

**Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas
Programa de Pós-graduação em Química**

**Reação de Substituição Nucleofílica Aromática em
1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno**

FABRÍCIO GAVA MENEZES

Florianópolis, fevereiro de 2006

**Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências Físicas e Matemáticas
Programa de Pós-graduação em Química**

**Reação de Substituição Nucleofílica Aromática em
1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno**

FABRÍCIO GAVA MENEZES

**Dissertação apresentada como um dos requisitos
à obtenção do grau de Mestre, Programa de
Pós-graduação em Química, Universidade
Federal de Santa Catarina**

Orientador: Prof. Dr. César Zucco

Florianópolis, fevereiro de 2006.

REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA EM 1,2-DICLORO-4,5-DINITROBENZENO

FABRÍCIO GAVA MENEZES

ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA E APROVADA NA SUA FORMA FINAL PELO ORIENTADOR E PELOS MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. César Zucco
Orientador

Prof. Dr. Faruk José Nome Aguilera
Coordenador

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Prof. Dr. Adriano Martendal
Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL

Prof. Dr. Santiago Francisco Yunes
Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL

“Perfect Government”

*Even if it's easy to be free
What's your definition of
freedom?*

....

*Yeah, they love to watch the
war from the White House
And I wonder*

....

*How can they sleep at
night?
(NOFX)*

Aos meus pais Tito e Jurema

Agradecimentos

Ao professor César Zucco pela oportunidade de ser seu orientado em IC e Mestrado e, principalmente, pela amizade.

Aos meus pais e toda a minha família por apoio e suporte, sempre.

Ao professor Adailton João Bortoluzzi pelas estruturas de raio-x.

À banca examinadora composta pelos professores doutores Hugo Alejandro Gallardo Olmedo, Adriano Martendal e Santiago Francisco Yunes.

Ao Fábio da Silva Miranda pelos cálculos computacionais.

Ao Marlon Souza pelo computador.

Ao Gustavo Pozza Silveira pelos reagentes emprestados.

Aos professores com quem tive aula na graduação e pós-graduação pelos conhecimentos que me foram passados.

Aos colegas de laboratório e amigos: Rafael, Adriano, Juan, Deise, Jair, Rosane, Andréia, Robson, professor José Carlos Gesser e prof. César Zucco pelo excelente convívio e proveitosas discussões.

Aos amigos: Rafael, Adriano, Murilo, Fábio, Marlon, Juliano, Gustavo, Deise J., Deise M., Luciano, Luciana, Sandro, Marcelo, Eduardo, Tiago, entre outros, que certamente contribuíram para o trabalho.

À Graça e Jadir, secretários do Programa de Pós-graduação em Química da UFSC.

Ao professor Faruk José Nome Aguilera, coordenador do Programa de Pós-graduação em Química da UFSC.

À CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro na IC e mestrado.

À UFSC, onde estudo desde a primeira série do primário.

Ao Departamento de Química da UFSC.

À Central de Análise do Departamento de Química e seus funcionários.

À Deus, força maior.

Sumário

1 -	Introdução.....	01
1.1 -	Aromaticidade.....	01
1.2 -	Substituição Nucleofílica Aromática.....	01
1.3 -	Mecanismos de Substituição Nucleofílica Aromática.....	03
1.3.1 -	Mecanismo S _N Ar.....	03
1.3.2 -	Mecanismo via Intermediário Benzino.....	05
1.3.3 -	Mecanismo S _N 1.....	06
1.3.4 -	Mecanismo S _{RN} 1.....	07
1.3.5 -	Mecanismo SET (<i>single electron transfer</i>).....	08
1.4 -	Reatividade na Substituição Nucleofílica Aromática.....	09
1.4.1 -	Estrutura do Substrato.....	09
1.4.2 -	Grupo Atacante.....	10
1.4.3 -	Grupo de Saída.....	10
1.4.4 -	Efeito do Solvente.....	11
1.5 -	Substrato: <i>1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno</i> (DCDNB).....	12
2 -	Justificativas e Objetivos do trabalho.....	16
3 -	Materiais e Métodos.....	18
3.1 -	Reagentes.....	18
3.2 -	Instrumentação.....	19

3.2.1 -	Espectroscopia de RMN de ^1H	19
3.2.2 -	Análise elementar de CHN.....	19
3.2.3 -	Cristalografia de Raio-x.....	20
3.2.4 -	Medidas de Ponto de Fusão.....	20
3.2.5 -	Espectrofotometria de UV/Vis.....	20
3.3 -	Metodologia de Preparação dos Compostos.....	20
3.3.1 -	Reações do DCDNB com Aminas Primárias e Secundárias.....	20
3.4 -	Estudos Cinéticos.....	27
3.4.1 -	Reação do DCDNB com Cicloexilamina em DMSO.....	27
3.5 -	Cálculos Computacionais.....	28
3.6 -	Reações do DCDNB com Alcóxidos.....	28
4 -	Resultados e Discussão.....	31
4.1 -	Reações de DCDNB com Aminas.....	31
4.1.2 -	Cinética da reação de DCDNB com Cicloexilamina em DMSO.....	45
4.1.3 -	Cálculos Computacionais.....	53
4.2 -	Reações de DCDNB com Alcóxidos.....	56
5 -	Conclusões.....	60
6 -	Referências.....	61
7 -	Anexos.....	69

Lista de Figuras

- Figura 1.** Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do DCDNB, **1**..... 33
- Figura 2.** Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 1,2-dicloro-4-isopropilamino-5-nitrobenzeno, **11**..... 34
- Figura 3.** Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 1,2-dicloro-4-metilbutilamino-5-nitrobenzeno, **20**..... 34
- Figura 4.** Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 1,2-dicloro-4-pirrolidino-5-nitrobenzeno, **21**..... 36
- Figura 5.** Estruturas cristalográfica de 1,2-dicloro-4(*i*-propilamina)-5-nitrobenzeno, **11**; 1,2-dicloro-4(*t*-butilamino)-5-nitrobenzeno, **13**; e 1,2-dicloro-4-pirrolidino-5-nitrobenzeno, **21**..... 39
- Figura 6.** Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 1-cloro-2,4-di-*n*-propilamino-5-nitrobenzeno, **24**..... 41
- Figura 7.** Espectro de RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$, 200 MHz) de 1-cloro-2,4-di-*n*-propilamino-5-nitrobenzeno, **24**..... 42
- Figura 8.** Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 1-cloro-2,4-dipiperidino-5-nitrobenzeno, **28**..... 43
- Figura 9.** Estruturas cristalográficas de 1-cloro-2,4-dipiperidino-5-nitrobenzeno, **28**, e 1-cloro-2-piperidino-4(*i*-propilamino)-5-nitrobenzeno, **29**..... 45
- Figura 10.** Formação do produto da reação de DCDNB, 10^{-4} mol L^{-1} , com cicloexilamina, 10^{-1} mol L^{-1} , 25 °C: a) DCDNB antes da reação; b) tempo 10s; c)

	tempo 60s; d) tempo 180s; e) produto final da reação no tempo 360s.....	46
Figura 11.	Variação da constante de velocidade observada em função da concentração de cicloexilamina na reação com DCDNB, 25 °C, em DMSO.....	48
Figura 12.	Logaritmo natural da constante de velocidade da reação do DCDNB, 10^{-4} mol L ⁻¹ , com cicloexilamina, 10^{-1} mol L ⁻¹ , na presença de 10^{-2} mol L ⁻¹ de cloreto de cicloexilamônio, 25 °C , em DMSO	51
Figura 13.	Geometria do primeiro estado de transição, ataque da cicloexilamina ao anel, obtida pelo método do funcional de densidade para a reação do DCDNB com cicloexilamina.....	54
Figura 14.	Geometria do segundo estado de transição, eliminação de ácido nitroso, na reação do DCDNB com cicloexilamina, obtida pelo método do funcional de densidade.....	55
Figura 15.	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) de 1,2-dicloro-4(<i>n</i> -butoxi)-5-nitrobenzeno, 31	57
Figura 16.	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) de 1-cloro-2,4-dimetoxi-5-nitrobenzeno, 32	58
Figura 17.	Estrutura cristalográfica de 1-cloro-2,4-dimetoxi-5-nitrobenzeno, 32	58

Lista de Tabelas

Tabela 1. Produtos monossustituídos e dissustituídos obtidos da reação entre o DCDNB e aminas.....	32
Tabela 2. Caracterização por RMN de ^1H (CDCl_3) dos produtos da monossustituição de um grupo nitro por aminas, primárias e secundárias, na reação com DCDNB.....	37
Tabela 3. Caracterização por RMN de ^1H (CDCl_3) dos produtos da dissustituição da reação entre o DCDNB e aminas.....	44
Tabela 4. Constantes de velocidade obtidas para diferentes concentrações da amina com DCDNB.....	47
Tabela 5. Constantes de velocidade obtidas em diferentes temperaturas, DCDNB 10^{-4} mol L^{-1} , cicloexilamina 0,1030 mol L^{-1} , sal da amina 0,01 mol L^{-1} , em DMSO.....	49

Índice de Abreviaturas

DCDNB – 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno

ACN – acetonitrila

DMSO – dimetil sulfóxido

DMF – dimetilformamida

THF – tetrahidofurano

S_NAr – substituição nucleofílica aromática via Intermediário de Meisenheimer

S_N1 – substituição nucleofílica unimolecular

S_N2 – substituição nucleofílica bimolecular

S_{RN}1 – substituição nucleofílica radicalar unimolecular

SET – mecanismo de *single electron transfer*

CM – complexo de Meisenheimer

HOMO – orbital ocupado de maior energia

LUMO – orbital vazio de menor energia

RMN de ¹H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

UV-Vis – espectrofotometria de ultra violeta e visível

CHN – análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio

E_a – energia de ativação

ΔH[#] - variação da entalpia de ativação

ΔS[#] - variação da entropia de ativação

ΔG[#] - variação da energia livre de Gibbs de ativação

R – constante dos gases

A – fator de frequência

T – temperatura

δ - deslocamento química em ppm

s – singleto

d – dubleto

t – tripleto

q – quarteto

m – multipleteo

sl – sinal largo

J - constante de acoplamento em Hertz

[] – concentração

B – base

P – produto

Resumo

O 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno (DCDNB) reage com aminas primárias e secundárias, em acetonitrila, em temperatura ambiente, produzindo produtos de monossustituição do grupo nitro, com rendimentos de 85% a 95%. A dissustituição de um cloro e de um nitro ocorre quando usados excesso de amina e refluxo. Os reagentes amínicos piperidina, pirrolidina, dimetilamina e metilamina foram os mais reativos tanto na mono quanto na dissustituição. A cinética da reação entre DCDNB e cicloexilamina, em dimetil sulfóxido, indica ausência de catálise básica. A geometria do estado de transição, obtida por cálculo teórico para a reação entre DCDNB e cicloexilamina, suporta a possibilidade de estabilização do estado de transição por ponte entre o hidrogênio amínico e um dos oxigênios do grupo nitro em *orto*, e também que não deve existir inibição de ressonância no estado de transição. Os alcóxidos substituem prontamente o grupo nitro, monossustituição, todavia, o produto dissustituído (nitro e cloro) só foi obtido para a reação com metóxido, quando sob refluxo.

Palavras-chave: 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno, aminas, substituição nucleofílica aromática.

Abstract

1,2-dichloro-4,5-dinitrobenzene (DCDNB) reacts with primary and secondary amines, in acetonitrile, at room temperature, to give monosubstituted nitro product with yield 85 % to 95 %. The chloro-nitro-disubstituted product is formed when excess amine and reflux conditions are used. Piperidine, pyrrolidine, dimethylamine and methylamine were the most reactive reagents in both mono- and disubstitution. The kinetic of the reaction of DCDNB with cyclohexylamine, in DMSO, indicates no basic catalysis. The transition state geometry, obtained by theoretical treatment of this reaction, supports the existence of stabilization by the amine hydrogen bonding to the *o*-nitro group oxygen. Also, it is not observed any resonance inhibition in the transition state. The alkoxides promptly monosubstitute the nitro group, however, the disubstituted product (of nitro and chloro) was only successful for the methoxide under reflux condition.

Key-words: 1,2-dichloro-4,5-dinitrobenzene, amines, Nucleophilic Aromatic substitution.

1 - Introdução

1.1 - Aromaticidade

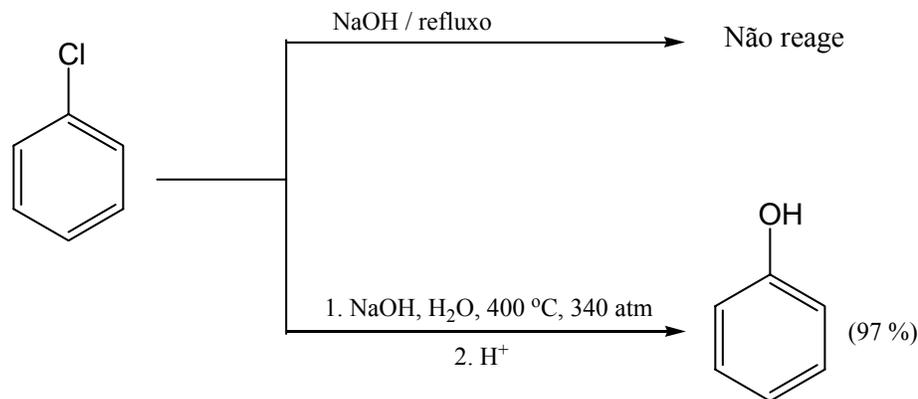
Já é conhecido desde o século 19 que os substratos ditos *aromáticos*, em especial os derivados do benzeno, diferem enormemente dos compostos alifáticos insaturados. Em 1925, foi reconhecido que tais propriedades, em especial a alta estabilidade e a substituição preferencial à adição, estavam relacionadas com o movimento de elétrons do chamado *sexteto aromático*¹. As dúvidas remanescentes para se determinar experimentalmente que outros anéis diferentes do benzeno estavam sujeitos a tal atribuição estrutural foram tiradas com o advento das técnicas eletromagnéticas, sobretudo a RMN, por volta da década² de 1940.

Hoje está estabelecido que as propriedades do benzeno estão relacionadas à sobreposição equivalente dos seis orbitais p dos carbonos, que desloca 6 elétrons, em um hexágono regular plano. Assim, é difícil definir 3 ligações π localizadas³ tipo cicloexatrieno. Uma das melhores definições para aromaticidade é a *habilidade* que um anel tem de sustentar uma corrente induzida, e os compostos com tal qualidade são chamados também de *diatrópicos*¹.

1.2 - Substituição Nucleofílica Aromática

É comum encontrar-se nos livros-textos de Química Orgânica que a substituição nucleofílica em anéis aromáticos é muito lenta e, por isso, não só impraticável, mas sem

interesse sintético^{1,3,4a-b}. Um exemplo clássico é a síntese do fenol a partir do cloreto de arila (Esquema 1).



Esquema 1

No entanto, entende-se que devem ser excluídas dessa assertiva reações i) envolvendo substratos altamente ativados por grupos elétron-atraentes; ii) catalisadas por bases fortes; iii) nas quais o nitrogênio de um sal de diazônio é substituído por um nucleófilo e iv) iniciadas por doadores de elétrons. Essas reações¹ podem ocorrer em suaves condições e, em cada uma, opera um mecanismo diferente^{1,4a}.

As reações, e os respectivos mecanismos, do anel aromático divergem muito das reações e mecanismos dos compostos alifáticos. A substituição bimolecular, S_N2, por exemplo, é descartada para o anel aromático uma vez que é impossível o nucleófilo atacar o anel em oposição ao grupo de saída. A substituição unimolecular, S_N1, só ocorre em um único caso em compostos aromáticos (item iii do parágrafo anterior). A eliminação não ocorre uma vez que o anel aromático não suporta a incorporação de mais uma ligação química carbono-carbono.

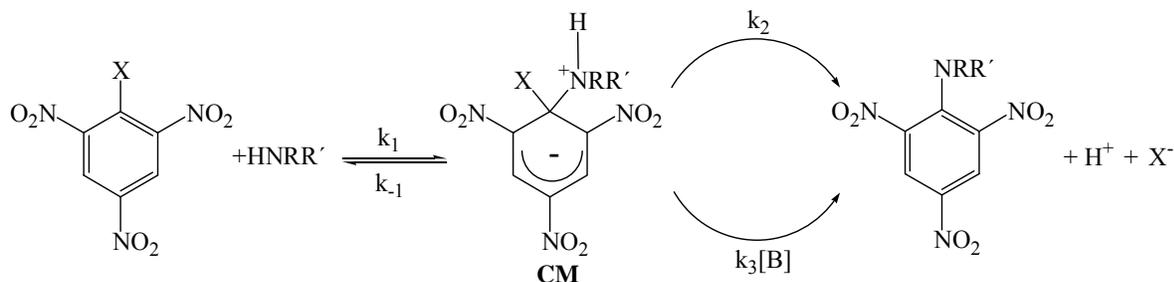
1.3 - Mecanismos de Substituição Nucleofílica Aromática

Os substratos aromáticos deficientes em elétrons podem interagir com nucleófilos de diferentes maneiras. O tipo de interação depende, sobretudo, da estrutura dos reagentes e do meio que os cerca. Quase sempre a transferência de carga é do nucleófilo para o composto aromático, e o tipo de interação depende da forma e da extensão como ocorre essa transferência. Assim, complexos π são formados quando a ligação é bastante fraca e deslocalizada; interações mais fortes resultam em complexos- σ , ligados covalentemente, e íons radicalares são formados por transferência completa de elétrons⁵.

