

UM MÉTODO EFICIENTE PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE 1-ALQUILAMINO-2,4-DINITROBENZENO E A REDUÇÃO REGIOSSELETIVA PARA A OBTENÇÃO DE DERIVADOS DE 1-ALQUILAMINO-2-AMINO-4-NITROBENZENO

Cíntia de A. Custódio^{a,b} e Simon J. Garden^{a,*}

^aInstituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Tecnologia, Bloco A, Cidade Universitária, 21949-900 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

^bInstituto de Engenharia Nuclear, Comissão Nacional de Energia Nuclear, Cidade Universitária, Rio de Janeiro – RJ, Brasil

Recebido em 25/06/2015; aceito em 14/09/2015; publicado na web em 26/11/2015

AN EFFICIENT METHOD FOR THE SYNTHESIS OF 1-ALKYLAMINO-2,4-DINITROBENZENE DERIVATIVES AND THE REGIOSELECTIVE REDUCTION FOR THE OBTENTION OF 1-ALKYLAMINO-2-AMINO-4-NITROBENZENE DERIVATIVES. Both primary and secondary amines react with 2,4-dinitrochlorobenzene to give derivatives of 1-alkylamino-2,4-dinitrobenzene. These compounds are important intermediates for the synthesis of a diverse range of products. The methodology reported in the present study involves either the room temperature reaction or heating at 70 °C in ethanol in the presence of triethylamine. This transformation occurs via a nucleophilic substitution reaction. The 1-alkylamino-2,4-dinitrobenzene derivatives were obtained in greater than 90% purified yield. The selective reduction of dinitro compounds is an important synthetic strategy for the synthesis of intermediates for dyes, pharmaceuticals and agrochemicals. The use of SnCl₂ as a suspension in EtOAc is a promising method for the regio- and chemo-selective reduction of 1-alkylamino-2,4-dinitrobenzenes to 1-alkylamino-2-amino-4-nitrobenzenes. These products are useful intermediates in organic synthesis.

Keywords: aryl chlorides; nucleophilic aromatic substitution; amines.

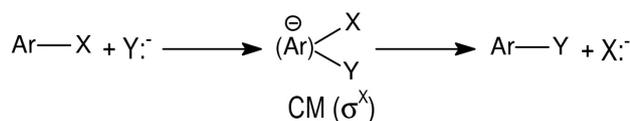
INTRODUÇÃO

Derivados de 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno são compostos versáteis do ponto de vista sintético em função das possibilidades para a transformação química do grupo nitro. Por exemplo, são importantes intermediários para corantes e fármacos, dentre outros usos. Exemplos da importância destes intermediários sintéticos são: o seu uso em fármacos contra leishmaniose,¹ bactérias,² tripanossoma,³ câncer^{4,5} e em agentes liberadores de NO, que são moléculas de vital importância no organismo humano e que agem contra disfunções capazes de causar males como: hipertensão, doenças cardiovasculares e resistência à insulina.⁶

A síntese de compostos do tipo 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno baseia-se em reações de substituição nucleofílica aromática clássica com haletos de arila e aminas⁷ ou em reações catalisadas por metais de transição, como cobre ou paládio: as chamadas reações de acoplamento.^{8,9}

Os mecanismos mais bem conhecidos das reações de substituição nucleofílica aromática são:

- 1) Os processos em que há adição-eliminação, ou seja, ataque de um nucleófilo ao anel aromático, com a formação de um aduto σ^X aniônico (CM, Esquema 1), nomeado complexo de Meisenheimer, seguida pela eliminação de um grupo de saída, como um haleto.¹⁰⁻¹³



Esquema 1. Mecanismo de substituição nucleofílica aromática por adição/eliminação

De forma a haver maior estabilização do complexo formado, a presença de grupos retiradores de densidade eletrônica no anel aromático são ideais.

- 2) Os processos nos quais benzinos são formados. Estes intermediários são bastante reativos e são formados a partir da remoção de dois átomos adjacentes, substituintes no anel aromático.¹⁴ A alta reatividade dos benzinos é atribuída à baixa energia do orbital LUMO devido à ligação π tensionada ortogonal ao sistema aromático.¹⁵ Arinos não simetricamente substituídos sofrem reações de adição regiosseletivas e a regiosseletividade é atribuído à distorção da estrutura no estado fundamental.¹⁶ Um exemplo recente é a adição *orto* de haloaminas aos arinos na síntese de análogos de um fármaco psicoativo.¹⁷
- 3) Um terceiro tipo de reação ocorre pela adição do nucleófilo em posições ocupadas por um hidrogênio para a formação de adutos aniônicos σ^H .^{18,19} A conversão dos adutos aniônicos σ^H em produtos de substituição nucleofílica de hidrogênio via ânion hidreto não ocorre espontaneamente e necessita de um reagente adicional como um oxidante para que o processo ocorra.^{19,20} Este mecanismo possui a vantagem de não ser essencial a utilização de halobenzenos para a formação de ligações C-N.²¹

As reações de substituição nucleofílica aromática (via um mecanismo de metateses de ligações σ) mediadas por metais de transição são as chamadas reações de Ullmann (e ou Goldberg) e as reações de Buchwald-Hartwig.²² As reações mediadas por cobre são as chamadas reações de Ullmann e de Goldberg.²³ Nestas reações, a otimização das condições reacionais é de suma importância. As condições reacionais originais utilizadas eram muito drásticas: altas temperaturas, longos tempos reacionais e quantidades estequiométricas de cobre.⁹ Porém por volta de 2000, a importância do uso de ligantes, geralmente na forma bidentada, como, diaminas, aminoácidos, dióis e outros ligantes contendo nitrogênio e oxigênio, foi reconhecida e resultou em um renascimento destas reações.²⁴ O uso dos ligantes possibilitou um aumento do rendimento das reações, além do uso de cobre em

*e-mail: garden@iq.ufrj.br

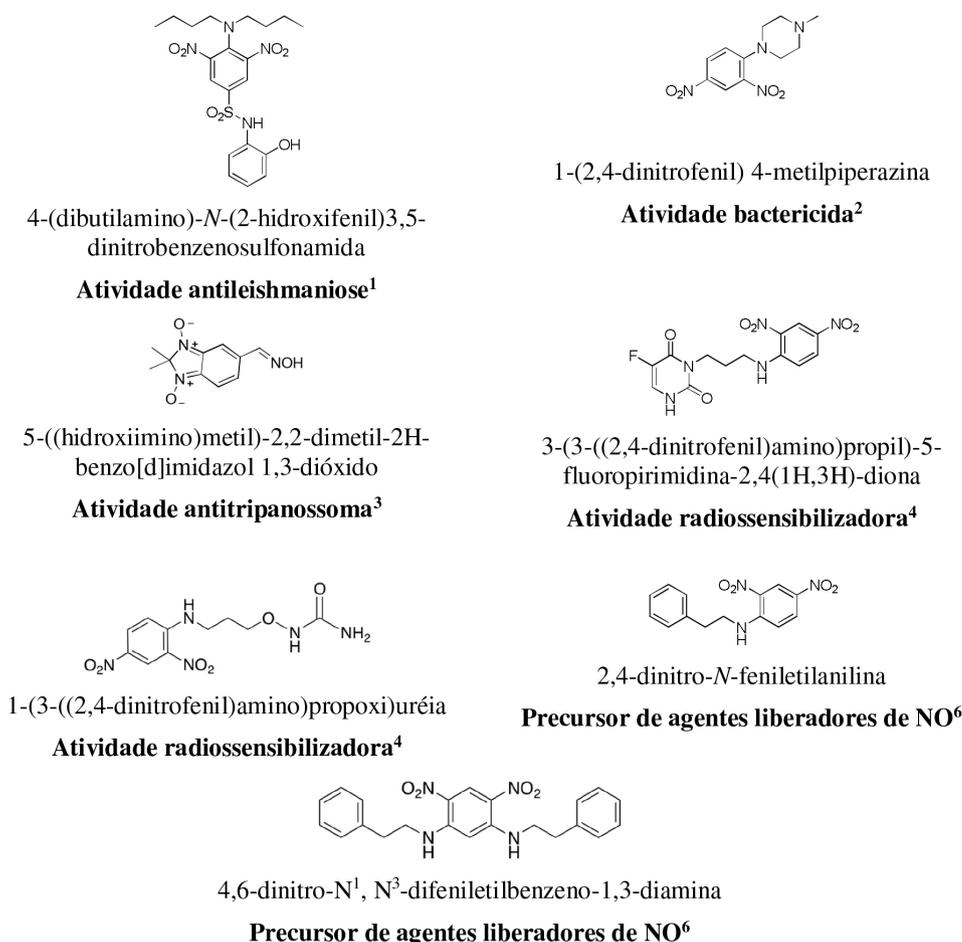


Figura 1. Derivados de 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno

quantidade catalítica e menores tempos e temperaturas reacionais.

