# Síntesis de 2,3 Difenilquinoxalina (DFQ) mediante nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN) modificada con ácido tungstofosfórico

**Alexis A. Sosa*, Luis R. Pizzio, Gustavo P. Romanelli**
*Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" (CINDECA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-CCT La Plata, CONICET, Calle 47 Nº 257, 1900, La Plata, Argentina. e-mail: alexisasosa@gmail.com*

**Palabras Claves: Quinoxalinas, Sílice, Mesoporosa, Acido Tungstofosfórico**

## Resumen

Las quinoxalinas, también llamadas benzopirazinas son compuestos heterocíclicos cuya estructura se encuentra formada por un anillo de benceno y un anillo de pirazina (son isómeros con respecto a las quinazolinas). Las quinoxalinas y sus derivados son de gran interés químico y biológico debido a la versatilidad que poseen, ya sea desde colorantes hasta ser utilizados como bloques de construcción en fármacos, siendo este último uso, uno de los más importantes en la química medicinal. Desde su descubrimiento, la síntesis de estos compuestos fue tomando interés en la medida que se descubrían sus propiedades, siendo la actividad bilógica una de las más importantes. Motivados con estos antecedentes y la creciente demanda medioambiental de generar nuevas rutas de síntesis que involucren la catálisis heterogénea como punto de partida, en el presente trabajo se reporta la síntesis de DFQ empleando esferas de MSN modificadas con ácido tungstofosfórico (TPA) como catalizador. La impregnación de estos materiales mantuvo sus características morfológicas, observándose que la fase activa se encuentra bien dispersa sobre la superficie de sílice y que se mantiene la estructura Keggin intacta. Esto conduce a sólidos con características ácidas muy fuertes, aptos para su empleo como catalizadores en la síntesis de quinoxalinas.

## Abstract

Quinoxalines, also called benzopyrazines are heterocyclic compounds whose structure consists of a benzene ring and a pyrazine ring (they are isomers with respect to quinazolines). Quinoxalines and their derivatives are of great chemical and biological interest because of the versatility they have, either from dyes to be used as building blocks in drugs, for this last use, one of the most important in chemical medicine. Since its discovery, the synthesis of these compounds is based on the extent to which its properties are discovered, with the activity being biologic and the most important. Motivated by this background and the growing environmental demand to generate new synthetic routes that participate in heterogeneous catalysis as a starting point, the present work reports to the DFQ synthesis using MSN spheres modified with tungstophosphoric acid (TPA) as catalyst . The impregnation of these materials maintained their morphological characteristics, noting that the active phase is well dispersed on the silica surface and that Keggin structure is maintained intact. This leads to solids with very strong acidic characteristics, suitable for use as catalysts in the synthesis of quinoxalines

## Introducción

Actualmente la concientización por el cuidado del medio ambiente sigue creciendo a nivel mundial, y las normativas legales en cuanto a contaminación son cada vez más estrictas; en consonancia con estos factores, se están desarrollando novedosas técnicas como alternativa a la química tradicional, una disciplina que se ocupa de estas, es la catálisis. Las reacciones catalíticas homogéneas son más fáciles de conducir en el laboratorio, pero en escala industrial la recuperación del catalizador es normalmente antieconómica, por esta razón, en general se utiliza la catálisis heterogénea. Los procesos catalíticos son muy valiosos y han surgido, crecido y desarrollado en la medida que la síntesis clásica planteaba el uso de reactivos a menudo tóxicos, purificaciones del producto limitadas al manejo de los residuos, entre otras. Esta problemática trae inconvenientes desde los puntos de vista tanto económico como ambiental [1], y es por eso que durante los últimos años, ha recibido mucha atención la búsqueda de nuevas metodologías y el desarrollo de catalizadores heterogéneos para la síntesis, en la industria química; esto se ha convertido en una importante área de la investigación, siendo muy importante la posibilidad de recuperar y reutilizar el catalizador. Esta hipótesis sirvió para encontrar la manera de sortear el problema de reciclaje de los catalizadores ácidos tradicionales utilizados ampliamente, la cual fue anclar los centros reactivos de una manera física o química sobre un soporte sólido inorgánico con una gran superficie para crear nuevos catalizadores [2]. Dentro de la amplia variedad de soportes utilizados en la construcción de futuros catalizadores, los óxidos inorgánicos y en particular los materiales silíceos mesoporosos juegan un papel de gran importancia. Con el fin de poder diseñar tamaño, forma, y tamaño de poros, etc; se han desarrollado muchas rutas de síntesis a escala nanométricas con el fin de poder obtener las propiedades deseadas. La nanoestructura esférica es la forma más utilizada y la más sintetizada por varios métodos, como sol-gel [3], microemulsión [4], adición de plantillas [5]. En este trabajo se empleó la síntesis de sílice mesoporosa con tamaños de poros regulables, para convertirse en potenciales soportes de futuros catalizadores. Lo que se propuso es preparar y utilizar las MSN como soporte de un heteropoliácido como TPA con estructura tipo Keggin [6], ya que estos presentan áreas superficiales muy bajas y es por eso que se dispersan sobre un soporte que contenga un alto valor de área superficial.