1.3.1 - Mecanismo S_NAr

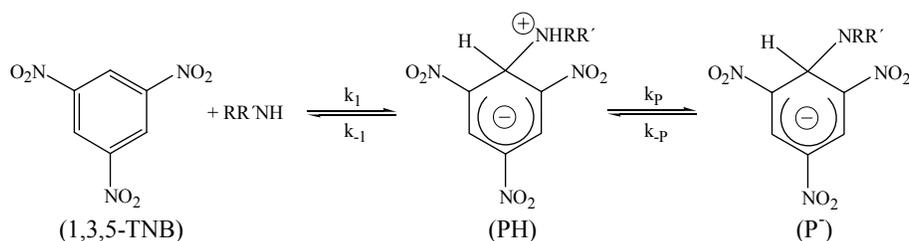
O mecanismo bimolecular, tipo adição-eliminação, denominado S_NAr (Esquema 2), é o mais freqüente dos que operam na substituição nucleofílica aromática. Geralmente, a primeira etapa é um equilíbrio determinante de velocidade para a formação de um intermediário altamente estabilizado por ressonância, comumente conhecido como Complexo de Meisenheimer (CM). A presença de potentes grupos retirados de elétrons, principalmente em *orto* e/ou *para*, é fundamental uma vez que a estabilidade do intermediário depende do deslocamento dos elétrons do orbital HOMO do nucleófilo para o grupo ativador após o ataque ao LUMO do carbono *ipso*. Sais do tipo CM podem ser isolados e caracterizados^{5,6a-c} por UV-Vis e RMN de 1H , e inclusive por cristalografia de raio-x^{5,7a-c}. Os estudos envolvendo substituições por aminas (esquema 2) suportam fortemente o mecanismo bimolecular uma vez que, após o ataque do nucleófilo (k_1), a

espécie dipolar deve eliminar o grupo de saída e o próton amínico, podendo ser de forma concertada, tipo E_2 , (k_2), ou catalisada por base, tipo E_1cB , ($k_3[B]$), pela própria amina ou por alguma base não nucleofílica.



Esquema 2

Outras espécies intermediárias do tipo **CM** podem ser formadas^{8a-b} (esquema 3), complexos chamados improdutivo que não levam a produto, ou o fazem em quantidade mínima^{4b}. Um exemplo é a interação entre o 1,3,5-trinitrobenzeno e aminas (Esquema 3). A etapa determinante da reação não é o ataque do nucleófilo, e sim a transferência do próton (de PH para P⁻)^{8a-b}.

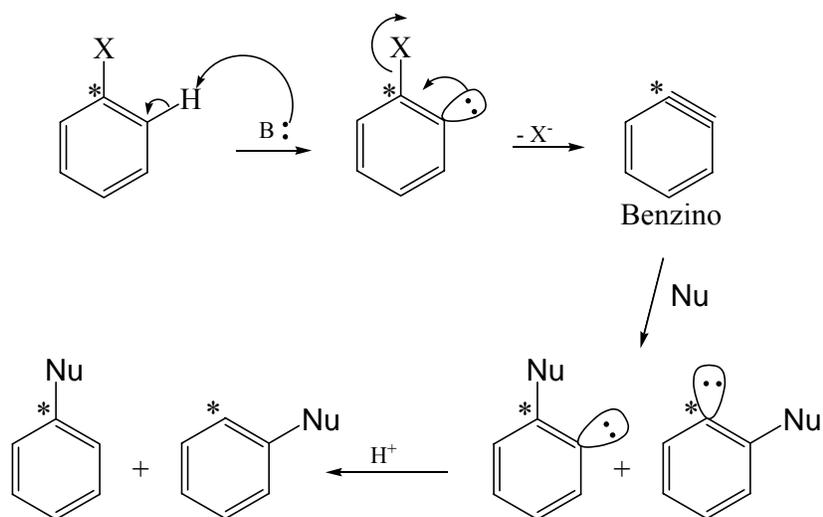


Esquema 3

Todavia, quando o mesmo substrato reage com metóxido de sódio, obtém-se 3,5-dinitroanisol, com 90 % de rendimento⁹, a partir da substituição de nitro^{10a-n} em *meta*^{11a-c}. Outrossim, a reação é acelerada por luz¹².

1.3.2 - Mecanismo via Intermediário Benzino

Haleto de arila desativados, inertes frente à substituição nucleofílica do tipo S_NAr, sofrem substituição na presença de bases muito fortes, em especial os amidetos, que possam abstrair um próton aromático, na primeira etapa, a lenta. Essas reações são acompanhadas por cine substituição, *i.e.*, o nucleófilo pode ocupar tanto a posição *ipso* quanto a *orto*, relativamente àquela deixada pelo grupo de saída, proporção de aproximadamente 1:1, conforme o esquema 4. A “ligação extra” do intermediário benzino é fraca e não influencia a aromaticidade, pois é formada pela interação diagonal de orbitais sp² (os dois elétrons adicionais estão meramente localizados num orbital π que cobre somente dois carbonos), sendo que o sexteto original ainda funciona como um anel fechado. O ataque do nucleófilo ao benzino, seguido da abstração de um próton, determina o término da substituição nucleofílica.

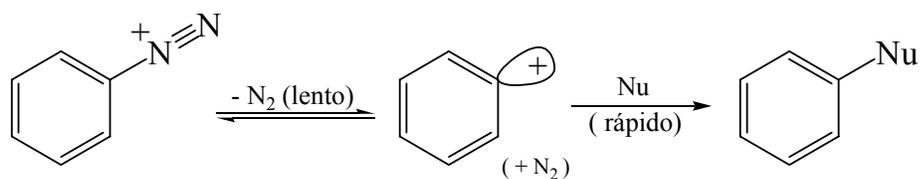


Esquema 4

Embora as reações via intermediário benzino sejam conhecidas por levarem à *cine-ipso-orto* substituição, *meta* e *para* benzinos têm sido citados recentemente na literatura^{13a-c}.

1.3.3 - Mecanismo S_N1

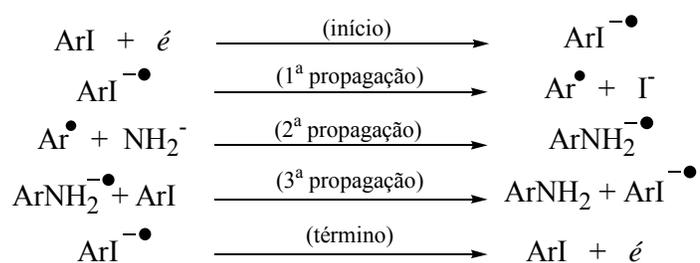
O único caso em que o mecanismo unimolecular opera em substituições aromáticas é na substituição de um nitrogênio diazotado, conforme esquema 5. A etapa determinante é a formação do cátion arila C₆H₅⁺, uma espécie altamente energética, com carga positiva originária de um orbital vazio no plano ao anel, ortogonal ao sistema π e só levemente estabilizado por hiperconjugação com as ligações C-H em posição *orto*. A segunda etapa é muito rápida, sendo que qualquer espécie nucleofílica pode ser introduzida no anel.



Esquema 5

1.3.4 - Mecanismo $S_{RN}1$

O mecanismo radicalar (Esquema 6) foi proposto por Bunnett¹⁴ para justificar a não *cine* substituição, ou seja, proporção de aproximadamente 1:1 de *orto:para* produtos formados como esperado para substituições via benzino. Por exemplo, quando 6-iodo-1,2,4-trimetilbenzeno é tratado com KNH_2 , em NH_3 , a razão *ipso:para* dos produtos formados é 5,9:1. Fato curioso é quando I é trocado por Cl ou Br, a razão dos produtos é 1,46:1, mostrando que o mecanismo operante nesse caso é via benzino.

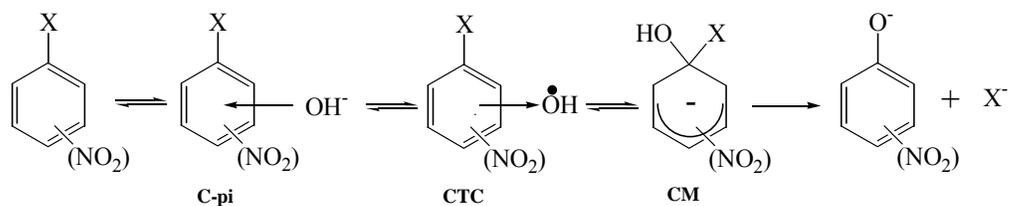


Esquema 6

1.3.5 - Mecanismo SET (*Single Electron Transfer*)

Existem evidências que comprovam que determinadas reações ocorrem por transferência de um elétron por vez do nucleófilo para o orbital antiligante do carbono aromático^{15a-b}. Esta transferência gera um intermediário (ou estado de transição) com caráter de transferência de carga. Em solventes polares, esses complexos se decompõem formando novas covalências, mas, em solventes apolares, podem dissociar-se em radicais livres.

O esquema 7 apresenta as reações de 2,4- e 2,6-dinitroclorobenzenos com o íon hidroxila, em meio aquoso^{15a}. Dois intermediários foram detectados no caminho do complexo CM: o complexo π (C- π) e o complexo de transferência de carga (CTC) de um radical aniônico e $\cdot\text{OH}$. Todavia, o esquema 7 é simplificado, pois o CTC pode, também, reagir em sua forma desprotonada.



Esquema 7

1.4 - Reatividade na Substituição Nucleofílica Aromática

Para que uma reação de substituição nucleofílica aromática ocorra, um nucleófilo deve substituir um grupo de saída de um determinado substrato aromático, geralmente na presença de um solvente.

Como já visto, determinadas características de um dos componentes de uma reação (substrato, nucleófilo, solvente, catalisador) podem fazer com que a mesma ocorra em suaves condições e por diferentes caminhos. A seguir serão feitos comentários sobre alguns dos fatores que influenciam na reatividade das substituições nucleofílicas aromáticas.

1.4.1 - Estrutura do Substrato

A presença de grupos retiradores de elétrons no substrato aromático pode tornar alguma posição deficiente em elétrons em grau suficiente para interagir com nucleófilos. Os substituintes são relacionados, em geral, em ordem de habilidade de ativação ou desativação. Os grupos retiradores de elétrons possuindo heteroátomos de nitrogênio são ativantes fortes, especialmente em posição *orto* ou *para*. O efeito do grupo ativante é cumulativo. Por exemplo, nas reações com metóxido de sódio, em metanol, a 50 °C, 1-cloro-4-nitrobenzeno reage 7×10^{10} vezes mais rapidamente que clorobenzeno, e 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno o faz $1,4 \times 10^{15}$ vezes. A reação com 1-cloro-2,4,6-trinitrobenzeno é muito rápida para ser medida^{4b}. Quando o anel é substituído por grupos doadores de elétrons, as reações de substituição eletrofílica são favorecidas, sendo que as substituições nucleofílicas ocorrem, em geral, de forma muito lenta, ou simplesmente não ocorrem.

1.4.2 - Grupo Atacante

É muito difícil propor uma ordem de nucleofilicidade que seja invariável, pois diferentes substratos e diferentes condições conduzem a diferentes ordens¹. Mas, de maneira geral, pode-se considerar a seguinte ordem: $\text{NH}_2^- > \text{Ph}_3\text{C}^- > \text{PhNH}^-$ (mecanismo via benzino) $> \text{ArS}^- > \text{RO}^- > \text{R}_2\text{NH} > \text{ArO}^- > \text{HO}^- > \text{ArNH}_2 > \text{NH}_3 > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{ROH}^1$. Nessa série, chama a atenção o hidróxido, que apesar de mais básico que o fenolato, é pior nucleófilo em $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$; todavia a recíproca é comumente observada. Também chama a atenção o fato de o iodeto ser mais nucleofílico que o cloreto, brometo e fluoreto, este último, ainda que nem citado como nucleófilo na série, é excelente nucleófilo em outras reações como $\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{S}_{\text{N}}2$, reações da carbonila, e com fosfatos. Os nucleófilos de enxofre substituem, de forma até imprevisível, diversos grupos de saída^{10a-c}.

1.4.3 - Grupo de Saída

O benzeno não possui grupo de saída em potencial (o grupo H^- é péssimo nucleófugo), e não sofre substituição nucleofílica. Os grupos de saída conhecidos das substituições alifáticas, como haletos, sulfatos, sulfonatos, amônio, também são grupos de saída em substituições aromáticas; todavia outros grupos que geralmente não são substituídos nas reações envolvendo substratos alifáticos, como nitro, alcoxi, fenoxi e tioxi são substituídos quando ligados a substratos aromáticos em condições adequadas. Uma ordem aproximada de nucleofugacidade¹ é $\text{F} > \text{NO}_2 > \text{Ots} > \text{SOPh} > \text{Cl}, \text{Br}, \text{I} > \text{N}_3 > \text{NR}_3^+ > \text{OAr}, \text{OR}, \text{SR}, \text{SO}_2\text{R}, \text{NH}_2$, todavia, tal ordem varia de acordo com a natureza do nucleófilo, como na reação entre pentaclorometoxibenzeno e amideto formando

pentacloroanilina, *i.e.*, o grupo metoxi foi substituído frente a cinco cloros¹⁶. O efeito do grupo de saída também é importante no descarte do mecanismo S_N1 , uma vez que nas reações entre 2,4-dinitro-X-benzeno, onde $X = Cl, Br, I, SPh$ e p-nitrofenoxi, as velocidades só diferem de um fator de 5, e tal fato não é consistente com a quebra da ligação Ar-X determinante de velocidade¹⁷.

1.4.4 - Efeito do Solvente

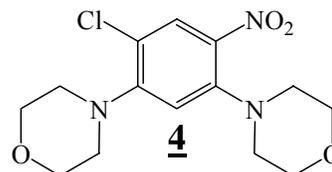
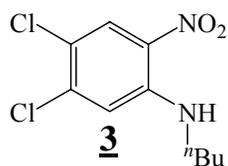
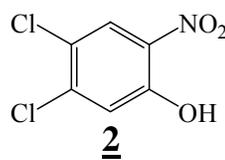
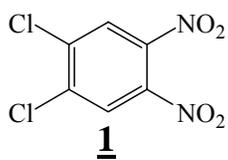
As reações do tipo S_NAr são as substituições que envolvem complexos ativados dipolares, acarretando diferenças na distribuição de carga no intermediário, em comparação com o estado inicial¹⁸. Por exemplo, na reação de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno com piperidina¹⁹, o mecanismo em duas etapas envolve formação de um intermediário dipolar seguida da eliminação de HCl, que pode ser espontânea ou catalisada por base (Esquema 2), para formar os produtos da reação. Considerando essa última etapa, o solvente pode modificar tanto as velocidades relativas das etapas 1 e 2 quanto a ordem da reação. Quando a reação acima foi testada em diferentes solventes não próticos, observou-se um aumento de 50 vezes na velocidade de reação ao se mudar de cicloexano para dimetil sulfóxido, o que está de acordo com a provável separação de cargas durante o processo de ativação. A mesma reação em solventes próticos tem retardo de velocidade devido à solvatação da piperidina (pontes de hidrogênio). Quando o nucleófilo é aniônico, a mudança do solvente polar prótico para dipolar aprótico causa grande aceleração na velocidade de reação¹⁸. De maneira geral, são poucos os exemplos de substituições nucleofílicas em substratos aromáticos que não são aceleradas pelo uso de solventes dipolares apróticos²⁰.

Não se pode deixar de comentar sobre a solubilidade. Em geral, os substratos aromáticos são muito mais solúveis em solventes orgânicos do que em água. Inúmeros solventes podem ser usados em reações de substituição nucleofílica aromática, destacando-se DMSO, DMF, ACN, CHCl_3 , THF e até mesmo a água. Misturas de solventes também são comumente usadas nessas reações de substituição.

1.5 - Substrato: *1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno (DCDNB)*

O presente trabalho envolve reações do DCDNB, **1**, com aminas e ensaios com alcóxidos. O DCDNB é adequadamente ativado para $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ uma vez que possui grupos elétron-atraentes, dois cloros e dois nitros, ligados diretamente ao anel. Como consequência, pelo menos em princípio, tanto o cloro quanto o nitro estão sujeitos à substituição.

O DCDNB reage com o íon hidroxila, em água ou em misturas de DMSO:água, para formar 4,5-dicloro-2-nitrofenol, **2**, por meio da substituição de um grupo nitro. Foi postulado para essa reação o mecanismo SET (*single electron transfer*), cujas evidências maiores foram obtidas por RMN de hidrogênio^{15a-b,21}. O produto da reação entre DCDNB e *n*-butilamina, em éter etílico, 1,2-dicloro-4(*n*-butilamino)-5-nitrobenzeno, **3**, também é resultado da substituição de um grupo nitro^{10d}. Todavia, a reação de DCDNB com morfolina, em DMSO, formou, com 68 % de rendimento, 1-cloro-2,4-dimorfolino-5-nitrobenzeno, **4**, resultado da dissustituição de um cloro e de um nitro²³. Essas reações^{10d,21,22} apresentam rendimento variando entre 68 % a 90 % e são facilmente realizadas, porém, os resultados não foram previsíveis em relação ao tipo de substituição.

