

## 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<sup>a,b</sup> e Simon J. Garden<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Tecnologia, Bloco A, Cidade Universitária, 21949-900 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

<sup>b</sup>Instituto 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 SnCl<sub>2</sub> 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.

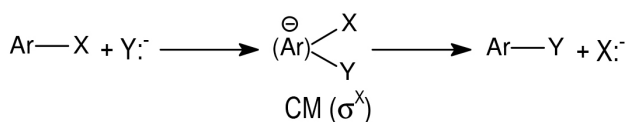
### INTRODUÇÃO

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,<sup>1</sup> bactérias,<sup>2</sup> tripanossoma,<sup>3</sup> câncer<sup>4,5</sup> 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.<sup>6</sup>

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 aminas<sup>7</sup> ou em reações catalisadas por metais de transição, como cobre ou paládio: as chamadas reações de acoplamento.<sup>8,9</sup>

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  $\sigma^X$  aniônico (CM, Esquema 1), nomeado complexo de Meisenheimer, seguida pela eliminação de um grupo de saída, como um haleto.<sup>10-13</sup>



**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.<sup>14</sup> A alta reatividade dos benzinos é atribuída à baixa energia do orbital LUMO devido à ligação  $\pi$  tensionada ortogonal ao sistema aromático.<sup>15</sup> Arinos não simetricamente substituídos sofrem reações de adição regiosseletivas e a regiosseletividade é atribuído à distorção da estrutura no estado fundamental.<sup>16</sup> Um exemplo recente é a adição *orto* de haloaminas aos arinos na síntese de análogos de um fármaco psicoativo.<sup>17</sup>
- 3) Um terceiro tipo de reação ocorre pela adição do nucleófilo em posições ocupadas por um hidrogênio para a formação de adutos aniônicos  $\sigma^H$ .<sup>18,19</sup> A conversão dos adutos aniônicos  $\sigma^H$  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.<sup>19,20</sup> Este mecanismo possui a vantagem de não ser essencial a utilização de halobenzenos para a formação de ligações C-N.<sup>21</sup>

As reações de substituição nucleofílica aromática (via um mecanismo de metateses de ligações  $\sigma$ ) mediadas por metais de transição são as chamadas reações de Ullmann (e ou Goldberg) e as reações de Buchwald-Hartwig.<sup>22</sup> As reações mediadas por cobre são as chamadas reações de Ullmann e de Goldberg.<sup>23</sup> 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.<sup>9</sup> 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.<sup>24</sup> O uso dos ligantes possibilitou um aumento do rendimento das reações, além do uso de cobre em