As reações catalisadas por paládio são as chamadas reações de arilação e/ou aminação de Buchwald-Hartwig. Reações de acoplamento catalisadas por paládio são bastante utilizadas na metodologia sintética moderna.²⁵ As desvantagens deste tipo de reação são os longos tempos reacionais, geralmente acima de 40 h; temperaturas de reação acima de 100 °C e a necessidade frequente de utilizar ligantes caros e pouco acessíveis para os sais de paládio, além de conduzir a reação sob atmosfera inerte e solvente anidro.^{9,12,26} De forma a minimizar o custo deste tipo de reação para a formação de ligação C-N esforços têm sido feitos para a busca por sistemas catalíticos de menor custo e ambientalmente seguros, como o uso de Fe₂O₃²⁷ ou CoCl₂.²⁸

Os substratos utilizados para as reações de formação de derivados de 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno, os compostos 1-halo-2,4-dinitrobenzenos, são também utilizados para a formação de ligações C-C, como nas reações de Suzuki-Miyara realizadas em meio aquoso²⁹ e nas reações de Heck com sistema catalítico de nanopartículas;³⁰ além de outras reações de substituição nucleofílica aromática, como na formação de fluoróforos para detecção de selênio³¹ e cobre;³² e formação de análogos de pequenas moléculas para inibição de genes expressos em doenças relacionadas à mitose.³³ Os produtos de substituição nucleofílica aromática, especificamente os derivados 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzenos, possuem grande versatilidade de uso e importância em diversas áreas de estudos e dentre alguns exemplos pode-se demonstrar seu uso em: estudos catalíticos,¹³ genéticos,³⁴ enzimáticos,³⁵ poliméricos,³⁶ cinéticos e mecanísticos,³⁷ como transportador de íons e metais^{38,39} e em reações de redução.⁴⁰

No presente trabalho, desenvolveu-se uma metodologia simples

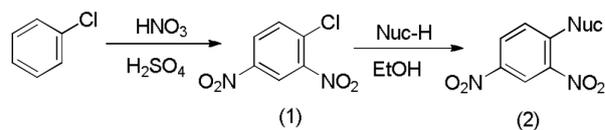
e eficiente para a substituição nucleofílica aromática de 2,4-dinitroclorobenzeno para obter diversos derivados de 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno. Obteve-se excelentes rendimentos dos produtos de substituição em curtos tempos reacionais. Alguns dos produtos foram utilizados para investigar a reação de redução regioseletiva dos grupos nitro utilizando SnCl₂ hidratado em acetato de etila.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente trabalho relata uma metodologia sintética para a formação de derivados de 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno a partir do clorobenzeno e a investigação da redução regio- e quimio-seletiva para obter derivados de 1,2-diamino-4-nitrobenzeno.

Inicialmente, realizou-se a nitração do 1-clorobenzeno para obter o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (1). Em um tempo de 2,5 h a análise por CG-EM indicou que o substrato clorobenzeno foi totalmente consumido. A adição de gelo ao meio reacional precipitou um sólido amarelo pálido, facilmente filtrável em funil de Büchner e que foi recristalizado em etanol.

Após a obtenção do 2,4-dinitroclorobenzeno realizou-se a reação de substituição nucleofílica aromática utilizando etanol como solvente, conforme Esquema 2.



Esquema 2. Preparação dos derivados 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno

A metodologia sintética utilizada possui dois procedimentos experimentais: as reações foram realizadas à temperatura ambiente ou a 70 °C.

As reações que ocorreram à temperatura ambiente foram as reações em que os nucleófilos utilizados foram: as aminas alifáticas, anilinas com grupos fortemente doadores de densidade eletrônica (grupos metoxi) e a morfolina. Nos casos das reações que precisaram de uma maior temperatura, os nucleófilos utilizados foram: as aminas cíclicas, as anilinas com grupos fracamente doadores de densidade eletrônica (grupos metila) e com grupos retiradores de densidade eletrônica (halogênios).

Em função dos resultados obtidos visualiza-se que a força do nucleófilo influencia diretamente as reações de substituição nucleofílica aromática.

O mecanismo reacional proposto para este tipo de reação seria o mecanismo de adição-eliminação. Neste mecanismo ocorre o ataque do nucleófilo ao anel aromático e eliminação do grupo de saída - no caso da reação em estudo, o cloro, na forma de cloreto.^{11,13} A carga parcial positiva do carbono ligado ao cloro e a presença dos dois grupos retiradores de densidade eletrônica nas posições 2 e 4 no anel aromático (grupos nitro) favorecem o ataque do nucleófilo. Além

disso, o ataque do nucleófilo ao carbono deficiente em densidade eletrônica é favorecido pela presença de grupos doadores de densidade eletrônica que aumentem a nucleofilicidade da amina e com isso sua reatividade frente as reações de substituição nucleofílica aromática.

Há inúmeras sínteses de derivados de 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno relatadas na literatura.^{21,38,41,42} Entretanto, as diferenças entre elas são, basicamente: os tipos de substrato utilizados e as condições reacionais, como solventes, bases, temperatura e utilização de sais de metais, como por exemplo Pd(OAc)₂.⁴³

Devido a uma maior consciência ecológica, ocorre atualmente a busca por metodologias sintéticas que acarretem um menor dano ao meio ambiente, sem a utilização de solventes tóxicos,^{36,44,45} longos tempos reacionais^{3,13,46,47} e uso de metais pesados.⁴³ Baseada neste contexto, a metodologia sintética desenvolvida neste trabalho para a preparação de derivados de 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno tem como vantagens: uma abrangência de aminas primárias e secundárias (aminas alifáticas, cíclicas e aromáticas), o uso de solvente de fácil manipulação e de fontes renováveis, tempos reacionais curtos e sem a utilização de atmosfera inerte ou sais de metais. Os rendimentos reacionais obtidos foram em geral excelentes, sendo equivalentes ou melhores do que os rendimentos encontrados na literatura (Figura 2).

