

43: 71%
CuCN·2LiCl
(10mol%)
Br
i)TMP2Mg•2LiCl
-30ºC , 1,5 h
ii) ZnCl2
41
42
ZnCl
p-IC6H5R
Pd(dba)2 (5mol%)
P(o-furyl)3 (10mol%)
R
44 -R: Cl - 78%
45 -R: CO2Et - 79%

1.3.2. Funcionalização via acoplamento catalisado por paládio.

Como exemplificado acima, as reações de arilação catalisadas por paládio são importantes ferramentas para construção de quinoxalinas funcionalizadas (Esquema 18 e 19). Os acoplamentos são realizados até mesmo em substratos já funcionalizados, sem apresentar reações cruzadas, possibilitando a preparação de derivados antes considerados impossíveis, sendo assim uma grande ferramenta sintética (HAAS et al., 2016). Em 2010, Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Sukuzi foram laureados pelo prêmio Nobel de Química, devido à revolução causada pelos acoplamentos descobertos por esses pesquisadores, difundidos na síntese orgânica com aplicações na química de materiais e nas indústrias farmacêutica, agroquímica e química (BATALHA; SAGRILLO; GAMA, 2014).

Os laureados com o prêmio nobel, assim como outros pesquisadores, desenvolveram diferentes metodologias para a formação de novas ligações C-C, utilizando diferentes substratos, eletrófilos, catalisadores, ligantes, solventes, temperatura e tempo. A figura 9 exemplifica algumas das metodologias de acoplamento catalisados por paládio (NIKISHKIN; HUSKENS; VERBOOM, 2013).

Figura 9 - Possivéis metodologias para acoplamento cruzado catalisado por Pd.

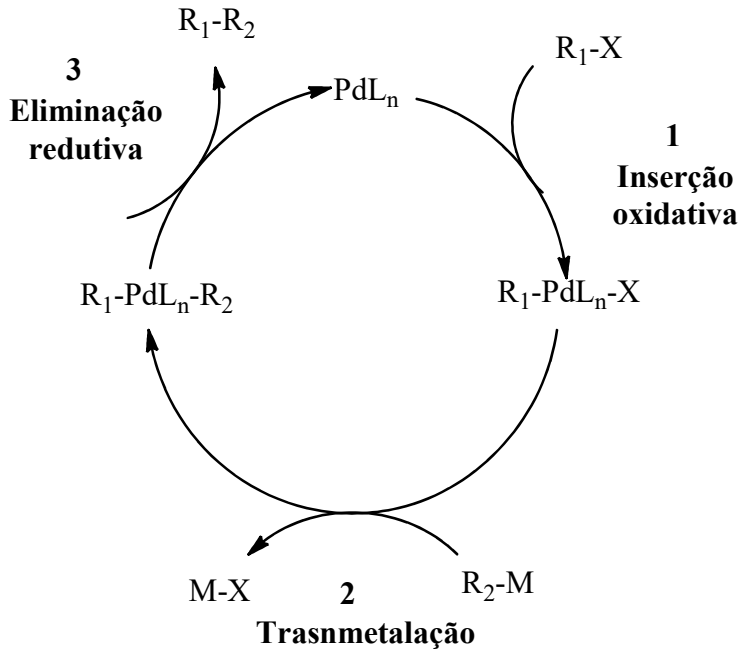


Um exemplo relevante é a reação de acoplamento de Negishi, em que um haleto de arila ou vinila se acopla com um organozinco. Essa metodologia apresenta grande tolerância a grupos

sensíveis como amida ou éster, além de serem utilizadas em condições brandas (HAAS et al., 2016; MONTEIRO et al., 2014).

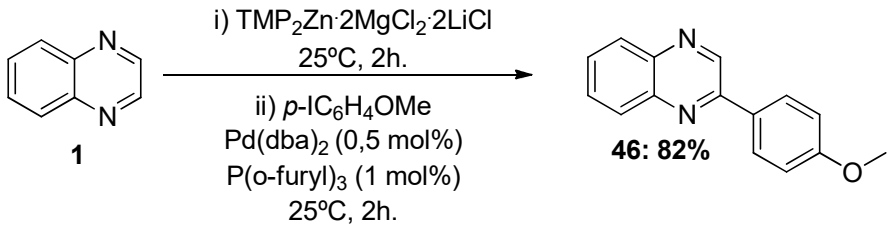
O mecanismo desse acoplamento se difere daqueles das reações clássicas, uma vez que se usa o conceito de ciclo catalítico para essas reações utilizando paládio. Partindo de um complexo de paládio zerovalente, a primeira etapa trata-se da inserção oxidativa, oxidando o metal para bivalente e então, há a inserção do metal entre a ligação carbono-haleto (**1**) (**Figura 10**). Após essa etapa, verifica-se uma transmetalação (**2**) entre o zinco e o paládio, formando assim um organopaládio para então, ocorrer uma eliminação redutiva que leva à formação de uma nova ligação C-C (R_1-R_2) (**3**), além de regenerar o paládio zerovalente (**Figura 10**) (HAAS et al., 2016; LIU et al., 2013; MONTEIRO et al., 2014).

Figura 10 – Ciclo Catalítico da reação de Negishi catalisada por paládio.



A utilização da metodologia de acoplamento cruzado de Negishi já foi empregada para o núcleo base da quinoxalina de diversas formas (Vide **Esquema 18** e **Esquema 19**). Adicionalmente, Knochel e colaboradores (2010) realizaram a zincação do núcleo base da quinoxalina (**1**), utilizando uma base mista de zinco e magnésio e, assim, através do organozinco gerado, submeteram a reação de acoplamento cruzado de Negishi (**Esquema 20**). Com isso, obtiveram um rendimento satisfatório para **46**, com uma condição branda e aumento de escala reacional, de mmol para mol (WUNDERLICH et al., 2010).

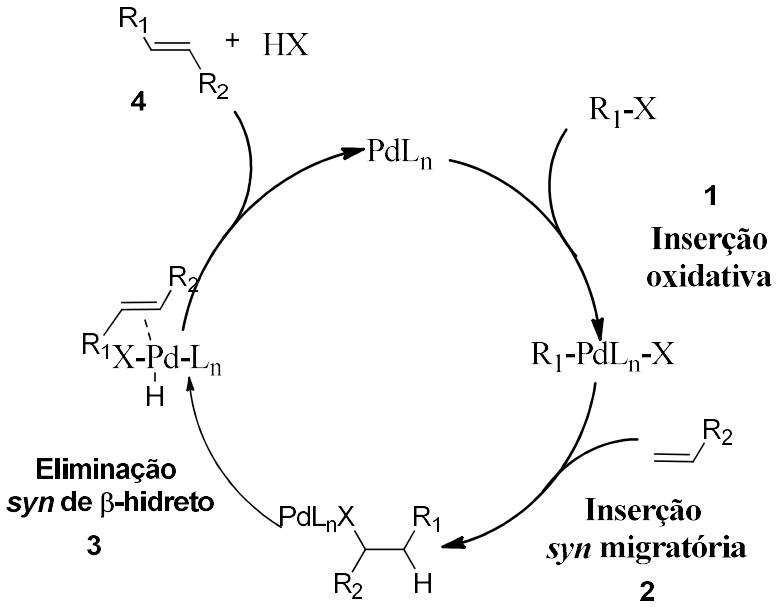
Esquema 20 - Reação de acoplamento Cruzado de Negishi para o núcleo base da quinoxalina.



Uma alternativa para a formação de ligação C-C, na preparação de olefinas acopladas, é utilizar o protocolo da reação de acoplamento de Mizoroki-Heck. Nessa reação há um acoplamento entre haletos de arila ou vinila e olefinas ativadas, sob catálise de um complexo de paládio, o que possibilita a preparação de vinilarenos (BATALHA; SAGRILLO; GAMA, 2014; ZAFAR et al., 2014).

O ciclo catalítico desse acoplamento se difere um pouco ao de Negishi, uma vez que após a inserção oxidativa do haleto de arila (**1**), não há a transmetalação, pois não se utiliza um composto organometálico e sim uma olefina. Então, a segunda etapa é uma inserção do tipo *syn* migratória (**2**), em que há uma adição à dupla e uma migração do grupo R_1, seguido por uma eliminação do tipo *syn* de β-hidreto (**3**), formando novamente a dupla complexada ao paládio (**Figura 11**). Por fim, uma base faz a abstração, regenerando o catalisador e liberando o produdo de acoplamento (**4**) (BATALHA; SAGRILLO; GAMA, 2014; KNOWLES; WHITING, 2007).

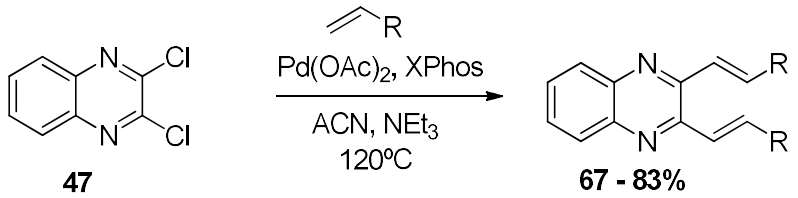
Figura 11 – Ciclo catalítico para a reação de Mizoroki-Heck, catalisada por paládio.



A utilização da metodologia de acoplamento de Mizoroki-Heck já foi empregada para o núcleo base da quinoxalina (BATALHA; SAGRILLO; GAMA, 2014; NIKISHKIN;

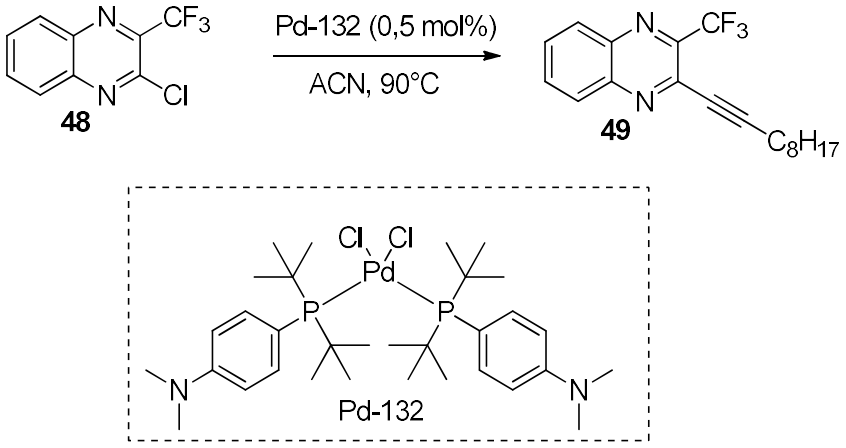
HUSKENS; VERBOOM, 2013). A fim de exemplificar, a 2,3-dicloroquinoxalina (**47**) já foi utilizada frente à reação de acoplamento de Mizoroki-Heck utilizando acetado de paládio e XPhos como ligante. Com isso, foi possível a síntese de diversos derivados dialquenil com rendimentos de moderados a satisfatórios, baseado em diferentes alquenos (**Esquema 21**).

Esquema 21 - Reação de Mizoroki - Heck entre a quinoxalina **47** e alcenos



Pu e colaboradores (2013) estudando os acoplamentos de Mizoroki-Heck com o núcleo quinoxalínico, no intuito de preparar alquenil-quinoxalinas, observaram que um complexo de paládio, comumente conhecido como Pd-132 (complexado com *t*-Bu_2(*p*-$NMe_2C_6H_4$)P) era excelente para o acoplamento de Sonogashira, sem a necessidade do cobre (**Esquema 22**) (PU; LI; COLACOT, 2013).

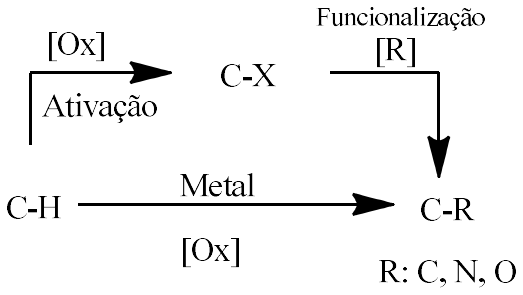
Esquema 22 – Reação de acoplamento de Sonogashira realizados por Pu e colaboradores.



1.3.3. Funcionalização via ativação C-H.

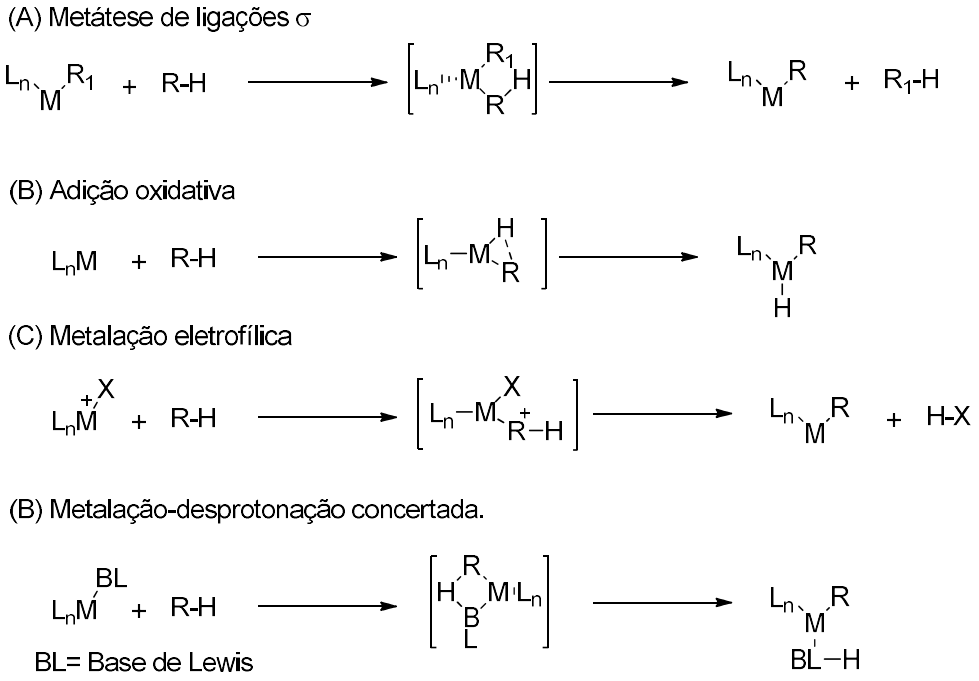
Outra alternativa bastante recente para a formação de novas ligações C-C é a utilização de metodologias de ativação C-H na presença de um catalisador metálico (YI et al., 2017). De forma geral, o substrato sofre uma etapa de ativação seguida de uma etapa de funcionalização (**Esquema 23**), formando novas ligações C-C, ou C-O ou C-N sem a necessidade de substrato funcionalizado (CHEN et al., 2009).

Esquema 23 - Esquema geral de uma reação de ativação C-H.



Essa metodologia possui essa denominação uma vez que ela parte de uma ligação C-H alifática ou aromática, inerte quimicamente, para uma nova ligação menos estável e mais suscetível a reações, possibilitando a funcionalização de substratos. Existem descritos 4 modos de ativação C-H com complexos metálicos, sendo possível diferenciá-los pela forma com que o metal se interage com a ligação, sendo eles: (a) metátese de ligações σ; (b) adição oxidativa; (c) metalação eletrofílica e (d) metalação-desprotonação concertada (**Figura 12**) (WENCEL-DELORD et al., 2011).

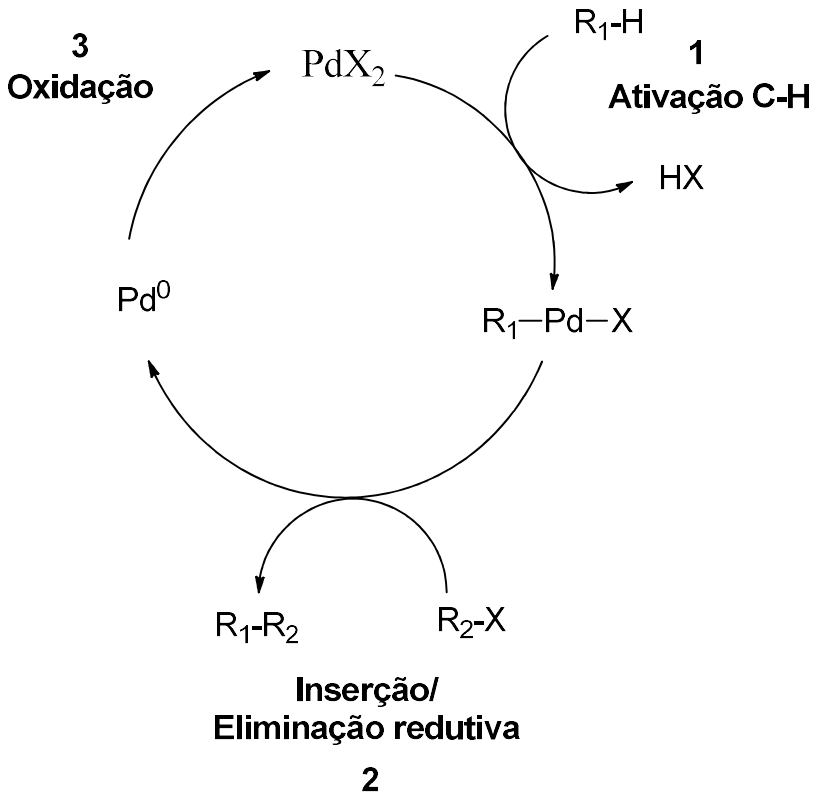
Figura 12 – Métodos de interação do complexo metálico com a ligação C-H.



O ciclo catalítico de reação de ativação C-H é bem semelhante quando comparado ao de acoplamento catalisado por paládio. A primeira etapa trata da ativação C-H (**1**), que pode decorrer das formas citadas acima, seguido de uma inserção no haleto e por fim, de uma eliminação redutiva (**2**) gerando o produto de interesse (**Figura 13**). Após isso, o paládio torna-se zerovalente e precisa ser oxidado a Pd(II) para poder ser reutilizado na reação (**3**), por isso a importância do uso de agente oxidantes no meio reacional (CHEN et al., 2009; ROUDESLY; OBLE; POLI, 2017).

Entretanto, existem duas diferenças em comparação com as reações de acoplamento catalisado por paládio. Na ativação C-H não é necessária uma pré-funcionalização (preparação de iodetos, organozincos, entre outros), ou seja, não é necessário um haleto de arila com um organozinco para que a reação ocorra, como no acoplamento cruzado de Negishi. Em contrapartida, a segunda diferença mostra a importância da presença de um agente oxidante, para regenerar o catalisador (AZAMBUJA, FRANCISCO; CORREIA, 2011; ROUDESLY; OBLE; POLI, 2017).

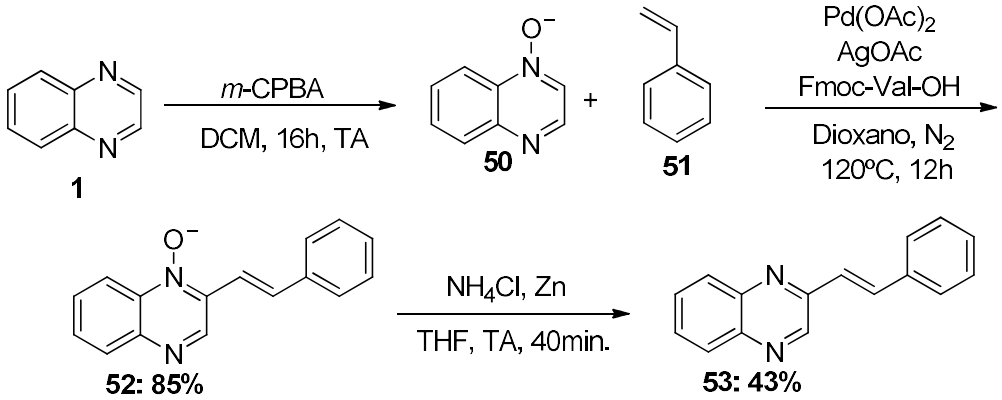
Figura 13 - Ciclo catalítico de reações de ativação C-H



Essa metodologia já vem sendo utilizada no núcleo quinoxalínico, no intuito de funcionalizar e obter novos compostos com esse heterociclo (YI et al., 2017). Emery e colaboradores (2018) utilizaram a mono *N*-óxido-quinoxalina para a preparação de uma metodologia capaz de preparar quinoxalinas substituídas com núcleos estirenos. Vale ressaltar a importância da etapa de oxidação, uma vez que o derivado oxidado **50** trata-se de um dirigente para a posição *orto* (posição 2 do núcleo quinoxalínico).

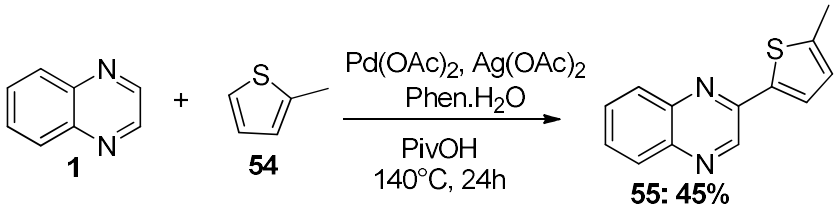
Através da catalise de Pd(II) com um ligante Fmoc-Val-OH utilizando como agente oxigante a Ag(II), foi possível a síntese de um novo derivado estireno **52**, com rendimento satisfatório. Por fim, no intuito de avaliar os produtos frente a um agente redutor, realizaram a reação com cloreto de amônio e zinco. Ao final, puderam observaram que a reação ocorria no *N*-óxido e não na olefina, sendo possível preparar o derivado **53** (**Esquema 24**) (FREIRE FRANCO et al., 2018).

Esquema 24 – Reação de olefinação através de uma metodologia de ativação C-H.



Em contrapartida, You e colaboradores (2013) também realizaram reações de ativação com o núcleo quinoxalínico. Contudo, determinaram uma metodologia capaz de formar a nova ligação C-C sem a necessidade de preparar o derivado *N*-óxido. Com isso, se possibilitou a heteroarilação de piridinas e azinas, incluindo a quinoxalina, acoplando-as com 2-metiltiofeno, com rendimentos moderados (**Esquema 25**) (YOU *et al.*, 2013).

Esquema 25 - Reação de acoplamento via ativação C-H.



2. OBJETIVOS

Como apresentado na introdução deste trabalho, embora haja um grande potencial farmacológico, existem poucos relatos a respeito da reatividade deste heterociclo substituído frente a reagentes organometálicos, especialmente exemplos contendo substratos funcionalizados. Assim, o presente trabalho visou estudar a metalação seletiva de substratos quinoxalínicos contendo grupos *orto*-dirigentes na posição C-2, visando a obtenção de derivados 2,3-difuncionalizados. Além disso, por meio de reações de Mizoroki-Heck, planejou-se a síntese de novas 2-vinilquinoxalinas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.1. Preparar derivados substituídos na posição C-2 do anel quinoxalínico, com grupos *orto*-dirigentes como éster, amida, ciano, aldeído e oxazolina.

2.2. Avaliar a metalação desses substratos utilizando TMPLi, na presença de cloreto de zinco, para a preparação dos respectivos derivados organozinco.

2.3. Estudar a preparação de derivados advindos do acoplamento cruzado de Negishi visando a obtenção de uma biblioteca de compostos com aplicação sintética.

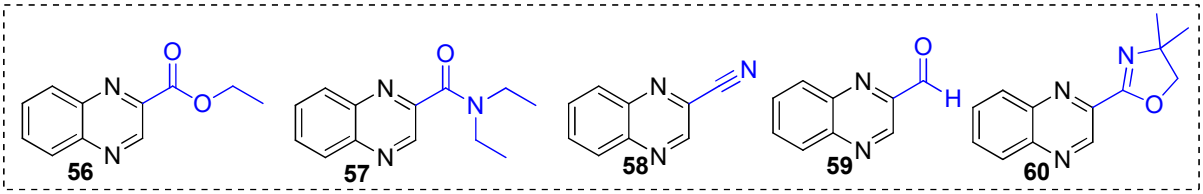
2.4. Preparar um derivado tríflico da quinoxalina para avaliação preliminar de acoplamentos de Mizoroki-Heck.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Preparação dos substratos

No intuito de estudar o núcleo quinoxalínicos substituída frente funcionalização via metalação dirigida, foram preparados os derivados como grupos dirigentes como éster **56**, amida **57**, ciano **58**, aldeído **59** e oxazolina **60** (**Figura 14**) para serem o escopo do trabalho. Os derivados foram testados frente a metalação para formação dos organozinco e submetidos a reação de acoplamento cruzado de Negishi, os resultados obtidos serão apresentados e discutidos abaixo.

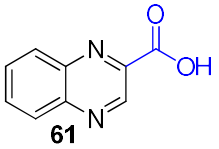
Figura 14 – Substratos sintetizados submetidos a funcionalização.



3.1.1. Preparação do ácido 2-quinoxalínico (**61**).

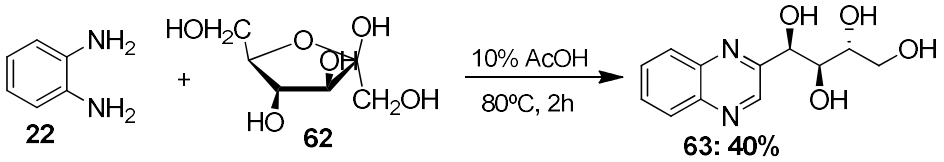
Inicialmente, utilizando uma metodologia descrita na literatura foi realizado a preparação do ácido 2-quinoxalínico (**61**) (**Figura 15**) (HARMS, 2004) e através desse foram preparados os derivado éster **56** e amida **57** do núcleo quinoxalínico.

Figura 15 - Estrutura do ácido 2-quinoxalínico.



O produto **61** foi preparado através de duas etapas sintéticas. Primeiramente, realizou-se a condensação da D-frutose (**62**) com a *orto*-fenilenodiamina (**22**) (**Esquema 26**), em meio ácido e sob aquecimento, produzindo assim um quinoxalina substituída (**63**), com uma cadeia poliidroxilada, que precipitava ao ser submetida a baixas temperaturas. O precipitado então era filtrado sob pressão reduzida e mantido a baixa pressão para remoção da água residual. Por fim, era obtido um pó marrom claro com uma boa condição de pureza e com rendimento de 40 %, sendo este resultado semelhante ao descrito na literatura (HARMS, 2004).

Esquema 26 – Preparação da quinoxalina poliidroxilada **62**.



Com o objetivo de otimizar esta etapa reacional, alguns experimentos adicionais foram realizados, como apresentado abaixo (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Condições estudadas para a otimização da síntese de **63**.

Entrada	**22** (mmol)	Temp. (°C)	Duração (h)	Método de extração	Rendimento (%)
1	10	80	2	Precipitação (2 horas)	40
2	10	90	2	Precipitação (2 horas)	15
3	10	80	12	Precipitação (2 horas)	10
4	10	80	6	Precipitação (2 horas)	36
5	10	80	2	Precipitação (4 horas)	40
6	10	80	2	Precipitação (12 horas)	40
7	10	80	2	Neutralização e Precipitação (2 horas)	30
8	10	80	2	Extração líquido-líquido.	*

*Mistura complexa

O primeiro parâmetro estudado foi a temperatura (**Tabela 2, entrada 1 e 2**), em que observamos que o aumento da temperatura causava uma degradação da frutose formando um produto pastoso e oleoso. Isto pode ser devido a uma reação que ocorre quando açúcares redutores são submetidos a aquecimento em meio ácido, levando a formação do hidroximetilfurfural.

Portanto, mantendo a temperatura constante, realizou-se modificações no tempo reacional, utilizando 12 e 6 horas (**Tabela 2, entrada 3 e 4**), contudo não obtivemos bons resultados. Em ambos os casos, foi observado um produto pastoso e oleoso, com menores rendimentos do que

o esperado. Isto pode ser devido à degradação da frutose como no caso anterior, portanto o aquecimento e o aumento do tempo reacional levavam à degradação da frutose.

O último parâmetro estudado foi o método de *work-up* da reação, primeiramente aumentando-se o tempo sob temperatura reduzida na tentativa de favorecer a formação do precipitado (**Tabela 2, entrada 5 e 6**), contudo os rendimentos não apresentaram aumento, indicando que o problema da precipitação não era consideravelmente influenciado pelo tempo.

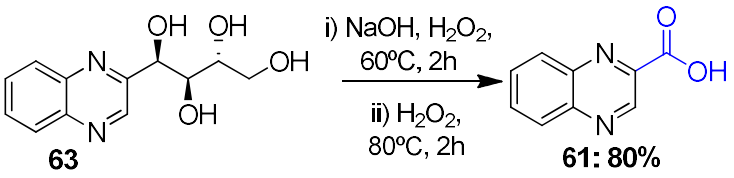
Em seguida, realizou-se a neutralização com bicarbonato de sódio do meio reacional até pH 7, já que o meio ácido poderia favorecer a solubilização do produto. E após a neutralização, reduziu-se a temperatura durante 2 horas para que ocorresse a precipitação do produto desejado (**Tabela 2, entrada 7**), entretanto, foi obtido um resultado inesperado, uma vez que houve uma diminuição no rendimento.

Finalizando os testes, foi realizada uma extração líquido-líquido com acetato de etila do meio reacional e a avaliou-se a fase orgânica (**Tabela 2, entrada 8**). Entretanto, não se obteve êxito, uma vez que além do produto, encontrava-se também muito material de partida que não havia reagido, o que não viabilizava a purificação por coluna, uma vez que se obtinha pouca massa do produto desejado.

Portanto, foi possível verificar que a melhor metodologia utilizada era a descrita inicialmente, mesmo não havendo uma melhora nos valores de rendimentos, pois é provável que a reação após as 2 horas não há mais formação de produto desejado.

Em seguida, na segunda etapa reacional, esse material sem purificação foi oxidado em meio básico com peróxido de hidrogênio sob aquecimento e ao final, através de uma neutralização do meio reacional com ácido clorídrico seguido da redução da temperatura, a precipitação do produto ocorreu (**Esquema 27**). O produto **61** permaneceu sob pressão reduzida até total secagem da água residual. Este, por sua vez foi identificado através da técnica de RMN.

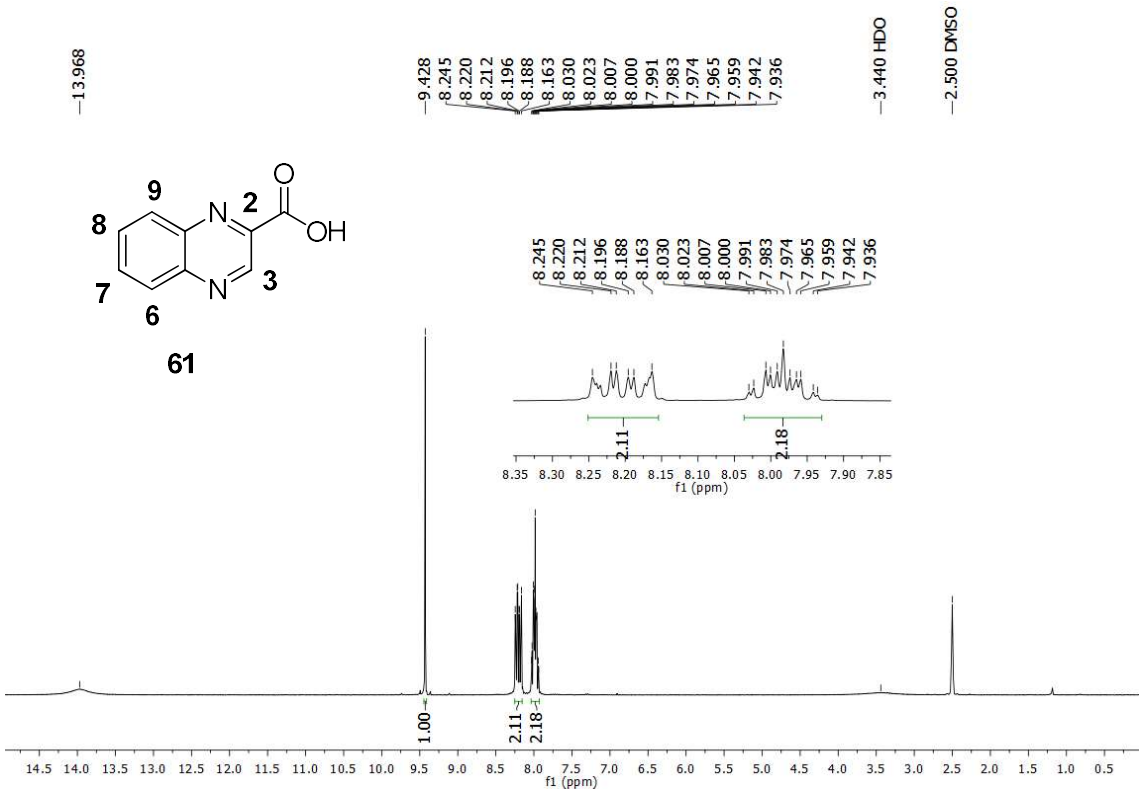
Esquema 27 - Reação de oxidação para a preparação do ácido 2-quinoxalínico (**61**).



Podemos observar no espectro de RMN de ^{1}H (**Figura 16**), a presença de um sinal em δ 8,02-7,93 ppm (*m*, 2H), referentes aos hidrogênios 7 e 8 do anel benzênico, além de outro sinal

δ 8,24-8,16 ppm (*m*, 2H) referentes aos hidrogênios 6 e 9 do mesmo anel. Adicionalmente, tem-se um sinal em δ 9,42 ppm (*s*, 1H) referente ao hidrogênio 3 do anel pirazínico.

Figura 16 – Espectro de RMN ^{1}H do ácido 2-quinoxalínico (**24**) (DMSO-d_6, 400 MHz).

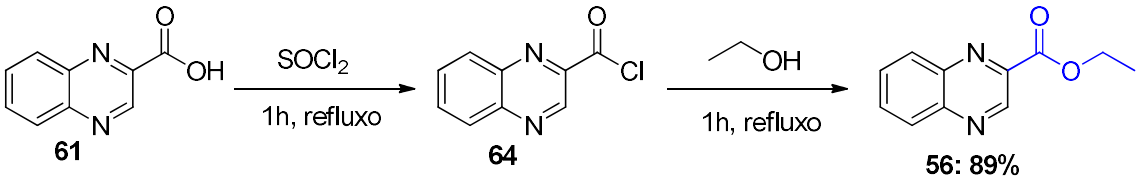


Foi possível identificar um sinal alargado em δ 13,98 ppm referente ao hidrogênio do grupamento ácido. O alargamento deve-se pelo fato de o grupo ácido ficar em sua forma ionizada, devido a presença de água no solvente, fazendo com que se tenha menos núcleos de hidrogênios disponíveis para a formação do sinal, e adicionalmente, pode-se ter havido a troca de um hidrogênio do ácido com o deutério do solvente. Portanto, foi possível confirmar que o produto obtido se tratava do ácido-2-quinoxalínico que era a chave para a preparação de diversos derivados para os estudos de metalação.

3.1.2. Preparação do 2-quinoxalinacarboxilato de etila (**56**).

Sintetizado o ácido, realizou-se a preparação do primeiro derivado, um éster etílico. Para isso, utilizou-se uma metodologia de esterificação via formação do cloreto de ácido **64**, por meio da reação com cloreto de tionila recém destilado sob refluxo durante 1 hora. Ao final o cloreto de tionila foi removido através de uma destilação, e em seguida, **64** foi utilizado na próxima etapa (**Esquema 28**).

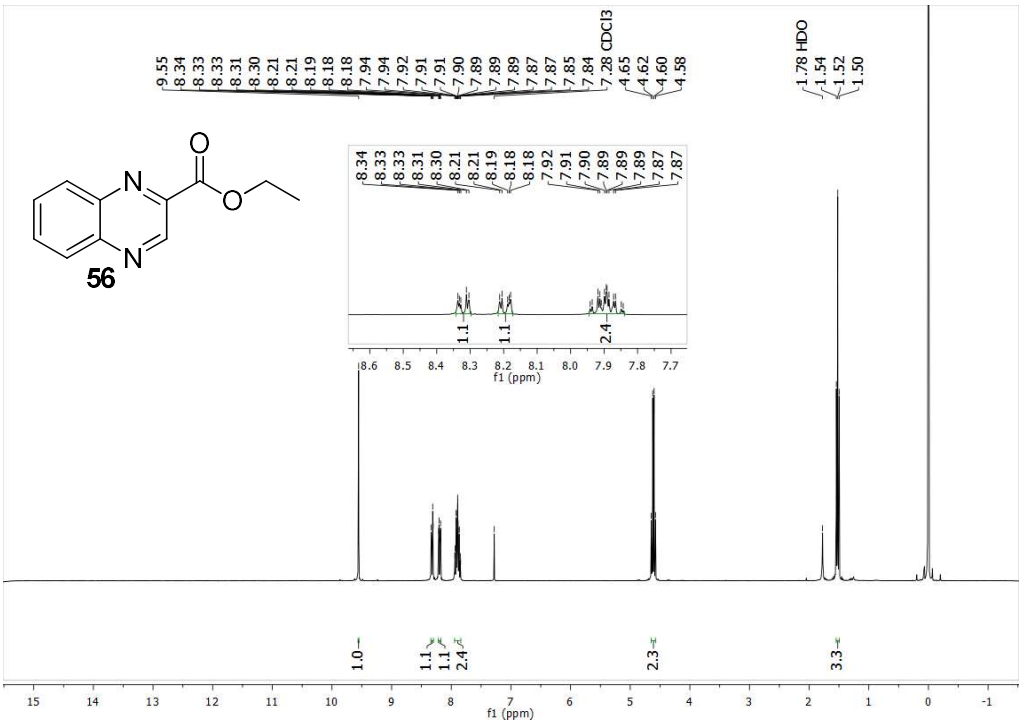
Esquema 28 - Etapas reacionais para a esterificação do ácido **61.**



Como observado, na etapa seguinte foi adicionado etanol anidro mantendo a reação sob refluxo durante 1 hora. Após a etapa de esterificação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado através de coluna cromatográfica. Por fim, obteve-se um sólido alaranjado com rendimento de 89%.

O espectro de RMN de ^{1}H de **56** (**Figura 17**) apresenta os hidrogênios característicos do anel quinoxalínico já identificados na molécula anterior. Adicionalmente, apresenta um sinal em δ 4,61 ppm (*q*, 2H), referente aos hidrogênios metilênicos do éster e em δ 1,52 ppm (*t*, 3H), referentes aos hidrogênios metílicos do éster. Os dados espectrais dos núcleos de carbono foram avaliados e estão apresentados nos anexos. Portanto, os dados corroboram para a confirmação do éster de interesse.

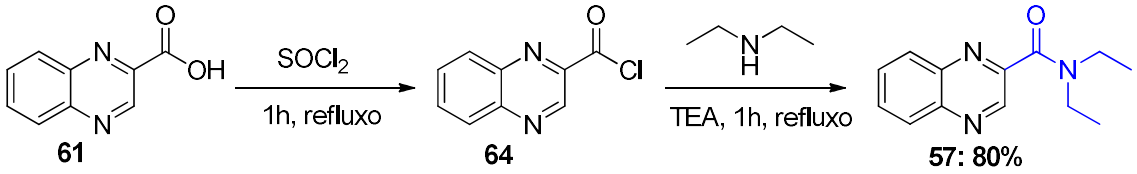
Figura 17 - Espectro de RMN ^{1}H do derivado éster **56** ($CDCl_3$, 400MHz).



3.1.3. Preparação da *N,N*-dietilquinoxalina-2-carboxamida (**57**).

Dando continuidade ao preparo dos derivados de **61**, foi realizada a síntese de uma amida através da metodologia via formação de um cloreto de ácido, conforme descrito no esquema 28. O cloreto de ácido **64** permaneceu sob refluxo na presença de dietilamina durante 1 hora, utilizando trietilamina como catalisador da reação (**Esquema 29**).

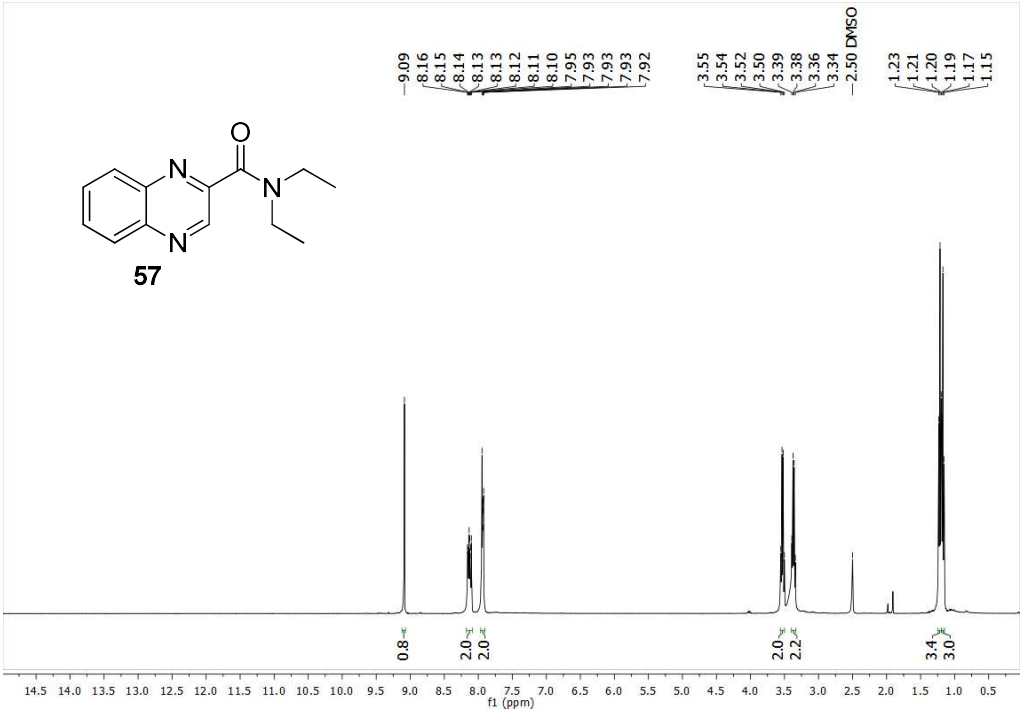
Esquema 29 – Etapas reacionais para a preparação da amida **57.**



Ao final do período reacional, foi realizada uma extração líquido-líquido com uma solução saturada de bicarbonato de sódio no intuito de se remover o excesso de amina e do catalisador. Por fim, a fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada sob pressão reduzida resultando em um óleo vermelho. Através da análise via CG-FID, foi possível confirmar a formação de único novo produto, obtido com 80% de rendimento, que foi posteriormente caracterizado, via RMN, como sendo o composto **57**.

Na identificação da amida **57** (**Figura 18**) foi possível observar os hidrogênios do anel quinoxalínico semelhante ao já identificado anteriormente, no produto **61**. Adicionalmente, apresentou dois sinais, δ 3,53 ppm (*q*, 2H) e δ 3,37 ppm (*q*, 2H), ambos referentes aos hidrogênios metilênicos do substituinte etila, além de mais dois sinais em δ 1,21 ppm (*t*, 6H) e δ 1,17 ppm (*t*, 3H) referentes às duas metilas do mesmo substituinte. Baseados nos dados, foi possível confirmar a síntese do derivado amida **57**.

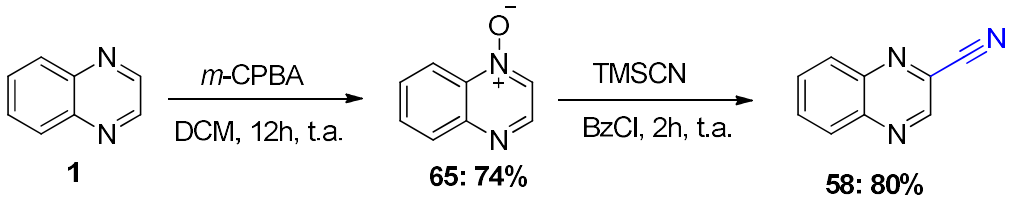
Figura 18 - Espectro de RMN de ^{1}H do derivado **57** (DMSO-d_6, 400MHz).



3.1.4. Preparação da 2-cianoquinoxalina (**58**).

Outro derivado preparado neste trabalho foi a 2-cianoquinoxalina (**58**), que ao invés de ser preparado através do ácido (**61**), foi sintetizado por meio da quinoxalina (**1**). Primeiramente foi realizada a síntese da *N*-óxido-quinoxalina (**65**), pela da reação de oxidação com ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) que permaneceu sob agitação durante 12 horas à temperatura ambiente. Em seguida, o produto foi purificado utilizando de coluna cromatografia obtendo-se um sólido branco com 74% de rendimento.

Esquema 30 – Preparação da 2-cianoquinoxalina (**65**).

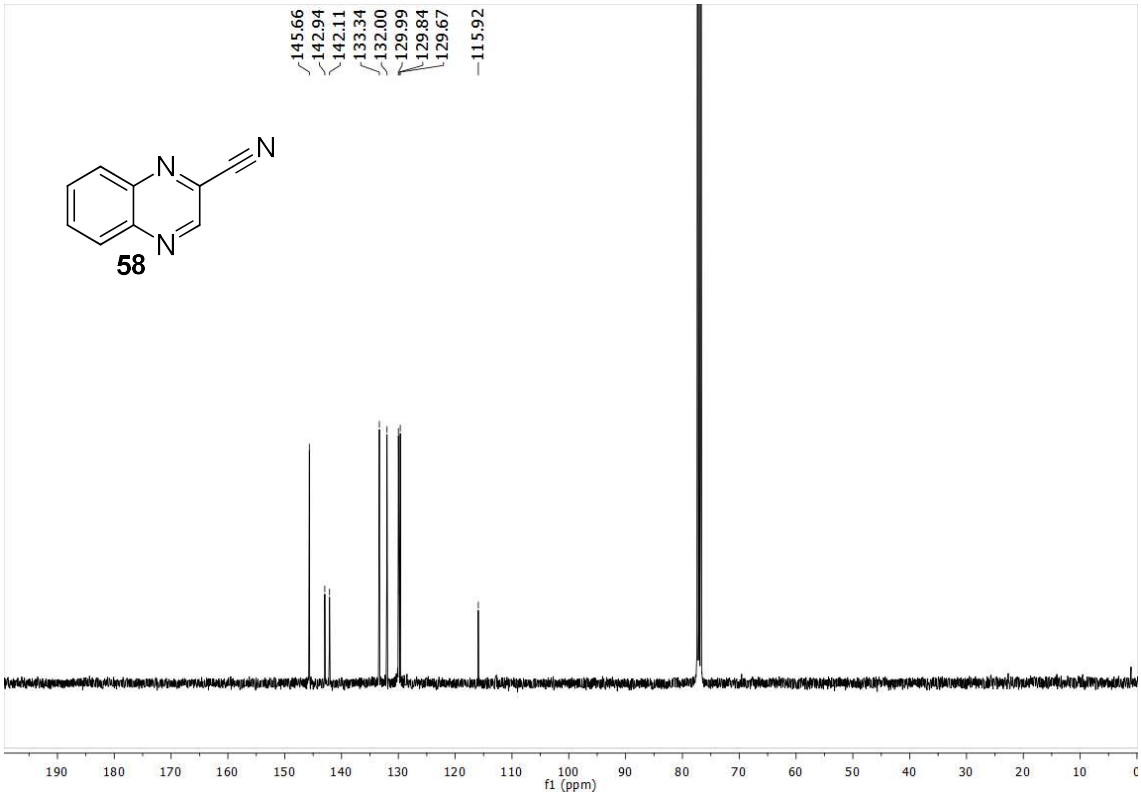


Com a quinoxalina *N*-óxido (**65**) puro, foi realizado então a cianação na presença de cianeto de trimetilsilila e cloreto de benzoíla, sob agitação constante durante 2 horas à temperatura ambiente. Ao final, foi realizada uma extração para a remoção do ácido benzóico com solução saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida a fase orgânica foi concentrada sob pressão

reduzida. Finalmente, através de uma purificação em coluna cromatográfica, foi obtido um sólido branco com 80% de rendimento referente a **58**.

Para a identificação desse produto **58**, foi possível observar no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 19**) um novo sinal em δ115,9 ppm referente ao carbono do grupo ciano, uma vez que no DEPT-135 não apresentava sinal neste deslocamento indicando assim ser um carbono quaternário. Com isso foi possível confirmar a síntese do derivado de interesse.

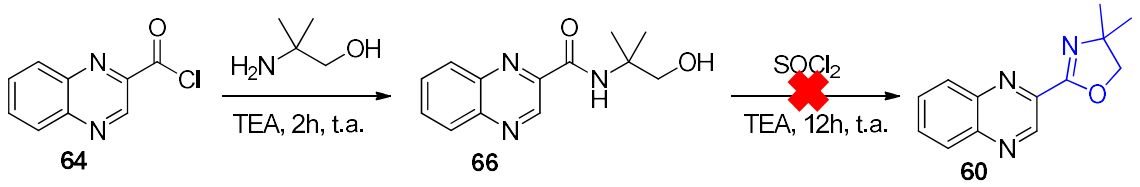
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C da 2-cianoquinoxalina (**58**) ($CDCl_3$, 100MHz).



3.1.5. Preparação da 2-oxazolinil-quinoxalina (**60**).

Em continuidade com a preparação de derivados quinoxalínicos substituídos com potenciais grupos *orto*-dirigentes, tentou-se preparar o derivado contendo um substituinte oxazolina na posição 2. Partindo do cloreto de ácido **61**, reagiu-se com o 2-amino-2-metilpropanol na presença de trietilamina permanecendo à temperatura ambiente sob agitação durante 2 horas, que levou à amida **66** (**Esquema31**).

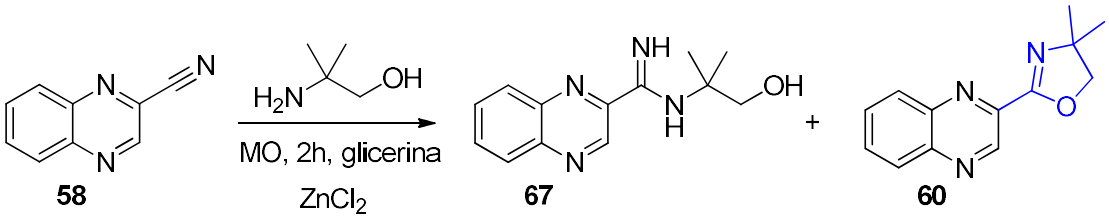
Esquema 31 – Etapas reacionais para a preparação de **31.**



Com a amida **66** preparada tentou-se então realizar a ciclização em meio de cloreto de tionila em temperatura ambiente com trietilamina, contudo o índice de conversão via CG-EM foi muito baixo. Fizemos outros testes modificando temperatura e catalisador, porém não houve sucesso.

Para contornar esse problema fizemos outra abordagem tentando preparar esse derivado através da 2-cianoquinoxalina (**58**), reagindo o composto **58** com o 2-amino-2-metilpropanol na presença de cloreto de zinco e glicerina em um reator de micro-ondas durante 2 horas a 150ºC. Ao final do tempo o produto foi extraído da reação com água e então concentrada sob pressão reduzida (**Esquema 32)** (WITTE; SEELIGER, 1974).

Esquema 32 - Tentativa de preparação do derivado **60**, via a 2-cianoquinoxalina (**58**).



Através de uma análise com CG-EM da mistura reacional foi possível observar dois picos, um referente à amidina (**67**) e outro referente à oxazolina (**60**), ambos com da composição semelhantes. Com isso, algumas modificações foram propostas, alterando-se a temperatura e o tempo reacional a fim de melhorar a conversão no produto desejado (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Condições reacionais estudadas na preparação do produto **60.**

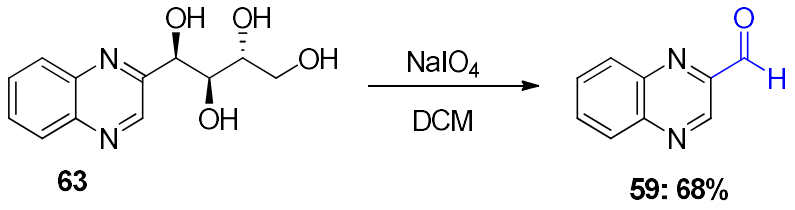
Entrada	*Temp (°C)*	*Duração (h)*	*Amidina (%)*	*Oxazolina (%)*
1	125	2	71	29
2	150	2	59	41
3	175	2	40	10
4	150	1	58	42
5	150	3	63	37
6	150	4	-	-

O primeiro parâmetro estudado foi a temperatura (**Tabela 3, entrada 1-3**), em que se percebe que, somente em 150°C, temos uma boa quantidade de oxazolina sendo formada. Em 175ºC temos a formação de subprodutos, desfavorecendo a metodologia. Em 125°C temos mais formação de amidina (**67**) do que da oxazolina (**60**). Portanto, a entrada 2 da tabela 3 resume a condição ideal de temperatura para obter o melhor percentual de conversão.

Determinada a melhor temperatura, fez-se então modificações no tempo reacional (**Tabela 3, entrada 4-6**), em que se percebeu que nenhuma das condições estudadas mostraram uma grande mudança no percentual de produto obtido. Além disso, em 4 horas foi observada a degradação do material de partida, enquanto que em 1 e 2 horas, a quantidade de oxazolina era semelhante em relação a quantidade relativa de **60**. Portanto, a melhor condição reacional foi a de 150°C durante 1 hora.

Entretanto, mesmo com a otimização realizada não se obteve um resultado com uma alta taxa de conversão, sendo desfavorável realizar a síntese da oxazolina via nitrila. Outra metodologia foi realizada a fim de se obter melhores resultados, através de um aldeído **59**. Sua síntese foi alcançada por meio de uma clivagem oxidativa do intermediário **63** com periodato de sódio (**Esquema 33**).

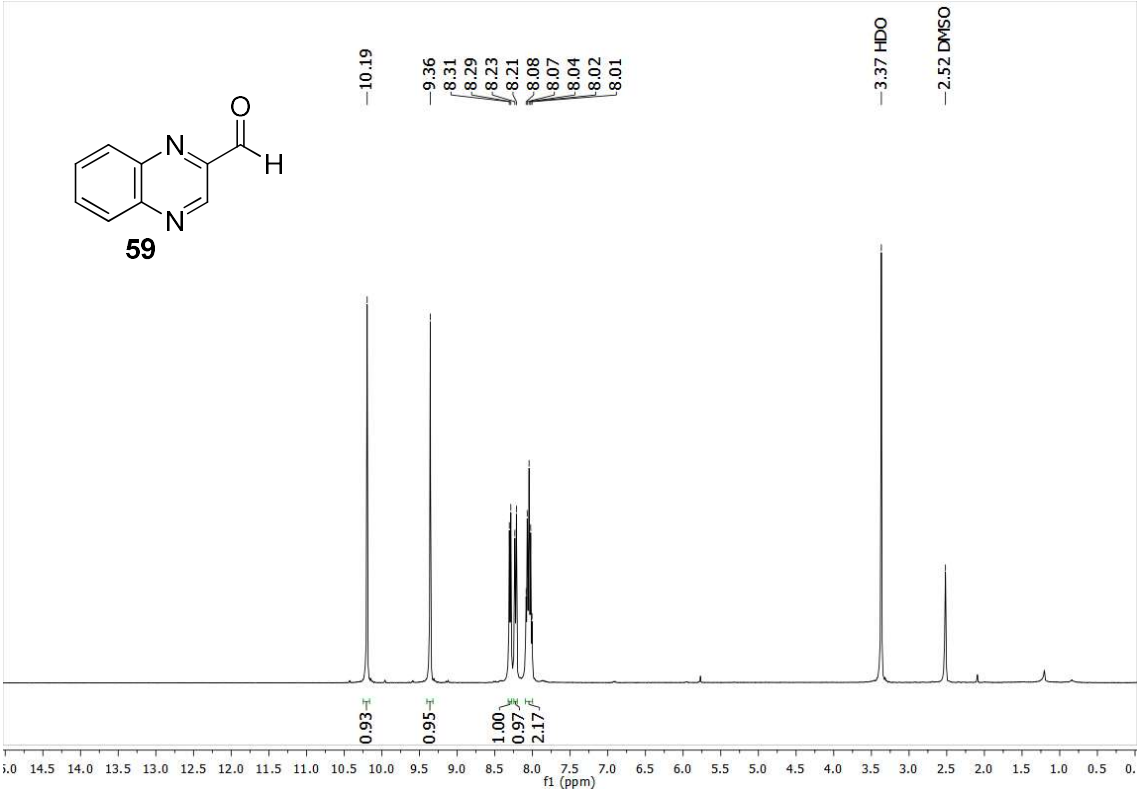
Esquema 33 – Reação de clivagem oxidativa de **63** para a prepração de **59.**



Ao final de 16 horas, o produto foi purificado através de coluna cromatográfica utilizando sílica flash e eluente hexano:acetato de etila (8:2), obtendo um sólido vermelho com 68% de rendimento. Realizou-se experimentos de RMN a fim de confirmar a estrutura deste produto.

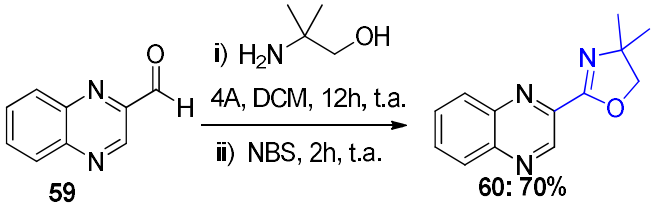
Através do espectro de RMN de ^{1}H (**Figura 20**), foi possível observar um sinal em δ 10,19 ppm (*s*, 1H), referente ao hidrogênio do grupo aldeído. Os demais hidrogênios se apresentaram da mesma forma do espectro de **61**, confirmando assim a formação do aldeído em questão.

Figura 20 – Espectro de RMN de ^{1}H de **59** (DMSO-d_6, 400MHz).



Sintetizado o aldeído **59**, fez-se então a preparação da oxazolina, através de uma metodologia da literatura (SCHWEKENDIEK; GLORIUS, 2006). Para tanto, reagiu-se o aldeído (**59**) com o 2-amino2-metilpropanol em DCM, na presença de peneira molecular, durante 12 horas à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado NBS até que a solução apresentasse uma coloração avermelhada, mantendo sob agitação durante 2 horas (**Esquema 34**).

