

SÍNTESIS DE BAJO IMPACTO AMBIENTAL DE QUINOXALINAS

Julyleth Paola Jiménez Macías¹, Esther Lea Svartman^{1,2}, Oscar Enrique Piro³, José Alberto Caram¹, María Virginia Mirífico^{1,4*}

¹INIFTA, CCT La Plata-CONICET, Fac. Cs. Exactas, Depto. Qca., UNLP, CC 16, Suc.4, 1900 La Plata, Argentina. ²CIC, Comisión de Investigaciones Científicas; Provincia de Buenos Aires. ³Depto. de Física, Fac. Cs Exactas, UNLP, IFLP (CONICET, CCT-La Plata), C. C. 67, 1900 La Plata, Argentina. ⁴Fac. de Ing., Depto. Ing. Qca., UNLP, calles 47 y 1, 1900 La Plata, Argentina.

*mirifi@inifta.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos que contienen la porción estructural *quinoxalina* presentan un amplio espectro de actividades biológicas y tienen importantes aplicaciones como fármacos¹⁻⁵. También se utilizan como pigmentos en la tecnología de colorantes orgánicos⁶, como componentes base para sensores de aniones y cationes⁷⁻⁸, en la fabricación de materiales con electroluminiscencia efectiva⁹, en la síntesis de semiconductores orgánicos¹⁰, interruptores químicamente controlables¹¹ y como inhibidores de la corrosión de metales¹².

Para la preparación de quinoxalinas sustituidas se han desarrollado numerosas estrategias sintéticas^{1,13}. El procedimiento más común consiste en la condensación de una 1,2-diamina aromática (**1,2-DAA**) con un compuesto de 1,2-dicarbonílico (**1,2-diCO**) en solución de etanol o ácido acético a reflujo durante 2-24 h, con rendimientos molares de producto 34-98 % tanto en procedimientos térmicos¹⁴ o con microondas¹⁵. En la literatura existen numerosos y variados métodos para la síntesis de derivados de quinoxalina usando catalizadores diversos. La mayoría de las metodologías existentes tienen desventajas, tales como el uso de disolventes orgánicos volátiles, rendimientos de productos no satisfactorios, procedimientos críticos de aislamiento del producto, precursores metálicos costosos y perjudiciales y condiciones de reacción severas, que no incluyen a estos procesos dentro de los procesos benignos para el medio ambiente.

El objetivo de este trabajo es desarrollar un método limpio y eficiente de preparación de derivados de *quinoxalina*.

EXPERIMENTAL

Reactivos. 4,5-pirenodiona; p,p'-difenilbencilo; 1,10-fenantrolino-5,6-diona; 2,7-dibromo-9,10-fenantrenoquinona; 2,7-dicloro-9,10-fenantrenoquinona; 2-iodo-9,10-fenantrenoquinona: se prepararon en el laboratorio siguiendo los lineamientos publicados en la literatura¹⁶⁻²⁰. 1,2-fenilendiamina, 4-nitro-1,2-fenilendiamina, acenaftenquinona: drogas comerciales purificadas por recristalización y su pureza controlada por pf.

Procedimiento general de síntesis. En un experimento típico se colocaron 0,5 mmoles del compuesto **1,2-diCO** y 0,5 mmoles de la **1,2-DAA**: 1,2-fenilendiamina (**1,2-**

FD) o 4-nitro-1,2-fenilendiamina (**4-NFD**) en un tubo de reacción con tapa. Se mezclaron cuidadosamente los sólidos durante 5 minutos con espátula hasta observar una mezcla sólida homogénea. El tubo de reacción tapado se calentó a diferentes temperaturas. El avance de la reacción se llevó a cabo por CCF y la reacción se dio por finalizada cuando no se observó la mancha correspondiente a los reactivos. El producto se secó a presión reducida hasta peso constante, a 50°C. En todos los casos se obtuvo un rendimiento molar cercano a 100% de producto crudo casi puro (CCF). El producto crudo se purificó por recristalización desde un solvente adecuado (**Tablas 1 y 2**).