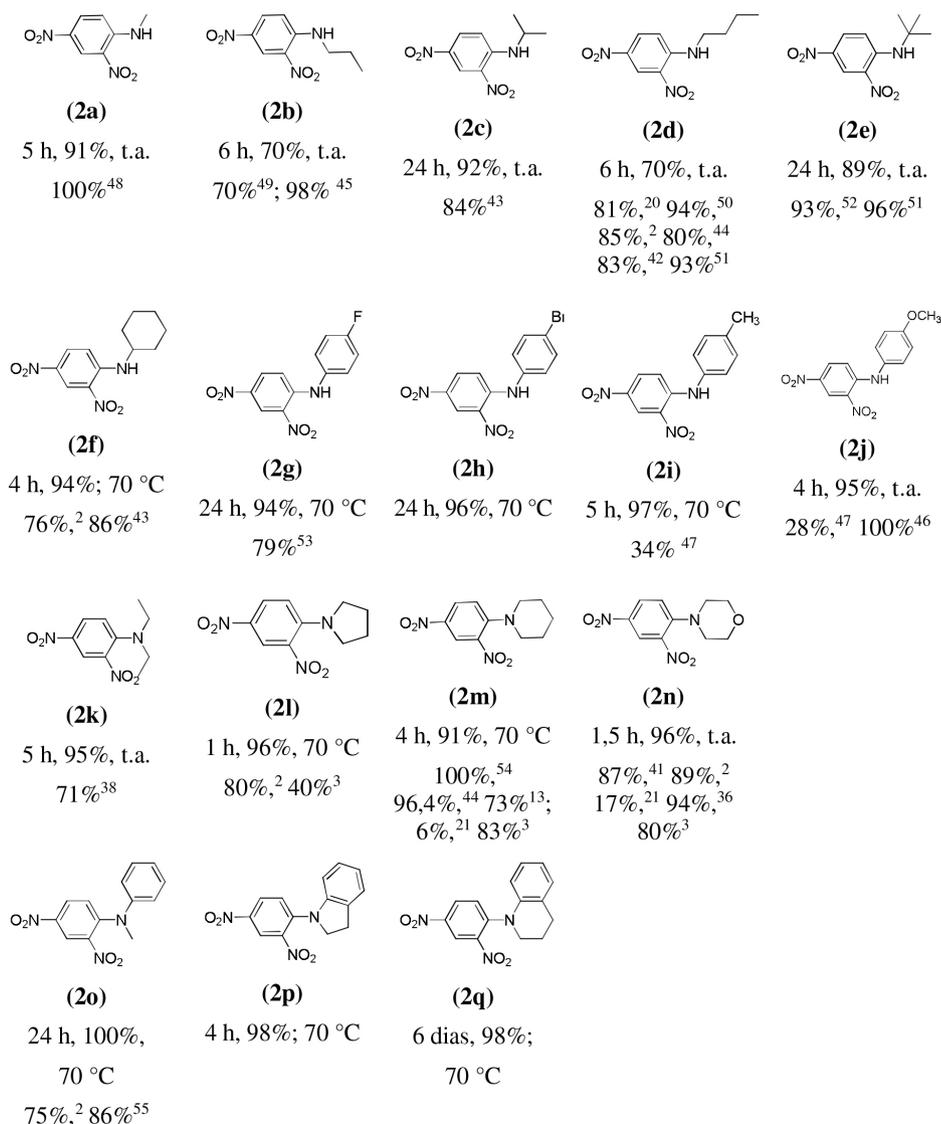


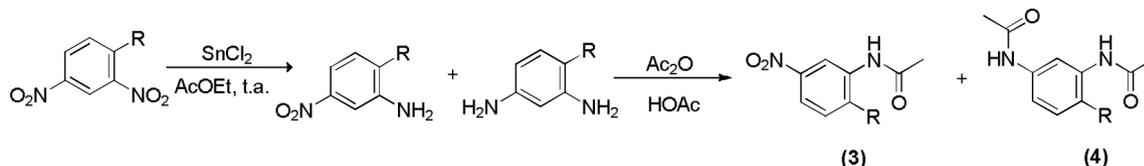
Figura 2. Comparação de rendimentos dos produtos obtidos neste estudo com valores encontrados na literatura para as reações de substituição nucleofílica aromática utilizando aminas e 2,4-dinitroclorobenzeno

Redução seletiva com SnCl_2 hidratado

Em seguida, investigou-se as reações de redução regioseletiva dos grupos nitro utilizando SnCl_2 em acetato de etila para obter os produtos reduzidos. A escolha do SnCl_2 em acetato de etila se deu em função de diversas tentativas de promover a redução seletiva de apenas um dos grupos nitro utilizando diversos reagentes redutores. Durante o estudo de redução regioseletiva dos grupos nitro houve a tentativa de uso de outros redutores como: NiCl_2 /borohidreto de sódio, hidrogenação catalítica, hidrato de hidrazina com Pd/C e sulfeto de sódio. Entretanto, o isolamento e purificação dos produtos obtidos não foram satisfatórios. A literatura descreve o uso de sais como sulfetos de sódio ou amônia para a redução de um número limitado de exemplos de derivados de 2,4-dinitroanilinas para obter os derivados do tipo 2-amino-4-nitroanilinas sob diversas condições reacionais. Há uma grande variação de rendimentos reportados.⁵⁶

Métodos alternativos para a redução regioseletiva incluem: o uso de ouro suportado em TiO_2 com alta pressão de H_2 ,⁵⁷ platina encapsulado em um sol-gel,⁵⁸ Pd/ H_2 ,⁵⁹ Pd/C com ácido fórmico/ Et_3N ,^{48,60} uso de Se/CO em THF/ H_2O ,⁶¹ Ru/C/ H_2 ,⁶² Ni e hidrato de hidrazina,⁶³ e ditonito de sódio.⁶⁴

Todas as reações de redução utilizando uma suspensão de SnCl_2 em acetato de etila foram realizadas à temperatura ambiente e resultaram principalmente na redução do grupo nitro na posição 2, *orto* ao grupo amina. A regioseletividade da reação de redução com SnCl_2 ocorre em função da capacidade do grupamento amina na posição 1 de coordenar com o sal redutor. Os produtos brutos das reações mostraram-se instáveis ao ar, o que dificultou o isolamento e purificação dos produtos. Desta forma, os produtos brutos das reações de redução foram acetilados com anidrido acético para obter as respectivas acetamidas, Esquema 3. Os rendimentos e tempos reacionais das reações de redução resultando na obtenção dos produtos **3** e **4**



Esquema 3. Reação de redução/acetilação dos compostos 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno com SnCl_2

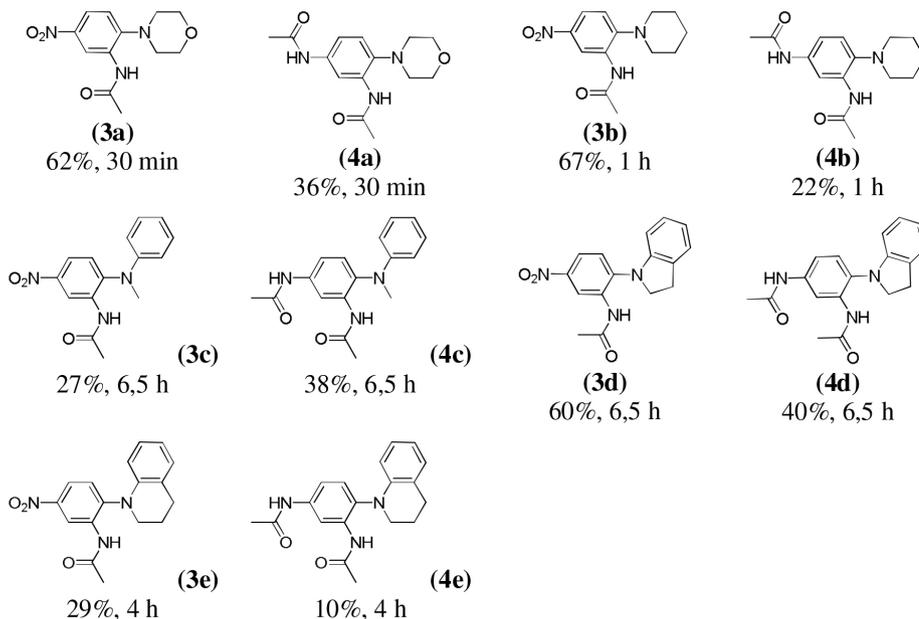


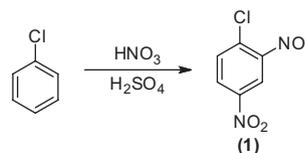
Figura 3. Rendimentos e tempos reacionais das reações de redução com SnCl_2 , resultando na obtenção dos produtos **3** e **4**

são detalhados na Figura 3. Todos os produtos foram caracterizados por RMN de hidrogênio, carbono-13 e por cromatografia gasosa de alta resolução acoplada com um espectrômetro de massas.

