



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CÍNTIA DE ANDRADE CUSTÓDIO

SÍNTESE E ESTUDO DE SISTEMAS 1-AMINO-2,4-DINITROBENZENO VISANDO
A CONSTRUÇÃO DE MOLÉCULA HETEROCÍCLICA COM POTENCIAL
RADIOFARMACÊUTICO

RIO DE JANEIRO

2015

Cíntia de Andrade Custódio

SÍNTESE E ESTUDO DE SISTEMAS 1-AMINO-2,4-DINITROBENZENO
VISANDO A CONSTRUÇÃO DE MOLÉCULA HETEROCÍCLICA COM POTENCIAL
RADIOFARMACÊUTICO

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Orientador: Simon John Garden

Rio de Janeiro

2015

C987

Custódio, Cíntia de Andrade

Síntese e estudo de sistemas 1-Amino-2,4-dinitrobenzeno visando a construção de molécula heterocíclica com potencial radiofarmacêutico/ Cíntia de Andrade Custódio – Rio de Janeiro: UFRJ/IQ, 2015.

345 f.; il.

Orientador: Simon John Garden.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, 2015.

1. Substituição nucleofílica aromática. 2. Redução regioseletiva. 3. Grupo nitro. 4. Purinas. 5. Radiofármaco. 6. Reversina I. Simon John Garden. (Orient.). II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Química. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDD: 547

Cíntia de Andrade Custódio

SÍNTESE E ESTUDO DE SISTEMAS 1-AMINO-2,4-DINITROBENZENO
VISANDO A CONSTRUÇÃO DE MOLÉCULA HETEROCÍCLICA COM POTENCIAL
RADIOFARMACÊUTICO

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Dr. Simon John Garden (Orientador)
Professor do DQO do Instituto de Química – UFRJ

Dr. Fernando de Carvalho da Silva
Professor do DQO do Instituto de Química – UFF

Dr. Alcides José Monteiro da Silva
Professor do IPPN-UFRJ

Dr. Marcio Contrucci Saraiva de Mattos
Professor do DQO do Instituto de Química – UFRJ

Dr. Leandro Soter de Mariz e Miranda
Professor do DQO do Instituto de Química – UFRJ

Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.

Charles Chaplin

Agradecimentos

À Deus por estar comigo em todos os momentos da minha vida e ter me dado forças para concluir mais esta vitória.

Aos meus pais por todo esforço, incentivo e apoio incondicional em toda a minha jornada.

À Tia Dilma por cada apoio e ajuda prestada.

Ao Artur por cada olhar, carinho, gargalhadinha e por me ensinar a cada dia ser uma pessoa melhor.

Ao Evandro pela paciência e compreensão em todos os momentos.

Ao meu orientador professor Dr. Simon John Garden pelo profissionalismo e dedicação prestados durante todo o trabalho.

Ao Instituto de Engenharia Nuclear pela oportunidade de realizar este trabalho e em especial aos meus gestores Miguel Ângelo Bastos e Ana Maria Braguirolli pela concessão e incentivo ao longo de todo o trabalho.

Aos amigos Rosilene e Josivaldo pelos vários momentos de ajuda e compreensão no laboratório, pela paciência e por todo incentivo ao longo deste tempo.

À prof. Rosângela Bezerra da Silva que me iniciou nos estudos da Química e com sua amizade, carinho, dedicação e profissionalismo, vez com que me tornasse a profissional que me tornei hoje.

À todos os meus amigos do laboratório 615, principalmente a Cinthia, Paola, Luisa e Roberta por cada “dúvida técnica”, por cada bilhetinho na bancada, por cada café e que por diversos momentos que demonstraram sua atenção em me ajudar e incentivar.

À Dylla, o meu muito obrigada por todo apoio em diversos momentos de desespero, força e incentivo em vários cafés, almoços, noites, finais de semana e feriados.

Aos meus amigos Fabi, Camila e Renato que mesmo distantes me acompanharam neste percurso e me incentivaram a seguir em frente.

Aos amigos do Laboratório 622, principalmente ao Ricardo, pelos bons momentos de convívio e ajuda.

Ao Marcelo Navarro, Cláudia Neiva e Luciana Benevides que foram muito mais que funcionários do IQ, em diversos momentos em que precisei de ajuda.

Ao Laboratório de Serviços de Métodos Analíticos da Fiocruz, em especial ao Vinícius Nery, por todas as análises das minhas purinas.

À todas as pessoas, que não foram poucas, que contribuíram direta ou indiretamente e que tornaram possível a realização deste trabalho, não terei palavras para descrever o meu agradecimento.

Resumo

De modo que o objetivo principal do trabalho fosse atingido com a síntese de uma molécula heterocíclica derivada do núcleo purina análoga a Reversina®, desenvolveu-se um estudo de reações de substituição nucleofílica aromática em compostos 1-halo-4-nitrobenzeno, 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno e 2,6-dicloropurina.

Inicialmente, sintetizou-se a 4-(4-nitrofenil)morfolina a partir de 1-halo-4-nitrobenzeno e os compostos 4-morfolinoanilina e *N*-(4-morfolinofenil)acetamida. Desenvolveu-se reações de substituição eletrofílica aromática para a obtenção do derivado iodado e/ou bromado. Entretanto, o resultado esperado não foi obtido em nenhuma das condições reacionais utilizadas.

Com isso, alterou-se a estratégia sintética e desenvolveu-se a síntese de derivados de 1-amino-2,4-dinitrobenzeno utilizando 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno e aminas. A partir dos derivados 1-amino-2,4-dinitrobenzeno obtidos, estudou-se a regiosseletividade da reação de redução dos grupos nitro utilizando redutores como: SnCl_2 , hidrogenação catalítica com hidrogênio ou com hidrato de hidrazina.

O estudo da redução regiosseletiva resultou no desenvolvimento de um método para a preparação de 2-morfolino-5-nitroanilina. Esta foi transformado à 3-iodo-4-morfolinoanilina via uma sequência de reações envolvendo a síntese e a decomposição do sal diazônio na presença de iodo, seguida pela redução do grupo nitro utilizando SnCl_2 .

Utilizando 2,6-dicloropurina avaliou-se a reatividade das ligações $\text{C}^2\text{-Cl}$ e $\text{C}^6\text{-Cl}$ frente aos nucleófilos com diferentes metodologias sintéticas. A funcionalização seletiva da posição C-6 do núcleo purina foi obtida através de reações de $\text{S}_{\text{N}}^{\text{Ar}}$ com nucleófilos em butanol na presença de DIPEA gerando 2-cloro-6-aminopurinas.

Realizou-se diversas metodologias sintéticas de modo a promover a segunda substituição no C-2 em função de sua menor reatividade. Os resultados mais promissores foram obtidos utilizando NaBF_4 com aquecimento em microondas.

Com isso, pode-se realizar a síntese do análogo a Reversina® a partir da reação da 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina e 3-iodo-4-morfolinoanilina com NaBF_4 em microondas. O resultado foi condizente com a formação do produto.

Palavras Chaves: substituição nucleofílica aromática; redução regiosseletiva; grupo nitro; purinas; radiofármaco; Reversina

Abstract

The main goal of the present study was to develop the synthesis of a molecule analogous to the heterocyclic purine Reversine®. Aromatic nucleophilic substitution reactions using 1-halo-4-nitrobenzene, 1-chloro-2,4-dinitrobenzene and 2,6-dichloropurine were investigated.

Initially, 1-halo-4-nitrobenzene was used to prepare 4-(4-nitrophenyl)morpholine from which the compounds 4-morpholinoaniline and *N*-(4-morpholinophenyl) acetamide were obtained. Electrophilic aromatic substitution reactions using these compounds were studied with the aim of preparing iodinated and/or brominated derivatives. However, favourable results were not obtained.

As a result, the synthetic strategy was modified and derivatives of 1-amino-2,4-dinitrobenzene were prepared by S_N^{Ar} with 1-chloro-2,4-dinitrobenzene and amines. The regioselectivity for the reduction of the nitro groups in the 1-amino-2,4-dinitrobenzene derivatives was studied using reducing agents such as: $SnCl_2$, catalytic hydrogenation with hydrogen or hydrazine hydrate.

The study resulted in the preparation of 2-morpholino-5-nitroaniline. This product was transformed into 3-iodo-4-morpholinoaniline through a sequence of reactions involving the preparation and decomposition of a diazonium salt with iodide, and the subsequent reduction of the nitro group with $SnCl_2$.

The reactivity of the C^2 -Cl and C^6 -Cl bonds of 2,6-dichloropurine was evaluated using different synthetic methodologies. The selective functionalization of the C^6 position of the purine nucleus was achieved by S_N^{Ar} reactions with amine nucleophiles in butanol in the presence of DIPEA generating 2-chloro-6-aminopurines.

Various synthetic methodologies were investigated in order to achieve substitution of the less reactive C^2 -Cl bond. The most promising results were obtained using $NaBF_4$ and microwave heating.

Having prepared the 2-chloro-*N*-cyclohexyl-9*H*-purin-6-amine and 3-iodo-4-morpholinoaniline substrates, the methodology was applied to the synthesis of the Reversine® analog. The result was compatible with product formation.

Keywords: aromatic nucleophilic substitution; regioselective reduction; nitro group; purines; radiopharmaceutical; Reversine

Lista de Esquemas

Esquema 1: Esquema geral de substituição nucleofílica aromática no C-6.....	43
Esquema 2: Síntese de análogos de nucleosídeo 4-azaesteroidal de purina.....	44
Esquema 3: Reação de 1-naftol com derivados 6-cloropurinas.....	45
Esquema 4: Hidroxilação de 2,6-dicloropurina com derivados 6-cloropurinas.....	45
Esquema 5: Estratégia Sintética de S _N Ar no C-2.....	46
Esquema 6: Reação de acoplamento de halo purinas com ácido borônico.....	47
Esquema 7: Reação de acoplamento de halo purinas com ácido borônico.....	48
Esquema 8: Proposta de mecanismo na S _N Ar de flúor purina derivados catalisado por TFA.....	49
Esquema 9. Alquilação de N-9 e/ou N-7.....	49
Esquema 10 Alquilação de 2-cloro-6-(imidazol-1-il)purinas.....	50
Esquema 11. Alquilação de N-9 com ácido borônico.....	50
Esquema 12. Alquilação de N-9 catalisada com brometo cuproso e ligantes.....	51
Esquema 13. Mecanismo de substituição nucleofílica aromática por adição/eliminação.....	52
Esquema 14. Mecanismo proposto para a formação da ligação C-N.....	53
Esquema 15. Síntese de compostos de diarilheteroátomos usando irradiação de microondas na presença de KF/Al ₂ O ₃	53
Esquema 16. N-arilação de N-heterociclos com haletos de arila substituídos catalisados por CuI/NaH.....	55
Esquema 17. Mecanismo proposto para a reação de N-arilação de N-heterociclos catalisado com CuI/NaH.....	55
Esquema 18. Mecanismo geral para reações de acoplamento catalisadas por paládio.....	56
Esquema 19. Reação de aminação de Buchwald Hartwig usando nanopartículas magnéticas de paládio.....	57
Esquema 20 Reação de aminação de Buchwald-Hartwig.....	58
Esquema 21. Equação geral de redução seletiva de compostos dinitrados.....	60

Esquema 22. Intermediários reacionais na reação de redução por hidrogenação catalítica.....	61
Esquema 23. Reação geral de redução do grupo nitro com hidrato de hidrazina.....	61
Esquema 24: Síntese de 4-(4-nitrofenil)morfolina a partir do 1-iodo-4-nitrobenzeno.....	66
Esquema 25. Síntese de 4-(4-nitrofenil)morfolina a partir do 1-cloro-4-nitrobenzeno.....	68
Esquema 26. Síntese da 4-morfolinoanilina.....	70
Esquema 27. Síntese da <i>N</i> -(4-morfolinofenil)acetamida.....	70
Esquema 28. Reações de Iodação	73
Esquema 29. Formação de complexo morfolina-iodo.....	73
Esquema 30. Reações de Bromação utilizando 4-morfolinoanilina.....	74
Esquema 31. Reação de bromação <i>N</i> -(4-morfolinofenil)acetamida e $Br_2/NaHCO_3$	76
Esquema 32. Preparação dos derivados 1-amino-2,4-dinitrobenzeno.....	78
Esquema 33: Reação de Acetilação.....	88
Esquema 34. Reação de redução da <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina com $SnCl_2$	90
Esquema 35. Possíveis compostos provenientes da reação de acetilação.....	92
Esquema 36: Síntese do composto <i>N,N'</i> -(4-morfolino-1,3-fenileno)diacetamida a partir da reação de hidrogenação catalítica.....	97
Esquema 37: Reação de hidrogenação catalítica do composto 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina.....	99
Esquema 38: Síntese do composto 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol a partir da reação de hidrato de hidrazina.....	115
Esquema 39: Formação de produtos concorrentes as reações de redução por hidrogenação catalítica e com hidrato de hidrazina com o composto 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina.....	118
Esquema 40. Rota sintética para a obtenção da 3-iodo-4-morfolinoanilina e seu derivado acetilado.....	120
Esquema 41. Reação de acetilação da 3-iodo-4-morfolinoanilina.....	122
Esquema 42. Estudo de diferentes solventes para as reações de substituição	

nucleofílica aromática no C-6 da 2,6-dicloropurina	124
Esquema 43: Reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C ₆ da 2,6-Dicloropurina.....	125
Esquema 44: Reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C ₂ do núcleo purina com TMSCl.....	130
Esquema 45: Reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C ₂ da 2-cloro- <i>N</i> -ciclohexil-9 <i>H</i> -purin-6-amina e 4-morfolinobenzeno-1,3-diamina em <i>n</i> -pentanol.....	131
Esquema 46: Reação de Substituição Nucleofílica de Cloreto da ligação Cl-C ₂ do Núcleo Purina com TFA.....	132
Esquema 47: Síntese da N ⁶ -ciclohexil-N ² -(3-iodo-4-morfolinofenil)-9 <i>H</i> -purina-2,6-diamina.....	137

Lista de Figuras

Figura 1. Pequenas moléculas que são utilizadas no processo de diferenciação e/ou dediferenciação celular.....	36
Figura 2. Purina.....	39
Figura 3. Exemplos de estruturas de compostos 1-amino-2,4-dinitrobenzenos	39
Figura 4. Estrutura Química da Adenina e Guanina.....	40
Figura 5. Funcionalidade do anel purina.....	41
Figura 6. Sítios ativos de reações no anel purina.....	42
Figura 7. Abordagem sintética.....	43
Figura 8. Estrutura de Abacavir®	47
Figura 9: Complexos de monofosfina paládio.....	57
Figura 10. Aplicabilidade de derivados 1-amino-2,4-dinitrobenzenos.....	58
Figura 11. Exemplos de estruturas de compostos 1-amino-2,4-dinitrobenzenos.	59
Figura 12. Reversina e derivados iodados de interesse.....	64
Figura 13. Retroanálise da molécula N ⁶ -ciclohexil-N ² -(2-iodo-4-morfolinofenil)-9H-purina-2,6-diamina.....	65
Figura 14. Cromatograma e espectro de massas da reação de bromação, experimento 1, utilizando a 4-morfolinoanilina.....	75
Figura 15. Cromatograma e espectro de Massas da reação de bromação N-(4-morfolinofenil)acetamida e Br ₂ /NaHCO ₃	76
Figura 16. Comparação do espectro de RMN ¹³ C da reação de bromação da N-(4-morfolinofenil)acetamida e do reagente N-(4-morfolinofenil)acetamida.....	77
Figura 17. Retroanálise de uma abordagem alternativa para a formação do derivado halogenado.....	77
Figura 18: Rendimento das reações com SnCl ₂ com 7 equivalentes de SnCl ₂ ...	82
Figura 19. Espectro de massas de alta resolução da 1-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.....	83
Figura 20. Rendimento das Reações com SnCl ₂ com 7 equivalentes de SnCl ₂ ..	88
Figura 21. Espectro de RMN de hidrogênio do composto mono reduzido N-(2-morfolino-5-nitrofenil)acetamida	89

Figura 22. Cromatograma da reação de redução da <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina.....	90
Figura 23. <i>N,N'</i> -(4-((4-metoxifenil)amino)-1,3-fenileno)diacetamida.....	91
Figura 24. Cromatograma e espectro de massas do composto <i>m/z</i> 295.....	91
Figura 25. Espectro de RMN de ¹ H do composto <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)acetamida.....	93
Figura 26. Espectro de RMN de ¹³ C do composto <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)acetamida.....	94
Figura 27. Espectro de massas de alta resolução do composto <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)acetamida.....	94
Figura 28. Espectro de infravermelho do composto <i>N,N'</i> -(4-morfolino-1,3-fenileno)diacetamida.....	98
Figura 29. Espectro de Massas do composto <i>N,N'</i> -(4-morfolino-1,3-fenileno)diacetamida.....	98
Figura 30. Cromatograma da reação de redução por hidrogenação catalítica da 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina.....	99
Figura 31. Cromatograma da reação da 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina com SnCl ₂	100
Figura 32. Espectro de massas do composto 4-(pirrolidin-1-il)benzeno-1,3-diamino.....	100
Figura 33. Espectro de Massas do isômero 3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)anilina.....	100
Figura 34. Espectro de Massas do isômero 5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)anilina.....	101
Figura 35. Cromatograma da reação de acetilação dos compostos reduzidos da 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina.....	101
Figura 36. Compostos <i>N</i> -(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida e <i>N</i> -(3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida.....	102
Figura 37. Cromatograma dos isômeros <i>N</i> -(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida e <i>N</i> -(3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida.....	102
Figura 38. Espectro de RMN de hidrogênio da mistura dos compostos <i>N</i> -(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida e <i>N</i> -(3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida.....	103
Figura 39. Cromatograma da reação por hidrogenação catalítica da <i>N</i> -ciclohexil-2,4-dinitroanilina.....	104

Figura 40. Espectro de massas dos isômeros mono reduzidos da ciclohexil-2,4-dinitroanilina (Pico 1).....	104
Figura 41. Mistura entre <i>N</i> -ciclohexil-2,4-dinitroanilina e o composto mono reduzido.....	105
Figura 42. Cromatograma e espectro de massas da <i>N</i> -ciclohexil-2,4-dinitroanilina.....	105
Figura 43. Reação da <i>N</i> -(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina em metanol.....	112
Figura 44. Cromatograma e espectro de massas do composto <i>N</i> ¹ -(4-metoxifenil)-4-nitrobenzeno-1,2-diamina.....	113
Figura 45. Cromatograma e espectro de massas do composto mono acetilado..	114
Figura 46. Espectro de RMN de ¹³ C do composto <i>N</i> -(2-((4-metoxifenil)amino)-5-nitrofenil)acetamida.....	115
Figura 47. Espectro de RMN de ¹ H do composto 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol.....	116
Figura 48. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol.....	117
Figura 49. Cromatograma e espectro de massas do composto 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol.....	117
Figura 50. Cromatograma e espectro de massas dos compostos 4-(indolin-1-il)benzene-1,3-diamina e 4-(1 <i>H</i> -indol-1-il)benzeno-1,3-diamina.....	119
Figura 51. Espectro de RMN de ¹ H da 3-iodo-4-morfolinoanilina.....	121
Figura 52. Espectro de Massas de Alta Resolução da 3-iodo-4-morfolinoanilina	121
Figura 53. Espectro de RMN de ¹ H da <i>N</i> -(3-iodo-4-morfolinofenil)acetamida.....	122
Figura 54. Espectro de massas da <i>N</i> -(3-iodo-4-morfolinofenil)acetamida.....	123
Figura 55. Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz) da 2-cloro- <i>N</i> -fenil-9 <i>H</i> -purin-6-amina.....	127
Figura 56. Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz) da 2-cloro- <i>N</i> -fenil-9 <i>H</i> -purin-6-amina.....	128
Figura 57. Espectro de massas da molécula 2-cloro- <i>N</i> -fenil-9 <i>H</i> -purin-6-amina...	129
Figura 58. Reação entre da 2-cloro- <i>N</i> -(4-metoxifenil)-9 <i>H</i> -purin-6-amina e anilina com <i>n</i> -butanol e TFA à 110 °C.....	133

Figura 59. Transformações Químicas do Núcleo Purina.....	135
Figura 60. Espectro de Massas da reação entre da 2-cloro- <i>N</i> -ciclohexil-9 <i>H</i> -purin-6-amina e 4-metoxi-anilina com NaBF ₄ e DMSO à 180 °C por 40 min em MO.....	136
Figura 61. Espectro de Massas da reação entre da 2-cloro- <i>N</i> -ciclohexil-9 <i>H</i> -purin-6-amina e 4-metoxi-anilina com NaBF ₄ e DMSO à 180 °C por 24h em AC.	136
Figura 62. Espectro de RMN de ¹ H da molécula <i>N</i> ⁶ -ciclohexil- <i>N</i> ² -(3-iodo-4-morfolinofenil)-9 <i>H</i> -purina-2,6-diamina.....	138
Figura 63. Espectro de RMN de ¹³ C da molécula <i>N</i> ⁶ -ciclohexil- <i>N</i> ² -(3-iodo-4-morfolinofenil)-9 <i>H</i> -purina-2,6-diamina.....	139
Figura 64. Espectro de RMN de ¹³ C da molécula 2-cloro- <i>N</i> -ciclohexil-9 <i>H</i> -purin-6-amina.....	139
Figura 65. Espectro de RMN de ¹³ C da 3-iodo-4-morfolinoanilina.....	140

Lista de Tabelas

Tabela 1. Resultados obtidos para a reação de formação de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando o 1-iodo-4-nitrobenzeno como reagente.....	67
Tabela 2. Resultados obtidos para a reação de formação de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando o 1-cloro-4-nitrobenzeno como reagente.....	69
Tabela 3. Deslocamentos químicos da (4-(4-nitrofenil)morfolina ; 4-morfolinoanilina e <i>N</i> -(4-morfolinofenil)acetamida) e seus assinalamentos.....	71
Tabela 4. Condições reacionais nas reações de iodação.....	72
Tabela 5. Condições reacionais utilizando 4-morfolinoanilina como reagente na reação de bromação.....	74
Tabela 6. Condições reacionais utilizando <i>N</i> -(4-morfolinofenil)acetamida como reagente na reação de bromação.....	76
Tabela 7. Comparação de rendimentos dos produtos obtidos com valores encontrados na literatura para as reações de S_N^{Ar} utilizando aminas e 2,4-dinitroclorobenzeno à t.a.....	80
Tabela 8. Comparação de rendimentos dos produtos obtidos com valores encontrados na literatura para as reações de S_N^{Ar} utilizando aminas e 2,4-dinitroclorobenzeno à 70 °C.....	81
Tabela 9. Estudo das Reações com $SnCl_2$ com 4 equivalentes de $SnCl_2$	85
Tabela 10. Estudo das Reações com $SnCl_2$ com 7 equivalentes de $SnCl_2$	87
Tabela 11. Deslocamentos Químicos da <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)acetamida e seus assinalamentos no espectro de RMN de 1H	92
Tabela 12. Estudo das reações de hidrogenação catalítica.....	96
Tabela 13. Estudo das reações de hidrato de hidrazina.....	107
Tabela 14. Avaliação da seletividade da reação de redução da 1-(2,4-dinitrofenil)morfolina frente ao número de equivalentes do hidrato de hidrazina e tempo reacional.....	109
Tabela 15. Variação do Número de Equivalentes de Hidrato de Hidrazina com a <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina.....	110
Tabela 16. Modificação de solvente com a <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina	111

Tabela 17. Comparação dos resultados para as reações de substituição nucleofílica aromática no C-6 da 2,6-dicloropurina utilizando solventes diferentes.....	124
Tabela 18. Resultados da Reação de Substituição Nucleofílica no C-6 da 2,6-dicloropurina.....	126
Tabela 19. Condições reacionais empregadas na reação de substituição nucleofílica do cloreto da ligação Cl-C ₂ do núcleo purina.....	134
Tabela 20. Detalhes experimentais para a reação de formação de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando o 1-iodo-4-nitrobenzeno como substrato.....	145
Tabela 21. Detalhes experimentais para a reação de formação de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando o 1-cloro-4-nitrobenzeno como substrato.....	147
Tabela 22. Condições reacionais utilizando <i>p</i> -nitrobenzenomorfolina como substrato na reação de iodação.....	151
Tabela 23. Condições reacionais utilizando 4-morfolinoanilina como substrato na reação de iodação.....	151
Tabela 24. Condições reacionais utilizando <i>N</i> -(4-morfolinofenil)acetamida como substrato na reação de iodação.....	152
Tabela 25. Condições reacionais utilizando <i>N</i> -(4-morfolinofenil)acetamida como substrato na reação de bromação.....	153
Tabela 26. Condições reacionais utilizando 4-morfolinoanilina como reagente na reação de bromação.....	153
Tabela 27. Escolha do solvente para as reações de substituição nucleofílica aromática no C-6 da 2,6-dicloropurina.....	205
Tabela 28. Quantidades empregadas na reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C ₆ da 2,6-dicloropurina.....	206
Tabela 29. Quantidades empregadas na reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C ₂ da 2,6-dicloropurina.....	211
Tabela 30. Condições reacionais utilizando 2-cloro- <i>N</i> -ciclohexil-9 <i>H</i> -purin-6-amina e ciclohexilamina como reagente.....	212
Tabela 31. Condições reacionais utilizando 2-cloro- <i>N</i> -ciclohexil-9 <i>H</i> -purin-6-amina e anilina como reagente.....	214

Tabela 32. Condições reacionais utilizando 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-amina e 4-metoxi-anilina como substrato.....	216
Tabela 33. Condições reacionais utilizando 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-amina e anilina como substrato.....	217

Lista de Espectros

Espectro 1. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (49).....	231
Espectro 2. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (49).....	231
Espectro 3 Espectro de Infravermelho do composto (49).....	232
Espectro 4 Espectro de massas do composto (49).....	232
Espectro 5: Espectro de infravermelho do composto (66).....	233
Espectro 6 Espectro de massas do composto (66).....	233
Espectro 7. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (51).....	234
Espectro 8. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (51).....	234
Espectro 9: Espectro de infravermelho do composto (51).....	235
Espectro 10 Espectro de massas do composto (51).....	235
Espectro 11. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (67).....	236
Espectro 12. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (67).....	236
Espectro 13: Espectro de infravermelho do composto (67).....	237
Espectro 14 Espectro de massas do composto (67).....	237
Espectro 15. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (68).....	238
Espectro 16. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (68).....	238
Espectro 17: Espectro de infravermelho do composto (68).....	239
Espectro 18 Espectro de massas do composto (68).....	239
Espectro 19. ^1H -RMN (200 MHz) do composto <i>N</i> -bromo succinimida.....	240
Espectro 20. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto <i>N</i> -bromo succinimida.....	240
Espectro 21. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (52).....	241
Espectro 22 . ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (52).....	241
Espectro 23 . Espectro de Infravermelho do composto (52).....	242
Espectro 24 . Espectro de Massas do composto (52).....	242
Espectro 25 . ^1H -RMN (200 MHz) do composto (73a).....	243
Espectro 26 . ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (73a).....	243
Espectro 27 . Espectro de Infravermelho do composto (73a).....	244

Espectro 28 . Espectro de Massas do composto (73a).....	244
Espectro 29 . ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73b).....	245
Espectro 30 . ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73b).....	245
Espectro 31 . Espectro de Infravermelho do composto (73b).....	246
Espectro 32 . Espectro de Massas do composto (73b).....	246
Espectro 33 . ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73c).....	247
Espectro 34 . ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73c).....	247
Espectro 35 . Espectro de Infravermelho do composto (73c).....	248
Espectro 36 . Espectro de Massas do composto (73c).....	248
Espectro 37 . ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73d).....	249
Espectro 38 . ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73d).....	249
Espectro 39 . Espectro de Infravermelho do composto (73d).....	250
Espectro 40 . Espectro de Massas do composto (73d).....	250
Espectro 41 . ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73e).....	251
Espectro 42 . ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73e).....	251
Espectro 43 . Espectro de Infravermelho do composto (73e).....	252
Espectro 44 . Espectro de Massas do composto (73e).....	252
Espectro 45 . ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73f).....	253
Espectro 46 . ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73f).....	253
Espectro 47 . Espectro de Infravermelho do composto (73f).....	254
Espectro 48 . Espectro de Massas do composto (73f).....	254
Espectro 49 . ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73g).....	255
Espectro 50 . ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73g).....	255
Espectro 51 . Espectro de Infravermelho do composto (73g).....	256
Espectro 52 . Espectro de Massas do composto (73g).....	256
Espectro 53 . ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73h).....	257
Espectro 54 . ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73h).....	257
Espectro 55 . Espectro de Infravermelho do composto (73h).....	258
Espectro 56 . Espectro de Massas do composto (73h).....	258
Espectro 57 . ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73i).....	259
Espectro 58 . ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73i).....	259

Espectro 59. Espectro de Infravermelho do composto (73i).....	260
Espectro 60. Espectro de Massas do composto (73i).....	260
Espectro 61. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73j).....	261
Espectro 62. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73j).....	261
Espectro 63. Espectro de Infravermelho do composto (73j).....	262
Espectro 64. Espectro de Massas do composto (73j).....	262
Espectro 65. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73k).....	263
Espectro 66. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73k).....	263
Espectro 67. Espectro de Infravermelho do composto (73k).....	264
Espectro 68. Espectro de Massas do composto (73k).....	264
Espectro 69. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73l).....	265
Espectro 70. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73l).....	265
Espectro 71. Espectro de Infravermelho do composto (73l).....	266
Espectro 72. Espectro de Massas do composto (73l).....	266
Espectro 73. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73m).....	267
Espectro 74. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73m).....	267
Espectro 75. Espectro de Infravermelho do composto (73m).....	268
Espectro 76. Espectro de Massas do composto (73m).....	268
Espectro 77. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73n).....	269
Espectro 78. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73n).....	269
Espectro 79. Espectro de Infravermelho do composto (73n).....	270
Espectro 80. Espectro de Massas do composto (73n).....	270
Espectro 81. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73o).....	271
Espectro 82. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73o).....	271
Espectro 83. Espectro de Infravermelho do composto (73o).....	272
Espectro 84. Espectro de Massas do composto (73o).....	272
Espectro 85. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73p).....	273
Espectro 86. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (73p).....	273
Espectro 87. Espectro de Infravermelho do composto (73p).....	274
Espectro 88. Espectro de Massas do composto (73p).....	274
Espectro 89. Espectro de Massas de Alta Resolução do composto (73p).....	275
Espectro 90. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (73q).....	276

Espectro 91. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (73q).....	276
Espectro 92. Espectro de Massas do composto (73q).....	277
Espectro 93. Espectro de massas de alta resolução do composto (73q).....	277
Espectro 94. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (77h).....	278
Espectro 95. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (77h).....	278
Espectro 96. Espectro de Infravermelho do composto (77h).....	279
Espectro 97. Espectro de massas do composto (77h).....	279
Espectro 98. Espectro de massas de alta resolução do composto (77h).....	280
Espectro 99. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (79h).....	281
Espectro 100. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (79h).....	281
Espectro 101. Espectro de Infravermelho do composto (79h).....	282
Espectro 102. Espectro de Massas do composto (79h).....	282
Espectro 103. Espectro de massas de alta resolução do composto (79h).....	283
Espectro 104. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (77m).....	284
Espectro 105. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (77m).....	284
Espectro 106. Espectro de massas do composto (77m).....	285
Espectro 107. Espectro de massas de alta resolução do composto (79m).....	286
Espectro 108. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (79m).....	287
Espectro 109. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (77n).....	288
Espectro 110. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (77n).....	288
Espectro 111. Espectro de Infravermelho do composto (77n).....	289
Espectro 112. Espectro de massas do composto (77n).....	289
Espectro 113. Espectro de massas de alta resolução do composto (77n).....	290
Espectro 114. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (79n).....	291
Espectro 115. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (79n).....	291
Espectro 116. Espectro de Infravermelho do composto (79n).....	292
Espectro 117. Espectro de massas do composto (79n).....	292
Espectro 118. Espectro de massas de alta resolução do composto (79n) ..	292
Espectro 119. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (77o).....	294
Espectro 120. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (77o).....	294
Espectro 121. Espectro de Infravermelho do composto (77o).....	295

Espectro 122. Espectro de massas do composto (77o).....	295
Espectro 123. Espectro de massas de alta resolução do composto (77o).....	296
Espectro 124. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (79o).....	297
Espectro 125. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (79o).....	297
Espectro 126. Espectro de infravermelho do composto (79o).....	298
Espectro 127. Espectro de massas do composto (79o)	298
Espectro 128. Espectro de massas de alta resolução do composto (79o).....	299
Espectro 129. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (77p).....	300
Espectro 130. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (77p).....	300
Espectro 131. Espectro de Infravermelho do composto (77p).....	301
Espectro 132. Espectro de massas do composto (77p).....	301
Espectro 133. Espectro de massas de alta resolução do composto (77p).....	302
Espectro 134. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (79p).....	303
Espectro 135. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (79p).....	303
Espectro 136. Espectro de Infravermelho do composto (79p).....	304
Espectro 137. Espectro de massas do composto (79p).....	304
Espectro 138. Espectro de massas de alta resolução do composto (79p).....	305
Espectro 139. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (77q).....	306
Espectro 140. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (77q).....	306
Espectro 141. Espectro de Infravermelho do composto (77q).....	307
Espectro 142. Espectro de massas do composto (77q).....	307
Espectro 143. Espectro de massas de alta resolução do composto (77q).....	308
Espectro 144. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (79q).....	309
Espectro 145. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (79q).....	309
Espectro 146. Espectro de Infravermelho do composto (79q).....	310
Espectro 147. Espectro de Massas do composto (79q).....	310
Espectro 148. Espectro de massas de alta resolução do composto (79q).....	311
Espectro 149. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (74f).....	312
Espectro 150. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (74f).....	312
Espectro 151. Espectro de Massas do composto (74f).....	313
Espectro 152. ¹ H-RMN (200 MHz) do composto (81).....	314
Espectro 153. ¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (81).....	314
Espectro 154. Espectro de infravermelho do composto (81).....	315

Espectro 155.	Espectro de massas do composto (81).....	315
Espectro 156.	^1H -RMN (200 MHz) do composto (80).....	316
Espectro 157.	^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (80).....	316
Espectro 158.	Espectro de Infravermelho do composto (80).....	317
Espectro 159.	Espectro de massas do composto (80).....	317
Espectro 160.	Espectro de massas de alta resolução do composto (80).....	317
Espectro 161.	^1H -RMN (200 MHz) do composto (77f).....	318
Espectro 162.	^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (77f).....	318
Espectro 163.	^1H -RMN (200 MHz) do composto (74h).....	319
Espectro 164.	^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (74h).....	319
Espectro 165.	Espectro de massas do composto (74h).....	320
Espectro 166.	^1H -RMN (200 MHz) do composto (85).....	321
Espectro 167.	^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (85).....	321
Espectro 168.	Espectro de massas do composto (85).....	322
Espectro 169.	^1H -RMN (200 MHz) do composto (86).....	323
Espectro 170.	^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (86).....	323
Espectro 171.	Espectro de massas do composto (86).....	324
Espectro 172.	Espectro de massas de alta resolução do composto (86).....	324
Espectro 173.	^1H -RMN (200 MHz) do composto (87).....	325
Espectro 174.	^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (87).....	325
Espectro 175.	Espectro de Massas do composto (87).....	326
Espectro 176.	^1H -RMN (200 MHz) do composto (20).....	327
Espectro 177.	^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (20).....	327
Espectro 178.	Espectro de Infravermelho do composto (20).....	328
Espectro 179.	Espectro de Massas do composto (20).....	328
Espectro 180.	^1H -RMN (200 MHz) do composto (90).....	329
Espectro 181.	^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (90).....	329
Espectro 182.	Espectro de Infravermelho do composto (90).....	330
Espectro 183.	Espectro de Massas do composto (90).....	330
Espectro 184.	^1H -RMN (200 MHz) do composto (91).....	331
Espectro 185.	^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (91).....	331
Espectro 186.	Espectro de Infravermelho do composto (91).....	332
Espectro 187.	Espectro de Massas do composto (91).....	332

Espectro 188.	¹ H-RMN (200 MHz) do composto (92).....	333
Espectro 189.	¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (92).....	333
Espectro 190.	Espectro de Infravermelho do composto (92).....	334
Espectro 191.	Espectro de Massas do composto (92).....	334
Espectro 192.	Espectro de Infravermelho do composto (93).....	335
Espectro 193.	Espectro de Massas do composto (93).....	335
Espectro 194.	Espectro de Infravermelho do composto (94).....	336
Espectro 195.	Espectro de Massas do composto (94).....	336
Espectro 196.	Espectro de Infravermelho do composto (95).....	337
Espectro 197.	Espectro de Massas do composto (95).....	337
Espectro 198.	¹ H-RMN (200 MHz) do composto (96).....	338
Espectro 199.	¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (96).....	338
Espectro 200.	Espectro de Infravermelho do composto (96).....	339
Espectro 201.	Espectro de Massas do composto (96).....	339
Espectro 202.	¹ H-RMN (200 MHz) do composto (97).....	340
Espectro 203.	¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (97).....	341
Espectro 204.	Espectro de Infravermelho do composto (97).....	341
Espectro 205.	Espectro de Massas do composto (97).....	341
Espectro 206.	¹ H-RMN (200 MHz) do composto (98).....	342
Espectro 207.	¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (98).....	342
Espectro 208.	Espectro de Infravermelho do composto (98).....	343
Espectro 209.	Espectro de Massas do composto (98).....	343
Espectro 210.	¹ H-RMN (200 MHz) do composto (99).....	344
Espectro 211.	¹³ C-RMN (50 MHz) do composto (99).....	344
Espectro 212.	Espectro de Infravermelho do composto (99).....	345
Espectro 213.	Espectro de Massas do composto (99).....	345

Lista de Cromatogramas

Cromatograma 1: Cromatograma do composto (49).....	232
Cromatograma 2: Cromatograma do composto (66).....	233
Cromatograma 3: Cromatograma do composto (51).....	235
Cromatograma 4: Cromatograma do composto (67).....	237
Cromatograma 5: Cromatograma do composto (68).....	239
Cromatograma 6: Cromatograma do composto (52).....	242
Cromatograma 7: Cromatograma do composto (73a).....	244
Cromatograma 8: Cromatograma do composto (73b).....	246
Cromatograma 9: Cromatograma do composto (73c).....	248
Cromatograma 10: Cromatograma do composto (73d).....	250
Cromatograma 11: Cromatograma do composto (73e).....	252
Cromatograma 12: Cromatograma do composto (73f).....	254
Cromatograma 13: Cromatograma do composto (73g).....	256
Cromatograma 14: Cromatograma do composto (73h).....	258
Cromatograma 15: Cromatograma do composto (73i).....	260
Cromatograma 16: Cromatograma do composto (73j).....	262
Cromatograma 17: Cromatograma do composto (73k).....	264
Cromatograma 18: Cromatograma do composto (73l).....	266
Cromatograma 19: Cromatograma do composto (73m).....	268
Cromatograma 20: Cromatograma do composto (73n).....	270
Cromatograma 21: Cromatograma do composto (73o).....	272
Cromatograma 22: Cromatograma do composto (73p).....	274
Cromatograma 23: Cromatograma do composto (73q).....	277
Cromatograma 24: Cromatograma do composto (77h).....	279
Cromatograma 25: Cromatograma do composto (79h).....	282
Cromatograma 26: Cromatograma do composto (77m).....	285
Cromatograma 27: Cromatograma do composto (77n).....	289
Cromatograma 28: Cromatograma do composto (79n).....	292
Cromatograma 29: Cromatograma do composto (77o).....	295
Cromatograma 30: Cromatograma do composto (79o).....	298
Cromatograma 31: Cromatograma do composto (77p).....	301

Cromatograma 32: Cromatograma do composto (79p).....	304
Cromatograma 33: Cromatograma do composto (77q).....	307
Cromatograma 34: Cromatograma do composto (79q).....	310
Cromatograma 35: Cromatograma do composto (74f).....	313
Cromatograma 36: Cromatograma do composto (81).....	315
Cromatograma 37: Cromatograma do composto (80).....	317
Cromatograma 38: Cromatograma do composto (74h).....	320
Cromatograma 39: Cromatograma do composto (85).....	322
Cromatograma 40: Cromatograma do composto (86).....	324
Cromatograma 41: Cromatograma do composto (87).....	326

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC: Aquecimento convencional

BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil

CCF: Cromatografia em camada fina

CG-EM: Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

d – duplete

DCM: Diclorometano

EM: Espectrômetro de Massas

EMAR: Espectrometria de Massas de Alta Resolução

ESI: Ionização por *electrospray*.

IV: Espectroscopia de Infravermelho

J: constante de acoplamento

m: multiplete

m/z: relação massa/carga

MO: microondas

PF: Ponto de Fusão

RMN ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

s: simpleto

S_N^{Ar}: Substituição nucleofílica aromática

t: tripleto

t. a: temperatura ambiente

δ: deslocamento químico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	35
1.1 Pequenas Moléculas e Células Tronco: Uma Abordagem para a descoberta de novos fármacos.....	35
1.2 Purinas.....	39
1.3 Química de purinas	42
1.3.1 Substituição nucleofílica aromática no C-6.....	43
1.3.2 Substituição nucleofílica aromática no C-2.....	46
1.3.3 Alquilação e/ou arilação no N-9.....	49
1.4 Síntese da ligação carbono nitrogênio.....	52
1.5 Métodos de redução de nitro compostos.....	60
2 Objetivo.....	63
3 Resultados e Discussão.....	64
3.1 Estratégia de Síntese.....	64
3.2 Síntese de derivados de morfolinoanilinas.....	66
3.2.1 Síntese da 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando 1-iodo-4-nitrobenzeno como reagente.....	66
3.2.2 Síntese da 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando 1-cloro-4-nitrobenzeno como reagente.....	68
3.2.3 Síntese da 4-morfolinoanilina.....	70
3.2.4 Síntese da N-(4-morfolinofenil)acetamida.....	70
3.2.5 Reações de Substituição Eletrofílica Aromática.....	72
3.2.5.1 Reações de Iodação.....	72
3.2.5.2 Reações de Bromação.....	74
3.3 Síntese de derivados de 1-amino-2,4-dinitrobenzeno.....	78

3.4 Reações de redução de compostos 1-amino-2,4-dinitro derivados.....	84
3.4.1 Redução com SnCl₂ de derivados 1-amino-2,4-dinitrobenzenos...	85
3.4.1.1 Redução da molécula <i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina com SnCl ₂	90
3.4.2 Reações de hidrogenação catalítica de derivados 1-amino-2,4-dinitrobenzenos.....	95
3.4.2.1 Redução da molécula 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina por hidrogenação catalítica.....	99
3.4.2.2 Redução da molécula <i>N</i> -ciclohexil-2,4-dinitroanilina por hidrogenação catalítica.....	104
3.4.3 Reações utilizando hidrato de hidrazina como redutor de derivados de 1-amino-2,4-dinitrobenzenos.....	106
3.4.3.1 Redução da molécula <i>N</i> -(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina utilizando hidrato de hidrazina.....	110
3.4.3.2 Redução da molécula 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina utilizando hidrato de hidrazina.....	118
3.5 Síntese da 3-iodo-4-morfolinoanilina.....	120
3.6 Reações de substituição nucleofílica aromática no núcleo purina.....	124
3.6.1 Estudo da Seletividade da Reação de Substituição Nucleofílica na molécula 2,6-dicloropurina.....	130
3.6.2 Reação de Substituição Nucleofílica do Cloreto da ligação Cl-C ₂ do Núcleo Purina.....	130
3.7 Síntese de <i>N</i>⁶-ciclohexil-<i>N</i>²-(3-iodo-4-morfolinofenil)-9<i>H</i>-purina-2,6-diamina.....	137
4 Conclusão.....	141
5 EXPERIMENTAL.....	143
5.1 Síntese de 4-(4-nitrofenil)morfolina.....	144
5.1.1 Síntese de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando 1-iodo-4-nitrobenzeno como substrato.....	144
5.1.2 Síntese de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando 1-cloro-4-nitrobenzeno como substrato.....	146

5.2 Síntese da 4-morfolinoanilina.....	148
5.3 Síntese da N-(4-morfolinofenil)acetamida.....	149
5.4 Síntese da N-bromosuccinimida (NBS).....	150
5.5 Reações de substituição eletrofílica aromática.....	151
5.5.1 Reações de iodação.....	151
5.5.1.1 Reações de iodação utilizando p-nitrobenzenomorfolina como substrato.....	151
5.5.1.2 Reações de iodação utilizando 4-morfolinoanilina como substrato.....	151
5.5.1.3 Reações de iodação utilizando N-(4-morfolinofenil)acetamida como substrato.....	152
5.5.2 Reações de bromação.....	153
5.5.2.1 Reações de bromação utilizando N-(4-morfolinofenil)acetamida como substrato.....	153
5.5.2.2 Reações de bromação utilizando 4-morfolinoanilina como substrato.....	153
5.3 Síntese do 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno.....	154
5.4 Formação da ligação C-N.....	155
5.5 Reações de Redução.....	161
5.5.1 Reações de Redução utilizando a 1-(2,4-dinitrofenil)morfolina.....	161
5.5.1.1 Reação de Redução com NaSH.....	161
5.5.1.2 Reação de redução por hidrogenação catalítica.....	163
5.5.1.3 Reação de redução com hidrato de hidrazina e Pd/C.....	164
5.5.1.4 Reação de redução com SnCl₂.....	164
5.5.2 Reações de redução utilizando a 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina.....	166
5.5.2.1 Reação de redução por hidrogenação catalítica.....	166

5.5.2.2	Reação de redução com hidrato de hidrazina e Pd/C.....	167
5.5.2.3	Reação de redução com SnCl ₂	168
5.5.3	Reações de redução utilizando a <i>N</i> -ciclohexil-2,4-dinitroanilina...	169
5.5.3.1	Reação de redução por hidrogenação catalítica.....	169
5.5.3.2	Reação de redução com SnCl ₂	170
5.5.4	Reações de redução utilizando a <i>N</i> -(4-bromofenil)-2,4-dinitroanilina.....	171
5.5.4.1	Reação de redução por hidrogenação catalítica.....	171
5.5.4.2	Reação de redução com SnCl ₂	172
5.5.5	Reações de Redução utilizando a <i>N</i> - <i>t</i> -butil-2,4-dinitroanilina.....	173
5.5.5.1	Reação de Redução por Hidrogenação Catalítica.....	173
5.5.5.2	Reação de redução com SnCl ₂	174
5.5.5.3	Reação de redução com hidrato de hidrazina e Pd/C.....	176
5.5.6	Reações de redução utilizando a <i>N</i> -butil-2,4-dinitroanilina.....	176
5.5.6.1	Reação de redução por hidrogenação catalítica.....	176
5.5.6.2	Reação de redução com hidrato de hidrazina e Pd/C.....	177
5.5.6.3	Reação de redução com SnCl ₂	178
5.5.7	Reações de redução utilizando a <i>N</i> -(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina.....	179
5.5.7.1	Reação de redução por hidrogenação catalítica.....	179
5.5.7.2	Reação de redução com hidrato de hidrazina e Pd/C.....	180
5.5.7.2a	Síntese de 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol.....	181
5.5.7.2b	Reação de redução com hidrato de hidrazina e Pd/C – relação substrato: hidrato de hidrazina (1:33).....	182
5.5.7.2c	Reação de redução com hidrato de hidrazina e Pd/C utilizando metanol como solvente.....	183

5.5.7.3 Reação de redução com SnCl ₂	183
5.5.7.3a Variação do número de equivalentes de SnCl ₂	183
5.5.7.3b 7 equivalentes de SnCl ₂	184
5.5.8 Reações de Redução utilizando a 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina.....	186
5.5.8.1 Reação de redução por hidrogenação catalítica.....	186
5.5.8.2 Reação de redução com hidrato de hidrazina e Pd/C.....	187
5.5.8.3 Reação de redução com SnCl ₂	188
5.5.9 Reações de redução utilizando a 1-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.....	190
5.5.9.1 Reação de redução com hidrato de hidrazina e Pd/C.....	190
5.5.9.2 Reação de redução com SnCl ₂	191
5.5.10 Reações de redução utilizando a 1-(2,4-dinitrofenil)piperidina....	193
5.5.10.1 Reação de redução com hidrato de hidrazina e Pd/C.....	193
5.5.10.2 Reação de redução com SnCl ₂	195
5.5.11 Reações de redução utilizando a <i>N</i> -metil-2,4-dinitro- <i>N</i> -fenilnilina.....	197
5.5.11.1 Reação de redução com SnCl ₂	197
5.5.12 Reações de redução utilizando a <i>N</i> -metil-2,4-dinitro-anilina.....	199
5.5.12.1 Reação de redução com SnCl ₂	199
5.5.12.2 Reação de redução com hidrato de hidrazina e Pd/C.....	200
5.6 Síntese da 2-morfolino-5-nitroanilina.....	201
5.7 Síntese da 4-(2-iodo-4-nitrofenil)morfolina.....	202
5.8 Síntese da 3-iodo-4-morfolinoanilina.....	203
5.9 Síntese da <i>N</i> -(3-iodo-4-morfolinofenil)acetamida.....	204

5.10 Escolha do solvente para as reações de substituição nucleofílica aromática no C-6 da 2,6-dicloropurina.....	205
5.11 Reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C₆ da 2,6-dicloropurina.....	205
5.12 Reação de Substituição Nucleofílica de Cloreto da ligação Cl-C₂ da 2,6-Dicloropurina.....	210
5.12.1 Utilizando 2,6-dicloropurina como reagente.....	210
5.12.2 Utilizando 2-cloro-N-ciclohexil-9H-purin-6-amina e ciclohexilamina como substrato.....	212
5.12.3 Utilizando 2-cloro-N-ciclohexil-9H-purin-6-amina e 4-morfolinobenzeno-1,3-diamina.....	213
5.12.4 Utilizando 2-cloro-N-ciclohexil-9H-purin-6-amina e anilina como reagente.....	214
5.12.4.1 Relação purina:amina (1:5) em DMSO em micro-ondas.....	215
5.12.5 Utilizando 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-amina e 4-metoxi-anilina como substrato.....	215
5.12.6 Utilizando 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-amina e anilina como reagente.....	216
5.12.7 Relação purina:amina (1:5) em n-pentanol em micro-ondas.....	217
6 Referências.....	218
Anexos.....	231

1 Introdução

1.1 Pequenas Moléculas e Células Tronco: Uma Abordagem para a descoberta de novos fármacos

As células tronco são células não especializadas, auto renováveis, que podem gerar uma variedade de tipos de células no corpo e são encontradas em adultos e em tecidos fetais. Elas possuem capacidade de diferenciação para células maduras com funções especializadas como: células do coração, células da pele ou células nervosas. (SHANTHLY *et al.*, 2006)

As células tronco têm sido apontadas com um papel de fundamental importância no tratamento de doenças debilitantes e tecidos doentes. As células tronco mesenquimais foram isoladas de vários tecidos adultos e com isso tornam-se uma fonte de células renováveis para o uso na medicina regenerativa baseada na terapia celular. (HWANG, VARGHESE E ELISSEEFF, 2008)

O objetivo da diferenciação nas células tronco é o seu diferenciamento em células mais especializadas em resposta a sinais específicos.

Esforços estão sendo feitos para que se identifiquem estes sinais e as pequenas moléculas possuem indicativos de ser um deles. (RUBIN, 2008; ZHANG, ZHANG E XIE, 2013)

As pequenas moléculas podem indicar alvos específicos de sinalização e/ou de síntese de proteínas de forma a possuir especial valor no trânsito, função e estado celular. Além disso, elas podem ser úteis no desenvolvimento de fármacos para o estímulo do sistema endógeno de pacientes para a regeneração da doença. (ZHU, WEI E DING, 2011)

Estudos e síntese destas pequenas moléculas têm sido realizados a fim de compreender os mecanismos moleculares de diferenciação celular das células tronco através de pequenas moléculas. (ZANONI E VADALA, 2005)

Análogos da purina e/ou pirimidina tem sido estudados como indutores da diferenciação de células tronco mesenquimais em processos de osteogênese, neurológicos, cardiológicos e ósseos. Isto pode acarretar poderosas ferramentas químicas para o entendimento do controle de diferenciação e com isso ser útil para a compreensão do complexo sistema biológico das células tronco. (WU *et al.*, 2002; DING *et al.*, 2003; WU *et al.*, 2004; CHEN *et al.*, 2006; ZHANG *et al.*, 2007)

Além do processo de diferenciação também há o de dediferenciação.

Dediferenciação descreve um fenômeno no qual células diferenciadas adquirem um estado de “quase célula tronco” antes de diferenciar em um ou mais tecidos alternativos. (JUNG E WILLIAMS, 2011)

As pequenas moléculas também podem induzir este processo.

Exemplos de pequenas moléculas que são utilizadas no processo de diferenciação e/ou dediferenciação celular podem ser visualizados na Figura 1.

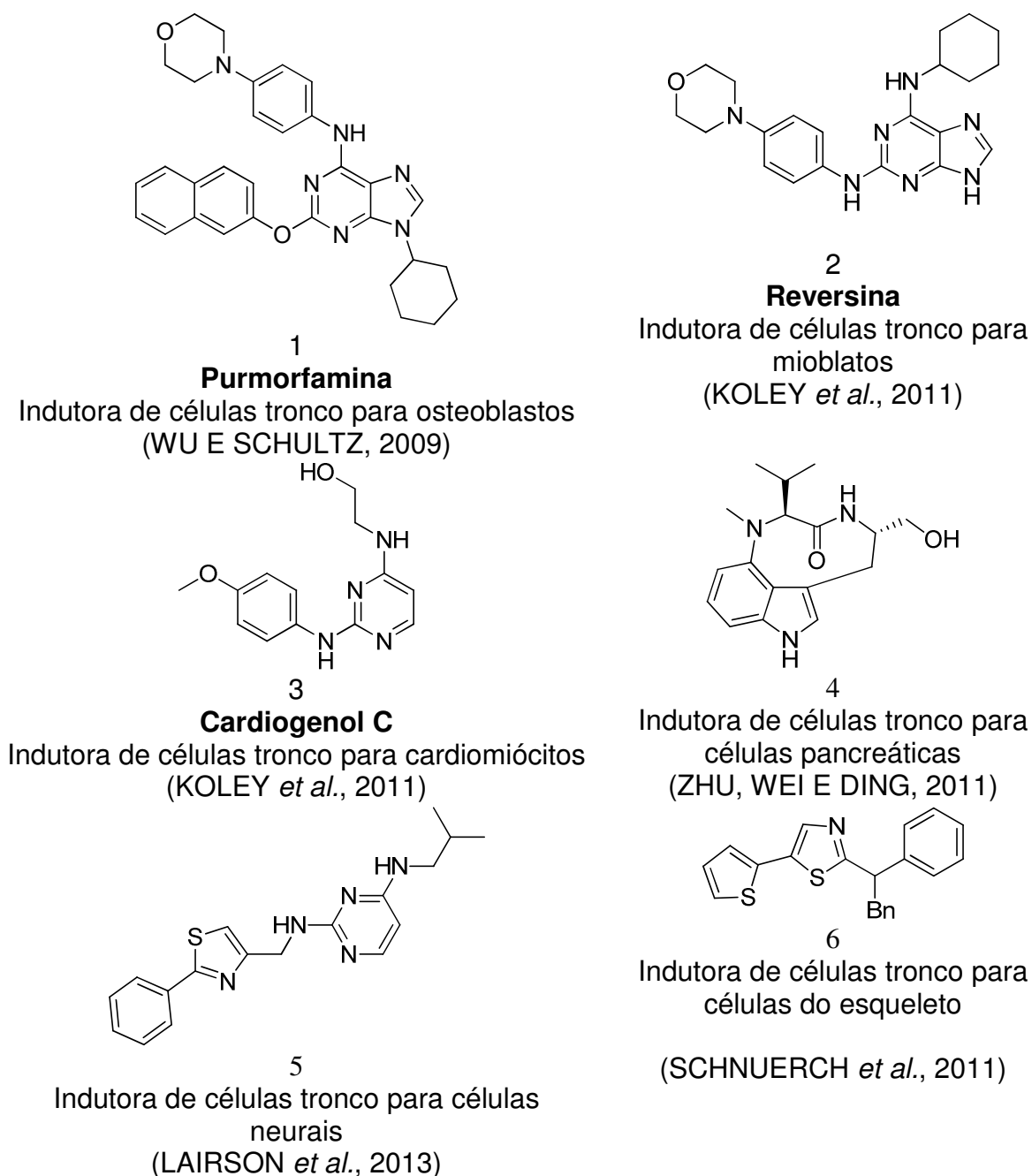


Figura 1. Pequenas moléculas que são utilizadas no processo de diferenciação e/ou dediferenciação celular

O entendimento e a utilização das células tronco requerem a realização de imagens não invasivas devido a necessidade de demonstração das células à nível molecular.

Estas imagens não invasivas vêm sendo realizadas através da marcação das células tronco com radioisótopos, com nanopartículas paramagnéticas ou introdução de genes.

Pesquisas cardiológicas têm sido realizadas a fim de melhorar a vascularização e função ventricular esquerda em isquemias miocárdicas. Estes estudos utilizaram a marcação das células tronco com [^{111}In] hidroxiquinolina para monitoração das células transplantadas *in vivo* e a distribuição nos tecidos durante a terapia celular, com a realização das imagens por SPECT. (AICHER *et al.*, 2003; BRENNER *et al.*, 2004)

Além da [^{111}In] hidroxiquinolina, o [^{18}F] FDG também foi utilizado na marcação de células tronco. Células tronco hematopoiéticas foram marcadas com [^{18}F] FDG a fim de investigar a distribuição nos tecidos de uma injeção intracoronariana de pacientes com infarto do miocárdio (KANG *et al.*, 2006).

A desvantagem do uso desta molécula está no curto tempo de meia-vida do radioisótopo ($^{18}\text{F}^-$ 109, 8 min), não permitindo a realização de imagens seqüenciais; apesar da alta resolução espacial e alta sensibilidade.

Com o intuito de avaliar estas distribuições celulares de forma não invasiva, as nanopartículas superparamagnéticas tem sido utilizadas. Entretanto, a imagem, neste caso, é feita com equipamento de Ressonância Magnética Nuclear. O desenvolvimento de estudos com óxido de ferro superparamagnético (SPIO) vem sendo realizados. Os parâmetros estudados no uso de SPIO são os tipos de biopolímeros envoltos nas nanopartículas e a concentração de ferro a ser utilizada para manter a viabilidade celular. (NERI *et al.*, 2008; PARK *et al.*, 2008)

Outra metodologia utilizada na terapia celular é a modificação genética das células, em que utilizam um sistema triplo de genes que codificavam uma proteína fluorescente para monitorar as células tronco mesenquimais em transplantes com uso de imagens por bioluminescência e PET. Os resultados demonstraram um bom potencial da técnica para o uso em pequenos animais. (LOVE *et al.*, 2007)

A manipulação genética também foi utilizada no estudo de doenças do sistema nervoso central com o uso de células tronco. O estudo foi realizado com a transdução de células tronco mesenquimais e a expressão da proteína fluorescente

verde. Além da expressão da proteína, as células tronco mesenquimais foram habéis para formar e se expandir como as células tronco neurais. (GORDON *et al.*, 2008; STOJANOV *et al.*, 2012)

A desvantagem do uso desta técnica está na manipulação molecular das células em estudo, devido à possibilidade de reações imunes.

Então, a chave deste instigante processo é a expansão de bibliotecas de moléculas sintéticas para que haja a varredura em várias células e se entenda o processo de indução de diferenciação de células tronco bem como o processo de dediferenciação.

1.2 Purinas

Emil Fischer, vencedor do prêmio Nobel de Química em 1902, atribuiu o nome purina ao anel fundido de pirimidina e imidazol em 1884. (Figura 2) (LEGRAVEREND E GRIERSON, 2006).

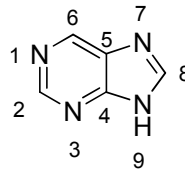


Figura 2. Purina

O anel purina é um heterocíclico contendo nitrogênio encontrado na natureza, em organismos marinhos e plantas e é uma unidade inequívoca em sistemas biológicos.

Exemplos de substâncias naturais contendo este anel heterocíclico são: xantina, cafeína e ácido úrico (Figura 3).

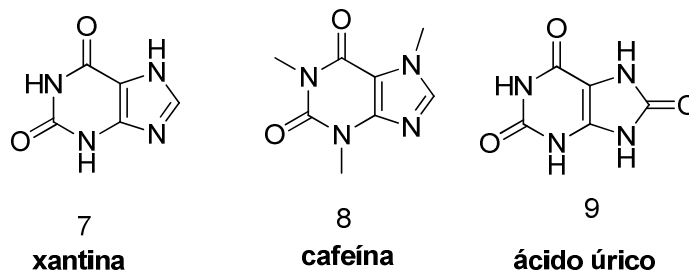


Figura 3. Exemplos de substâncias naturais contendo anel purina

Adenina e guanina são duas das mais comuns purinas encontradas (Figura 4) que são bases nitrogenadas encontradas no DNA. Este composto heterocíclico está envolvido em muitos processos biológicos e metabólicos, ancoragem de elementos em uma variedade de cofatores, além de estarem associados com enzimas, ciclo celular e sinalização celular. (DING *et al.*, 2001; LEGRAVEREND, 2008)

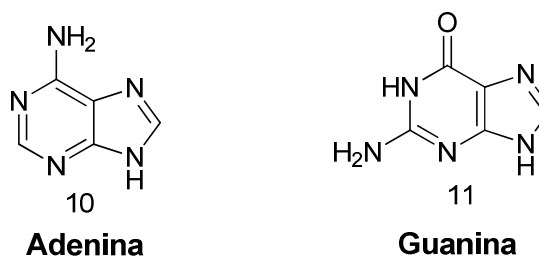


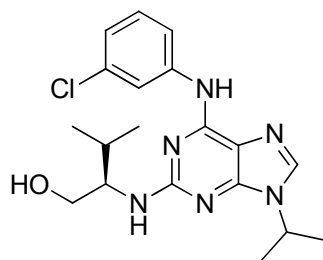
Figura 4. Estrutura Química da Adenina e Guanina

Compostos baseados no anel purina são uma importante ferramenta para o estudo químico-biológico no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para tratar um largo espectro de doenças.

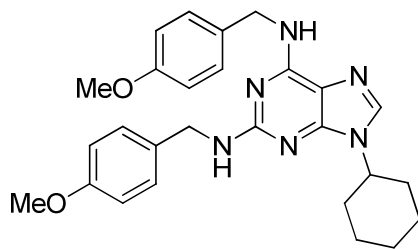
Estas estruturas possuem atividade para diversas doenças como: atividade antimicobactéria (BRAENDVANG E GUNDERSEN, 2007); antifúngica (TUNCBILEK *et al.*, 2009) e antimitótica (KUMAR *et al.*, 2012).

Com isso, diversas modificações nas estruturas do anel purina têm sido estudadas em termos de estrutura-atividade para que a potência do fármaco seja aumentada.

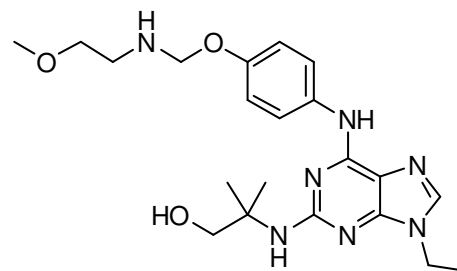
Algumas estruturas estudadas são demonstradas na Figura 5.



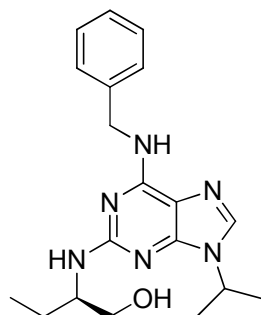
Purvalanol
12
**Inibidor de Proteínas
Kinases**
(TAKVORIAN E
COMBS, 2004)



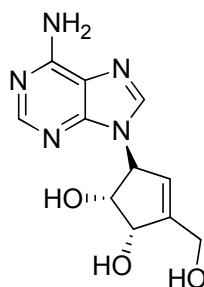
Mioseverin B
13
Inibidor de CDK
(KHERSONSKY E CHANG,
2004)



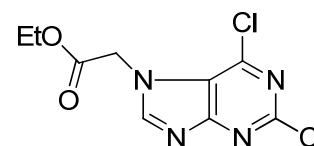
NVP-AAK980 (Novartis)
14
Inibidor de Tirosina Kinase Src
(LEGRAVEREND E GRIERSON,
2006)



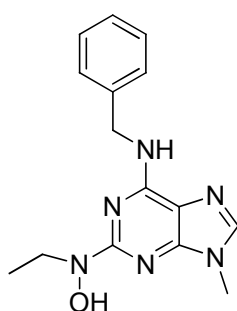
Roscovitina
15
**Indutor de Apoptose
Celular**
(DAVID-PFEUTY *et al.*, 2010)



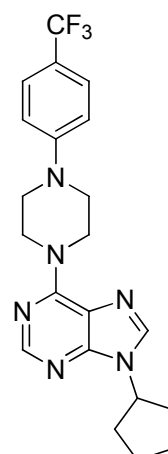
Neplanocin A
16
**Atividade Antitumoral e
Antiviral**
(KODE E PHADTARE,
2011)



17
**Indutor de Apoptose contra
Melanona Humano**
(MORALES *et al.*, 2014)



Olomoucine
18
**Inibidor de Kinase
dependente de
Ciclina**
(PICAUD *et al.*, 2015)



19
Agente Quimioterápico em Células de Câncer de Fígado
(DEMIR *et al.*, 2015)

Figura 5. Funcionalidade do anel purina

1.3 Química de Purinas

O esqueleto purina se torna de enorme importância na área da química orgânica sintética por ser um bloco de construção com diversas propriedades biológicas e medicinais.

O anel purina proporciona reações de substituição nucleofílica aromática, reações de acoplamento catalisadas ou não por metais, reações de arilação e/ou alquilação (Figura 6).

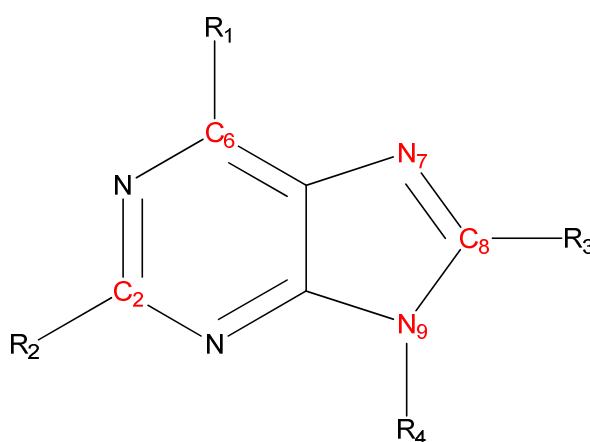


Figura 6. Sítios ativos de reações no anel purina

A diferença de reatividade entre as posições do C-2 e C-6 proporcionam reações de substituição nucleofílica aromáticas seletivas desde que R1 e R2 sejam haletos.

A porção imidazólica do anel é passível de reações de alquilação e/ou arilação entre os tautômeros N-7 e N-9, além de C-8.

A formação de bibliotecas de derivados de purina di, tri ou tetra substituídas é de fundamental importância para o alcance de alvos efetivos. O estudo de estrutura-atividade é muito relevante devido a total influência que a entrada ou retirada de determinados grupos tem na potência da molécula alvo. Por isto, as avaliações de propriedades eletrônicas, solubilidade e tamanho tornam-se de total relevância.

A introdução de um substituinte no carbono do componente pirimidínico (posições 2 e 6) podem mudar drasticamente a influência da habilidade do pareamento da base e/ou a seletividade dos sistemas celulares alvo (enzimas e

receptores), enquanto que a substituição na posição 8 pode preservar as propriedades no pareamento da base, mas com influência na formação triplex e/ou interação DNA-proteína. (HOCEK, 2003)

De forma a prever as estratégias sintéticas e como a química no anel purina será abordada, em uma retroanálise as desconexões a serem feitas se baseiam na formação de dois fragmentos do anel pirimidínico além dos dois fragmentos do anel indol (Figura 7).

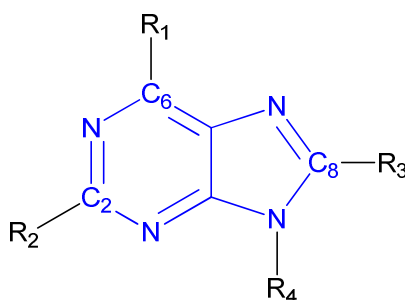
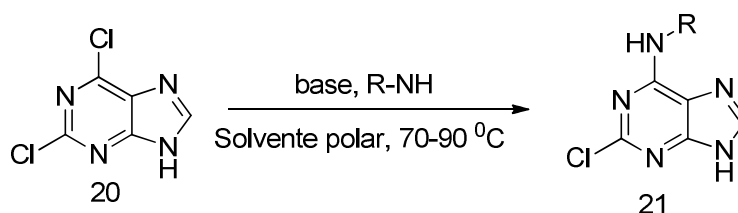


Figura 7. Abordagem sintética

As reações de substituição nucleofílica aromática nos anéis purina dependem da presença de substituintes eletronegativos que atuam como grupo de saída favorecendo reações deste tipo. Usualmente a suscetibilidade dos centros reativos é a seguinte: C-6; C-8 e C-2. (NOVOSJOLOVA, BIZDENA E TURKS, 2015)

1.3.1 Substituição Nucleofílica Aromática no C-6

A substituição de haleto no C-6 (Esquema 1) do núcleo purina é mais fácil do que a substituição de haleto no C-2. Este fato torna as condições reacionais mais brandas que as utilizadas para reação em C-2.



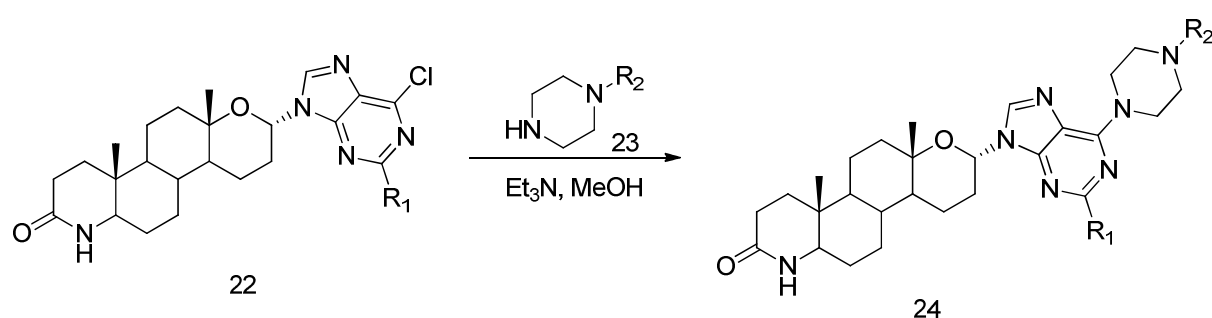
Esquema 1. Esquema geral de substituição nucleofílica aromática no C-6

Ciszewski e colaboradores estudaram a reação e os resultados demonstraram que a reatividade do C-6 é maior e não necessita de catálise para que haja a substituição nucleofílica da ligação C-Cl. (CISZEWSKI *et al.*, 2006)

Verifica-se que o método tradicional de transformação química nesta posição é a substituição nucleofílica de halocompostos por aminas em solventes orgânicos polares, como *n*-butanol, *n*-pentanol, na presença de bases orgânicas, como Et₃N e DIPEA e tempos reacionais de 6-24h. (MINETTI *et al.*, 2005; ZATLOUKAL *et al.*, 2008; HUANG *et al.*, 2010; RIVKIN *et al.*, 2010; KOLEY *et al.*, 2011)

De forma a desenvolver uma metodologia sintética na qual o tempo reacional fosse reduzido e houvesse a ampliação dos substratos utilizados (cloro derivados de purina, cloro derivados de nucleosídeos de purina e halo derivados de citosina) Qu e colaboradores desenvolveram um método sintético no qual se utilizou aquecimento por microondas ao invés do aquecimento convencional. Os rendimentos obtidos foram superiores a 70%. (QU *et al.*, 2006; HUANG *et al.*, 2007; QU *et al.*, 2007)

A aplicabilidade da substituição nucleofílica aromática no C-6 do anel purina também ocorre em estruturas químicas mais complexas como na síntese de análogos de nucleosídeo 4-azaesteroidal de purina (Esquema 2). A reação foi realizada com piperazina presença de Et₃N como base auxiliar sob refluxo em MeOH. Os produtos resultados obtiveram excelentes rendimentos e atividade anticancerígena. (HUANG *et al.*, 2014)

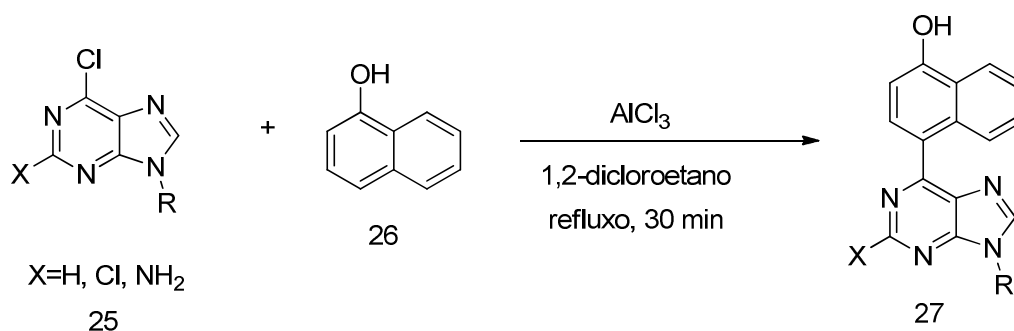


R ₁	R ₂	Rend. (%)
H (22a)	H (23a)	91 (24a)
Cl (22b)	-CH ₂ CH ₃ (23b)	93 (24b)
F (22c)	-CH ₂ CH ₂ OH (23c)	90 (24c)
F (22d)	H (23d)	90 (24d)

Esquema 2. Síntese de análogos de nucleosídeo 4-azaesteroidal de purina

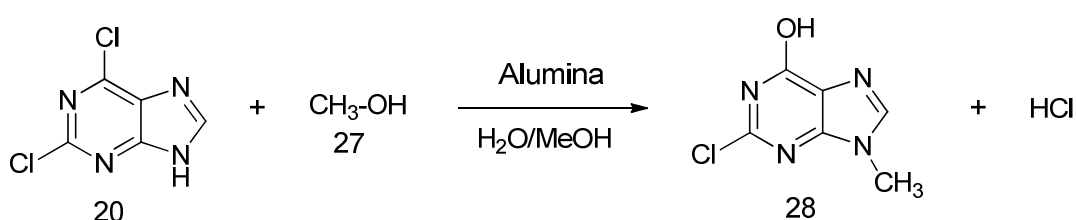
Exemplos de transformação química no C-6 da purina devido à maior labilidade do átomo de cloro, incluem:

1) A formação de ligação C-C no C-6 com a arilação direta de 6-cloropurinas com 1-naftol promovida com AlCl_3 anidro, Esquema 3 (GUO *et al.*, 2010).



Esquema 3. Reação de 1-naftol com derivados 6-cloropurinas

2) A formação de derivados de purina hidroxilados e alquilados, a partir da reação entre a 2,6 dicloropurina e alcoóis na presença de alumina como catalisador (Esquema 4). Nesta metodologia ocorre uma substituição nucleofílica (hidroxilação) e alquilação na posição N-9 e/ou N-7 dependendo do álcool utilizado (TUMMA, NAGARAJU E REDDY, 2010).



Esquema 4. Hidroxilação de 2,6-dicloropurina com derivados 6-cloropurinas

De forma a descobrir novos alvos terapêuticos, a formação de bibliotecas de novos compostos é fundamental. Logo, o desenvolvimento de metodologias sintéticas é fundamental. Uma delas é a promoção de reações em fase sólida.

Nugiele e colaboradores desenvolveram uma metodologia de reação em fase sólida na qual é possível a inserção de diversos nucleófilos de forma seletiva na

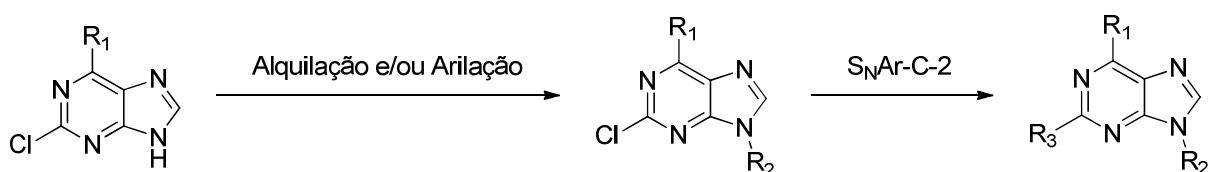
posição 2 e na posição 6 com rendimentos satisfatórios. (NUGIEL, CORNELIUS E CORBETT, 1997)

A diferenciação de reações deste tipo está na escolha do composto que será carregado na resina e sua tolerabilidade das condições e nucleófilos subseqüentes. (HAMMARSTROM *et al.*, 2002; FRANZEN E TOIS, 2003; HAMMARSTROM *et al.*, 2003)

1.3.2 Substituição Nucleofílica Aromática no C-2

Como a reatividade do C-2 é menor, condições reacionais mais drásticas são necessárias. (GRAY, KWON E SCHULTZ, 1997; NOVOSJOLOVA, BIZDENA E TURKS, 2015)

Uma das estratégias sintéticas abordadas é primeiramente, fazer a alquilação no N-9 e após esta etapa realizar a S_N^{Ar} no C-2, segundo Esquema 5. (TAKVORIAN E COMBS, 2004; CERNA *et al.*, 2008; BIBIAN *et al.*, 2013)



Esquema 5. Estrat\u00e9gia Sint\u00e9tica de S_N^{Ar} no C-2

O estudo de f\u00e1rmacos para o tratamento de doen\u00e7as moduladas pelo receptor de adenosina e o de drogas comerciais como o Abacavir^{\u2122} (Figura 8) \u00e9 uma das drogas na qual a estrat\u00e9gia de amino purinas substituídas no C-2 \u00e9 utilizada.

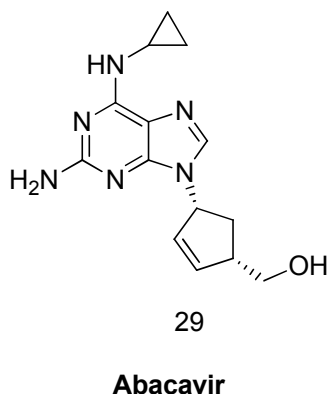
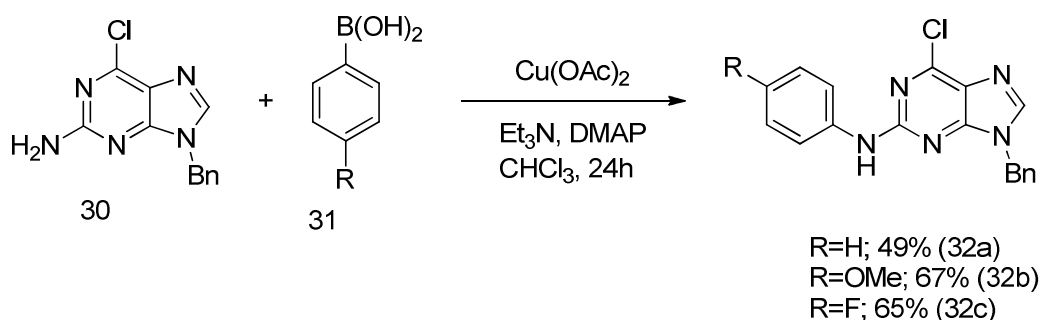


Figura 8. Estrutura de Abacavir®

Foi desenvolvida uma *N*-arilação seletiva utilizando ácido borônico e acetato de cobre, Esquema 6. (JOSHI *et al.*, 2004)



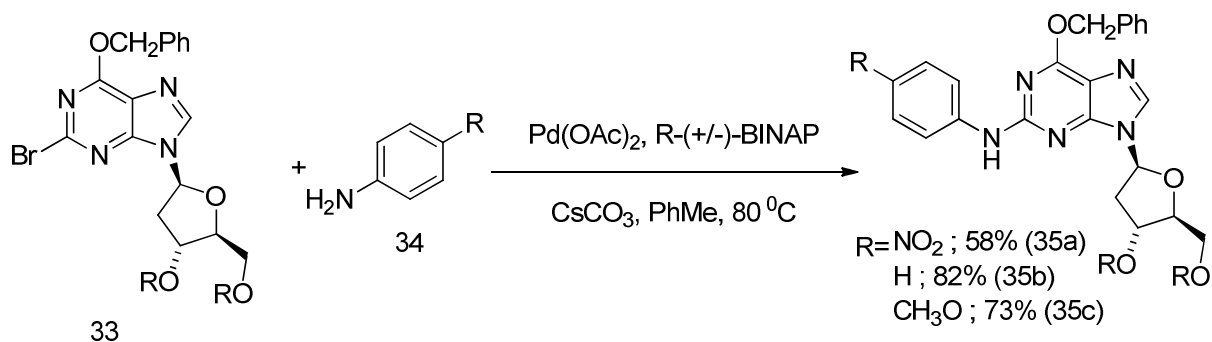
Esquema 6. Reação de acoplamento de halo purinas com ácido borônico

Em geral, o acoplamento de halopurinas com derivados de ácido borônico e são feitos por catálise de sais de paládio, Esquema 18. (HOCEK, 2003; CERNA *et al.*, 2008)

As reações de Buchwald Hartwig com paládio possuem enorme aplicabilidade em transformações de C-2.

Nesta reação um grupamento X (Cl, bromo ou sulfonato) sofre substituição por uma amina mediada pelo paládio na presença de uma base.

Laskman em 2002 relatou sucesso no uso de diversas aminas na presença de Pd e BINAP para a formação da ligação C-N de derivados de nucleosídeos. (Esquema 7) (LAKSHMAN, 2002).



Esquema 7. Reação de acoplamento de halo purinas com ácido borônico

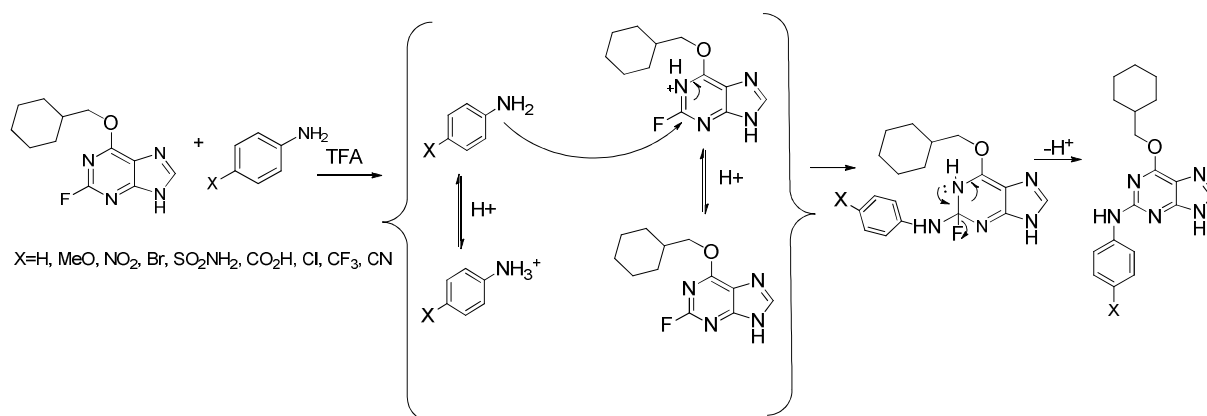
As reações catalisadas por paládio possuem grande importância em transformações no C-2 de derivados de purina, entretanto a base utilizada juntamente com o solvente e o ligante para o paládio é determinante para este sucesso. Este fato se deve provavelmente a coordenação do paládio com o substrato. (VANDROMME *et al.*, 2006; BOSCH *et al.*, 2012; DEMANGE *et al.*, 2013)

Outras estratégias abordadas são a catálise ácida, o uso de ácido de Lewis e uso de microondas, de forma que haja a diminuição de tempos reacionais.

A catálise ácida juntamente com a técnica de microondas é uma grande alternativa frente à baixa reatividade do C-2. Houve um aumento de derivados de purinas graças a essa proposta. (TAKVORIAN E COMBS, 2004; HUANG *et al.*, 2010; KOLEY *et al.*, 2011; LU *et al.*, 2011; CALDERON-ARANCIBIA *et al.*, 2015)

Carbain e colaboradores propuseram um mecanismo de catálise promovida por ácido trifluor acético em 2,2,2-trifluoretanol (Esquema 8) para a formação de fragmentos heterocíclicos com potente inibição de kinases. (CARBAIN *et al.*, 2014)

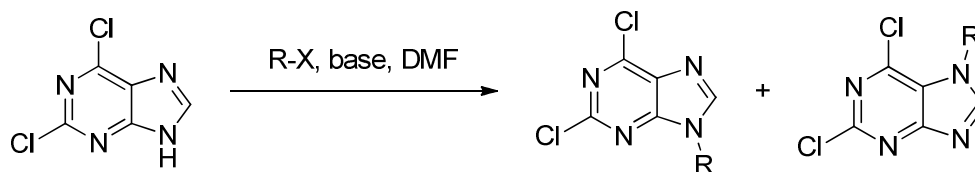
O ácido trifluoroacético é um catalisador ácido que ativa o substrato por *N*-protonação do anel heterocíclico. Entretanto sua concentração deve ser adequada de modo a não protonar a anilina e haver perda do nucleófilo com a formação do sal anilinium.



Esquema 8. Proposta de mecanismo na S_N^{Ar} de flúor purina derivados catalisado por TFA

1.3.3 Alquilação e/ou Arilação no N-9

A alquilação e/ou arilação no N-9 de anéis purina ocorre com haletos de arila sob condições básicas e utilizando DMF, como solvente, Esquema 9. (KURIMOTO *et al.*, 2003; KIM *et al.*, 2004; MINETTI *et al.*, 2005; VERONES *et al.*, 2010; DEMANGE *et al.*, 2013; AKINBOBUYI *et al.*, 2015)

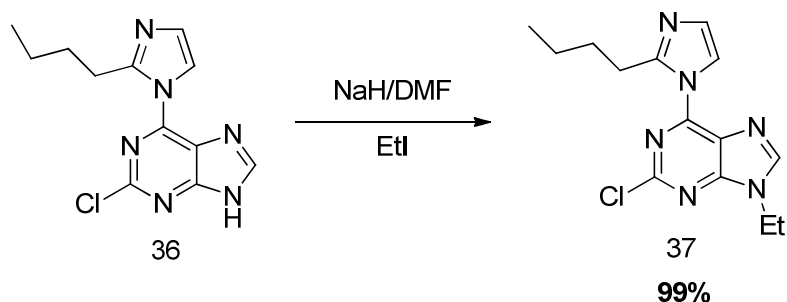


Esquema 9. Alquilação de N-9 e/ou N-7

A desvantagem deste tipo de reação seria a formação de misturas de regioisômeros N-7 e N-9.

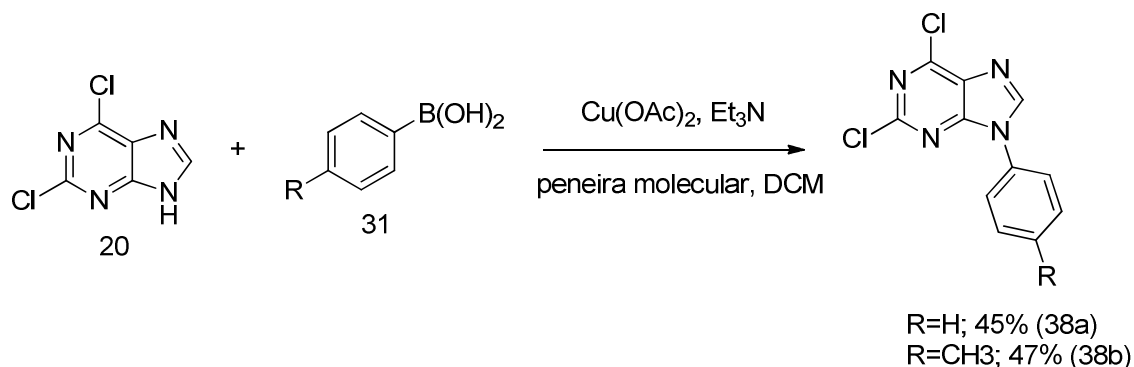
A minimização deste problema seria o bloqueio estérico do N-7 através da S_NAr prévia no C-6 com um grupamento volumoso, como imidazol (Esquema 10).

A coplanaridade entre o anel purina e o anel imidazol juntamente com o volume do substituinte em C-6 minimiza a formação do isômero N-7 e fornece 9-alkilpurinas regioisomericamente puro. (ZHONG E ROBINS, 2006)



Esquema 10. Alquilação de 2-cloro-6-(imidazol-1-il)purinas

Com o objetivo de aumento de seletividade, *N*-9 arilações foram realizadas com ácido borônico na presença de acetato de cobre e trietilamina (*N*9 > 90%), Esquema 11 (DING *et al.*, 2001).

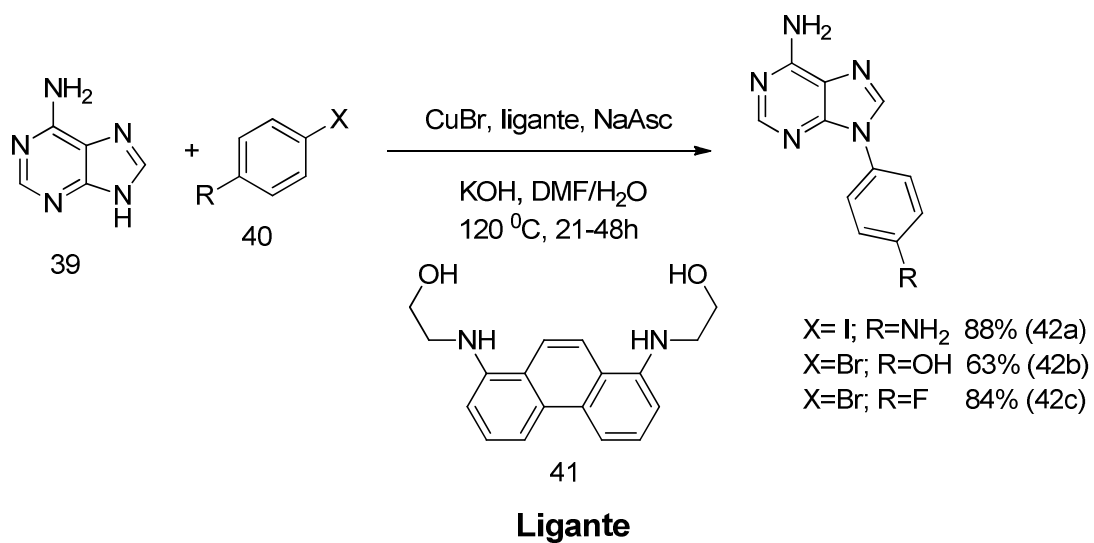


Esquema 11. Alquilação de *N*-9 com ácido borônico

Reações com ácido borônico na presença de acetato de cobre e fenantrolina possuem longos tempos reacionais (3-4 dias) além de rendimentos moderados (50%). (CERNA *et al.*, 2008; AGUADO *et al.*, 2010)

A reação de acoplamento de purinas com haletos de arila permanece em estudo para que se possa prever a seletividade (*N*-9/*N*-7) em função da estrutura do haleto e os substituintes presentes no anel purina.

A fim de melhorar a estabilização do complexo formado entre o intermediário cobre-ligante no ciclo catalítico desenvolveu-se um estudo de arilação de purinas visando a investigação dos fatores que afetam a seletividade (*N*-9/*N*-7) (Esquema 12 - LARSEN E ULVEN, 2014).



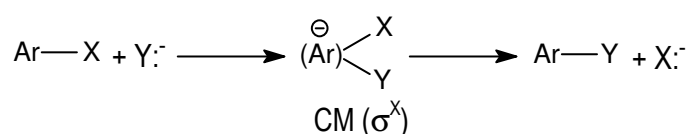
Esquema 12. Alquilação de *N*-9 catalisada com brometo cuproso e um ligante

1.4 Síntese da ligação carbono nitrogênio

A síntese da ligação carbono nitrogênio é de grande importância para a preparação de importantes blocos de construção para moléculas mais complexas e de grande importância, como: pirazóis e 4-azaindóis (KLAPARS *et al.*, 2001); indóis (ANTILLA, KLAPARS E BUCHWALD, 2002); *N*-arilimidazóis (ZHU *et al.*, 2007) e 1,2,3,4 tetrahydroquinolinas enantioseletivas. (ZHOU *et al.*, 2012) A formação deste tipo de ligação baseia-se em reações de substituição nucleofílica aromática clássica com haletos de arila e aminas (BUNNETT E ZAHLER, 1951) ou em reações catalisadas por metais de transição, como cobre ou paládio: as chamadas reações de acoplamento. (HUANG *et al.*, 2008; FISCHER E KOENIG, 2011; YOSHIKAI E NAKAMURA, 2012; DHAKSHINAMOORTHY, ASIRI E GARCIA, 2015)

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

1) Os processos em que há adição-eliminação, ou seja, ataque de um nucleófilo ao anel aromático, com a formação de um aduto σ^X aniônico (Esquema 13), nomeado complexo de Meisenheimer, seguida pela eliminação de um grupo de saída, como um haleto. (UM *et al.*, 2012; ORMAZABAL-TOLEDO, CONTRERAS E CAMPODONICO, 2013; GAZITUA *et al.*, 2014; OLOBA-WHENU E ISANBOR, 2015)

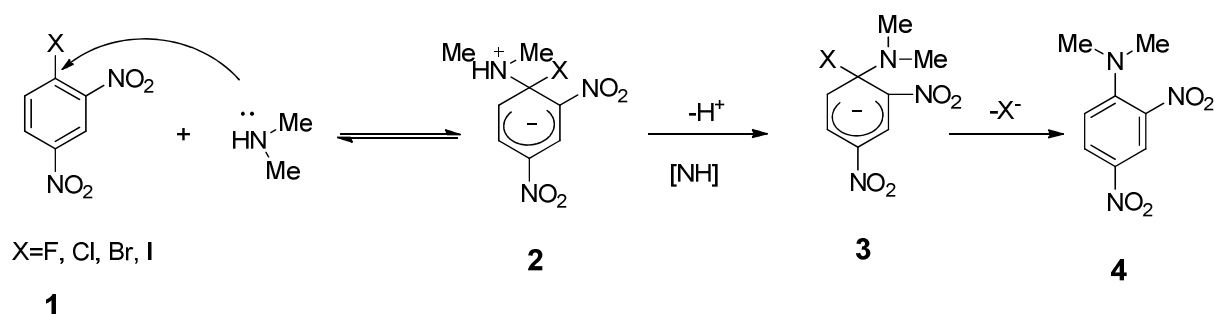


Esquema 13. Mecanismo de substituição nucleofílica aromática por adição/eliminação

Um exemplo deste tipo de reação é demonstrado entre aminas e 1-halo-2,4-dinitrobenzenos (Esquema 14). De forma a haver maior estabilização do complexo formado, a presença de grupos retiradores de densidade eletrônica no anel aromático são ideais.

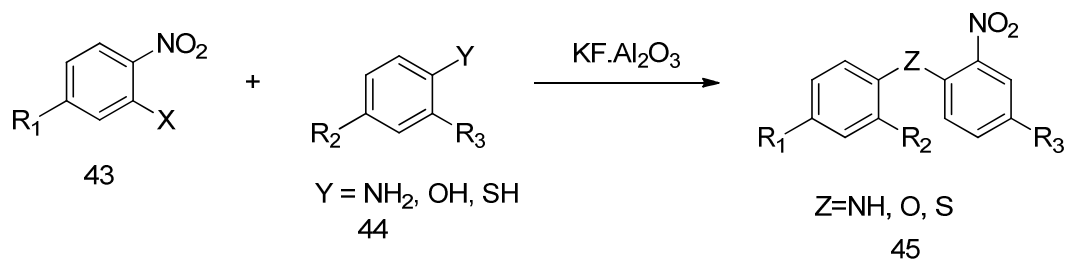
Sendo o primeiro passo o ataque nucleofílico ao C-1, (k_1), que está ligado ao grupo de saída, X, resultando na formação de complexo σ , ou complexo de Meisenheimer (2). A desprotonação deste complexo acarreta na formação do

complexo aniônico (3) e então a formação do produto desejado (4), devido a eliminação do haleto. (UM, MIN E DUST, 2007; UM *et al.*, 2012)



Esquema 14. Mecanismo proposto para a formação da ligação C-N

Uma alternativa ao uso de catalisadores clássicos é o uso de catalisadores como compósitos sólidos de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ sob irradiação de microondas para a síntese de compostos de diarilheteroátomos (Esquema 15. HUANG *et al.*, 2013).



Esquema 15. Síntese de compostos de diarilheteroátomos usando irradiação de microondas na presença de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$

2) Os processos nos quais benzinos são formados. Estes intermediários são bastante reativos e são formados a partir da remoção de dois átomos adjacentes, substituintes no anel aromático. (HEANEY, 1962; PELLISSIER E SANTELLI, 2003; WENK, WINKLER E SANDER, 2003; BHUNIA, YETRA E BIJU, 2012; TADROSS E STOLTZ, 2012; WU E SHI, 2013) A alta reatividade dos benzinos é atribuído à baixa energia do orbital LUMO devido à ligação tensionada ortogonal ao sistema aromático. (LANGENAEKER, DE PROFT E GEERLINGS, 1998). Arinos não simetricamente substituídos sofrem reações de adição regioseletivas e a regioseletividade é atribuído à distorção da estrutura no estado fundamental. (GOETZ E GARG, 2013; 2014; MEDINA *et al.*, 2014) Um exemplo recente é a

adição *orto* de haloaminas aos arinos na síntese de análogos de um fármaco psicoativo.(HENDRICK E WANG, 2015)

3) Um terceiro tipo de reação ocorre pela adição do nucleófilo em posições ocupadas por um hidrogênio para a formação de adutos aniônicos σ^H .(MAKOSZA E KWAST, 1998; MAKOSZA E WOJCIECHOWSKI, 2004; MAKOSZA, 2011; MAKOSZA, 2014; BLAZIAK, MAKOSZA E DANIKIEWICZ, 2015) A conversão dos adutos aniônicos σ^H em produtos de substituição nucleofílica de hidrogênio via ânion hidreto não ocorre espontaneamente e necessita de um reagente adicional como um oxidante para que o processo ocorra.(MAKOSZA E WOJCIECHOWSKI, 2004; VERBEECK *et al.*, 2010) Este mecanismo possui a vantagem de não ser essencial a utilização de halobenzenos para a formação de ligações C-N (HUERTAS, GALLARDO E MARQUET, 2000).

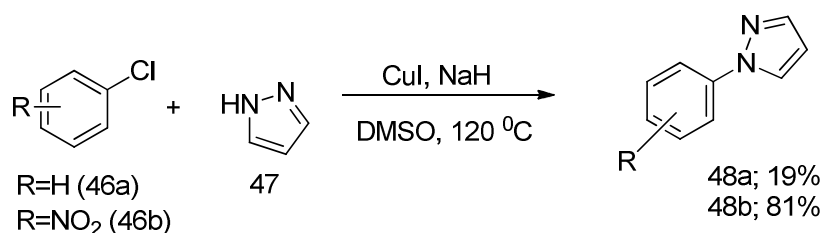
4) As reações de substituição nucleofílica aromática (via um mecanismo de metáteses de ligações) mediadas por metais de transição são as chamadas reações de Ullmann (e ou Goldberg) e as reações de Buchwald-Hartwig (BELETSKAYA E CHEPRAKOV, 2012; BARIWAL E VAN DER EYCKEN, 2013; VALENTE *et al.*, 2014).

As reações mediadas por cobre são as chamadas reações de Ullmann e de Goldberg (EVANO, BLANCHARD E TOUMI, 2008; MONNIER E TAILLEFER, 2009; LIN E SUN, 2013; SAMBIAGIO *et al.*, 2014). Nestas reações, a otimização das condições reacionais é de suma importância. As condições reacionais originais utilizadas eram muito drásticas: altas temperaturas, longos tempos reacionais e quantidades estequiométricas de cobre.(FISCHER E KOENIG, 2011) Porém por volta de 2000, a importância do uso de ligantes, geralmente na forma bidentada, como, diaminas, aminoácidos, dióis e outros ligantes contendo nitrogênio e oxigênio, foi reconhecida e resultou em um renascimento destas reações. (MA E CAI, 2008; SPEROTTO, E. *et al.*, 2010; SPEROTTO, ELENA *et al.*, 2010; ZHOU *et al.*, 2012; YANG *et al.*, 2013)

Neste tipo de reação acredita-se que a característica individual do substrato juntamente com a base, solvente, tipo e quantidade de ligante além da temperatura são fatores primordiais para que a reação de acoplamento ocorra com alta eficiência. Suspeita-se que em baixas concentrações de cobre haja a sua

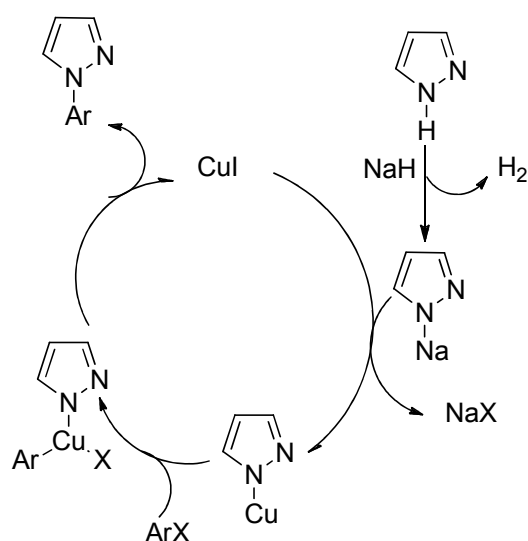
coordenação no sistema de equilíbrio com o ligante e em altas concentrações o mesmo seja desativado por agregação. Entretanto, estudos adicionais precisam ser realizados para que o mecanismo detalhado seja elucidado. (LARSSON *et al.*, 2009)

Qichao e colaboradores desenvolveram um método para a *N*-arilação de *N*-heterocíclicos com haletos de arila substituídos catalisados por CuI/NaH em ausência de ligantes e gás inerte, Esquema 16. (YANG, Q. *et al.*, 2012)



Esquema 16. *N*-arilação de *N*-heterociclos com haletos de arila substituídos catalisados por CuI/NaH

O mecanismo proposto para esta reação envolve a desprotonação do heterociclo pelo NaH (Esquema 17). Em seguida, uma reação de metátese de sais resulta na formação do reagente organo cobre. Este sofre uma reação de adição oxidativa na presença de haleto de arila gerando um intermediário Cu(II). Por último, a reação de eliminação redutiva resulta na formação do produto regenerando o catalisador.

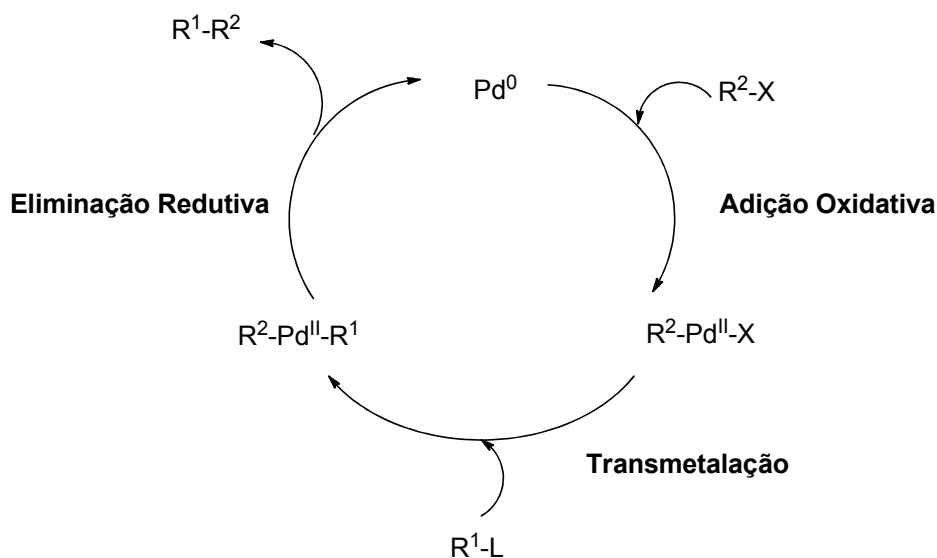


Esquema 17. Mecanismo proposto para a reação de *N*-arilação de *N*-heterociclos catalisado com CuI/NaH

As reações catalisadas por paládio são as chamadas reações de arilação e/ou aminação de Buchwald-Hartwig.

Reações de acoplamento catalisadas por paládio são bastante utilizadas na metodologia sintética moderna. (SCHLUMMER E SCHOLZ, 2004; VALENTE *et al.*, 2012) As desvantagens deste tipo de reação são os longos tempos reacionais, geralmente acima de 40h; temperaturas de reação acima de 100°C e a necessidade de utilização de ligantes para os sais de paládio além de conduzir a reação sob atmosfera inerte e solvente anidro. (HILL *et al.*, 2008; MINO *et al.*, 2009; FISCHER E KOENIG, 2011; OLOBA-WHENU E ISANBOR, 2015)

O principal problema em reações de acoplamento C-N em catálises homogêneas catalisadas por paládio tem sido a perda de estabilidade do complexo. Esta decomposição é devido ao estresse que o complexo é submetido durante o curso reacional. Este requer a troca do estado de oxidação do paládio de +2 para 0 durante as etapas de adição oxidativa e eliminação redutiva do mecanismo reacional (Esquema 18, DHAKSHINAMOORTHY, ASIRI E GARCIA, 2015).



Esquema 18. Mecanismo geral para reações de acoplamento catalisadas por paládio

De forma a minimizar o custo deste tipo de reação para a formação de ligação C-N esforços tem sido feitos para a busca por sistemas catalíticos de menor custo e

ambientalmente seguros, como o uso de Fe_2O_3 (GUO *et al.*, 2008) ou CoCl_2 . (TOMA E YAMAGUCHI, 2010)

As nanopartículas magnéticas têm chamado atenção dentro desta área devido à facilidade de preparação, larga área superficial, baixa toxicidade e preço além da grande facilidade de separação via uso da força magnética. Como os complexos de monofosfina paládio II (Figura 9) (NAIR *et al.*, 2014); catalisadores de nanopartículas de paládio depositado eletroquimicamente em um suporte de grafeno-nafion examinado para reações de aminação de Buchwald–Hartwig e acoplamento de Heck (SHELKAR, SHENDAGE E NAGARKAR, 2015) e nanopartículas magnéticas (Esquema 19, ZARNAGHASH, PANAHI E KHALAFI-NEZHAD, 2015).

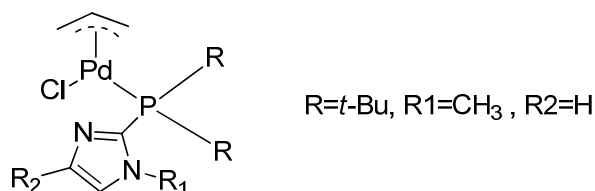
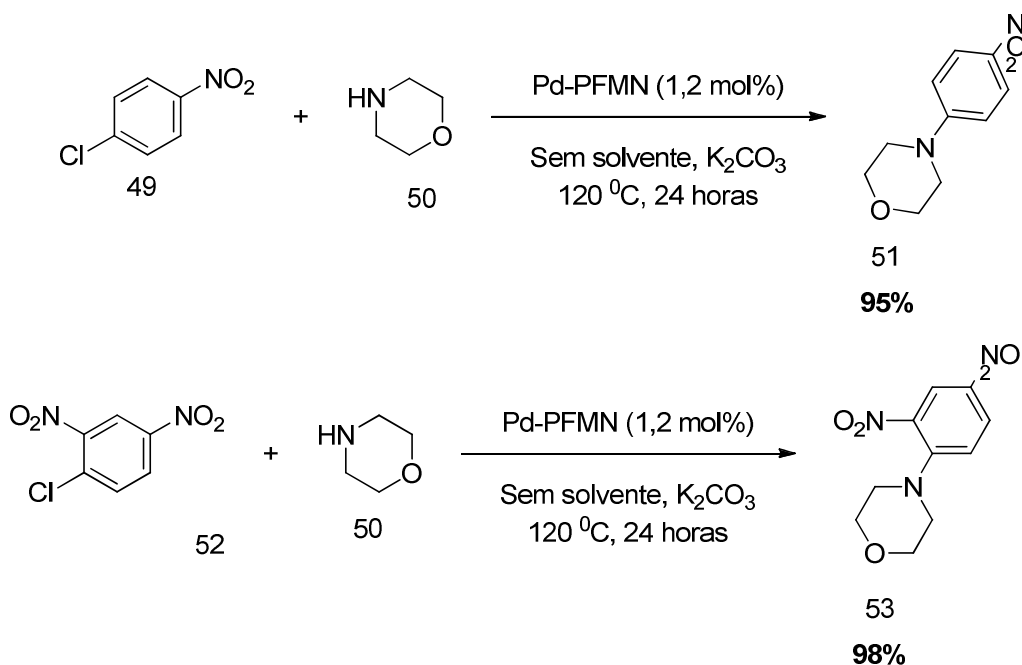
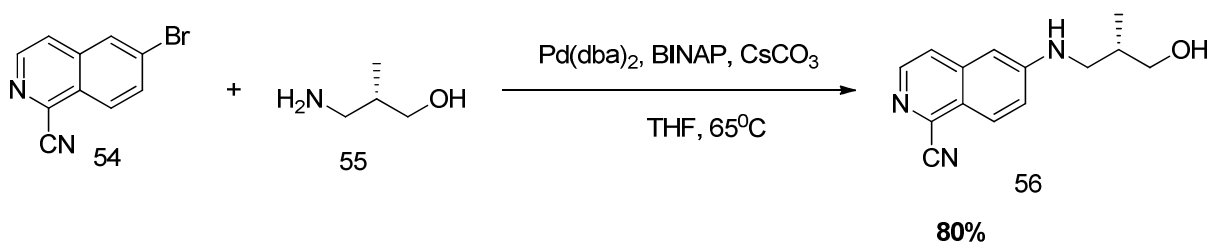


Figura 9. Complexos de monofosfina paládio II



Esquema 19. Reação de aminação de Buchwald Hartwig usando nanopartículas magnéticas de paládio

A otimização da metodologia sintética de aminação de Buchwald Hartwig foi feita com a investigação da seleção de catalisador, a quantidade da amina quiral, o solvente e a base utilizada. Com isso, é possível o aumento de escala de reação com a formação de 2 Kg do produto desejado, um intermediário farmacêutico, com rendimento de 80% (Esquema 20) (SPERRY *et al.*, 2014).