Caracterización/identificación de los productos de reacción. Se realizó por espectroscopía UV-VIS, ^1H y ^{13}C RMN, FT-IR (KBr) y DRX de monocristales (obtenidos por evaporación lenta del solvente de una solución diluida del producto en el solvente).

RESULTADOS

En la **Figura 1** se muestran los diagramas ORTEP obtenidos por DRX de monocristales de los derivados quinoxalínicos: **Q1**, **Q4**, **Q6** y **QBr₂** (**Tabla 1**). Las condiciones en las cuales se llevaron a cabo los experimentos de síntesis para cada una de las quinoxalinas se muestran en las **Tablas 1 y 2**, la relación molar de reactivos seleccionada es $R = \text{moles } 1,2\text{-DAA} / \text{moles } 1,2\text{-diCO} = 1$

Diagramas ORTEP.

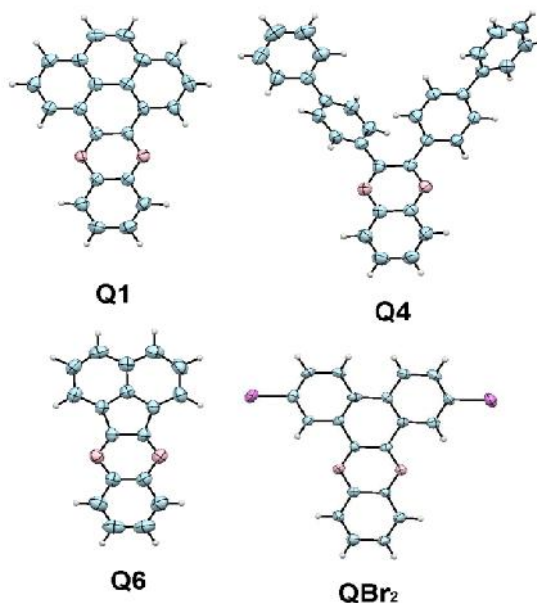


Figura1. Estructura molecular de **Q1**, **Q4**, **Q6** y **QBr₂** (**Tabla 1**) obtenidas por difracción de Rayos-X de monocristales.

XXXI Congreso Argentino de Química

25 al 28 de Octubre de 2016 Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749 – Ciudad de Buenos Aires – Argentina

The Journal of The Argentine Chemical Society Vol. 103 (1-2) January – December 2016 ISSN: 1852 -1207

Anales de la Asociación Química Argentina AAQAE 095 - 196

Tabla 1. Síntesis de quinoxalinas por condensación de **1,2-FD** con un reactivo 1,2-dicarbonílico. R= moles **1,2-FD**/moles de **1,2-diCO**=1.


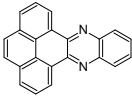
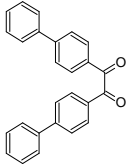
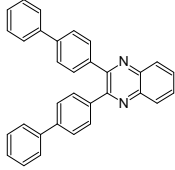