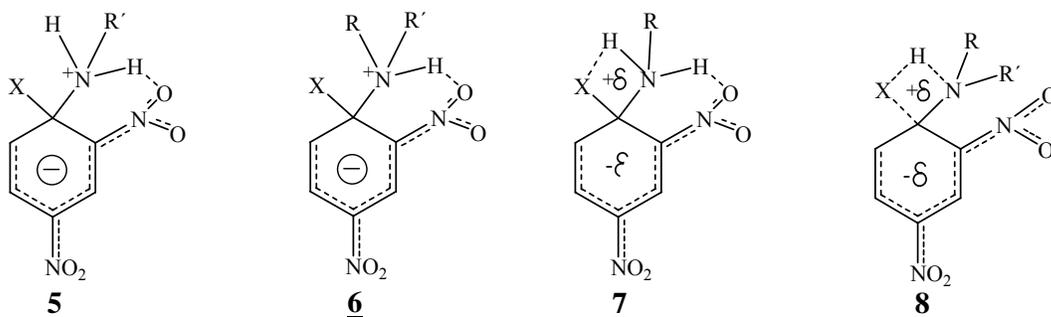


Ainda com respeito às reações dos DCDNB descritas^{10d,21,22}, algumas características devem ser ressaltadas:

i) o grupo de saída: como já visto na introdução, sabe-se que o grupo nitro ativa anéis aromáticos para as reações do tipo $S_NAr^{1,3,4a-b}$, sendo um grupo de saída bastante comum sob diversas condições^{1,10a-n}. O cloro, por sua vez, é um ativador mais fraco e comumente conhecido como bom grupo de saída^{1,3,4a-b}, porém, menos lábil que o nitro ou o flúor, em várias reações de substituição nucleofílica aromática^{1a,10e}.

ii) ativação pelo grupo nitro: quando o nitro está em *orto* em relação a flúor, cloro ou nitro como grupos de saída, em reações envolvendo aminas, haverá uma estabilização do estado de transição por ligação de hidrogênio formada entre o hidrogênio amínico e os oxigênios do ativador nitro^{8a,10d,10f,20,23a-c}, conforme apresentado em **5** e **6** para reações com aminas primárias e secundárias, respectivamente. Tal consideração explica a alta reatividade de 1-X-2-nitrobenzene (X = F, Cl, NO₂), nas reações com aminas, quando comparado aos isômeros *meta* e *para* (esse em especial)^{10d,20,23a-b}. Ainda, quando a amina é primária, pequena ativação extra pode ser obtida numa possível dupla **ligação**, dos dois hidrogênios amínicos com os grupos, ativador e de saída^{23b}, simultaneamente, conforme **7**.

Quando a reação não é catalisada por base, uma espécie cíclica deve ser formada entre o hidrogênio amínico e o grupo de saída, de modo que a reação ocorra pelo caminho k_2 (Esquema 2), conforme **8**. Todavia o mecanismo das reações varia conforme o substrato, o solvente e a amina utilizada. As reações não catalisadas por base são assistidas pelo solvente na eliminação do próton.



iii) *efeito estéreo*: Pietra^{23a} estudou as reações entre 1-flúor-2-nitrobenzeno e 1-flúor-2,4-dinitrobenzeno com piperidina, 2-metilpiperidina e *trans*-2,6-dimetilpiperidina, e propôs que os carbonos das piperidinas estão em oposição ao grupo nitro em *orto*, enquanto um dos hidrogênios amínicos está orientado para o grupo nitro, e disponível para ligação de hidrogênio. Dessa forma, os possíveis efeitos (indutivo, ligação de hidrogênio, estéreo, etc.) do *o*-nitro operam de forma similar tanto nas reações com piperidina quanto com *trans*-2,6-dimetilpiperidina.

O poder total de ativação do grupo nitro no estado de transição da substituição nucleofílica aromática requer que ele (nitro) esteja em posição *orto* e seja coplanar com os carbonos e os hidrogênios aromáticos, e isso é consequência da natureza da espécie tetraédrica do centro de reação^{20,23a}. Diminuição nas interações repulsivas entre o nucleófilo e o grupo de saída, no estado de transição, é obtida com a introdução do grupo nitro em

orto, que pode adaptar-se entre o grupo atacante e o de saída, sem influenciar na coplanaridade^{23a}. Assim, não se espera que exista inibição pronunciada da ressonância envolvendo o grupo nitro em *orto*^{20, 23a-b}, ao contrário do que se espera em reações onde a razão *orto/para* substituição é menor que 1^{10d,20,23a-b}.

Todavia, é esperado que, em alguns casos, grupos de saída e/ou nucleófilos bastante impedidos estericamente possam impedir a coplanaridade do *o*-nitro com os carbonos e hidrogênios aromáticos no estado de transição^{20,23a-b}.

Quando o grupo de saída é ativado por nitro em posição *para*, não deverá haver efeito estérico no centro da reação.

2 - Justificativas e Objetivos do Trabalho

Como já salientado, os resultados das reações do DCDNB^{10d,21,22} não foram previsíveis em relação ao tipo de substituição. A formação de produtos mono e dissustituídos exige que novas investigações sejam realizadas para determinar-se as condições em que um nitro ou um nitro e um cloro são substituídos. Além disso, é necessário que seja esclarecido se os compostos mono e dissustituídos são formados simultaneamente ou se o dissustituído é formado a partir do mono.

Dessa forma, o objetivo principal do presente trabalho é preparar e caracterizar os derivados das reações do DCDNB com aminas primárias e secundárias, uma vez que essas duas séries de aminas deverão esclarecer como varia o comportamento da reação em função da nucleofilicidade do reagente, dos efeitos estéricos, da temperatura e, inclusive, do solvente, possibilitando o entendimento das condições em que o nitro ou o cloro e o nitro atuam simultaneamente como grupo de saída.

Outros objetivos do trabalho são descritos a abaixo:

- (i) Estudo cinético da reação entre DCDNB e cicloexilamina em DMSO, dando continuidade aos estudos cinéticos envolvendo o DCDNB que foram iniciados com a reação com o íon hidroxila²¹.
- (ii) Análise da geometria do estado de transição da reação entre DCDNB e cicloexilamina, dando início aos estudos computacionais envolvendo o substrato do presente trabalho.

- (iii) Preparação e caracterização dos produtos das reações de substituição nucleofílica aromática de DCDNB com alcóxidos e comparação dos resultados com os da reação do DCDNB com as aminas.

3 - Materiais e Métodos

3.1 - Reagentes

O substrato 1,2-dicloro-4,5-dinitrobenzeno foi obtido comercialmente (Aldrich) e utilizado sem purificação.

As aminas foram adquiridas comercialmente e destiladas antes das reações, exceto metilamina e dimetilamina, que foram utilizadas na forma de solução aquosa.

Clorofórmio grau HPLC (J. T. Backer), dimetilsulfóxido, grau espectroscópico (J. T. Backer), acetonitrila, grau UV/HPLC (Vetec) e metanol, grau espectroscópico (Merck), e dimetilformamida (Sigma) foram utilizados como solvente sem purificação.

Álcool *n*-butílico (Merck) foi utilizado na reação do DCDNB com *n*-butóxido de sódio após purificação, por refluxo com cloreto de cálcio por 30 horas, seguido de destilação, refluxo com magnésio metálico ativado por iodo por 6 horas, e redistilação, sob atmosfera de nitrogênio.

Cloreto de cicloexilamônio, preparado adicionando-se HCl concentrado a uma solução de cicloexilamina, em éter etílico, foi recristalizado em etanol e éter etílico.

Clorofórmio deuterado (CIL - Cambridge Isotope Laboratories e Acros) e água deuterada (Aldrich) foram utilizados nas análises de RMN de ^1H .

Sílica Gel 60 (M N Kiesel) utilizada para cromatografia em coluna foi adquirida da MN Kiesel, e as placas de CCD, reveladas em luz UV, eram procedentes da Macherey Nagel e Sigma.

Os solventes de uso rotineiro em laboratório, utilizados em diversas etapas do trabalho, clorofórmio, diclorometano, hexano, etanol e acetona foram obtidos de fontes comerciais (F. Maia, Dinâmica, Vetec, Nuclear), e utilizados sem purificações.

3.2 - Instrumentação

3.2.1 - Espectroscopia de RMN de ^1H

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos um aparelho Variam, 400 MHz, e em um aparelho Bruker, FT 200 MHz, ambos disponíveis na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC. Os solventes utilizados foram CDCl_3 e D_2O . Os valores de deslocamento químico (δ) são dados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz. Em alguns dos espectro são observados sinais referentes a determinados solventes utilizados em alguma etapa do trabalho: hexano (m, 0,88 ppm; m, 1,21 ppm), água (s, 1,57 ppm), clorofórmio (7,26 ppm) e etanol (t, 1,2 ppm; m, 3,77 ppm). Os espectros de RMN de ^1H apresentados na parte de resultados e discussões estão em anexo, com as respectivas estruturas químicas, e ordenados conforme aparecimento no texto.

3.2.2 - Análise Elementar de CHN

As análises de CHN foram realizadas em um analisador elementar CHNS-O, Carlo Erba, modelo E – 1110, disponível na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

3.2.3 - Cristalografia de Raio-x

As estruturas cristalográficas foram determinadas em um difratômetro Enraf - Nonius CAD, disponível na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

3.2.4 - Medidas de Ponto de Fusão

As medidas de p.f. foram feitas em um aparelho Microquímica MQAPF – 301, disponível no Laboratório de Catálise e Mecanismos de Reações, Departamento de Química, UFSC. Os pontos de fusão não foram corrigidos.

3.2.5 - Espectrofotometria de UV/VIS

Os espectros de UV/VIS e corridas dos estudos cinéticos foram feitos em um espectrofotômetro UV-VIS HP 8452A, com células de quartzo de 2 mL, com caminho ótico de 1 cm, disponível no Laboratório de Catálise e Mecanismos de Reações, Departamento de Química, UFSC.

3.3 Metodologia de Preparação dos Compostos

3.3.1 - Reações do DCDNB com Aminas Primárias e Secundárias

Procedimento 1: obtenção de produtos mono-nitro-substituídos

Em um frasco de vidro de 10 mL foi adicionado 0,10 g (0,42 mmol) de DCDNB, a uma solução de 1,26 mmol da amina (metilamina, *n*-propilamina, *i*-propilamina, *n*-butilamina, *t*-butilamina, cicloexilamina, benzilamina, anilina, dimetilamina, dietilamina, di-*n*-propilamina, *n*-butilmetilamina, piperidina e pirrolidina) em 3 mL de acetonitrila, em temperatura ambiente. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada com diclorometano-hexano 1:1,2 (v/v)). Após o consumo do DCDNB, o solvente foi evaporado em rotavapor. O produto, quando sólido, foi recristalizado em etanol e lavado com etanol frio e água. Quando o produto era um óleo, foi purificado por coluna flash, utilizando-se sílica-gel 60 como fase estacionária e uma mistura de diclorometano-hexano 1:3 (v/v), como eluente.

1,2-dicloro-4-metilamino-5-nitrobenzeno, **9**: p.f. 146 °C (Lit.²⁴ 148 °C); RMN de ¹H (400 MHz) δ: 8,29 (d, 1H, ArH, *J* = 2), 7,91(sl, 1H, NH), 6,97(d, 1H, ArH, *J* = 2), 3,02(dd, 3H, CH₃, *J* = 2 e 5,2); rendimento 89 %.

1,2-dicloro-4(n-propilamino)-5-nitrobenzeno, **10**: p.f. 83-84 °C (Lit.²⁴ 84-85 °C); RMN de ¹H (200 MHz) δ: 8,28(s, 1H, ArH), 7,97(sl, 1H, NH), 6,97(s, 1H, ArH), 3,24(m, 2H, CH₂), 1,72(m, 2H, CH₂), 1,06(t, 3H, CH₃, *J* = 7,4); análise elementar calculada para C₉H₁₀Cl₂N₂O₂: C, 43,40; H, 4,05; N, 11,25; encontrada: C, 43,44; H, 4,10; N, 11,28; rendimento: 92 %.

1,2-dicloro-4(i-propilamino)-5-nitrobenzeno, **11**: p.f. 100-101 °C (lit.²⁵ 100 °C); RMN de ¹H (200 MHz) δ: 8,27(s, 1H, ArH), 7,94(sl, 1H, NH), 6,97(s, 1H, ArH), 3,77(m, 1H, CH),

1,34(d, 6H, CH₃, $J = 6,4$); análise elementar calculada para C₉H₁₀Cl₂N₂O₂: C, 43,40; H, 4,05; N, 11,25; encontrada: C, 43,48; H, 4,09; N, 11,26; rendimento: 95 %.

1,2-dicloro-4(n-butilamino)-5-nitrobenzeno, **12**: p.f. 63 °C; RMN de ¹H (400 MHz) δ: 8,26(d, 1H, ArH, $J = 2$), 7,98(sl, 1H, NH), 6,96(s, 1H, ArH), 3,27(m, 2H, CH₂), 1,72(m, 2H, CH₂), 1,49(m, 2H, CH₂), 0,99(t, 3H, CH₃, $J = 7,2$); análise elementar calculada para C₁₀H₁₂Cl₂N₂O₂: C, 45,65; H, 4,60; N, 10,65; encontrada: C, 45,68; H, 4,66; N, 10,61; rendimento: 92 %.

1,2-dicloro-4(t-butilamino)-5-nitrobenzeno, **13**: p.f. 110⁰C; RMN de ¹H (200 MHz) δ: 8,29(sl, 2H, ArH e NH sobrepostos), 7,21(s, 1H, ArH), 1,50(s, 9H, CH₃); análise elementar calculada para C₁₀H₁₂Cl₂N₂O₂: C, 45,65; H, 4,60; N, 10,65; encontrada: C, 45,70; H, 4,64; N, 10,64; rendimento: 94 %.

1,2-dicloro-4-cicloexilamino-5-nitrobenzeno, **14**: p.f. 103-104 °C; RMN de ¹H (200 MHz) δ: 8,28 (s, 1H, ArH), 8,03 (sinal largo, 1H, NH), 6,97(s, 1H, ArH), 3,45(m, 1H, CH), 2,18-1,40(m, 4H, CH₂), 1,30-1,50(m, 6H, CH₂); análise elementar calculada para C₁₂H₁₄N₂: C, 49,84; H, 4,88; N 9,69; encontrada: C, 49,93; H, 4,96; N, 9,67; rendimento: 92 %.

1,2-dicloro-4-benzilamino-5-nitrobenzeno, **15**: p.f. 110-111 °C (Lit.²⁴ 104 °C); RMN de ¹H (200 MHz) δ: 8,32(sl, 1H, NH), 8,28(s, 1H, ArH), 7,43-7,28(m, 5H, ArH), 6,96(s, 1H, ArH), 4,49(d, 2H, CH₂, $J = 12,7$); análise elementar calculada para C₁₃H₁₀Cl₂N₂O₂: C, 52,55; H, 3,39; N, 9,43; encontrada: C, 52,59; H, 3,44; N, 9,41; rendimento: 85 %.

1,2-dicloro-4-anilino-5-nitrobenzeno, **16**: p.f. 92-93 °C (Lit.²⁴ 96 °C); RMN de ¹H (400 MHz) δ: 9,43(sl, 1H, NH), 8,32(s, 1H, ArH), 7,45(m, 2H, ArH), 7,27(m, 4H, ArH); rendimento: 54 %.

1,2-dicloro-4-dimetilamino-5-nitrobenzeno, **17**: p.f. 99-101 °C (Lit.²⁶ 103-104 °C); RMN de ¹H (400 MHz) δ: 7,90(d, 1H, ArH, *J* = 1,2), 7,10(d, 1H, ArH, *J* = 1,2), 2,90(d, 6H, CH₃, *J* = 1,6); análise elementar calculada para C₈H₈Cl₂N₂O₂: C, 40,88; H, 3,43; N, 11,92; encontrada: C, 40,93; H, 3,47; N, 11,90; rendimento: 94 %.

1,2-dicloro-4-dietilamino-5-nitrobenzeno, **18**: (óleo) RMN de ¹H (200 MHz) δ: 7,76(s, 1H, ArH), 7,15(s, 1H, ArH), 3,13(q, 4H, CH₂, *J* = 7), 1,08(t, 6H, CH₃, *J* = 7,1); rendimento: 93 %.

1,2-dicloro-4-di(n-propilamino)-5-nitrobenzeno, **19**: (óleo) RMN de ¹H (200 MHz) δ: 7,83(s, 1H, ArH), 7,18(s, 1H, ArH), 3,06(t, 4H, CH₂, *J* = 7,3), 1,54(m, 4H, CH₂), 0,86(t, 6H, CH₃, *J* = 7,3); rendimento: 91 %.

1,2-dicloro-4(n-butilmetilamino)-5-nitrobenzeno, **20**: (óleo) RMN de ¹H (200 MHz) δ: 7,85 (s, 1H, Ar-H), 7,12(s, 1H, Ar-H), 3,15(t, 2H, CH₂, *J* = 7,3), 2,81(s, 3H, CH₃), 1,59(m, 2H, CH₂), 1,80(m, 2H, CH₂), 0,92(t, 3H, CH₃, *J* = 7,2); rendimento: 87 %.

1,2-dicloro-4-pirrolidino-5-nitrobenzeno, **21**: p.f. 130 °C; RMN de ¹H (200 MHz) δ : 7,84(s, 1H, ArH), 7,01(s, 1H, ArH), 3,19(t, 4H, CH₂, *J* = 6,4), 1,96(m, 4H, CH₂); análise

elementar calculada para $C_{10}H_{10}Cl_2N_2O_2$: C, 46,00; H, 3,86; N 10,73; encontrada: C, 46,09; H, 3,96; N, 10,71; rendimento: 93 %.

1,2-dicloro-4-piperidino-5-nitrobenzeno, **22**: p.f. 62 °C (Lit.²⁷ 64 °C); RMN de 1H (200 MHz) δ : 7,92(s, 1H, ArH), 7,17(s, 1H, ArH), 3,0 (m, 4H, CH_2), 1,73 (m, 6H, CH_2); análise elementar calculada para $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_2$: C, 48,02; H, 4,40; N, 10,18; encontrada: C, 48,12; H, 4,46; N, 10,15; rendimento: 88 %.

Procedimento 2: obtenção de produtos cloro-nitro-dissubstituídos

A um balão de 10 mL com 0,10 g (0,42 mmol) de DCDNB, foi adicionada uma solução contendo 4,2 mmol de amina (metilamina, *n*-propilamina, *i*-propilamina, *n*-butilamina, cicloexilamina, dimetilamina, dietilamina, di-*n*-propilamina, piperidina e pirrolidina) em 4 mL de acetronila. As reações foram realizadas sob refluxo, em atmosfera de nitrogênio, e acompanhadas por cromatografia em camada delgada. Após 24 horas de reação, o solvente foi evaporado em rotavapor. Quando um produto predominava, este era recristalizado em etanol e lavado com etanol frio e água. Quando dois produtos principais eram obtidos, a separação era realizada em coluna, utilizando-se sílica gel 60, empacotada com hexano. Os produtos foram separados por eluição com diclorometano-hexano 1:12 (v/v) e diclorometano-hexano 1:1 (v/v). Após evaporação do solvente, os produtos foram recristalizados como anteriormente.