Os espectros de RMN de hidrogênio dos produtos (**3**) reduzidos e acetilados mostraram a presença de dois prótons desblindados *orto* ao grupo nitro na posição 4 além de um grupo acetamida. Por exemplo, a Figura 4 mostra o espectro de RMN de ^1H da *N*-(2-morfolino-5-nitrofenil)acetamida (**3a**), no qual podemos observar um simpleto referente ao hidrogênio da ligação $\text{C}^3\text{-H}$ em 9,18 ppm, devido tanto ao efeito do grupo nitro na posição 4, quanto ao efeito anisotrópico da carbonila do grupo acetamida na posição 2. Um simpleto largo em 8,16 ppm é devido ao hidrogênio da ligação N-H amídica, e um duplete em 7,93 ppm ($J=10\text{Hz}$) refere-se ao hidrogênio em $\text{C}^5\text{-H}$ que está acoplado com o hidrogênio da ligação $\text{C}^6\text{-H}$ em 7,19 ppm ($J=10\text{Hz}$). Os grupos metileno pertencentes ao anel morfolina têm deslocamentos químicos 3,91 ppm e 2,95 ppm, enquanto o grupo metila da acetamida é observado em 2,26 ppm.

PARTE EXPERIMENTAL

Síntese do 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno



Em um erlenmeyer de 250 mL adicionou-se clorobenzeno (10,12 g; 90 mmol) e ácido sulfúrico (97%, 30 mL). A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética. Sob adição gota a gota, adicionou-se ácido nítrico (65%, 15 mL; 333 mmol) mantendo-se a

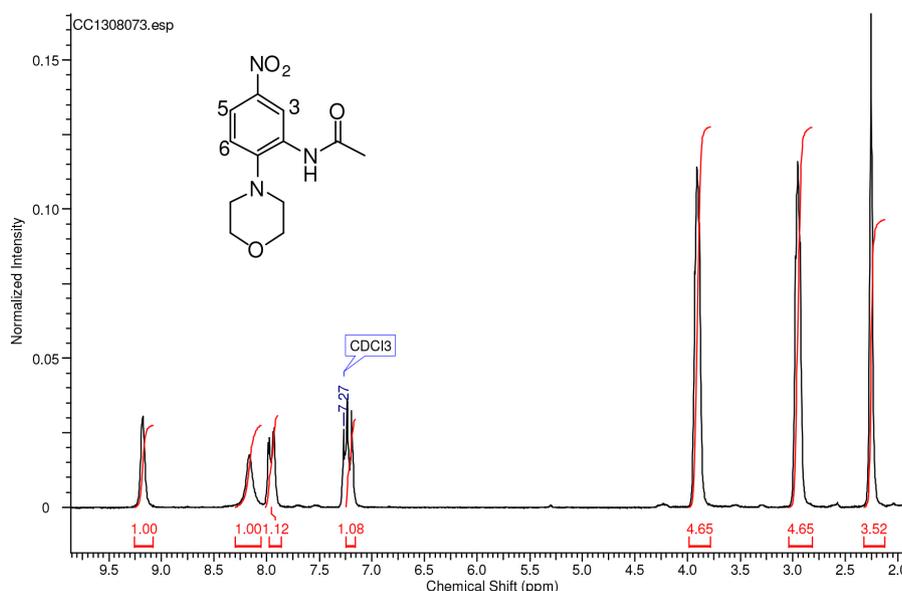
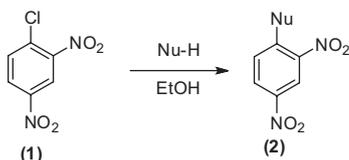


Figura 4. Espectro de RMN (200MHz) de hidrogênio do composto mono reduzido *N*-(2-morfolino-5-nitrofenil)acetamida (**3a**) em CDCl_3

temperatura a 60-80 °C. Após a adição completa do ácido nítrico, a mistura foi aquecida a 80-90 °C por 2,5 h. Com o término da reação, adicionou-se gelo à mistura reacional e filtrou-se o sólido obtido em funil de Büchner. O produto foi recristalizado em álcool etílico.

Rendimento: 65%. Sólido amarelo pálido. Pf.: 46-48 °C (Lit. 52-53 °C)⁶⁵

Formação da ligação C-N



Procedimento A

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (1,012 g; 5 mmol), o nucleófilo (1,2 equivalentes), a trietilamina (1,4 equivalentes) e o álcool etílico (5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente. O monitoramento reacional foi realizado por CCF e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida. O produto foi separado por partição entre o ácido clorídrico 6 mol L^{-1} e diclorometano, e a fase orgânica seca com Na_2SO_4 .

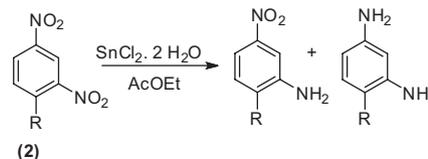
A fase orgânica foi filtrada e evaporada sob pressão reduzida, resultando na obtenção de um produto bruto. Este foi filtrado em coluna cromatográfica com sílica, eluindo com mistura hexano:diclorometano.

Procedimento B

Igual a o procedimento A, mas com aquecimento à temperatura de 70 °C.

Redução Seletiva com SnCl_2

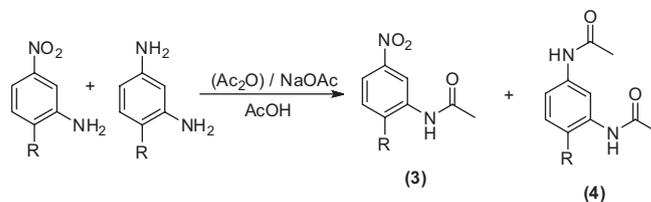
Em um balão de fundo redondo, adicionou-se o dinitro derivado (1 equivalente), cloreto estano di-hidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (7 equivalentes) e 5 mL de acetato de etila. A mistura reacional foi mantida



sob agitação magnética à temperatura ambiente e monitorada por CCF. Após o consumo do substrato os produtos foram isolados pela adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e o resíduo lavado com acetato de etila. A fase orgânica do filtrado foi separada, seca com Na_2SO_4 e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

O produto bruto foi tratado com anidrido acético para obter os produtos acetilados (ver Reação de acetilação).

Reação de acetilação



Os produtos brutos obtidos nas reações de redução foram tratados com acetato de sódio (10 mol%), anidrido acético (1 mL) e ácido acético (5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente. O monitoramento reacional foi realizado por CCF. Após o término da reação, a mesma foi tratada com uma solução aquosa de carbonato de sódio (10%) e extraída com diclorometano (3x30 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

Caracterização física, espectroscópica e espectrométrica dos produtos

1-Cloro-2,4-Dinitrobenzeno (1)

RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 7,80 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$); 8,39 (1H, dd, $J = 8$ e 2 Hz); 8,75 (1H, d, $J = 2$ Hz); **RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm):** δ 121,06; 127,25; 133,19; 146,31; 147,77; **IV (v, cm^{-1}):** 3106; 2881;

1544; 1456; 1350; 850; 835; Sólido amarelo, PF.: 46-48 °C Lit.52-53 °C.⁶⁵

N-Metil-2,4-dinitroanilina (2a)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3,14 (3H, d, *J* = 4 Hz); 6,93 (1H, d, 8 Hz); 8,32 (1H, dd, *J* = 8 e 2 Hz); 8,58 (1H, s), 9,20 (1H, d, 2 Hz); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 30,44; 113,71; 124,44; 130,63; 149,35; **IV (v, cm⁻¹):** 3352; 3093; 1620; 1521; 1336; 1227; 833; Sólido laranja; **PF:** 157-159 °C Lit. 171 °C.⁵⁵

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm, 300 MHz): δ 3,00 (3H, d, *J* = 6 Hz); 7,05 (1H, d, *J* = 9 Hz); 8,18 (1H, dd, *J* = 9 e 3 Hz); 8,74 (1H, d, *J* = 3Hz); 8,83 (1H, d, *J* = 6 Hz); **RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm):** δ 30,86; 115,66; 123,92; 130,10; 130,46; 135,16; 149,32.