Con esta hipótesis se tratara de mejorar la síntesis convencional de la DFQ y sus derivados, ya que estos compuestos son heterociclos importantes en la Química Medicinal [7] debido a que muestran un amplio espectro de diversidad en la actividad biológica [8], que los ha convertido en estructuras de privilegio a la hora de innovar en el descubrimiento de nuevos fármacos. Estos compuestos y sus derivados también han encontrado aplicaciones en colorantes [9], materiales electro luminiscentes [10], semiconductores orgánicos [11] e interruptores químicamente controlados [12]. Se han reportado para sus aplicaciones en tintes [13], productos farmacéuticos [14], y también se han utilizado como bloques de construcción para la síntesis de los semiconductores orgánicos, fármacos y receptores de aniones [15]. El núcleo de quinoxalina es una parte básica del esqueleto molecular de diferentes antibióticos, tales como Echinomycin, Levomycin y Actinoleutin [16], además este núcleo está presente y sirve como anti-virus [17], anti-bacteriano [18], anti-inflamatorio [19], anti-protozoo, anti-VIH [20], anti-cancerígeno [21], en terapias de cáncer de colon [22], antidepresivo [23] y como inhibidor de la quinasa [24,25]. También, se utilizan en el campo de la agricultura como fungicidas, herbicidas e insecticidas [26].

El método de síntesis más común es la condensación de un compuesto 1,2-dicarbonilo con una 1,2-diamina aromática, en reflujo de etanol o ácido acético, con un tiempo de reacción de aproximadamente 12 horas y un rendimiento entre 34-85 % [27]. En los últimos años se ha intentado encontrar un método eficaz para la síntesis de estos compuestos, es por ello que se han llevado a cabo una serie de estrategias para la preparación y/o el mejoramiento de las quinoxalinas y sus derivados [27-31]. En las últimas décadas, el uso de ácidos como catalizadores, más precisamente heteropoliácidos (HPA) se ha convertido en una fuente importante en las industrias relacionadas con la

Química Fina [32]. Como catalizador en diferentes reacciones [33], los HPA son más activos y tienen mejores rendimientos que los catalizadores inorgánicos convencionales, no son corrosivos y son ambientalmente benignos, ya que pueden ser reciclados y reutilizados [34]. En este trabajo se propuso preparar el soporte, impregnar un heteropoliacido y con ese material, utilizarlo en la síntesis de DFQ.