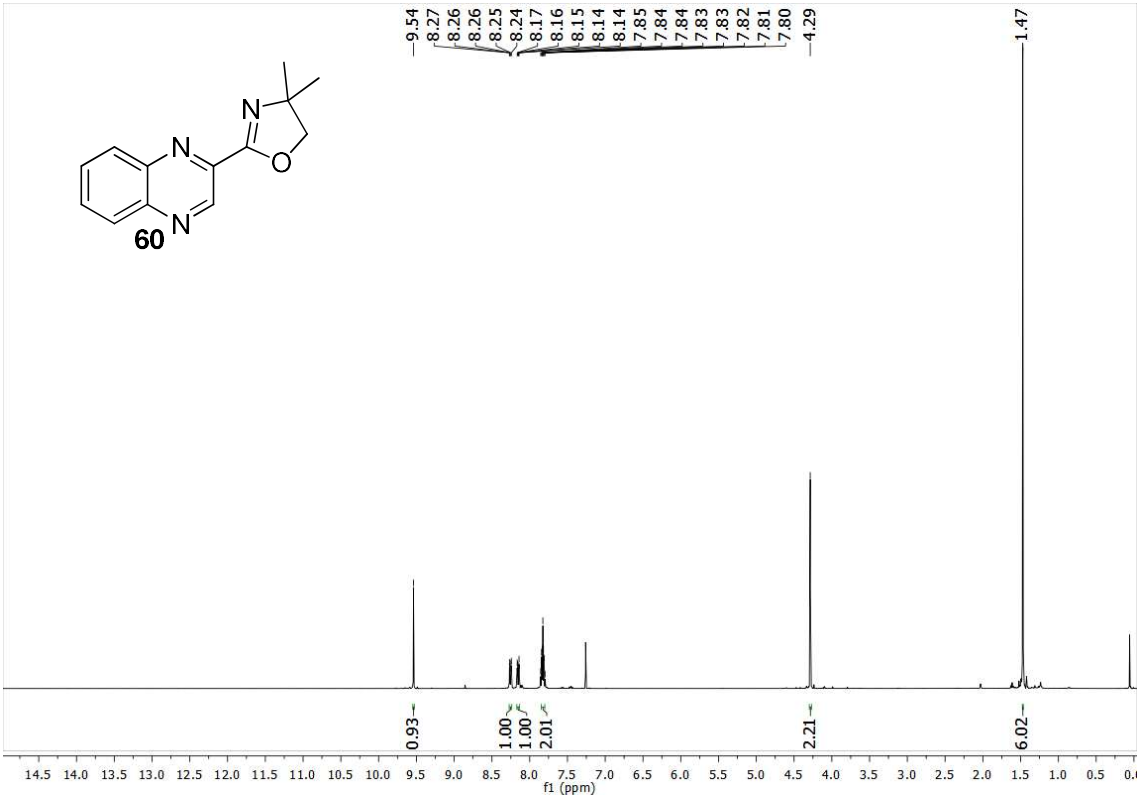
Esquema 34 – Formação do derivado oxazolina **60**.



Ao final da reação, o meio reacional foi filtrado para retenção da peneira e o filtrado extraído com solução saturada de bicarbonato de sódio e então concentrado sob pressão reduzida. O material foi mantido sob pressão reduzida até total secagem do produto e obtenção de um pó branco com 70% de rendimento. Essa metodologia se mostrou mais eficiente para a síntese de **60** do que as testadas anteriormente. Uma análise de CG-FID apontou que o material estava puro e com tempo de retenção esperado da oxazolina (**60**), então este foi analisado por RMN.

O espectro de RMN ^{1}H (**Figura 21**) possibilitou observar os sinais característicos da quinoxalina, anteriormente identificada e adicionalmente foi observado um sinal em δ 4,29 ppm (s, 2H), referente aos hidrogênios metilênicos do anel oxazolínico, além de outro sinal em δ 1,47 ppm (s, 6H), referente às metilas desse mesmo anel. Portanto, tais dados nos auxiliaram na confirmação da obtenção do produto de interesse.

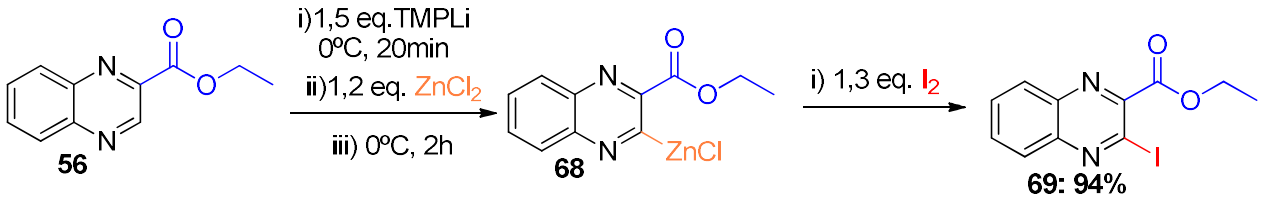
Figura 21 – Espectro de RMN de ^{1}H de **60** ($CDCl_3$, 400MHz).



3.2. Metalação dos derivados quinoxalínicos.

Sintetizados os derivados, éster **56**, amida **57**, nitrila **58** e oxazolina **60**, fez-se então o primeiro teste de metalação desses substratos, utilizando a metodologia desenvolvida anteriormente pelo grupo para o éster **56**. Para isso, os testes de metalação foram realizados empregando o iodo molecular como eletrófilo padrão (**Esquema 35**).

Esquema 35 – Etapas reacionais para metalação dirigida do derivado **56**.



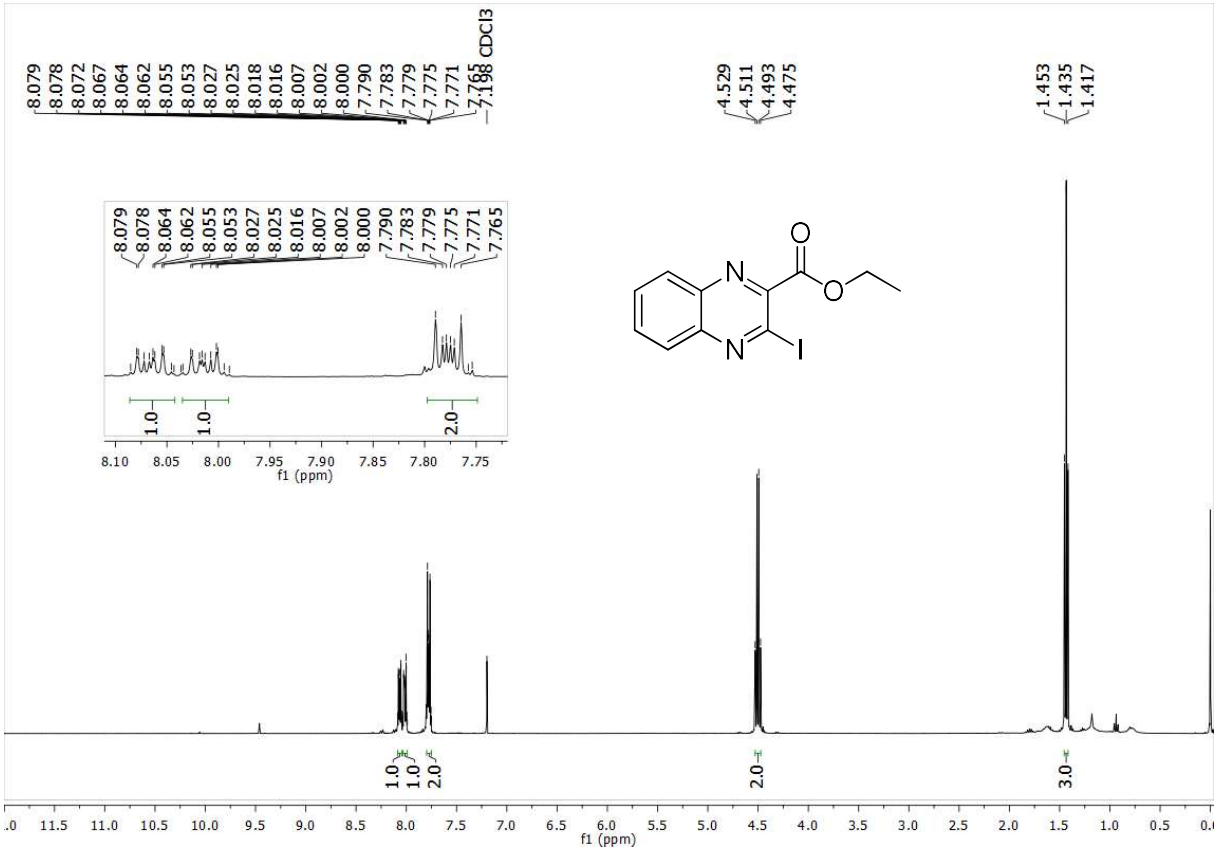
A metodologia utilizada já havia sido otimizada pelo grupo, uma vez que foi testado diferentes bases de lítio e magnésio e determinado que, para o éster, a melhor base utilizada para desprotonar o hidrogênio na posição C-3 seria TMPLi, na presença de cloreto de zinco,

gerando um organozinco **68**. Por fim, foi utilizado iodo molecular reagiu com **68**, possibilitando a síntese do derivado iodo **69**.

Ao final do tempo reacional, a reação foi extraída com tiossulfato de sódio e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi avaliado via CG-EM tendo demostrado total conversão do material de partida, sendo o produto posteriormente purificado utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila.

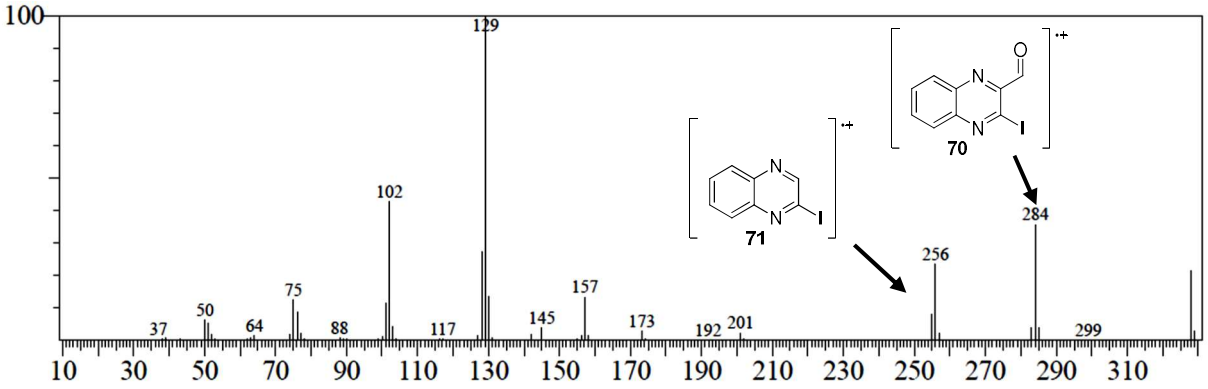
No intuito de confirmar a estrutura do produto **69** sintetizado, foram adquiridos os espectros de RMN. No espectro de ^{1}H é possível observar que não há o sinal referente ao hidrogênio H-3 em δ 9,53 ppm, confirmando que o iodo se ligou na posição 3 (**Figura 22**). Adicionalmente, no espectro de ^{13}C o há um sinal em δ 111,4 ppm referente ao carbono da posição 3, indicando um núcleo mais blindado devido ao efeito da nuvem eletrônico do iodo, em comparação com o sinal da molécula não iodada (**56**) que o C-3 apresentava um sinal em δ 145,1 ppm. Em seguida, obteve-se o espectro de EM-AR que apresentava um pico com m/z 328,9785 referente ao aduto $[M+H]^{+}$.

Figura 22 - Espectro de RMN de ^{1}H de **69** ($CDCl_3$, 400 MHz).



Por fim, obteve-se os dados de EM de baixa resolução, em que observamos um sinal com *m/z* de 328 referente ao íon molecular e outros dois com *m/z* em 284 e 256, referente aos íons **70** e **71** (**Figura 26**). Portanto, com os dados apresentados é possível confirmar a presença do derivado iodado **69**.

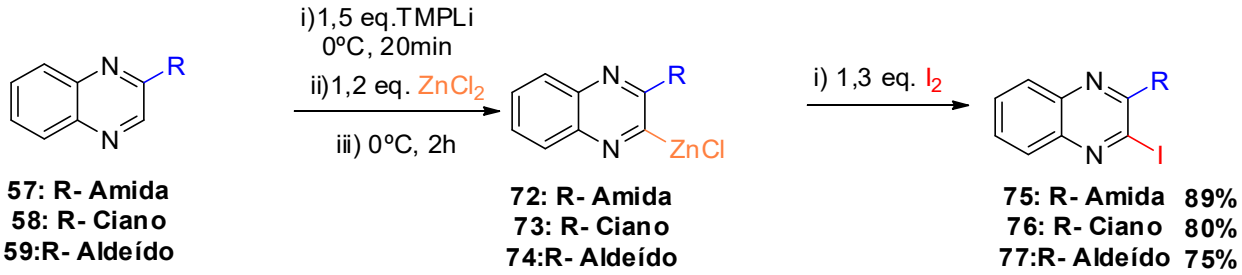
Figura 23 - Espetro de massas de baixa resolução de **69**.



Outros eletrófilos foram utilizados como aldeídos e cetonas, contudo não foi obtido produtos quando a mistura reacional era analisada via CG-EM. Com isso, o aldeído **59**, intermediário para preparação da oxazolina **60**, foi utilizada nas reações de metalação uma vez que as chances de reações cruzadas seriam pequenas frente aos resultados.

Em seguida, os derivados amida **57**, ciano **58**, aldeído **59** foram submetidos a metalação com a metodologia descrita acima e mostrada abaixo (**Esquema 36**). Ao final do tempo reacional, a reação foi extraída com tiossulfato de amônio e então a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida.

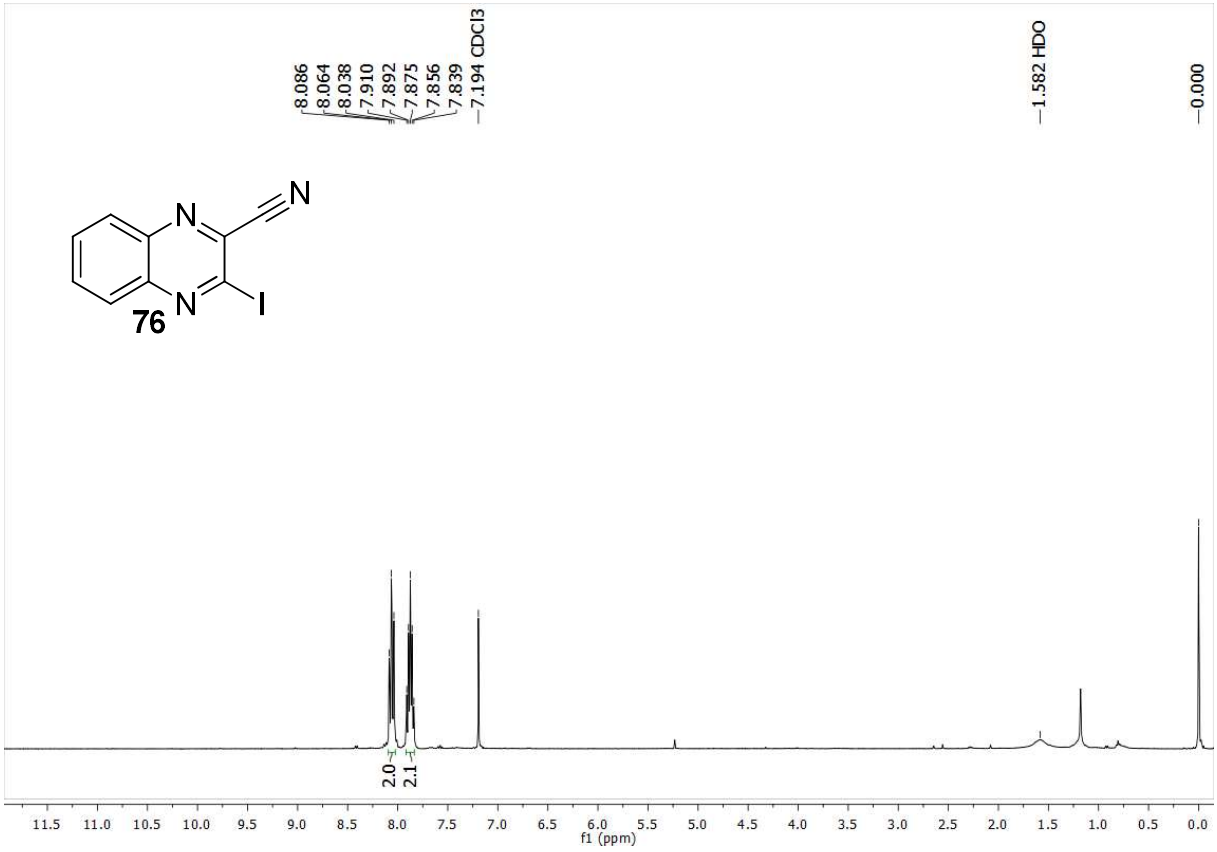
Esquema 36 - Metalação dos substratos amida **57**, ciano **58** e aldeído **59**.



Todos os produtos foram analisados via CG-EM para confirmação da total conversão do material de partida. Em seguida, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando sílica flash e um gradiente hexano:acetato de etila como fase móvel. Após a purificação os produtos foram caracterizados por meio de análises de RMN, EM-AR e CG-EM.

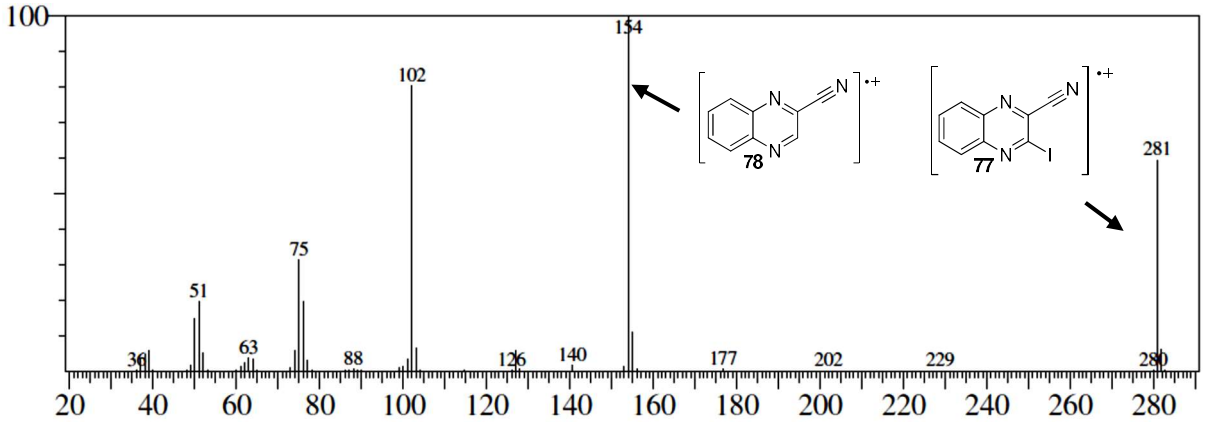
No intuito de exemplificar como os produtos foram caracterizados, uma breve discussão sobre a elucidação do derivado iodado **76** (R: CN) é apresentado a seguir. No RMN de ^{1}H é possível observar que não há o sinal referente ao hidrogênio H-3 em δ 9,08 ppm, confirmando que o iodo se ligou na posição 3. Adicionalmente, no espectro de RMN de ^{13}C o há um sinal em δ 116,5 ppm referente ao carbono da posição 3, indicando um núcleo mais blindado devido ao efeito da nuvem eletrônico do iodo, em comparação com o sinal da molécula não iodada (**29**) que o C-3 apresentava um sinal em δ 145,6 ppm e o sinal referente ao grupamento ciano permanecia em δ 116,2 ppm. Em seguida, obteve-se o espectro de EM-AR que apresentava um pico com m/z 281,9531 referente ao aduto $[M+H]^{+}$.

Figura 24 - Espectro de RMN de ^{1}H de **76** ($CDCl_3$, 400MHz).



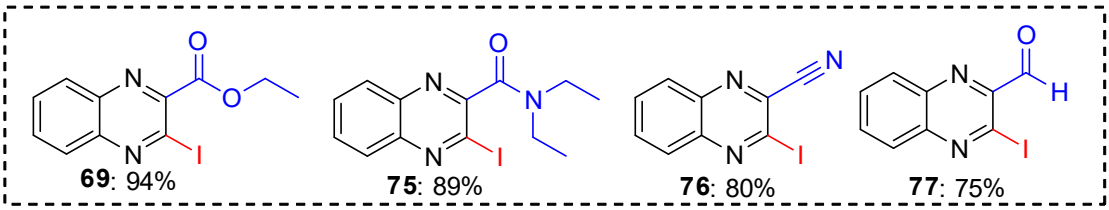
Por fim, avaliamos os dados de espectrometria de massas de baixa resolução do derivado **76**. No espectro é possível observar o pico de *m/z* 281 referente ao íon molecular **77** e em seguida um pico com *m/z* de 154 referente ao íon **78**, pela perda do iodo. Com os dados obtidos é possível confirmar a estrutura da molécula iodada **76**.

Figura 25 -Espetro de massas de baixa resolução de **76**.



Os demais produtos iodados foram confirmados via RMN, EM-AR e CG-EM de forma semelhante a anterior. Portanto, esta metodologia possibilitou a síntese de 4 novas quinoxalinas difuncionalizadas na posição 2 e 3 (**Figura 25**).

Figura 26 - Derivados iodados advindos da metalação dirigida.



Entretanto, esta metodologia não se mostrou promissora frente a oxazolina **60**, uma vez após o teste de metalação, realizou-se uma análise de CG-FID da mistura reacional, a qual indicou somente a presença da oxazolina não iodada, mostrando assim a não metalação desse material.

Todavia, após o resultado do CG-FID foi analisado tanto a fase aquosa quanto a fase orgânica via CCD em fase normal com aplicação do padrão. Ao final da eluição, foi possível observar na fase orgânica uma mancha referente à oxazolina como previsto pelo CG-FID, porém o que surpreendeu é que na fase aquosa havia uma mancha nova mais apolar, indicando que um novo produto, possívelmente iodado, estaria presente na fase aquosa.

Este problema já havia sido relatado por outros membros do grupo, podendo ser causado por uma possível quelação do produto com o cloreto de zinco, formando um complexo **78** mais estável e solúvel em água (**Figura 27**). Já foram utilizados agente quelantes como TMEDA, no intuito de complexar com o zinco, contudo não houve um resultado satisfatório.

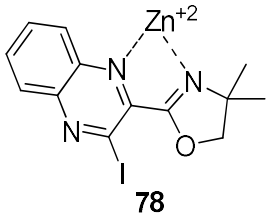


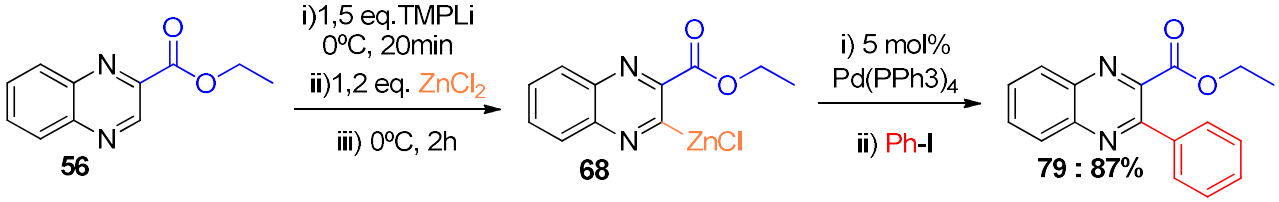
Figura 27 – Complexo formado com Zn^{+2} e **46** favorecendo a solubilidade em água.

Norteados pelos resultados, somente os derivados éster **56**, amida **57**, ciano **58** e aldeído **59** foram submetidos a reação de acoplamento cruzado de Negishi. O derivado oxazolina **60** é necessário um estudo para a descomplexação desse substrato para então a utilização em reação de acoplamento.

3.3. Reação de acoplamento cruzados de Negishi.

Baseado na metodologia estabelecida para a preparação de derivado organozinco **68**, fez-se então a utilização destes na reação de acoplamento cruzado de Negishi catalisada por $Pd(PPh_3)_4$ com diferentes iodetos de arila, possibilitando a preparação de quinoxalinas difuncionalizadas (**Esquema 37**).

Esquema 37 – Reação de acoplamento cruzado de Negishi utilizando o organozinco **68.**

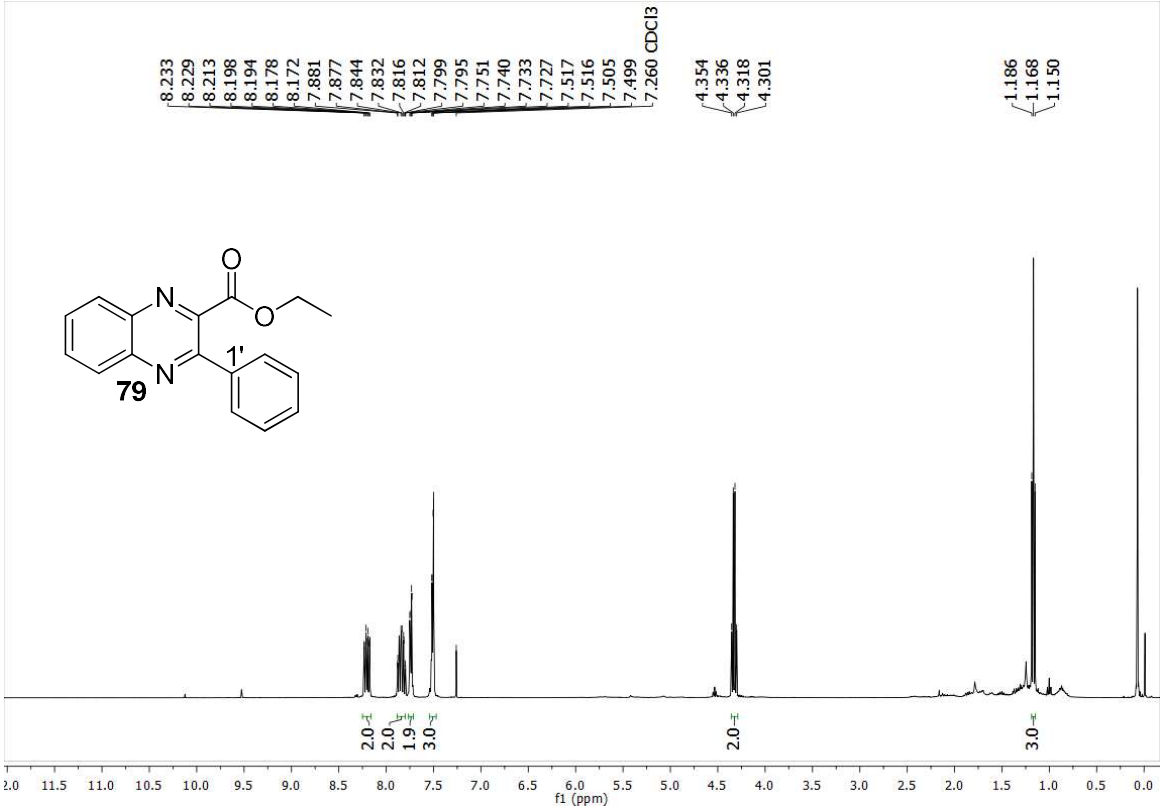


Ao final do tempo reacional, a mistura foi extraída com cloreto de amônio e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. Por fim, o produto foi purificado via cromatografia em coluna, utilizando sílica flash e um gradiente hexano: acetato de etila.

O produto **79** foi submetido as análises de RMN, EM-AR e CG-EM. No espectro de RMN de ^1H é possível observar um multipleto entre δ 7,76 – 7,71 ppm com integral relativa de 2 hidrogênios e outro multipleto em δ 7,54 – 7,47 ppm com integral relativa de 3 hidrogênios referente aos hidrogênios do anel benzênico inseridos através da reação e observou-se o desaparecimento do sinal de H-3. Já no espectro de RMN de ^{13}C é possível observar um sinal em δ 139,2 ppm referente ao carbono C-3 que já não mais aparece no DEPT-135 e outro sinal em δ 136,0 ppm referente ao carbono C-1' do anel benzênico acoplado. Adicionalmente,

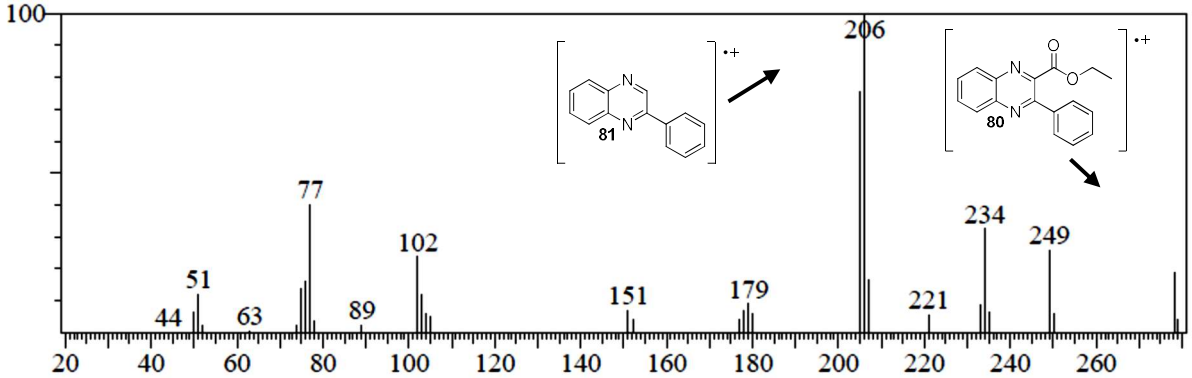
obteve-se o espectro de EM-AR que apresentava um pico com m/z 279,1153 referente ao aduto $[M+H]^+$.

Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H de **79** ($CDCl_3$, 400MHz).



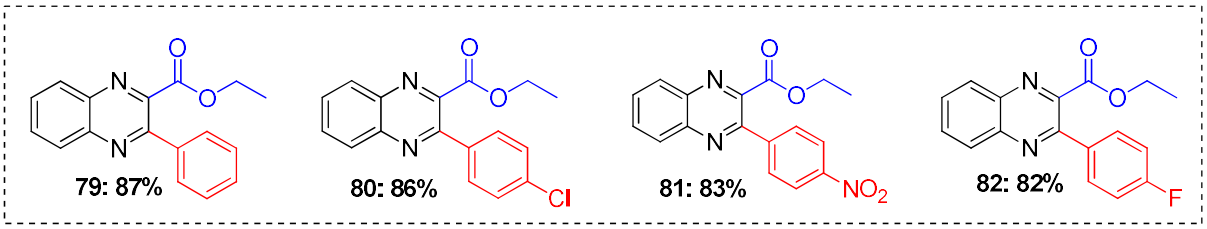
Por fim, no espectro de massas de baixa resolução de **79** é possível observar um sinal com *m/z* 278 referente ao íon molecular e o pico base do espectro com *m/z* 206 referente a clivagem da ligação éster-quinoxalina gerando íon **81** (**Figura 29**). Com os dados obtidos é possível confirmar a estrutura da molécula iodada **79**.

Figura 29 - Espectro de massas de baixa resolução de **79**.



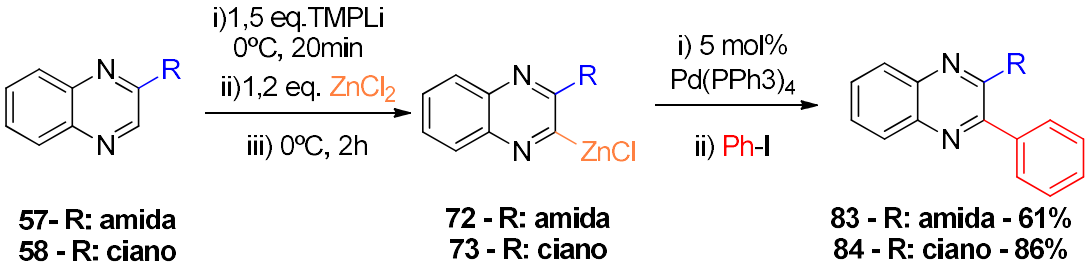
Baseado na metodologia utilizada no Esquema 37 e utilizando outros iodetos de arila, foi possível funcionalizar o derivado éster **56**, preparando 4 novos exemplos com rendimentos satisfatórios (**Figura 30**).

Figura 30 - Derivados do éster **56** sintetizados através da reação de acoplamento cruzado de Negishi.



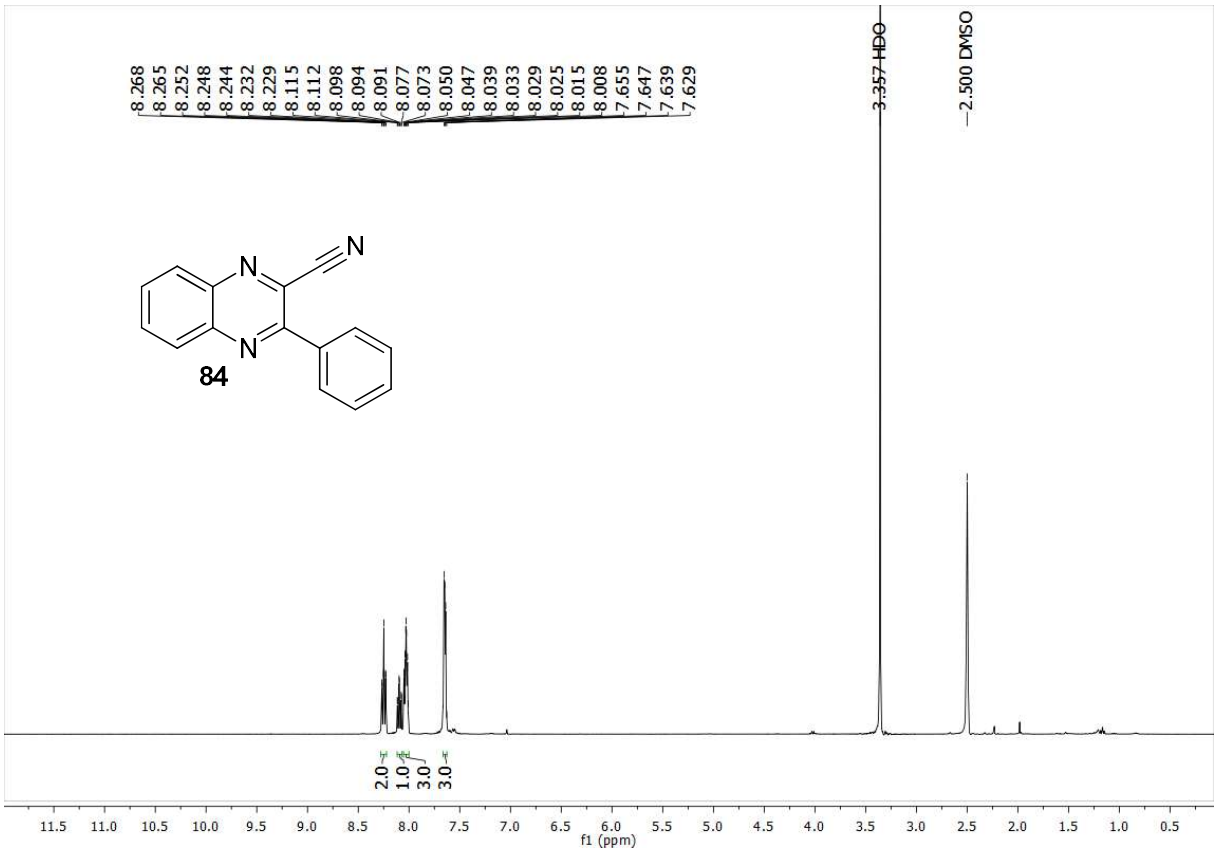
Seguindo com a funcionalização através de reações de acoplamento, os derivados amida **57** e ciano **58** também foram utilizadas em reações de acoplamento. Para isso, utilizou-se da mesma metodologia descrita acima (**Esquema 38**). Ao final do tempo reacional, a reação foi extraída com cloreto de amônio e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. Os brutos reacionais foram confirmados via CG-EM com total conversão do material de partida e purificados via cromatografia em coluna, utilizando sílica flash e um gradiente de hexano e acetato de etila.

Esquema 38 - Esquema para reação de acoplamento com amida **57** e a nitrila **58**.



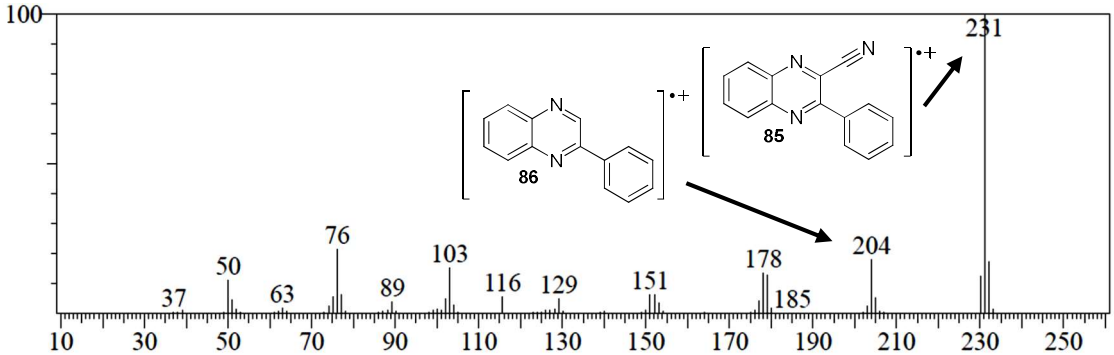
No intuito de confirmar o produto **84** sintetizado foram adquiridos os espectros de RMN (**Figura 31**). No RMN de ^{1}H é possível observar que não há o sinal referente ao hidrogênio H-3 em δ 9,08 ppm, confirmando que a reação ocorreu na posição 3, além de dois sinais multipletos em δ 7,64 ppm e 8,02 ppm referentes ao anel benzênico acoplado. Adicionalmente, no espectro de ^{13}C o há um sinal em δ 117,3 ppm referente ao carbono da C≡N, indicando que não houve reação cruzado, além disso foi possível observar os sinais característicos dos carbonos referente ao anel benzênico. Em seguida, obteve o dado de EMAR que apresentava um pico com m/z 231,9531 referente ao aduto $[M+H]^{+}$.

Figura 31 - Espectro de RMN ^{1}H de **84** (DMSO-d_6, 400MHz).



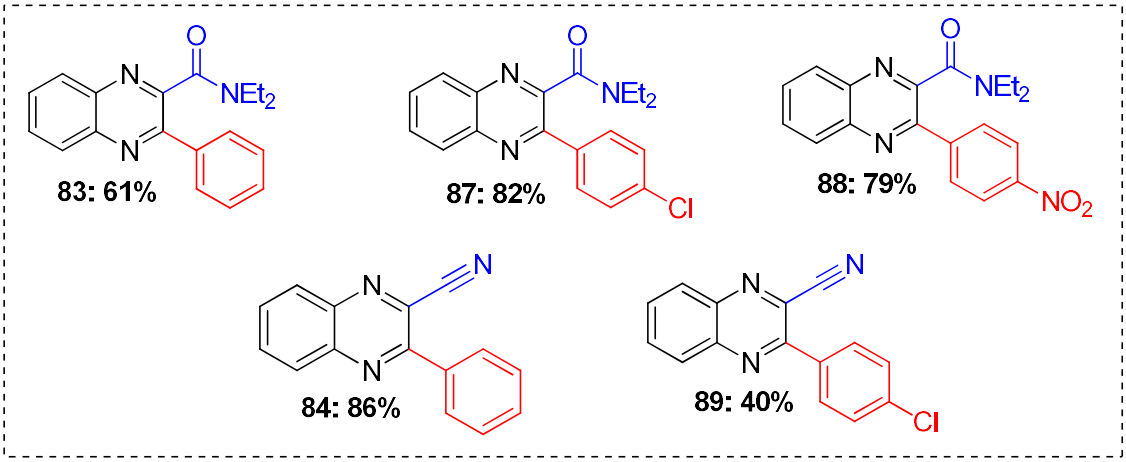
Por fim, no espetro de massas de baixa resolução de **84** é possível observar um sinal com *m/z* 231, referente ao íon molecular **85** e pico com *m/z* 204 referente a clivagem da ligação ciano-quinoxalina gerando íon **86** (**Figura 32**). Com os dados obtidos é possível confirmar a estrutura **84**.

Figura 32 - Espectro de massas de baixa resolução de **84**.



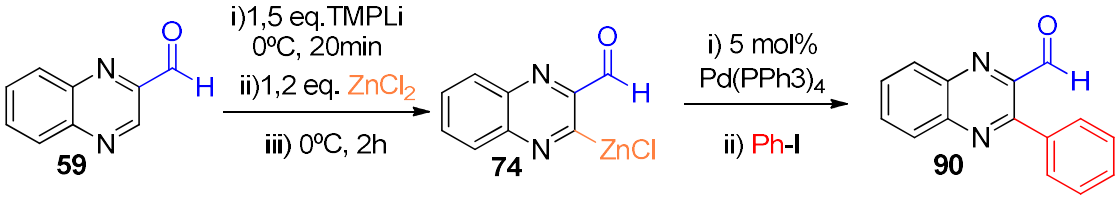
Com isso, utilizando os mesmos procedimentos e utilizando outros iodetos de arila foram sintetizados outros derivados de acoplamento cruzado de Negishi (**Figura 33**) com bons rendimentos demonstrando a capacidade da metodologia em questão.

Figura 33 – Derivados do acoplamento cruzado de Negishi sintetizados utilizando **57** e **58**.



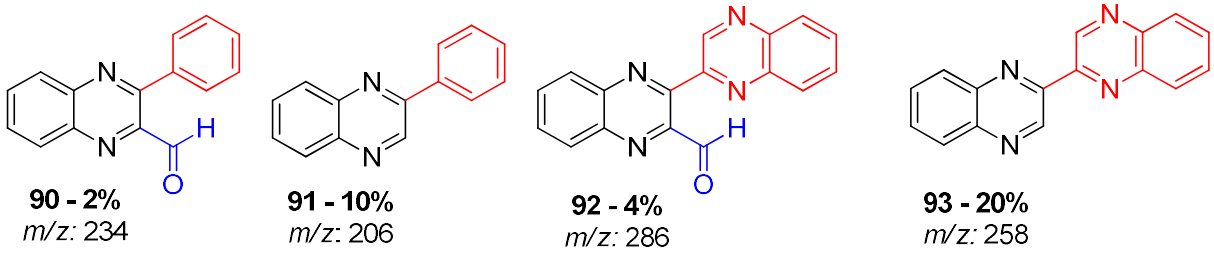
Finalmente, quando o derivado aldeído **59** foi submetido a reação de acoplamento cruzado de Negishi, o produto desejado **90** foi obtido em apenas 2% de rendimento (**Esquema 39**). Ao final de 12 horas a mistura reacional foi extraída com cloreto de amônio e a fase orgânica foi concentrado sob pressão reduzida. A mistura concentrada foi então analisada por CG-EM

Esquema 39 - Reação de acoplamento cruzado de Negishi utilizando **59.**



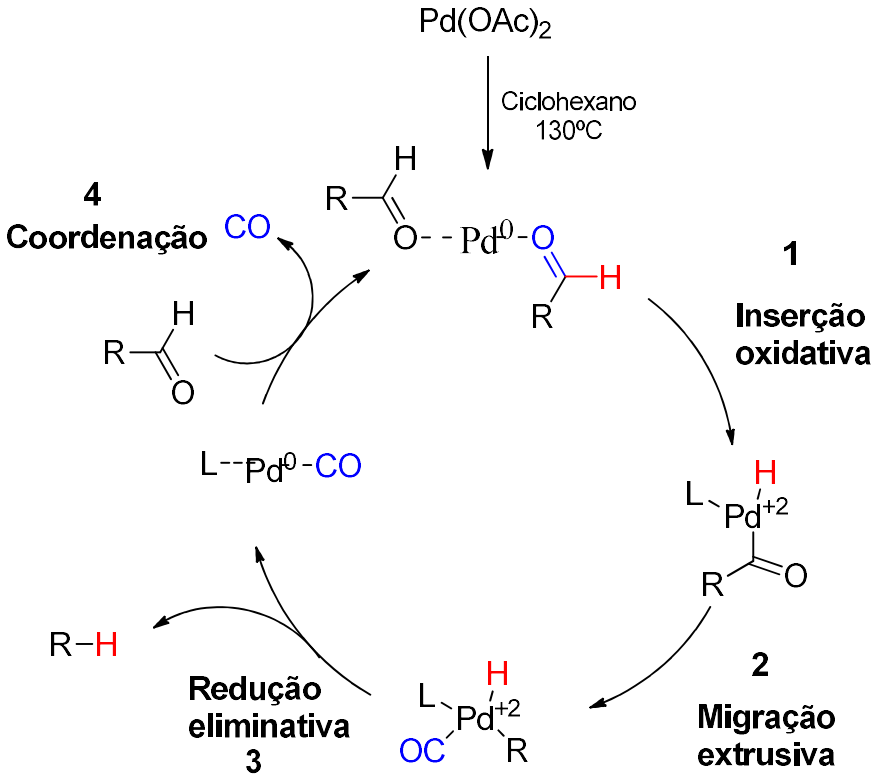
Entretanto, após análise CG-EM da mistura reacional observou-se vários picos referentes a diferentes produtos com *m/z* 234, 206, 286, 258, com os possíveis produtos indicado na Figura 34. O resultado foi surpreendente, pois não se tratava somente de homoacoplamento (**92** e **93**) das quinoxalinas, mas tínhamos a desformilação em alguns casos (**91**, **93** e **92**).

Figura 34- Possíveis produtos identificados por CG-MS.



Através de uma busca minuciosa na literatura, encontrou-se uma explicação plausível para a para desformilação. Modak e colaboradores (**2017**) demostraram a capacidade que o paládio tem de realizar essa reação, em que utilizando dados experimentais e computacionais puderam propor um ciclo catalítico para a desformilação. Os autores propõem que nas condições reacionais o acetato de paládio reduz a paládio zero e então a reação se sucede de acordo com ao ciclo abaixo (**Figura 35**) (MODAK et al., 2017).

Figura 35 – Ciclo catalítico de desformilação mediada por paládio.(Adaptado de: Modak e colaboradores **2017**).



A metodologia utilizada neste trabalho (**Esquema 39**) já se utiliza do Pd zerovalente, pois a fonte de paládio é do complexo $Pd(PPh_3)_4$, não sendo necessário a preparação *in situ* desse

reagente, este por sua vez pode interagir com os grupamentos aldeídos e ao invés de se suceder a reação de acoplamento cruzado de Negishi, ocorre a desformilação.

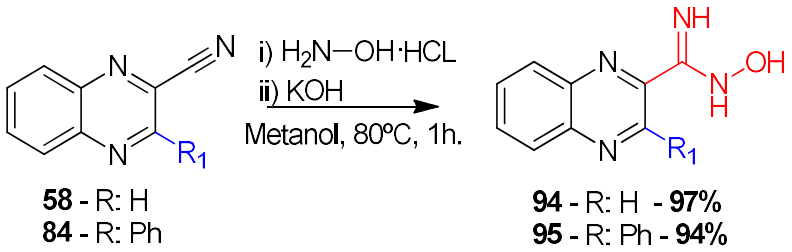
De acordo com nossos dados e baseado na literatura propõe-se o produto **91** (**Figura 34**) advém de uma primeira reação para a formação do produto esperado **90**, que sob as condições reacionais sofre uma desformilação. Já os produtos **92** e **93** são referentes ao homoacoplamento de duas quinoxalinas, considerando que o núcleo pirazínico é suscetíveis ao ataque de nucleofílos, seguida de uma desformilação em **92** e duas desformilações em **93**. Tornando essa metodologia inviável para a reação de acoplamento cruzado de Negishi para o aldeído **59**.

3.4. Preparação de derivados amidoxímicos.

No intuito de aplicar essa metodologia de acoplamento cruzado de Negishi, foi idealizado a síntese de novas amidoximas, advindas derivados cianados **58** e **84**. Essa modificação química foi escolhida devido ao potencial leshimanicida que as amidoximas apresentam somado ao mesmo potencial presente no núcleo quinoxalínico (BOUHLEL et al., 2010; RONGA et al., 2014; TABÉLÉ et al., 2018) .

Para isso, fez-se a preparação das amidoximas utilizando **58** e **84** reagindo com cloridrato de hidroxilamina com hidróxido de potássio solubilizado em metanol, que permaneceu sob agitação constante a 80ºC durante 1 hora (**Esquema 40**).

Esquema 40 – Reação de formação das amidoximas.

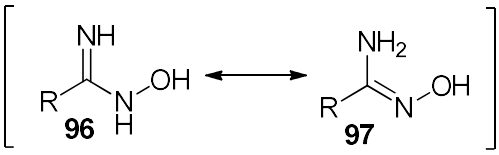


Ao final do tempo reacional, a mistura foi submetida a um banho de gelo até total precipitação do produto que foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com metanol à frio e mantido sob pressão reduzida para secagem de solvente residual. Os produtos **94-95** foram submetidas as análises de RMN, EM-AR e CG-EM.

No intutido de exemplicar o produto **95** terá sua elucidação discutida abaixo. No espectro de ^{1}H (**Figura 37**), é possível verificar um sinal em δ 9,69 ppm um simpleto com integral relativa de 0,8 hidrogênio referente ao O-H e δ 6,12 ppm outro simpleto com integral relativa de 1,5 hidrogênios, referente dois N-H. Ambos os sinais se apresentam alargados e com

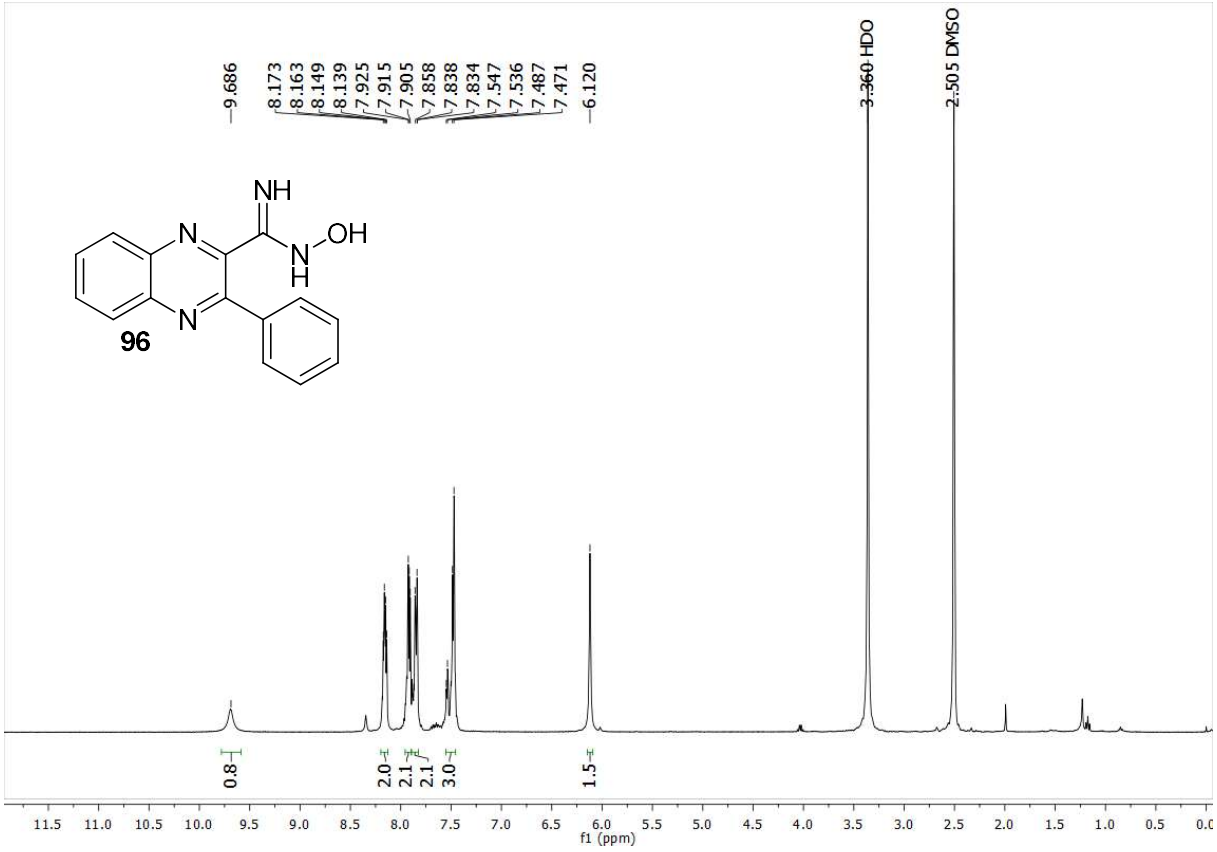
integral relativa com valores em decimal devido a dois efeitos, em primeiro o grupamento amidoxima possui híbridos de ressonância isso pode causar um alargamento e diminuição do valor de integral do sinal (**Figura 36**). Outra causa do alargamento deve-se pela ligação O-H ser de um sítio ácido, que pode se ionizar na presença do solvente, alargamento assim o pico e consequentemente diminuindo o valor de integral relativa.

Figura 36 – Híbridos de ressonância do grupamento amidoximas.



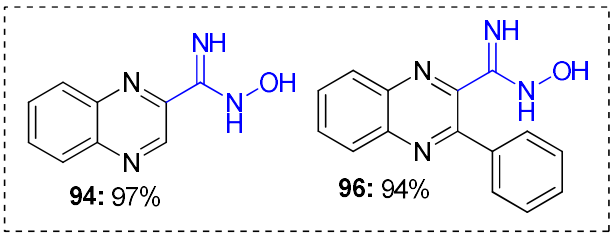
Adicionalmente, há a presença de dois multipletos em δ 8,15 ppm e 7,91 ppm referente aos 4 hidrogênios do núcleo quinoxalínico. Além de mais dois multipletos em δ 7,83 ppm e 7,48 ppm referentes aos hidrogênios do anel benzênico. Por fim, fez-se uma análise de espectrometria de massa de alta resolução utilizando um método de injeção direta, observou-se um pico com relação *m/z* 264,101 referente ao aduto $[M+H]^+$. Portanto, essas informações mostradas corroboram para a confirmar o produto de interesse.

Figura 37 - Espectro de RMN ^{1}H de **96** (DMSO-d_6, 400MHz).



Baseado na metodologia utilizado foi possível a síntese de 4 novas amidoximas (**Figura 38**), com possível potencial leshimanicida que posteriormente serão testadas frente. Portanto, a metodologia de acoplamento possibilita a funcionalização de 2-cianoquinoxalina e subsequentemente a preparação de novas amidoximas com potencial leshimanicida.

Figura 38 – Amidoximas sintetizadas a partir das nitrilas deste trabalho.

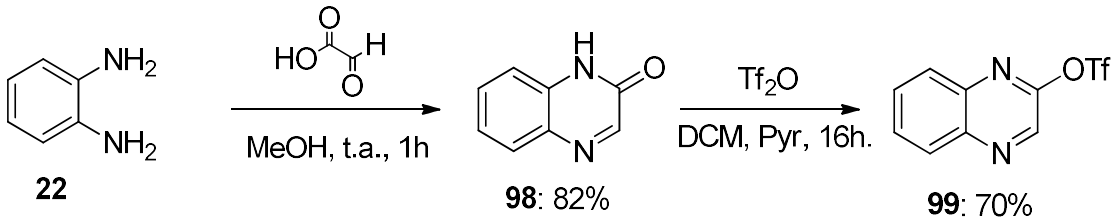


3.5. Reações de acoplamento de Mizoroki – Heck

3.5.1. Preparação do 2-trifluormetanosufonilaquinoxalina (**99**).

Focando na preparação de 2-vinilquinoxalinas via acoplamentos Mizoroki-Heck, propôs-se a preparação de uma quinoxalina substituída com um bom grupo abandonador. Para isso, foi sintetizado a 2-trifluormetanosufonila-quinoxalina (**99**), via 2-quinoxalinona (**98**) (**Esquema 41**).

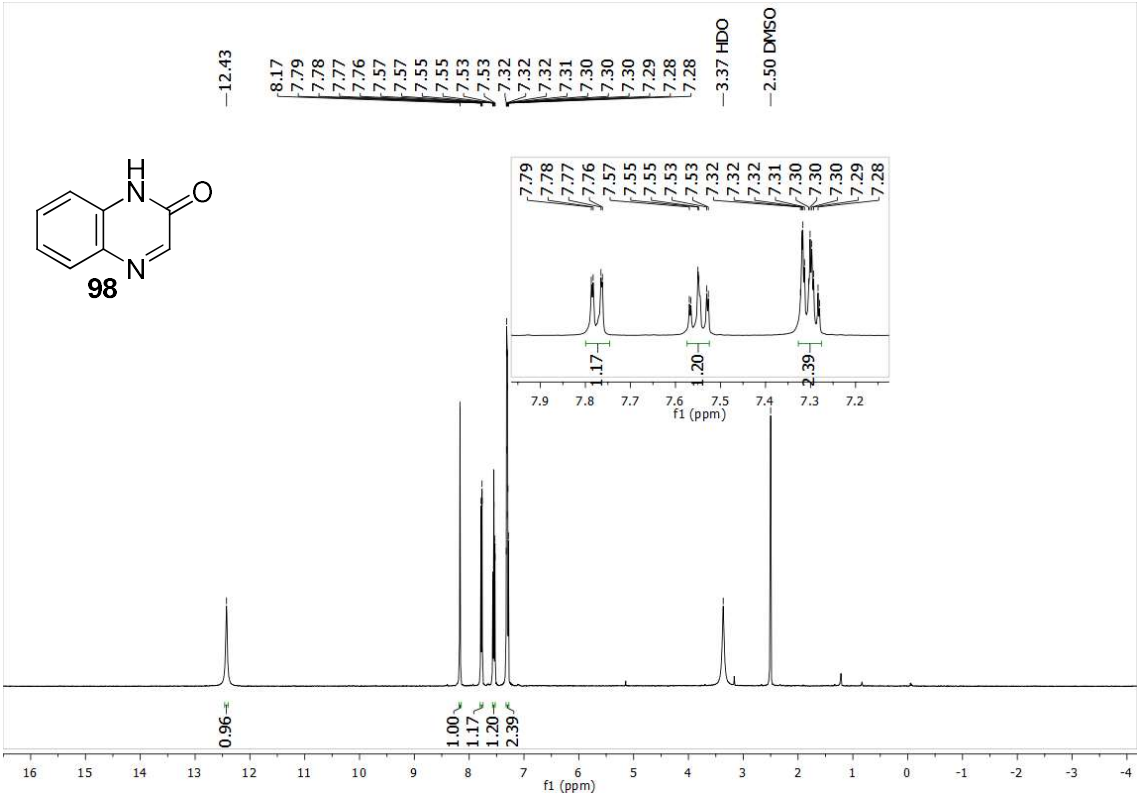
Esquema 41- Preparação de **48** através *o*-fenilenodiamina.