N-Propil-2,4-dinitroanilina (2b)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 1,09 (3H, m); 1,80 (2H, m); 3,41 (2H, m); 6,90 (1H, d, *J* = 10 Hz); 8,25 (1H, dd, *J* = 10 e 2Hz); 8,61 (1H, s); 9,12 (1H, s, *J* = 2 Hz); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 11,61; 22,25; 45,47; 114,12; 124,51; 130,48; 136,11; 148,64; **IV (v, cm⁻¹):** 3371; 3107; 2966; 1624; 1521, 1169, 1135; 823; Sólido amarelo; **PF:** 89-90 °C Lit.98-99 °C.⁶⁶

N-Isopropil-2,4-dinitroanilina (2c)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 1,39 (6H, d, *J* = 6 Hz); 4,0 (1H, m); 6,93 (1H, d, *J* = 8 Hz); 8,24 (1H, dd, *J* = 8 e 2 Hz); 8,50 (1H, s); 9,11 (1H, d, *J* = 2 Hz); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 22,37; 44,99; 114,09; 124,44; 130,19; 135,66; 147,49; **IV (v, cm⁻¹):** 3333; 3123; 1624; 1522; 1419; 1300; 1112; 1058; 917,00; 821; Sólido amarelo; **PF:** 88-90 °C Lit.95-96 °C.⁶⁶

N-Butil-2,4-dinitroanilina (2d)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 1,00 (3H, t, *J* = 8 Hz); 1,50 (2H, m); 1,8 (2H, m); 3,4 (2H, m), 6,91 (1H, d, *J*=10 Hz); 8,26 (1H, dd, *J*=10 e 2 Hz); 8,55 (1H, s); 9,12 (1H, d, *J*=2 Hz); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 13,80; 20,28; 30,87; 43,48; 114,08; 124,46; 130,45; 136,06; 148,57; **IV (v, cm⁻¹):** 3358; 3111; 2959; 1621; 1521; 1420; 1112; 823; Sólido amarelo; **PF:** 84-85 °C Lit.89-90 °C.⁵⁰

N-t-Butil-2,4-dinitroanilina (2e)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 1,55 (9H, s); 7,13 (1H, d, *J* = 10 Hz); 8,16 (1H, dd, *J* = 10 e 2 Hz); 8,86 (1H, s); 9,10 (1H, d, *J* = 2 Hz); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 29,5; 53,1; 115,6; 124,8; 129,5; 131,0; 135,5; 147,9; **IV (v, cm⁻¹):** 3341; 2985; 1623; 1519; 1334; 1123; 1057; 913; 831; Sólido amarelo; **PF:** 135-138 °C Lit.151-153 °C.⁶⁶

N-Ciclohexil-2,4-dinitroanilina (2f)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 1,2-2,2 (10H, m); 3,63 (1H, sl); 6,95 (1H, d, *J* = 10 Hz); 8,25 (1H, dd, *J* = 10 e 2 Hz); 8,63 (1H, s); 9,12 (1H, d, *J* = 2 Hz); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 24,83; 25,78; 32,91; 52,40; 114,71; 125,10; 130,67; 136,14; 147,99; **IV (v, cm⁻¹):** 3351; 3113; 2942; 2856; 1620; 1421; 1263; 1089; 830; Sólido amarelo; **PF:** 148-150 °C Lit.151-153 °C.⁶⁶

N-(4-Fluorofenil)-2,4-dinitroanilina (2g)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 7,1-7,5 (5H, m); 8,28 (1H, dd, *J* = 8 e 2 Hz); 9,27 (1H, d, *J* = 2 Hz); 10,0 (1H, s); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 116,03; (117,31; 117,76 *J*_{C-F}=22Hz); 124,27; (128,05; 128,23 *J*_{C-F}=10Hz); 130,25; 131,36; (132,85; 132,91 *J*_{C-F}=3Hz); 137,77; 147,66; (159,47; 164,42 *J*_{C-F}=247Hz); **IV (v, cm⁻¹):** 3311; 3108; 1619; 1508; 1341; 1144; 927; 820; Sólido laranja; **PF:** 165-167 °C.

N-(4-Bromofenil)-2,4-dinitroanilina (2h)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 7,1 - 7,3 (3H, m); 7,66 (2H, d, *J* =

10 Hz); 8,19 (1H, dd, *J* = 10 e 2 Hz); 9,17 (1H, d, *J* = 2 Hz); 9,9 (1H, s); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 115,98; 121,17; 124,09; 127,15; 130,11; 131,58; 133,52; 135,95; 137,88; 146,71; **IV (v, cm⁻¹):** 3304; 3084; 1618; 1517; 1335; 1143; 1013; 796; Sólido vermelho; **PF:** 148-150 °C.

N-(p-Toluil)-2,4-dinitroanilina (2i)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 2,43 (3H, s); 7,13 (1H, d, *J* = 10 Hz); 7,18 (2H, d, *J* = 8 Hz); 7,30 (2H, d, *J* = 8 Hz); 8,13 (1H, dd, *J* = 10 e 2 Hz); 9,16 (1H, d, *J* = 2 Hz); 9,94 (1H, s); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 21,17; 116,15; 124,13; 125,63; 129,90; 130,89; 131,00; 134,07; 137,29; 138,00; 147,57; **IV (v, cm⁻¹):** 3312; 3107; 1621; 1518; 1335; 1266; 1058; 918; 803; Sólido marrom; **PF:** 124-125 °C Lit. 133-135 °C.⁴⁷

N-(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina (2j)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3,89 (3H, s); 7,10 (3H, m); 7,27 (2H, d, *J* = 8 Hz); 8,13 (1H, dd, *J* = 8 e 2 Hz); 9,16 (1H, d, 2Hz); 9,89 (1H, s); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 55,55; 115,37; 115,95; 124,01; 127,40; 129,12; 129,78; 130,65; 137,01; 147,94; 159,06; **IV (v, cm⁻¹):** 3423; 3329; 2847; 1618; 1511; 1246; 1029; 742; Sólido vermelho; **PF:** 115-117 °C Lit.139-141 °C.⁴⁷

N,N-Dietil-2,4-dinitroanilina (2k)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 1,20 (6H, t, *J* = 7 Hz); 3,32 (4H, q, *J* = 7 Hz); 7,07 (1H, d, *J* = 8 Hz); 8,20 (1H, dd, 8 e 2 Hz), 8,62 (1H, d, 2 Hz); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 12,59; 46,42; 118,53; 124,07; 127,74; 136,90; 137,67; 148,20; **IV (v, cm⁻¹):** 3119; 2982; 1606; 1577; 1327; 1146; 1003; 810; Sólido amarelo; **PF:** 63-65 °C Lit. 69 °C.⁶⁷

1-(2,4-Dinitrofenil)pirrolidina (2l)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3,05 (4H, t, *J* = 6 Hz); 3,33 (4H, t, *J* = 6 Hz); 6,86 (1H, d, *J* = 10 Hz), 8,13 (1H, dd, 10 e 2 Hz); 8,60 (1H, d, *J* = 2 Hz); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 25,67; 51,14; 115,60; 123,91; 127,61; 135,05; 135,56; 145,64; **IV (v, cm⁻¹):** 3121; 2989; 1609; 1525; 1323; 1142; 1067; 958; 868; Sólido vermelho; **PF:** 95-97 °C Lit. 66 °C.⁶⁸

1-(2,4-Dinitrofenil)piperidina (2m)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 1,73 (6H, m); 3,24 (4H, m); 7,10 (1H, d, *J* = 10 Hz), 8,20 (1H, dd, 10 e 2 Hz); 8,67 (1H, d, *J* = 2 Hz); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 23,73; 25,65; 52,07; 119,32; 124,14; 128,25; 137,66; 149,97; **IV (v, cm⁻¹):** 3082; 2925; 2852; 1603; 1524; 1324, 1241; 821; Sólido laranja; **PF:** 84-85 °C Lit. 91-92 °C.⁶⁹

1-(2,4-Dinitrofenil)morfolina (2n)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3,27 (4H, m); 3,86 (4H, m); 7,1 (1H, d, *J* = 10 Hz); 8,27 (1H, dd, *J* = 10 e 4 Hz); 8,67 (1H, d, *J* = 4Hz); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 50,85; 66,11; 119,15; 123,53; 128,31; 138,53; 138,90; 149,28; **IV (v, cm⁻¹):** 3117; 2988; 2864; 1605; 1500; 1324; 1255; 1118; 909; Sólido laranja, PF.: 113-115 °C Lit. 117-118 °C.⁶⁶