## Experimental

*Preparación de catalizadores*

Las nanoesferas de sílice mesoporosa (MSN), cuya síntesis ha sido ya reportada [35], se prepararon por hidrólisis de tetraetilortosilicato (TEOS), adicionando lisina como catalizador, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) como agente tensioactivo, estireno como precursor de la plantilla y ácido cianovalérico (ACVA) como iniciador de polimerización del estireno. Su posterior impregnación se realizó utilizando un exceso de solución, a temperatura ambiente, de 0,7 g de soporte con 0,3 g de ácido tungstofosfórico (TPA) disueltos en 3 ml de solución etanol-agua 50 % (v/v). Se dejó la solución y el soporte en contacto hasta que se evaporó el solvente y el sólido quedó seco. Luego se calcinó a 200 ºC (MSN-x con valores de x=1,2…n, donde x es relación Octano/Agua, reportada en [35] que se varia en la síntesis de soportes)

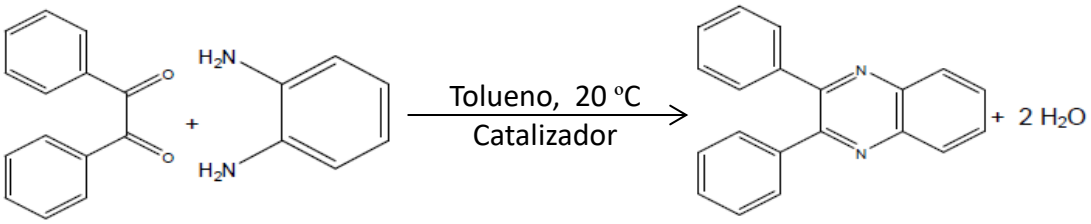
*Caracterización de sólidos*

Se caracterizó la morfología y el tamaño de las MSN usando microscopía electrónica de barrido (SEM), llevada a cabo con un equipo Philips 505, y microscopía electrónica de transmisión (TEM) realizada en un equipo JEOL 100 CX II, con voltaje de aceleración 100 kV y rango de magnificación de 270000x-450000x, de la información obtenida es posible estimar el tamaño de partículas. Las mediciones de adsorción/desorción de nitrógeno se llevaron a cabo a la temperatura del nitrógeno líquido (77 K) utilizando un equipo Micromeritics ASAP 2020, con los datos obtenidos se estimó el área superficial específica, la distribución y el diámetro medio de poros. Las especies presentes en las muestras preparadas se evaluaron utilizando análisis por espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier, usando un equipo Bruker IFS 66 con pastillas de la muestra en KBr, en el rango de 400-4000 $cm^{-1}$, a temperatura ambiente. Las características estructurales se determinaron mediante difracción de rayos X, empleando un equipo Philips PW-1732, usando radiación Cu Kα, filtro de Ni, 20 mA y 40 kV en la fuente de alta tensión, barrido de 5 a 60° 2θ y velocidad de barrido 1° por min. Los espectros de $^{31}P$ MAS-NMR se adquirieron mediante un Bruker Avance II, operándose a temperatura ambiente con una frecuencia de 161,9 MHz y la velocidad de rotación fue de 8 kHz. La cantidad de W en las soluciones de agua se determinó por espectrometría de absorción atómica utilizando un Varian AA Modelo 240 espectrofotómetro. El método de curva de calibración se utilizó con estándares preparados en el laboratorio. Los análisis se llevaron a cabo a una longitud de onda de 254,9 nm, ancho de banda de 0,3 nm, corriente de la lámpara 15 mA, la amplificación fototubo 800 V, altura del quemador 4 mm, y la llama de óxido de acetileno-nitroso (11:14). La estimación de acidez de los sólidos se efectuó mediante titulación potenciométrica, suspendiendo el sólido en acetonitrilo y titulando con solución de n-butilamina en acetonitrilo. La variación de potencial se midió con un pHmetro Hanna 211 y un electrodo de doble unión.