1-cloro-2,4-di(metilamino)-5-nitrobenzeno, **23**: p.f. 185-186 °C; RMN de ^1H (400 MHz) δ : 8,48(sl, 1H, NH), 8,15(d, 1H, ArH, $J = 1,2$), 5,62(s, 1H, ArH), 5,16 (sl, 1H, NH), 3,01(dd, 3H, CH_3 , $J = 1,2$ e $5,2$), 2,99(dd, 3H, CH_3 , $J = 1,2$ e $5,6$); análise elementar calculada para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$: C, 44,56; H, 4,67; N, 19,49; encontrada: C, 44,63; H, 4,71; N, 19,42; rendimento: 88 %.

1-cloro-2,4-di(n-propilamino)-5-nitrobenzeno, **24**: p.f. 75-76 °C; RMN de ^1H (200 MHz) δ : 8,45(sl, 1H, NH), 8,16(s, 1H, ArH), 5,67(s, 1H, ArH), 5,01(sl, 1H, NH), 3,21(m, 4H, CH_2), 1,75(m, 4H, CH_2), 1,06(t, 6H, CH_3 , $J = 7,5$); análise elementar calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$: C, 53, 04; H 6, 68; N 15, 46; encontrada: C, 53,13; H, 6,74; N, 15,44; rendimento: 26 %.

1-cloro-2,4-di(n-butilamino)-5-nitrobenzeno, **25**: p.f. 58-59 °C (Lit.²⁸ 58-58,5 °C); RMN de ^1H (400 MHz) δ : 8,48(sl, 1H, NH), 8,16(s, 1H, ArH), 5,68(s, 1H, ArH), 5,01(sl, 1H, NH), 3,24(m, 4H, CH_2), 1,70(m, 4H, CH_2) 1,52(m, 4H, CH_2), 1,00(m, 6H, CH_3); análise elementar calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$: C, 56,09; H, 7,40; N, 14,02; encontrada: C, 56, 12; H, 7,42; N, 14,00; rendimento: 17 %.

1-cloro-2,4-bis(dimetilamino)-5-nitrobenzeno, **26**: p.f. 89 °C (Lit.²⁶ 90-91 °C); RMN de ^1H (400 MHz) δ : 7,98(d, 1H, ArH, $J = 2$), 6,39(s, 1H, ArH), 2,94(d, 3H, CH_3 , $J = 2$), 2,89(d, 3H, CH_3 , $J = 2$); análise elementar calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$: C, 49,29; H, 5,79; N 17,24; encontrada: C, 49,36; H, 5,85; N, 17,17; rendimento: 90 %.

1-cloro-2,4-dipirrolidino-5-nitrobenzeno, **27**: p.f. 155 °C (Lit.²⁹ 160 °C); RMN de ¹H (200 MHz) δ: 7,94(s, 1H, ArH), 5,97(s, 1H, ArH), 3,56(t, 4H, CH₂, *J* = 6,3), 3,21(t, 4H, CH₂, *J* = 6,1) 1,96(m, 8H, CH₂); análise elementar calculada para C₁₄H₁₈ClN₃O₂: C, 56,85; H, 6,13; N, 14,21; encontrada: C, 56,89; H, 6,19; N, 14,20; rendimento: 90 %.

1-cloro-2,4-dipiperidino-5-nitrobenzeno, **28**: p.f. 103-104°C (Lit.³⁰ 103-104 °C); RMN de ¹H (200 MHz) δ: 8,0 (s, 1H, ArH), 6,51 (s, 1H, ArH), 3,10 (m, 4H, CH₂), 3,99 (t, 4H, CH₂), 1,65 (m, 12H, CH₂); análise elementar calculada para C₁₆H₂₂ClN₃O₂: C, 59,35; H, 6,85; N, 12,98; encontrada: C, 59,37; H, 6,89 ; N, 12,94; rendimento: 92 %.

Procedimento 3: obtenção de 1-cloro-2(i-propilamino)4-piperidino-5-nitrobenzeno, 29

Em um frasco de vidro de 10 mL foi adicionado 0,060 g (0,26 mmol) de **11** a uma solução de 5,2 mmol de piperidina em 3 mL de clorofórmio, em temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD, utilizando-se diclorometano-hexano 1:1,2 (v/v) como fase móvel, durante duas semanas. Após esse tempo, o solvente foi evaporado e os produtos passados por coluna de sílica gel 60. O composto **11** (reagente de partida) foi recuperado com diclorometano-hexano 1:12 (v/v) como eluente. O produto da reação foi eluído com diclorometano-hexano 1:1 (v/v), recristalizado em etanol e lavado com etanol frio e água.

1-cloro-2-piperidino-4(i-propilamino)-5-nitrobenzeno, **29**: p.f. 105 °C; RMN de ¹H δ: 8,17(sl, 2H, NH e ArH), 6,18(s, 1H, ArH), 3,75(m, 1H), 3,12(m, 4H), 1,73(m, 6H), 1,32(d,

6H, $J = 6,4$); análise elementar calculada para $C_{14}H_{20}ClN_3O_2$: C, 56,47; H, 6,77; N, 14,11; encontrada: C, 56,56; H, 6,79; N, 14,07; rendimento: 50 %.

3.4 - Estudos Cinéticos

3.4.1 - Reação do DCDNB com Cicloexilamina em DMSO

As corridas cinéticas foram realizadas em condição de pseudo-primeira ordem, a 25°C, adicionando-se 20 μL de solução estoque $10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ de DCDNB às cubetas de quartzo, contendo 2 mL da solução de amina de concentração variável (0,0245 a 0,1010 mol.L^{-1}).

A formação do produto 1,2-dicloro-4-cicloexilamino-5-nitrobenzeno, **14**, foi acompanhada em 448 nm.

Os parâmetros de ativação foram calculados a partir das constantes de pseudo-primeira ordem, utilizando-se a equação 1, determinadas a 25, 35, 45 e 55 °C, em concentrações fixas de 0,1010 mol.L^{-1} de amina e 0,01 mol.L^{-1} de cloreto de cicloexilamônio, em DMSO. Do gráfico de $\ln k_{\text{obs}}$ versus $1/T$, obtêm-se o valor de E_a , que aplicado à equação 2, resulta no valor da entalpia de ativação. A entropia de ativação é calculada pela equação 3; e a energia livre de ativação pela equação 4.

$$\ln k_{\text{obs}} = \ln A - E_a/RT \quad (\text{equação 1});$$

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad (\text{equação 2});$$

$$\Delta S^\ddagger = R(\ln A - \ln T - 24,76) \quad (\text{equação 3});$$

$$\Delta G^\# = \Delta H^\# - T\Delta S^\# \quad (\text{equação 4});$$

Nas equações:

k_{obs} = constante observada de primeira ordem;

R = constante dos gases;

T = temperatura em K;

A = fator de frequência;

E_a = energia de ativação;

$\Delta H^\#$ = entalpia de ativação;

$\Delta S^\#$ = entropia de ativação;

$\Delta G^\#$ = energia livre de ativação.

3.5 - Cálculos Computacionais

A análise da geometria do estado de transição da reação entre DCDNB e cicloexilamina foi realizada através da teoria do funcional de densidade, usando o método B3LYP com o conjunto de base 6-31G (d,p), no programa Gaussian 98.

3.6 - Reações de DCDNB com Alcóxidos

Preparação dos alcóxidos de sódio:

Os alcóxidos foram preparados adicionando sódio metálico aos álcoois metanol e butanol. O metanol, grau espectroscópico, foi utilizado sem purificação prévia. O butanol foi purificado conforme descrito no item 3.1.

Procedimento 1: obtenção de produtos mono-nitro-substituídos

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, com 0,50 mmol de alcóxido (metóxido ou butóxido) de sódio, em 30 mL do respectivo álcool, foi adicionado 0,42 mmol (0,10 g) de DCDNB. As reações, realizadas em temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio, foram acompanhadas por CCD, utilizando-se diclorometano-hexano 1:1,2 (v/v) como eluente. Após o consumo do DCDNB, o meio reacional foi neutralizado com HCl diluído, os álcoois evaporados em rotavapor, e os produtos extraídos com CHCl_3 . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e água, e seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e os produtos foram recristalizados em etanol e lavados com etanol frio e água.

1,2-dicloro-4-metoxi-5-nitrobenzeno, **30**: p.f. 89-90 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8.01 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.98 (s, 3H); rendimento 90 %.

1,2-dicloro-4(n-butoxi)-5-nitrobenzeno, **31**: p.f. 55-56 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 7.98 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.09(t, 2H, CH_2 , $J = 6,4$), 1,83 (m, 2H, CH_2), 1,54 (m, 2H, CH_2), 0,99 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,4$); rendimento: 76 %.

Procedimento 2: obtenção de produtos cloro-nitro-dissubstituídos

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, com 1,30 mmol do alcóxido (metóxido ou butóxido) de sódio, em 30 mL de respectivo álcool, foi adicionado 0,42 mmol (0,10 g) de DCDNB. As reações, realizadas sob refluxo e em atmosfera de nitrogênio, foram acompanhadas por CCD, utilizando-se diclorometano-hexano 1:1,2 (v/v) como eluente. Após 24 horas, o meio reacional foi neutralizado com HCl diluído, o álcool evaporado em rotavapor, e os produtos extraídos com CHCl₃. O restante da purificação teve prosseguimento como na obtenção dos produtos monossubstituídos.

1-cloro-2,4-dimetoxi-5-nitrobenzeno, **32**: p.f. 127 °C (Lit.³¹128,5 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 8.10 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.00 (s, 6H); rendimento: 92 %.

4 – Resultados e Discussões

4.1 - Reações de DCDNB com Aminas

O grupo nitro é substituído nas reações envolvendo o DCDNB com aminas primárias e secundárias, produzindo uma série de derivados com rendimentos entre 85 % e 95 %, exceto o derivado da anilina, cujo rendimento foi de 54 %, conforme os resultados apresentados na tabela 1, entradas **9** a **22**.

O tempo de reação, medido pelo consumo do DCDNB ou pelo aparecimento da espécie dissubstituída, utilizando cromatografia de camada delgada, variou para cada amina. De modo geral, crescia com o aumento da cadeia alquílica das aminas, o que é devido, principalmente, ao efeito estérico provocado pelas interações das aminas com a cadeia aromática, sem comprometer o efeito ressonante do grupo nitro em *orto*^{20,23a-b}. As aminas cíclicas, *e.g.*, piperidina e pirrolidina, estão entre as mais nucleofílicas, consumindo o DCDNB, nas condições experimentais estudadas, em no máximo 3 minutos. Aminas mais impedidas, incluindo algumas primárias, todavia, requerem até 24 horas, ou mais tempo, mesmo sob refluxo (Tabela 1).

A substituição de um grupo nitro, em preferência a um cloro, ocorre como esperado de um substrato do tipo do DCDNB, onde o grupo nitro em posição *orto* ao grupo de saída pode ou deve estabilizar a espécie intermediária por ligação do hidrogênio amínico com seus oxigênios^{8a,10d,10f,20,23a-b}.

As aminas cíclicas são conhecidas por se comportarem de forma diferente das demais aminas secundárias sendo muito mais reativas²⁹, como, por exemplo, nas reações envolvendo a substituição do nitro em 1,2-dinitrobenzeno por aminas³².

Tabela 1. Produtos monossustituídos e dissustituídos obtidos da reação entre o DCDNB e aminas.

Entrada	Amina	Tempo de reação	Condição	rendimento
<u>9</u>	metilamina	3 minutos	temperatura ambiente	89 %
<u>10</u>	<i>n</i> -propilamina	10 minutos	temperatura ambiente	92 %
<u>11</u>	<i>i</i> -propilamina	1 hora	temperatura ambiente	95 %
<u>12</u>	<i>n</i> -butilamina	10 minutos	temperatura ambiente	92 %
<u>13</u>	<i>t</i> -butilamina	2 horas	refluxo	94 %
<u>14</u>	cicloexilamina	1 hora	temperatura ambiente	92 %
<u>15</u>	benzilamina	8 horas	temperatura ambiente	85 %
<u>16</u>	anilina	4 horas	refluxo	54 % ^b
<u>17</u>	dimetilamina	3 minutos	temperatura ambiente	94 %
<u>18</u>	detilamina	16 horas	temperatura ambiente	93 %
<u>19</u>	dipropilamina	2 horas	refluxo	91 %
<u>20</u>	<i>n</i> -butilmetilamina	2 horas	refluxo	87 %
<u>21</u>	pirrolidina	3 minutos	temperatura ambiente	93 %
<u>22</u>	piperidina	3 minutos	temperatura ambiente	88 %
<u>23</u>	metilamina	24 horas ^a	refluxo	88 %
<u>24</u>	<i>n</i> -propilamina	24 horas ^a	refluxo	26 %
<u>25</u>	<i>n</i> -butilamina	24 horas ^a	refluxo	17 %
<u>26</u>	dimetilamina	24 horas ^a	refluxo	90 %
<u>27</u>	pirrolidina	24 horas ^a	refluxo	90 %
<u>28</u>	piperidina	24 horas ^a	refluxo	92 %

^aacompanhou-se a formação do produto dissustituído; ^breagente de partida, DCDNB, isolado com 37 % de rendimento.

Diferença em reatividade foi observada até entre aminas cíclicas estruturalmente semelhantes, como no caso da reação do éter etil 2,4-dinitronaftila com pirrolidina e

piperidina, cuja velocidade de aminólise pela primeira foi 11 mil vezes maior³³. A anilina foi a menos reativa das aminas, o que é justificado por sua menor força básica.

Os produtos das reações do DCDNB com as aminas primárias e secundárias foram facilmente caracterizados por RMN de ^1H . O espectro do DCDNB (figura 1) apresenta um singlete em 8 ppm, que corresponde aos dois hidrogênios aromáticos, idênticos, e deslocado para campo baixo com relação ao benzeno, devido à presença dos grupos elétron-atraentes cloro e nitro.

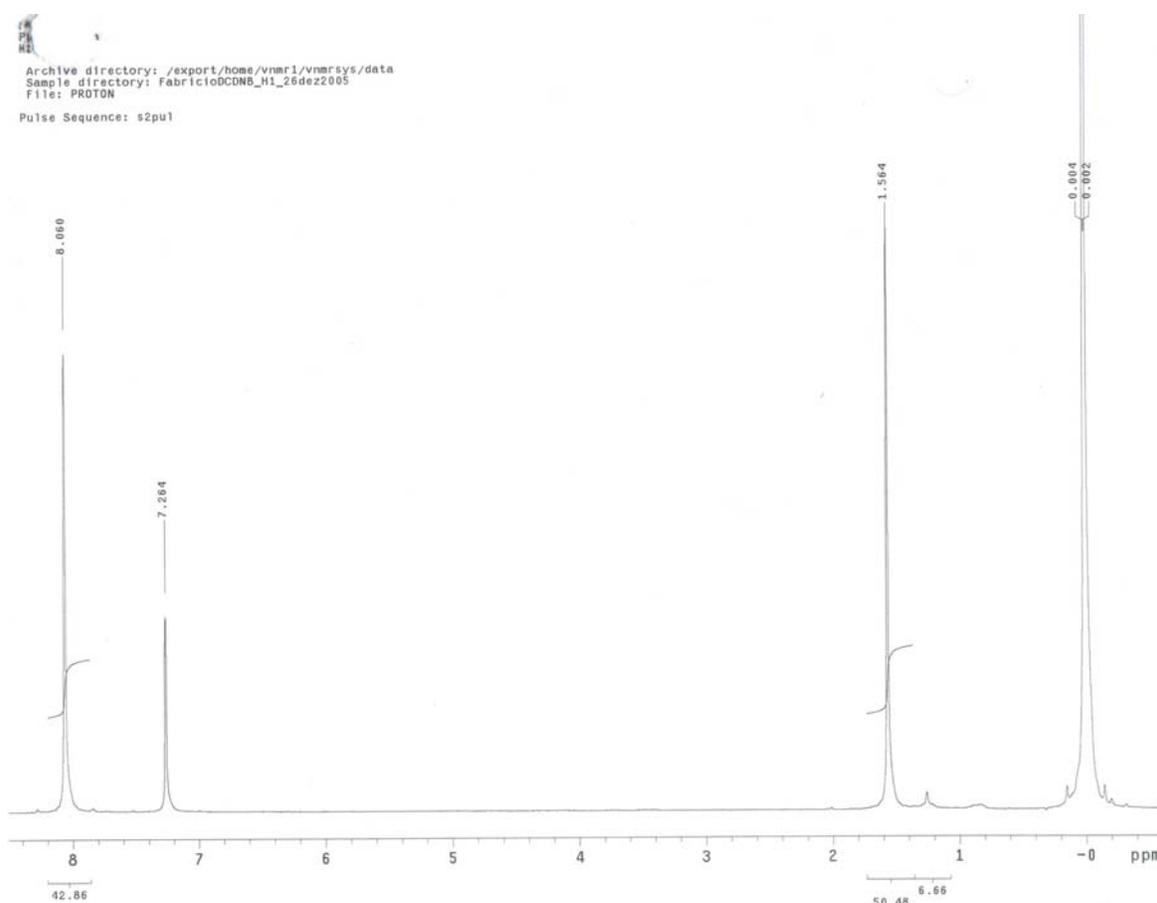


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do DCDNB.

Quando o grupo nitro é substituído, o espectro de RMN de ^1H é alterado. A figura 2 apresenta o espectro de RMN de ^1H do composto **11** formado através da substituição de um

grupo nitro por isopropilamina no DCDNB. No espectro, o hidrogênio aromático entre os grupos nitro e cloro aparece em 8,27 ppm enquanto o vizinho aos carbonos substituídos por cloro e isopropilamino é observado em 6,97 ppm, sendo ambos sinais singletos. Como o nucleófilo é uma amina primária, o hidrogênio remanescente ligado ao nitrogênio é claramente observado no espectro, estando em campo baixo, devido aos efeitos dos grupos substituintes no anel, em especial ao nitro em *orto*. Um multipletto em 3,77 ppm se refere ao hidrogênio do grupo –CH– ligado diretamente ao nitrogênio, e um dubleto ($J = 6,4$ Hz) em 1,34 ppm se refere aos hidrogênios das duas metilas do substituinte isopropilamino.