Esquema 20. Reação de Aminoação de Buchwald-Hartwig

Uma classe de compostos formados a partir de uma reação S_N^{Ar} utilizando 1-halo-2,4-dinitrobenzenos. Estes compostos possuem grande versatilidade do ponto de vista sintético em função das possibilidades para a transformação química do grupo nitro. Por isso, são importantes intermediários para corantes, fármacos, dentre outros usos, como se demonstra na Figura 10.

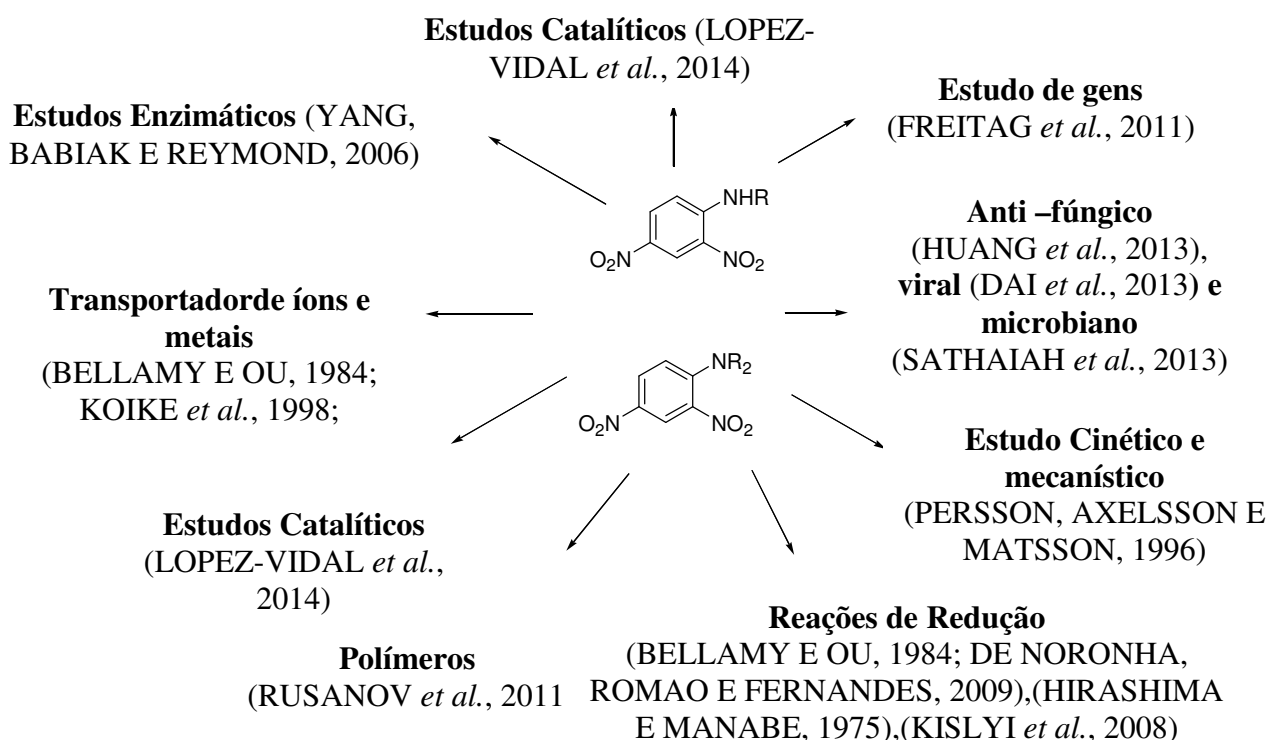
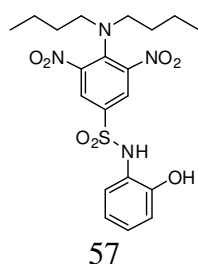
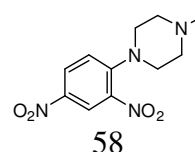


Figura 10. Aplicabilidade de derivados 1-amino-2,4-dinitrobenzenos

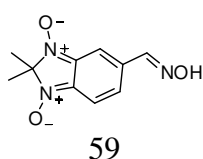
Exemplos de estruturas de compostos 1-amino-2,4-dinitrobenzenos (Figura 11) juntamente com sua ampla funcionalidade em diversos segmentos como: fármacos contra leishmaniose (GEORGE *et al.*, 2006), bactérias (RAMANA E SHARMA, 2013), tripanossoma (BOIANI *et al.*, 2006), câncer (KHALAJ *et al.*, 2006; YANG, J. *et al.*, 2012) e agentes liberadores de NO, que são moléculas de vital importância no organismo humano e que sua disfunção pode causar males como: hipertensão, doenças cardiovasculares e resistência a insulina. (WADE *et al.*, 2013)



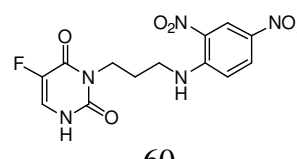
57
4-(dibutylamino)-N-(2-hidroxifenil)3,5-dinitrobenzenosulfonamida
Atividade Anti-Leishmaniose (GEORGE *et al.*, 2006)



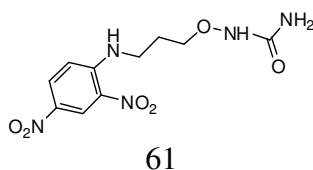
58
1-(2,4-dinitrofenil) 4-metilpiperazina
Atividade Bactericida (RAMANA E SHARMA, 2013)



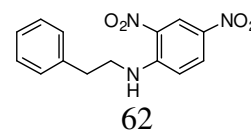
59
5-((hidroxiimino)metil)-2,2-dimetil-2H-benzo[d]imidazol 1,3-dióxido
Atividade Anti-Tripanossoma (BOIANI *et al.*, 2006)



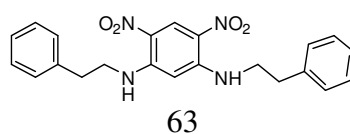
60
3-(3-((2,4-dinitrofenil)amino)propil)-5-fluoropirimidina-2,4(1H,3H)-diona
Atividade Radiossensitiva (KHALAJ *et al.*, 2006)



61
1-(3-((2,4-dinitrofenil)amino)propoxi)uréia
Atividade Radiossensitiva(KHALAJ *et al.*, 2006)



62
2,4-dinitro-N-fenililanilina
Agentes liberadores de NO (WADE *et al.*, 2013)



63
4,6-dinitro-N¹, N³-difenililbenzeno-1,3-diamina
Agentes liberadores de NO (WADE *et al.*, 2013)

Figura 11. Exemplos de estruturas de compostos 1-amino-2,4-dinitrobenzenos

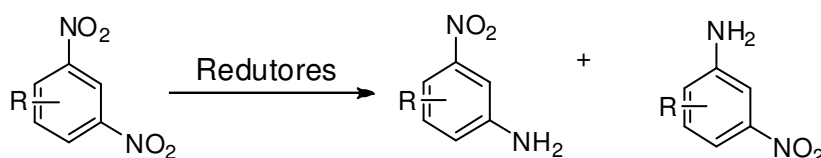
A síntese destes compostos ocorre por reação de S_NAr clássica a partir de 1-halo-2,4 dinitrobenzeno com aminas apropriadas sob refluxo, utilizando solventes como metanol ou etanol. (BOIANI *et al.*, 2006; GEORGE *et al.*, 2006; KHALAJ *et al.*, 2006; WADE *et al.*, 2013)

A reação de S_NAr com utilização de suportes sólidos, como o KF/Al_2O_3 , também possui vantagens, com o re-uso do catalisador, a facilidade na etapa de isolamento reacional e a realização da reação à temperatura ambiente (RAMANA E SHARMA, 2013).

1.5 Métodos de Redução de Nitro Compostos

O grupo nitro aromático pode ser reduzido para a anilina através de diversas metodologias sintéticas. As mais comumente utilizadas são: redução com hidrazina (AYYANGAR *et al.*, 1983); sistema borohidreto de sódio com efeito catalítico de sais de metais (NOSE E KUDO, 1988); ditionito de sódio (PARK, OH E JOUNG, 1993); hidrogenação catalítica com paládio-carbono. (DOWNING, KUNKELER E VANBEKKUM, 1997) ou metais como samário (YU, LIU E HU, 2001); zinco (KHAN *et al.*, 2003); sulfeto de sódio (CARIATI *et al.*, 2004; GALLAGHER *et al.*, 2012) e ferro (PEHLIVAN *et al.*, 2010)

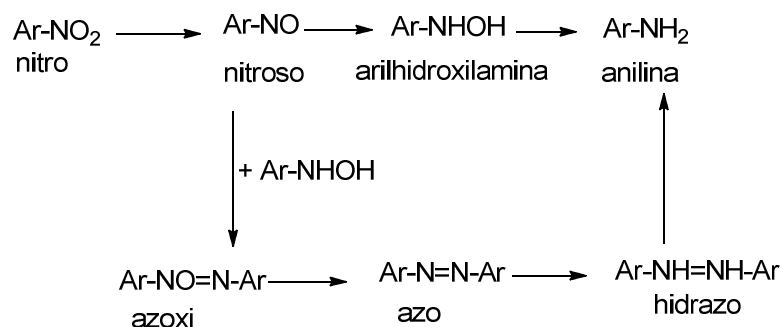
A redução seletiva de dinitro compostos para os correspondentes nitro anilinas é de grande importância industrial devido a importante estratégia para a síntese de intermediários de corantes, fármacos e agroquímicos. Esquema 21 (LIU E LU, 2009)



Esquema 21. Equação geral de redução seletiva de compostos dinitrados

A redução por hidrogenação catalítica com paládio como catalisador é um processo limitado pela difusão dos reagentes. (HALDAR E MAHAJANI, 2004) O esquema reacional da reação largamente estabelecido é demonstrado no Esquema 22. Este esquema envolve reações consecutivas, sendo o primeiro passo a

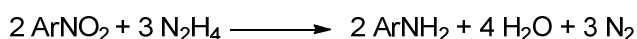
hidrogenólise da ligação N-O obtendo o nitrosobenzeno. Seguida por redução até hidroxilamina que é eventualmente reduzida até a anilina. Diversos outros intermediários podem ser formados também, mas normalmente todos são reduzidos até a anilina (FIGUERAS E COQ, 2001).



Esquema 22. Intermediários reacionais na reação de redução por hidrogenação catalítica

A redução de nitroaromáticos para anilinas por hidrazina pode ser catalisada por carbono (KNAPP, ZIV E ROSEN, 1989; LARSEN *et al.*, 2000; YANG *et al.*, 2015) ou sais metálicos (LAUWINER, ROTH E RYS, 1999).

O esquema geral de redução pela hidrazina é demonstrado no Esquema 23.



Esquema 23. Reação geral de redução do grupo nitro com hidrato de hidrazina

O hidrato de hidrazina também pode ser utilizado suportado em alumina com aquecimento sob microondas e sem solvente utilizando $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como catalisador. (VASS *et al.*, 2001)

O uso de suportes sólidos oferece vantagens como condições reacionais mais brandas e com isso a maior tolerabilidade de grupos funcionais redutíveis presentes na molécula. (GKIZIS, STRATAKIS E LYKAKIS, 2013; MEHDIZADEH *et al.*, 2014)

Agentes redutores mais brandos como o borohidreto de sódio juntamente com ácidos de Lewis também tem sido de interesse na área de química orgânica sintética. (PERIASAMY E THIRUMALAIKUMAR, 2000) O uso de aditivos, como

NiCl₂, níquel Raney e (NH₄)₂SO₄, em conjunto com metodologias seletivas, rápidas e compatíveis com outros grupos funcionais na molécula é de fundamental importância. (SELTZMAN E BERRANG, 1993; GOHAIN, PRAJAPATI E SANDHU, 1995; POGORELIC *et al.*, 2007; EL-HOUT *et al.*, 2015)

Os compostos nitro aromáticos são também reduzidos para suas respectivas aminas aromáticas em bom rendimento utilizando o sistema SnCl₂ em meio etanol ou acetato de etila. (BELLAMY E OU, 1984)

Uma alternativa para compostos que são parcialmente solúveis ou insolúveis em solventes orgânicos comuns é o uso de líquidos iônicos. Esta metodologia utiliza ultrassom a temperatura ambiente, o líquido iônico pode ser re-utilizado e grupos funcionais sensíveis a redução (CHO, CN e CH₂OH) permanecem inalterados (RAI *et al.*, 2005).

A literatura descreve o uso de sais como sulfetos de sódio ou amônia para a redução de um número limitado de exemplos de derivados de 2,4-dinitroanilinas para obter os derivados do tipo 2-amino-4-nitroanilinas sob diversas condições reacionais. Há uma grande variação de rendimentos reportados (RAMAGE E TRAPPE, 1952; CASY E WRIGHT, 1966; GUERRET, ANCHER E LANGLOIS, 1983; CHAMBERS E DENNY, 1986; AL-EBAISAT, 2011; RENTON *et al.*, 2012).

Métodos alternativos para a redução regioseletiva incluem: o uso de ouro suportado em TiO₂ com alta pressão de H₂,(LIU *et al.*, 2014); platina encapsulada em um sistema sol-gel (PANDARUS *et al.*, 2011); Pd/H₂,(GOKER *et al.*, 2009); Pd/C com ácido fórmico/Et₃N,(SUBAT *et al.*, 2005; PIERSANTI *et al.*, 2007); uso de Se/CO em THF/H₂O,(LIU E LU, 2009); Ru/C/H₂ (HOU *et al.*, 2008); nanopartículas de cobre e formiato de amônio em etilenoglicol (SAHA E RANU, 2008)

2. Objetivo

O presente trabalho tem como objetivo principal desenvolver uma rota sintética para a síntese de um análogo a Reversina[®] contendo um grupo funcional que possivelmente permitiria a introdução de um radionuclídeo. Esta molécula teria potencial interesse radiofarmacêutico para estudos biológicos utilizando células tronco marcadas.

3 Resultados e Discussão

3.1 Estratégia de Síntese

O objetivo do trabalho foi a síntese de um análogo da Reversina[®], a molécula N⁶-ciclohexil-N²-(2-iodo-4-morfolinofenil)-9H-purina-2,6-diamina, visando desenvolver uma abordagem sintética para a introdução de um radionuclídeo. (Figura 12). A Reversina[®] é o composto N⁶-ciclohexil-N²-(4-morfolinofenil)-9H-purina-2,6-diamina. (Chen *et al.*, 2004)

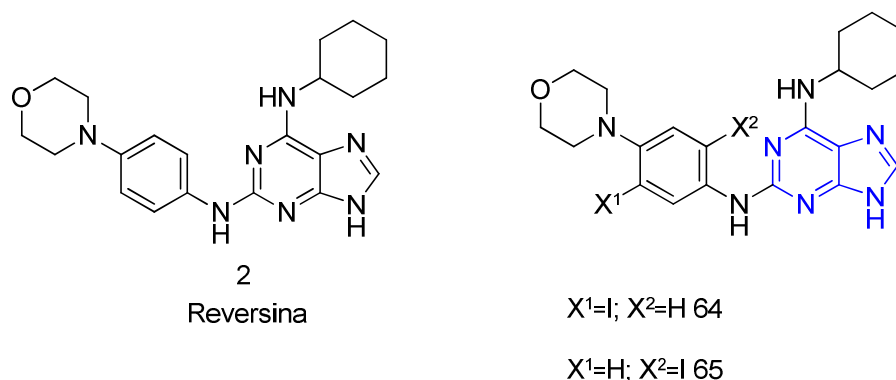


Figura 12. Reversina e análogos iodados de interesse

A Reversina[®] tem sido reportada como: antagonista de receptor de adenosina (Perreira *et al.*, 2005); moduladora na capacidade de diferenciação dos pré-adipócitos para os adipócitos e os osteoblastos *in vitro* (Park *et al.*, 2014); indutora de apoptose de células cancerígenas tireoidianas e de mama (Hua *et al.*, 2012; Kuo *et al.*, 2014) e promoção de de-diferenciação de células adultas no campo de células tronco (Chen *et al.*, 2004; Piccoli *et al.*, 2012).

De modo a realizar a síntese da molécula N⁶-ciclohexil-N²-(2-iodo-4-morfolinofenil)-9H-purina-2,6-diamina, adotou-se a seguinte abordagem sintética:

1. Reações de substituição nucleofílica na molécula 2,6-dicloropurina;
2. Síntese de anilinas funcionalizadas. (Figura 13)

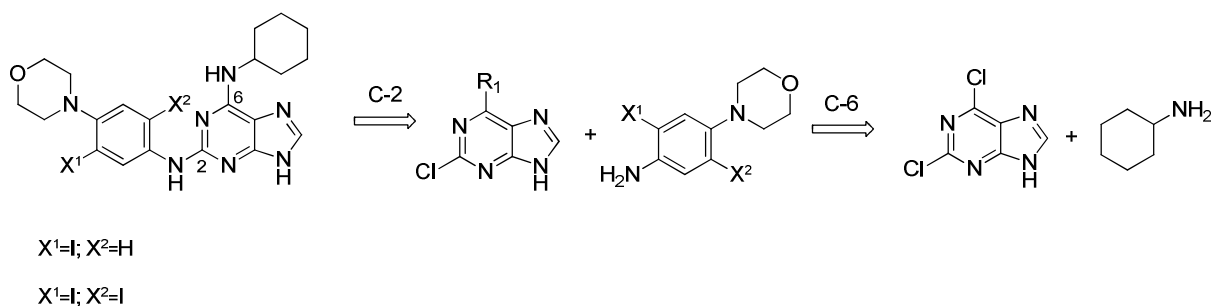


Figura 13. Retroanálise da molécula N⁶-ciclohexil-N²-(2-iodo-4-morfolinofenil)-9H-purina-2,6-diamina

A retroanálise da Figura 13 mostra duas desconexões de S_N^{Ar} a partir do alvo, iodo Reversina, sendo a primeira desconexão no C-2 do núcleo purina e a segunda no C-6, em função da reatividade conhecida destas posições. (KOLEY *et al.*, 2011) A primeira desconexão necessita da síntese da anilina altamente funcionalizada.

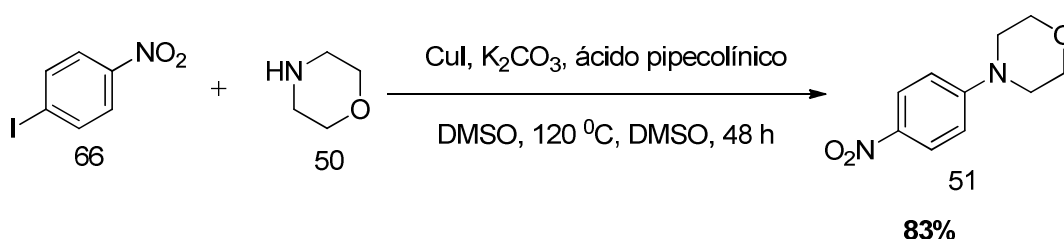
3.2 Síntese de derivados de morfolinoanilinas

De forma a iniciar o planejamento sintético proposto para a obtenção de uma molécula derivada da Reversina[®], iniciou-se a abordagem sintética com a síntese das anilinas funcionalizadas.

Para que este objetivo fosse atingido, primeiramente realizou-se o desenvolvimento de uma metodologia para a formação de 4-(4-nitrofenil)morfolina a partir do 1-iodo 4-nitrobenzeno ou 1-cloro-4-nitrobenzeno.

3.2.1 Síntese da 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando 1-iodo-4-nitrobenzeno como reagente

As reações foram realizadas sob atmosfera de N₂ à 120 °C, com uma relação halonitrobenzeno:morfolina de 1:1,5; CuI 10 mol% e DMF como solvente, com exceção do experimento 6, no qual utilizou-se DMSO (Esquema 24). Os parâmetros variáveis foram a base utilizada e o ligante.



Esquema 24. Síntese de 4-(4-nitrofenil)morfolina a partir do 1-iodo-4-nitrobenzeno

Através dos resultados obtidos (Tabela 1) observa-se um maior rendimento (83%) no experimento 6 com a utilização de K₂CO₃ como base, ácido pipercolínico como ligante, na temperatura de 120 °C durante 48 horas.

O produto foi isolado através da extração com DCM e lavagem com NaCl 10% e purificado em coluna de sílica gel.

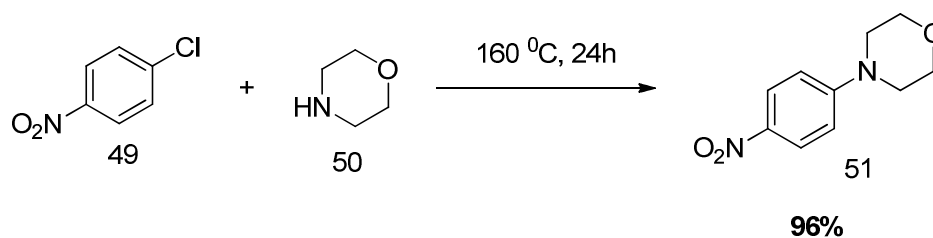
A caracterização do produto foi realizada com as técnicas de IV, CG-EM e PF.

Tabela 1. Resultados obtidos para a reação de formação de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando o 1-iodo-4-nitrobenzeno como reagente

Exp.	Base Relação molar em relação ao substrato	Ligante 20mol%	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	K ₂ CO ₃ 2:1	Ácido pipecolínico	24	62
2	K ₂ CO ₃ 2:1	Ácido pipecolínico	48	28
3	K ₂ CO ₃ 2:1	Ácido pipecolínico	48	38
4	Na ₂ CO ₃ 3:1	Ácido pipecolínico	48	52
5	Cs ₂ CO ₃ 2:1	Ácido pipecolínico	48	27
6	K ₂ CO ₃ 2:1	Ácido pipecolínico	48	83
7	K ₂ CO ₃ 2:1	Prolina	72	58
8	K ₂ CO ₃ 2:1	Glicina	72	57
9	K ₂ CO ₃ 2:1	-	48	65

3.2.2 Síntese da 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando 1-cloro-4-nitrobenzeno como reagente

As reações foram realizadas sob atmosfera de N₂ com uma relação halobenzeno:morfolina de 1:2 (Esquema 25). Os parâmetros variáveis foram: o uso ou não de base, CuI, ligante e solvente.



Esquema 25. Síntese de 4-(4-nitrofenil)morfolina a partir do 1-cloro-4-nitrobenzeno

Através dos resultados obtidos (Tabela 2) observa-se um maior rendimento (96%) no experimento 3 no qual utilizou-se a temperatura de 160 °C durante 24 horas, sem o uso de CuI, base, ligante e solvente. Nestas condições reacionais utilizou-se uma razão 1-cloro-4-nitrobenzeno: morfolina de 1:4 de forma que a morfolina atuasse tanto como nucleófilo como solvente.

A utilização da morfolina como solvente maximizou a concentração do nucleófilo em relação ao substrato eletrofílico e facilitou o processamento da reação. Os resultados mostraram um melhor rendimento para o substrato clorado e sem o uso de catalisadores de cobre e aminoácidos como ligantes.

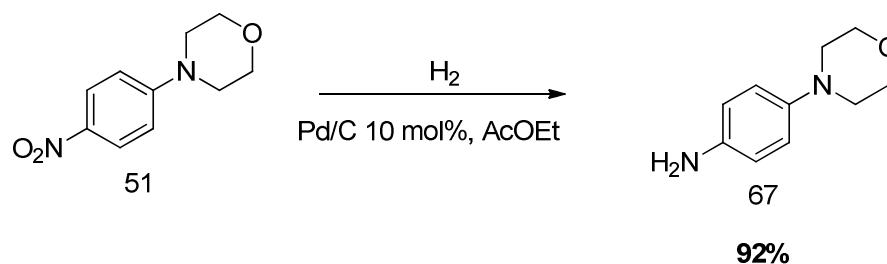
Portanto, optou-se pela utilização do 1-cloro-4-nitrobenzeno para a síntese da 4-(4-nitrofenil)morfolina.

O 4-(4-nitrofenil)morfolina foi caracterizado pelas técnicas de RMN ¹H, RMN ¹³C, IV e CG-EM e está de acordo com os dados da literatura.(IBATA *et al.*, 1991; ORGAN *et al.*, 2008; HAJIPOUR *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2014; HAJIPOUR *et al.*, 2014)

Tabela 2. Resultados obtidos para a reação de formação de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando o 1-cloro-4-nitrobenzeno como reagente

Exp.	CuI mol%	Base Relação molar em relação ao substrato	Ligante (20 mol%)	Tempo (h)	Solvente	Temp. (°C)	Rend. (%)
1	-	-	-	48	DMF	160	76
2	-	NEt ₃ 1:1	-	24	-	160	52
3	-	-	-	24	-	160	96
4	11,1	K ₂ CO ₃ 2:1	-	24	DMF	120	73
5	11	K ₂ CO ₃ 2:1	Ácido pipecolínico	72	DMSO	120	69
6	11	K ₂ CO ₃ 3:1	Ácido pipecolínico	24	DMF	120	76
7	12	K ₂ CO ₃ 2:1	Glicina	24	DMF	120	57
8	12,8	K ₂ CO ₃ 2:1	Prolina	24	DMF	120	62
9	-	K ₂ CO ₃ 1,5:1	-	24	DMSO	120	60

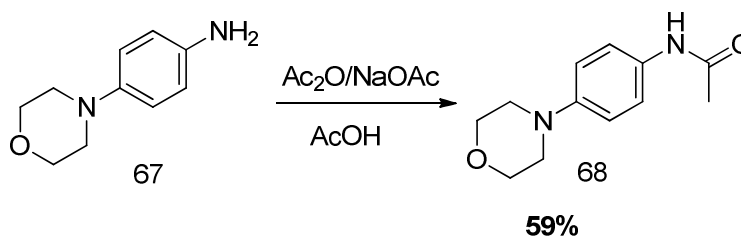
3.2.3 Síntese da 4-morfolinoanilina



Esquema 26. Síntese da 4-morfolinoanilina

A síntese da 4-morfolinoanilina foi feita através da hidrogenação catalítica da 4-(4-nitrofenil)morfolina (Esquema 26). O método proporcionou um rendimento de 92% em curto tempo reacional (1h) e o isolamento realizado através de filtração simples.

3.2.4 Síntese da *N*-(4-morfolinofenil)acetamida



Esquema 27. Síntese da *N*-(4-morfolinofenil)acetamida

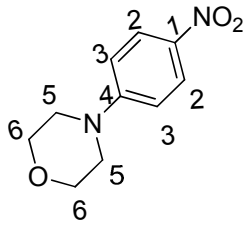
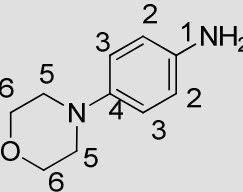
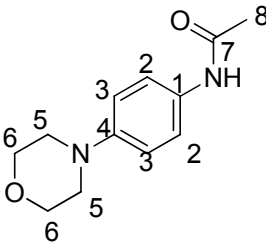
A síntese da *N*-(4-morfolinofenil)acetamida ocorreu de maneira satisfatória através da reação de acetilação com anidrido acético na presença de ácido acético e acetato de sódio, à temperatura ambiente (Esquema 27).

A síntese deste composto foi realizada de forma a aumentar a estabilidade do sistema 1,4-fenileno diamina, além de gerar um substrato alternativo para as reações de halogenação seguintes.

A caracterização por RMN de ^1H destes compostos (4-(4-nitrofenil)morfolina ; 4-morfolinoanilina e *N*-(4-morfolinofenil)acetamida) mostrou os sinais dos hidrogênios ligados a morfolina como tripletos ($J=6\text{Hz}$) na faixa de 3,0-3,85 ppm.

Os deslocamentos químicos provenientes da análise RMN de ^{13}C são mostrados na tabela 3.

Tabela 3. Deslocamentos químicos da (4-(4-nitrofenil)morfolina ; 4-morfolinoanilina e *N*-(4-morfolinofenil)acetamida) e seus assinalamentos

Estrutura	Deslocamento Químico- δ (ppm)	Assinalamento
 <p>51</p>	47,24	C-5
	66,48	C-6
	112,73	C-3
	125,97	C-2
	139,04	C-1
	155,15	C-4
 <p>67</p>	51,32	C-5
	67,25	C-6
	116,40	C-3
	118,40	C-2
	140,05	C-1
	144,57	C-4
 <p>68</p>	24,53	C-8
	50,07	C-5
	67,01	C-6
	116,58	C-3
	121,75	C-2
	131,04	C-1
	148,26	C-4
168,43	C-7	

Observa-se através dos deslocamentos químicos do RMN de ^{13}C os metilenos característicos da morfolina, na faixa de 47-67 ppm nos três compostos.

Visualiza-se o maior deslocamento químico de C-1 ligado ao grupo amino (140,05 ppm) da 4-morfolinoanilina comparando com o composto 4-(4-nitrofenil)morfolina (139,04 ppm).

A *N*-(4-morfolinofenil)acetamida apresenta deslocamentos químicos característicos do grupamento acetamida, com a presença da metila em 24,53 ppm (C-7) e do carbono ligado a carbonila em 168,43 ppm.

Os compostos também foram caracterizados por CG-EM, na qual visualiza-se o íon molecular esperados para cada um dos compostos.

A partir da síntese dos três compostos obteve-se os substratos necessários para a etapa seguinte de halogenação.

3.2.5 Reações de Substituição Eletrofílica Aromática

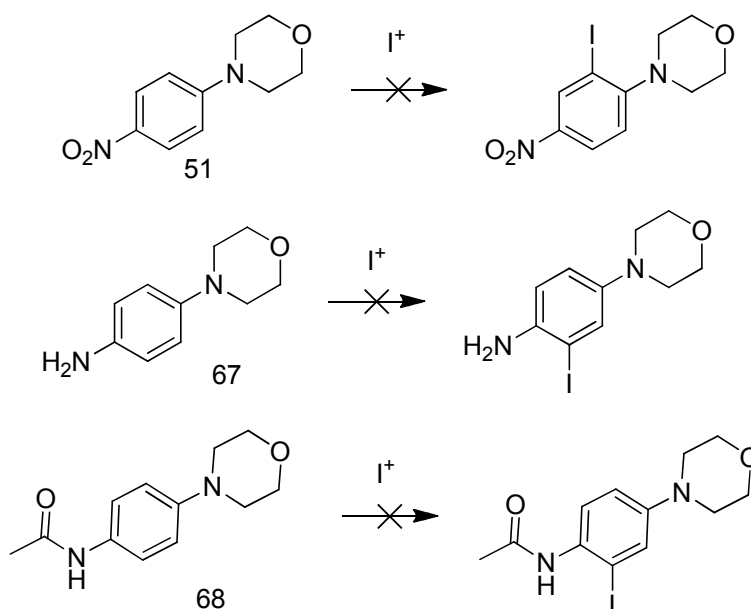
3.2.5.1 Reações de Iodação

A partir dos substratos sintetizados anteriormente (4-(4-nitrofenil)morfolina, 4-morfolinoanilina e *N*-(4-morfolinofenil)acetamida) realizou-se diversas reações com diferentes metodologias sintéticas conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4. Condições reacionais nas reações de iodação

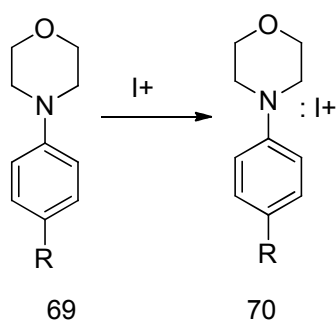
Experimento	Condições Reacionais
1	KICl ₂ ; MeOH:H ₂ O (1:1); 2h, t.a.
2	KICl ₂ ; AcOH; 20 h, 50 °C.
3	KICl ₂ ; AcOH; 48 h, 90 °C
4	I ₂ ; Dioxano:Piridina(1:1); 3 h, 0°C.
5	I ₂ (1:4); dioxano:piridina (1:1); 24h; t.a.
6	CF ₃ COOAg; I ₂ (1:2); DCM; 2 h, 90 °C
7	CF ₃ COOAg; I ₂ (1:1,5); DCM; 40 h; t.a.
8	CF ₃ COOAg; I ₂ (1:1,5); DCM; 4,5 h; 50 °C
9	ICI-piridina; AcOH; 40h; t.a.
10	ICI-piridina; AcOH; 5 dias; 110 °C
11	Oxone: NaI (1:1,25); MeOH: H ₂ O (1:1); 4 dias; t.a.
12	Oxone: NaI (1:1,25); MeOH: H ₂ O (1:1); 3h; 110 °C
13	Ce(NH ₄) ₂ (NO ₃) ₆ : NaI (1:2); MeOH: H ₂ O (1:1); 4 dias; t.a.

A proposta em todas as metodologias sintéticas foi o uso da espécie I^+ , esquema 28. Entretanto, mesmo com a diferença de reatividade entre os substratos, não obteve-se o resultado esperado. O acompanhamento reacional foi realizado por CG-EM e mostrou somente a visualização do íon molecular do substrato.



Esquema 28. Reações de Iodação

Dado a estrutura dos compostos derivados da morfolina, o iodo eletrofílico pode ter complexado com o anel morfólico desativando o substrato para a reação de interesse. A formação de complexos morfolina-iodo é relatada na literatura como agente de iodação de fenóis (Esquema 29). (DA FROTA *et al.*, 2009)

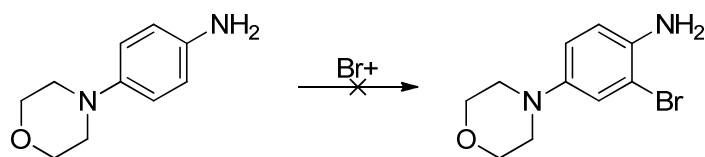


Esquema 29. Formação de complexo morfolina-iodo

3.2.5.1 Reações de Bromação

Nas reações de bromação utilizou-se como substrato as moléculas: *N*-(4-morfolinofenil)acetamida e 4-morfolinoanilina.

Com as condições reacionais nas quais utilizou-se a 4-morfolinoanilina (Tabela 5) não se obteve o produto esperado em nenhum dos experimentos, com somente a visualização do íon molecular do substrato na CG-EM, conforme visualizado na figura 14 e respectivo EM.



Esquema 30. Reações de Bromação utilizando 4-morfolinoanilina

Tabela 5. Condições reacionais utilizando 4-morfolinoanilina como reagente na reação de bromação

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação aminoderivado: Br ₂ (1:2,6); DCM; 2,5h; t.a.
2	Relação aminoderivado: NBS (1:1); NH ₄ OAc; ACN; 26h; t.a.
3	Relação aminoderivado: NBS (1:1); NH ₄ OAc; ACN; 1,5h; 60 °C

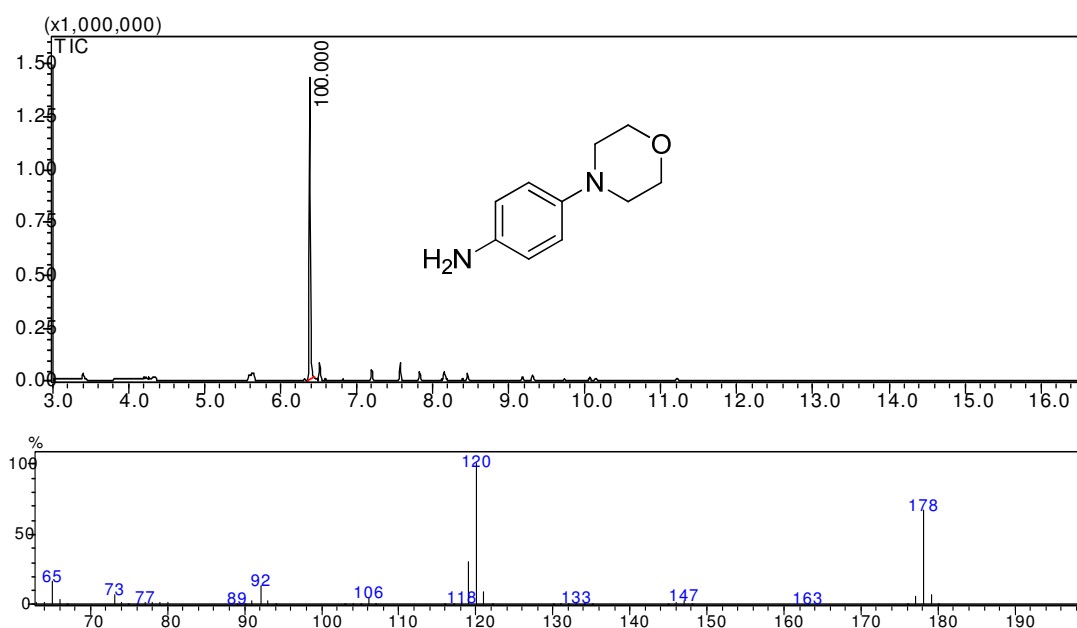


Figura 14. Cromatograma e espectro de massas da reação de bromação, experimento 1, utilizando a 4-morfolinoanilina

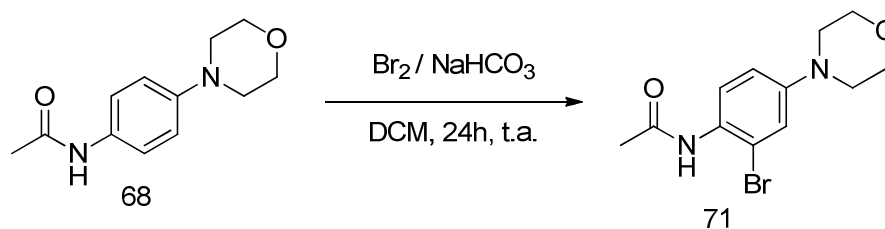
Realizou-se as seguintes reações de bromação utilizando a *N*-(4-morfolinofenil)acetamida (Tabela 6).

Tabela 6. Condições reacionais utilizando *N*-(4-morfolinofenil)acetamida como reagente na reação de bromação

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação derivado acetilado: Br ₂ (1:4); DCM; 3h; t.a.
2	Relação derivado acetilado: Br ₂ (1:4); NaHCO ₃ ; DCM; 7h; t.a.
3	Relação derivado acetilado: Br ₂ (1:3); NaHCO ₃ ; DCM; 24h; t.a.
4	Relação derivado acetilado: NBS (1:2); AcOH; 36h; t.a.
5	Relação derivado acetilado: NBS (1:4); NH ₄ OAc; ACN; 4h; t.a.

Todavia, nos experimentos 2, 4 e 5 houve indícios de formação de produto, mas a separação não foi satisfatória e não se conseguiu isolar o produto.

Na reação na qual utilizou-se Br₂/NaHCO₃ à temperatura ambiente por 24 horas (experimento 3), visualiza-se no CG-EM a formação do produto bromado, como produto principal, conforme Figura 15 (m/z 298).



Esquema 31. Reação de bromação *N*-(4-morfolinofenil)acetamida e $\text{Br}_2/\text{NaHCO}_3$

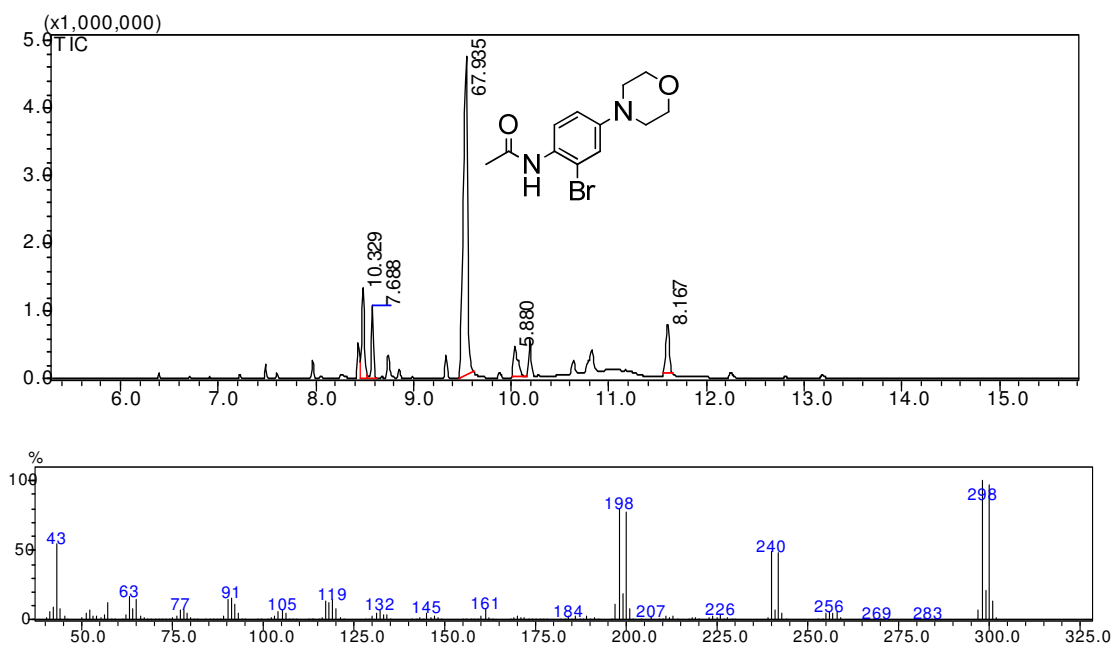


Figura 15. Cromatograma e espectro de massas da reação de bromação *N*-(4-morfolinofenil)acetamida e $\text{Br}_2/\text{NaHCO}_3$

Diversos esforços foram feitos para o isolamento e purificação do produto, mas o objetivo não foi atingido.

Comparando o espectro de RMN de ^{13}C do produto proveniente da reação de $\text{Br}_2/\text{NaHCO}_3$ com o espectro do reagente (Figura 16, evidencia-se a formação do produto desejado através da visualização do sinal com deslocamento químico em 125,52 ppm, característico da ligação carbono-bromo.

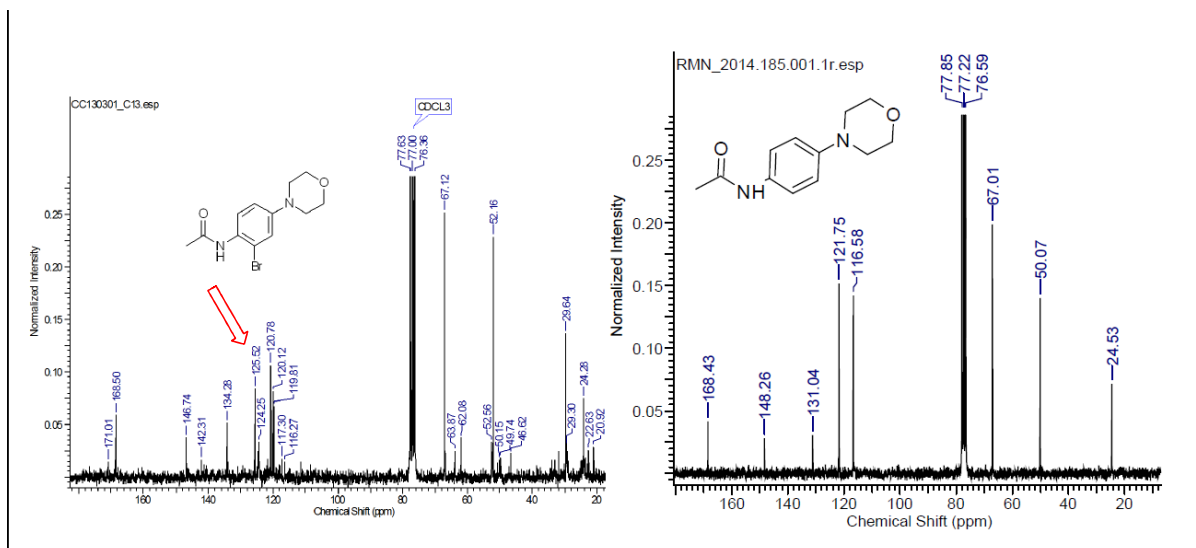


Figura 16. Comparação do espectro de RMN ^{13}C da reação de bromação da *N*-(4-morfolinofenil)acetamida e do reagente *N*-(4-morfolinofenil)acetamida

Mas como o processo de isolamento e purificação do produto não foi efetivo, alterou-se a abordagem sintética a ser utilizada.

Alterou-se a estratégia sintética e foi desenvolvida uma nova sequência de reações para a formação da ligação C-N em um novo substrato (dinitroclorobenzeno) e com isso, a introdução do halogênio via um sal de diazônio (Figura 17).

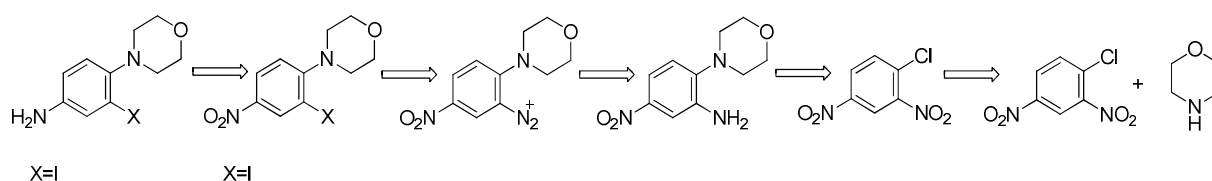
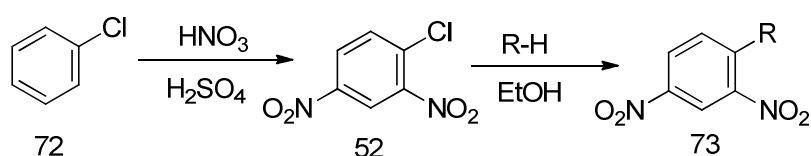


Figura 17. Retroanálise de uma abordagem alternativa para a formação do derivado halogenado

3.3 Síntese de derivados de 1-amino-2,4-dinitrobenzeno

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

Após a obtenção do 2,4-dinitroclorobenzeno realizou-se a reação de substituição nucleofílica aromática utilizando etanol como solvente, conforme Esquema 32.



Esquema 32. Preparação dos derivados 1-amino-2,4-dinitrobenzeno

A metodologia sintética utilizada possui dois procedimentos experimentais: as reações foram realizadas à temperatura ambiente (Método A) (Tabela 7) ou a 70 °C (Método B). (Tabela 8)

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

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

O mecanismo reacional proposto para a reação de formação de ligação C-N seria o mecanismo de adição-eliminação. Neste mecanismo ocorre o ataque do nucleófilo ao anel aromático e eliminação do grupo de saída. No caso da reação de formação dos 1-amino-2,4-dinitrobenzeno ou 4-(4-nitrofenil)morfolina, há eliminação de cloreto. (UM *et al.*, 2012; GAZITUA *et al.*, 2014)

Na síntese dos 1-amino-2,4-dinitrobenzeno, a carga parcial positiva do carbono ligado ao cloro e a presença dos dois grupos retiradores de densidade eletrônica nas posições 2 e 4 no anel aromático (grupos nitro) favorecem o ataque do nucleófilo. Além disso, o ataque do nucleófilo ao carbono deficiente em densidade eletrônica é favorecido pela presença de grupos doadores de densidade eletrônica que aumentem a nucleofilicidade da amina e com isso sua reatividade frente as reações de substituição nucleofílica aromática.

Há inúmeras sínteses de derivados de 1-amino-2,4-dinitrobenzeno relatadas na literatura.(KOIKE *et al.*, 1998; HUERTAS *et al.*, 2000; BAKAVOLI *et al.*, 2008; DIAS *et al.*, 2008) Entretanto, as diferenças entre elas são, basicamente: os tipos de substrato utilizados e as condições reacionais, como solventes, bases, temperatura e utilização de sais de metais, como por exemplo Pd(OAc)₂.(FENG *et al.*, 2015)

Devido a uma maior consciência ecológica, ocorre atualmente a busca por metodologias sintéticas que acarretem um menor dano ao meio ambiente, sem a utilização de solventes tóxicos,(ROSS AND FINKELSTEIN, 1957; MAIER and Pfeleiderer, 2010; Rusanov *et al.*, 2011) longos tempos reacionais(Henichart *et al.*, 1980a; BOIANI *et al.*, 2006; GULEVSKAYA *et al.*, 2011; GAZITUA *et al.*, 2014) e uso de metais pesados.(FENG *et al.*, 2015)

Baseada neste contexto, a metodologia sintética desenvolvida para a preparação de derivados de 1-amino-2,4-dinitrobenzeno, tem como vantagens: uma abrangência de aminas primárias e secundárias (aminas alifáticas, cíclicas e aromáticas), o uso de solvente de fácil manipulação e de fontes renováveis, tempos reacionais curtos e sem a utilização de atmosfera inerte ou sais de metais. Os rendimentos reacionais obtidos foram em geral excelentes, sendo equivalentes ou melhores do que os rendimentos encontrados na literatura, segundo Tabela 7 e 8.

Tabela 7. Comparação de rendimentos dos produtos obtidos com valores encontrados na literatura para as reações de S_N^{Ar} utilizando aminas e 2,4-dinitroclorobenzeno à t.a.

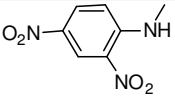
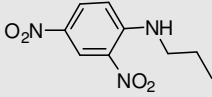
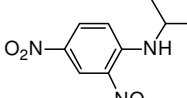
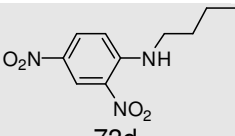
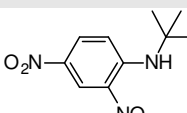
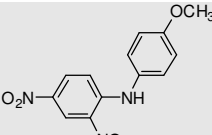
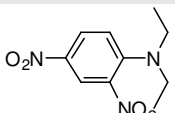
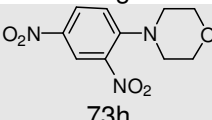
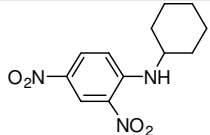
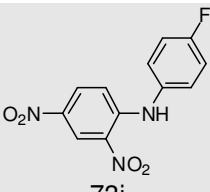
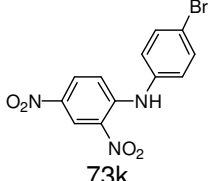
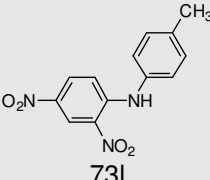
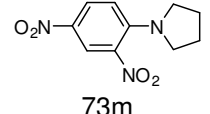
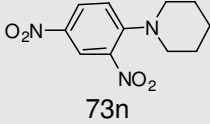
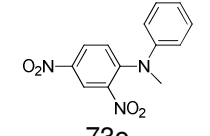
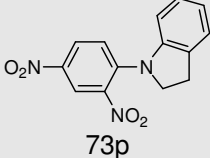
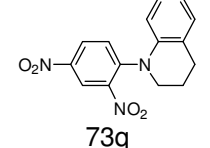
1-amino-2,4-dinitrobenzeno	Tempo (h)	Rend. Obtido (%)	Rend. Lit. (%)
 73a	5	91	100 (PIERSANTI <i>et al.</i> , 2007)
 73b	6	70	70 (ORMAZABAL-TOLEDO <i>et al.</i> , 2013); 98 (MAIER AND PFLEIDERER, 2010)
 73c	24	92	84 (FENG <i>et al.</i> , 2015)
 73d	6	70	81 (VERBEECK <i>et al.</i> , 2010); 94 (BURLOV <i>et al.</i> , 2006); 85 (RAMANA AND SHARMA, 2013); 80 (ROSS AND FINKELSTEIN, 1957); 83 (BAKAVOLI <i>et al.</i> , 2008);
 73e	24	89	93 (BOTTINI AND OLSEN, 1962); 96 (ROSS, 1959)
 73f	4	95	28 (GULEVSKAYA <i>et al.</i> , 2011); 100 (HENICHART <i>et al.</i> , 1980b)
 73g	5	95	71 (KOIKE <i>et al.</i> , 1998)
 73h	1,5	96	87 (DIAS <i>et al.</i> , 2008); 89 (RAMANA AND SHARMA, 2013) 17 (HUERTAS <i>et al.</i> , 2000) 94 (RUSANOV <i>et al.</i> , 2011); 80 (BOIANI <i>et al.</i> , 2006))

Tabela 8. Comparação de rendimentos dos produtos obtidos com valores encontrados na literatura para as reações de S_N^{Ar} utilizando aminas e 2,4-dinitroclorobenzeno à 70 °C

1-amino-2,4-dinitrobenzeno	Tempo (h)	Rend. Obtido (%)	Rend. Literatura (%)
 73i	4	94	76 (RAMANA <i>et al.</i> , 2013) 86 (FENG <i>et al.</i> , 2015)
 73j	24	94	79 (BELL <i>et al.</i> , 1966)
 73k	24	96	-
 73l	5	97	34 (GULEVSKAYA <i>et al.</i> , 2011)
 73m	1	96	80 (RAMANA <i>et al.</i> , 2013); 40 (BOIANI <i>et al.</i> , 2006)
 73n	4	91	100 (LIGUORI <i>et al.</i> 2011); 73 (GAZITUA <i>et al.</i> , 2014); 6 (HUERTAS <i>et al.</i> , 2000); 83 (BOIANI <i>et al.</i> , 2006)
 73o	24	100	-
 73p	5	98	-
 73q	6 dias	98	-

Obteve-se um conjunto de 17 moléculas derivadas de 1-amino-2,4-dinitrobenzeno. Todas as moléculas foram caracterizadas pelas técnicas de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV e CG-EM.

As moléculas 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina e a 1-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina são inéditas e de modo a confirmar sua identificação foram caracterizadas por EMAR, além de RMN ^1H e ^{13}C , IV e CG-EM (Figura 18 e 19). Devido a baixa ionização destas moléculas com a utilização da técnica por ESI, optou-se pela técnica por APCI. Os resultados encontrados pela caracterização por EMAR revelam uma massa obtida ($\text{M}+\text{H}^+$): 286,0824 para a 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina e 300,0974 para a 1-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. Valores estes condizentes com os valores calculados, 286,0822 e 300,0979 respectivamente.

Na síntese destas moléculas obteve-se um rendimento de 98% em ambos os casos.

Os resultados encontrados corroboram juntamente com as outras técnicas analíticas com a caracterização das moléculas.

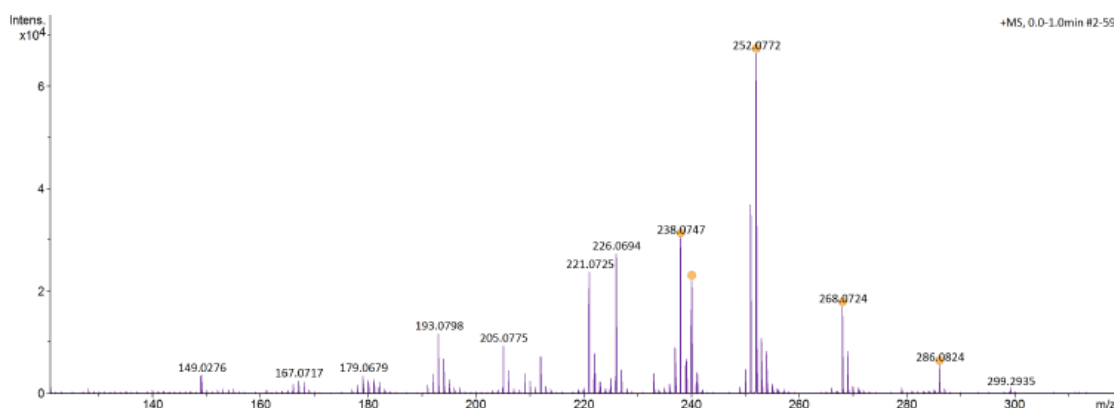


Figura 18. Espectro de massas de alta resolução da 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina

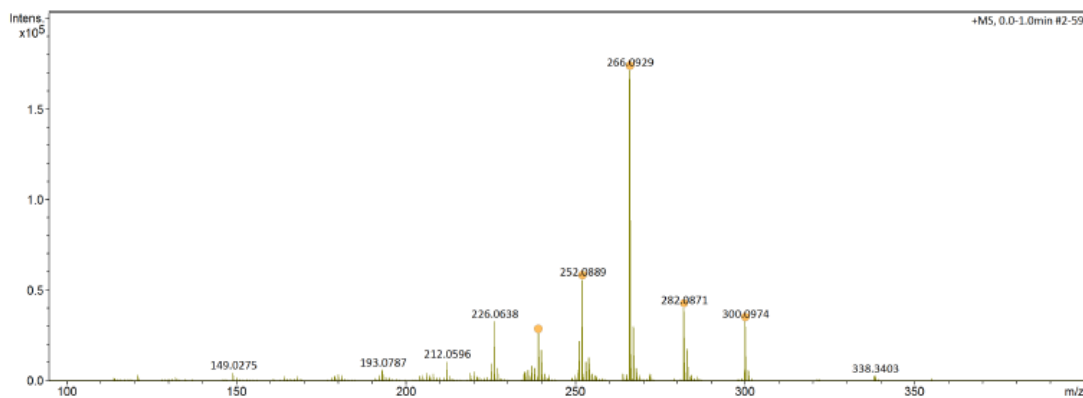


Figura 19. Espectro de massas de alta resolução da 1-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A partir do conjunto destas 17 moléculas foi realizado o estudo de seletividade das reações de redução.

3.4 Reações de redução de compostos 1-amino-2,4-dinitro derivados

O objetivo das reações de redução foi o estudo da regioseletividade da reação de redução dos compostos 1-amino-2,4-dinitro derivados.

Com o objetivo de investigação da redução de um ou dos dois grupos nitro nas moléculas, realizou-se as seguintes metodologias de redução: Pd/C e H₂, Pd/C e H₂NNH₂.H₂O; SnCl₂; NiCl₂/borohidreto de sódio, ditionito de sódio, enxofre e sulfeto de sódio.

Entretanto, o isolamento e purificação dos produtos obtidos não foram satisfatórios em sua grande maioria.

Realizou-se a reação com sulfeto de sódio com a molécula 1-(2,4-Dinitrofenil)morfolina na qual obteve-se o composto *N,N'*-(4-Morfolino-1,3-fenileno)diacetamida após a acetilação do produto reduzido, com 17% de rendimento e um tempo reacional de 5 dias.

A literatura descreve o uso de sais como sulfetos de sódio ou amônia para a redução de um número limitado de exemplos de derivados de 2,4-dinitroanilinas para obter os derivados do tipo 2-amino-4-nitroanilinas sob diversas condições reacionais. Há uma grande variação de rendimentos reportados. (RAMAGE AND TRAPPE, 1952; CASY AND WRIGHT, 1966; GUERRET *ET AL.*, 1983; CHAMBERS AND DENNY, 1986; AL-EBAISAT, 2011; RENTON *et al.*, 2012)

Portanto, optou-se pelo estudo com os derivados 2,4-dinitrados com as seguintes metodologias de redução: SnCl₂, hidrogenação catalítica e redução com hidrazina.

Os resultados obtidos variaram significativamente de acordo com a metodologia empregada; suscetibilidade dos grupos funcionais presentes na molécula; tempo reacional e concentração dos reagentes.

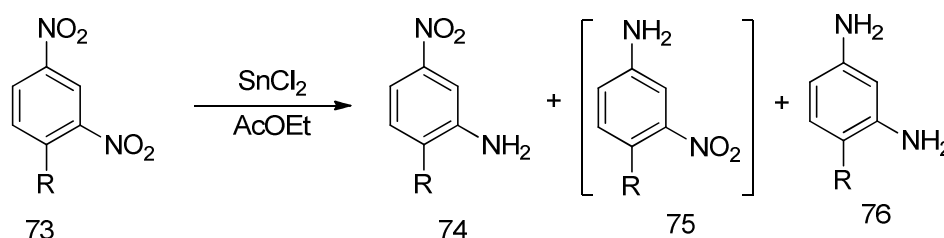
3.4.1 Redução com SnCl_2 de derivados 1-amino-2,4-dinitrobenzenos

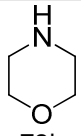
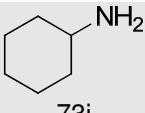
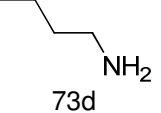

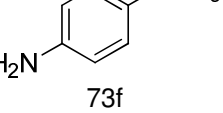
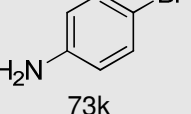
As reações com SnCl_2 foram realizadas utilizando como solvente acetato de etila à temperatura ambiente.

O isolamento reacional baseou-se no caráter anfótero do SnCl_2 , no qual o mesmo foi precipitado com hidróxido de amônio e filtrado em Celite.

De forma a avaliar a seletividade de redução dos grupos nitro, primeiramente realizou-se as reações com 4 equivalentes de SnCl_2 . Os resultados são mostrados na tabela 9.

Tabela 9. Estudo das Reações com SnCl_2 com 4 equivalentes de SnCl_2

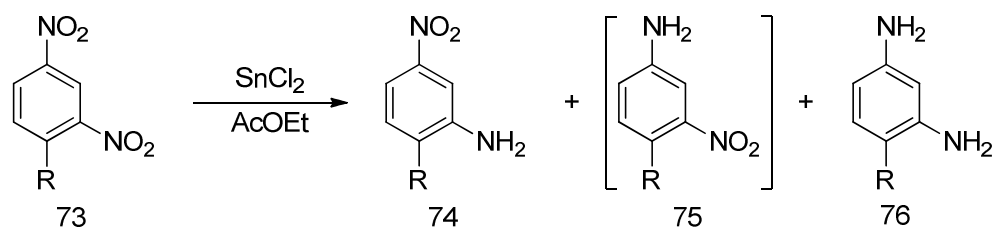


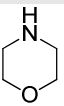
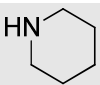
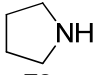

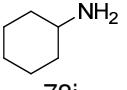
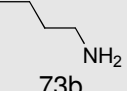
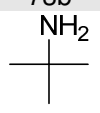
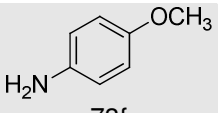
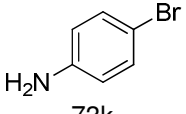
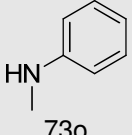
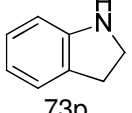
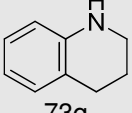
R-H	Tempo (h)	Substrato (%)	5-nitro derivados (%)	Composto Di-reduzido (%)
 73h	2,0	8,9	71,1	20
 73i	0,5	98,7	1,25	-
 73d	26	12,5	87,5	-
 73e	26	47,6	52,3	-
 73f	18	3,9	83,8	12,3
 73k	26	-	100	-

Em geral, os resultados mostraram que não houve o consumo completo do substrato, apesar de longos tempos reacionais.

A fim de que houvesse o total consumo de substrato, aumentou-se o número de equivalentes de SnCl_2 para 7.

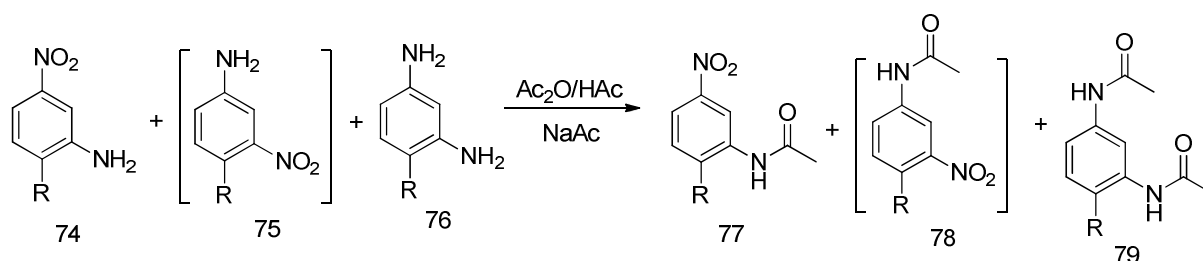
Os resultados são mostrados na Tabela 10.

Tabela 10. Estudo das Reações com SnCl₂ com 7 equivalentes de SnCl₂

R-H	Tempo (h)	Substrato (%)	5-nitro derivados (%)	Composto di-reduzido (%)
 73h	0,5	-	75,1	24,9
 73n	1	-	78,6	21,4
 73m	5	-	55,4	44,5
 73a	33	27,3	9,8	62,8
 73i	8	95,9 ¹	4,0	-
 73b	49	-	4,7	80,9
 73e	49	8,4	15,1	76,5
 73f	16	-	34,1	65,9
 73k	2,5	-	49,5	50,5
 73o	6,5	-	45,1	54,9
 73p	2	-	60,5	39,5
 73q	4	-	46	53,9

¹Mistura de produto monoreduzido e substrato

A partir da mistura reacional realizou-se a reação de acetilação, de acordo como o esquema 33.



Esquema 33. Reação de Acetilação

Com o produto isolado da mistura acetilada iniciou-se o processo de separação entre os compostos. A princípio, optou-se pela separação entre os compostos com coluna de sílica gel, com diversos sistemas de solventes, mas os resultados não foram satisfatórios. Então, optou-se pela separação em Cromatotron. O processo de separação e purificação foi bastante complexo entre as moléculas estudadas.

Mas conseguiu-se o isolamento, purificação e caracterização das seguintes moléculas demonstradas na Figura 20 com seus respectivos rendimentos.

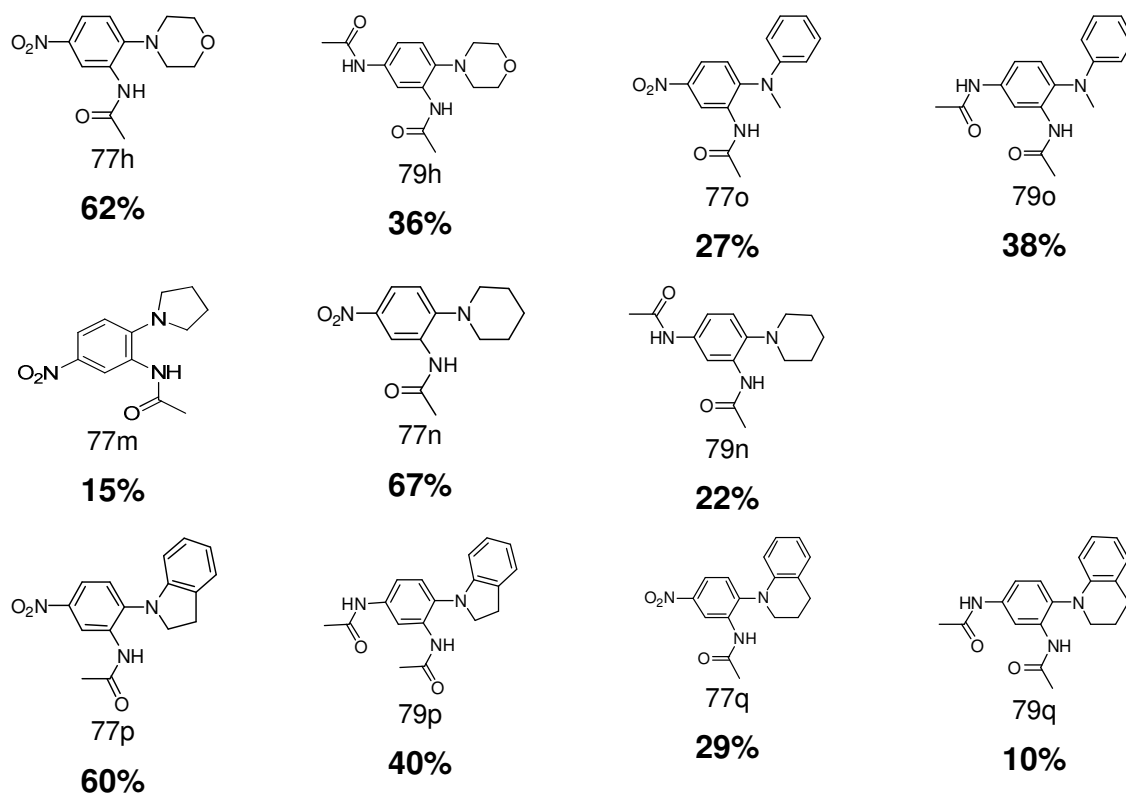


Figura 20. Rendimento das reações de redução com SnCl₂ com 7 equivalentes de SnCl₂

As análises por CG-EM demonstraram que a utilização do SnCl_2 como redutor resulta na formação de somente um dos possíveis regioisômeros mono reduzidos.

Os resultados obtidos resultaram na redução do grupo nitro na posição 2, *orto* ao grupo amina. A regioseletividade da reação de redução com SnCl_2 ocorre em função da capacidade do grupamento amina na posição 1 de coordenar com o sal redutor. (BELLAMY AND OU, 1984; RAI et al., 2005; GRIG-ALEXA *et al.*, 2012)

Os espectros de RMN de hidrogênio dos produtos reduzidos e acetilados mostraram a presença de dois prótons desblindados *orto* ao grupo nitro na posição 4 além de um grupo acetamida. A figura 21 mostra o espectro de RMN de ^1H da *N*-(2-morfolino-5-nitrofenil)acetamida onde observa-se um simpleto referente ao hidrogênio da ligação $\text{C}^3\text{-H}$ em 9,18 ppm, devido tanto ao efeito do grupo nitro na posição 4, quanto ao efeito anisotrópico da carbonila do grupo acetamida na posição 2. Um simpleto largo em 8,16 ppm é devido ao hidrogênio da ligação N-H amídica, e um duplete em 7,93 ppm ($J=10\text{Hz}$) refere-se ao hidrogênio em $\text{C}^5\text{-H}$ que está acoplado com o hidrogênio da ligação $\text{C}^6\text{-H}$ em 7,19 ppm ($J=10\text{Hz}$). Os grupos metilenos pertencentes ao anel morfolina têm deslocamentos químicos 3,91 ppm e 2,95 ppm, enquanto o grupo metila da acetamida é observado em 2,26 ppm.

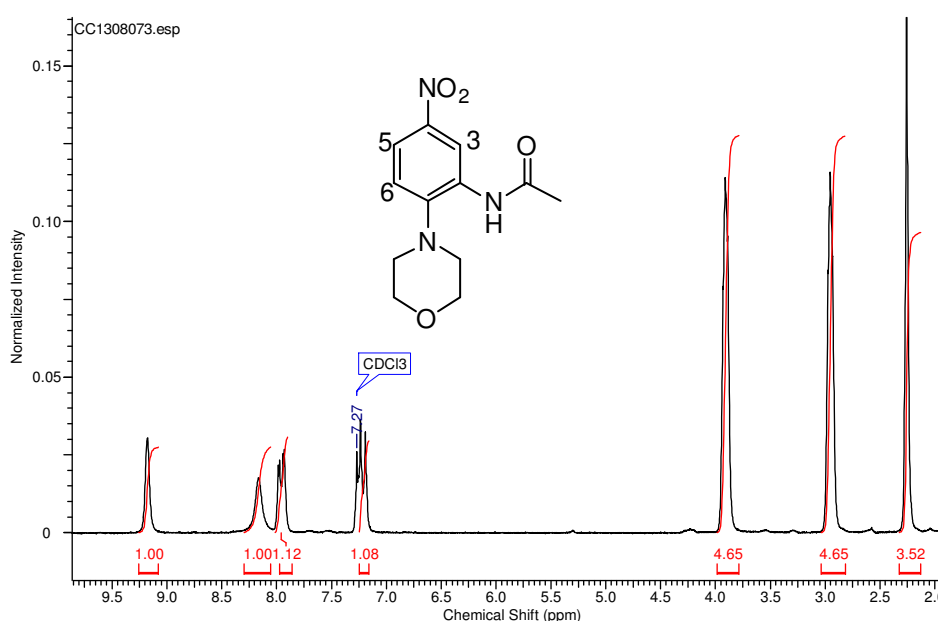


Figura 21. Espectro de RMN de hidrogênio do composto mono reduzido *N*-(2-morfolino-5-nitrofenil)acetamida

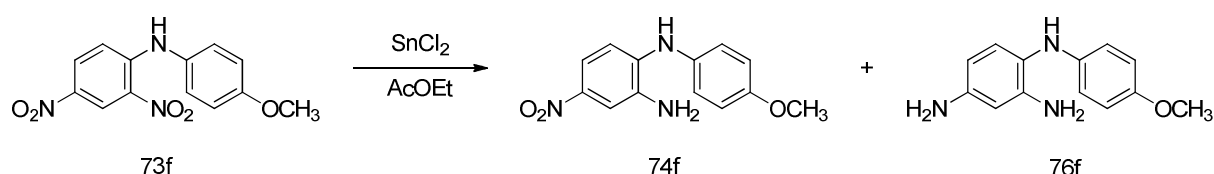
Com as amins secundárias o processo de isolamento e purificação não foi satisfatório.

As reações de acetilação demonstraram que houve uma mistura de produtos acetilados e possivelmente a formação de benzoimidazóis. Entretanto, as separações foram complexas e não foi possível realizar o isolamento e consequente caracterização.

3.4.1.1 Redução da molécula *N*-(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina com SnCl_2

Em uma tentativa de melhor compreender o processo de redução, realizou-se a reação de redução da molécula *N*-(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina (Esquema 34).

Com a conversão realizada, a mistura reacional foi isolada e separada em coluna de sílica gel, utilizando o sistema de solvente hexano:diclorometano em concentrações crescentes mais 0,05% de trietilamina, em frações nas quais foi possível identificar o composto mono e di reduzido através do CG-EM (Figura 22).



Esquema 34. Reação de redução da *N*-(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina com SnCl_2

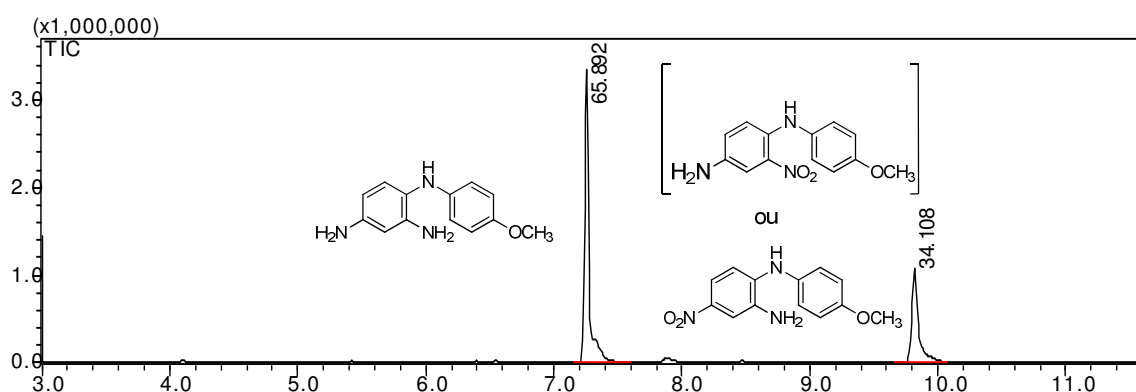


Figura 22. Cromatograma da reação de redução da *N*-(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina

Através do processo de separação, conseguiu-se somente o isolamento do produto di reduzido.

Com o produto di reduzido isolado, realizou-se a reação de acetilação. Esperava-se que o íon molecular visualizado seria o m/z 313, característico do composto di reduzido acetilado, a molécula *N,N'*-(4-((4-metoxifenil)amino)-1,3-fenileno)diacetamida, figura 23.

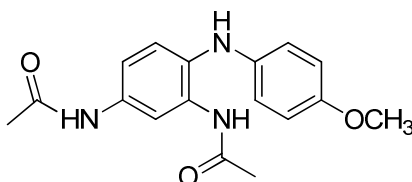


Figura 23. *N,N'*-(4-((4-metoxifenil)amino)-1,3-fenileno)diacetamida

Entretanto, obteve-se um único pico com valor m/z 295 (Figura 24).

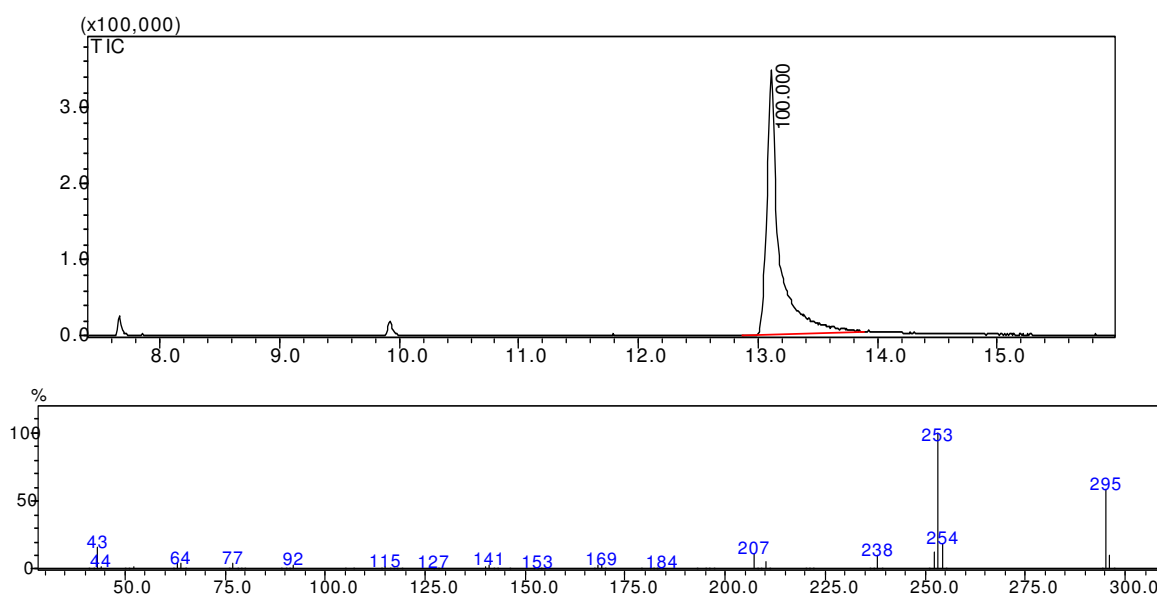
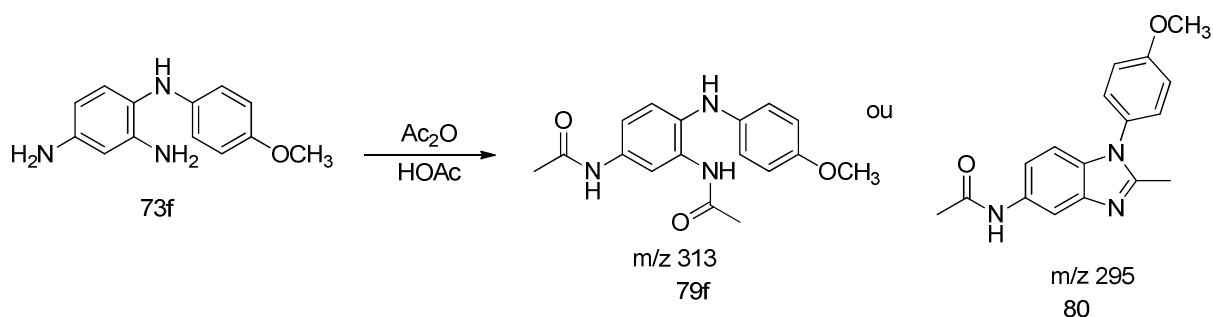


Figura 24. Cromatograma e espectro de massas do composto m/z 295

Havia a possibilidade de decomposição térmica do composto durante o processo de separação cromatográfica com perda de m/z 18 e a visualização não do íon molecular (m/z 313) e sim de $[M-18]^+ 295$.

Os possíveis compostos provenientes da acetilação são demonstrados no esquema 35.



Esquema 35. Possíveis compostos provenientes da reação de acetilação

O composto foi isolado e purificado com rendimento de 37%. A caracterização foi feita por RMN de ^1H e ^{13}C , IV e EMAR.

O assinalamento da estrutura através do espectro de RMN de ^1H é mostrado na tabela 11 em conjunto com seu espectro na figura 25.

Tabela 11. Deslocamentos químicos da *N*-(1-(4-metoxifenil)-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)acetamida e seus assinalamentos no espectro de RMN de ^1H

Estrutura	Deslocamento Químico- δ (ppm)	Assinalamento
<p style="text-align: center;">80</p>	2,04	H-11
	2,37	H-16
	3,85	H-15
	6,98	H-7
	7,15	H-13
	7,30	H-6
	7,43	H-12
	7,94	H-17
9,93	H-4	

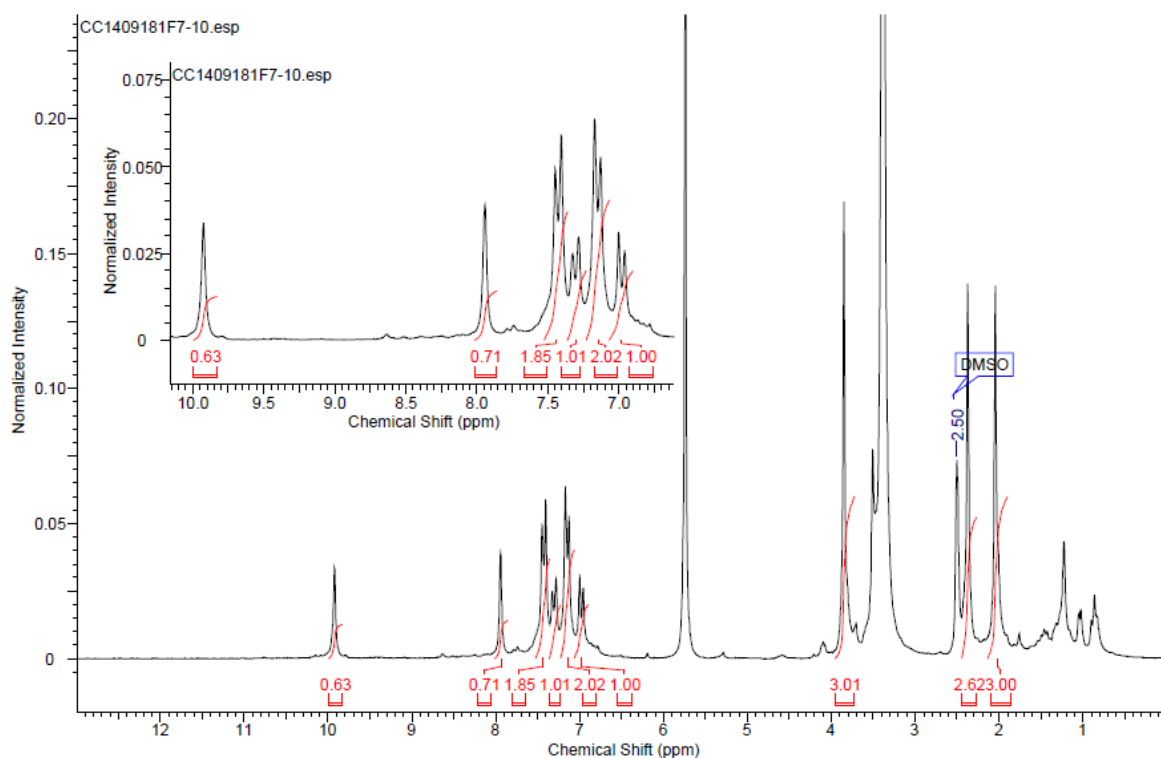


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H do composto *N*-(1-(4-metoxifenil)-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)acetamida

No espectro de RMN de ¹³C visualizam-se os sinais característicos das metilas presentes na estrutura com δ em 13,54; 23,49; 54,43; 55,05 ppm; além do sinal do carbono da carbonila com δ em 167,47 ppm (Figura 26).

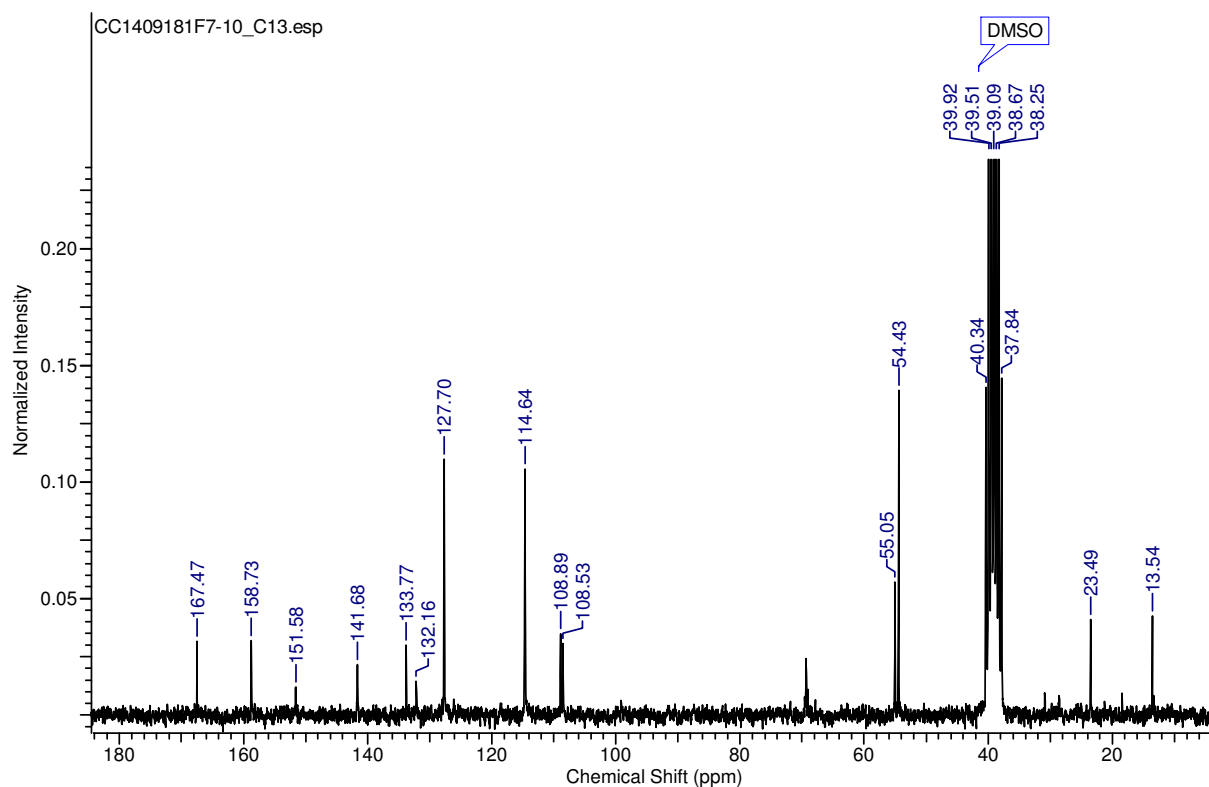


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-(1-(4-metoxifenil)-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)acetamida

O espectro de massas de alta resolução do composto mostra o íon molecular com massa ($\text{M}+\text{H}^+$): 296,1383; enquanto que a massa calculada ($\text{M}+\text{H}^+$) foi 296,1399 (Figura 27).

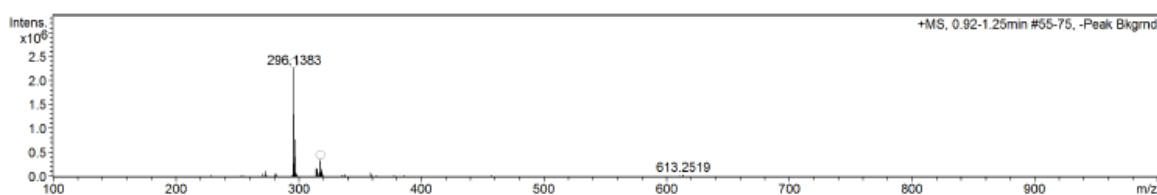


Figura 27. Espectro de massas de alta resolução do composto *N*-(1-(4-metoxifenil)-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)acetamida

De forma a avaliar a diferença ou similaridade da resposta de redução dos grupos nitro frente a diferentes metodologias de redução em comparação com a método por SnCl_2 , optou-se por realizar a redução por hidrogenação catalítica e com hidrato de hidrazina.

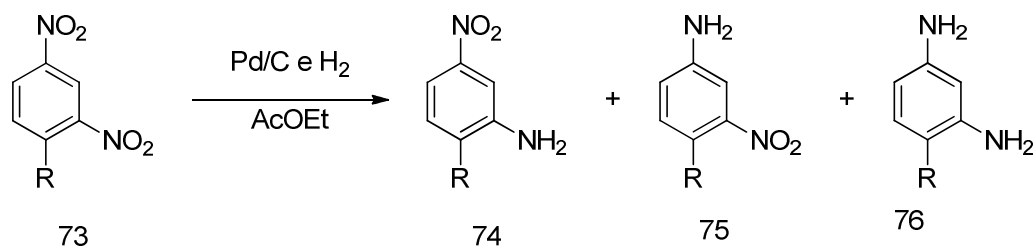
3.4.2 Reações de hidrogenação catalítica de derivados 1-amino-2,4-dinitrobenzenos

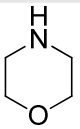
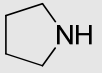
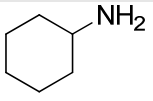
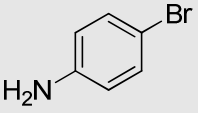
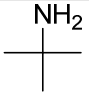
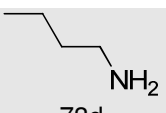
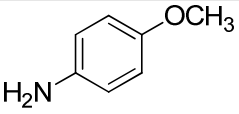
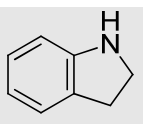
As reações por hidrogenação catalítica foram monitoradas por CG-EM e assim pode-se inferir através da visualização dos íons moleculares a formação dos isômeros mono reduzidos e do composto di reduzido.

O tempo reacional foi determinado em função do consumo total de substrato.

O isolamento das mesmas realizou-se por filtração simples para a retirada do catalisador e subsequente evaporação do material bruto.

Os resultados apresentados no estudo com a reação de hidrogenação catalítica são demonstrados na Tabela 12.

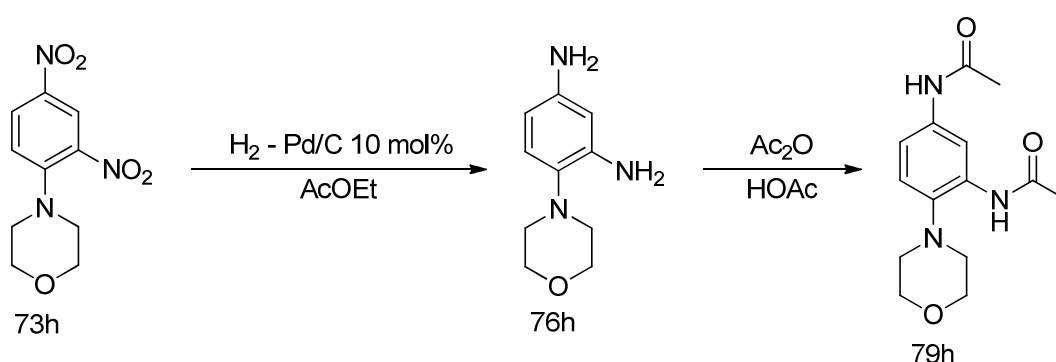
Tabela 12. Estudo das reações de hidrogenação catalítica

R-H	Tempo (h)	3-nitro derivados (%)	5-nitroderivados (%)	Composto di-reduzido (%)
 73h	1,5	-	-	100
 73m	1,5	21,2	20,8	58
 73i	1,0	16,7	83,3 ¹	-
 73k	3,0	89,5	5	5,5
 73c	3,0	80,7	19,3	-
 73d	4,5	71,2	-	28,8
 73f	1,5	59,6	-	40,4
 73p	1,5	50,7	9,4	19,5

¹: Mistura Substrato + Composto mono reduzido

O resultado esperado com a realização deste experimento seria a formação dos respectivos derivados triaminobenzeno.

Entretanto, este fato somente ocorreu com a 1-(2,4-dinitrofenil)morfolina com única formação do composto 4-morfolinobenzeno-1,3-diamina. De forma a manter a estabilidade do composto frente a reações de oxidação, devido ao sistema 1,4-fenilenodiamina e facilitar a caracterização do mesmo, o composto foi acetilado e formou-se o composto *N,N'*-(4-morfolino-1,3-fenileno)diacetamida com rendimento de 97% (Esquema 36).



Esquema 36. Síntese do composto *N,N'*-(4-morfolino-1,3-fenileno)diacetamida a partir da reação de hidrogenação catalítica

A caracterização do composto *N,N'*-(4-morfolino-1,3-fenileno)diacetamida por IV (Figura 28) permite verificar a visualização da banda de deformação axial da carbonila de amida em 1686 e 1658 cm^{-1} ; além das regiões de absorção de C-H de anel aromático em 3311 cm^{-1} e C-H de compostos alifáticos em 2951 e 2836 cm^{-1} .

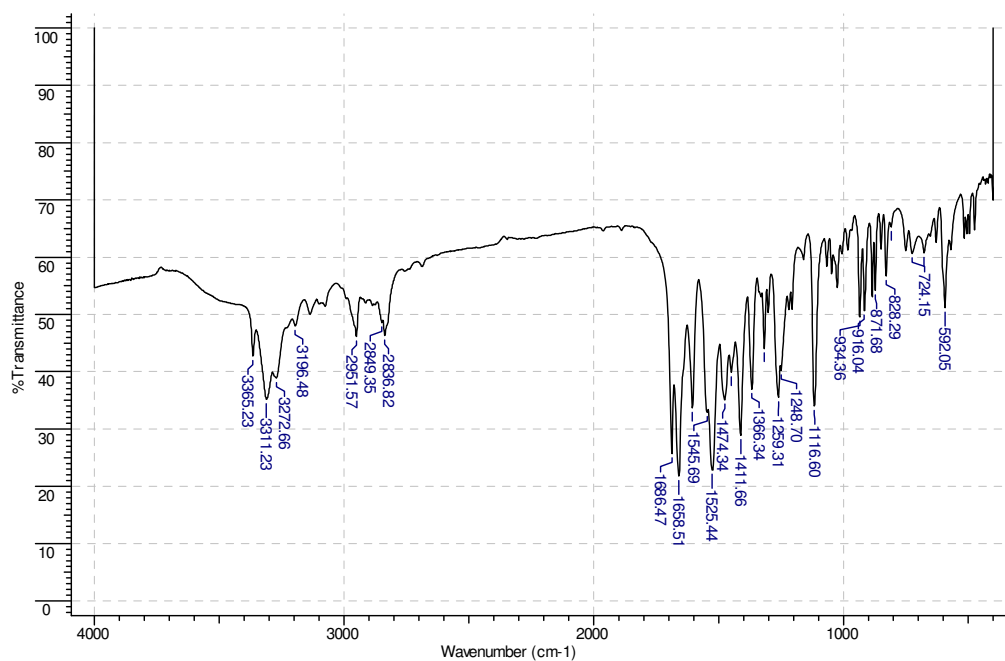


Figura 28. Espectro de infravermelho do composto *N,N'*-(4-morfolino-1,3-fenileno)diacetamida

A análise por CG-EM apresenta o íon molecular esperado do composto (m/z 277) (Figura 29). Além de outros picos decorrentes da fragmentação de grupamentos como o m/z 204 decorrente da perda do grupamento acetamida.

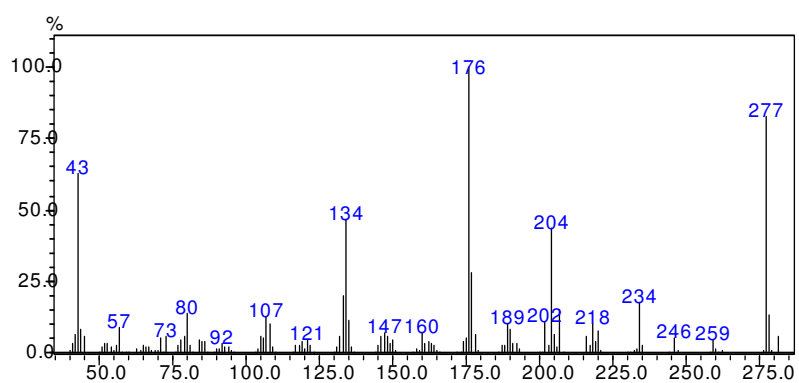
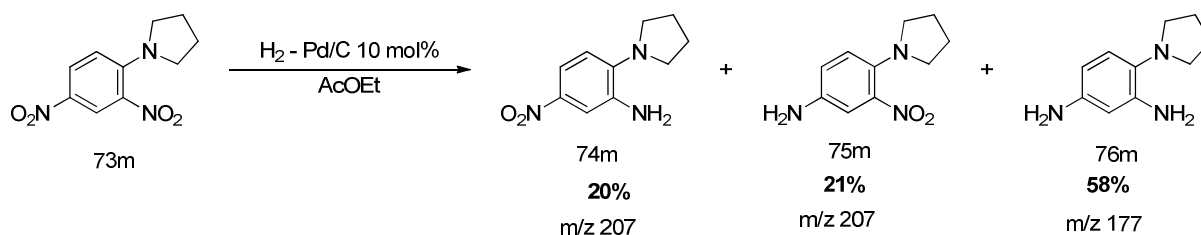


Figura 29. Espectro de massas do composto *N,N'*-(4-morfolino-1,3-fenileno)diacetamida

Através da comparação dos tempos de retenção dos compostos obtidos a partir da mistura reacional com a metodologia de redução por SnCl_2 e hidrogenação catalítica verifica-se que é possível identificar o isômero 5-nitroderivado.

3.4.2.1 Redução da molécula 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina por hidrogenação catalítica

A redução da molécula 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina mostrou a formação dos dois compostos mono reduzidos, além da formação do composto di reduzido, de acordo com o cromatograma (esquema 37 e figura 30).



Esquema 37. Reação de hidrogenação catalítica do composto 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina

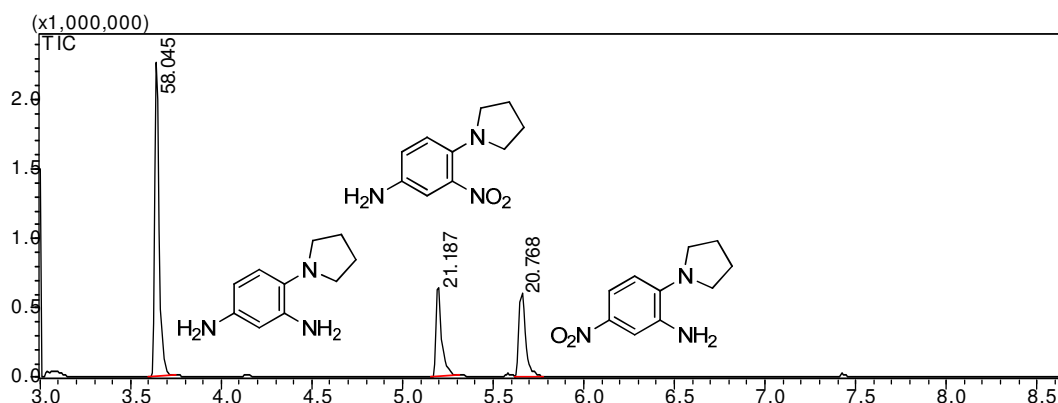


Figura 30. Cromatograma da reação de redução por hidrogenação catalítica da 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina

Através dos espectros de massas (Figura 32, 33 e 34) com a visualização dos íons moleculares característicos (m/z 177 e 207, respectivamente) foi possível a identificação que o primeiro pico trata-se do composto 4-(pirrolidin-1-il)benzeno-1,3-diamino, o segundo pico o isômero 3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)anilina.e o terceiro pico, o isômero 5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)anilina.

A inferência da identificação isomérica do segundo e terceiro pico pode ser feita em função da comparação com o tempo de retenção obtido na metodologia de redução com SnCl₂.

Na metodologia de redução com SnCl_2 houve a redução do grupo nitro *orto* ao grupo amina.

No experimento desta molécula com SnCl_2 visualiza-se o resultado da análise de CG-EM do composto 5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)anilina, com tempo de retenção de 5,7 minutos. (Figura 31)

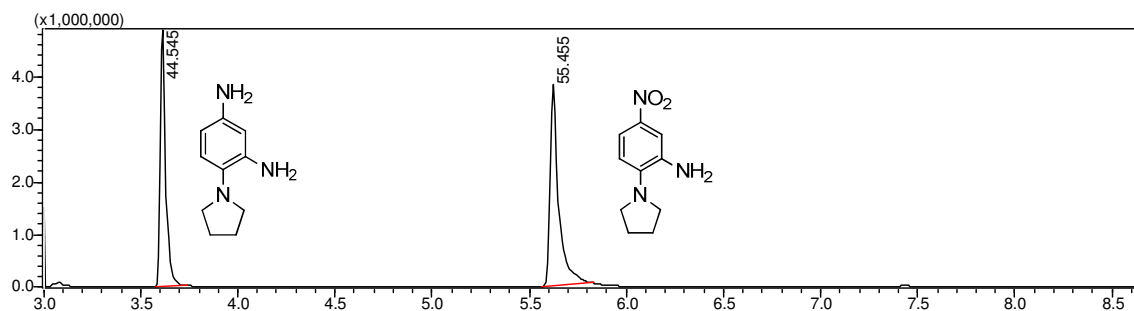


Figura 31. Cromatograma da reação da 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina com SnCl_2

No experimento com hidrogenação catalítica tem-se a visualização do tempo de retenção de 5,7 minutos para um dos isômeros, concluindo-se ser o mesmo.

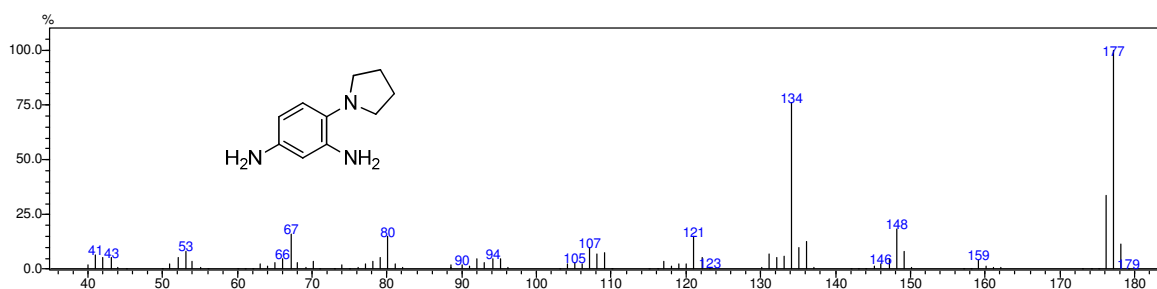


Figura 32. Espectro de massas do composto 4-(pirrolidin-1-il)benzeno-1,3-diamino

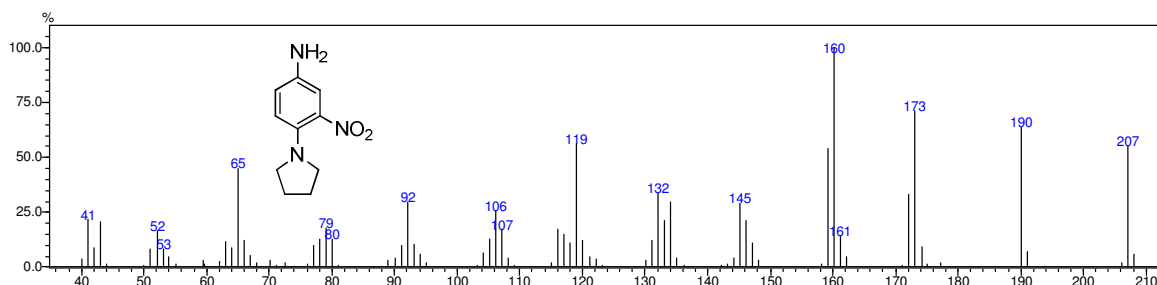


Figura 33. Espectro de massas do isômero 3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)anilina

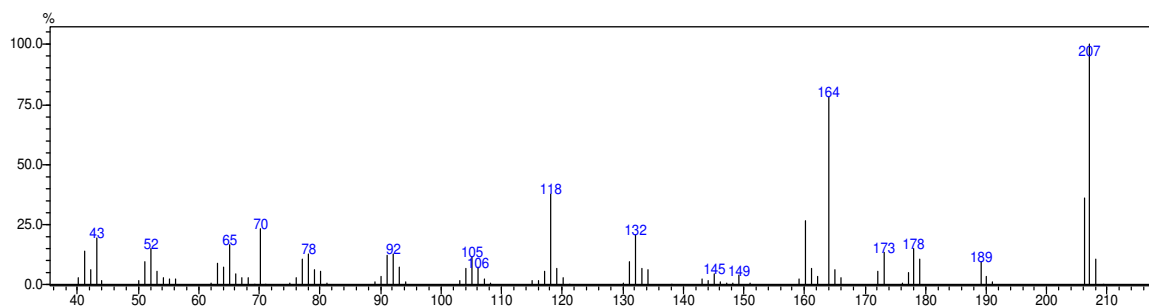


Figura 34. Espectro de massas do isômero 5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)anilina

De modo a facilitar a separação dos compostos realizou-se a acetilação da mistura reduzida.

O cromatograma deste resultado é mostrado no cromatograma da figura 35.

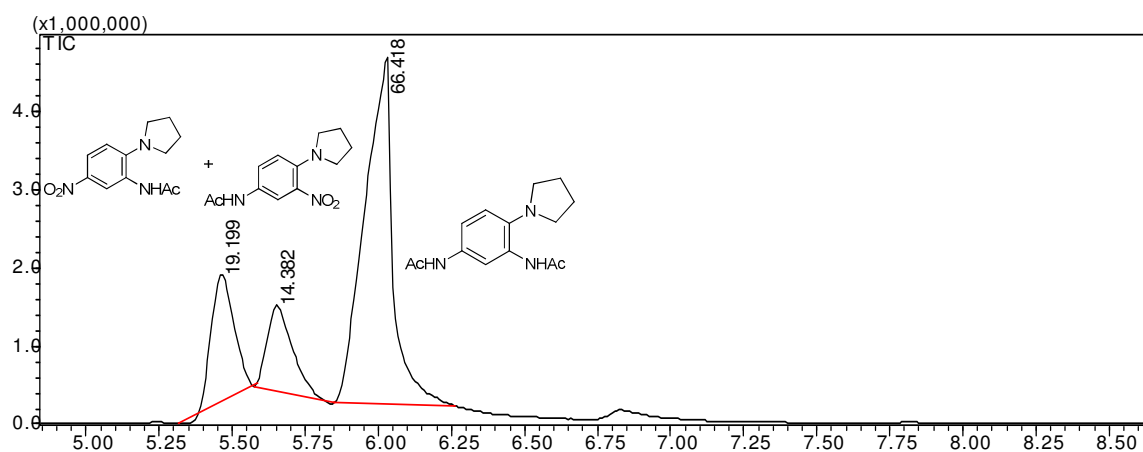
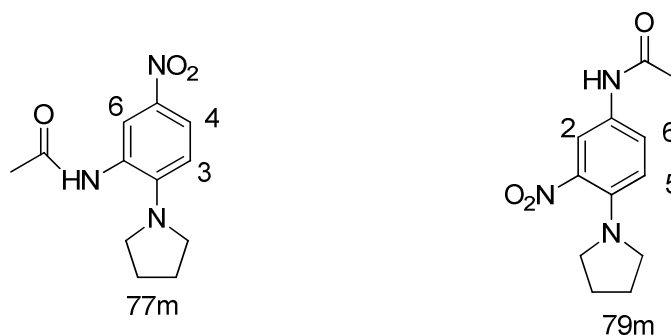


Figura 35. Cromatograma da reação de acetilação dos compostos reduzidos da 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina

Entretanto, apesar de diversas tentativas para que a separação fosse realizada o material bruto não conseguiu ser separado nos seus três componentes individuais. Houve a separação, em uma fração com os produtos mono reduzidos e acetilados e outra fração com o produto composto di acetilado. Realizou-se a caracterização da mistura por CG-EM e RMN de ^1H e ^{13}C .

Os compostos mono reduzidos e acetilados são mostrados na Figura 36.



N-(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida *N*-(3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida

Figura 36. Compostos *N*-(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida e *N*-(3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida

A análise por CG-EM mostra a mistura dos dois isômeros, conforme o cromatograma da figura 37. Os espectros de massas dos compostos mostram o íon molecular de 249, de acordo com massa dos isômeros mono reduzido e acetilado.

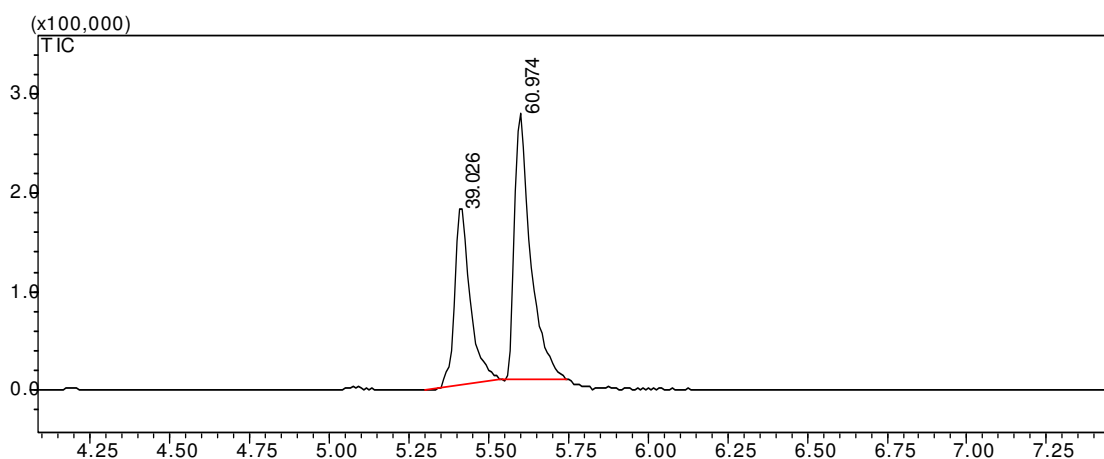


Figura 37. Cromatograma dos isômeros *N*-(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida e *N*-(3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida

A análise do espectro de hidrogênio por RMN (Figura 38) revela a proporção de 2:1 entre os compostos *N*-(3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida e *N*-(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida.

O isômero *N*-(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida apresenta um duplete em 6,74 ppm com $J = 8\text{Hz}$ referente ao hidrogênio em $C^3\text{-H}$ que está acoplado com o hidrogênio da ligação $C^4\text{-H}$ com deslocamento de 7,94 ppm. Pode-se observar um

duplete com $J = 2\text{Hz}$ relativo ao $\text{C}^6\text{-H}$ em 8,13 ppm e o hidrogênio da ligação N-H amídica em 9,96 ppm. O grupamento metila relativa as acetamidas possuem deslocamento de 2,02 ppm.