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

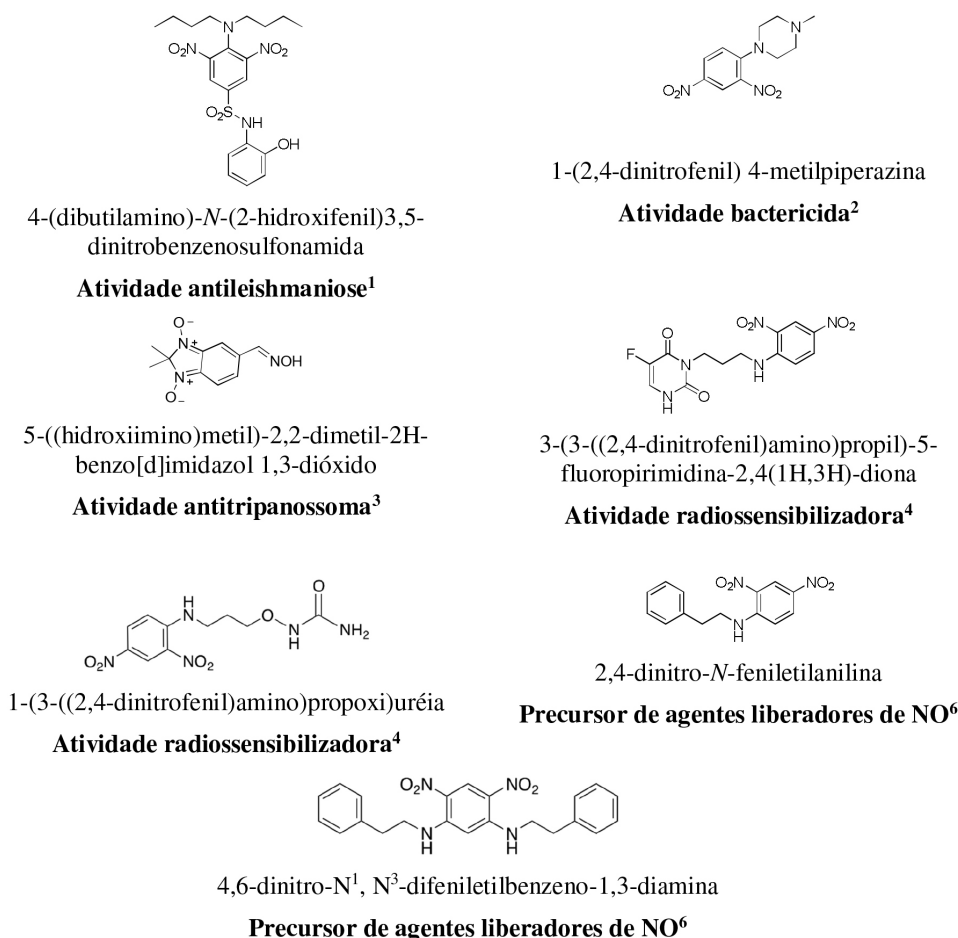


Figura 1. Derivados de 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno

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.<sup>25</sup> 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.<sup>9,12,26</sup> 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 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>27</sup> ou CoCl<sub>2</sub>.<sup>28</sup>

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 aquoso<sup>29</sup> e nas reações de Heck com sistema catalítico de nanopartículas;<sup>30</sup> além de outras reações de substituição nucleofílica aromática, como na formação de fluoróforos para detecção de selênio<sup>31</sup> e cobre;<sup>32</sup> e formação de análogos de pequenas moléculas para inibição de genes expressos em doenças relacionadas à mitose.<sup>33</sup> 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,<sup>13</sup> genéticos,<sup>34</sup> enzimáticos,<sup>35</sup> poliméricos,<sup>36</sup> cinéticos e mecanísticos,<sup>37</sup> como transportador de íons e metais<sup>38,39</sup> e em reações de redução.<sup>40</sup>

No presente trabalho, desenvolveu-se uma metodologia simples

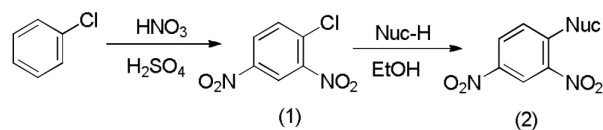
e eficiente para a substituição nucleofílica aromática de 2,4-dinitroclorobenzeno para obter diversos derivados de 1-alkilamino-2,4-dinitrobenzeno. Obteve-se excelentes rendimentos dos produtos de substituição em curtos tempos reacionais. Alguns dos produtos foram utilizados para investigar a reação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

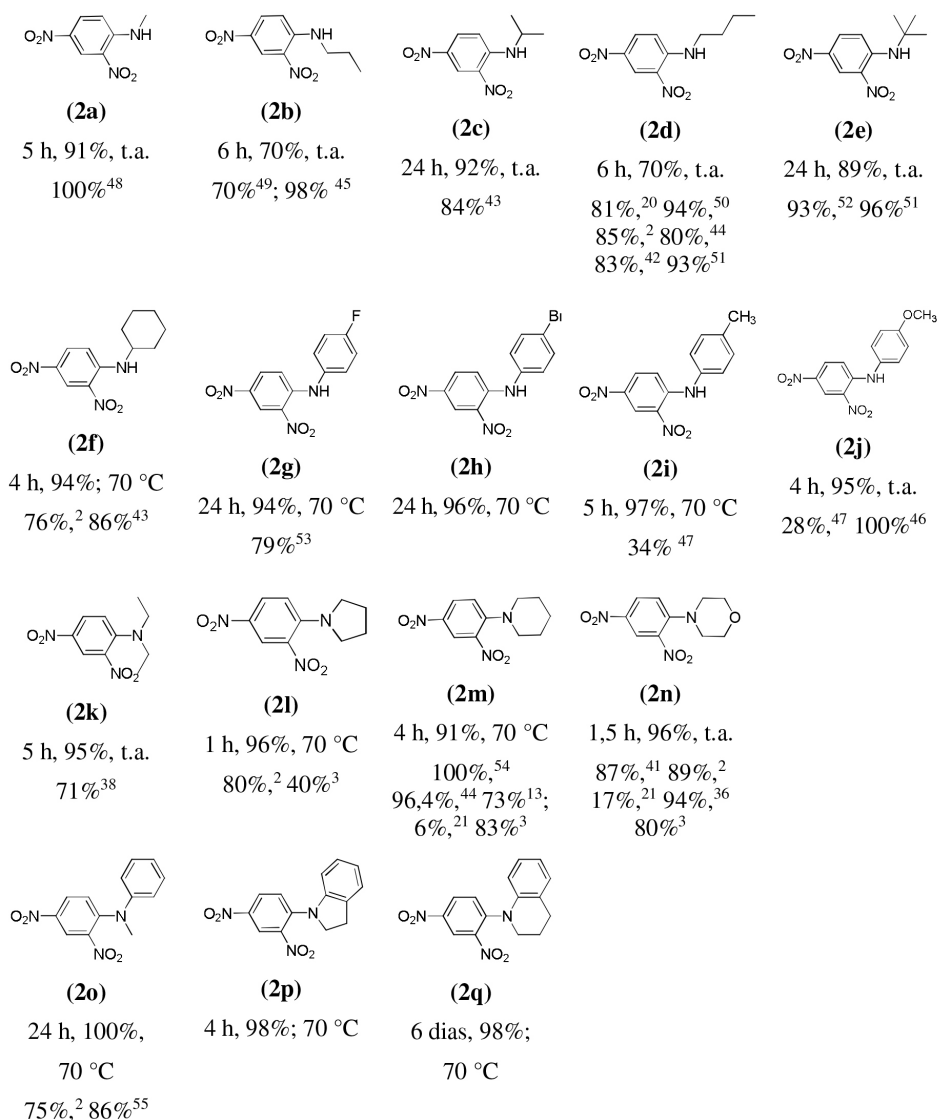
Em função dos resultados obtidos visualiza-se que a força do nucleófilo influencia diretamente as reações de substituição nucleofílica aromática.