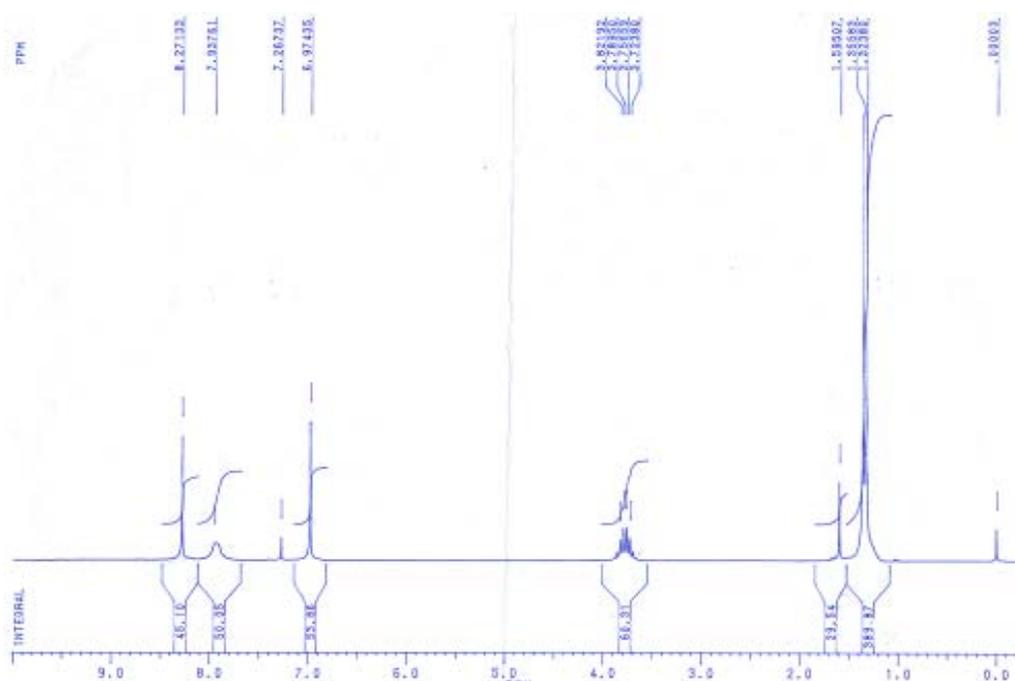


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 1,2-dicloro-4-isopropilamino-5-nitrobenzeno, **11**.

A Figura 3 apresenta o espectro de RMN de ^1H do produto **20**, fruto da reação entre o DCDNB e a amina secundária de cadeia aberta *n*-butilmetilamina. Os hidrogênios aromáticos são observados em 7,85 e 7,12 ppm, ambos na forma de singletos. Em 3,15 e 2,81 ppm são observados um tripleto ($J = 7,3$ Hz) e um singlete, respectivamente, correspondentes aos $-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_3$ adjacentes ao átomo de nitrogênio. O restante da cadeia alquílica do grupo amino é identificado através dos multipletos em 1,59 e 1,31 ppm, correspondentes a 2 grupos $-\text{CH}_2-$, e do tripleto ($J = 7,2$ Hz) em 0,92 ppm, que se refere ao $-\text{CH}_3$ terminal da cadeia butílica.

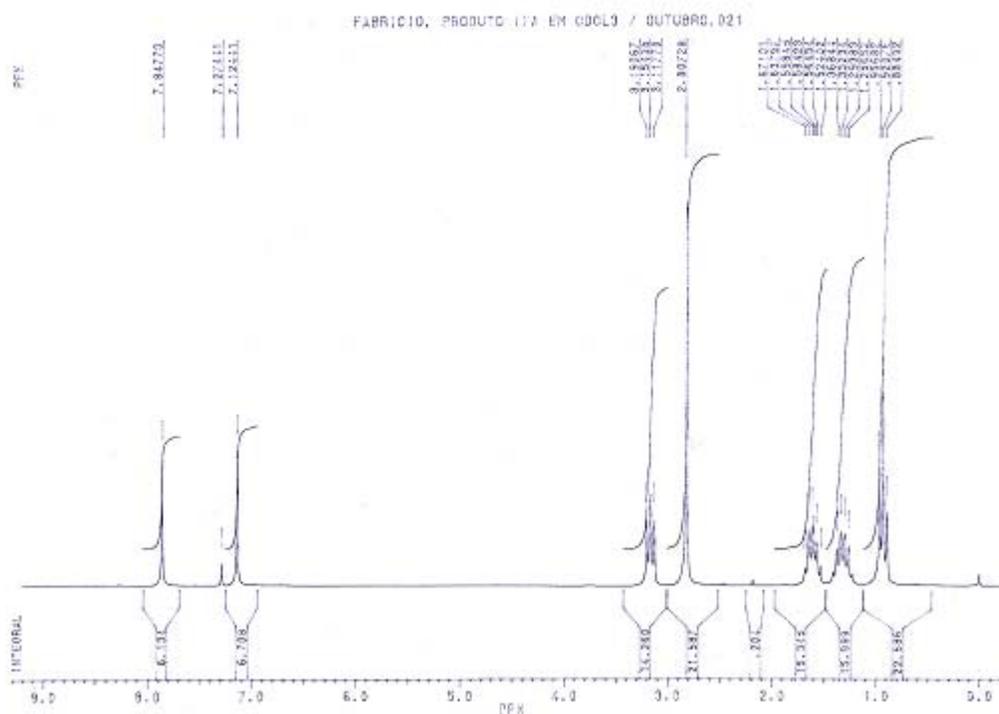


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 1,2-dicloro-4-metilbutil-amino-5-nitrobenzo, **20**.

O espectro de RMN de ^1H do produto **21** é apresentado na Figura 4, e caracteriza o produto resultado da reação entre o DCDNB e a amina secundária cíclica pirrolidina. No

espectro da Figura 4 são observados dois singletos referentes aos hidrogênios aromáticos em 7,84 e 7,01 ppm. O tripleto ($J = 6,4$ Hz) em 3,19 ppm corresponde aos hidrogênios dos $-CH_2-$ ligados diretamente ao nitrogênio, e o multipletto em 1,99 ppm representa os demais hidrogênios da porção pirrolidínica da molécula.

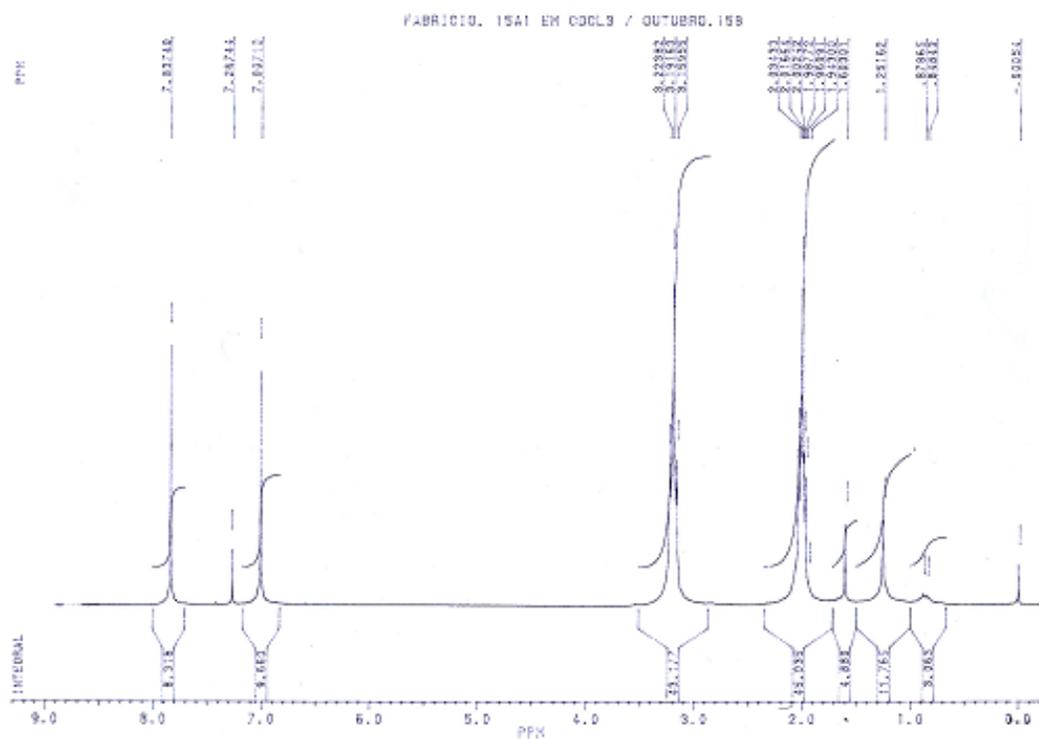


Figura 4. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de 1,2-dicloro-4-pirrolidino-5-nitrobenzeno, **21**.

A tabela 2 apresenta os dados obtidos nas análises de RMN de ¹H dos produtos de monossustituição, do grupo nitro, pelas aminas primárias e secundárias.

Tabela 2. Caracterização por RMN de ^1H (CDCl_3) dos produtos da monosubstituição de um grupo nitro por aminas, primárias e secundárias na reação com DCDNB.

Entrada	RMN de ^1H		
	Aromáticos	Amínicos	Alifáticos
<u>9</u>	(8,28, d, 1H, $J = 2$), (6,97, d, 1H, $J = 2$)	(7,91, sl, 1H)	(3,02, dd, 3H, $J = 2$ e 5,2) (3.24, m, 4H), (1.72, m, 4H),
<u>10</u>	(8.28, s, 1H), (6.97, s, 1H)	(7.97, sl, 1H)	(1.06, t, 6H, $J = 7,4$),
<u>11</u>	(8.27, s, 1H), (6.97, s, 1H)	(7.94, sl, 1H)	(3.77, m, 1H), (1.34, d, 6H, $J = 6,4$)
<u>12</u>	(8.26, d, 1H, $J = 2$), (6.96, d, 1H, $J = 2$)	(8.29, sl, 1H)	(3.27, q, 2H), (1.72, m, 2H), (1.49, m, 2H), (0.99, t, 3H, $J = 7,2$)
<u>13</u>	(8.29, s, 1H), (7.21, s, 1H)	(8.29, sl, 1H)	(1.50, s, 9H)
<u>14</u>	(8.28, s, 1H), (9.87, s, 1H)	(8.03, sl, 1H)	(3.45, m, 1H), (2.18-1.40, m, 1H)
<u>15</u>	(8.28, s, 1H), (6.96, s, 1H), (7.43 – 7.28, m, 5H)	(8.28, sl, 1H)	(4,50, d, 2H, $J = 5,6$)
<u>16</u>	(8,32, s, 1H), (7,45, m, 2H), (7,27, m, 4H)	(9,43, sl, 1H)	X
<u>17</u>	(7,90, d, 1H, $J = 1,2$), (7,10, d, 1H, $J = 1,2$)	X	(2,90, d, 6H, $J = 1,6$) (3.13, q, 4H, $J = 7$),
<u>18</u>	(7.76, s, 1H), (7.15, s, 1H)	X	(1.08, t, 6H, $J = 7,1$)
<u>19</u>	(7.83, s, 1H), (7.18, s, 1H)	X	(3.06, t, 4H, $J = 7,3$), (1.54, m, 4H), (0.86, t, 6H, $J = 7,3$)
<u>20</u>	(7.85, s, 1H), (7.12, s, 1H)	X	(3.15, t, 2H, $J = 7,3$), (2.81, s, 3H), (1.59, m, 2H), (1.80, m, 2H), (0.92, t, 3H, $J = 7,2$)
<u>21</u>	(7.84, s, 1H), (7.01, s, 1H)	X	(3.19, t, 4H, $J = 6,4$), (1.96, m, 4H)
<u>22</u>	(7.92, s, 1H), (7.17, s, 1H)	X	(3.0, m, 4H), (1.73, m, 6H)

Pode-se verificar que os hidrogênios aromáticos entre os grupos nitro e cloro remanescentes na molécula aparecem, aproximadamente, em 8,28 ppm para as aminas primárias e por volta de 7,8 ppm para as aminas secundárias, tanto das cadeias abertas quanto das cíclicas, sendo que essa diferença deve estar relacionada com a presença de um ou de dois grupos alquila doando elétrons para o anel. Os hidrogênios aromáticos entre os grupo cloro e amino, esse recém-incorporado à molécula, aparece por volta de 6,97 ppm para as aminas primárias, com exceção do produto substituído por *t*-butilamina, **13**, que aparece em 7,21 ppm. Para as aminas secundárias, de cadeias abertas e cíclicas, esses hidrogênios são observados por volta de 7,1 ppm. Nos espectros de RMN de ¹H dos produtos oriundos da substituição do grupo nitro pelas aminas primárias, o hidrogênio amínico é observado entre 7,9 e 8,3 ppm, de acordo com a cadeia da amina, e o deslocamento químico é consequência, principalmente, do efeito do grupo nitro em *orto*. Para todos os produtos, os deslocamentos químicos, assim como a multiplicidade dos sinais e os valores de integração dos hidrogênios das porções alifáticas das moléculas estão perfeitamente de acordo com as estruturas dos produtos.

As análises de CHN dos produtos, em sua maioria sólidos de coloração laranja intensa, confirmaram a substituição de um grupo nitro nas moléculas. A dúvida remanescente quanto à posição da substituição, se existia, pôde ser esclarecida com as estruturas de raio-x (Figura 5) dos produtos de substituição de grupo nitro pelas aminas primárias *i*-propilamina, *t*-butilamina, e pela amina secundária pirrolidina, **11**, **13** e **21**, respectivamente. Ainda, as estruturas de raio-x dos produtos substituídos por aminas primárias ajudam a justificar o deslocamento para campo baixo dos hidrogênios amínicos, que apontam em direção ao oxigênio do grupo nitro em *orto*, caracterizando ligação de

hidrogênio, como já apontado por Youngs^{10d}, além da deficiência de elétrons devido ao efeito ressonante do ativador.

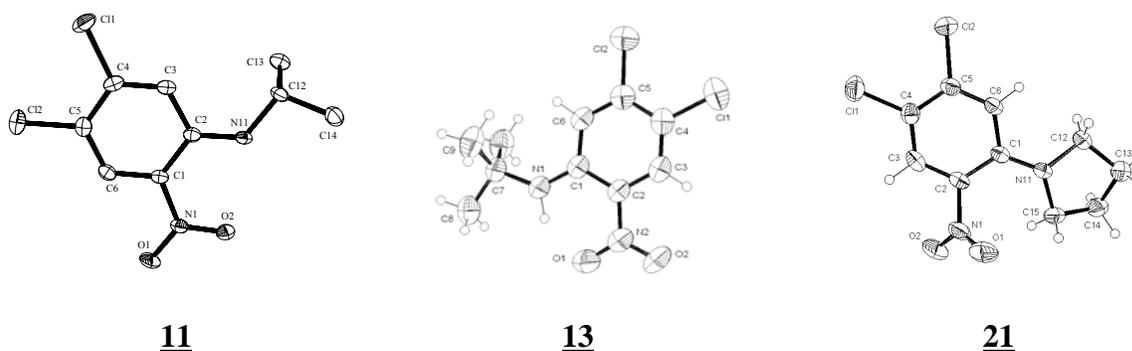


Figura 5. Estruturas cristalográficas de 1,2-dicloro-4(*i*-propilamina)-5-nitrobenzeno, **11**; 1,2-dicloro-4(*t*-butilamino)-5-nitrobenzeno, **13**; e 1,2-dicloro-4-pirrolidino-5-nitrobenzeno, **21**.

Após a substituição inicial do grupo nitro, o anel aromático contém ainda três grupos em condições de sofrer substituição nucleofílica. A segunda substituição, a de um grupo cloro, ocorre muito mais lentamente do que a do nitro, conforme esperado para um substrato menos ativado.

Utilizando-se refluxo e 10 vezes excesso do reagente amínico, metilamina, dimetilamina, pirrolidina e piperidina apresentaram reatividade semelhante e converteram o DCDNB nos respectivos produtos de dissustituição, **23**, **26**, **27** e **28**, em 24 horas. As aminas primárias *n*-propilamina e *n*-butilamina, nas mesmas condições, formaram os produtos **24** e **25**. As aminas primárias mais impedidas estericamente, isopropilamina e cicloexilamina, assim como as secundárias dietilamina e dipropilamina, nas mesmas condições, não formaram produtos dissustituídos, ou o fizeram em quantidade mínima.

A dissustituição é influenciada pelo grupo nitro que está em posição *para* ao grupo de saída cloro, e as amins cíclicas foram novamente mais reativas do que as demais secundárias e, inclusive, do que algumas primárias, como já observado em outras substituições aromáticas de grupo cloro²⁹. Metilamina e dimetilamina também estão entre as mais nucleofílicas.

Assim como os produtos da monossustituição de um grupo nitro, os produtos da dissustituição de um nitro e de um cloro, por amins primárias e secundárias cíclicas, foram facilmente identificados por RMN de ¹H. A figura 6 apresenta o espectro de RMN de ¹H do produto dissustituído pela *n*-propilamina, **24**. O hidrogênio vizinho aos grupos nitro e cloro é observado em 8,16 ppm, enquanto que o hidrogênio com dois grupos *n*-propilamino em *orto* aparece em campo mais alto, 5,67 ppm. Ambos os sinais são singletos. Os hidrogênios amínicos são deslocados para campo baixo, 8,45 ppm, quando o nitro está em *orto*, e deslocados para campo alto, 5,01 ppm, quando o cloro em *orto*, sendo que ambos os sinais são largos. O restante da cadeia alquílica da amina é facilmente identificado através do multiplete em 3,21 ppm, referente aos 4 hidrogênios dos –CH₂– ligados diretamente aos nitrogênios, um multiplete em 1,75 ppm referente aos –CH₂– restantes, e um triplete ($J = 7,5$ Hz) em 1,06 ppm que diz respeito às duas metilas dos grupos *n*-propilaminos.