Através da preparação de **98**, via condensação entre *o*-fenilenodiamina (**22**) com ácido glioxilíco em metanol, sob agitação constante e temperatura ambiente durante 1 hora. Ao final do tempo reacional, a mistura apresentava-se como um precipitado branco que foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com metanol. Em seguida, foi mantido sob pressão reduzida até total secagem do material.

Corroborando com a elucidação do produto, o espectro de RMN de ^{1}H, foi realizado, obtendo um sinal característico de ligação N-H em δ 12,43 ppm (*s*, 1H) além dos outros sinais de quinoxalina citados anteriormente (**Figura 39**). Adicionalmente, o espectro de carbono apresenta um sinal em δ 154,9 ppm referente ao carbono carbonílico e confirmado pelo DEPT 135, sendo ele um carbono quaternário.

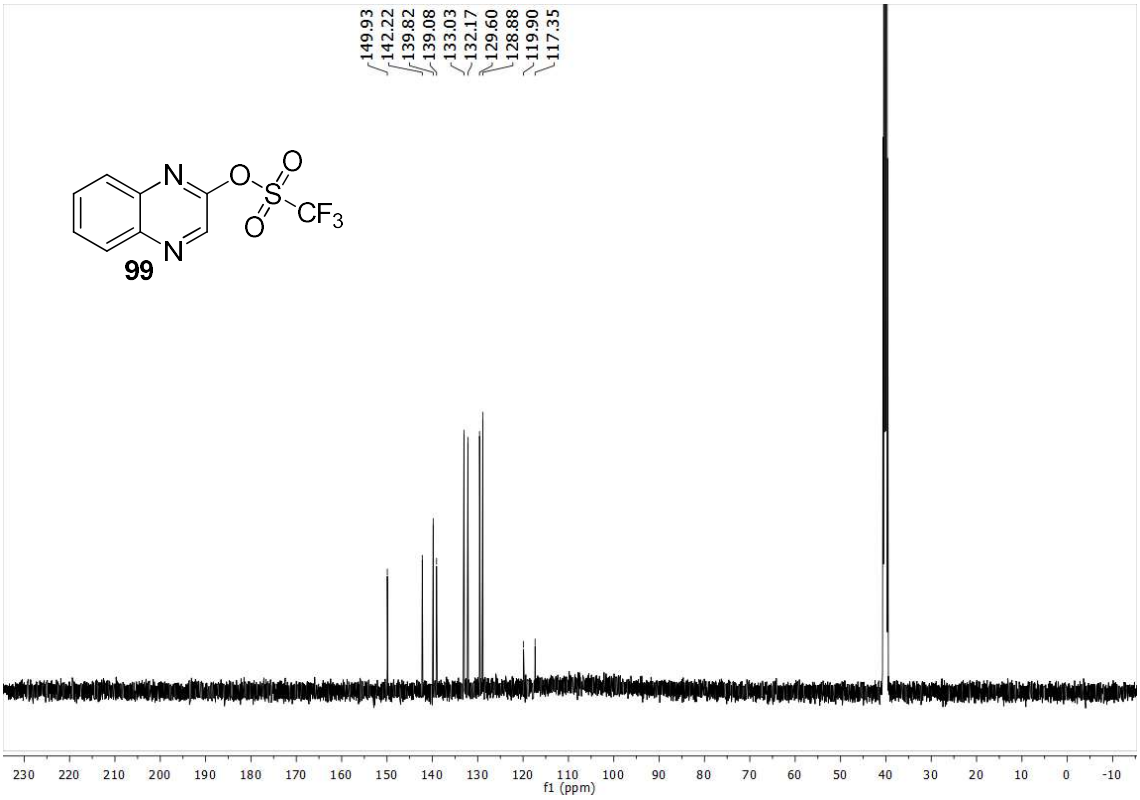
Figura 39 – Espectro de RMN de ^{1}H da **98** (DMSO-d$_6$, 400MHz).



Em seguida, fez-se a preparação do derivado tríflico, através da reação de **98** com anidrido tríflico em DCM e como catalisador piridina, permanecendo sob agitação por 16 horas. Ao final, o produto foi purificado por cromatografia em coluna, obtendo-se um óleo marrom om 70% de rendimento.

No intuito de confirmar a estrutura sintetizada, foram adquiridos os espectros de RMN. No espectro de hidrogênio é possível observar o desaparecimento do hidrogênio em δ 12,4 ppm referente a ligação N-H. Adicionalmente, identificou-se além dos carbonos da quinoxalina, dois sinais de carbono em δ 119,9 e 117,3 ppm referente ao carbono CF_3 do triflato (**Figura 40**), esse carbono se apresenta na forma de dois sinais devido o acoplamento que ocorre entre o núcleo de F com o núcleo de C, causando um desdobrando no sinal do carbono, com $^1J_{C\text{-}F}$ = 225 Hz indicando assim uma ligação em carbono alifático.

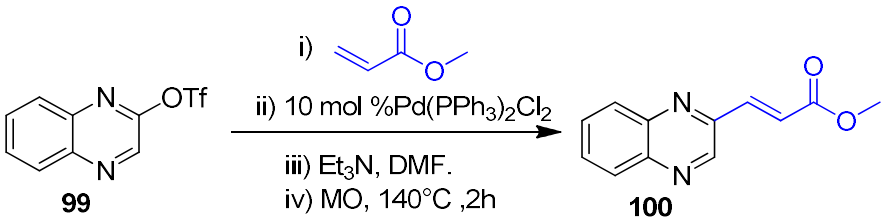
Figura 40 – Espectro de RMN de ^{13}C do triflato **99** (DMSO-d_6, 100MHz).



3.5.2. Estudo da reação de acoplamento de Mizoroki-Heck.

Através do material sintetizado **99**, foi possível dar início os testes nas reações de acoplamento de Mizoroki-Heck, em que primeiramente empregou-se uma metodologia utilizado pelo grupo e o acrilato de metila como alceno padrão (**Esquema 42**).

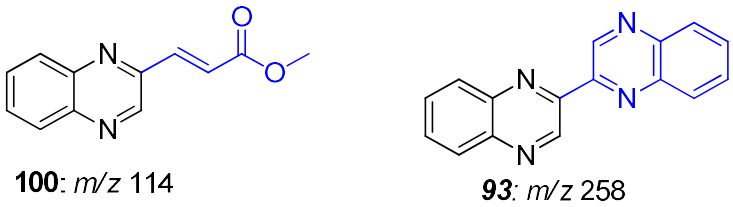
Esquema 42 - Reação de acoplamento de Heck, utilzando o triflato 99.



Ao final do tempo reacional, o meio foi extraído com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e então a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio sob pressão reduzida. O bruto reacional foi então analisado via CG-EM, indicando a presença de um pico com *m/z* 114, referente à **100** com 15,7% da composição cromatográfica, contudo, além de uma

mistura complexa de produto, havia a formação de subproduto, com 21,8% de *m/z* 258, referente ao 2,2'-bisquinoxalina (**Tabela 3, Entrada 1**) (**Figura 41**).

Figura 41 – Possivéis produtos advindos da reação de Heck



Com esse resultado preliminar, foram realizados alguns testes no intuito de minimizar o produto de homoacoplamento. Primeiramente, fez-se adição de cloreto de lítio para favorecer a inserção oxidativa (**Tabela 3, Entrada 2**), em que observou-se um aumento satisfatório do produto de interesse. Adicionalmente, existem relatos na literatura que demonstram que o sal em questão previne a degradação do catalisador de paládio (MERLIC; SEMMELHACK, 1990). Em seguida, realizou-se um teste com a diminuição do da quantidade de catalisador no meio reacional para 5 mol%, obtendo-se a mesma quantidade de produto (**Tabela 3, Entrada 3**).

Tabela 4 - Condições reacionais para otimização do acoplamento de Mizoroki-Heck.

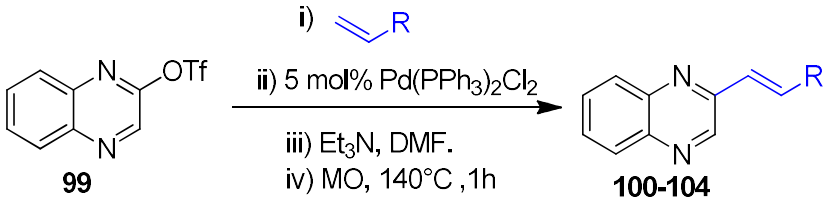
Entrada	Temp. (°C)	Temp. (min)	Catalisador	Aditivo	99	100 (%)	93 (%)
1	140	120	10 mol %	-	-	15,7	21,8
2	140	120	10 mol %	LiCl	-	75,0	25,0
3	140	120	5 mol %	LiCl	-	74,5	25,5
4	140	60	5 mol %	LiCl	-	75,0	25,0
5	140	40	5 mol %	LiCl	3,6	75,7	20,7
6	140	20	5 mol %	LiCl	16,0	67,1	16,9
7	140	10	5 mol %	LiCl	63,9	22,4	13,7
8	150	60	5 mol %	LiCl	-	-	-
9	130	60	5 mol %	LiCl	4,7	67,4	27,9
10	120	60	5 mol %	LiCl	79,6	12,5	7,9

Com esses resultados, foram fixados a presença de LiCl e a utilização de somente 5 mol% do catalisador de paládio. Com isso, fez-se então modificações no tempo reacional, em que quando diminuiu-se para uma hora (**Tabela 3, Entrada 4**), a composição cromatográfica

se manteve semelhante à de duas horas. Contudo, diminuições como 40, 20 e 10 minutos não foram satisfatórios (**Tabela 3, Entrada 5, 6 e 7**), uma vez que na composição cromatográfica havia o derivado tríflico (**99**), indicando assim que havia material a ser reagido. Portanto, o estudo possibilitou diminuir o tempo reacional pela metade.

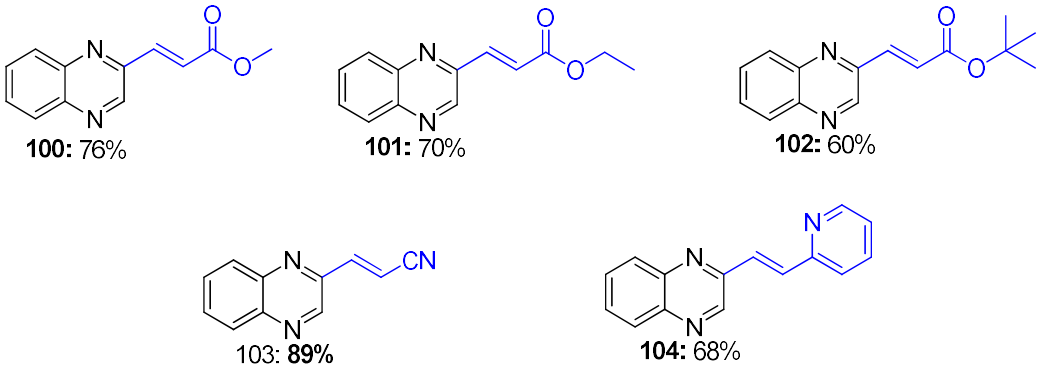
O último parâmetro reacional estudo foi a temperatura, em que se realizou o aumento de 10 ºC não sendo possível observar produto no bruto reacional (**Tabela 3, Entrada 8**), que se deve pela possível degradação do catalisador ou do reagente. Em seguida, foi realizado mais dois testes diminuindo 10ºC em cada (**Tabela 3, Entrada 9 e 10**), em que a 130ºC foi observado uma pequena diminuição no produto de interesse, mas a 120ºC obtinha-se uma quantidade muito inferior ao esperado, inviabilizando a diminuição da temperatura reacional. Portanto, padronizou-se que a para este substrato a metodologia de melhor resultado trata-se da reação em microondas à 140ºC com 5 mol% de catalisador na presença de LiCl durante uma hora.

Esquema 43 – Esquema reacional para acoplamento de Mizoroki-Heck otimizada.



Através da metodologia otimizada e utilizando outros alcenos foi possível sintetizar 5 moléculas inéditas, demonstrando o potencial dessa metodologia em preparar novas 2-vinilquinoxalinas com rendimentos satisfatórios aumentando o escopo de moléculas e possibilizando a síntese de novas quinoxalinas através de substratos relativamente simples.

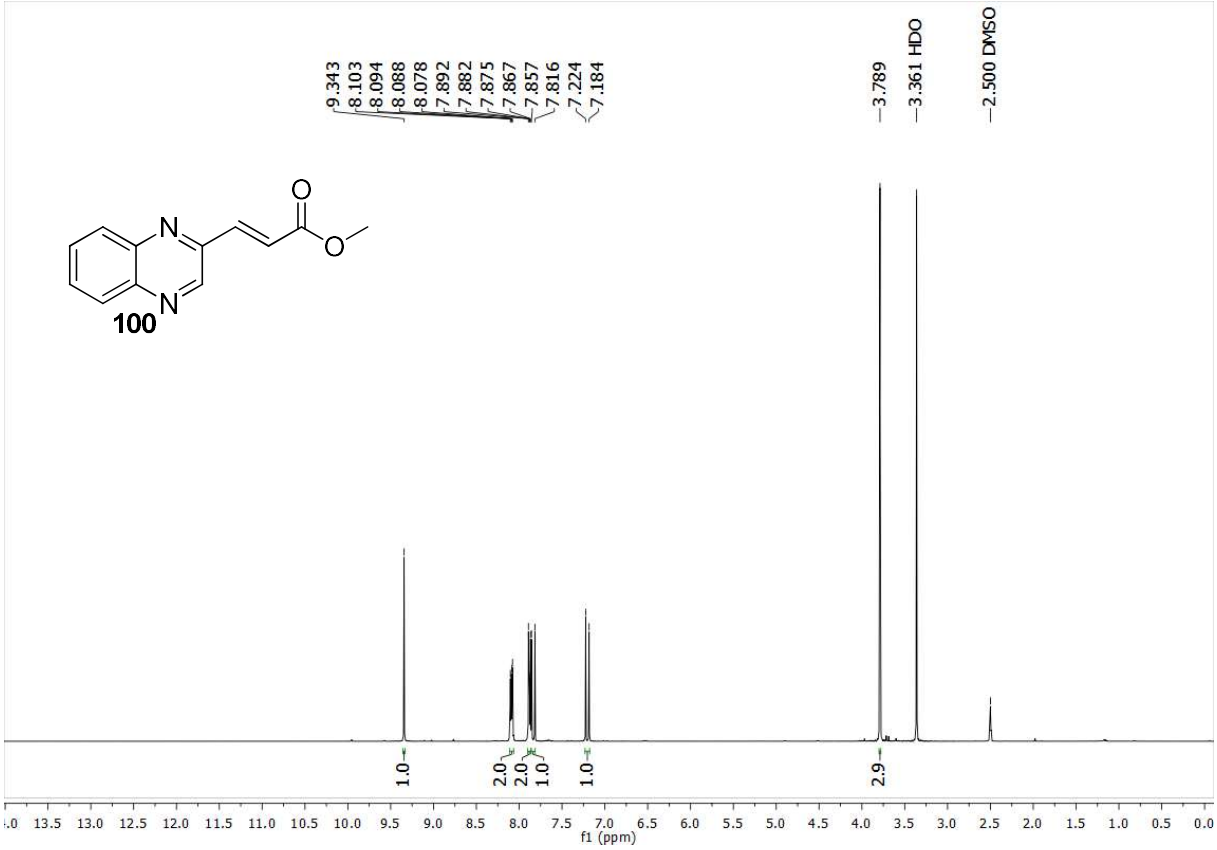
Figura 42 – Derivados preparados através da metodologia otimizada.



Ao final da purificação, o produto foi submetido a análises de RMN. No espectro de ^{1}H (**Figura 43**), é possível verificar dois sinais em δ 7,2 ppm e 7,8 ppm sendo dois dupletos com

constante de acoplamento J = 16,0 Hz, referente os dois hidrogênios olefínicos trans. Adicionalmente, há a presença de sinal em δ 3,7 ppm referente a metila do grupamento éster da molécula. Por fim, fez-se uma análise de espectrometria de massa de alta resolução utilizando um método de injeção direta, observou-se um pico com relação *m/z* 215,0828 referente ao aduto [M+H]. Portanto, essas informações mostradas corroboram para a confirmar o produto de interesse.

Figura 43 - Espectro de RMN de ^{1}H de **49** (DMSO-d_6, 400MHz).



Este estudo é o primeiro relato de reação de acoplamento de Mizoki-Heck com o derivado tríflico da quinoxalina utilizando o $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, realizada sob microondas com um tempo reacional de uma hora. Wu e colaboradores (2013), realizaram um estudo para a preparação de olefinas advindas do etileno e ciclohexeno, contudo seu substrato base era o um derivado tríflico do benzeno e fizeram uma aplicação ao núcleo quinoxalínicos. Os autores fizeram o uso de catalisadores extremamente caros quando comparados ao utilizado nesse trabalho, bem como apresentaram problemas de seletividade (WU et al., 2013).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para o desenvolvimento do trabalho, inicialmente foram preparados 5 derivados quinoxalínicos substituídos com grupos funcionais (éster, amida, ciano, aldeído e oxazolina) na posição C-2, sendo que estes foram usados como grupos *orto*-dirigentes de metalação.

De maneira geral, a estratégia de metalação usada, na qual o amideto de lítio foi adicionado a uma mistura do substrato com cloreto de zinco, em THF, apresentou ótimos resultados, permitindo a obtenção de derivados difuncionalizados nas posições 2 e 3 da quinoxalina, de maneira seletiva e em bons rendimentos. Como exceção, a quinoxalina substituída com o grupo 2-oxazolina não se apresentou como um substrato para a reação de metalação, uma vez que o grande poder de coordenação de seu nitrogênio heterocíclico pode ter dificultado o isolamento do produto, por meio da formação de um complexo solúvel em água, o que não foi confirmado.

Adicionalmente, os derivados organozinco, oriundos das quinoxalinas em estudo, foram utilizados em reação de acoplamento cruzado de Negishi, sendo possível a síntese de 9 substâncias de estrutura inédita na literatura. No intuito de demostrar a importância sintética dos derivados arilados, os compostos que possuíam o grupo ciano foram convertidos às respectivas amidoximas, uma classe de compostos de grande interesse para a Química Medicinal.

Por fim, foi demostrado que o acoplamento de Mizoroki-Heck entre um substrato quinoxalínico contendo o grupo triflato na posição C-2 e alcenos pode permitir a síntese de 2-vinilquinoxalinas com rendimentos satisfatórios. A metodologia otimizada se mostrou seletiva, com baixo tempo reacional e utiliza-se de catalisadores de paládio de menor custo quando comparado com a literatura.

Em virtude do possível potencial medicinal de algumas moléculas sintetizadas a partir das metodologias desenvolvidas neste trabalho, estudos da aplicação desses derivados serão realizadas em parceria com outros grupos de pesquisas, assim como o aumento dessa biblioteca. Esses estudos serão de sumo importância para a aplicação dessas metodologias e contribuição para obter não somente novas quinoxalinas inéditas, mas também como uma contribuição para a química medicinal.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados nesse trabalho foram previamente purificados, quando necessário, com técnicas e protocolos bem descritos na literatura (ARMAREGO; LI; CHAI, 2003). O THF foi tratado com sódio metálico, benzofenona como indicador e deixando sob refluxo por, no mínimo, uma hora antes do uso.

As reações foram acompanhas por CCD utilizando placas de sílica gel 60, já impregnadas com indicador para luz ultravioleta, da Sigma-Aldrich®. De forma análoga, os produtos foram purificados em Sílica Flash (Sigma-Aldrich® 230-400 mesh, 40-63 μm) utilizando como eluente uma mistura de solventes adequada, descrita nos procedimentos para cada molécula.

Foram utilizadas soluções saturadas de cloreto de amônio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e tiossulfato de sódio durante o processo de extração líquido-líquido de diversas reações, previamente preparados.

Solução 1M de $ZnCl_2$

Em um balão de 20 mL foi adicionado cloreto de zinco (11mmol, 1,50 g) e manteve-se sob agitação constante à 140ºC, sob pressão reduzida. Após 16 horas, foi injetado nitrogênio seco sendo novamente pesado (11mmmol 1,49g), onde adicionou-se 11 mL de THF anidro e manteve-se agitando durante 1 hora. Por fim, manteve-se estocado em freezer dentro de um frasco contendo cloreto de cálcio e devidamente vedado, por no máximo 1 mês.

5.2. Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética foram adquiridos nos espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500, que trabalham na frequência de 300MHz, 400MHz e 500MHz, respectivamente, para hidrogênio. Os valores de deslocamentos químicos (δ) apresentados estão em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS). Em parênteses é apresentado a multiplicidade do sinal (*s* = simpleto, *d* = dupletos, *t* = tripleto, *q* = quadrupleto, *dd* = duplo dupleto, m = multipleto), além da constante de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios de cada sinal.

Os equipamentos de ressonância magnética Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500, trabalham na frequência de 75MHz, 100MHz e 125MHz, respectivamente,

para carbono. Para este núcleo foi utilizado a técnica de Carbono totalmente desacoplado de hidrogênio e DEPT-135.

5.3. Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

O equipamento empregado na obtenção dos cromatogramas e os espectros de massas de baixa resolução foi um CG-EM da Shimadzu, modelo GC/MS-QP2010 (70eV), utilizando uma coluna DB-5-MS (J&W Scientific) tendo hélio com gás de arraste, fluxo do gás de 1,30 $mL.min^{-1}$ e pressão de 69,3 kPa. Os espectros obtidos auxiliaram no acompanhamento de reações, verificação da formação do produto e determinação de pureza.

5.4. Cromatografia gasosa acoplada à ionização por chama

Outro equipamento empregado no acompanhamento de reações e purificações trata-se deGC-FID da Shimadzu, modelo GC-2014 acoplado a um detector de ionização por chama, utilizando uma coluna DB-5-MS tendo nitrogênio com gás de arraste, fluxo do gás de 1,30 $mL.min^{-1}$ e pressão de 98,5 kPa.

5.5. Ponto de fusão

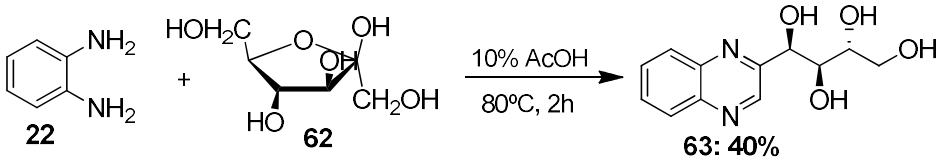
Foi utilizado um equipamento da Buchi, modelo B-545, para determinar a faixa do ponto de fusão (p.f.) das moléculas sintetizadas. Utilizando um método de 70ºC – 400ºC com uma taxa de aquecimento de 3°C por minuto.

5.6. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos utilizando um equipamento LC-MS - Bruker Daltonics®, modelo MicroTOF QII, equipado com uma fonte de ionização por electrospray e um analisador *time of flight* (TOF). Os espectros foram obtidos por infusão direta no modo positivo, podendo levar aos íons $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ ou $[M+K]^+$.

5.7. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAIS

5.7.1. Preparação da 2-(D-arabinotetrahidroxibutil)quinoxalina (**63**).

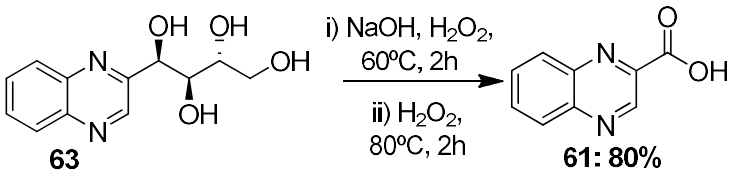


Em um balão de 50 mL foi adicionado a *orto*-fenilenodiamina (22) (30 mmol, 3,02 g), que permaneceu solubilizada em 20 mL de uma solução 10% (v/v) de ácido acético. Em seguida, foi vertido D-frutose (**62**) (36 mmol, 6,48g) em três porções durante 15 minutos e ao final da adição manteve-se a reação a 80°C durante duas horas. Por fim, resfriou-se a mistura reacional até 0°C e o precipitado foi filtrado a vácuo e então mantido na bomba de alto vácuo até obter um pó marrom claro seco com rendimento de 40%.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 9,09 (*s*, 1H); 8,10 – 8,03 (*m*, 2H); 7,82 (*m*, 2H); 5,62 (*d*, J = 6,0 Hz, 1H); 5,15 (*d*, J = 5,3 Hz, 1H); 4,72 (*s*, 1H); 4,63 (*s*, 1H); 4,40 (*s*, 1H); 3,67 (*s*, 3H); 3,47 (*s*, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 159,42; 145,20; 140,97; 140,79; 129,92; 129,22; 128,83; 128,57; 74,28; 72,45; 71,16; 63,47.

5.7.2. Preparação do ácido 2-quinoxalínico (**61**).



Em um balão bitubulado de 250 mL foram adicionados 50 mL de água destilada e NaOH (0,21 mol, 8,5g). Após o preparado da solução básica, foi acrescentado ao meio reacional o produto **63** (4,7 mmol, 1,18g) que permaneceu agitando até total solubilização. Em seguida, foi adicionado o agente oxidante H_2O_2 (20 mL, 30%) em três porções durante 15 minutos e manteve-se o balão a 60°C durante duas horas. Ao término, foi acrescentado mais 20 mL do agente oxidante durante 15 minutos e então aumentou-se a temperatura para 90°C permanecendo assim durante duas horas. Por fim, o meio reacional foi neutralizado e resfriado até 0°C e o precipitado resultante foi filtrado a vácuo e então mantido na linha de alto vácuo até se obter um pó alaranjado seco com rendimento de 80%.

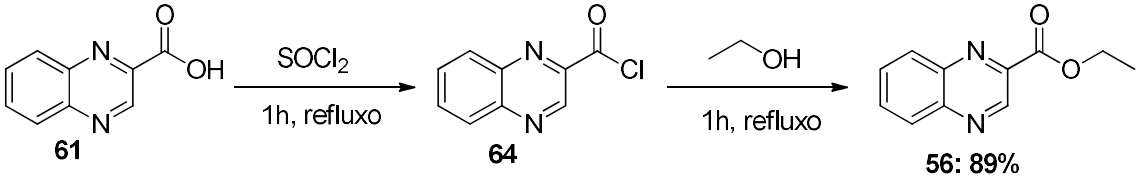
P.F.: 206-208 °C

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 9,43 (*s*, 1H); 8,25 – 8,15 (*m*, 2H); 8,04 – 7,93 (*m*, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 165,65; 145,58; 144,10; 143,18; 141,22; 132,80; 131,66, 130,45; 129,42.

EMAR (ESI) *m/z* 175,0505 ([M+H]$^+$ calculado para $C_9H_7N_2O_2$ 175,0502).

5.7.3. Preparação da 2-quinoxalinacarboxilato de etila (**56**).



Em um balão de 15 mL foi adicionado o ácido **61** (10 mmol, 1,19g) e então foi acrescentado, sob fluxo de nitrogênio e em banho de gelo, o cloreto de tionila (68,9 mmol, 8 mL) que posteriormente permaneceu sob refluxo durante uma hora. Ao final do período, o excesso de cloreto de tionila foi destilado sob vácuo até permanecer um óleo castanho escuro no fundo do balão. Novamente em banho de gelo, foi adicionado excesso de etanol (0,25 mol, 15 mL) que permaneceu sob refluxo por mais uma hora. Por fim, o material foi seco sob pressão reduzida e então purificado através de coluna cromatográfica com sílica flash utilizando uma eluição isocrática de hexano: acetato de etila (60:40). Obteve-se um produto alaranjado com 72% de rendimento.

P.F.: 83 - 85°C

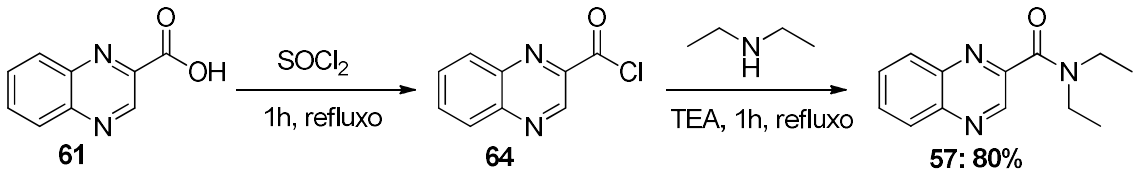
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 202(1), 158(32), 130(100), 102(29), 75(11), 51 (5).

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$): δ 9,55 (*s*, 1H); 8,34 – 8,30 (*m*, 1H); 8,22 – 8,17 (*m*, 1H); 7,94 – 7,84 (*m*, 2H); 4,61 (*q*, J = 7.1 Hz, 2H); 1,52 (*t*, J = 7.1 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl$_3$): δ 164,21; 145,11; 143,76; 142,84; 141,61; 132,24; 130,93; 130,69; 129,39; 62,61; 14,36.

EMAR (IES) *m/z* 203,0826 ([M+H]$^+$ calculado para $C_{11}H_{11}N_2O_2$ 203,0815).

5.7.4. Preparação da *N,N*-dietil-quinoxalina-2-carboxamida (**57**).



Em um balão de 15 mL foi adicionado o ácido **61** (10 mmol, 1,19g) e então foi acrescentado, sob fluxo de nitrogênio e em banho de gelo, o cloreto de tionila (68,9 mmol, 8

mL) que posteriormente foi levado ao refluxo durante uma hora. Ao final do período, o excesso de cloreto de tionila foi destilado sob vácuo até permanecer um óleo castanho escuro no fundo do balão. Novamente, em banho de gelo, foi adicionado 5 mL de DCM previamente seco, dietilamina (11 mmol, 1,14 mL) e trietilamina (10 mmol, 1,40 mL) que permaneceu sob refluxo por mais 1 hora. Por fim, o material foi seco sob pressão reduzida e então purificado através de coluna cromatográfica com sílica flash com uma eluição isocrática de Hexano: Acetato de Etila (60:40). Obteve-se um óleo vermelho intenso com 80% de rendimento.

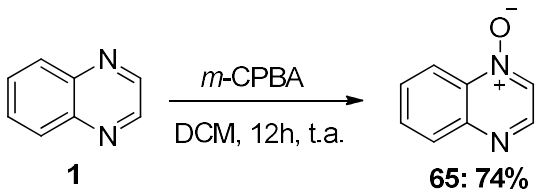
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 202(1), 158(32), 130(100), 102(29), 75(11), 51 (5).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 9,09 (*s*, 1H); 8,15 – 8,10 (*m*, 2H); 7,97 – 7,90 (*m*, 2H); 3,53 (*q*, J = 7.1 Hz, 2H); 3,37 (*q*, J = 7.0 Hz, 2H); 1,21 (*t*, J = 7.1 Hz, 3H); 1,17 (*t*, J = 7.0 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 165,83; 149,32; 144,56; 141,57; 139,69; 131,11; 131,00; 129,30; 128,95; 42,86; 39,68; 14,26; 12,74.

EMAR (IES) *m/z* 230,1284 ([M+H]$^+$ calculado para $C_{13}H_{16}N_3O$ 230,1287).

5.7.5. Preparação do 1-*N*-óxidoquinoxalina (**65**).



Em um balão de 25 mL foi adicionado quinoxalina recristalizada (**1**) (10 mmol, 1,30 g), solubilizada em 5 mL de DCM previamente seco, sob fluxo de nitrogênio. Em outro balão de 25 mL foi solubilizado o *m*-CPBA (15 mmol, 2,58 g) em DCM seco, e com o auxílio de uma cânula, adicionou-se gota a gota sob **1** permanecendo sob agitação e temperatura ambiente durante 12 horas. Ao término do tempo reacional, o bruto foi extraído com bicarbonato de sódio e então concentrado sob pressão reduzida. Por fim, com a fase orgânica seca fez-se uma coluna cromatográfica utilizando sílica flash e como fase móvel 9:1 (acetato de etila:metanol), no qual obteve-se um sólido branco com 74% de rendimento.

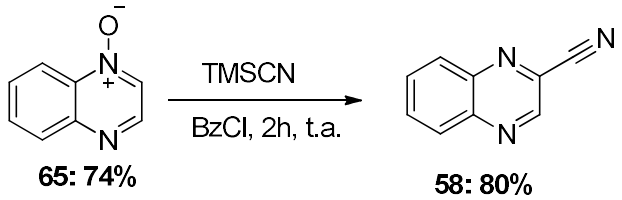
P.F.: 124,2 – 125,7°C

CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 146(100), 130(41), 103(35), 91(55), 76(47), 64 (31), 50(38).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8,78 (*d*, J = 3,6 Hz, 1H); 8,64 (*d*, J = 3,6 Hz, 1H); 8,44 (*d*, J = 8,6 Hz, 1H); 8,13 (*d*, J = 8,4 Hz, 1H); 7,92 (*m*, 1H); 7,84 (*m*, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 147,09; 145,29; 136,73; 131,84; 130,30; 129,80; 129,60; 118,32.

5.7.6. Preparação da 2-cianoquinoxalina (**58**).



Em um balão de 50 mL previamente seco e sob fluxo de nitrogênio, **65** (2 mmol, 0,29 g) foi solubilizado em 4 mL de DCM previamente seco, seguido pela adição de cloreto de benzoíla (6 mmol, 0,75 mL) e do cianeto de trimetilsilila (6 mmol, 0,6mL), mantido sob agitação e temperatura ambiente por 2 horas. Ao final, foi realizada uma extração com carbonato de potássio e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Para a purificação utilizou-se uma coluna cromatográfica com sílica flash e eluição isocrática com Hexano: Acetato de etila (60:40), obtendo-se um pó branco com 80% de rendimento.

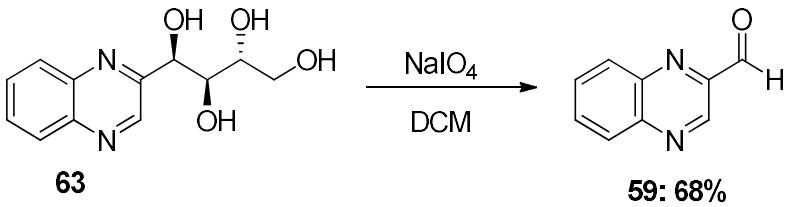
P.F.: 115,4 – 116,9°C

CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 155(100), 103(71), 76(53), 50 (26), 38(6).

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$): δ 9,08 (*s*, 1H); 8,20 – 8,17 (*m*, 2H); 7,98 – 7,90 (*m*, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl$_3$): δ 154,87; 151,61; 132,00; 131,80; 130,73; 128,76; 123,23; 115,67.

5.7.7. Preparação do 2-carbaldeído-quinoxalina (**59**).



Em um balão de 50 mL foi solubilizado **63** (1 mmol, 0,25g) em água destilada (6 mL) e ácido acético glacial (0,2 mL) e por fim adicionou-se, em temperatura ambiente, o *meta*periodato de sódio (2 mmol, 0,43g) permanecendo sob agitação por 16 horas. Ao final, realizou-se uma extração com bicarbonato de sódio e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Em seguida, o material foi purificado

através de coluna cromatográfica com sílica flash e eluição isocrática Hexano: Acetato de Etila (80:20), formando assim um sólido laranja com rendimento de 68%.

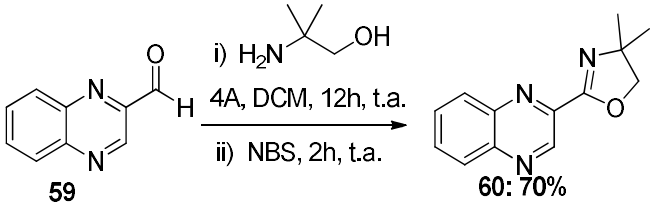
P.F.: 107,8 – 108,3°C

CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 158(100), 130(68), 103(82), 76(57), 50 (27).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 10,19 (*s*, 1H); 9,36 (*s*, 1H); 8,30 (*d*, J = 7,9 Hz, 1H); 8,22 (*d*, J = 8,4 Hz, 1H); 8,10 – 8,00 (*m*, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 192,84; 146,16; 143,50; 142,66; 141,02; 133,10; 131,52; 130,07; 129,15

5.7.8. Preparação da 2- (4,4-dimetil-4,5-dihidro-2-oxazoil) quinoxalina (**60**).



Em um balão de 50 mL foram adicionados 6 mL de DCM previamente seco para a solubilização de **59** (1 mmol, 0,15g). Em seguida, foi adicionado 2-amino-2-metilpropanol (1 mmol, 0,1 mL) e 5g de peneira molecular 4Å previamente ativada, permanecendo 12 horas sob agitação. Em seguida, foi adicionada a *N*-bromosuccinimida (1,1 mmol, 0,18g) e a reação permaneceu sob agitação por mais 2 horas. Ao final, a reação foi extraída com bicarbonato de sódio e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida, formando um sólido alaranjado. Este foi purificado através de cromatografia em coluna utilizando sílica flash e eluindo em modo isocrático com Hexano: Acetato de etila (1:1), obtendo-se um sólido branco com 70% de rendimento.

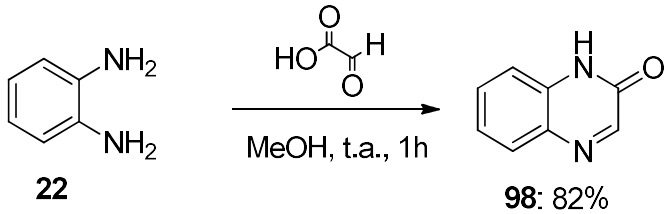
P.F.: 162,7 – 164,5°C

CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 227(78), 212(100), 184(38), 156(56), 129(61), 102(39), 70(87).

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$): δ 9,54 (*s*, 1H); 8,27 – 8,24 (m, 1H); 8,17 – 8,14 (*m*, 1H); 7,85 – 7,80 (*m*, 2H); 4,29 (*s*, 2H); 1,47 (*s*, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl$_3$): δ 159,91; 144,94; 143,05; 141,89; 141,51; 131,42; 130,74; 130,24; 129,33; 79,85; 68,63; 28,38.

5.7.9. Preparação da 2-quinoxalinona (**98**).



Em um balão de 10 mL foi solubilizado *o*-fenilenodiamina (**22**) (4,37 mmol, 0,47g) em 5 mL de DCM. Em outro balão de 15 mL o ácido glioxilíco (5,29 mmol, 0,48g) foi também solubilizado em DCM e então gotejado lentamente na solução de *o*-fenilenodiamina.Ao final da adição a reação permaneceu sob agitação durante 2 horas. Por fim, o meio reacional foi filtrado sob pressão reduzida e manteve-se o produto dentro de um dessecador sob pressão reduzida até completa secagem. O produto era um pó branco, obtido com 82% de rendimento.

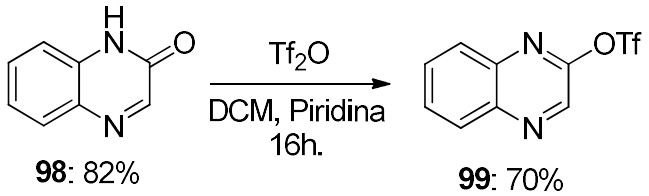
P.F.: 270,8 – 272,1°C

CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 146(94), 118(100), 91(53), 64(22).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 12,43 (*s*, 1H); 8,16 (*s*, 1H); 7,77 (*dd*, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H); 7,57 – 7,52 (*m*, 1H); 7.33 – 7.28 (*m*, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 154,87; 151,61; 132,00; 131,80; 130,73; 128,76; 123,23; 115,67.

5.7.10. Preparação do 2-trifluormetanosufonila-quinoxalina (**99**).



Em um balão de 50 mL, previamente seco e sob atmosfera de nitrogênio, foi solubilizada a 2-quinoxalinona (**98**) (1,31 mmol, 0,19 g) em DCM, previamente seco. Em seguida, foi adicionado o anidrido tríflico (1,57mmol, 0,26 mL) e piridina (2,62 mmol, 0,21 mL) que permaneceram agitando em temperatura ambiente durante 16 horas. Ao final, o produto foi concentrado sob pressão reduzida e purificado através de coluna cromatográfica com sílica flash, utilizando-se como eluente uma fase isocrática de Hexano: Acetato de etila (1:1), obtendo-se assim um óleo marrom, com 70% de rendimento.

CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 278(9), 250(1), 214(14), 186(14), 167(13), 145(45), 117(26), 90(100), 69(27).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 9,22 (s, 1H); 8,29 – 8,25 (m, 1H); 8,11 (m, 1H); 8,04 – 8,00 (m, 2H).

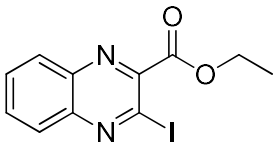
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 149,93; 142,22; 139,82; 139,08; 133,03; 132,17; 129,60; 128,88; 119,90; 117,35.

5.7.11. Protocolo Geral 1 (PG1): Reação de zincação empregando TMPLi, na presença de $ZnCl_2$.

Em um balão seco com atmosfera de N_2, adicionou-se o substrato (1,0 equiv.) e THF (1,0 mL.mmol^{-1}), em seguida, uma solução de $ZnCl_2$ (1,2 equiv.) foi adicionada e a mistura foi agitada por 20 min a 0ºC. Após este tempo, TMPLi (1,5 equiv.) que havia sido previamente preparada, foi transferida para o balão contendo o substrato e foi então mantida por 1 h a 0 °C. Por fim, adicionou-se uma solução de I_2 (1,3 equiv.) em THF (1,0 mL.mmol^{-1}) e agitou-se a mistura reacional por mais 12 horas a 25 °C. Após este tempo, finalizou-se a reação pela adição de uma solução de tiossulfato de sódio. Em seguida, extraiu-se a reação utilizando acetato de etila e a fase orgânica foi reunida, seca com $MgSO_4$ e concetrada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica flash, empregando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila.

Moléculas obtidas:

3-iodoquinoxalina-2-carboxilato de etila



Baseado na **PG1**, utilizando-se a 2-quinoxalinacarboxilato de etila (**56**) como substrato foi obtido um sólido alaranjado com 94% de rendimento.

P.F. = 83 - 86°C.

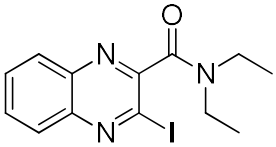
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 328(22), 284(36), 256(23), 157(13), 129(100), 102(43), 75(12), 50(6).

EMAR (IES) *m/z* 328,9785 ([M+H]$^+$ calculado para $C_{11}H_{10}IN_2O_2$ 328,9782).

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$): δ 8,09 - 8,04 (*m* ,1 H), 8,02 - 7,98 (*m*, 1H), 7,79-7,75 (*m*, 2H), 4,52 – 4,47 (*q*, 2H, J = 7,2 Hz), 1,45 – 1,41 (*t*, 3H, J = 7,2 Hz)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl$_3$): δ 164,25; 147,89; 143,13; 138,29; 131,23; 130.27; 128,65; 127,61; 111,43; 62,06; 13,07.

***N,N*-dietil-3-iodoquinoxalina-2-carboxamida.**



Baseado na **PG1**, utilizando-se a *N,N*-dietil-quinoxalina-2-carboxamida (**57**) como substrato foi obtido um de um sólido alaranjado com 89% de rendimentos.

P.F. = 102- 103°C.

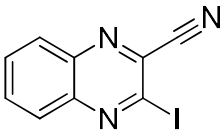
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 355(1), 284(5), 256(17), 128(12), 72(100).

EMAR (IES) *m/z* 356,0265 ($[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{14}IN_3O$ 356,0254).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8,14 – 8,08 (*m*, 2H), 7,97 – 7,91 (*m*, 2H), 3,53 (*q*, J = 7,1 Hz, 2H), 3,16 (*q*, J = 7,2 Hz, 2H), 1,25 (*t*, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (*t*, J = 7,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl$_3$): δ 165,70; 153,55; 142,93; 139,08; 131,60; 131,41; 128,95; 128,23; 116,22; 42,32; 38,67; 13,82; 12,24.

3-iodo-2-ciano-quinoxalina.



Baseado na **PG1**, utilizando-se a 2-cianoquinoxalina (**58**) como substrato foi obtido um de um sólido branco com 80% de rendimentos.

P.F. = 203,9 – 205,1 °C

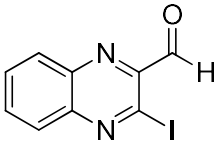
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 281(7), 154(100), 102(80), 75(31), 51(19).

EMAR (IES) *m/z* 381,9531 ($[M+H]^+$ calculado para $C_9H_4IN_3$ 381,9522)

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$): δ 8,08 – 8,03 (*m*, 2H), 7,91 – 7,83 (*m*, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl$_3$): δ 144,07; 140,14; 135,74; 134,17; 132,13; 129,89; 128,88; 116,53; 116,24.

3-iodo-2-carbaldeído-quinoxalina.



Baseado na **PG1**, utilizando-se a 2-carbaldeído-quinoxalina (**59**) como substrato foi obtido um de um sólido branco com 75% de rendimentos.

P.F.: 130,7 – 132,8 °C

CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 284(58), 157(37), 129(100), 102(80), 75(27), 50(14).

EMAR (IES) *m/z* 284,9519 ($[M+H]^+$ calculado para $C_9H_6IN_2O$ 284,9519)

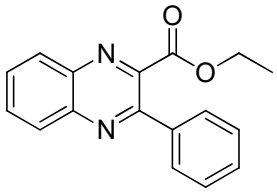
5.7.12. Protocolo Geral 2 (PG2): Reações de acoplamento cruzado de Negishi.

Em um balão seco com atmosfera de N_2, adicionou-se o substrato (1,0 equiv.) e THF (1,0 mL.mmol^{-1}), em seguida, adicionou-se uma solução de $ZnCl_2$ (1,2 equiv.) e a mistura foi então agitada por 20 min a 0ºC. Após este tempo, TMPLi (1,5 equiv.) que havia sido

previamente preparada, foi transferida para o balão contendo o substrato e a reação foi então mantida por 20 min a 0 °C. Posteriormente, adicionou-se $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%) e um iodeto de arila (1,3 equiv.) em THF (1,0 $mL.mmol^{-1}$). Esta mistura reacional permaneceu sob agitação a 25 °C por 12 h. Após este tempo, finalizou-se a reação pela adição de uma solução aquosa de NH_4Cl. Em seguida, extraiu-se com acetato de etila, a fase orgânica foi reunida, seca com $MgSO_4$ e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de sílica flash, empregando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila.

Moléculas obtidas:

3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila.



Baseado na **PG2**, utilizando-se a 2-quinoxalinacarboxilato de etila (**56**) como substrato e o iodobenzeno como eletrófilo, foi obtido um de um óleo marrom com 87% de rendimentos.

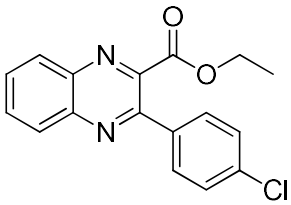
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 278(19), 249(23), 234(19), 206(100), 102(35), 77(70), 51(32).

EMAR (IES) *m/z* 279,1153 ([M+H]+ calculado para $C_{17}H_{14}N_2O_2$ 279,1128).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,25 – 8,16 (*m*, 2H); 7,88 – 7,80 (*m*, 2H); 7,76 – 7,71 (*m*, 2H); 7,54 – 7,47 (*m*, 3H); 4,33 (*q*, J = 7,1 Hz, 2H); 1,17 (*t*, J = 7,1 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166,74; 152,41; 145,85; 142,38; 140,04; 137,91; 131,85; 130,68; 129,72; 129,69; 129,47; 128,78; 128,69; 62,54; 13,86.

3-(4-clorofenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila.



Baseado na **PG2**, utilizando-se a 2-quinoxalinacarboxilato de etila (**56**) como substrato e 1-cloro-4-iodobenzeno como eletrófilo, foi obtido um sólido marrom claro com 83% de rendimentos.

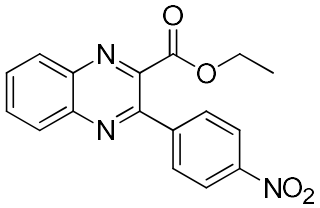
P.F. = 61 - 63°C

EMAR (IES) *m/z* 351,0454 ($[M+K]^+$ calculado para $C_{17}H_{13}ClN_2O_2K$ 351,0297).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 – 8,20 (*m*, 1H); 8,19 – 8,15 (*m*, 1H); 7,90 – 7,80 (*m*, 2H); 7,76 – 7,72 (*m*, 2H); 7,21 (*t*, J = 8,7 Hz, 2H); 4,36 (*q*, J = 7,1 Hz, 2H); 1,23 (*t*, J = 7,1 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166,55; 165,03; 162,55; 151,16; 145,49; 142,23; 139,96; 133,96; 133,93; 131,87; 130,69; 130,60; 129,62; 129,32; 115,91; 115,70; 62,54; 13,87.

3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila.



Baseado na **PG2**, utilizando-se a 2-quinoxalinacarboxilato de etila (**56**) como substrato e 1-nitro-4-iodobenzeno como eletrófilo, foi obtido um sólido marrom com 83% de rendimentos.

P.F.= 65-66°C.

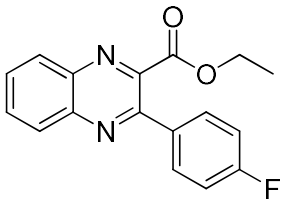
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 323(6), 279(21), 251(100), 204(72), 76(89), 50(36).

EMAR (IES) *m/z* 346,0814 ([M+Na]$^+$ calculado para $C_{17}H_{13}N_3O_4$ 346,0798).

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$): δ 8,38 (*d*, J = 8,8 Hz, 2H); 8,30 – 8,25 (*m*, 1H); 8,22 – 8,18 (*m*, 1H); 7,92 (*m*, 4H); 4,38 (*q*, J = 7,1 Hz, 2H); 1,26 (*d*, J = 7,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl$_3$): δ 164,25; 147,89; 143,13; 138,29; 131,23; 130.27; 128,65; 127,61; 111,43; 62,06; 13,07

3-(4-fluorfenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila.



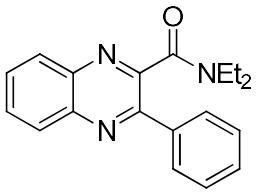
Baseado na **PG2**, utilizando-se a 2-quinoxalinacarboxilato de etila (**56**) como substrato e 1-fluor-4-iodobenzeno como eletrófilo, foi obtido um sólido marrom claro com 82% de rendimentos.

P.F.= 68 - 69°C.

EMAR (IES) *m/z* 297,1034 ([M+H]$^+$ calculado para $C_{11}H_{10}FN_2O_2$ 297,1039).

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$): δ 8,26 – 8,20 (*m*, 1H); 8,20 – 8,14 (*m*, 1H); 7,93 – 7,80 (*m*, 2H); 7,74 – 7,66 (*m*, 2H); 7,54 – 7,44 (*m*, 2H); 4,37 (*q*, J = 7,1 Hz, 2H); 1,24 (*t*, J = 7,1 Hz, 3H).**RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl$_3$):** δ 166,45; 151,10; 145,35; 142,25; 140,02; 136,28; 136,03; 131,95; 130,84; 130,00; 129,64; 129,36; 128,93; 62,62; 13,88.

***N,N*-dietil-3- fenilquinoxalina-2-carboxamida.**



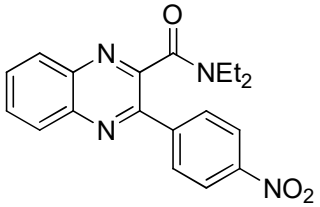
Baseado na **PG2**, utilizando-se a *N,N*-dietil-quinoxalina-2-carboxamida (**57**) como substrato e iodobenzeno como eletrófilo, foi obtido um de um óleo alaranjado com 61% de rendimentos.

EMAR (IES) *m/z* 328,1418 ([M+Na]$^+$ calculado para $C_{19}H_{19}N_3O$ 328,1420).

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$): δ 8,18 – 8,12 (*m*, 2H); 7,91 – 7,89 (*m*, 2H); 7,83 – 7,76 (*m*, 2H); 7,50 – 7,46 (*m*, 3H); 3,53 (*t*, J = 7,2 Hz, 2H); 2,95 (*q*, J = 7,1 Hz, 2H); 1,11 (*t*, J = 7,2 Hz, 3H); 0,89 (*t*, J = 7,1 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166,38; 150,04; 148,69; 140,96; 139,27; 136,02; 129,75; 129,23; 128,82; 128,40; 128,23; 128,09; 127,63; 41,67; 38,11; 12,31; 11,06.

***N,N*-dietil-3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-carboxamida.**



Baseado na **PG2**, utilizando-se a *N,N*-dietil-quinoxalina-2-carboxamida (**57**) como substrato e 1-nitro-4-iodobenzeno como eletrófilo, foi obtido um de um sólido alaranjado com 82% de rendimentos.

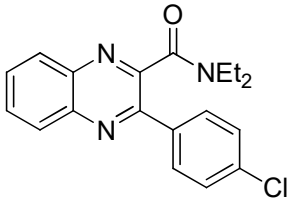
P.F. = 151-152°C.

EMAR (IES) *m/z* 351,1462 ([M+H]$^+$ calculado para $C_{19}H_{18}N_4O_3$ 351,1416).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (*d*, J = 8,9 Hz, 2H); 8,22 – 8,15 (*m*, 2H); 8,11 (*d*, J = 8,9 Hz, 2H); 7,89 – 7,84 (*m*, 2H); 3,56 (*q*, J = 7,1 Hz, 2H); 3,10 (*q*, J = 7,1 Hz, 2H); 1,18 (*t*, J = 7,1 Hz, 3H); 1,04 (*t*, J = 7,1 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165,89; 148,05; 147,88; 147,58; 142,22; 140,78; 139,46; 130,34; 130,24; 129,11; 128,57; 128,32; 122,72; 42,00; 38,52; 12,60; 11,26.

***N,N*-dietil-3-(4-clorofenil)quinoxalina-2-carboxamida.**



Baseado na **PG2**, utilizando-se a *N,N*-dietil-quinoxalina-2-carboxamida (**57**) como substrato e 1-cloro-4-iodobenzeno como eletrófilo, foi obtido um de um sólido alaranjado com 79% de rendimentos.

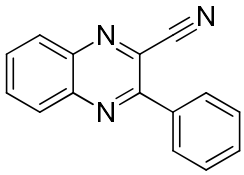
P.F. = 152-153°C.

EMAR (IES) *m/z* 340,1227 ([M+H]+ calculado para $C_{19}H_{18}ClN_3O$ 340,1211).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,16 – 8,11 (*m*, 2H); 7,88 (*d*, J = 8,5 Hz, 2H); 7,83 – 7,78 (*m*, 2H); 7,45 (*d*, J = 8,5 Hz, 2H); 3,54 (*q*, J = 7,1 Hz, 2H); 2,98 (*q*, J = 7,1 Hz, 2H); 1,16 (*t*, J = 7,1 Hz, 3H); 0,94 (*t*, J = 7,1 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167,30; 149,78; 149,32; 141,90; 140,27; 136,29; 135,54; 130,96; 130,49; 129,40; 129,25; 128,90; 42,82; 39,32; 13,46; 12,22.

3-fenil-2-ciano-quinoxalina.



Baseado na **PG2**, utilizando-se a 2-cianoquinoxalina (**58**) como substrato e iodobenzeno como eletrófilo, foi obtido um de um sólido amarelado com 86% de rendimentos.

P.F.= 149,5 – 151,9

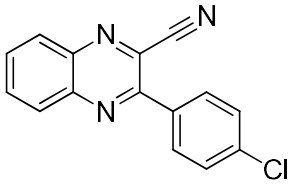
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 231(100), 204(18), 178(13), 76(21), 50(11).

EMAR (IES) *m/z* 254,0693 ($[M+Na]^+$ calculado para $C_{15}H_{10}N_3Na$ 254,0688).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8,26 – 8,22 (*m*, 2H); 8,11 – 8,07 (*m*, 1H); 8,05 – 8,00 (*m*, 3H); 7,66 – 7,63 (*m*, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 154,47; 142,12; 140,31; 135,73; 134,50; 132,39; 131,04; 129,92; 129,70; 129,54; 129,22; 129,13; 117,33.

3-(4-clorofenil)-2-ciano-quinoxalina.



Baseado na **PG2**, utilizando-se a 2-cianoquinoxalina (**58**) como substrato e 1-cloro-4-iodobenzeno como eletrófilo, foi obtido um de um sólido branco com 40% de rendimentos.

P.F. = 200,9 – 202,2°C

CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 265(100), 230(20), 213(8), 178(20), 76(40), 50(30).

EMAR (IES) *m/z* 266,0485 ($[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_8ClN_3$ 266,0479).

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$): δ 8,27 (*t*, J = 8,5 Hz, 2H); 8,15 – 8,08 (*m*, 1H); 8,07 – 8,05 (*m*, 3H); 7,76 – 7,71 (*m*, 2H).

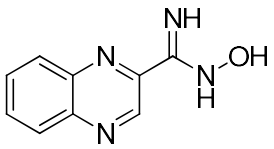
RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d$_6$): δ 154,47; 142,12; 140,31; 135,73; 134,50; 132,39; 131,04; 129,92; 129,70; 129,54; 129,22; 129,13; 117,33.

5.7.13. Protocolo Geral 3 (PG3): Reações de preparação de amidoximas.

Em um balão seco e acoplado a um condensador, adicionou-se o substrato (1,0 equiv.) e metanol (1,0 mL.mmol^{-1}), em seguida, adicionou-se o cloridrato de hidroxilamina (2,0 equiv.) e hidróxido de potássio (3,0 equiv.) a mistura foi então agitada por 5 min a temperatura ambiente. Após este tempo, a reação foi aquecida até 80ºC e mantida por 1 horas a 0 °C. Posteriormente, a mistura reacional foi submetida a um banho de gelo a 0ºC até total precipitação do produto. Em seguida, o produto foi filtrado sob pressão reduzida e lavada com metanol a frio.

Moléculas obtidas:

***N*-hidroxiquinoxalina-2-carboximidamida.**

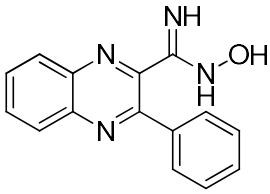


Baseado na **PG3**, utilizando-se a 2-cianoquinoxalina (**58**) como substrato, foi obtido um de um sólido branco com 97% de rendimento.

P.F. = 234,1 – 236,2°C.

CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 188(57), 158(100), 131(33), 102(23), 76(20).
EMAR (IES) *m/z* 211,0591 ([M+Na]$^+$ calculado para $C_9H_8N_4ONa$ 211,0590).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 10,63 (*s*, 1H); 9,38 (*s*, 1H); 8,16 – 8,06 (*m*, 2H); 7,92 – 7,80 (*m*, 2H); 6,14 (*s*, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$):** δ 148,77; 144,95; 142,82; 141,58; 140,27; 130,56; 130,13; 128,86; 128,84.