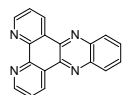

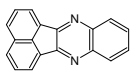
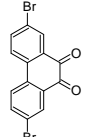
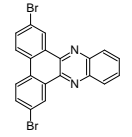
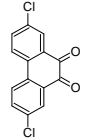
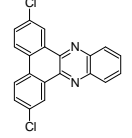
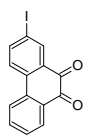
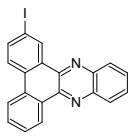
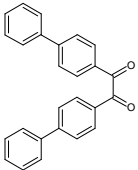
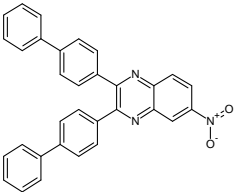
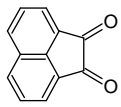
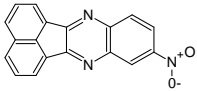
Entrada	1,2-diCO	T de reacción, °C tiempo, min	Solvente recristalización (Color de Q)	Fórmula estructural del producto de reacción	Abreviatura
1		90 120	Acetonitrilo (agujas amarillo pálido)	 fenantro[4,5-abc] fenazina	Q1 ²¹
2		90 30	Acetonitrilo (polvo blanco amarillento)	 2,3-bis (p-fenilfenil)quinoxalina	Q4 ¹⁷
3		90 80	Acetonitrilo (polvo blanco nácar)	 dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenazina	Q5 ^{19,22}
4		92 60	Etanol (polvo blanco grisáceo)	 acenafto[1,2b]quinoxalina	Q6 ²³⁻²⁵
5		150 15	Cloroformo (agujas amarillo pálido)	 2,7-dibromodibenzo[a,c]fenazina	QBr₂
6		150 15	Cloroformo (agujas amarillo pálido)	 2,7-diclorodibenzo[a,c]fenazina	QCl₂
7		150 10	Cloroformo: Hexano (polvo blanco amarillento)	 2-iododibenzo[a,c]fenazina	QI

Tabla 2. Síntesis de quinoxalinas por condensación de 4-NFD y el reactivo 1,2-diCO. R=moles 4-NFD/moles de 1,2-diCO=1.

Entrada	1,2-diCO	T de reacción, °C tiempo, min	Solvente recristalización (Color de Q)	Fórmula estructura del producto de reacción	Abreviatura
8		123 146h, 180 10	Acetonitrilo (polvo amarillo)	 2,3-bis (p-fenilfenil)-6-nitroquinoxalina	Q3
9		150 90	Tolueno (polvo amarillo)	 3-nitroacenafto [1,2b] quinoxalina	Q7 ^{23,25}

CONCLUSIONES

Se desarrolló un método de síntesis eficiente, ambientalmente benigno (sin solvente, en ausencia de catalizador) y en una única etapa para nueve quinoxalinas (**Tablas 1 y 2**), cuatro de ellas (**Q3, QI, QCl₂ y QBr₂**) no informadas en la literatura según nuestro saber y entender. El método se probó exitosamente para 1,2 dicetonas aromáticas y heterocíclicas con 1,2-fenilendiamina y, en algunos casos con la electrónicamente deficiente 4-nitro-1,2-fenilendiamina. El procedimiento de síntesis es superior en todos los aspectos en comparación con los métodos ya publicados. Se informa por primera vez la caracterización por DRX de cuatro de ellas: **Q1, Q4, Q6 y QBr₂** (**Figura 1**)

REFERENCIAS

1. R. Soleymani, N. Niakan, Shohretayeb and S. Hakimi; *Orient. J. Chem.*, 28: 687 (2012).
2. Z. Wu, N.J. Ede; *Tetrahedron Lett.* 42: 8115 (2001).
3. Y.B. Kim, Y.H. Kim, J.Y. Park; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 541 (2004).
4. G. Sakata, K. Makino, Y. Kurasawa; *Heterocycles*, 27: 2481 (1998).
5. a. M.M. Ali, M.M.F. Ismail, M.S.A. El-Gabby, M.A. Zahran, T.A. Ammar; *Molecules*, 5: 864 (2000). b. H-A. S. Abbas, A.R. Al-Marhabi, S. I. Eissa, Y. A. Ammar; *Bioorg. Med. Chem.*, 23: 6560 (2015). c. J. Cogo, V. Kaplum, D. Pereira Sangi, T. Ueda-Nakamura, A. Gonçalves Correa, C. Vataru Nakamura; *Eur. J. Med. Chem.* 90: 107 (2015).
6. a. E.D. Brock, D.M. Lewis, T.I. Yousaf, H.H. Harper, *The Procter & Gamble Company USA*

XXXI Congreso Argentino de Química

25 al 28 de Octubre de 2016 Asociación Química Argentina

Sánchez de Bustamante 1749 – Ciudad de Buenos Aires – Argentina

The Journal of The Argentine Chemical Society Vol. 103 (1-2) January – December 2016 ISSN: 1852 -1207