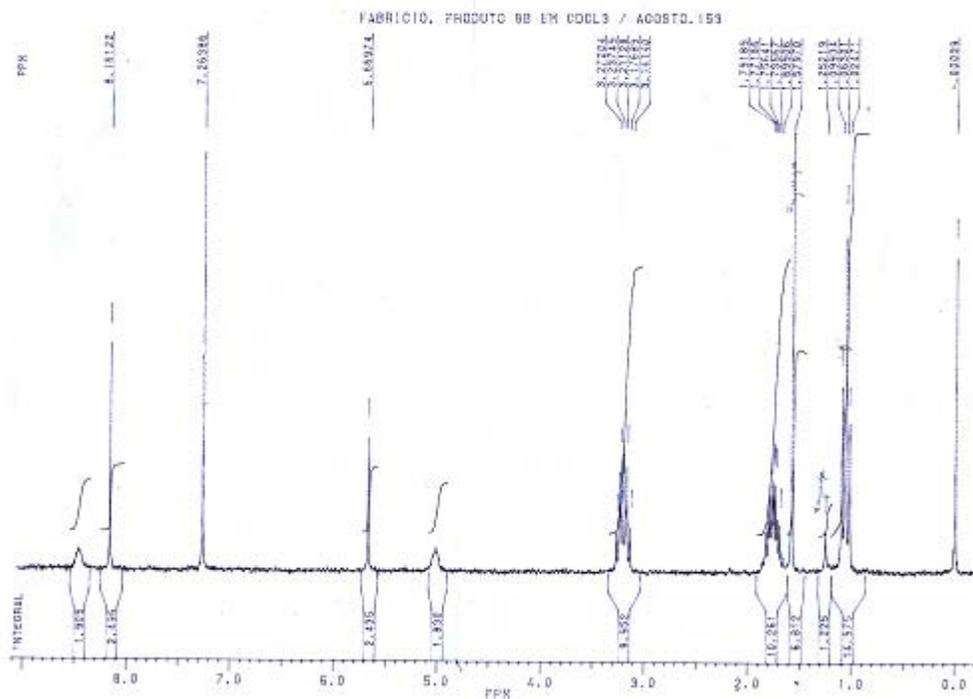


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 1-cloro-2,4-di-*n*-propilamino-5-nitrobenzeno, **24**.

Foi feito um teste com o composto **24**, adicionando-se D_2O ao tubo de RMN (Figura 7). Como esperado, os hidrogênios ligados aos nitrogênios foram trocados por deutério, e desapareceram do espectro, gerando um novo sinal, um singleto em 4,80 ppm referente à HOD, formado como consequência da troca isotópica. O restante do espectro permaneceu praticamente inalterado.

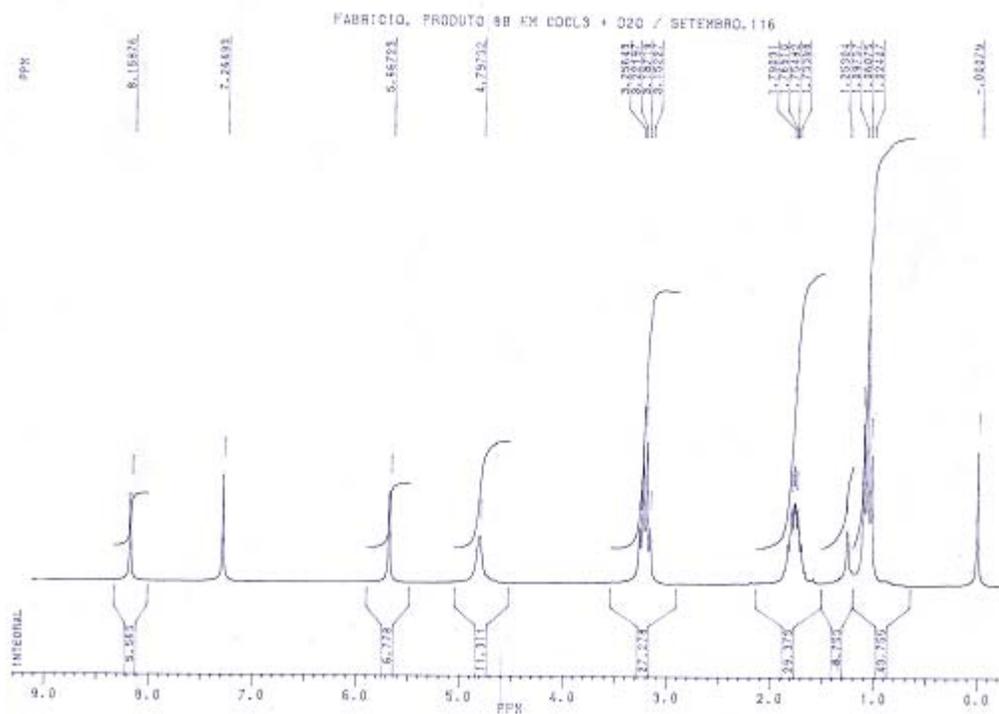


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$, 200 MHz) de 1-cloro-2,4-di-*n*-propilamino-5-nitrobenzo, **24**.

A Figura 8 apresenta o espectro de RMN de ^1H do produto **28**, resultado da reação com piperidina. Nos espectros são observados os dois hidrogênios aromáticos em 6,5 e 8,0 ppm, e as cadeias alquílicas das aminas foram identificadas através dos multipletos em 3,01 e 3,09 ppm, ambos com integração de 4 hidrogênios, e que representam todos os $-\text{CH}_2$ ligados aos nitrogênios. O multipletto em 1,72 ppm se refere aos 12 hidrogênios restantes das porções piperidínicas da molécula.

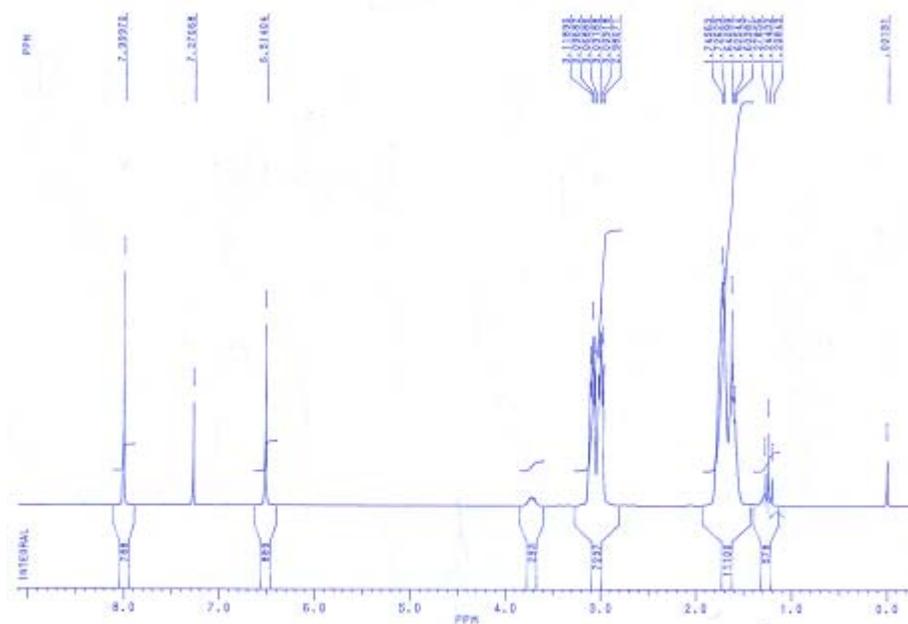


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 1-cloro-2,4-dipiperidino-5-nitrobenzo, **28**.

A Tabela 3 apresenta os dados obtidos nas análises de RMN de ^1H dos produtos da diss substituição. Os espectros originais estão em anexo com as respectivas estruturas químicas.

Apesar de pequenas diferenças entre os espectros de RMN ^1H dos produtos diss substituídos, relativos às estruturas das aminas, os produtos das reações puderam ser caracterizados com segurança. As análises de CHN, juntamente com os valores de pontos de fusão dos sólidos conhecidos, também, em sua maioria, de coloração laranja intensa, confirmaram as estruturas sugeridas.

Tabela 3. Caracterização por RMN ^1H (CDCl_3) dos produtos da diss substituição da reação entre o DCDNB e aminas.

Entrada	RMN de ^1H		
	Aromáticos	Amínicos	Alifáticos
23	(8,14, d, 1H, $J = 1,2$), (5,62, d, 1H, $J = 1,2$)	(8,48, sl, 1H) (5,18, sl, 1H)	(3,01, dd, 3H, $J = 1,2$ e $5,2$), (2,99, dd, 3H, $J = 1,2$ e $5,6$)
24	(8.16, s, 1H), (5.67, s, 1H)	(8.45, sl, 1H), (5.01, sl, 1H)	(3.12, m, 4H), (1.75, m, 4H), (1.06, t, 6H, $J = 7,5$)
25	(8.16, s, 1H), (5.68, s, 1H)	(8.48, sl, 1H), (5.01, sl, 1H)	(3.24, m, 4H), (1.70, m, 4H), (1.52, m, 4H), (1.00, m, 6H)
26	(7,97, d, 1H, $J = 2$), (6,39, s, 1H)	X	(2,94, d, 6H, $J = 2$), (2,89, s, 6H, $J = 2$)
27	(7,94, s, 1H), (5,97, s, 1H)	X	(3,56, t, 4H, $J = 6,3$), (3,21, t, 4H, $J = 6,1$), (1,96, m, 8H)
28	(8.0, s, 1H), (6.5, s, 1H)	X	(3.10, m, 4H), (2.99, m, 4H), (1.65, m, 12H)

As estruturas cristalográficas dos produtos **28** e **29** (Figura 9), finalmente, eliminaram as dúvidas quanto às posições das substituições.

A acetonitrila foi usada como solvente, ao longo das reações, devido i) à sua alta polaridade, o que favorece as substituições nucleofílicas aromáticas¹⁸; ii) à facilidade de sua remoção durante o tratamento da reação; e iii) ser aprótico, não comprometendo em nada a nucleofilicidade das aminas (ligação de hidrogênio). Algumas reações foram testadas em clorofórmio (como, por exemplo, para obtenção de **29**), mas mostraram-se muito lentas e em menor rendimento. A variação da velocidade em função da estrutura da amina foi

semelhante em todos os solventes. Reações em DMF apresentaram boa velocidade; todavia, após tratamento aquoso os rendimentos foram menores.

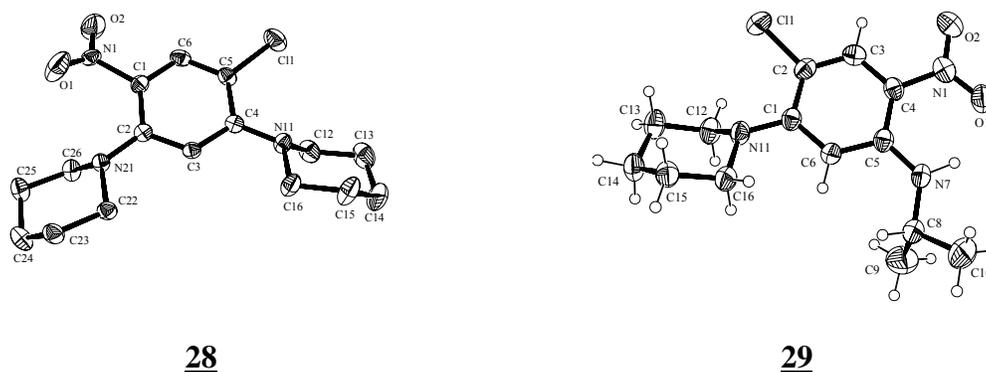


Figura 9. Estruturas cristalográficas de 1-cloro-2,4-dipiperidino-5-nitrobenzeno, **28** e 1-cloro-2-piperidino-4(*i*-propilamino)-5-nitrobenzeno, **29**.

4.1.2 - Cinética da Reação de DCDNB com Cicloexilamina em DMSO

O acompanhamento da cinética da reação entre DCDNB e cicloexilamina foi feito no comprimento de onda de 448 nm, pois, nessa região, as absorções do substrato DCDNB e do produto da reação são bem distintas, como mostra a série espectral da figura 10.

A amina foi sempre usada em excesso em relação ao substrato para garantir a condição de pseudo-primeira ordem. As medidas foram seguidas por 4 a 5 vezes o tempo de meia vida. Algumas medidas cinéticas foram realizadas com 0,01 mol L⁻¹ de sal de cloreto da cicloexilamina. Também foram realizadas corridas cinéticas as concentrações de sal da amina variando de 0,01 a 0,05 mol L⁻¹, com concentração constante, 0,10 mol.L⁻¹, de amina. As constantes de velocidade calculadas estão na Tabela 4.

O gráfico de k_{obs} em função de concentração de amina é linear, figura 11 (coeficiente de correlação de 0,9994), mostrando que a cinética é de primeira ordem em relação ao substrato DCDNB.

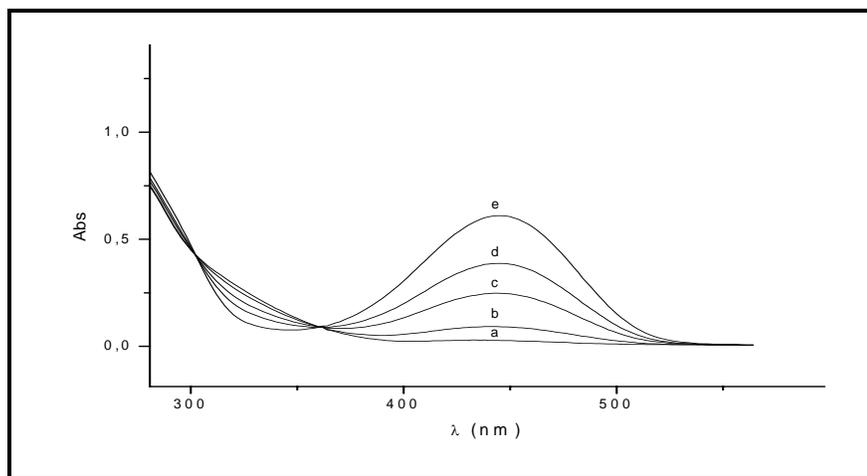


Figura 10. Formação do produto da reação de DCDNB, 10^{-4} mol L^{-1} , com cicloexilamina, 10^{-1} mol L^{-1} , a 25 °C: a) DCDNB antes da reação; b) reação no tempo 10s; c) tempo 60s; d) tempo 180s; e) produto da reação no tempo 360s.

O valor de k_{obs} cresce com o aumento da concentração de amina, enquanto k_{esp} (constante específica) permanece praticamente invariável. Dessa forma, a equação $k_{\text{obs}} = k_{\text{esp}} [\text{Amina}]$ satisfaz à equação da reta, típica de uma cinética de primeira ordem em relação à amina. Isso demonstra que uma segunda molécula de amina não atua como catalisador da reação, como se poderia esperar (catálise básica). Portanto, a segunda etapa pode ocorrer por uma transferência direta do próton para o grupo de saída (nitro). Assim sendo, a reação segue uma lei de segunda ordem global, característica para substituição nucleofílica aromática com nucleófilos neutros em DMSO³⁴.

Tabela 4. Constantes de velocidade obtidas para diferentes concentrações da amina com DCDNB.

[Cicloexilamina] (mol L ⁻¹)	[sal da amina] (mol L ⁻¹)	k _{obs} (10 ⁻³ s ⁻¹)	k _{esp} ^a (L mol ⁻¹ s ⁻¹)
0,0245		0,758	0,031
0,0356		1,110	0,031
0,0539		1,710	0,032
0,0604		1,900	0,031
0,0828		2,550	0,031
0,1010		3,050	0,030
0,0626	0,010	1,717	0,028
0,0813	0,010	2,493	0,031
0,1017	0,010	3,017	0,030
0,1000	0,010	3,030	0,030
0,1000	0,030	3,010	0,030
0,1000	0,050	3,000	0,030

$$^a k_{\text{esp}} = k_{\text{obs}} / [\text{amina}].$$

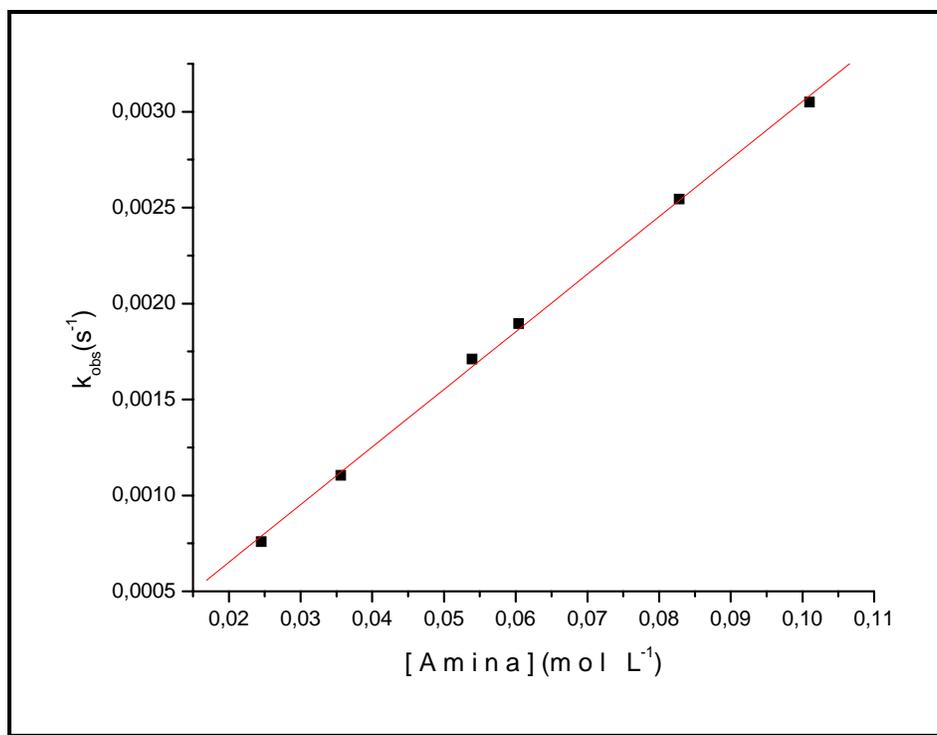


Figura 11. Variação da constante de velocidade observada em função da concentração de cicloexilamina na reação com DCDNB a 25° C, em DMSO.