***N*-hidroxi-3-fenil-quinoxalina-2-carboximidamida.**

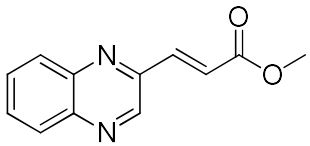


Baseado na **PG3**, utilizando-se a 3-fenil-2-ciano-quinoxalina (**87**) como substrato, foi obtido um de um sólido branco com 94% de rendimento
P.F. ≥ 400 ºC.
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 249 (100), 231(11), 220(8), 205(36),102(18), 77(28), 51(11).
EMAR (IES) *m/z* 265,1081 ([M+H]$^+$ calculado para $C_{15}H_{12}N_4O$ 265,1084).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 9,69 (*s*, 1H); 8,20 – 8,13 (*m*, 2H); 7,96 – 7,89 (*m*, 2H); 7,89 – 7,82 (*m*, 2H); 7,57 – 7,45 (*m*, 3H); 6,12 (*s*, 2H).
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 152,81; 150,14; 146,77; 140,94; 139,46; 138,67; 131,03; 130,47; 128,87; 128,81; 128,79; 128,69; 128,66; 128,63; 128,31; 127,98.

5.7.14. Protocolo Geral 2 (PG4): Reações de acoplamento Mizoroki-Heck.

Em um vial de micro-ondas, foi adicionado o 2-trifluormetanosufonila-quinoxalina (**99**) (1 equiv.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (10 mol%), trietilamina (3 equiv.) e alceno de interese (5 equiv.) que foram solubilizados em 5 mL de DMF anidro. A mistura reacional permaneceu no reator por 1 hora, sob agitação constante à 140°C. Após este tempo, finalizou-se a reação pela adição de água. Em seguida, foi extraída com acetato de etila e a fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada sob pressão reduzida. Por fim, foi purificada através de cromatografia utilizando sílica flash, com método gradiente de hexano:acetato de etila.

(E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de metila.

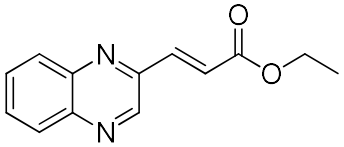


Baseado na **PG4**, utilizando-se a acrilato de metila como alceno, foi obtido um de um sólido branco com 76% de rendimento
Ponto de fusão = 104,2 – 105,8°C
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 214(100), 199(96), 183(83), 155(73), 129(70).
EMAR (IES) *m/z* 215,0832 ([M+H]$^+$ calculado para $C_{12}H_{10}N_2O_2$ 215,0815).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 9,34 (*s*, 1H); 8,10 – 8,07 (*m*, 2H); 7,90 – 7,86 (*m*, 2H); 7,84 (*d*, *J* = 16,1 Hz, 1H); 7,20 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H); 3,79 (*s*, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 165,92; 147,92; 145,67; 141,86; 141,48; 140,77; 131,07; 130,92; 129,41; 128,91; 124,67; 51,96.

(E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de etila.



Baseado na **PG4**, utilizando-se a acrilato de etila como alceno, foi obtido um de um sólido branco com 70% de rendimento.

P.F.= 114,7 – 117,8°C

CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 228(88), 199(69), 183(100), 156(63), 129(55).

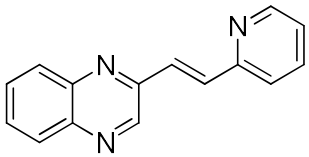
EMAR (IES) *m/z* 229,0977 ([M+H]$^+$ calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_2$ 229,0972).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 9,38 (*s*, 1H); 8,15 – 8,09 (*m*, 2H); 7,92 – 7,88 (*m*, 2H); 7,85 (*d*, *J* = 16,1 Hz, 1H); 7,23 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1H); 4,26 (*q*, *J* = 7,1 Hz, 2H); 1,30 (*t*, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d$_6$): δ 165,43; 148,01; 145,63; 141,83; 141,48; 140,66; 131,08; 130,93; 129,40; 128,91; 125,10; 60,62; 14,09.

(E)-2-(vinilpiridina)-quinoxalina.

Baseado na **PG4**, utilizando-se a vinil piridina como alceno, foi obtido um de um sólido branco com 68% de rendimento.



P.F = 119,5 – 120,7°C

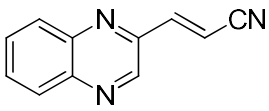
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 233 (47), 232(100), 205(9), 116(10), 76(7).

EMAR (IES) *m/z* 234,1026 ([M+H]$^+$ calculado para $C_{15}H_{12}N_3$ 234,1026).

RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl$_3$): δ 8,98 (*s*, 1H); 8,61 (*d*, *J* = 4,4 Hz, 1H); 8,01 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,88 (*s*, 2H); 7,71 – 7,64 (*m*, 3H); 7,48 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,20 (*t*, *J* = 6,1 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl$_3$): δ 154,16; 150,04; 149,65; 145,29; 142,63; 142,07; 137,36; 134,78; 130,48; 129,81; 129,58; 129,52; 129,33; 123,74; 123,52.

(E)-3-(2-quinoxalinil)acronitrila.



Baseado na **PG4**, utilizando-se a acrilonitrila como alceno, foi obtido um de um sólido branco com 80% de rendimento.

P.F. = 126,9 – 128,9°C

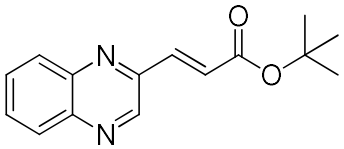
CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 181(100), 154(25), 103(40), 76(39), 50(20).

EMAR (IES) *m/z* 182,0721 ($[M+H]^+$ calculado para $C_{11}H_7N_3$ 182,0713).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,88 (*s*, 1H); 8,12 – 8,07 (*m*, 2H); 7,84 – 7,80 (*m*, 2H); 7,63 (*d*, *J* = 16,2 Hz, 1H); 6,62 (*d*, *J* = 16,2 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$: 146,10; 145,61; 144,51; 143,27; 142,38; 131,53; 131,27; 130,01; 129,46; 117,40; 104,08.

(E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de terc-butila.



Baseado na **PG4**, utilizando-se a acrilonitrila como alceno, foi obtido um de um sólido branco com 60 de rendimento

P.F. = 125,7 – 127,8°C

CG-EM: (70 eV, m/z, abundância relativa, %): 256(19), 200(48), 183(53), 156(100), 129(36).

EMAR (IES) *m/z* 257,1289 ($[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{16}N_2O_2$ 257,1285).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,00 (*s*, 1H); 8,13 – 8,06 (*m*, 2H); 7,82 – 7,75 (*m*, 3H); 7,05 (*d*, *J* = 15,9 Hz, 1H); 1,56 (*s*, 9H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 165,34; 148,50; 144,62; 142,57; 142,45; 139,47; 130,82; 130,76; 129,88; 129,33; 127,80; 81,50; 28,27.

6. REFERÊNCIAS

ARMAREGO, W. L. E.; LI, C.; CHAI, L. **PURIFICATION OF LABORATORY CHEMICALS**. Fifth ed. [s.l.] Elsevier Science, 2003.

AZAMBUJA, FRANCISCO; CORREIA, C. R. D. O DESAFIO DA ATIVAÇÃO DAS LIGAÇÕES C-H EM SÍNTESE ORGÂNICA. **Qímica nova**, v. 34, n. 10, p. 1779–1790, 2011.

BACHHAV, H. M.; BHAGAT, S. B.; TELVEKAR, V. N. Efficient protocol for the synthesis of quinoxaline , benzoxazole and benzimidazole derivatives using glycerol as green solvent. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p. 5697–5701, 2011.

BAILEY, W. F.; PATRICIA, J. J. Mechanism of Lithium Halogen interchange reaction. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 352, p. 1–46, 1988.

BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, I. L. C-C Cross-Coupling: New Methodologies, Applications and Discoveries over the Last Few Years. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 2, p. 494–550, 2014.

BATISTA, J. H. C. et al. Directed Functionalization of Halophenyl-2-oxazolines with TMPMgCl·LiCl. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 5, p. 967–977, fev. 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 Letters**, v. 46, n. 42, p. 7183–7186, 2005.

BONIFÁCIO, L. D. S. Processos de agregação e fusão de nanopartículas de ouro: Uma abordagem química. p. 110, 2006.

BOUHLEL, A. et al. Synthesis and evaluation of original amidoximes as antileishmanial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 20, p. 7310–7320, 15 out. 2010.

CAI, J. et al. Gallium(III) triflate-catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 52, p. 7386–7390, dez. 2008.

CHANDRASEKHAR, S.; REDDY, N. K.; KUMAR, V. P. Oxidation of alkynes using PdCl2/CuCl2 in PEG as a recyclable catalytic system: one-pot synthesis of quinoxalines. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 28, p. 3623–3625, jul. 2010.

CHEN, Q. et al. 2,3-Substituted quinoxalin-6-amine analogs as antiproliferatives: A structure–activity relationship study. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 7, p. 1929–1932, abr. 2011.

CHEN, X. et al. Palladium(II)-cataIyzed C-H aetivation/C-C cross-coupling reactions: Versatility and practicality. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 48, n. 28, p. 5094–5115, 2009.

CHEN, Y. et al. Cu(II)-catalyzed synthesis of quinoxalines from o-phenylenediamines and nitroolefins. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 13, p. 1627–1630, 2013.

CHETTY, C. M. S.; RAMKANTH, S.; PRADESH, A. A Review on Quinoxalines. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 2, p. 1276–1285, 2010.

CLARKE, A. J.; MCNAMARA, S.; METH-COHN, O. Novel aspects of the metalation of heterocycles. Side-chain metalation of thiophen and ring metalation of six-membered nitrogen heterocycles. **Tetrahedron Letters**, v. 15, n. 27, p. 2373–2376, jan. 1974.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using (tmp)2Mg??2 LiCl. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 46, n. 40, p. 7681–7684, 2007.

DAILEY, S. et al. Synthesis and device characterisation of side-chain polymer electron transport materials for organic semiconductor applications. **Journal of Materials Chemistry**, v. 11, n. 9, p. 2238–2243, 2001.

DONG, Z. et al. Direct Zincation of Functionalized Aromatics and Heterocycles by Using a Magnesium Base in the Presence of ZnCl 2. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 2, p. 457–468, 2 jan. 2009.

FERREIRA, S. et al. Drug Likeness and Selective Functionalization of Quinoxalines. **Current Organic Synthesis**, v. 12, n. 6, p. 714–729, 28 ago. 2015.

FRANKLAND, E. On the Isolation of the Organic Radicals. **Quarterly Journal Of Chemical Society**, v. 2, n. 3, p. 263–296, 1850.

FREIRE FRANCO, M. S. et al. Palladium-catalyzed C–H alkenylation of quinoxaline N-oxide enabled by a mono-N-protected amino acid. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 26, p. 2562–2566, jun. 2018.

GARST, J. F. Grignard Reagent Formation and Freely Diffusing Radical Intermediates. **Accounts of Chemical Research**, v. 24, n. 4, p. 95–97, 1991.

GILMAN, H.; BEBB, R. L. Relative Reactivities of Organometallic Compounds. XX. Metalation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 61, n. 1, p. 109–112, 1939.

GRIGNARD, V. **Sur Les Combinaisons Organomagnésiennes Mixtes Et Leur Application: À Des Synthèse D'acides, D'alcools Et D'hydrocarbures**. [s.l: s.n.].

HAAS, D. et al. Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. **ACS Catalysis**, v. 6, n. 3, p. 1540–1552, 2016.

HAGBERG, D. P. et al. A novel organic chromophore for dye-sensitized nanostructured solar cells. **Chemical Communications**, n. 21, p. 2245, 2006.

HARMS, A. E. An efficient synthesis of 2-quinoxalinecarboxylic acid. **Organic Process Research and Development**, v. 8, n. 4, p. 666–669, 2004.

HERAVI, M. M. et al. On Water : A practical and efficient synthesis of quinoxaline derivatives catalyzed by CuSO 4 Æ 5H 2 O. **Catalysis Communications**, v. 8, p. 211–214, 2007a.

HERAVI, M. M. et al. Wells-Dawson Type Heteropolyacid Catalyzed Synthesis of Quinoxaline Derivatives at Room Temperature. **Monatshefte für Chemie**, v. 467, p. 465–467, 2007b.

HERAVI, M. M. et al. Zn [(L) proline]: A powerful catalyst for the very fast synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature. **Catalysis Communications**, v. 8, p. 1341–1344, 2007c.

HINSBERG, O. Ueber Chinoxaline. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 17, n. 1, p. 318–323, jan. 1884.

HUSAIN, A.; MADHESIA, D. Recent advances in pharmacological activities of quinoxaline derivatives. **Journal of Pharmacy Research**, v. 4, n. 3, p. 924–929, 2011.

KEIVANLOO, A. et al. One-pot synthesis of 1,2-disubstituted pyrrolo[2,3-b]quinoxalines via palladium-catalyzed heteroannulation in water. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 18, p. 2409–2412, 2010.

KNOCHEL, P. **Hadbook of funcionalized organometallics**. 1. ed. Weinhein: Wiley-VCH, 2005a.

KNOCHEL, P. **Handbook of Functionalized Organometallics**. [s.l: s.n.].

KNOWLES, J. P.; WHITING, A. The Heck–Mizoroki cross-coupling reaction: a mechanistic perspective. **Org. Biomol. Chem.**, v. 5, n. 1, p. 31–44, 5 nov. 2007.

KORMER, G. Ueber einige umwandlungen des orthonitranilins und der orthodiamine. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 17, n. 2, p. 572–573, 1884.

LIU, B. et al. Pd-catalyzed oxidative C–H/C–H cross-coupling of pyridines with heteroarenes. **Chemical Science**, v. 4, n. 5, p. 2163, 2013.

MADHAV, B. et al. Biomimetic synthesis of quinoxalines in water. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 44, p. 6025–6028, 2009.

MAMEDOV, V. A. **Quinoxalines**. Cham: Springer International Publishing, 2016.

MAREK, I. **The chemistry of Organomagnesium compounds**. [s.l: s.n.].

MENON, P.; GOPAL, M.; PRASAD, R. Influence of two insecticides, chlorpyrifos and quinalphos, on arginine ammonification and mineralizable nitrogen in two tropical soil types. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 24, p. 7370–7376, 2004.

MERLIC, C. A.; SEMMELHACK, M. F. An interesting chloride ion effect in the Heck reaction. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 391, n. 2, p. C23–C27, jul. 1990.

MODAK, A. et al. Palladium-Catalyzed Deformylation Reactions with Detailed Experimental and in Silico Mechanistic Studies. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 28, p. 4168–4174, 2017.

MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazones (pyridines, pyrimidines, pyrazines etc) Part 1: metallation of pyridines, quinolines and carbolines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 567, p. 4059–4090, 2001.

MONTEIRO, A. L. et al. Recent Progress in the Use of Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceutical Compounds. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 12, p. 2186–2214, 2014.

MURIE, V. E. et al. Base-Controlled Regioselective Functionalization of Chloro-Substituted Quinolines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 2, p. 871–880, 19 jan. 2018.

NERI, J. M. et al. 2,3-Dichloroquinoxaline as a versatile building block for heteroaromatic nucleophilic substitution: A review of the last decade. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 721–739, 2020.

NGUYEN, T. B.; ERMOLENKO, L.; AL-MOURABIT, A. Sodium sulfide: A sustainable solution for unbalanced redox condensation reaction between o -nitroanilines and alcohols catalyzed by an iron-sulfur system. **Synthesis (Germany)**, v. 47, n. 12, p. 1741–1748, 2015.

NIKISHKIN, N. I.; HUSKENS, J.; VERBOOM, W. Transition metal-catalyzed functionalization of pyrazines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 22, p. 3583, 2013.

PAN, F. et al. Ga(ClO 4) 3-catalyzed synthesis of quinoxalines by cycloaddition of α-hydroxyketones and o-phenylenediamines. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 20, p. 2508–2510, 2012.

PU, X.; LI, H.; COLACOT, T. J. Heck Alkynylation (Copper-Free Sonogashira Coupling) of Aryl and Heteroaryl Chlorides, Using Pd Complexes of t -Bu 2 (p -NMe 2 C 6 H 4)P: Understanding the Structure–Activity Relationships and Copper Effects. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 2, p. 568–581, 18 jan. 2013.

ROHBOGNER, C. J. et al. New Mixed Li/Mg and Li/Mg/Zn Amides for the Chemoselective Metallation of Arenes and Heteroarenes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2009, n. 11, p. 1781–1795, abr. 2009.

ROHBOGNER, C. J.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHEL, P. A General Method formeta andpara Functionalization of Arenes Using TMP2Mg·2 LiCl. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 8, p. 1503–1507, 8 fev. 2008.

ROHBOGNER, C. J.; WIRTH, S.; KNOCHEL, P. Phosphorodiamidate-Directed Metalation of N -Heterocycles using Mg- and Zn-TMP Bases. **Organic Letters**, v. 12, n. 9, p. 1984–1987, 7 maio 2010.

RONGA, L. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel 4-alkapolyenylpyrrolo[1,2-a]quinoxalines as antileishmanial agents – Part III. **European**

Journal of Medicinal Chemistry, v. 81, p. 378–393, jun. 2014.

ROUDESLY, F.; OBLE, J.; POLI, G. Metal-catalyzed C H activation/functionalization: The fundamentals. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 426, p. 275–296, jan. 2017.

SAMSONOV, V. A. Furazan ring opening upon treatment of benzofurazan with ethanolamine to yield quinoxalines. **Russian Chemical Bulletin**, v. 56, n. 12, p. 2510–2512, 2007.

SCHWEKENDIEK, K.; GLORIUS, F. Efficient Oxidative Synthesis of 2-Oxazolines. **Synthesis**, v. 2006, n. 18, p. 2996–3002, 21 ago. 2006.

SEYFERTH, D. Zinc Alkyls, Edward Frankland, and the Beginnings of Main-Group Organometallic Chemistry. **Organometallics**, n. 3, p. 2940–2955, 2001.

SMITH, M. B. **Organic Synthesis**. New York: Mcgraw-Hill Inc., 1994a.

SMITH, M. B. **Organic synthesis**. New, York: McGraw-Hill Education, 1994b.

STOCKMAN, R. A. Heterocyclic chemistry. **Annual Reports Section "B" (Organic Chemistry)**, v. 103, p. 107, 2007.

TABÉLÉ, C. et al. Original antileishmanial hits: Variations around amidoximes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 148, p. 154–164, mar. 2018.

TANG, W. H. et al. Ruthenium(II) η6-arene complexes containing a dinucleating ligand based on 1,8-naphthyridine. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 775, p. 94–100, 2015.

TARIQ, S.; SOMAKALA, K.; AMIR, M. Quinoxaline: An insight into the recent pharmacological advances. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 542–557, 2018.

THOMAS, K. R. J. et al. Chromophore-Labeled Quinoxaline Derivatives as Efficient Electroluminescent Materials. **Chemistry of Materials**, n. i, p. 1860–1866, 2005.

UNSINN, A.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Directed magnesiation of polyhaloaromatics using the tetramethylpiperidylmagnesium reagents TMP2Mg×2 LiCl and TMPMgCl×LiCl. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 355, n. 8, p. 1553–1560, 2013.

VENUTI, M. C. 2,3-Dihydroxy-1,4-dioxane: A Stable Synthetic Equivalent of Anhydrous Glyoxal. **Synthesis**, v. 1982, n. 01, p. 61–63, 1982.

VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 24, p. 10257–10274, 26 dez. 2014.

WALBORSKY, H. M.; RACHON, J. Mechanism of Grignard Reagent Formation. The Surface Nature of the Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 5, p. 1896–1897, 1989.

WANG, W. et al. Copper-catalyzed synthesis of quinoxalines with o-phenylenediamine and terminal alkyne in the presence of bases. **Organic Letters**, v. 13, n. 17, p. 4514–4517, 2011.

WENCEL-DELORD, J. et al. Towards mild metal-catalyzed C–H bond activation. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 9, p. 4740, 29 jun. 2011.

WITTE, H.; SEELIGER, W. Cyclische Imidsäureester aus Nitrilen und Aminoalkoholen. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 1974, n. 6, p. 996–1009, 26 jul. 1974.

WITTIG, G.; FUHRMANN, G. Über das Verhalten der halogenierten Anisole gegen Phenyl-lithium (V. Mitteil. über die Reaktionsweise des Phenyl-lithiums). **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 73, n. 11, p. 1197–1218, 6 nov. 1940.

WU, X. et al. Achieving vinylic selectivity in Mizoroki-heck reaction of cyclic olefins. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 19, p. 6014–6020, 2013.

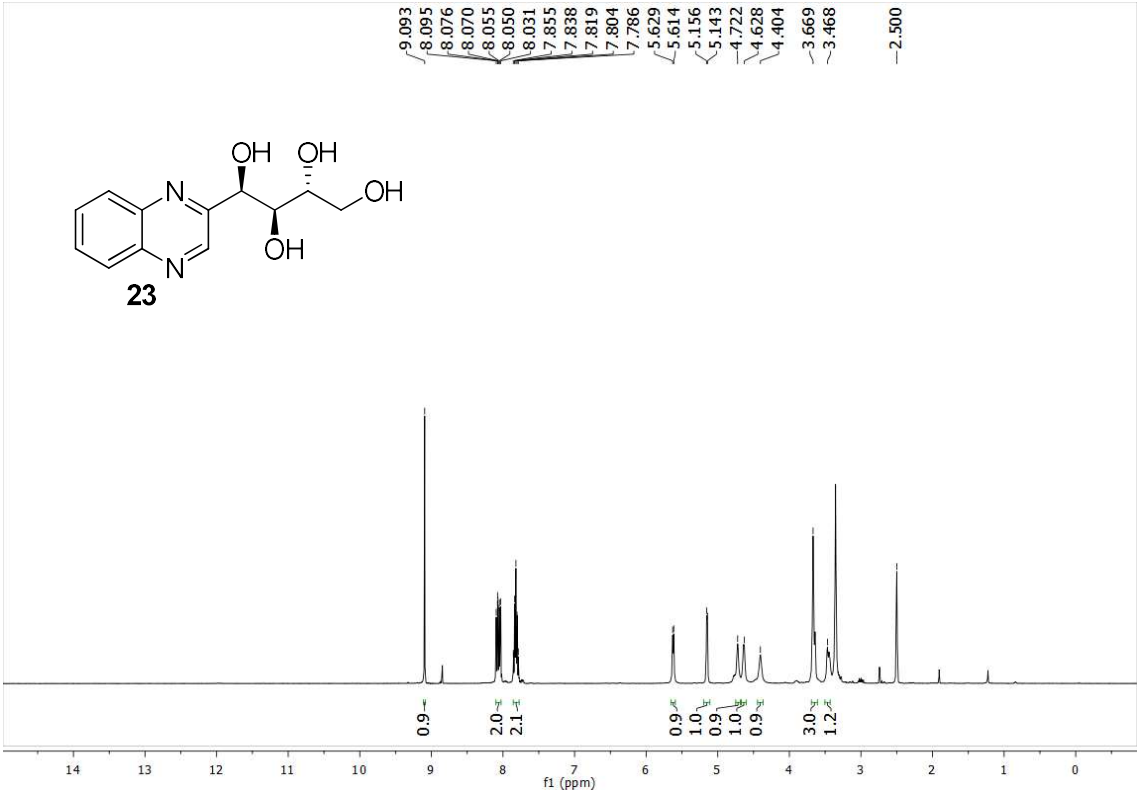
WUNDERLICH, S. H. et al. Scaleable Preparation of Functionalized Organometallics via Directed Ortho Metalation Using Mg- and Zn-Amide Bases. **Organic Process Research & Development**, v. 14, n. 2, p. 339–345, 19 mar. 2010.

XIE, C. et al. An efficient iodine-DMSO catalyzed synthesis of quinoxaline derivatives. **Tetrahedron**, v. 71, n. 12, p. 1831–1837, 2015.

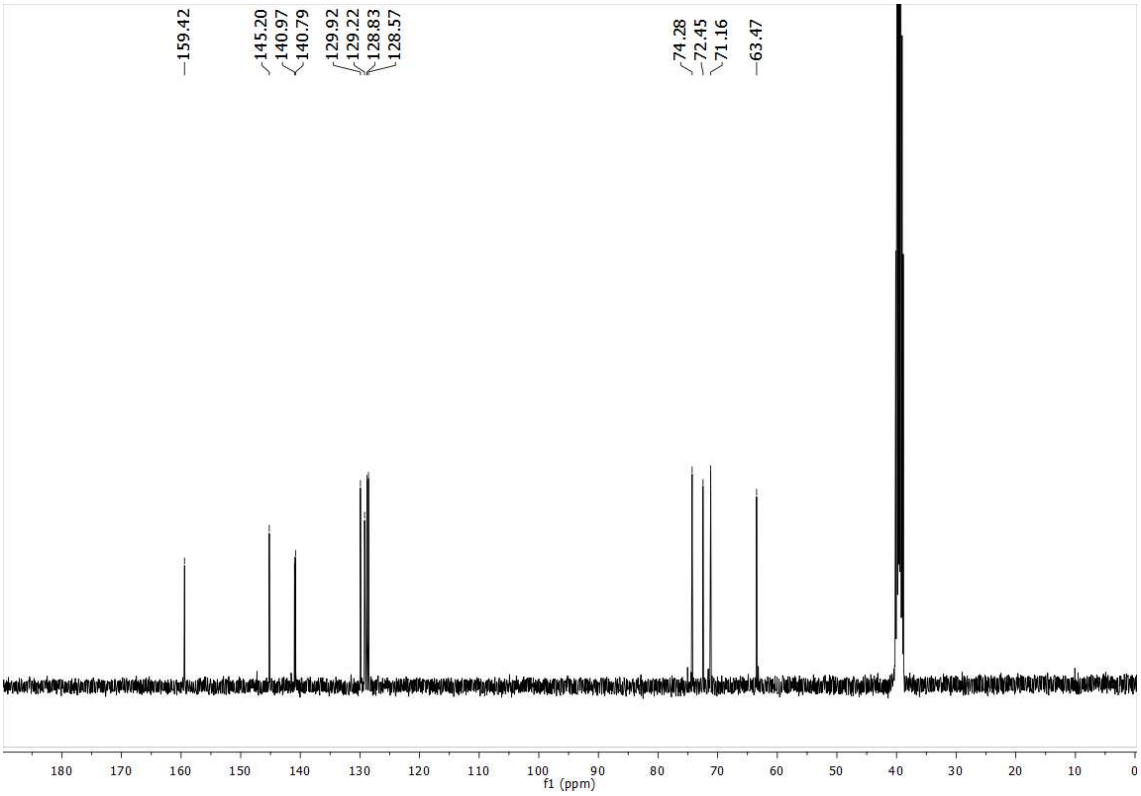
YI, H. et al. Recent Advances in Radical C-H Activation/Radical Cross-Coupling. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 13, p. 9016–9085, 2017.

ZAFAR, M. N. et al. Palladium catalyzed Heck-Mizoroki and Suzuki-Miyaura coupling reactions (Review). **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 40, n. 11, p. 781–800, 5 nov. 2014.

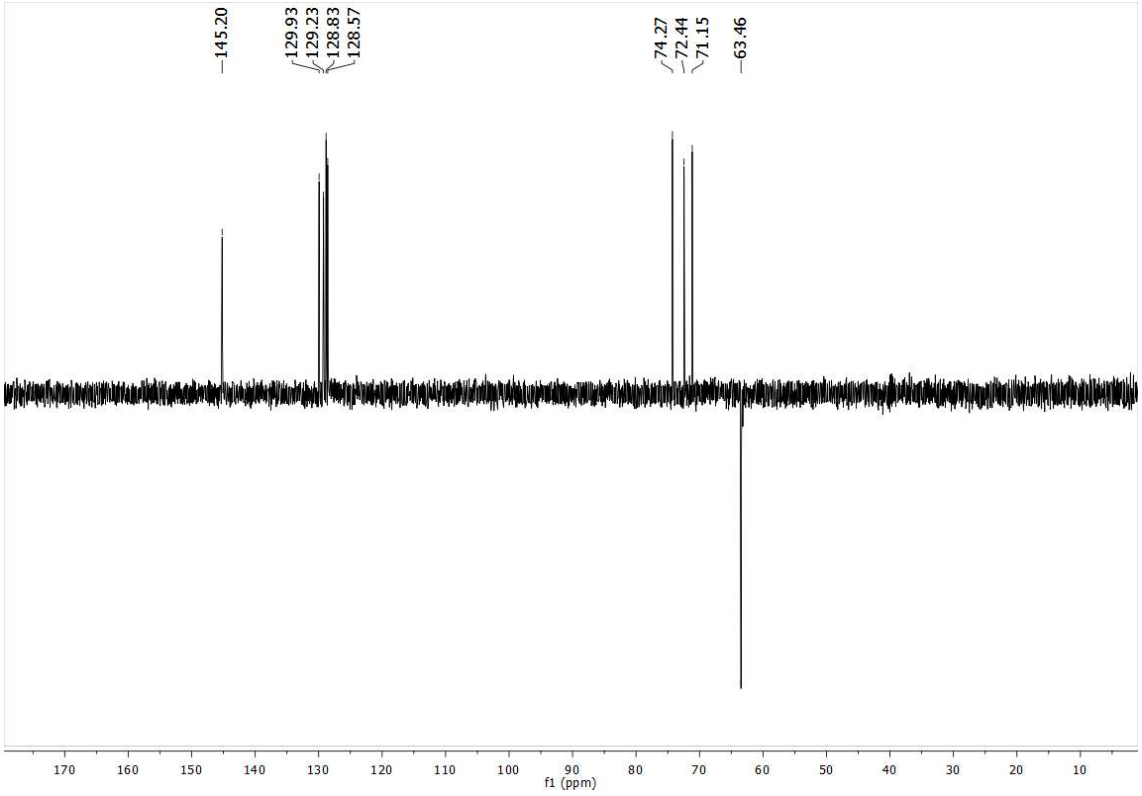
7. APÊNDICE



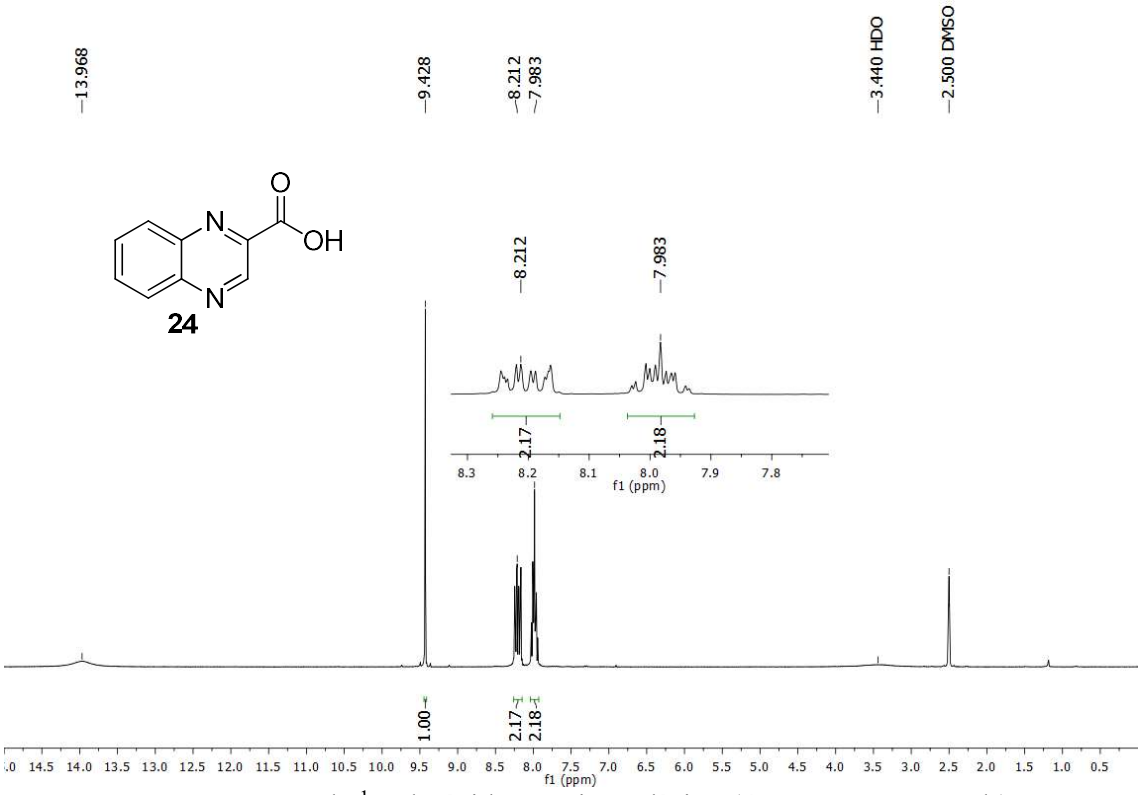
Espectro de ^{1}H da 2-(D-arabinotetrahidroxibutil)-quinoxalina (400MHz, DMSO-d_6).



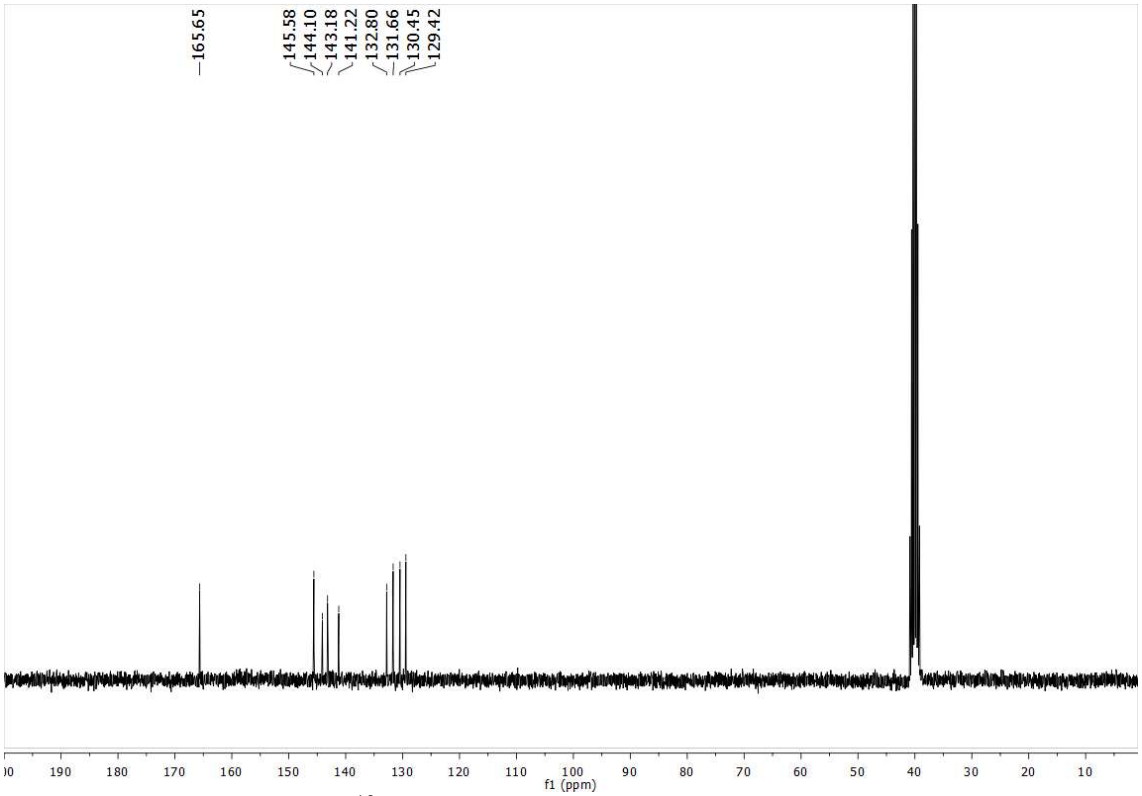
Espectro de ^{13}C da 2-(D-arabinotetrahidroxibutil)-quinoxalina. (100MHz, DMSO-d_6)



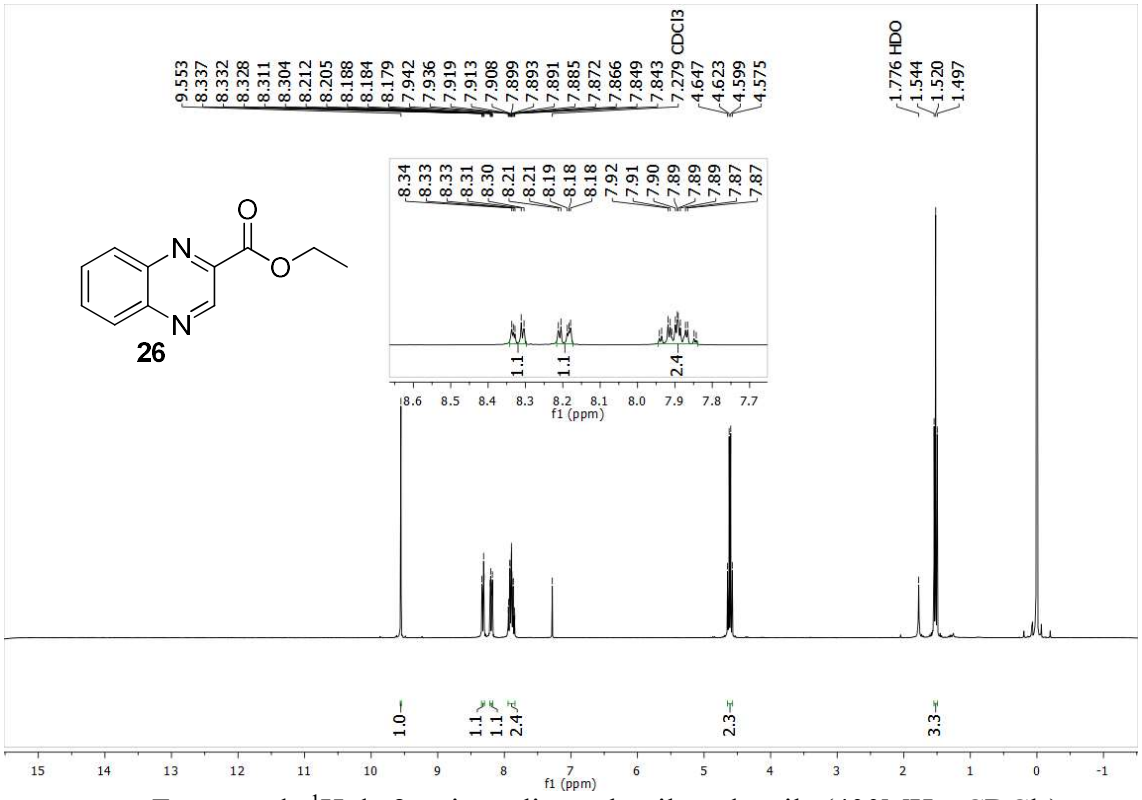
Espectro de DEPT135 da 2-(D-arabinotetrahidroxibutil)-quinoxalina (100MHz, DMSO-d_6).



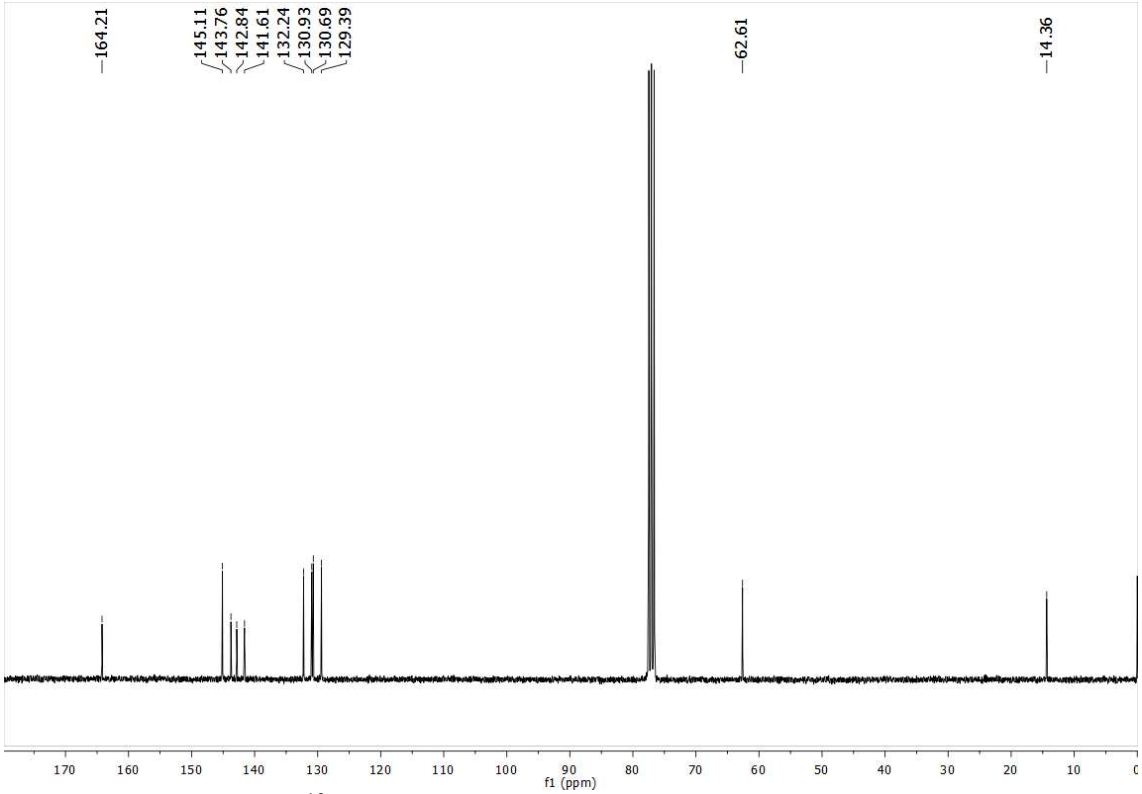
Espectro de ^{1}H do ácido 2-quinoxalínico (400MHz, DMSO-d_6).



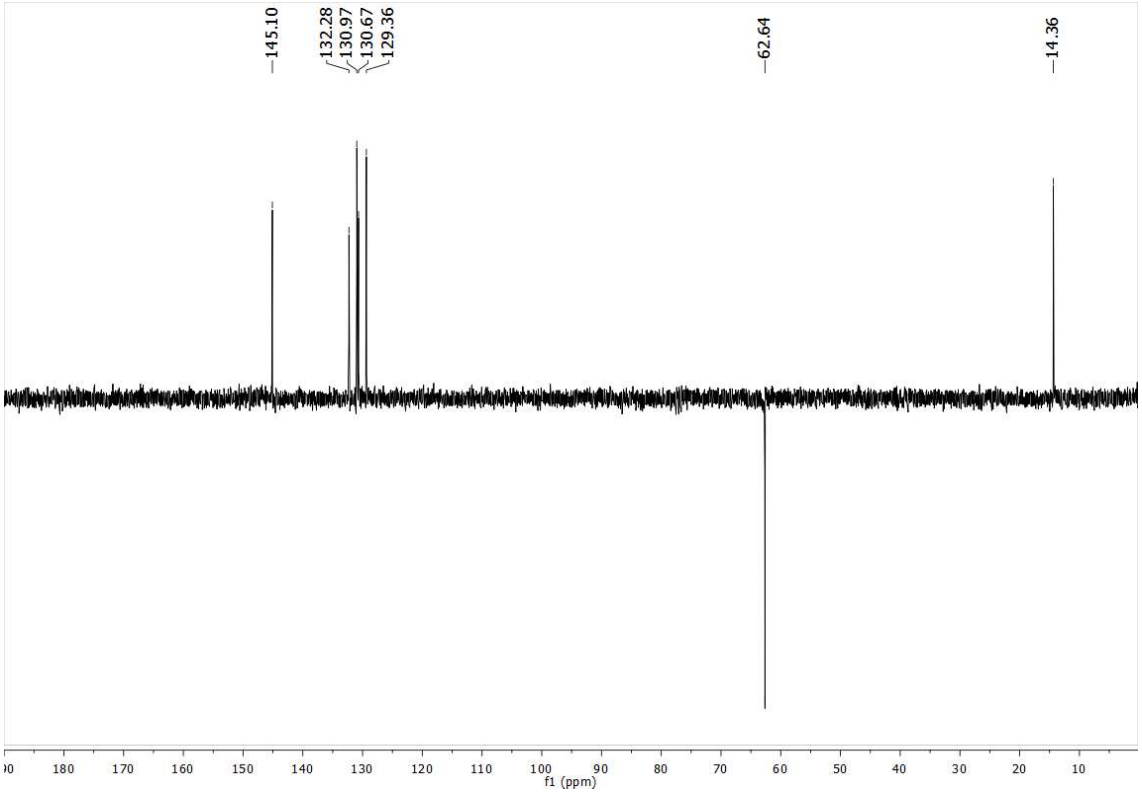
Espectro de ^{13}C do ácido 2-quinoxalínico (100MHz, DMSO-d_6).



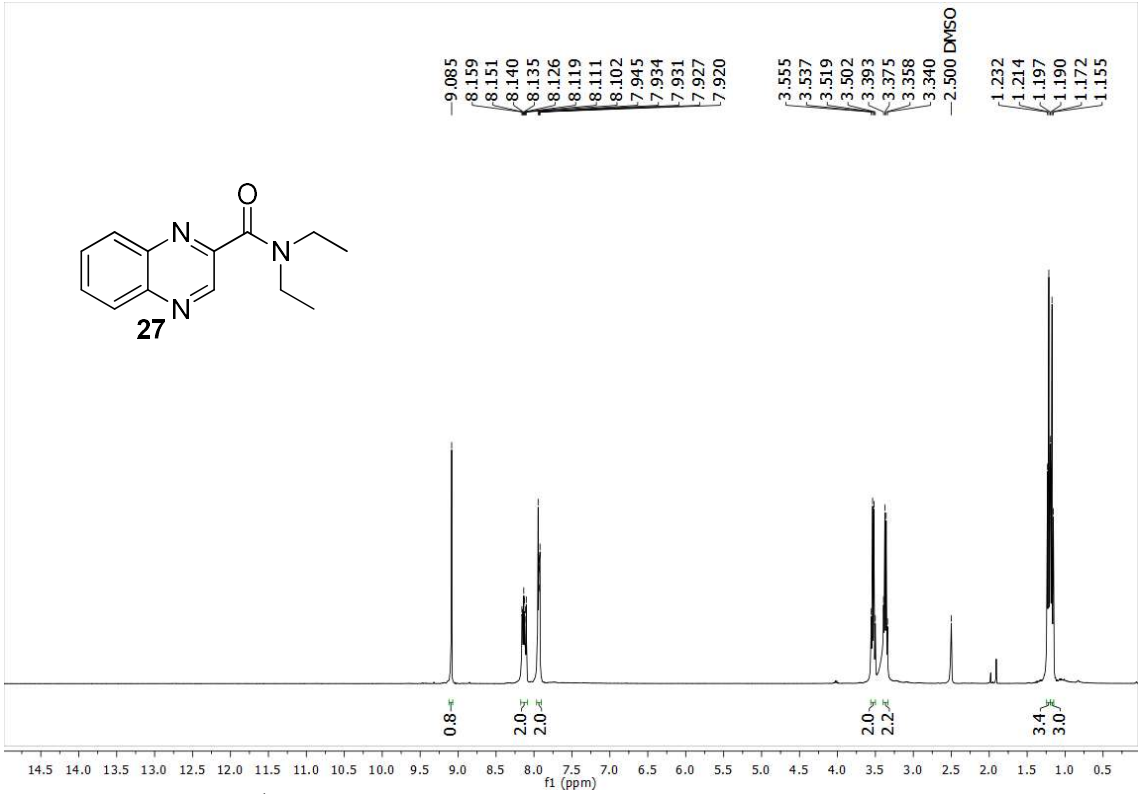
Espectro de ^{1}H do 2-quinoxalinacarboxilato de etila (400MHz, $CDCl_3$).



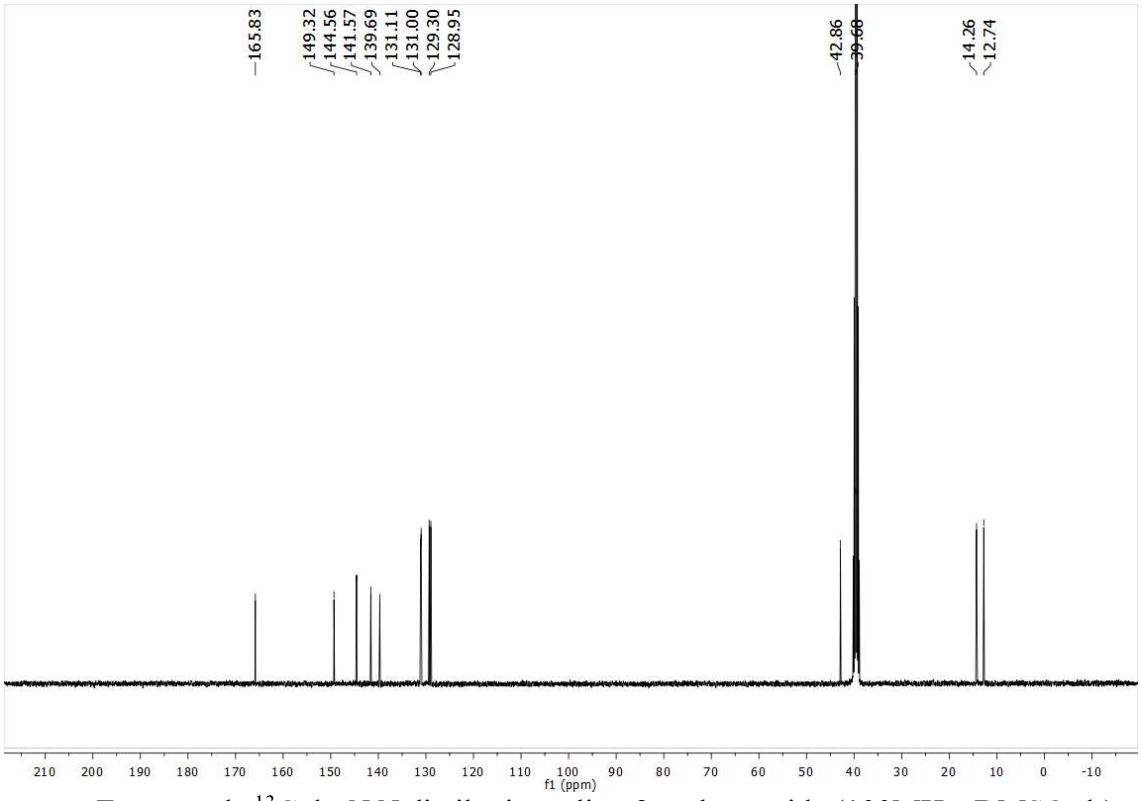
Espectro de ^{13}C do 2-quinoxalinacarboxilato de etila (100MHz, $CDCl_3$).



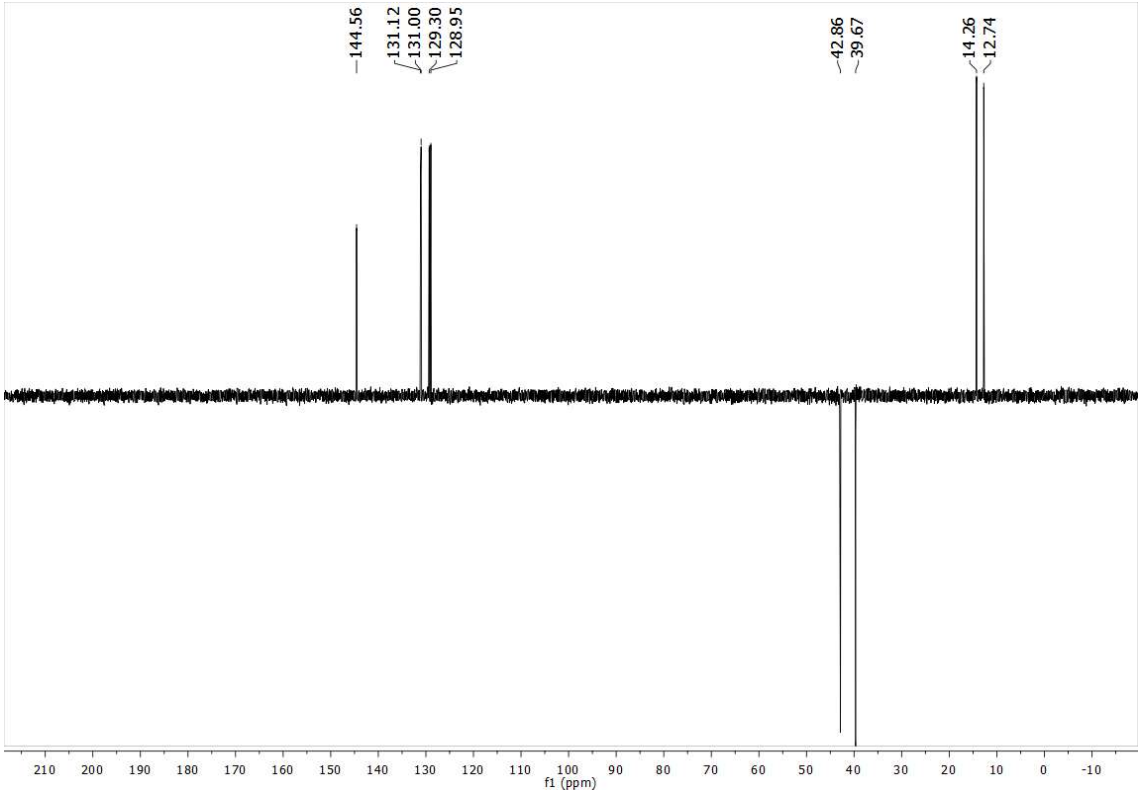
Espectro de DEPT-135 do 2-quinoxalinacarboxilato de etila (100MHz, $CDCl_3$).



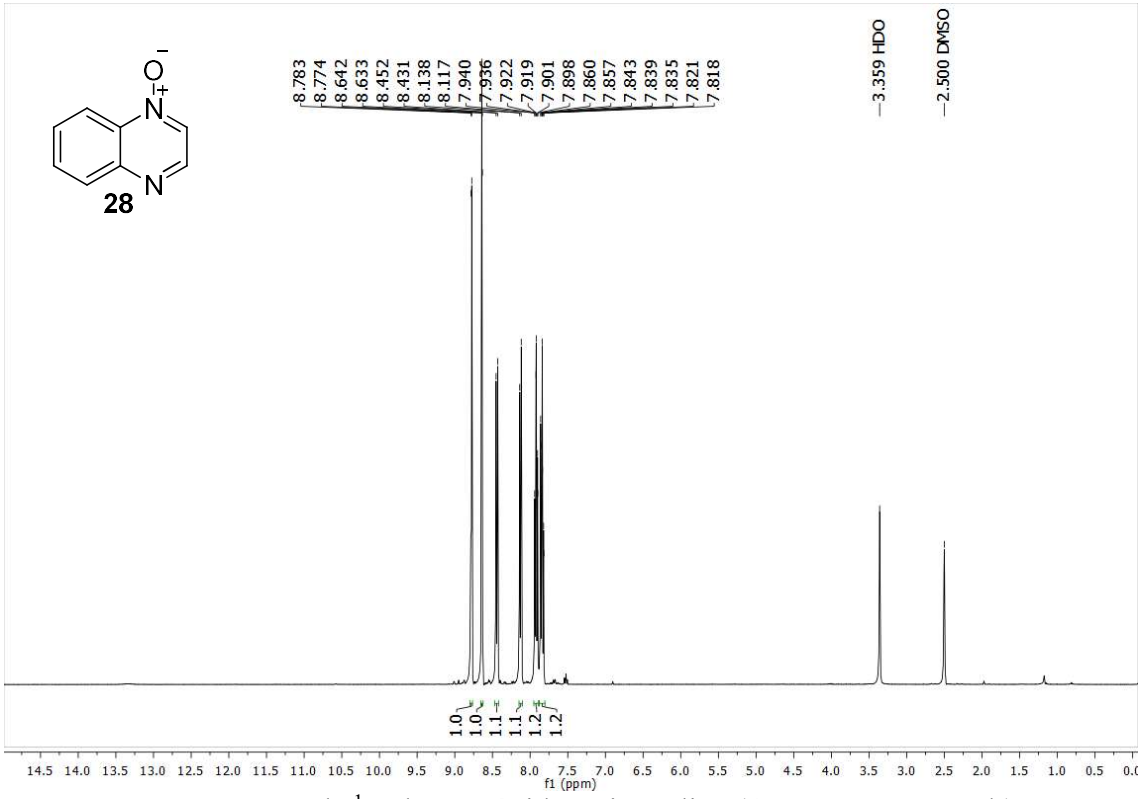
Espectro de ^{1}H do *N,N*-dietilquinoxalina-2-carboxamida (400MHz, DMSO-d_6).



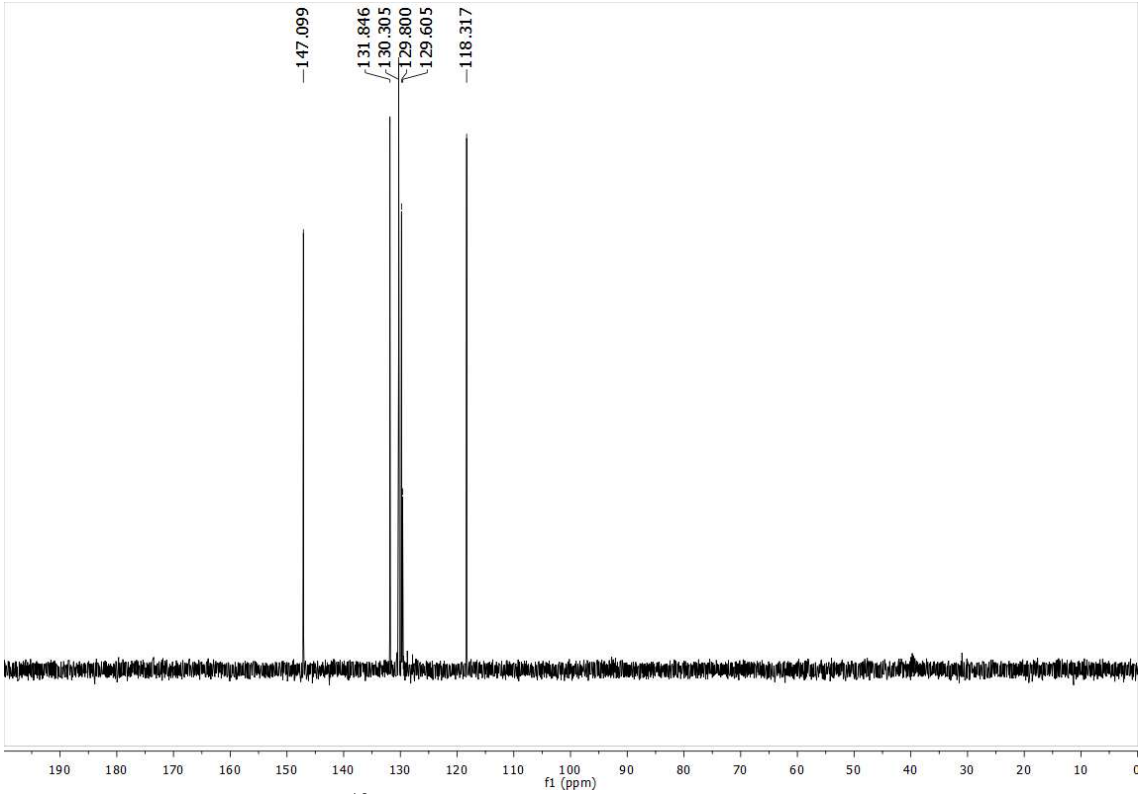
Espectro de ^{13}C do *N,N*-dietilquinoxalina-2-carboxamida (100MHz, DMSO-d_6).