A presença do grupo nitro na posição 3 juntamente com o grupo acetamida resulta neste isômero tendo apenas um hidrogênio mais desblindado em contraste ao isômero com o grupo nitro na posição 5. Com isto através da análise do RMN de ^1H pode-se inferir que o isômero *N*-(3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida foi o composto principal e o isômero *N*-(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida, o composto minoritário.

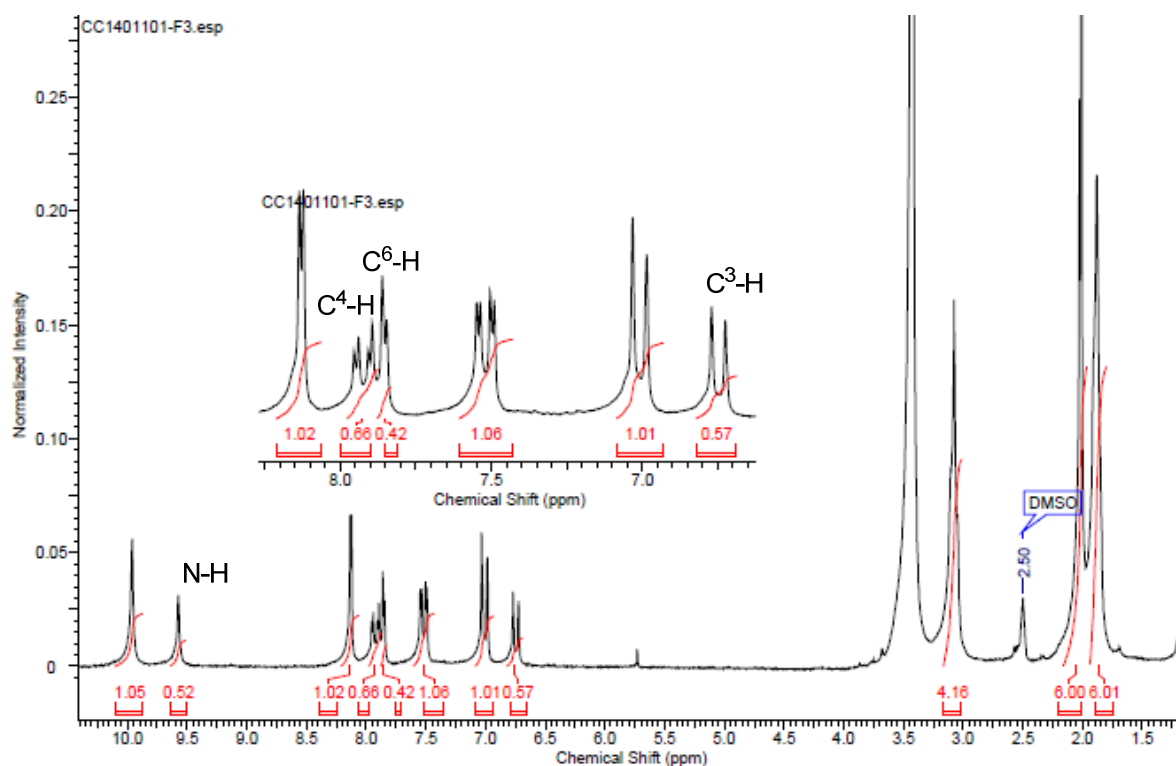


Figura 38. Espectro de RMN de hidrogênio da mistura dos compostos *N*-(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida e *N*-(3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida

O resultado da análise de RMN- ^1H mostra que o composto principal é o *N*-(3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida. Entretanto, a fração isolada da mistura reacional, através da normalização dos picos no cromatograma do CG-EM, mostrava uma relação do isômero *N*-(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida de 60%. Portanto, houve uma perda do composto majoritário ao longo do processo de purificação na

fração que foi isolada e analisada por RMN- ^1H . Sendo este resultado oposto aos resultados do experimento com SnCl_2 .

3.4.2.2 Redução da molécula *N*-ciclohexil-2,4-dinitroanilina por hidrogenação catalítica

Com outra molécula, a *N*-ciclohexil-2,4-dinitroanilina a resolução entre os picos dos isômeros mono reduzidos e o substrato não foi eficiente. Apesar do cromatograma ter a visualização de somente dois picos (Figura 39), através do espectro de massas (Figura 40), observa-se que o pico 1 mostra o íon molecular do composto mono reduzido m/z 235. Porém o pico 2 revela a mistura entre o outro isômero mono reduzido e o substrato (m/z 235 e 265) (Figura 41).

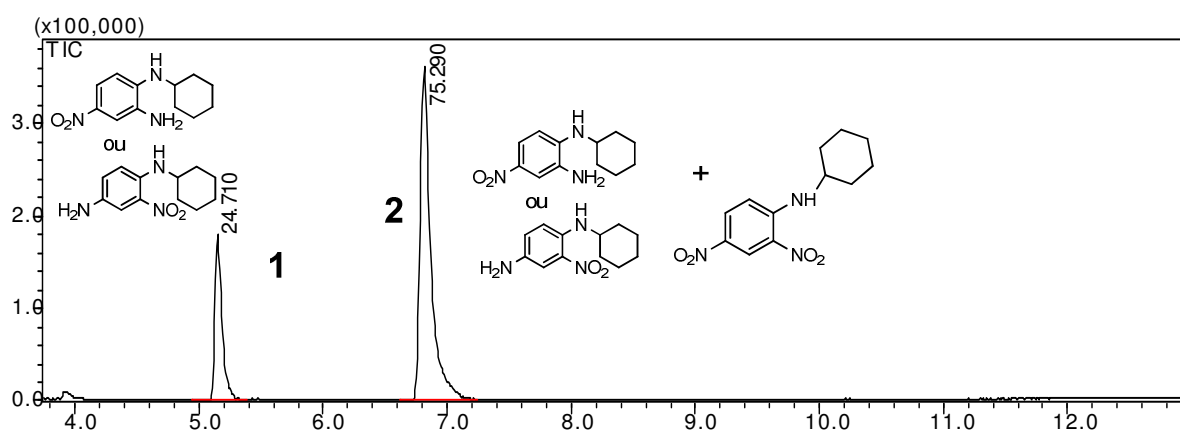


Figura 39. Cromatograma da reação por hidrogenação catalítica da *N*-ciclohexil-2,4-dinitroanilina

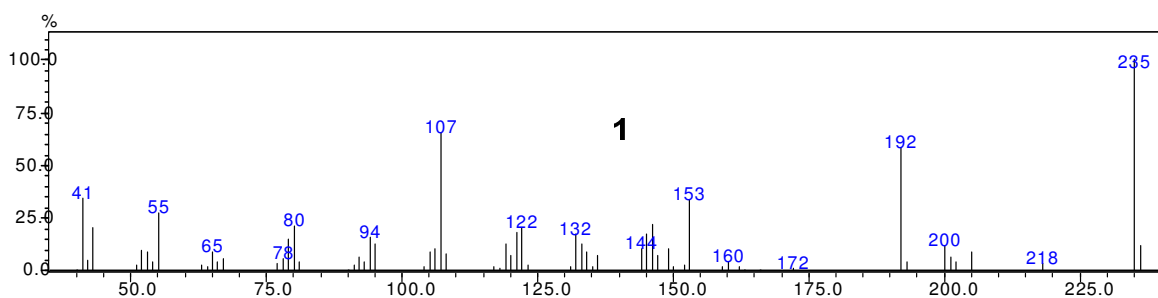


Figura 40. Espectro de massas dos isômeros mono reduzidos da ciclohexil-2,4-dinitroanilina (Pico 1)

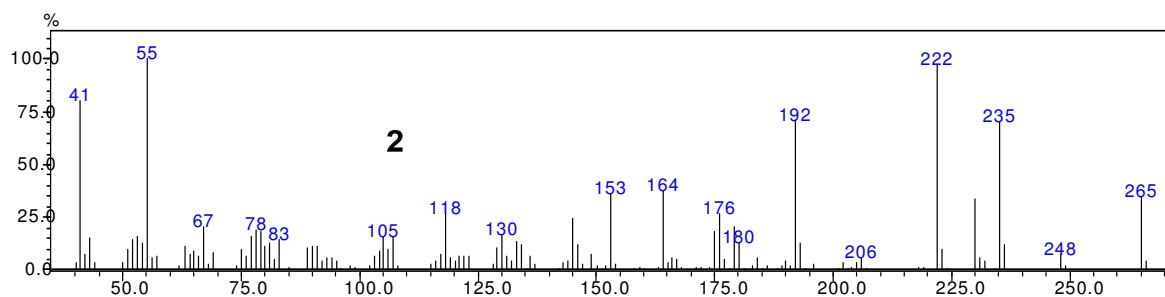


Figura 41. Mistura entre *N*-ciclohexil-2,4-dinitroanilina e o composto mono reduzido

Comparando-se com o cromatograma e EM do substrato puro (Figura 42) observa-se que há co-eluição com um dos isômeros mono reduzidos.

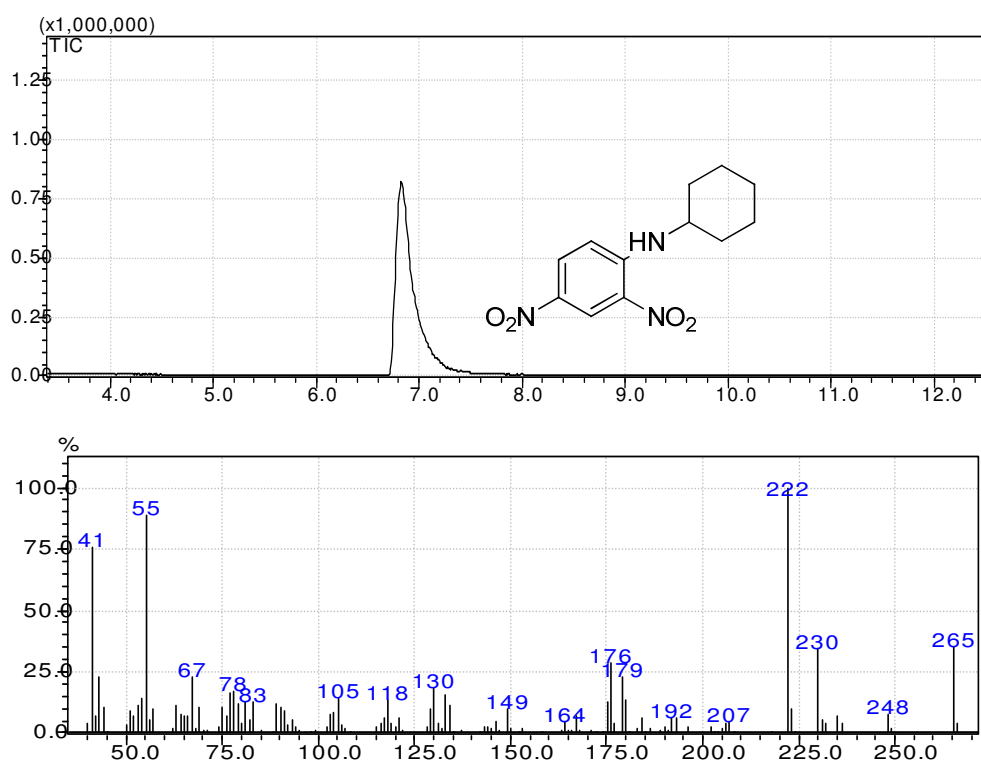


Figura 42. Cromatograma e espectro de massas da *N*-ciclohexil-2,4-dinitroanilina

De forma a tentar elucidar o problema da separação entre os compostos realizou-se a reação de acetilação na mistura, mas nem mesmo este artifício possibilitou a separação entre estes componentes.

As reações de redução envolvendo as moléculas *N*-(4-bromofenil)-2,4-dinitroanilina, *N*-butil-2,4-dinitroanilina e *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina houve a conversão para os compostos mono e di reduzidos. Mas, na etapa de acetilação durante o acompanhamento reacional por CG-EM, houve a visualização de uma

mistura entre os íons moleculares característicos dos compostos acetilados e mais a visualização do íon m/z $[M^+-18]$, indicando a possível formação dos derivados benzimidazólicos.

A etapa de isolamento, separação e purificação não foi eficiente, não conseguindo-se caracterizar os compostos.

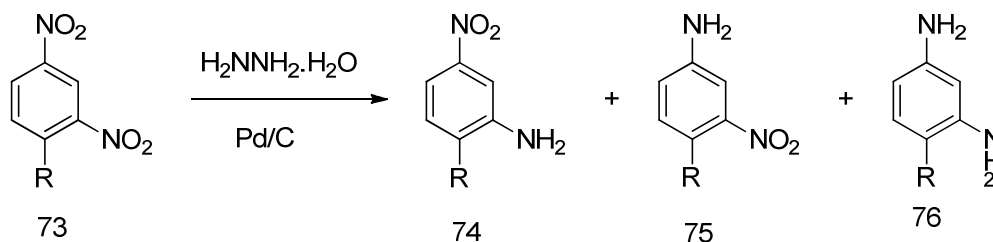
3.4.3 Reações utilizando hidrato de hidrazina como redutor de derivados de 1-amino-2,4-dinitrobenzenos

Nesta metodologia sintética, o isolamento dos produtos foi realizado através de uma filtração simples do catalisador em Celite.

A vantagem desta metodologia se baseia na não utilização de um vaso pressurizado de um gás inflamável, como na hidrogenação catalítica.

Esta reação se baseia na decomposição do hidrato de hidrazina com liberação de hidrogênio e nitrogênio (Larsen *et al.*, 2000). O hidrogênio liberado na presença de paládio como catalisador reduz o grupo de interesse.

Os resultados obtidos com as moléculas 2,4-dinitradas, nas quais foram utilizadas 18 equivalentes de hidrato de hidrazina, são mostrados na tabela 13.

Tabela 13. Estudo das Reações utilizando Hidrato de Hidrazina

R-H	Tempo (h)	Substrato (%)	3-nitro derivados (%)	5-nitroderivados (%)	Composto Di-reduzido (%)
 73h	5	-	-	-	100
 73n	20	-	45,8	-	54,1
 73m	18	-	4,5	67,3	28,5
 73a	93	84	6,8	9,2	-
 73d	93	29,3	15,4	54,6	-
 73e	60	91,1	8,9	-	-
 73f	42	-	5,1	79,4	4,3
 73p	6	-	3,2	2,1	94,6 ¹
 73q	8	-	55,1	-	44,9

¹Mistura de produtos di reduzidos saturados e insaturados

As reações foram monitoradas por CG-EM e assim pode-se inferir através da visualização dos íons moleculares a formação dos isômeros mono reduzidos e do composto di reduzido.

Observa-se através dos resultados que os tempos reacionais foram maiores quando comparados às reações realizadas por hidrogenação catalítica.

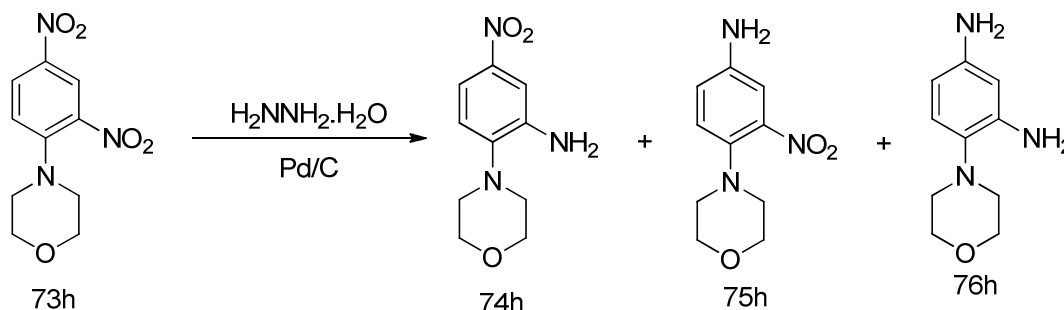
Nesta metodologia de redução por hidrato de hidrazina e na reação de hidrogenação catalítica, somente há formação do triamino derivado da molécula 1-(2,4-dinitrofenil)morfolina. Porém, o tempo reacional aumentou de 1,5 para 5 horas.

Em relação a quantidade estequiométrica de hidrato de hidrazina necessária para a redução dos dois grupos nitro, é necessário ter 3 equivalentes do reagente para cada mol de substrato, portanto o uso de 18 equivalentes foi um excesso considerável.

Observa-se com os resultados que não há seletividade entre os grupos a serem reduzidos e nos compostos 2,4-dinitrados nos quais as aminas são alifáticas, a conversão das reações de redução é bastante reduzida e que não há consumo total do substrato.

De forma a avaliar se a seletividade da redução dos compostos dinitrados estava relacionada ao número de equivalentes do agente redutor utilizado, optou-se por utilizar a 1-(2,4-dinitrofenil)morfolina, como molécula teste para esta verificação. (Tabela 14)

Tabela 14. Avaliação da seletividade da reação de redução da 1-(2,4-dinitrofenil)morfolina frente ao número de equivalentes do hidrato de hidrazina e tempo reacional



n ^o de equiv. de H ₂ NNH ₂ .H ₂ O	Tempo (h)	4-morfolino-3-nitroanilina 75h (%)	2-morfolino-5-nitroanilina 74h (%)	4-morfolinobenzeno-1,3-diamina (%)
5	0,5	32	58	9,6
5	1	25,6	52,3	22,2
18	0,5	7	43	50,2
18	1	1,7	35	63,2
18	5	-	-	100

Através dos resultados apresentados na tabela 14, observou-se que com 5 equivalentes de hidrato de hidrazina, a 1-(2,4-dinitrofenil)morfolina foi reduzida para a obtenção de uma mistura 1:2 dos compostos monoreduzidos.

Utilizando uma quantidade maior de redutor observou-se que o 4-morfolino-3-nitroanilina foi reduzido mais facilmente para o composto di-reduzido resultando em uma seletividade maior para a formação do 2-morfolino-5-nitroanilina.

Com esta metodologia realizou-se experimentos adicionais com o substrato *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina, como: variação do número de equivalentes de hidrato de hidrazina, variação de solvente e modificação das condições reacionais.

3.4.3.1 Redução da molécula *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina utilizando hidrato de hidrazina

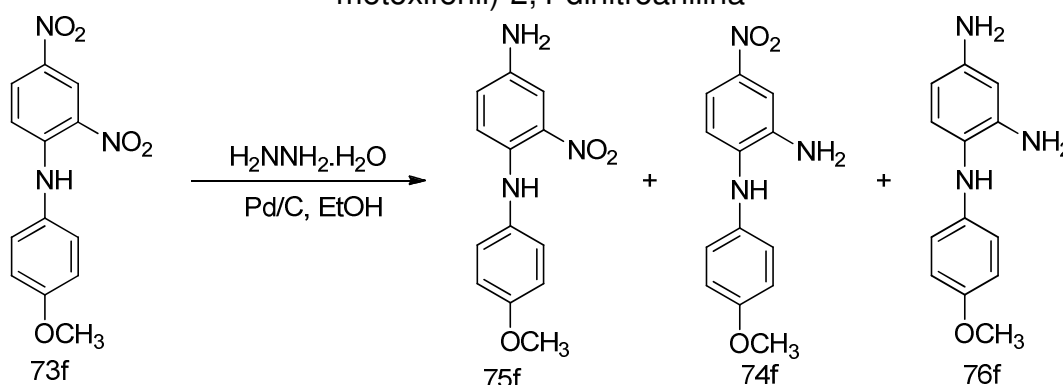
- **Variação do número de equivalentes de hidrato de hidrazina**

No experimento em que houve a variação do número de equivalentes de hidrato de hidrazina com a *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina visualiza-se através dos resultados descritos na Tabela 15.

Observou-se que há uma redução preferencial pelo N^1 -(4-metoxifenil)-4-nitrobenzeno-1,2-diamina, independente do aumento do número de equivalentes do reagente. O aumento do número de equivalentes do reagente acarreta em uma maior formação do composto di-reduzido.

Através da comparação dos tempos de retenção obtidos com a metodologia por redução com SnCl_2 , na qual a redução ocorre no grupo nitro *orto* ao grupamento amina, pode-se identificar os isômeros através da análise de CG-EM.

Tabela 15. Variação do número de equivalentes de hidrato de hidrazina com a *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina



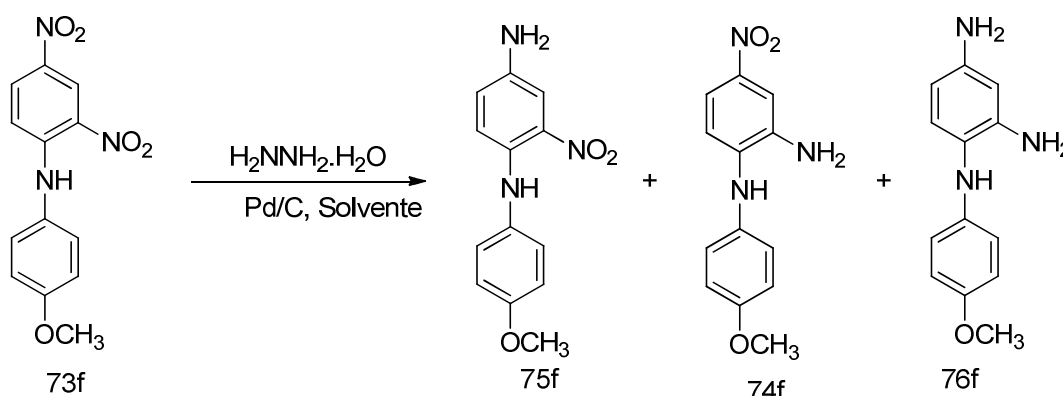
n° de equiv. de $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Tempo Reacional (h)	N^1 -(4-metoxifenil)-2-nitrobenzeno-1,4-diamina 75f (%)	N^1 -(4-metoxifenil)-4-nitrobenzeno-1,2-diamina 74f (%)	N^1 -(4-metoxifenil)benzeno-1,2,4-triamina 76f (%)
20	42	6,0	88,7	5,2
33	18	6,3	69,5	24,1

- **Modificação de solvente**

Em relação ao solvente, realizou-se a reação em metanol com os mesmos 18 equivalentes molares de hidrato de hidrazina quando realizadas em etanol.

O resultado foi mostrado na tabela 16.

Tabela 16. Modificação de solvente com a *N*-(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina



Solvente	Tempo	<i>N</i> -(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina (%)	<i>N</i> ¹ -(4-metoxifenil)-2-nitrobenzeno-1,4-diamina (%)	<i>N</i> ¹ -(4-metoxifenil)-4-nitrobenzeno-1,2-diamina (%)	<i>N</i> ¹ -(4-metoxifenil)benzeno-1,2,4-triamina (%)
Etanol	42 horas	-	5,1	79,4	4,3
Metanol	4 dias	52,7	2,8	35,4	9,1

Apesar de acompanhada por 4 dias por CG-EM (Figura 43), não houve o total consumo de substrato. Fato este provavelmente devido a menor solubilidade do substrato em metanol, diminuindo, portanto a taxa de conversão.

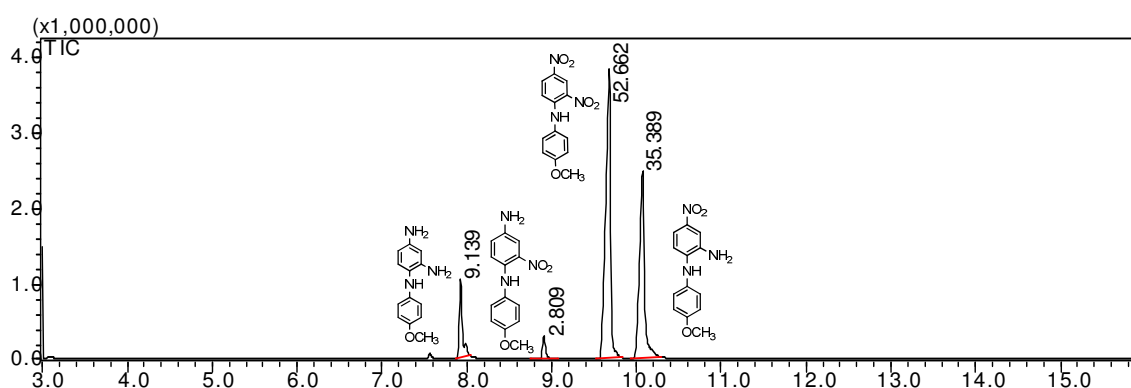


Figura 43. Reação da *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina em metanol

- **Reação de Acetilação**

O experimento de redução com hidrato de hidrazina com a *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina e posterior reação de acetilação resulta na visualização do valor do íon molecular menos dezoito ($[M-18]^+$).

De forma a elucidar se este valor observado era decorrente da decomposição térmica no sistema CG-EM ou formação de benzoimidazol, utilizou-se a mistura reacional proveniente da reação de redução com 18 equivalentes de hidrato de hidrazina por 42 horas e separou-se em coluna de sílica gel, utilizando o sistema de solvente hexano:diclorometano em concentrações crescentes e 0,05% de trietilamina.

Em uma destas frações obtidas provenientes da separação foi possível identificar o composto mono reduzido, que foi obtido com rendimento de 39%.

Esta estrutura foi confirmada por CG e EM (Figura 44) além de RMN de hidrogênio e carbono.

A inferência da formação deste isômero pode ser realizada por comparação com a metodologia utilizando SnCl_2 , no qual obtém-se o isômero N^1 -(4-metoxifenil)-4-nitrobenzeno-1,2-diamina com tempo de retenção de 10 minutos.

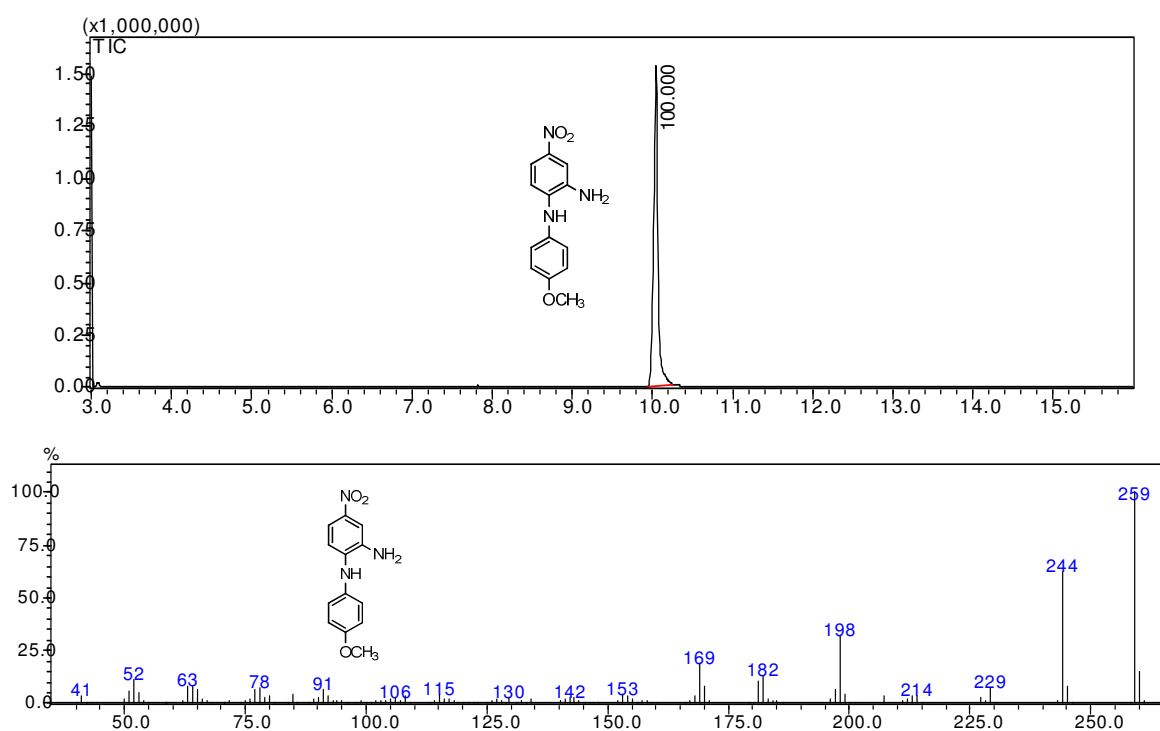


Figura 44. Cromatograma e espectro de massas do composto *N*¹-(4-metoxifenil)-4-nitrobenzeno-1,2-diamina

Esta fração foi acetilada com anidrido acético, ácido acético e acetato de sódio à temperatura ambiente por 1 hora.

O objetivo deste procedimento era a partir do composto mono reduzido separado da mistura reacional obter somente o composto mono acetilado.

Entretanto, o íon molecular visualizado também foi o íon molecular do composto mono acetilado menos 18 unidades (Figura 45).

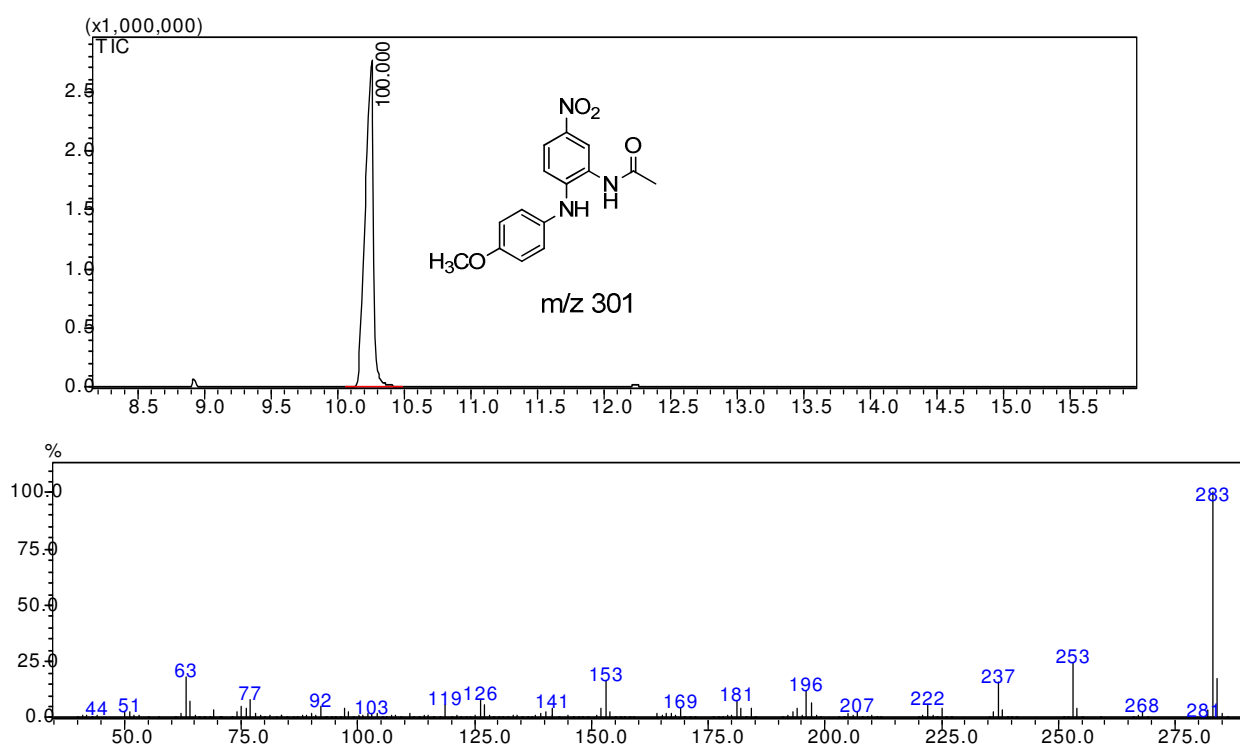


Figura 45. Cromatograma e espectro de massas do composto mono acetilado

A elucidação estrutural somente pode ser vislumbrada através dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , no qual observou-se deslocamentos químicos característicos.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 46) observou-se em 23,18 ppm o carbono relativo a metila do grupamento acetamida; em 54,88 ppm a metila do grupamento metoxi; os deslocamentos químicos de 111,18 a 156,04 ppm relativos aos carbonos dos anéis aromáticos e 169,00 ppm, o carbono relativo a carbonila.

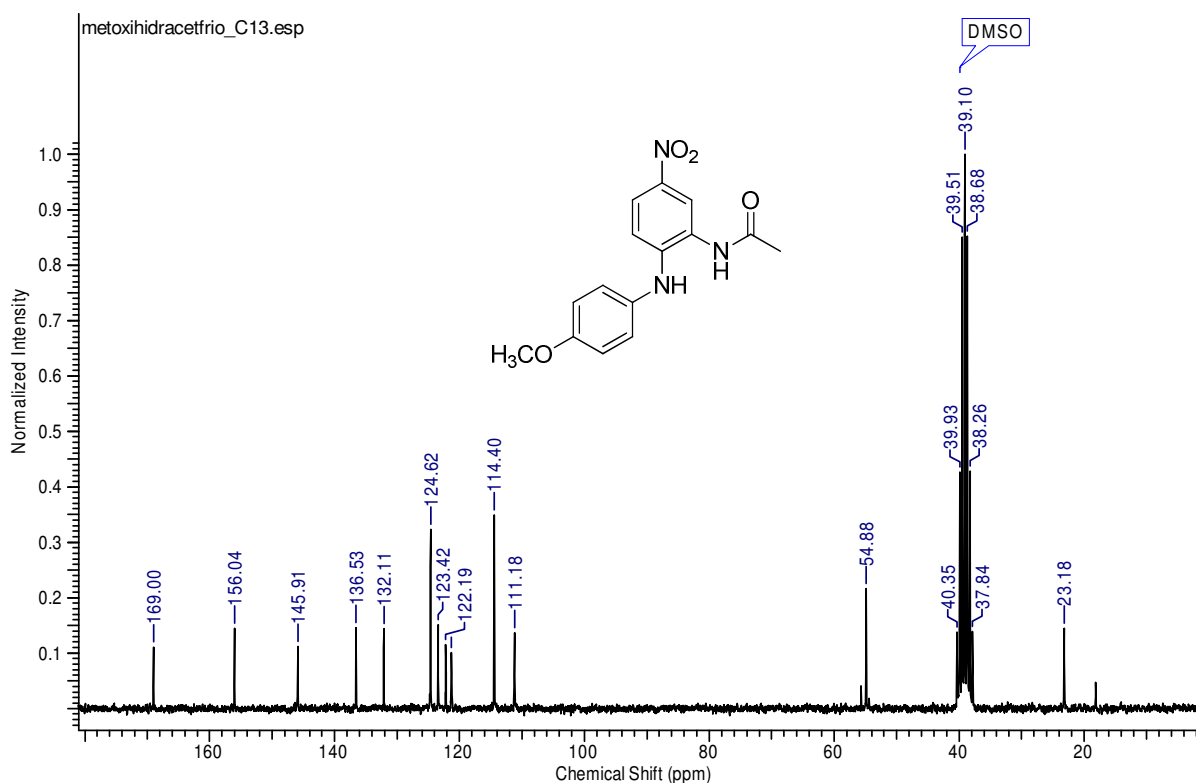
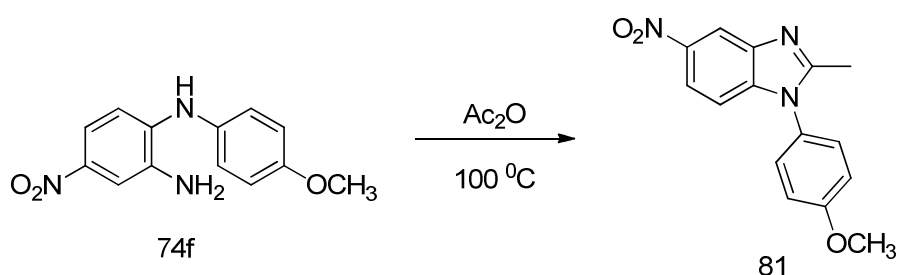


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C do composto *N*-(2-((4-metoxifenil)amino)-5-nitrofenil)acetamida

Realizou-se o tratamento do composto *N*¹-(4-metoxifenil)-4-nitrobenzeno-1,2-diamina com anidrido acético sob aquecimento durante 18 horas (Esquema 38). O resultado é a formação do composto 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol com 94% de rendimento.



Esquema 38. Síntese do composto 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol a partir da reação de hidrato de hidrazina (81)

A caracterização por RMN de ^1H e ^{13}C (Figura 47 e 48) corrobora com a estrutura proposta.

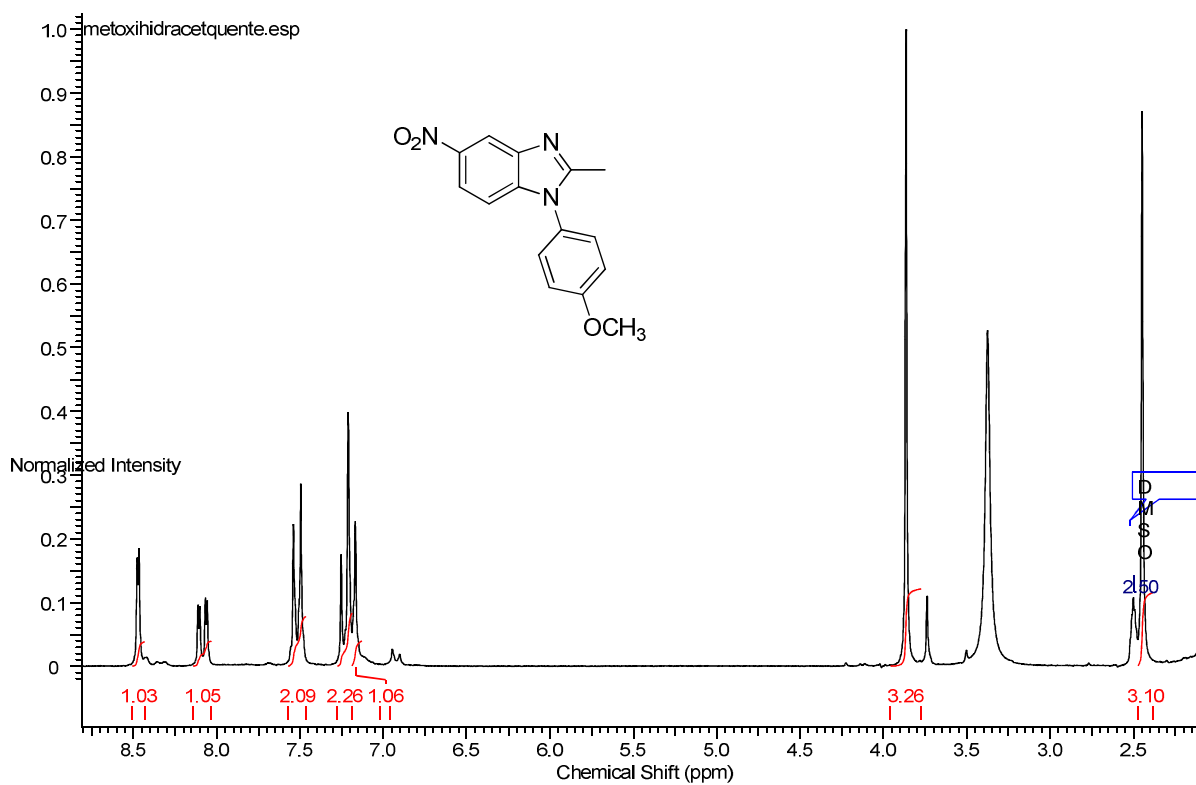


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do composto 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1H-benzodimidazol (81)

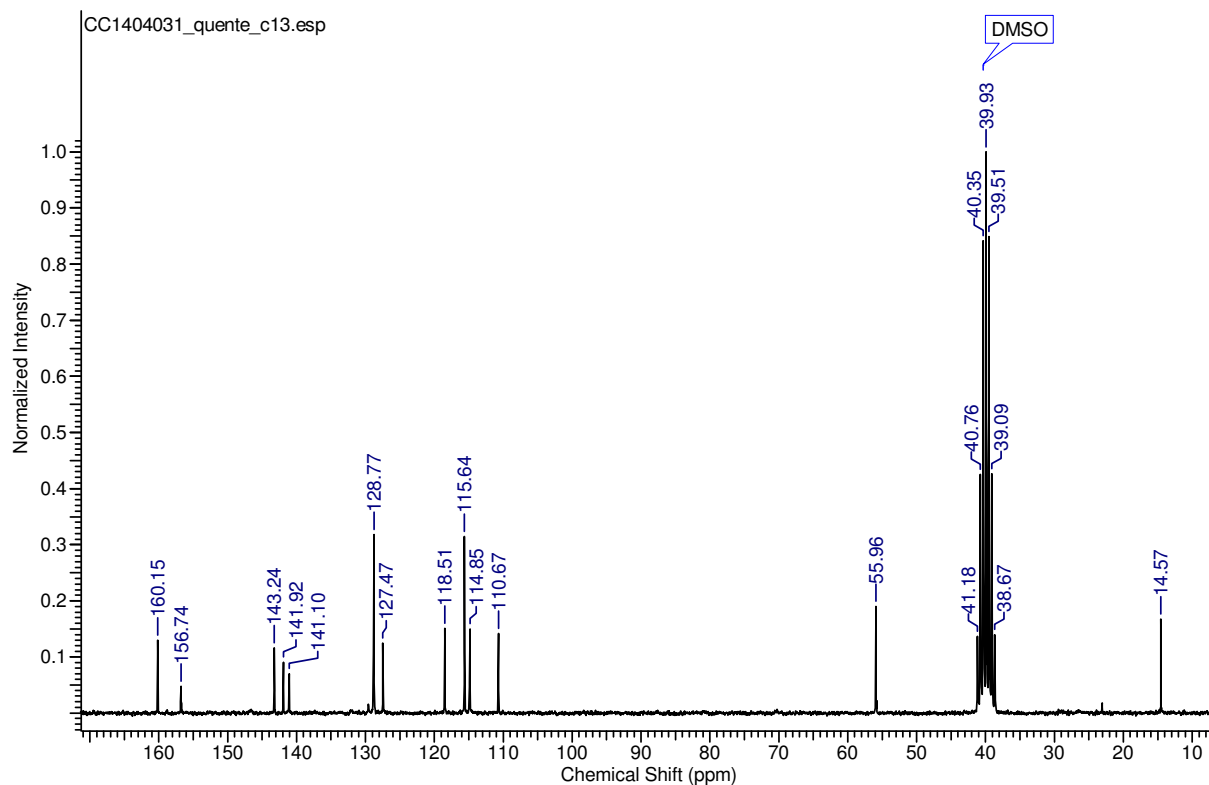


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol

No cromatograma e o EM (Figura 49) do composto visualiza-se o íon molecular 283.

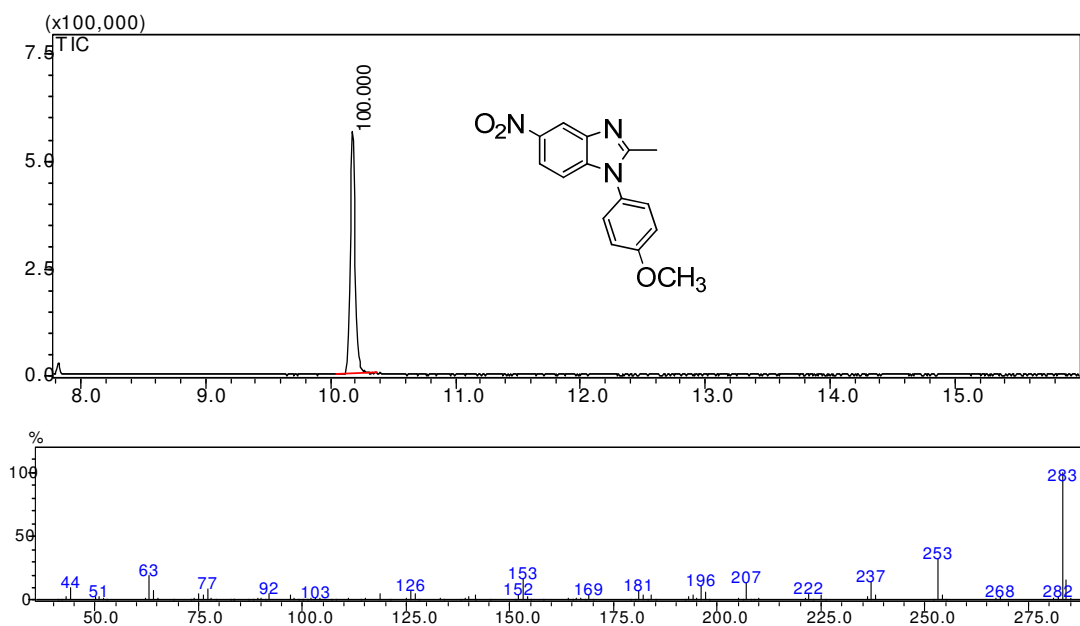


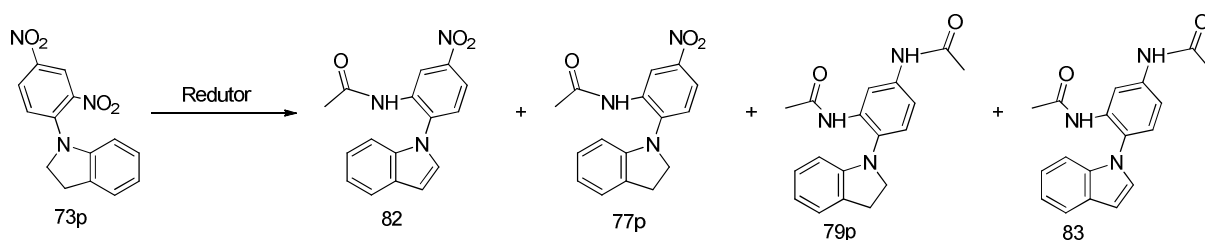
Figura 49. Cromatograma e espectro de massas do composto 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol

A partir dos resultados obtidos avalia-se que a visualização do íon molecular menos 18 unidades, foi decorrente da desidratação da molécula no sistema cromatográfico, no produto acetilado à temperatura ambiente

3.4.3.2 Redução da molécula 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina utilizando hidrato de hidrazina

A redução de 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina com as metodologias de hidrogenação catalítica ou redução com hidrato de hidrazina resultaram na desidrogenação do anel indolina para obter derivados indólicos, os compostos 82 e 83 (Esquema 39).

Compostos indolínicos sofrem desidrogenação em presença de catalisadores como Pd/C, conforme relatado na literatura. (NISHIGUCHI *et al.*, 1976; MOORES *et al.*, 2006)



Esquema 39. Formação de produtos concorrentes as reações de redução por hidrogenação catalítica ou hidrato de hidrazina com o composto 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina

Os produtos reduzidos e acetilados provenientes da molécula 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina revelam a formação de 10,6% de *N*-(2-(1*H*-indol-1-il)-5-nitrofenil)acetamida, que é o produto monoreduzido insaturado na metodologia por hidrogenação catalítica.

Na redução com hidrato de hidrazina a separação somente foi possível entre os compostos di reduzidos e acetilados saturados e insaturados. Conforme observa-se no cromatograma e EM da figura 50, no qual há uma relação de 86 e 14% entre os íons moleculares dos compostos *N,N'*-(4-(1*H*-indol-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida e *N,N'*-(4-(indolin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida.

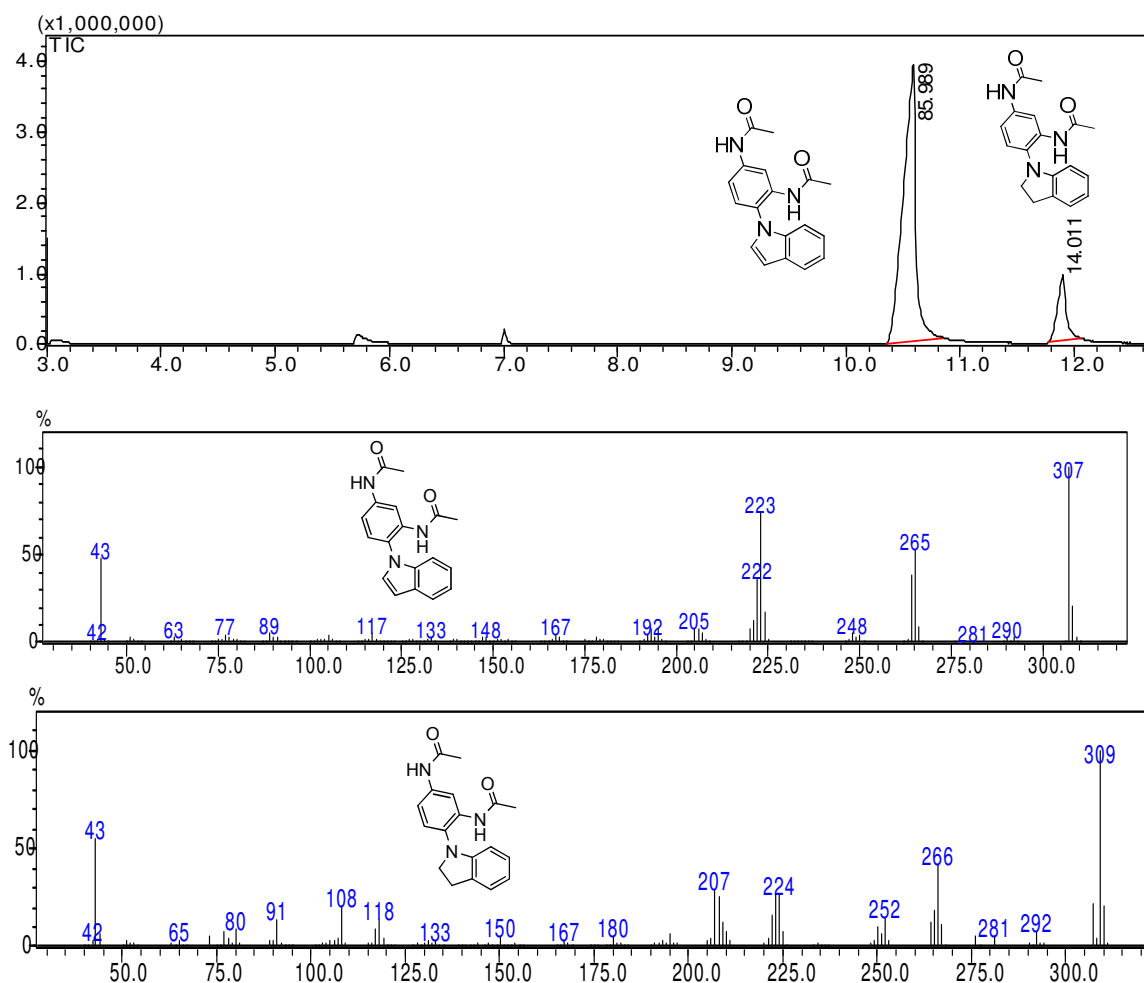


Figura 50. Cromatograma e espectro de massas dos compostos 4-(indolin-1-il)benzene-1,3-diamina e 4-(1*H*-indol-1-il)benzene-1,3-diamina

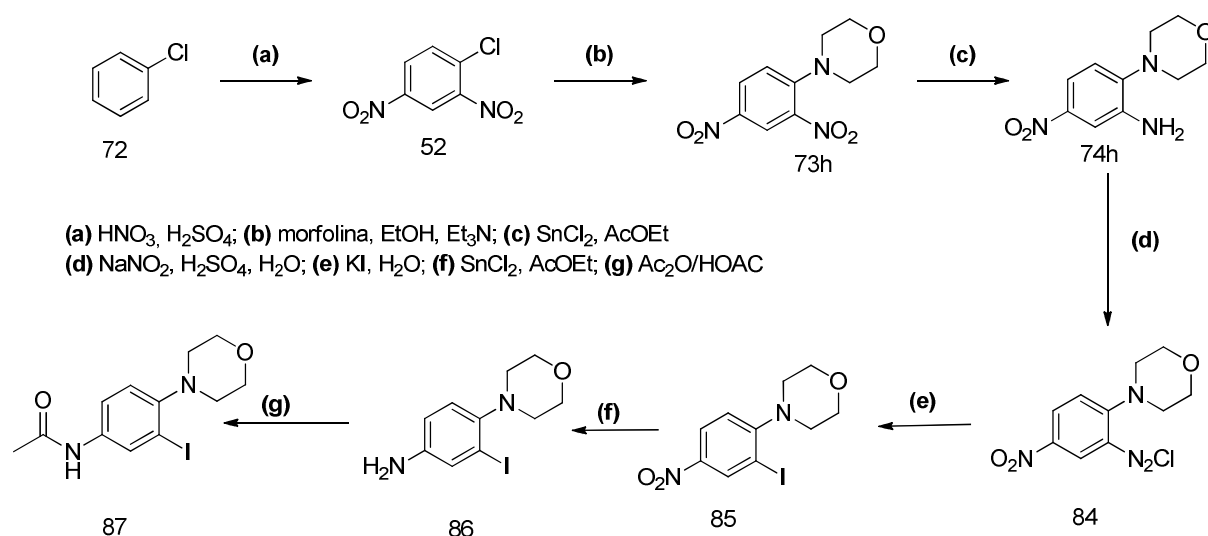
Comparando-se os resultados obtidos com as três metodologias de redução observa-se que somente a redução por SnCl_2 foi seletiva à redução do grupamento nitro *orto* a amina. Além disso, o processo de separação e purificação entre os compostos foi mais efetivo possibilitando a separação e identificação estrutural dos produtos mono reduzidos, além de possibilitar a comparação com os resultados das reações de redução utilizando os outros métodos.

3.5 Síntese da 3-iodo-4-morfolinoanilina

Com o estabelecimento da metodologia de redução regioseletiva satisfatória para a molécula 4-(2,4-dinitrofenil)morfolina, utilizando cloreto estanoso à temperatura ambiente em meio acetato de etila pode-se dar continuidade ao desenvolvimento do trabalho.

O isolamento e purificação da molécula 2-morfolino-5-nitroanilina pode ser realizado com rendimento reacional de 70%.

A introdução do átomo de iodo foi feita via formação de sal de diazônio e adição de KI com rendimento de 53% e a reação subsequente que foi a redução do grupo nitro com SnCl_2 em meio acetato de etila com rendimento de 66%. A sequência reacional é demonstrada no Esquema 40.



Esquema 40. Rota sintética para a obtenção da 3-iodo-4-morfolinoanilina e seu derivado acetilado

Na caracterização da molécula 3-iodo-4-morfolinoanilina (86) por RMN de ^1H visualiza-se os hidrogênios alifáticos do anel morfolina (H-6 e H-7) com deslocamento químico em 2,89 e 3,86 ppm. Os hidrogênios relativos ao anel aromático são observados em 6,66 e 6,88 ppm (H-4 e H-5) na forma de dupletos com J de 10 Hz e um simpleto em 7,22 ppm relativo a H-2. Os dois hidrogênios relativos a grupamento amina possuem deslocamento químico de 3,56 ppm na forma de simpleto, conforme figura 51.

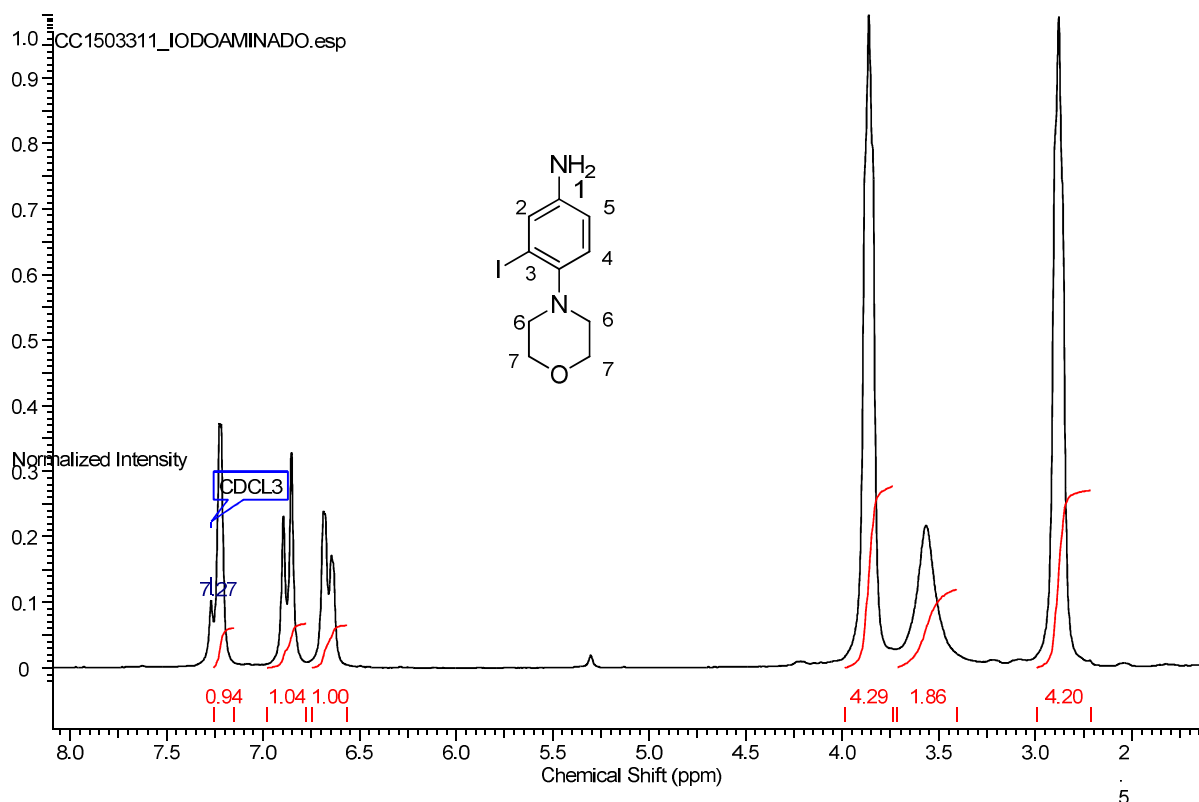


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H da 3-iodo-4-morfolinoanilina

A análise de EMAR (Figura 52) revela uma massa de 305,0150, enquanto que a massa calculada é de 305,0145.

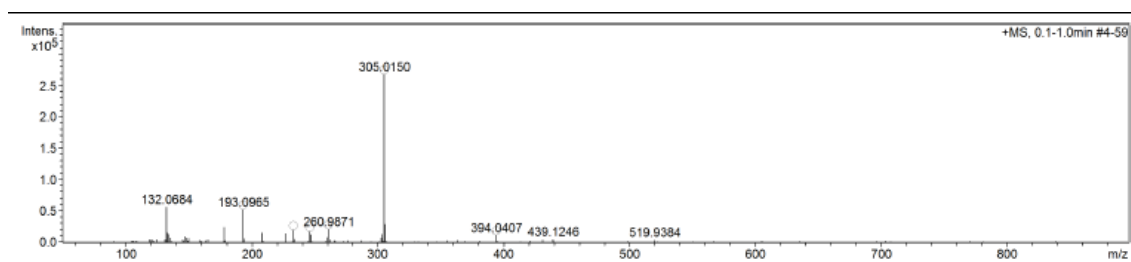
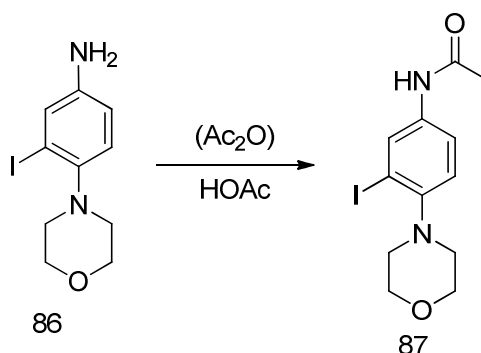


Figura 52. Espectro de massas de alta resolução da 3-iodo-4-morfolinoanilina

De forma a prevenir possíveis oxidações do sistema 1,4-fenilenodiamina realizou-se a reação de acetilação da 3-iodo-4-morfolinoanilina, conforme esquema 41.



Esquema 41. Reação de acetilação da 3-iodo-4-morfolinoanilina

Comparando-se o espectro de RMN de ^1H da 3-iodo-4-morfolinoanilina com o do composto N-(3-iodo-4-morfolinofenil)acetamida (figura 53) visualiza-se a presença dos hidrogênios relativos a metila do grupamento acetamida em 2,2 ppm na forma de simpleto e o hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida em 8 ppm.

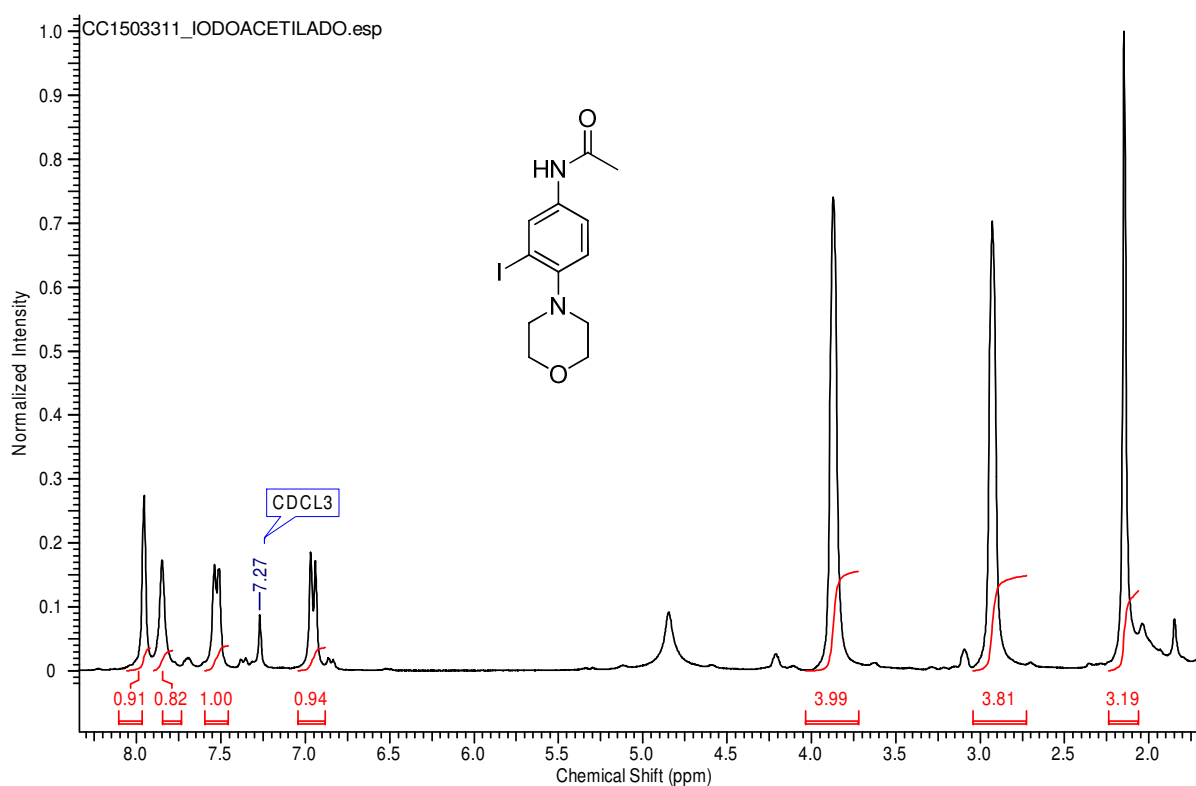


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H da N-(3-iodo-4-morfolinofenil)acetamida

O composto foi caracterizado por EM no qual visualiza-se o íon molecular esperado m/z 346. (Figura 54)

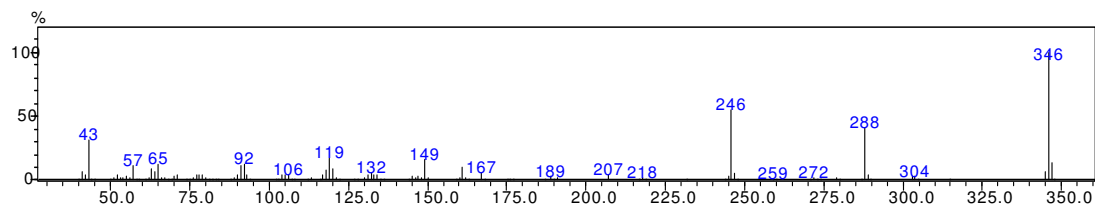


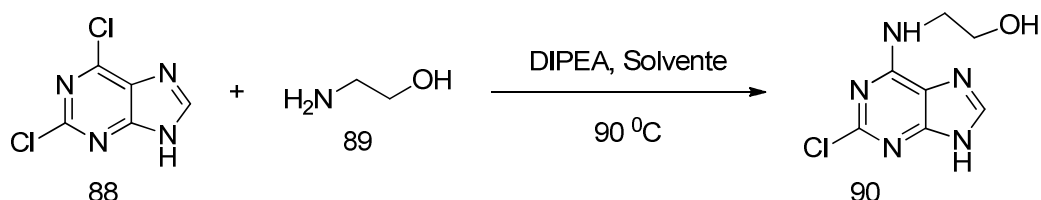
Figura 54. Espectro de massas da N-(3-iodo-4-morfolinofenil)acetamida

3.6 Reações de Substituição Nucleofílica Aromática no Núcleo Purina

3.6.1 Estudo da Seletividade da Reação de Substituição Nucleofílica na molécula 2,6-dicloropurina

A proposta de reações de substituição nucleofílica na molécula 2,6-dicloropurina baseou-se nos resultados obtidos por Koley e colaboradores. (KOLEY *et al.*, 2011).

De forma a avaliar a influência do solvente neste tipo de reação estudou-se os seguintes solventes: *n*-butanol, acetonitrila, DMF e metanol durante 3 horas. (Esquema 42)



Esquema 42. Estudo de diferentes solventes para as reações de substituição nucleofílica aromática no C-6 da 2,6-dicloropurina

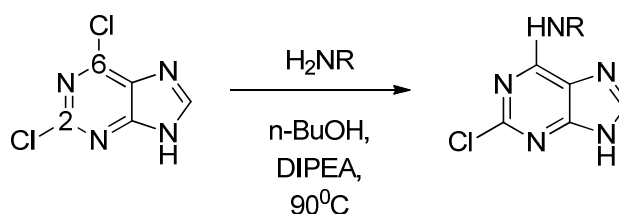
Através dos resultados apresentados na Tabela 17 verifica-se que o maior rendimento obtido seria para os solventes polares próticos.

Optou-se pelo uso do 1-butanol devido a maior solubilidade da 2,6-dicloropurina.

Tabela 17. Comparação dos resultados para as reações de substituição nucleofílica aromática no C-6 da 2,6-dicloropurina utilizando solventes diferentes

Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
<i>n</i> -butanol	90	70
Acetonitrila	70	55
DMF	90	49
Metanol	70	75

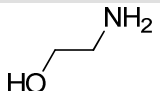
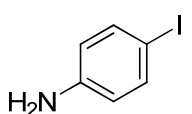
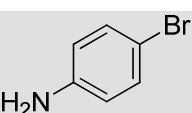
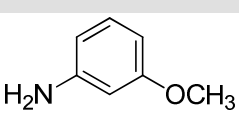
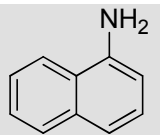
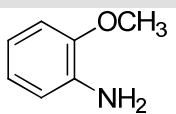
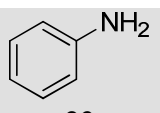
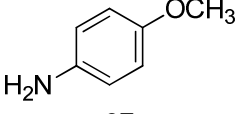
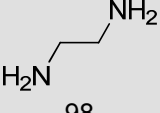
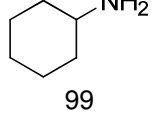
A diferenciação entre a reatividade do C-6 e C-2 da 2,6-dicloropurina garante uma seletividade entre os carbonos e com isso a síntese de uma série de derivados 2-cloro-6-amino purina. (Esquema 43)



Esquema 43. Reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C₆ da 2,6-dicloropurina

Sintetizou-se um conjunto de 10 moléculas, nos quais os rendimentos variaram de 12 à 91% com tempos reacionais de 2 à 7 horas. Os resultados foram obtidos utilizando *n*-butanol como solvente e DIPEA como base da reação. (Tabela 18)

Tabela 18. Resultados da reação de substituição nucleofílica no C₆ da 2,6-dicloropurina

Entrada	R	Tempo reacional (h)	Rendimento (%)
1	 90	3	82
2	 91	5	65
3	 92	5	28
4	 93	3	68
5	 94	6	12
6	 95	7	34
7	 96	3	58
8	 97	2	91
9	 98	6	71
10	 99	5	31

Observa-se através dos resultados da síntese de 2-cloro-6-amino derivados que obtém-se rendimentos satisfatórios frente a uma diversidade de nucleófilos.

Os resultados obtidos confirmam a ordem de substituição nucleofílica aromática no núcleo 2,6-dicloropurina já propostos pela literatura, nos quais relatam que o C-6 é o centro mais eletrofílico relativo ao C-2. (HUANG *et al.*, 2007; TUMMA *et al.*, 2010; BOSCH *et al.*, 2012)

As moléculas foram sintetizadas em ausência de atmosfera inerte ao contrário do proposto por Koley e colaboradores, trazendo com isso uma vantagem ao método proposto pela literatura. (KOLEY *et al.*, 2011)

A caracterização dos produtos foi realizada por RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV e por infusão direta no EM.

Com os espectros de ^1H visualizou-se os hidrogênios presentes nos núcleos purina, conforme demonstrado na figura 55 da molécula 2-cloro-*N*-fenil-9*H*-purin-6-amina (96).

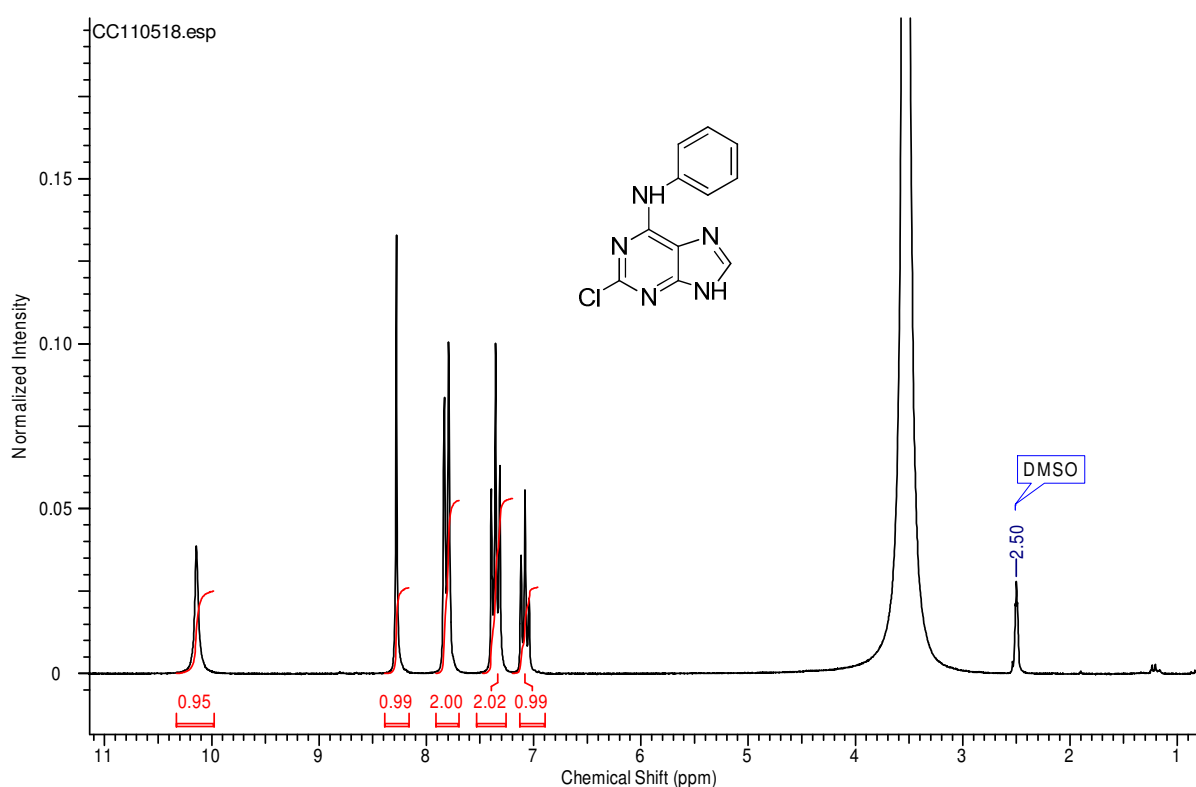


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) da 2-cloro-*N*-fenil-9*H*-purin-6-amina

Observa-se os hidrogênios aromáticos com deslocamento químico na faixa de 7-7,81 ppm, enquanto que o hidrogênio ligado ao carbono do anel imidazol em 8,28 ppm e o hidrogênio do nitrogênio do anel imidazol (N-9) em 10,14 ppm.

Entretanto, com o RMN ^{13}C não visualizou-se todos os carbonos do núcleo purina. Isto pode estar ocorrendo em função do tempo de relaxamento dos carbonos do núcleo purina.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 56) da mesma molécula visualiza-se os carbonos relativos ao anel aromático com deslocamentos químicos de 120 à 138 ppm e somente dois carbonos relativos ao anel purina (δ 140, 72 e 151,91 ppm)

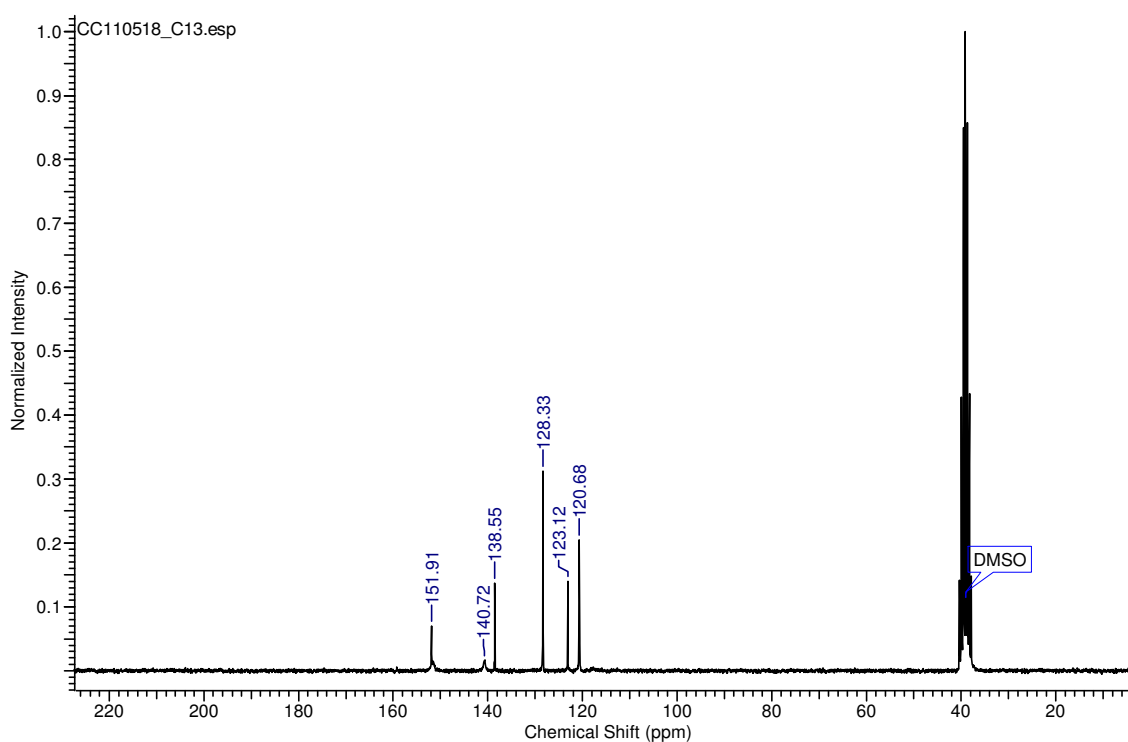


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) da 2-cloro-*N*-fenil-9*H*-purin-6-amina

Portanto, a confirmação de formação dos produtos foi feita através da EM-ESI no modo negativo com a visualização do íon molecular ($[\text{M}-\text{H}^+]^{-1}$). O EM-ESI da 2-cloro-*N*-fenil-9*H*-purin-6-amina é mostrado na figura 57.

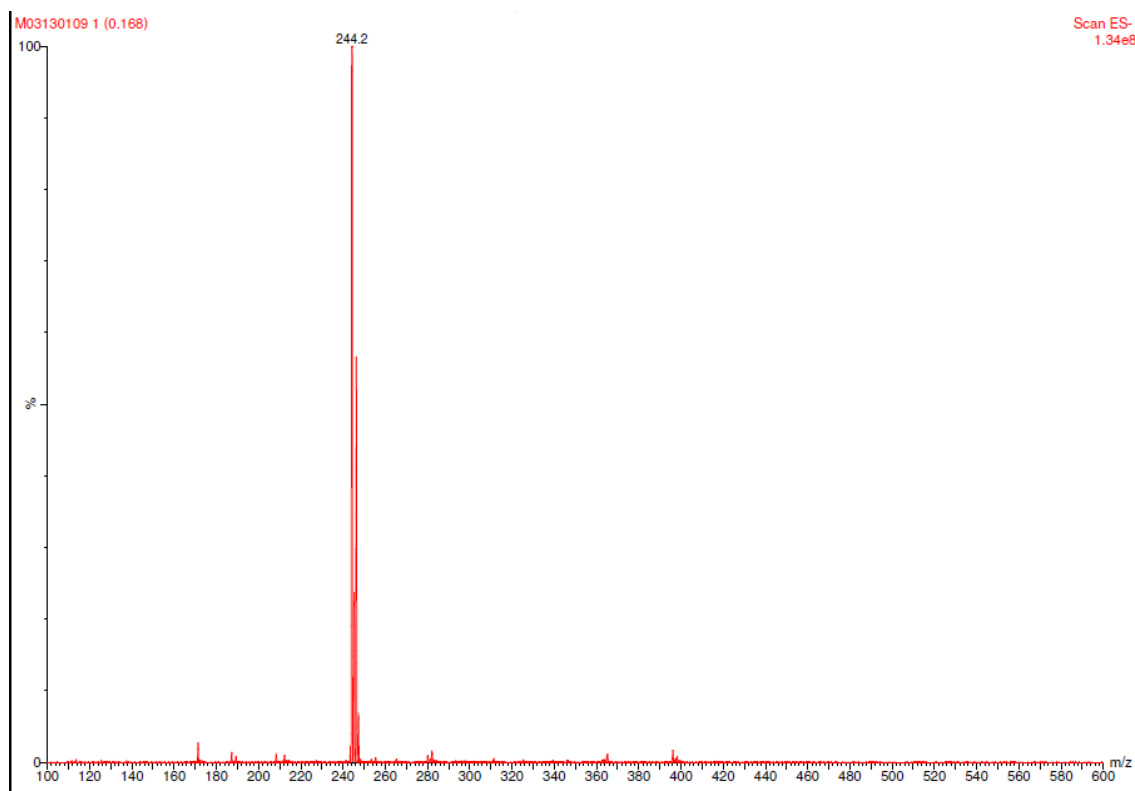


Figura 57. Espectro de massas da molécula 2-cloro-*N*-fenil-9*H*-purin-6-amina

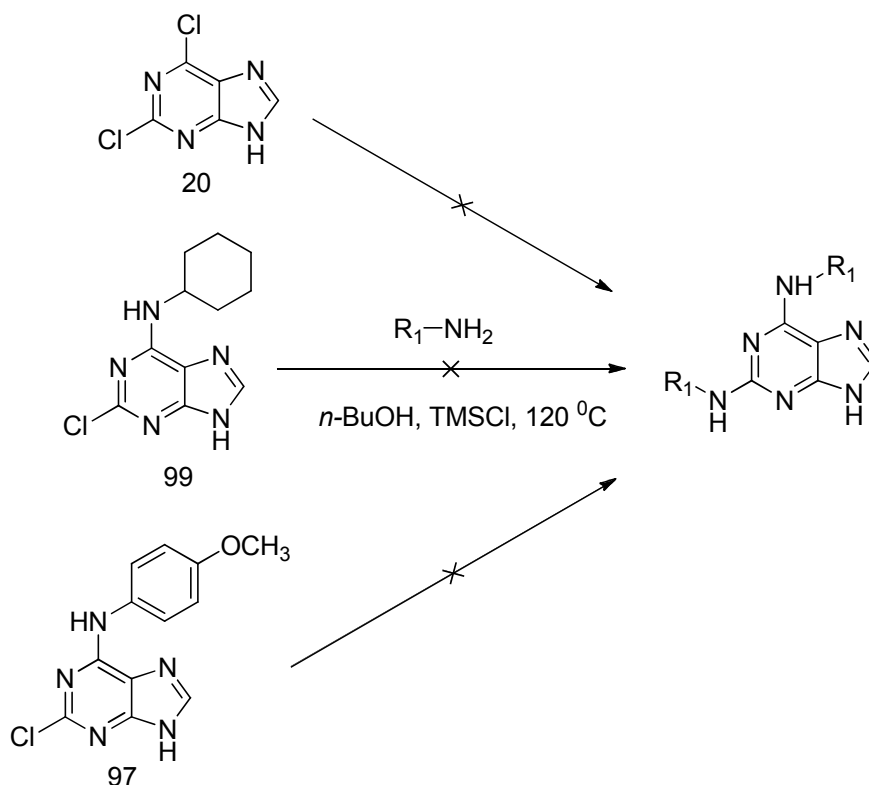
3.6.2 Reação de substituição nucleofílica do cloreto da ligação Cl-C₂ do núcleo purina

Inicialmente, repetiu-se o procedimento proposto por (KOLEY *et al.*, 2011). O autor propõe a reação dos compostos 2-cloro-6-amino derivados com 2,5 equivalentes de amina em *n*-butanol catalisados com TMSCl à 120 °C por 14 h em bloco aquecido.

A proposta da substituição nucleofílica aromática catalisada por ácidos já foi proposta na literatura, não somente com TMSCl (CISZEWSKI *et al.*, 2006) mas também com TFA (LU *et al.*, 2011).

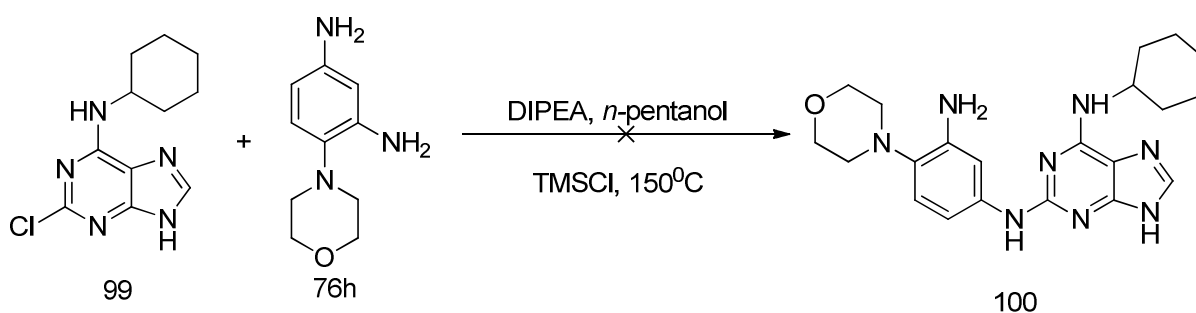
De forma a tentar reproduzir os procedimentos propostos pela literatura, os realizou com os seguintes substratos: 2,6-dicloropurina (20), 2-cloro-*N*-(4-metoxifenil)-9*H*-purin-6-amina (97) e 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina (99).

Não obteve-se nenhum resultado satisfatório com estes três substratos diferentes na reação com TMSCl, mesmo utilizando aminas de diferentes reatividades como nucleófilos, conforme demonstrado no Esquema 44.



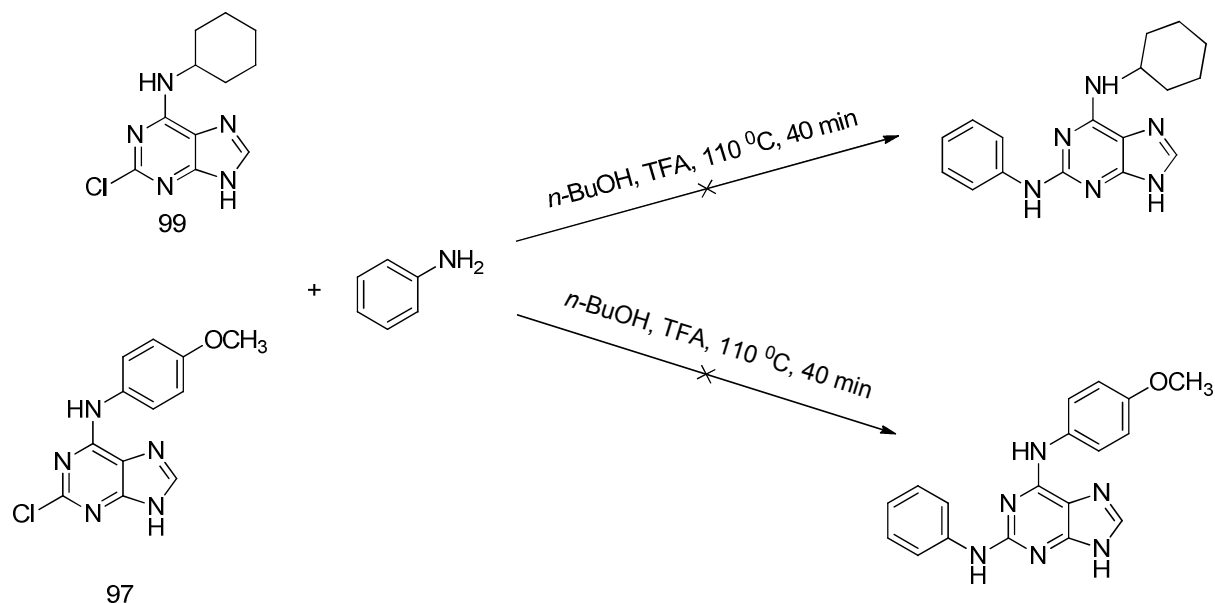
Esquema 44. Reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C₂ do núcleo purina com TMSCl

Outra tentativa de reprodução de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C₂ do núcleo purina frente a métodos da literatura com a catálise ácida (TMSCI) (CISZEWSKI *et al.*, 2006; KOLEY *et al.*, 2011) foi a modificação do solvente para 1-pentanol. Esta modificação permitiu uma maior temperatura de aquecimento. A reação foi realizada em placa de carvão de silício à 150 °C por 5 dias e o uso da diamina (4-morfolinobenzeno-1,3-diamina) como nucleófilo (Esquema 45). Entretanto, o resultado também não foi o esperado.



Esquema 45. Reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C₂ da 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina (99) e 4-morfolinobenzeno-1,3-diamina (76h) em *n*-pentanol

Devido a baixa reatividade do C-2 para S_N^{Ar} mesmo com a utilização de longos tempos reacionais para a reação com TMSCI, os resultados não foram satisfatórios, optou-se pela modificação do tipo de aquecimento. O longo tempo reacional associado a alta temperatura, possivelmente decompôs o substrato. Então, a reação catalisada com TFA foi realizada por aquecimento em microondas (MO). (Esquema 46)



Esquema 46. Reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C₂ do Núcleo Purina com TFA

Nos experimentos realizados utilizamos a relação purina: amina de 1:47, 1:29 e 1:15. Este é um parâmetro de suma importância na otimização das condições reacionais pois o TFA utilizado possui uma função dupla. Ele possui tanto a função de protonação do átomo de nitrogênio do anel heterocíclico como a desativação do nucleófilo. Por isso, a quantidade de amina deve ser bastante superior para que o equilíbrio da espécie não protonada e protonada seja deslocado para o sentido da espécie ativa. (LU *et al.*, 2011; CARBAIN *et al.*, 2014)

Entretanto, também não houve a formação do produto, mesmo variando a relação purina: amina e tempo reacional.

A reação foi acompanhada através do espectro de massas 58, no qual visualiza-se o íon molecular da 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-amina (Massa calculada ([M-H⁺]⁻¹): 274,0; massa obtida ([M-H⁺]⁻¹): 273,8)

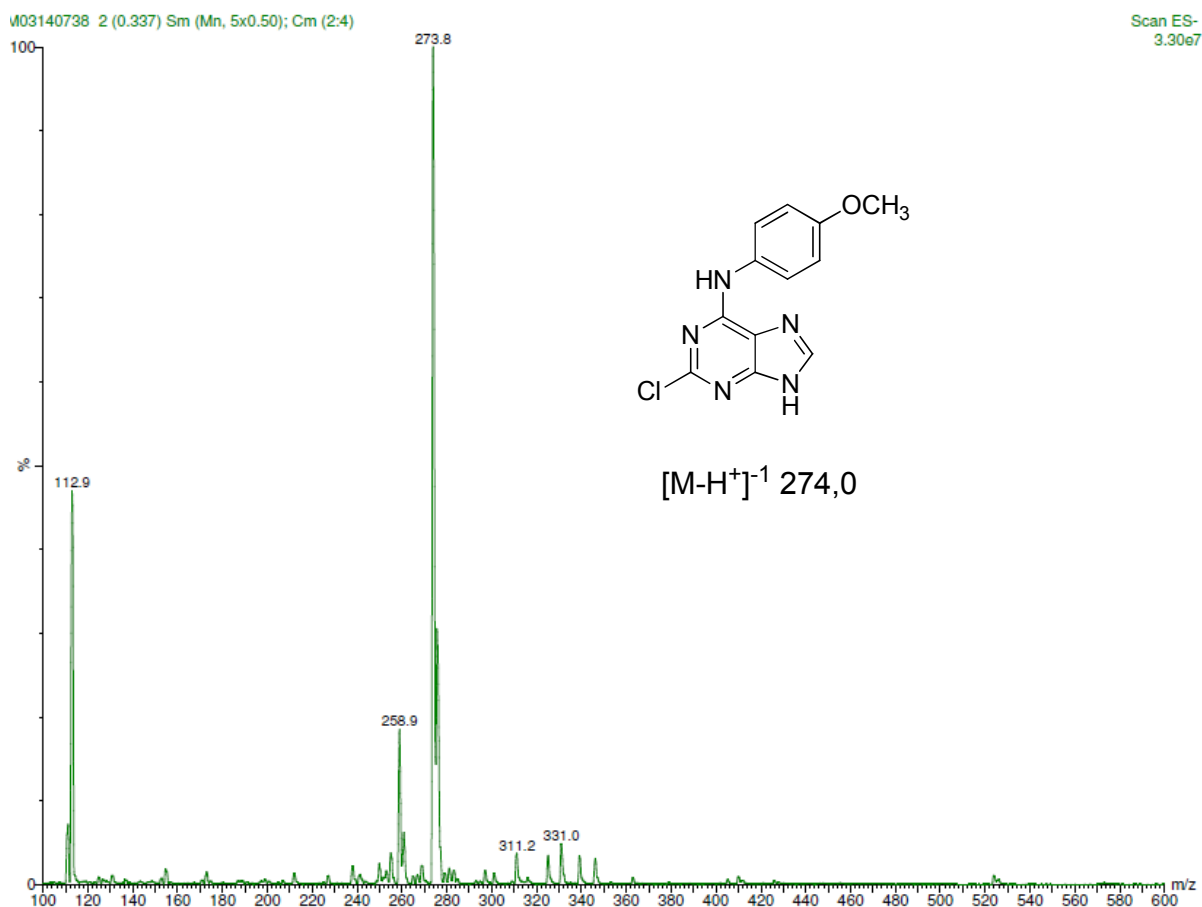


Figura 58. Reação entre da 2-cloro-*N*-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-amina e anilina com *n*-butanol e TFA à 110 °C

Além da abordagem sintética por catálise ácida tentou-se realizar a substituição nucleofílica do cloreto da ligação Cl-C₂ do núcleo purina com outras abordagens sintéticas.

Como trata-se da formação de uma ligação C-N considerou-se uma abordagem via reação de Ullmann (Ma and Cai, 2008). Desta forma, realizou-se diversas reações com uso de ligantes como: glicina, prolina e ácido pipecolínico, catalisadas com CuI e solvente DMF em temperaturas de 145 °C. (Tabela 19, experimento 1, 2, 3, 4, 9 e 10)

Tabela 19. Condições reacionais empregadas na reação de substituição nucleofílica do cloreto da ligação Cl-C₂ do núcleo purina

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação purina: amina (1:2); DIPEA; DMF; 145 °C; 24 h
2	Relação purina: amina (1:2); K ₂ CO ₃ ; CuI; glicina; DMF; 145 °C; 72 h
3	Relação purina: amina (1:2); K ₂ CO ₃ ; CuI; ácido pipercolínico; DMF; 145 °C; 72 h
4	Relação purina: amina (1:2); K ₂ CO ₃ ; CuI; prolina; DMF; 145 °C; 72 h
5	Relação purina: amina (1:1); DIPEA; ACN; 80 °C; 72 h
6	Relação purina: amina (1:4); 2,6-lutidina; etilenoglicol; 200 °C; 2 dias
7	Relação purina: amina (1:2); DIPEA; <i>i</i> -PrOH; 175 °C; 10 min em MO
8	Relação purina: amina (1:47); TFA; <i>n</i> -BuOH 110 °C; 10 min em MO
9	Relação purina: amina (1:4); DIPEA; DMF; 140 °C; 40 min em MO
10	Relação purina: amina (1:2); DIPEA; DMSO; 150 °C; 72 h
11	Relação purina: amina (1:29); TFA; <i>n</i> -butanol; 110 °C; 10 min em MO
12	Relação purina: amina (1:15); TFA; <i>n</i> -butanol; 110 °C; 40 min em MO
13	Relação purina: amina (1:6); KI; NaH; K ₂ CO ₃ ; DMF; 175 °C; 20 min em MO

Além de modificação de solventes polares tanto práticos como apróticos (*n*-pentanol, *i*-PrOH, ACN, DMSO, etilenoglicol), formas de aquecimento convencionais e por microondas; tempos reacionais de 24h a 2 dias e troca de bases (K₂CO₃, 2,6-lutidina, NaH).

Todos os resultados encontrados não foram satisfatórios sob estas condições e foram verificados por EM por infusão direta, com a visualização somente do íon molecular do substrato.

O núcleo purina permite a transformação em 4 posições proporcionando a formação de derivados di-, tri- ou tetra-substituídos. Conforme demonstrado na figura 59 observa-se a possibilidade de reações de substituições nucleofílicas aromáticas nas posições 1 e 2 além de alquilações e/ou arilações nas posições 3 e 4.

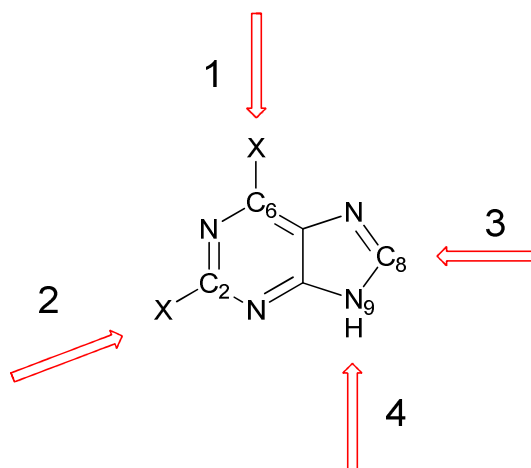


Figura 59. Transformações Químicas do Núcleo Purina

Existem relatos para a realização, primeiramente, de uma transformação química em N-9 para posteriormente realizar as transformações subseqüentes em C-6 e C-2 (HUANG *et al.*, 2007; TUMMA *et al.*, 2010; AKINBOBUYI *et al.*, 2015). Este fato acarretaria em um aumento da eletrofilicidade do anel purina e facilitaria o deslocamento do cloreto no C-2.

Entretanto, como nosso objetivo era a formação de um análogo da Reversina[®], optou-se por não realizar nenhuma reação na porção do anel imidazol.

Então, em uma nova abordagem sintética utilizou-se NaBF₄ com aquecimento em microondas (MO) e aquecimento convencional (AC). (HUANG *et al.*, 2010)

Os resultados foram bastante promissores já que o EM dos produtos reacionais mostravam mistura entre reagente e produto, conforme demonstrado nos EM da figura 60 e 61.

A separação em coluna de sílica gel não foi satisfatória para a separação do produto formado.

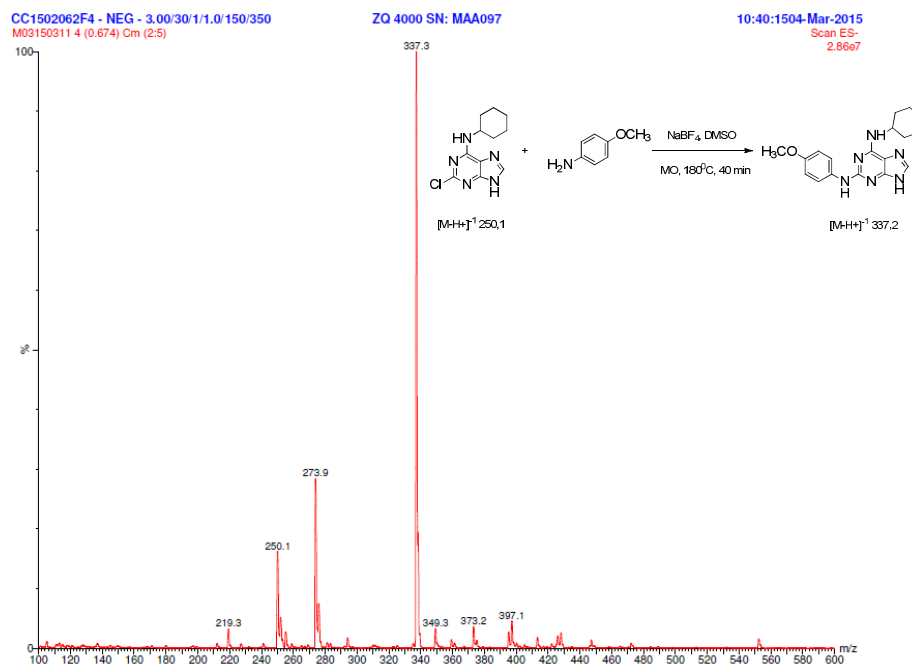


Figura 60. Espectro de massas da reação entre da 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina e 4-metoxi-anilina com NaBF_4 e DMSO à 180°C por 40 min em MO

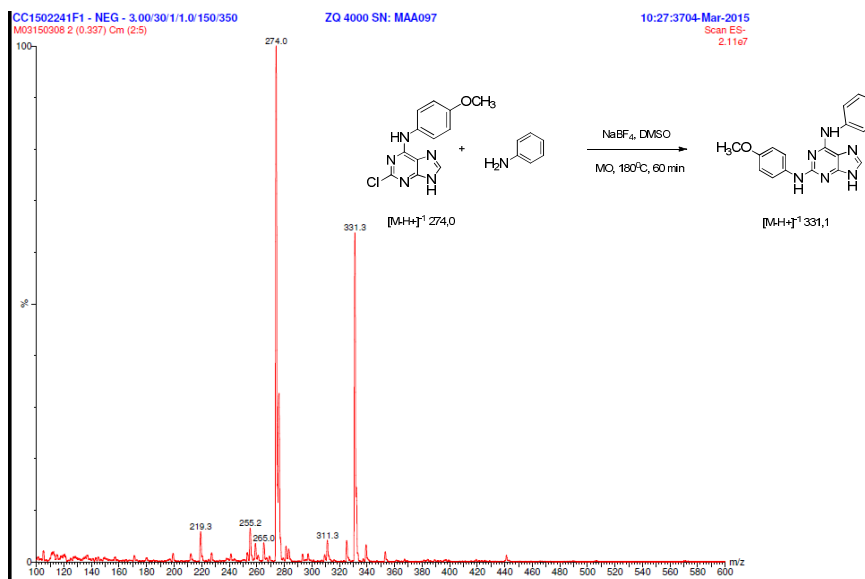


Figura 61. Espectro de massas da reação entre da 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina e 4-metoxi-anilina com NaBF_4 e DMSO à 180°C por 24h em AC

3.7 Síntese de *N*⁶-ciclohexil-*N*²-(3-iodo-4-morfolinofenil)-9*H*-purina-2,6-diamina

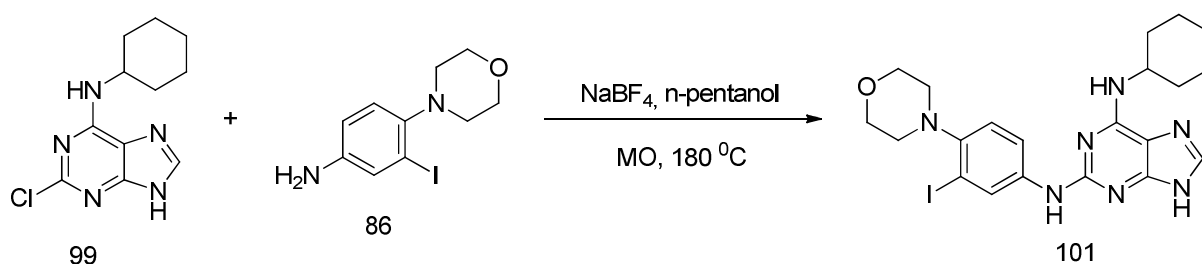
A partir dos resultados promissores obtidos na reação de substituição nucleofílica do cloreto da ligação Cl-C₂ da molécula 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina (99) utilizando NaBF₄ com aquecimento em MO, realizou-se a síntese da molécula alvo (101). (Esquema 47)

A síntese foi realizada com um relação purina:amina (1:5), NaBF₄, *n*-pentanol como solvente, à 180 °C por 60 minutos em MO.

A purificação da molécula foi feita em coluna de sílica gel utilizando hexano como solvente.

Possivelmente ocorre a formação de produtos de decomposição durante o aquecimento e o uso de um solvente apolar se mostrou o mais satisfatório para que a separação ocorresse.

No entanto, a análise dos espectros evidenciam a formação da molécula. Porém, as análises de RMN de ¹H e ¹³C ainda revelam a presença de impurezas.



Esquema 47. Síntese da *N*⁶-ciclohexil-*N*²-(3-iodo-4-morfolinofenil)-9*H*-purina-2,6-diamina

O espectro de RMN de ¹H (Figura 62) mostra os sinais correspondentes aos hidrogênios do anel aromático com dois dupletos com δ 6,56 e 6,91 ppm e um simpleto com δ 7,03. Os hidrogênios correspondentes ao anel morfolina são os dois simpletos com δ 2,73 e 3,70 ppm e os hidrogênios relativos ao ciclohexano são o multiplete com δ 0,79-1,31 ppm.

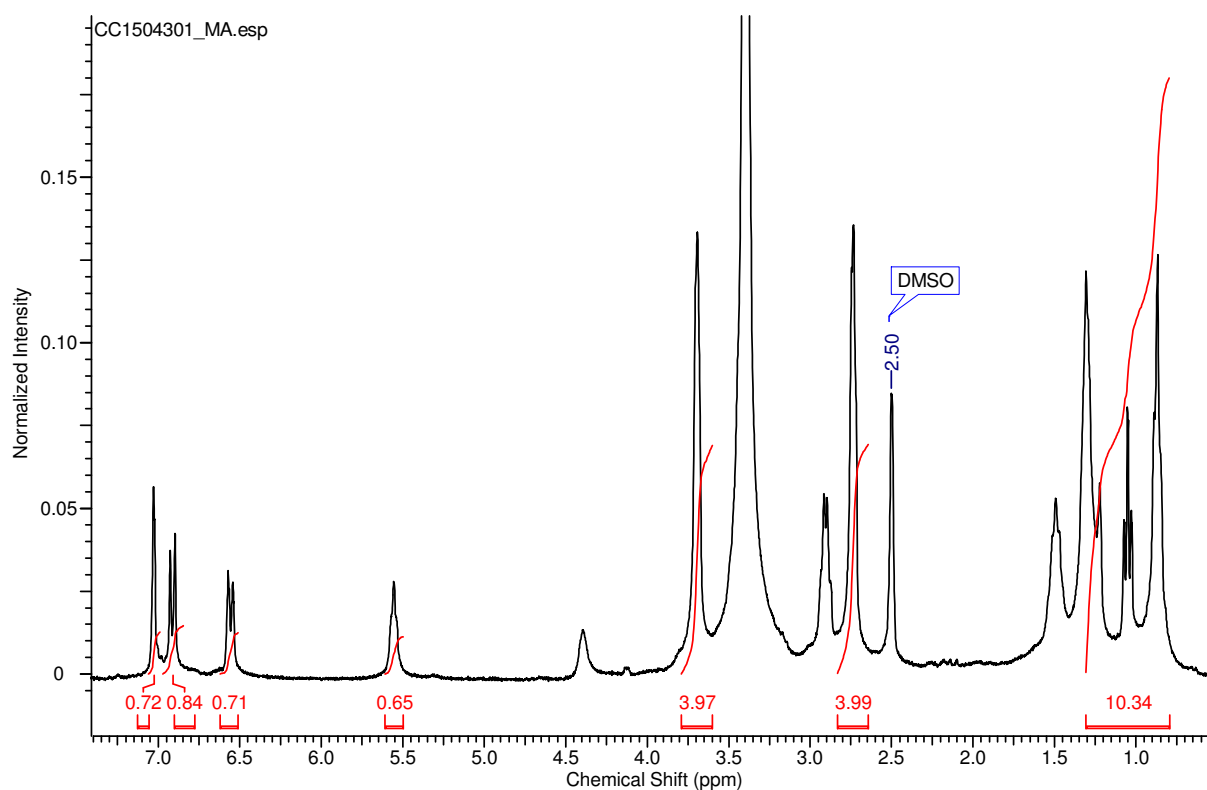


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H da molécula N^6 -ciclohexil- N^2 -(3-iodo-4-morfolinofenil)-9*H*-purina-2,6-diamina

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 63) mostra a região dos alifáticos compreendida entre 22,23 e 66,96 ppm. A ligação carbono-iodo com δ 100,56 ppm e a maior blindagem da ligação carbono-nitrogênio (δ 147,66 ppm) em substituição a ligação carbono-cloro (δ 153,17 ppm), figura 64.

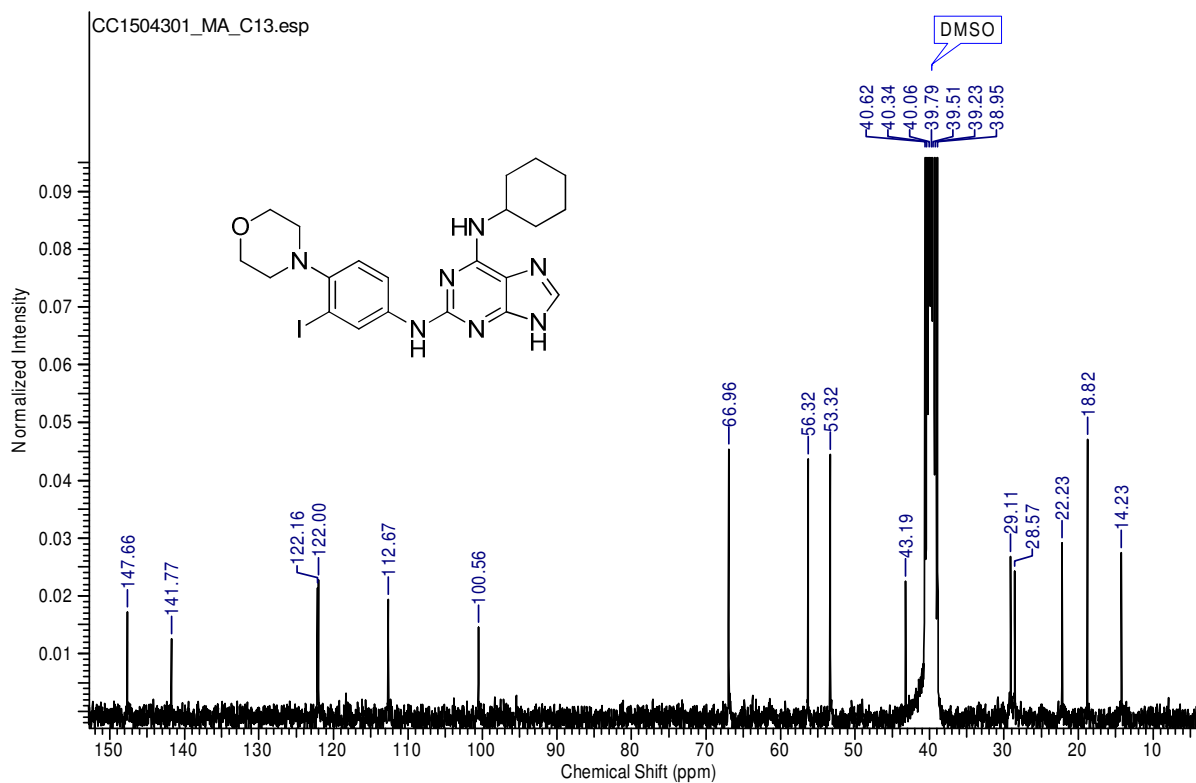


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C da molécula N^6 -ciclohexil- N^2 -(3-iodo-4-morfolinofenil)-9H-purina-2,6-diamina (101)

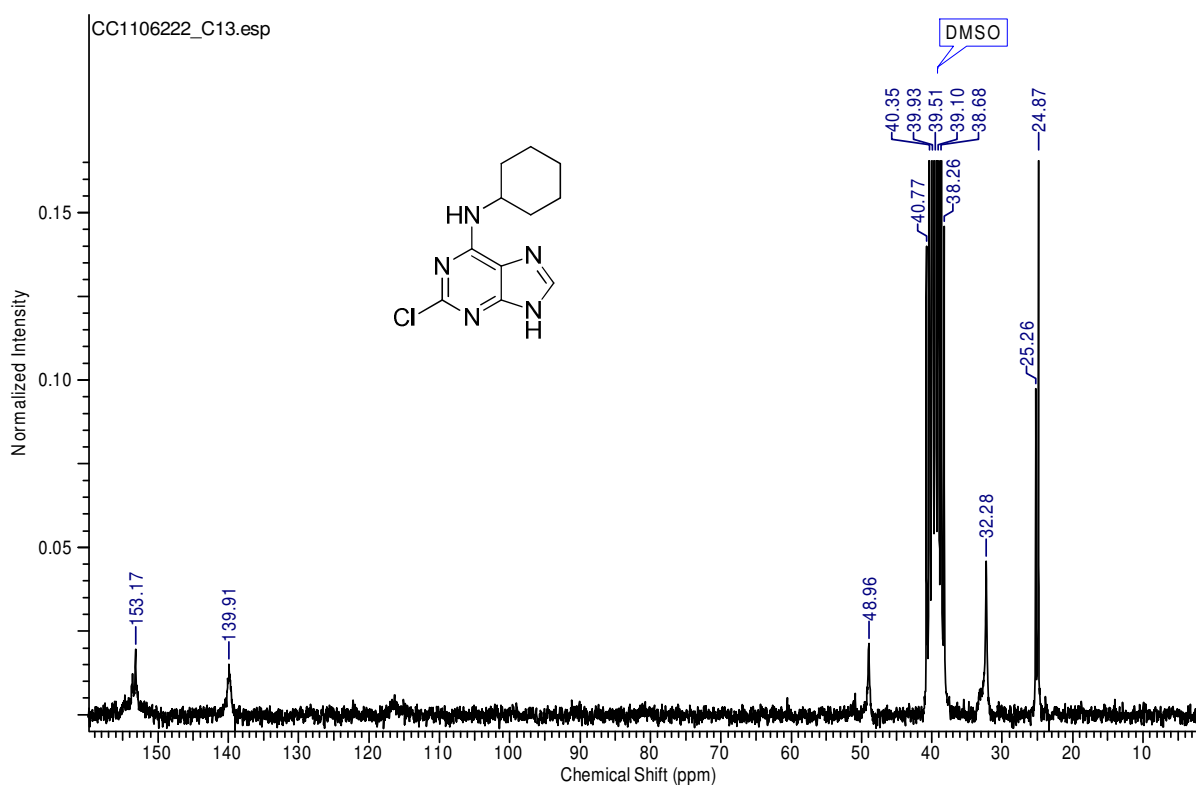


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C da molécula 2-cloro- N -ciclohexil-9H-purin-6-amina (99)

Através da comparação do espectro de RMN do ^{13}C do reagente 3-iodo-4-morfolinoanilina (Figura 65) juntamente com o do produto formado evidencia-se a formação da ligação C-N. Observa-se a ligação C-I com deslocamento químico por volta de 100 ppm e os carbonos relativos ao anel morfolino em 53 e 67 ppm.