Foi estudado o efeito da adição de sal de cicloexilamônio na reação com o intuito de se verificar a existência de catálise ácida geral na exclusão do grupo de saída. Estudou-se a adição de 0,01 mol.L⁻¹ de sal em diferentes concentrações de amina, de 0,063 a 0,1 mol.L⁻¹, e também a variação da concentração de sal de cicloexilamônio, de 0,01 a 0,050 mol.L⁻¹, mantendo a concentração de amina constante em 0,1 mol.L⁻¹. Em ambos os casos, tanto a k_{obs} como a k_{esp} não foram afetadas. Dessa forma, a reação não é catalisada pela presença de sal de cicloexilamônio, ao contrário da reação entre o éter etil 2,4-dinitronaftila com butilamina, em DMSO, que é catalisada pela adição de sal de *n*-butilamônio^{35a-b}. A catálise eletrofílica^{35b}, por sal de amônio, também depende de cada sistema. Por exemplo, nas reações de 1-cloro- e 1-flúor-2,4-dinitrobenzeno com *n*-butilamina³⁶, a catálise por sal de

amônio é inexistente, todavia, quando o nucleófilo é anilina ou N-metilanilina, essas reações são catalisadas por sal de amônio^{36,37}.

As constantes de velocidade da reação em diferentes temperaturas estão listadas na Tabela 5.

Tabela 5. Constantes de velocidade obtidas em diferentes temperaturas, DCDNB 10^{-4} mol L⁻¹, cicloexilamina 0,1030 mol L⁻¹, sal da amina 0,01 mol L⁻¹, em DMSO.

Temperatura (°C)	k_{obs} (s ⁻¹ 10 ⁻³)
25	3,017
35	4,967
45	7,473
55	10,27

O gráfico de k_{obs} em função de $1/T$ (coeficiente de correlação de 0,9975), figura 12, é linear ($\ln k_{\text{obs}} = \ln A - E_a/RT$) e fornece o valor de E_a . Através das equações abaixo foram obtidos os valores ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger e ΔG^\ddagger .

$$E_a = 7,97 \text{ kcal/mol};$$

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT = 7,37 \text{ kcal/mol};$$

$$\Delta S^\ddagger = R(\ln A - \ln T - 24,76) = -45,55 \text{ cal/mol};$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger = 20,95 \text{ Kcal/mol}.$$

A reação de *n*-propilamina com *o*-fluornitrobenzo, em DMSO³⁸, tem entropia de ativação de $-55 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. Esse valor de entropia explica a maior perda de graus de liberdade desta reação comparativamente com a reação de cicloexilamina com DCDNB, para o qual a entropia de ativação de $-45,55 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ indica ser menos ordenada.

Já quando o substrato iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio reagiu com fenóxido, em metanol³⁹, a entropia de ativação foi de $-39,26 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$, maior que para a reação de DCDNB com cicloexilamina, mas numa dimensão semelhante. A E_a para a reação do metilpiridínio com fenóxido, $10,03 \text{ kcal.mol}^{-1}$, é maior que a da reação do DCDNB com cicloexilamina, $7,97 \text{ kcal.mol}^{-1}$. É necessário transpor uma barreira energética maior no substrato piridínico do que no DCDNB, que possui grupos elétron-atraentes que melhor dispersam a carga residual do intermediário, o que diminui a barreira energética. No mecanismo S_NAr , os efeitos geralmente seguem a equação de Hammett com os parâmetros σ^- e com altos valores de ρ , tipicamente 3,5 a 5, confirmando a importância do deslocamento de carga negativa para fora do anel e sobre o ativador⁴⁰.

Numa série de substituições nucleofílicas envolvendo compostos do tipo 4-R- e 5-R-2-nitroclorobenzenos (R= NO₂, CN, CF₃, I, Cl, Br) com piperidina, em benzeno⁴⁰, os valores de E_a oscilaram entre 6,5 e 20 kcal.mol^{-1} , enquanto a variação da entropia ficou entre -33 e -44 $\text{cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$. Os resultados da reação entre o DCDNB e cicloexilamina é da mesma magnitude que os resultados citados acima⁴⁰, embora a reação do DCDNB foi feita em DMSO.

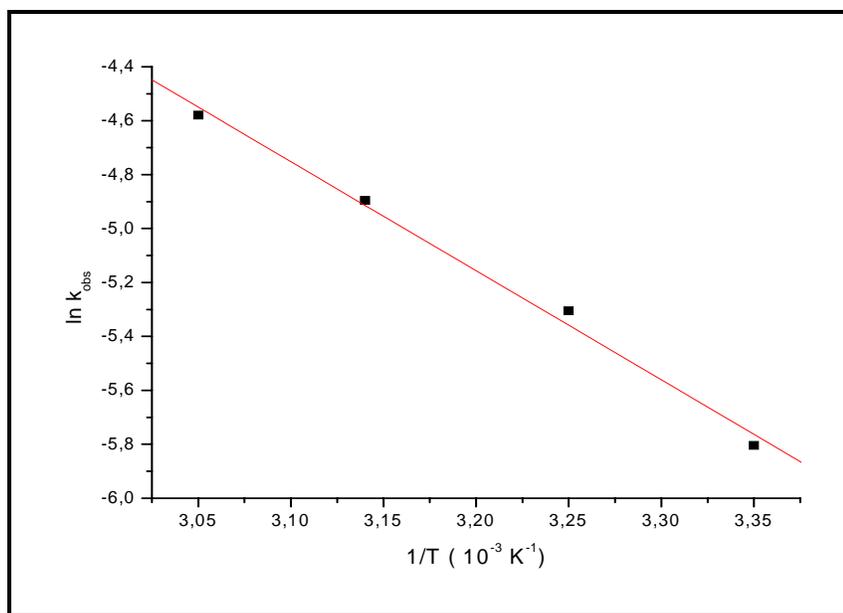
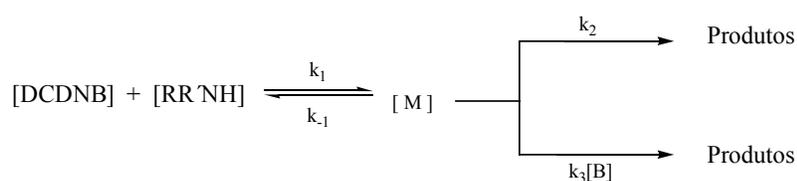


Figura 12. Logaritmo natural da constante de velocidade da reação do DCDNB, 10^{-4} mol L⁻¹, com cicloexilamina, 10^{-1} mol L⁻¹, na presença de 10^{-2} mol L⁻¹ de cloreto de cicloexilamônio, em DMSO.

O mecanismo de substituição bimolecular aromática quando aminas primárias e secundárias estão atuando como nucleófilo pode ser representado pelo esquema 8.



Esquema 8

Aplicando-se a hipótese do estado estacionário tem-se que:

$$d[\text{M}]/dt = k_1[\text{DCDNB}][\text{RR'NH}] - k_{-1}[\text{M}] - (k_2 + k_3[\text{B}])[\text{M}] = 0$$

$$[M] = k_1[\text{DCDNB}][\text{RR}'\text{NH}] / (k_{-1} + k_2 + k_3[\text{B}]),$$

$$d[\text{P}]/dt = (k_2 + k_3[\text{B}])[M] = (k_2 + k_3[\text{B}])(k_1[\text{DCDNB}][\text{RR}'\text{NH}] / (k_{-1} + k_2 + k_3[\text{B}]))$$

$$d[\text{P}]/dt = k_1k_2 + k_1k_3[\text{B}].[DCDNB][\text{RR}'\text{NH}] / (k_{-1} + k_2 + k_3[\text{B}])$$

Sendo assim, quando $k_{-1} \ll \{k_2 + k_3[\text{B}]\}$, a primeira etapa é determinante, e a equação será reduzida a

$$d[\text{P}]/dt = k_1[\text{DCDNB}][\text{RR}'\text{NH}]$$

No extremo oposto, $k_{-1} \gg \{k_2 + k_3[\text{B}]\}$, a equação ficará

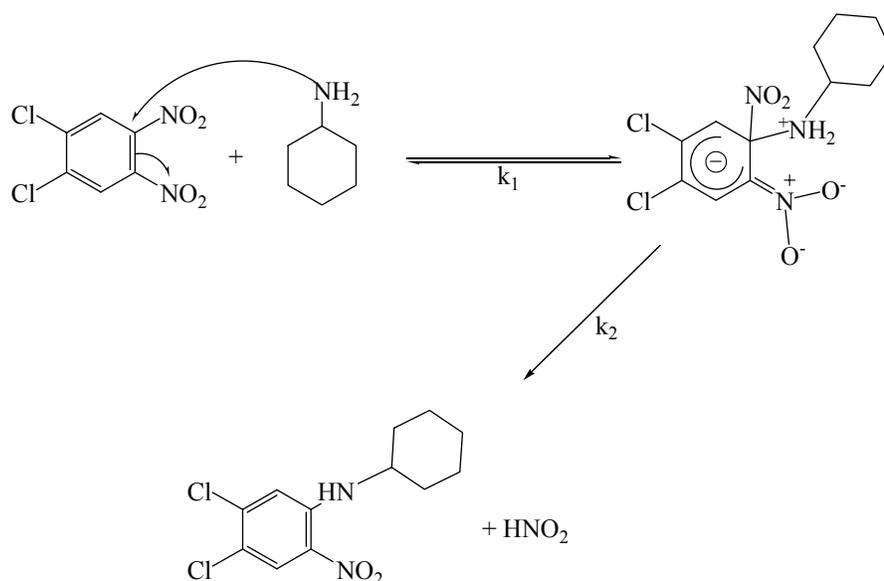
$d[\text{P}]/dt = [(k_1k_2 + k_1k_3[\text{B}]) / k_{-1}].[DCDNB][\text{RR}'\text{NH}]$, com um termo de terceira ordem que se refere à catálise básica.

Baseado nos resultados cinéticos obtidos até o momento, o mecanismo proposto para a reação tem início com o ataque do nucleófilo numa etapa de equilíbrio determinante de velocidade da reação, k_1 , seguida da eliminação concertada de ácido nitroso, k_2 , principal caminho para a segunda etapa.

Os resultados são suportados pelo fato de que a catálise básica é mais freqüentemente observada com aminas secundárias do que com aminas primárias (outras bases também podem catalisar a reação), quando na presença de grupos de saída fracos (ou

seja, quando $k_{-1} \gg k_2$, sendo a molécula da amina neutra eliminada muito mais facilmente que o grupo de saída), e em solventes menos/pouco polares.

Ainda, a cinética se comportou conforme as reações de 1,2-dinitrobenzeno com butilamina e piperidina, em acetonitrila^{10g} no que diz respeito a segunda etapa da reação não ser catalisada por base (própria amina). O esquema 9 apresenta o possível mecanismo, sem mostrar a assistência do solvente na segunda etapa.

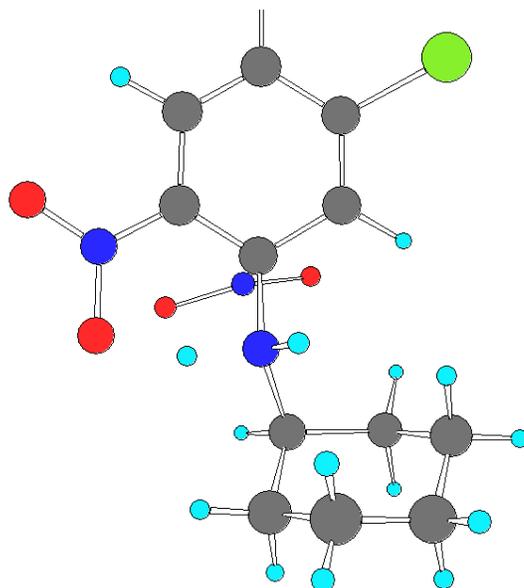


Esquema 9

4.1.3 - Cálculos Computacionais

Com base nos resultados cinéticos da reação do DCDNB com a cicloexilamina, em DMSO, postula-se que a segunda etapa da reação não é catalisada por base (no caso a própria amina), e, dessa forma, o grupo nitro deve ser excluído da molécula juntamente com o próton amínico, ou seja, na forma de ácido nitroso. As figuras 13 e 14 apresentam as

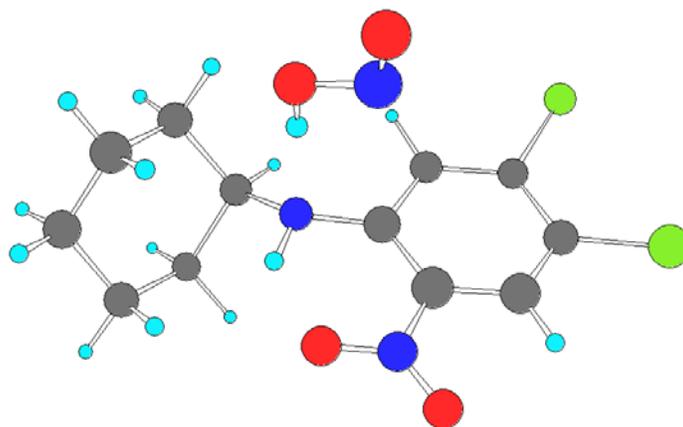
análises das geometrias dos possíveis estados de transição para a reação entre DCDNB e cicloexilamina utilizando a teoria do funcional de densidade.



○ Carbono; ● Hidrogênio; ● Nitrogênio; ● Oxigênio; ● Cloro.

Figura 13. Geometria do primeiro estado de transição, ataque da cicloexilamina ao anel, obtida pelo método do funcional de densidade para a reação do DCDNB com cicloexilamina.

Na figura 13, observa-se que no ataque da cicloexilamina ao anel um dos dois hidrogênios amínicos está orientado em direção ao oxigênio do nitro ativador, estabilizando o primeiro estado de transição da reação através de ligação de hidrogênio. Também observa-se que a cadeia alquílica da amina está distante do grupo nitro, sem comprometer seu poder to tal de ativação.



● Carbono; ● Hidrogênio; ● Nitrogênio; ● Oxigênio; ● Cloro.

Figura 14. Geometria do segundo estado de transição, eliminação de ácido nitroso, na reação do DCDNB com cicloexilamina, obtida pelo método do funcional de densidade.

Já na figura 14, a geometria obtida indica que quando ácido nitroso é eliminado, o hidrogênio amínico remanescente tem possibilidade de fazer ligação de hidrogênio com o grupo nitro ativador, em *orto*, conforme postulado para as reações com grupos de saída ativados por nitro em *orto*, nas reações envolvendo aminas como nucleófilos^{8a,10d,10f,20,23a-c}. Também, como o hidrogênio está orientado na direção de um dos oxigênios do ativador, o carbono adjacente ao nitrogênio amínico está dirigido para o lado oposto em relação ao nitro em *orto*, conforme proposto por Pietra para as reações entre 1-flúor-2-nitrobenzeno e 1-flúor-2,4-dinitrobenzeno com piperidina, 2-metilpiperidina e *trans*-2,6-dimetilpiperidina^{23a}. Dessa forma, o poder total de ativação do grupo nitro em *orto* não é comprometido uma vez que não deve existir inibição de ressonância^{20,23a}.

4.2 - Reações de DCDNB com Alcóxidos

Quando DCDNB reage com 1 equivalente de metóxido e butóxido de sódio, no respectivo álcool, o grupo nitro é substituído em menos de 5 minutos, em temperatura ambiente, independentemente do alcóxido. Os rendimentos foram de 90 e 76 % para as reações com metóxido e butóxido, respectivamente. Nas reações com alcóxidos, a cadeia alquílica do nucleófilo interage estericamente com a cadeia aromática, de maneira similar às aminas, sem influenciar a ativação do grupo nitro em *orto*, salvo nucleófilos ou grupos de saída muito impedidos^{20,23a-b}. Todavia, a carga negativa do alcóxido pode provocar repulsões eletrônicas que podem retardar as reações^{23a}. A estabilização do intermediário em função do contra íon do alcóxido não pode ser analisada uma vez que o único cátion usado foi sódio. O efeito do solvente, ao se comparar o metanol ao butanol, não afetou significativamente a primeira etapa.

Os produtos das reações entre DCDNB e os alcóxidos são facilmente identificados por RMN de ¹H, e apresentam espectros que seguem o mesmo padrão dos produtos da substituição por aminas. A figura 14 apresenta o espectro de 1,2-dicloro-4-*n*-butoxi-5-nitrobenzeno, **31**, produto da reação do DCDNB com butóxido de sódio, em butanol.

Os hidrogênios aromáticos são observados na forma de singletos em 7,98 e 7,18 ppm. Um tripleto ($J = 6,4$ Hz) em 4,09 ppm caracteriza os hidrogênios do grupo metileno ligados diretamente ao oxigênio. Os outros 4 hidrogênios, correspondentes às duas metilenas, são observados na forma de dois multipletos, em 1,83 ppm, e a metila é observada na forma de um tripleto ($J = 7,4$ Hz), em 0,98 ppm.