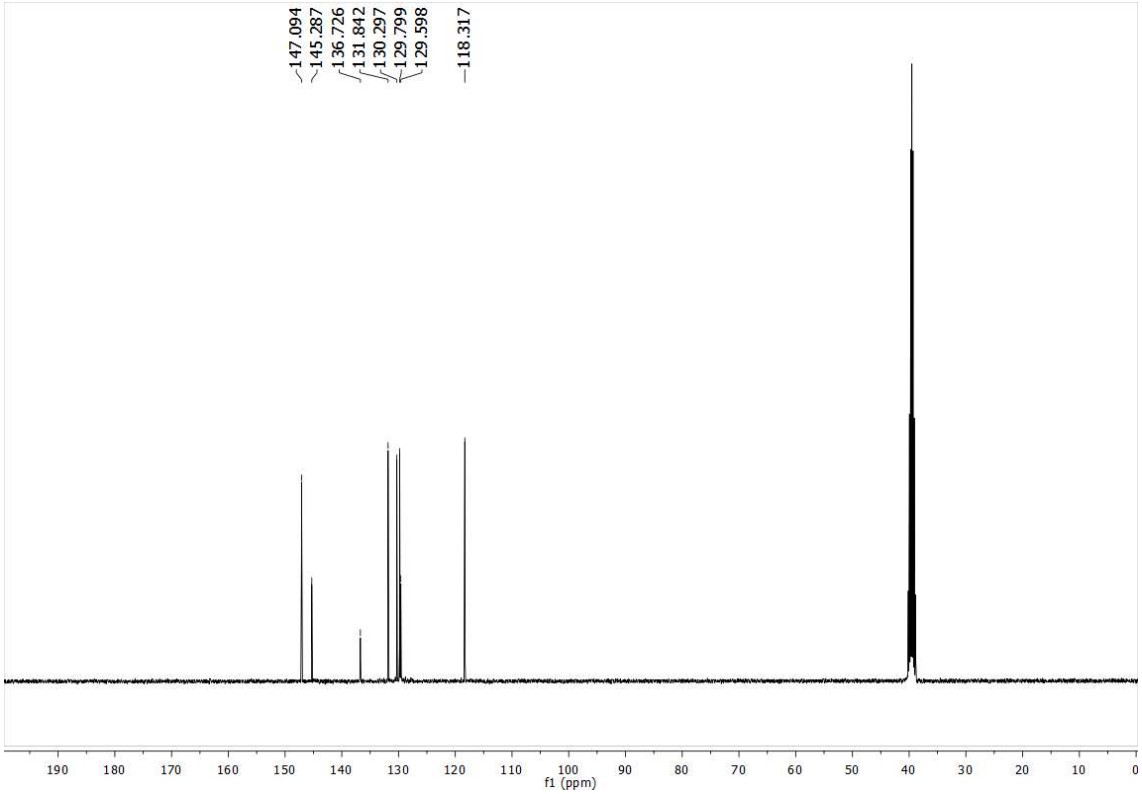
Espectro de DEPT-135 do *N,N*-dietilquinoxalina-2-carboxamida (100MHz, DMSO-d_6).



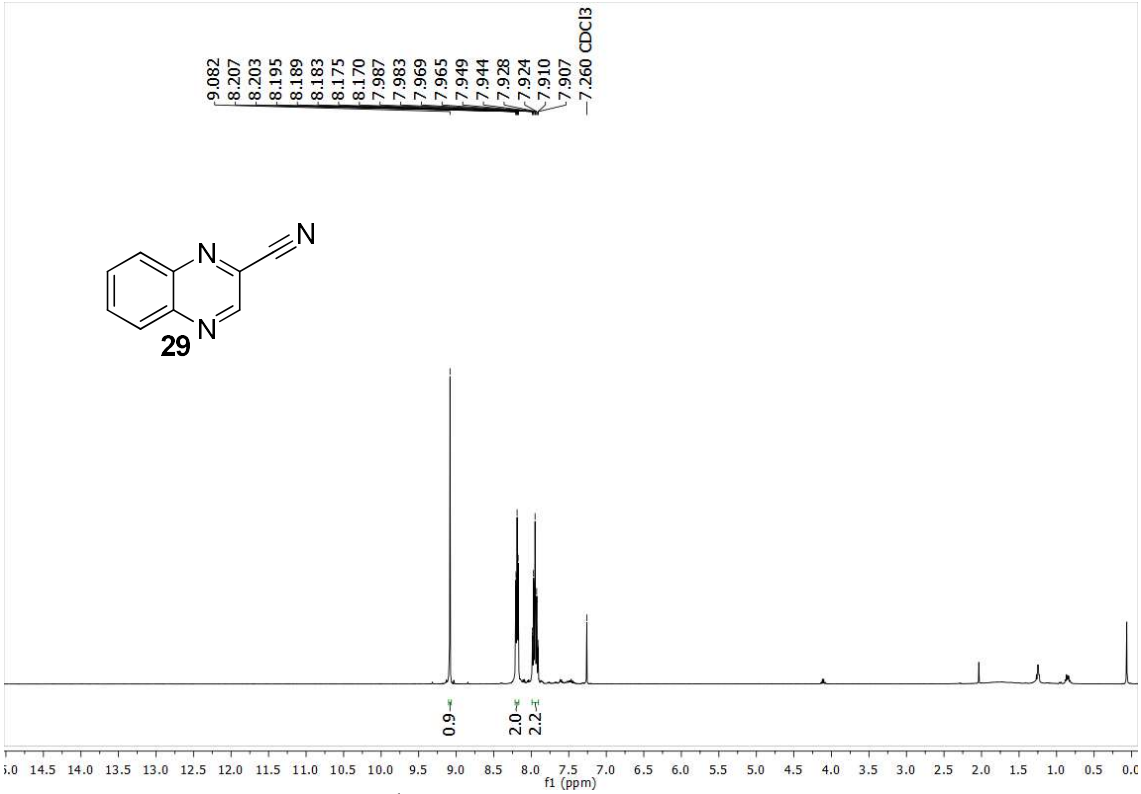
Espectro de ^{1}H da 1-*N*-óxido-quinoxalina (400MHz, DMSO-d_6).



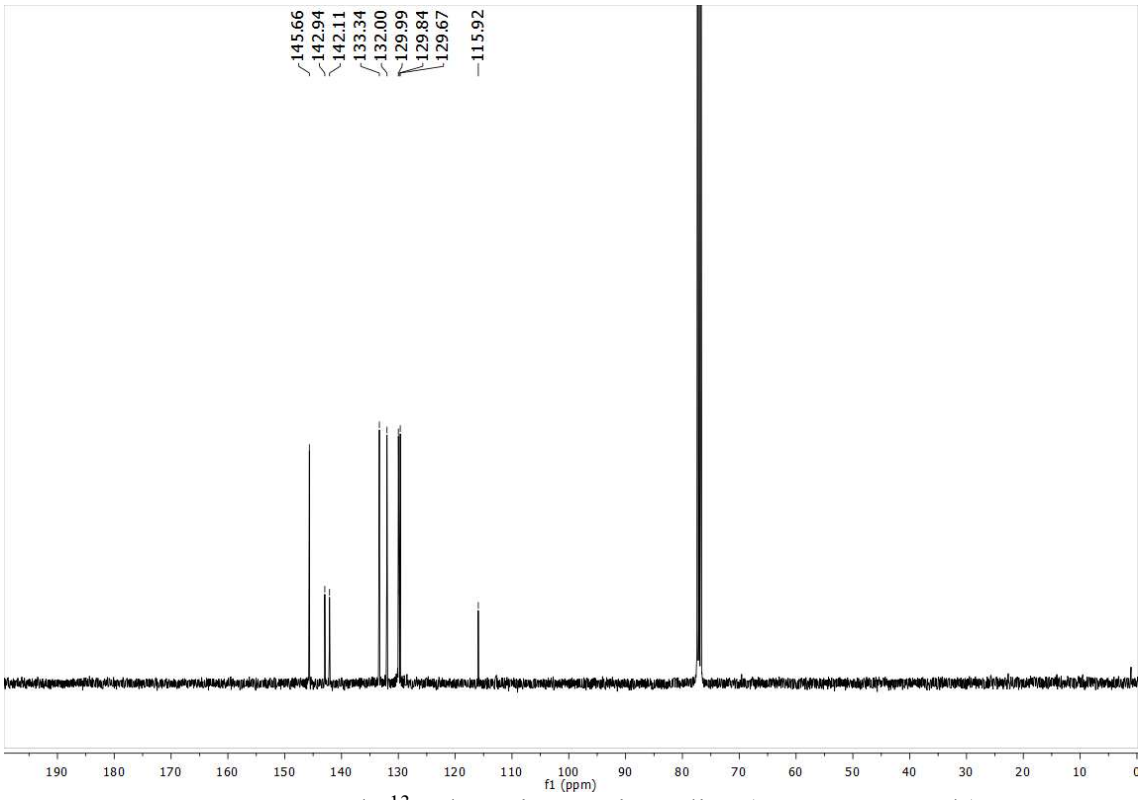
Espectro de ^{13}C da 1-*N*-óxido-quinoxalina (100MHz, DMSO-d_6).



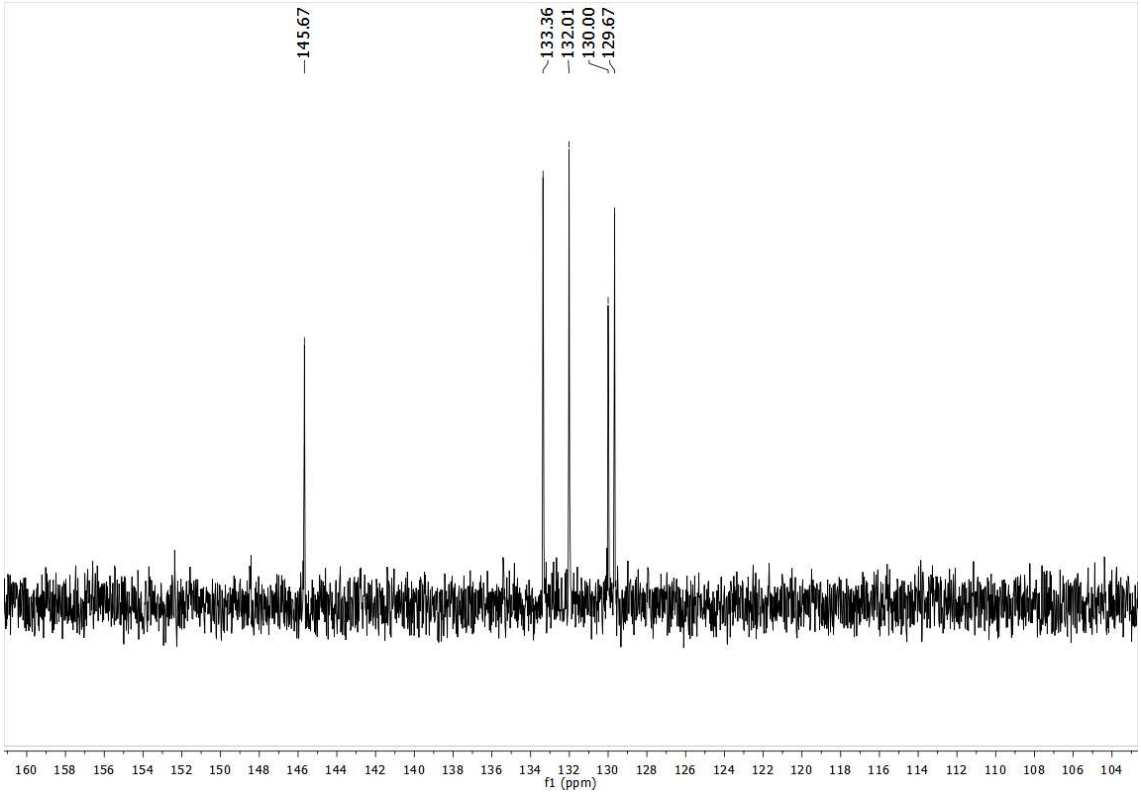
Espectro de DEPT-135 da 1-*N*-óxido-quinoxalina (100MHz, DMSO-d_6).



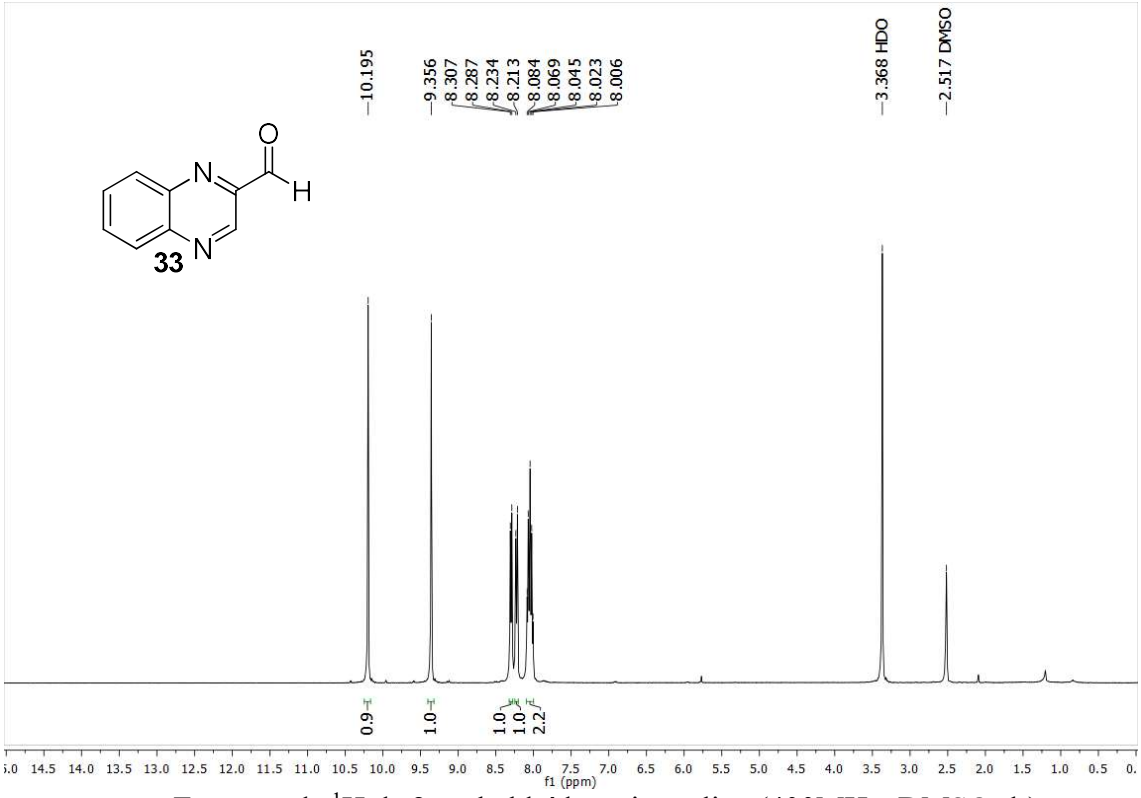
Espectro de ^{1}H da 2-ciano-quinoxalina (400MHz, $CDCl_3$).



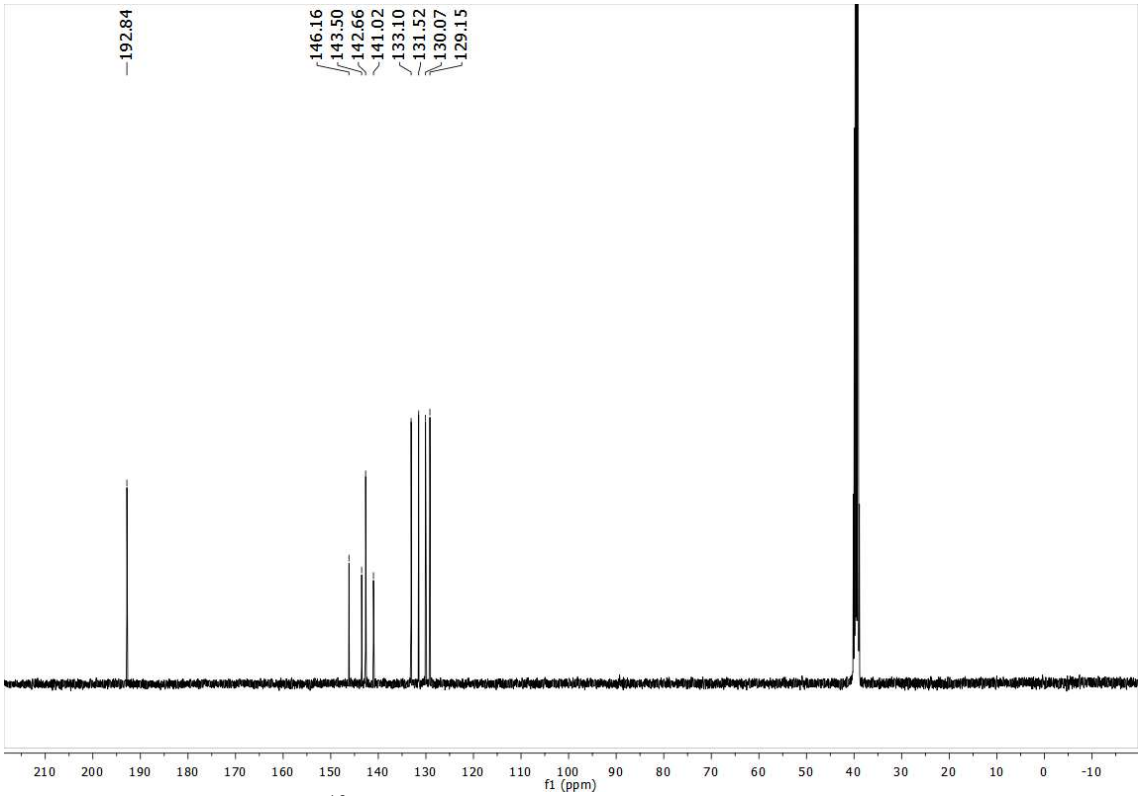
Espectro de ^{13}C da 2-ciano-quinoxalina (100MHz, $CDCl_3$).



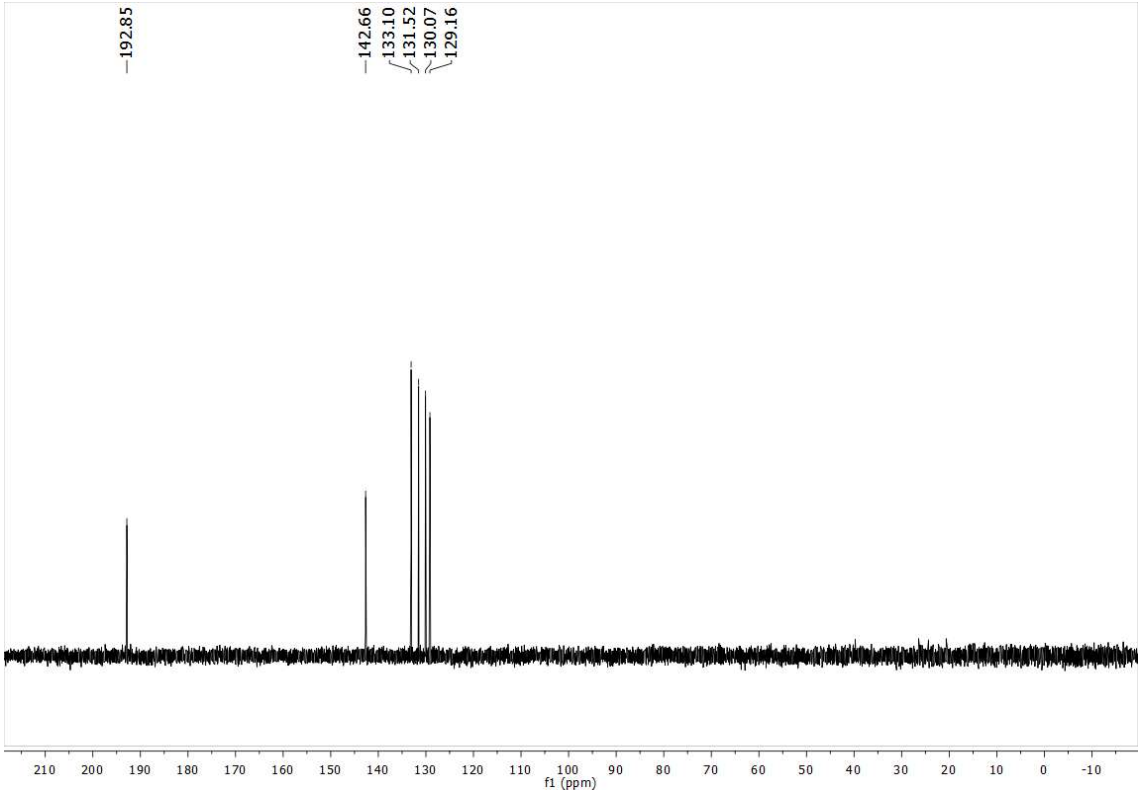
Espectro de DEPT-135 da 2-ciano-quinoxalina (100MHz, $CDCl_3$).



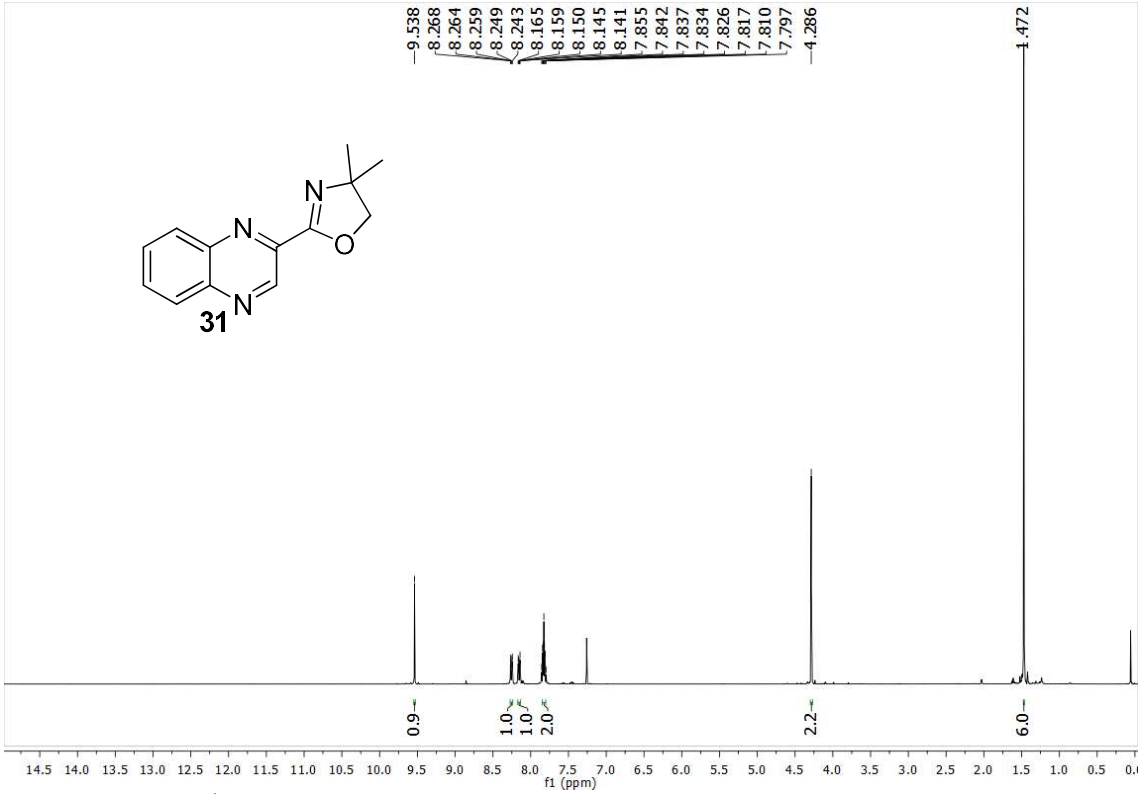
Espectro de ^1H da 2-carbaldeído-quinoxalina (400MHz, DMSO-d_6).



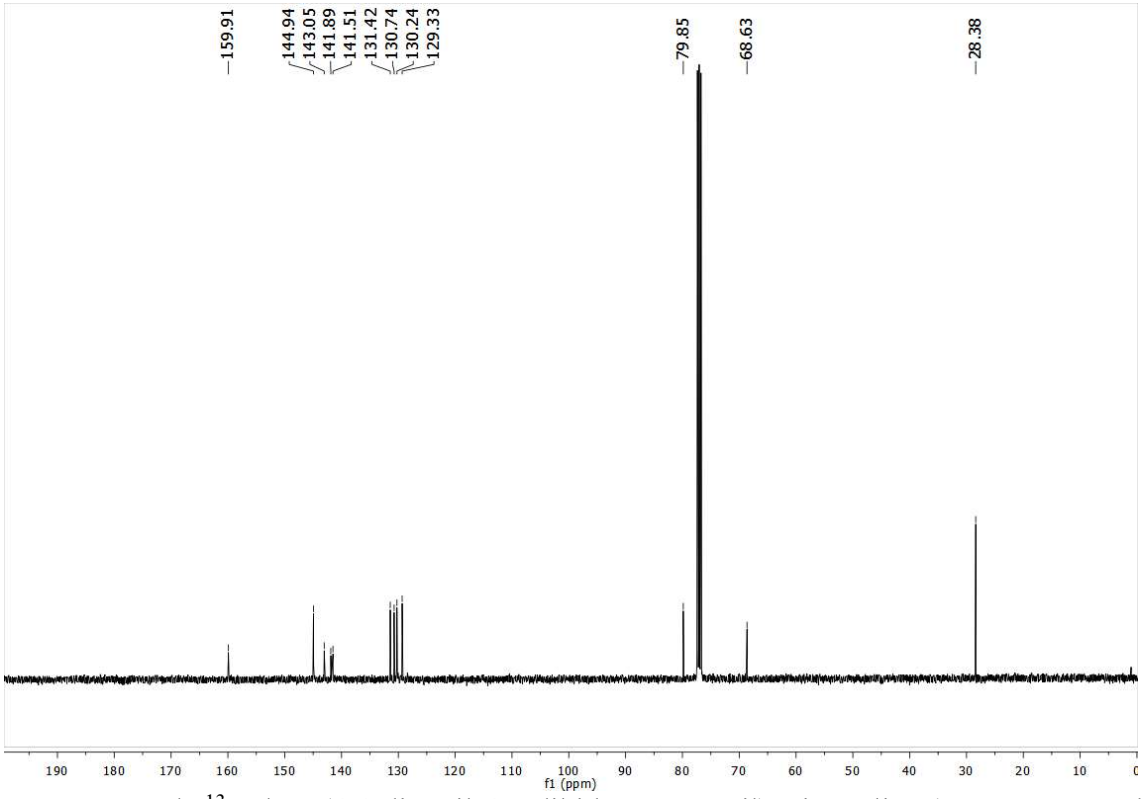
Espectro de ^{13}C da 2-carbaldeído-quinoxalina (100MHz, DMSO-d_6).



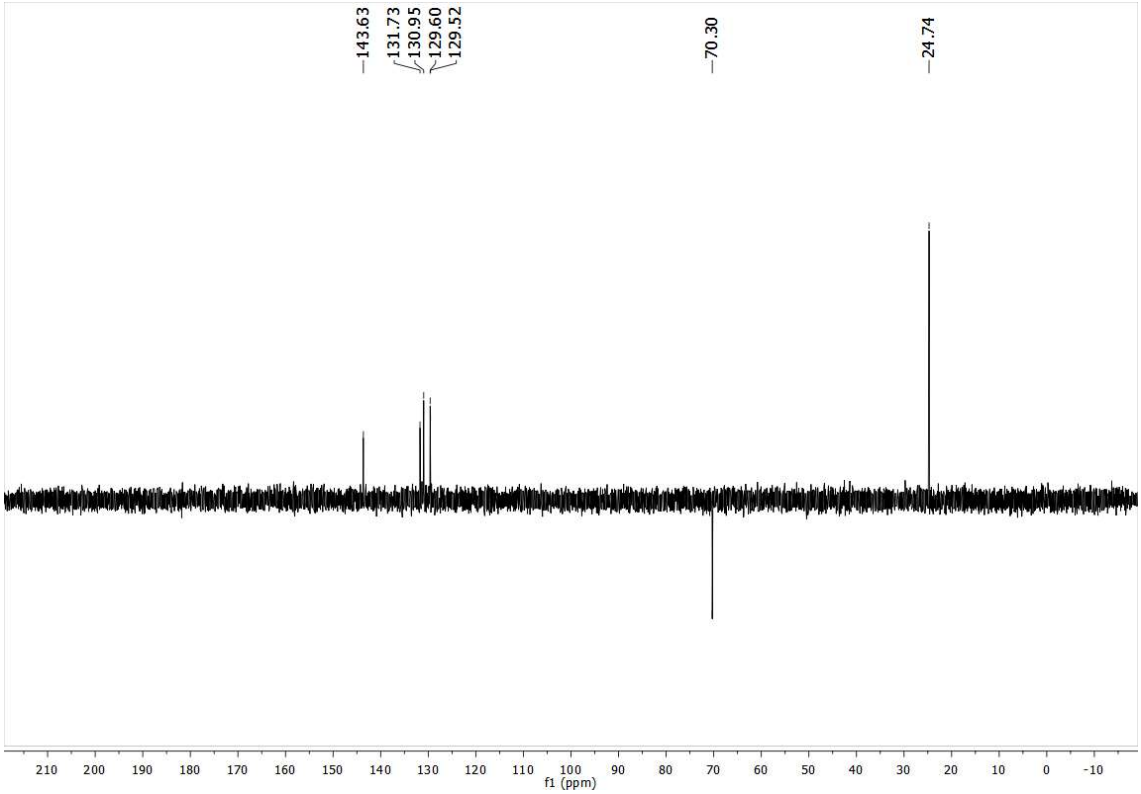
Espectro de DEPT-135 da 2-carbaldeído-quinoxalina (100MHz, DMSO-d_6).



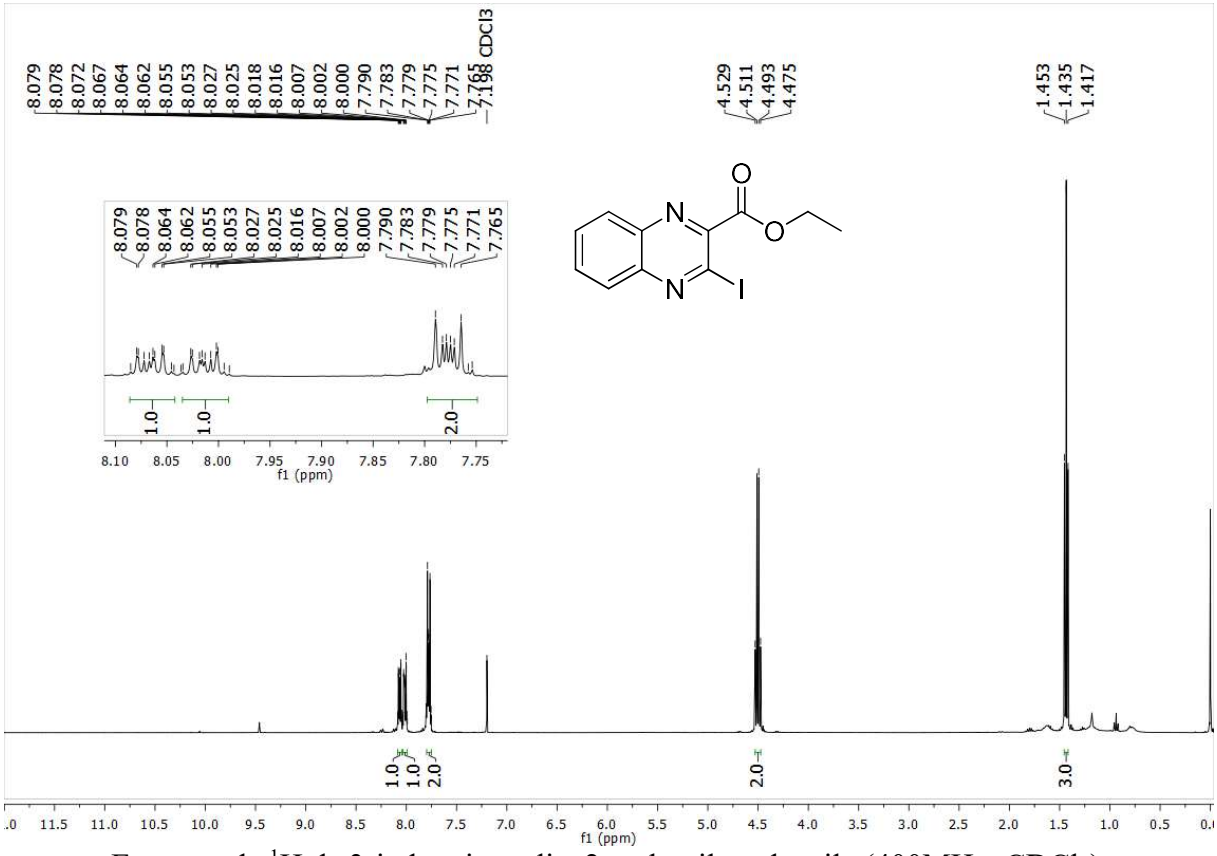
Espectro de ^{1}H da 2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-2-oxazoil)quinoxalina (400MHz, $CDCl_3$).



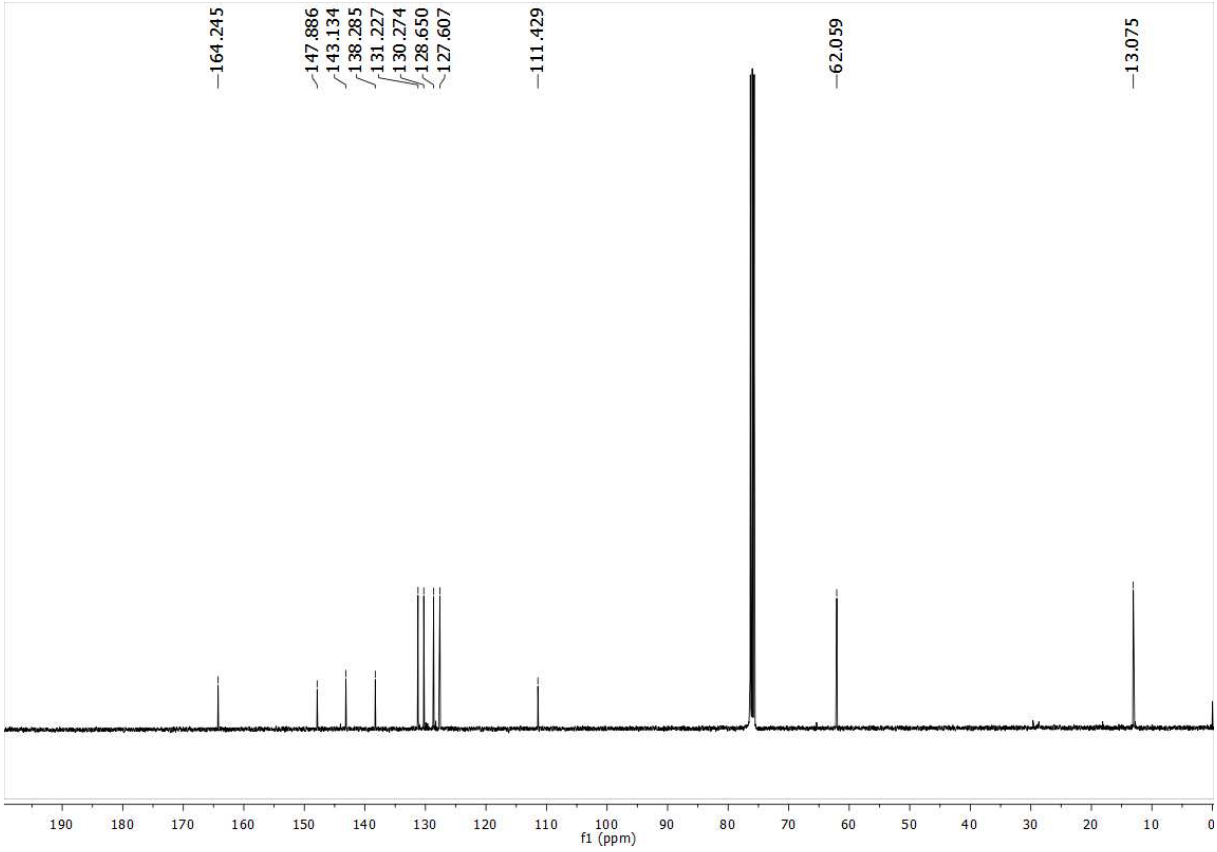
Espectro de ^{13}C da 2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-2-oxazoil)quinoxalina (100MHz, $CDCl_3$).



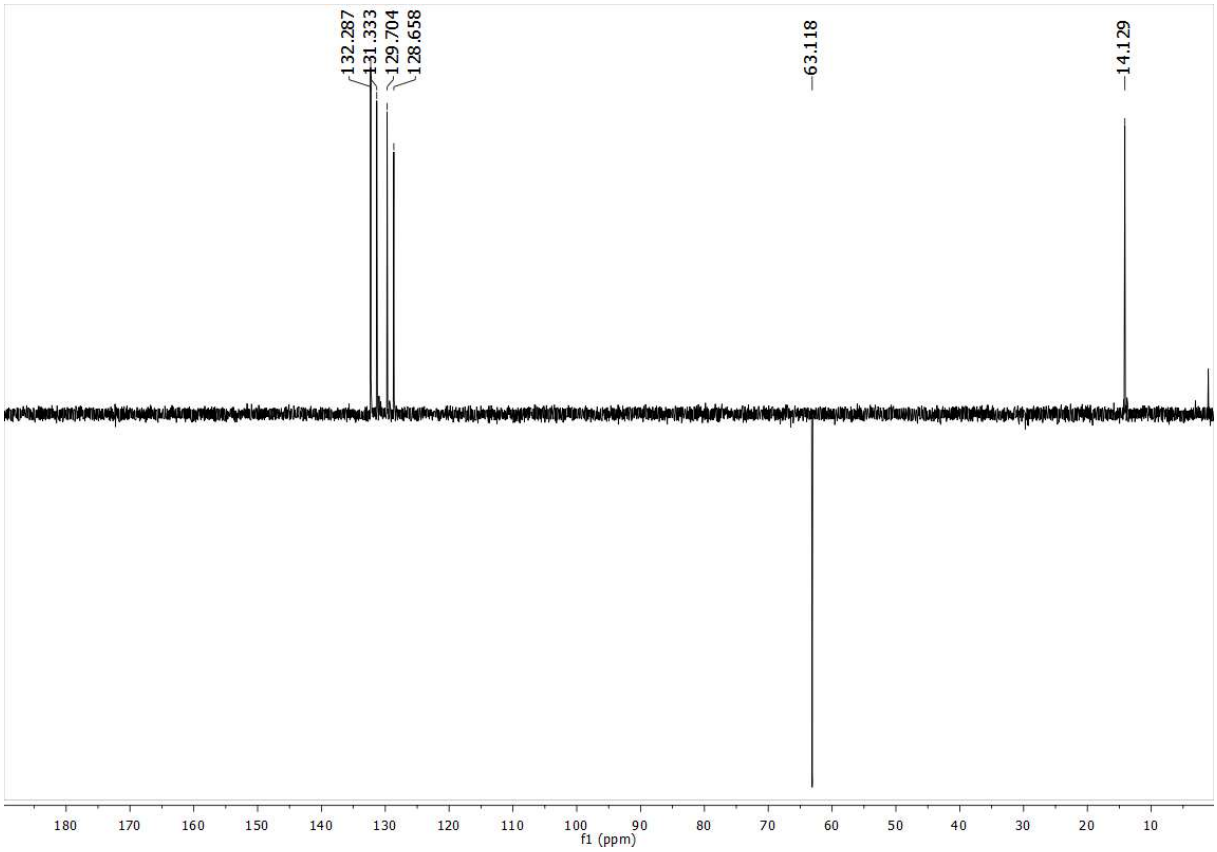
Espectro de DEPT-135 da 2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-2-oxazoil)quinoxalina (100MHz, $CDCl_3$).



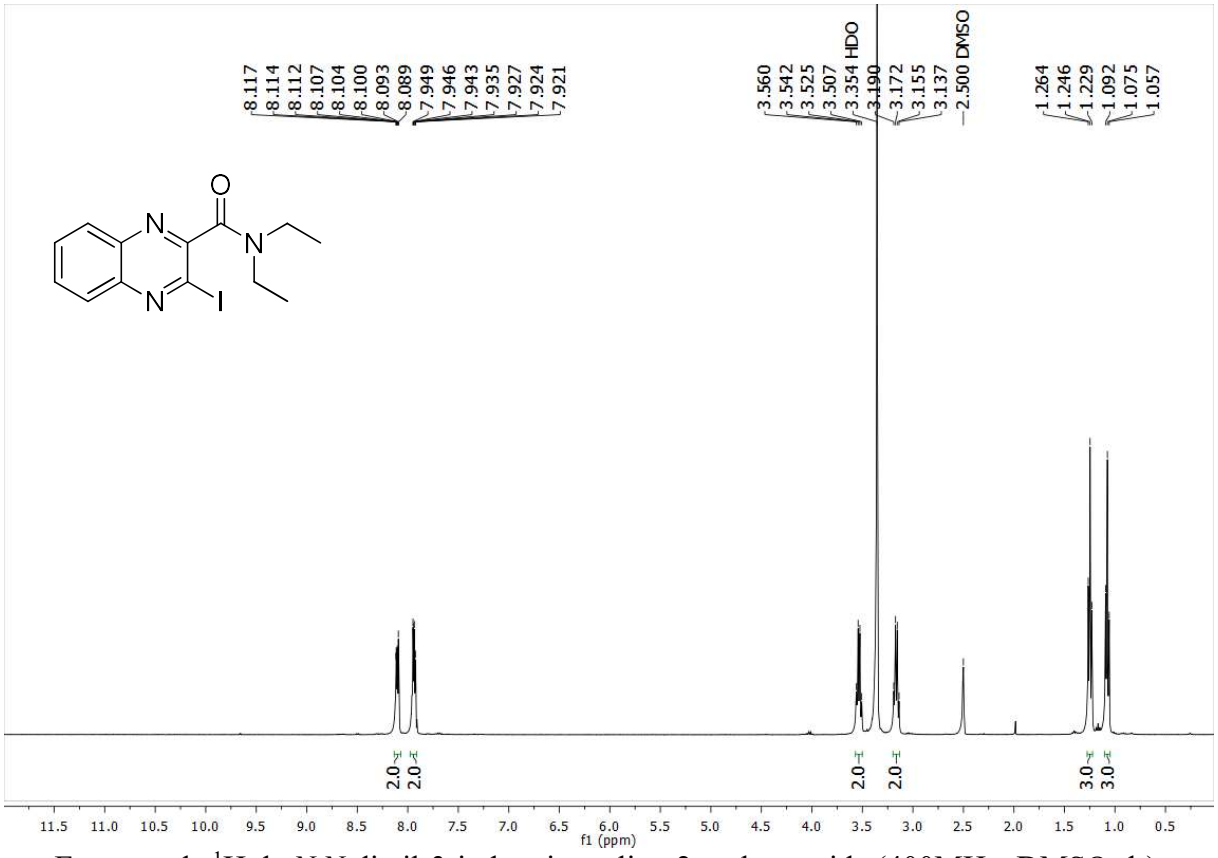
Espectro de ^1H da 3-iodoquinoxalina2-carboxilato de etila (400MHz, $CDCl_3$).



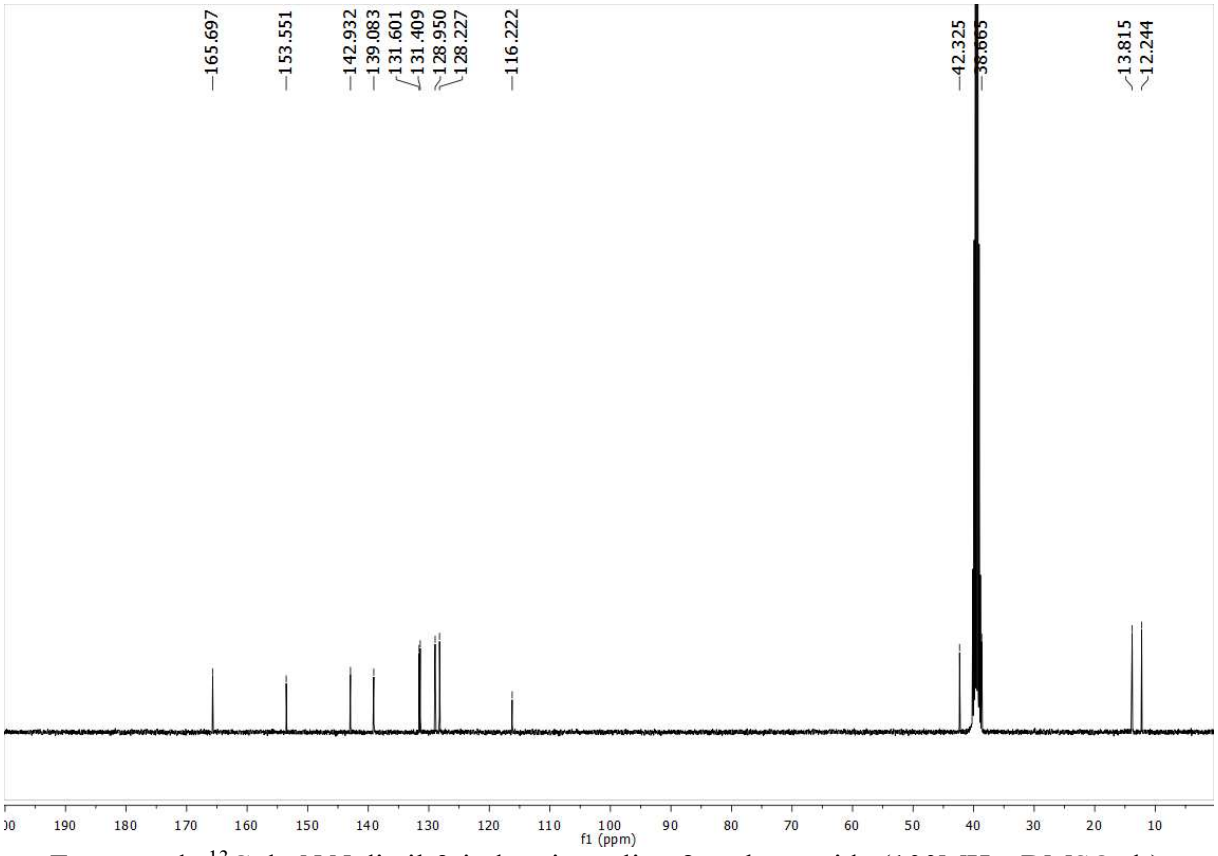
Espectro de ^{13}C da 3-iodoquinoxalina2-carboxilato de etila (100MHz, $CDCl_3$).



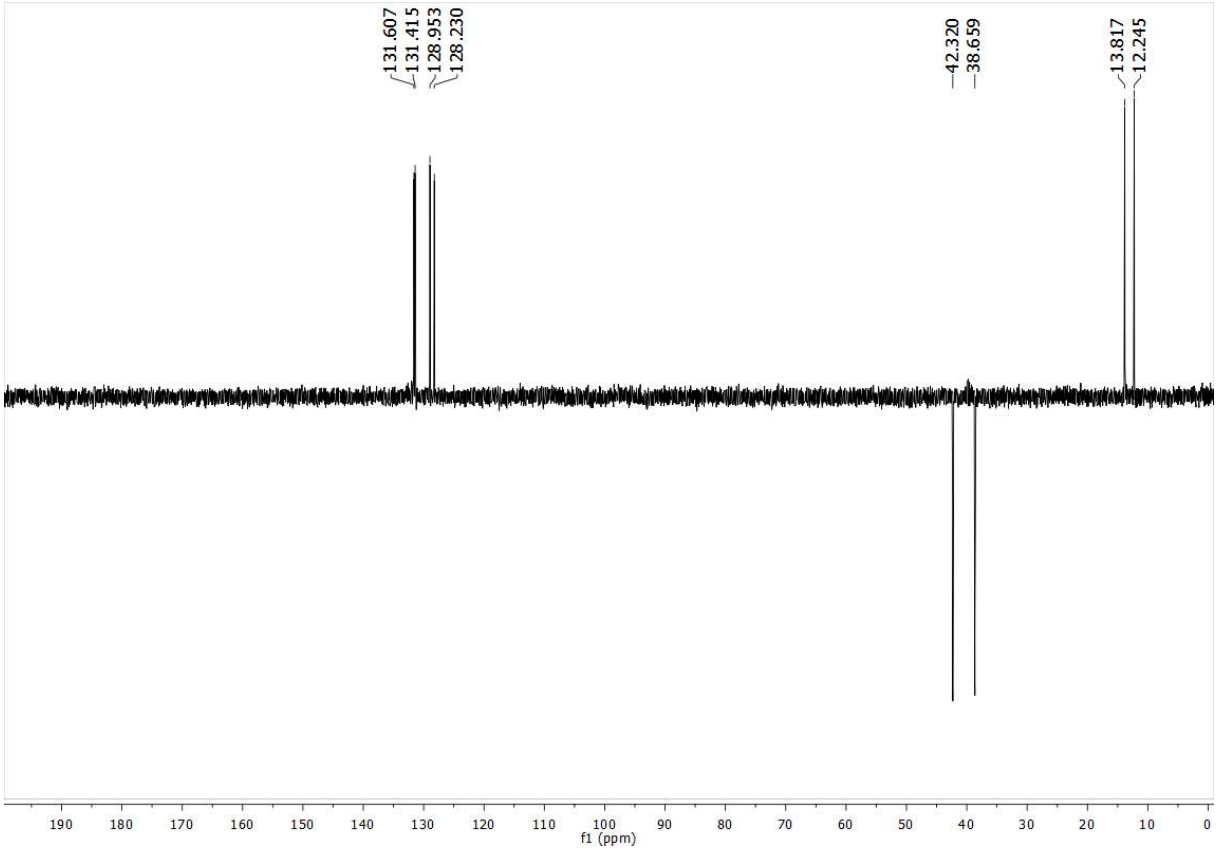
Espectro de DEPT-135 da 3-iodoquinoxalina2-carboxilato de etila (100MHz, $CDCl_3$).



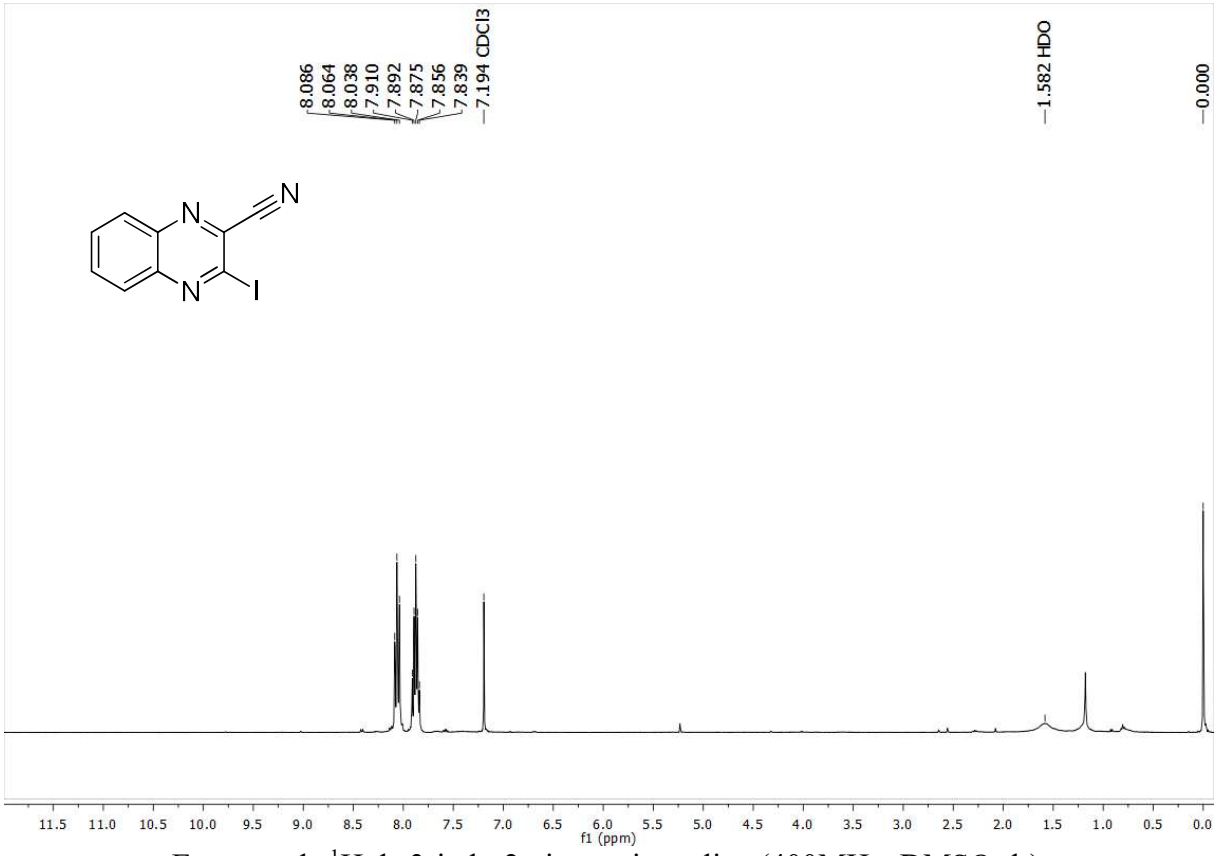
Espectro de ^{1}H da *N,N*-dietil-3-iodoquinoxalina-2-carboxamida (400MHz, DMSO-d_6).



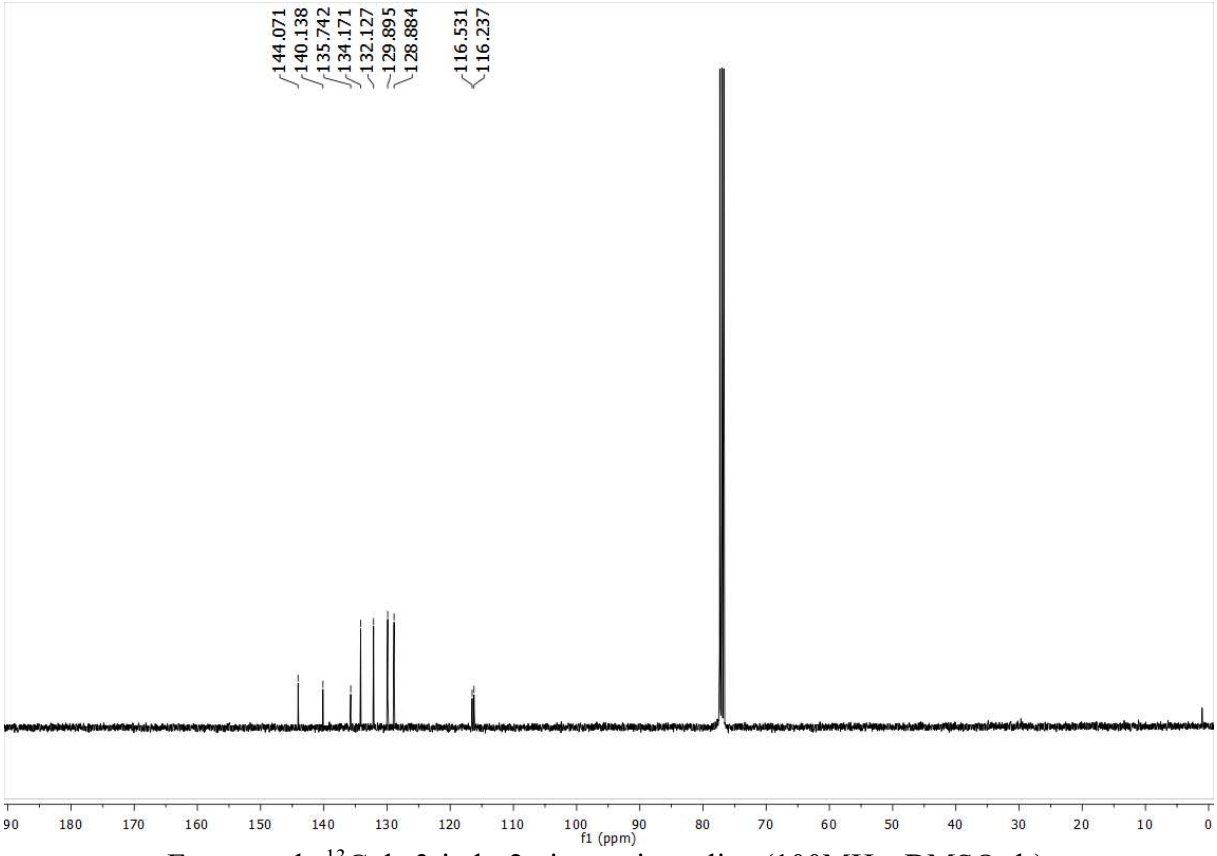
Espectro de ^{13}C da *N,N*-dietil-3-iodoquinoxalina-2-carboxamida (100MHz, DMSO-d_6).