Entretanto, apesar de evidências da formação da molécula de interesse, o processo de separação ainda necessita ser otimizado para que obtenha-se a molécula pura.

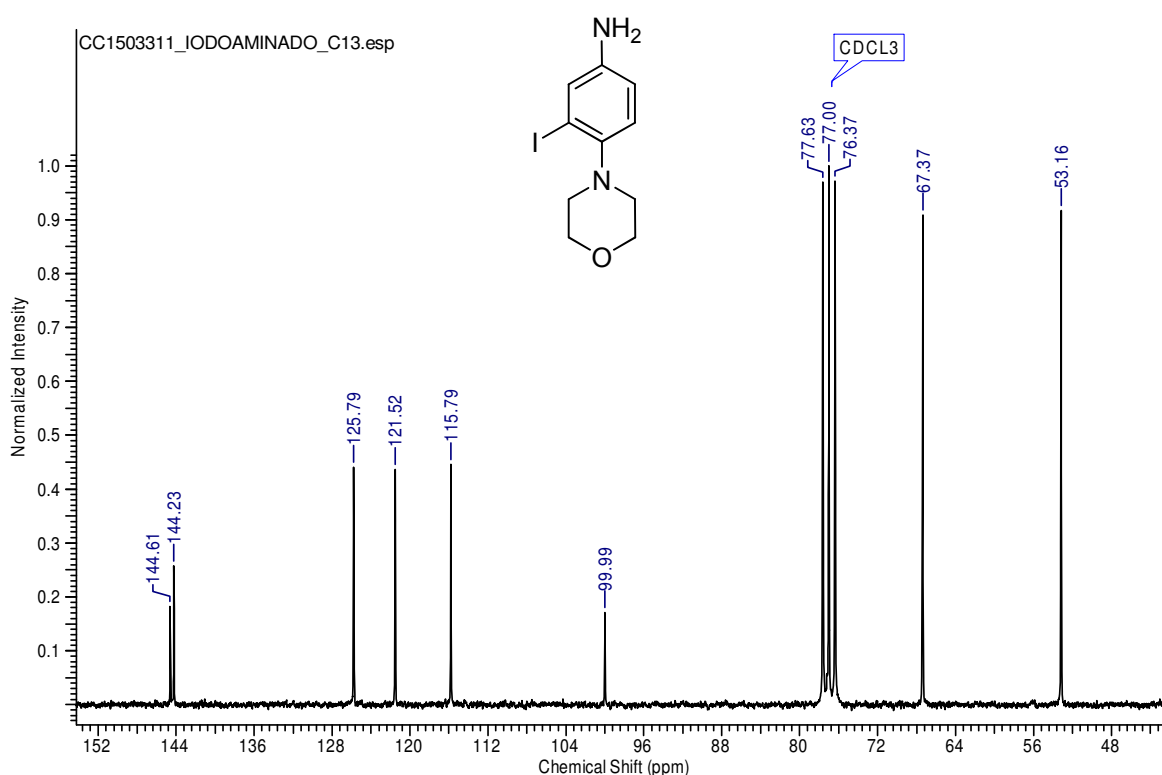


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C da 3-iodo-4-morfolinoanilina (86)

4. Conclusão

De modo que o objetivo principal do trabalho fosse atingido com a síntese de uma molécula heterocíclica derivada do núcleo purina análoga a Reversina®, este trabalho resultou no estudo de reações de substituição nucleofílica aromática em compostos 1-halo-4-nitrobenzeno, 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno e 2,6-dicloropurina.

A partir da molécula 1-halo-4-nitrobenzeno realizou-se a reação de S_N^{Ar} para obter a 4-(4-nitrofenil)morfolina que foi utilizada para preparar 4-morfolinoanilina e *N*-(4-morfolinofenil)acetamida. Diversos métodos de bromação e de iodação foram testados utilizando estes derivados, visando preparar compostos halogenados via a reação de substituição eletrofílica aromática. Entretanto, não obteve-se o produto desejado.

De forma a introduzir o halogênio via um sal de diazônio, alterou-se a estratégia sintética para investigar uma nova sequência de reações que partiu da reação de S_N^{Ar} utilizando o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno. Um conjunto de 17 moléculas, derivadas de 1-amino-2,4-dinitrobenzeno, na qual obteve-se rendimentos superiores a 90%, e a obtenção de moléculas inéditas, foram sintetizados e caracterizados. Alguns destes produtos foram utilizados para investigar a redução regioseletiva dos grupos nitro frente o uso de redutores como $SnCl_2$, $Pd/C/H_2$, $Pd/C/H_2NNH_2 \cdot H_2O$, entre outros reagentes. O uso de $SnCl_2$ promoveu a redução seletiva do grupo nitro na posição *orto* ao grupo amino, enquanto a regioseletividade dos outros métodos era dependente na quantidade de redutor, tempo e temperatura.

Com o estabelecimento de um método de redução seletiva ($SnCl_2/AcOEt$) sintetizou-se o composto 2-morfolino-5-nitroanilina e prosseguiu-se com uma sequência de reações para a introdução de iodo, via o sal diazônio e sua decomposição na presença de iodeto, resultando na obtenção de 3-iodo-4-morfolinoanilina com rendimento de 66%.

As reações com o núcleo purina foram investigadas através de reações de S_N^{Ar} no C-2 e no C-6 frente a diferentes metodologias sintéticas.

Os resultados confirmaram a diferença de seletividade entre C-2 e C-6, revelando a maior reatividade do centro eletrofílico C-6 de acordo com os resultados na literatura. Os derivados de 2-cloro-6-aminopurina foram obtidos a partir da reação

com nucleófilos em meio butanol na presença de DIPEA com rendimentos satisfatórios.

Reações de S_N^{Ar} no C-2 foram estudadas com diferentes metodologias sintéticas relatadas na literatura e os resultados mais promissores foram obtidos com o uso de $NaBF_4$ em microondas.

Com o estabelecimento da metodologia sintética de reações de S_N^{Ar} no C-2 e C-6 do núcleo purina e a obtenção do composto 3-iodo-4-morfolinoanilina, realizou-se a reação para a obtenção do derivado iodado da Reversina®.

Os resultados permitiram a síntese do derivado iodado da Reversina®. Este composto foi sintetizado, a partir de uma sequência reacional, com reações de S_N^{Ar} primeiramente no C-6 da 2,6-dicloropurina, obtendo a 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina e posterior reação de S_N^{Ar} no C-2 utilizando 3-iodo-4-morfolinoanilina como nucleófilo. A caracterização completa do composto foi dificultada uma vez que não observou os sinais de ^{13}C do núcleo purina e a possibilidade do produto requerer mais uma etapa de purificação.

Como perspectivas futuras para o desenvolvimento deste trabalho serão a confirmação da obtenção da molécula de interesse e sua completa caracterização; o desenvolvimento da metodologia sintética para promoção da substituição do ^{127}I para ^{123}I em reações de radioiodação; testes de incorporação da molécula em células tronco e os estudos biológicos utilizando as células tronco marcadas.

5. Experimental

Os principais solventes e/ou reagentes utilizados durante o procedimento experimental como: acetato de etila (AcOEt), acetonitrila (ACN), anidrido acético (Ac₂O), ácido acético (AcOH), diclorometano (CH₂Cl₂), metanol (MeOH), etanol (EtOH), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-diisopropiletilamina(DIPEA), bromo (Br₂), trietilamina (NEt₃) foram grau PA e procedência VETEC ou TEDIA.

O acompanhamento das reações através da cromatografia em camada fina (CCF) foi realizado utilizando-se de folhas de alumínio revestidas de Sílica Gel 60 (Merck Kieselgel 60 F254).

A caracterização dos produtos foi realizada através dos seguintes equipamentos:

- Espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C utilizando um aparelho Bruker DPX 200 ou 300. As amostras foram preparadas por dissolução em solventes deuterados como: CDCl₃ e DMSO-d⁶.

Os espectros de RMN tiveram os deslocamentos químicos relatados em ppm e o os dados expressos como: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), m (multiplete) ou dd (duplo duplete);

- Espectroscopia de IV utilizando um aparelho Nicolet 505 Magma (FTIR). Os espectros de IV foram obtidos com pastilha de KBr;

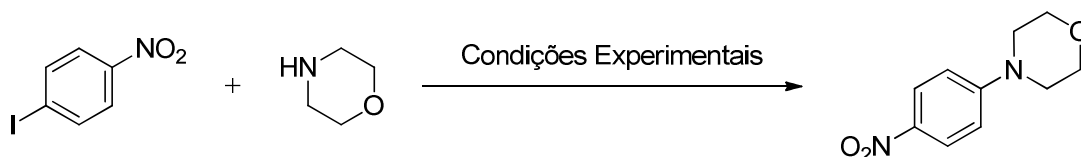
- Espectrometria de Massas utilizando um Espectrofotômetro de Massa Q-TOF (Micromass, Manchester, UK). A técnica de ionização utilizada foi a de ionização por eletrospray, no modo positivo. As condições utilizadas foram: temperatura de 100 °C, temperatura de dessolvatação de 100 °C, voltagem capilar de 3kV e voltagem de cone de 30V;

- Cromatografia Gasosa utilizando um cromatógrafo gasoso Shimadzu acoplado a detector de massas GCMS-QP2010S. Fonte de ionização de impacto de elétrons (70 eV) e coluna capilar de sílica DB-5ms de 30 m x 0,25µm x 0,25mm;

- Os valores de ponto de fusão foram obtidos utilizando um aparelho Mel-Temp II.

5.1 Síntese de 4-(4-nitrofenil)morfolina

5.1.1 Síntese de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando 1-iodo-4-nitrobenzeno como substrato



Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-iodo-4-nitrobenzeno; morfolina; Cul, ligante, base e solvente sob atmosfera de N_2 à $120\text{ }^{\circ}\text{C}$.

As quantidades utilizadas dos reagentes, catalisador, ligante, base e solvente foram modificadas a cada experimento e são mostradas na Tabela 20.

O acompanhamento reacional foi feito por cromatografia por camada fina (CCF) utilizando-se a mistura hexano:acetato de etila (1:1), como eluente.

A mistura reacional foi tratada com solução de NaCl 10% e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se da mistura hexano:acetato de etila, como eluente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

1-iodo-4-nitrobenzeno

IV (ν , cm^{-1}): 3091; 1918; 1594; 1513; 1340; 1178; 1105; 1052; 1008; 852; 836; 734; 674

EM (m/z): 249; 219; 203; 76

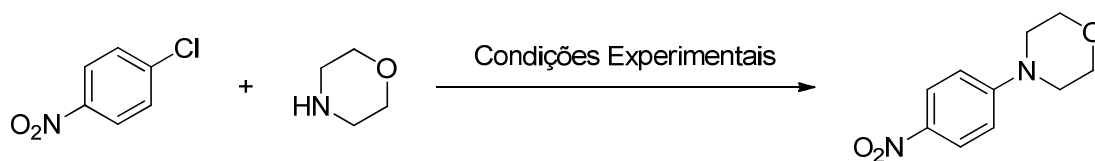
Ponto de Fusão ($^{\circ}\text{C}$): 162-164

Literatura ($^{\circ}\text{C}$): 169-171 (SMITH E HO, 1990)

Tabela 20. Detalhes experimentais para a reação de formação de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando o 1-iodo-4-nitrobenzeno como substrato

Exp.	1-iodo-4-nitrobenzeno (g; mmol)	Morfolina (g; mmol)	CuI (g; mol)	Base (g;mmol)	Ligante (g;mmol)	Tempo (h)	Solvente	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)
1	0,2517; 1,0	0,1640; 1,9	0,0280; 0,1	K ₂ CO ₃ 0,2838; 2,0	Ácido pipecolínico 0,0289; 0,2	24	DMF	62	105-106
2	0,2505; 1,0	0,1427; 1,6	0,0296; 0,1	K ₂ CO ₃ 0,2927; 2,1	Ácido pipecolínico 0,0275; 0,2	48	DMF	28	103-105
3	0,2491; 1,0	0,1416; 1,6	0,0379; 0,2	K ₂ CO ₃ 0,2875; 2,1	Ácido pipecolínico 0,0268; 0,2	48	DMF	38	103-105
4	0,2513; 1,0	0,1525; 1,7	0,0227; 0,1	Na ₂ CO ₃ 0,3129; 2,9	Ácido pipecolínico 0,0270; 0,2	48	DMF	52	103-105
5	0,2503; 1,0	0,1360; 1,6	0,0225; 0,1	Cs ₂ CO ₃ 0,6665; 2,0	Ácido pipecolínico 0,0284; 0,2	48	DMF	27	103-105
6	0,2515; 1,0	0,1614; 1,8	0,0263; 0,1	K ₂ CO ₃ 0,2976; 2,1	Ácido pipecolínico 0,0265; 0,2	48	DMSO	83	113-115
7	0,2521; 1,0	0,1425; 1,6	0,0329; 0,2	K ₂ CO ₃ 0,2865; 2,1	Prolina 0,0259; 0,2	72	DMF	58	117-120
8	0,2526; 1,0	0,1391; 1,6	0,0307; 0,2	K ₂ CO ₃ 0,2785; 2,0	Glicina 0,0212; 0,3	72	DMF	57	110-112
9	0,2507; 1,0	0,1672; 1,9	0,0217; 0,1	K ₂ CO ₃ 0,3267; 2,4	-	48	DMF	65	-

5.1.2 Síntese de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando 1-cloro-4-nitrobenzeno como substrato



Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-cloro-4-nitrobenzeno; morfolina ; base e solvente sob atmosfera de N₂.

As quantidades utilizadas dos reagentes, base, temperatura e solvente foram modificadas a cada experimento e são mostradas na tabela 21.

O acompanhamento reacional foi feito por CG-EM.

A mistura reacional foi tratada com solução de NaCl 10% e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se da mistura hexano:acetato de etila, como eluente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

1-cloro-4-nitrobenzeno

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,53 (2H, d, 10 Hz); 8,19 (2H, d, 10 Hz);

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 125,13; 129,78; 141,57; 146,75;

IV (ν, cm⁻¹): 3103; 3068; 2846; 2447; 2284; 2214; 1920; 1603; 1577; 1517; 1476; 1343; 1093; 1012; 846; 740; 675; 534

EM (m/z): 157; 127; 111; 99; 75; 50

Ponto de Fusão (°C): 75-77 **Literatura (°C):** 79-81 (HAJIPOUR *et al.*, 2005)

Tabela 21. Detalhes experimentais para a reação de formação de 4-(4-nitrofenil)morfolina utilizando o 1-cloro-4-nitrobenzeno como substrato

Exp.	1-cloro-4-nitrobenzeno (g; mmol)	Morfolina (g; mmol)	CuI (g; mol)	Base (g; mmol)	Ligante (g; mol)	Tempo (h)	Solvente	Temperatura (°C)	Rend. (%)
1	0,1731; 1,1	0,1871; 2,1	-	-	-	48	DMF	160	76
2	0,1720; 1,1	0,2495; 2,9	-	NEt ₃	-	24	-	160	52
3	0,1572; 1,0	0,3578; 4,1	-	-	-	24		160	96
4	0,1662; 1,0	0,1672; 1,9	0,0212; 0,1	K ₂ CO ₃ 0,2914; 2,1	-	24	DMF	120	73
5	0,1606; 1,0	0,1932; 2,2	0,0210; 0,1	K ₂ CO ₃ 0,3041; 2,2	Ácido pipecolínico 0,0270; 0,21	72	DMSO	120	69
6	0,1628; 1,0	0,1795; 2,1	0,0210; 0,1	K ₂ CO ₃ 0,3578; 2,6	Ácido pipecolínico 0,0270; 0,21	24	DMF	120	76
7	0,1622; 1,0	0,2103; 2,4	0,0233; 0,1	K ₂ CO ₃ 0,2968; 2,1	Glicina 0,0198; 0,3	24	DMF	120	57
8	0,1635; 1,0	0,1813; 2,1	0,0244; 0,1	K ₂ CO ₃ 0,2822; 2,0	Prolina 0,0237; 0,2	24	DMF	120	62
9	1,5811; 10,0	1,7947; 20,6	-	K ₂ CO ₃ 2,0819; 15,1	-	24	DMSO	120	60

4-(4-nitrofenil)morfolina (51)

RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,36 (4H, t, 6 Hz); 3,85 (4H, t, 6 Hz); 6,81 (2H, d, 10 Hz); 8,10 (2H, d, 10 Hz);

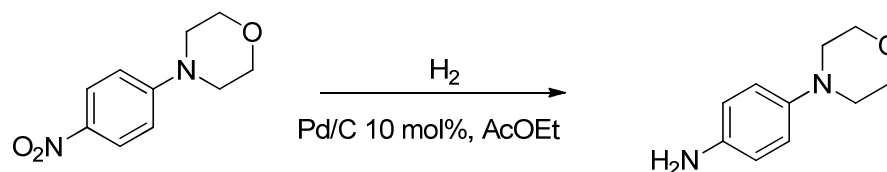
RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 47,24; 66,48; 112,73; 125,97; 139,04; 155,15

IV (ν , cm^{-1}): 2966; 2868; 1601; 1583; 1484; 1320; 1242; 1106; 1052; 926; 825; 754; 652; 494

EM (m/z): 208; 150; 120; 77

Ponto de Fusão ($^\circ\text{C}$): 143-145

Literatura ($^\circ\text{C}$): 145-146 (ORGAN *et al.*, 2008)

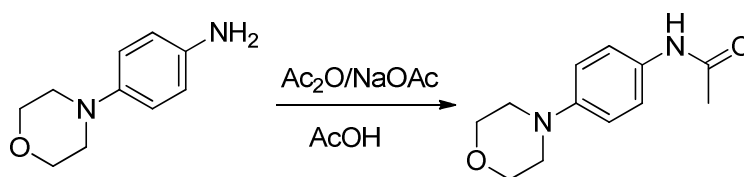
5.2 Síntese da 4-morfolinoanilina

Em um vaso reacional adicionou-se 4-(4-nitrofenil)morfolina (2,0879g; 10,0 mmol) e AcOEt (80 mL). Após total solubilização, adicionou-se Pd/C 10% (0,3804g). Pressurizou-se o vaso reacional para uma pressão de 30-40 psi de hidrogênio e o manteve sob agitação durante 1 hora.

O acompanhamento reacional foi feito por cromatografia por camada fina (CCF) utilizando-se a mistura hexano:acetato de etila (1:1), como eluente.

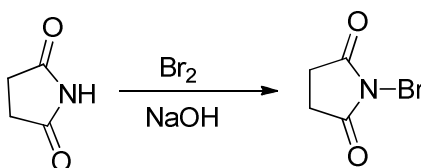
O isolamento da reação foi realizado por filtração simples para a retirada do catalisador e diversas lavagens com AcOEt.

O solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

4-morfolinoanilina (67)**Rendimento:** 92%**RMN ¹H (CDCl₃):** δ 3,03 (4H, t, 6 Hz); 3,31 (2H,s); 3,86 (4H, t, 6 Hz); 6,66 (2H, d, 10 Hz); 6,81 (2H, d, 8 Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃):** δ 51,32; 67,25; 116,40; 118,40; 140,05; 144,57**IV (ν, cm⁻¹):** 3409; 3384; 3329; 3226; 2950; 2854; 1643; 1514; 1447; 1376; 1260; 1229; 1107; 1061; 917; 830; 709; 538;**EM (m/z):** 178; 120; 92; 65**Ponto de Fusão (°C):** 120-123**Literatura (°C):** 131 (SAGLIK *et al.*, 2014)**5.3 Síntese da N-(4-morfolinofenil)acetamida**

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 4-morfolinoanilina (0,8924g; 5,0 mmol), anidrido acético (1,8333g 17,9 mmol;) e acetato de sódio (0,4127g 5,0 mmol;) em solução de 5 mL de ácido acético. A solução foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1 hora.

A mistura reacional foi tratada com solução de Na₂CO₃ 10% e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se de acetato de etila (100%), como eluente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

N*-(4-morfolinofenil)acetamida (68)*Rendimento:** 59%**RMN ¹H (CDCl₃):** δ 2,15 (3H, s); 3,12 (4H, t, 6 Hz); 3,85 (4H, t, 4 Hz); 6,89 (2H, d, 10 Hz); 7,32 (1H, s); 7,40 (2H, d, 10 Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃):** δ 24,53; 50,07; 67,01; 116,58; 121,75; 131,04; 148,26; 168,43**IV (ν, cm⁻¹):** 3276; 2959; 2827; 1654; 1533; 1452; 1374; 1312; 1226; 1120; 922; 820; 588; 544**EM (m/z):** : 220; 178; 162; 120; 43**Ponto de Fusão (°C):** 205-207**Literatura (°C):** 201-203 (CHRISTENSEN *et al.*, 1996)**5.4 Síntese da *N*-bromosuccinimida (NBS)**

Em um erlemeyer de 250 mL adicionou-se succinamida (16,2160g; 0,2 mol); hidróxido de sódio (6,4753g; 0,2 mol) e água destilada (40mL). A mistura foi colocada em banho de gelo. Adicionou-se gota a gota de bromo (25g; 0,2 mol) por 30 minutos. Manteve-se a reação sob agitação por mais 20 minutos. O sólido branco formado foi filtrado em funil de Buchner e lavado com água gelada.

NBS**Rendimento:** 39%**RMN ¹H (CDCl₃):** δ 2,73 (4H, s);**RMN ¹³C (CDCl₃):** δ 29,49; 178,08

5.5 Reações de Substituição Eletrofilica Aromática

5.5.1 Reações de Iodação

5.5.1.1 Reações de Iodação utilizando *p*-nitrobenzenomorfolina como substrato

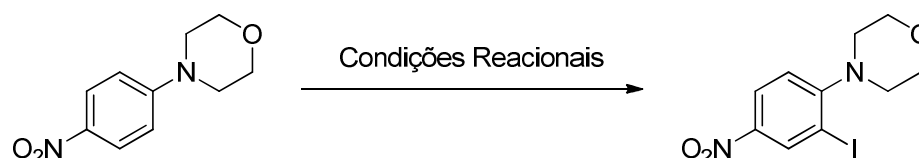


Tabela 22. Condições reacionais utilizando *p*-nitrobenzenomorfolina como substrato na reação de iodação

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação nitroderivado: $KICl_2$ (1:2); MeOH:H ₂ O (1:1); 2h, t.a.
2	Relação nitroderivado: $KICl_2$ (1:2); AcOH; 20 h, 50 °C.
3	Relação nitroderivado: $KICl_2$ (1:2); AcOH; 48 h, 90 °C

5.5.1.2 Reações de Iodação utilizando 4-morfolinoanilina como substrato

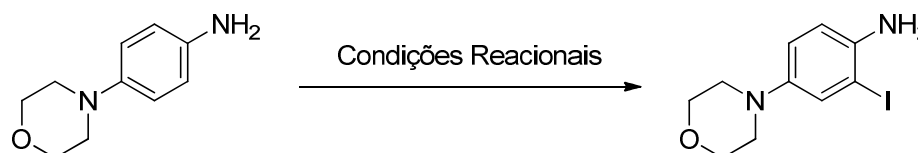


Tabela 23. Condições reacionais utilizando 4-morfolinoanilina como substrato na reação de iodação

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação aminoderivado: $KICl_2$ (1:2); MeOH:H ₂ O (1:1); 2,5h, t.a.
2	Relação aminoderivado: I_2 (1:5); Dioxano:Piridina(1:1); 3 h, 0°C.
3	Relação aminoderivado: CF_3COOAg : I_2 (1:2:2); DCM; 2 h, 90 °C

5.5.1.3 Reações de Iodação utilizando *N*-(4-morfolinofenil)acetamida como substrato

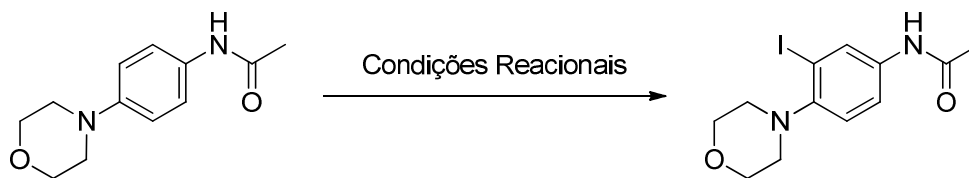


Tabela 24. Condições reacionais utilizando *N*-(4-morfolinofenil)acetamida como substrato na reação de iodação

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação derivado acetilado: ICl-piridina (1:1,25); AcOH; 40h; t.a.
2	Relação derivado acetilado: ICl-piridina (1:1,25); AcOH; 5 dias; 110 °C
3	Relação derivado acetilado: Oxone: NaI (1:1,25:1,25); MeOH: H ₂ O (1:1); 4 dias; t.a.
4	Relação derivado acetilado: Oxone: NaI (1:1,25:1,25); MeOH: H ₂ O (1:1); 3h; 110 °C
5	Relação derivado acetilado: Ce(NH ₄) ₂ (NO ₃) ₆ : NaI (1:2:1,8); MeOH: H ₂ O (1:1); 4 dias; t.a.
6	Relação derivado acetilado: I ₂ (1:4); dioxano:piridina (1:1); 24h; t.a.
7	Relação derivado acetilado: CF ₃ COOAg: I ₂ (1:1,5:2); DCM; 40 h; t.a.
8	Relação derivado acetilado: CF ₃ COOAg: I ₂ (1:1,5:2); DCM; 4,5 h; 50 °C

Não se obteve nenhum resultado positivo quanto à formação esperada do produto nas reações de iodação.

5.5.2 Reações de bromação

5.5.2.1 Reações de bromação utilizando *N*-(4-morfolinofenil)acetamida como substrato

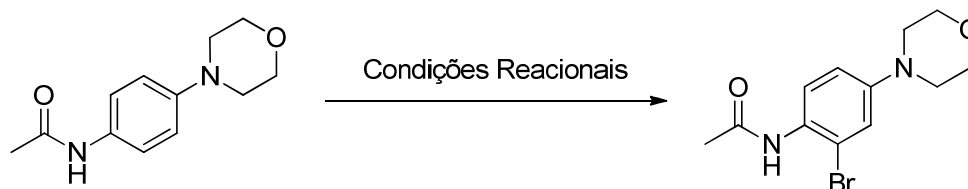


Tabela 25. Condições reacionais utilizando *N*-(4-morfolinofenil)acetamida como substrato na reação de bromação

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação derivado acetilado: Br ₂ (1:4); DCM; 3h; t.a.
2	Relação derivado acetilado: Br ₂ (1:4); NaHCO ₃ ; DCM; 7h; t.a.
3	Relação derivado acetilado: Br ₂ (1:3); NaHCO ₃ ; DCM; 24h; t.a.
4	Relação derivado acetilado: NBS (1:2); AcOH; 36h; t.a.
5	Relação derivado acetilado: NBS (1:4); NH ₄ OAc; ACN; 4h; t.a.

5.5.2.2 Reações de bromação utilizando 4-morfolinoanilina como substrato

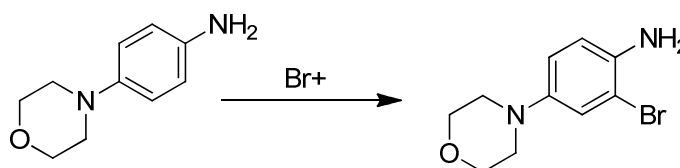
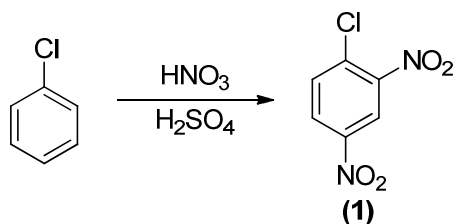


Tabela 26. Condições reacionais utilizando 4-morfolinoanilina como reagente na reação de bromação

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação aminoderivado: Br ₂ (1:2,6); DCM; 2,5h; t.a.
2	Relação aminoderivado: NBS (1:1); NH ₄ OAc; ACN; 26h; t.a.
3	Relação aminoderivado: NBS (1:1); NH ₄ OAc; ACN; 1,5h; 60 °C

Não se obteve nenhum resultado positivo quanto à formação esperada do produto nas reações de bromação.

5.3 Síntese do 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno



Em um erlenmeyer de 250 mL adicionou-se clorobenzeno (10,12 g; 90 mmol) e ácido sulfúrico (97%, 30 mL). A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética e banho de gelo. Sob adição gota a gota, adicionou-se ácido nítrico (65%, 15 mL; 333 mmol) mantendo-se a temperatura a 60-80 °C. Após a adição completa do ácido nítrico, a mistura foi aquecida a 80-90 °C por 2,5 h. Com o término da reação, adicionou-se gelo à mistura reacional e filtrou-se o sólido obtido em funil de Büchner. O produto foi recristalizado em álcool etílico.

Rendimento: 65%;

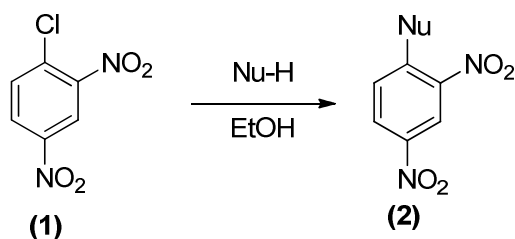
RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 7,80 (1H, d, *J* = 8Hz); 8,39 (1H, dd, *J*=8 e 2 Hz); 8,75 (1H, d, *J*= 2 Hz);

RMN ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 121,06; 127,25; 133,19; 146,31; 147,77;

IV (ν, cm⁻¹): 3106; 2881; 1544; 1456; 1350; 850; 835;

PF.: 46-48 °C, Lit. 52-53 °C.; Sólido amarelo pálido.

5.4 Formação da ligação C-N:



Procedimento A:

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (1,012 g; 5 mmol), o nucleófilo (1,2 equivalentes), a trietilamina (1,4 equivalentes) e o álcool etílico (5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente. O monitoramento reacional foi realizado por CCF e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida. O produto foi separado por partição entre o ácido clorídrico 6 mol.L⁻¹ e diclorometano, e a fase orgânica seca com Na₂SO₄.

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

Procedimento B

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

N-Metil-2,4-dinitroanilina (73a)

Rendimento: 91%

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3,14 (3H, d, *J*= 4 Hz); 6,93 (1H, d, 8 Hz); 8,32 (1H, dd, *J*= 8 e 2 Hz); 8,58 (1H, s), 9,20 (1H, d, 2 Hz);

RMN ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 30,44; 113,71; 124,44; 130,63; 149,35;

IV (ν, cm⁻¹): 3352; 3093; 1620; 1521; 1336; 1227; 833;

PF: 157-159 °C, **Lit.:** 171 °C (BRZOWSKI E SLAWINSKI, 2010); Sólido laranja;

N*-Propil-2,4-dinitroanilina (73b)*Rendimento:** 70%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1,09 (3H, m); 1,80 (2H, m); 3,41 (2H, m); 6,90 (1H, d, *J*= 10 Hz), 8,25 (1H, dd, *J*= 10 e 2Hz); 8,61 (1H, s); 9,12 (1H, s, *J*= 2 Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 11,61; 22,25; 45,47; 114,12; 124,51; 130,48; 136,11; 148,64;**IV (ν, cm⁻¹):** 3371; 3107; 2966; 1624; 1521, 1169, 1135; 823;**PF:** 89-90 °C, **Lit.:** 98-99 °C (GULEVSKAYA *et al.*, 2009); Sólido amarelo;***N*-Isopropil-2,4-dinitroanilina (73c)****Rendimento:** 92%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1,39 (6H, d, *J*= 6 Hz); 4,0 (1H, m); 6,93 (1H, d, *J*= 8 Hz); 8,24 (1H, dd, *J*= 8 e 2 Hz); 8,50 (1H, s); 9,11 (1H, d, *J*= 2 Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 22,37; 44,99; 114,09; 124,44; 130,19; 135,66; 147,49;**IV (ν, cm⁻¹):** 3333; 3123; 1624; 1522; 1419; 1300; 1112; 1058; 917,00; 821;**PF:** 88-90 °C, **Lit.:** 95-96 °C (GULEVSKAYA *et al.*, 2009); Sólido amarelo;***N*-Butil-2,4-dinitroanilina (73d)****Rendimento:** 70%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1,00 (3H, t, *J*= 8 Hz); 1,50 (2H, m); 1,8 (2H, m); 3,4 (2H, m), 6,91 (1H, d, *J*=10 Hz); 8,26 (1H, dd, *J*=10 e 2 Hz); 8,55 (1H, s); 9,12 (1H, d, *J*=2 Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 13,80; 20,28; 30,87; 43,48; 114,08; 124,46; 130,45; 136,06; 148,57;**IV (ν, cm⁻¹):** 3358; 3111; 2959; 1621; 1521; 1420; 1112; 823;**PF:** 84-85 °C, **Lit.:** 89-90 °C (BURLOV *et al.*, 2006); Sólido amarelo;

N-t*-butil-2,4-dinitroanilina (73e)*Rendimento:** 89%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1,55 (9H, s); 7,13 (1H, d, *J*= 10 Hz); 8,16 (1H, dd, *J*= 10 e 2 Hz); 8,86 (1H, s); 9,10 (1H, d, *J*= 2 Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 29,5; 53,1; 115,6; 124,8; 129,5; 131,0; 135,5; 147,9; **IV (v, cm⁻¹):** 3341; 2985; 1623; 1519; 1334; 1123; 1057; 913; 831;**PF:** 135-138 °C, **Lit.:** 151-153 °C (GULEVSKAYA *et al.*, 2009); Sólido amarelo;***N*-(4-Metoxifenil)-2,4-dinitroanilina (73f)****Rendimento:** 95%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 3,89 (3H, s); 7,10 (3H, m); 7,27 (2H, d, *J*= 8 Hz); 8,13 (1H, dd, *J*= 8 e 2 Hz), 9,16 (1H, d, 2Hz); 9,89 (1H, s);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 55,55; 115,37; 115,95; 124,01; 127,40; 129,12; 129,78; 130,65; 137,01; 147,94; 159,06;**IV (v, cm⁻¹):** 3423; 3329; 2847; 1618; 1511; 1246; 1029; 742;**PF:** 115-117 °C, Sólido vermelho. **Lit.:** 139-141 °C (GULEVSKAYA, TYAGLIVAYA, VERBEECK, MAES E TKACHUKA, 2011)***N,N*-dietil-2,4-dinitroanilina (73g)****Rendimento:** 95%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1,20 (6H, t, *J*= 7 Hz); 3,32 (4H, q, *J*= 7 Hz); 7,07 (1H, d, *J*= 8 Hz); 8,20 (1H, dd, 8 e 2 Hz), 8,62 (1H, d, 2 Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 12,59; 46,42; 118,53; 124,07; 127,74; 136,90; 137,67; 148,20;**IV (v, cm⁻¹):** 3119; 2982; 1606; 1577; 1327; 1146; 1003; 810;**PF:** 63-65 °C, Sólido amarelo. **Lit.:** 69 °C (BECKWITH E MILLER, 1954)

1-(2,4-dinitrofenil)morfolina (73h)**Rendimento:** 96%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 3,27 (4H, m); 3,86 (4H, m); 7,1 (1H, d, *J*= 10 Hz); 8,27 (1H, dd, *J*= 10 e 4 Hz), 8,67 (1H, d, *J*=4Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 50,85; 66,11; 119,15; 123,53; 128,31; 138,53; 138,90; 149,28;**IV (ν, cm⁻¹):** 3117; 2988; 2864; 1605; 1500; 1324; 1255; 1118; 909;**PF.:** 113-115 °C, Sólido laranja. **Lit.:** 117-118°C (GULEVSKAYA *et al.*, 2009)**N-ciclohexil-2,4-dinitroanilina (73i)****Rendimento:** 70%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1,2 – 2,2 (10H, m); 3,63 (1H, sl); 6,95 (1H, d, *J*= 10 Hz); 8,25 (1H, dd, *J*= 10 e 2 Hz), 8,63 (1H, s); 9,12 (1H, d, *J*= 2 Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 24,83; 25,78; 32,91; 52,40; 114,71; 125,10; 130,67; 136,14; 147,99;**IV (ν, cm⁻¹):** 3351; 3113; 2942; 2856; 1620; 1421; 1263; 1089; 830;**PF:** 148-150 °C, **Lit.:** 151-153°C (GULEVSKAYA *et al.*, 2009); Sólido amarelo;**N-(4-fluorofenil)-2,4-dinitroanilina (73j)****Rendimento:** 70%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 7,1-7,5 (5H, m); 8,28 (1H, dd, *J*= 8 e 2 Hz); 9,27 (1H, d, *J*= 2 Hz); 10,0 (1H, s);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 116,03; (117,31; 117,76 *J*_{C-F}=22,5 Hz); 124,27; (128,05; 128,23 *J*_{C-F}=9,9 Hz); 130,25; 131,36; (132,85; 132,91 *J*_{C-F}=3,3Hz); 137,77; 147,66; 159,47; 164,42;**IV (ν, cm⁻¹):** 3311; 3108; 1619; 1508; 1341; 1144; 927; 820;**PF:** 165-167 °C; Sólido laranja;

N*-(4-bromofenil)-2,4-dinitroanilina (73k)*Rendimento:** 70%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 7,1 – 7,3 (3H, m); 7,66 (2H, d, *J*= 10 Hz); 8,19 (1H, dd, *J*= 10 e 2 Hz); 9,17 (1H, d, *J*= 2 Hz); 9,9 (1H, s);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 115,98; 121,17; 124,09; 127,15; 130,11; 131,58; 133,52; 135,95; 137,88; 146,71;**IV (ν, cm⁻¹):** 3304; 3084; 1618; 1517; 1335; 1143; 1013; 796;**PF:** 148-150 °C; Sólido vermelho;***N*-(*p*-toluil)-2,4-dinitroanilina (73l)****Rendimento:** 70%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 2,43 (3H, s); 7,13 (1H, d, *J*= 10 Hz); 7,18 (2H, d, *J*= 8 Hz); 7,30 (2H, d, *J*= 8 Hz); 8,13 (1H, dd, *J*= 10 e 2 Hz); 9,16 (1H, d, *J*= 2 Hz); 9,94(1H, s)**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 21,17; 116,15; 124,13; 125,63; 129,90; 130,89; 131,00; 134,07; 137,29; 138,00; 147,57;**IV (ν, cm⁻¹):** 3312; 3107; 1621; 1518; 1335; 1266; 1058; 918; 803;**PF:** 124-125 °C, Sólido marrom; **Lit.:** 133-135 °C (GULEVSKAYA, TYAGLIVAYA, VERBEECK, MAES E TKACHUKA, 2011);**1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina (73m)****Rendimento:** 70%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 3,05 (4H, t, *J*= 6 Hz); 3,33 (4H, t, *J*= 6 Hz); 6,86 (1H, d, *J*= 10 Hz), 8,13 (1H, dd, 10 e 2 Hz); 8,60 (1H, d, *J*= 2 Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 25,67; 51,14; 115,60; 123,91; 127,61; 135,05; 135,56; 145,64;**IV (ν, cm⁻¹):** 3121; 2989; 1609; 1525; 1323; 1142; 1067; 958; 868;**PF:** 95-97 °C, Sólido vermelho. **Lit.:** 66 °C (BHATTACHARJEE, SINGH E GUPTA, 2007);

1-(2,4-dinitrofenil)piperidina (73n)**Rendimento:** 70%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 1,73 (6H, m); 3,24 (4H, m); 7,10 (1H, d, *J*= 10 Hz), 8,20 (1H, dd, 10 e 2 Hz); 8,67 (1H, d, *J*= 2 Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 23,73; 25,65; 52,07; 119,32; 124,14; 128,25; 137,66; 149,97;**IV (ν, cm⁻¹):** 3082; 2925; 2852; 1603; 1524; 1324, 1241; 821;**PF:** 84-85 °C, Sólido laranja. **Lit.:** 91-92 °C (NUDELMAN E PALLEROS, 1981)**2,4-dinitro-*N*-fenil-*N*-metilanilina (73o)****Rendimento:** 100%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 3,47 (3H, s,); 7,10 (2H, d, 9 Hz); 7,22 (1H, *t*, 12 Hz); 7,37 (1H, *t*, 15 Hz); 8,27 (1H, dd, *J*= 9 e 3 Hz); 8,61 (1H, d, 3Hz);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 42,87; 121,64; 123,45; 123,64; 126,51; 128,20; 130,44; 139,23; 139,61; 146,60; 147,72;**IV (ν, cm⁻¹):** 3352; 3093; 1620; 1521; 1336; 1227; 833;**PF:** 157-159 °C, Sólido laranja. **Lit.:** 168-169 °C (BRZOWSKI E SLAWINSKI, 2010)**1-(2,4-dinitrofenil)-indolina (73p)****Rendimento:** 98%**RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 3,19 (2H, m); 3,89 (2H, m); 6,80-7,20 (4H, m); 7,66 (1H, m); 8,23 (1H, m); 8,78 (1H, m);**RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ 29,16; 54,28; 111,83; 120,08; 123,67; 123,75; 125,81; 127,09; 127,92; 132,81; 137,88; 139,30; 143,09; 143,28;**IV (ν, cm⁻¹):** 3110; 3084; 1529; 1577; 1520; 1478; 1334; 1131; 742;**EMAR (m/z):** Massa calculada (M+H⁺): 286,0822; massa obtida (M+H⁺): 286,0824;**PF:** 115-116 °C; Sólido vermelho;

1-(2,4-Dinitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (73q)

Rendimento: 98%

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 2,10 (2H, m); 2,90 (2H, t, *J*= 6 Hz); 3,63 (2H, t, *J*= 6 Hz); 6,79-7,19 (4H, m), 7,50 (1H, d, *J*= 10 Hz); 8,25 (1H, dd, *J*= 10 e 2 Hz); 8,72 (1H, d, *J*= 2 Hz);

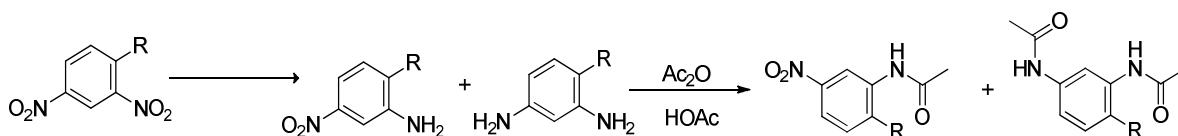
RMN ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 22,93; 26,50; 50,75; 117,57; 123,22; 123,56; 125,46; 126,79; 127,79; 128,4; 129,86; 140,26; 140,55; 141,03; 146,91;

IV (ν, cm⁻¹): 3442; 3078; 2932; 1608; 1531; 1332; 1309; 1085; 917,19; 833;

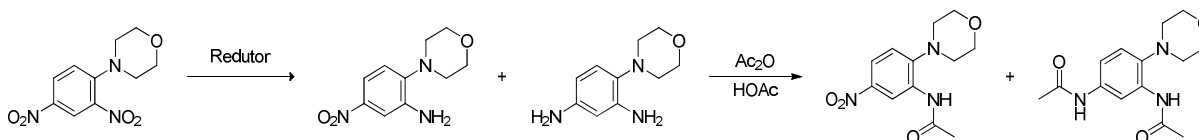
EMAR (m/z): Massa calculada (M+H⁺): 300,0979; massa obtida (M+H⁺): 300,0974;

PF: 88-90 °C; Sólido vermelho;

5.5 Reações de Redução



5.5.1 Reações de Redução utilizando a 1-(2,4-dinitrofenil)morfolina



5.5.1.1 Reação de Redução com NaSH

Preparação do NaSH



Em um erlenmeyer de 125 mL, adicionou-se Na₂S.9 H₂O (5,4511g; 22,7 mmol) em 17 mL de H₂O até sua completa solubilização. Foram adicionados, aos poucos, NaHCO₃ (2,0667g; 24,6 mmol) até a completa solubilização.

Adicionou-se 17 mL de MeOH e resfriou-se a solução à menos de 20 °C em banho de gelo e sal. A solução foi mantida sob agitação magnética por 15 minutos.

O fino sólido branco formado foi filtrado em funil de vidro sinterizado e lavado com 30 mL de MeOH. A água de lavagem foi reservada.

Reação de Redução

Em um balão de fundo redondo adaptado a um condensador, adicionou-se 4-(2,4-dinitrofenil)morfolina (0,242g; 0,9 mmol) em 3 mL de MeOH. Aqueceu-se até a fervura.

Adicionou-se, gota a gota, da solução de NaSH preparada recentemente.

O acompanhamento reacional foi feito por cromatografia por camada fina (CCF) utilizando-se a mistura hexano:acetato de etila (1:3), como eluente.

Após 5 dias de reação, a mistura reacional foi tratada com 30 mL de água e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

O produto bruto foi tratado com anidrido acético para obter o produto acetilado, purificado em coluna de sílica gel e evaporado sob pressão reduzida.

***N,N'*-(4-Morfolino-1,3-fenileno)diacetamida (79h)**

Rendimento: 17%

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 2,15 (3H, s); 2,21 (3H, s); 2,84 (4H, m); 3,86 (4H, m); 7,12 (1H, d, *J*=8 Hz); 7,75 (1H, dd, *J*= 8 e 2 Hz); 8,12 (1H, d, *J*=2 Hz); 8,58 (1H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm): δ 24,39; 24,92; 52,73; 67,57; 110,70; 115,87; 121,30; 133,62; 135,71; 136,60; 168,29; 168,57;

IV (ν, cm⁻¹) : 3365; 3272; 2951; 2836; 1686; 1658; 1525; 1411; 1116; 916,04; 828;

EMAR (m/z): Massa calculada (M+Na⁺): 300,1318; massa obtida (M+Na⁺): 300,1303; Sólido amarelo;

PF: 162-164 °C

EM (m/z): 4-morfolinobenzeno-1,3-diamina (76h)

193; 134; 107; 67

EM (m/z): *N,N'*-(4-Morfolino-1,3-fenileno)diacetamida (79h)

277; 234; 204; 176; 134

5.5.1.2 Reação de Redução por Hidrogenação Catalítica

Em um vaso reacional adicionou-se se 4-(2,4-dinitrofenil)morfolina (0,5062 g; 2,5 mmol), e AcOEt (25 mL). Após total solubilização, adicionou-se Pd/C 10% (0,095g). Pressurizou-se o vaso reacional para uma pressão de 30-40 psi de hidrogênio e o manteve sob agitação durante 1 hora.

O acompanhamento reacional foi feito por cromatografia por camada fina (CCF) utilizando-se a mistura hexano:acetato de etila (1:1), como eluente.

O isolamento da reação foi realizado por filtração simples para a retirada do catalisador e diversas lavagens com AcOEt. O produto foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel e evaporado sob pressão reduzida.

N,N'*-(4-Morfolino-1,3-fenileno)diacetamida (79h)*Rendimento:** 97%**EM (m/z):** 277; 234; 204; 176; 134

5.5.1.3 Reação de Redução com Hidrato de Hidrazina e Pd/C

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 4-(2,4-dinitrofenil)morfolina (0,2537g; 1,0 mmol) Pd/C 1 mol% (0,0202g) e 10 mL de etanol. Após agitação magnética, adicionou-se lentamente hidrato de hidrazina (0,5769g; 18 mmol).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e adaptada a um sistema de refluxo.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

Após 5 horas de reação, o isolamento da reação foi feito com filtração em Celite e lavagem da suspensão com etanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel e evaporado sob pressão reduzida.

***N,N'*-(4-Morfolino-1,3-fenileno)diacetamida (79h)**

Rendimento: 94%

EM (m/z): 277; 234; 204; 176; 134

EM (m/z): 4-morfolinobenzeno-1,3-diamina (76h): 193; 134; 107; 67

5.5.1.4 Reação de Redução com SnCl₂

Variação do número de equivalentes de SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 4-(2,4-dinitrofenil)morfolina (0,2542g; 1,0 mmol), cloreto estano dihidratado (SnCl₂·2H₂O) (0,9142g; 4,0 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

A cada 30 min, adicionou-se mais 1 equivalente de SnCl₂·2H₂O até o total consumo de substrato.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na_2SO_4 e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel e evaporado sob pressão reduzida.

Experimento 1	Substrato (g; mmol)	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (g; mmol)	Tempo (h)
1	0,2542; 1,0	0,9142; 4,0	0,5
			1
			1,5
			2
2	0,1270; 0,5	1,1404; 5,0	0,5
		0,6811; 3,0	0,5
		0,7947; 3,5	0,5
3	0,1265; 0,5	0,5677; 2,5	2,5

***N*-(2-Morfolino-5-nitrofenil)acetamida (77h)**

Rendimento: 62%

RMN ^1H (DMSO- d^6 , ppm): δ 2,26 (3H, s); 2,95 (4H, m); 3,91 (4H, m); 7,19 (1H, d, $J=10$ Hz); 7,93 (1H, dd, $J=10$ Hz); 8,16 (1H, s); 9,18 (1H, s);

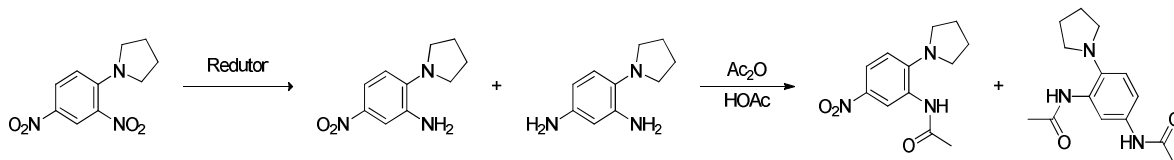
RMN ^{13}C (DMSO- d^6 , ppm): δ 24,79; 51,96; 67,15; 115,37; 119,32; 120,14; 133,38; 144,87; 168,14;

IV (ν, cm^{-1}): 3324; 3092; 2858; 2251; 1605; 1529; 1331; 1115; 943; 831;

EMAR (m/z): Massa calculada ($\text{M}+\text{Na}^+$): 288,0954; massa obtida ($\text{M}+\text{Na}^+$): 288,0956; Sólido amarelo;

PF: 112-114 $^{\circ}\text{C}$

EM (m/z): 265; 222; 192; 164; 118

N,N'*-(4-Morfolino-1,3-fenileno)diacetamida (79h)*Rendimento:** 36%**RMN ¹H (DMSO-d⁶, ppm):** δ 2,15 (3H, s); 2,21 (3H, s); 2,84 (4H, m); 3,86 (4H, m); 7,12 (1H, d, *J*=8 Hz); 7,75 (1H, dd, *J*= 8 e 2 Hz); 8,12 (1H, d, *J*=2 Hz); 8,58 (1H, s);**RMN ¹³C (DMSO-d⁶, ppm):** δ 24,39; 24,92; 52,73; 67,57; 110,70; 115,87; 121,30; 133,62; 135,71; 136,60; 168,29; 168,57;**IV (ν, cm⁻¹):** 3365; 3272; 2951; 2836; 1686; 1658; 1525; 1411; 1116; 916,04; 828;**EMAR (m/z):** Massa calculada (M+Na⁺): 300,1318; massa obtida (M+Na⁺): 300,1303; Sólido amarelo;**PF:** 162-164 °C.**EM (m/z):** 277; 234; 204; 176; 134**5.5.2 Reações de Redução utilizando a 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina****5.5.2.1 Reação de Redução por Hidrogenação Catalítica**

Em um vaso reacional adicionou-se se 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina (0,1244 g; 0,5 mmol), e AcOEt (25 mL). Após total solubilização, adicionou-se Pd/C 10% (0,025g). Pressurizou-se o vaso reacional para uma pressão de 30-40 psi de hidrogênio e o manteve sob agitação durante 1,5 horas.

O acompanhamento reacional foi feito por cromatografia por camada fina (CCF) utilizando-se a mistura hexano:acetato de etila (1:1), como eluente.

O isolamento da reação foi realizado por filtração simples para a retirada do catalisador e diversas lavagens com AcOEt. O produto foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel com mistura de solvente diclorometano:acetato de etila (1:4) e evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)anilina e 3-nitro-4-(pirrolidin-1-il)anilina.

RMN ¹H (DMSO, ppm): δ 1,88 (6H, m); 2,02 (6H, m); 3,08 (4H, m); 6,74 (0,5H,d, 8 Hz); 7,01 (1H, d, 8 Hz); 7,52 (1H, dd, 8 Hz e 2 Hz); 7,85 (0,6H, d, 2 Hz); 7,92 (0,4H, dd, 8 Hz e 2 Hz); 8,13 (1H,d, 2 Hz); 9,57 (1H,s); 9,96 (1H,s)

RMN ¹³C (DMSO, ppm): δ 22,95; 23,72; 25,16; 25,24; 49,96; 50,12; 113,94; 116,11; 116,66; 121,92; 123,43; 125,43; 126,34; 128,23; 135,40; 135,81; 138,93; 150,47; 168,13; 169,38

EM (m/z): Pico 1: 249; 206; 191; 160; 149; 70

Pico 2: 249; 232; 202; 176; 161; 131; 119

N,N'-(4-(pirrolidin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida (79m)

Rendimento: 35%

RMN ¹H (DMSO, ppm): δ 1,84 (4H, m); 1,98 (3H, s); 2,04 (3H, s); 3,07 (4H,m); 6,82 (1H, d, 10 Hz); 7,33 (1H, dd, 10 e 2 Hz); 7,60 (1H, s); 9,07 (1H,s); 9,71 (1H,s)

RMN ¹³C (DMSO, ppm): δ 23,53; 23,75; 24,52; 50,40; 116,20; 116,67; 117,52; 127,92; 131,92; 139,50; 167,59; 168,23

5.5.2.2 Reação de Redução com Hidrato de Hidrazina e Pd/C

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina (0,1209g; 0,5 mmol) Pd/C 1 mol% (0,0306g) e 10 mL de etanol. Após agitação magnética, adicionou-se lentamente hidrato de hidrazina (0,3191g; 10,0 mmol).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e adaptada a um sistema de refluxo.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

Após 18 horas de reação, o isolamento da reação foi feito com filtração em Celite e lavagem da suspensão com etanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel utilizando a mistura hexano:acetato de etila (1:1), como eluente e evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

Conversão Mistura Aminada

EM (m/z): 4-(pirrolidin-1-il)benzeno-1,3-diamina: 177, 148, 134, 121,80 (28,5%)

Composto mono reduzido 1: 207, 190, 173, 160, 145, 132, 119 (4,1%)

Composto mono reduzido 2: 207, 189, 173, 164, 132, 118 (67,3%)

5.5.2.3 Reação de Redução com SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-(2,4-dinitrofenil)pirrolidina (0,1215g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂·2H₂O) (0,8127g; 3,6 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 3 horas.

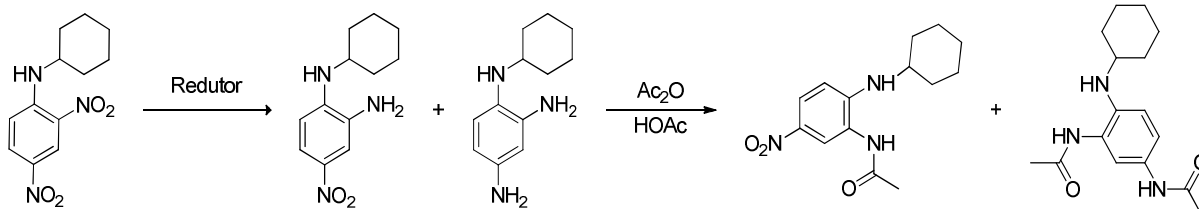
O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel e evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

O produto foi purificado em Cromatotron utilizando sistema hexano: acetato de etila (1:5).

N-(5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida (77m)**Rendimento:** 15%**RMN ¹H (DMSO, ppm):** δ 1,88 (4H, m); 2,02 (3H, s); 3,44 (4H, m); 6,77 (1H, d; J=9Hz); 7,85(1H,d; 3Hz); 7,94 (1H; dd; J=9Hz e 3 Hz); 9,59 (1H, s)**RMN ¹³C (DMSO, ppm):** δ 22,64; 24,82; 49,63; 113,62; 121,62; 123,07;125,99; 135,46; 150,13; 168,92**5.5.3 Reações de Redução utilizando a N-ciclohexil-2,4-dinitroanilina****5.5.3.1 Reação de Redução por Hidrogenação Catalítica**

Em um vaso reacional adicionou-se se N-ciclohexil-2,4-dinitroanilina (0,1346 g; 0,5 mmol), e AcOEt (25 mL). Após total solubilização, adicionou-se Pd/C 10% (0,0238g). Pressurizou-se o vaso reacional para uma pressão de 30-40 psi de hidrogênio e o manteve sob agitação durante 1 hora.

O acompanhamento reacional foi feito por CG-EM.

O isolamento da reação foi realizado por filtração simples para a retirada do catalisador e diversas lavagens com AcOEt. O produto foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel utilizando hexano:acetato de etila(1:1) e evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

N-ciclohexil-2,4-dinitroanilina: 265; 230; 222; 192; 176; 55 (3,2%)

Composto mono reduzido acetilado 1: 277; 260; 248; 234; 192; 164 (67,8%)

Composto mono reduzido acetilado 2: 277; 260; 247; 234; 192; 153; 149; 107 (29,0%)

5.5.3.2 Reação de Redução com SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-ciclohexil-2,4-dinitroanilina (0,1355 g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂.2H₂O) (0,7949g; 3,5 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 8 horas.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

N-ciclohexil-2,4-dinitroanilina: 235; 192; 153; 107; 55 (4,0%)

Mistura composto mono reduzido mais *N*-ciclohexil-2,4-dinitroanilina: 265; 235; 222; 192; 164; 153; 118; 55 (96%)

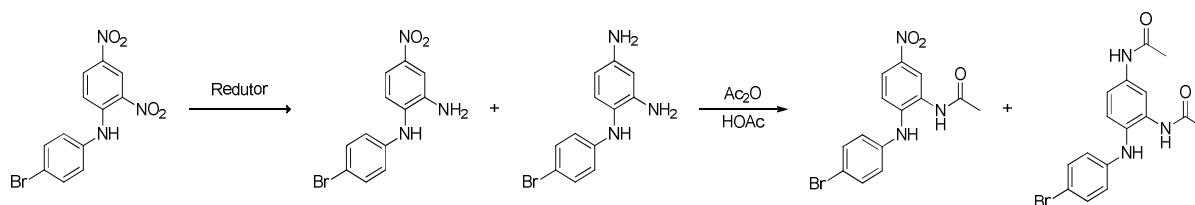
EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

N-ciclohexil-2-metil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-amina: 259; 216; 177; 147; 131; 83; 55 (16,4%)

N-(2-(ciclohexilamino)-5-nitrofenil)acetamida 277; 234; 192; 164; 55 (70,6%)

Composto não identificável: 281;271; 229; 207; 147 (12,9%)

5.5.4 Reações de Redução utilizando a *N*-(4-bromofenil)-2,4-dinitroanilina



5.5.4.1 Reação de Redução por Hidrogenação Catalítica

Em um vaso reacional adicionou-se se *N*-(4-bromofenil)-2,4-dinitroanilina (0,1727g; 0,5 mmol), e AcOEt (10 mL). Após total solubilização, adicionou-se Pd/C 10% (0,0220g). Pressurizou-se o vaso reacional para uma pressão de 30-40 psi de hidrogênio e o manteve sob agitação durante 3 horas.

O acompanhamento reacional foi feito por CG-EM.

O isolamento da reação foi realizado por filtração simples para a retirada do catalisador e diversas lavagens com AcOEt. O produto foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

*N*¹-(4-bromofenil)benzeno-1,2,4-triamina: 277/279; 197/199; 122; 105; 95/97 (5,5%)

Composto mono reduzido 1: 307/309; 273/275; 260/262; 180/182; 154; 127; 91; 77 (5,0%)

Composto mono reduzido 2: 307/309; 277/279; 228; 181/183; 154; 127; 91; 77 (89,5%)

5.5.4.2 Reação de Redução com SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-(4-bromofenil)-2,4-dinitroanilina (0,1713 g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂.2H₂O) (0,7938g; 3,5 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 2,5 horas.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel em concentrações crescentes de hexano:AcOEt e evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

Composto mono reduzido 1: 307/309; 277/279; 181/183; 154; 91; 77 (49,5%)

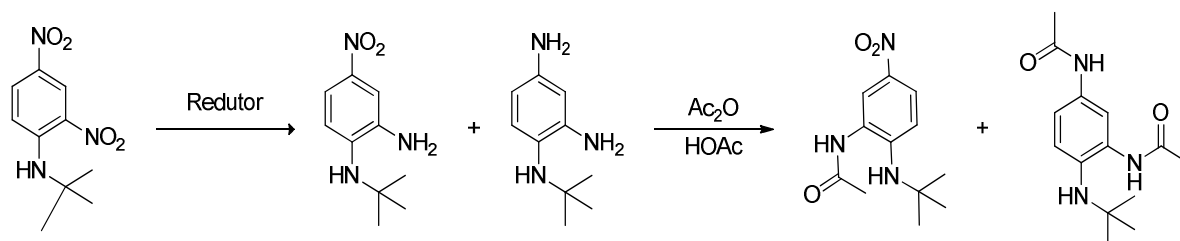
*N*¹-(4-bromofenil)benzeno-1,2,4-triamina: 277/279; 197/199; 122; 95 (50,5%)

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

1-(4-bromofenil)-2-metil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol: 331/333; 301/303; 285/287; 205/207; 163/165; 153; 138; 103; 63 (71,8%)

N-(1-(4-bromofenil)-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)acetamida: 343/345; 301/303; 281; 205/207; 221; 207; 153 (28,2%)

5.5.5 Reações de Redução utilizando a *N*-*t*-butil-2,4-dinitroanilina



5.5.5.1 Reação de Redução por Hidrogenação Catalítica

Em um vaso reacional adicionou-se se *N*-*t*-butil-2,4-dinitroanilina (0,1230g; 0,5 mmol), e AcOEt (5 mL). Após total solubilização, adicionou-se Pd/C 10% (0,0250g). Pressurizou-se o vaso reacional para uma pressão de 30-40 psi de hidrogênio e o manteve sob agitação durante 3 horas.

O acompanhamento reacional foi feito por CG-EM.

O isolamento da reação foi realizado por filtração simples para a retirada do catalisador e diversas lavagens com AcOEt. O produto foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

Composto mono reduzido 1: 209; 194; 153; 136; 107; 57 (80,7%)

Composto mono reduzido 2: 209; 194; 153; 136; 107; 57 (19,3%)

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

Composto mono reduzido acetilado 1: 251; 236; 194; 153; 57; 43 (83,5%)

Composto mono reduzido acetilado 2: 251; 236; 194; 153; 57; 43 (16,5%)

5.5.5.2 Reação de Redução com SnCl₂

Uso de 4 equivalentes de SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N-t*-butil-2,4-dinitroanilina (0,1220 g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂.2H₂O) (0,4689g; 2,1 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 26 horas.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel e evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

Composto mono reduzido 1: 209; 194; 153; 123; 107; 57

N-t-butil-2,4-dinitroanilina: 239; 224; 183; 153; 57

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

Composto mono reduzido acetilado 1: 251; 236; 194; 153; 57; 43 (35,7%)

N,N'-(4-(*tert*-butilamino)-1,3-fenileno)diacetamida: 263; 248; 206; 190; 165; 122; 95; 57 (64,2%)

Uso de 7 equivalentes de SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N-t*-butil-2,4-dinitroanilina (0,1211 g; 0,51 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂.2H₂O) (0,8243g; 3,6 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 49 horas.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel e evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

*N*¹-(*t*-butil)benzeno-1,2,4-triamino: 179; 122/123; 95 (76,5%)

Composto mono reduzido 1: 209; 194; 153; 123; 107; 57 (15,1%)

N-t-butil-2,4-dinitroanilina: 239; 224; 183; 153; 57 (8,4%)

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

N-t-butil-2,4-dinitroanilina: 239; 224; 183; 153; 57(85%)

Composto não identificável: 224; 205; 182; 154; 108 (15%)

5.5.5.3 Reação de Redução com Hidrato de Hidrazina e Pd/C

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N-t*-butil-2,4-dinitroanilina (0,1241g; 0,5 mmol) Pd/C 1 mol% (0,0207g) e 10 mL de etanol. Após agitação magnética, adicionou-se lentamente hidrato de hidrazina (0,3372g; 10,5375 mmol).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e adaptada a um sistema de refluxo.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

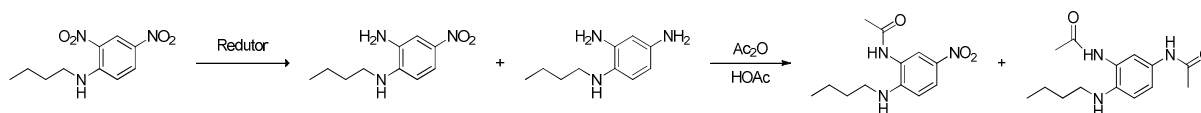
Após 60 horas de reação, o isolamento da reação foi feito com filtração em Celite e lavagem da suspensão com etanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

Composto mono reduzido 1: 209; 194; 153; 107; 80; 57 (8,9%)

N-t-butil-2,4-dinitroanilina 239; 224; 183; 57 (91,1%)

5.5.6 Reações de Redução utilizando a *N*-butil-2,4-dinitroanilina



5.5.6.1 Reação de Redução por Hidrogenação Catalítica

Em um vaso reacional adicionou-se se *N*-butil-2,4-dinitroanilina (0,1195 g; 0,5 mmol), e AcOEt (5 mL). Após total solubilização, adicionou-se Pd/C 10% (0,0267g). Pressurizou-se o vaso reacional para uma pressão de 30-40 psi de hidrogênio e o manteve sob agitação durante 4,5 horas.

O acompanhamento reacional foi feito por CG-EM.

O isolamento da reação foi realizado por filtração simples para a retirada do catalisador e diversas lavagens com AcOEt. O produto foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

*N*¹-butilbenzeno-1,2,4-triamina: 179; 136; 122; 109; 95 (28,8%)

Composto mono reduzido 1: 209; 166; 120 (71,2%)

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

1-butil-2-metil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol: 233; 190; 144; 76 (56,4%)

N-(2-(butilamino)-5-nitrofenil)acetamida: 251; 233; 208; 166; 120 (43,6%)

5.5.6.2 Reação de Redução com Hidrato de Hidrazina e Pd/C

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-butil-2,4-dinitroanilina (0,1202g; 0,5 mmol) Pd/C 1 mol% (0,0204g) e 10 mL de etanol. Após agitação magnética, adicionou-se lentamente hidrato de hidrazina (0,2950g; 9,2 mmol).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e adaptada a um sistema de refluxo.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

Após 93 horas de reação, o isolamento da reação foi feito com filtração em Celite e lavagem da suspensão com etanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

Composto mono reduzido 1: 209; 166; 136; 119 (15,4%)

N-butil-2,4-dinitroanilina: 239; 196; 150 (29,3%)

Composto mono reduzido 2: 209; 166; 136; 119 (54,6%)

5.5.6.3 Reação de Redução com SnCl₂

Uso de 4 equivalentes de SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-butil-2,4-dinitroanilina (0,1265 g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂·2H₂O) (0,4601g; 2,0 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 26 horas.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel e evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

N-butil-2,4-dinitroanilina: 239; 196; 166; 104 (12,5%)

Composto mono reduzido 1: 209; 166; 120; 78 (87,5%)

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

N-butil-2,4-dinitroanilina: 239; 196; 166; 104 (10,9%)

1-butil-2-metil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol: 233; 190; 144,76 (89,1%)

Uso de 7 equivalentes de SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-butil-2,4-dinitroanilina (0,1223 g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂·2H₂O) (0,8429g; 3,6 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 54 horas.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na_2SO_4 e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação, purificado em coluna de sílica gel e evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

*N*¹-butilbenzeno-1,2,4-triamina: 179; 136; 122; 109; 95 (76,5%)

Composto mono reduzido: 209; 194; 153; 136; 123; 107; 80; 57 (15,1%)

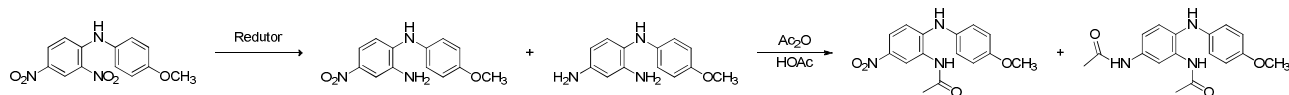
N-butil-2,4-dinitroanilina: 239; 224; 183; 153; 57; 41 (8,4%)

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

N-butil-2,4-dinitroanilina: 239; 224; 183; 57 (84,9%)

Composto não identificável: 224; 182; 154; 108; 79 (15%)

5.5.7 Reações de Redução utilizando a *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina



5.5.7.1 Reação de Redução por Hidrogenação Catalítica

Em um vaso reacional adicionou-se se *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina (0,1577 g; 0,5 mmol), e AcOEt (5 mL). Após total solubilização, adicionou-se Pd/C

10% (0,0278g). Pressurizou-se o vaso reacional para uma pressão de 30-40 psi de hidrogênio e o manteve sob agitação durante 1,5 horas.

O acompanhamento reacional foi feito por CG-EM.

O isolamento da reação foi realizado por filtração simples para a retirada do catalisador e diversas lavagens com AcOEt. O produto foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

*N*¹-(4-metoxifenil)benzeno-1,2,4-triamina: 229; 214; 197; 108 (40,4%)

Composto mono reduzido: 259; 244; 229; 198; 169 (59,6%)

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol: 283; 253; 237; 196; 153 (82,6%)

N-(2-((4-metoxifenil)amino)-5-nitrofenil)acetamida: 301; 295; 253; 238; 207 (17,4%)

5.5.7.2 Reação de Redução com Hidrato de Hidrazina e Pd/C

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina (0,2950g; 1,0 mmol) Pd/C 1 mol% (0,0218g) e 10 mL de etanol. Após agitação magnética, adicionou-se lentamente hidrato de hidrazina (0,5366g; 16,7687mmol).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e adaptada a um sistema de refluxo.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

Após 42 horas de reação, o isolamento da reação foi feito com filtração em Celite e lavagem da suspensão com etanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida.

A mistura aminada obtida foi separada por coluna de sílica gel utilizando o sistema de solvente hexano:diclorometano em concentrações crescentes e 0,05% de trietilamina.

Separou-se o composto mono reduzido e o mesmo foi utilizado para a reação de acetilação padrão e de formação do benzoimidazol.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

*N*¹-(4-metoxifenil)benzeno-1,2,4-triamina: 229; 214; 197; 77 (15,5%)

Composto mono reduzido 1: 259; 244; 225; 197; 182; 169 (5,1%)

Composto mono reduzido 2: 259; 244; 229; 198; 182; 169 (79,4%)

***N*¹-(4-metoxifenil)-4-nitrobenzeno-1,2-diamina (74f)**

Rendimento: 39%

EM (m/z): 259; 244; 229; 198; 169

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3,83 (3H, s); 5,31 (1H,s); 5,81 (1H, s); 6,91 (4H, m); 7,08 (2H, d, 6 Hz); 7,69 (2H,d, 6 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 53,81; 55,99; 112,90; 113,03; 115,40; 118,37; 124,13; 133,69; 134,48; 140,73; 142,22; 157,04

5.5.7.2a Síntese de 1-(4-metoxifenil)-2-metil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*¹-(4-metoxifenil)-4-nitrobenzeno-1,2-diamina (0,0566g; 0,2 mmol) e anidrido acético (3,5 mL; 34,3 mmol) à 100 °C por 25 horas.

A mistura reacional foi evaporada foi evaporado sob pressão reduzida e purificado em coluna de sílica gel utilizando o sistema de solvente hexano:acetato de etila (3:1).

Rendimento: 94%

EM (m/z): Pico 1: 283; 253; 237; 196; 153; 63

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 2,45(3H,s); 3,88 (3H, s); 7,21 (3H, t, 8Hz); 7,52 (2H, d, 10 Hz); 8,08 (1H,dd, 2 e 8 Hz); 8,47 (1H,d, 2 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 14,16; 55,54; 110,25; 114,43; 115,22; 118,09; 127,05; 128,35; 140,68; 141,50; 142,83; 156,33; 159,73

5.5.7.2b Reação de Redução com Hidrato de Hidrazina e Pd/C – Relação

Substrato: Hidrato de Hidrazina (1:33)

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina (0,1470g; 0,5 mmol) Pd/C 1 mol% (0,0107g) e 10 mL de etanol. Após agitação magnética, adicionou-se lentamente hidrato de hidrazina (0,5335g; 16,6719mmol).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e adaptada a um sistema de refluxo.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

Após 18 horas de reação, o isolamento da reação foi feito com filtração em Celite e lavagem da suspensão com etanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida.

EM (m/z): Mistura Aminada

*N*¹-(4-metoxifenil)benzeno-1,2,4-triamina: 229; 214; 197; 77 (29,1%)

Composto mono reduzido 1: 259; 244; 225; 197; 182; 169 (6,3%)

Composto mono reduzido 2: 259; 244; 229; 198; 182; 169 (69,5%)

5.5.7.2c Reação de Redução com Hidrato de Hidrazina e Pd/C utilizando metanol como solvente

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina (0,1443g; 0,5 mmol) Pd/C 1 mol% (0,0102g) e 10 mL de metanol. Após agitação magnética, adicionou-se lentamente hidrato de hidrazina (0,2875g; 9,0 mmol).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e adaptada a um sistema de refluxo.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

Após 4 dias de reação, o isolamento da reação foi feito com filtração em Celite e lavagem da suspensão com etanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida.

EM (m/z): Mistura Aminada

*N*¹-(4-metoxifenil)benzeno-1,2,4-triamina: 229; 199; 183; 154 (9,8%)

Composto mono reduzido 1: 259; 244; 225; 207; 197; 169 (2,7%)

N-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina: 289; 274; 255; 182; 154 (51,9%)

Composto mono reduzido 2: 259; 244; 229; 198; 182; 169 (35,5%)

5.5.7.3 Reação de Redução com SnCl₂

5.5.7.3a Variação do número de equivalentes de SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina (0,1456 g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂.2H₂O) (0,2277g; 1,0 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente e monitorada por CG-EM.

Manteve-se a reação sob agitação magnética até o total consumo de substrato.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

Experimento	Substrato (g; mmol)	SnCl ₂ .2H ₂ O (g; mmol)	Tempo (h)
1	0,1456; 0,5038	0,2277g; 1,0092	0,5
			1,5
2		0,4744; 2,1025	0,5
			18

Experimento	Tempo (h)	Substrato (%)	Composto mono reduzido 1 (%)	Composto di reduzido (%)
1	0,5	100	-	-
	1,5	91,1	8,9	-
2	0,5	80	20	-
	18	3,9	83	12,3

5.5.7.3b 7 equivalentes de SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-(4-metoxifenil)-2,4-dinitroanilina (0,1490 g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂.2H₂O) (0,8161g; 3,6 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 16 horas.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado

com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na_2SO_4 e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

A mistura aminada obtida foi separada por coluna de sílica gel utilizando o sistema de solvente hexano:diclorometano em concentrações crescentes e 0,05% de trietilamina.

A partir de cada fração separada foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

*N*¹-(4-metoxifenil)benzeno-1,2,4-triamina: 229; 214; 197; 108 (65,6%)

Composto mono reduzido: 259; 244; 198; 169 (32,4%)

***N*¹-(4-metoxifenil)benzeno-1,2,4-triamina**

EM (m/z): 229; 214; 197; 108

***N*-(1-(4-metoxifenil)-2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)acetamida (80)**

Rendimento: 37%

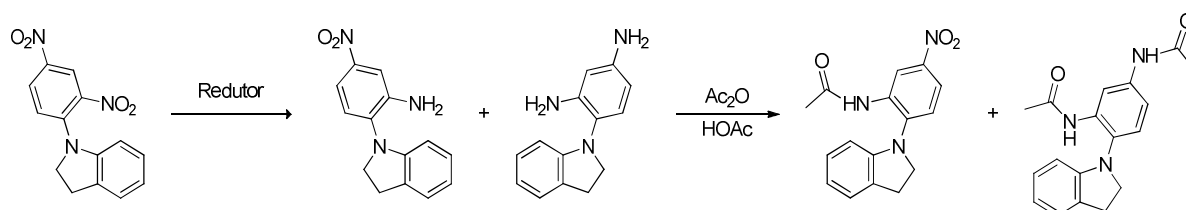
EM (m/z): 295; 253; 207; 141

RMN ¹H (DMSO, ppm): δ 2,04 (3H, s); 2,37 (3H,s); 3,85 (3H,s); 6,98 (1H, d, 8 Hz); 7,15 (2H, d, 8 Hz); 7,30 (1H, d, 10 Hz); 7,43 (2H,d, 10 Hz); 7,94 (1H, s); 9,93 (1H,s)

RMN ¹³C (DMSO, ppm): δ 13,53; 23,49; 54,43; 55,05; 108,53; 108,89; 114,64; 127,70; 132,16; 133,77; 141,68; 151,58; 158,73; 167,47

EMAR (m/z): Massa calculada (M+H⁺): 296,1399; massa obtida (M+H⁺): 296,1383;

5.5.8 Reações de redução utilizando a 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina



5.5.8.1 Reação de redução por hidrogenação catalítica

Em um vaso reacional adicionou-se se 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina (0,1466 g; 0,5 mmol), e AcOEt (5 mL). Após total solubilização, adicionou-se Pd/C 10% (0,0269g). Pressurizou-se o vaso reacional para uma pressão de 30-40 psi de hidrogênio e o manteve sob agitação durante 1,5 horas.

O acompanhamento reacional foi feito por CG-EM.

O isolamento da reação foi realizado por filtração simples para a retirada do catalisador e diversas lavagens com AcOEt. O produto foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

4-(indolin-1-il)benzeno-1,3-diamina: 225; 210; 207; 180 (19,2%)

4-(1*H*-indol-1-il)benzeno-1,3-diamina: 223; 207; 195 (4,3%)

Composto Mono Reduzido Insaturado: 253; 207; 149 (16,4%)

Composto Mono Reduzido 1: 255; 238; 221; 208; 196 (50,7%)

Composto Mono Reduzido 2: 255; 240; 221; 207 (9,4%)

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

N-(2-(1*H*-indol-1-il)-5-nitrofenil)acetamida: 295; 252; 207; 192; 180 (10,6%)

Composto Mono Reduzido Acetilado 1: 297; 280; 254; 208; 118 (21,1%)

Composto Mono Reduzido Acetilado 2: 297; 280; 263; 252; 208/207 (56,2%)

N,N'-(4-(indolin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida: 309; 292; 266; 224; 207 (12,1%)

N*-(2-(Indolin-1-il)-5-nitrofenil)acetamida (77p)*Rendimento:** 34,2%**EM (m/z):** 297; 280; 263; 252; 208/207**RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm):** δ 1,97 (3H, s); 3,15 (2H, t, *J*=8 Hz); 3,92 (2H, t, *J*= 8 Hz); 6,36 (1H, d, *J*=8 Hz); 6,81 (1H, t, *J*=8 Hz); 7,03 (1H, t, *J*=8 Hz); 7,21 (1H, d, *J*=8 Hz); 7,50 (1H, d, *J*=8 Hz); 8,00 (1H, dd, *J*=8 e 2 Hz); 8,61 (1H, d, *J*=2 Hz); 9,49 (1H, s);**RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm):** δ 23,56; 28,40; 53,17; 109,96; 120,21; 120,42; 121,52; 125,01; 126,62; 131,40; 131,86; 142,24; 143,24; 146,07; 168,90;**IV (ν, cm⁻¹):** 3421; 3272; 2848; 1666; 1591; 1529; 1481; 1334; 1097; 898;**EMAR (m/z):** Massa calculada (M+Na⁺): 320,1005; massa obtida (M+Na⁺): 320,1001;**5.5.8.2 Reação de Redução com Hidrato de Hidrazina e Pd/C**

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina (0,1462g; 0,5 mmol) Pd/C 1 mol% (0,0251g) e 10 mL de etanol. Após agitação magnética, adicionou-se lentamente hidrato de hidrazina (0,3229g; 10,1 mmol).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e adaptada a um sistema de refluxo.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

Após 2 horas de reação, o isolamento da reação foi feito com filtração em Celite e lavagem da suspensão com etanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

4-(indolin-1-il)benzeno-1,3-diamina: 225; 223; 210; 197; 108 (94,6%)

Composto Mono Reduzido 1: 255; 238; 221; 208; 180; 91; 65 (3,2%)

Composto Mono Reduzido 2: 255; 238; 221; 208; 180; 91; 65 (2,1%)

EM (m/z): Mistura Acetilada

N,N'-(4-(1*H*-indol-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida: 307; 265; 223/222 (86%)

N,N'-(4-(indolin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida: 309; 266; 224; 207 (14%)

5.5.8.3 Reação de Redução com SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-(2,4-dinitrofenil)-indolina (0,1448 g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂.2H₂O) (0,8453g; 3,7 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 2 horas.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação e a mistura separada por Cromatotron utilizando o sistema de solvente hexano:acetato de etila (1:1).

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

4-(indolin-1-il)benzeno-1,3-diamina: 225; 210; 108 (39,5%)

2-(indolin-1-il)-5-nitroanilina: 255; 240; 208; 118 (60,5%)

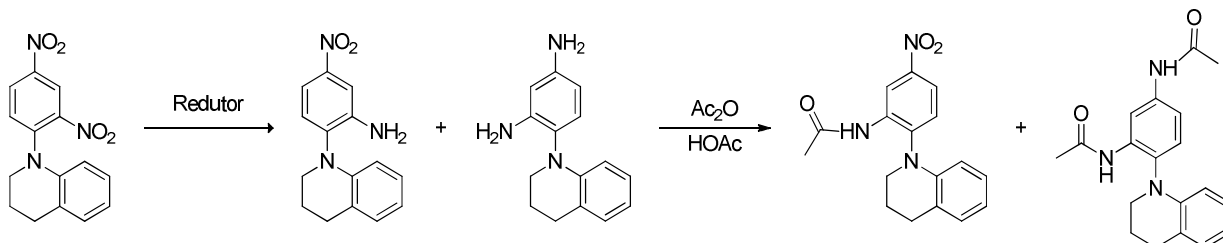
EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

N-(2-(Indolin-1-il)-5-nitrofenil)acetamida: 297/298; 254; 208/207; 118/117 (68%)

N,N'-(4-(Indolin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida: 309; 266; 224; 208; 118 (32%)

N*-(2-(Indolin-1-il)-5-nitrofenil)acetamida (77p)*Rendimento:** 60%**Aspecto físico:** Sólido amarelo;**RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm):** δ 1,97 (3H, s); 3,15 (2H, t, *J*=8 Hz); 3,92 (2H, t, *J*= 8 Hz); 6,36 (1H, d, *J*=8 Hz); 6,81 (1H, t, *J*=8 Hz); 7,03 (1H, t, *J*=8 Hz); 7,21 (1H, d, *J*=8 Hz); 7,50 (1H, d, *J*=8 Hz); 8,00 (1H, dd, *J*=8 e 2 Hz); 8,61 (1H, d, *J*=2 Hz); 9,49 (1H, s);**RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm):** δ 23,56; 28,40; 53,17; 109,96; 120,21; 120,42; 121,52; 125,01; 126,62; 131,40; 131,86; 142,24; 143,24; 146,07; 168,90;**IV (ν, cm⁻¹):** 3421; 3272; 2848; 1666; 1591; 1529; 1481; 1334; 1097; 898;**EM (m/z):** 297/298; 254; 208/207; 118/117**EMAR (m/z):** Massa calculada (M+Na⁺): 320,1005; massa obtida (M+Na⁺): 320,1001;**PF:** 200-202^oC.***N,N'*-(4-(Indolin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida (79p)****Rendimento:** 40%**Aspecto físico:** Sólido amarelo;**RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm):** δ 2,00 (6H, 2xCH₃); 3,10 (2H, t, *J*=8 Hz); 3,68 (2H, t, *J*= 8 Hz); 6,10 (1H, d, *J*=8 Hz); 6,65 (1H, t, *J*=6 Hz); 6,93 (1H, d, *J*=6 Hz); 7,17 (2H, m); 7,47 (1H, d, *J*=8 Hz); 8,13 (1H, s); 9,11 (1H, s); 9,98 (1H, s);**RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm):** δ 24,41; 28,82; 54,58; 108,55; 114,43; 116,35 118,67; 124,24; 125,05; 127,34; 127,76; 130,90; 131,83; 135,35; 137,18; 150,60; 168,82; 169,21;**IV (ν, cm⁻¹):** 3440; 3251; 2821; 1658; 1604; 1537; 1484; 1427; 1226; 1020,18; 744;**EM (m/z):** 309; 266; 224; 208; 118**EMAR (m/z):** Massa calculada (M+Na⁺): 332,1369; massa obtida (M+Na⁺): 332,1374;**PF:** 215-217^oC.

5.5.9 Reações de Redução utilizando a 1-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3,4-tetraidroquinolina



5.5.9.1 Reação de Redução com Hidrato de Hidrazina e Pd/C

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3,4-tetraidroquinolina (0,1543; 0,5 mmol) Pd/C 1 mol% (0,0211g) e 10 mL de etanol. Após agitação magnética, adicionou-se lentamente hidrato de hidrazina (0,3317g; 10,4 mmol).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e adaptada a um sistema de refluxo.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

Após 8 horas de reação, o isolamento da reação foi feito com filtração em Celite e lavagem da suspensão com etanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação e a mistura separada por Cromatotron utilizando o sistema de solvente hexano:acetato de etila (1:1).

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)benzeno-1,3-diamino: 239; 224; 210; 108 (44,9%)

2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-5-nitroanilina: 269; 252; 221; 208; 195 (55,1%)

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

N-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-5-nitrofenil)acetamida: 311; 294; 281; 263; 250; 221; 206 (65,4%)

N,N'-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-1,3-fenilene)diacetamida: 323; 280; 265; 221; 202; 132;117 (34,5%)

***N,N'*-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-1,3-fenilene)diacetamida (79q)**

Rendimento: 19%

EM (m/z): 323; 280; 265; 221; 202; 132;117

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 1,99 (3H, s); 2,03 (3H, s); 2,81 (2H, s); 6,01 (1H, d, *J*=8 Hz); 6,55 (1H, t, *J*=6 Hz); 6,79 (1H, t, *J*=6 Hz); 6,96 (1H, d, *J*=6 Hz); 7,10 (1H, d, *J*=8 Hz); 7,50 (1H, d, *J*=8 Hz); 8,14 (1H, s); 8,91 (1H, s); 10,0 (1H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm): δ 21,17; 23,42; 23,51; 26,84; 49,96; 113,49; 115,83; 116,72; 122,47; 125,87; 127,24; 128,70; 133,43; 135,37; 136,85; 144,67; 167,91; 168,28;

5.5.9.2 Reação de Redução com SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,1730 g; 0,6 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂.2H₂O) (0,8175g; 3,6 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 4 horas.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação e a mistura separada por Cromatotron utilizando o sistema de solvente hexano:acetato de etila (1:1).

EM (m/z): Mistura Aminada

4-(3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)benzeno-1,3-diamino: 239; 224; 210; 108 (53,9%)

2-(3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-5-nitroanilina: 269; 254; 222; 195; 117 (46%)

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

N-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-5-nitrofenil)acetamida: 311; 294; 281; 263; 250; 221; 206 (59,2%)

N,N'-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)-1,3-fenileno)diacetamida: 323; 280; 265; 221; 202; 132; 117 (40,8%)

***N*-(2-(3,4-Diidroquinolin-1(2*H*)-il)-5-nitrofenil)acetamida (77q)**

Rendimento: 29%

Aspecto físico: Sólido laranja;

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 1,97 (6H, m); 2,82 (2H, t, *J*=6 Hz); 6,25 (1H, d, *J*=8 Hz); 6,72 (1H, t, *J*=6 Hz); 6,88 (1H, t, *J*=6 Hz); 7,04 (1H, d, *J*=6 Hz); 7,39 (1H, d, *J*=8 Hz); 7,94 (1H, dd, *J*=8 e 2 Hz); 8,72 (1H, d, *J*=2 Hz); 9,40 (1H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm): δ 21,35; 23,58; 26,88; 49,85; 116,28; 119,17; 119,57; 120,17; 125,19; 126,21; 127,01; 129,48; 134,36; 142,70; 143,38; 145,96; 169,16;

IV (ν, cm⁻¹): 3311; 3081; 1685; 1529; 1340; 1257; 1093; 734; 715;

EM (m/z): 311; 268; 222; 195; 132; 117

EMAR (m/z): Massa calculada (M+Na⁺): 334,1162; massa obtida (M+Na⁺): 334,1169;

PF: 114-116 °C.

***N,N'*-(4-(3,4-Diidroquinolin-1(2*H*)-il)-1,3-fenileno)diacetamida (79q)**

Rendimento: 10%

Aspecto físico: Sólido marrom;

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 2,00 (9H, m); 2,81 (2H, m); 3,34 (2H, m); 6,03 (1H, d, *J*=10 Hz); 6,55 (1H, t, *J*=6 Hz); 6,79 (1H, t, *J*=6 Hz); 6,94 (1H, d, *J*=6 Hz); 7,08 (1H, d, *J*=10 Hz); 7,48 (1H, d, *J*=6 Hz); 8,14 (1H, s); 8,91 (1H, s); 10,0 (1H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm): δ 22,11; 24,32; 24,42; 27,75; 50,88; 114,41; 116,83; 117,67; 123,41; 126,80; 128,16; 129,64; 134,43; 136,26; 137,74; 145,56; 168,91; 169,27;

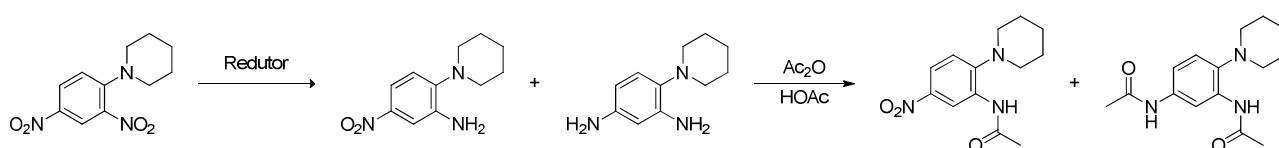
IV (ν , cm^{-1}): 3255; 3197; 3126; 1658; 1602; 1484; 1427; 1367; 1305; 744;

EM (m/z): 323; 280; 265; 221; 132; 117

EMAR (m/z): Massa calculada ($M+\text{Na}^+$): 346,1525; massa obtida ($M+\text{Na}^+$): 346,1521;

PF: 175-177 °C.

5.5.10 Reações de Redução utilizando a 1-(2,4-dinitrofenil)piperidina



5.5.10.1 Reação de Redução com Hidrato de Hidrazina e Pd/C

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-(2,4-dinitrofenil)piperidina (0,1264; 0,5 mmol) Pd/C 1 mol% (0,0221g) e 10 mL de etanol. Após agitação magnética, adicionou-se lentamente hidrato de hidrazina (0,3320g; 10,375mmol).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e adaptada a um sistema de refluxo.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

Após 20 horas de reação, o isolamento da reação foi feito com filtração em Celite e lavagem da suspensão com etanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

4-(piperidin-1-il)benzeno-1,3-diamina: 191; 134; 122; 80 (45,8%)

5-nitro-2-(piperidin-1-il)anilina: 221; 192; 164; 153; 118; 84 (54,1%)

EM (m/z): Mistura Acetilada

N-(5-Nitro-2-(piperidin-1-il)fenil)acetamida: 263; 234; 220; 205; 192; 174; 164; 118; 84 (52,8%)

N,N'-(4-(piperidin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida: 275; 246; 232; 217; 204; 176; 134; 84 (47,2%)

***N*-(5-Nitro-2-(piperidin-1-il)fenil)acetamida (77n)**

Rendimento: 14%

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 1,58 (2H, m); 1,71 (4H,m); 2,15 (3H, s); 2,93 (4H, m); 7,16 (1H, d, *J*=10 Hz); 7,92 (1H, d, *J*=8 Hz); 8,60 (1H, s); 9,08 (1H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm): δ 23,63; 25,23; 51,50; 118,32; 119,28; 120,27; 131,02; 141,29; 151,11; 168,74;

IV (ν, cm⁻¹): 3209; 2948; 1654; 1508; 1340; 1240; 1091; 1022; 817;

EM (m/z): 263; 234; 220; 205; 192; 174; 164; 118; 84

***N,N'*-(4-(Piperidin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida (79n)**

Rendimento: 27%

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 1,50 (2H, m); 1,68 (4H,m); 2,00 (3H, s); 2,11 (3H, s); 2,69 (4H, m); 7,01 (1H, d, *J*=10 Hz); 7,46 (1H, dd, *J*=2 e 10 Hz); 8,07 (1H, s); 8,75 (1H, s); 9,85 (1H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm): δ 24,25; 26,42; 53,50; 112,44; 115,20; 120,37; 133,12; 135,63; 139,42; 168,36;

IV (ν, cm⁻¹): 3263; 2937; 2802; 1650; 1529; 1429; 1369; 1243; 1205; 1027,89; 908; 817;

EM (m/z): 275; 246; 232; 217; 204; 176; 134; 84

5.5.10.2 Reação de Redução com SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1-(2,4-dinitrofenil)piperidina (0,1310 g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂.2H₂O) (0,8077g; 3,6 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 60 minutos.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

Com o produto bruto obtido foi realizada a reação de acetilação e a mistura separada por Cromatotron utilizando o sistema de solvente hexano:acetato de etila (1:5).

EM (m/z): Mistura Aminada

4-(piperidin-1-il)benzeno-1,3-diamina: 191; 134; 122; 80 (21,4%)

5-nitro-2-(piperidin-1-il)anilina: 221; 192; 164; 153; 118; 84 (78,6%)

EM (m/z): Mistura Acetilada

N-(5-Nitro-2-(piperidin-1-il)fenil)acetamida: 263; 234; 220; 205; 192; 174; 164; 118; 84 (81,5%)

N,N'-(4-(piperidin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida: 275; 246; 232; 217; 204; 176; 134; 84 (18,5%)

***N*-(5-Nitro-2-(piperidin-1-il)fenil)acetamida (77n)**

Rendimento: 67%

Aspecto físico: Sólido amarelo;

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 1,58 (2H, m); 1,71 (4H,m); 2,15 (3H, s); 2,93 (4H, m); 7,16 (1H, d, *J*=10 Hz); 7,92 (1H, d, *J*=8 Hz); 8,60 (1H, s); 9,08 (1H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm): δ 23,63; 25,23; 51,50; 118,32; 119,28; 120,27; 131,02; 141,29; 151,11; 168,74;

IV (ν, cm⁻¹): 3209; 2948; 1654; 1508; 1340; 1240; 1091; 1022; 817;

EM (m/z): 263; 234; 220; 205; 192; 174; 164; 118; 84

EMAR (m/z): Massa calculada (M+Na⁺): 286,1162; massa obtida (M+Na⁺): 286,1169;

PF: 103-104 °C.

***N,N'*-(4-(Piperidin-1-il)-1,3-fenileno)diacetamida (79n)**

Rendimento: 36%

Aspecto físico: Sólido amarelo;

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 1,50 (2H, m); 1,68 (4H,m); 2,00 (3H, s); 2,11 (3H, s); 2,69 (4H, m); 7,01 (1H, d, *J*=10 Hz); 7,46 (1H, dd, *J*=2 e 10 Hz); 8,07 (1H, s); 8,75 (1H, s); 9,85 (1H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm): δ 24,25; 26,42; 53,50; 112,44; 115,20; 120,37; 133,12; 135,63; 139,42; 168,36;

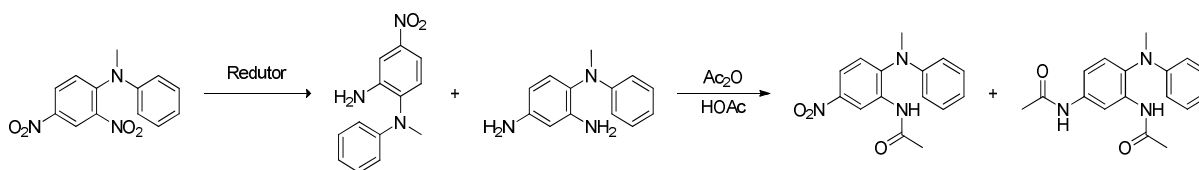
IV (ν, cm⁻¹): 3263; 2937; 2802; 1650; 1529; 1429; 1369; 1243; 1205; 1027,89; 908; 817;

EM (m/z): 275; 246; 232; 217; 204; 176; 134; 84

EMAR (m/z) Massa calculada (M+Na):298,1525; massa obtida (M+Na):298,1512

PF: 178-180 °C.

5.5.11 Reações de Redução utilizando a *N*-metil-2,4-dinitro-*N*-fenilalanilina



5.5.11.1 Reação de Redução com SnCl₂

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-metil-2,4-dinitro-*N*-fenilalanilina (0,1387 g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado (SnCl₂·2H₂O) (0,7946g; 3,5 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 6,5 horas.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

A mistura aminada obtida foi separada por coluna de sílica gel utilizando o sistema de solvente hexano:acetato de etila (1:1) e 0,05% de trietilamina.

Com as frações separadas foi realizada a reação de acetilação.

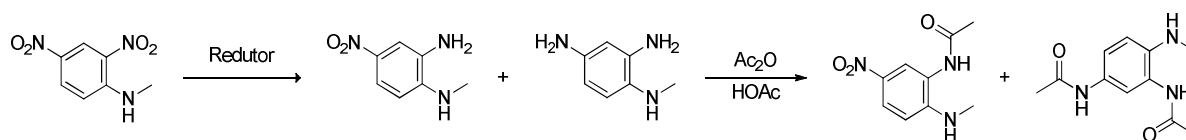
EM (m/z): Mistura Aminada

*N*¹-metil-*N*¹-fenilbenzeno-1,2,4-triamina: 213; 198; 182; 99; 77 (54,9%)

*N*¹-metil-4-nitro-*N*¹-fenilbenzeno-1,2-diamina: 243; 228; 214; 196; 181 (45,1%)

N*-(2-(Metil(fenil)amino)-5-nitrofenil)acetamida (77o)*Rendimento:** 27%**Aspecto físico:** Sólido amarelo;**RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm):** δ 1,84 (3H, s); 3,24 (3H, s); 6,76 (2H, d, *J*=8 Hz); 6,89 (1H, t, *J*=8 Hz); 7,22 (2H, t, *J*=8 Hz); 7,37 (1H, d, *J*=10 Hz); 7,97 (1H, dd, *J*=10 e 2 Hz); 8,69 (1H, d, *J*=2 Hz); 9,35 (1H, s);**RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm):** δ 23,69; 55,27; 117,52; 119,55; 120,63; 120,78; 126,30; 129,23; 134,03; 143,47; 146,67; 147,80; 169,17;**IV (ν, cm⁻¹):** 3263; 2937; 2854; 2802; 1681; 1650; 1529; 1429; 1369; 1027,89; 917; 817;**EM (m/z):** 285; 242/243; 196; 181**EMAR (m/z):** Massa calculada (M+Na⁺): 308,1005; massa obtida (M+Na⁺): 308,1009;**PF:** 142-144 °C.***N,N'*-(4-(Metil(fenil)amino)-1,3-fenileno)diacetamida (79o)****Rendimento:** 38%**Aspecto físico:** Sólido amarelo;**RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm):** δ 1,95 (3H, s); 2,04 (3H, s); 3,08 (3H, s); 6,53 (2H, d, *J*=6 Hz); 6,69 (1H, t, *J*=4 Hz); 7,02 (1H, d, *J*=4 Hz); 7,13 (2H, t, *J*=4 Hz); 7,49 (1H, dd, *J*=6 e 2 Hz); 8,17 (1H, s); 9,04 (1H, s); 10,02 (1H, s);**RMN ¹³C (DMSO-d₆, ppm):** δ 23,82; 23,95; 54,89; 113,76; 113,90; 116,10; 117,45; 127,38; 128,67; 134,37; 135,66; 137,26; 149,10; 168,34; 168,76;**IV (ν, cm⁻¹):** 3261; 3201; 1658; 1484; 1365; 1292; 112; 1027; 865; 746;**EM (m/z):** 297; 254; 240; 212; 198**EMAR (m/z):** Massa calculada (M+Na⁺): 320,1369; massa obtida (M+Na⁺): 320,1371;**PF:** 174-176 °C.

5.5.12 Reações de Redução utilizando a *N*-metil-2,4-dinitro-anilina



5.5.12.1 Reação de Redução com SnCl_2

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-metil-2,4-dinitro-anilina (0,1013 g; 0,5 mmol), cloreto estanoso dihidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (0,7945g; 3,5 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 33 horas.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na_2SO_4 e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

A mistura aminada obtida foi separada por coluna de sílica gel utilizando o sistema de solvente hexano:acetato de etila (1:1) e 0,05% de trietilamina.

Com as frações separadas foi realizada a reação de acetilação.

EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

Composto mono reduzido 1: 167; 147; 133; 119; 105; 94; 65 (9,8%)

Composto mono reduzido 2: 167; 137; 94 (62,8%)

N-metil-2,4-dinitro-anilina: 197; 177; 167; 105; 94; 78; 52 (27,3%)

EM (m/z): Conversão Mistura Acetilada

N-metil-2,4-dinitro-anilina: 197; 177; 105; 93; 78; 63; 51 (7,8%)

1,2-dimetil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol e/ou *N*-(2-(metilamino)-5-nitrofenil)acetamida: 191; 161; 145; 130; 104; 77; 63 (89,1%)

1,2-dimetil-5-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol e/ou *N*-(2-(metilamino)-5-nitrofenil)acetamida: 191; 167; 150; 145; 130; 120; 104; 77 (3,2%)

5.5.12.2 Reação de Redução com Hidrato de Hidrazina e Pd/C

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se *N*-metil-2,4-dinitro-anilina (0,0353; 0,1 mmol) Pd/C 1 mol% (0,0138g) e 10 mL de etanol. Após agitação magnética, adicionou-se lentamente hidrato de hidrazina (0,2113g; 6,6 mmol).

A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e adaptada a um sistema de refluxo.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

Após 93 horas de reação, o isolamento da reação foi feito com filtração em Celite e lavagem da suspensão com etanol. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida.

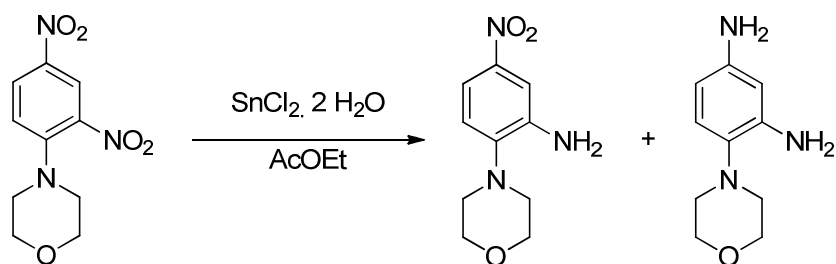
EM (m/z): Conversão Mistura Aminada

Composto mono reduzido 1: 167; 119; 105; 94; 65; 52 (6,8%)

Composto mono reduzido 2: 167; 119; 105; 94; 65; 52 (9,2%)

N-metil-2,4-dinitro-anilina: 197; 167; 105; 94; 78; 63 (84%)

5.6 Síntese da 2-morfolino-5-nitroanilina



Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 4-(2,4-dinitrofenil)morfolina (1,2836g; 5,1 mmol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,6513g; 25,0 mmol) e 5 mL de acetato de etila.

A mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 30 minutos.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado, seco com Na_2SO_4 e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

O produto bruto obtido foi purificado em coluna de sílica gel utilizando o sistema hexano:acetato de etila (1:1) e evaporado sob pressão reduzida.

2-morfolino-5-nitroanilina (74h)

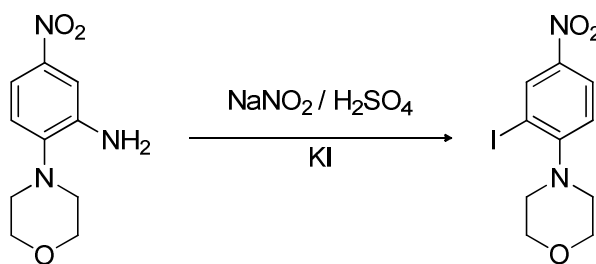
Rendimento: 70%

RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm): δ 2,99 (4H, s); 3,87 (4H, s); 4,17 (2H, s); 6,97 (1H, d, $J=10$ Hz); 7,59 (2H, m);

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , ppm): δ 50,53; 67,13; 109,55; 114,29; 118,84; 141,43; 144,30; 144,53

EM (m/z): 223; 208; 192; 164; 118;

5.7 Síntese da 4-(2-iodo-4-nitrofenil)morfolina



Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 2-morfolino-5-nitroanilina (0,1132g; 0,5 mmol), H₂SO₄ concentrado (1mL; 18,8 mmol), 1 mL de água destilada e solubilizou-se o sólido amarelo.

Colocou-se o balão em banho de gelo e sal e adicionou-se lentamente NaNO₂ (0,0392g; 0,6 mmol) resfriada previamente.

A mistura foi mantida sob agitação magnética por 10 minutos e adicionado KI (0,0987g; 0,5946 mmol).

A agitação magnética à temperatura ambiente foi mantida por 10 minutos e depois feito a alteração a de refluxo por 30 minutos.

O monitoramento reacional foi realizado por CG-EM.

O isolamento da reação foi feito com adição de água destilada e extraído com diclorometano. O filtrado foi evaporado, seco com Na₂SO₄ .e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

O produto bruto obtido foi purificado em coluna de sílica gel utilizando o sistema hexano:diclorometano e evaporado sob pressão reduzida.

4-(2-iodo-4-nitrofenil)morfolina (85)

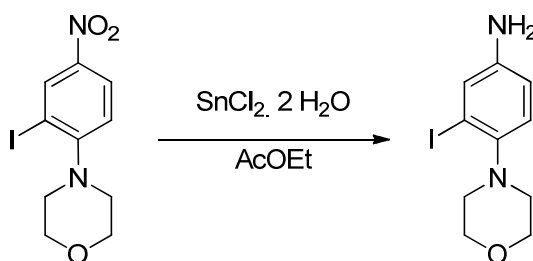
Rendimento: 53%

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 3,15 (4H, s); 3,93 (4H, s); 7,03 (1H, d, *J*=10 Hz); 8,21 (1H, dd, 10 e 2 Hz); 8,69 (1H, d, 2Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃,ppm): δ 52,15; 66,74; 94,12; 112,59; 119,54; 124,79; 135,99; 143,33; 158,82

EM (m/z): 334; 276; 207; 103; 76;

5.8 Síntese da 3-iodo-4-morfolinoanilina



Em um balão de fundo redondo, adicionou-se o 4-(2-iodo-4-nitrofenil)morfolina (0,065g; 0,2 mmol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,7849g; 3,5 mmol) e 5 mL de acetato de etila. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente e monitorada por CG-EM.

Após 5 horas de reação, o produto foi isolado pela adição de hidróxido de amônio concentrado. Após a precipitação, o sólido formado foi filtrado em Celite, e o resíduo lavado com acetato de etila. A fase orgânica do filtrado foi separada e seca com Na_2SO_4 e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida.

O produto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando diclorometano como solvente.

3-iodo-4-morfolinoanilina (86)

Rendimento: 66%

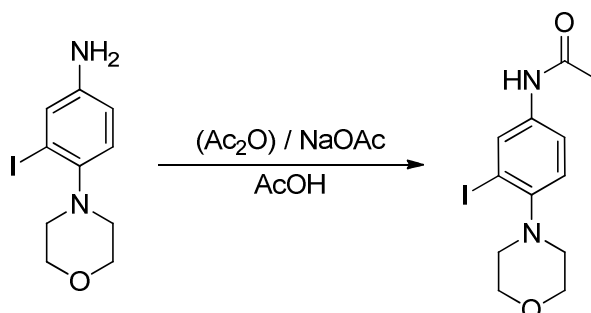
RMN ^1H (CDCl_3 , ppm): δ 2,89 (4H, s); 3,56 (2H,s); 3,86 (4H, s); 6,66 (1H, d, $J=10$ Hz); 6,88 (1H, d, 10 Hz); 7,22 (1H, s);

RMN ^{13}C (CDCl_3 ,ppm): δ 53,16; 67,37; 99,99; 115,79; 121,52; 125,79; 144,23; 144,61;

EM (m/z): 304; 246; 119; 92;

EMAR (m/z): Massa calculada ($\text{M}+\text{H}^+$): 305,0145; massa obtida ($\text{M}+\text{H}^+$): 305,0150

5.9 Síntese da *N*-(3-iodo-4-morfolinofenil)acetamida



Em um balão de fundo redondo, adicionou-se o 3-iodo-4-morfolinoanilina (0,1671g; 0,5 mmol), acetato de sódio (0,0200g; 0,2 mmol); anidrido acético (0,1398g; 1,3 mmol) e ácido acético (5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente e monitorada por CG-EM.

Após 1 hora de reação, a mistura reacional foi tratada com uma solução aquosa de carbonato de sódio (10%) e extraída com diclorometano (3x30 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

O produto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando hexano: acetato de etila (1:5), como solvente.