*Evaluación catalítica: Síntesis de DFQ*

Se realizaron ensayos para la preparación de DFQ (**C**) utilizando como catalizadores MSN-1 en condiciones heterogéneas, en distintas relaciones catalizador/reactivo (MSN-x/**A**) porcentual, con

tolueno como solvente. El proceso general involucra la mezcla de 1 mmol de Bencilo (**A**) y 1,2 mmol de 1,2 Fenildiamina (**B**), con 0.5 % mmol de catalizador (50 mg) en 10 ml de tolueno a 20 ºC, utilizando agitación magnética. El avance de la reacción y cuantificación se sigue por UV a un ʎ = 345 nm, en donde absorbe el producto de reacción. Luego de finalizada la reacción y separado el catalizador, se aísla el producto y purifica mediante recristalización.




**A** **B** **C**

## Resultados y discusión

Se observó en las micrografías SEM y TEM [35], que los materiales presentaron forma esférica con tamaño entre 24 y 32 nm, conformados a su vez por agrupamientos de nanopartículas de 5 nm. Las isotermas de adsorción-desorción de $N_2$ son de Tipo IV, y la distribución de poros es estrecha, con un diámetro medio ($D_p$) entre 8 y 13 nm. Además, los sólidos sintetizados presentan una alta área superficial específica luego de su impregnación, presentándose en la Tabla 1 sus propiedades texturales más relevantes; el aumento del $D_p$ que se registra en los catalizadores respecto de los soportes es posible que se deba al resultado de la deposición del TPA sobre las partículas de $SiO_2$. Los espectros FT-IR mostraron las bandas características del TPA y la eliminación completa de poliesireno.

**Tabla 1.** Propiedades texturales de los catalizadores

| Catalizador | $S_{BET}$ ($m_2$/g) | $V_p^*$ ($cm^3$/g) | $D_p^*$ (nm) | Acidez (mV) |
|---|---|---|---|---|
| MSN-1 | 222 | 0.86 | 15.6 | 194 |
| MSN-2 | 158 | 0.63 | 16.9 | 292 |
| MSN-3 | 206 | 0.76 | 15.0 | 440 |

* medidos por el método BJH

El estudio de los sólidos por rayos X mostró un pico ancho que se extiende entre 15 y 35º de 2θ indicativo de materiales con estructura amorfa, sin detectar picos debidos a presencia de fases cristalinas, indicando que el TPA se encuentra bien distribuido sobre la sílice.

En la Figura 1 se presenta el espectro de $^{31}P$ MAS-NMR en el que se observan dos picos intensos en -15,0 y -15,2 ppm indicando que está presente la especie $[PW_{12}O_{40}]^{3-}$. El corrimiento y ensanchamiento de la línea del anión tungstofosfato comparada con la del TPA másico (-15,3 ppm) se atribuye a la interacción del anión con la matriz de la sílice [37]. Se determinó el contenido real de TPA en los materiales preparados a partir de la determinación de W por absorción atómica [36], la misma difiere del valor nominal (30 % P/P) en menos de 0,5 %.

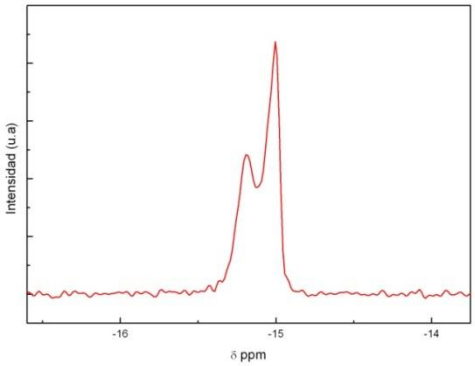



**Figura 1.** Espectro $^{31}P$ MAS-NMR de MSN-1.

A partir de los valores del potencial inicial ($E_i$ = mV) de la titulación potenciométrica se evaluó la fuerza ácida de la sílice mesoporosa modificada con TPA calcinada a 200 ºC, estableciéndose la presencia de sitios ácidos muy fuertes (Ei > 100 mV). En la Figura 2 se muestra la evolución de la conversión en función del tiempo (aparición de **C**) de reacción para el catalizador MSN-1.