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.<sup>11,13</sup> 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.<sup>21,38,41,42</sup> 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)<sub>2</sub>.<sup>43</sup>

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,<sup>36,44,45</sup> longos tempos reacionais<sup>3,13,46,47</sup> e uso de metais pesados.<sup>43</sup> 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).



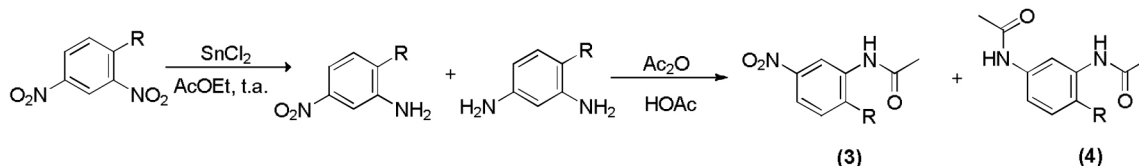
**Figura 2.** Comparação de rendimentos dos produtos obtidos neste estudo com valores encontrados na literatura para as reações de substituição nucleofílica aromática utilizando aminas e 2,4-dinitroclorobenzeno

### Redução seletiva com $\text{SnCl}_2$ hidratado

Em seguida, investigou-se as reações de redução regioseletiva dos grupos nitro utilizando  $\text{SnCl}_2$  em acetato de etila para obter os produtos reduzidos. A escolha do  $\text{SnCl}_2$  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:  $\text{NiCl}_2$ /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.<sup>56</sup>

Métodos alternativos para a redução regioseletiva incluem: o uso de ouro suportado em  $\text{TiO}_2$  com alta pressão de  $\text{H}_2$ ,<sup>57</sup> platina encapsulado em um sol-gel,<sup>58</sup> Pd/ $\text{H}_2$ ,<sup>59</sup> Pd/C com ácido fórmico/ $\text{Et}_3\text{N}$ ,<sup>48,60</sup> uso de Se/CO em THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>61</sup> Ru/C/ $\text{H}_2$ ,<sup>62</sup> Ni e hidrato de hidrazina,<sup>63</sup> e ditonito de sódio.<sup>64</sup>

Todas as reações de redução utilizando uma suspensão de  $\text{SnCl}_2$  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  $\text{SnCl}_2$  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  $\text{SnCl}_2$