***N*-(3-iodo-4-morfolinofenil)acetamida (87)**

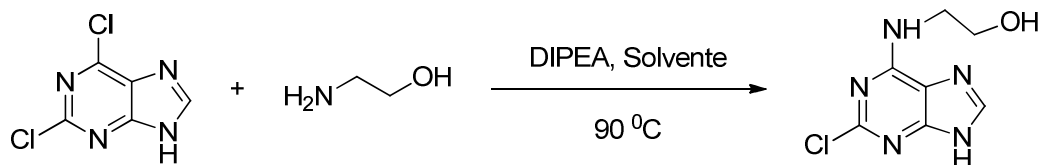
Rendimento: 31%

RMN ¹H (CDCl₃, ppm): δ 2,15 (3H, s); 2,93 (4H, s); 3,88 (4H, s); 6,95 (1H, d, *J*=9 Hz); 7,53 (1H, d, 9 Hz); 7,85 (1H, s); 7,96 (1H, s);

RMN ¹³C (CDCl₃, ppm): δ 53,16; 67,37; 99,99; 115,79; 121,52; 125,79; 144,23; 144,61;

EM (m/z): 346; 288; 246;

5.10 Escolha do solvente para as reações de substituição nucleofílica aromática no C-6 da 2,6-dicloropurina

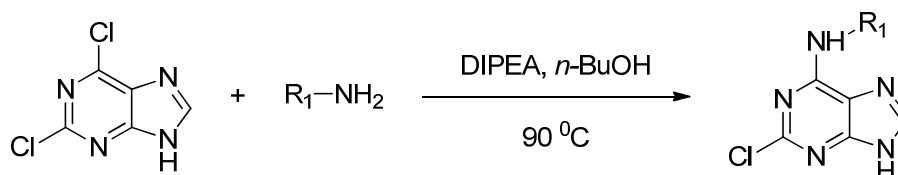


Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2,6-dicloropurina (5mmol; 0,945g), etanolamina (5 mmol; 0,305g), DIPEA (6 mmol; 0,774g) e 5 mL de solvente. A mistura reacional foi mantida sob refluxo. A solução foi refrigerada e o sólido obtido foi filtrado em funil de Buchner e lavado com *n*-butanol gelado. O produto foi seco ao ar.

Tabela 27. Escolha do solvente para as reações de substituição nucleofílica aromática no C-6 da 2,6-dicloropurina

Solvente	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
<i>n</i> -butanol	90	70
Acetonitrila	70	55
DMF	90	49
Metanol	70	75

5.11 Reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C₆ da 2,6-dicloropurina



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2,6-dicloropurina; a amina correspondente, DIPEA e de *n*-butanol (5 mL). A mistura reacional foi agitada e mantida sob aquecimento à 90 °C. A solução foi refrigerada e o sólido obtido foi filtrado em funil de Buchner e lavado com *n*-butanol gelado. O produto foi seco ao ar.

O procedimento foi feito de acordo com (KOLEY *et al.*, 2011).

Tabela 28. Quantidades empregadas na reação de substituição nucleofílica de cloreto da ligação Cl-C₆ da 2,6-Dicloropurina

Entrada	Amina (g; mmol)	2,6-dicloropurina (g; mmol)	DIPEA (g; mmol)	Tempo reacional (h)
1	Etanolamina 1,2075; 20,0	1,8918; 10,0	1,5188; 11,8	3
2	Etilenodiamina 0,076; 1,3	0,1899; 1,0	0,1634; 1,3	6
3	Anilina 0,0952; 1,0	0,1902; 1,0	0,1644; 1,3	3
4	4-bromoanilina 0,3562; 2,1	0,3797; 2,0	0,3296; 2,5	5
5	4-iodoanilina 0,4717; 2,1	0,3788; 2,0	0,3261; 2,5	5
6	4-metoxianilina 1,2402; 10,1	1,8988; 10,0	1,5347; 11,9	2
7	2-metoxianilina 0,2922; 2,4	0,3932; 3,2	0,3218; 2,5	7
8	3-metoxianilina 0,6621; 5,4	0,9718; 5,1	0,8283; 6,4	3
9	Ciclohexilamina 0,2162; 2,2	0,3835; 2,0	0,3448; 2,7	31
10	α -naftilamina 0,3065; 2,1	0,3946; 2,1	0,4687; 3,6	12

Dados Espectroscópicos

2,6-dicloro-9H-purina (20)

Fórmula Molecular: C₅H₂Cl₂N₄

RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm): δ 8,72 (2H, s);

RMN ¹³C (DMSO- d₆,ppm): δ 147,46; 150,81;

IV (v,cm⁻¹) : 2827; 1608; 1564; 1357; 1232; 1159; 875; 628; 553;

EM (m/z): Massa calculada ([M+H⁺]⁻¹): 187,0; massa obtida ([M+H⁺]⁻¹): 187,3;

PF: 186-187⁰C; **Lit.:** 182-183 ⁰C (LU *et al.*, 2011)

((2-cloro-9H-purin-6-il)amino)etanol (90)

Fórmula Molecular: C₇H₈ClN₅O

Rendimento: 82%

RMN ¹H (DMSO- d₆, ppm): δ 3,55 (6H, s); 7,93 (2H,s); 8,11 (2H, s)

RMN ¹³C (DMSO- d₆,ppm): δ 42,79; 59,57; 116,53; 140,14; 153,05; 154,66;

IV (v,cm⁻¹) : 3158;2775; 1633; 1552; 1351; 1249; 1141; 937; 611; 538; 212

EM (ESI⁻¹) (m/z): Massa calculada ([M+H⁺]⁻¹): 212,0; massa obtida ([M+H⁺]⁻¹): 212,3;

PF: 223⁰C; **Lit.:** 210-215 ⁰C (KOLEY *et al.*, 2011)

N-(4-iodofenil) 2-cloro-9H-purin-6-amina (91)

Fórmula Molecular: C₁₁H₇ClIN₅

Rendimento: 65%

RMN ¹H (DMSO- d₆, ppm): δ 7,66 (4H,s); 8,28 (1H,s); 10,24 (1H, s)

RMN ¹³C (DMSO- d₆,ppm): δ 86,50; 122,74; 136,88; 138,49; 140,90; 151,72;

IV (v,cm⁻¹) : 2991; 1627; 1560; 1484; 1313; 1176; 1155; 933; 800; 609;

EM (ESI⁻¹) (m/z): Massa calculada ([M+H⁺]⁻¹): 369,9; massa obtida ([M+H⁺]⁻¹): 370,1;

406,1; 522,1;

PF: 245⁰C (decomp.);

N*-(4-bromofenil) 2-cloro-9*H*-purin-6-amina (92)*Fórmula Molecular:** C₁₁H₇BrClN₅**Rendimento:** 28%**RMN ¹H (DMSO- d₆, ppm):** δ 7,08 (1H, t, 8 Hz); 7,36 (2H, t, 8 Hz); 7,81 (2H, d, 8 Hz); 8,28 (1H,s); 10,14 (1H, s)**RMN ¹³C (DMSO- d₆,ppm):** δ 120,68; 123,12; 128,33; 138,55; 140,72; 151,91;**IV (v,cm⁻¹) :** 3039; 2780; 1633; 1253; 937; 838; 728; 609;**EM (ESI⁻¹) (m/z):** Massa calculada ([M+H⁺]⁻¹): 322,0; massa obtida ([M+H⁺]⁻¹): 324,2; 360,1; 476,1;**PF:** 260⁰C (decomp.);***N*-(3-metoxifenil) 2-cloro-9*H*-purin-6-amina (93)****Fórmula Molecular:** C₁₂H₁₀ClN₅O**Rendimento:** 68%**IV (v,cm⁻¹) :** 3004; 2786; 1637; 1560; 1245; 1176; 1099; 960; 937; 744; 680; 597;**EM (ESI⁻¹) (m/z):** Massa calculada ([M+H⁺]⁻¹): 274,1; massa obtida ([M+H⁺]⁻¹): 274,3; 426,2**PF:** 218-222⁰C; **Lit.:** 238 ⁰C (ZATLOUKAL *et al.*, 2008)***N*-(naftalen-1-il) 2-cloro-9*H*-purin-6-amina (94)****Fórmula Molecular:** C₁₅H₁₀ClN₅**Rendimento:** 12%**IV (v,cm⁻¹) :** 3191; 3113; 2871; 1612; 1565; 1425; 1378; 1241; 1189; 935; 788; 617;**EM (ESI⁻¹) (m/z):** Massa calculada ([M+H⁺]⁻¹): 294,1; massa obtida ([M+H⁺]⁻¹): 294,3; 446,2;**PF:** 300⁰C ;***N*-(2-metoxifenil) 2-cloro-9*H*-purin-6-amina (95)****Fórmula Molecular:** C₁₂H₁₀ClN₅O**Rendimento:** 34%**IV (v,cm⁻¹) :** 3380; 3062; 1621; 1488; 1303; 1211; 1180; 960; 746; 624; 601; 578;

EM (ESI⁻¹) (m/z): Massa calculada ([M+H⁺]⁻¹): 274,1; massa obtida ([M+H⁺]⁻¹): 274,3; 426,2

PF: 231-234⁰C; **Lit.:** 258 ⁰C (ZATLOUKAL *et al.*, 2008)

2-cloro-*N*-fenil-9*H*-purin-6-amina (96)

Fórmula Molecular: C₁₁H₈ClN₅

Rendimento: 58%

RMN ¹H (DMSO- d₆, ppm): δ 7,08 (1H, t, 8 Hz); 7,36 (2H, t, 8 Hz); 7,81 (2H, d, 8 Hz); 8,28 (1H,s); 10,14 (1H, s)

RMN ¹³C (DMSO- d₆,ppm): δ 120,68; 123,12; 128,33; 138,55; 140,72; 151,91;

IV (v,cm⁻¹) : 3039; 2780; 1633; 1253; 937; 838; 728; 609;

EM (ESI⁻¹) (m/z): Massa calculada ([M+H⁺]⁻¹): 244,0; massa obtida ([M+H⁺]⁻¹): 244,2;

PF: 295⁰C; **Lit.:** 320 ⁰C (ZATLOUKAL *et al.*, 2008)

2-cloro-*N*-(4-metoxifenil)-9*H*-purin-6-amina (97)

Fórmula Molecular: C₁₂H₁₀ClN₅O

Rendimento: 91%

RMN ¹H (DMSO- d₆, ppm): δ 3,74 (4H,s); 6,93 (2H, d, 10 Hz); 7,66 (2H, d, 10 Hz); 8,23 (1H,s); 9,99 (1H, s)

RMN ¹³C (DMSO- d₆,ppm): δ 55,81; 114,39; 123,51; 132,23; 141,01; 152,96; 156,22;

IV (v,cm⁻¹) : 3002; 2780; 1637; 1511; 1249; 1101; 935; 808; 609; 555;

EM (ESI⁻¹) (m/z): Massa calculada ([M+H⁺]⁻¹): 274,1; massa obtida ([M+H⁺]⁻¹): 274,3; 310,2

PF: 300-305⁰C (decomp.); **Lit.:** >300 ⁰C (ZATLOUKAL *et al.*, 2008)

*N*¹-(2-cloro-9*H*-purin-6-il)etano-1,2-diamina (98)

Fórmula Molecular: C₇H₉ClN₆

Rendimento: 71%

RMN ¹H (DMSO- d₆, ppm): δ 3,98 (14H, s); 8,17 (1H, s)

RMN ¹³C (DMSO- d₆,ppm): δ 116,77; 140,51; 152,85; 154,59;

IV (ν, cm^{-1}) : 3097; 2973; 1625; 1589; 1299; 1253; 1162; 939; 788; 630;

EM (ESI⁻) (m/z): Massa calculada ($[\text{M}+\text{H}]^{-1}$): 211,1; massa obtida ($[\text{M}+\text{H}]^{-1}$): 211,4; 244,3; 363,2; 399,2

PF: 330⁰C(decomp.);

2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina (99)

Fórmula Molecular: C₁₁H₁₄ClN₅

Rendimento: 51%

RMN ¹H (DMSO- d₆, ppm): δ 1,13-1,98 (10H,m); 7,89 (1H, s); 8,10(1H, s)

RMN ¹³C (DMSO- d₆,ppm): δ 24,87; 25,26; 32,28; 48,96; 139,91; 153,17

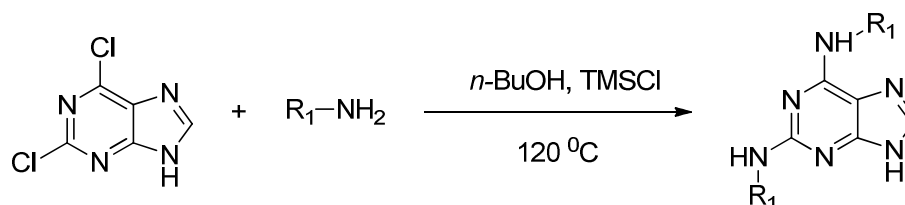
IV (ν, cm^{-1}) : 3006; 2993; 2854; 1629; 1560; 1452; 1348; 1236; 1137; 954; 923; 788; 601;

EM (ESI⁻) (m/z): Massa calculada ($[\text{M}+\text{H}]^{-1}$): 250,1; massa obtida ($[\text{M}+\text{H}]^{-1}$): 250,3; 286,2; 402,1

PF: 240⁰C ; **Lit.**: 291 ⁰C (KOLEY *et al.*, 2011)

5.12 Reação de Substituição Nucleofílica de Cloreto da ligação Cl-C₂ da 2,6-Dicloropurina

5.12.1 Utilizando 2,6-dicloropurina como reagente



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2,6-dicloropurina; a amina correspondente, *n*-butanol (5 mL) e 7 gotas de TMSCl. A mistura reacional foi agitada e mantida sob aquecimento à 120 °C. A solução foi refrigerada e o sólido obtido foi filtrado em funil de Buchner e lavado com *n*-butanol gelado. O produto foi seco ao ar. As massas empregadas estão descritas na Tabela 29.

Tabela 29. Quantidades empregadas na Reação de Substituição Nucleofílica de Cloreto da ligação Cl-C₂ da 2,6-Dicloropurina

Entrada	Amina (g; mmol)	2,6- dicloropurina (g; mmol)	DIPEA (g; mmol)	Tempo (h)
1	Etilenodiamina 0,063; 1,05	0,3821; 2,0	0,1699; 1,3	6
2	Anilina 0,2327; 2,5	0,1902; 1,0	0,1644; 1,3	3
3	4-bromoanilina 0,8933; 5,2	0,3827; 2,0	0,3484; 2,7	5
4	4-iodoanilina 1,1072; 5,0	0,3849; 2,0	0,3247; 2,5	5
5	4-metoxianilina 3,3792; 27,5	1,8994; 10,0	1,5252; 11,8	2
6	2-metoxianilina 0,6529; 5,3	0,3837; 2,0	0,3257; 2,5	7
7	3-metoxianilina 1,5408; 12,5	0,9864; 5,2	0,7882; 6,1	3
8	Ciclohexilamina 0,5050; 5,1	0,3921; 2,1	0,3304; 2,6	31
9	α -naftilamina 0,8364; 5,8	0,3942; 2,1	0,3645; 2,8	12

Não se obteve nenhum resultado satisfatório com estas reações.

A caracterização dos produtos foi realizada com infusão direta da amostra em espectrômetro de massas e visualizada somente o íon molecular do reagente.

5.12.2 Utilizando 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina e ciclohexilamina como substrato

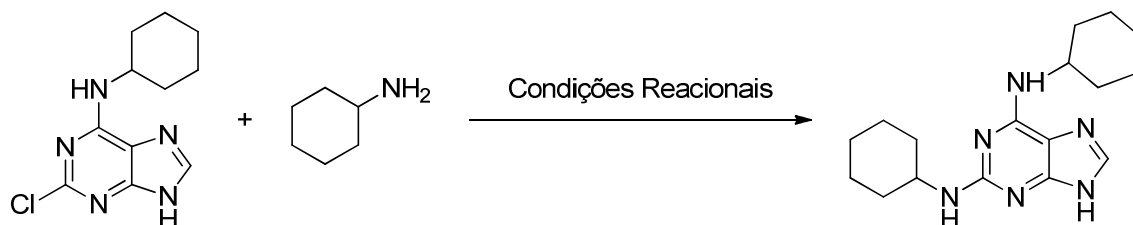


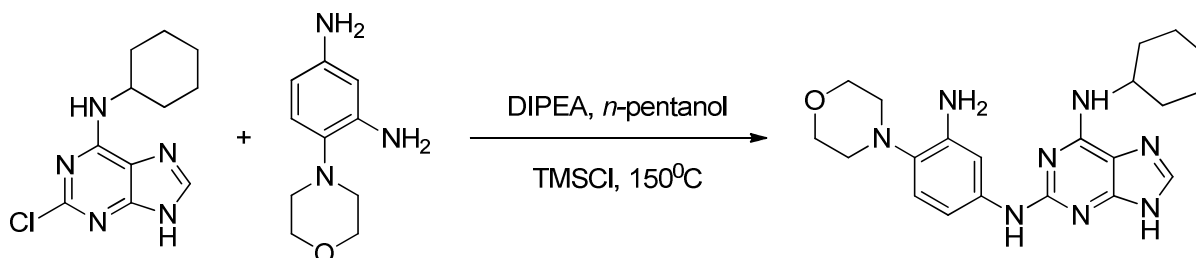
Tabela 30. Condições reacionais utilizando 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina e ciclohexilamina como reagente

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação purina: amina (1:2,5); <i>n</i> -pentanol; TMSCl; 120 °C; 18 h (Koley <i>et al.</i> , 2011)
2	Relação purina: amina (1:2); DIPEA; DMF; 145 °C; 24 h
3	Relação purina: amina (1:2); K ₂ CO ₃ ; CuI; glicina; DMF; 145 °C; 72 h
4	Relação purina: amina (1:2); K ₂ CO ₃ ; CuI; ácido pipercolínico; DMF; 145 °C; 72 h
5	Relação purina: amina (1:2); K ₂ CO ₃ ; CuI; prolina; DMF; 145 °C; 72 h
6	Relação purina: amina (1:1); DIPEA; ACN; 80 °C; 72 h

Não se obteve nenhum resultado positivo com estas reações.

A caracterização dos produtos foi realizada por infusão direta da amostra em espectrômetro de massas e visualizada somente o íon molecular do reagente.

5.12.3 Utilizando 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina e 4-morfolinobenzeno-1,3-diamina



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina (0,1272g; 0,5 mmol), 4-morfolinobenzeno-1,3-diamina (0,1379g; 0,7 mmol), DIPEA (0,2154 g; 1,7 mmol;), *n*-pentanol (3 mL) e 7 gotas de TMSCl. A mistura reacional foi mantida sob aquecimento em uma placa de carvão de silício à 150 °C por 5 dias. Adicionou-se 10 mL de água destilada à mistura reacional e resfriou-se a solução por 2 horas. O produto obtido foi filtrado em funil de vidro sinterizado e lavado com água destilada gelada.

Não se obteve nenhum resultado positivo com esta reação.

A caracterização dos produtos foi realizada por infusão direta da amostra em espectrômetro de massas e visualizada somente o íon molecular do reagente.

5.12.4 Utilizando 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina e anilina como reagente

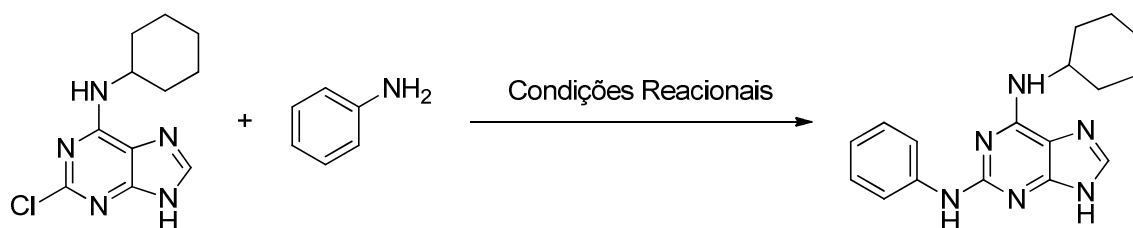


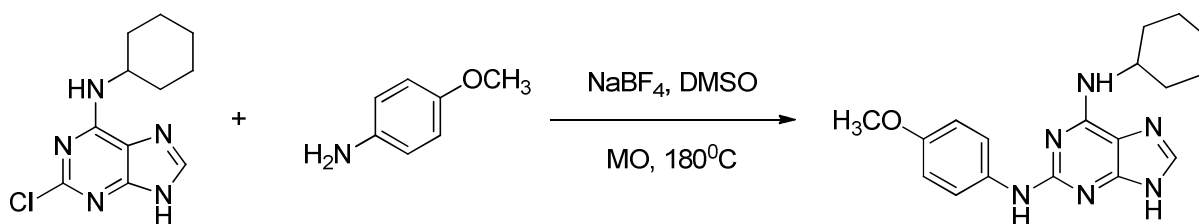
Tabela 31. Condições reacionais utilizando 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina e anilina como reagente

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação purina: amina (1:4); 2,6-lutidina; etilenoglicol; 200 °C; 2 dias
2	Relação purina: amina (1:2); DIPEA; <i>i</i> -PrOH; 175 °C; 10 min em MO
3	Relação purina: amina (1:47); TFA; <i>n</i> -BuOH 110 °C; 10 min em MO (Lu <i>et al.</i> , 2011)
4	Relação purina: amina (1:4); DIPEA; DMF; 140 °C; 40 min em MO

Não se obteve nenhum resultado positivo com estas reações.

A caracterização dos produtos foi realizada por infusão direta da amostra em espectrômetro de massas e visualizada somente o íon molecular do reagente.

5.12.4.1 Relação purina:amina (1:5) em DMSO em microondas



Em um frasco reacional foram adicionados 2-cloro-*N*-ciclohexil-9*H*-purin-6-amina (0,1271g; 0,5 mmol;), p-anisidina (0,3180g; 2,6 mmol;), NaBF₄ (0,3312g; 3,0 mmol) e DMSO (2 mL). A mistura reacional foi mantida sob aquecimento em microondas à 180 °C por 40 minutos. Adicionou-se 10 mL de água destilada à mistura reacional e resfriou-se a solução por 2 horas. O sólido obtido foi filtrado em funil de vidro sinterizado e lavado com água destilada gelada. O sólido foi purificado em coluna de sílica gel utilizando AcOEt como solvente.

O procedimento experimental foi repetido aumentando o tempo reacional para 50 minutos.

O procedimento foi feito de acordo com (HUANG *et al.*, 2010)

Não se obteve nenhum resultado positivo com estas reações.

A caracterização dos produtos foi realizada por infusão direta da amostra em espectrômetro de massas e visualizada somente o íon molecular do reagente.

5.12.5 Utilizando 2-cloro-*N*-(4-metoxifenil)-9*H*-purin-6-amina e 4-metoxi-anilina como substrato

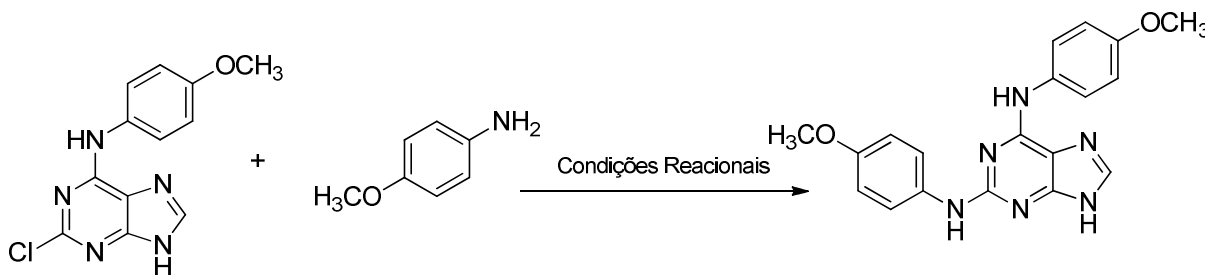


Tabela 32. Condições reacionais utilizando 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-amina e 4-metoxi-anilina como substrato

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação purina: amina (1:1); <i>n</i> -pentanol; TMSCl; 120 °C; 24 h (KOLEY <i>et al.</i> , 2011)
2	Relação purina: amina (1:2); DIPEA; DMF; 145 °C; 24 h
3	Relação purina: amina (1:2); K ₂ CO ₃ ; CuI; glicina; DMF; 145 °C; 72 h
4	Relação purina: amina (1:2); K ₂ CO ₃ ; CuI; ácido pipercolínico; DMF; 145 °C; 72 h
5	Relação purina: amina (1:2); K ₂ CO ₃ ; CuI; prolina; DMF; 145 °C; 72 h
6	Relação purina: amina (1:2); DIPEA; DMSO; 150 °C; 72 h
7	Relação purina: amina (1:3); NaBF ₄ ; DMSO; 180 °C; 24h
8	Relação purina: amina (1:5); NaBF ₄ ; DMSO; 180 °C; 30 min em MO

Não se obteve nenhum resultado positivo com estas reações.

A caracterização dos produtos foi realizada por infusão direta da amostra em espectrômetro de massas e visualizada somente o íon molecular do reagente.

5.12.6 Utilizando 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-amina e anilina como reagente

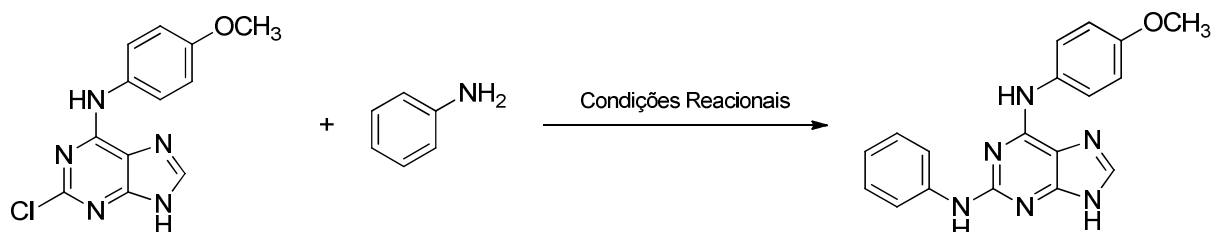


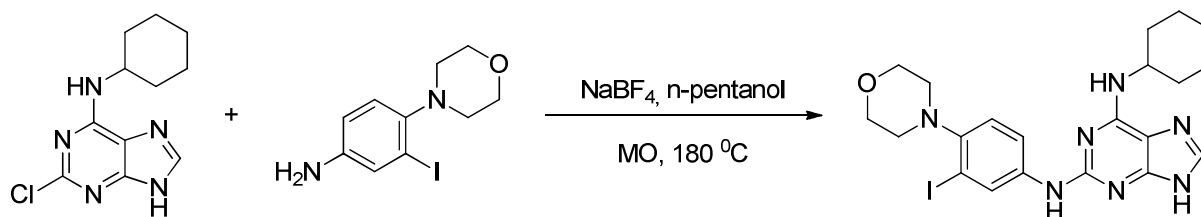
Tabela 33. Condições reacionais utilizando 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-9H-purin-6-amina e anilina como substrato

Experimento	Condições Reacionais
1	Relação purina: amina (1:29); TFA; <i>n</i> -butanol; 110 °C; 10 min em MO
2	Relação purina: amina (1:15); TFA; <i>n</i> -butanol; 110 °C; 40 min em MO
3	Relação purina: amina (1:6); KI; NaH; K ₂ CO ₃ ; DMF; 175 °C; 20 min em MO

Não se obteve nenhum resultado positivo com estas reações.

A caracterização dos produtos foi realizada com infusão direta da amostra em espectrômetro de massas e visualizada somente o íon molecular do reagente.

5.12.7 Relação Purina:Amina (1:5) em *n*-pentanol em microondas



Em um frasco reacional foram adicionados 2-cloro-*N*-ciclohexil-9H-purin-6-amina (0,0274g; 0,1 mmol), 3-iodo-4-morfolinoanilina (0,1578g; 0,5 mmol), NaBF₄ (0,0615g; 0,6 mmol,) e *n*-pentanol (3 mL). A mistura reacional foi mantida sob aquecimento em microondas à 180 °C por 60 minutos. O sólido obtido foi purificado em coluna de sílica gel utilizando hexano como solvente.

RMN ¹H (DMSO-d⁶, ppm): δ 0,79-1,31 (10H, m); 2,73 (4H, s); 3,70 (4H, s); 5,56 (1H, s); 6,56 (1H, d, *J*=9 Hz); 6,91 (1H, d, *J*=9 Hz); 7,03 (1H, s);

RMN ¹³C (DMSO-d⁶, ppm): δ 14,23; 18,82; 22,23; 28,57; 29,11; 43,19; 53,32; 56,32; 69,96; 100,56; 112,67; 122,0; 122,16; 141,77; 147,66;

6 Referências

- AGUADO, L. et al. 9-Arylpurines as a novel class of enterovirus inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 1, p. 316-324, 2010.
- AICHER, A. et al. Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labeling. **Circulation**, v. 107, n. 16, p. 2134-2139, 2003.
- AKINBOBUYI, B. et al. Facile syntheses of functionalized toll-like receptor 7 agonists. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 2, p. 458-460, 2015.
- AL-EBAISAT, H. S. Synthesis and biological activities of some benzimidazoles derivatives. **Journal of Applied Sciences and Environmental Management**, v. 15, n. 3, p. 451-454, 2011.
- ANTILLA, J. C.; KLAPARS, A.; BUCHWALD, S. L. The copper-catalyzed N-arylation of indoles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 39, p. 11684-11688, 2002.
- AYYANGAR, N. R. et al. Partial reduction of dinitroarenes to nitroanilines with hydrazine hydrate. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 56, n. 10, p. 3159-3164, 1983.
- BAKAVOLI, M. et al. A new leaving group in nucleophilic aromatic substitution reactions (SNAr). **Journal of Chemical Research**, n. 8, p. 432-433, 2008.
- BARIWAL, J.; VAN DER EYCKEN, E. C-N bond forming cross-coupling reactions: an overview. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 24, p. 9283-9303, 2013.
- BECKWITH, A. L.; MILLER, J. The s_N mechanism in aromatic compounds part .11. some reactions of aminodinitrodiaryl ethers. **Journal of Organic Chemistr** , v. 19, n. 10, p. 1708-1715, 1954.
- BELETSKAYA, I. P.; CHEPRAKOV, A. V. The Complementary Competitors: Palladium and copper in C-N cross-coupling reactions. **Organometallics**, v. 31, n. 22, p. 7753-7808, 2012.
- BELL, M. G. W.; DAY, M.; PETERS, A. T. Synthesis and ultraviolet spectra of nitrodiphenylamine disperse dyes. I. Derivatives of 2,4- and 2,6-dinitrodiphenylamine. **Journal of The Society of Dyers and Colourists** , v. 82, n. 11, p. 410-14, 1966.
- BELLAMY, F. D.; OU, K. Selective reduction of aromatic nitro-compounds with stannous chloride in non-acidic and non-aqueous medium. **Tetrahedron Letters**, v. 25, n. 8, p. 839-842, 1984.
- BHATTACHARJEE, G.; SINGH, A. K.; GUPTA, A. Kinetic studies on the reactions of O-(2',4'-dinitrophenyl) 1,7,7-Be trimethylbicyclo 2.2.1 heptan-2-one oxime with nucleophiles in aprotic solvents - mechanism for the uncatalysed pathway. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 84, n. 4, p. 365-369, 2007.
- BHUNIA, A.; YETRA, S. R.; BIJU, A. T. Recent advances in transition-metal-free carbon-carbon and carbon-heteroatom bond-forming reactions using arynes. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 8, p. 3140-3152, 2012.
- BIBIAN, M. et al. Development of highly selective casein kinase 1 delta/1 epsilon (CK1 delta/epsilon) inhibitors with potent antiproliferative properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 15, p. 4374-4380, 2013.
- BLAZIAK, K.; MAKOSZA, M.; DANIKIEWICZ, W. Competition between nucleophilic substitution of halogen (SNAr) versus substitution of hydrogen (SNArH)-A Mass Spectrometry and Computational Study. **Chemistry-a European Journal**, v. 21, n. 16, p. 6048-6051, 2015.
- BOIANI, M. et al. 2H-Benzimidazole 1,3-dioxide derivatives: A new family of water-soluble anti-trypanosomatid agents. **Journal of medicinal Chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3215-3224, 2006.

BOSCH, L. et al. Pd-catalysed amidation of 2,6-dihalopurine nucleosides. Replacement of iodine at 0 degrees C. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 11, p. 1358-1362, 2012.

BOTTINI, A. T.; OLSEN, R. E. Oxidation of n-alkyl-2,4-dinitroanilines with chromic acid. **Journal of Organic Chemistry**, v. 27, n. 2, p. 452, 1962.

BRAENDVANG, M.; GUNDERSEN, L.-L. Synthesis, biological activity, and SAR of antimycobacterial 2-and 8-substituted 6-(2-furyl)-9-(p-methoxybenzyl)purines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 22, p. 7144-7165, 2007.

BRENNER, W. et al. In-111-labeled CD34+ hematopoietic progenitor cells in a rat myocardial infarction model. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, n. 3, p. 512-518, 2004.

BRZOZOWSKI, Z.; SLAWINSKI, J. Reaction products of activated aromatic and heteroaromatic chlorides with N,N-disubstituted formamides. **Synthetic Communications**, v. 40, n. 11, p. 1639-1645, 2010.

BUNNETT, J. F.; ZAHLER, R. E. Aromatic nucleophilic substitution reactions. **Chemical Reviews**, v. 49, n. 2, p. 273-412, 1951.

BURLOV, A. S. et al. Synthesis and magnetic properties of new binuclear Cu(II) complexes with tridentate azomethine ligands. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 76, n. 8, p. 1282-1287, 2006.

CALDERON-ARANCIBIA, J. et al. Synthesis and pharmacophore modelling of 2,6,9-trisubstituted purine derivatives and their potential role as apoptosis-inducing agents in cancer cell lines. **Molecules**, v. 20, n. 4, p. 6808-6826, 2015.

CARBAIN, B. et al. Trifluoroacetic acid in 2,2,2-trifluoroethanol facilitates snar reactions of heterocycles with arylamines. **Chemistry - A European Journal**, v. 20, n. 8, p. 2311-2317, 2014.

CARIATI, F. et al. Optical second order nonlinearities in new chromophores obtained by selective mono-reduction of dinitro precursors. **Optical Materials**, v. 27, n. 1, p. 91-97, 2004.

CASY, A. F.; WRIGHT, J. Some 2-benzyl-5-nitrobenzimidazoles. **Journal of the Chemical Society C-Organic**, n. 17, p. 1511, 1966.

CERNA, I. et al. Synthesis of 6,8,9-tri- and 2,6,8,9-tetrasubstituted purines by a combination of the suzuki cross-coupling, N-arylation, and direct c-h arylation reactions. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 22, p. 9048-9054, 2008.

CHAMBERS, D.; DENNY, W. A. Synthesis and cyclization reactions of 4- bis(2-hydroxyethyl)amino -9-(3-dimethylaminopropylamino)-1-nitroacridines - approaches to the synthesis of nitracrine mustard. **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1**, n. 6, p. 1055-1060, 1986.

CHEN, J. et al. Recyclable palladium catalyst for facile synthesis of imines from benzyl alcohols and nitroarenes. **Applied Catalysis A**, v. 470, p. 1-7, 2014.

CHEN, S. et al. Self-renewal of embryonic stem cells by a small molecule. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 46, p. 17266-17271, 2006.

CHEN, S. B. et al. Dedifferentiation of lineage-committed cells by a small molecule. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 2, p. 410-411, 2004.

CHRISTENSEN, J. B. et al. Preparation and properties of N,N,N',N'-tetrasubstituted 1,4-benzenediamines. **Acta Chemica Scandinavica**, v. 50, n. 11, p. 1013-1019, 1996.

CISZEWSKI, L. et al. A practical synthesis of 2-arylamino-6-alkylaminopurines from 2,6-dichloropurine. **Organic Process Research & Development**, v. 10, n. 4, p. 799-802, Jul 21 2006.

- DA FROTA, L. C. R. M. et al. Iodination of phenols in water using easy to handle amine-iodine complexes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 10, p. 1916-1920, 2009.
- DAI, D. C. et al. Discovery and optimization of potent broad-spectrum arenavirus inhibitors derived from benzimidazole. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 3, p. 744-749, 2013.
- DAVID-PFEUTY, T. et al. Targeting the cell cycle and the PI3K pathway: A possible universal strategy to reactivate innate tumor suppressor programmes in cancer cells. **International Journal of Oncology**, v. 36, n. 4, p. 873-881, 2010.
- DE NORONHA, R. G.; ROMAO, C. C.; FERNANDES, A. C. Highly chemo- and regioselective reduction of aromatic nitro compounds using the system silane/oxo-rhenium complexes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 18, p. 6960-6964, 2009.
- DEMANGE, L. et al. Potent inhibitors of CDK5 derived from roscovitine: Synthesis, biological evaluation and molecular modelling. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 1, p. 125-131, 2013.
- DEMIR, Z. et al. Synthesis of novel substituted purine derivatives and identification of the cell death mechanism. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 89, p. 701-720, 2015.
- DHAKSHINAMOORTHY, A.; ASIRI, A. M.; GARCIA, H. Metal-organic frameworks catalyzed C-C and C-heteroatom coupling reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 7, p. 1922-1947, 2015.
- DIAS, A. G.; ALVES PEREIRA, F. M.; SOARES, R. D. O. Preparation of n-alkyl derivatives of 1-bromo-2,4-dinitrobenzene and 1-chloro-2-nitrobenzene. an alternative to nucleophilic aromatic substitution practices. **Quimica Nova**, v. 31, n. 7, p. 1885-1887, 2008.
- DING, S. et al. Expanding the diversity of purine libraries. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 50, p. 8751-8755, 2001.
- DING, S. et al. Synthetic small molecules that control stem cell fate. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 13, p. 7632-7637, 2003.
- DOWNING, R. S.; KUNKELER, P. J.; VANBEKKUM, H. Catalytic syntheses of aromatic amines. **Catalysis Today**, v. 37, n. 2, p. 121-136, 1997.
- EL-HOUT, S. I. et al. A green chemical route for synthesis of graphene supported palladium nanoparticles: A highly active and recyclable catalyst for reduction of nitrobenzene. **Applied Catalysis a-General**, v. 503, p. 176-185, 2015.
- EVANO, G.; BLANCHARD, N.; TOUMI, M. Copper-mediated coupling reactions and their applications in natural products and designed biomolecules synthesis. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 8, p. 3054-3131, 2008.
- FENG, Y.-S. et al. Pd(OAc)₂-catalyzed dinitration reaction of aromatic amines. **Tetrahedron**, v. 71, n. 23, p. 3827-3832, 2015.
- FIGUERAS, F.; COQ, B. Hydrogenation and hydrogenolysis of nitro-, nitroso-, azo-, azoxy- and other nitrogen-containing compounds on palladium. **Journal of Molecular Catalysis a-Chemical**, v. 173, n. 1-2, p. 223-230, 2001.
- FISCHER, C.; KOENIG, B. Palladium- and copper-mediated N-aryl bond formation reactions for the synthesis of biological active compounds. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 7, p. 59-74, 2011.
- FRANZEN, R.; TOIS, J. Purine and sugar chemistry on solid phase - 100 years after the Emil Fischer's Chemistry Nobel Prize 1902. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 6, n. 5, p. 433-444, 2003.

- FREITAG, M. et al. Synthesis and biological activity of splitomicin analogs targeted at human NAD⁺-dependent histone deacetylases (sirtuins). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 12, p. 3669-3677, 2011.
- GALLAGHER, W. P. et al. The Development of a Scalable, Chemoselective Nitro Reduction. **Organic Process Research & Development**, v. 16, n. 10, p. 1665-1668, 2012.
- GAZITUA, M. et al. Mechanistic pathways of aromatic nucleophilic substitution in conventional solvents and ionic liquids. **New Journal of Chemistry**, v. 38, n. 6, p. 2611-2618, 2014.
- GEORGE, T. G. et al. Antikinoplastid antimitotic activity and metabolic stability of dinitroaniline sulfonamides and benzamides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 16, p. 5699-5710, 2006.
- GKIZIS, P. L.; STRATAKIS, M.; LYKAKIS, I. N. Catalytic activation of hydrazine hydrate by gold nanoparticles: Chemoselective reduction of nitro compounds into amines. **Catalysis Communications**, v. 36, p. 48-51, 2013.
- GOETZ, A. E.; GARG, N. K. Regioselective reactions of 3,4-pyridynes enabled by the aryne distortion model. **Nature Chemistry**, v. 5, n. 1, p. 54-60, 2013.
- GOETZ, A. E.; GARG, N. K. Enabling the Use of Heterocyclic Arynes in Chemical Synthesis. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 3, p. 846-851, 2014.
- GOHAIN, S.; PRAJAPATI, D.; SANDHU, J. S. A new and efficient method for the selective reduction of nitroarenes - use of ammonium sulfate-sodium borohydride. **Chemistry Letters**, n. 8, p. 725-726, 1995.
- GOKER, H. et al. Synthesis and Potent Antifungal Activity Against Candida Species of Some Novel 1H-Benzimidazoles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 46, n. 5, p. 936-948, 2009.
- GORDON, D. et al. Enhanced green fluorescent protein-expressing human mesenchymal stem cells retain neural marker expression. **Journal of Neuroimmunology**, v. 193, n. 1-2, p. 59-67, 2008.
- GRAY, N. S.; KWON, S.; SCHULTZ, P. G. Combinatorial synthesis of 2,9-substituted purines. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 7, p. 1161-1164, 1997.
- GUERRET, P.; ANCHER, J. F.; LANGLOIS, M. Synthesis of the metabolites of oxapadol, a new non-narcotic analgesic agent. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 20, n. 6, p. 1525-1532, 1983.
- GULEVSKAYA, A. V. et al. Oxidative arylamination of 1,3-dinitrobenzene and 3-nitropyridine under anaerobic conditions: the dual role of the nitroarenes. **Arkivoc**, p. 238-251, 2011.
- GULEVSKAYA, A. V. et al. Oxidative aryl amination of 1,3-dinitrobenzene and 3-nitropyridine under anaerobic conditions: the dual role of the nitroarenes. **Arkivoc**, n. 9, p. 238-251, 2011.
- GULEVSKAYA, A. V. et al. Synthesis of (alkylamino)nitroarenes by oxidative alkylamination of nitroarenes. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 4, p. 564-574, 2009.
- GUO, D. et al. Efficient iron-catalyzed N-arylation of aryl halides with Amines. **Organic Letters**, v. 10, n. 20, p. 4513-4516, 2008.
- GUO, D. et al. Ligand-free iron/copper cocatalyzed N-arylations of aryl halides with amines under microwave irradiation. **Green Chem.**, v. 12, n. 2, p. 276-281, 2010.
- HAJIPOUR, A. et al. Supported tetramethylammonium nitrate/silicasulfuric acid as a useful reagent for nitration aromatic compounds under solvent-free conditions. **Synthetic Communications**, v. 35, n. 17, p. 2237-2241, 2005.

HAJIPOUR, A. R.; DORDAHAN, F.; RAFIEE, F. Synthesis of tertiary aryl amines of various aryl halides and secondary amines using ortho-palladated complex of tribenzylamine. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 27, n. 12, p. 704-706, 2013.

HAJIPOUR, A. R. et al. C-N cross-coupling reaction catalysed by efficient and reusable CuO/SiO₂ nanoparticles under ligand-free conditions. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 28, n. 11, p. 809-813, 2014.

HALDAR, P.; MAHAJANI, V. V. Catalytic transfer hydrogenation: o-nitro anisole to o-anisidine, some process development aspects. **Chemical Engineering Journal**, v. 104, n. 1-3, p. 27-33, 2004.

HAMMARSTROM, L. G. J. et al. Utility of 4,6-dichloro-2-(methylthio)-5-nitropyrimidine. Part 2: Solution phase synthesis of tetrasubstituted purines. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 46, p. 8361-8363, 2003.

HAMMARSTROM, L. G. J. et al. Utility of 4,6-dichloro-2-(methylthio)-5-nitropyrimidine. An efficient solid-phase synthesis of olomoucine. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 45, p. 8071-8073, 2002.

HEANEY, H. Benzyne and related intermediates. **Chemical Reviews**, v. 62, n. 2, p. 81-97, 1962.

HENDRICK, C. E.; WANG, Q. Synthesis of ortho-haloaminoarenes by aryne insertion of nitrogen-halide bonds. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 2, p. 1059-1069, 2015.

HENICHART, J. P. et al. Access to 2,4-dinitrodiarylaminines by S_NAr nucleophilic substitution. limits of the reaction and application to the synthesis of cyanocarbazoles. **Tetrahedron**, v. 36, n. 24, p. 3535-41, 1980a.

HENICHART, J. P. et al. Synthesis of 2,4-dinitrodiarylaminines via nucleophilic-substitution - S_NAr limits of the reaction and application to cyanocarbazole synthesis. **Tetrahedron**, v. 36, n. 24, p. 3535-3541, 1980b.

HILL, L. L. et al. Neopentylphosphines as effective ligands in palladium-catalyzed cross-couplings of aryl bromides and chlorides. **Tetrahedron**, v. 64, n. 29, p. 6920-6934, 2008.

HIRASHIMA, T.; MANABE, O. Catalytic reduction of aromatic nitro-compounds with hydrazine in presence of iron(III) chloride and active carbon. **Chemistry Letters**, n. 3, p. 259-260, 1975.

HOCEK, M. Syntheses of purines bearing carbon substituents in positions 2, 6 or 8 by metal- or organometal-mediated C-C bond-forming reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 2, p. 245-254, 2003.

HOU, J. et al. Selective Partial Hydrogenation of Dinitrobenzenes to Nitroanilines Catalyzed by Ru/C. **Chemistry Letters**, v. 37, n. 9, p. 974-975, 2008.

HUA, S. C. et al. Reversine, a 2,6-disubstituted purine, as an anti-cancer agent in differentiated and undifferentiated thyroid cancer cells. **Pharmaceutical Research**, v. 29, n. 7, p. 1990-2005, 2012.

HUANG, H. et al. Discovery of novel purine derivatives with potent and selective inhibitory activity against c-Src tyrosine kinase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 13, p. 4615-4624, 2010.

HUANG, H. et al. Efficient copper-promoted N-arylations of aryl halides with amines. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 10, n. 5, p. 617-619, 2008.

HUANG, L.-H. et al. Synthesis and anticancer activity of novel C6-piperazine substituted purine steroid-nucleosides analogues. **Steroids**, v. 82, p. 1-6, 2014.

HUANG, L.-K. et al. An efficient synthesis of substituted cytosines and purines under focused microwave irradiation. **Tetrahedron**, v. 63, n. 24, p. 5323-5327, 2007.

HUANG, L.-Z. et al. A Facile and Efficient synthesis of diaryl amines or ethers under microwave irradiation at presence of $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ without solvent and their anti-fungal biological activities against six phytopathogens. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 9, p. 18850-18860, 2013.

HUERTAS, I.; GALLARDO, I.; MARQUET, J. Direct formation of aromatic C-N bonds. Regioselective amination of m-dinitrobenzene via fluoride promoted nucleophilic aromatic photosubstitution for hydrogen. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 2, p. 279-281, 2000.

HWANG, N. S.; VARGHESE, S.; ELISSEEFF, J. Controlled differentiation of stem cells. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 2, p. 199-214, 2008.

IBATA, T.; ISOGAMI, Y.; TOYODA, J. Aromatic nucleophilic-substitution of halobenzenes with amines under high-pressure. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 64, n. 1, p. 42-49, 1991.

JOSHI, R. A. et al. Copper-mediated coupling of aminopurines and aminopyrimidines with arylboronic acids. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 1, p. 195-197, 2004.

JUNG, D.-W.; WILLIAMS, D. R. Novel chemically defined approach to produce multipotent cells from terminally differentiated tissue syncytia. **Acs Chemical Biology**, v. 6, n. 6, p. 553-562, 2011.

KANG, W. J. et al. Tissue distribution of F-18-FDG-labeled peripheral hematopoietic stem cells after intracoronary administration in patients with myocardial infarction. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 47, n. 8, p. 1295-1301, 2006.

KHALAJ, A. et al. Synthesis, aerobic cytotoxicity, and radiosensitizing activity of novel 2,4-dinitrophenylamine tethered 5-fluorouracil and hydroxyurea. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 23, p. 6034-6038, 2006.

KHAN, F. A. et al. Chemoselective reduction of aromatic nitro and azo compounds in ionic liquids using zinc and ammonium salts. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 42, p. 7783-7787, 2003.

KHERSONSKY, S. M.; CHANG, Y. T. Forward chemical genetics: Library scaffold design. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 7, n. 7, p. 645-652, 2004.

KIM, B. Y. et al. Synthesis and biological activity of novel substituted pyridines and purines containing 2,4-thiazolidinedione. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 5, p. 433-447, 2004.

KISLYI, K. et al. Synthetic utilization of polynitroaromatic compounds. 6. Remarkable regioselectivity in nucleophilic displacement of aromatic nitro groups with amines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 6, p. 2285-2291, 2008.

KLAPARS, A. et al. A general and efficient copper catalyst for the amidation of aryl halides and the N-arylation of nitrogen heterocycles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 31, p. 7727-7729, 2001.

KNAPP, S.; ZIV, J.; ROSEN, J. D. Synthesis of the food mutagens melqx and 4,8-dimelqx by copper(I) promoted quinoxaline formation. **Tetrahedron**, v. 45, n. 5, p. 1293-1298, 1989.

KODE, N. R.; PHADTARE, S. Synthesis and cytotoxic activity of some new 2,6-substituted purines. **Molecules**, v. 16, n. 7, p. 5840-5860, 2011.

KOIKE, T. et al. A new macrocyclic tetraamine, 2,4-dinitrophenylcyclen (= 1-(2,4-dinitrophenyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane): synthesis, cation reporter properties, and recognition of 1-methylthymine by its zinc(II) complex. **Inorganica Chimica Acta**, v. 270, n. 1,2, p. 424-432, 1998.

KOLEY, M. et al. Synthesis and screening of 2,6-diamino-substituted purine derivatives as potential cardiomyogenesis inducing agents. **Arkivoc**, p. 45-61, 2011.

KUMAR, D. V. et al. Lead optimization of purine based orally bioavailable Mps1 (TTK) inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 13, p. 4377-4385, 2012.

KUO, C. H. et al. Reversine induces cell cycle arrest, polyploidy, and apoptosis in human breast cancer cells. **Breast Cancer**, v. 21, n. 3, p. 358-369, 2014.

KURIMOTO, A. et al. Synthesis and structure-activity relationships of 2-amino-8-hydroxyadenines as orally active interferon inducing agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 24, p. 5501-5508, 2003.

LAIRSON, L. L. et al. Small molecule-based approaches to adult stem cell therapies. in: INSEL, P. A. (Ed.). **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v.53, p.107-125, 2013.

LAKSHMAN, M. K. Palladium-catalyzed C-N and C-C cross-couplings as versatile, new avenues for modifications of purine 2'-deoxynucleosides. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 653, n. 1-2, p. 234-251, 2002.

LANGENAEKER, W.; DE PROFT, F.; GEERLINGS, P. Ab initio and density functional theory study of the geometry and reactivity of benzyne, 3-fluorobenzyne, 4-fluorobenzyne, and 4,5-didehydropyrimidine. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 29, p. 5944-5950, 1998.

LARSEN, A. F.; ULVEN, T. Direct N-9-arylation of purines with aryl halides. **Chemical Communications**, v. 50, n. 39, p. 4997-4999, 2014.

LARSEN, J. W. et al. Mechanism of the carbon catalyzed reduction of nitrobenzene by hydrazine. **Carbon**, v. 38, n. 5, p. 655-661, 2000.

LARSSON, P.-F. et al. Copper-Catalyzed Cross-Couplings with Part-per-Million Catalyst Loadings. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 48, n. 31, p. 5691-5693, 2009.

LAUWINER, M.; ROTH, R.; RYS, P. Reduction of aromatic nitro compounds with hydrazine hydrate in the presence of an iron oxide/hydroxide catalyst. III. The selective reduction of nitro groups in aromatic azo compounds. **Applied Catalysis a-General**, v. 177, n. 1, p. 9-14, 1999.

LEGRAVEREND, M. Recent advances in the synthesis of purine derivatives and their precursors. **Tetrahedron**, v. 64, n. 37, p. 8585-8603, 2008.

LEGRAVEREND, M.; GRIERSON, D. S. The purines: Potent and versatile small molecule inhibitors and modulators of key biological targets. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 12, p. 3987-4006, 2006.

LIGUORI, L.; BJORSVIK, H.-R. Multijet oscillating disc millireactor: A novel approach for continuous flow organic synthesis. **Organic Process Research & Development**, v. 15, n. 5, p. 997-1009, 2011.

LIN, H.; SUN, D. Recent synthetic developments and applications of the ullmann reaction. A review. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 45, n. 5, p. 341-394, 2013.

LIU, S.-S. et al. Gold supported on titania for specific monohydrogenation of dinitroaromatics in the liquid phase. **Green Chemistry**, v. 16, n. 9, p. 4162-4169, 2014.

LIU, X. Z.; LU, S. W. Selective formation of nitroanilines by selenium-catalyzed monoreduction of dinitrobenzenes with CO/H₂O. **Journal of Molecular Catalysis a-Chemical**, v. 300, n. 1-2, p. 36-40, 2009.

LOPEZ-VIDAL, E. M. et al. Metallacycle-catalyzed S_NAr reaction in water: Supramolecular inhibition by means of host-guest complexation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 3, p. 1265-1270, 2014.

LOVE, Z. et al. Imaging of mesenchymal stem cell transplant by bioluminescence and PET. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 48, n. 12, p. 2011-2020, 2007.

LU, H.-F. et al. Microwave assisted synthesis of 2,6-substituted aromatic-aminopurine derivatives. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 48, n. 5, p. 1140-1144, 2011.

MA, D. W.; CAI, Q. A. Copper/Amino Acid Catalyzed Cross-Couplings of Aryl and Vinyl Halides with Nucleophiles. **Accounts of Chemical Research**, v. 41, n. 11, p. 1450-1460, 2008.

MAIER, T.; PFLEIDERER, W. Nucleotides part LXXVIII double labeling of nucleosides and nucleotides. **Helvetica Chimica Acta**, v. 93, n. 12, p. 2365-2392, 2010.

MAKOSZA, M. Nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes: A new chapter of aromatic chemistry. **Synthesis-Stuttgart**, n. 15, p. 2341-2356, 2011.

MAKOSZA, M. Reactions of nucleophiles with nitroarenes: Multifacial and versatile electrophiles. **Chemistry-a European Journal**, v. 20, n. 19, p. 5536-5545, 2014.

MAKOSZA, M.; KWAST, A. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen. Mechanism and orientation. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 11, n. 5, p. 341-349, 1998.

MAKOSZA, M.; WOJCIECHOWSKI, K. Nucleophilic substitution of hydrogen in heterocyclic chemistry. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 5, p. 2631-2666, 2004.

MEDINA, J. M. et al. The role of aryne distortions, steric effects, and charges in regioselectivities of aryne reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 44, p. 15798-15805, 2014.

MEHDIZADEH, S. et al. Rapid, efficient and selective reduction of aromatic nitro compounds with hydrazine hydrate in the presence of the plain and supported platinum nanoparticles as catalysts. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 11, n. 6, p. 1587-1592, 2014.

MINETTI, P. et al. 2-n-butyl-9-methyl-8- 1,2,3 triazol-2-yl-9H-purin-6-ylamine and analogues as A(2A) adenosine receptor antagonists. Design, synthesis, and pharmacological characterization. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 22, p. 6887-6896, 2005.

MINO, T. et al. Synthesis and application of atropisomeric dihydrobenzofuran-based bisphosphine (BICMAP). **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 19, p. 2239-2241, 2009.

MONNIER, F.; TAILLEFER, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type coupling reactions. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 48, n. 38, p. 6954-6971, 2009.

MOORES, A. et al. Catalysed low temperature H-2 release from nitrogen heterocycles. **New Journal of Chemistry**, v. 30, n. 11, p. 1675-1678, 2006.

MORALES, F. et al. Anti-proliferative activity of 2,6-dichloro-9-or 7-(ethoxycarbonylmethyl)-9H- or 7H-purines against several human solid tumour cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 76, p. 118-124, 2014.

NAIR, R. N. et al. Synthesis, characterization, reactivity of η^3 -allylPd(L)(X), where X = Cl and L = imidazolylphosphine and their application in aryl amination reactions. **Topics in Catalysis**, v. 57, n. 17-20, p. 1539-1544, 2014

NERI, M. et al. Efficient in vitro labeling of human neural precursor cells with superparamagnetic iron oxide particles: Relevance for in vivo cell tracking. **Stem Cells**, v. 26, n. 2, p. 505-516, 2008.

NISHIGUCHI, T. et al. Transfer hydrogenation and transfer hydrogenolysis .8. Hydrogen transfer from amines to olefins catalyzed by heterogeneous and homogeneous catalysts. **Journal of Catalysis**, v. 41, n. 2, p. 249-257, 1976.

NOSE, A.; KUDO, T. Studies of reduction with the sodium-borohydride transition-metal boride system .1. Reduction of nitro and the other functional-groups with the sodium-borohydride nickel boride system. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 36, n. 4, p. 1529-1533, 1988.

NOVOSJOLOVA, I.; BIZDENA, E.; TURKS, M. Synthesis and applications of azolypurine and azolypurine nucleoside derivatives. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 17, p. 3629-3649, 2015.

NUDELMAN, N. S.; PALLEROS, D. Reactions of nitroanisoles .2. Reactions of 2,4-dinitroanisole and 2,6-dinitroanisole with piperidines in benzene. **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 2**, n. 7, p. 995-999, 1981.

NUGIEL, D. A.; CORNELIUS, L. A. M.; CORBETT, J. W. Facile preparation of 2,6-disubstituted purines using solid-phase chemistry. **Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 1, p. 201-203, 1997.

OLOBA-WHENU, O. A.; ISANBOR, C. Computational studies of the effects of ortho-ring and para-ring activation on the kinetics of S_NAr reactions of 1-chloro-2-nitrobenzene and 1-phenoxy-2-nitrobenzene with aniline. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 28, n. 1, p. 57-67, 2015.

ORGAN, M. G. et al. Pd-catalyzed aryl amination mediated by well defined, N-heterocyclic carbene (NHC)-Pd precatalysts, PEPPSI. **Chemistry-a European Journal**, v. 14, n. 8, p. 2443-2452, 2008.

ORMAZABAL-TOLEDO, R.; CONTRERAS, R.; CAMPODONICO, P. R. Reactivity indices profile: A companion tool of the potential energy surface for the analysis of reaction mechanisms. nucleophilic aromatic substitution reactions as test case. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 3, p. 1091-1097, 2013.

ORMAZABAL-TOLEDO, R. et al. Specific nucleophile-electrophile interactions in nucleophilic aromatic substitutions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 14, p. 2302-2309, 2013.

PANDARUS, V. et al. A new class of heterogeneous platinum catalysts for the chemoselective hydrogenation of nitroarenes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 353, n. 8, p. 1306-1316, 2011.

PARK, B.-H. et al. Comparison of labeling efficiency of different magnetic nanoparticles into stem cell. **Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 313, p. 145-149, 2008.

PARK, J. G. et al. Reversine increases the plasticity of lineage-committed preadipocytes to osteogenesis by inhibiting adipogenesis through induction of TGF-beta pathway in vitro. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 446, n. 1, p. 30-36, 2014.

PARK, K. K.; OH, C. H.; JOUNG, W. K. Sodium dithionite reduction of nitroarenes using viologen as an electron phase-transfer catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 46, p. 7445-7446, 1993.

PEHLIVAN, L. et al. Iron-catalyzed selective reduction of nitro compounds to amines. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 15, p. 1939-1941, 2010.

PELLISSIER, H.; SANTELLI, M. The use of arynes in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 59, n. 6, p. 701-730, 2003.

PERIASAMY, M.; THIRUMALAIKUMAR, P. Methods of enhancement of reactivity and selectivity of sodium borohydride for applications in organic synthesis. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 609, n. 1-2, p. 137-151, 2000.

PERREIRA, M. et al. "Reversine" and its 2-substituted adenine derivatives as potent and selective A(3) adenosine receptor antagonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 15, p. 4910-4918, 2005.

PERSSON, J.; AXELSSON, S.; MATSSON, O. Solvent dependent leaving group fluorine kinetic isotope effect in a nucleophilic aromatic substitution reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 1, p. 20-23, 1996.

PICAUD, S. et al. 9H-Purine scaffold reveals induced-fit pocket plasticity of the BRD9 bromodomain. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 6, p. 2718-2736, 2015.

PICCOLI, M. et al. The synthetic purine reversine selectively induces cell death of cancer cells. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 113, n. 10, p. 3207-3217, 2012.

PIERSANTI, G. et al. Synthesis of benzo 1,2-d;3,4-d ' diimidazole and 1H-pyrazolo 4,3-b pyridine as putative A(2A) receptor antagonists. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 5, n. 16, p. 2567-2571, 2007.

POGORELIC, I. et al. Rapid, efficient and selective reduction of aromatic nitro compounds with sodium borohydride and Raney nickel. **Journal of Molecular Catalysis a-Chemical**, v. 274, n. 1-2, p. 202-207, 2007.

QU, G.-R. et al. Application of microwave in the synthesis of nucleoside analogues. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, v. 27, n. 4, p. 449-456, 2007.

QU, G. R. et al. Microwave-assisted green and efficient synthesis of N-6-(2-Hydroxyethyl)adenosine and its analogues. **Chinese Chemical Letters**, v. 17, n. 9, p. 1149-1151, 2006.

RAI, G. et al. Ionic liquid mediated efficient reduction of nitroarenes using stannous chloride under sonication. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 23, p. 3987-3990, 2005.

RAMAGE, G. R.; TRAPPE, G. Tetrahydroquinoxalines - A new route from ortho-amino-N-2'-hydroxyethylanilines. **Journal of the Chemical Society**, p. 4406-4409, 1952.

RAMANA, M. M. V.; SHARMA, M. R. Synthesis of N-arylamines in dry media and their antibacterial activity. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 3, p. 122-133, 2013.

RENTON, P. et al. NOPiates: Novel dual action neuronal nitric oxide synthase inhibitors with mu-opioid agonist activity. **Acs Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, n. 3, p. 227-231, 2012.

RIVKIN, A. et al. Purine derivatives as potent gamma-secretase modulators. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 7, p. 2279-2282, 2010.

ROSS, S. D. Nucleophilic displacement reactions in aromatic systems .4. Rates of reaction of 1-halo-2,4-dinitrobenzene with normal-butylamine in chloroform and with normal-butylamine and tert-butylamine in dimethylformamide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, n. 9, p. 2113-2115, 1959.

ROSS, S. D.; FINKELSTEIN, M. Rates, products, and salt effects in the reactions of 2,4-dinitrochlorobenzene with amines in chloroform and in ethanol. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, p. 6547-54, 1957.

RUBIN, L. L. Stem cells and drug discovery: The beginning of a new era? **Cell**, v. 132, n. 4, p. 549-552, 2008.

RUSANOV, A. et al. Morpholine-substituted soluble polyimides. **Polymer Science Series B**, v. 53, n. 5-6, p. 253-256, 2011.

SAGLIK, B. N. et al. Synthesis and biological evaluation of some novel dithiocarbamate derivatives. **J. Chem.**, ID 387309, 2014.

SAHA, A.; RANU, B. Highly chemoselective reduction of aromatic nitro compounds by copper nanoparticles/ammonium formate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 17, p. 6867-6870, 2008.
SAMBIAGIO, C. et al. Copper catalysed Ullmann type chemistry: from mechanistic aspects to modern development. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 10, p. 3525-3550, 2014.

SATHAIAH, G. et al. Design and synthesis of positional isomers of 1-alkyl-2-trifluoromethyl-5 or 6-substituted benzimidazoles and their antimicrobial activity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 3, p. 1229-1237, 2013.

SCHLUMMER, B.; SCHOLZ, U. Palladium-catalyzed C-N and C-O coupling - A practical guide from an industrial vantage point. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 346, n. 13-15, p. 1599-1626, 2004.

SCHNUERCH, M. et al. Synthesis of 5-arylated N-arylthiazole-2-amines as potential skeletal muscle cell differentiation promoters. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 7, p. 2149-2154, 2011.

SELTZMAN, H. H.; BERRANG, B. D. Nickel boride reduction of aryl nitro-compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 19, p. 3083-3086, 1993.

SHANTHLY, N. et al. Stem cells: a regenerative pharmaceutical. **Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 50, n. 3, p. 205-216, 2006.

SHEKAR, R. S.; SHENDAGE, S. S.; NAGARKAR, J. M. Ligand-free C-C and C-N cross-couplings with Pd/Nf-G nanocomposite. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 30, p. 4463-4467, 2015.

SMITH, W. B.; HO, O. C. Application of the isoamyl nitrite-diiodomethane route to aryl iodides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 8, p. 2543-5, 1990.

SPEROTTO, E. et al. C-N Coupling of nitrogen nucleophiles with aryl and heteroaryl bromides using aminoarenethiolato-copper(I) (pre-)catalyst. **Tetrahedron**, v. 66, n. 19, p. 3478-3484, 2010.

SPEROTTO, E. et al. The mechanism of the modified Ullmann reaction. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 43, p. 10338-10351, 2010.

SPERRY, J. B. et al. Kiloscale Buchwald-Hartwig amination: optimized coupling of base-sensitive 6-bromoisoquinoline-1-carbonitrile with (S)-3-amino-2-methylpropan-1-ol. **Organic Process Research & Development**, v. 18, n. 12, p. 1752-1758, 2014.

STOJANOV, K. et al. Imaging of cells and nanoparticles: implications for drug delivery to the brain. **Pharmaceutical Research**, v. 29, n. 12, p. 3213-3234, 2012.

SUBAT, M. et al. Functionalized N-aryl-substituted cyclens by nucleophilic aromatic substitution. **Synthetic Communications**, v. 35, n. 23, p. 3003-3019, 2005.

TADROSS, P. M.; STOLTZ, B. M. A comprehensive history of arynes in natural product total synthesis. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 6, p. 3550-3577, 2012.

TAKVORIAN, A. G.; COMBS, A. P. Microwave-assisted organic synthesis using minivials to optimize and expedite the synthesis of diverse purine libraries. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 6, n. 2, p. 171-174, 2004.

TOMA, G.; YAMAGUCHI, R. Cobalt-catalyzed C-N bond-forming reaction between chloronitrobenzenes and secondary amines. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 33, p. 6404-6408, 2010.

TUMMA, H.; NAGARAJU, N.; REDDY, K. V. N-alkylation of 2,6-dichloropurine hydrochloride with a variety of alcohols over alumina catalyst. **Synthetic Communications**, v. 40, n. 12, p. 1856-1866, 2010.

TUNCBILEK, M. et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new substituted purine derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 4, p. 1693-1700, 2009.

UM, I.-H. et al. Mechanistic assessment of S_NAr displacement of halides from 1-halo-2,4-dinitrobenzenes by selected primary and secondary amines: Bronsted and mayr analyses. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 21, p. 9738-9746, 2012.

UM, I.-H.; MIN, S.-W.; DUST, J. M. Choice of solvent (MeCN vs H₂O) decides rate-limiting step in S_NAr aminolysis of 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene with secondary amines: Importance of bronsted-type analysis in acetonitrile. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 23, p. 8797-8803, 2007.

- VALENTE, C. et al. The development of bulky palladium nhc complexes for the most-challenging cross-coupling reactions. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 51, n. 14, p. 3314-3332, 2012.
- VALENTE, C. et al. Carbon-heteroatom coupling using Pd-PEPPSI Complexes. **Organic Process Research & Development**, v. 18, n. 1, p. 180-190, 2014.
- VANDROMME, L. et al. Suzuki-type Pd(0) coupling reactions in the synthesis of 2-arylpurines as Cdk inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 12, p. 3144-3146, 2006.
- VASS, A. et al. Solvent-free reduction of aromatic nitro compounds with alumina-supported hydrazine under microwave irradiation. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 32, p. 5347-5349, 2001.
- VERBEECK, S. et al. ONSH: Optimization of oxidative alkylamination reactions through study of the reaction mechanism. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 15, p. 5126-5133, 2010.
- VERONES, V. et al. Synthesis, biological evaluation and docking studies of 4-amino-tetrahydroquinazolino 3,2-e purine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 5678-5684, 2010.
- WADE, C. B. et al. A series of N-(2-phenylethyl)nitroaniline derivatives as precursors for slow and sustained nitric oxide release agents. **Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications**, v. 69, p. 1383-1389, 2013.
- WENK, H. H.; WINKLER, M.; SANDER, W. One century of aryne chemistry. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 42, n. 5, p. 502-528, 2003.
- WU, C.; SHI, F. A Closer Look at Aryne Chemistry: Details that Remain Mysterious. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 2, n. 2, p. 116-125, 2013.
- WU, X. et al. A small molecule with osteogenesis-inducing activity in multipotent mesenchymal progenitor cells. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 49, p. 14520-14521, 2002.
- WU, X.; SCHULTZ, P. G. Synthesis at the interface of chemistry and biology. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 35, p. 12497-12515, 2009.
- WU, X. et al. Purmorphamine induces osteogenesis by activation of the hedgehog signaling pathway. **Chemistry & Biology**, v. 11, n. 9, p. 1229-1238, 2004.
- YANG, H. et al. Carbon-catalysed reductive hydrogen atom transfer reactions. **Nature Communications**, v. 6, 2015.
- YANG, J. et al. Structural optimization and structure-activity relationships of N-2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)-N-8-phenyl-9H-purine-2,8-diamine derivatives, a new class of reversible kinase inhibitors targeting both EGFR-activating and resistance mutations. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 23, p. 10685-10699, 2012.
- YANG, Q. et al. Direct N-arylation of azaheterocycles with aryl halides under ligand-free condition. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 30, n. 10, p. 2389-2393, 2012.
- YANG, W. Q. et al. Copper-catalyzed enantioselective intramolecular N-Arylation, an efficient method for kinetic resolutions. **Organic Letters**, v. 15, n. 14, p. 3598-3601, 2013.
- YANG, Y. Z.; BABIAK, P.; REYMOND, J. L. Low background FRET-substrates for lipases and esterases suitable for high-throughput screening under basic (pH 11) conditions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 4, n. 9, p. 1746-1754, 2006.
- YOSHIKAI, N.; NAKAMURA, E. Mechanisms of nucleophilic organocopper(I) reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 4, p. 2339-2372, 2012.

YU, C. Z.; LIU, B.; HU, L. Q. Samarium(0) and 1,1'-dioctyl-4,4'-bipyridinium dibromide: A novel electron-transfer system for the chemoselective reduction of aromatic nitro groups. **Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 3, p. 919-924, 2001.

ZANONI, G.; VADALA, A. Stem cells differentiation: Organic chemistry is back. **Letters in Organic Chemistry**, v. 2, n. 2, p. 118-123, 2005.

ZARNAGHASH, N.; PANAHI, F.; KHALAFI-NEZHAD, A. Buchwald-Hartwig amination reaction using supported palladium on phosphine-functionalized magnetic nanoparticles. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 12, n. 11, p. 2057-2064, 2015.

ZATLOUKAL, M. et al. Novel potent inhibitors of *A. thaliana* cytokinin oxidase/dehydrogenase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 20, p. 9268-9275, 2008.

ZHANG, Q. et al. Small-molecule synergist of the Wnt/beta-catenin signaling pathway. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 18, p. 7444-7448, 2007.

ZHANG, R.; ZHANG, L.-H.; XIE, X. iPSCs and small molecules: a reciprocal effort towards better approaches for drug discovery. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 34, n. 6, p. 765-776, 2013.

ZHONG, M.; ROBINS, M. J. Regiospecific N9 alkylation of 6-(heteroaryl)purines: Shielding of N7 by a proximal heteroaryl C-H. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 23, p. 8901-8906, 2006.

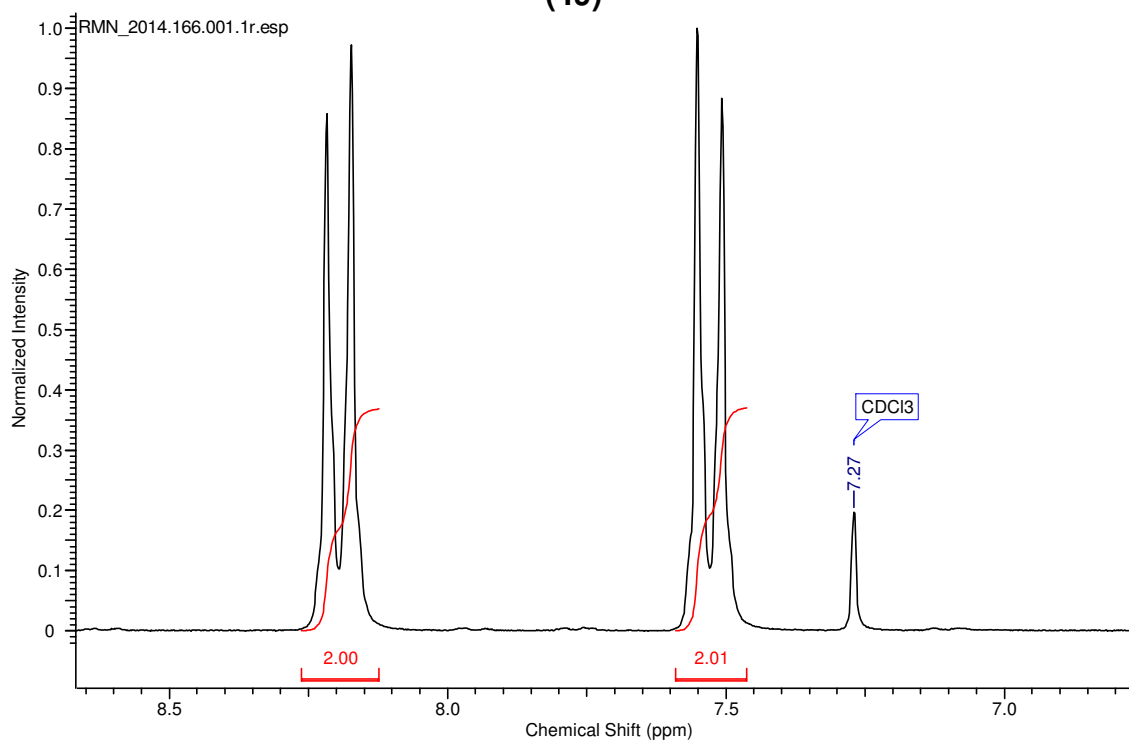
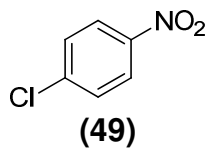
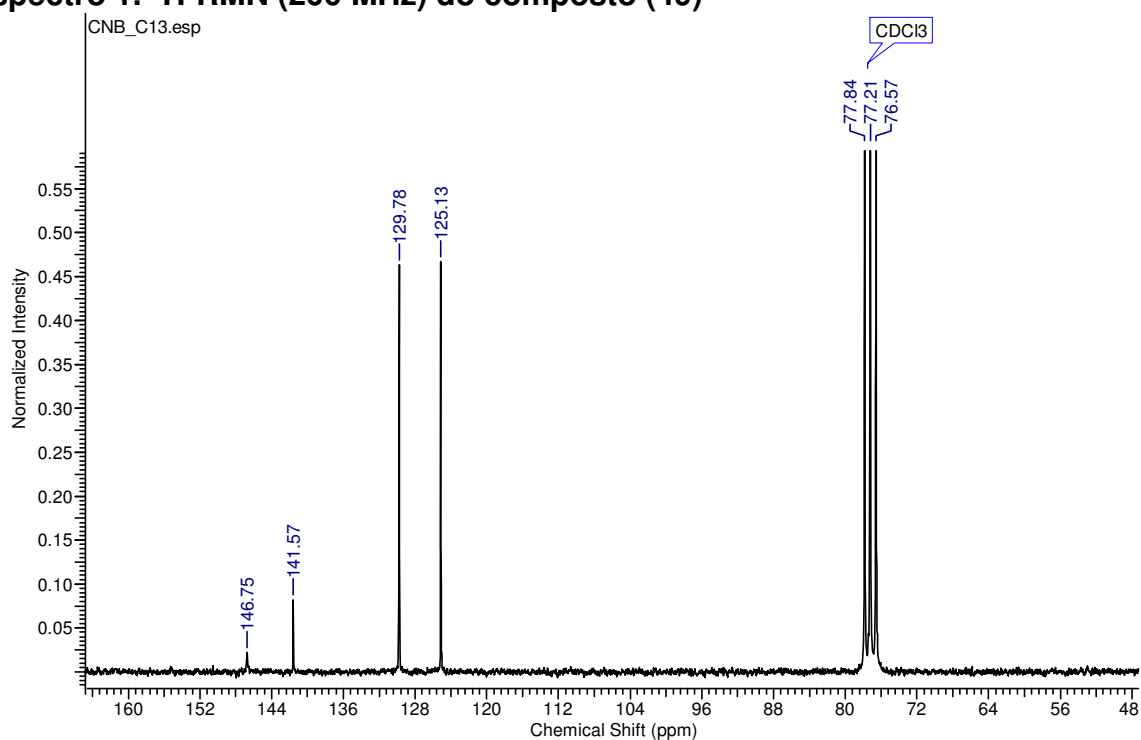
ZHOU, F. T. et al. Copper-catalyzed desymmetric intramolecular ullmann C-N coupling: An enantioselective preparation of indolines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 35, p. 14326-14329, 2012.

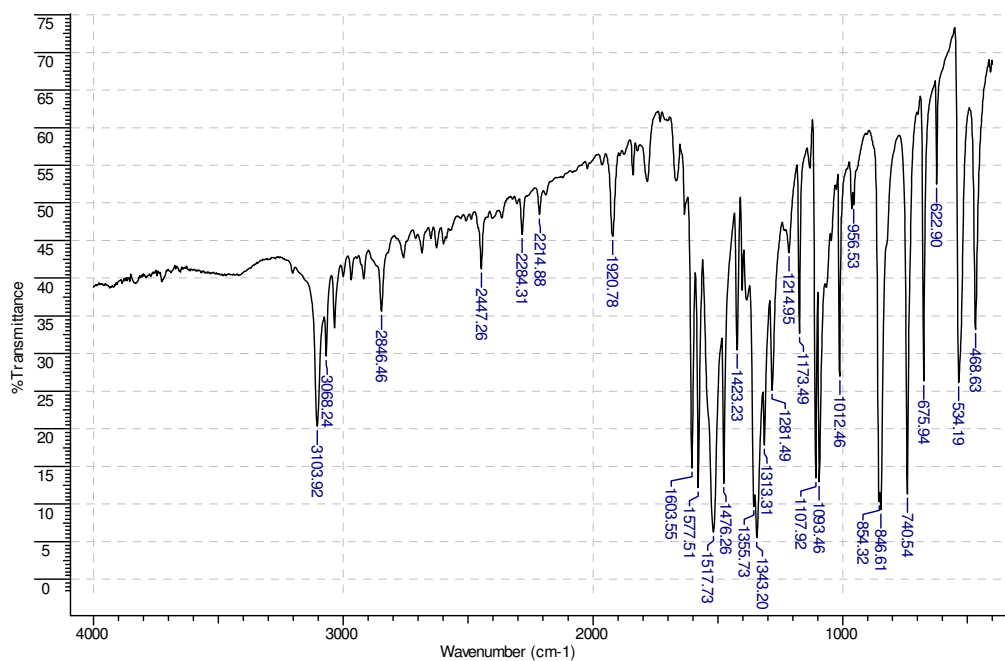
ZHU, L. et al. Simple copper salt-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles with aryl and heteroaryl halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 22, p. 8535-8538, 2007.

ZHU, S.; WEI, W.; DING, S. Chemical strategies for stem cell biology and regenerative medicine. **Annual Review of Biomedical Engineering**, v. 13, p. 73-90, 2011.

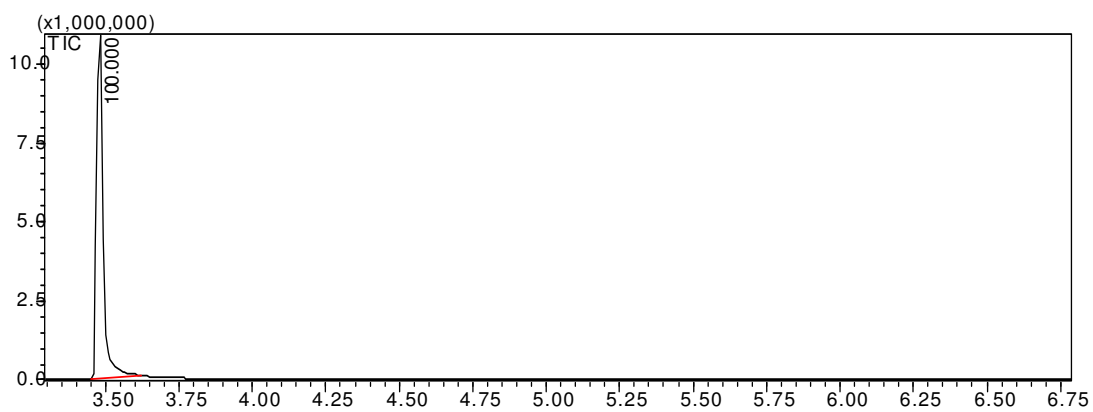
Anexos

Caracterização física, espectroscópica e espectrométrica

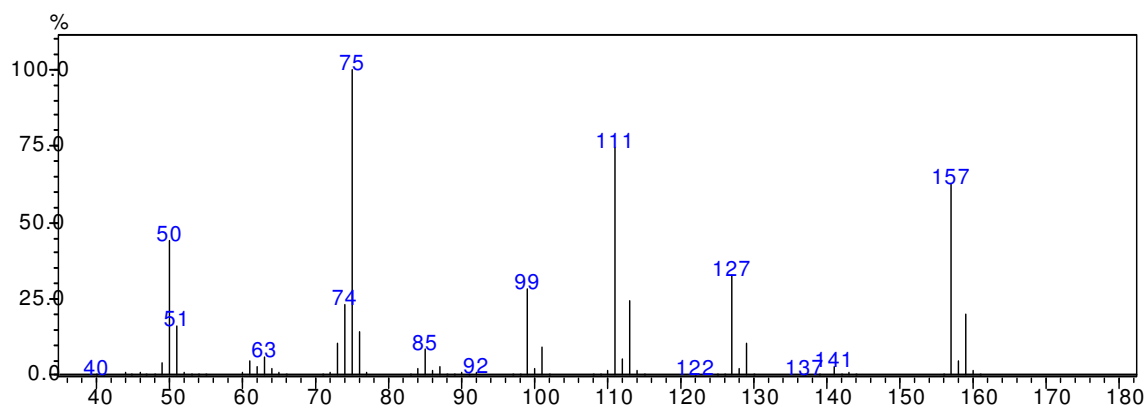
Espectro 1. $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz) do composto (49)Espectro 2. $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz) do composto (49)



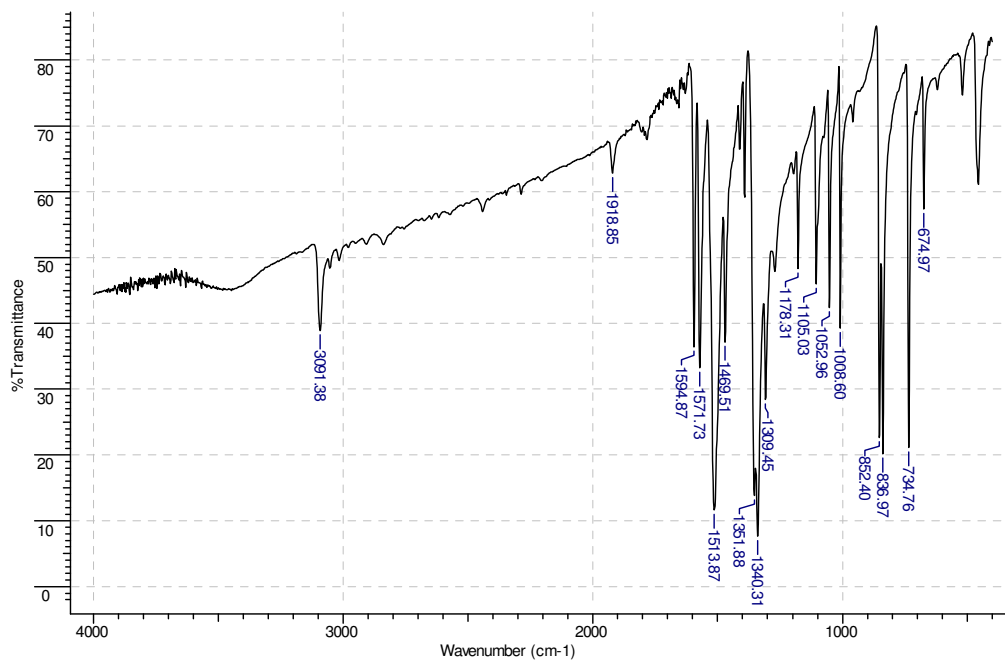
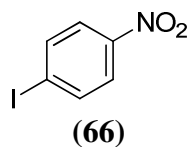
Espectro 3 Espectro de Infravermelho do composto (49)



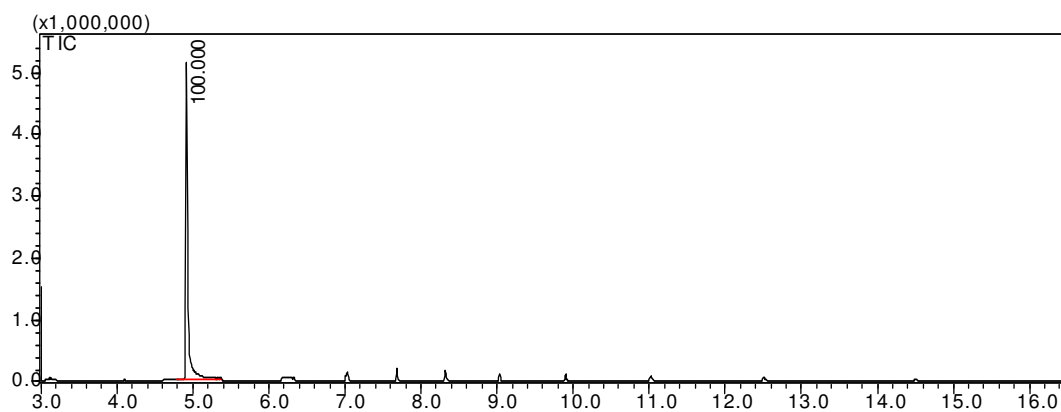
Cromatograma 1: Cromatograma do composto (49)



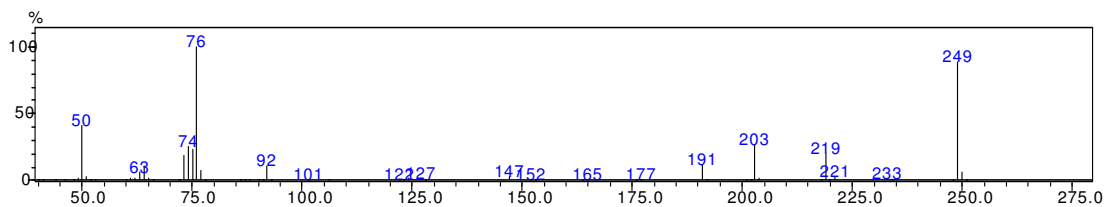
Espectro 4 Espectro de massas do composto (49)



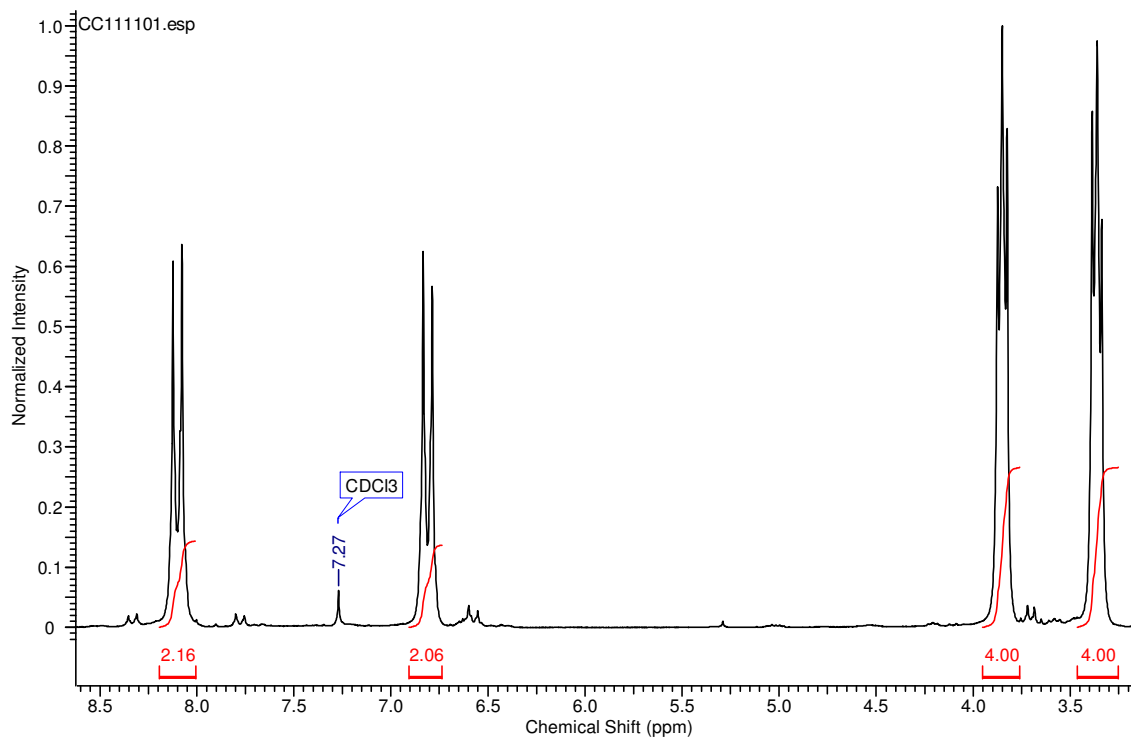
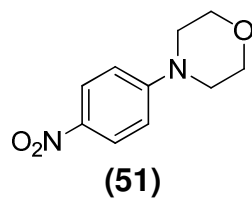
Espectro 5: Espectro de infravermelho do composto (66)



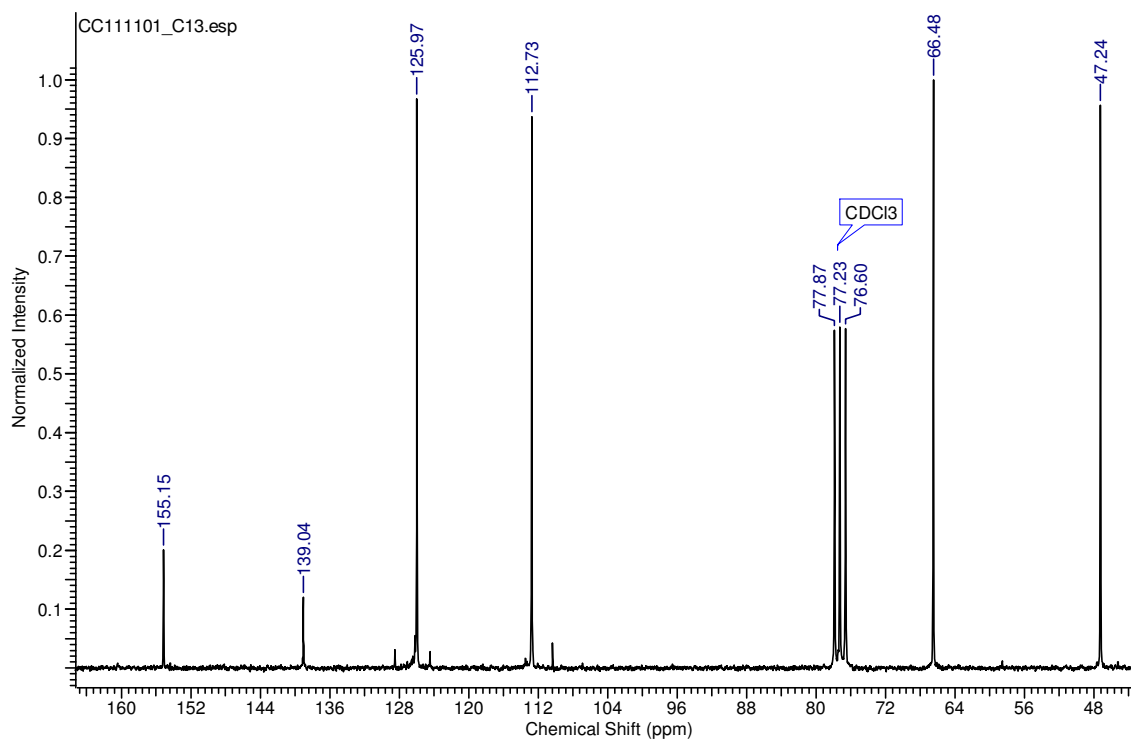
Cromatograma 2: Cromatograma do composto (66)



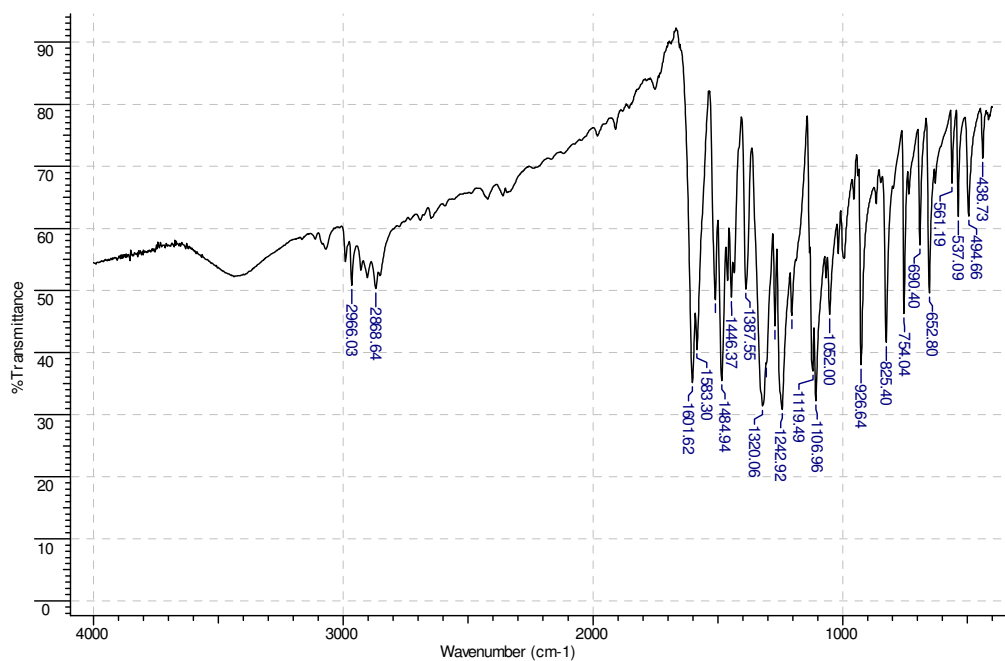
Espectro 6 Espectro de massas do composto (66)



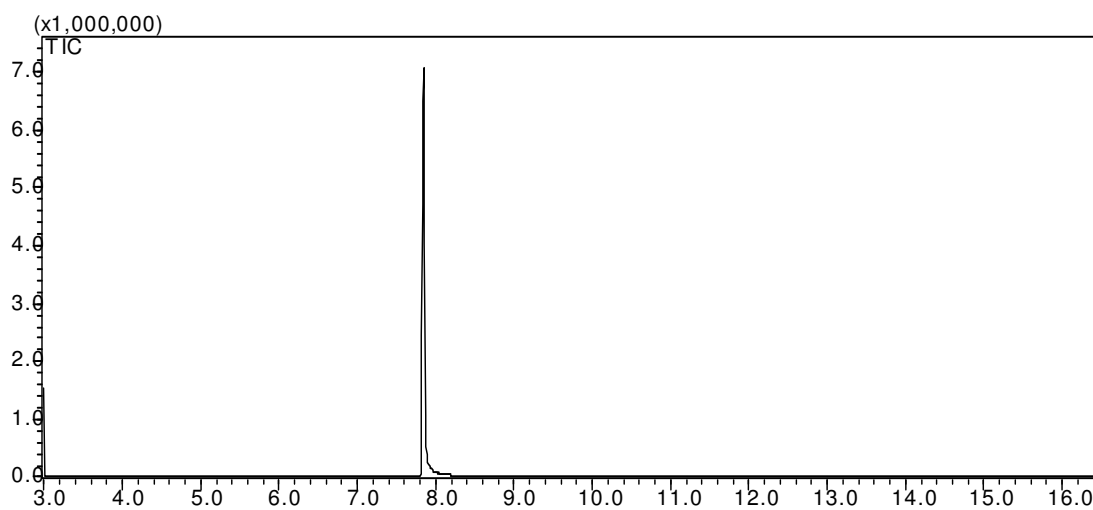
Espectro 7. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (51)



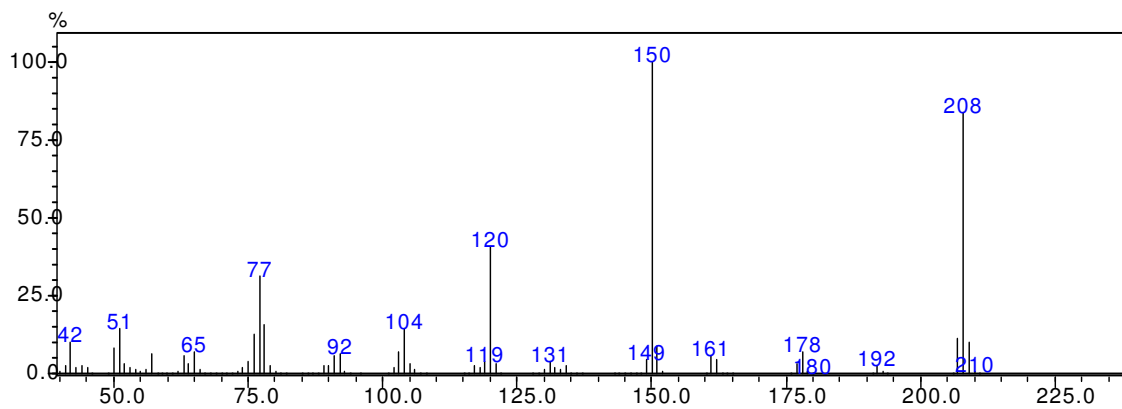
Espectro 8. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (51)



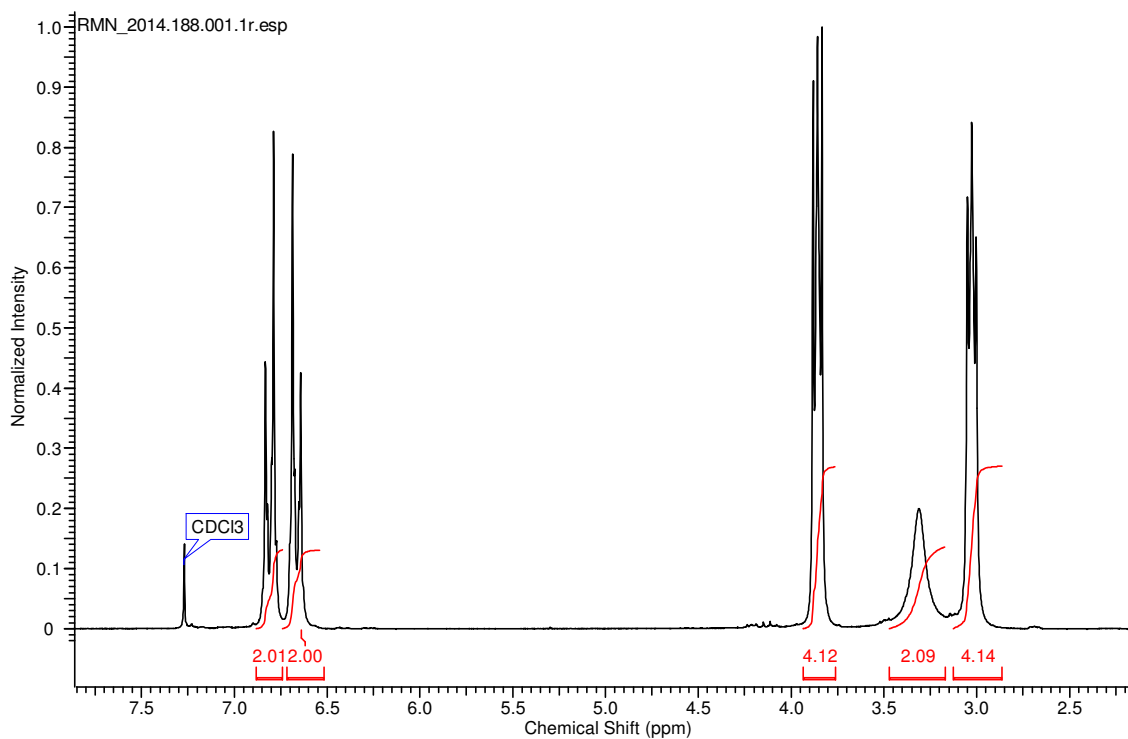
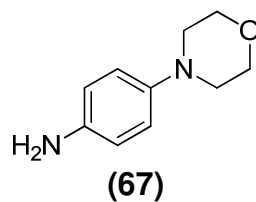
Espectro 9: Espectro de infravermelho do composto (51)



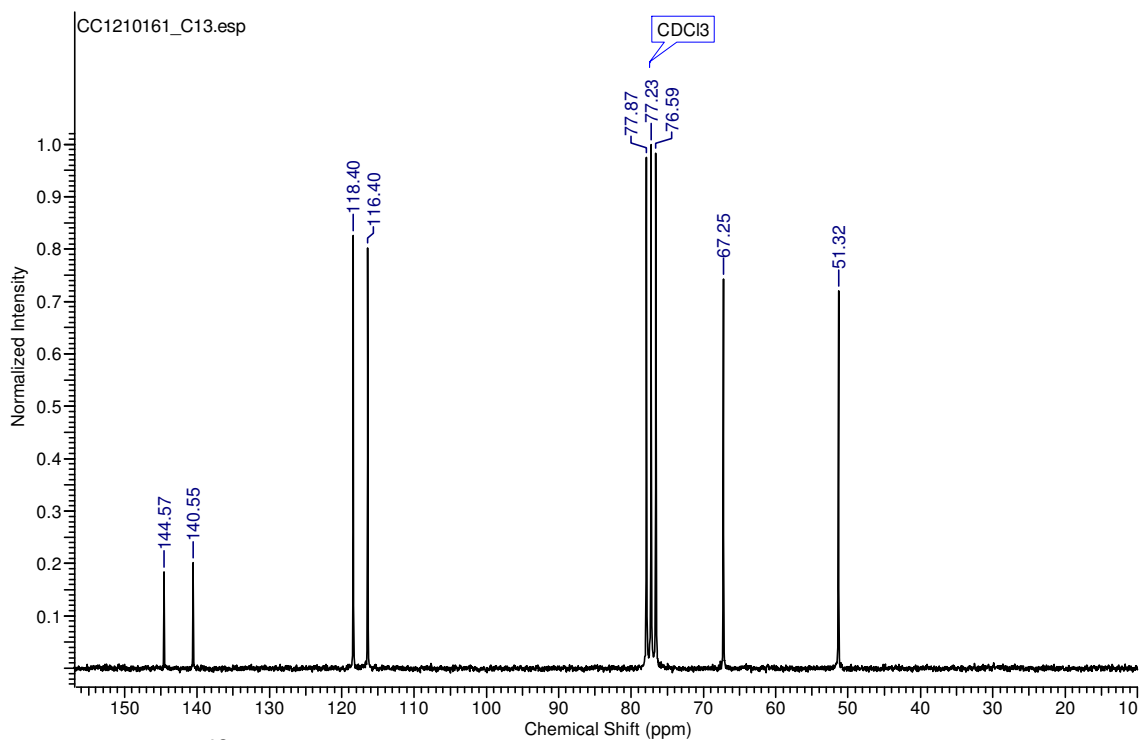
Cromatograma 3: Cromatograma do composto (51)



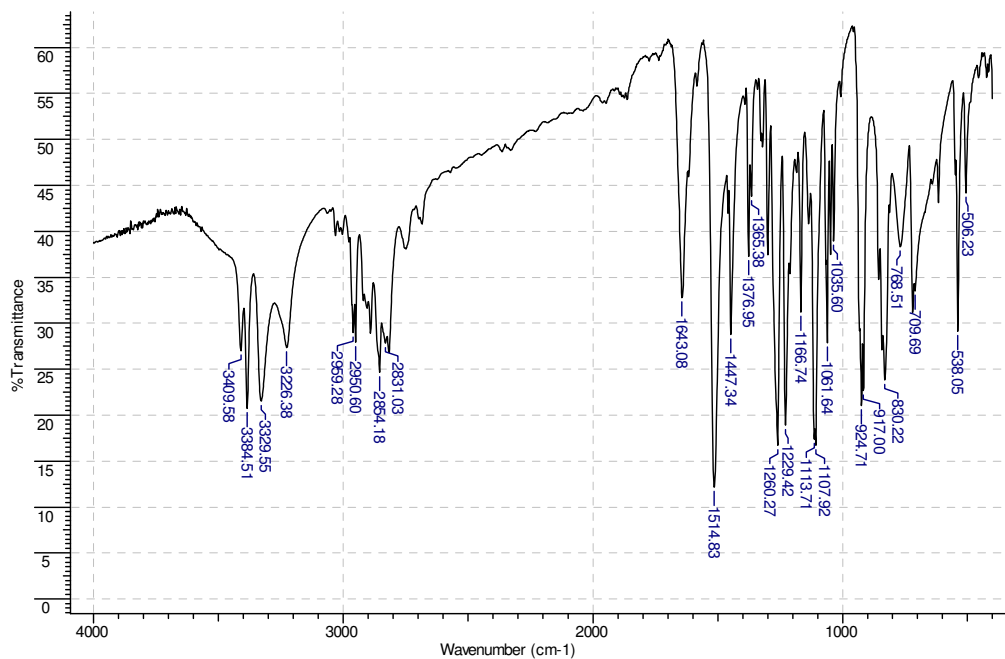
Espectro 10 Espectro de massas do composto (51)



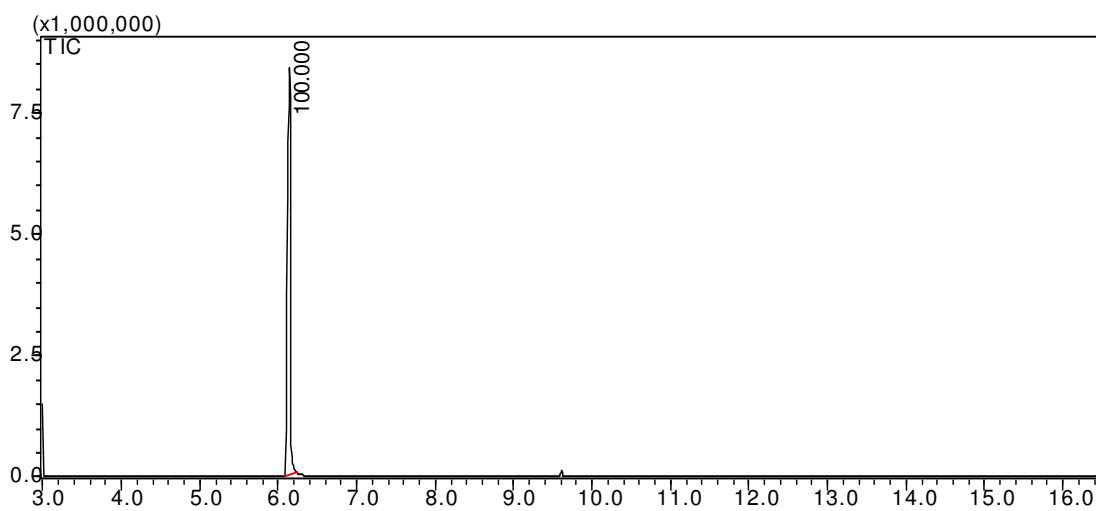
Espectro 11. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (67)



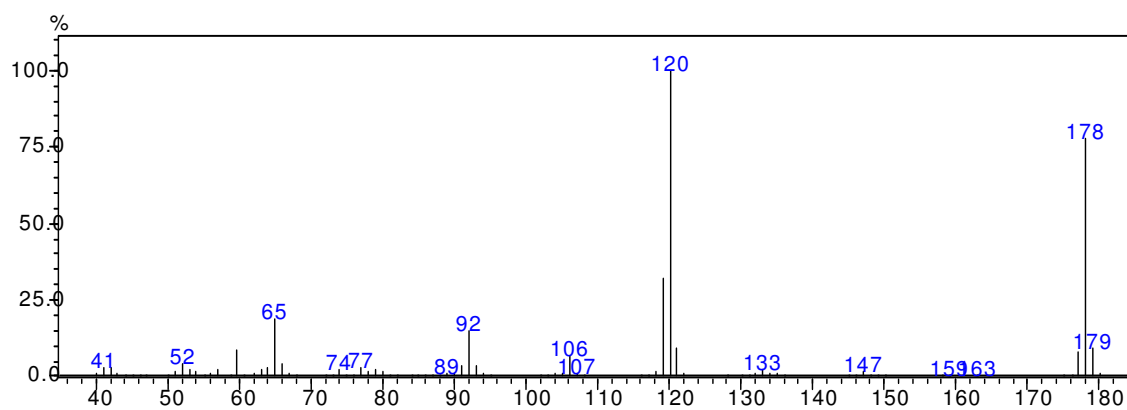
Espectro 12. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (67)