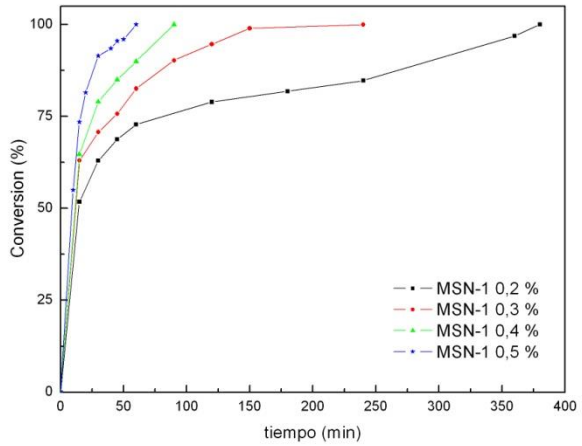



**Figura 2.** Respuesta catalítica de MSN-1.

En la Figura 2 se muestra la evolución de la conversión (aparición de **C**) en función del tiempo de reacción para el catalizador MSN-1, empelando diferentes relaciones porcentuales de catalizador/reactivo. Se puede observar que a medida que esta relación aumenta, también se verifica el incremento de la conversión alcanzándose valores cercanos al 100% a tiempos de reacción menores. El empleo de 50 mg de catalizador permite completar la reacción en tiempos de trabajo menores a 1h.

La síntesis [27] de DFQ necesita un medio ácido para su desarrollo, estas condiciones son proporcionadas por los protones aportados por el TPA inmovilizado en la matriz de sílice. De la evaluación de la actividad catalítica de distintos materiales con diferentes valores de fuerza ácida (Tabla 2), surge que a medida que la acidez del material aumenta (mayor $E_i$ [mV]), hay una leve disminución del tiempo de reacción necesario para lograr una completa

**Tabla 2.** Conversiones porcentuales de diferentes catalizadores

| Tiempo (min) | Catalizador | | |
|---|---|---|---|
| | MSN-1 | MSN-2 | MSN-3 |
| 10 | 62 | 66 | 67 |
| 20 | 82 | 86 | 77 |
| 30 | 89 | 90 | 84 |
| 40 | 90 | 96 | 90 |
| 45 | 91 | 97 | 93 |
| 50 | 92 | 98 | 97 |
| 55 | 95 | 100 | 100 |
| 60 | 100 | - | - |

Las conversiones son sin aislamiento de producto

conversión, esto se debe a que todos los materiales preparados poseen la acidez suficiente para llevar acabo la reacción. Con el fin de reutilizar los catalizadores, los mismos se aislaron, se secaron en estufa y se sometieron a un nuevo ensayo catalítico. Se comenzó ensayando el reuso seleccionando el catalizador MSN-1, que necesita el mayor tiempo para completar la conversión de los sustratos. De dichos ciclos de reuso, puede observarse que hasta el segundo reuso, no se observa pérdida de actividad catalítica apreciable, lo que nos muestra que estos materiales preparados son una muy buena alternativa en la síntesis heterogénea de la DFQ.

## Conclusiones

Se obtuvieron materiales basados en ácido tungstofosfórico impregnado en nanopartículas esféricas de sílice mesoporosa obtenidas en fase acuosa/orgánica mediante el método molde polimérico, con excelentes propiedades texturales y con características ácidas muy fuertes. Su uso permitió alcanzar con muy buenos rendimientos, tiempos óptimos y un fácil procedimiento, una ruta alternativa en la síntesis de 2,3 difenilquinoxalinas.

**Agradecimientos**

Se agradece a L. Osiglio, G. Valle, E. Soto, M. Theiller y el financiamiento de CONICET y UNLP (X638 y X732).