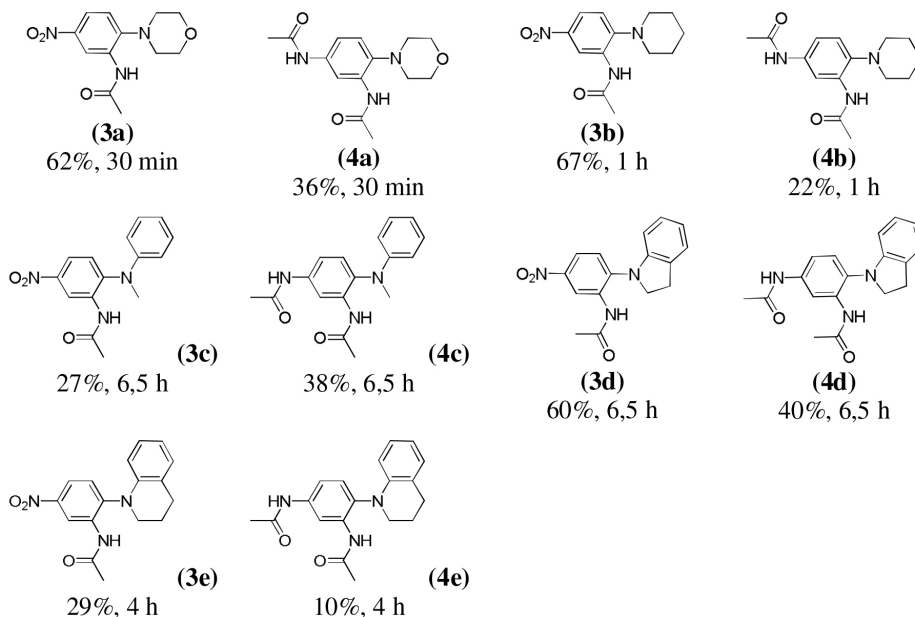


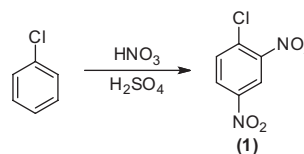
Figura 3. Rendimentos e tempos reacionais das reações de redução com  $\text{SnCl}_2$ , resultando na obtenção dos produtos **3** e **4**

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  $^1\text{H}$  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  $\text{N-H}$  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

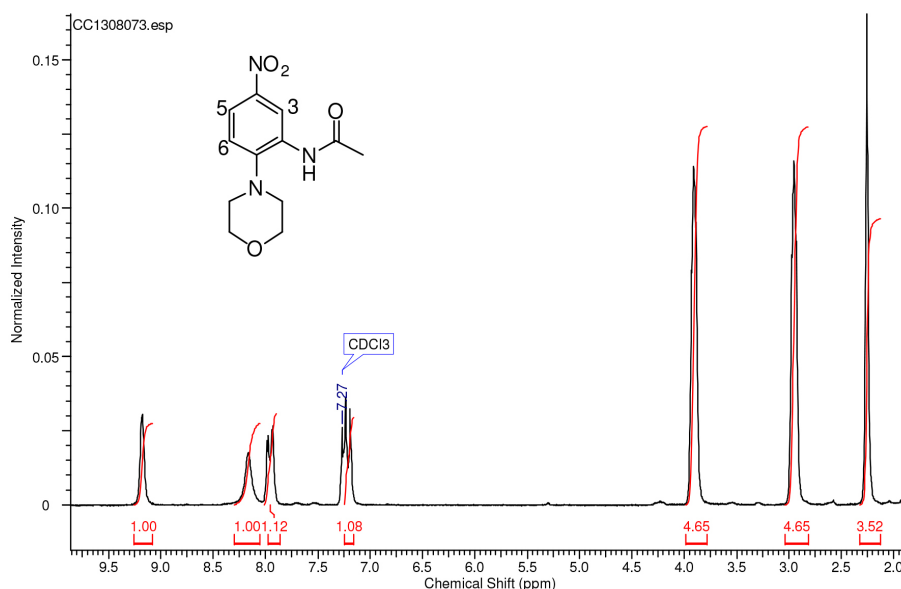
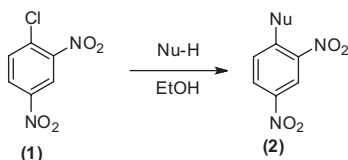


Figura 4. Espectro de RMN (200MHz) de hidrogênio do composto mono reduzido *N*-(2-morfolino-5-nitrofenil)acetamida (**3a**) em  $\text{CDCl}_3$

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)<sup>65</sup>

#### 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  $\text{L}^{-1}$  e diclorometano, e a fase orgânica seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

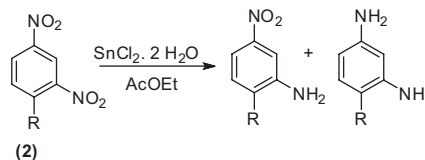
A fase orgânica foi filtrada e evaporada sob pressão reduzida, resultando na obtenção de um produto bruto. Este foi filtrado em coluna cromatográfica com sílica, eluindo com mistura hexano:diclorometano.