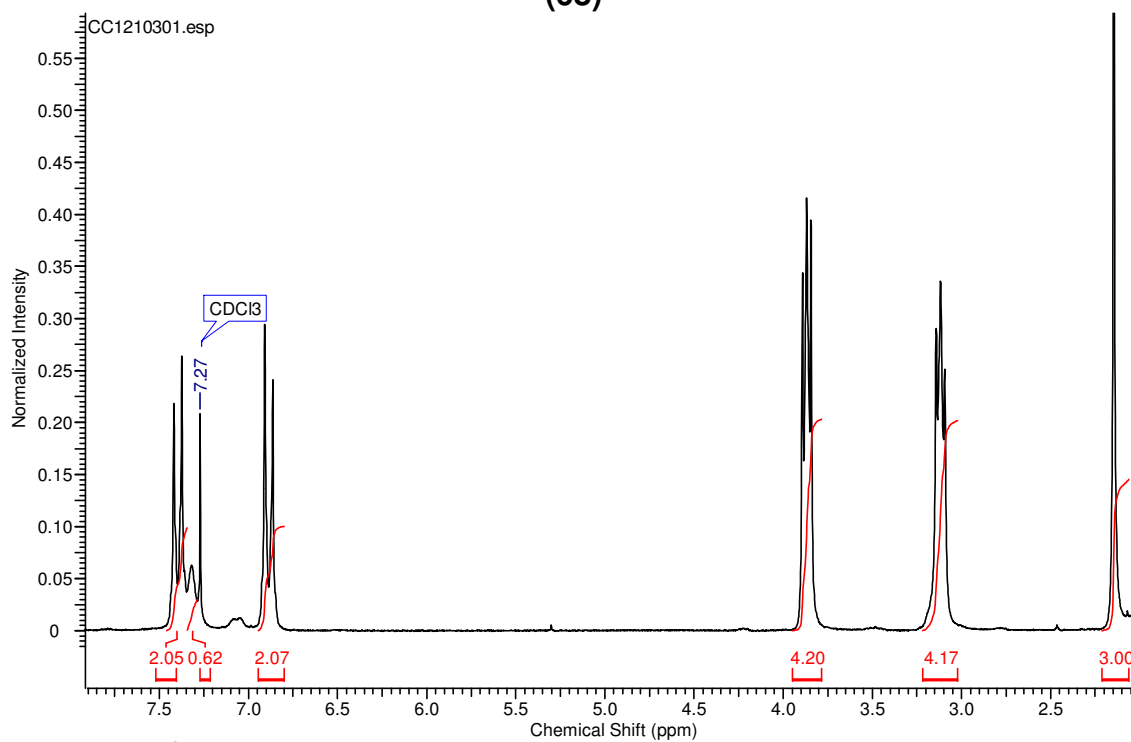
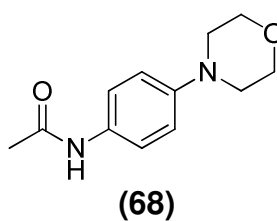
Espectro 13: Espectro de infravermelho do composto (67)



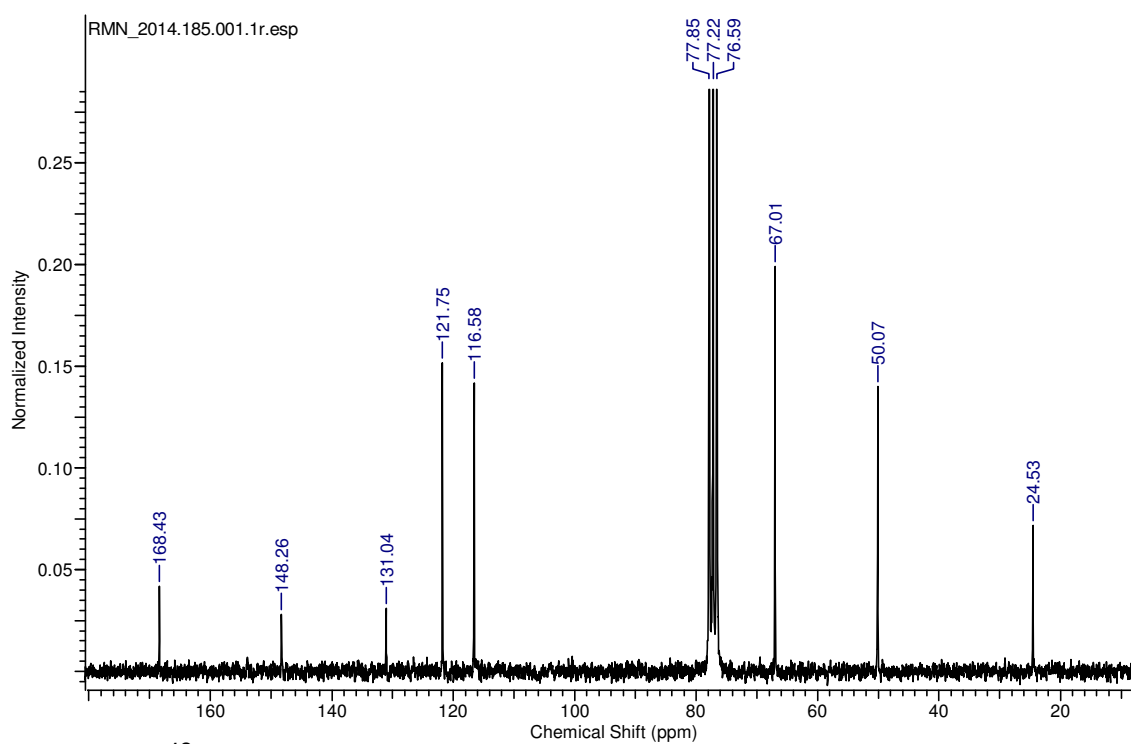
Cromatograma 4: Cromatograma do composto (67)



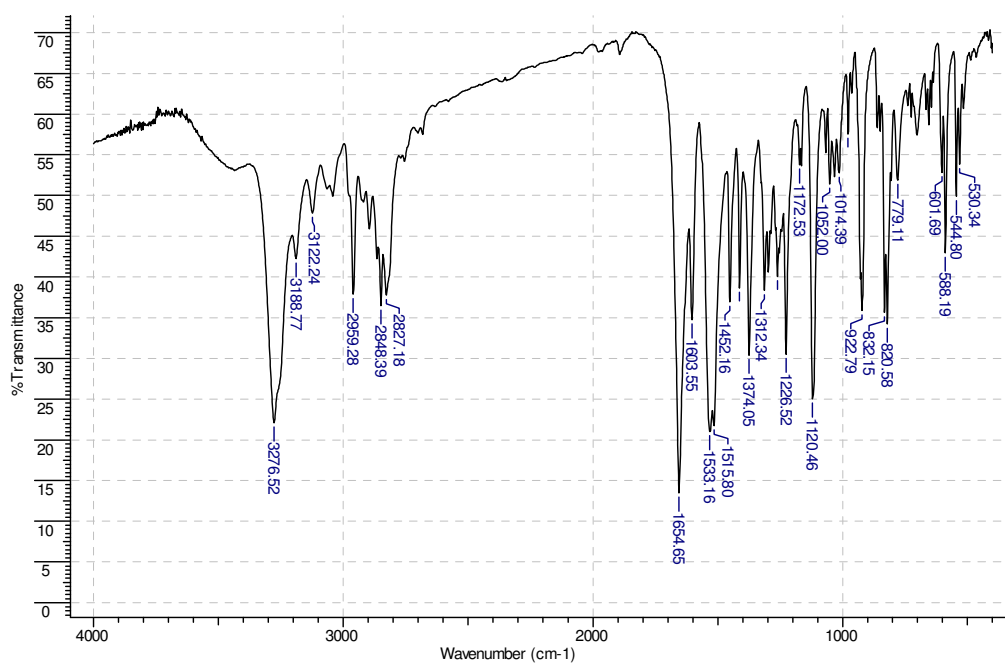
Espectro 14 Espectro de massas do composto (67)



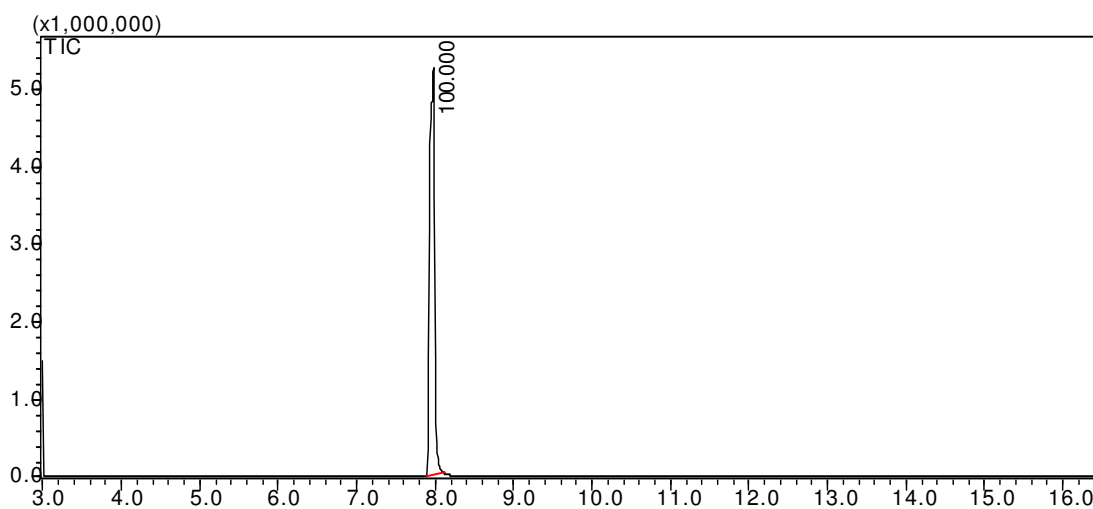
Espectro 15. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (68)



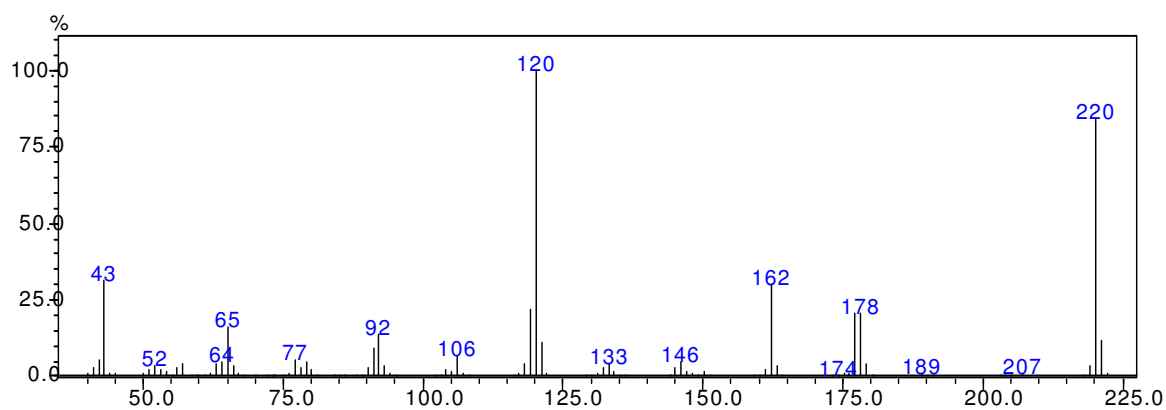
Espectro 16. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (68)



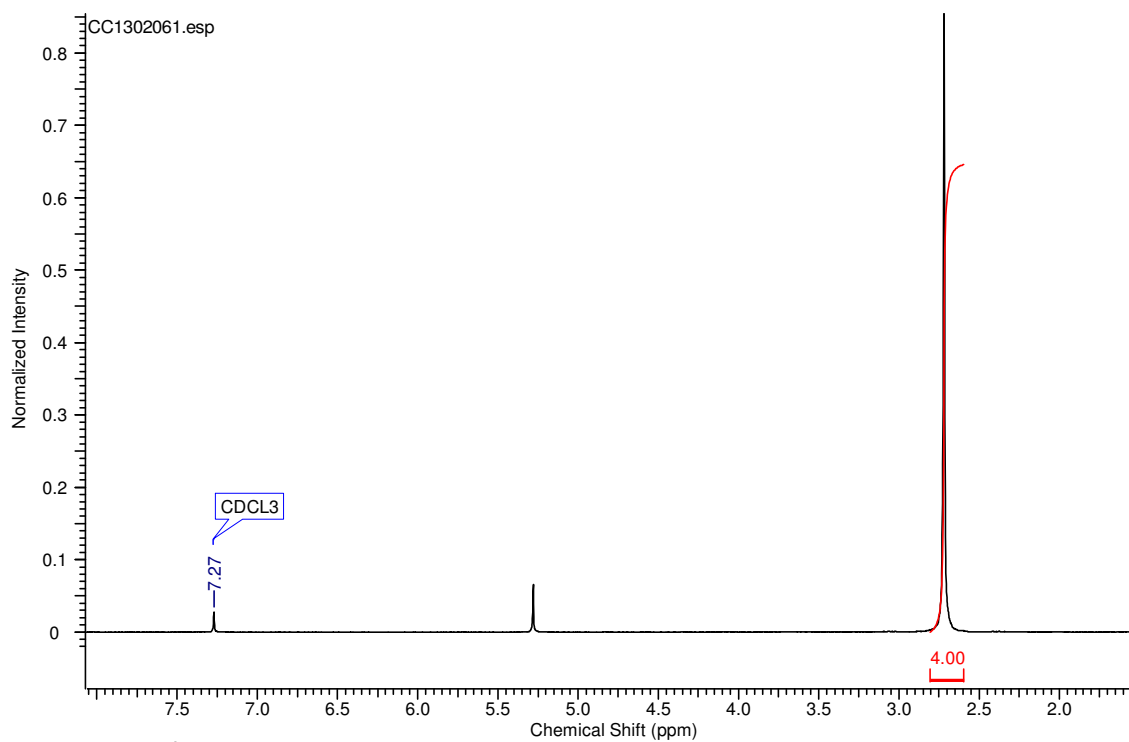
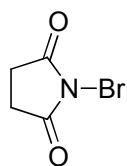
Espectro 17: Espectro de infravermelho do composto (68)



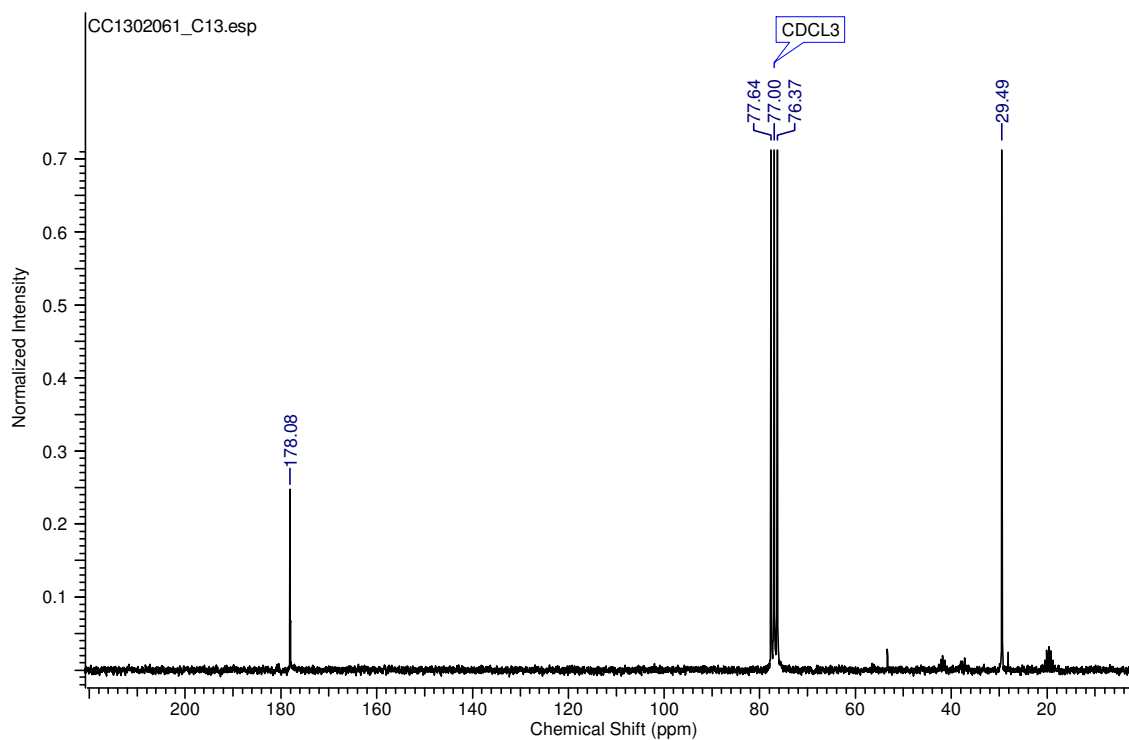
Cromatograma 5: Cromatograma do composto (68)



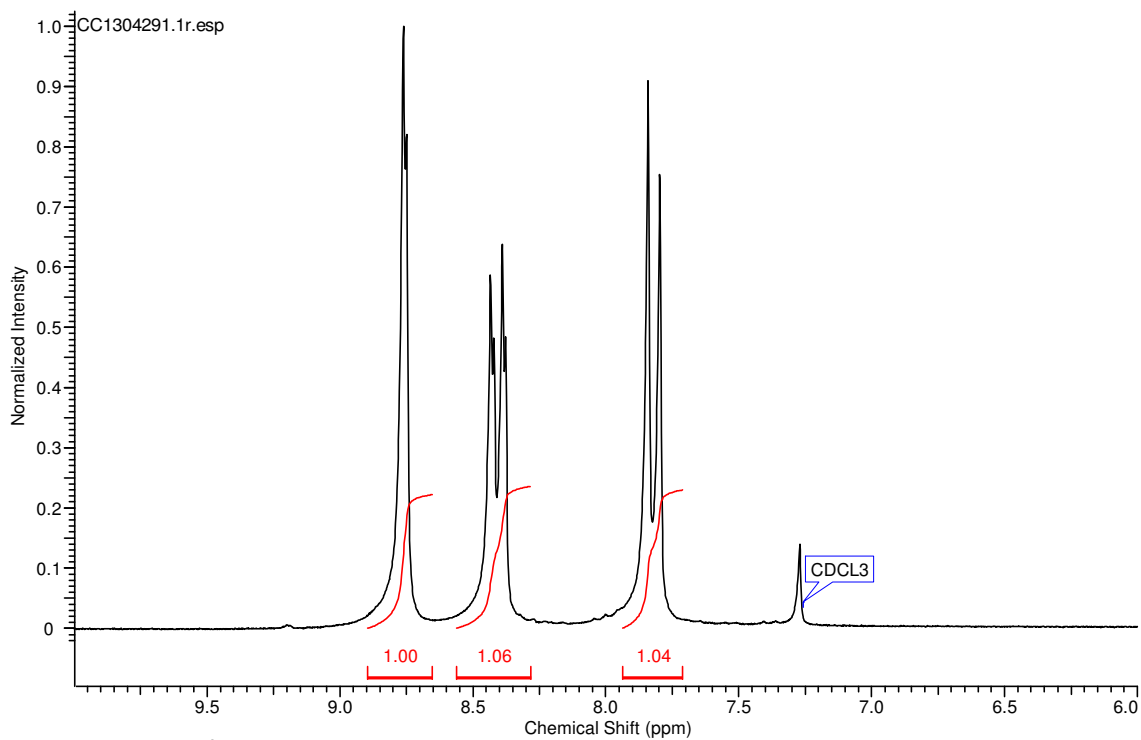
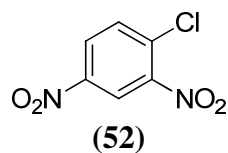
Espectro 18 Espectro de massas do composto (68)



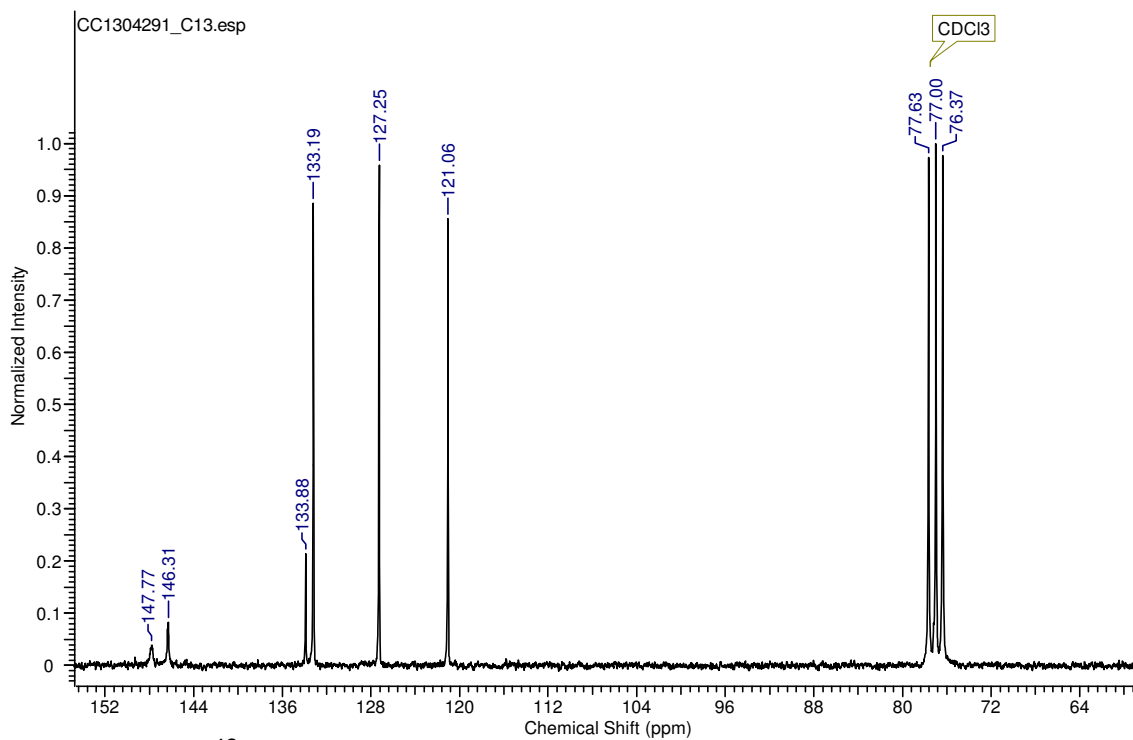
Espectro 19. ¹H-RMN (200 MHz) do composto *N*-bromosuccinimida



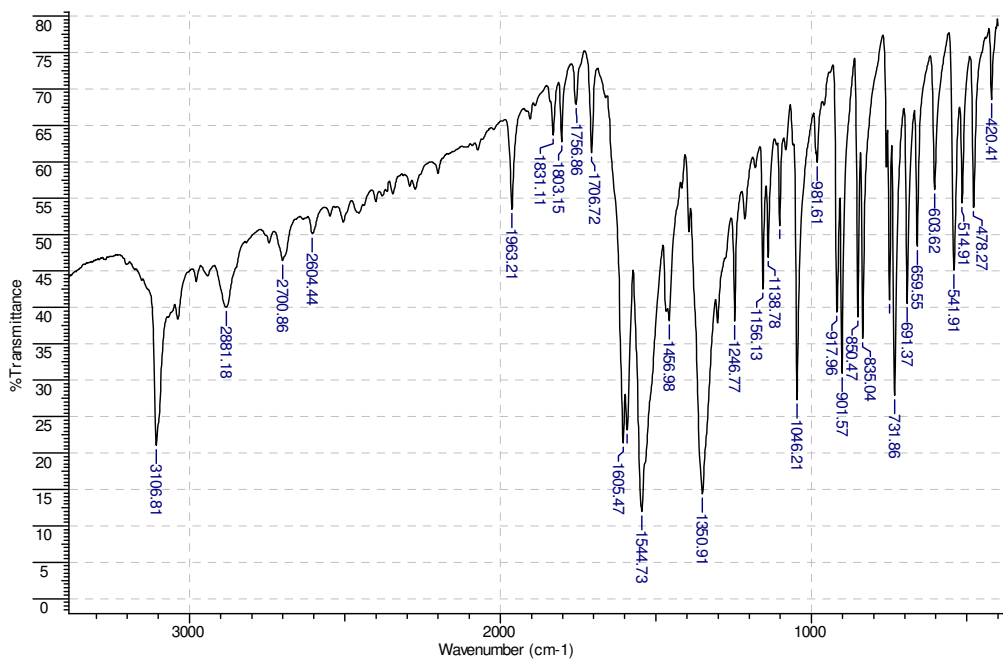
Espectro 20. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto *N*-bromosuccinimida



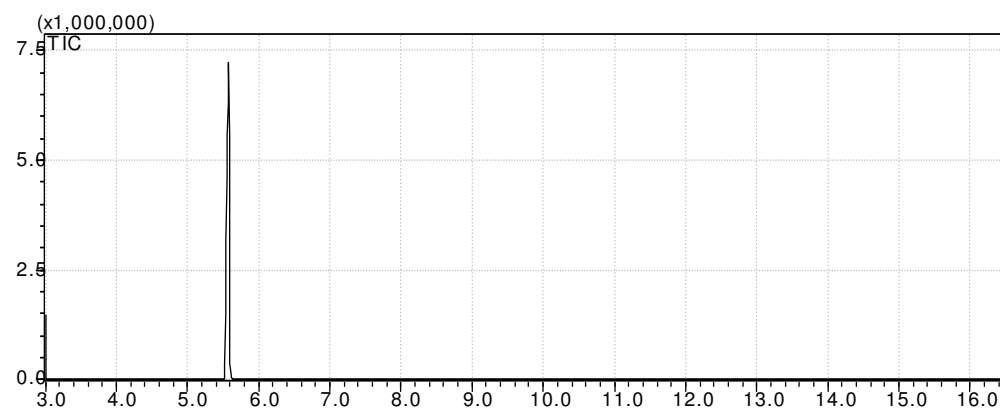
Espectro 21. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (52)



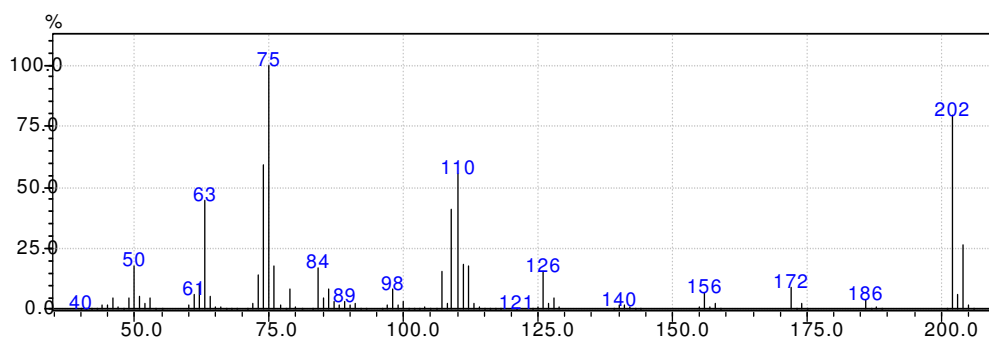
Espectro 22 . ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (52)



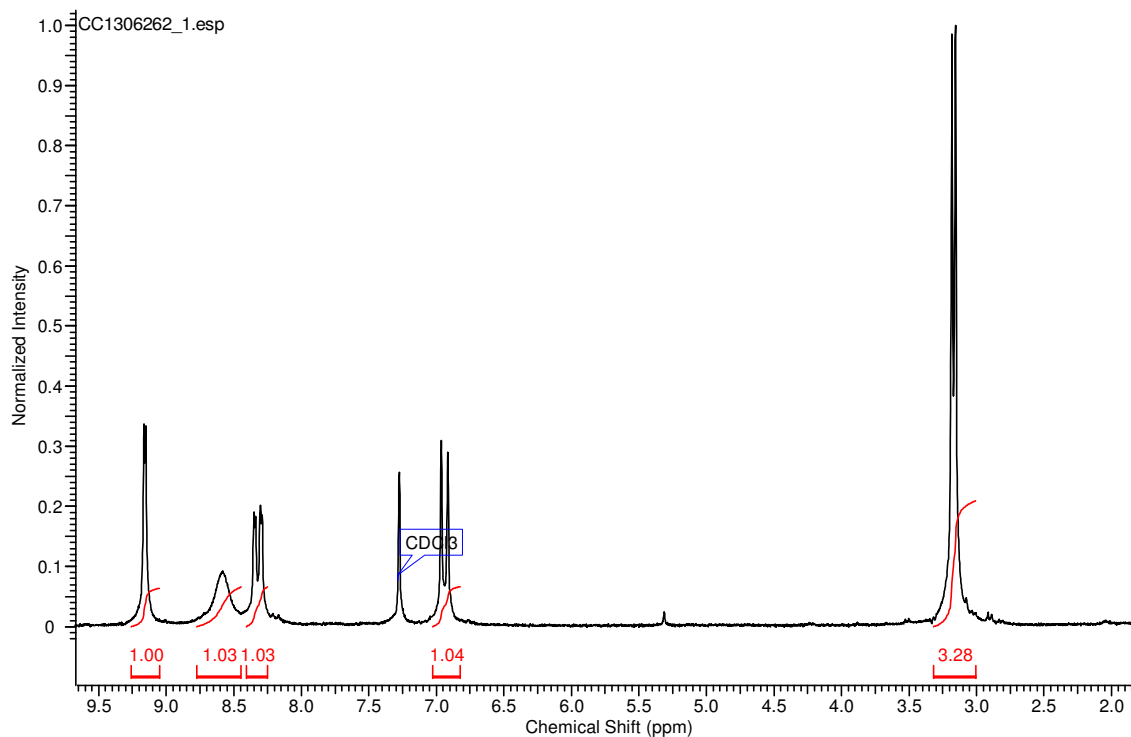
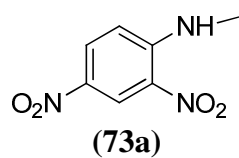
Espectro 23 . Espectro de Infravermelho do composto (52)



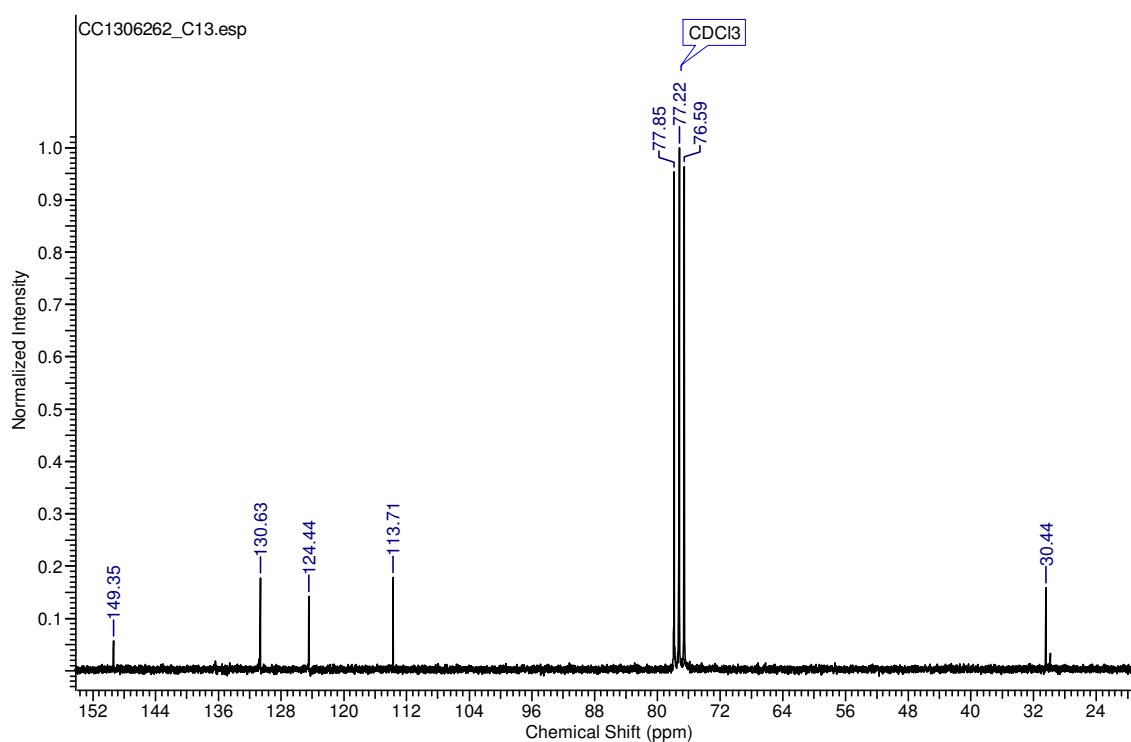
Cromatograma 6. Cromatograma do composto (52)



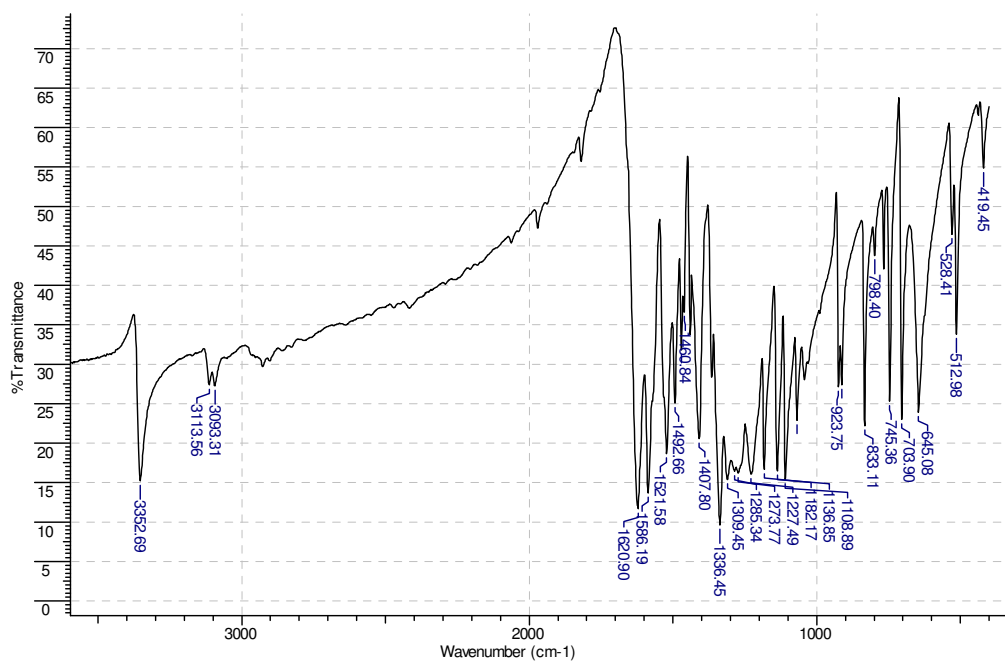
Espectro 24 . Espectro de Massas do composto (52)



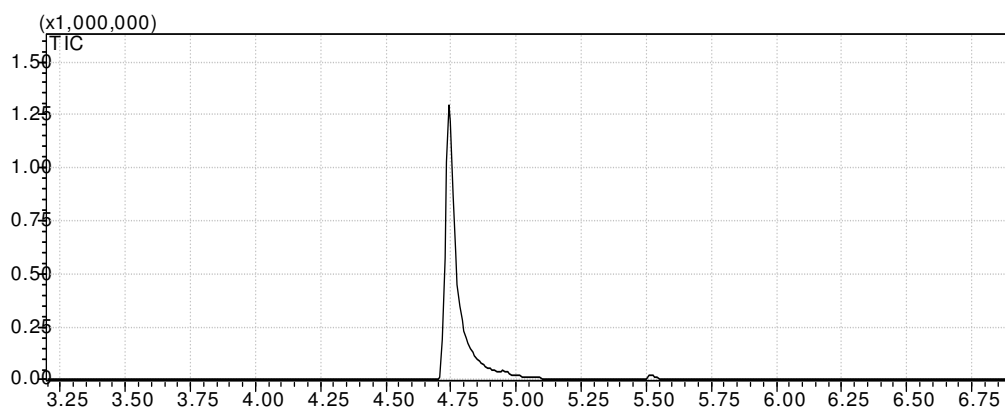
Espectro 25 . ¹H-RMN (200 MHz) do composto (73a)



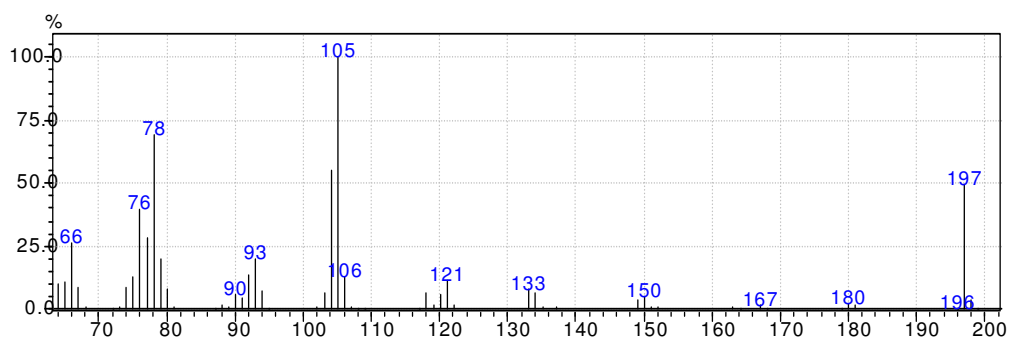
Espectro 26 . ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (73a)



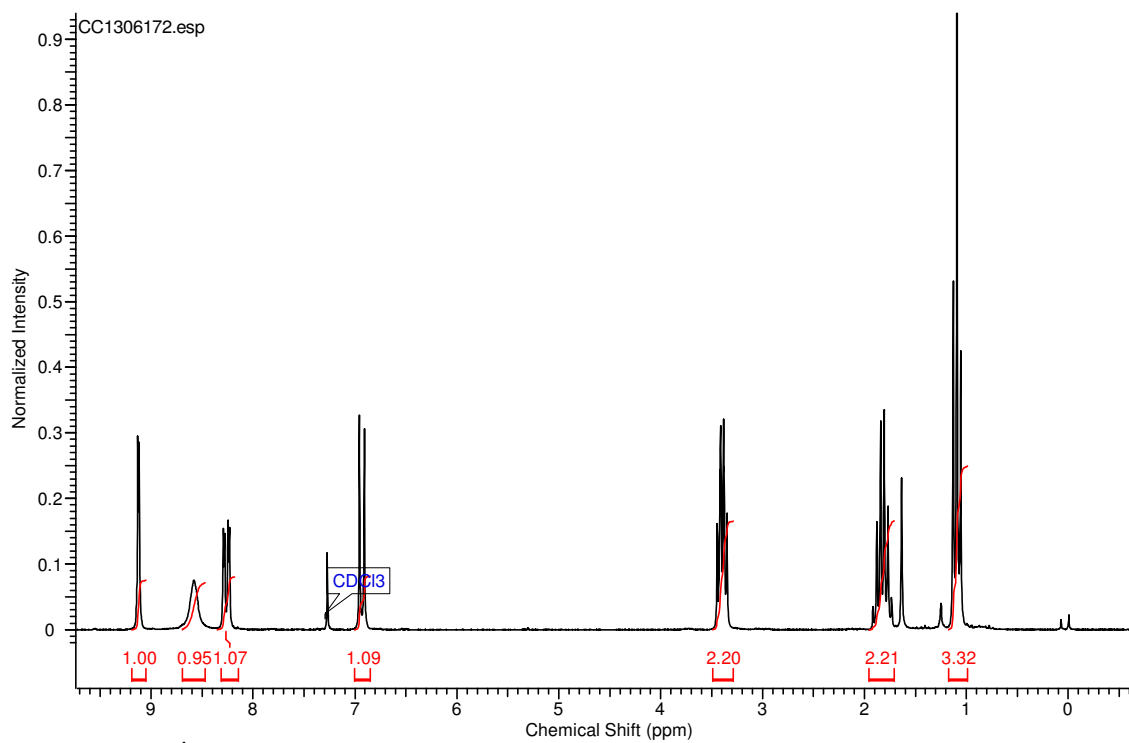
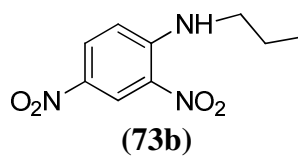
Espectro 27 . Espectro de Infravermelho do composto (73a)



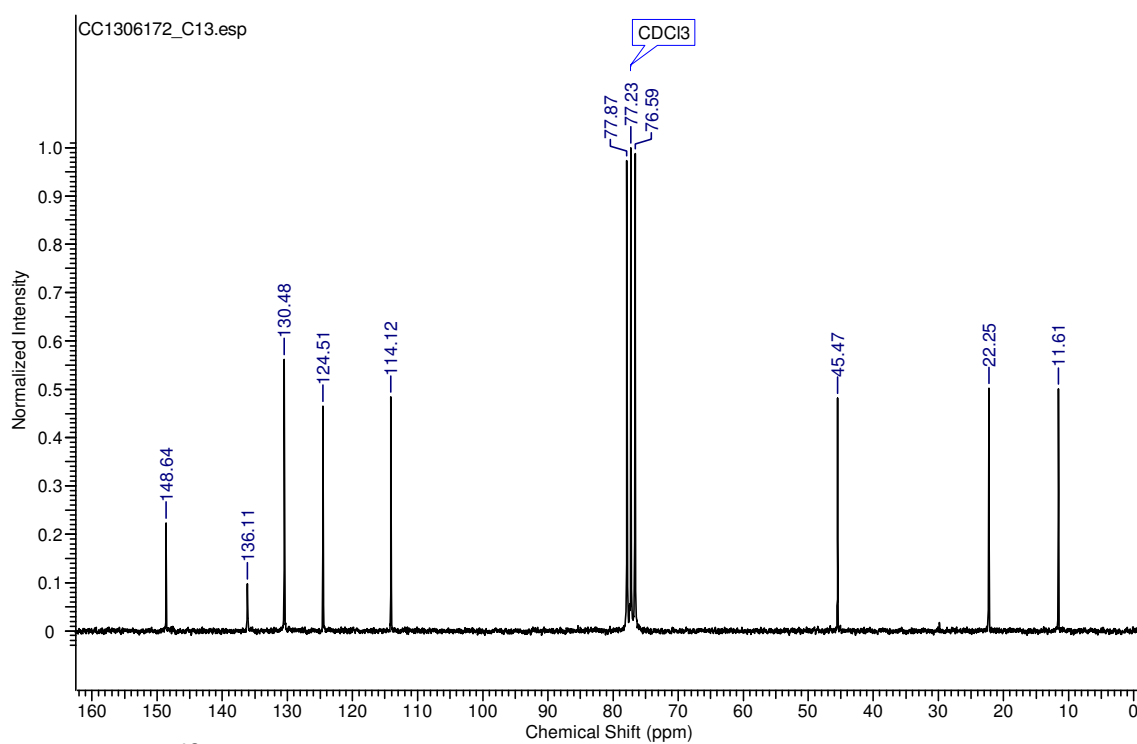
Cromatograma 7. Cromatograma do composto (73a)



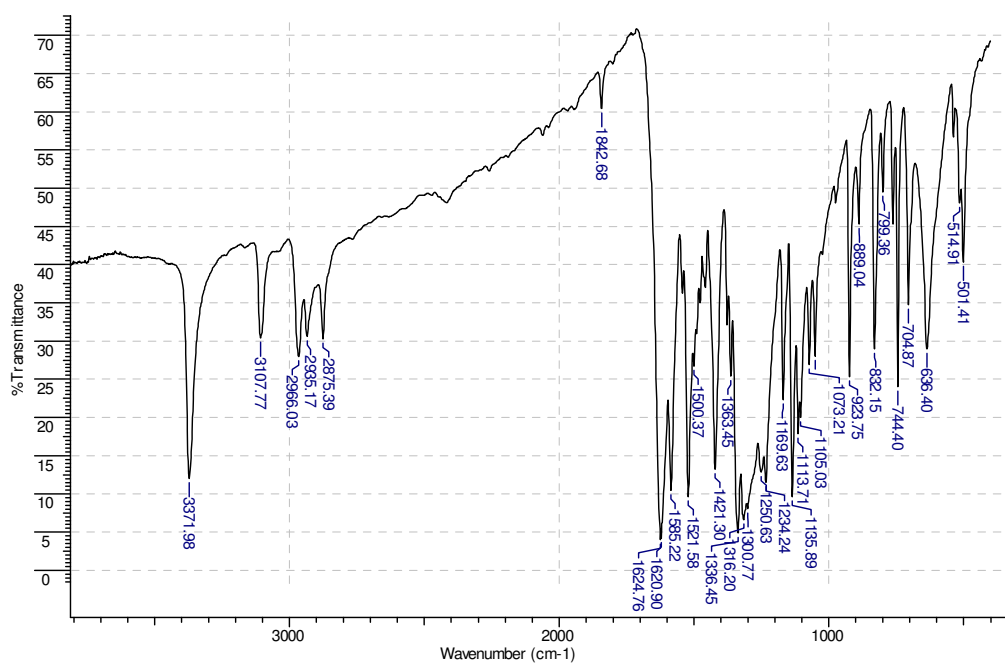
Espectro 28 .. Espectro de Massas do composto (73a)



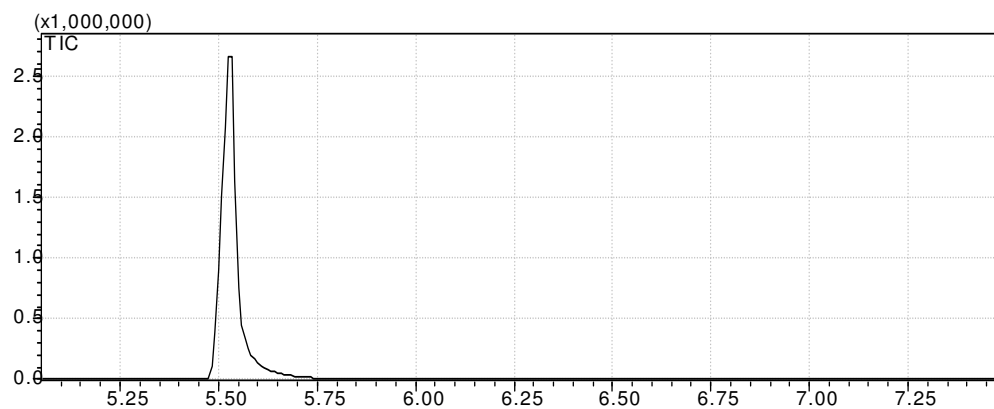
Espectro 29 . ^1H -RMN (200 MHz) do composto (73b)



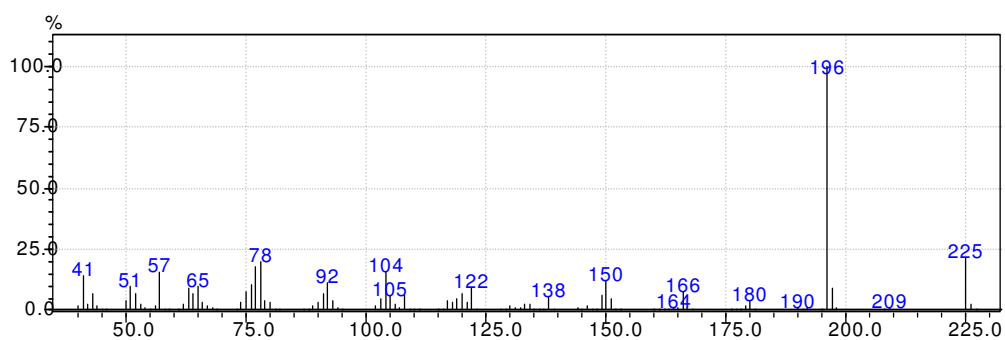
Espectro 30 . ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (73b)



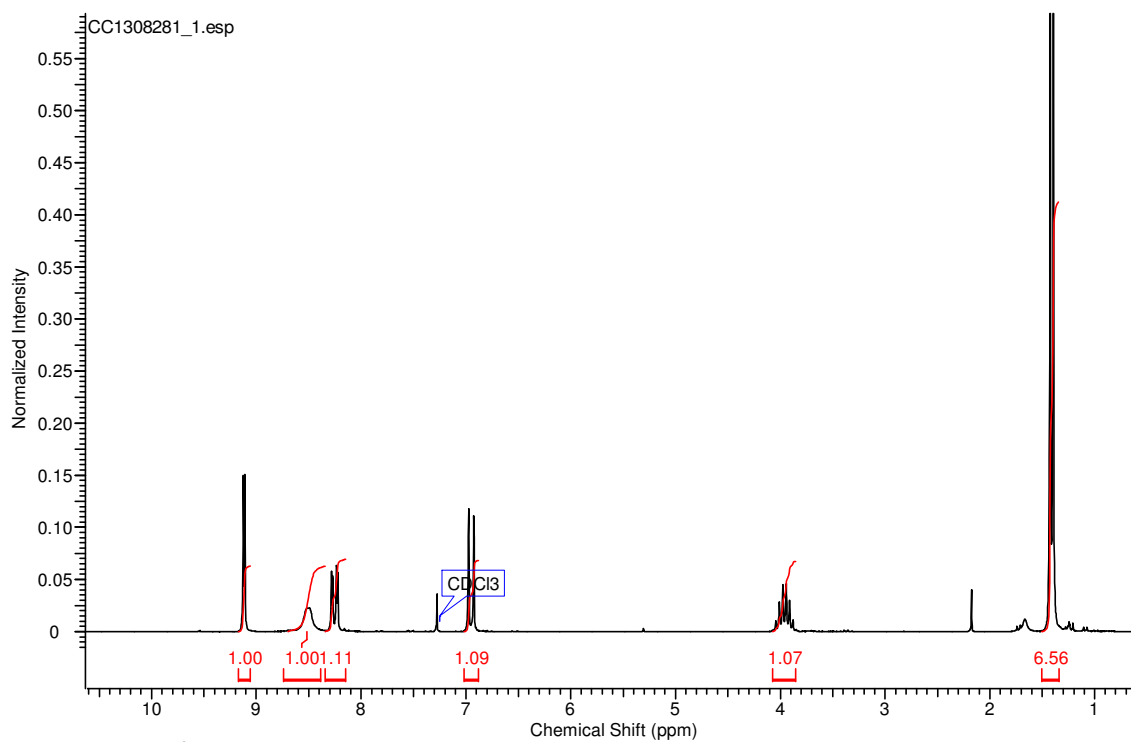
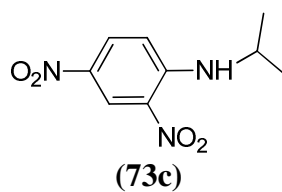
Espectro 31 . Espectro de Infravermelho do composto (73b)



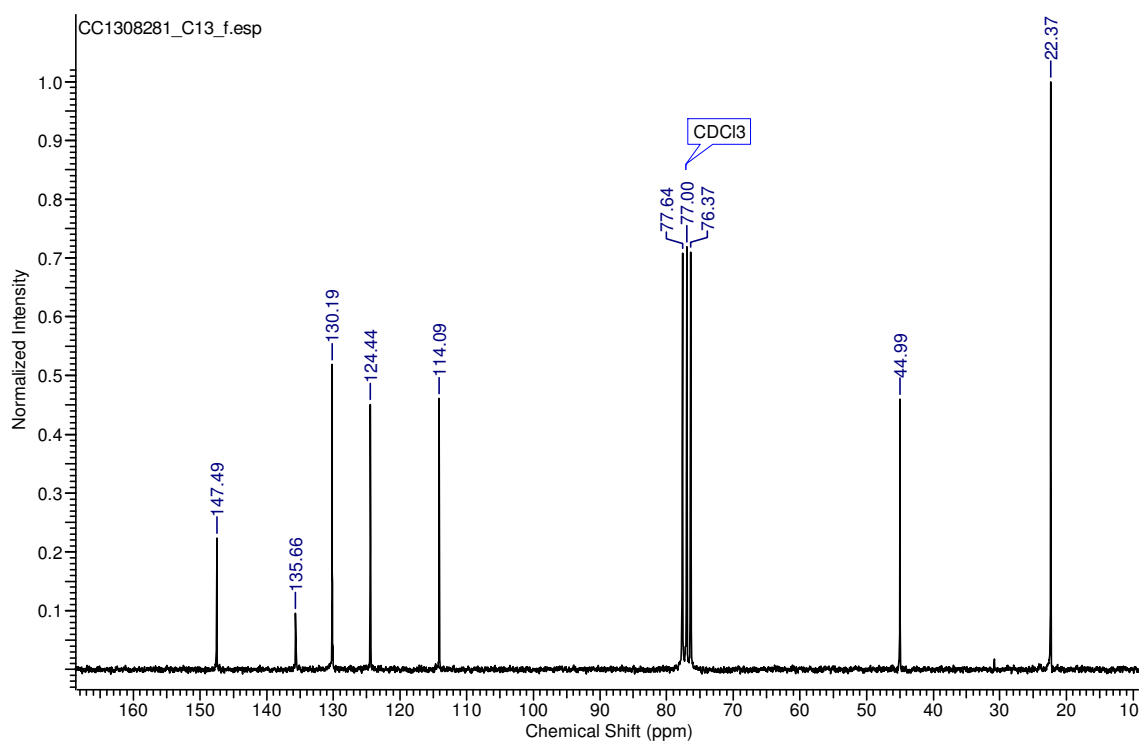
Cromatograma 8. Cromatograma do composto (73b)



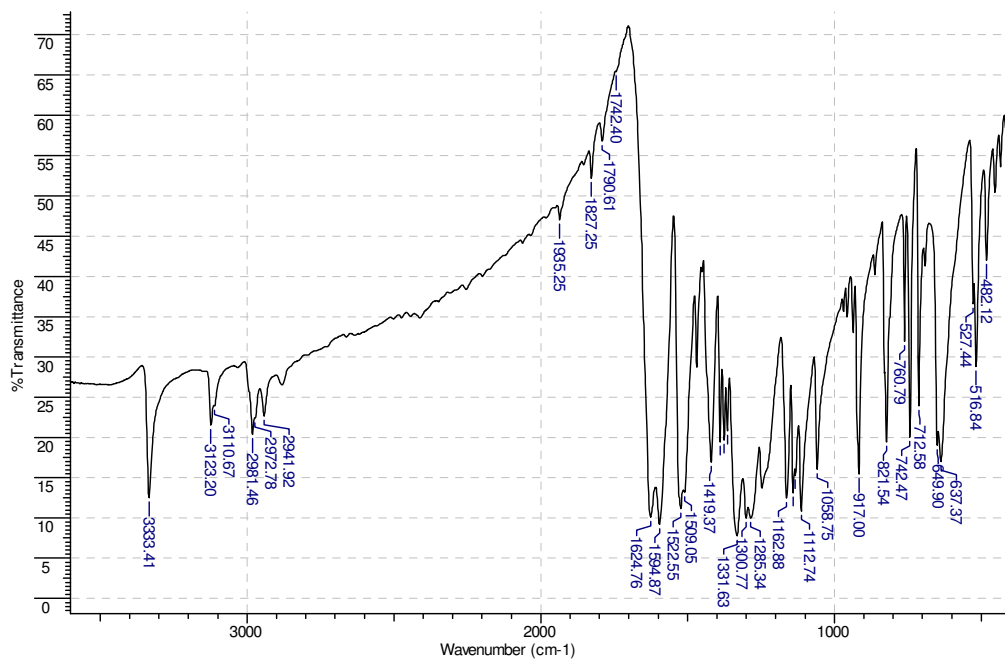
Espectro 32 .. Espectro de Massas do composto (73b)



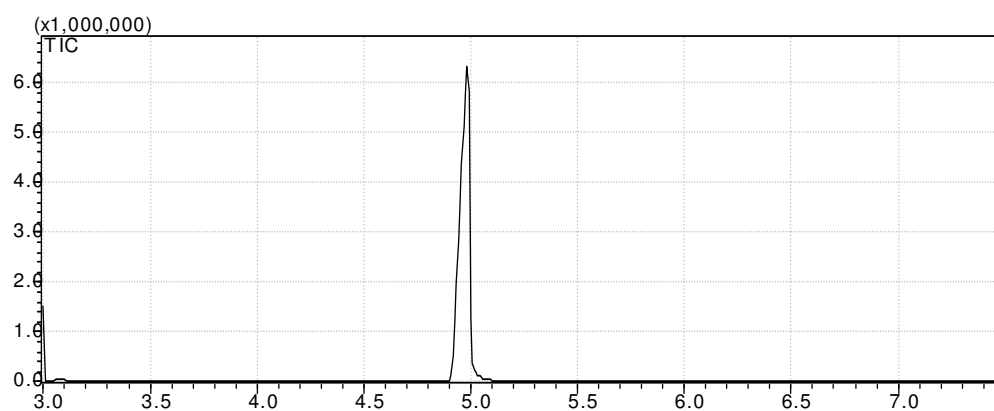
Espectro 33 . ¹H-RMN (200 MHz) do composto (73c)



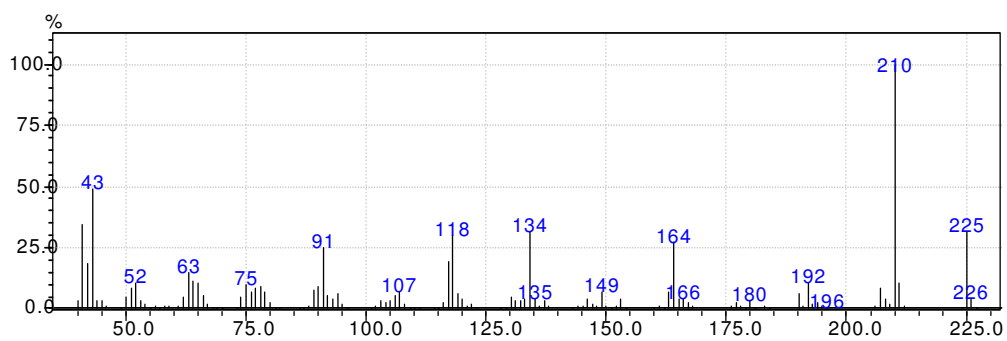
Espectro 34 . ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (73c)



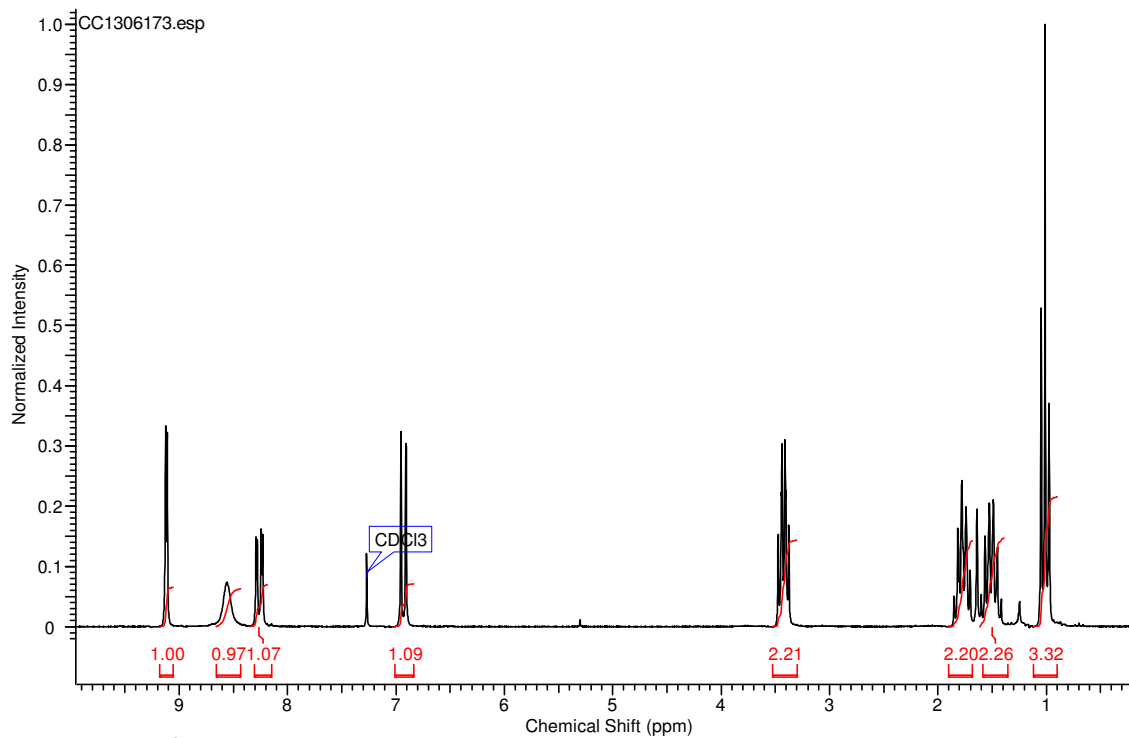
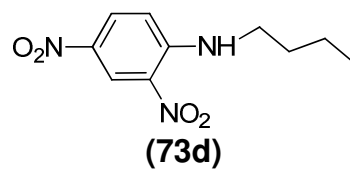
Espectro 35. Espectro de Infravermelho do composto (73c)



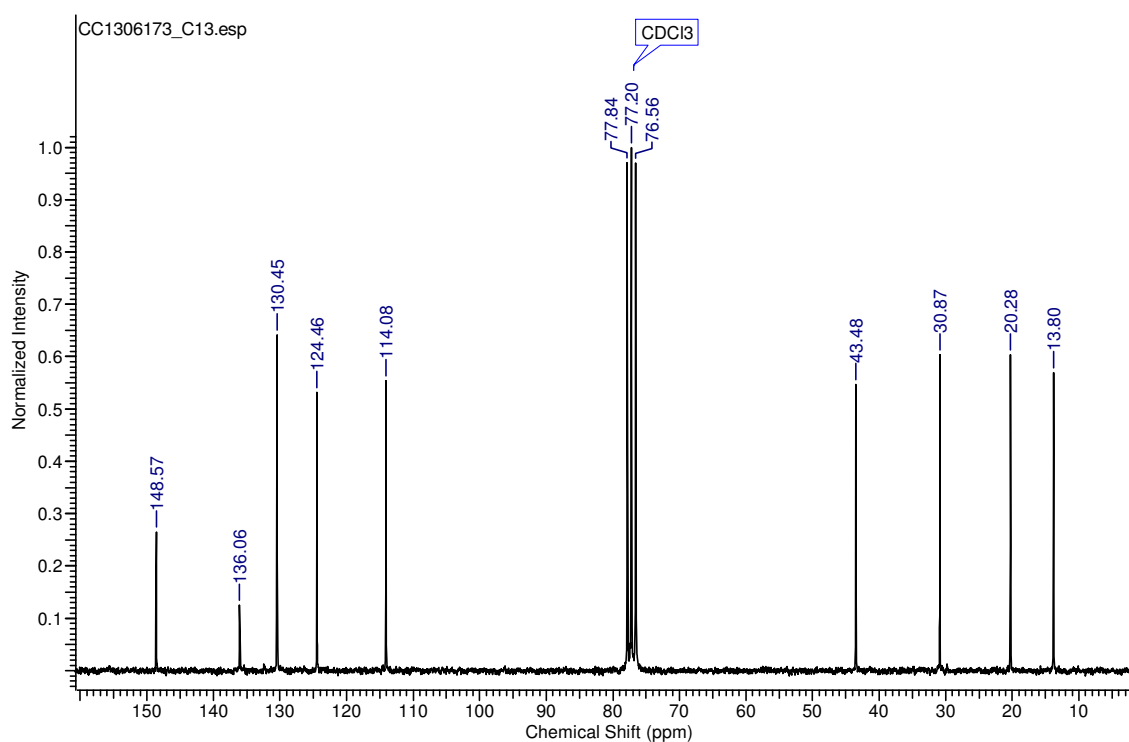
Cromatograma 9. Cromatograma do composto (73c)



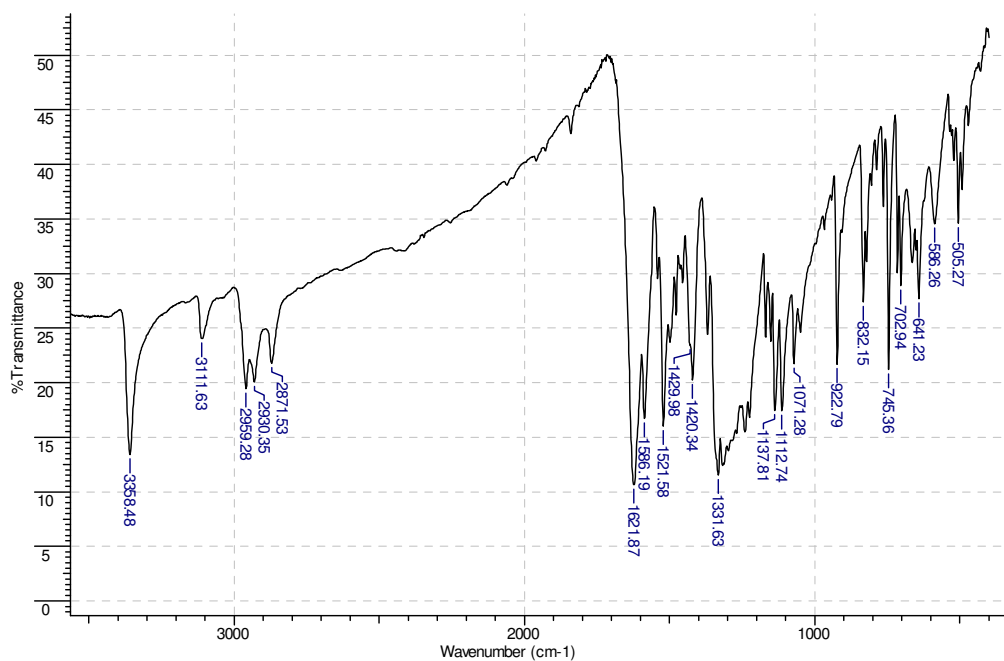
Espectro 36. Espectro de Massas do composto (73c)



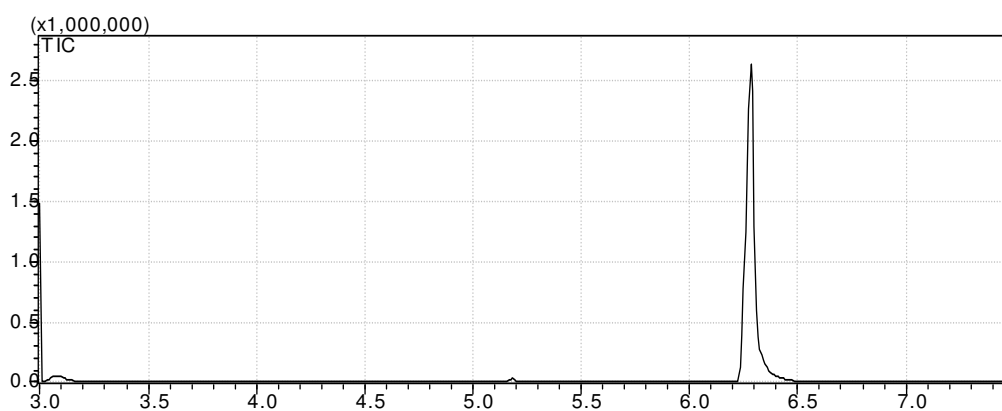
Espectro 37. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (73d)



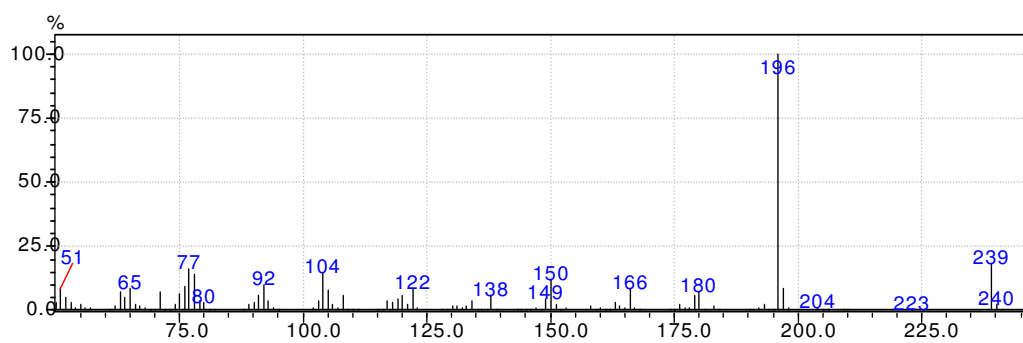
Espectro 38. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (73d)



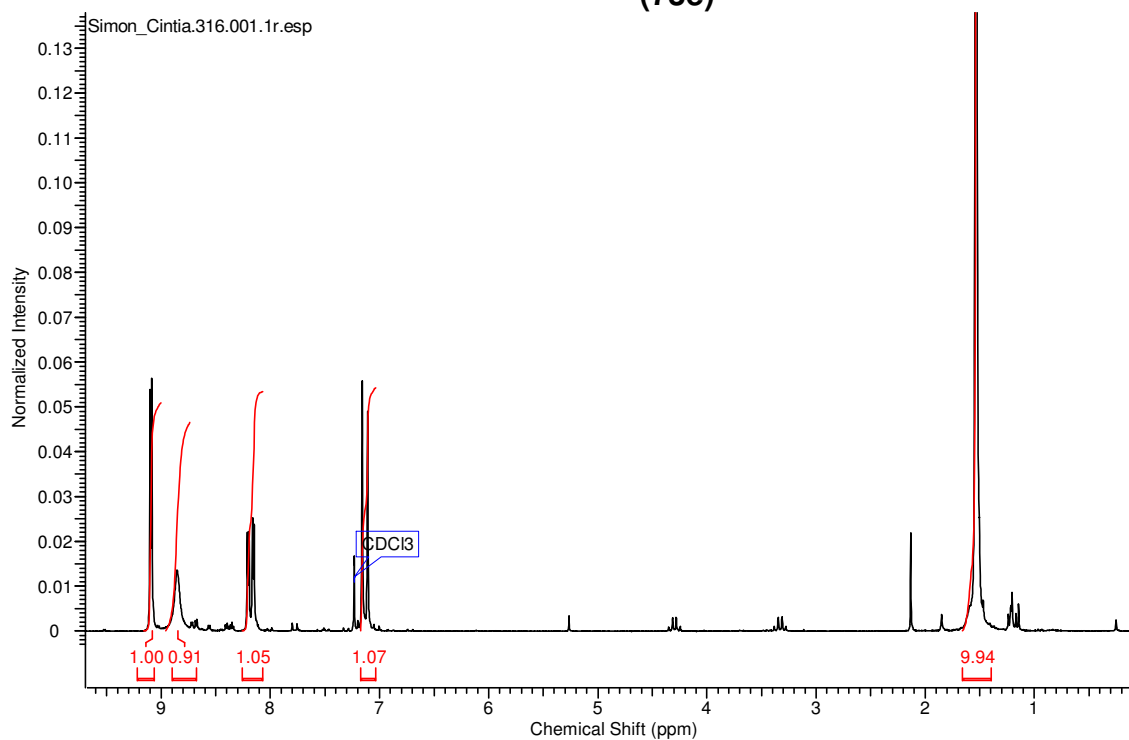
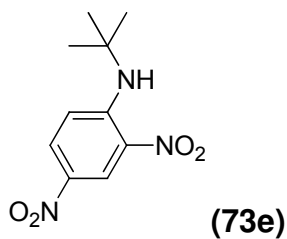
Espectro 39. Espectro de Infravermelho do composto (73d)



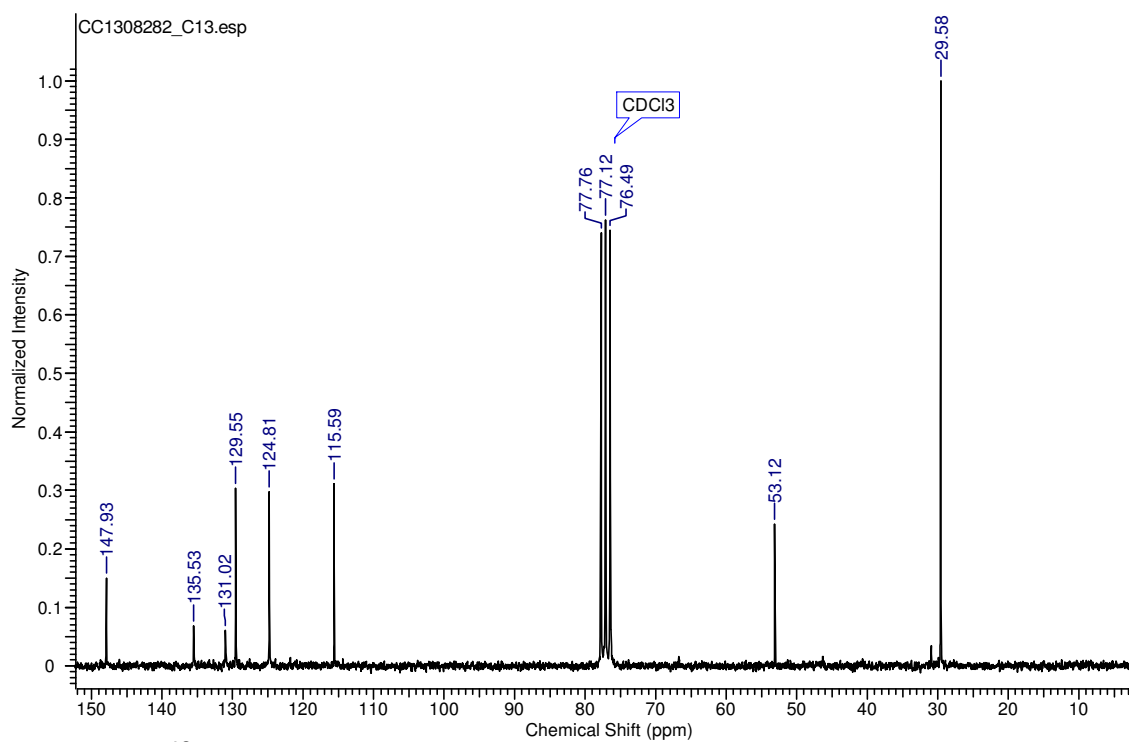
Cromatograma 10. Cromatograma do composto (73d)



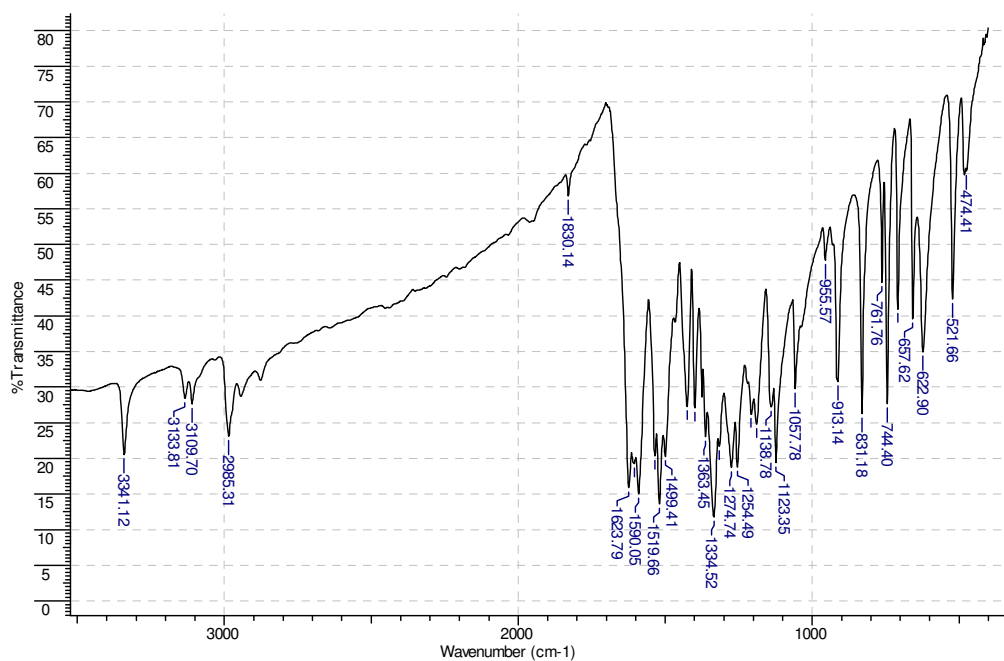
Espectro 40. Espectro de Massas do composto (73d)



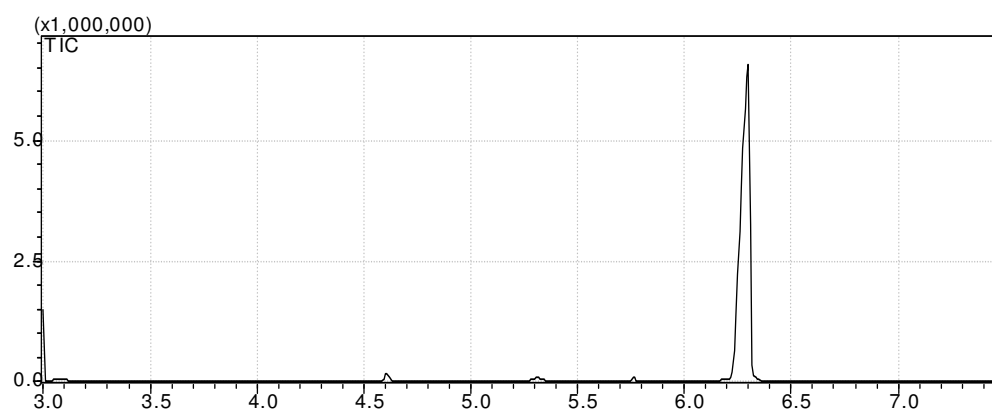
Espectro 41. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (73e)



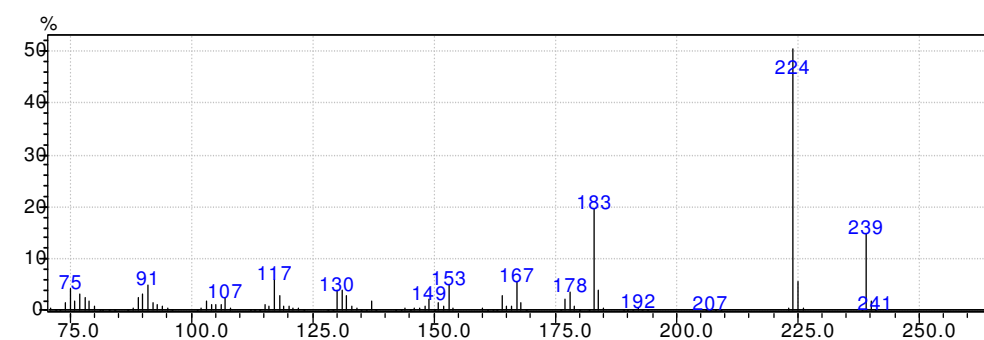
Espectro 42. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (73e)



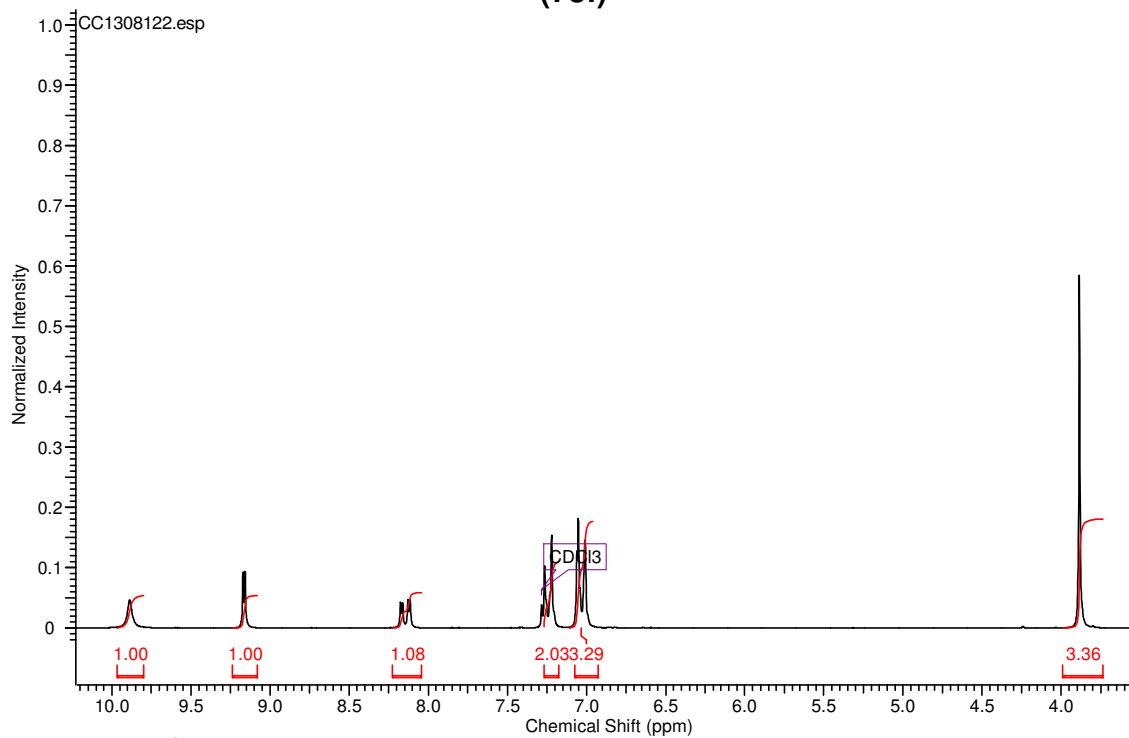
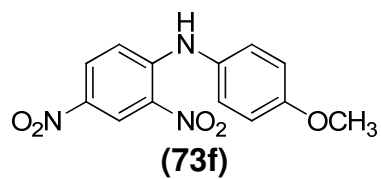
Espectro 43. Espectro de Infravermelho do composto (73e)



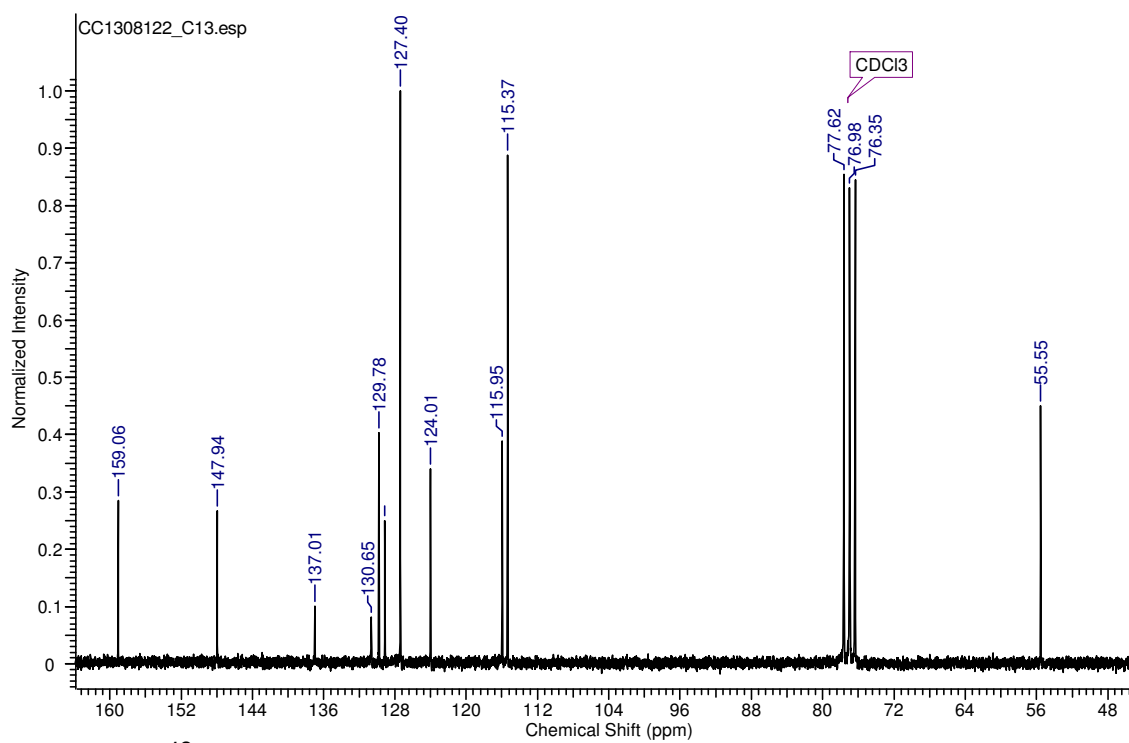
Cromatograma 11. Cromatograma do composto (73e)



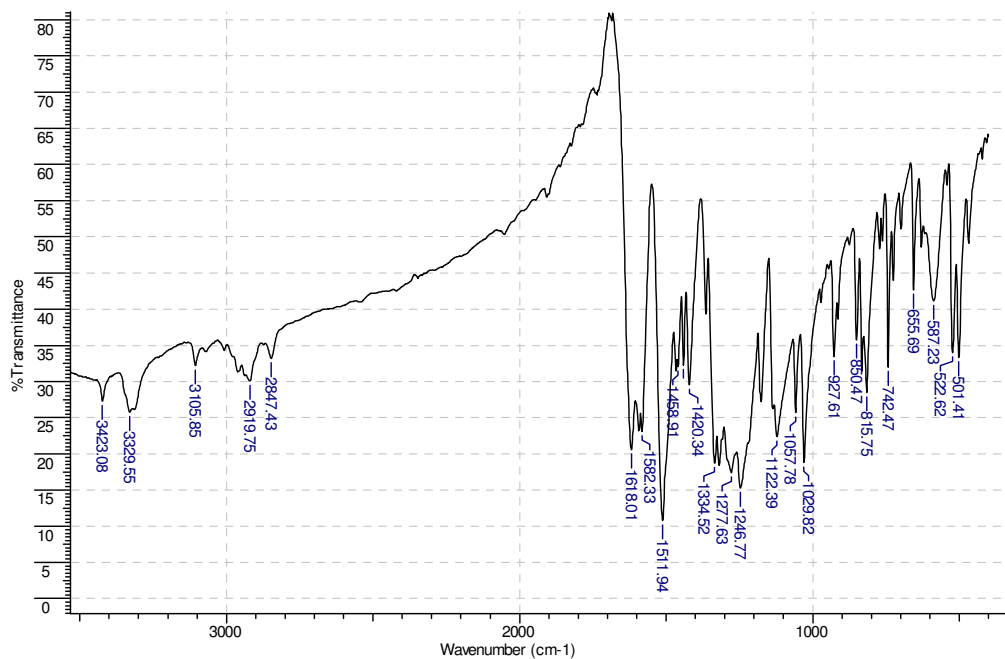
Espectro 44. Espectro de Massas do composto (73e)



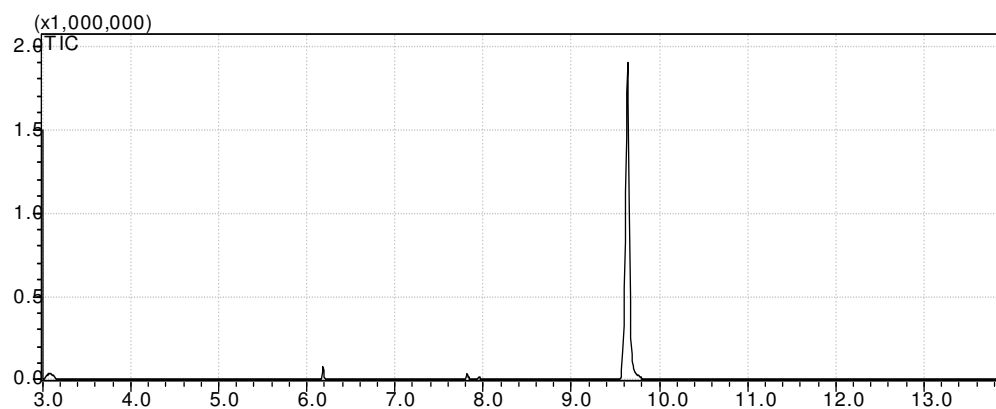
Espectro 45. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (73f)



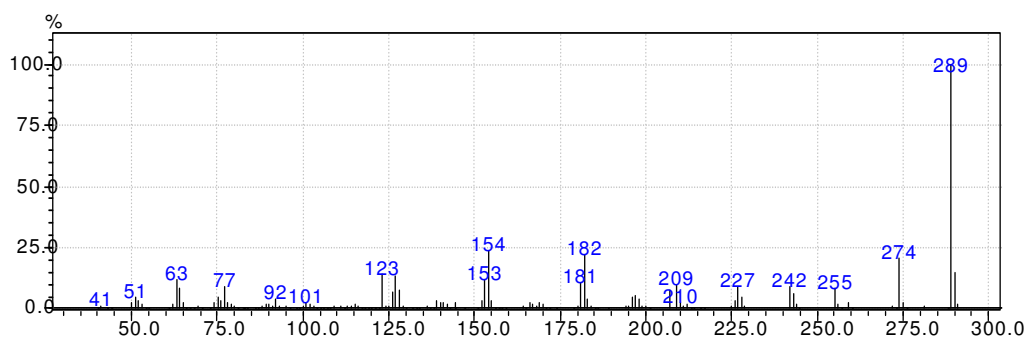
Espectro 46. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (73f)



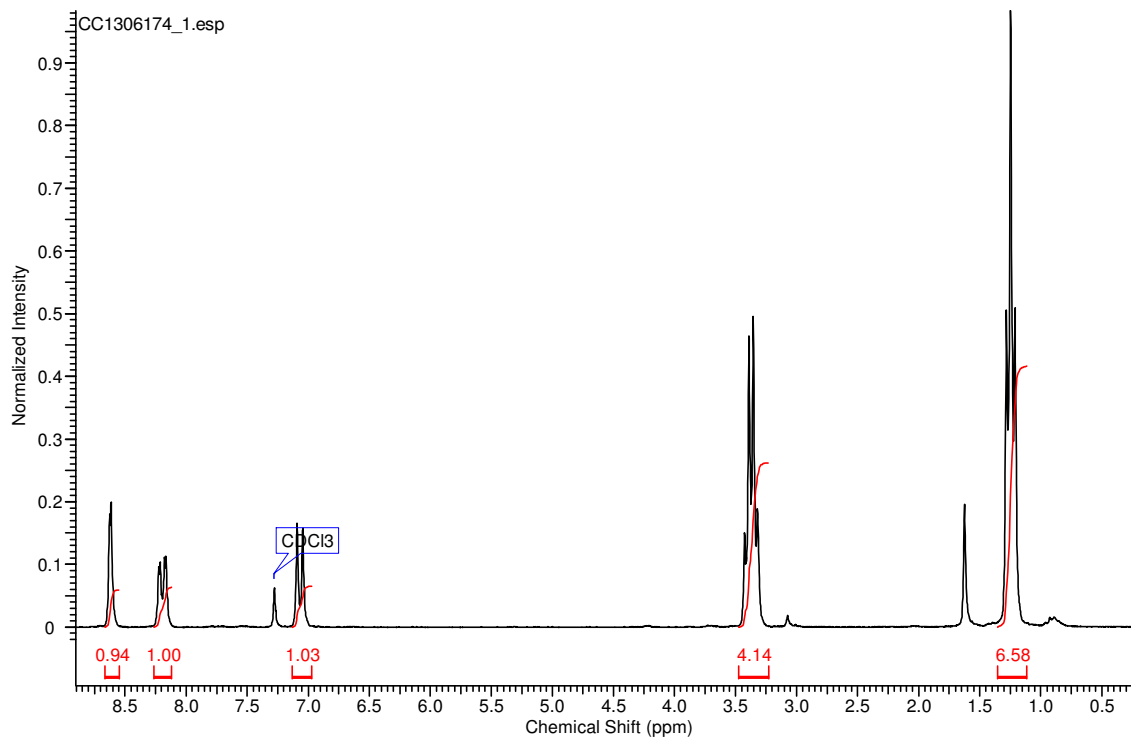
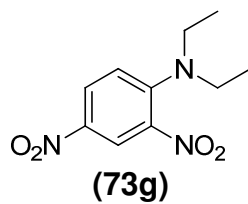
Espectro 47. Espectro de Infravermelho do composto (73f)



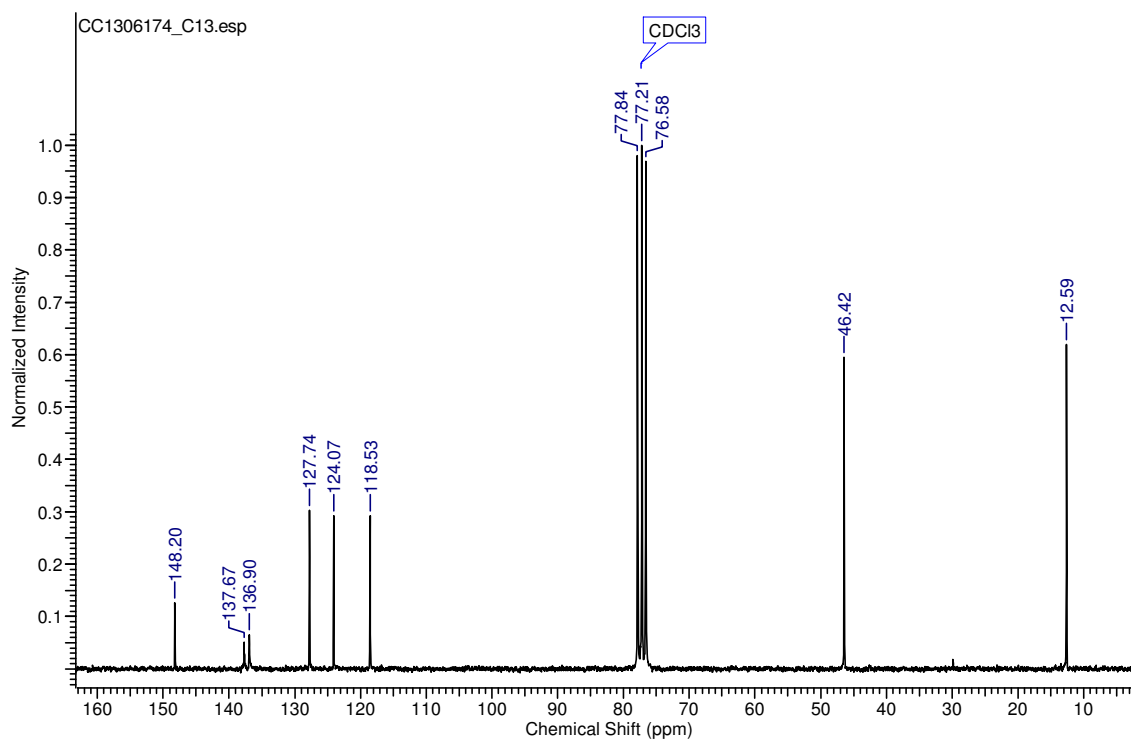
Cromatograma 12. Cromatograma do composto (73f)



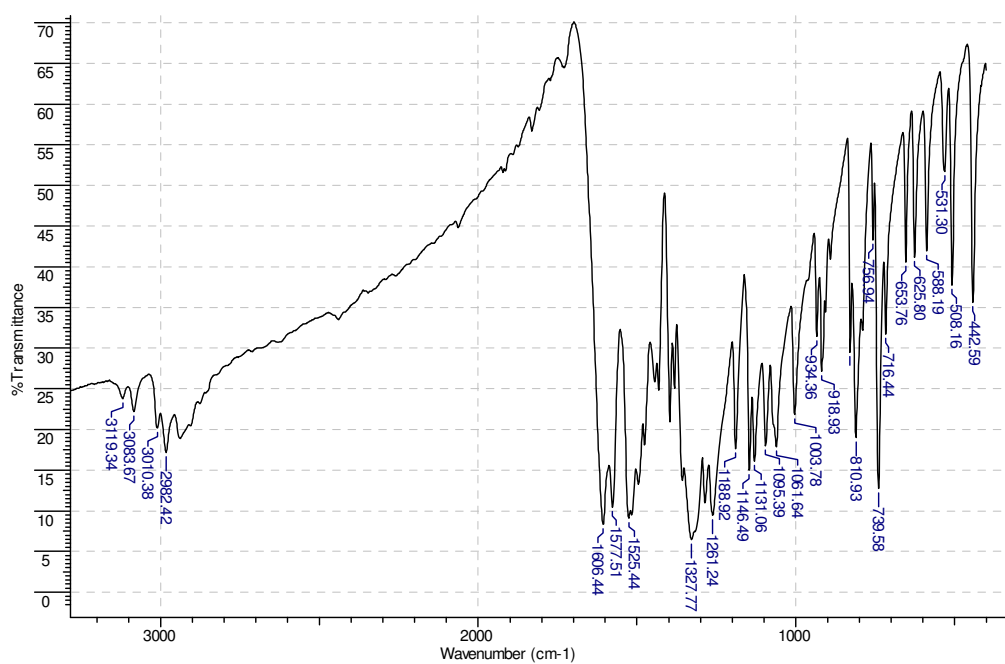
Espectro 48. Espectro de massas do composto (73f)



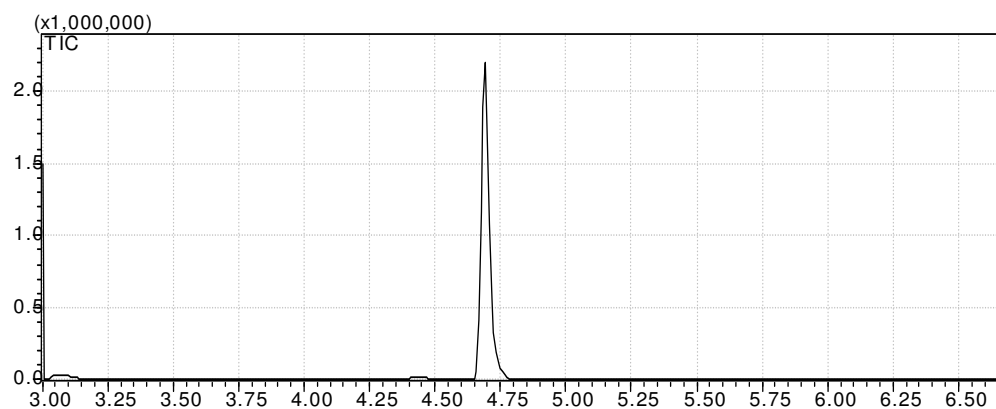
Espectro 49. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (73g)



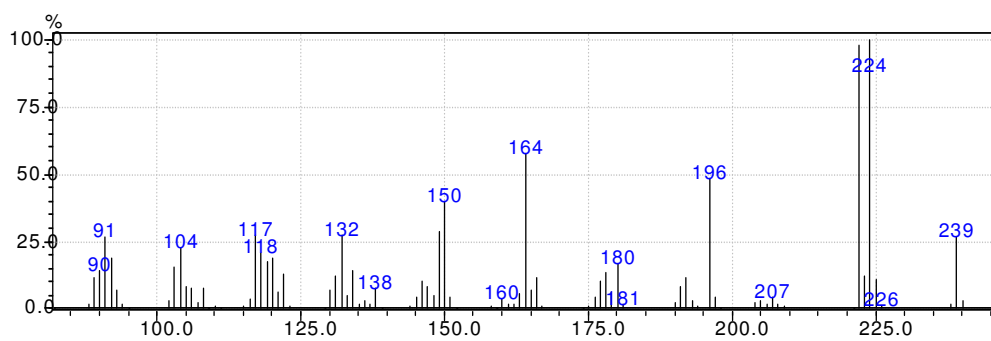
Espectro 50. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (73g)



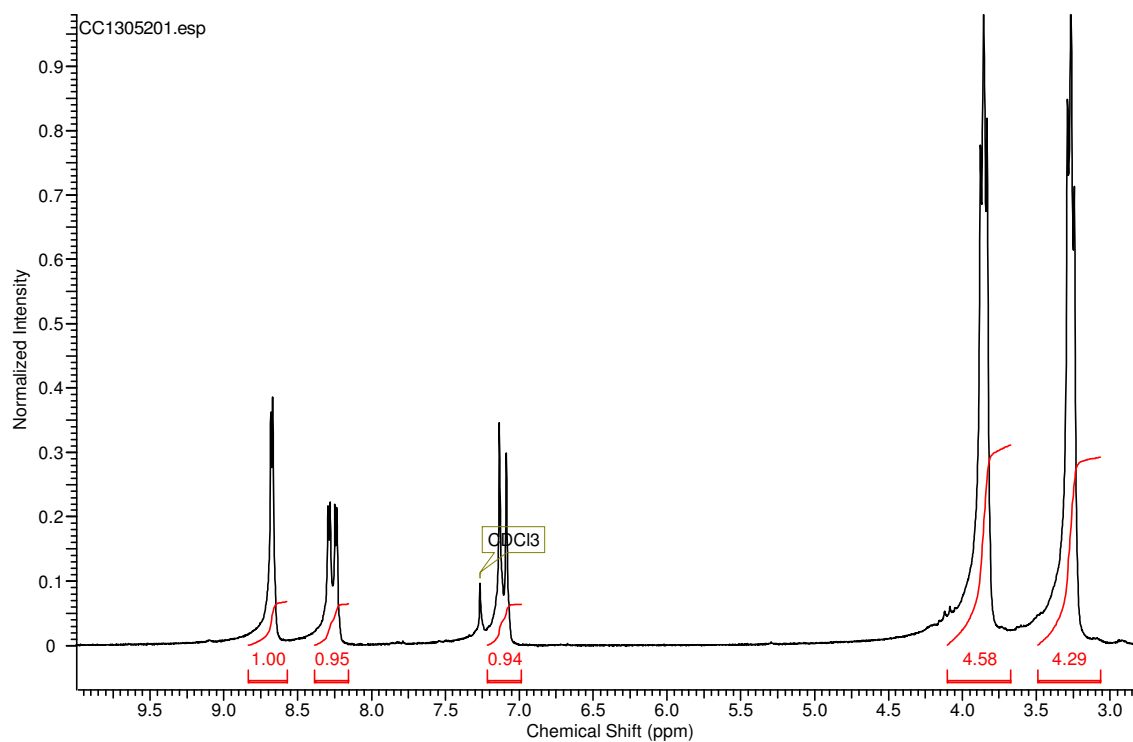
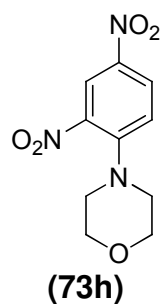
Espectro 51. Espectro de Infravermelho do composto (73g)



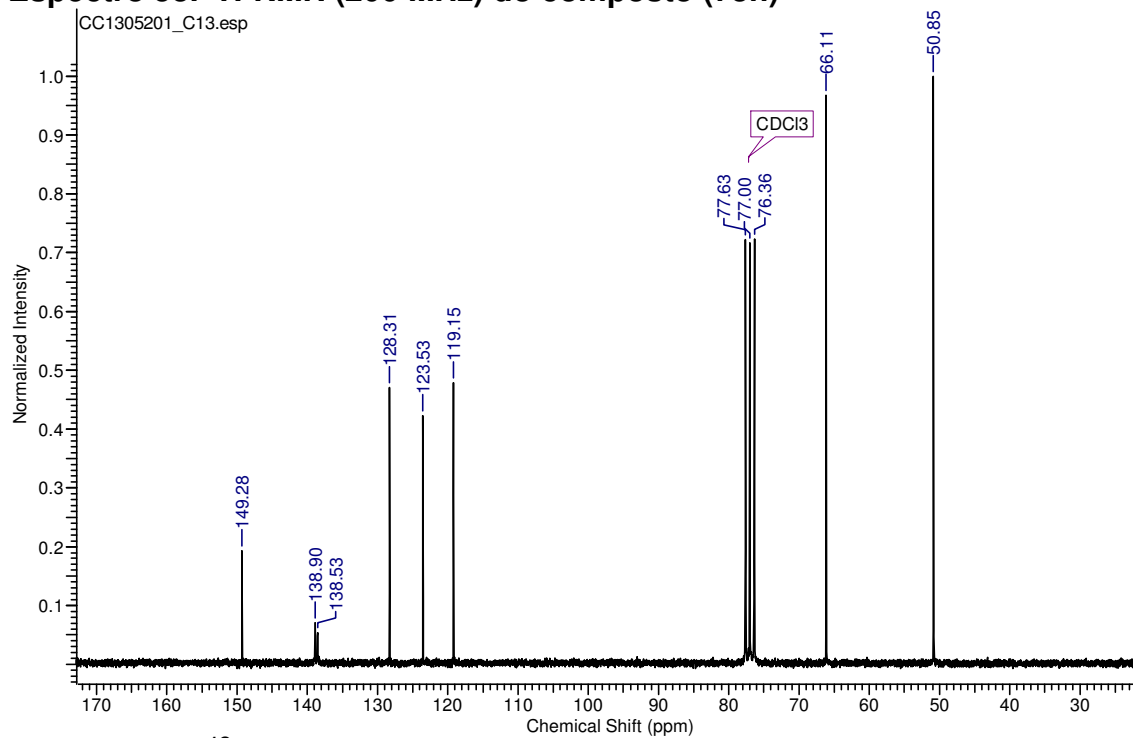
Cromatograma 13. Cromatograma do composto (73g)



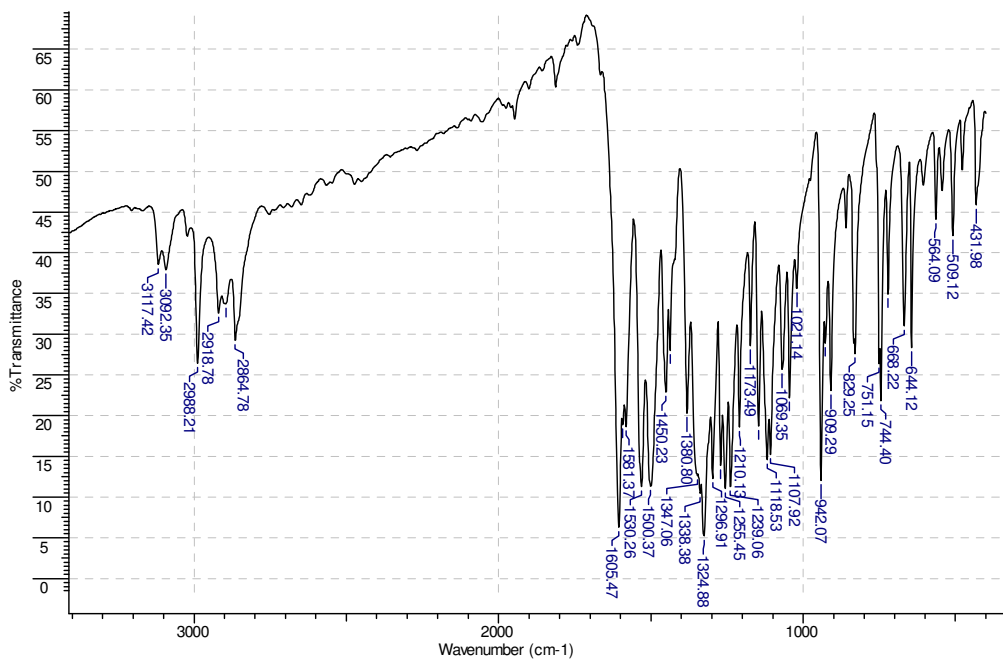
Espectro 52. Espectro de massas do composto (73g)



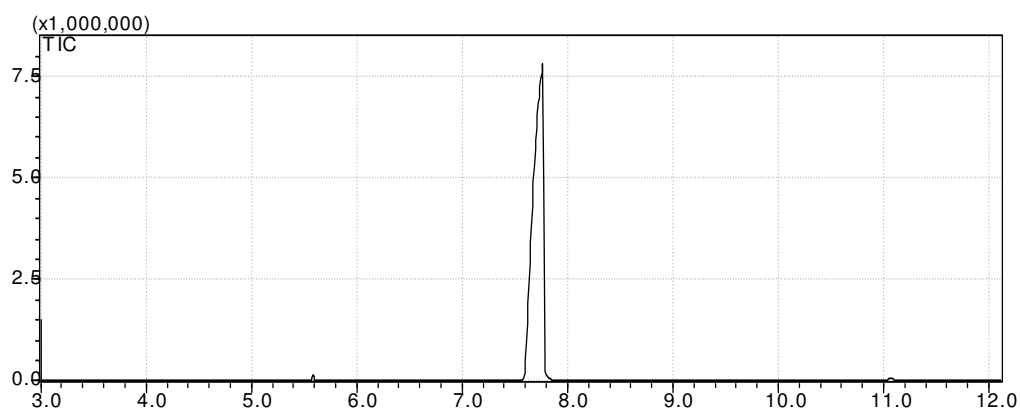
Espectro 53. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (73h)



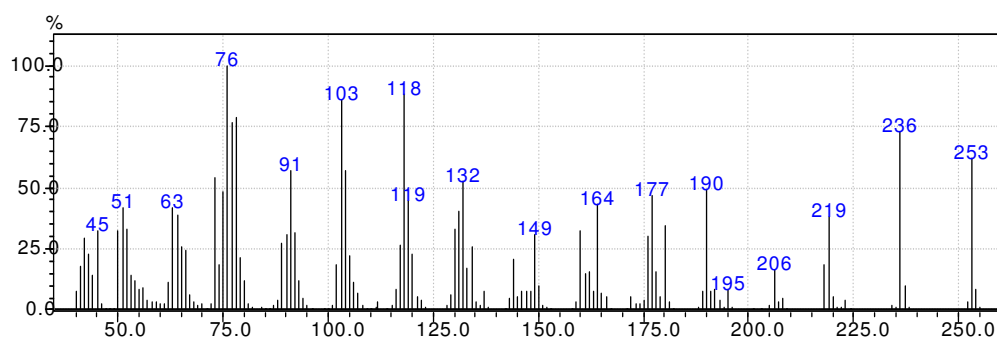
Espectro 54. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (73h)



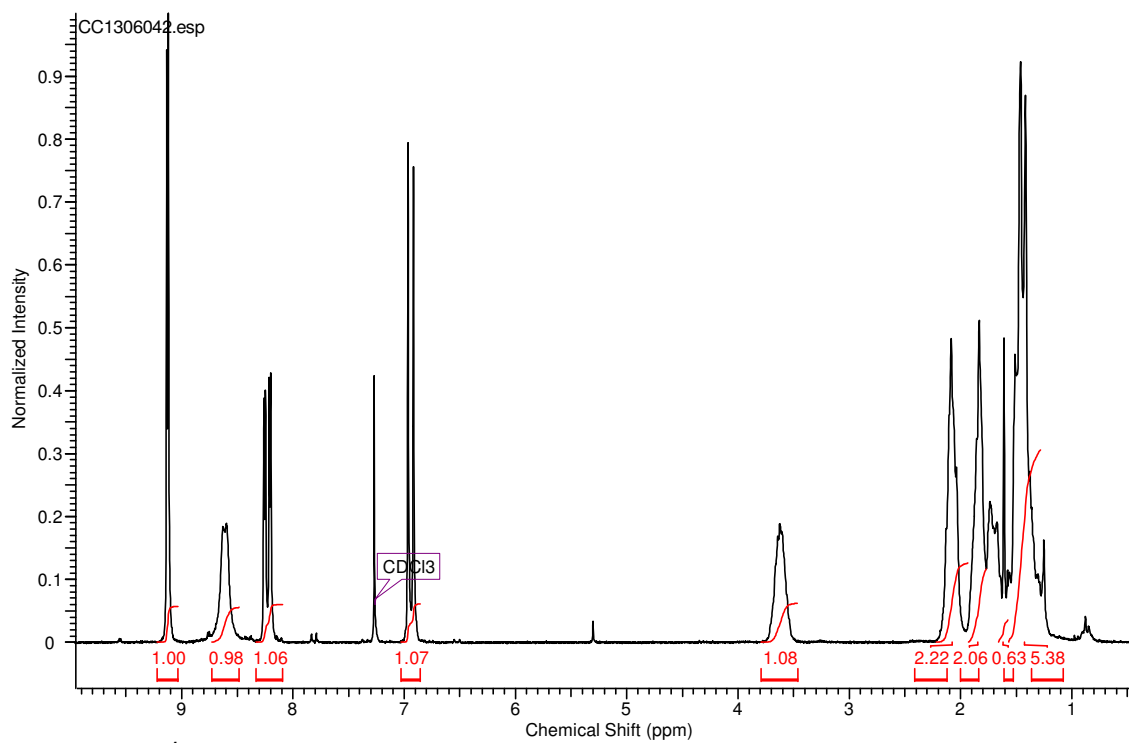
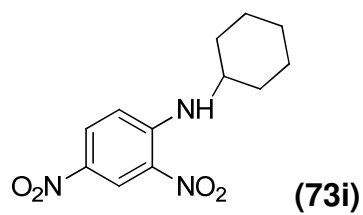
Espectro 55. Espectro de Infravermelho do composto (73h)