**Referencias**

[1] P. Ferreira, E. Phillips, D. Rippon, S.C. Tsang; Appl. Catal. B: Environnmental 61 (2005) 206-211.
[2] A. Corma, H. García; Chem. Rev. 102 (2002) 3837-3892.
[3] L.M. Rossi, L. Shi, F.H. Quina, Z. Rosenzweig; Langmuir 21 (2005) 4277-4280.
[4] A. Burns, et al; Nano Lett. 9 (2009) 442-448.
[5] T. Heikkila, et al; Int. J. Pharm. 331 (2007) 133-138.
[6] J.F. Keggin; Proc. R. Soc. London Ser. A 144 (1934) 75-100.
[7] A. Jaso, B. Zarranz, I. Aldana, A. Monge; J. Med. Chem. 48 (2005) 2019
[8] L.E. Seitz, W.J. Suling, R.C. Reynolds; J. Med. Chem. 45 (2002) 5604.
[9] A. Katoh, T. Yoshida, T. Ohkanda; J. Heterocycles. 52 (2000) 911.
[10] K.R.J. Thomas, M. Velusamy, J.T. Lin, C.-H. Chuen, Y.-T. Tao; Chem. Mater. 17 (2005) 1860.
[11] S. Dailey, W.J. Feast, R.J. Peace, I.C. Sage, S. Till, E.L. Wood; J. Mater. Chem. 11 (2001) 2238.
[12] M.J. Crossley, L.A. Johnston; Chem. Commun. 0 (2002) 1122-1123.
[13] Brock, E. D.; Lewis, D. M.; Yousaf, T. I.; Harper, H. H. The P&G Company, USA WO, 1999, 9951688.
[14] A. Gazit, H. App, G. McMahon, J. Chen, A. Levitzki, F.D. Bohmer; J. Med. Chem. 39 (1996) 2170.
[15] T. Kazunobu, O. Ryusuke, M. Tomohiro; Chem. Commun. 0 (2002) 212-213.
[16] S.A. Raw, C.D. Wilfred, R.J.K. Taylor; Org Biomol. Chem. 2 (2004) 788.
[17] M. Loriga, et al; Farmaco 52 (1997) 157.
[18] L.E. Seitz, et al; J. Med. Chem. 45 (2002) 5604.
[19] Y.B. Kim, et al; Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2004) 541.
[20] X. Hui, et al; Bioorg Med. Chem. Lett. 16 (2006) 815.
[21] C.W. Lindsley, et al; Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 761.
[22] D.V. Labarbera, et al; Bioorg. Med. Chem. 13 (2005) 387.
[23] R. Sarges, et al; J. Med. Chem. 33 (1990) 2240.
[24] C. Srinivas, et al; J. Mol. Catal. A: Chem. 265 (2007) 227.
[25] N.T. Ghomsi, et al; E. M. Spectroscopy Lett. 40 (2007) 741.
[26] G. Sakata, K. Makino, Y. Karasawa; Heterocycles 27 (1988) 2481.
[27] G.H.C. Woo, J.K. Snyder, Z.K. Wan; Prog. Heterocycl. Chem. 14 (2002) 279.
[28]. S. Sato, O. Shiratori, K. Katagiri; J. Antibiot. 20 (1967) 270.
[29] P. Corona, G. Vitale, M. Loriga, G. Paglietti; II Farmaco 55 (2000) 77.
[30] S.Y. Hassan, S.N. Khattab, A.A. Bekhit, A. Adel Amer; Bio. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 1753.
[31] H. Thakuria, G. Das; J. Chem. Sci. 118 (2006) 425.
[32] T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono; Adv.Catal. 41 (1996) 221.
[33] A.A. Sosa, L.R. Pizzio, et al; Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 188 (2013) 1071-1079.
[34] M.A. Schwegler, H. Van Bekkum, N. Munch; Appl. Catal. A: Gen. 74 (1991) 191.
[35] A. Sosa, M. Blanco, L. Pizzio XIX Cngreso Argentino de Catálisis, Bahia Blanca (2015) Vol 1: 81-86
[36] Sosa A, Blanco M, Pizzio L; XXV Congreso Iberoamericano de Catálisis, Montevideo (2016) Vol 1: 46
[37] L.R. Pizzio, C.V. Caceres, M.N. Blanco; Appl. Catal. A: Gen. 167 (1998) 283-294.