#### Procedimento B

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

#### Redução Seletiva com $\text{SnCl}_2$

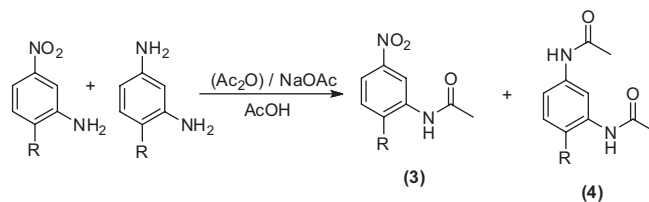
Em um balão de fundo redondo, adicionou-se o dinitro derivado (1 equivalente), cloreto estânico di-hidratado ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) (7 equivalentes) e 5 mL de acetato de etila. A mistura reacional foi mantida



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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente evaporado em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

#### Caracterização física, espectroscópica e espectrométrica dos produtos

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

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  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  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  121,06; 127,25; 133,19; 146,31; 147,77; **IV (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3106; 2881;

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

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 30,44; 113,71; 124,44; 130,63; 149,35; **IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3352; 3093; 1620; 1521; 1336; 1227; 833; Sólido laranja; **PF:** 157-159 °C Lit. 171 °C.<sup>55</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 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 <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** δ 30,86; 115,66; 123,92; 130,10; 130,46; 135,16; 149,32.

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 11,61; 22,25; 45,47; 114,12; 124,51; 130,48; 136,11; 148,64; **IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3371; 3107; 2966; 1624; 1521, 1169, 1135; 823; Sólido amarelo; **PF:** 89-90 °C Lit.98-99 °C.<sup>66</sup>

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 22,37; 44,99; 114,09; 124,44; 130,19; 135,66; 147,49; **IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3333; 3123; 1624; 1522; 1419; 1300; 1112; 1058; 917,00; 821; Sólido amarelo; **PF:** 88-90 °C Lit.95-96 °C.<sup>66</sup>

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 13,80; 20,28; 30,87; 43,48; 114,08; 124,46; 130,45; 136,06; 148,57; **IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3358; 3111; 2959; 1621; 1521; 1420; 1112; 823; Sólido amarelo; **PF:** 84-85 °C Lit.89-90 °C.<sup>50</sup>

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 29,5; 53,1; 115,6; 124,8; 129,5; 131,0; 135,5; 147,9; **IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3341; 2985; 1623; 1519; 1334; 1123; 1057; 913; 831; Sólido amarelo; **PF:** 135-138 °C Lit.151-153 °C.<sup>66</sup>

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 24,83; 25,78; 32,91; 52,40; 114,71; 125,10; 130,67; 136,14; 147,99; **IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3351; 3113; 2942; 2856; 1620; 1421; 1263; 1089; 830; Sólido amarelo; **PF:** 148-150 °C Lit.151-153 °C.<sup>66</sup>

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 116,03; (117,31; 117,76 *J*<sub>C-F</sub>=22Hz); 124,27; (128,05; 128,23 *J*<sub>C-F</sub>=10Hz); 130,25; 131,36; (132,85; 132,91 *J*<sub>C-F</sub>=3Hz); 137,77; 147,66; (159,47; 164,42 *J*<sub>C-F</sub>=247Hz); **IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3311; 3108; 1619; 1508; 1341; 1144; 927; 820; Sólido laranja; **PF:** 165-167 °C.

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>-1</sup>):** 3304; 3084; 1618; 1517; 1335; 1143; 1013; 796; Sólido vermelho; **PF:** 148-150 °C.