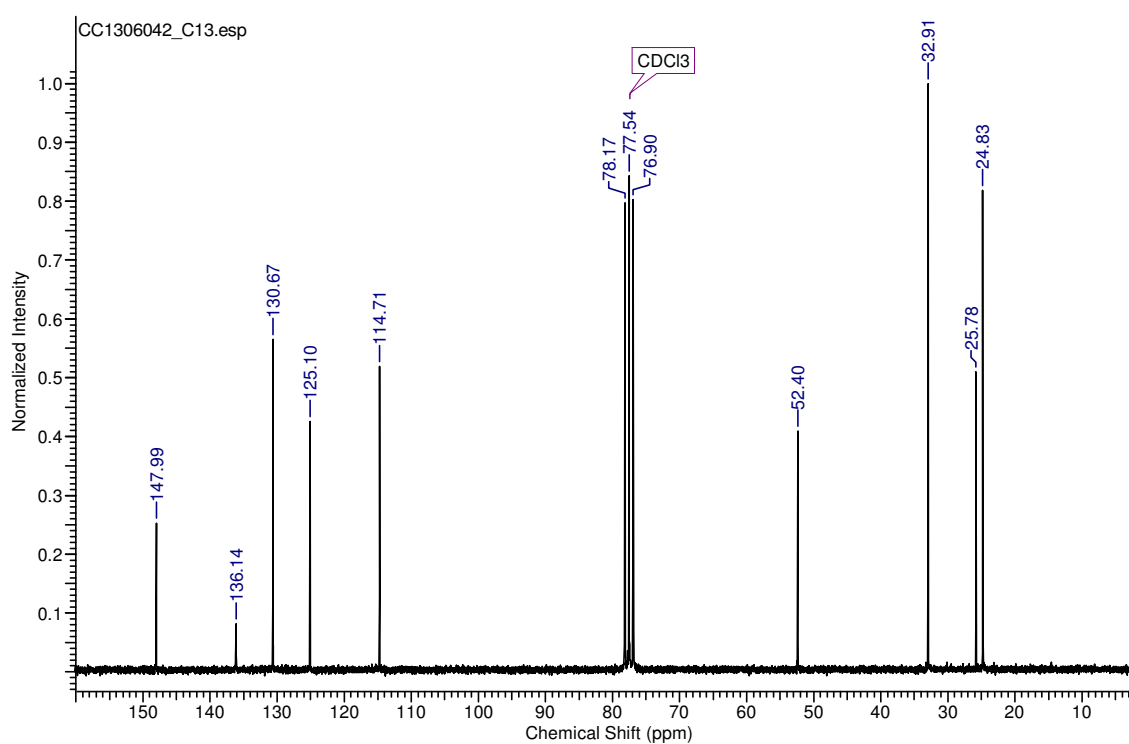
Cromatograma 14. Cromatograma do composto (73h)



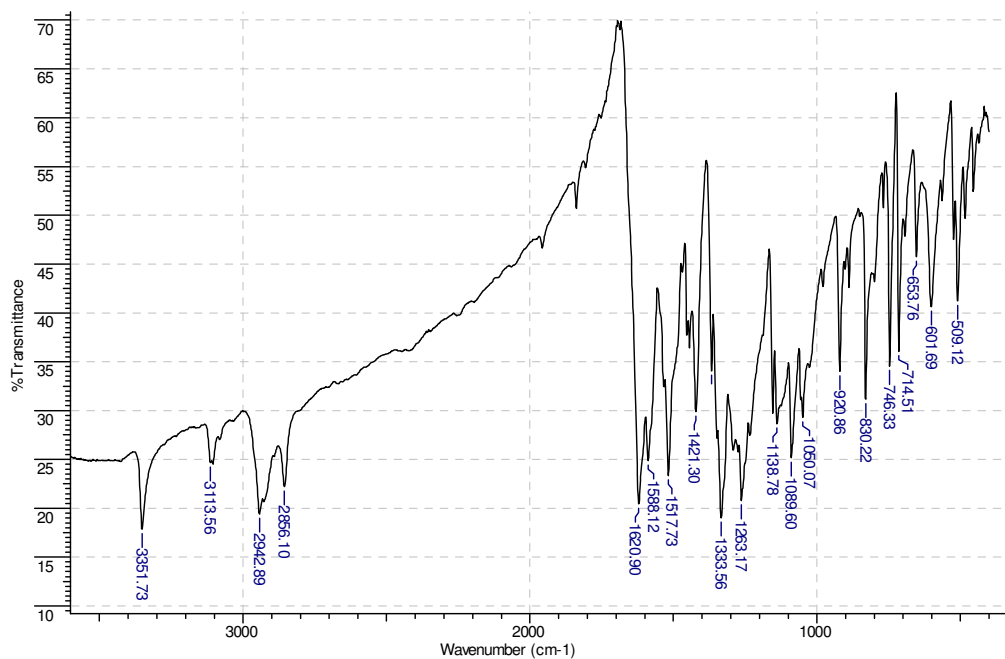
Espectro 56. Espectro de massas do composto (73h)



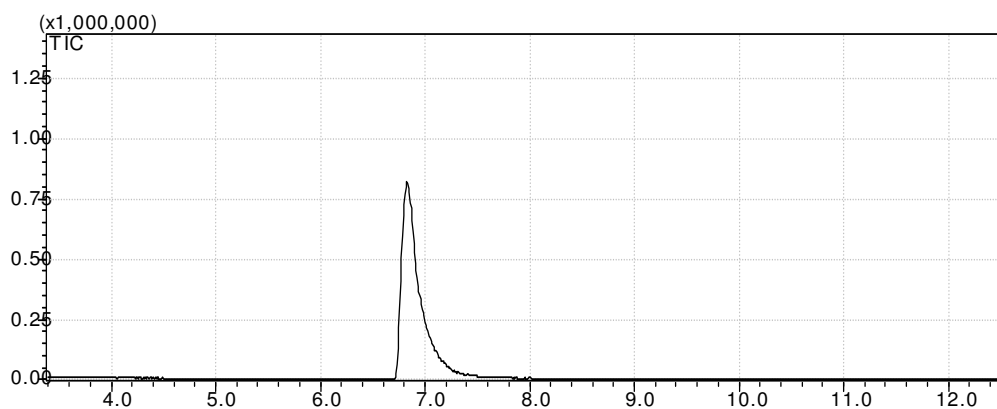
Espectro 57. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (73i)



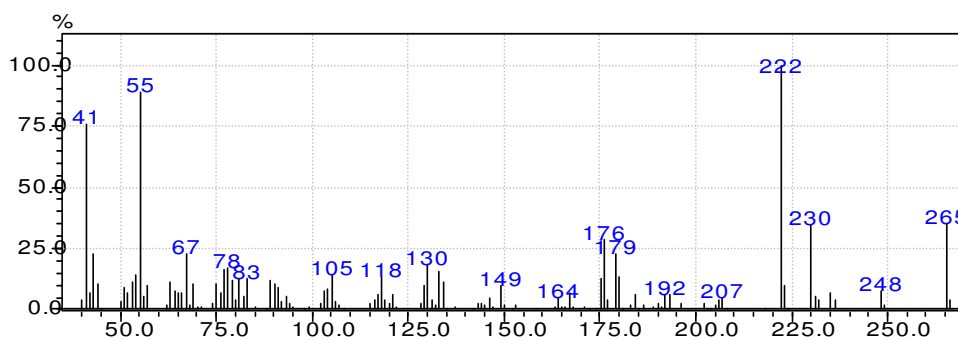
Espectro 58. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (73i)



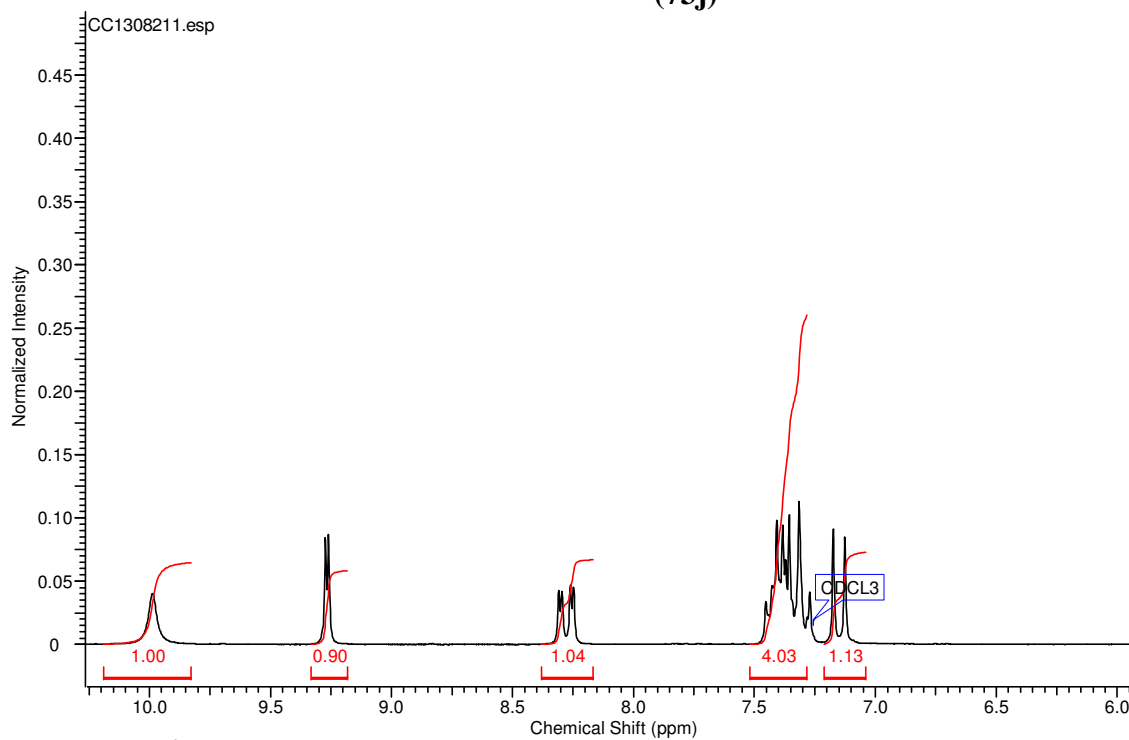
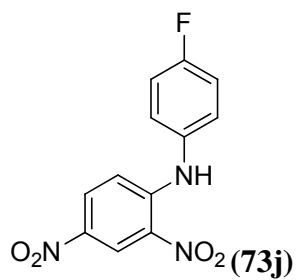
Espectro 59. Espectro de Infravermelho do composto (73i)



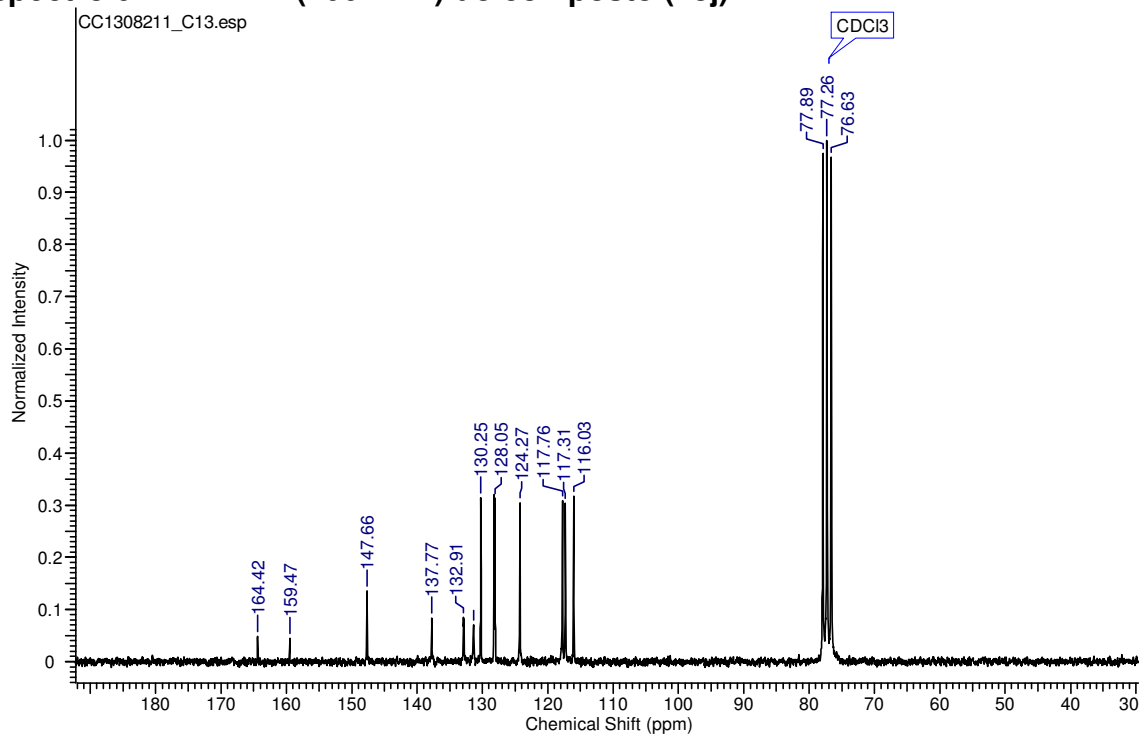
Cromatograma 15. Cromatograma do composto (73i)



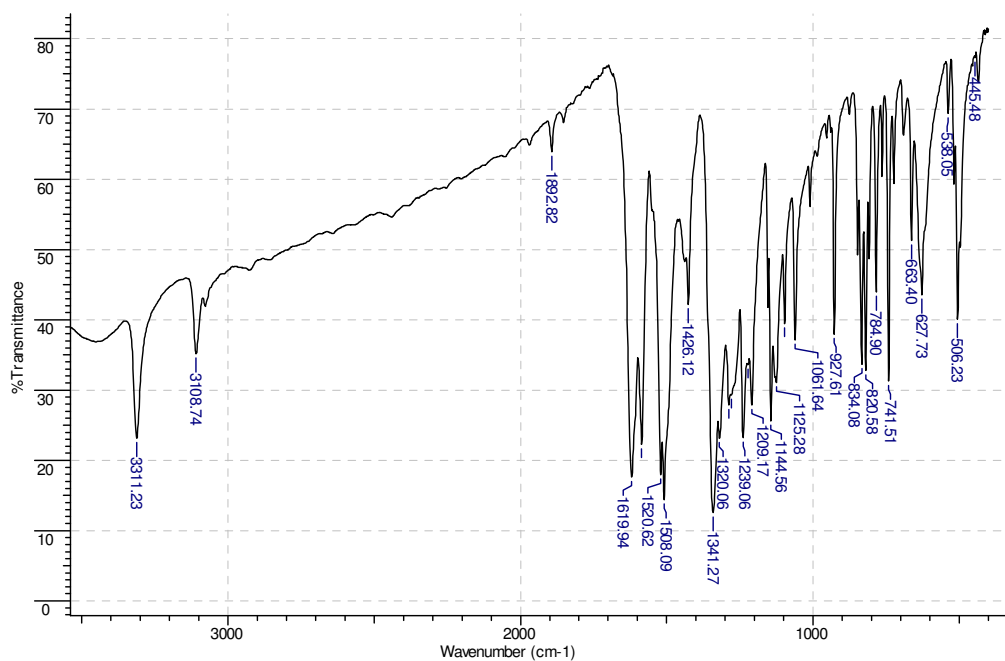
Espectro 60. Espectro de Massas do composto (73i)



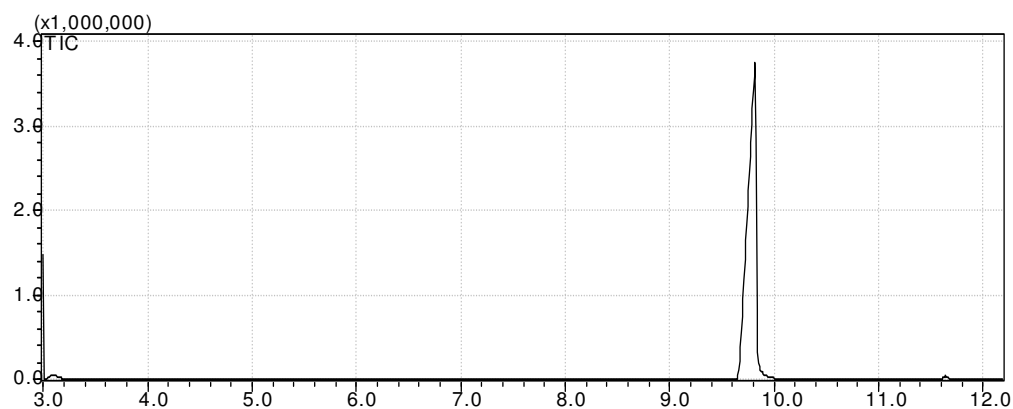
Espectro 61. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (73j)



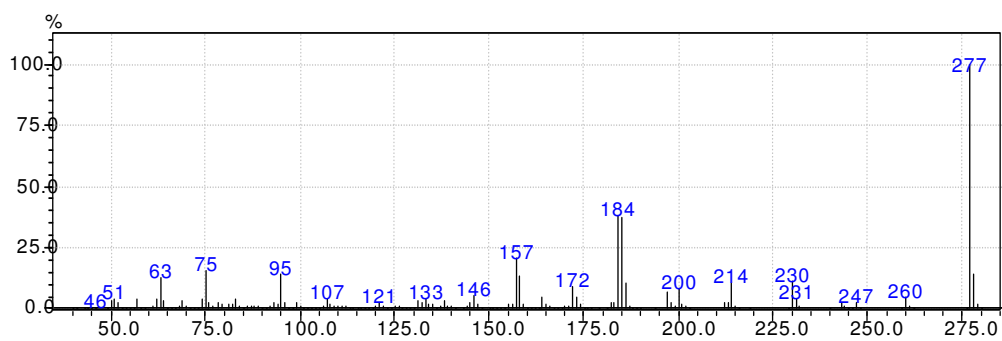
Espectro 62. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (73j)



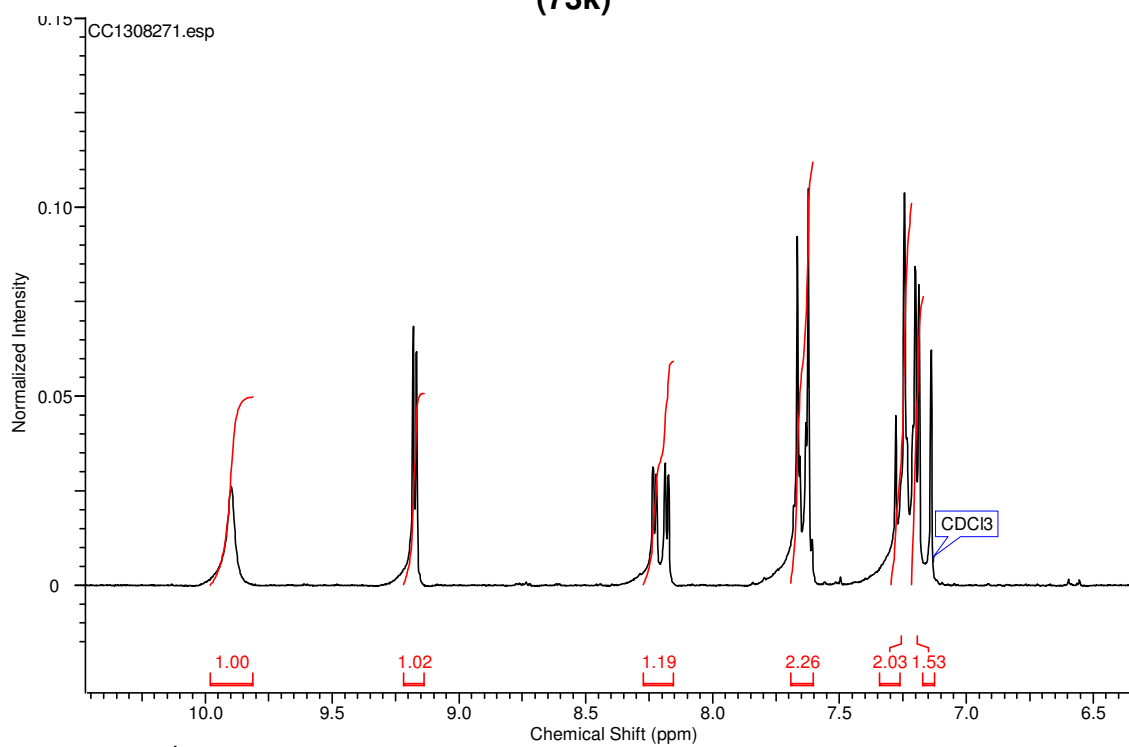
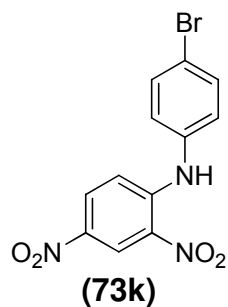
Espectro 63. Espectro de Infravermelho do composto (73j)



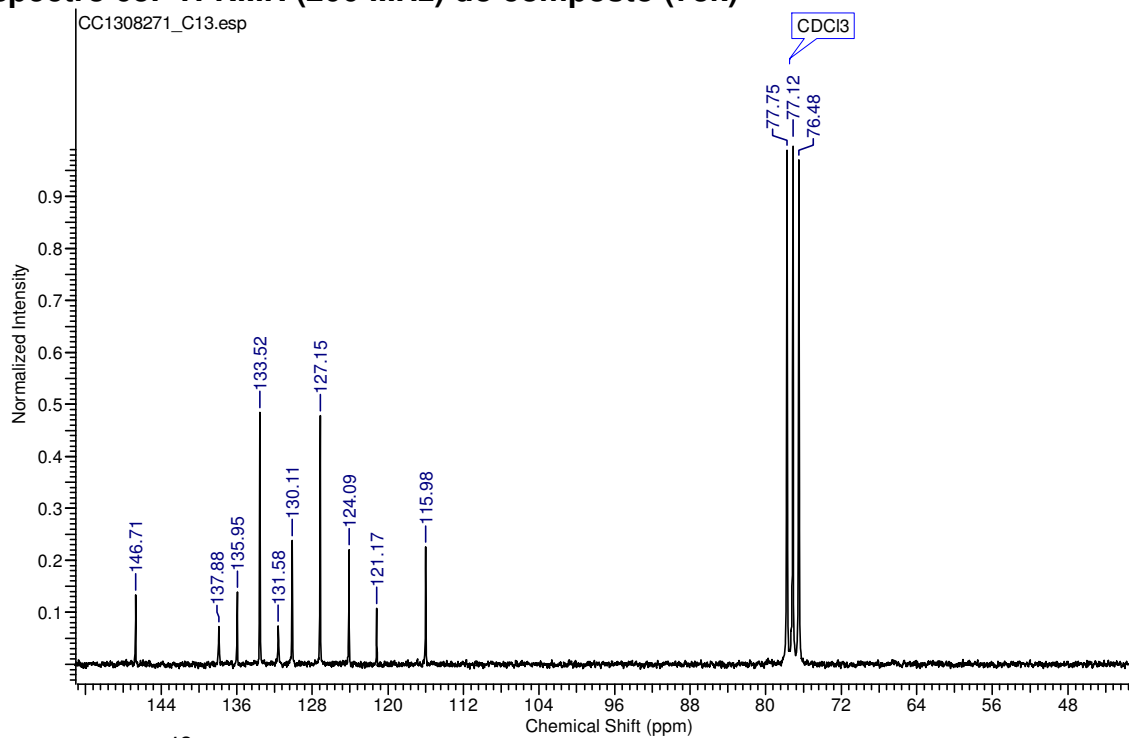
Cromatograma 16. Cromatograma do composto (73j)



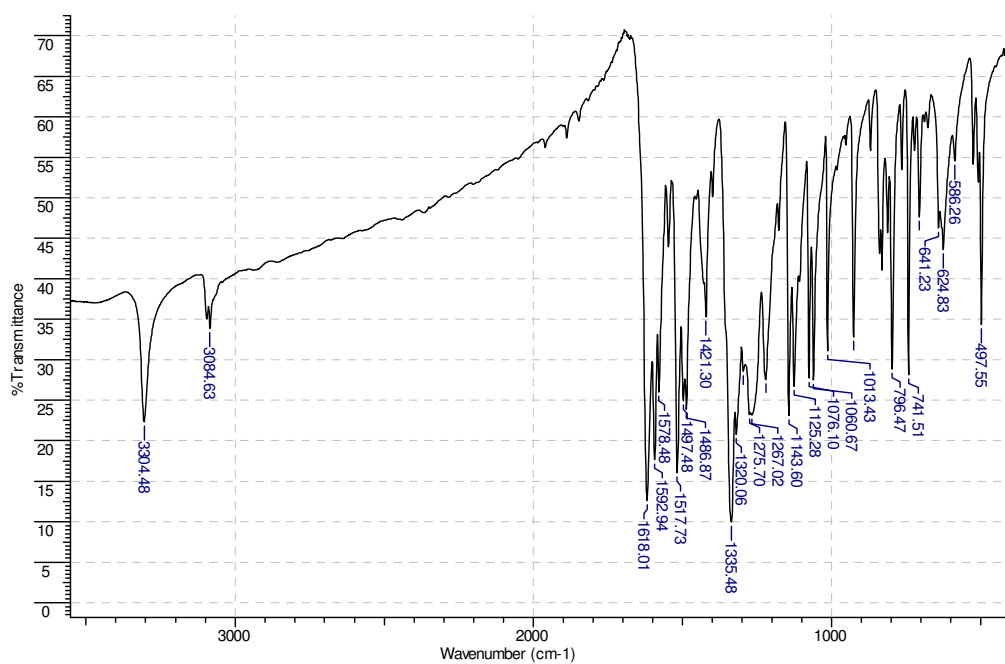
Espectro 64. Espectro de massas do composto (73j)



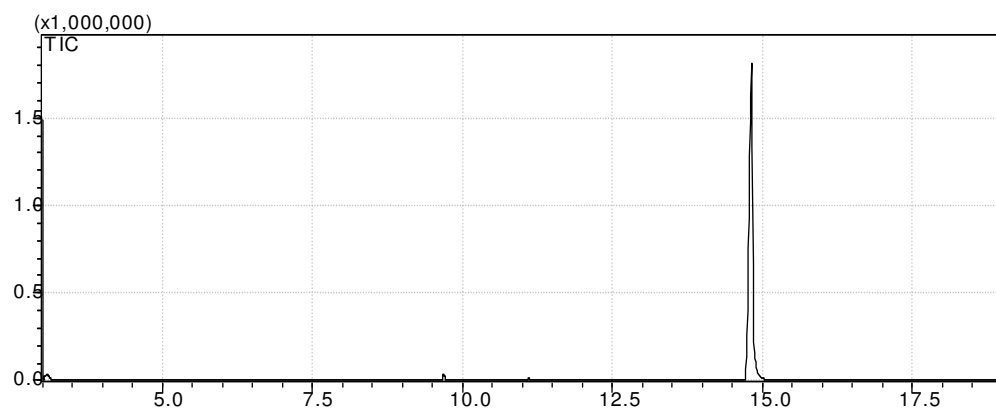
Espectro 65. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (73k)



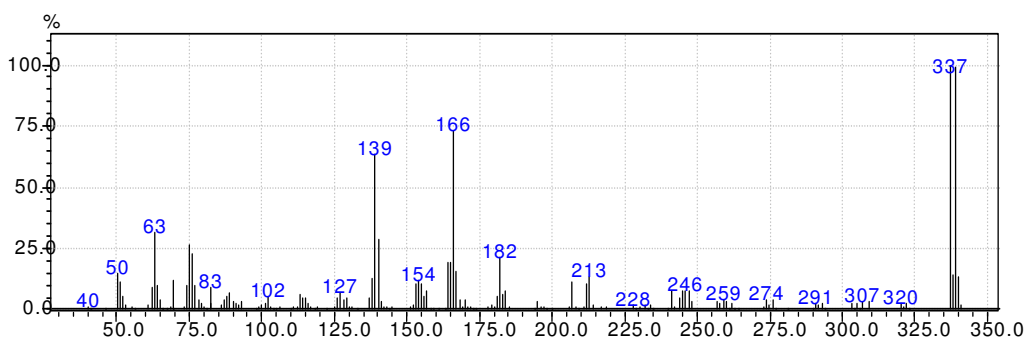
Espectro 66. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (73k)



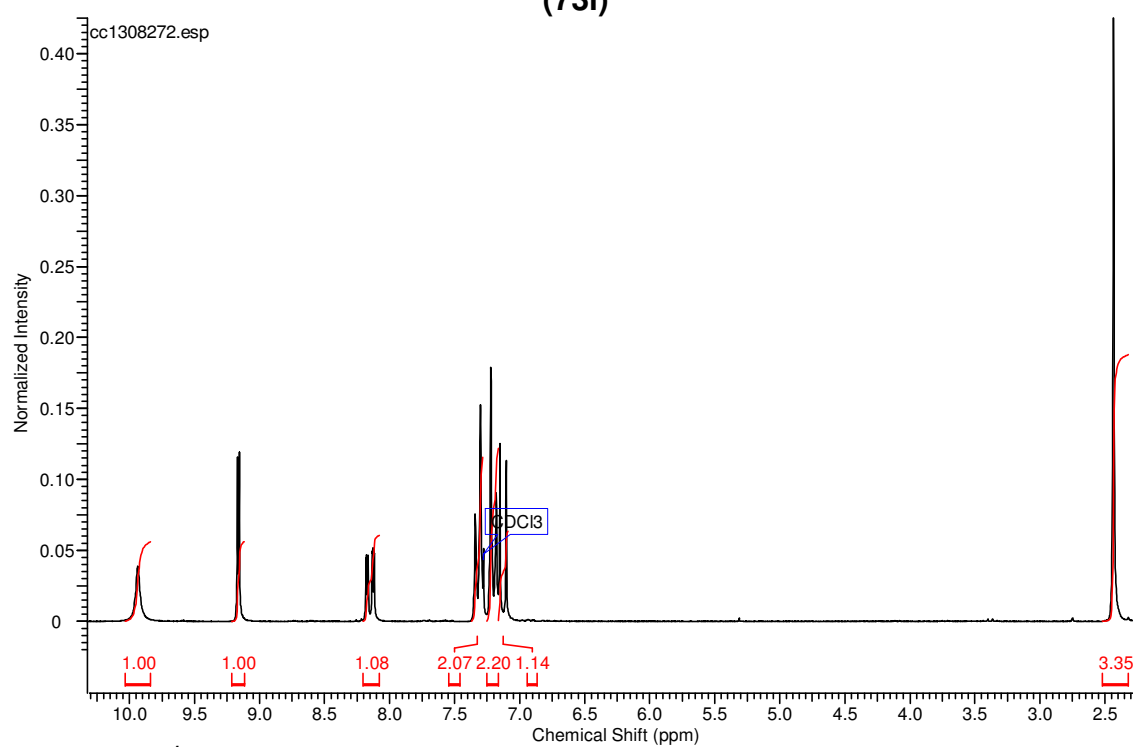
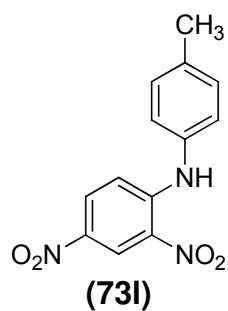
Espectro 67. Espectro de Infravermelho do composto (73k)



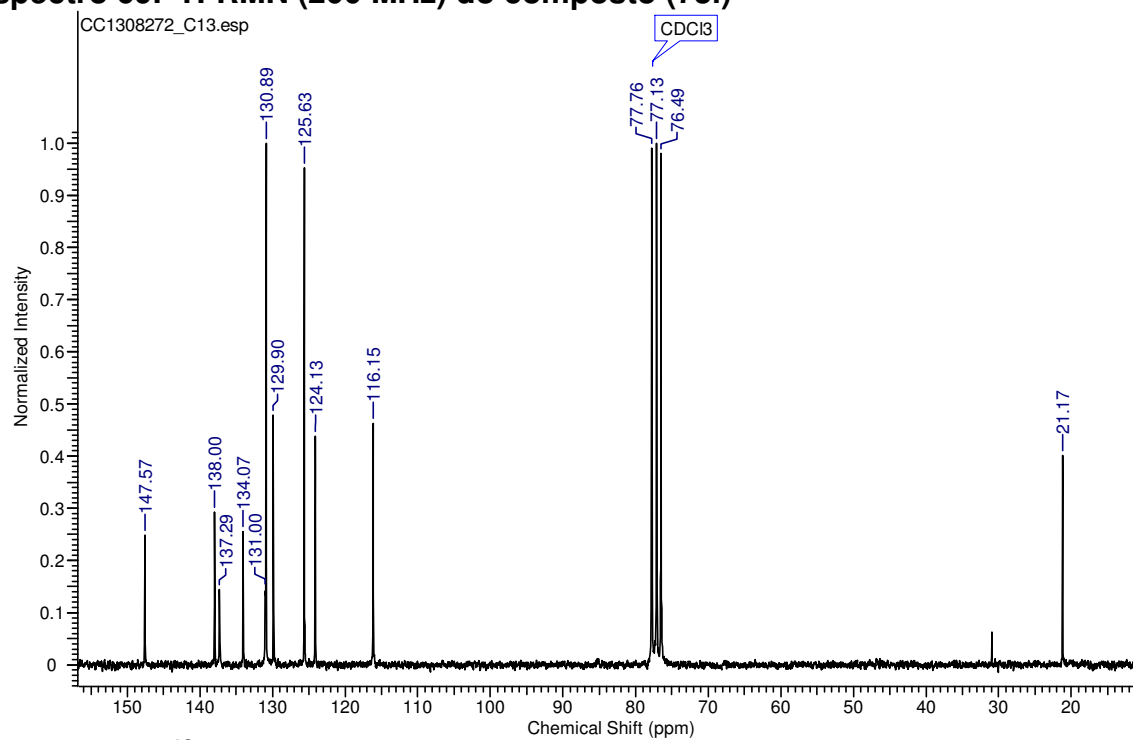
Cromatograma 17. Cromatograma do composto (73k)



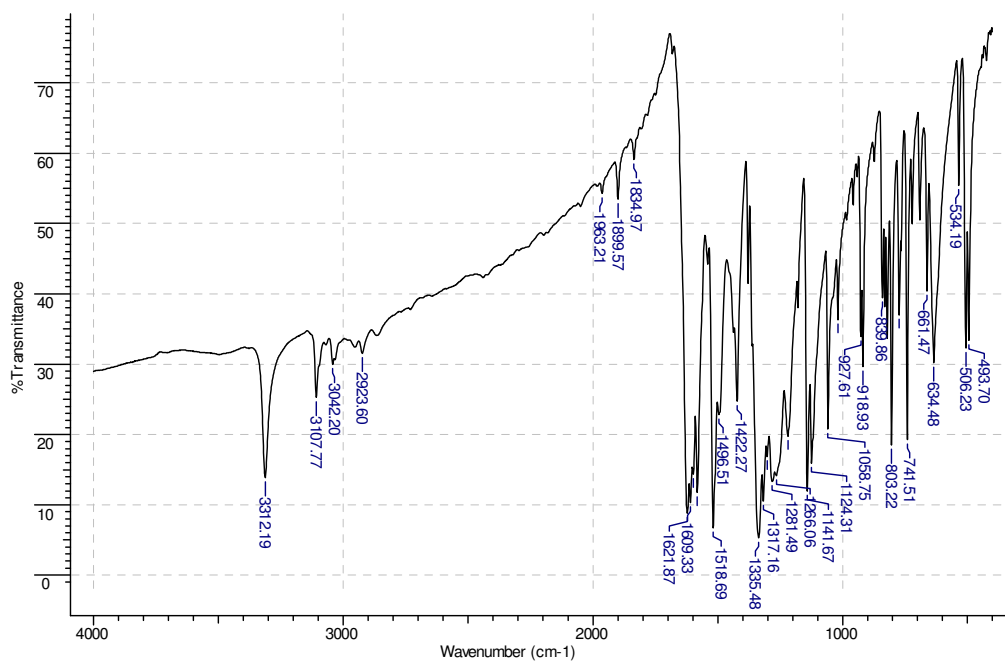
Espectro 68. Espectro de massas do composto (73k)



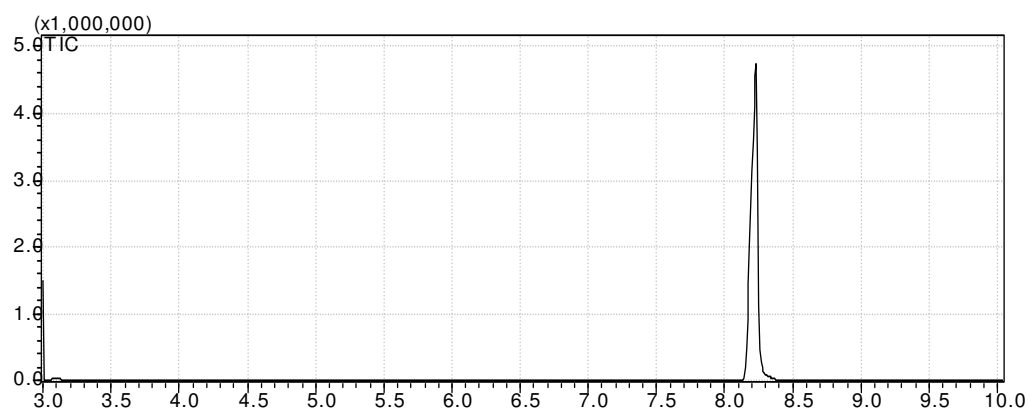
Espectro 69. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (73I)



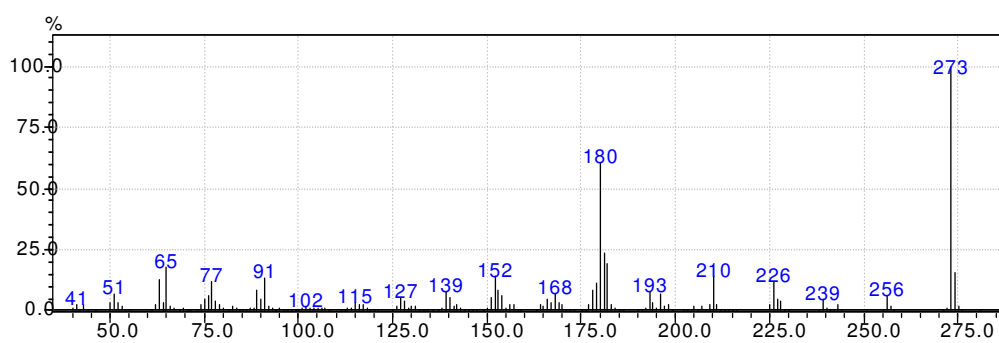
Espectro 70. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (73I)



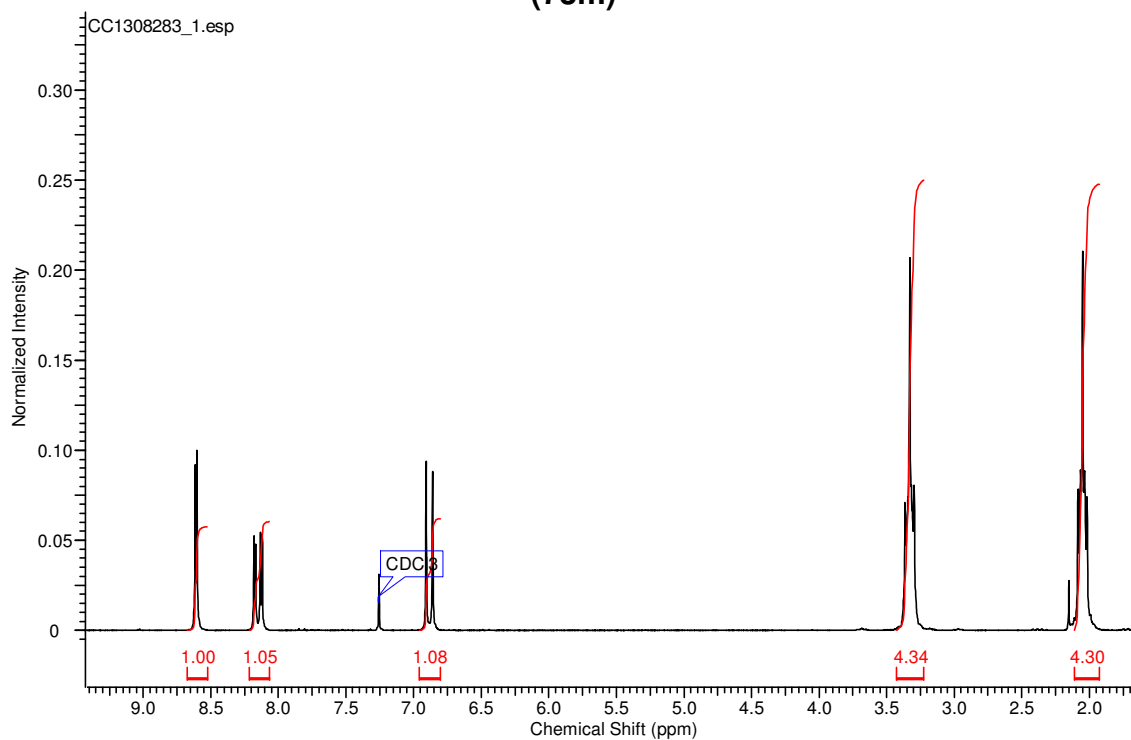
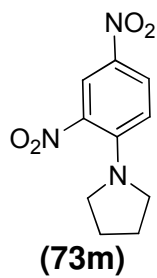
Espectro 71. Espectro de Infravermelho do composto (73I)



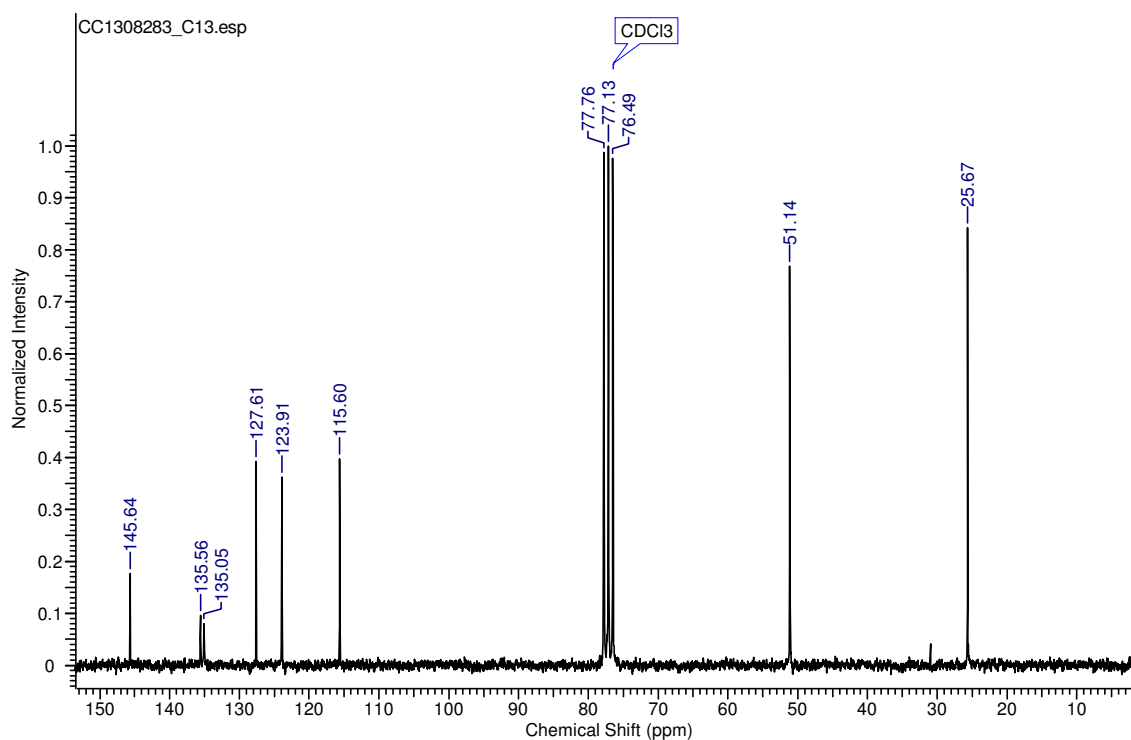
Cromatograma 18. Cromatograma do composto (73I)



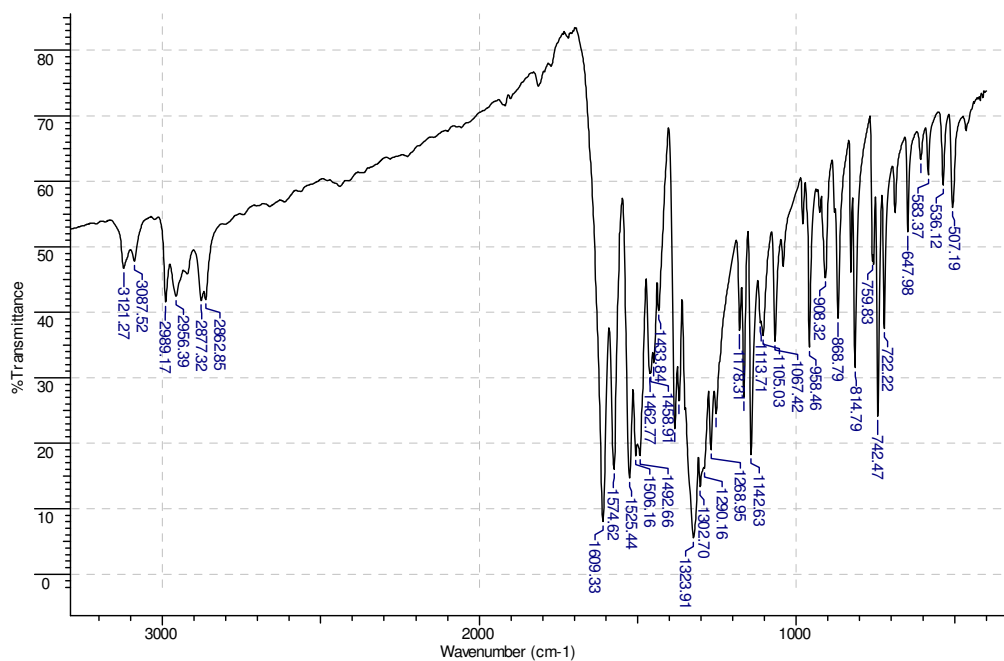
Espectro 72. Espectro de massas do composto (73I)



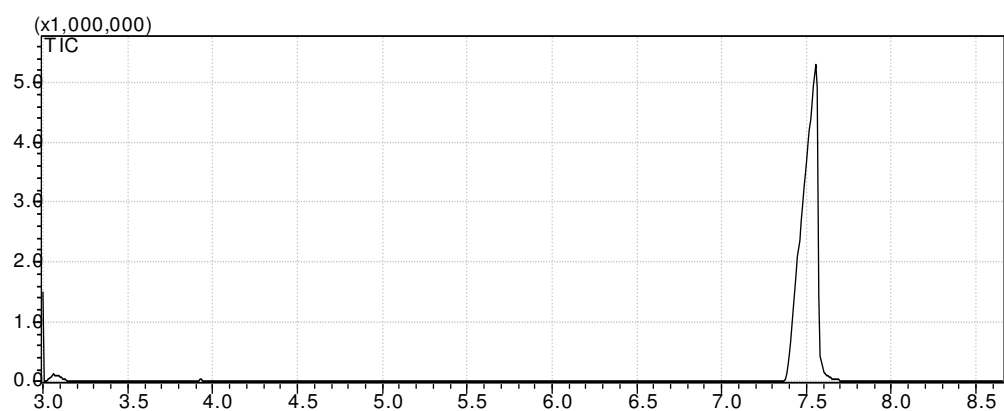
Espectro 73. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (73m)



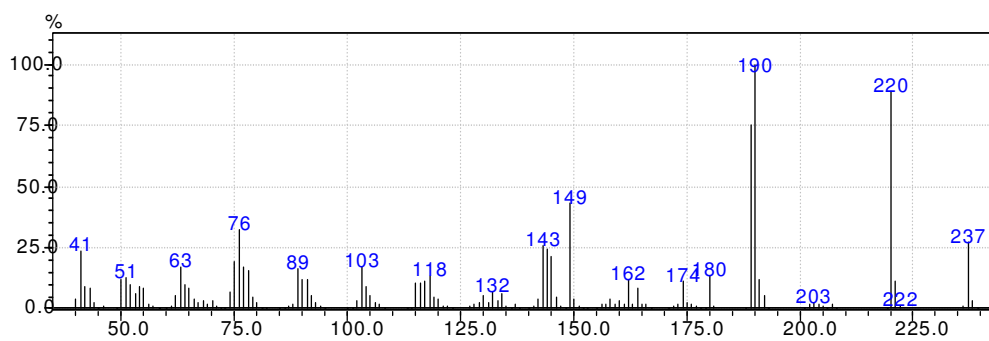
Espectro 74. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (73m)



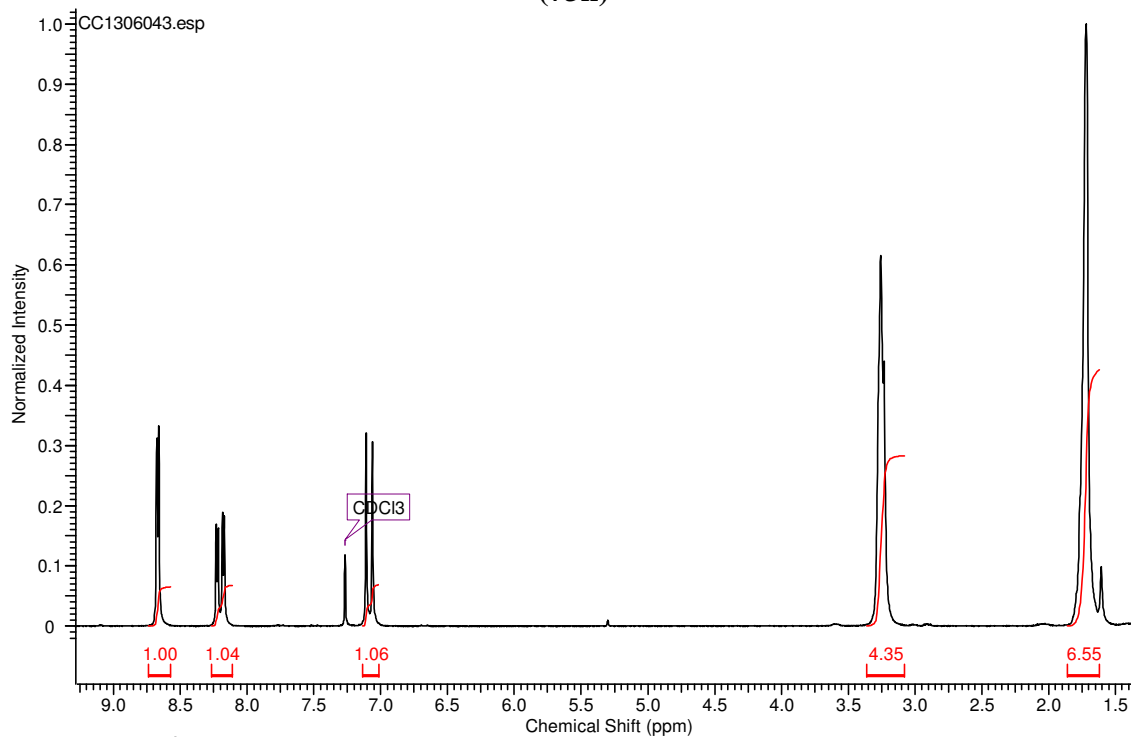
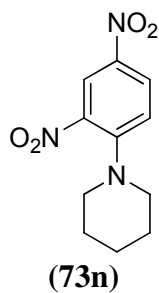
Espectro 75. Espectro de Infravermelho do composto (73m)



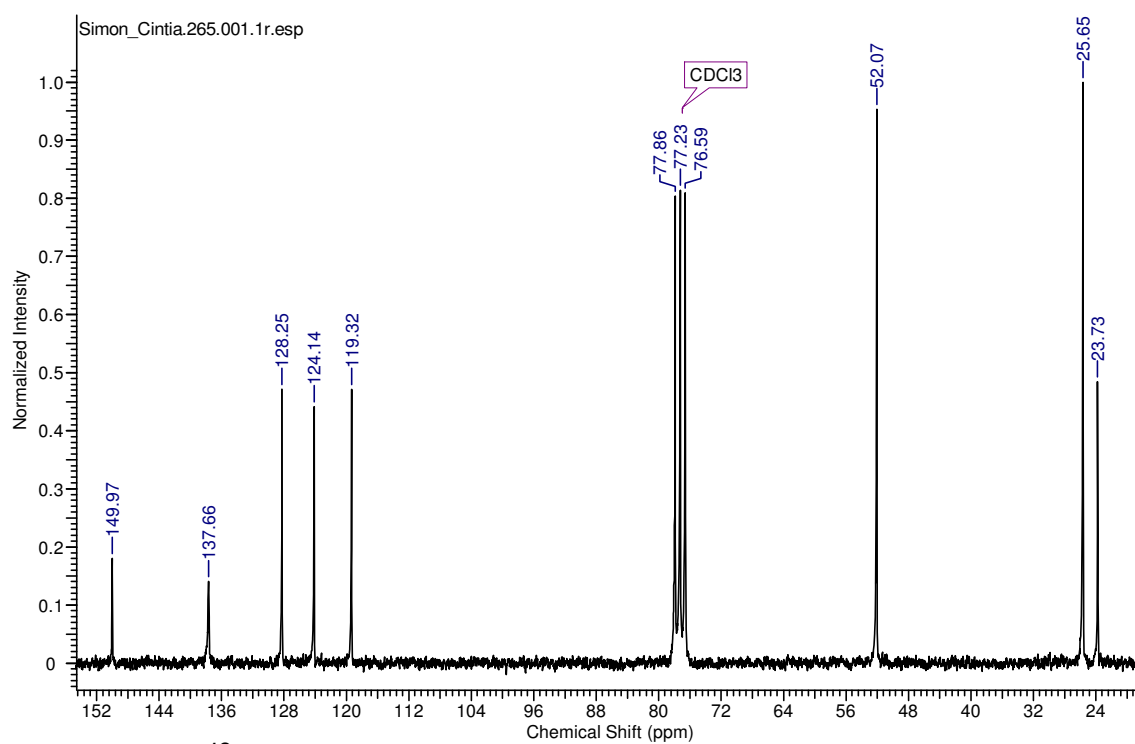
Cromatograma 19. Cromatograma do composto (73m)



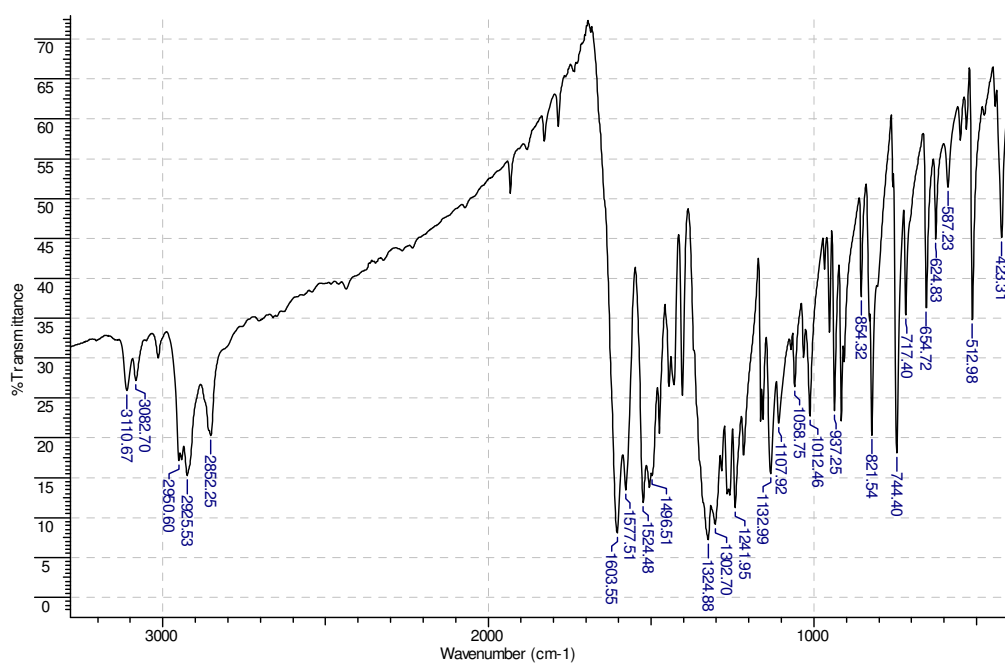
Espectro 76. Espectro de massas do composto (73m)



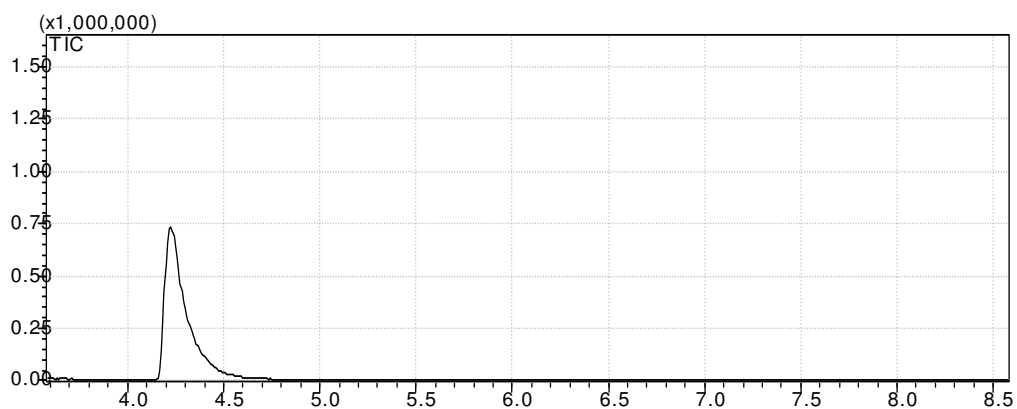
Espectro 77. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (73n)



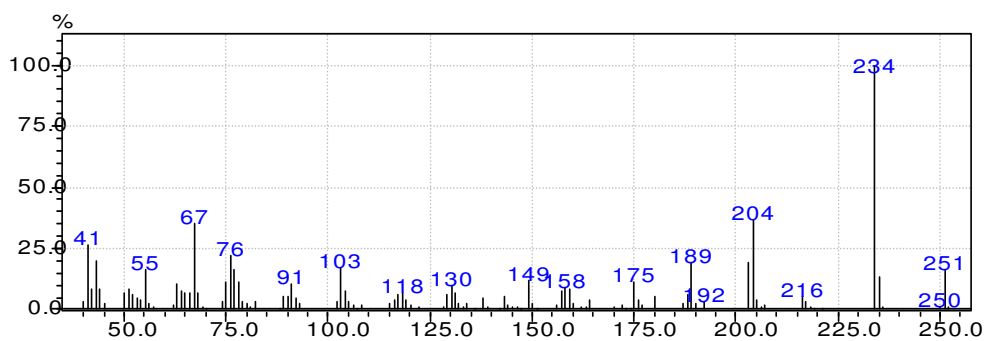
Espectro 78. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (73n)



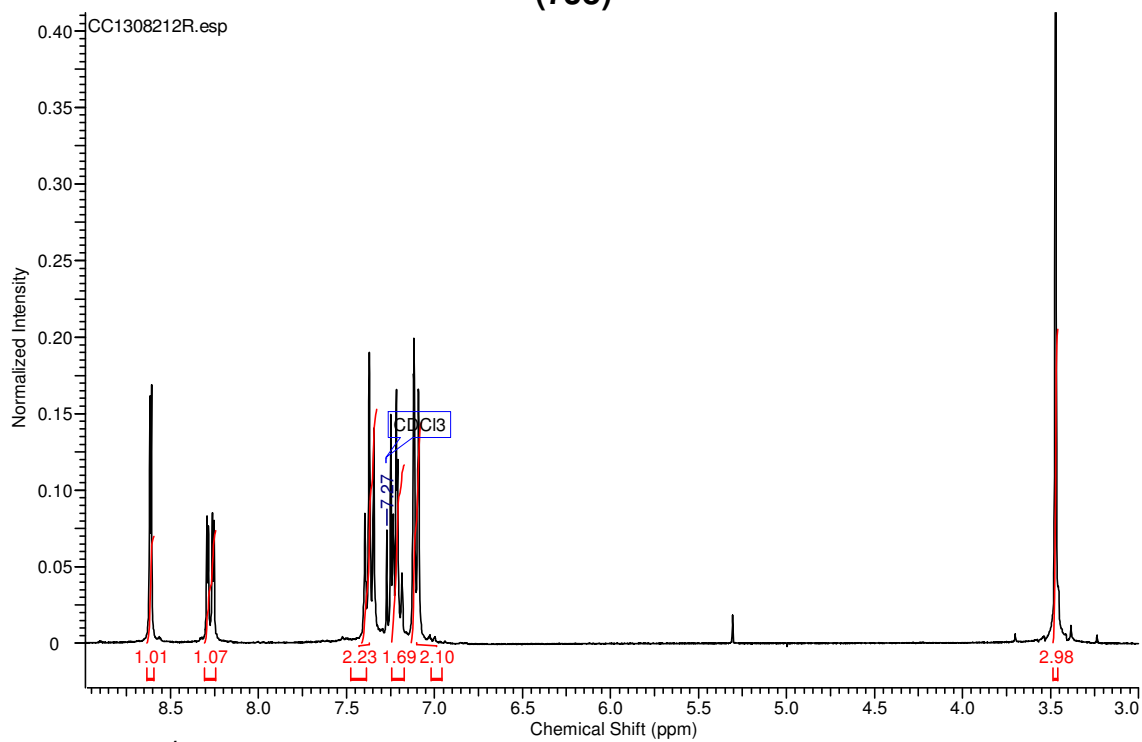
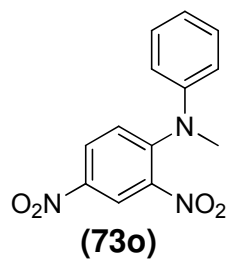
Espectro 79. Espectro de Infravermelho do composto (73n)



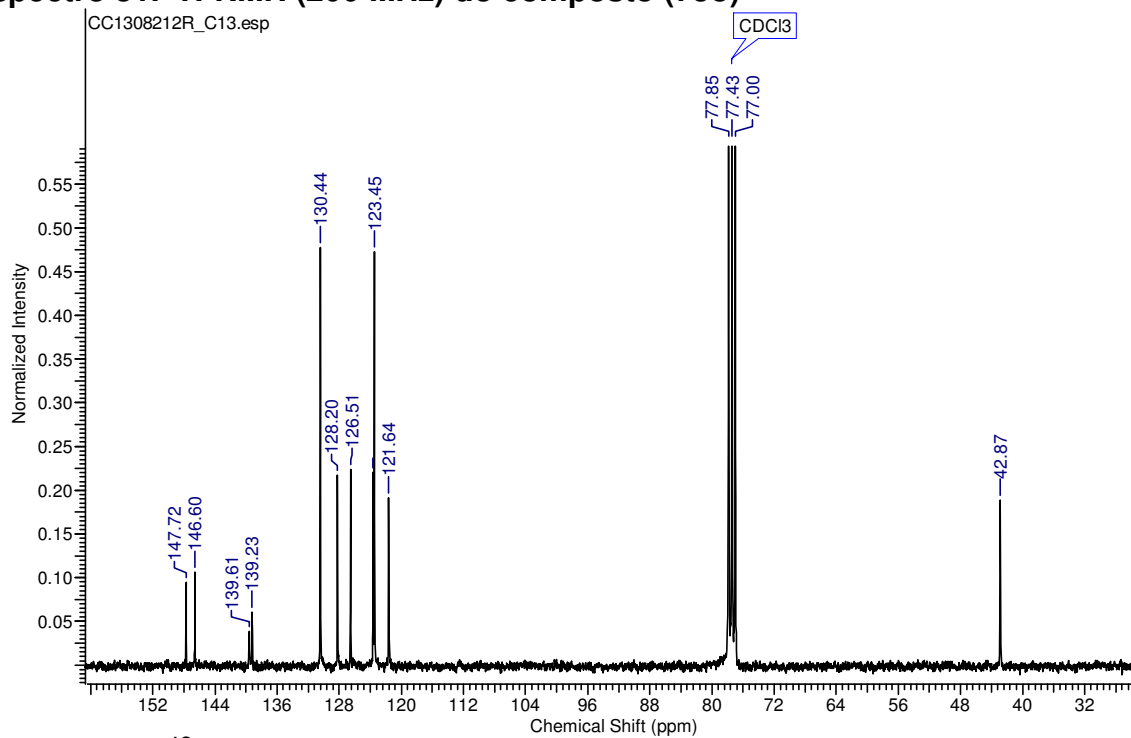
Cromatograma 20. Cromatograma do composto (73n)



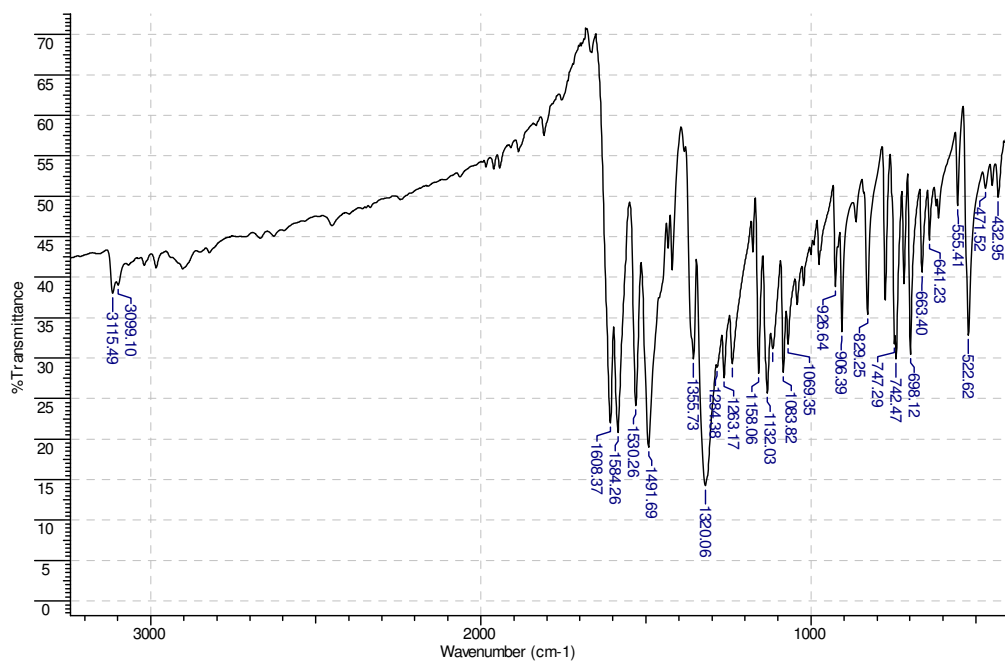
Espectro 80. Espectro de Massas do composto (73n)



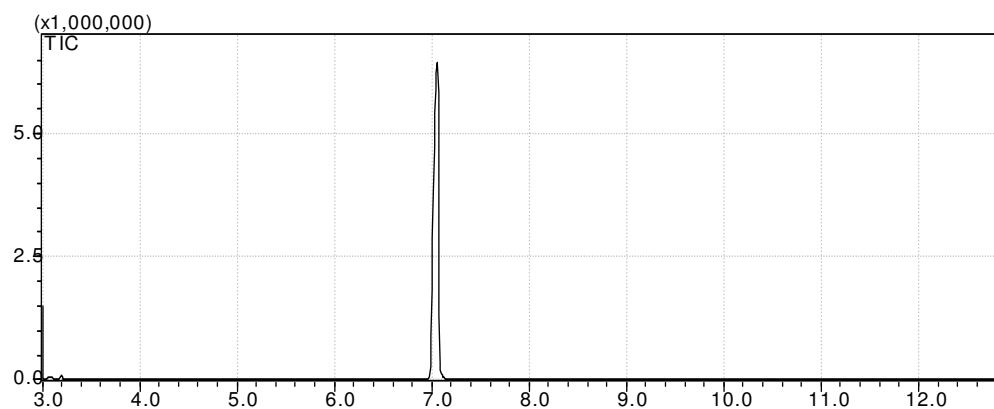
Espectro 81. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (73o)



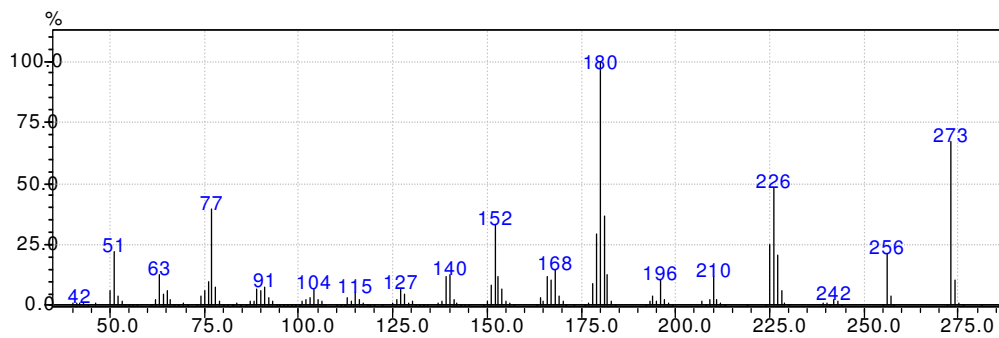
Espectro 82. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (73o)



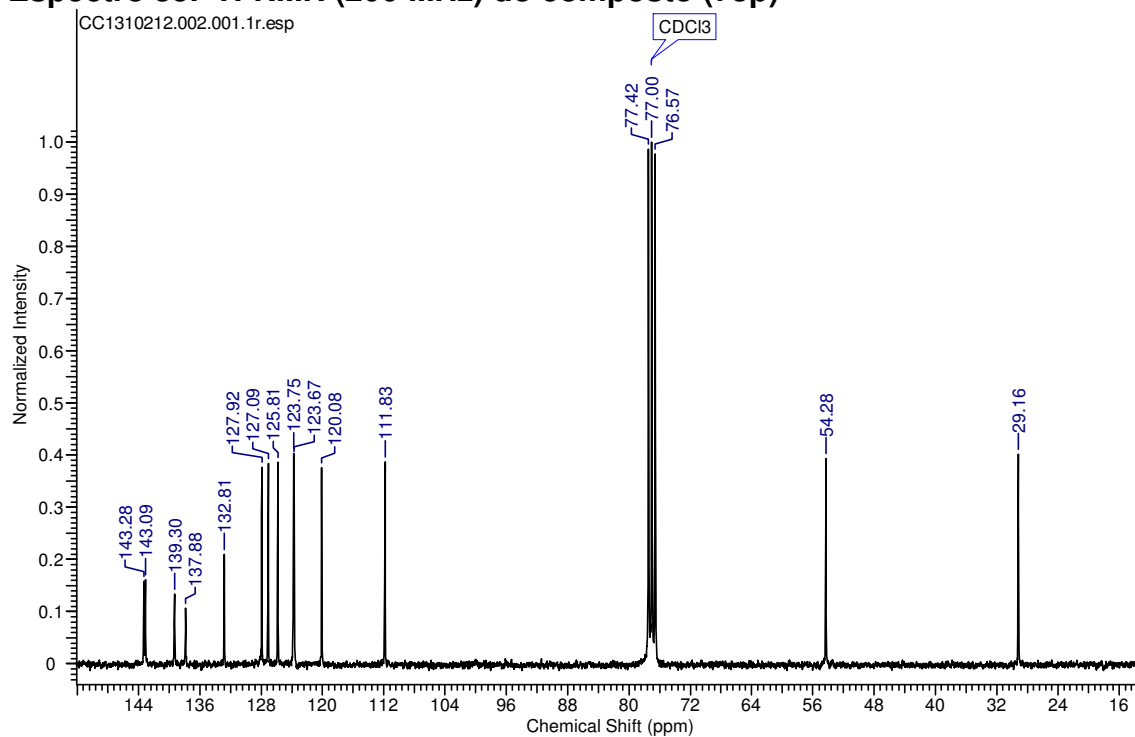
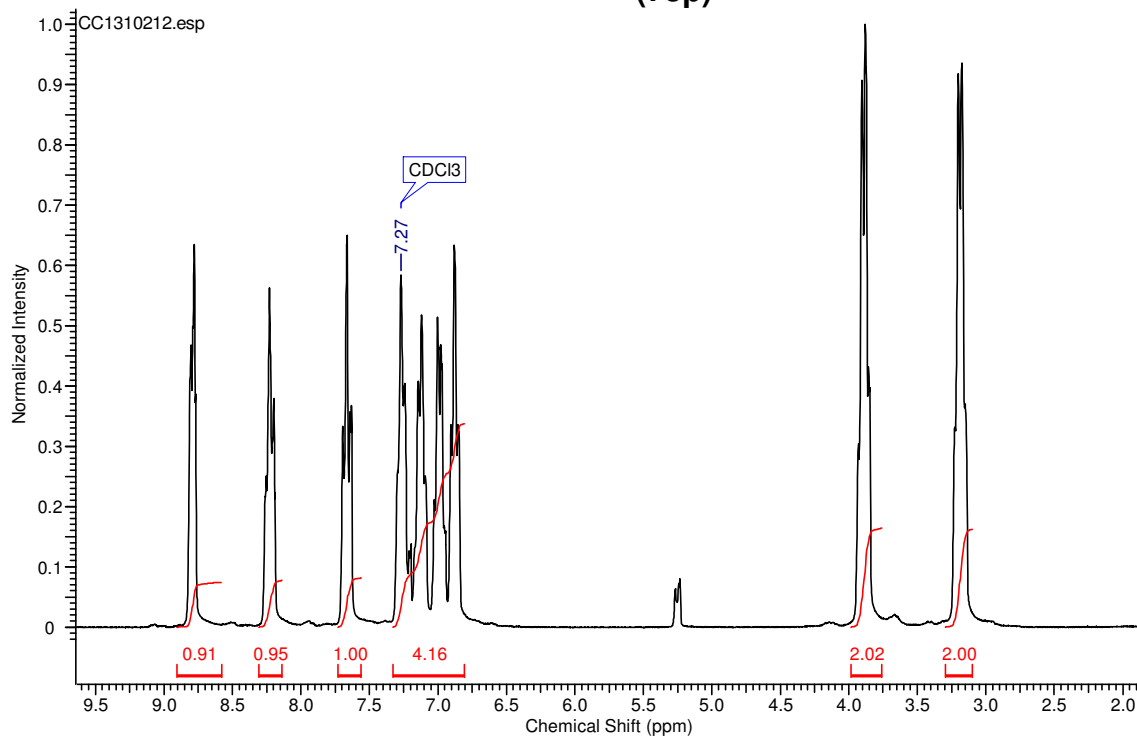
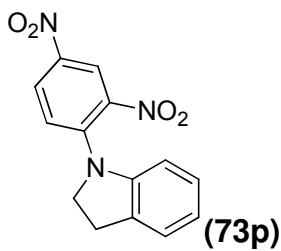
Espectro 83. Espectro de Infravermelho do composto (73o)

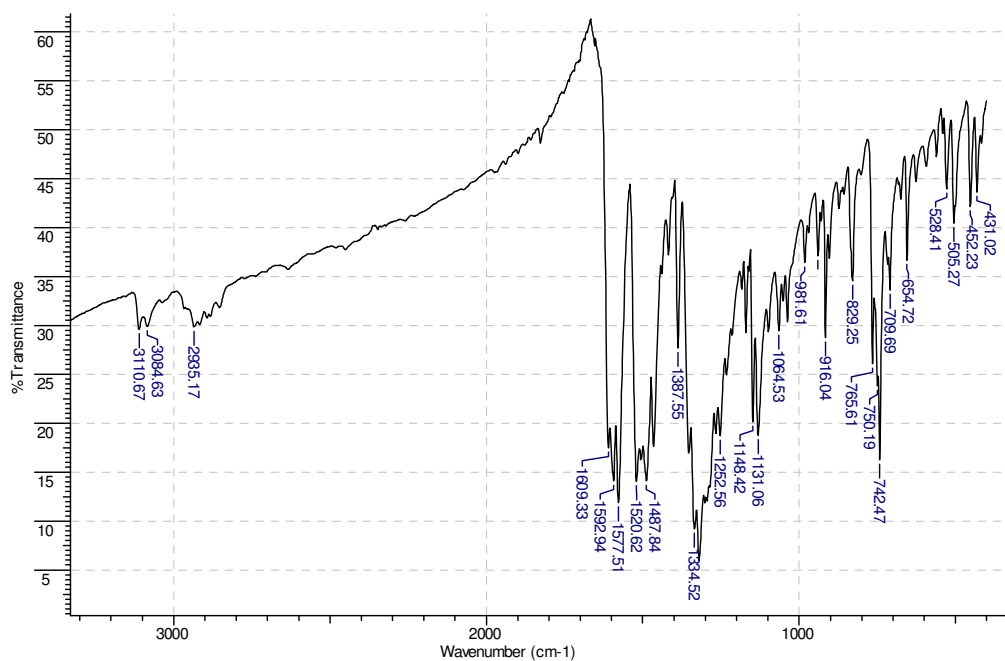


Cromatograma 21. Cromatograma do composto (73o)

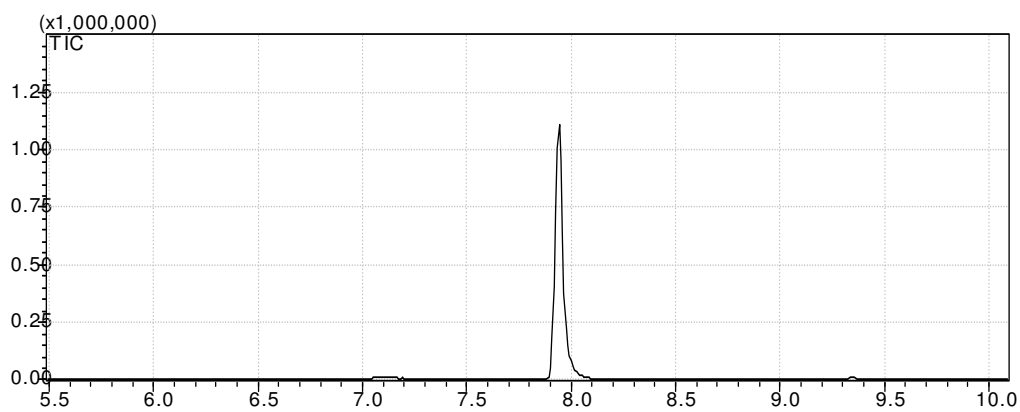


Espectro 84. Espectro de massas do composto (73o)

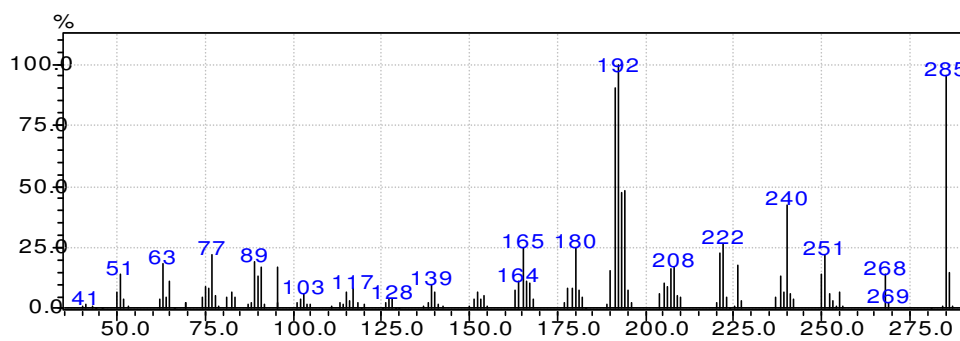




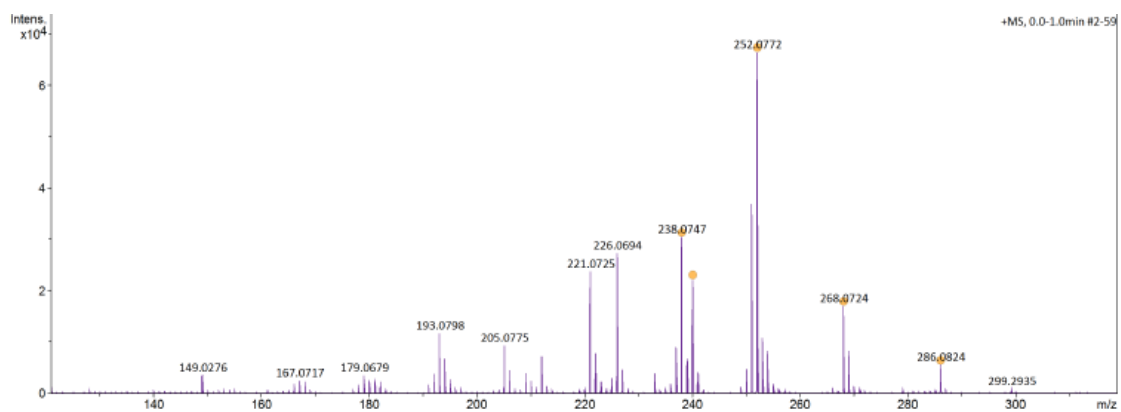
Espectro 87. Espectro de Infravermelho do composto (73p)



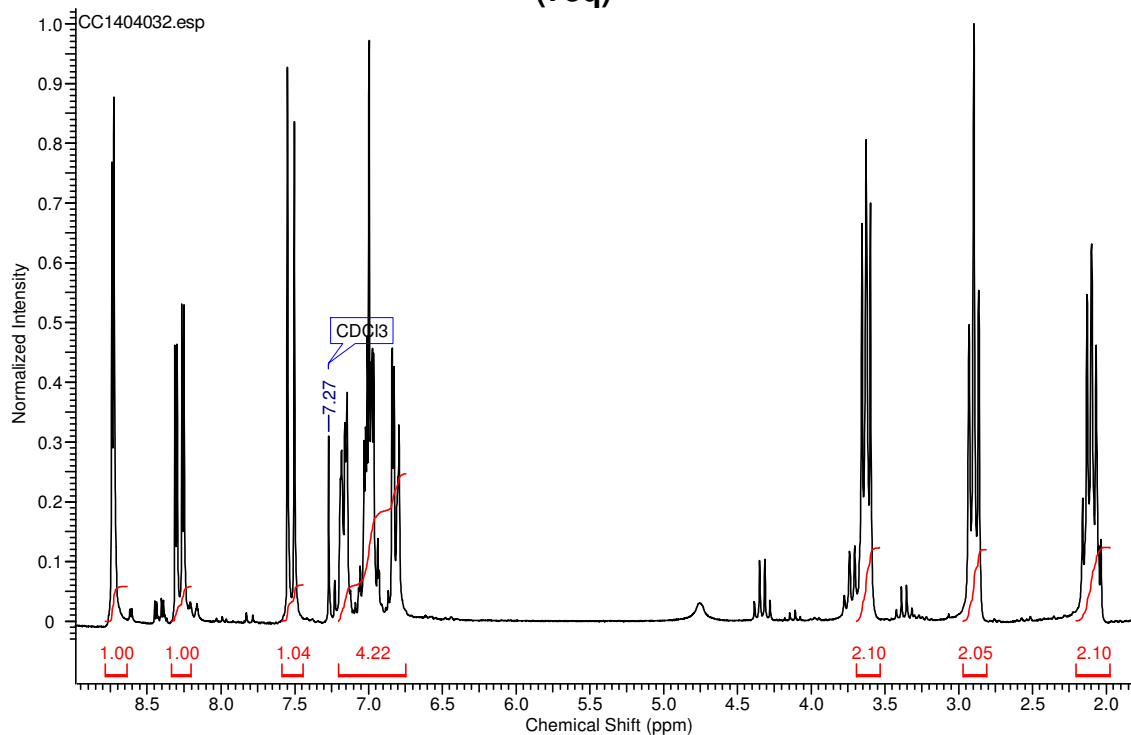
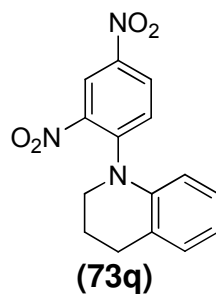
Cromatograma 22. Cromatograma do composto (73p)



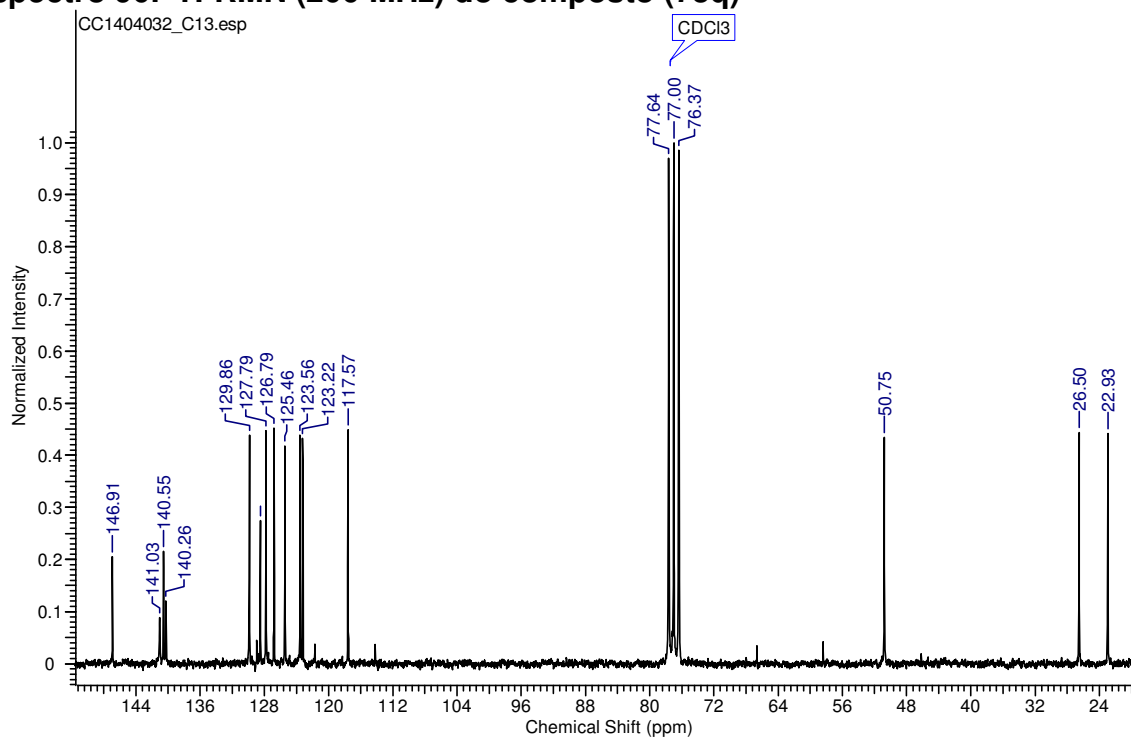
Espectro 88. Espectro de massas do composto (73p)



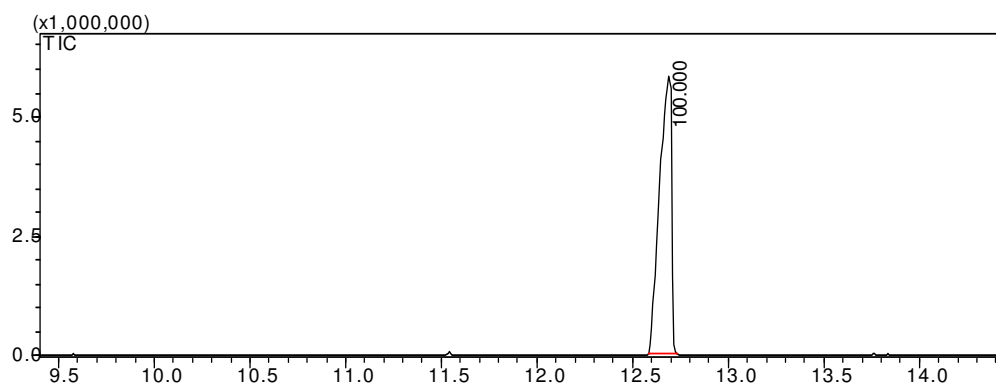
Espectro 89. Espectro de massas de alta resolução do composto (73p)



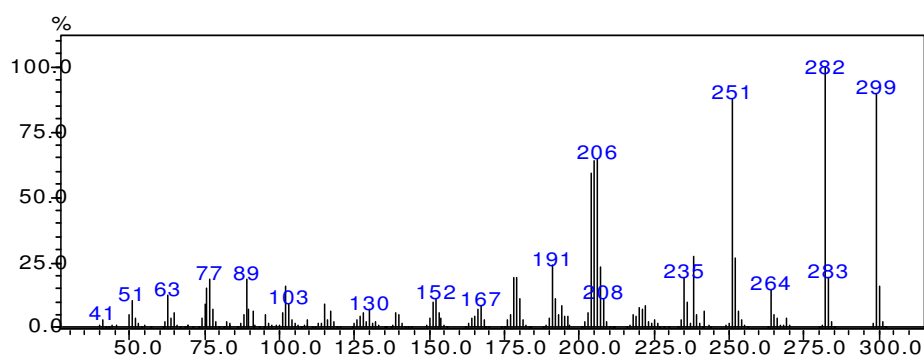
Espectro 90. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (73q)



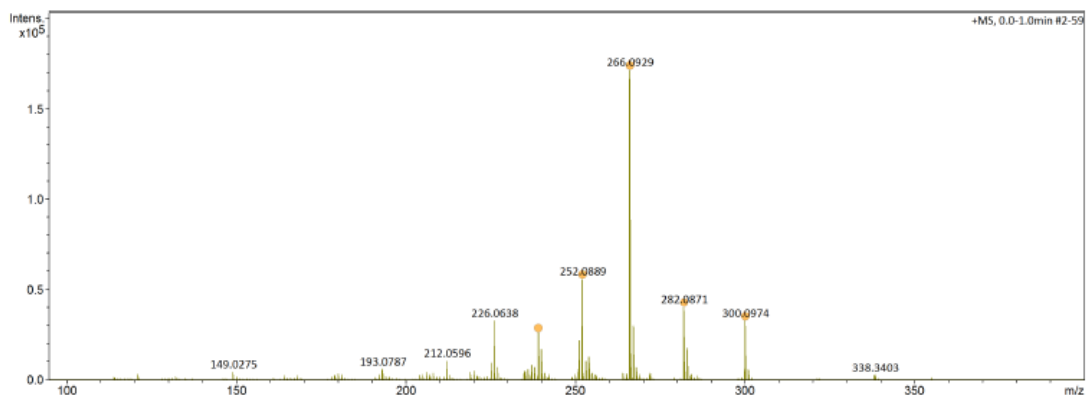
Espectro 91. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (73q)



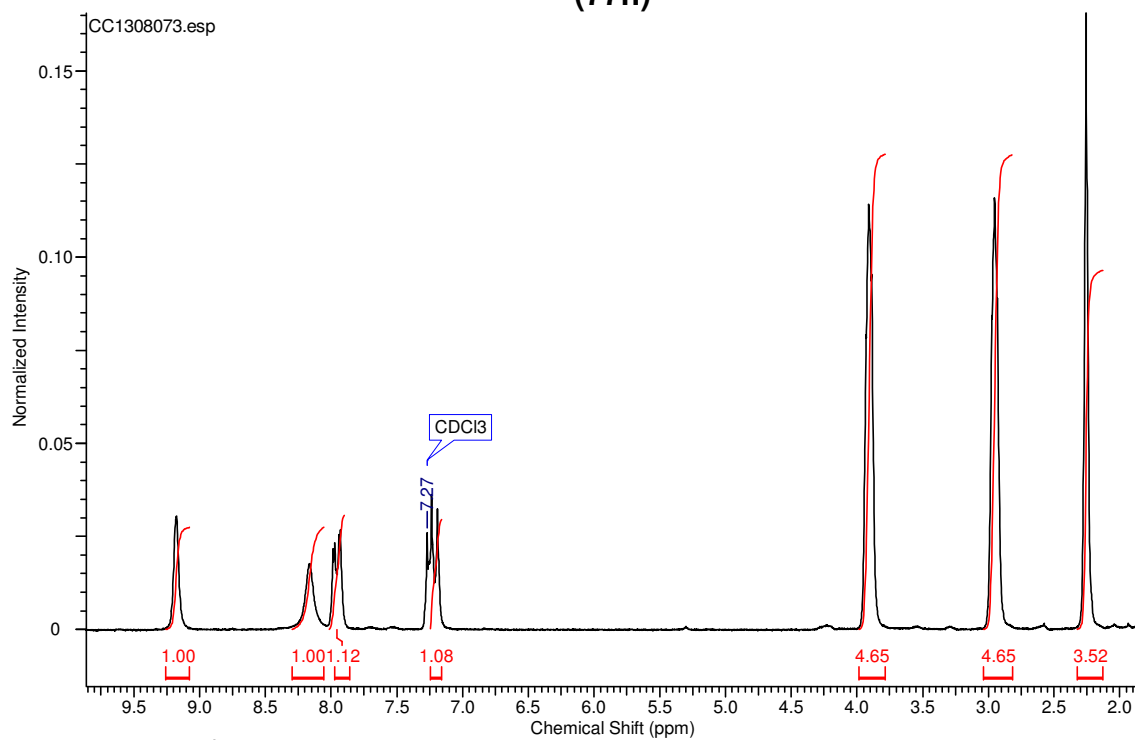
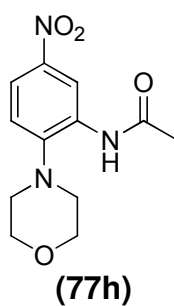
Cromatograma 23. Cromatograma do composto (73q)



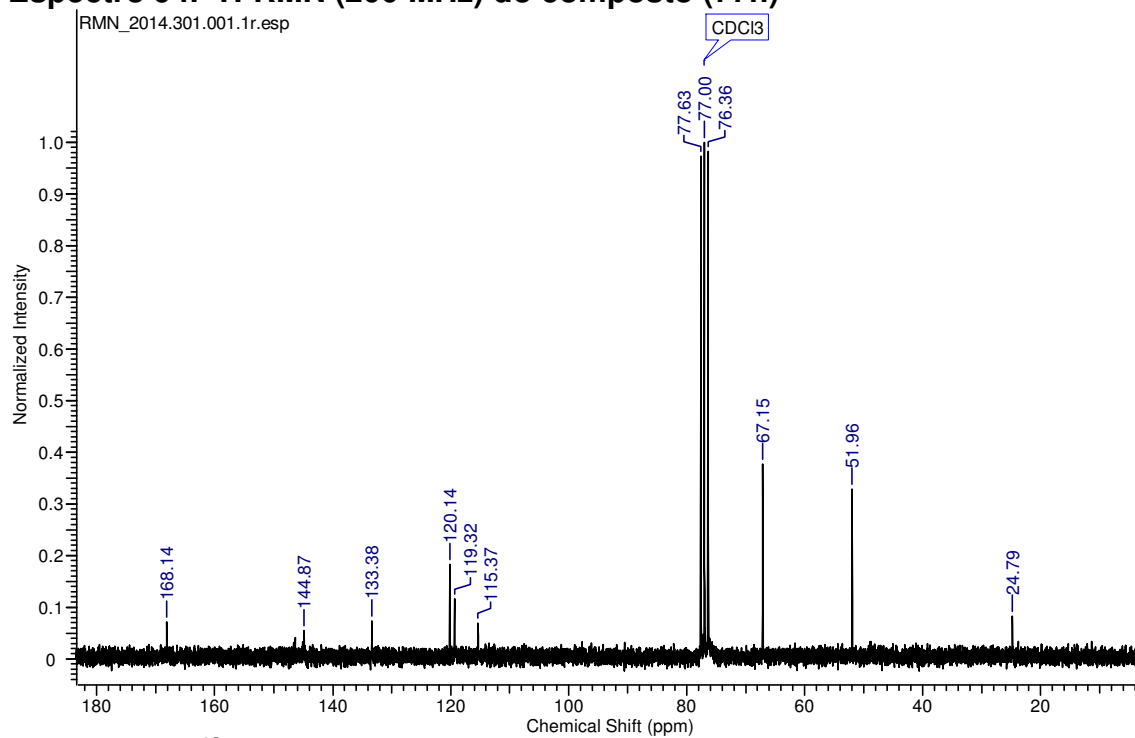
Espectro 92. Espectro de massas do composto (73q)



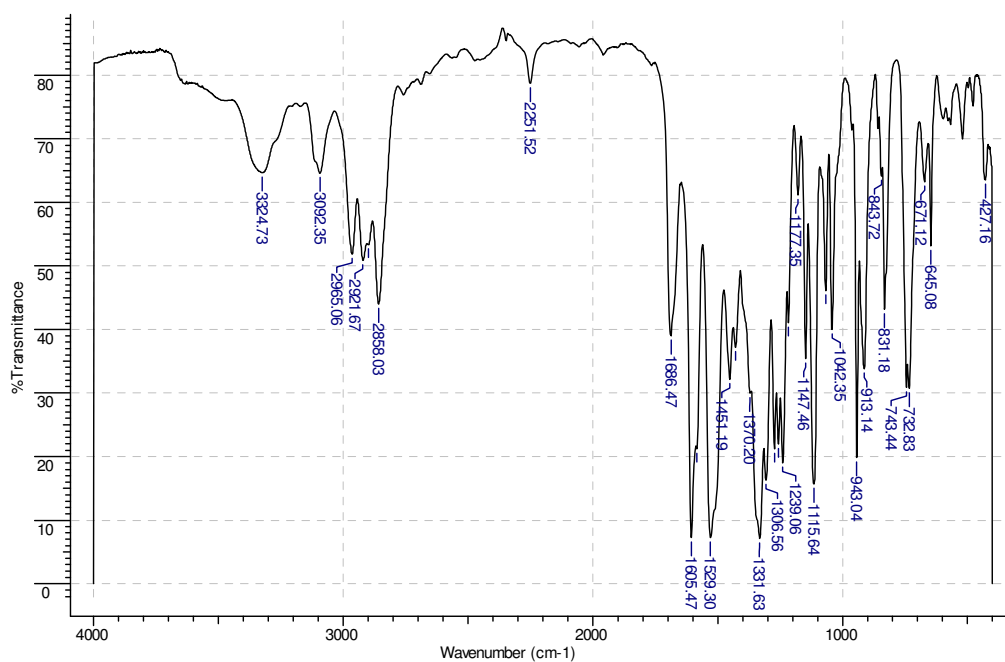
Espectro 93. Espectro de massas de alta resolução do composto (73q)



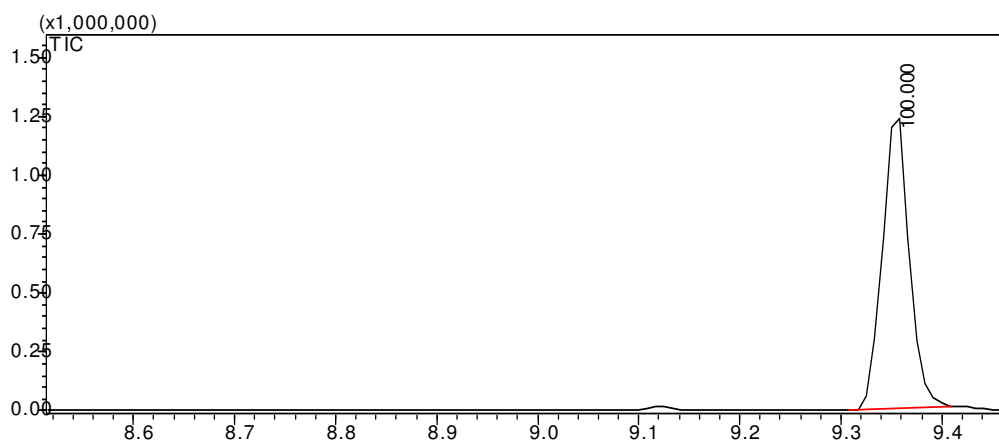
Espectro 94. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (77h)



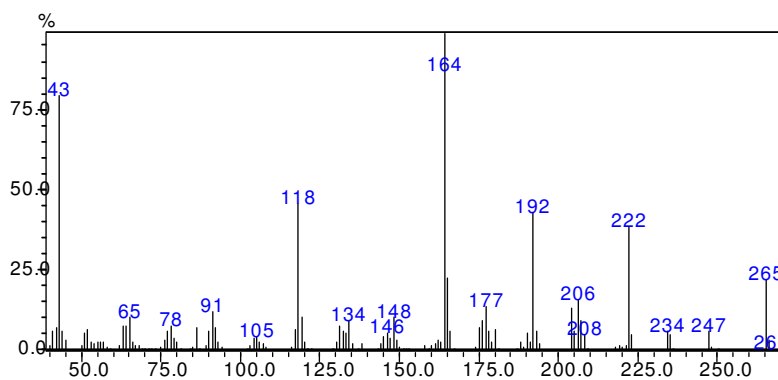
Espectro 95. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (77h)



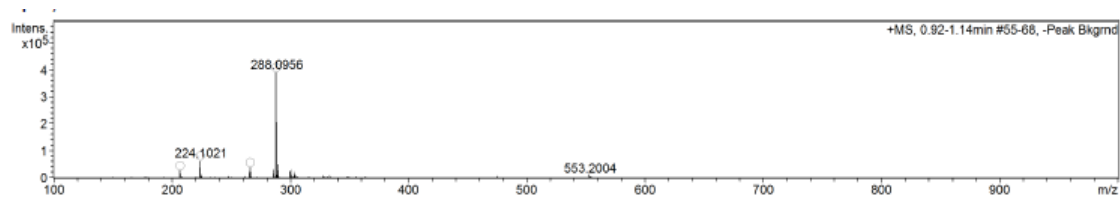
Espectro 96. Espectro de Infravermelho do composto (77h)



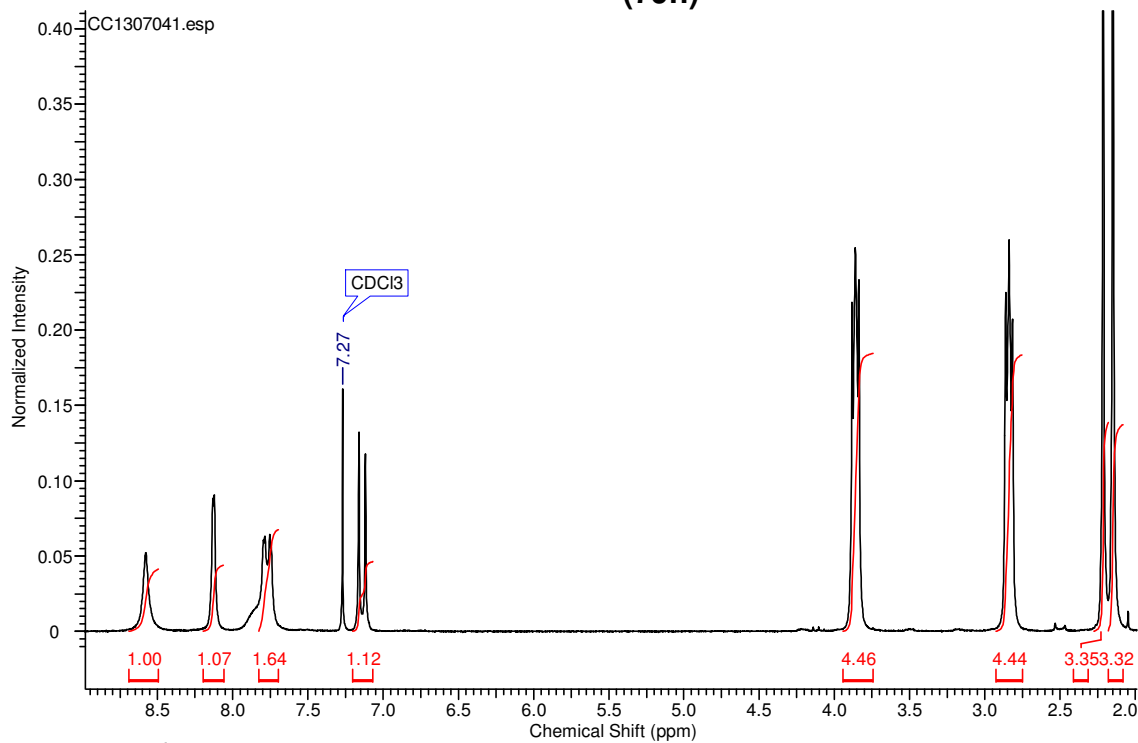
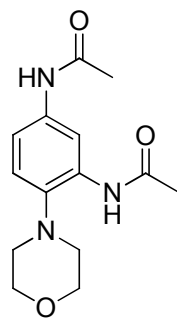
Cromatograma 24. Cromatograma do composto (77h)



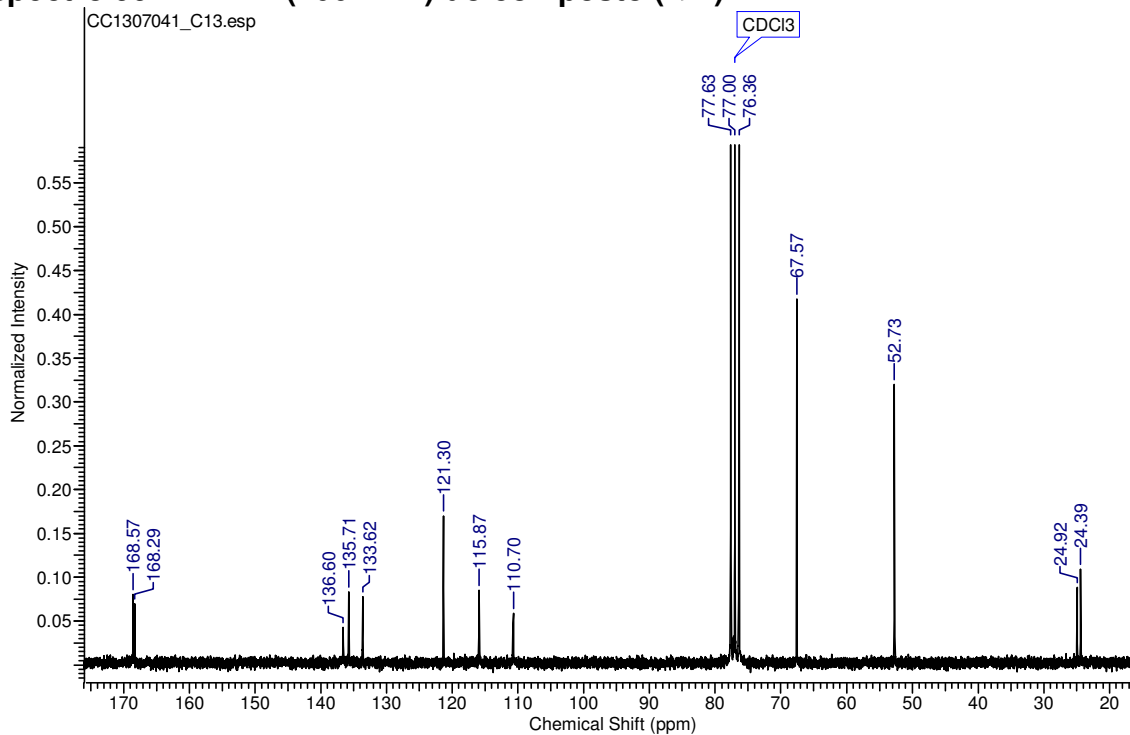
Espectro 97. Espectro de massas do composto (77h)



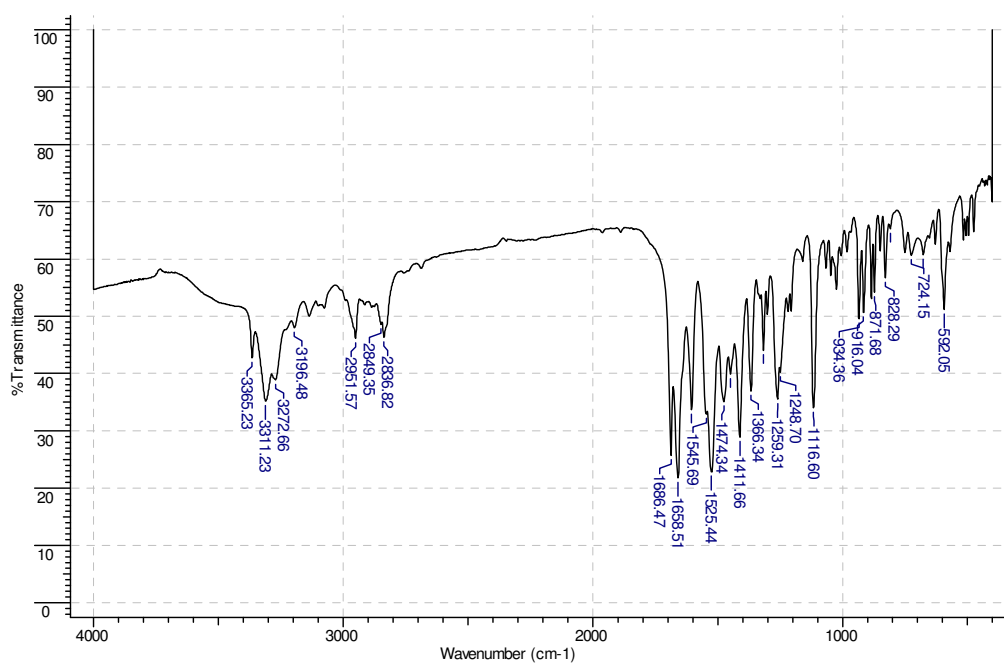
Espectro 98. Espectro de massas de alta resolução do composto (77h)