2,4-Dinitro-N-fenil-N-metil-anilina (2o)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3,47 (3H, s); 7,10 (2H, d, *J* = 6 Hz); 7,20 (1H, t, *J* = 6 Hz); 7,21 (1H, d, *J* = 9 Hz); 7,37 (1H, t, *J* = 6 Hz); 8,27 (1H, dd, *J* = 9 e 3 Hz); 8,61 (1H, d, *J* = 3 Hz); **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 42,87; 121,64; 123,45; 123,64; 126,51; 128,20; 130,44; 139,23; 139,61; 146,60; 147,72; **IV (v, cm⁻¹):** 3352; 3093; 1620; 1521; 1336; 1227; 833; Sólido laranja; **PF:** 157-159 °C Lit. 168-169 °C.⁵⁵

1-(2,4-Dinitrofenil)-indolina (2p)

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3,19 (2H, m); 3,89 (2H, m); 6,80-7,20

(4H, m); 7,66 (1H, m); 8,23 (1H, m); 8,78 (1H, m); **RMN**¹³**C** (**CDCl**₃, **ppm**): δ 29,16; 54,28; 111,83; 120,08; 123,67; 123,75; 125,81; 127,09; 127,92; 132,81; 137,88; 139,30; 143,09; 143,28; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3110; 3084; 1529; 1577; 1520; 1478; 1334; 1131; 742; Sólido vermelho; **PF**: 115-116 °C.

1-(2,4-Dinitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2q)

RMN¹**H** (**CDCl**₃, **ppm**): δ 2,10 (2H, m); 2,90 (2H, t, *J*= 6 Hz); 3,63 (2H, t, *J*= 6 Hz); 6,79-7,19 (4H, m), 7,50 (1H, d, *J*= 10 Hz); 8,25 (1H, dd, *J*= 10 e 2 Hz); 8,72 (1H, d, *J*= 2 Hz); **RMN**¹³**C** (**CDCl**₃, **ppm**): δ 22,93; 26,50; 50,75; 117,57; 123,22; 123,56; 125,46; 126,79; 127,79; 128,4; 129,86; 140,26; 140,55; 141,03; 146,91; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3442; 3078; 2932; 1608; 1531; 1332; 1309; 1085; 917; 833; Sólido vermelho; **PF**: 88-90 °C.

Produtos das reações de redução/acetilação

N-(2-Morfolino-5-nitrofenil)acetamida (3a)

RMN¹**H** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 2,26 (3H, s); 2,95 (4H, m); 3,91 (4H, m); 7,19 (1H, d, *J*=10 Hz); 7,93 (1H, dd, *J*=10 Hz); 8,16 (1H, s); 9,18 (1H, s); **RMN**¹³**C** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 24,79; 51,96; 67,15; 115,37; 119,32; 120,14; 133,38; 144,87; 168,14; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3324; 3092; 2858; 2251; 1605; 1529; 1331; 1115; 943; 831; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na⁺): 288,0954; massa obtida (M+Na⁺): 288,0956; Sólido amarelo; **PF**: 112-114 °C.

N,N'-(4-Morfolino-1,3-fenileno)diacetamida (4a)

RMN¹**H** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 2,15 (3H, s); 2,21 (3H, s); 2,84 (4H, m); 3,86 (4H, m); 7,12 (1H, d, *J*=8 Hz); 7,75 (1H, dd, *J*= 8 e 2 Hz); 8,12 (1H, d, *J*=2 Hz); 8,58 (1H, s); **RMN**¹³**C** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 24,39; 24,92; 52,73; 67,57; 110,70; 115,87; 121,30; 133,62; 135,71; 136,60; 168,29; 168,57; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3365; 3272; 2951; 2836; 1686; 1658; 1525; 1411; 1116; 916; 828; Sólido amarelo; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na⁺): 300,1318; massa obtida (M+Na⁺): 300,1303; **PF**: 162-164 °C.

N-(5-Nitro-2-(piperidin-1-il)fenil)acetamida (3b)

RMN¹**H** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 1,58 (2H, m); 1,71 (4H, m); 2,15 (3H, s); 2,93 (4H, m); 7,16 (1H, d, *J*=10 Hz); 7,92 (1H, d, *J*=8 Hz); 8,60 (1H, s); 9,08 (1H, s); **RMN**¹³**C** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 23,63; 25,23; 51,50; 118,32; 119,28; 120,27; 131,02; 141,29; 151,11; 168,74; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3209; 2948; 1654; 1508; 1340; 1240; 1091; 1022; 817; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na⁺): 286,1162; massa obtida (M+Na⁺): 286,1169; Sólido amarelo; **PF**: 103-104 °C.

N,N'-(4-(Piperidin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida (4b)

RMN¹**H** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 1,50 (2H, m); 1,68 (4H, m); 2,00 (3H, s); 2,11 (3H, s); 2,69 (4H, m); 7,01 (1H, d, *J*=10 Hz); 7,46 (1H, dd, *J*=2 e 10 Hz); 8,07 (1H, s); 8,75 (1H, s); 9,85 (1H, s); **RMN**¹³**C** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 24,25; 26,42; 53,50; 112,44; 115,20; 120,37; 133,12; 135,63; 139,42; 168,36; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3263; 2937; 2802; 1650; 1529; 1429; 1369; 1243; 1205; 1027; 908; 817; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na): 298,1525; massa obtida (M+Na): 298,1512; Sólido amarelo; **PF**: 178-180 °C.

N-(2-(Metil(fenil)amino)-5-nitrofenil)acetamida (3c)

RMN¹**H** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 1,84 (3H, s); 3,24 (3H, s); 6,76 (2H, d, *J*=8 Hz); 6,89 (1H, t, *J*=8 Hz); 7,22 (2H, t, *J*=8 Hz); 7,37 (1H, d, *J*=10 Hz); 7,97 (1H, dd, *J*=10 e 2 Hz); 8,69 (1H, d, *J*=2 Hz); 9,35 (1H, s); **RMN**¹³**C** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 23,69; 55,27; 117,52; 119,55; 120,63; 120,78; 126,30; 129,23; 134,03; 143,47; 146,67; 147,80; 169,17; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3263; 2937; 2854; 2802; 1681; 1650; 1529; 1429; 1369; 1027; 917; 817; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada

(M+Na⁺): 308,1005; massa obtida (M+Na⁺): 308,1009; Sólido amarelo; **PF**: 142-144 °C.

N,N'-(4-(Metil(fenil)amino)-1,3-fenileno)diacetamida (4c)

RMN¹**H** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 1,95 (3H, s); 2,04 (3H, s); 3,08 (3H, s); 6,53 (2H, d, *J*=6 Hz); 6,69 (1H, t, *J*=4 Hz); 7,02 (1H, d, *J*=4 Hz); 7,13 (2H, t, *J*=4 Hz); 7,49 (1H, dd, *J*=6 e 2 Hz); 8,17 (1H, s); 9,04 (1H, s); 10,02 (1H, s); **RMN**¹³**C** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 23,82; 23,95; 54,89; 113,76; 113,90; 116,10; 117,45; 127,38; 128,67; 134,37; 135,66; 137,26; 149,10; 168,34; 168,76; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3261; 3201; 1658; 1484; 1365; 1292; 112; 1027; 865; 746; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na⁺): 320,1369; massa obtida (M+Na⁺): 320,1371; Sólido amarelo; **PF**: 174-176 °C.