Anales de la Asociación Química Argentina AAQAE 095 - 196

- WO, 9951688 (1999). b. A. Katoh, T. Yoshida, J. Ohkanda; *Heterocycles*, 52: 911 (2000).
c.N.D. Sonawane, D.W. Rangnekar; *J. Heterocycl. Chem.*, 39: 303 (2002).
7. Ala'a O. El-Ballouli, Y. Zhang, S. Barlow, S.R. Marder, M.H. Al-Sayah, B.R. Kaafarani; *Tetrahedron Lett.*; 53: 661 (2012).
 8. F.M. Jradi, M.H. Al-Sayah, B.R. Kaafarani; *Tetrahedron Lett.*, 49: 238 (2008).
 9. S. Altarawneh, L. Nahar, I.U. Arachchige, Ala'a O. El-Ballouli, K. M. Hallal, B. R. Kaafarani, M. Gulam Rabbani, R.K. Arvapallya, H.M. El-Kaderi; *J. Mater. Chem. A*, 3: 3006 (2015).
 10. S. Dailey, J.W. Feast, R.J. Peace, I.C. Sage, S. Till, E.L. Wood; *J. Mater. Chem.*, 11: 2238 (2001).
 11. J.C. Crossley, L.A. Johnston; *Chem. Commun.*, 1122 (2002).
 12. J. Saranya, P. Sounthari, K. Parameswari, S. Chitra; *Measurement*, 77: 175 (2016).
 13. G.H.C. Woo, J.K. Snyder, Z.K. Wan; *Prog. Heterocycl. Chem.*, 14: 279 (2002).
 14. a. D.J. Brown, Quinoxalines: Supplement II, in: E.C. Taylor, P. Wipf (Eds.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2004; b. G.H.C. Woo, J.K. Snyder, Z.K. Wan; *Prog. Heterocycl. Chem.*, 14: 279 (2002). c. Teh-Chang Chou, Kuen-Cheng Lin, Masaru Kon-no, Chih-Ching Lee, T. Shinmyozu; *Org. Lett.*, 13: 4588 (2011). d. C. An, S. Zhou, M. Baumgarten; *Cryst. Growth Des.*, 15: 1934 (2015).
 15. M. Reza Islami; Z. Hassani; *Archive of Org. Chem.*, 15: 280 (2008).
 16. J. Hu, D. Zhang, F. Harris; *J. Org. Chem.*, 70: 707 (2005).
 17. Tesis María Daniela Becker: *Propiedades de heterociclos derivados de 1,2,5-tiadiazol: 3,4-bis(4-bifenil)-1,2,5-tiadiazol 1,1-dióxido (TBF)*, UNLP, La Plata, Argentina, 2004.
 18. M.V. Mirficio, E.L. Svartman, J.A. Caram, E.J. Vasini; *J. Electroanal. Chem.*, 566: 7 (2004).
 19. M. Hanif, P. Lu, M. Li, Y. Zheng, Z. Xie, Y. Ma, D. Liand, J. Li; *Polym. Int.*, 56: 507 (2007).
 20. Y. Ge & D. K. Smith; *Anal. Chem.*, 72: 1860 (2000).
 21. Oberender and Dixon; *J. Org. Chem.*, 24: 1226 (1959).
 22. Tesis Fabio Da Silva Miranda, *Desenvolvimento e estudo teórico de novos ligantes derivados da 1,10-fenantrolina e seus complexos de ferro(II)*, Florianópolis, 2008.
 23. B. Karami, S. Khodabakhshi; *J. Serb. Chem. Soc.*, 76: 1191 (2011).
 24. K. Niknam, D. Saberi, M. Mohagheghnejad; *Molecules*, 14: 1915 (2009).
 25. S.M. Vahdat, S. Bagheri; *World Appl. Sci. J.*, 21: 394 (2013).