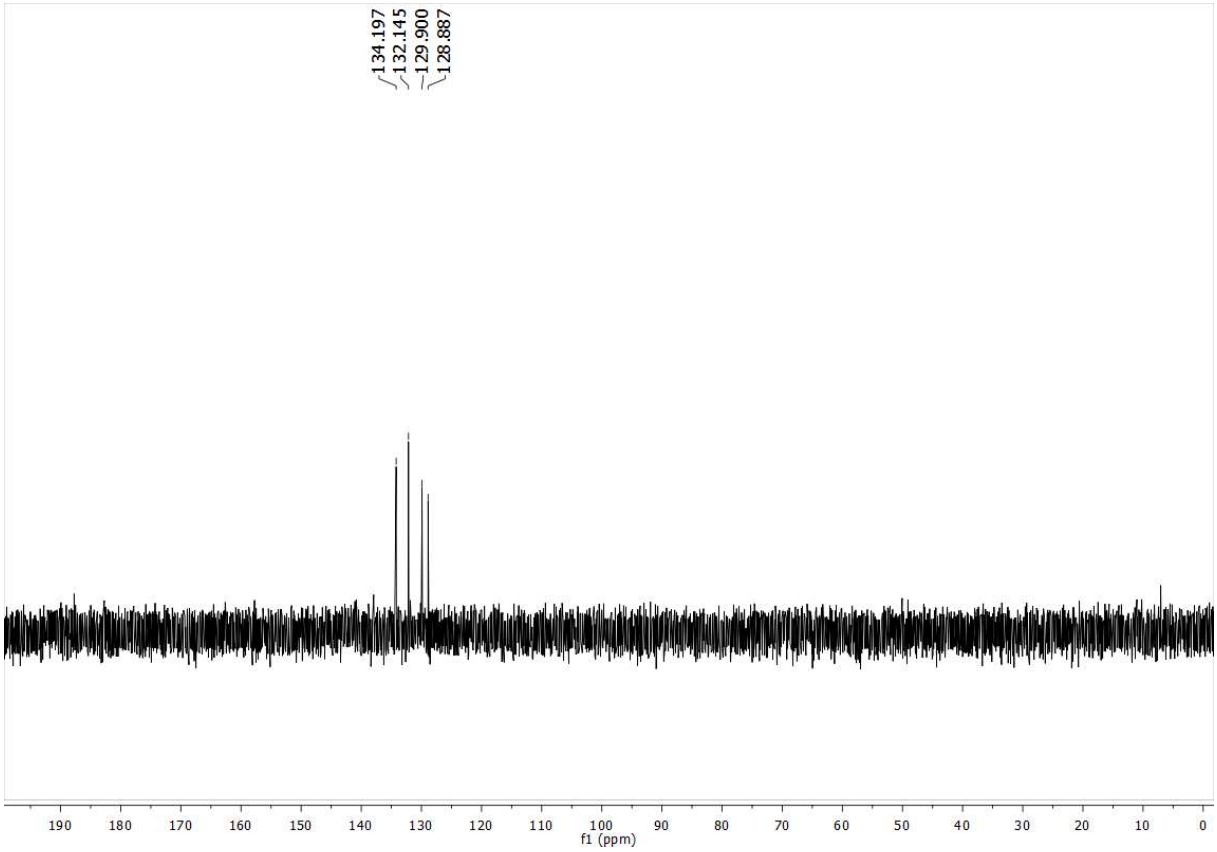
Espectro de DEPT-135 da *N,N*-dietil-3-iodoquinoxalina-2-carboxamida (100MHz, DMSO-d_6).



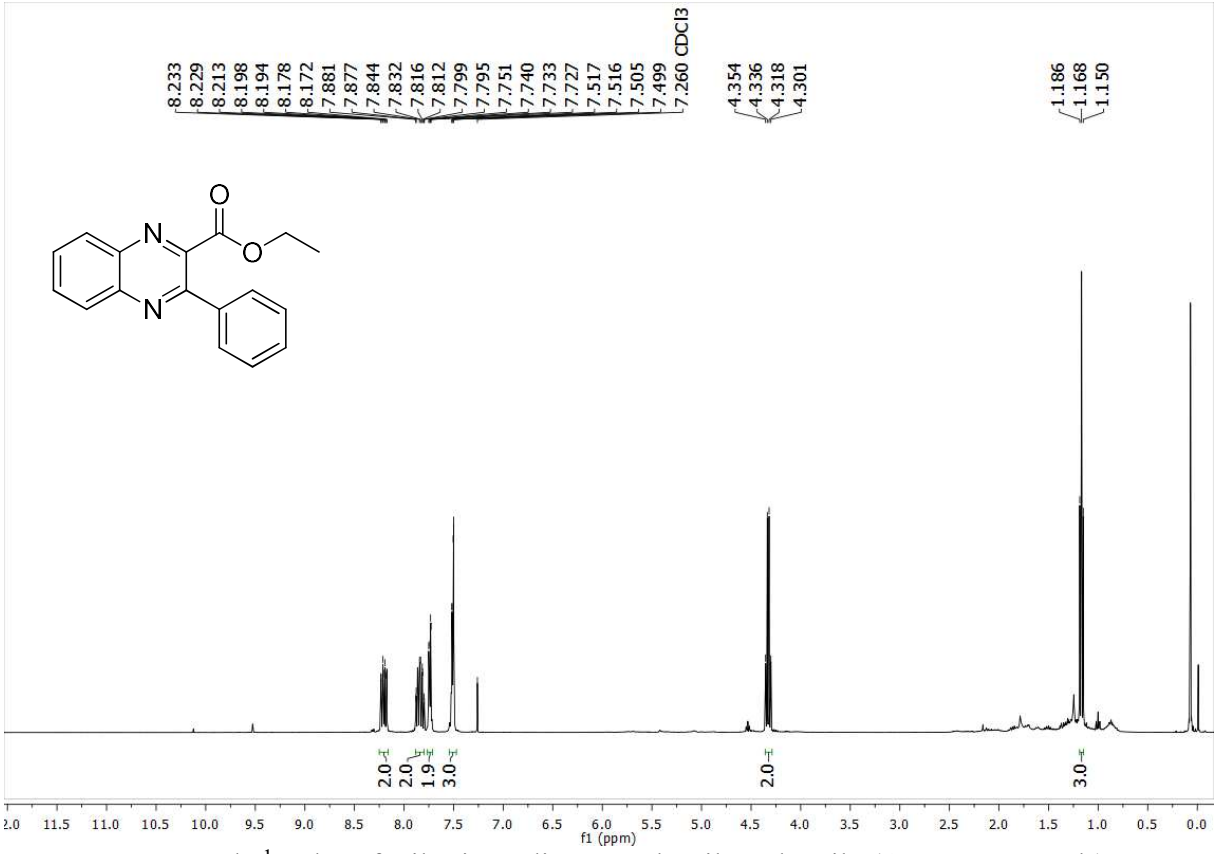
Espectro de ^{1}H da 3-iodo-2-cianoquinoxalina (400MHz, DMSO-d_6).



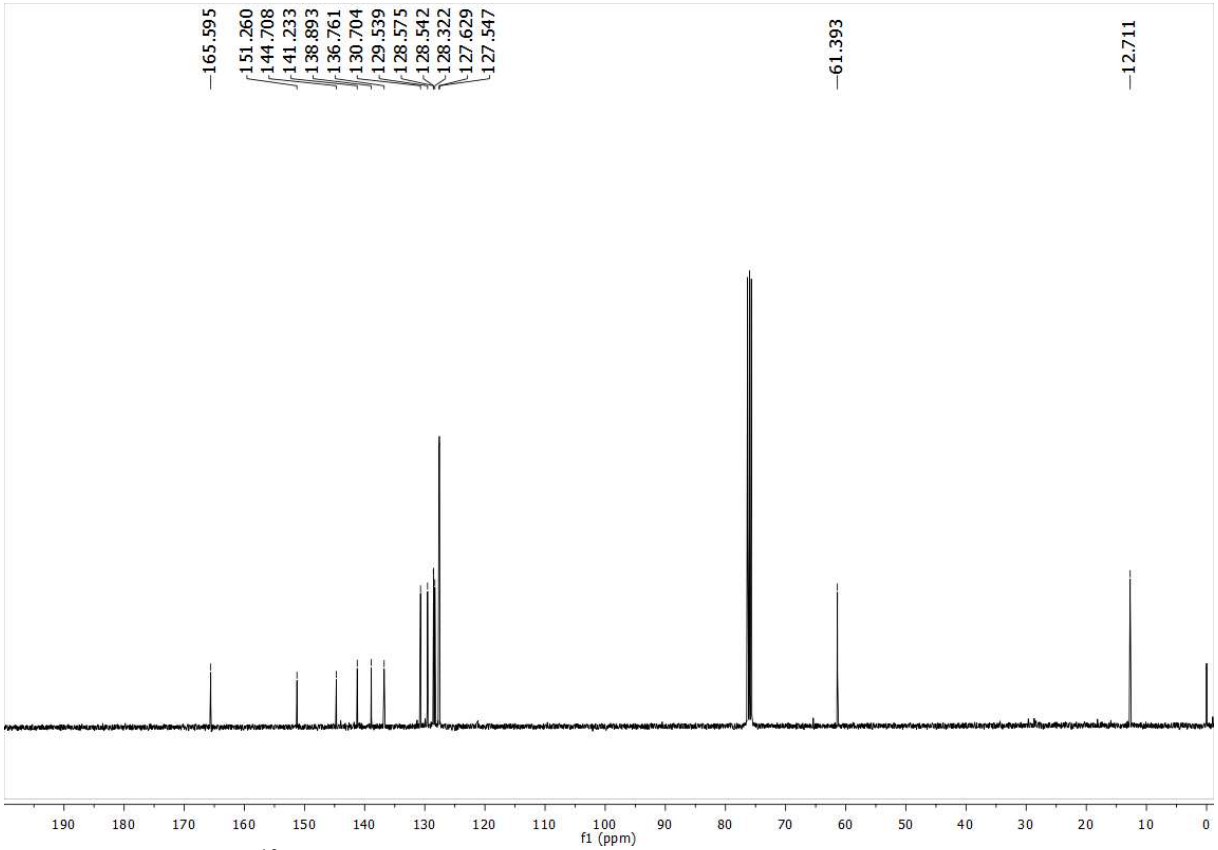
Espectro de ^{13}C da 3-iodo-2-cianoquinoxalina (100MHz, DMSO-d_6).



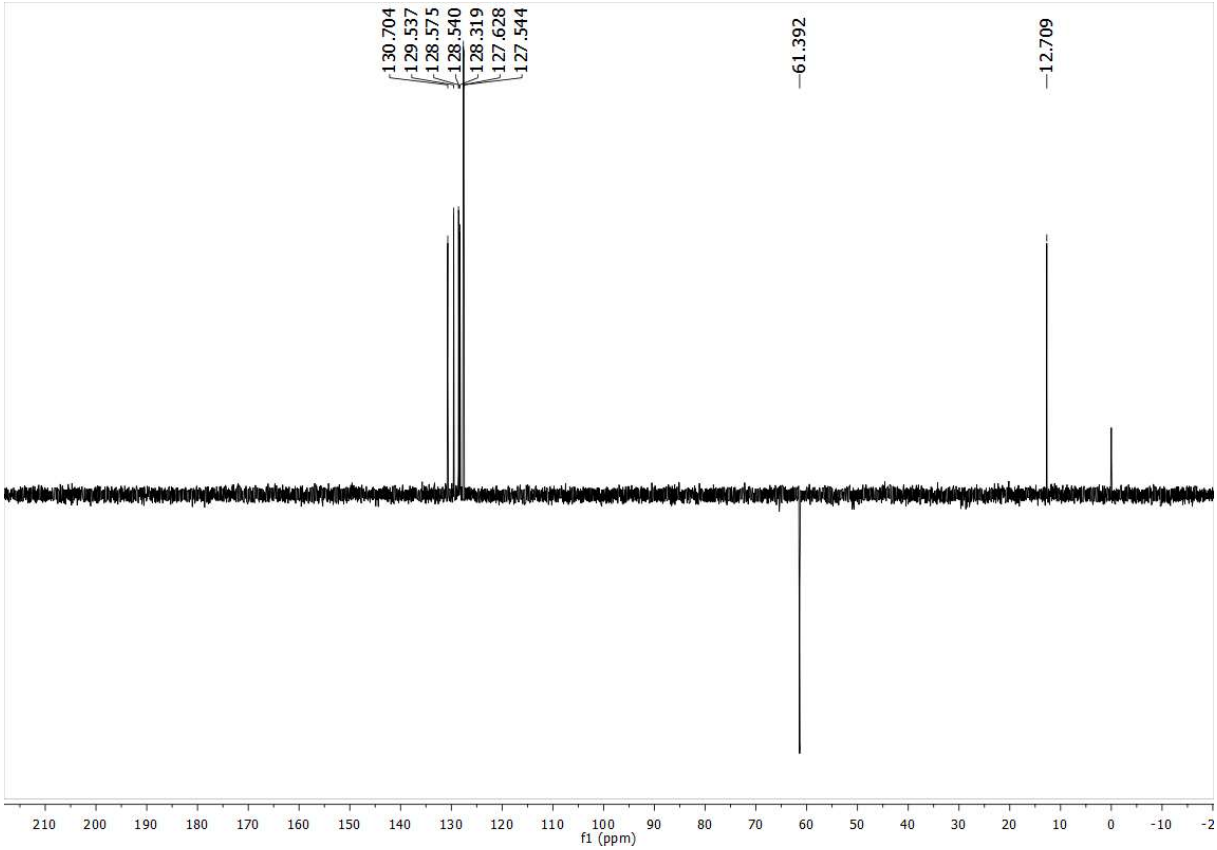
Espectro de DEPT135 da 3-iodo-2-cianoquinoxalina (100MHz, DMSO-d_6).



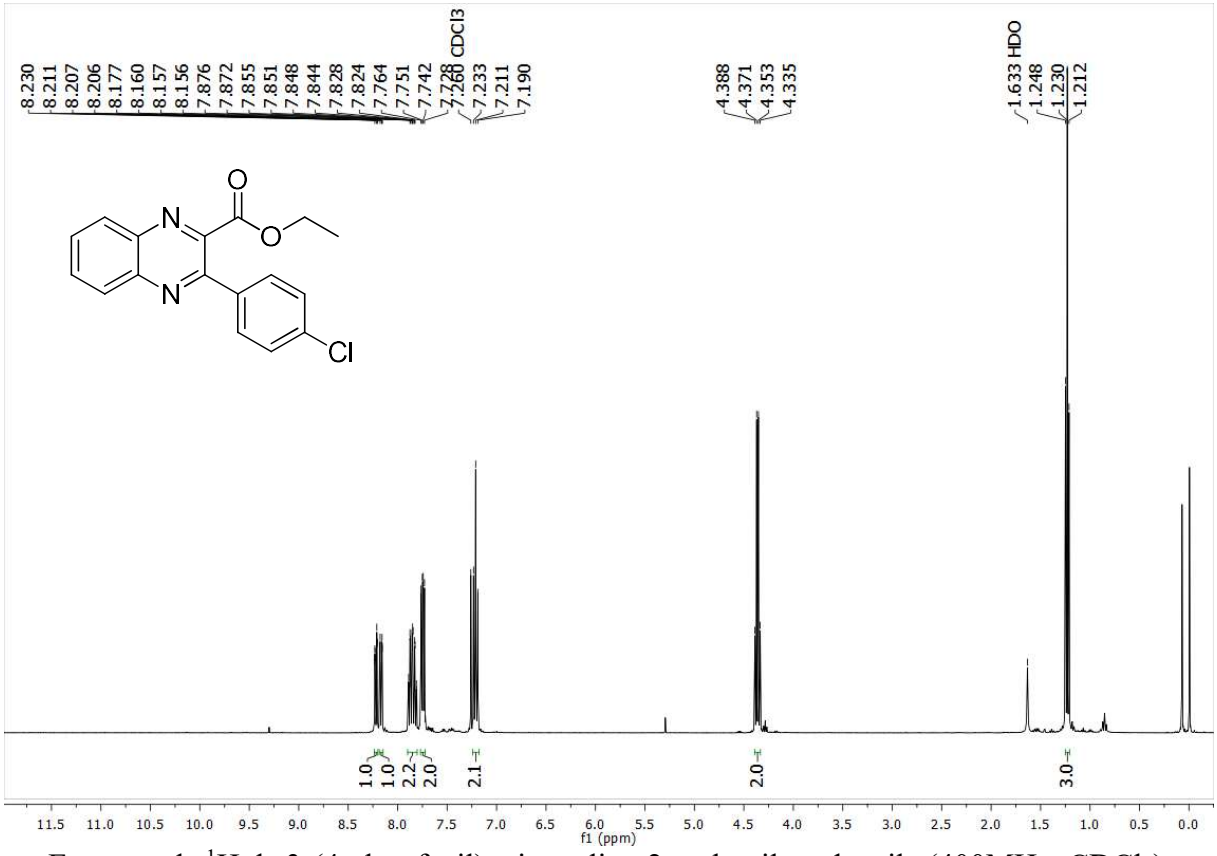
Espectro de ^{1}H da 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila (400MHz, $CDCl_3$).



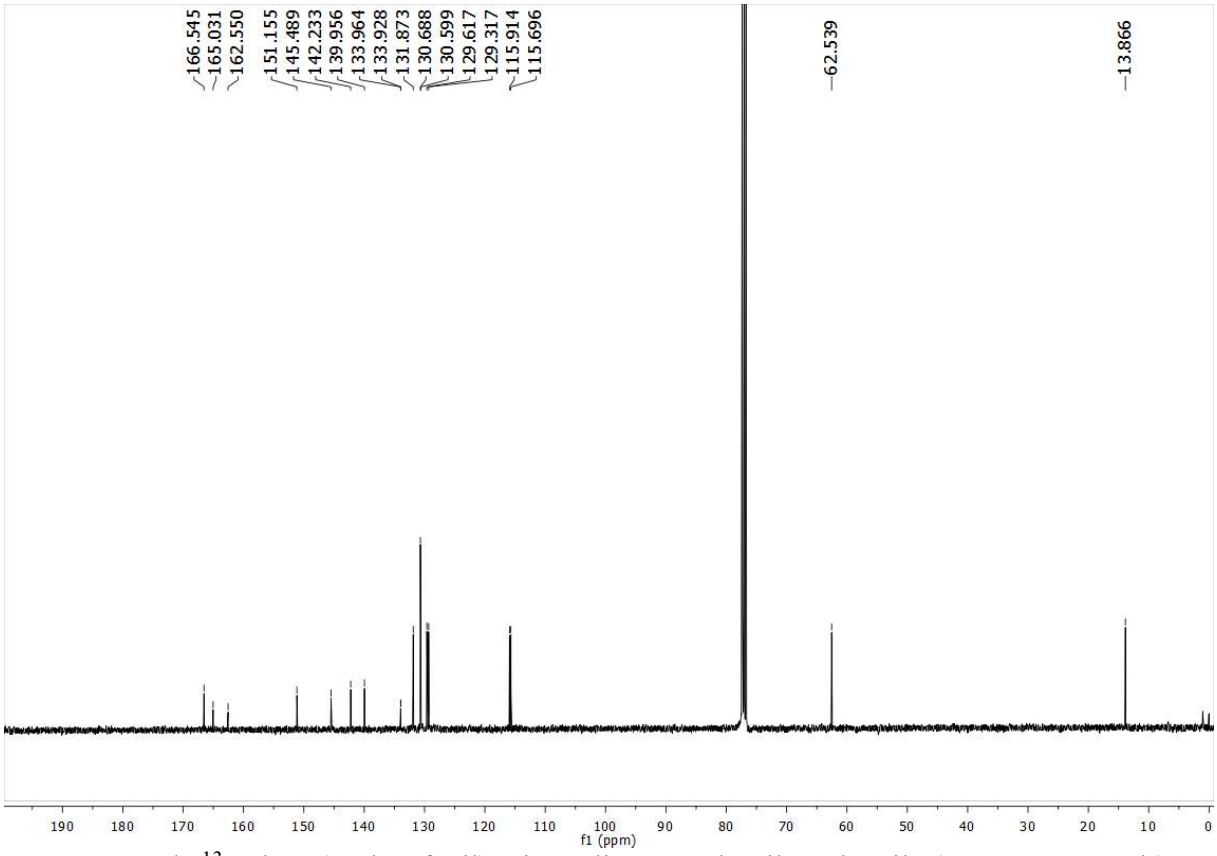
Espectro de ^{13}C da 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila (100MHz, $CDCl_3$).



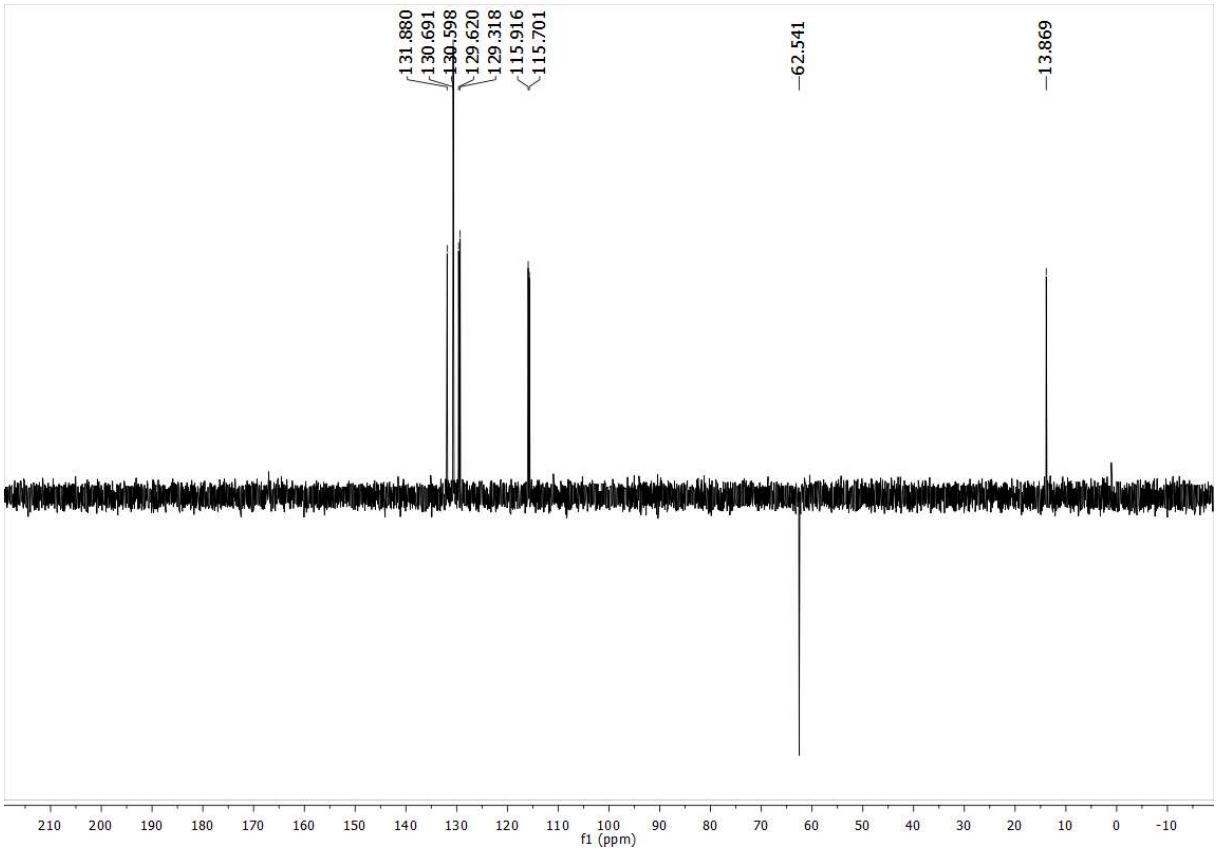
Espectro de DEPT-135 da 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etila(100MHz, $CDCl_3$).



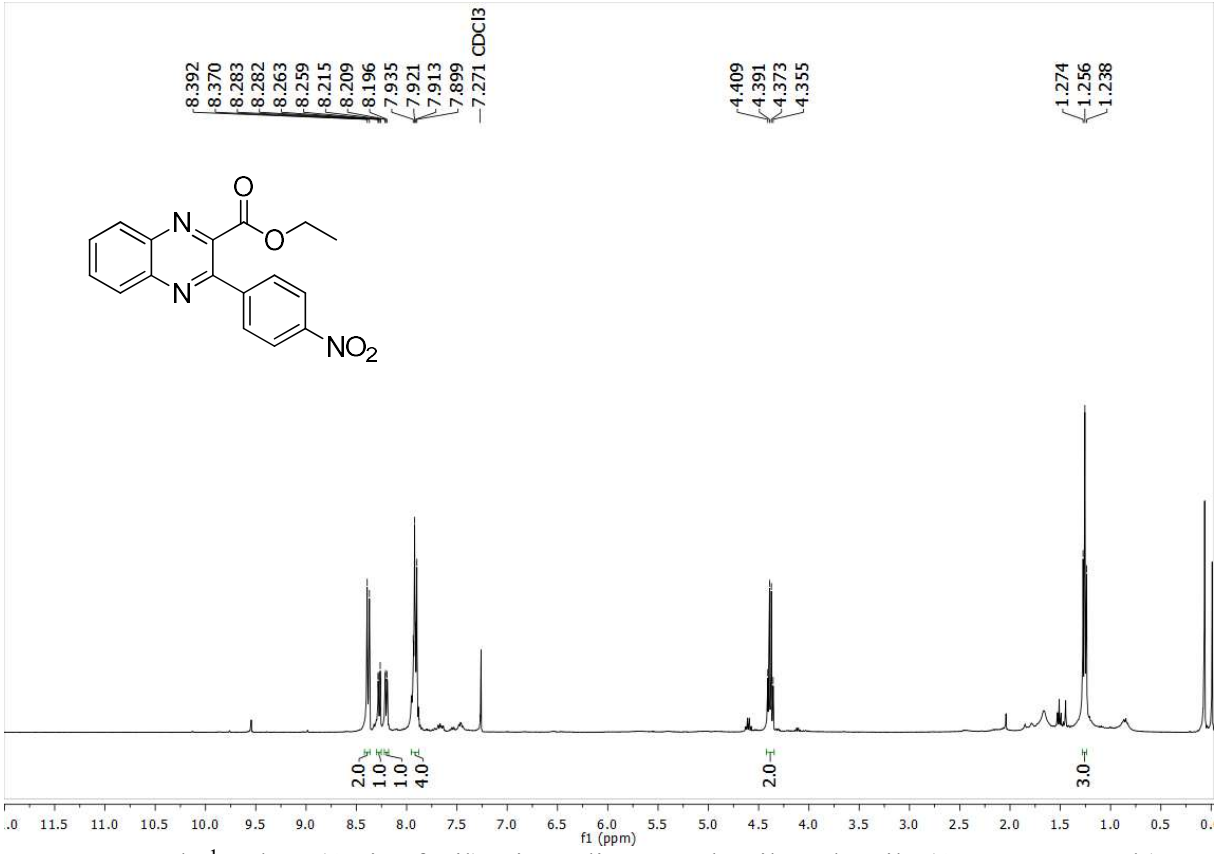
Espectro de ^1H da 3-(4-clorofenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila (400MHz, $CDCl_3$).



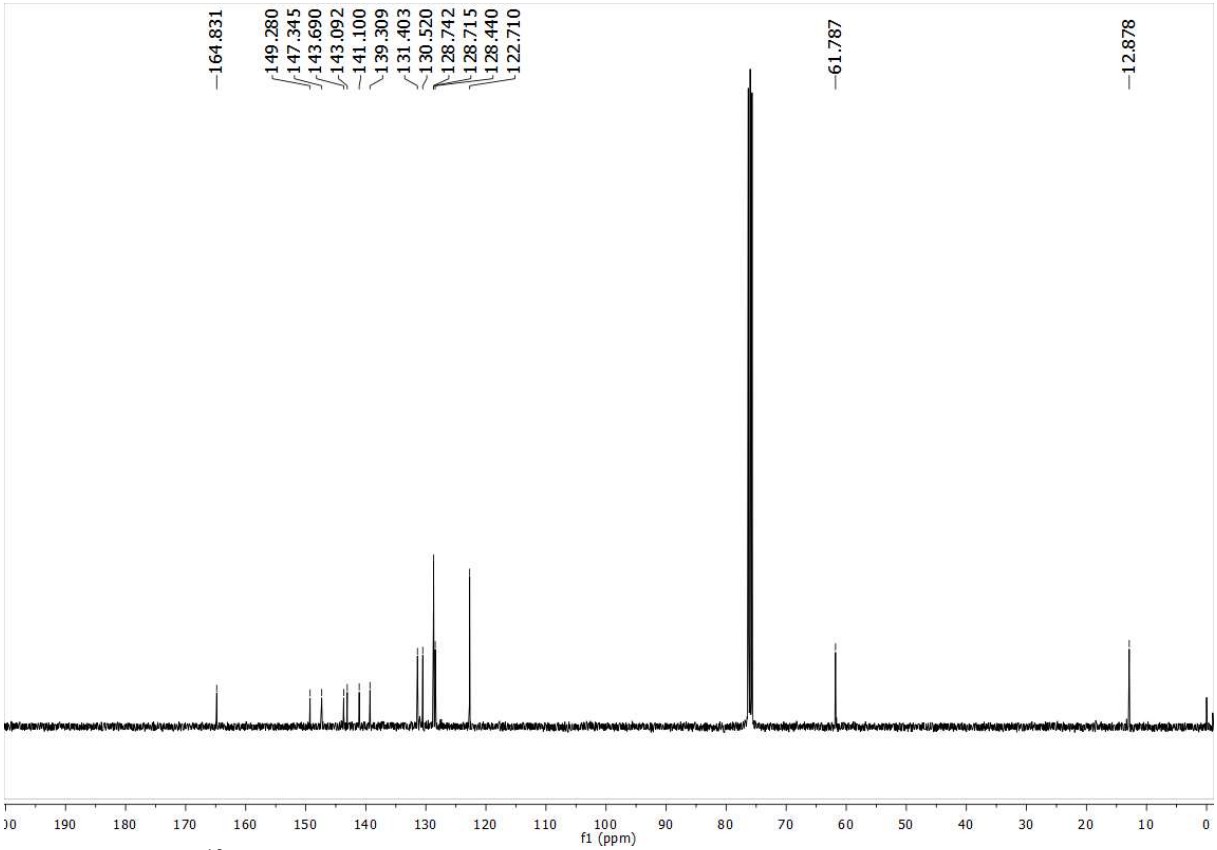
Espectro de ^{13}C da 3-(4-clorofenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila (100MHz, $CDCl_3$).



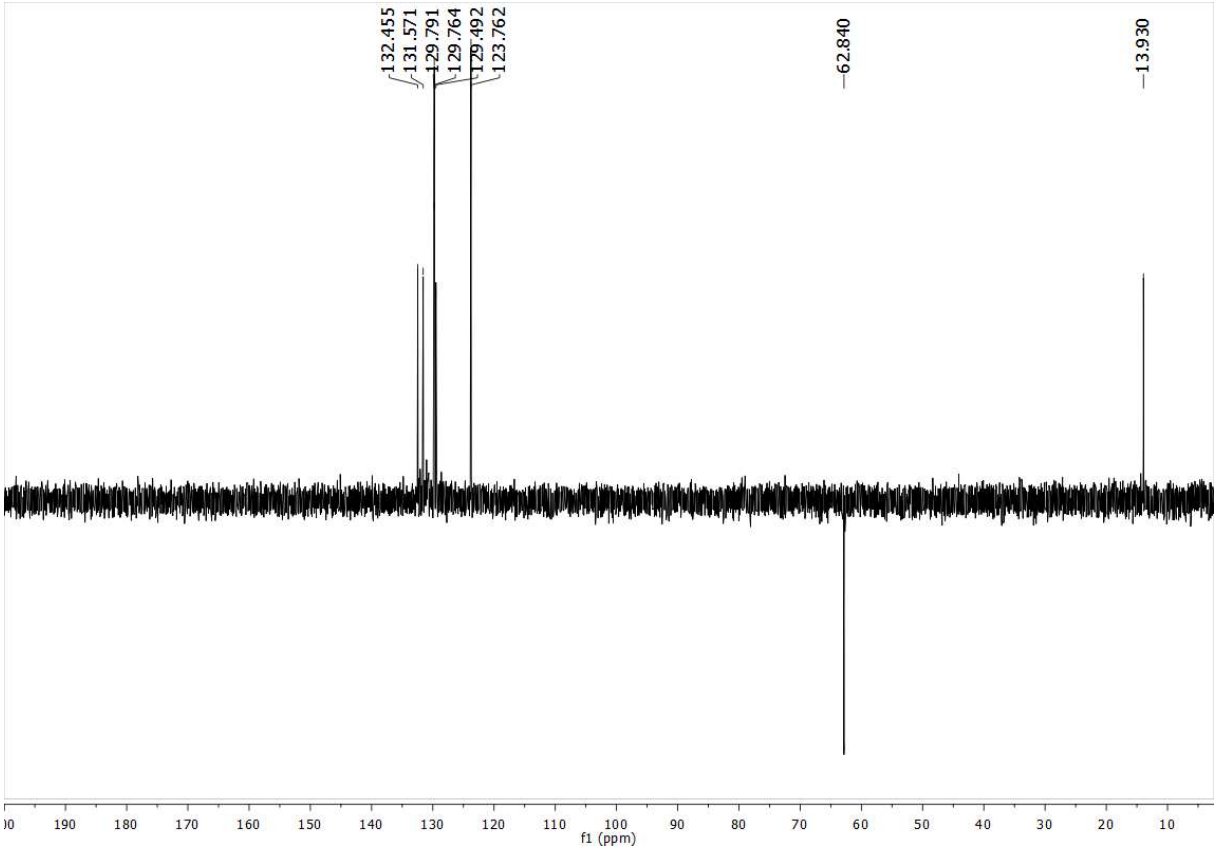
Espectro de DEPT-135 da 3-(4-clorofenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila (100MHz, $CDCl_3$).



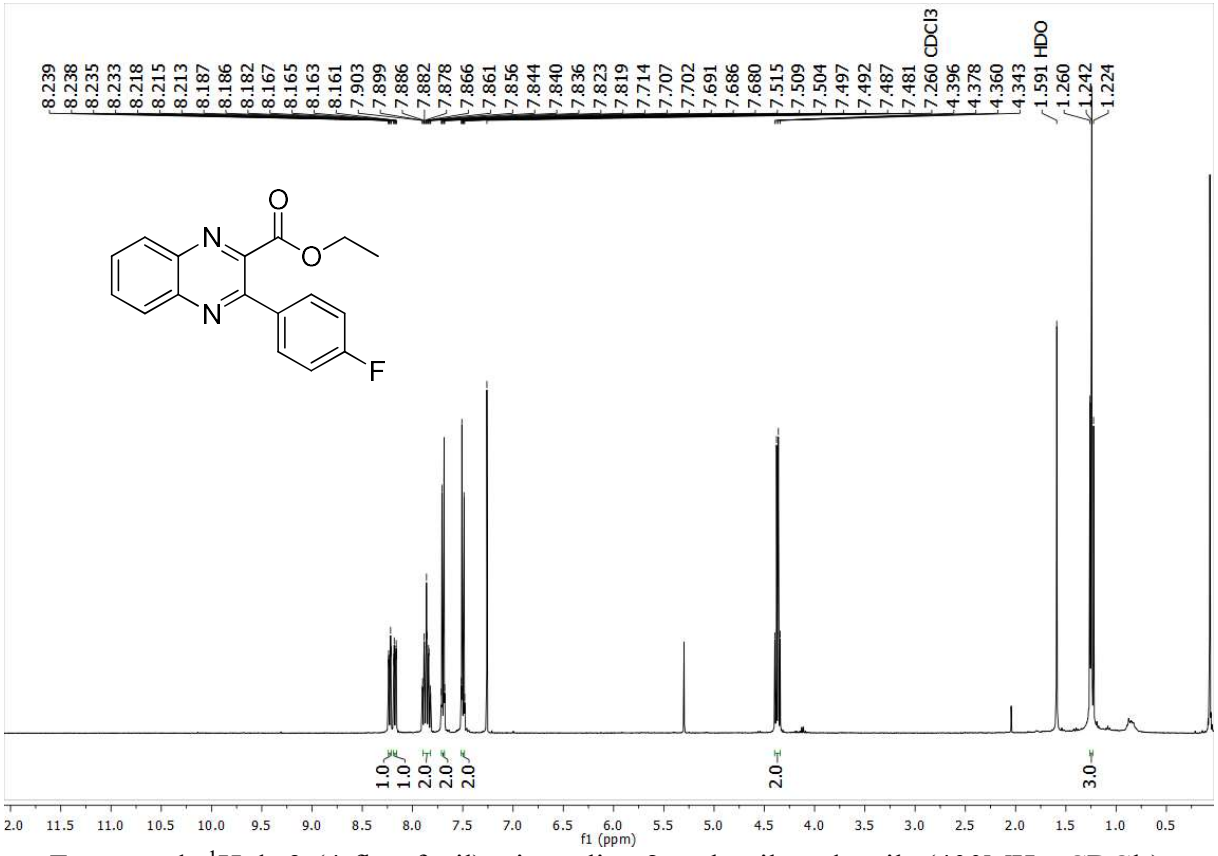
Espectro de ^{1}H da 3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila (400MHz, $CDCl_3$).



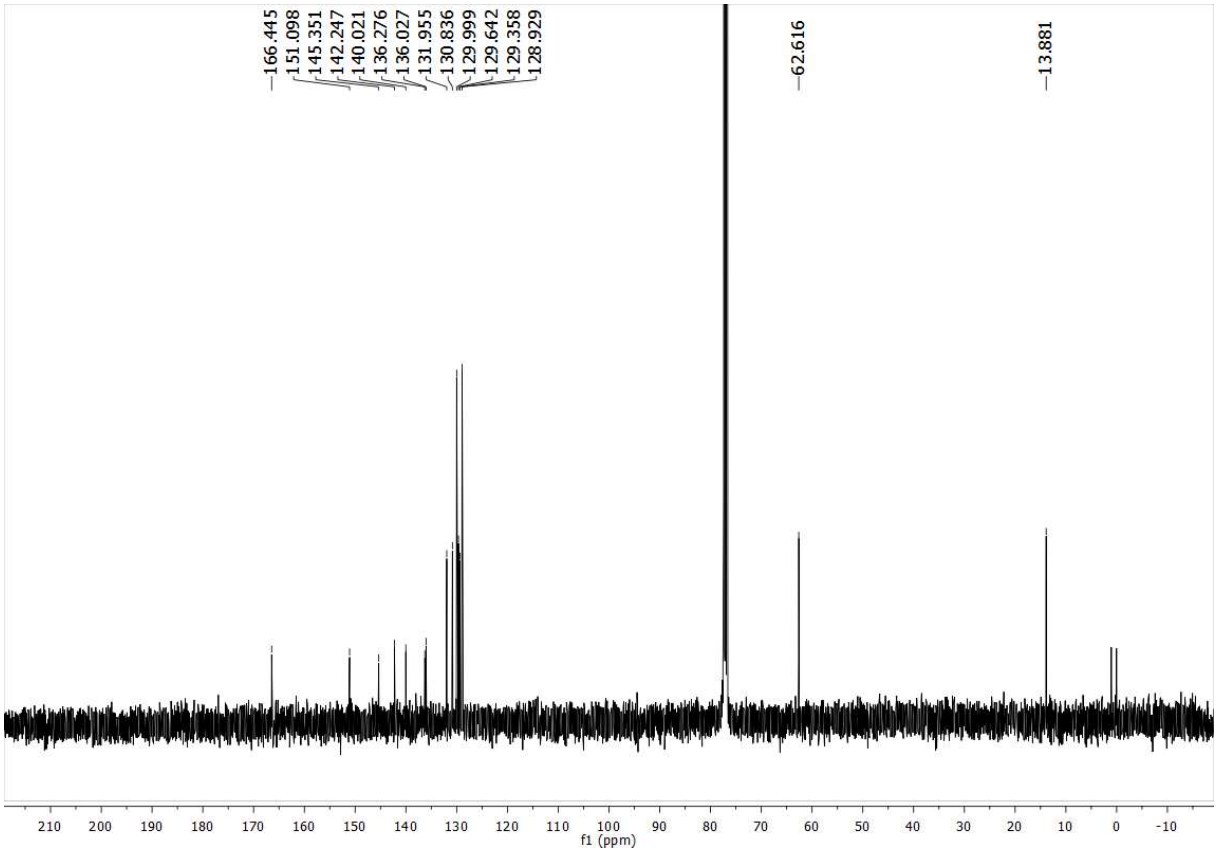
Espectro de ^{13}C da 3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila (100MHz, $CDCl_3$).



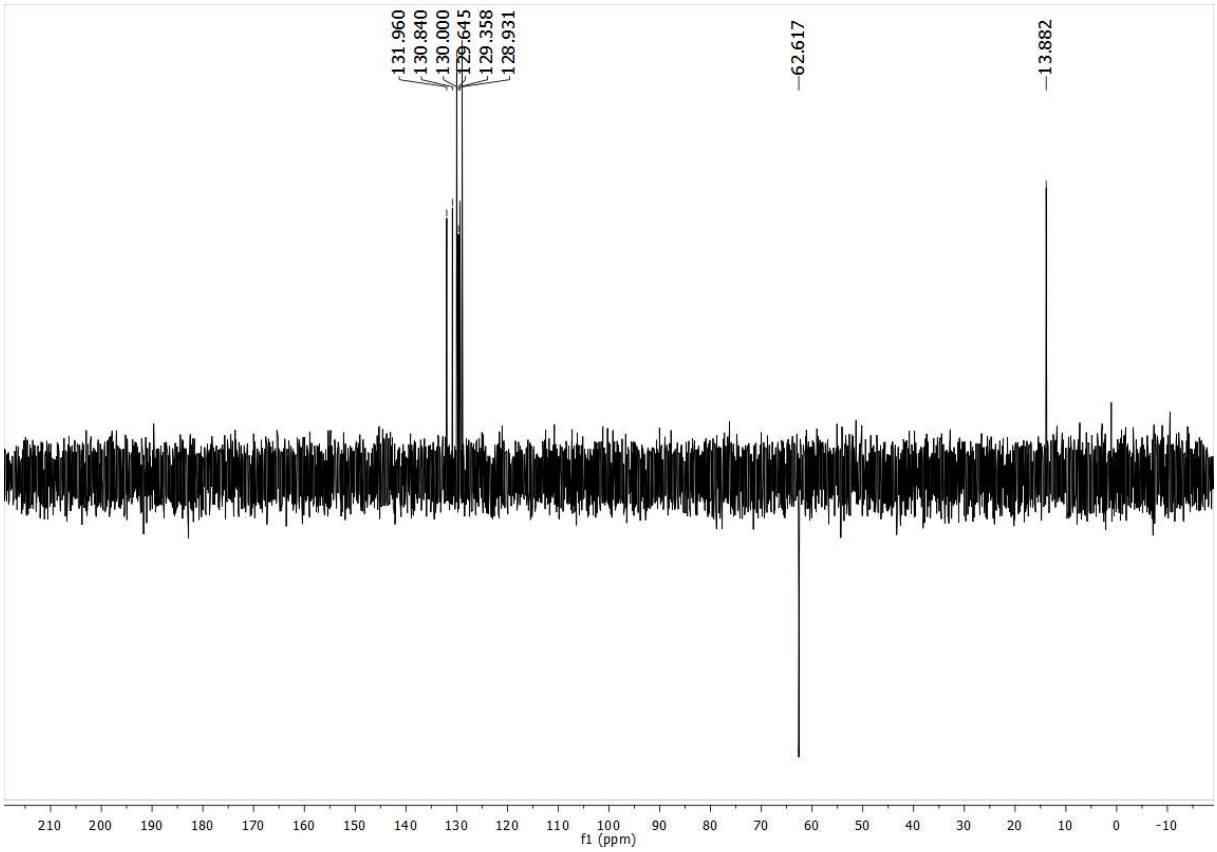
Espectro de DEPT-135 da 3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila (100MHz, $CDCl_3$).



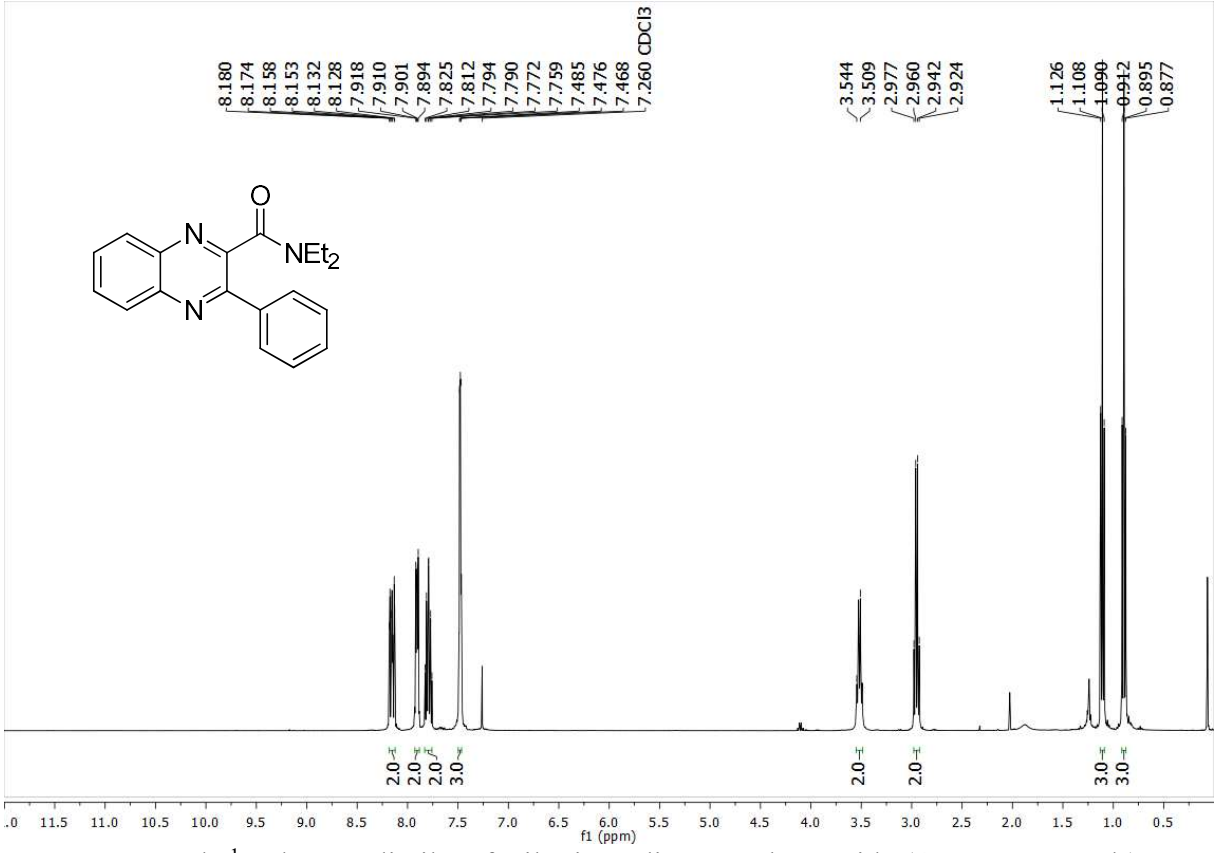
Espectro de ^1H da 3-(4-fluorfenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila (400MHz, $CDCl_3$).



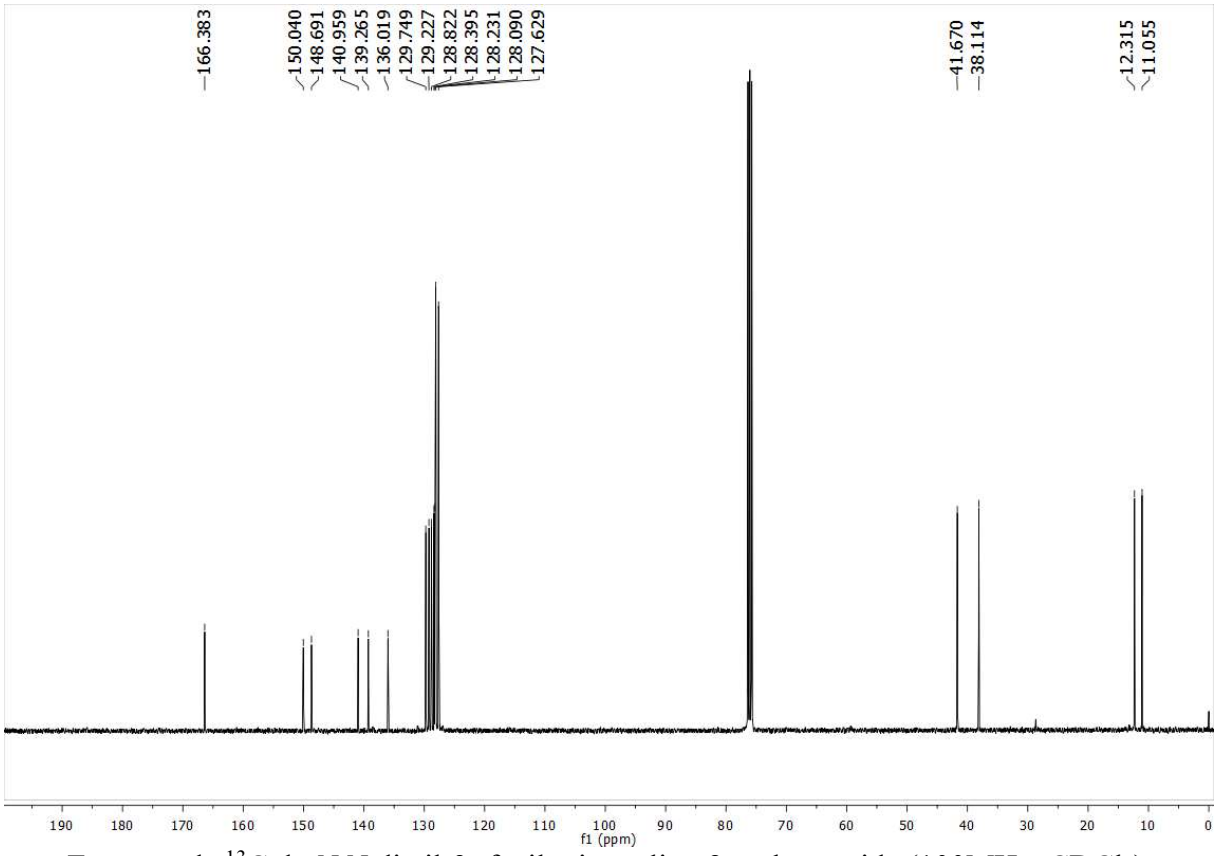
Espectro de ^{13}C da 3-(4-fluorfenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila (100MHz, $CDCl_3$).



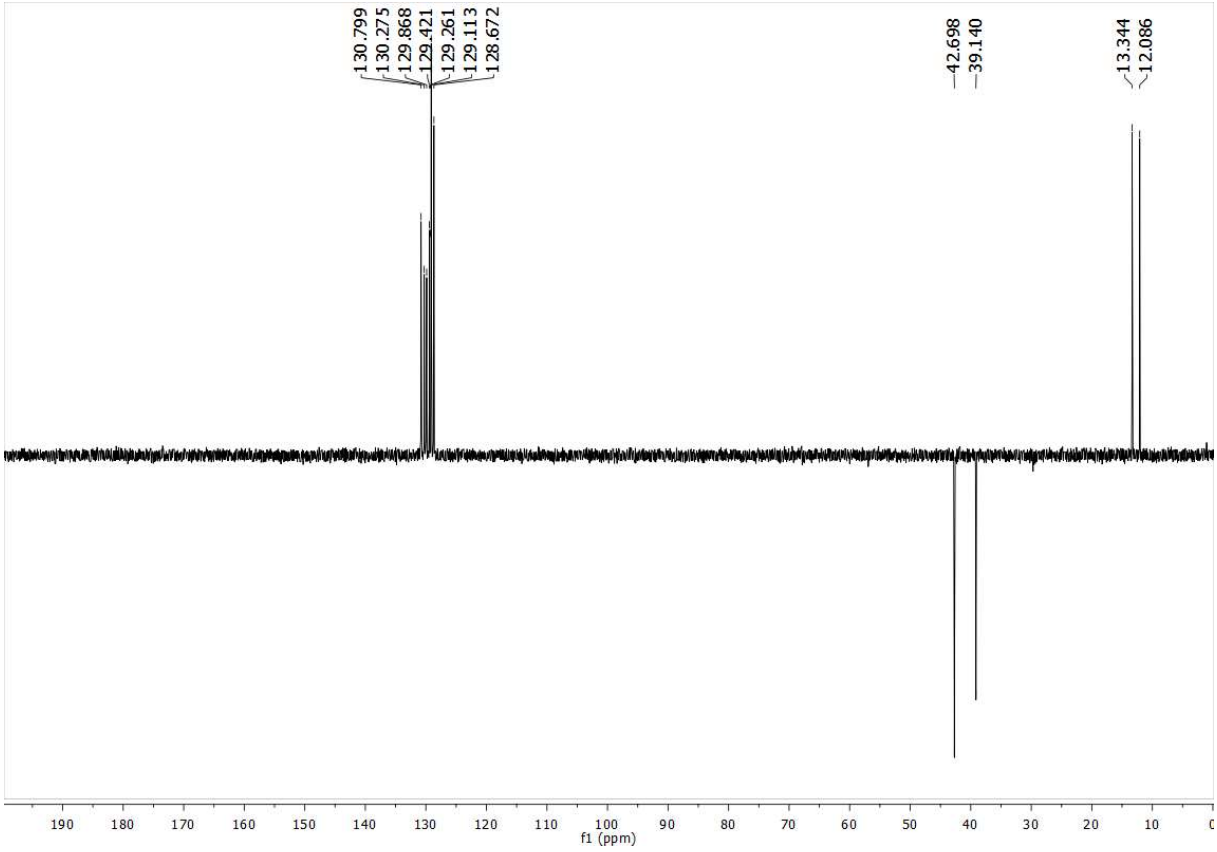
Espectro de DEPT-135 da 3-(4-fluorfenil)quinoxalina-2-carboxilato de etila (100MHz, $CDCl_3$).



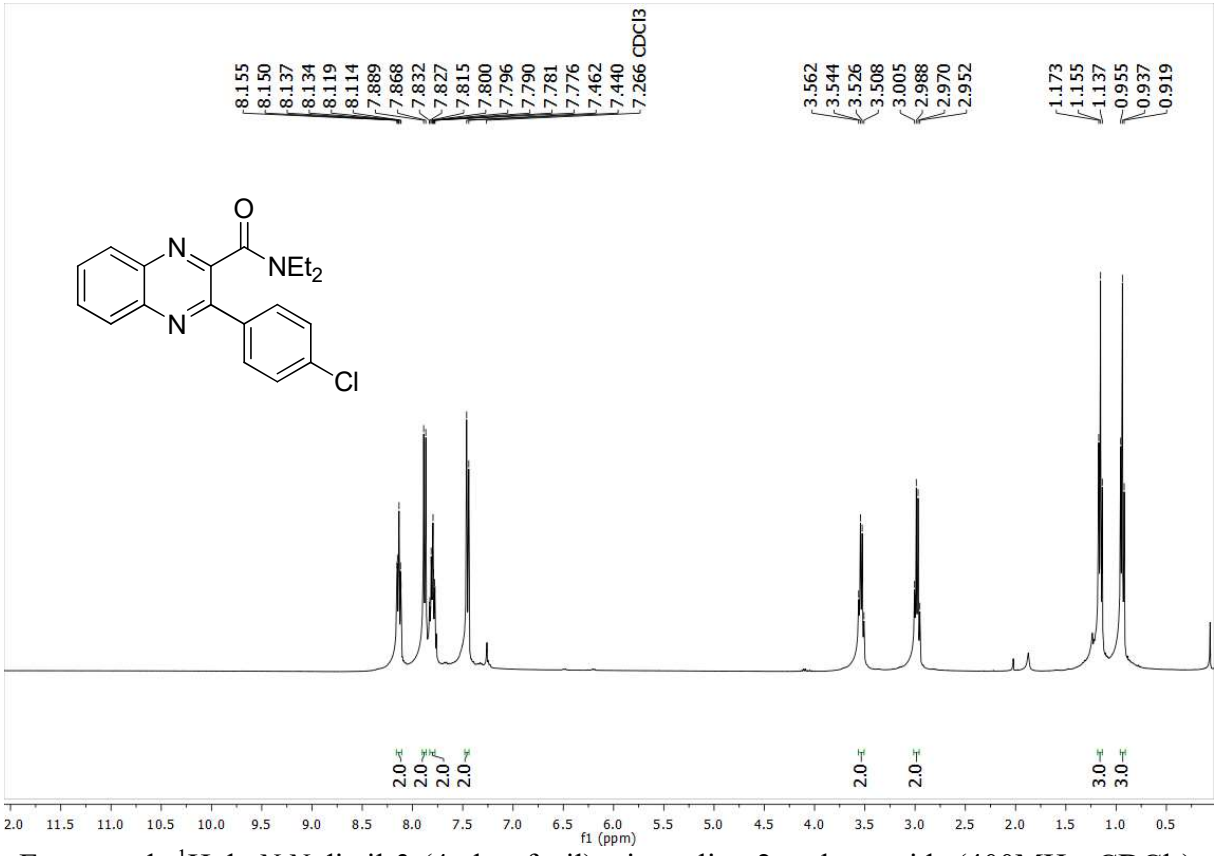
Espectro de ^{1}H da *N,N*-dietil-3- fenilquinoxalina-2-carboxamida (400MHz, $CDCl_3$).



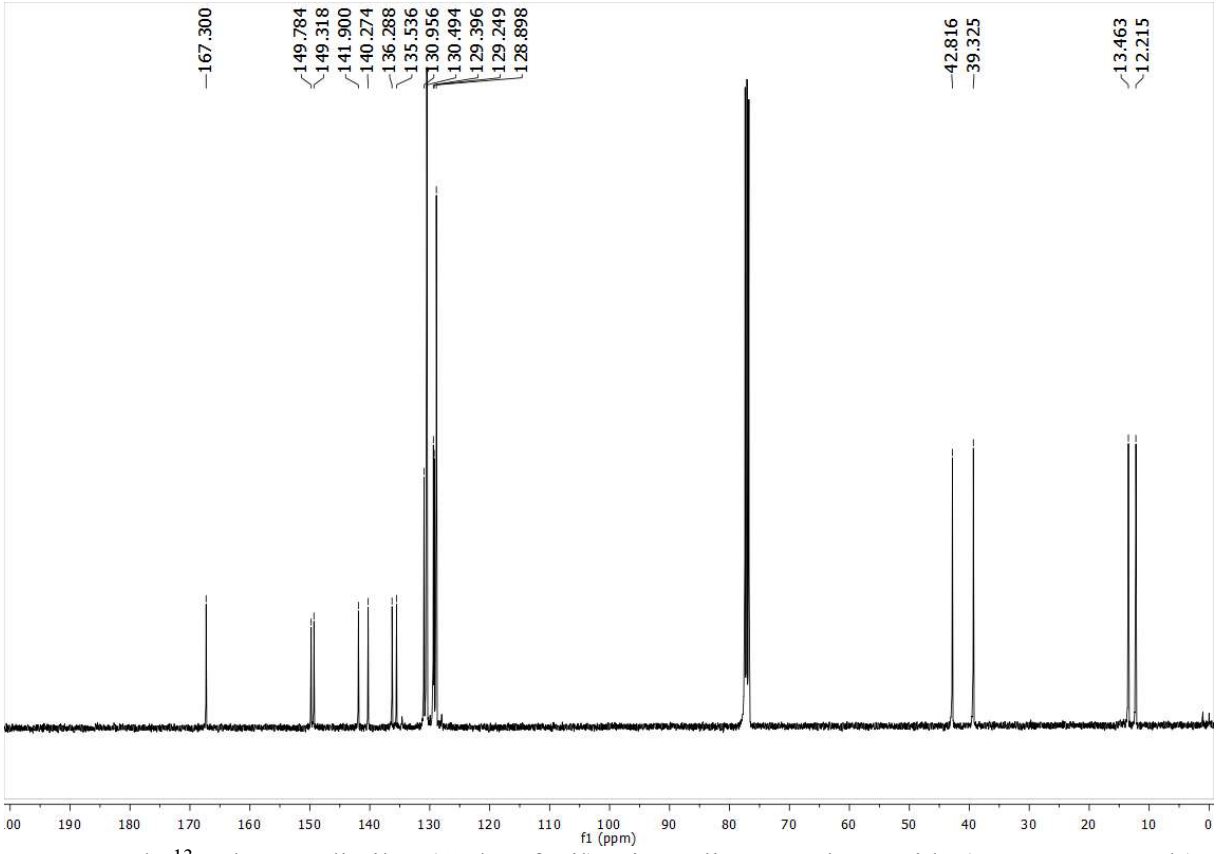
Espectro de ^{13}C da *N,N*-dietil-3- fenilquinoxalina-2-carboxamida (100MHz, $CDCl_3$).