N-(2-(Indolin-1-il)-5-nitrofenil)acetamida (3d)

RMN¹**H** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 1,97 (3H, s); 3,15 (2H, t, *J*=8 Hz); 3,92 (2H, t, *J*= 8 Hz); 6,36 (1H, d, *J*=8 Hz); 6,81 (1H, t, *J*=8 Hz); 7,03 (1H, t, *J*=8 Hz); 7,21 (1H, d, *J*=8 Hz); 7,50 (1H, d, *J*=8 Hz); 8,00 (1H, dd, *J*=8 e 2 Hz); 8,61 (1H, d, *J*=2 Hz); 9,49 (1H, s); **RMN**¹³**C** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 23,56; 28,40; 53,17; 109,96; 120,21; 120,42; 121,52; 125,01; 126,62; 131,40; 131,86; 142,24; 143,24; 146,07; 168,90; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3421; 3272; 2848; 1666; 1591; 1529; 1481; 1334; 1097; 898; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na⁺): 320,1005; massa obtida (M+Na⁺): 320,1001; Sólido amarelo; **PF**: 200-202 °C.

N,N'-(4-(Indolin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida (4d)

RMN¹**H** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 2,00 (6H, 2xCH₃); 3,10 (2H, t, *J*=8 Hz); 3,68 (2H, t, *J*= 8 Hz); 6,10 (1H, d, *J*=8 Hz); 6,65 (1H, t, *J*=6 Hz); 6,93 (1H, d, *J*=6 Hz); 7,17 (2H, m); 7,47 (1H, d, *J*=8 Hz); 8,13 (1H, s); 9,11 (1H, s); 9,98 (1H, s); **RMN**¹³**C** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 24,41; 28,82; 54,58; 108,55; 114,43; 116,35 118,67; 124,24; 125,05; 127,34; 127,76; 130,90; 131,83; 135,35; 137,18; 150,60; 168,82; 169,21; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3440; 3251; 2821; 1658; 1604; 1537; 1484; 1427; 1226; 1020; 744; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na⁺): 332,1369; massa obtida (M+Na⁺): 332,1374; Sólido amarelo; **PF**: 215-217 °C.

N-(2-(3,4-Diidroquinolin-1(2H)-il)-5-nitrofenil)acetamida (3e)

RMN¹**H** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 1,97 (6H, m); 2,82 (2H, t, *J*=6 Hz); 6,25 (1H, d, *J*= 8 Hz); 6,72 (1H, t, *J*=6 Hz); 6,88 (1H, t, *J*=6 Hz); 7,04 (1H, d, *J*=6 Hz); 7,39 (1H, d, *J*=8 Hz); 7,94 (1H, dd, *J*=8 e 2 Hz); 8,72 (1H, d, *J*=2 Hz); 9,40 (1H, s); **RMN**¹³**C** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 21,35; 23,58; 26,88; 49,85; 116,28; 119,17; 119,57; 120,17; 125,19; 126,21; 127,01; 129,48; 134,36; 142,70; 143,38; 145,96; 169,16; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3311; 3081; 1685; 1529; 1340; 1257; 1093; 734; 715; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na⁺): 334,1162; massa obtida (M+Na⁺): 334,1169; Sólido laranja; **PF**: 114-116 °C.

N,N'-(4-(3,4-Diidroquinolin-1(2H)-il)-1,3-fenileno)diacetamida (4e)

RMN¹**H** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 2,00 (9H, m); 2,81 (2H, m); 3,34 (2H, m); 6,03 (1H, d, *J*=10 Hz); 6,55 (1H, t, *J*=6 Hz); 6,79 (1H, t, *J*=6 Hz); 6,94 (1H, d, *J*=6 Hz); 7,08 (1H, d, *J*=10 Hz); 7,48 (1H, d, *J*=6 Hz); 8,14 (1H, s); 8,91 (1H, s); 10,0 (1H, s); **RMN**¹³**C** (**DMSO-d**₆, **ppm**): δ 22,11; 24,32; 24,42; 27,75; 50,88; 114,41; 116,83; 117,67; 123,41; 126,80; 128,16; 129,64; 134,43; 136,26; 137,74; 145,56; 168,91; 169,27; **IV** (**v, cm**⁻¹): 3255; 3197; 3126; 1658; 1602; 1484; 1427; 1367; 1305; 744; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na⁺): 346,1525; massa obtida (M+Na⁺): 346,1521; Sólido marrom; **PF**: 175-177 °C.

CONCLUSÃO

Neste trabalho, desenvolveu-se uma metodologia simples e eficiente para a substituição nucleofílica aromática em 2,4-dinitroclorobenzeno para obter diversos derivados de

1-alquilamino-2,4-dinitrobenzeno. A metodologia sintética empregada não necessita do uso de atmosfera inerte ou sais de metais, baseia-se em condições reacionais brandas e uso de solvente de fácil manipulação. Obteve-se excelentes rendimentos dos produtos de substituição em curtos tempos reacionais e com uma vasta abrangência das aminas utilizadas. Exemplos dos derivados de **2** foram reduzidos com SnCl₂ de forma regio- e quimiosseletiva para obter derivados de 2-amino-4-nitroanilina (**3**) e 2,4-diaminoanilina (**4**) que foram caracterizadas na forma das respectivas acetamidas.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O material suplementar encontra-se disponível em <http://quimicanova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF, com acesso livre, e apresenta os espectros de RMN de ¹H e ¹³C e infravermelho, além dos cromatogramas e espectros de massas dos compostos sintetizados.

AGRADECIMENTOS

SJG agradece ao CNPq e à FAPERJ pela assistência financeira e CAC agradece ao Instituto de Engenharia Nuclear, Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS

- George, T. G.; Johnsamuel, J.; Delfin, D. A.; Yakovich, A.; Mukherjee, M.; Phelps, M. A.; Dalton, J. T.; Sackett, D. L.; Kaiser, M.; Brun, R.; Werbovetz, K. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5699.
- Ramana, M. M. V.; Sharma, M. R.; *J. Chem. Pharm. Res.* **2013**, *5*, 122.
- Boiani, M.; Boiani, L.; Denicola, A.; Torres de Ortiz, S.; Serna, E.; De Bilbao, N. V.; Sanabria, L.; Yaluff, G.; Nakayama, H.; Rojas de Arias, A.; Vega, C.; Rolan, M.; Gomez-Barrio, A.; Cerecetto, H.; Gonzalez, M.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3215.
- Khalaj, A.; Doroudi, A. R.; Ostad, S. N.; Khoshayand, M. R.; Babai, M.; Adibpour, N.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6034.
- Yang, J.; Wang, L.-J.; Liu, J.-J.; Zhong, L.; Zheng, R.-L.; Xu, Y.; Ji, P.; Zhang, C.-H.; Wang, W.-J.; Lin, X.-D.; Li, L.-L.; Wei, Y.-Q.; Yang, S.-Y.; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10685.
- Wade, C. B.; Mohanty, D. K.; Squattrito, P. J.; Amato, N. J.; Kirschbaum, K.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2013**, *69*, 1383.
- Bunnett, J. F.; Zahler, R. E.; *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273.
- Huang, H.; Yan, X.; Zhu, W.; Liu, H.; Jiang, H.; Chen, K.; *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 617; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339; Dhakshinamoorthy, A.; Asiri, A. M.; Garcia, H.; *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1922.
- Fischer, C.; Koenig, B.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 59.
- Ormazabal-Toledo, R.; Contreras, R.; Campodonico, P. R.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1091.
- Um, I.-H.; Im, L.-R.; Kang, J.-S.; Burse, S. S.; Dust, J. M.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9738.
- Oloba-Whenu, O. A.; Isanbor, C.; *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, *28*, 57.
- Gazitua, M.; Tapia, R. A.; Contreras, R.; Campodonico, P. R.; *New J. Chem.* **2014**, *38*, 2611.
- Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701; Heaney, H.; *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 81; Wenk, H. H.; Winkler, M.; Sander, W.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 502; Bhunia, A.; Yetra, S. R.; Biju, A. T.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3140; Tadross, P. M.; Stoltz, B. M.; *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550; Wu, C.; Shi, F.; *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 116.
- Langenaeker, W.; De Proft, F.; Geerlings, P.; *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5944.
- Medina, J. M.; Mackey, J. L.; Garg, N. K.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15798; Goetz, A. E.; Garg, N. K.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 846; Goetz, A. E.; Garg, N. K.; *Nature Chem.* **2013**, *5*, 54.
- Hendrick, C. E.; Wang, Q.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1059.
- Makosza, M.; *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 5536; Blaziak, K.; Makosza, M.; Danikiewicz, W.; *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 6048; Makosza, M.; *Synthesis* **2011**, 2341; Makosza, M.; Kwast, A.; *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 341.
- Makosza, M.; Wojciechowski, K.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631.
- Verbeeck, S.; Herrebout, W. A.; Gulevskaya, A. V.; van der Veken, B. J.; Maes, B. U. W.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5126.
- Huertas, I.; Gallardo, I.; Marquet, J.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 279.
- Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Organometallics* **2012**, *31*, 7753; Bariwal, J.; Van der Eycken, E.; *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283; Valente, C.; Pompeo, M.; Sayah, M.; Organ, M. G.; *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 180.
- Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C.; *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525; Lin, H.; Sun, D.; *Org. Prep. Proced. Int.* **2013**, *45*, 341; Monnier, F.; Taillefer, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954; Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.
- Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G.; *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10338; Ma, D. W.; Cai, Q. A.; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1450; Zhou, F. T.; Guo, J. J.; Liu, J. G.; Ding, K.; Yu, S. Y.; Cai, Q.; de Vries, J. G.; van Koten, G.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3478; Yang, W. Q.; Long, Y.; Zhang, S. S.; Zeng, Y. L.; Cai, Q.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3598.
- Valente, C.; Calimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314; Schlummer, B.; Scholz, U.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599.
- Hill, L. L.; Smith, J. A.; Brown, W. S.; Moore, L. R.; Guevera, P.; Pair, E. S.; Porter, J.; Chou, J.; Wolterman, C. J.; Craciun, R.; Dixon, D. A.; Shaughnessy, K. H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6920; Mino, T.; Naruse, Y.; Kobayashi, S.; Oishi, S.; Sakamoto, M.; Fujita, T.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2239.
- Guo, D.; Huang, H.; Xu, J.; Jiang, H.; Liu, H.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4513.
- Toma, G.; Yamaguchi, R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6404.
- Peng, H.; Chen, Y.-Q.; Mao, S.-L.; Pi, Y.-X.; Chen, Y.; Lian, Z.-Y.; Meng, T.; Liu, S.-H.; Yu, G.-A.; *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6944.
- Rafiee, E.; Kahrizi, M.; *Res. Chem. Intermed.* (2015), doi:10.1007/s11164-015-2077-3.
- Zhang, B.; Ge, C.; Yao, J.; Liu, Y.; Xie, H.; Fang, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 757.
- Yin, K.; Li, B. W.; Wang, X. C.; Zhang, W. W.; Chen, L. X.; *Biosens. Bioelectron.* **2015**, *64*, 81.
- Braun, J.; Moeckel, M. M.; Strittmatter, T.; Marx, A.; Groth, U.; Mayer, T. U.; *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 554.
- Freitag, M.; Schemies, J.; Larsen, T.; El Gaghlab, K.; Schulz, F.; Rumpf, T.; Jung, M.; Link, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3669.
- Yang, Y. Z.; Babiak, P.; Reymond, J. L.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1746.
- Rusanov, A.; Kovalev, A.; Askadskii, A.; Isakova, T.; Sukhorukova, E.; Yakovleva, Y.; Begunov, R.; *Polym. Sci. Ser. B* **2011**, *53*, 253.
- Persson, J.; Axelsson, S.; Mattsson, O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 20.
- Koike, T.; Gotoh, T.; Aoki, S.; Kimura, E.; Shiro, M.; *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *270*, 424.
- Pogorelic, I.; Filipan-Litvic, M.; Merkas, S.; Ljubic, G.; Cepanec, I.; Litvic, M.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *274*, 202.
- Bellamy, F. D.; Ou, K.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839; Hirashima, T.; Manabe, O.; *Chem. Lett.* **1975**, 259; Kislyi, K.; Samet, A.; Strelenko, Y.; Serenov, V.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2285; de Noronha, R. G.; Romão, C. C.; Fernandes, A. C.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6960.
- Dias, A. G.; Alves Pereira, F. M.; Soares, R. d. O.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 1885.
- Bakavoli, M.; Pordel, M.; Rahimizadeh, M.; Jahandari, P.; *J. Chem. Res.* **2008**, 432.

43. Feng, Y.-S.; Mao, L.; Bu, X.-S.; Dai, J.-J.; Xu, H.-J.; *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3827.
44. Ross, S. D.; Finkelstein, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6547.
45. Maier, T.; Pfeleiderer, W.; *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 2365.
46. Henichart, J. P.; Bernier, J. L.; Vaccher, C.; Houssin, R.; Warin, V.; Baert, F.; *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3535.
47. Gulevskaya, A. V.; Tyaglivaya, I. N.; Verbeeck, S.; Maes, B. U. W.; Tkachuk, A. V.; *ARKIVOC* **2011**, 238.
48. Piersanti, G.; Giorgi, L.; Bartoccini, F.; Tarzia, G.; Minetti, P.; Gallo, G.; Giorgi, F.; Castorina, M.; Ghirardi, O.; Carminati, P.; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2567.
49. Ormazabal-Toledo, R.; Contreras, R.; Tapia, R. A.; Campodonico, P. R.; *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2302.
50. Burlov, A. S.; Ikorskii, V. N.; Uraev, A. I.; Koshchienko, Y. V.; Vasil'chenko, I. S.; Garnovskii, D. A.; Borodkin, G. S.; Nikolaevskii, S. A.; Garnovskii, A. D.; *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 1282.
51. Ross, S. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2113.
52. Bottini, A. T.; Olsen, R. E.; *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 452.
53. Bell, M. G. W.; Day, M.; Peters, A. T.; *J. Soc. Dyers Colour.* **1966**, *82*, 410.
54. Liguori, L.; Bjorsvik, H.-R.; *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 997.
55. Brzozowski, Z.; Slawinski, J.; *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1639.
56. Renton, P.; Green, B.; Maddaford, S.; Rakhit, S.; Andrews, J. S.; *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 227; Al-Ebaisat, H. S.; *J. Appl. Sci. Environ. Manage.* **2011**, *15*, 451; Chambers, D.; Denny, W. A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1055; Guerret, P.; Ancher, J. F.; Langlois, M.; *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1525; Casy, A. F.; Wright, J.; *J. Chem. Soc. C* **1966**, 1511; Ramage, G. R.; Trappe, G.; *J. Chem. Soc.* **1952**, 4406; Begunov, R. S.; Shvyrkova, N. S.; Yakovleva, Y. S.; Kosareva, T. N.; *Bashk. Khim. Zh.* **2008**, *15*, 7.
57. Liu, S.-S.; Liu, X.; Yu, L.; Liu, Y.-M.; He, H.-Y.; Cao, Y.; *Green Chem.* **2014**, *16*, 4162.
58. Pandarus, V.; Ciriminna, R.; Beland, F.; Pagliaro, M.; *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1306.
59. Goker, H.; Alp, M.; Ates-Alagoz, Z.; Yildiz, S.; *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 936.
60. Subat, M.; Gallmeier, H. C.; Fuchs, A.; Konig, B.; *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 3003.
61. Liu, X. Z.; Lu, S. W.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *300*, 36.
62. Hou, J.; Ma, Y.; Li, Y.; Guo, F.; Lu, L.; *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 974.
63. Knapp, S.; Ziv, J.; Rosen, J. D.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1293.
64. Schelz, D.; *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2452.
65. Alvaro, C. E. S.; Nudelman, N. S.; *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 880.
66. Gulevskaya, A. V.; Verbeeck, S.; Burov, O. N.; Meyers, C.; Korbukova, I. N.; Herrebout, W.; Maes, B. U. W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 564.
67. Beckwith, A. L.; Miller, J.; *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1708.
68. Bhattacharjee, G.; Singh, A. K.; Gupta, A.; *J. Indian Chem. Soc.* **2007**, *84*, 365.
69. Nudelman, N. S.; Palleros, D.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 995.