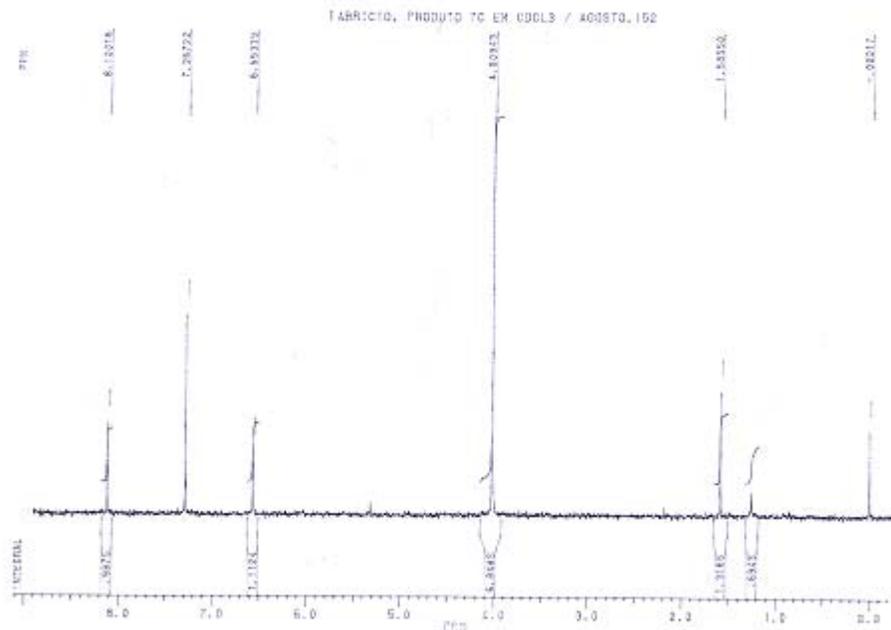


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 1-cloro-2,4-dimetoxi-5-nitrobenzeno, **32**.

O produto **32** foi obtido na forma de um sólido amarelo pálido, e teve sua estrutura esclarecida por cristalografia de raio-x (figura 16).

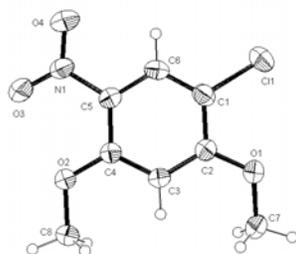


Figura 17. Estrutura cristalográfica de 1-cloro-2,4-dimetoxi-5-nitrobenzeno, **32**.

Tanto na mono quanto na diss substituição, as reações com alcóxidos necessitaram menor excesso de nucleófilo, uma vez que o pK_a de um íon alcóxido é muito maior que o de uma amina neutra.

5 - CONCLUSÕES

O DCDNB reage em condições suaves com aminas primárias e secundárias produzindo produtos de substituição do grupo nitro com rendimento entre 85% e 95%. A segunda substituição, do cloro, ocorre mais lentamente (e com menores rendimentos). Os reagentes amínicos piperidina, pirrolidina, dimetilamina e metilamina foram os mais reativos tanto na mono quanto na dissustituição.

Os resultados cinéticos apontam para um mecanismo bimolecular iniciado por um equilíbrio determinante de velocidade, seguida da eliminação rápida e concertada de ácido nitroso, ou seja, a reação não mostra catálise básica. A adição de sal de cicloexilamônio não afeta na reação.

O estudo computacional da reação entre DCDNB e cicloexilamina indica que os dois estados de transição (ataque da amina, e eliminação de ácido nitroso) podem ou devem ser estabilizados por ligação de hidrogênio entre o hidrogênio amínico e um dos oxigênios do grupo nitro em *orto*. Outrossim, sugere que a cadeia alquílica da amina não impede coplanaridade entre o grupo ativador nitro com os carbonos e hidrogênios aromáticos, ou seja, seu poder total de ativação.

Nas reações com metóxido e butóxido de sódio, ambos os nucleófilos substituem prontamente o grupo nitro, monossustituição, todavia, o produto dissustituído (nitro e cloro) só foi obtido para a reação com metóxido, quando sob refluxo.

6 - REFERÊNCIAS

1. MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley; New York, 1985.
2. HALL, N. (Editor). *The age of Molecules*. RS-C, London, pg. 53, 1999.
3. McMURRY, J. *Organic Chemistry*, 4th ed., Brooks/Cole, USA, 1996.
4. a) LOWRY, T.H.; RICHARDSON, K.S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed., Harper & Row Publishers, New York, 1987; b) CAREY, F.A.; *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., McGraw-Hill, USA, 1996.
5. SRAUSS, M.J. Anionic sigma complexes. *Chem. Rev.* **1970**, *70* (6), 667-712.
6. a) OLAH, G.A.; MAYR, H. Carbanions. 2. C-13 nuclear magnetic-resonance study of Meisenheimer complexes and their charge-distribution pattern. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (21), 3448-3451; b) CRAMTON M.R.; GHARIANI, A.E.; KHAN, H.A. A spectroscopy study of Meisenheimer complexes from 1-chloro-2,6-dinitro-4-X-benzenes. *Tetrahedron.* **1972**, *28*, 3299-3303; c) CRAMTON M.R.; GHARIANI, A.E.; KHAN, H.A. Intermediates in aromatic nucleophilic substitution reactions: Meisenheimer complexes from 1-chloro-2,3-dinitro-4-X-benzenes. *J. Chem. Soc. B.* **1971**, *15*, 834-835.
7. a) UEDA, H.; SAKABEN, N.; TANAKA, J.; FURUSAKI, A. Structure of Meisenheimer complex as determined by x-ray crystal analysis. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41* (12), 2866; b) MESSMER, G.G; PALENIK, G.J. Crystal structure of a Meisenheimer complex – potassium methoxide adduct of 4-methoxy-5,7-dinitrobenzofurazan. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, *9*, 470; c) DESTRO, R.; GRAMACCI, CM.; SIMONETT, M. Crystal and molecular

structure of complexes of 2,4,6-trinitrophenetole with cesium or potassium ethoxide (Meisenheimer salts). *Act. Cryst.* **1968**, *B-24*, 1369.

8. a) CRAMPTON, M.R.; GIBSON, B. The stabilities of Meisenheimer complexes. Part 25. Kinetics studies of the reaction of 1,3,5-trinitrobenzenes with aliphatic amines in dimethyl sulphoxide. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1981**, *3*, 533-539; b) CRAMPRON, M.R.; GREENHALGH, C. The stabilities of Meisenheimer complexes. Part 32. Rate-limiting proton-transfer in the reactions of 1,3,5-trinitrobenzene with pyrrolidine and piperidine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1983**, *8*, 1175-1178.
9. GOLD, V.; ROCHESTER, C.H. Reactions of aromatic nitro-compounds in alkaline media. 2. Interactions of 1,3,5-trinitrobenzene + methanolic sodium methoxide. *J. Chem. Soc.* **1964**, (*May*), 1692-1697.
10. a) BECK, J.R.; YAHNNER, J.A. Nitro displacement by methanethiol anion. Synthesis of bis-, tris-, pentakis-, and hexakis(methylthio)benzenes. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*(10), 2048-2052; b) BECK, J.R.; YAHNNER, J.A. Nitro displacement by methanethiol anion. Synthesis of bis-, tris-, pentakis-, and hexakis(methylthio)benzenes. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*(10), 2048-2052; c) BECK, J.R.; YAHNER, J.A. Nitro displacement by methanethiol anion. Synthesis of bis-, tris-, tetrakis-, and pentakis(methylthio)benzoic acids and related derivatives. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (10), 2052-2055; d) BRADSHAW, J.D.; TESSIER, C.A.; YOUNGS, W.J.; *Tetrahed. Lett.* **1995**, *36* (35), 6217; e) BECK, J.R. Nucleophilic displacement of aromatic nitro groups. *Tetrahed.* **1978**, *34*, 2057-2068; f) PIETRA, F.; VITALI, D. J. Nucleophilic aromatic substitution of the nitro-group. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1972**, *2* (4), 385-

- 389; g) CHIACCHIERA, S. M.; CATTANA, R. I.; SINGH, J. O.; ANUNZIATA, J. D.; SILBER, J. J. Comparative kinetic study of solvent effects in the reactions of 1,2-dinitrobenzene with butylamine and piperidine. *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, *2* (8), 631-45; h) GORVIN, J.H. The synthesis of diarylamines by nitro-group displacement. Activation of anilines containing electron-withdrawing groups by potassium carbonate. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, *4*, 238-239; i) GORVIN, J.H.; SHEPPARD, R.N. J. Aromatic nitro-group displacement reactions. Part 6. Structure of the compound formed by the action of morpholine on 2,2',4,4'-tetranitrobenzophenone. *J. Chem. Res.* **1998**, *12*, 812-813; j) GORVIN, J.H.; WHALLEY, D.P. Aromatic nitro-group displacement reactions. Part 1. a novel route to substituted 10-phenylacridones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1979**, *5*, 1364-1370; l) KOZIKOWSKI, A.P.; GRECO, M.N. J. Total synthesis of the unique indole alkaloid Chuangxinmycin. Application of nitro group displacement reactions in organic synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*(3), 1165-1166; m) Beck, J.R. A direct synthesis of benzo[*b*]thiophene-2-carboxylate esters involving nitro displacement. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3224-3226; n) KOZIKOWSKI, A.P.; GRECO, M.N.; SPRINGER, J.P. Synthetic studies in the indole series. Preparation of the unique antibiotic alkaloid Chuangxinmycin by nitro group displacement reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7622-7626;
11. a) CERVERA, M.; MARQUET, J.; MARTIN, X. Charge control in the S_NAr reaction. *Meta* substitution with respect to the activating nitro group in 3,4-dihalogenonitrobenzenes. *Tetrahedron.* **1996**, *52* (7), 2557. b) Brown, G.R.; Foubister, A.J. *Tetrahedron. Lett.*, **1999**, *40* (6): 1219-1222; c) BROWN, G.R.;

- FOUBISTER, A.; RATCLIFFE, P.D. High yields of *meta*-substituted amination products in the S_NAr substitution of benzenes. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, *40*, 1219-1222.
12. GOLD, V.; ROCHESTER, C.H. Reactions of aromatic nitro-compounds in alkaline media. 6. Photochemical hydrolysis of 1,3,5-trinitrobenzene. *J. Chem. Soc.* **1964**, (*May*), 1717-1721.
13. a) PRICE, J.M.; NIZZI, K.E.; CAMPBELL, L.; KENTTÄMAA, H.I.; SEIERSTAD, M.; CRAMER, C.J. Experimental and theoretical characterization of the 3,5-didehydrobenzoate anion: a negatively charged *meta*-benzyne. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 131-140; b) AMEGAYIBOR, F.S.; Nash, J.J.; LEE, A.S.; THOEN, J.; PETZOLD, C.J.; KENTTÄMAA, H.I. Chemical properties of a *para*-benzyne. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12066-12067; c) SANDER, W. *m*-benzyne and *p*-benzyne. *Acc. Chem Res.* **1999**, *32* (8), 669-676.
14. KIM, J.K.; BUNNETT, J.F. Evidence for a radical mechanism of aromatic “nucleophilic” substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7463-7464.
15. a) BACALOGLU, R.; BLASKO, A.; BUNTON, C.; DORVIN, E.; ORTEGA, F.; ZUCCO, C. Mechanism of reaction of hydroxide ion with dinitrochlorobenzenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 238-246; b) BACALOGLU, R.; BLASKO, A.; BUNTON, C.; ORTEGA, F.; ZUCCO, C. Single-electron transfer in aromatic nucleophilic substitution on dinitrobenzotriles. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7708-7718.
16. KORBINA, L.S.; YAKOBSON, G.G. Aromatic Nucleophilic substitution. 2. Pentachlorophenol, pentachlorothiophenol, and their methyl ethers. *J. Gen. Chem. USSR*, **1963**, *33* (10), 3238.

17. BUNNETT, J.F.; GARBISCH, E.W.; PRUITT, K.M. The element effect as a criterium of mechanismo in activated aromatic nucleophilic substitution reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (2), 385-391.
18. Reichardt, C. *Solvents and solvents effects in organic chemistry*. 2., rev. And enl. Ed, VCH, New York, 1988.
19. MANCINI, P.M.E.; MARTINEZ, R.D.; VOTTERO, L.R.; NUDELMAN, N.S. Solvent effects on aromatic nucleophilic substitution. 3. The kinetics of the reactions of 2,4-dinitrchlorobenzene with piperidine in aprotic-solvents. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1984**, 2 (7), 1133-1138.
20. PIETRA, F.; VITALLI, D.; CIMA, F.D.; CARDINALLI, G. The origin of primary steric effects in aromatic nucleophilic substitution: reactions by alkoxides or amines as nucleophiles. *J. Chem. Soc., B-Phys. Org.* **1970**, 9, 1659-1667.
21. ZUCCO, C. Trabalho não publicado.
22. Zucco, C.; Neves, A.; Vencato, I.; Szpoganicz, B.; Bertoldi, F.C. 1-chloro-2,4-dimorpholino-5-nitrobenzene. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1999**, 55, 654-655.
23. a) PIETRA, F.; CIMA, F.D. The question of activation by the *o*-nitro group in nucleophilic aromatic substitution. *J. Org. Chem.* **1968**, 33 (4), 1411-1416; b) BERNASCONI, C.F.; ROSSI, R.H.D. Influence of the *o*-nitro group on base catalysis in nucleophilic aromatic substitution. Reactions in benzene solution. *J. Org. Chem.* **1976**, 41 (1), 44-49; c) AYEDIRAN, D.;BAMKOLE, T.O.; HIRST, J.; ONYIDO, I. Reactions of 2,4-dinitrophenyl phenyl ether with morpholine in dimethyl sulphoxide, acetonitrile, tetrahydrofuran, and ethyl acetate and of 1-

- chloro-2,4-dinitrobenzene with morpholine in ethyl acetate. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1977**, 5, 597-600.
24. FEITELSON, B. N.; MAMALIS, P.; MOUALIM, R. J.; PETROW, V.; STEPHENSON, O.; STURGEON, B. Some benzimidazole derivatives *J. Chem. Soc., Abstracts.* **1952**, 2389-2398.
25. OEZDEN, S.; KARATAS, H.; YILDIZ, S.; GOEKER, H. Synthesis and potent antimicrobial activity of some novel 4-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-2-yl)-N-substituted benzamides. *Arch. Pharm.* **2004**, 337 (10), 556-562.
26. WOOLLEY, D. W.; PRINGLE, A. Relationship of chemical structure to antibacterial activity among analogues of dimethyldiaminobenzene. *J. Biol. Chem.* **1952**, 194 (2), 729-746.
27. LeFEVRE, R. J. W.; TURNER, E. E. Piperidine as a general reagent for the determination of the constitution of halogenonitro compounds. The nitration of 4,4'-dihalogenodiphenylmethane and *s*-diphenylethane. *J. Chem. Soc. (Abstracts).* **1927**, 1113-1122.
28. LeFEVRE, C. W.; HUNTER, D.L.; WOODS, W.G. Herbicidal 4-nitro-6-halo-1,3-phenylenediamines. DE 2058225, **1972**.
29. IBATA, T.; ISOGAMI, Y.; TOYODA, J. Aromatic nucleophilic substitution of halobenzenes with amines under high pressure. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64 (1), 42-49.
30. SEIKEL, M.K. Identification of organic compounds. II. Piperidyl derivatives of aromatic halogenonitro compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 750-757.
31. BAESSELER, K.; HABIG, K. 5-chloro-2,4-dimethoxyaniline. DE 2343959, **1975**.

32. CATTANA, R.I; SINGH, J.O.; ANUNZIATA, J.D.; SILBER, J.J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. **1987**, 1, 79.
33. BUNNETT, J.F.; SEKIGUSHI, S.; SMITH, A.L. Kinetics of reactions of cyclic secondary-amines with 2,4-dinitro-1-naphthyl ethyl ether in dimethylsulphoxide solution – Spectacular difference between the behavior of pyrrolidine and piperidine. J. Am Chem Soc. **1981**, 103, 4865-4871.
34. FORLANI, L. Are weak interactions responsible for kinetic catalytic behavior in S_NAr reactions? J. Phys. Org. Chem. **1999**, 12 (6), 417-424.
35. a) BUNNETT, J.F.; ORVIK, J.A. Kinetics of the separately observable formation and decomposition of the intermediate complex in aromatic nucleophilic substitution. Reactions of 2,4-dinitro-1-naphthyl ethyl ether with *n*-butyl- and *t*-butylamine in dimethyl sulphoxide solution. J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92 (8), 2417-2427; b) HIRST, J.; GHAZANFAR, H.; ONYDO, I. Mechanism of the uncatalysed path of aromatic nucleophilic substitution in dipolar aprotic solvents when primary and secondary amines are the nucleophiles; a search for electrophilic catalysis of these reactions. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. **1986**, 2 (3), 397-403.
36. HIRST, J.; ONYDO, I. Catalysis by amine salts of some aromatic nucleophilic substitution reactions. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. **1984**, 2 (4), 711-715.
37. BAMKOLE, T.; HIRST, J.; HUSSAIN, G. Catalysis by amine salts of the reactions of 1-chloro-2,4-dinitrobenzene and 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene with *N*-methylaniline in acetonitrile. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. **1984**, 2 (4), 681-684.

38. NUDELMAN, N.S.; CERDEDITA, S. Aromatic nucleophilic substitutions with *o*- and *p*- fluornitrobenzenes in aprotic solvents. Steric effects on the base catalysed step. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. **1986**, (*May*), 695-698.
39. KABIR, M.; AWWAL, A.; HOSSAIN, D.; BIZLY, N.K. Aromatic nucleophilic substitutin reactions of 2-chloro-1-methylpyridinium iodide with phenols. Ind. J. Chem. B. **2004**, *43* (B), 1779-1781.
40. GREIZERSTEIN, W.; BONELLI, R.A.; BRIEUX, J.A. Polar effects of substitutints on the reactions rates of 4-R- and 5-R-2- nitrochlorobenzenes with piperidine in benzene. J. Am. Chem. Soc. **1962**, *84*, 1026-1032.

7 - Anexos