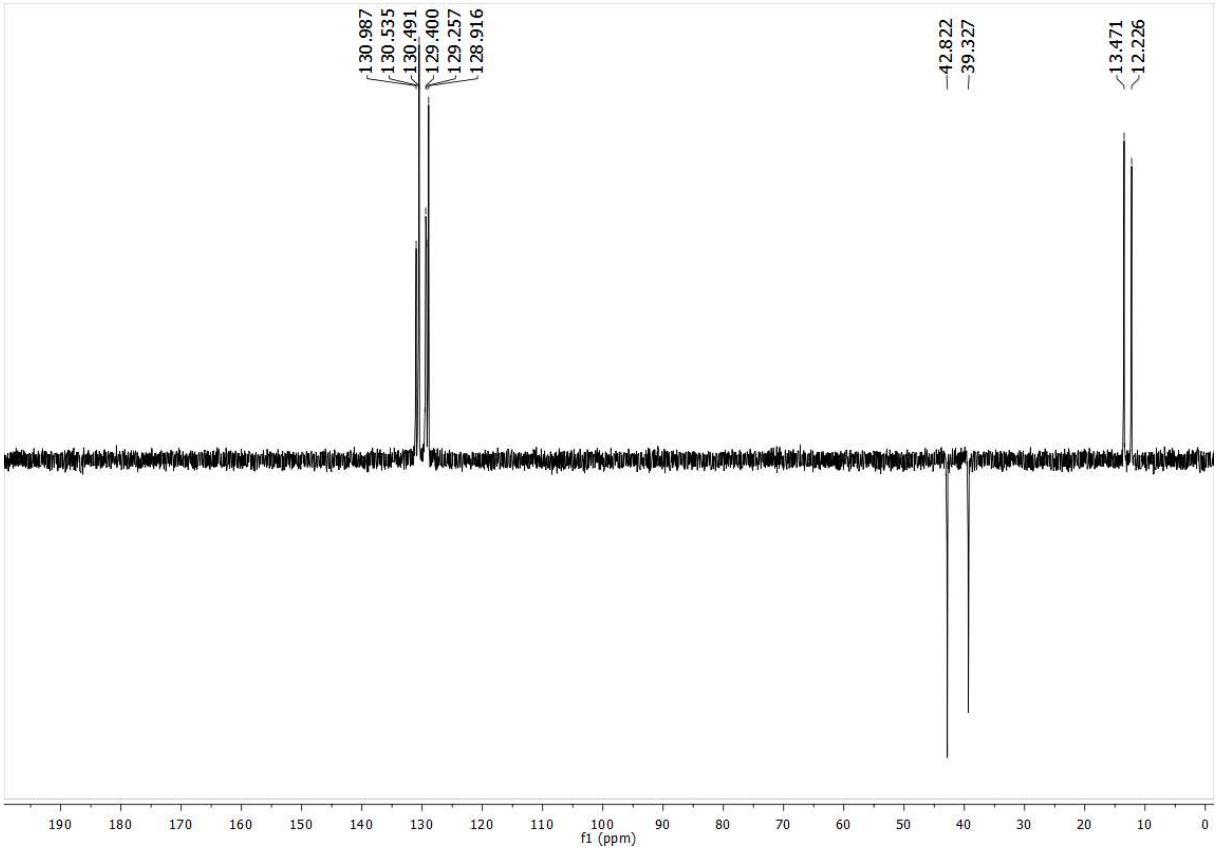
Espectro de DEPT-135 da *N,N*-dietil-3- fenilquinoxalina-2-carboxamida (100MHz, $CDCl_3$).



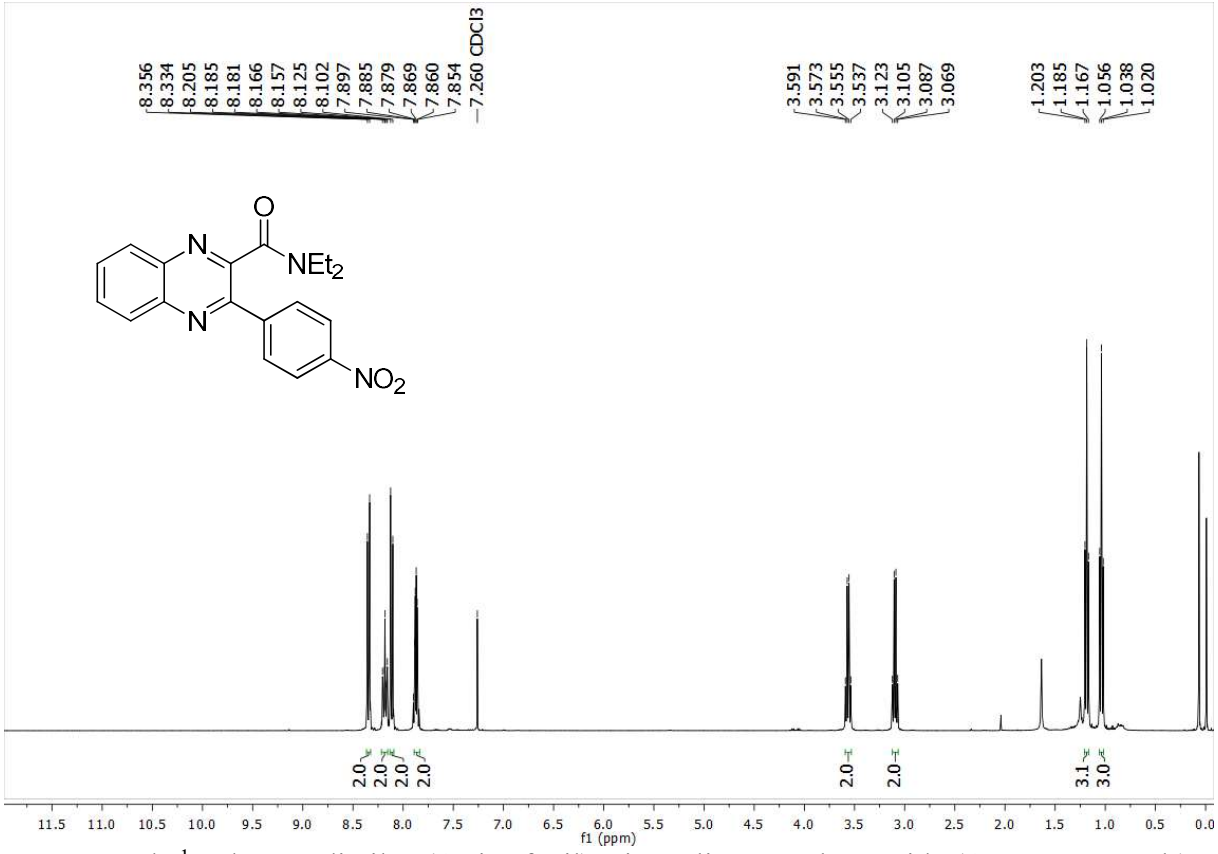
Espectro de ^1H da *N,N*-dietil-3-(4-clorofenil)quinoxalina-2-carboxamida (400MHz, $CDCl_3$).



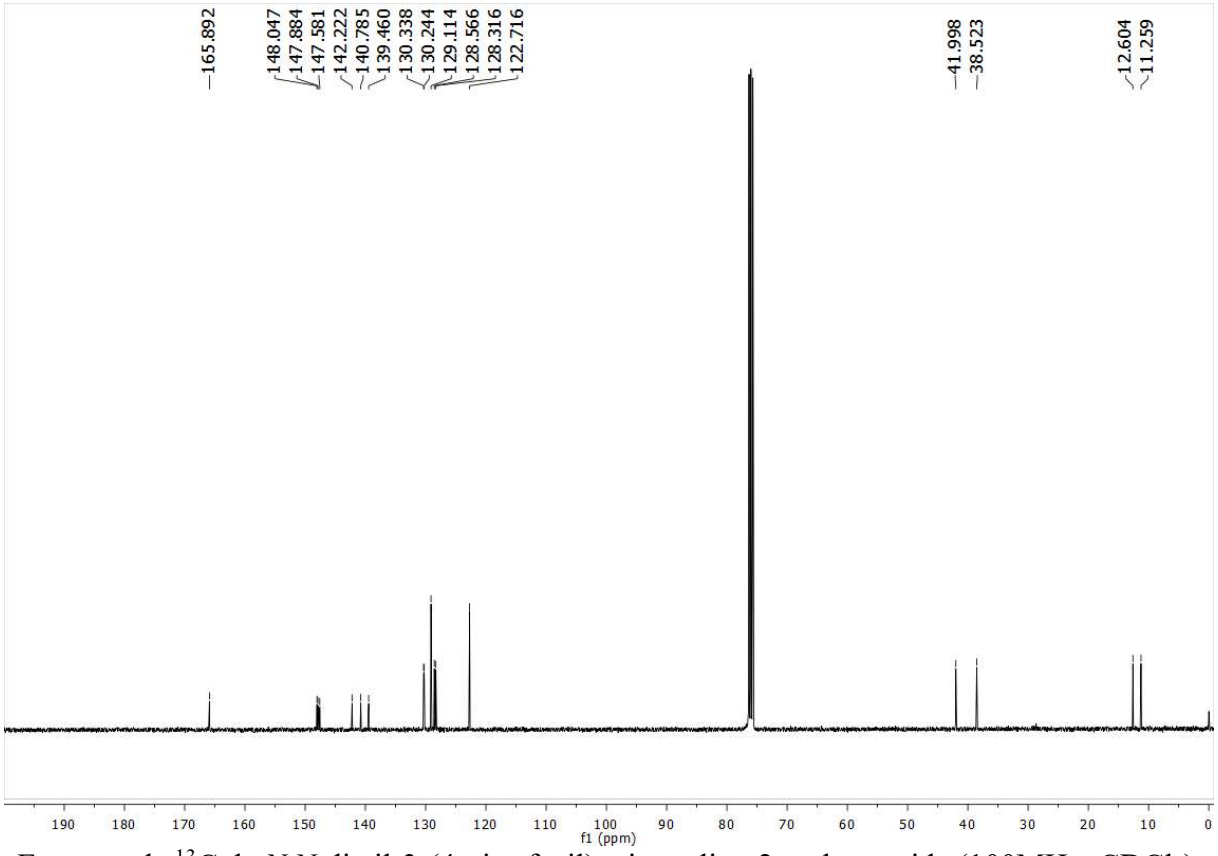
Espectro de ^{13}C da *N,N*-dietil-3-(4-clorofenil)quinoxalina-2-carboxamida (100MHz, $CDCl_3$).



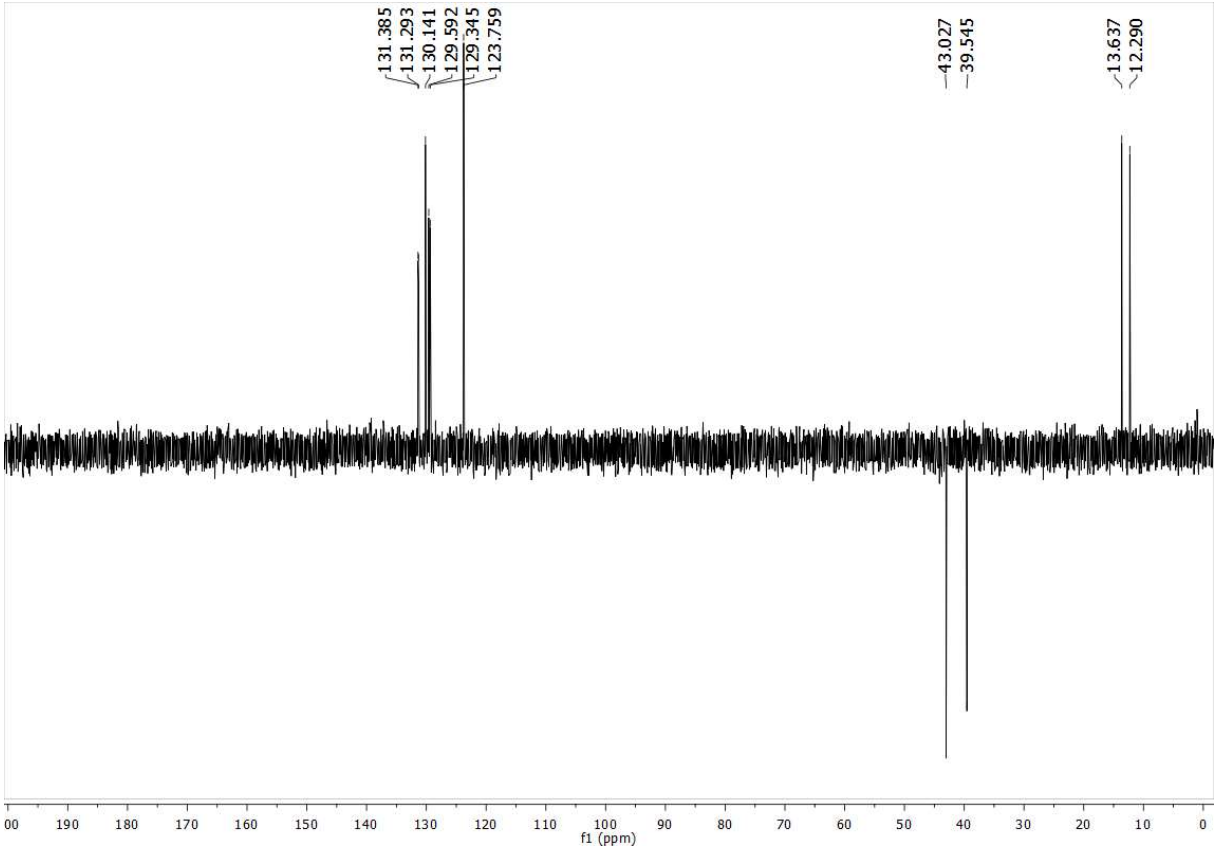
Espectro de DEPT-135 da *N,N*-dietil-3-(4-clorofenil)quinoxalina-2-carboxamida (100MHz, $CDCl_3$).



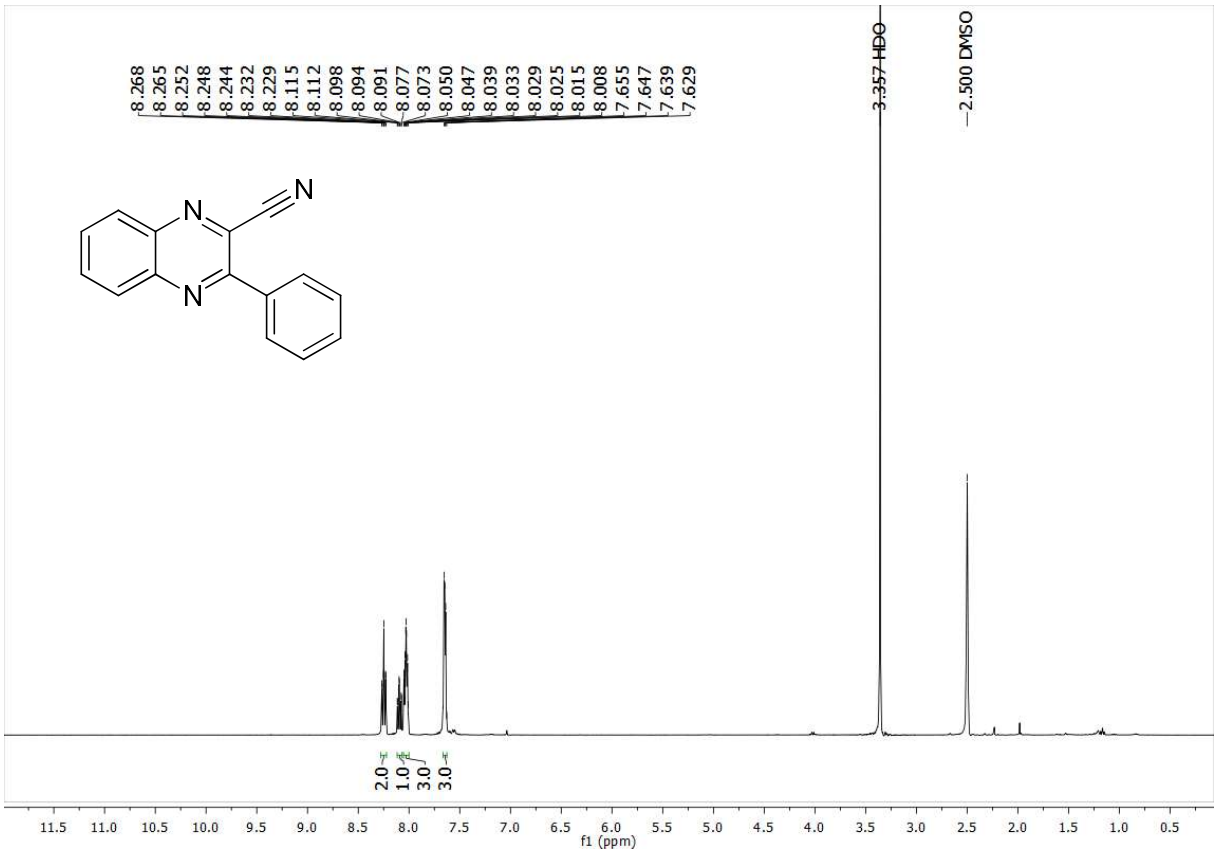
Espectro de ^{1}H da *N,N*-dietil-3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-carboxamida (400MHz, $CDCl_3$).



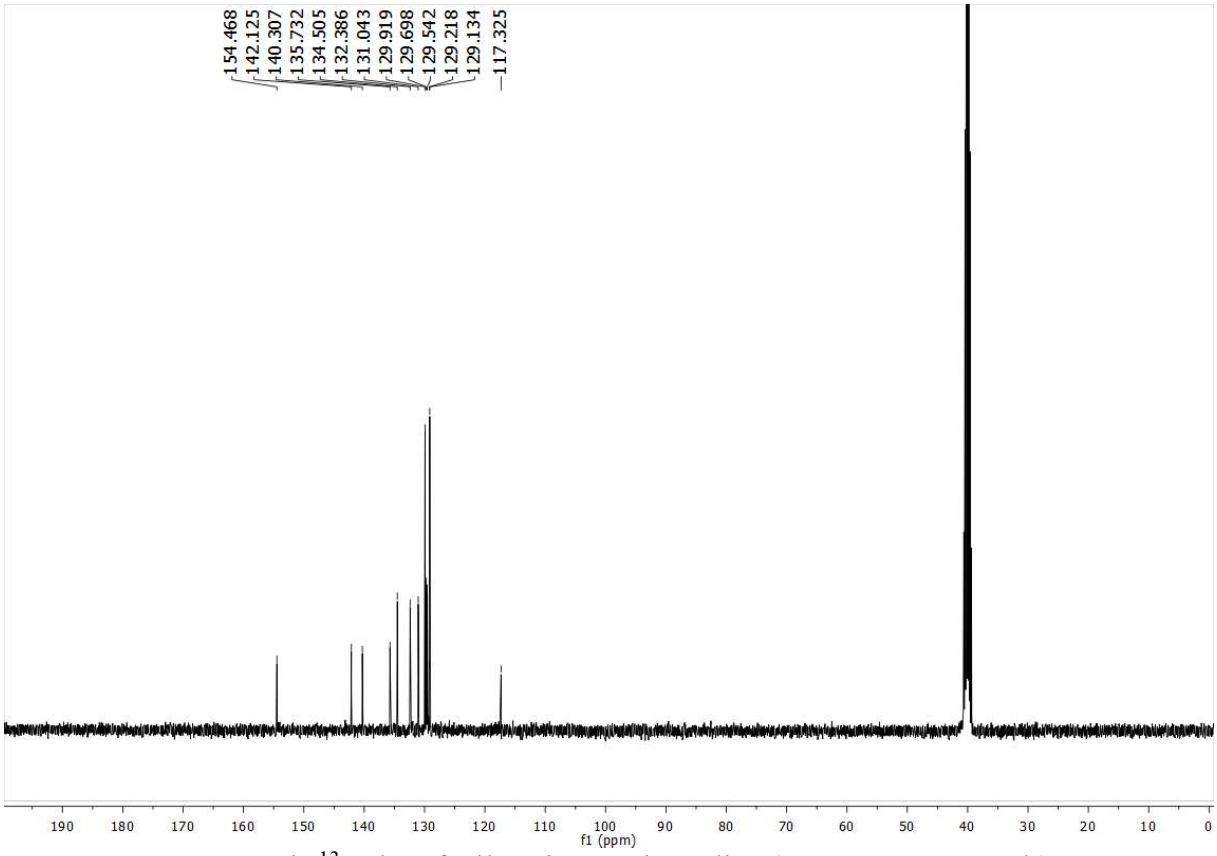
Espectro de ^{13}C da *N,N*-dietil-3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-carboxamida (100MHz, $CDCl_3$).



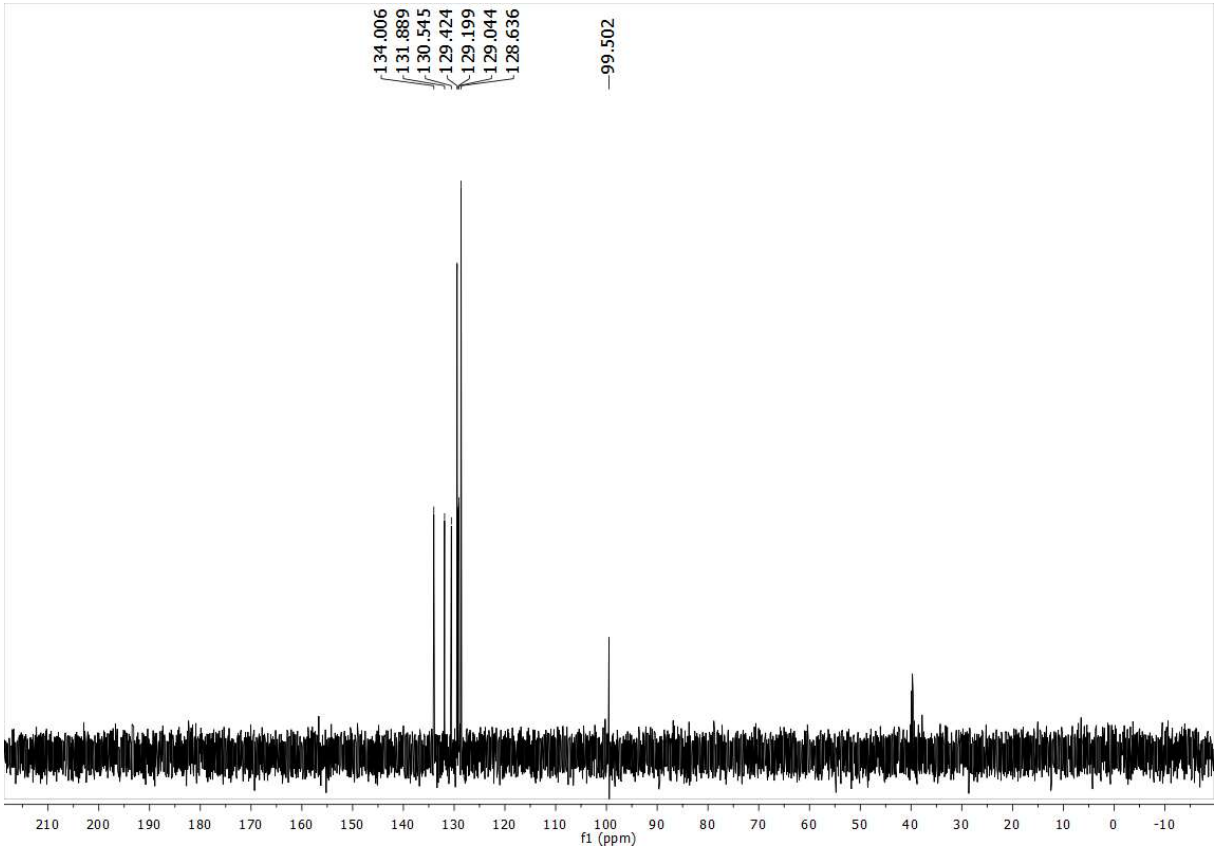
Espectro de DEPT-135 da *N,N*-dietil-3-(4-nitrofenil)quinoxalina-2-carboxamida (100MHz, $CDCl_3$).



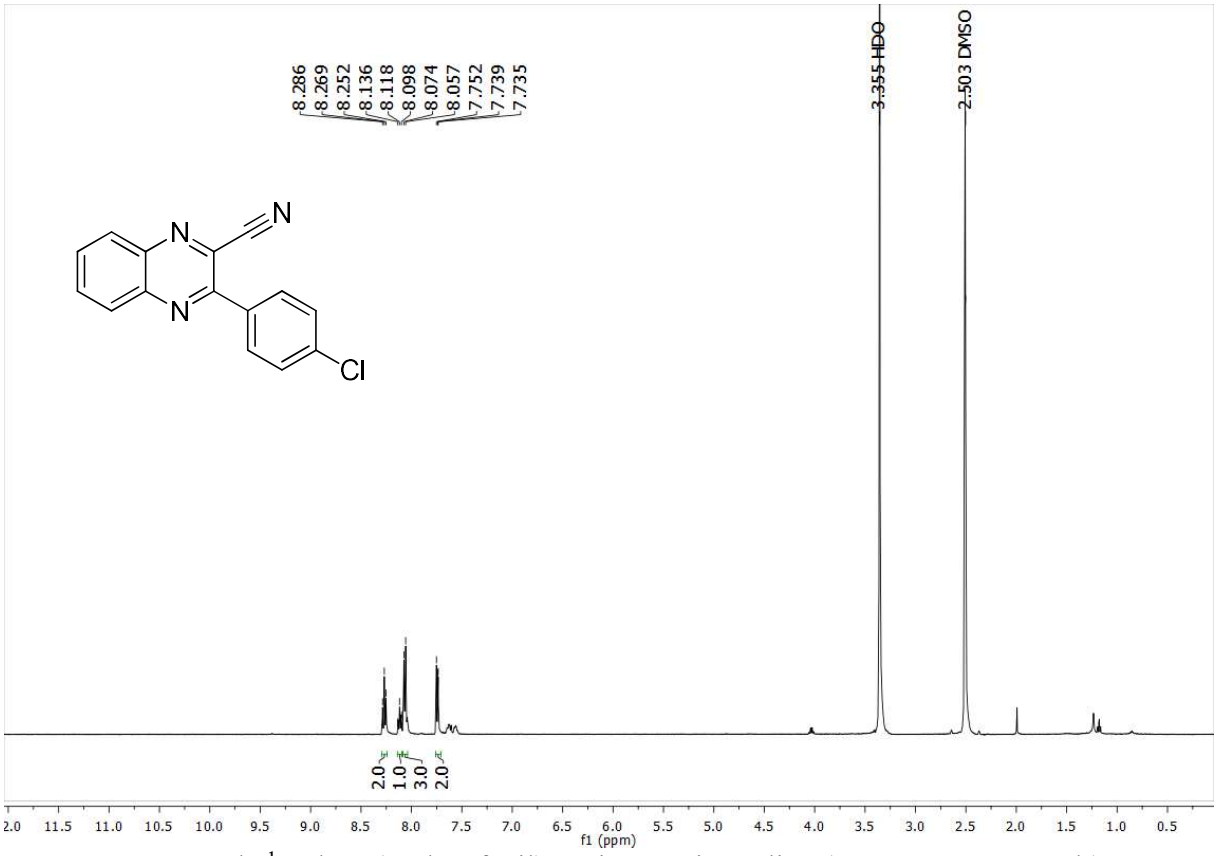
Espectro de ^1H da 3-(4-clorofenil)-2-ciano-quinoxalina (500MHz, DMSO-d_6).



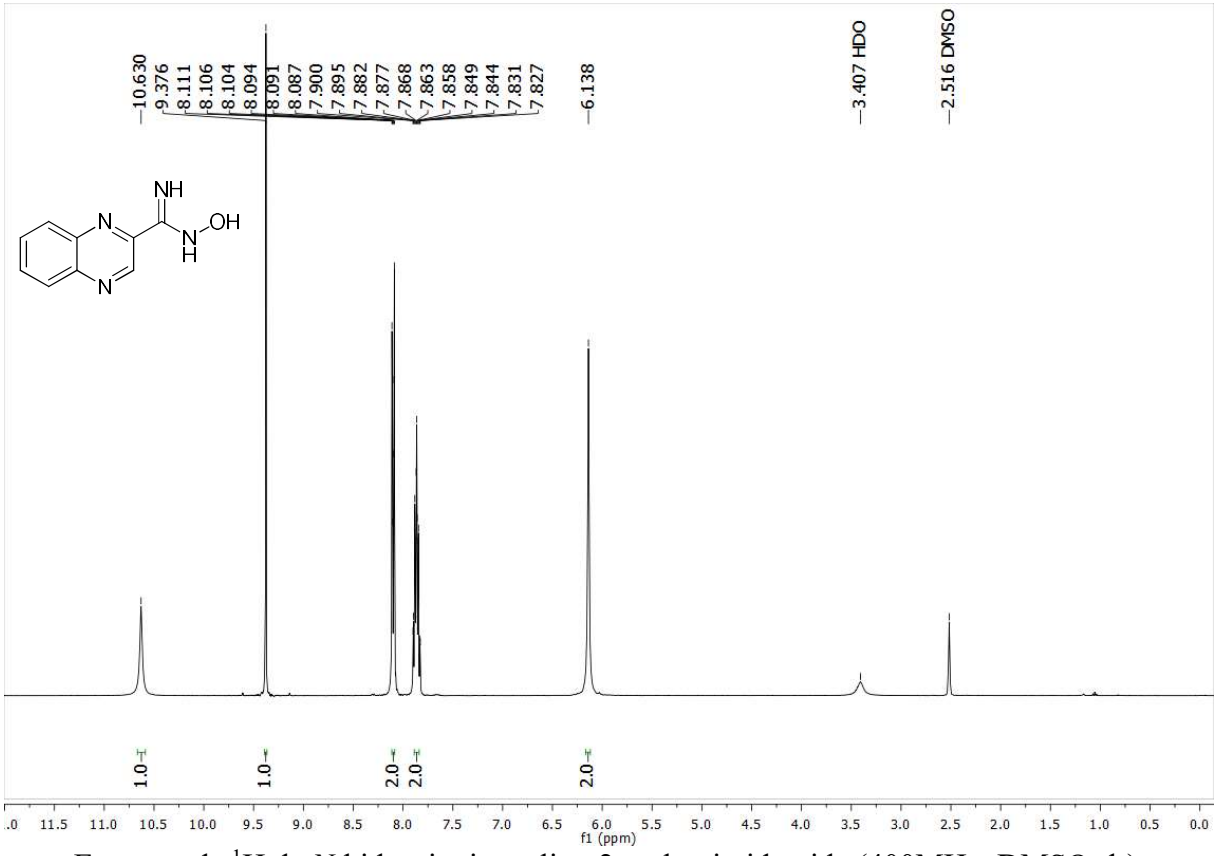
Espectro de ^{13}C da 3-fenil-2-ciano-quinoxalina (100MHz, DMSO-d_6).



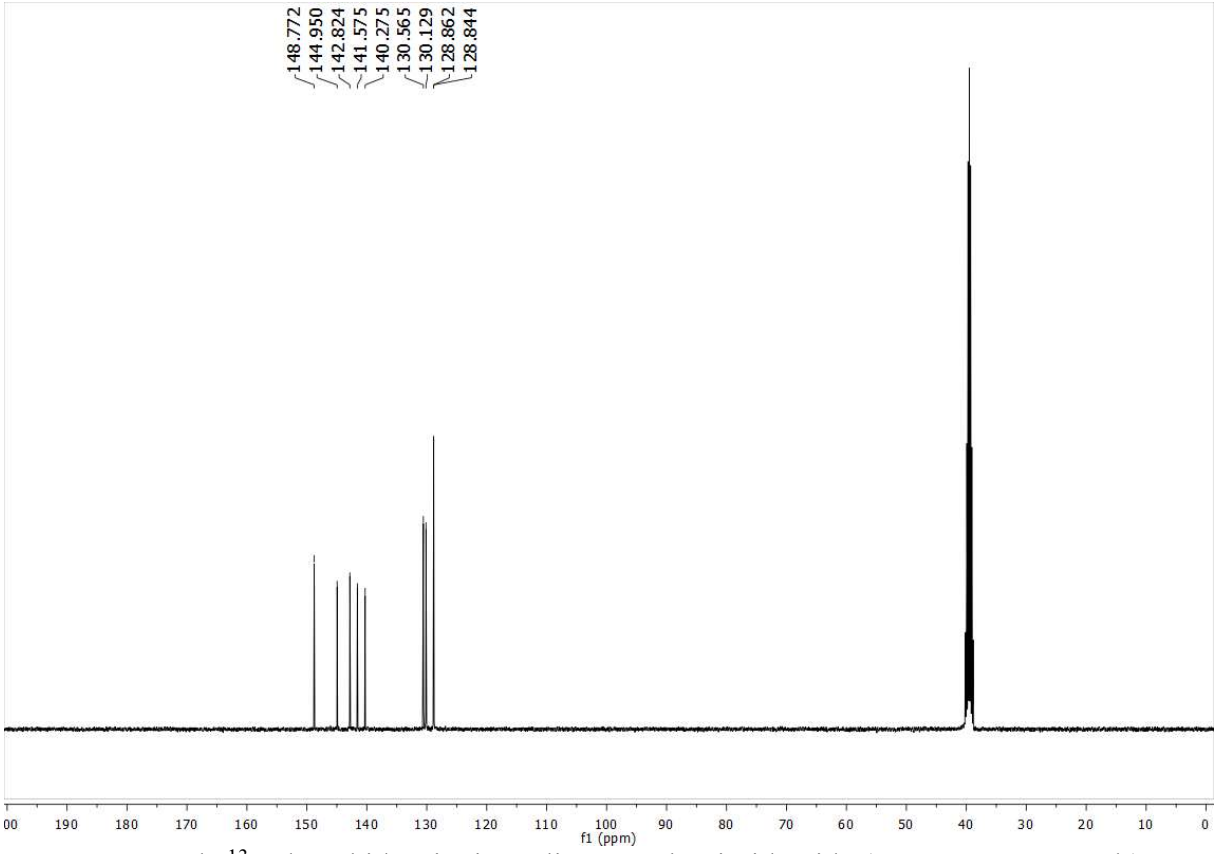
Espectro de DEPT-135 da 3-fenil-2-ciano-quinoxalina (100MHz, DMSO-d_6).



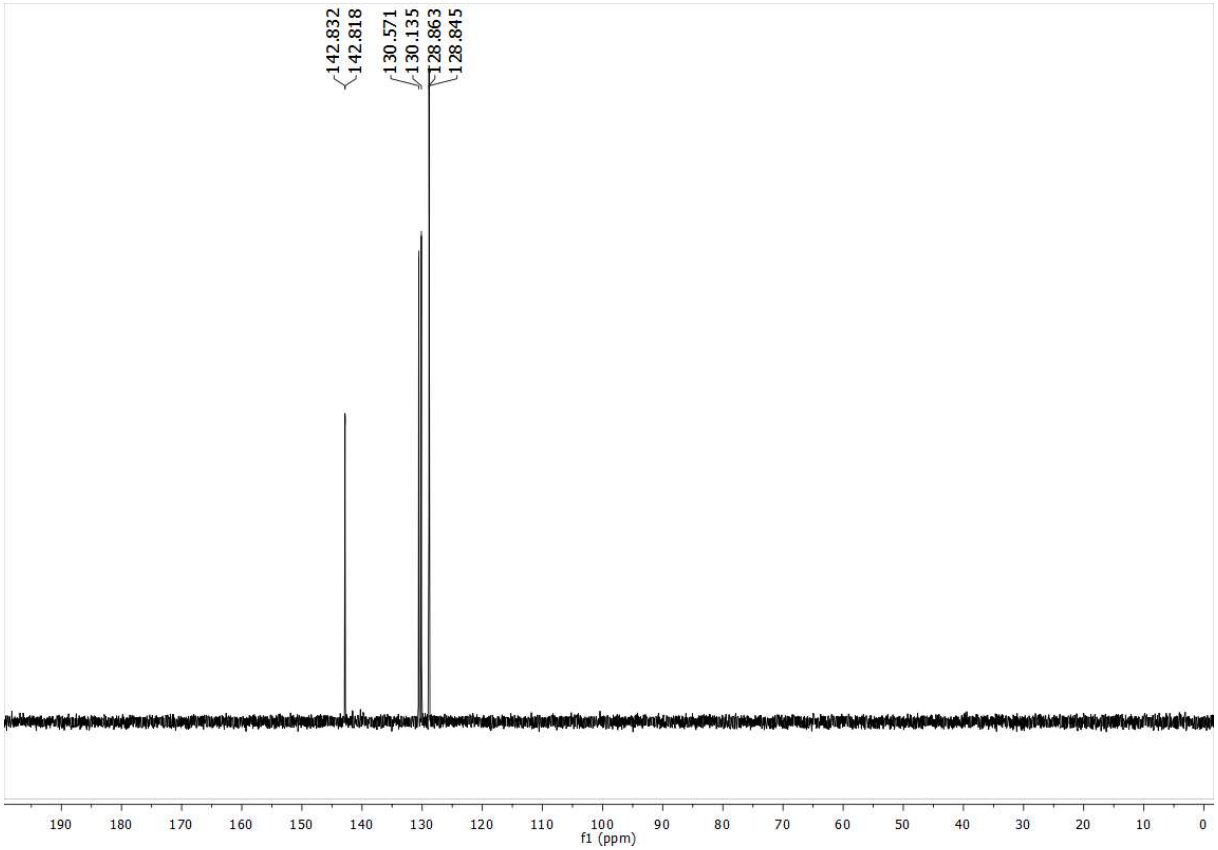
Espectro de ^{1}H da 3-(4-clorofenil)-2-ciano-quinoxalina (500MHz, DMSO-d_6).



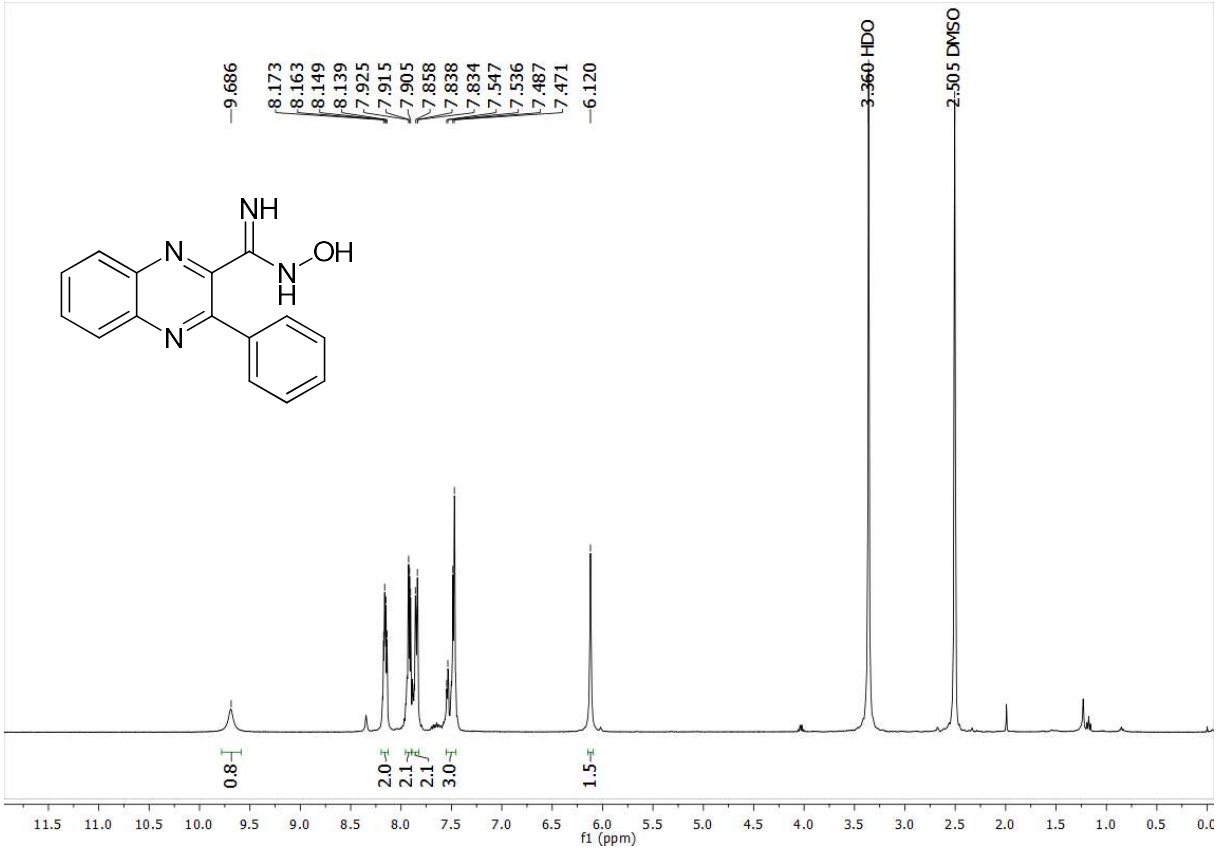
Espectro de ^{1}H da *N*-hidroxiquinoxalina-2-carboximidamida (400MHz, DMSO-d_6).



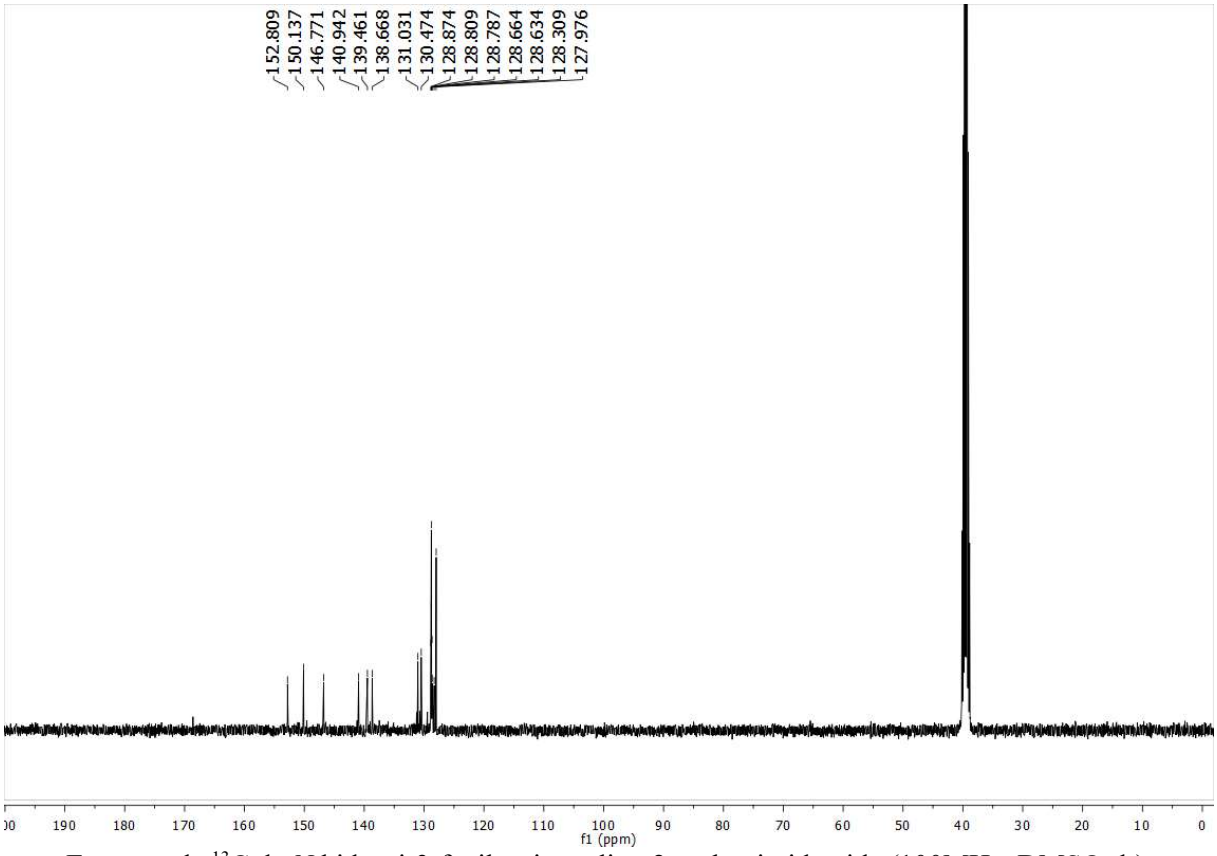
Espectro de ^{13}C da *N*-hidroxiquinoxalina-2-carboximidamida (100MHz, DMSO-d_6).



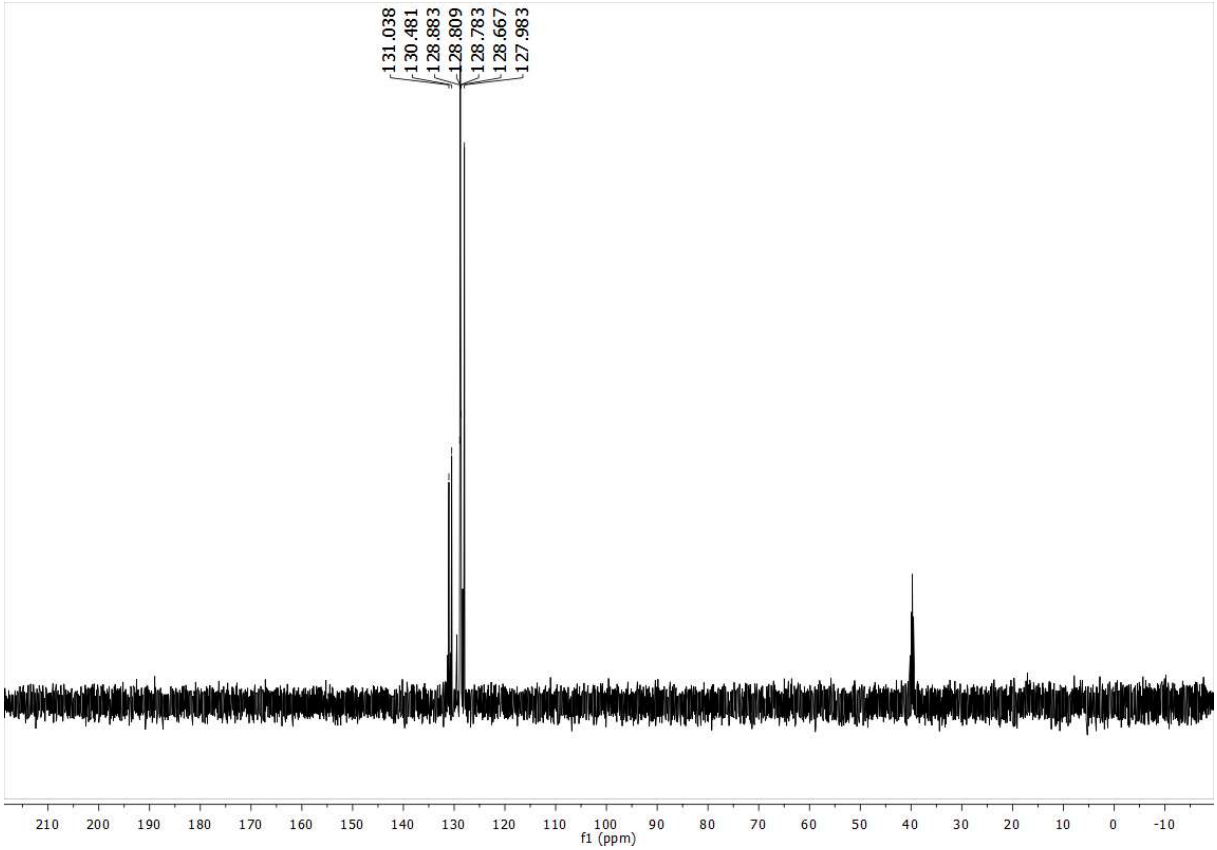
Espectro de DEPT-135 da *N*-hidroxiquinoxalina-2-carboximidamida (100MHz, DMSO-d_6).



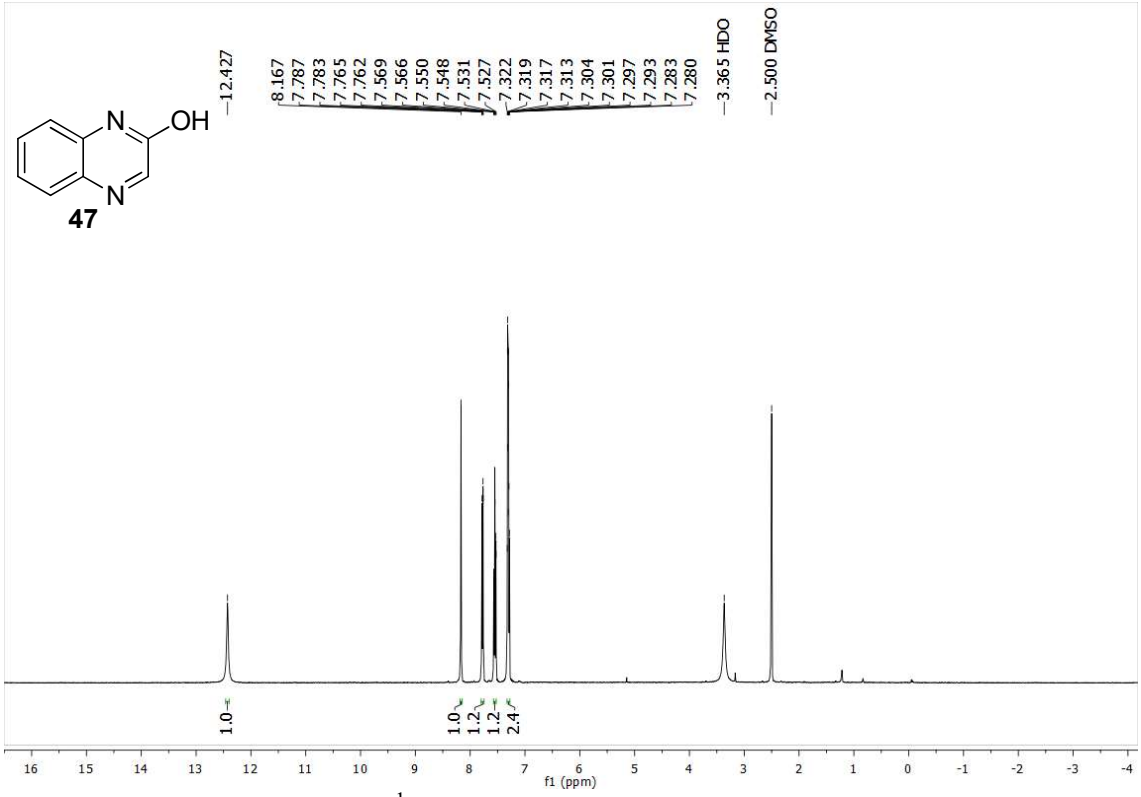
Espectro de ^{1}H da *N*-hidroxi-3-fenil-quinoxalina-2-carboximidamida (400MHz, DMSO-d6).



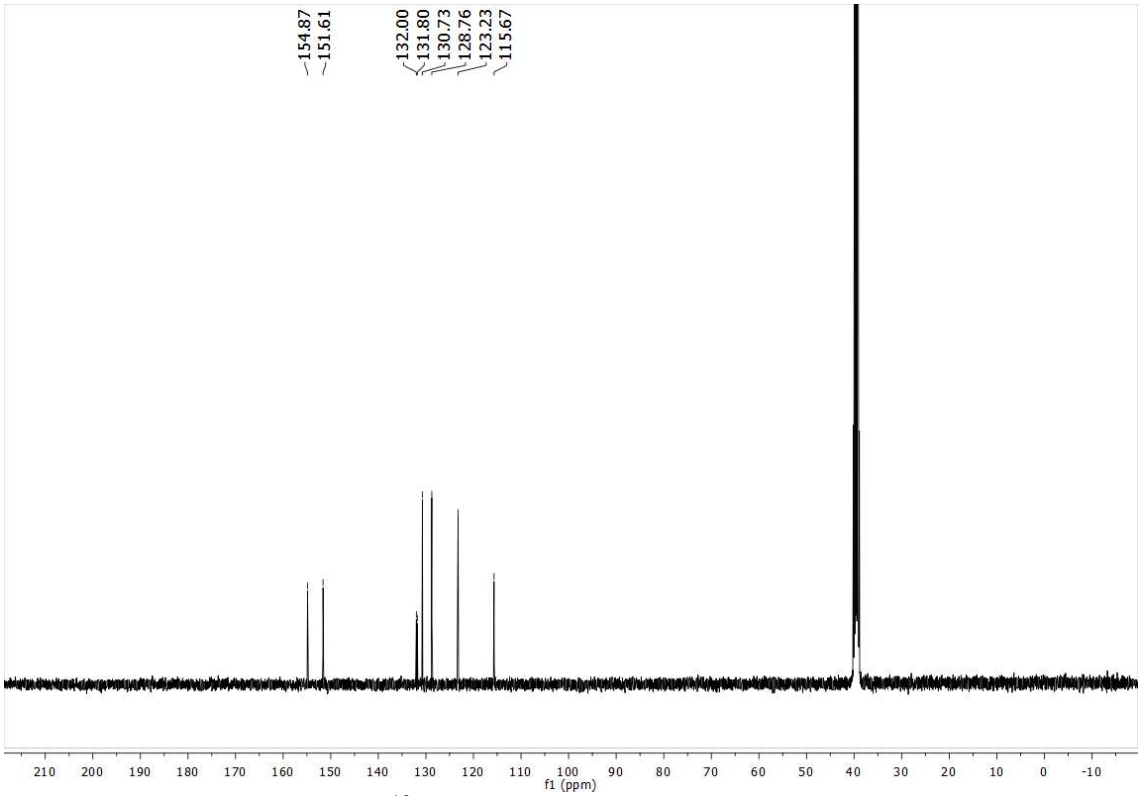
Espectro de ^{13}C da *N*-hidroxi-3-fenil-quinoxalina-2-carboximidamida (100MHz, DMSO-d_6).



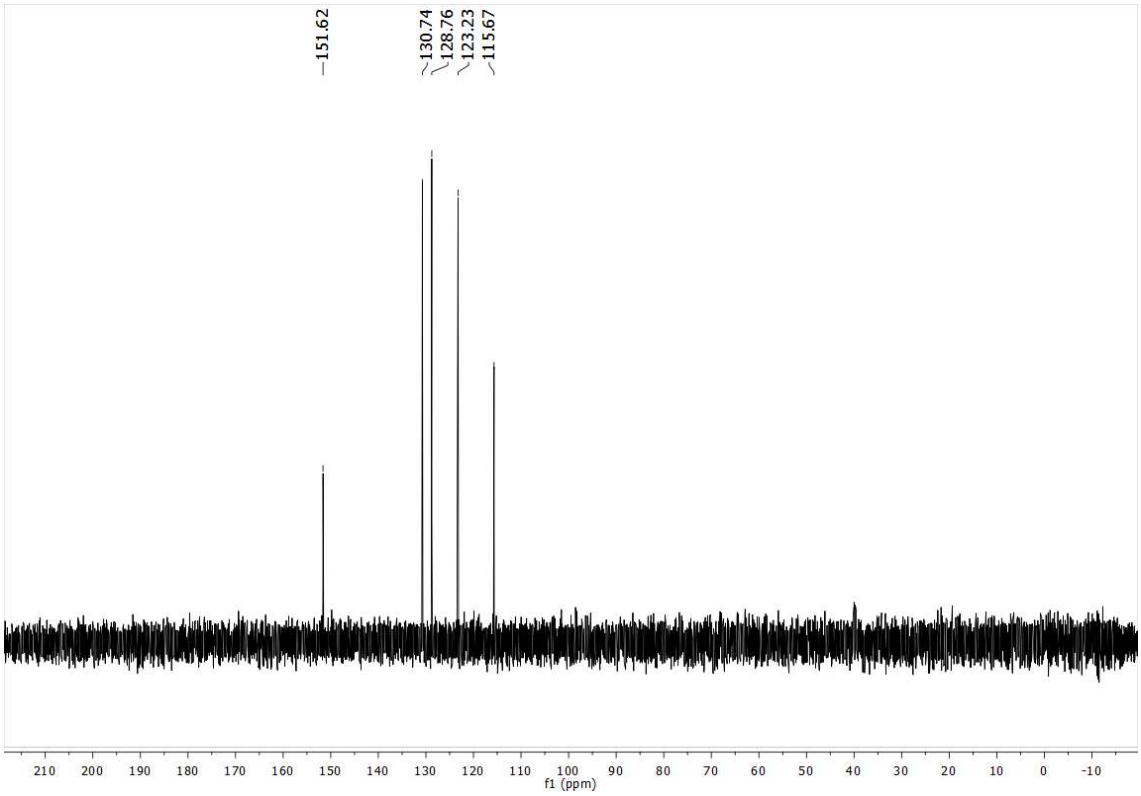
Espectro de DEPT-135 da *N*-hidroxi-3-fenil-quinoxalina-2-carboximidamida (100MHz, DMSO-d_6).