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>-1</sup>):** 3312; 3107; 1621; 1518; 1335; 1266; 1058; 918; 803; Sólido marrom; **PF:** 124-125 °C Lit. 133-135 °C.<sup>47</sup>

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>-1</sup>):** 3423; 3329; 2847; 1618; 1511; 1246; 1029; 742; Sólido vermelho; **PF:** 115-117 °C Lit.139-141 °C.<sup>47</sup>

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 12,59; 46,42; 118,53; 124,07; 127,74; 136,90; 137,67; 148,20; **IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3119; 2982; 1606; 1577; 1327; 1146; 1003; 810; Sólido amarelo; **PF:** 63-65 °C Lit. 69 °C.<sup>67</sup>

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 25,67; 51,14; 115,60; 123,91; 127,61; 135,05; 135,56; 145,64; **IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3121; 2989; 1609; 1525; 1323; 1142; 1067; 958; 868; Sólido vermelho; **PF:** 95-97 °C Lit. 66 °C.<sup>68</sup>

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 23,73; 25,65; 52,07; 119,32; 124,14; 128,25; 137,66; 149,97; **IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3082; 2925; 2852; 1603; 1524; 1324, 1241; 821; Sólido laranja; **PF:** 84-85 °C Lit. 91-92 °C.<sup>69</sup>

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 50,85; 66,11; 119,15; 123,53; 128,31; 138,53; 138,90; 149,28; **IV (v, cm<sup>-1</sup>):** 3117; 2988; 2864; 1605; 1500; 1324; 1255; 1118; 909; Sólido laranja, PF: 113-115 °C Lit. 117-118 °C.<sup>66</sup>

*2,4-Dinitro-N-fenil-N-metilanelina (2o)*

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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 <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>-1</sup>):** 3352; 3093; 1620; 1521; 1336; 1227; 833; Sólido laranja; **PF:** 157-159 °C Lit. 168-169 °C.<sup>55</sup>

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

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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**<sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>, **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**<sup>-1</sup>): 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)*

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**CDCl**<sub>3</sub>, **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**<sup>13</sup>**C** (**CDCl**<sub>3</sub>, **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**<sup>-1</sup>): 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)*

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **ppm**): δ 24,79; 51,96; 67,15; 115,37; 119,32; 120,14; 133,38; 144,87; 168,14; **IV** (**v, cm**<sup>-1</sup>): 3324; 3092; 2858; 2251; 1605; 1529; 1331; 1115; 943; 831; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na<sup>+</sup>): 288,0954; massa obtida (M+Na<sup>+</sup>): 288,0956; Sólido amarelo; **PF**: 112-114 °C.

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

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>-1</sup>): 3365; 3272; 2951; 2836; 1686; 1658; 1525; 1411; 1116; 916; 828; Sólido amarelo; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na<sup>+</sup>): 300,1318; massa obtida (M+Na<sup>+</sup>): 300,1303; **PF**: 162-164 °C.

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

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>-1</sup>): 3209; 2948; 1654; 1508; 1340; 1240; 1091; 1022; 817; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na<sup>+</sup>): 286,1162; massa obtida (M+Na<sup>+</sup>): 286,1169; Sólido amarelo; **PF**: 103-104 °C.

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

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>-1</sup>): 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)*

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>-1</sup>): 3263; 2937; 2854; 2802; 1681; 1650; 1529; 1429; 1369; 1027; 917; 817; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada

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

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

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>-1</sup>): 3261; 3201; 1658; 1484; 1365; 1292; 112; 1027; 865; 746; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na<sup>+</sup>): 320,1369; massa obtida (M+Na<sup>+</sup>): 320,1371; Sólido amarelo; **PF**: 174-176 °C.

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

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>-1</sup>): 3421; 3272; 2848; 1666; 1591; 1529; 1481; 1334; 1097; 898; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na<sup>+</sup>): 320,1005; massa obtida (M+Na<sup>+</sup>): 320,1001; Sólido amarelo; **PF**: 200-202 °C.

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

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **ppm**): δ 2,00 (6H, 2xCH<sub>3</sub>); 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**<sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>-1</sup>): 3440; 3251; 2821; 1658; 1604; 1537; 1484; 1427; 1226; 1020; 744; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na<sup>+</sup>): 332,1369; massa obtida (M+Na<sup>+</sup>): 332,1374; Sólido amarelo; **PF**: 215-217 °C.

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

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>-1</sup>): 3311; 3081; 1685; 1529; 1340; 1257; 1093; 734; 715; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na<sup>+</sup>): 334,1162; massa obtida (M+Na<sup>+</sup>): 334,1169; Sólido laranja; **PF**: 114-116 °C.

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

**RMN**<sup>1</sup>**H** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>13</sup>**C** (**DMSO-d**<sub>6</sub>, **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**<sup>-1</sup>): 3255; 3197; 3126; 1658; 1602; 1484; 1427; 1367; 1305; 744; **EMAR** (**m/z**): Massa calculada (M+Na<sup>+</sup>): 346,1525; massa obtida (M+Na<sup>+</sup>): 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 SnCl<sub>2</sub> 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 <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C 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.