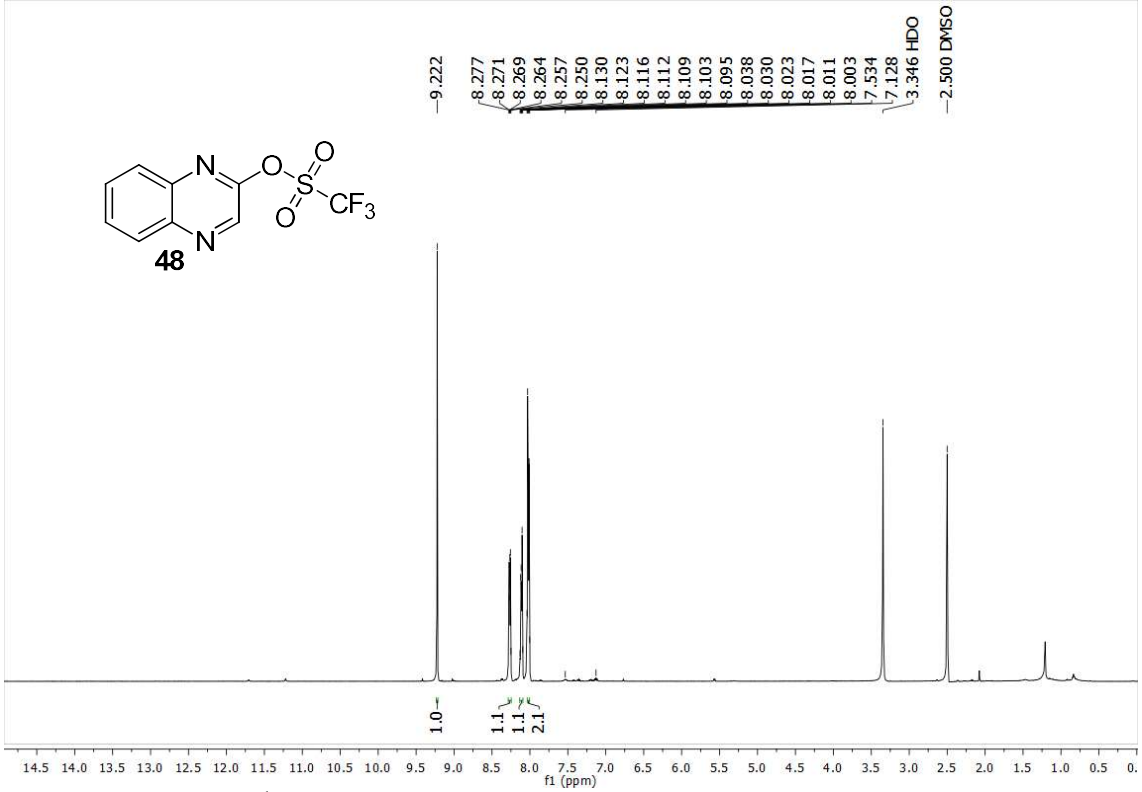
Espectro de ^{1}H da 2-quinoxalinona (400MHz, DMSO-d_6).



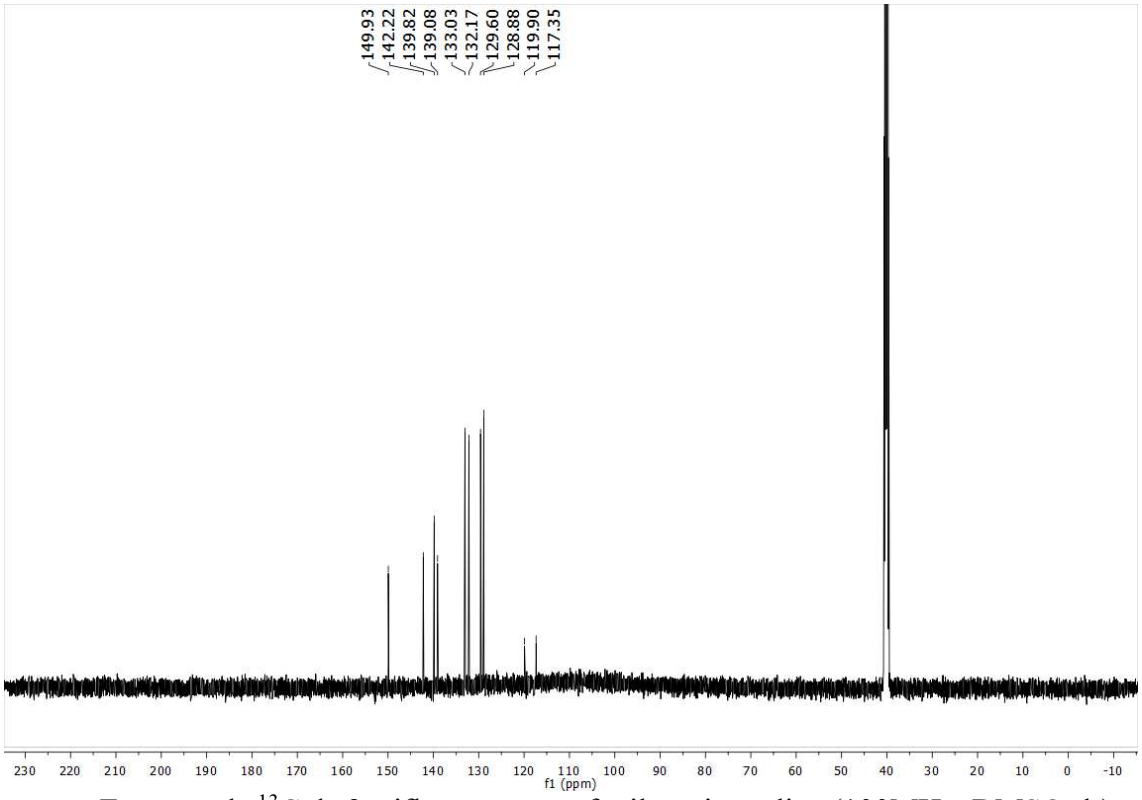
Espectro de ^{13}C da 2-quinoxalinona (100MHz, DMSO-d_6).



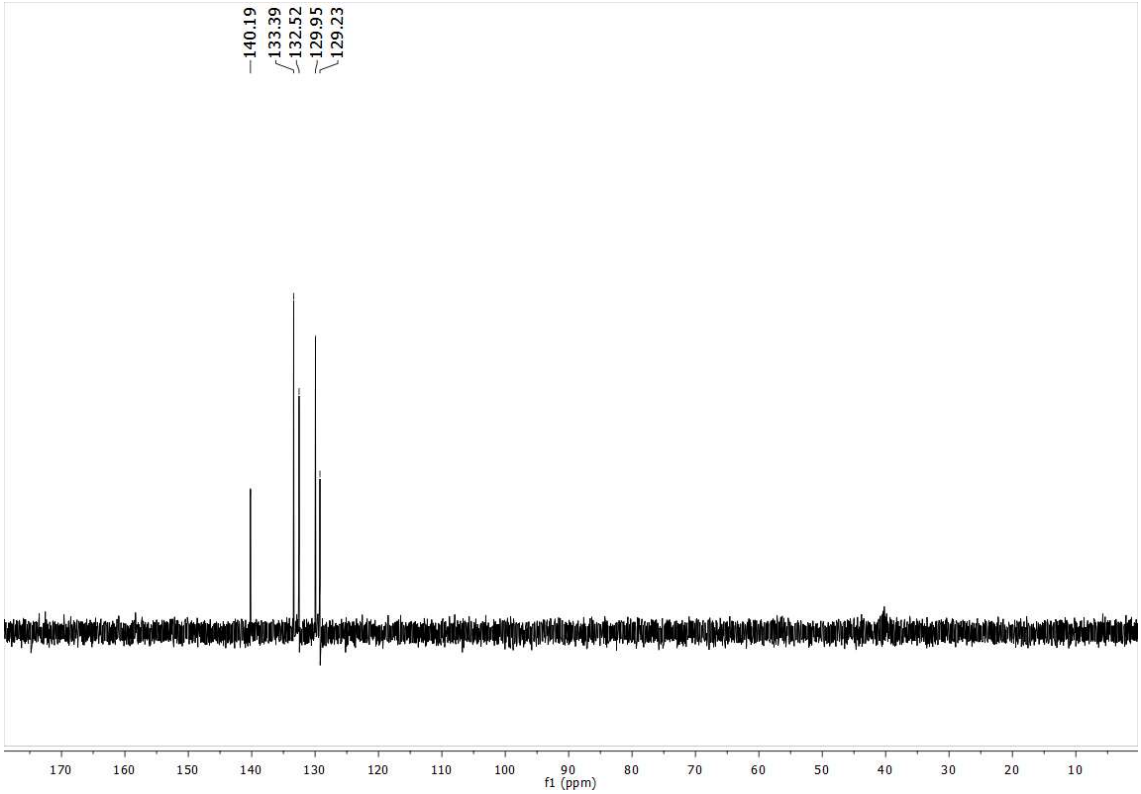
Espectro de DEPT-135 da 2-quinoxalinona (100MHz, DMSO-d_6).



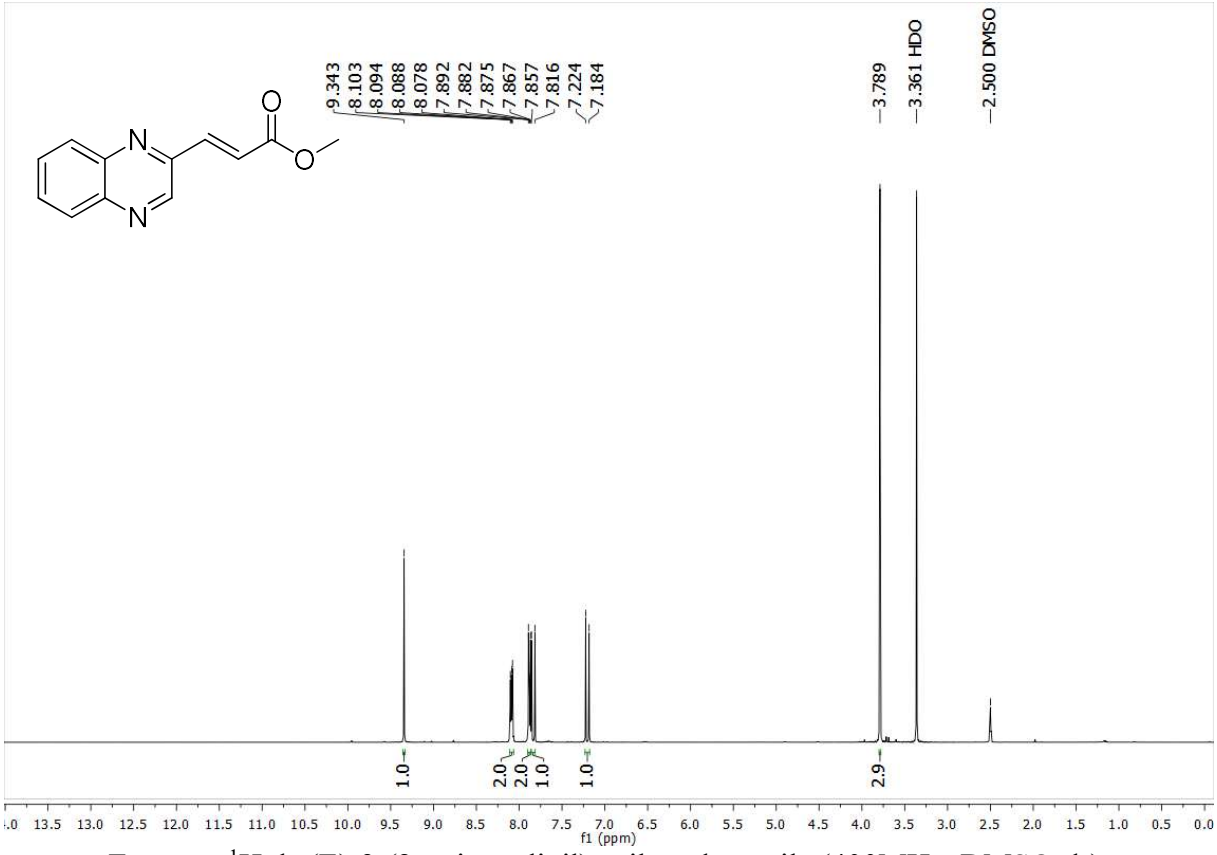
Espectro de ^{1}H da 2-trifluormetanosufonila-quinoxalina (400MHz, DMSO-d_6).



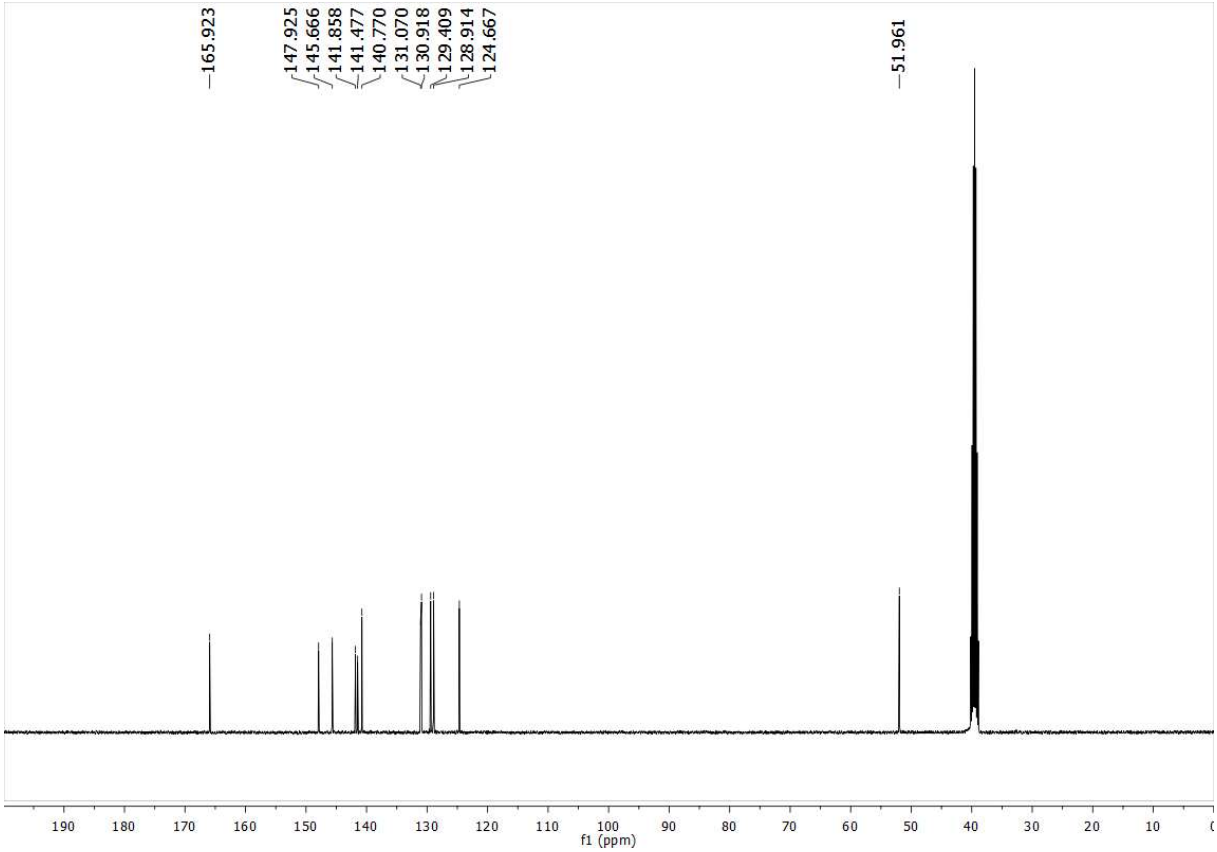
Espectro de ^{13}C da 2-trifluormetanosufonila-quinoxalina (100MHz, DMSO-d_6).



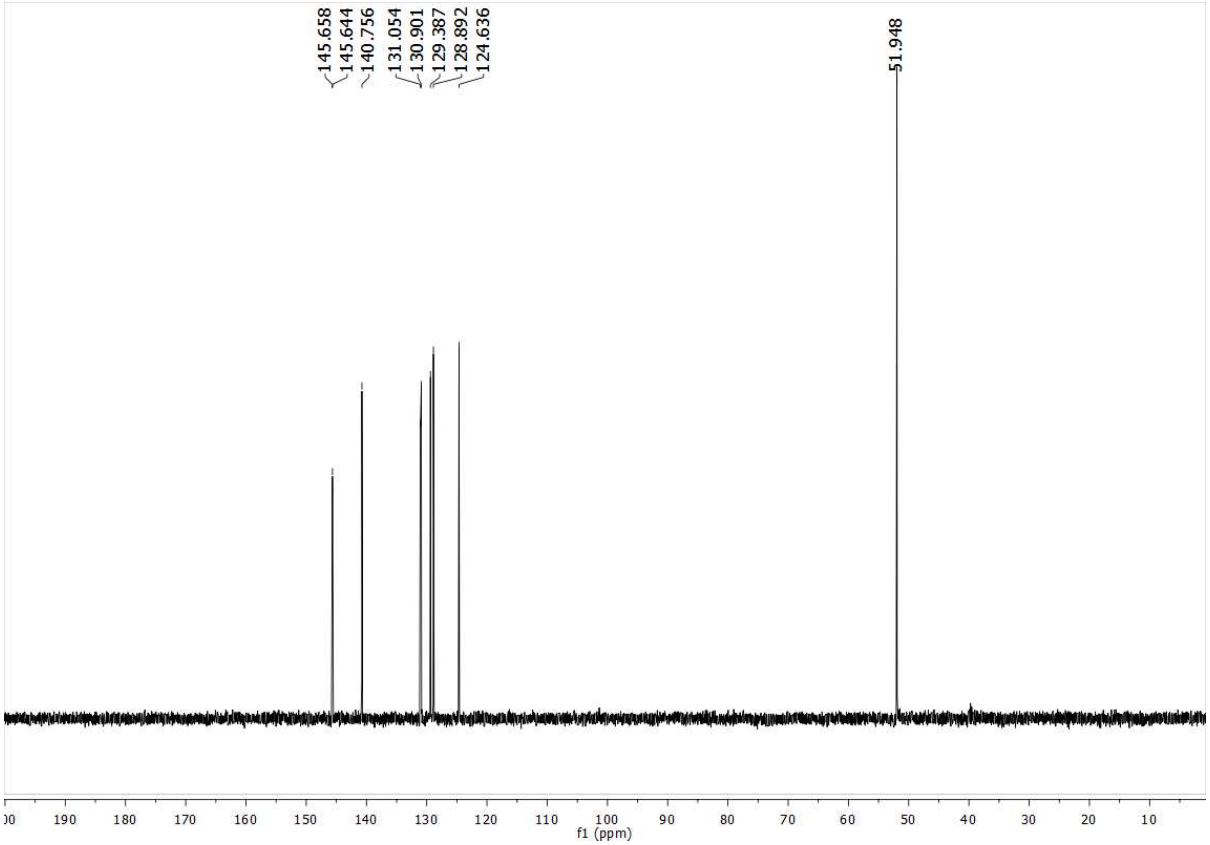
Espectro DEPT-135 da 2-trifluormetanosufonila-quinoxalina (100MHz, DMSO-d_6).



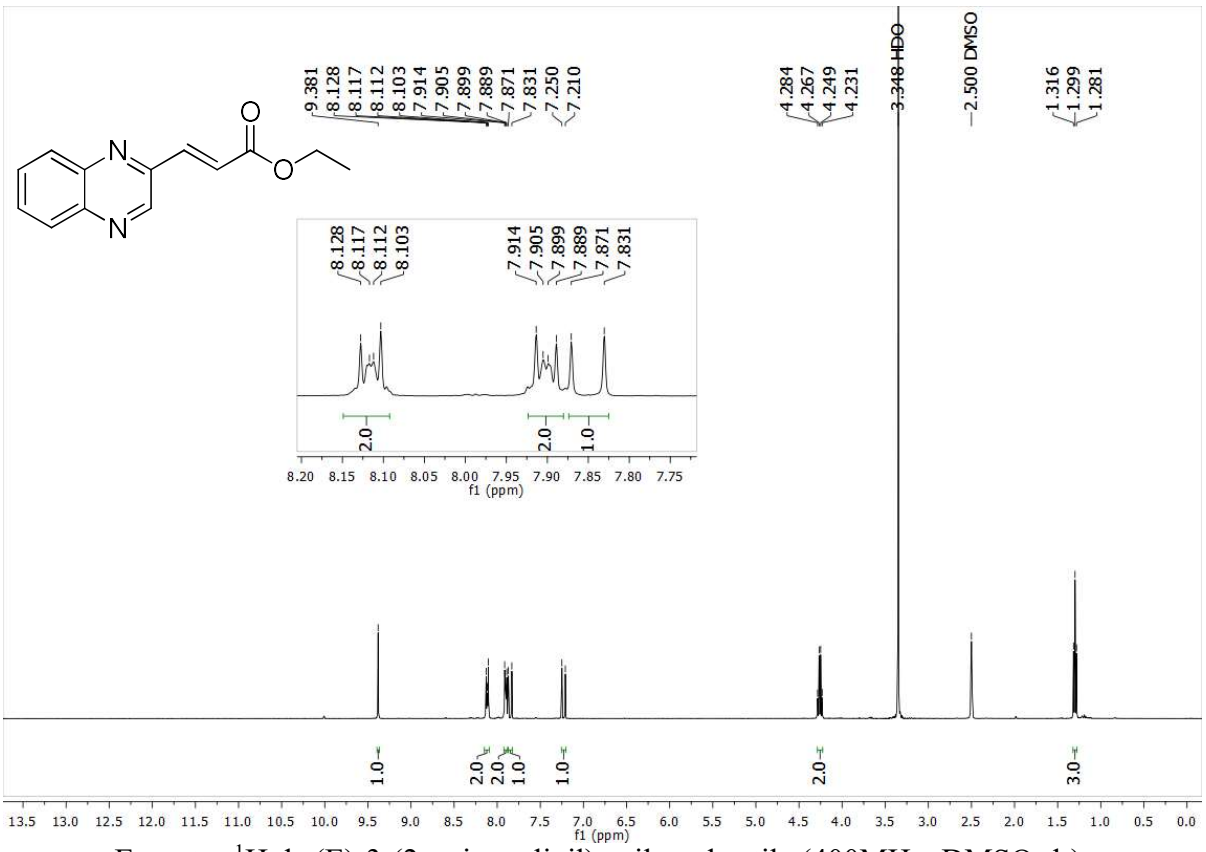
Espectro ^{1}H da (E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de metila (400MHz, DMSO-d_6).



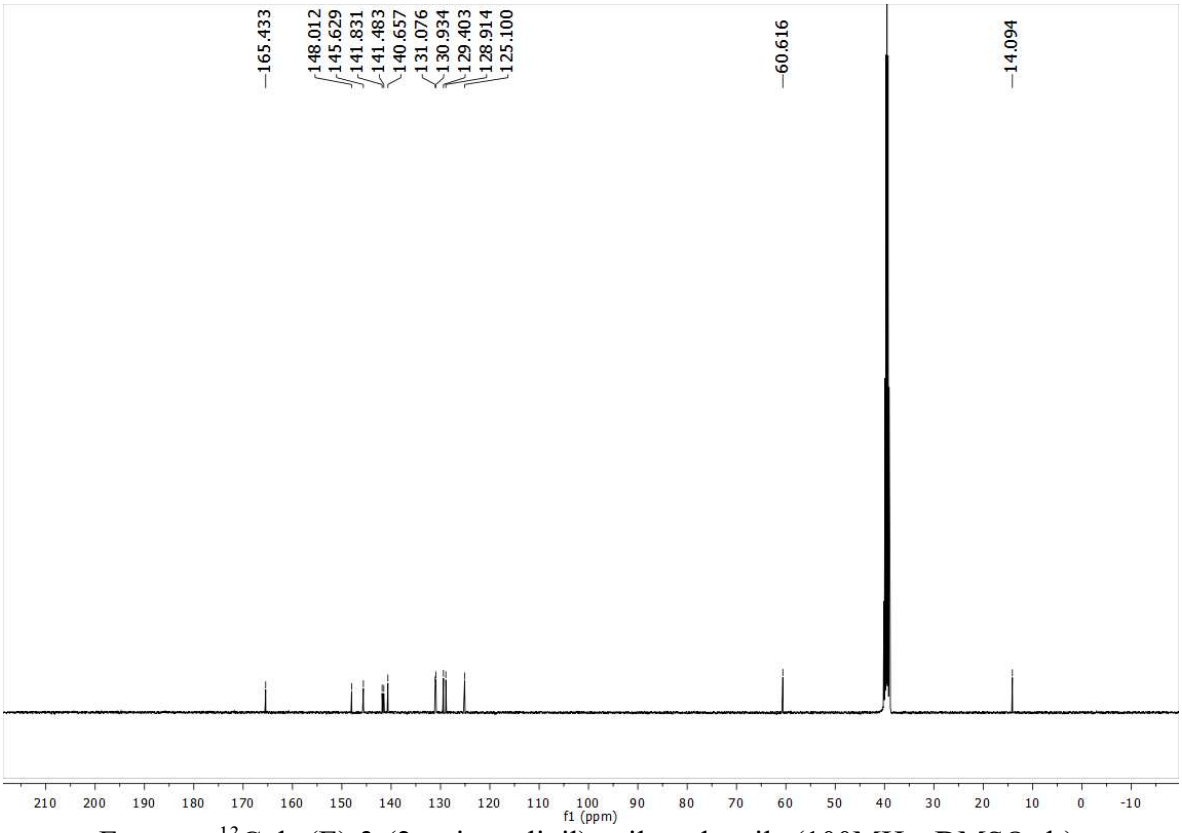
Espectro ^{13}C da (E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de metila (100MHz, DMSO-d_6).



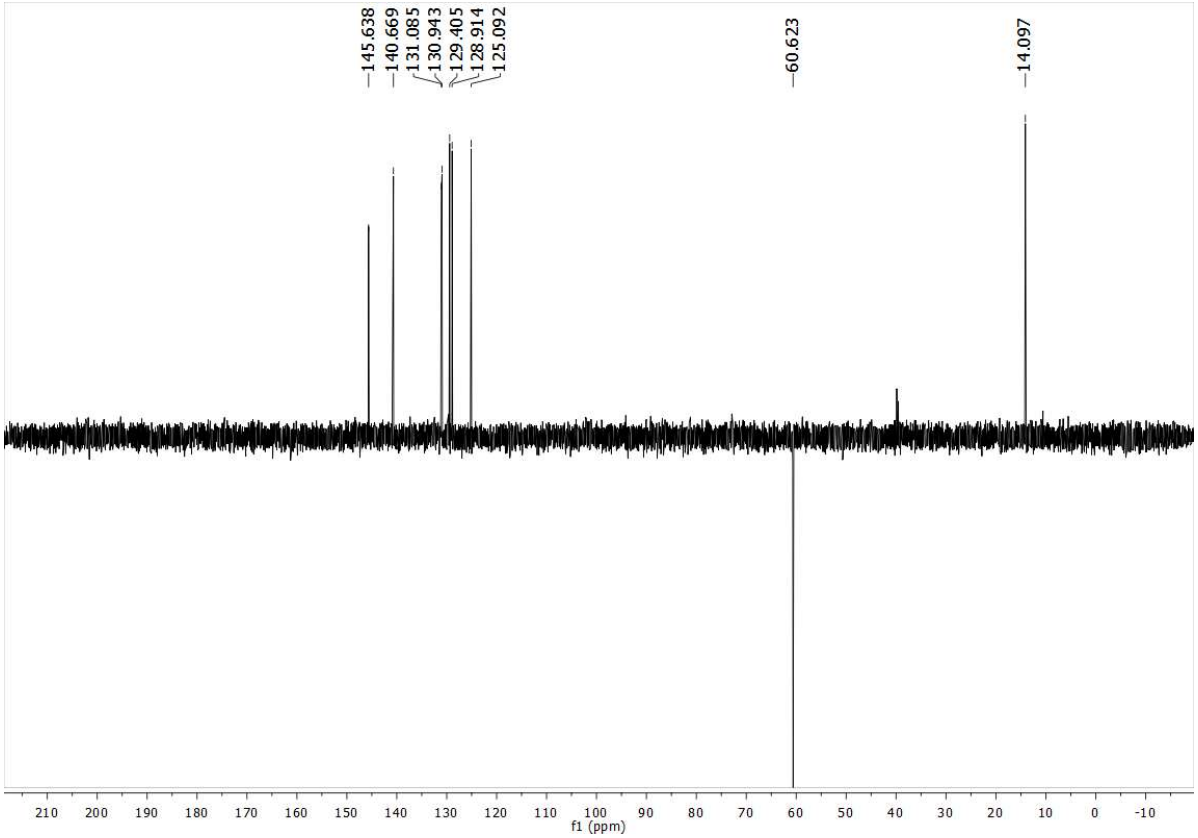
Espectro DEPT-135 da (E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de metila (100MHz, DMSO-d_6).



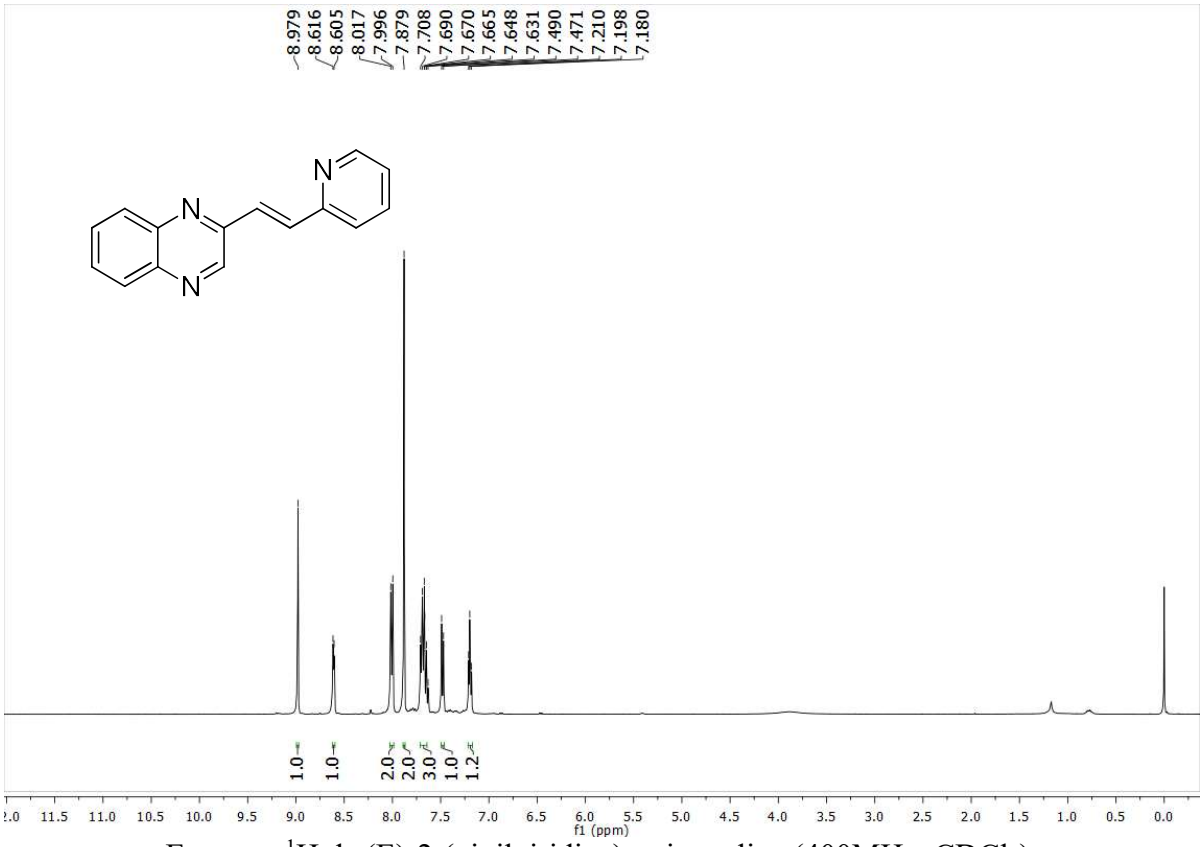
Espectro ^{1}H da (E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de etila (400MHz, DMSO-d_6).



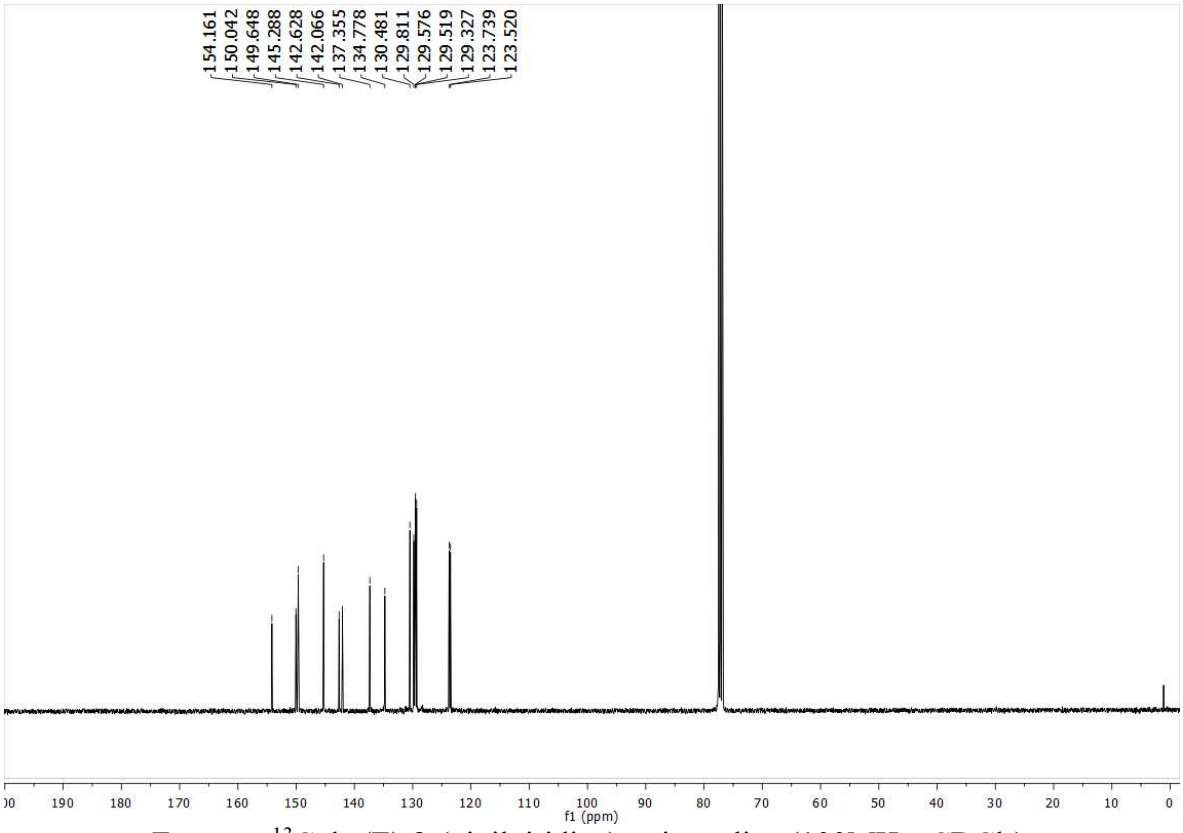
Espectro ^{13}C da (E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de etila (100MHz, DMSO-d_6).



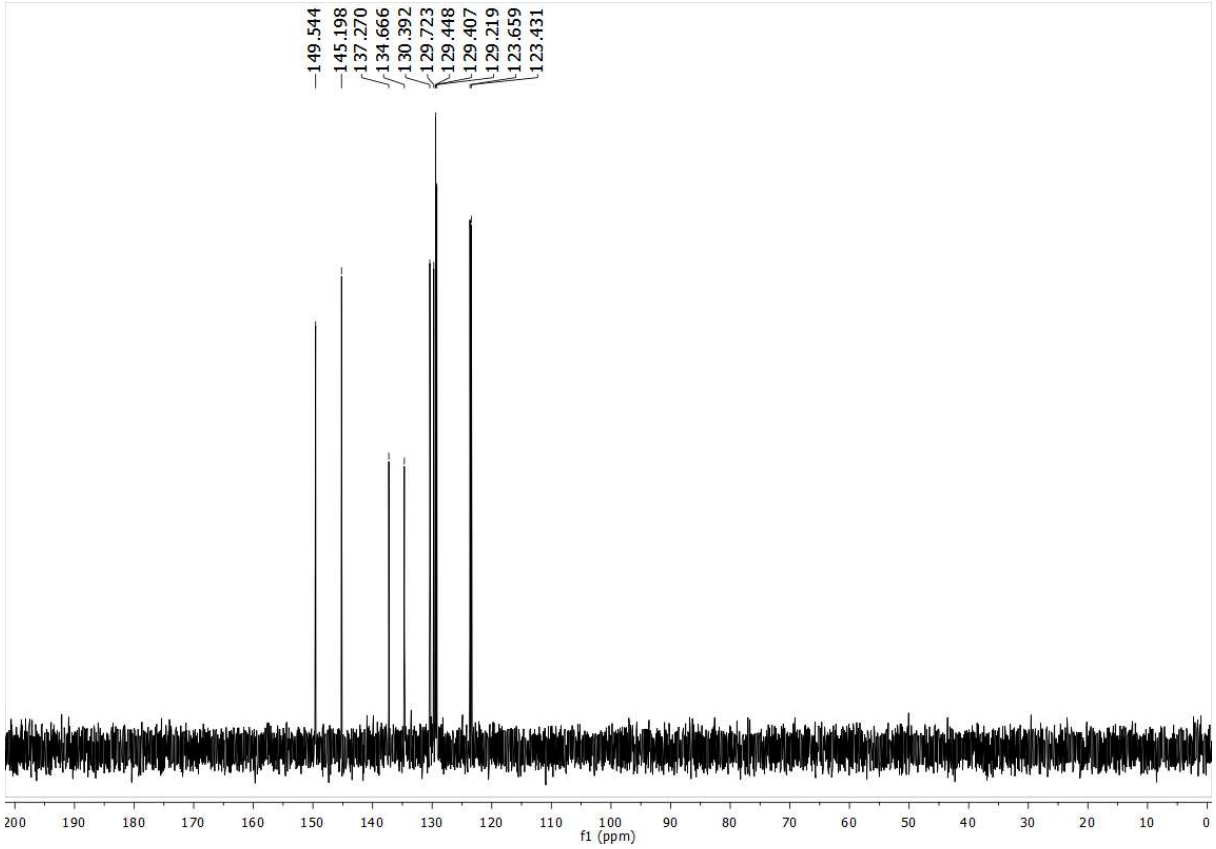
Espectro DEPT-135 da (E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de etila (100MHz, DMSO-d_6).



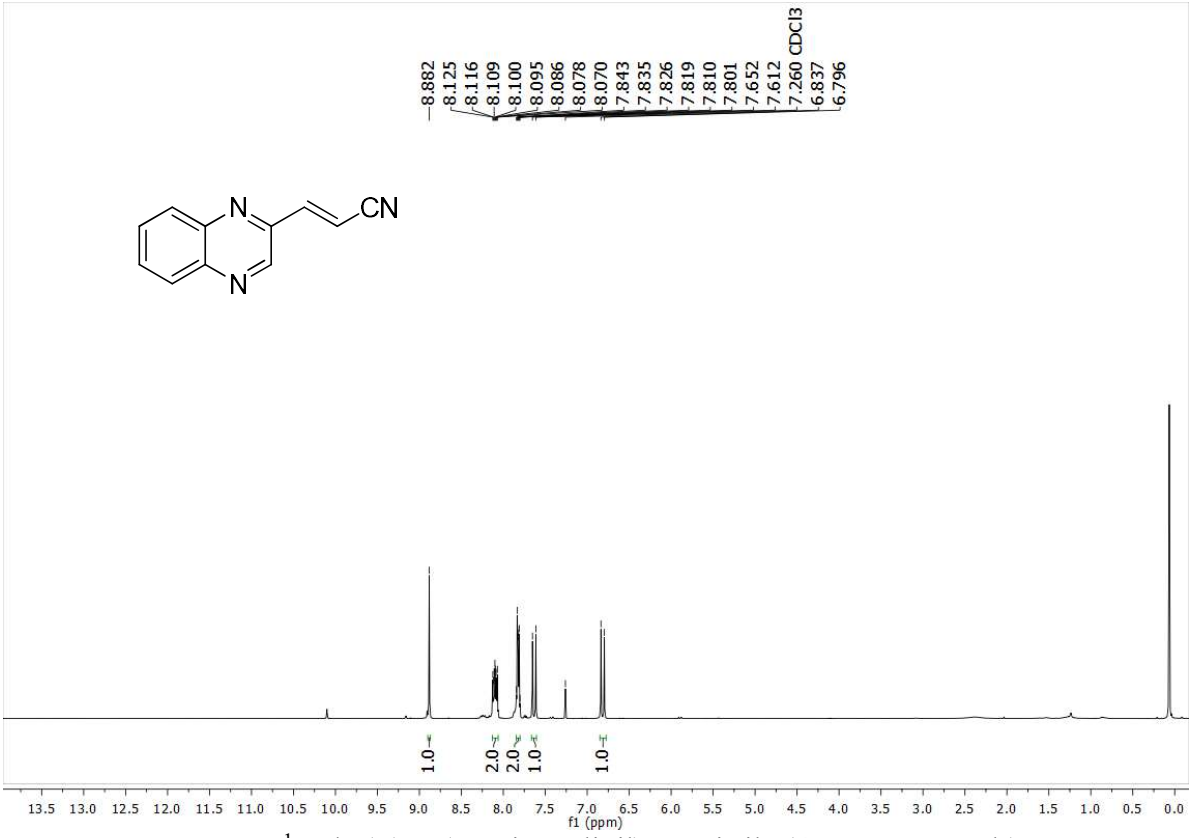
Espectro ^{1}H da (E)-2-(vinilpiridina)-quinoxalina (400MHz, $CDCl_3$).



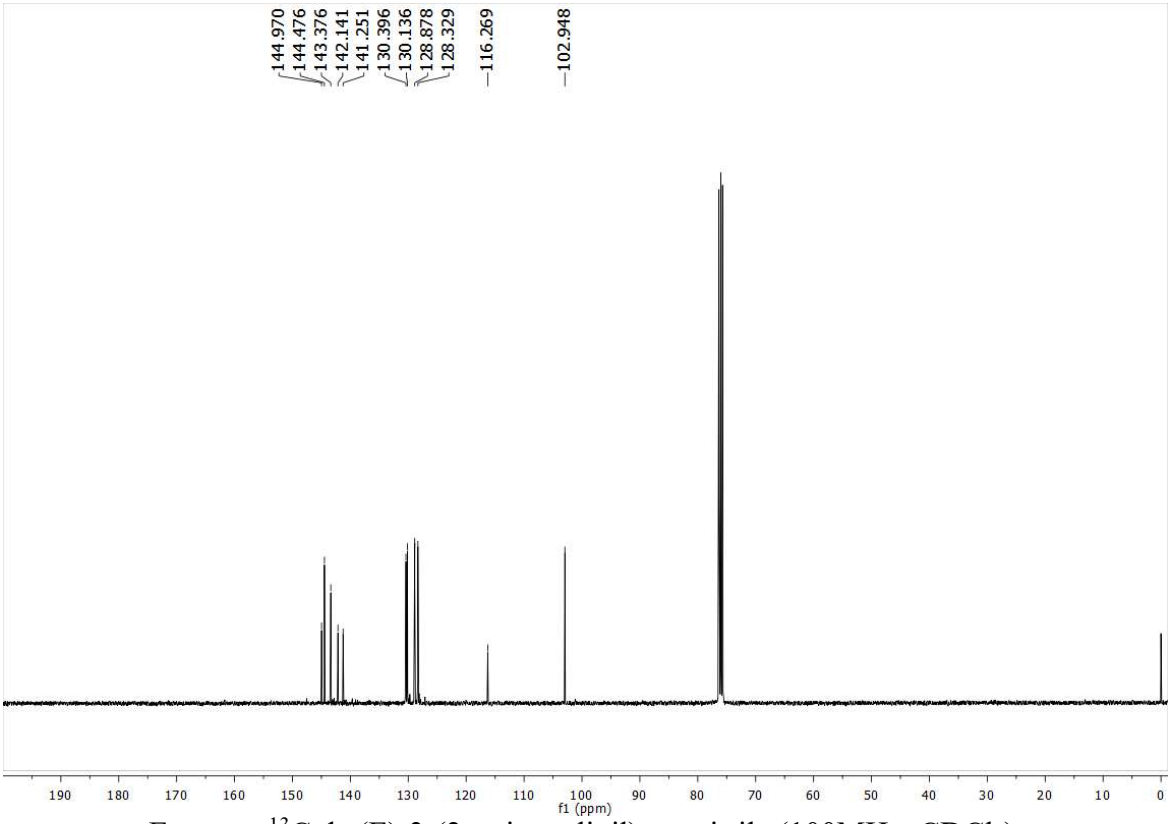
Espectro ^{13}C da (E)-2-(vinilpiridina)-quinoxalina (100MHz, $CDCl_3$).



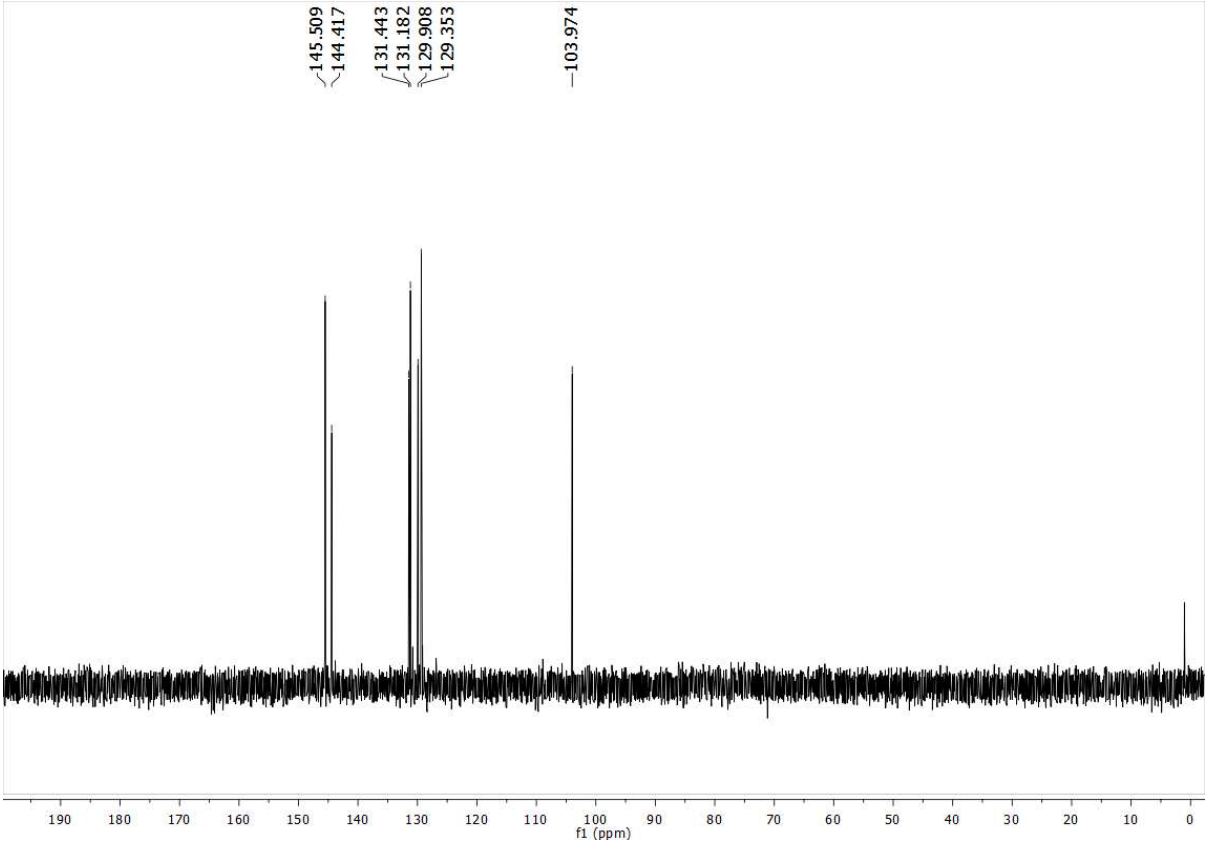
Espectro DEPT-135 da (E)-2-(vinilpiridina)-quinoxalina (100MHz, $CDCl_3$).



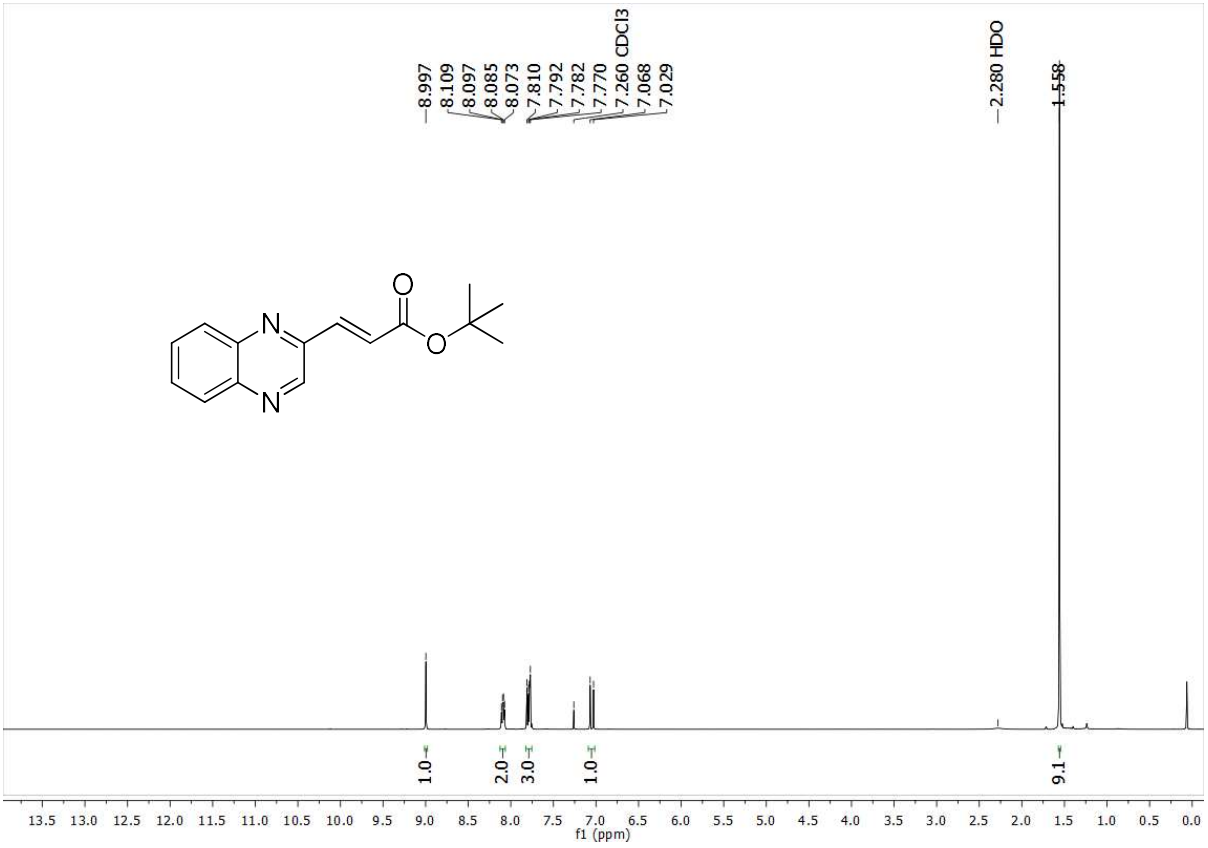
Espectro ^{1}H da (E)-3-(2-quinoxalinil)acronitrila (400MHz, $CDCl_3$).



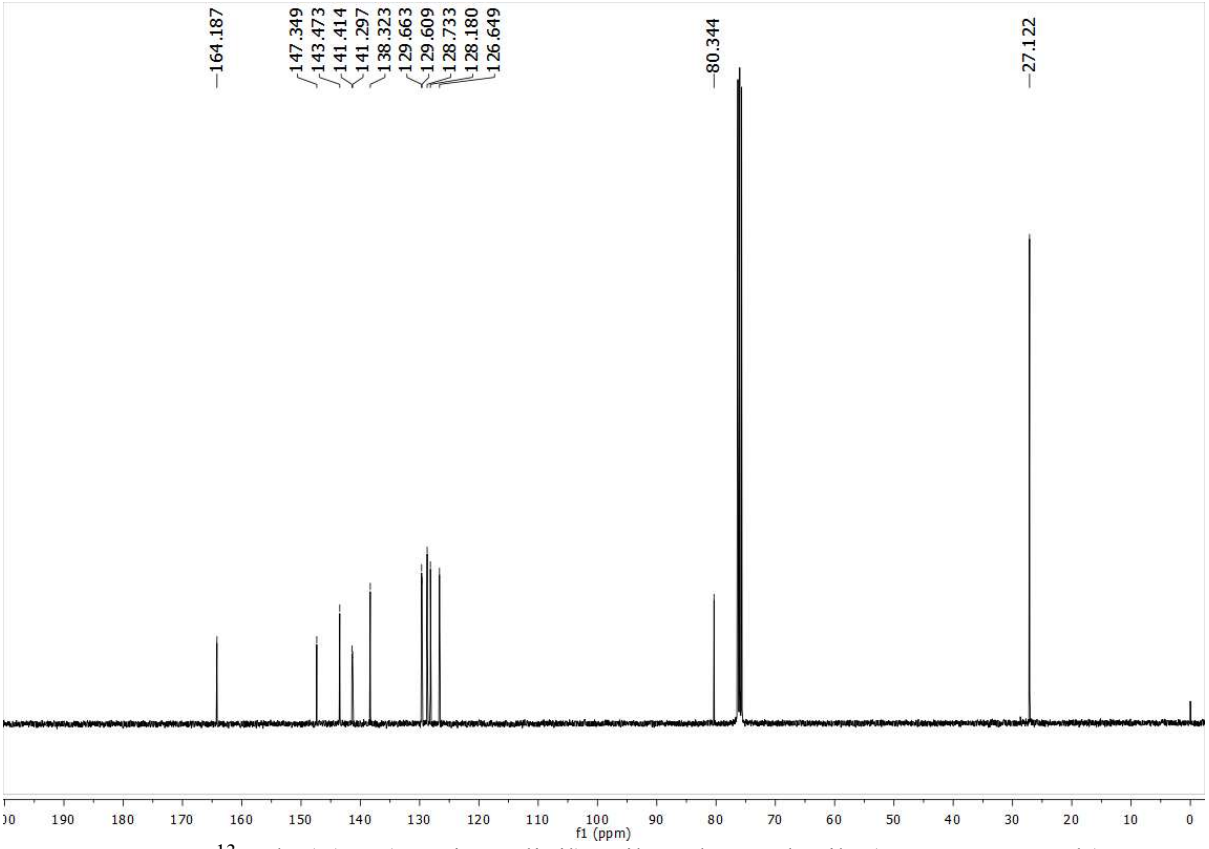
Espectro ^{13}C da (E)-3-(2-quinoxalinil)acronitrila (100MHz, $CDCl_3$).



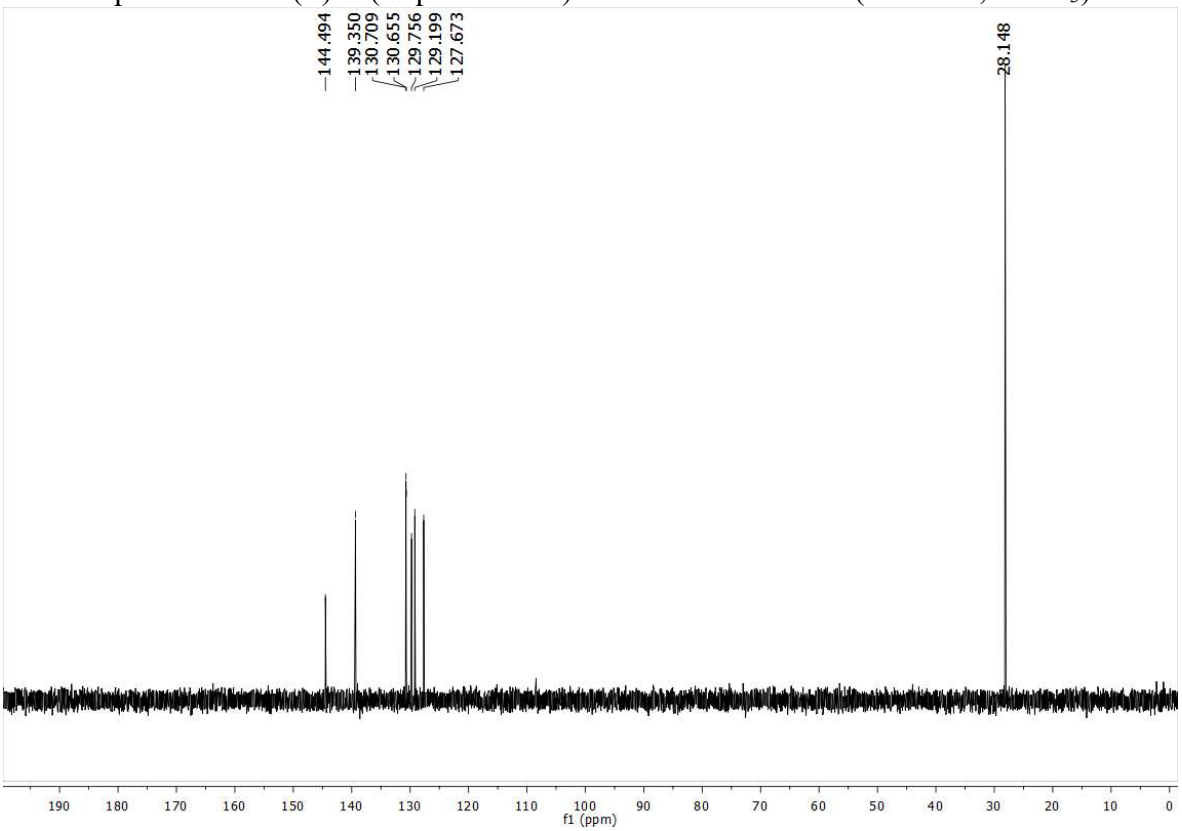
Espectro DEPT-135 da (E)-3-(2-quinoxalinil)acronitrila (100MHz, $CDCl_3$).



Espectro ^{1}H da (E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de terc-butila (400MHz, $CDCl_3$).



Espectro ^{13}C da (E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de terc-butila (100MHz, $CDCl_3$).



Espectro DEPT-135 da (E)-3-(2-quinoxalinil)acrilato de terc-butila (100MHz, $CDCl_3$).