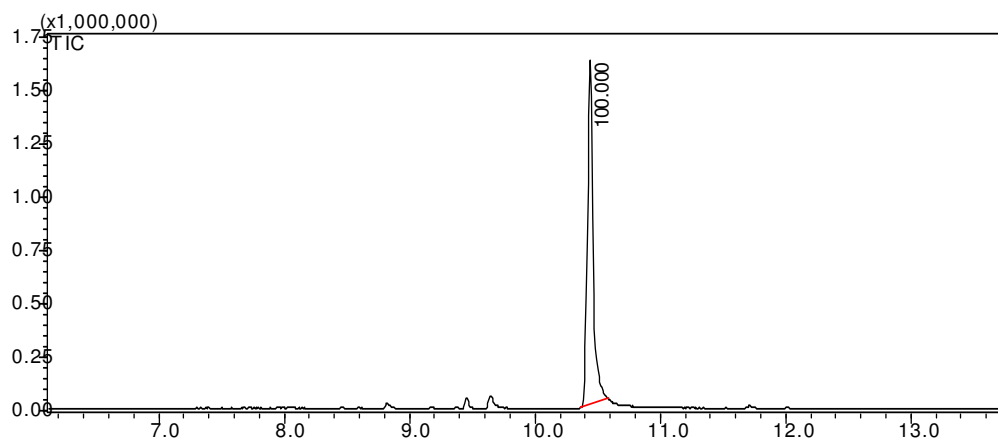
Espectro 99. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (79h)



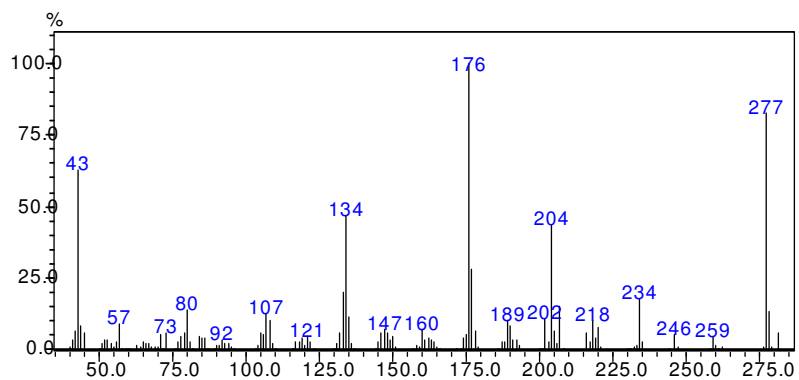
Espectro 100. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (79h)



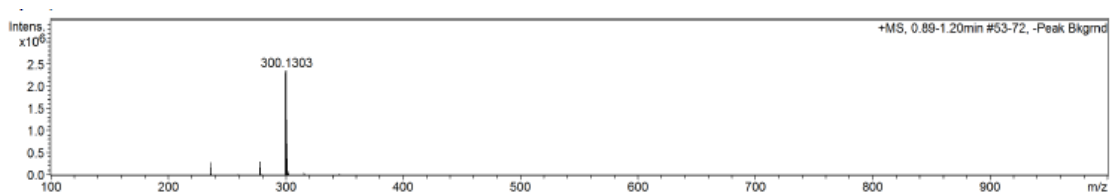
Espectro 101. Espectro de Infravermelho do composto (79h)



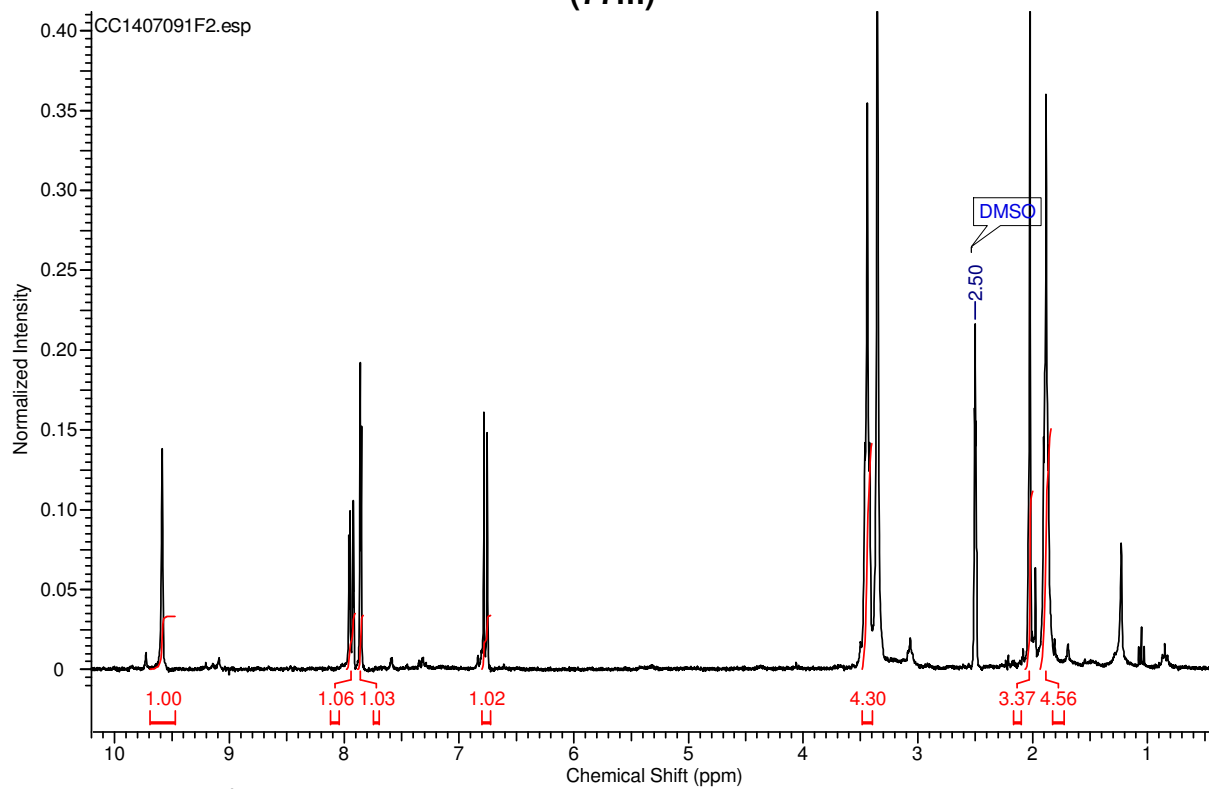
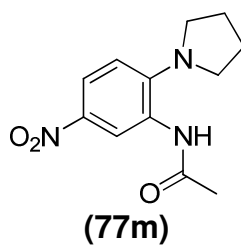
Cromatograma 25. Cromatograma do composto (79h)



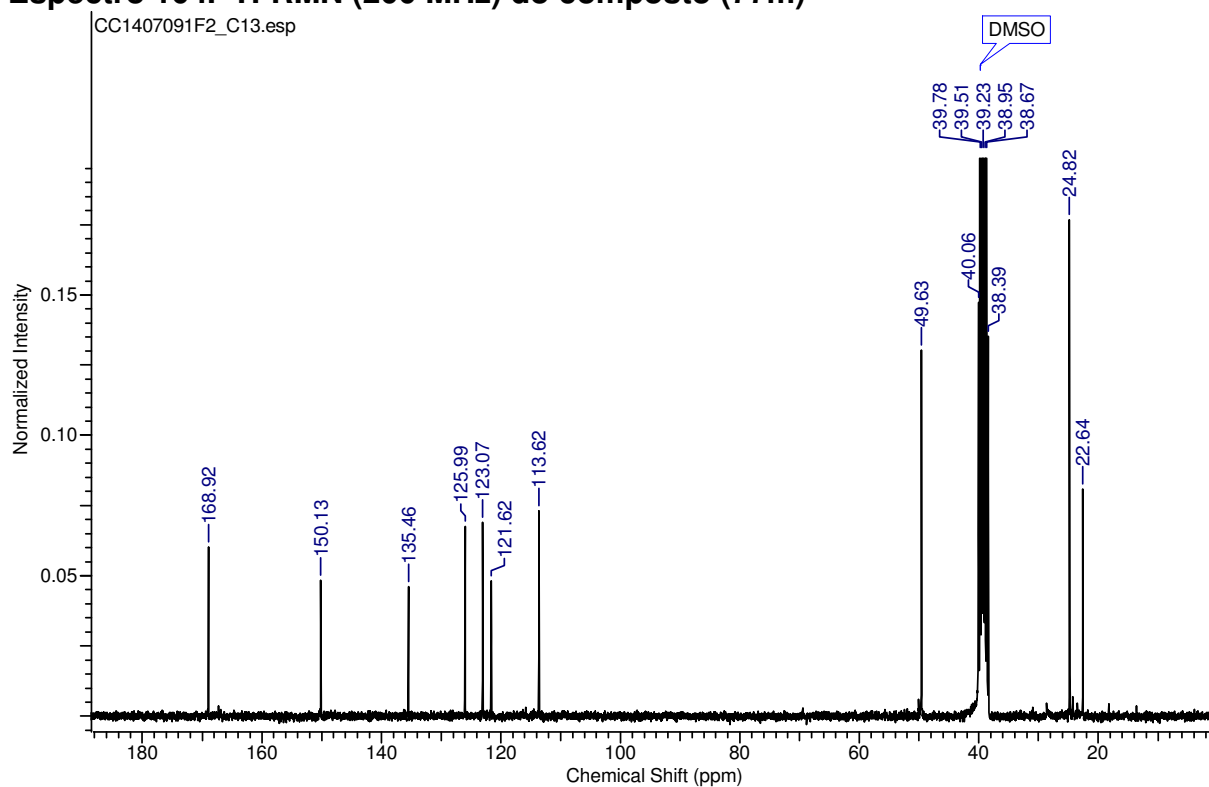
Espectro 102. Espectro de massas do composto (79h)



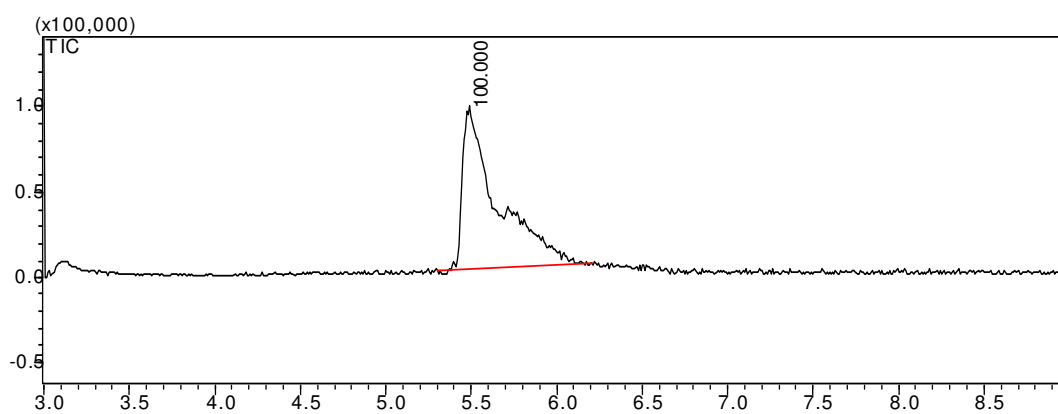
Espectro 103. Espectro de massas de alta resolução do composto (79h)



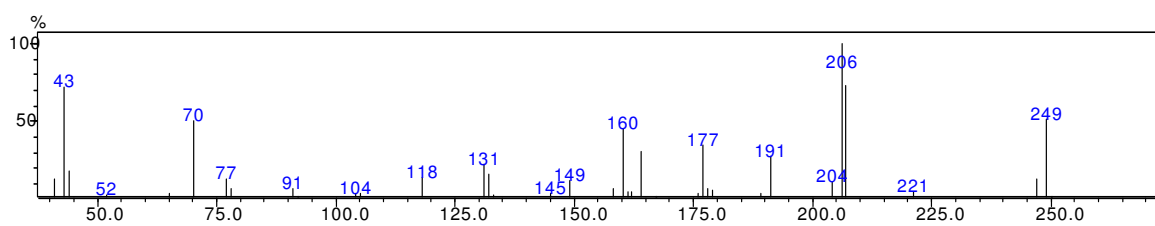
Espectro 104. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (77m)



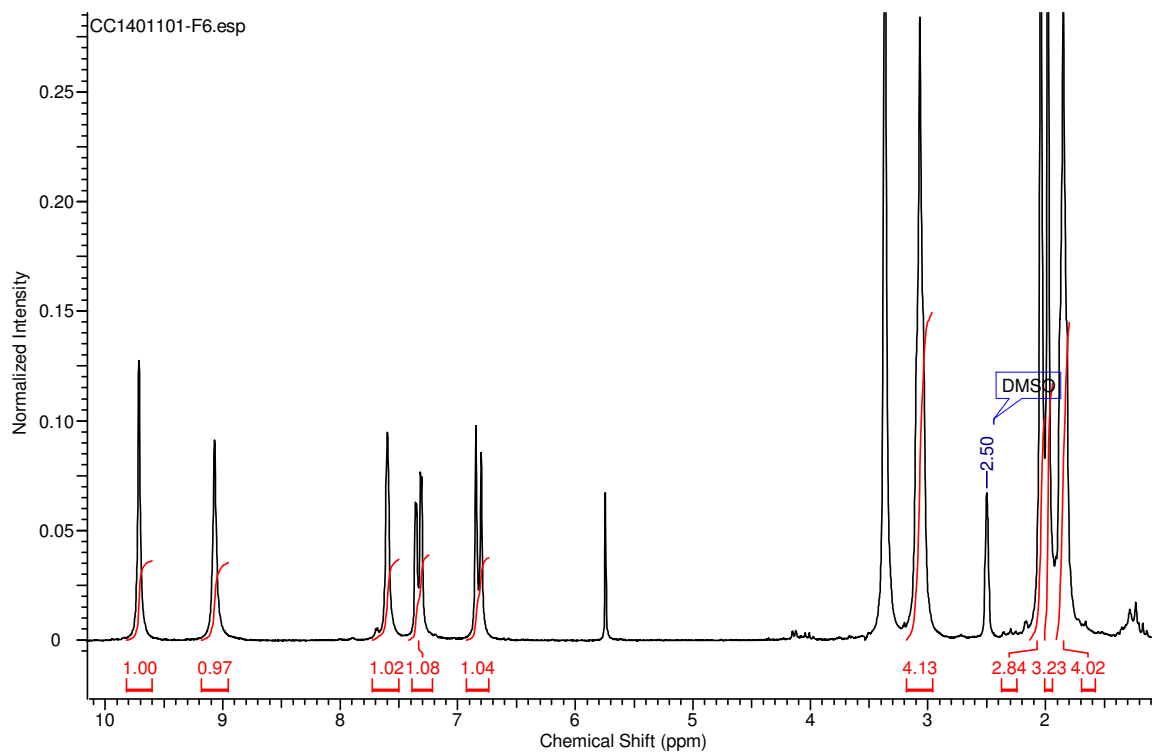
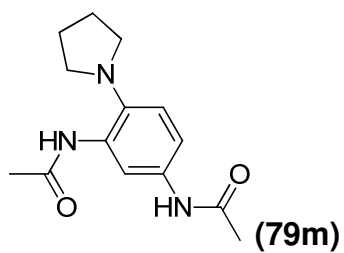
Espectro 105. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (77m)



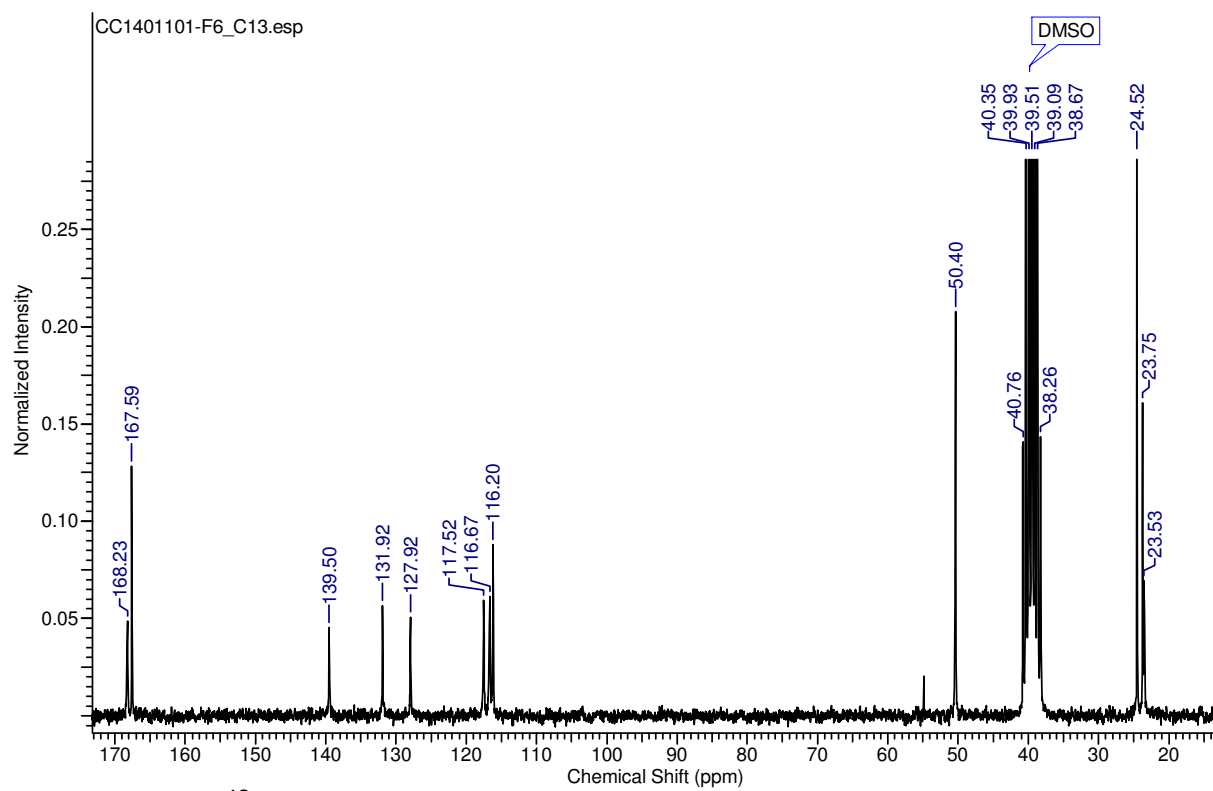
Cromatograma 26. Cromatograma do composto (77m)



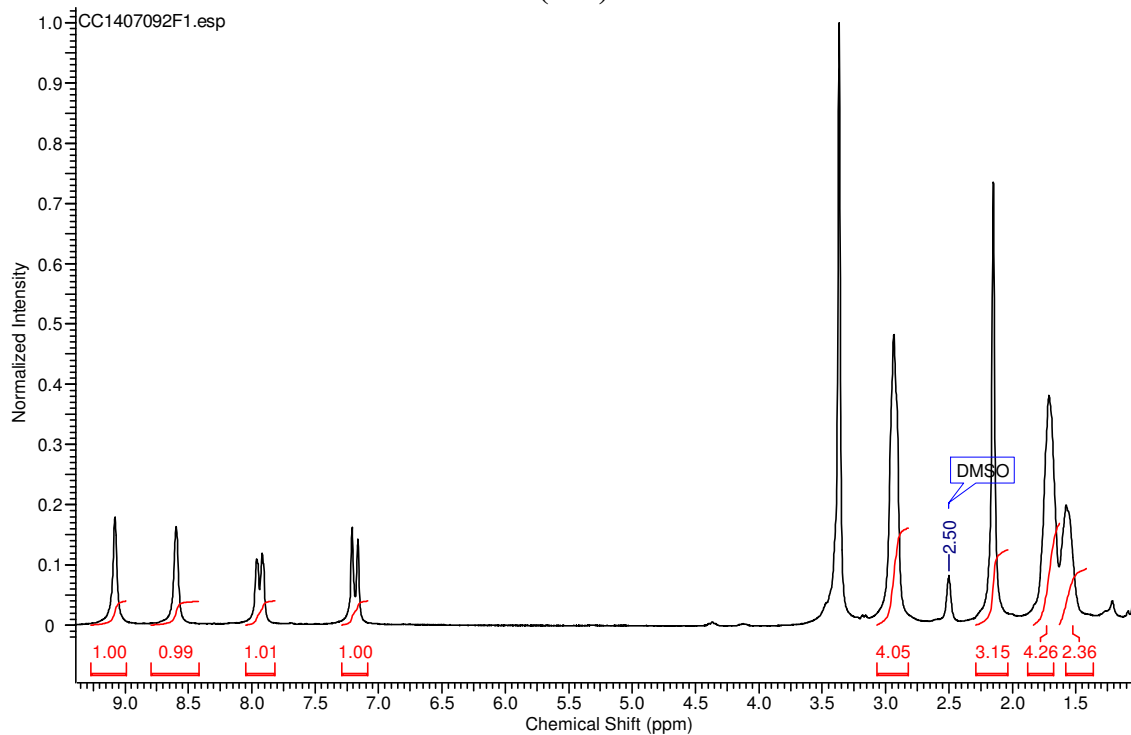
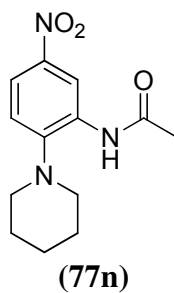
Espectro 106. Espectro de massas do composto (77m)



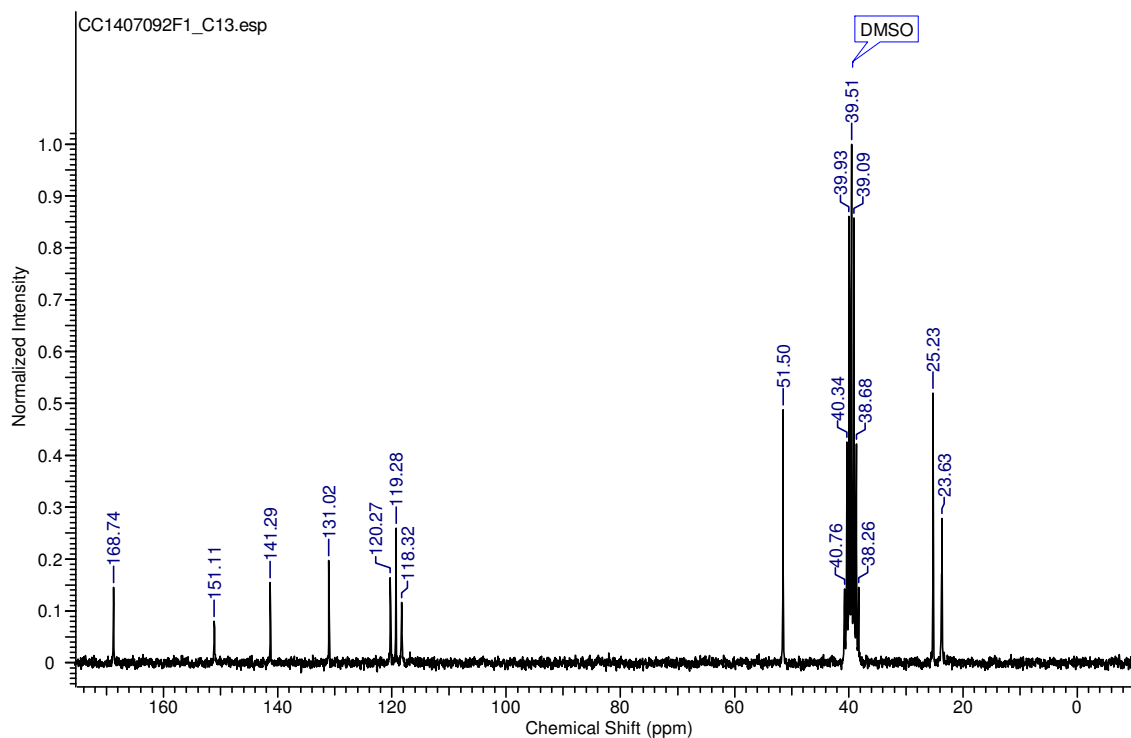
Espectro 107. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (79m)



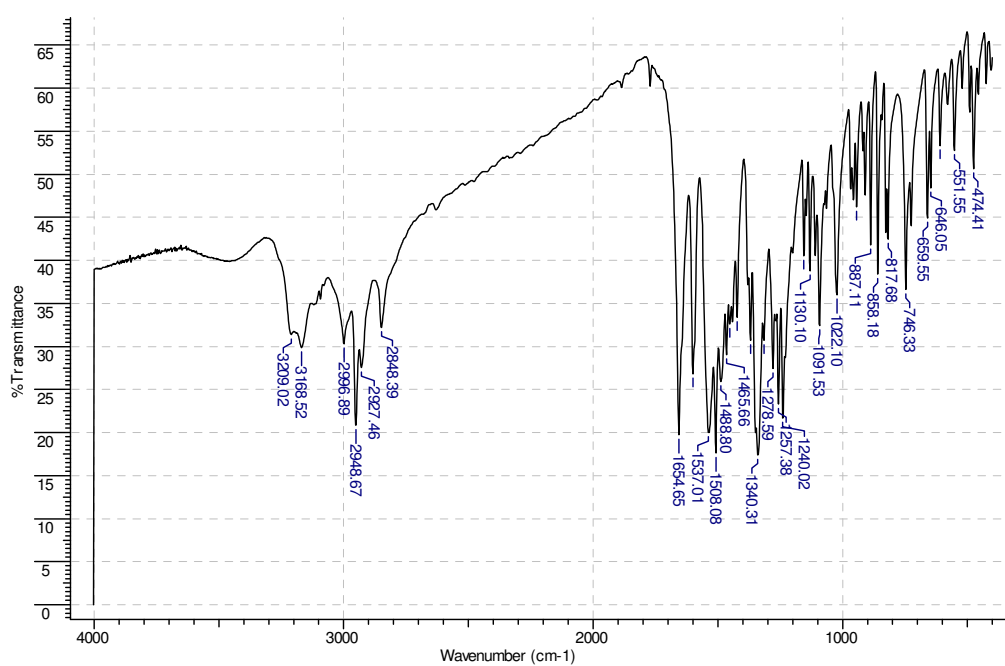
Espectro 108. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (79m)



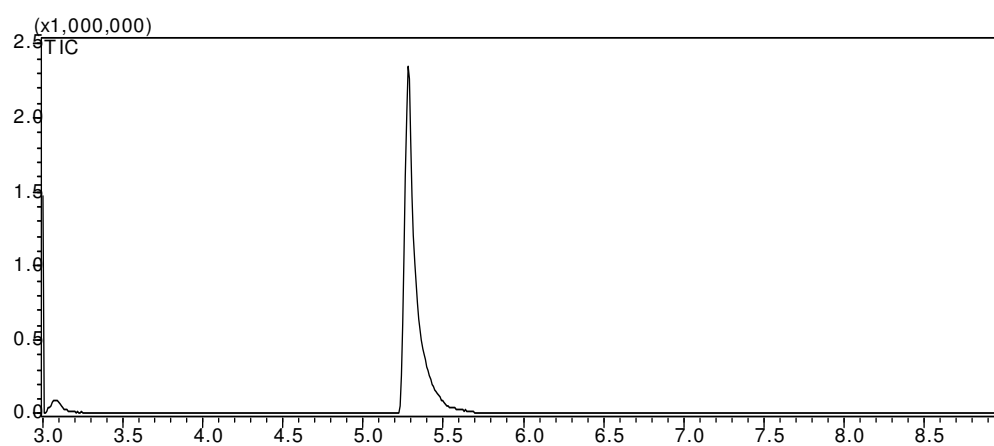
Espectro 109. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (77n)



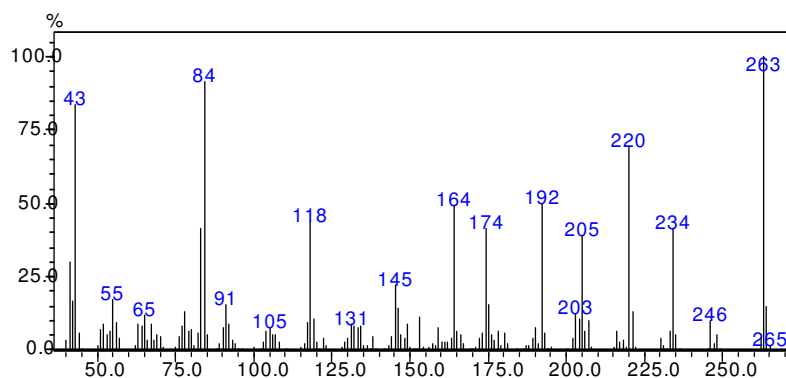
Espectro 110. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (77n)



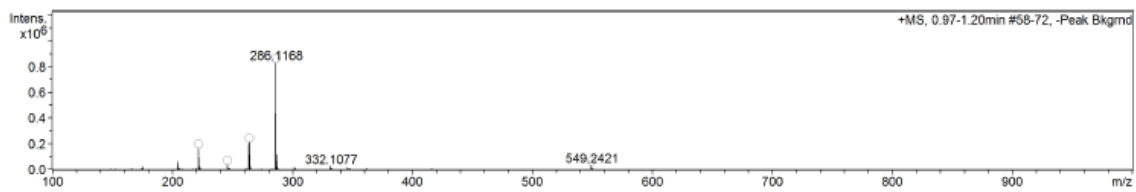
Espectro 111. Espectro de Infravermelho do composto (77n)



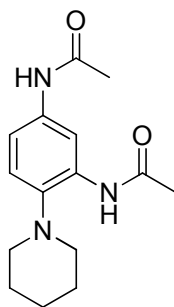
Cromatograma 27 Cromatograma do composto (77n)



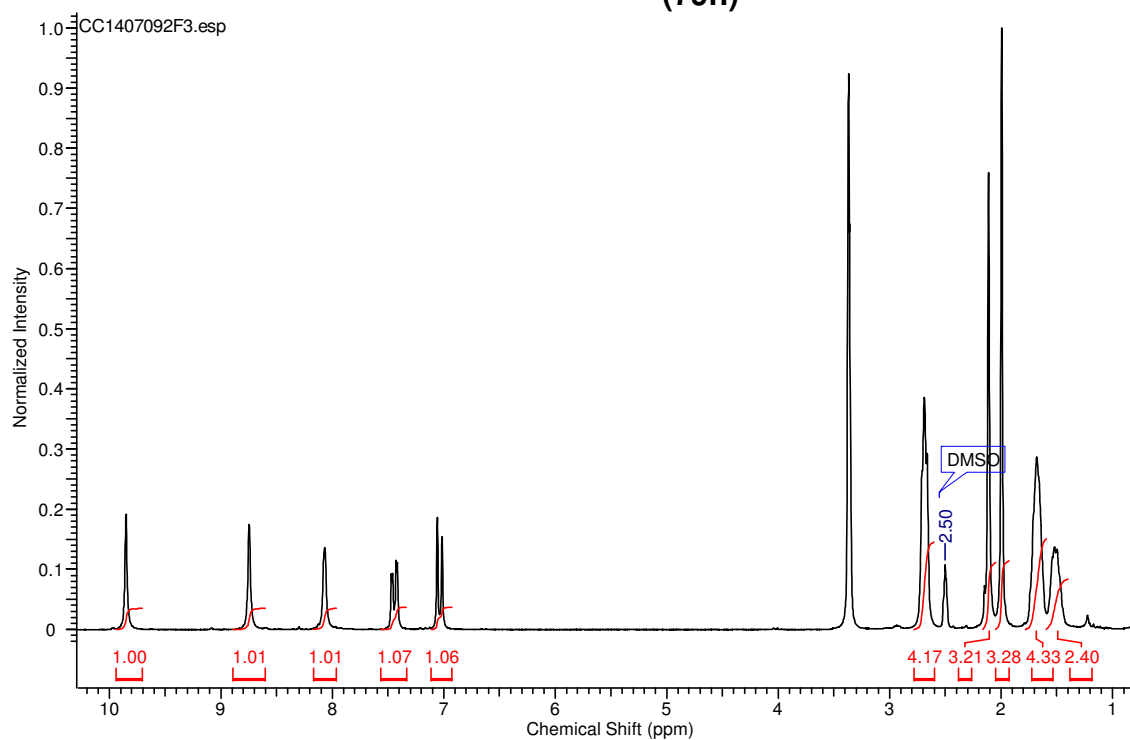
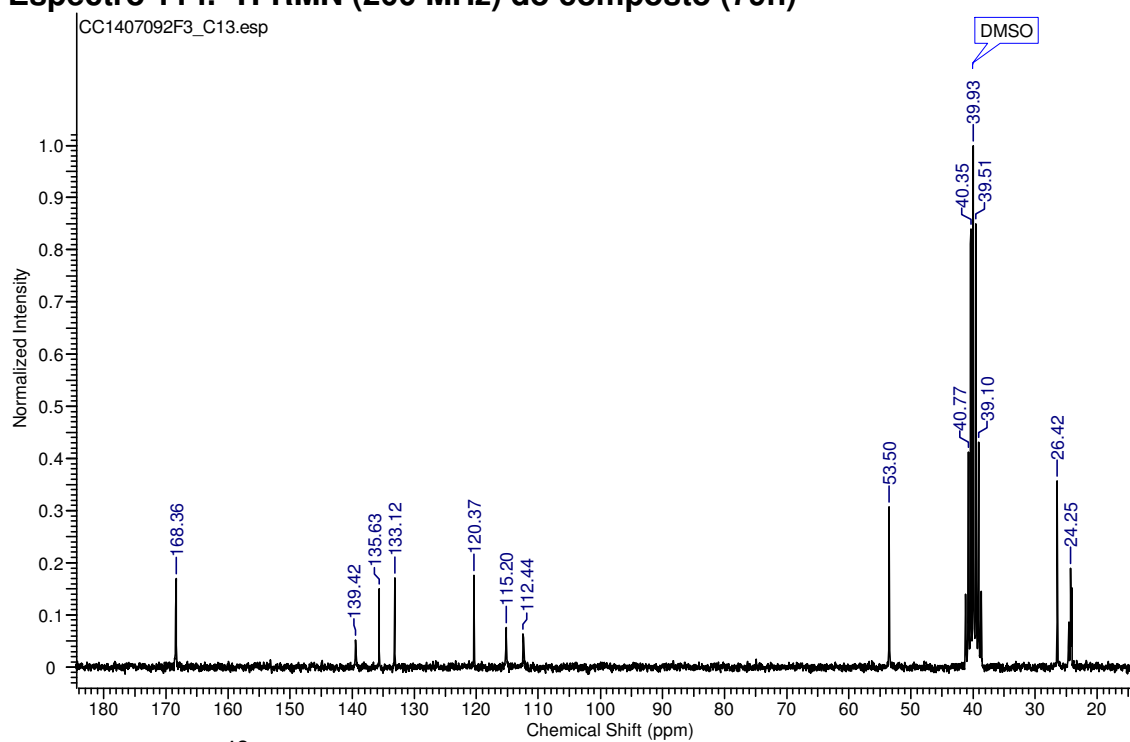
Espectro 112. Espectro de massas do composto (77n)

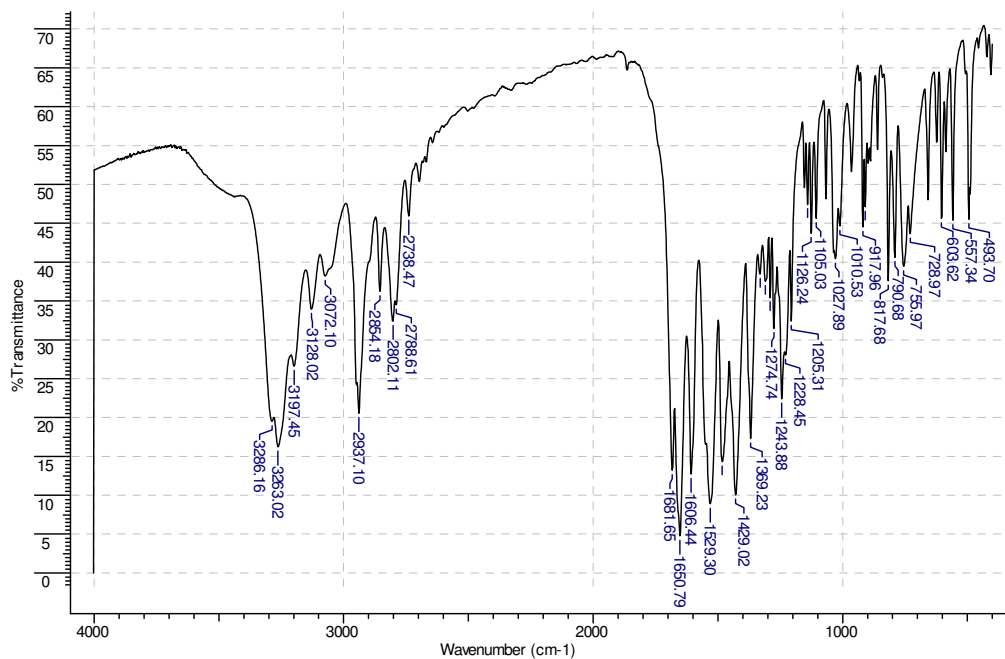


Espectro 113. Espectro de Massas de Alta Resolução do composto (77n)

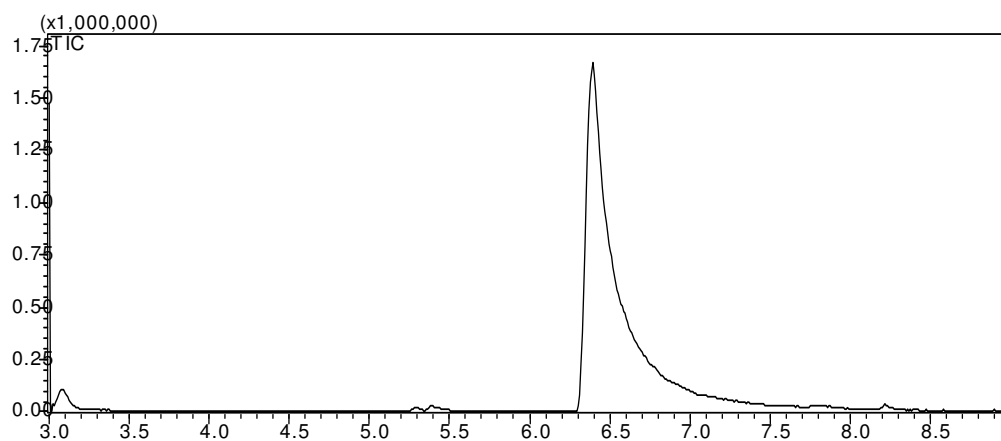


(79n)

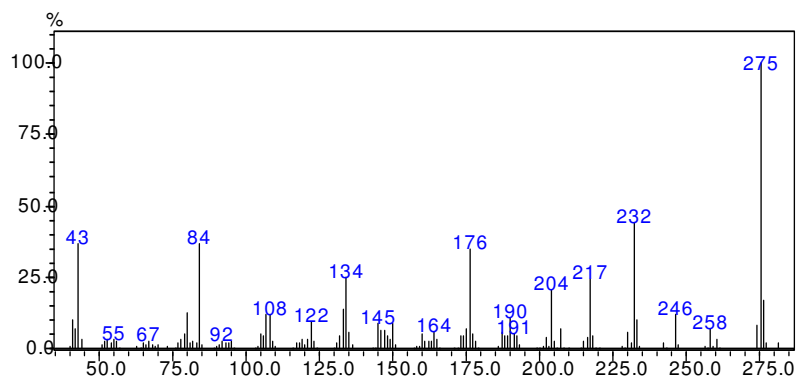
Espectro 114. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (79n)Espectro 115. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (79n)



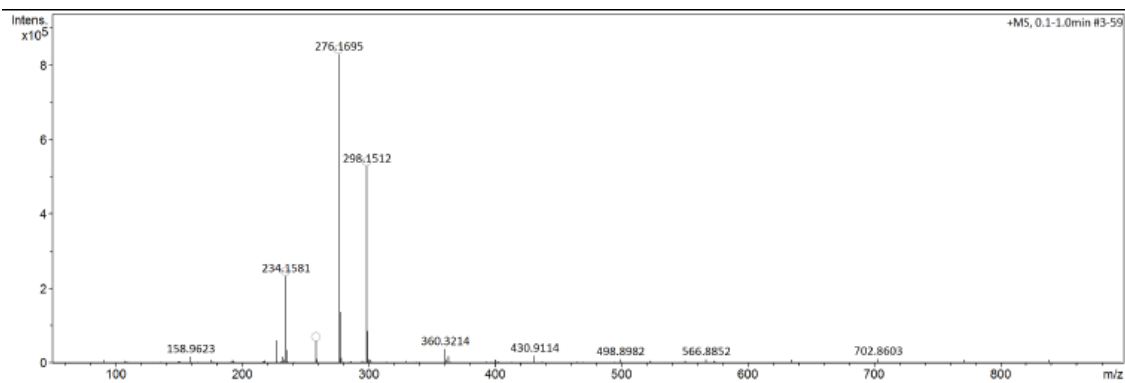
Espectro 116. Espectro de Infravermelho do composto (79n)



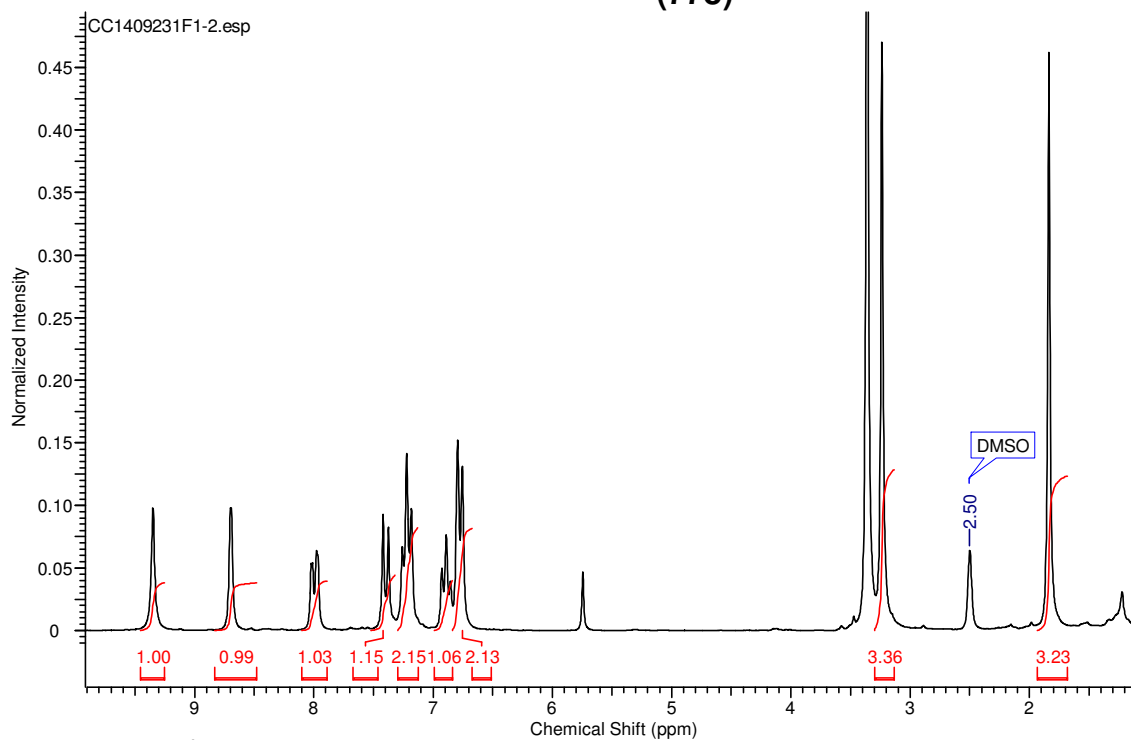
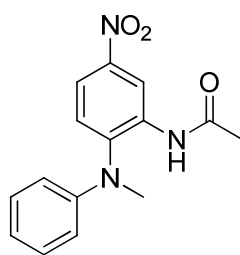
Cromatograma 28. Cromatograma do composto (79n)



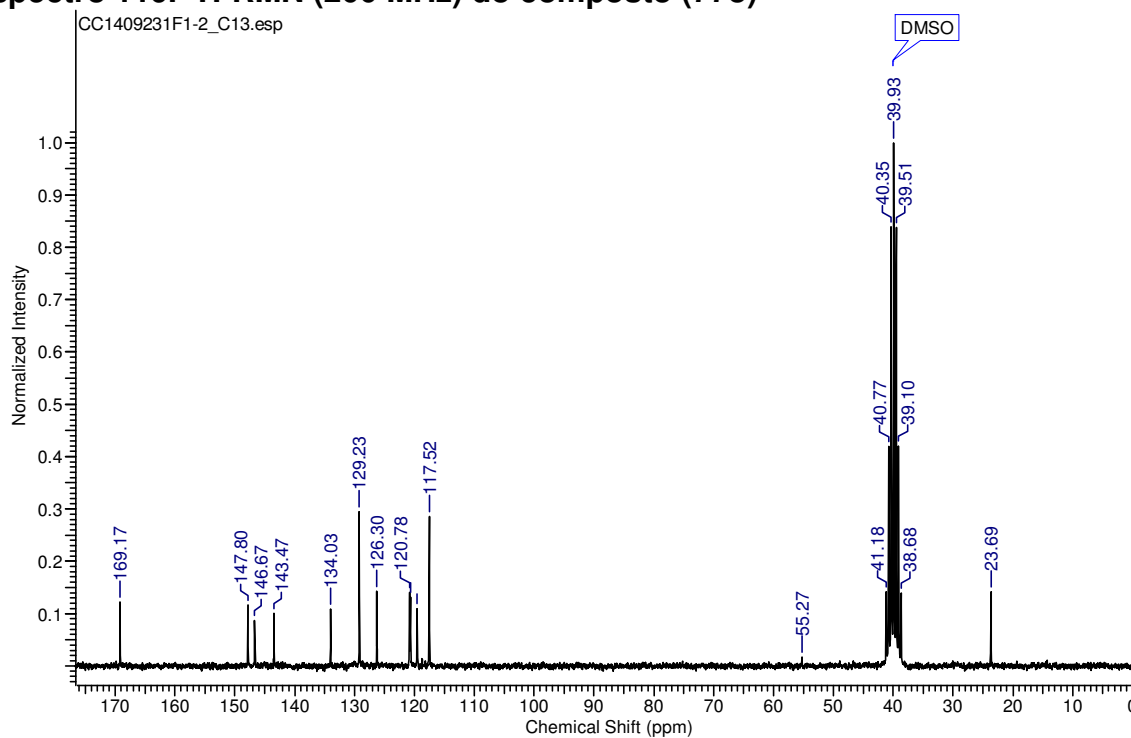
Espectro 117. Espectro de massas do composto (79n)



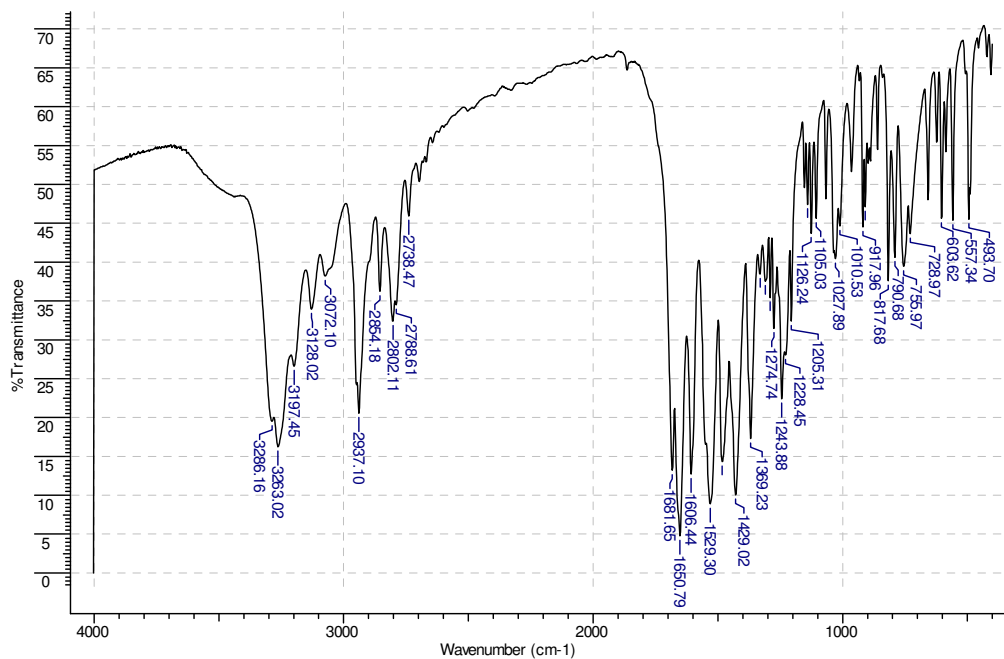
Espectro 118. Espectro de massas de alta resolução do composto (79n)



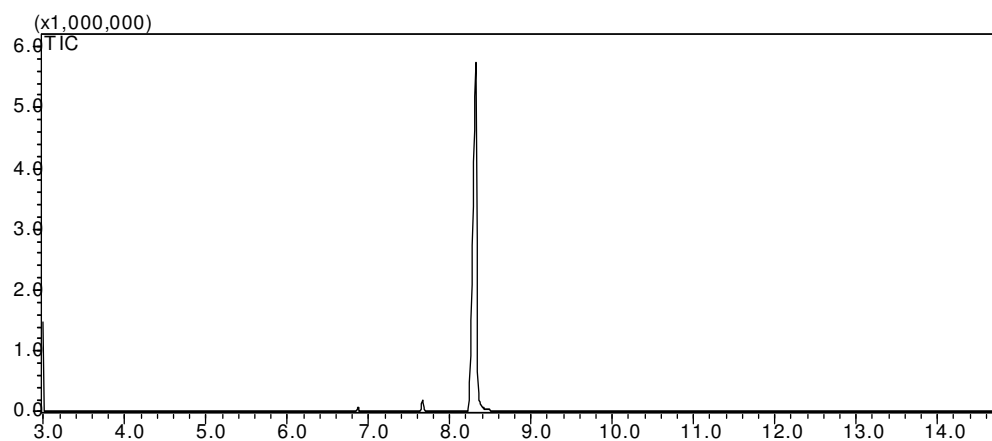
Espectro 119. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (77o)



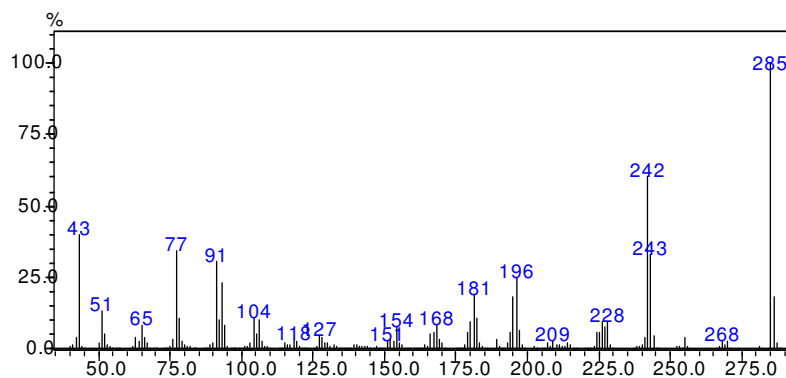
Espectro 120. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (77o)



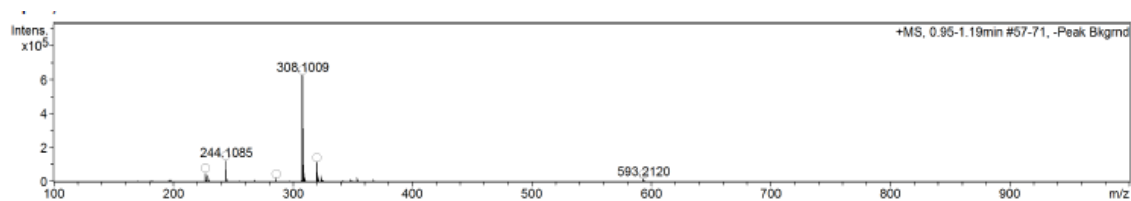
Espectro 121. Espectro de Infravermelho do composto (77o)



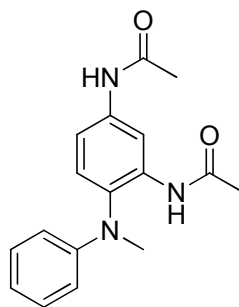
Cromatograma 29. Cromatograma do composto (77o)



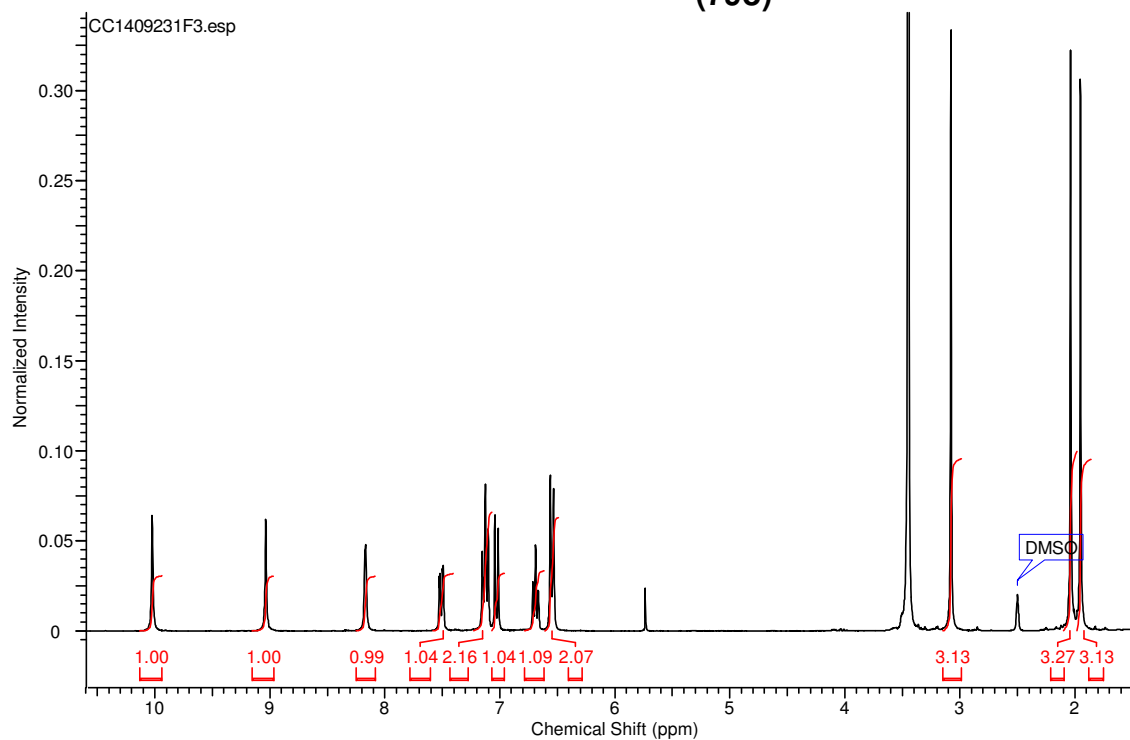
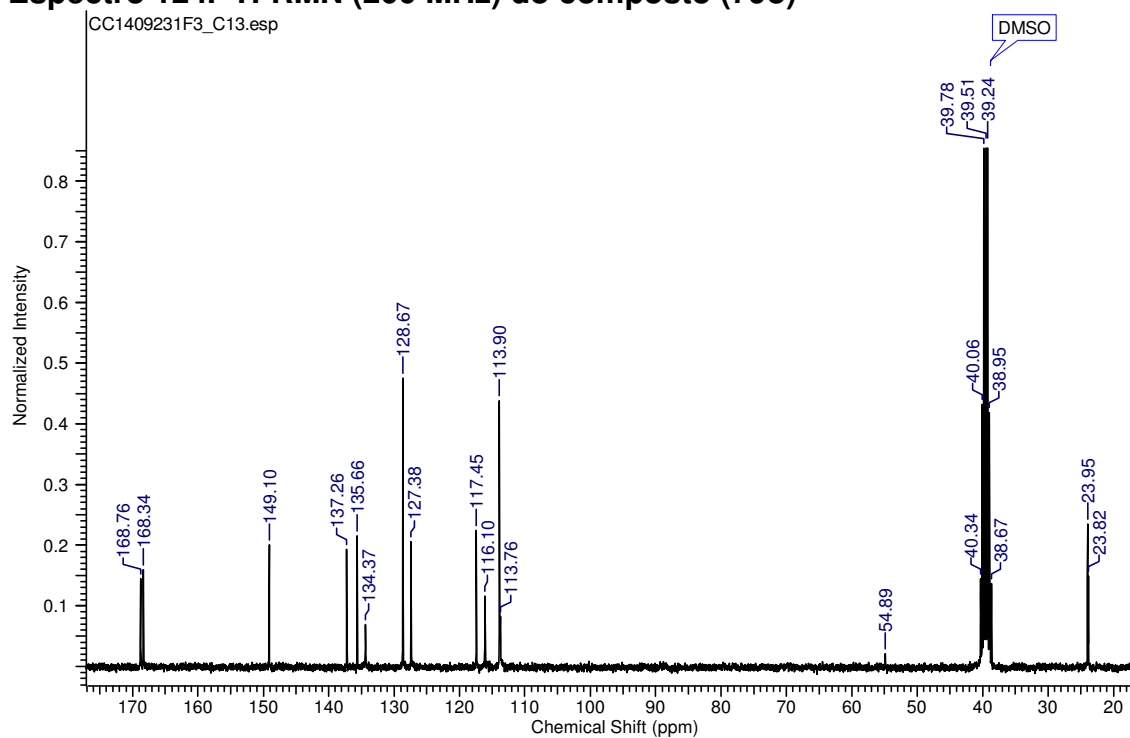
Espectro 122. Espectro de Massas do composto (77o)

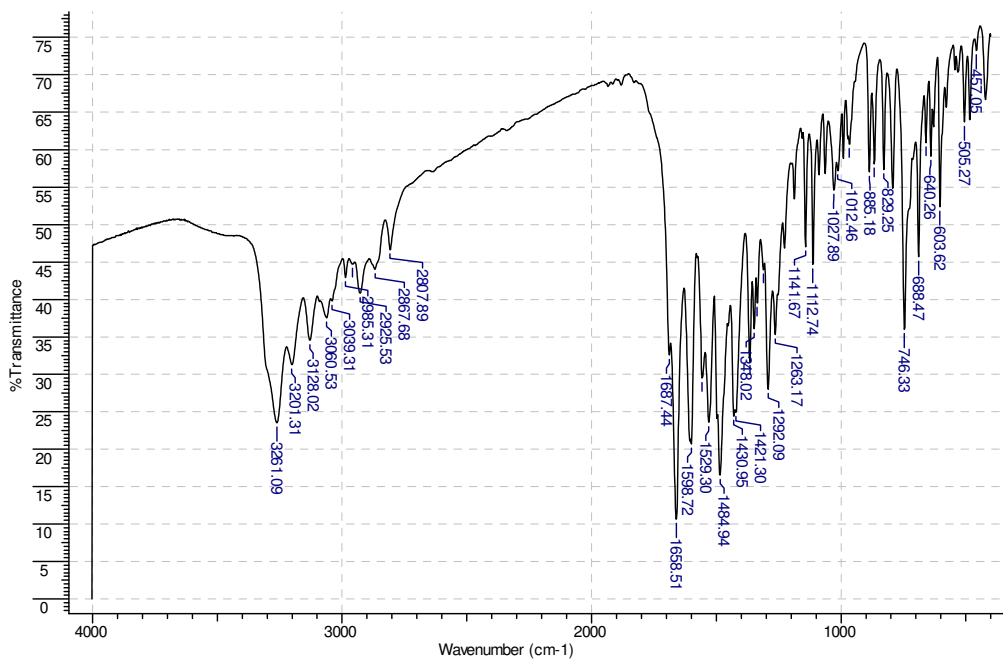


Espectro 123. Espectro de massas de alta resolução do composto (77o)

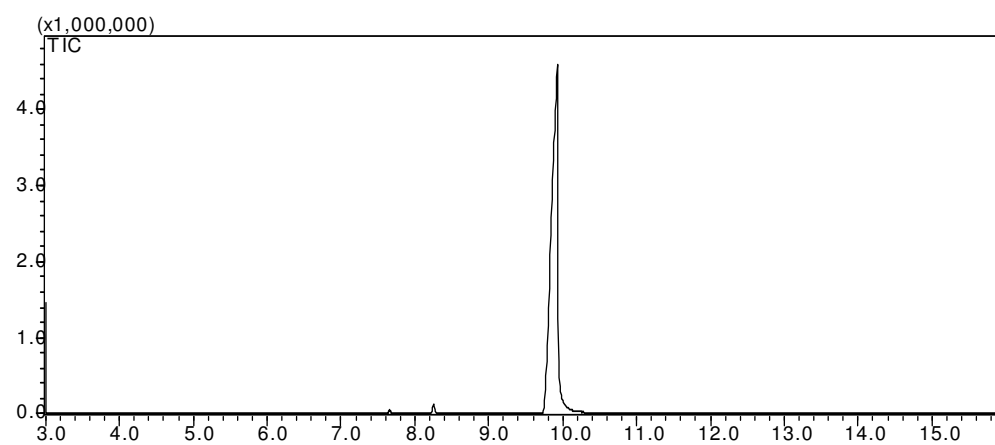


(79o)

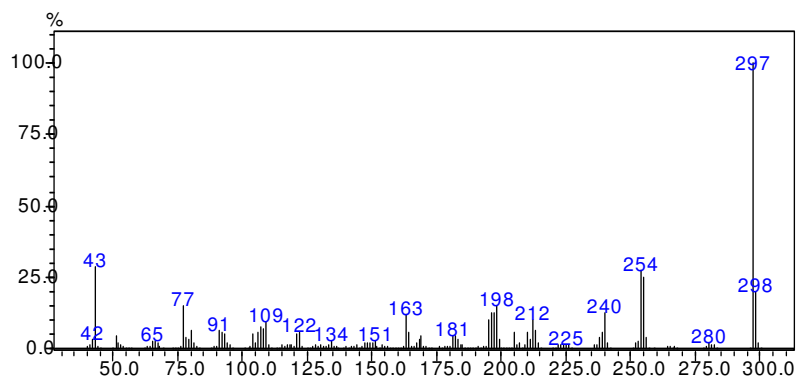
Espectro 124. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (79o)Espectro 125. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (79o)



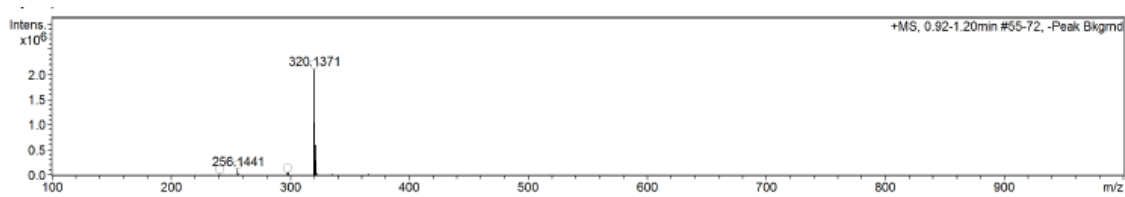
Espectro 126. Espectro de Infravermelho do composto (79o)



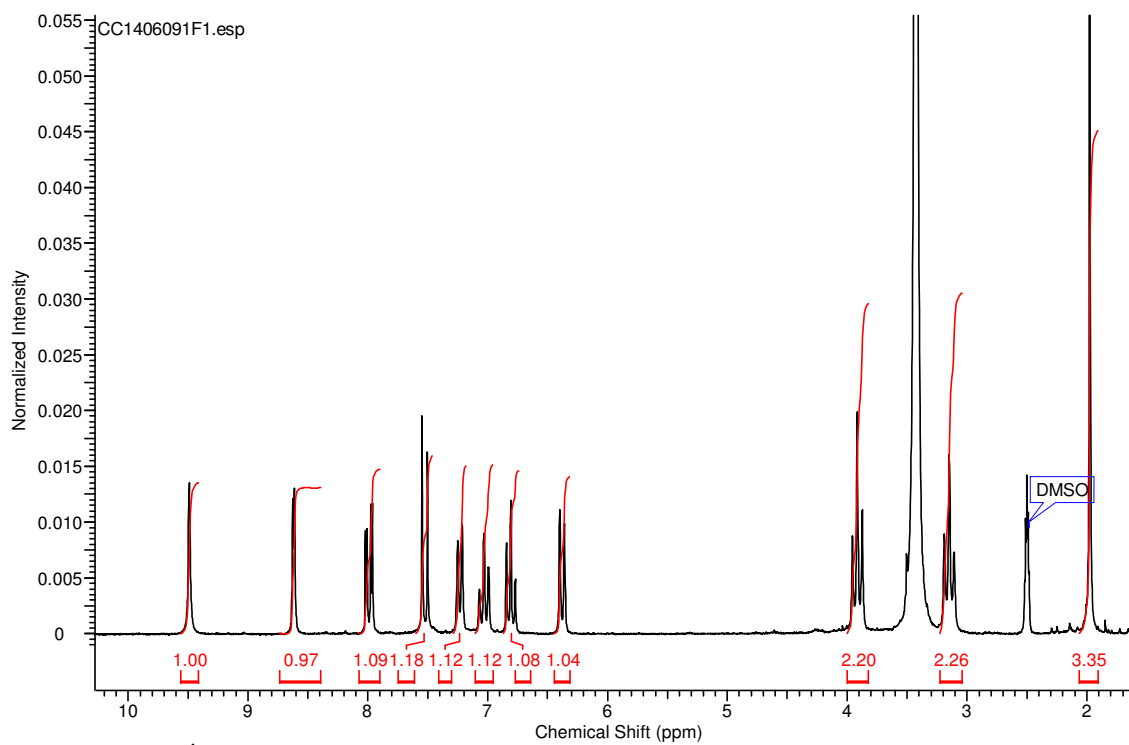
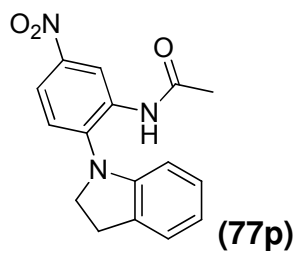
Cromatograma 30. Cromatograma do composto (79o)



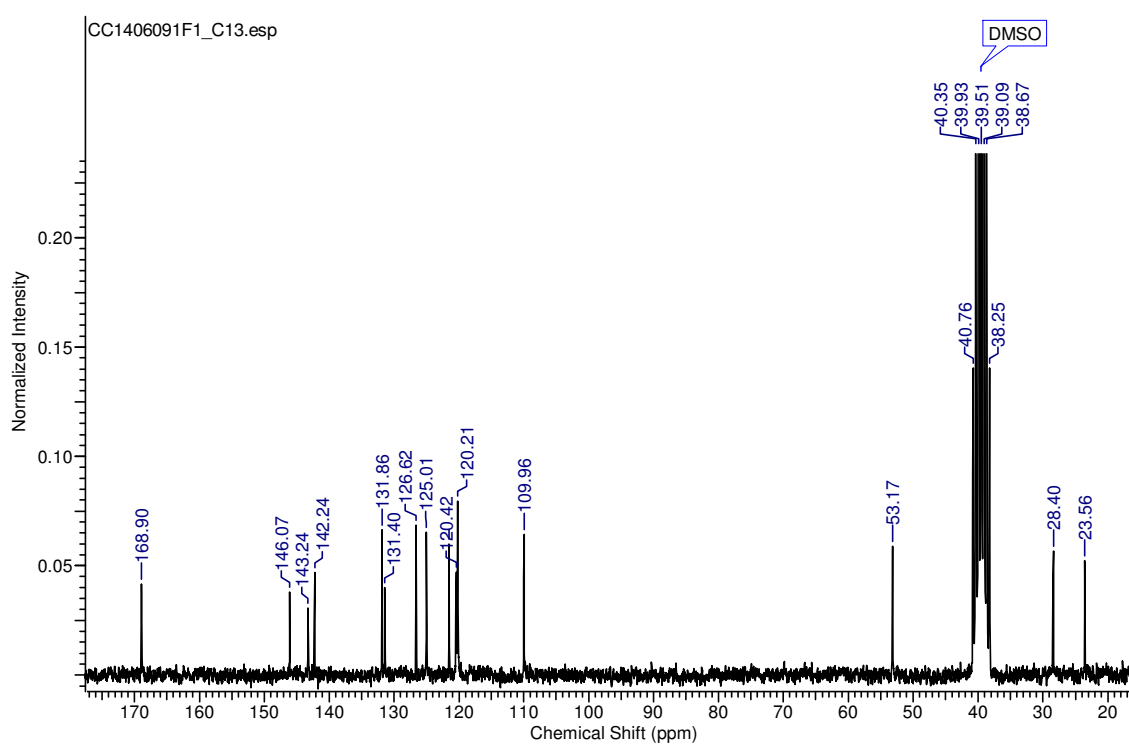
Espectro 127. Espectro de massas do composto (79o)



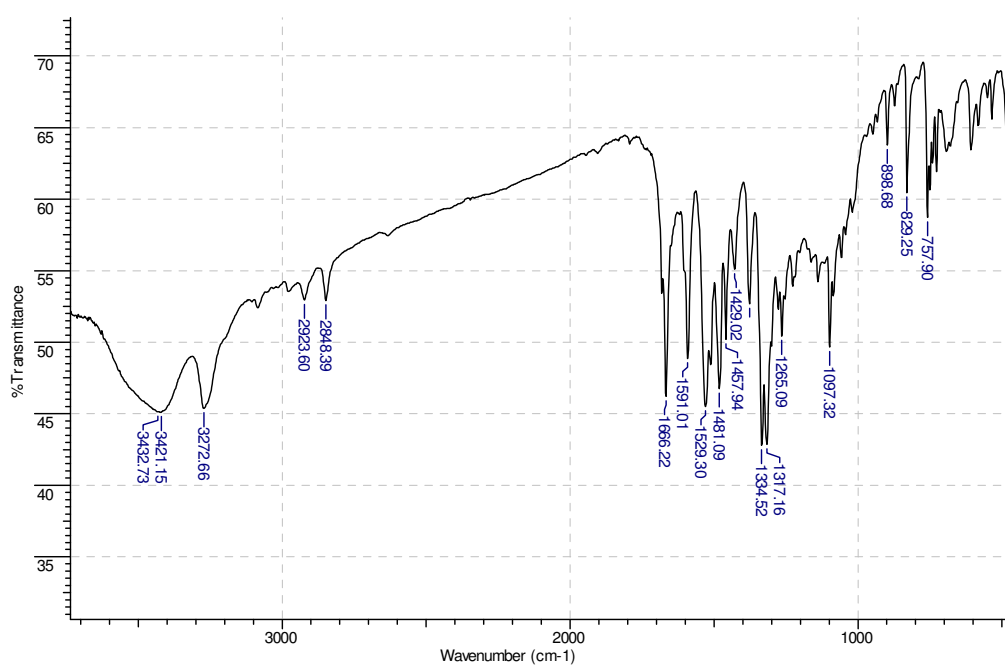
Espectro 128. Espectro de massas de alta resolução do composto (79o)



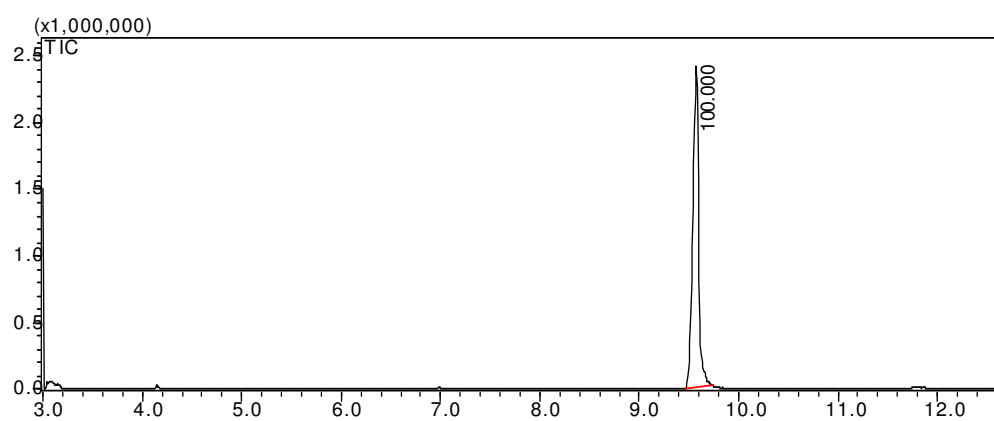
Espectro 129. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (77p)



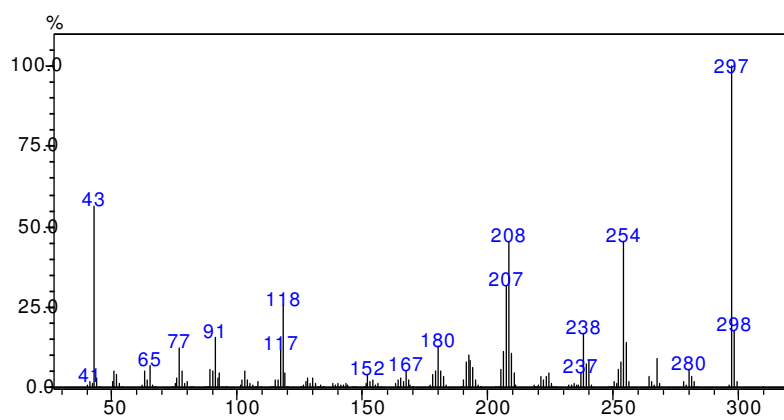
Espectro 130. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (77p)



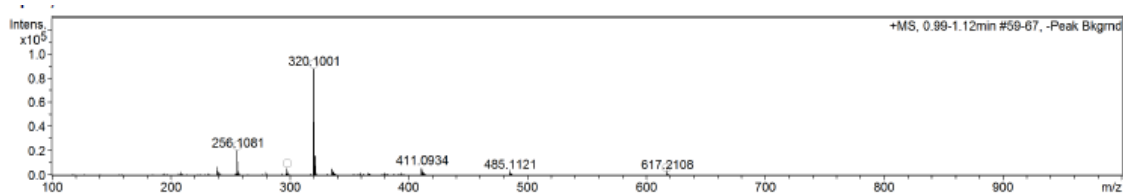
Espectro 131. Espectro de Infravermelho do composto (77p)



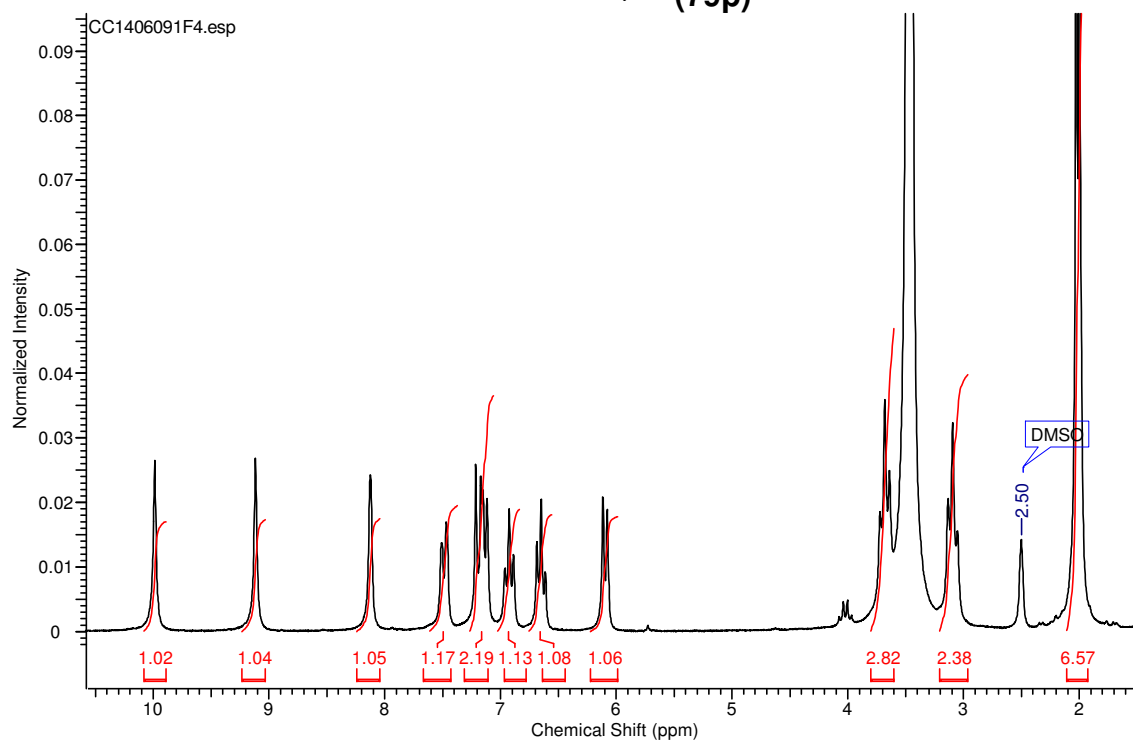
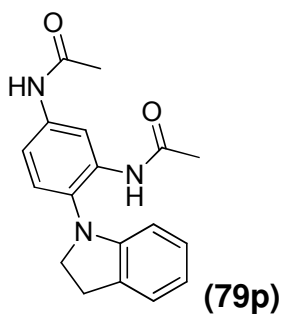
Cromatograma 31. Cromatograma do composto (77p)



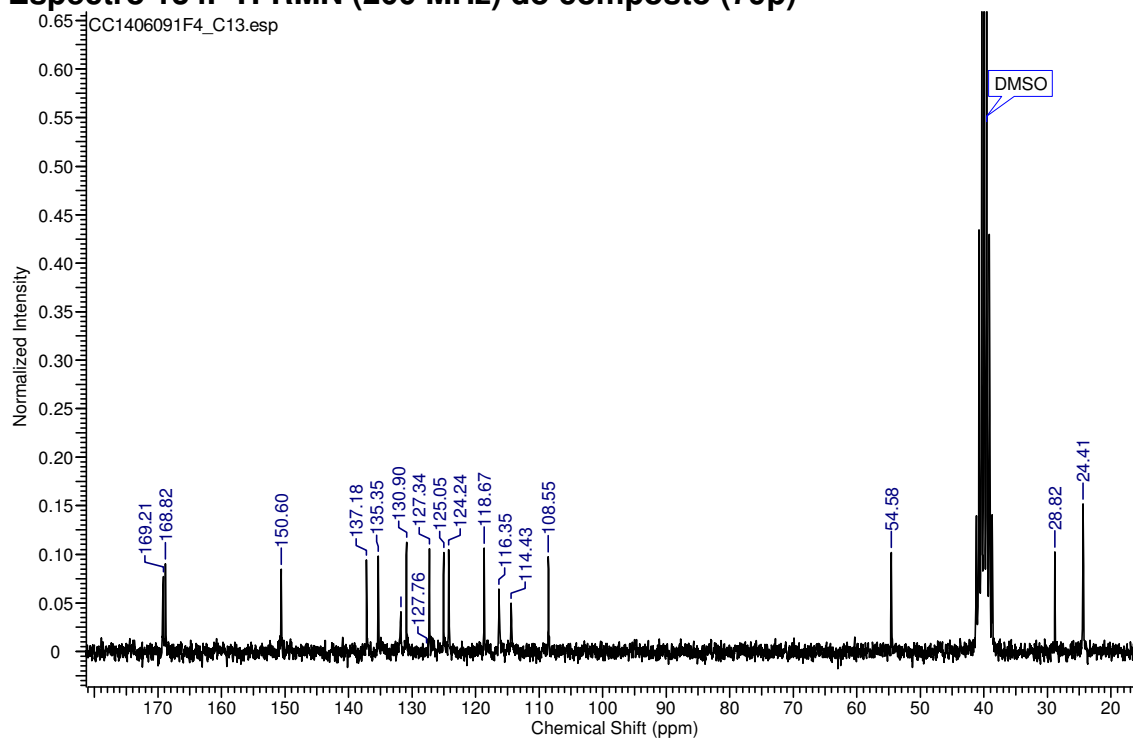
Espectro 132. Espectro de Massas do composto (77p)



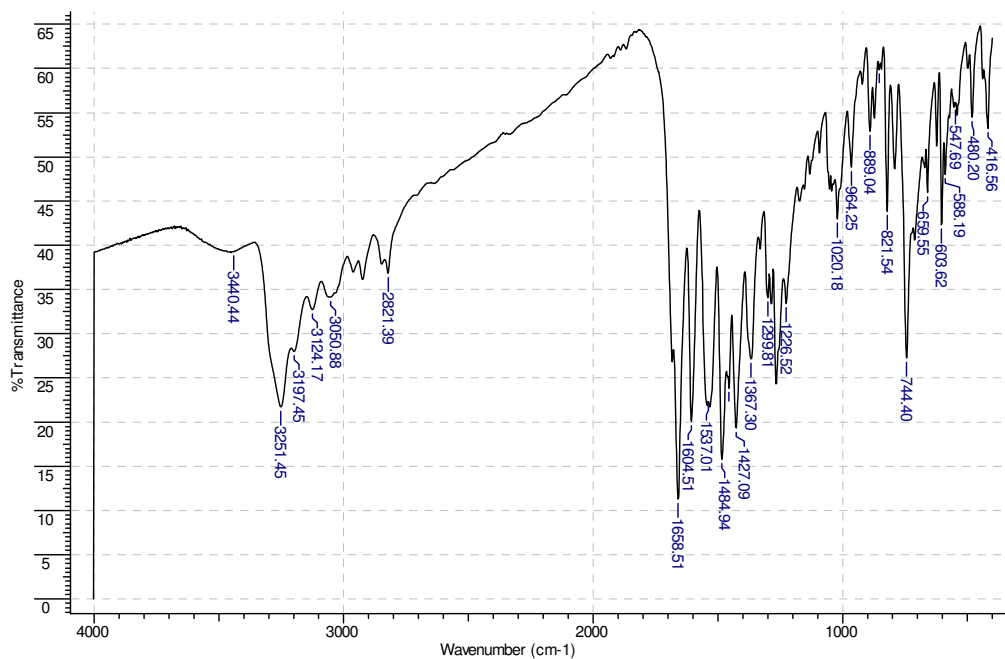
Espectro 133. Espectro de Massas de Alta Resolução do composto (77p)



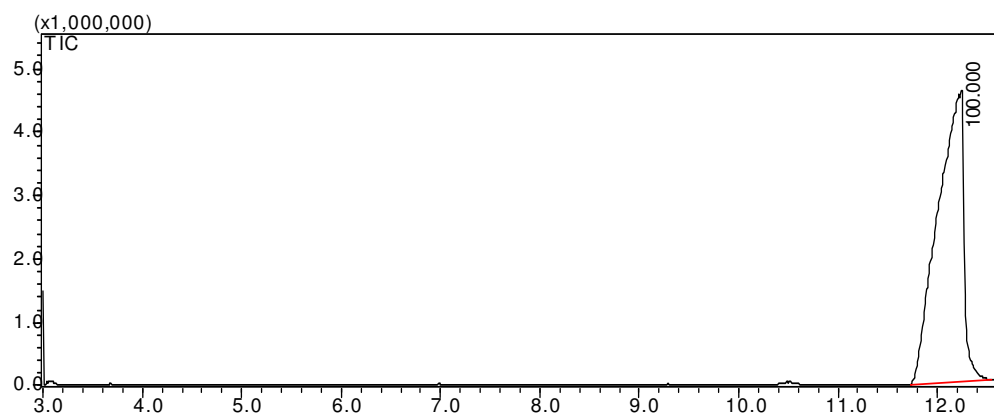
Espectro 134. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (79p)



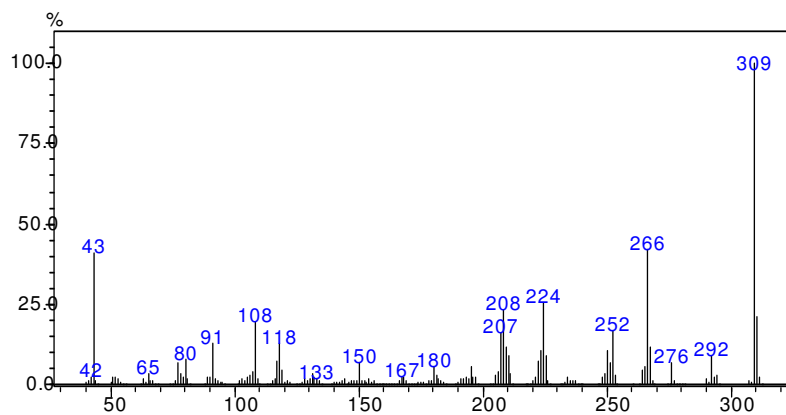
Espectro 135. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (79p)



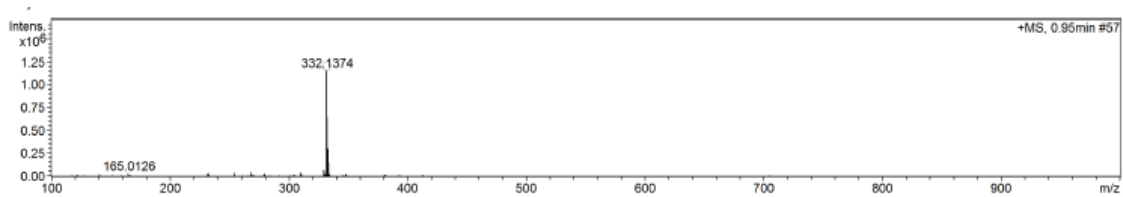
Espectro 136. Espectro de Infravermelho do composto (79p)



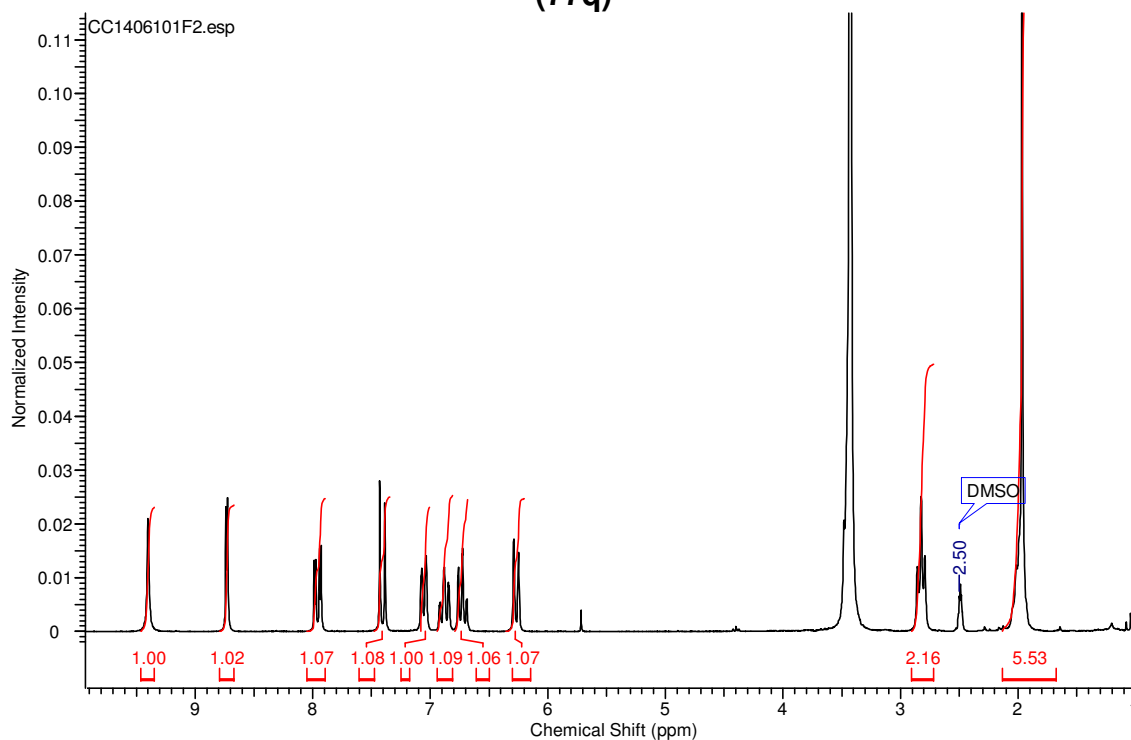
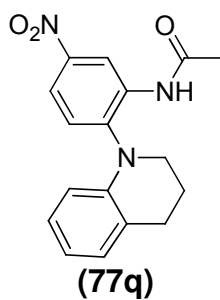
Cromatograma 32. Cromatograma do composto (79p)



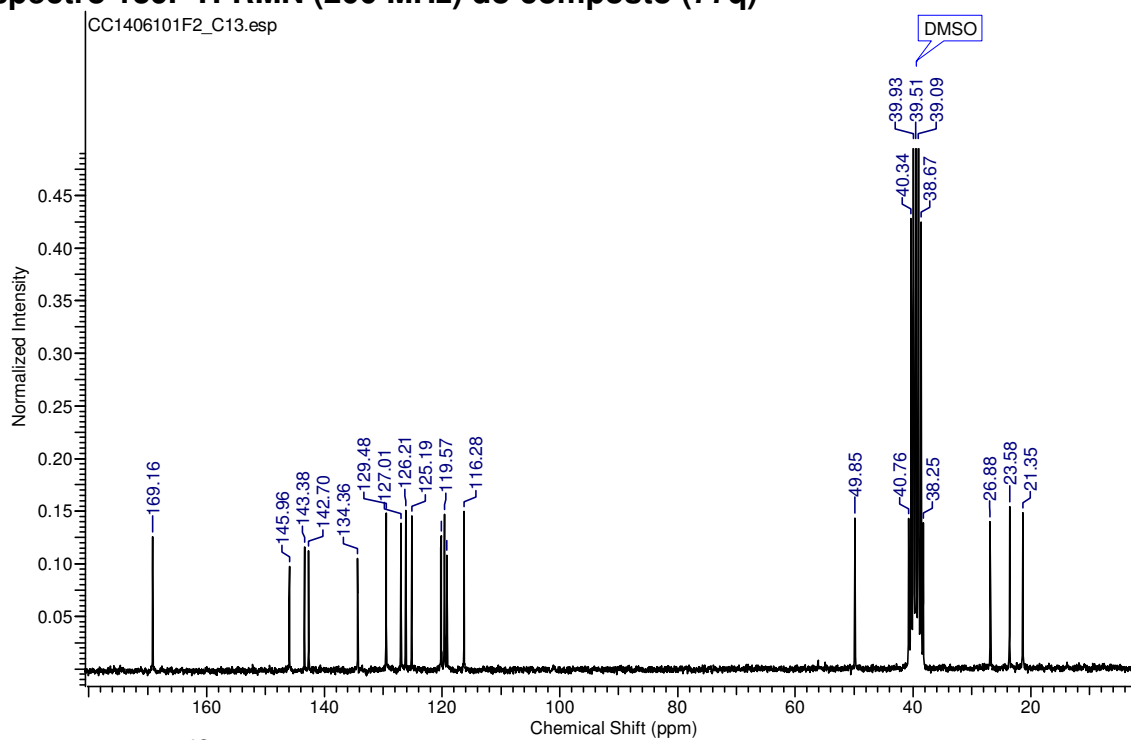
Espectro 137. Espectro de Massas do composto (79p)



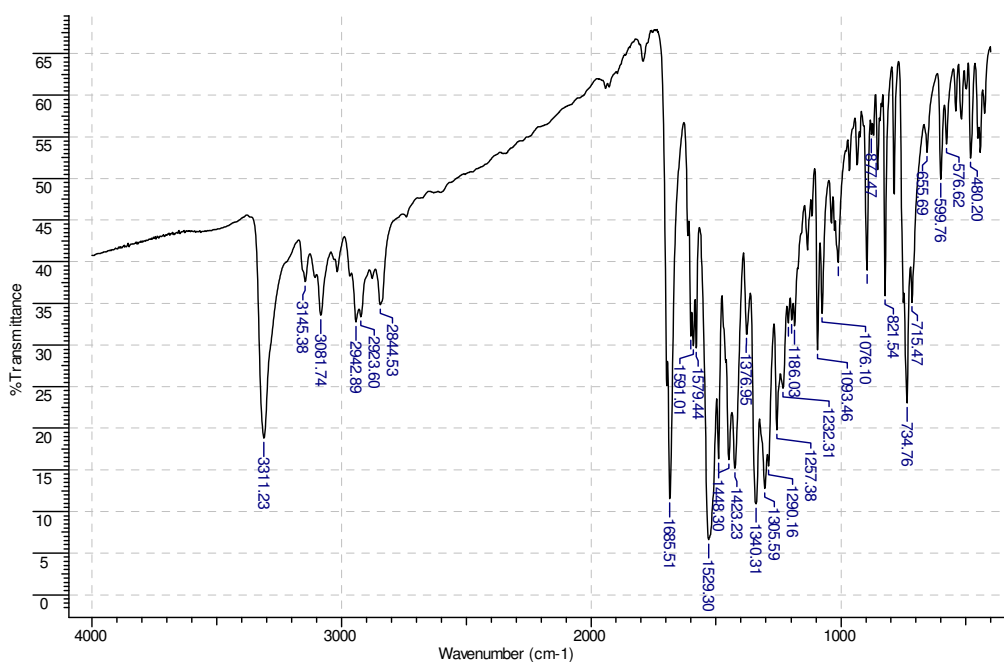
Espectro 138. Espectro de massas de alta resolução do composto (79p)



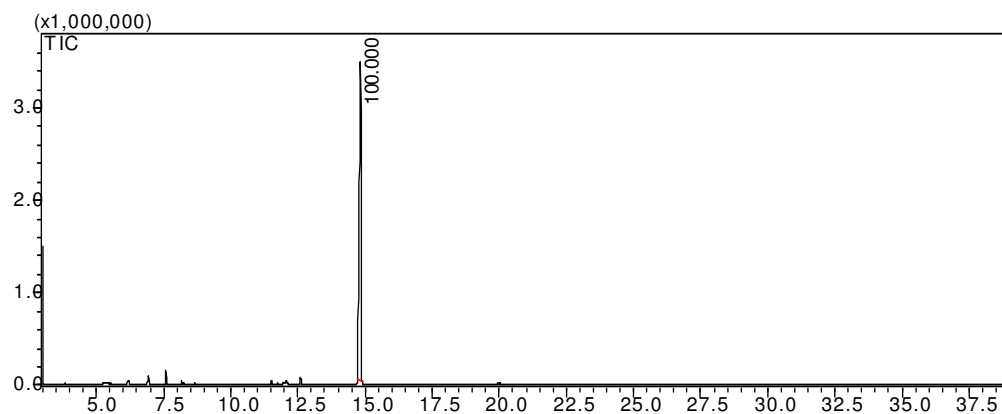
Espectro 139. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (77q)



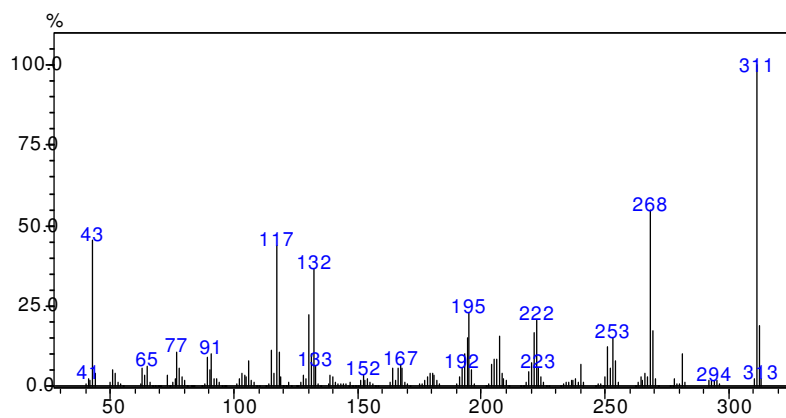
Espectro 140. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (77q)



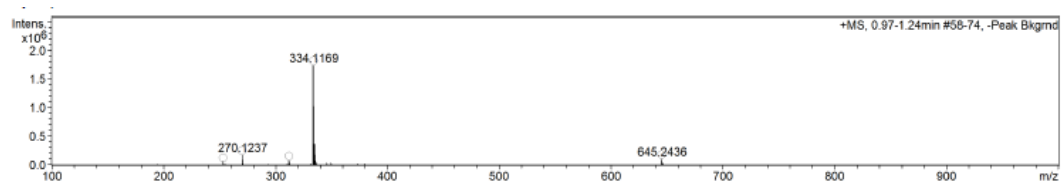
Espectro 141. Espectro de Infravermelho do composto (77q)



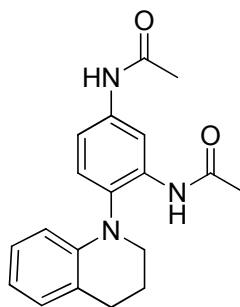
Cromatograma 33. Cromatograma do composto (77q)



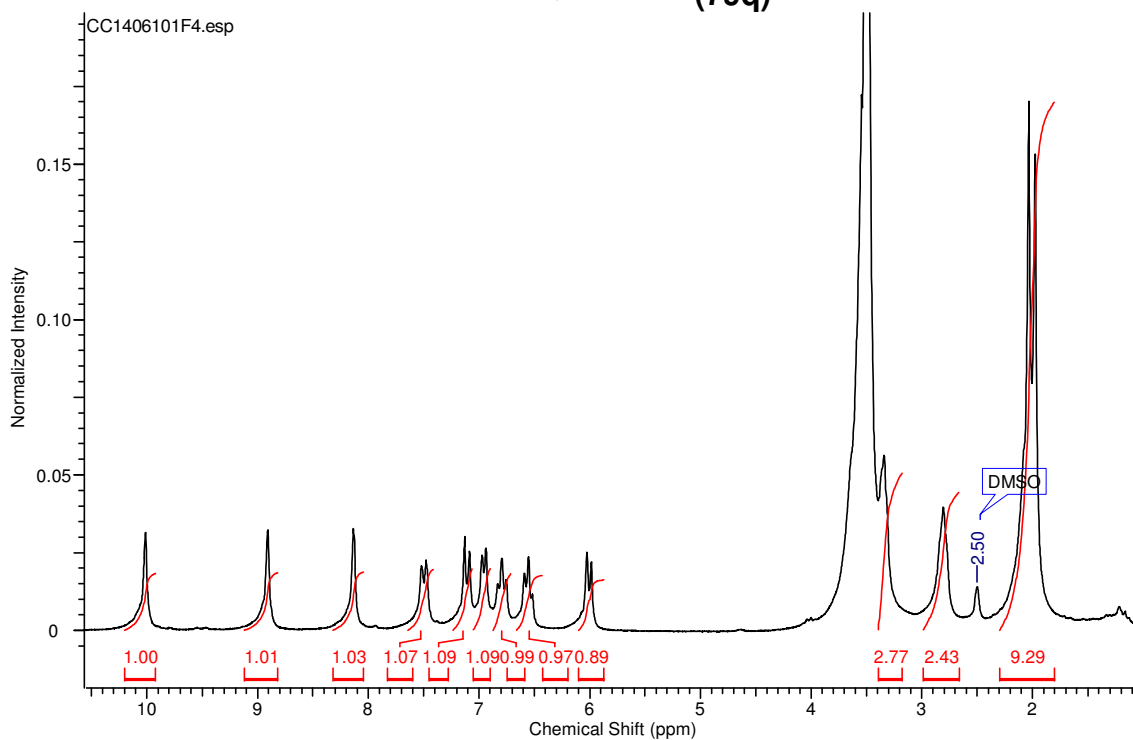
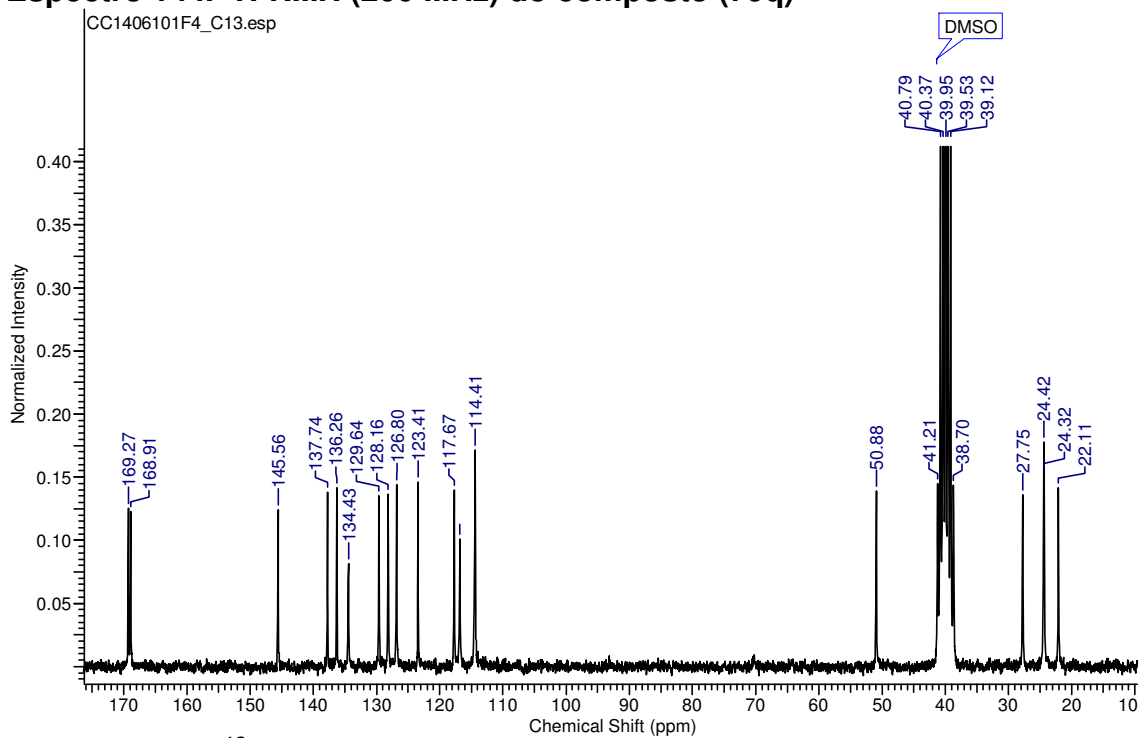
Espectro 142. Espectro de Massas do composto (77q)

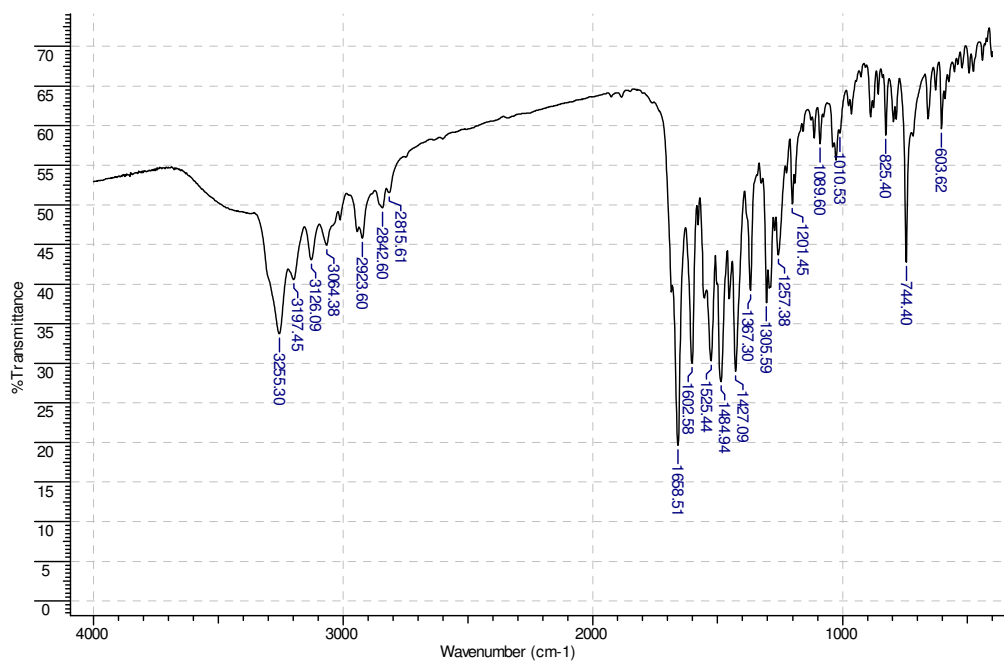


Espectro 143. Espectro de massas de alta resolução do composto (77q)

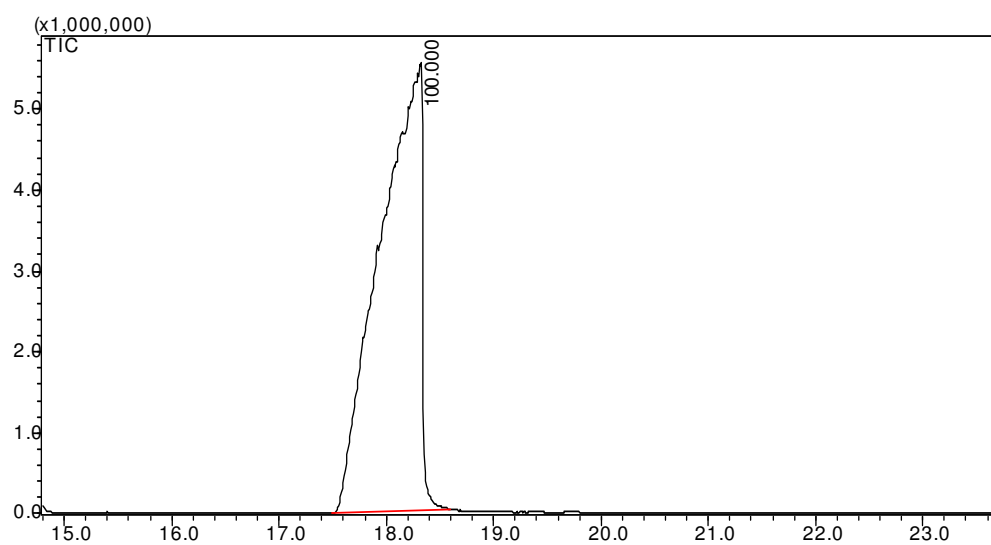


(79q)

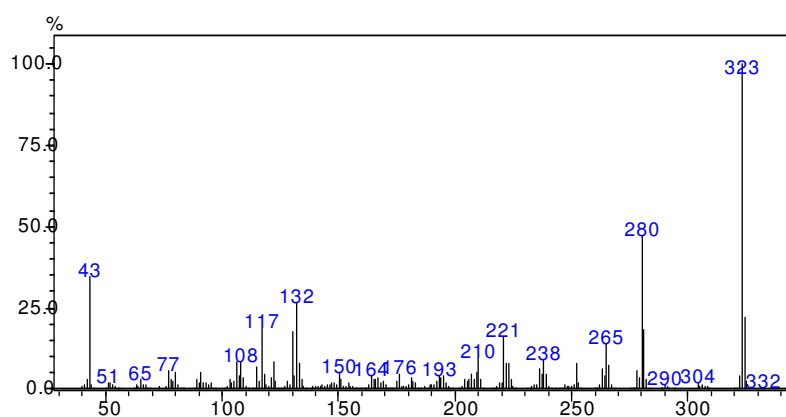
Espectro 144. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (79q)Espectro 145. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (79q)



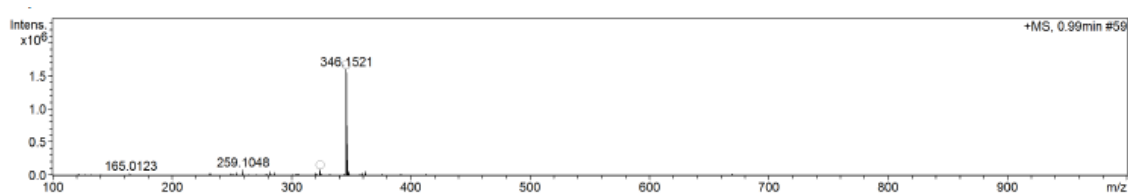
Espectro 146. Espectro de Infravermelho do composto (79q)



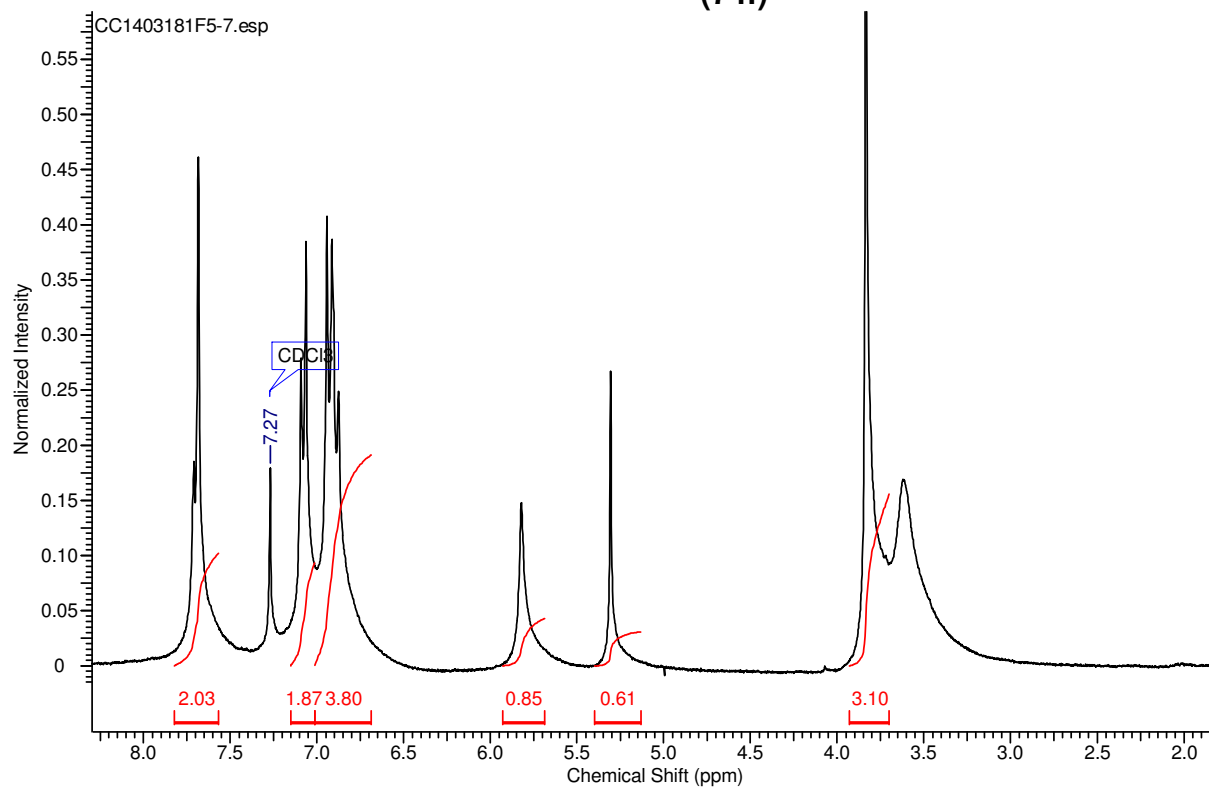
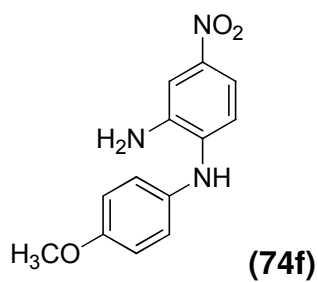
Cromatograma 34. Cromatograma do composto (79q)



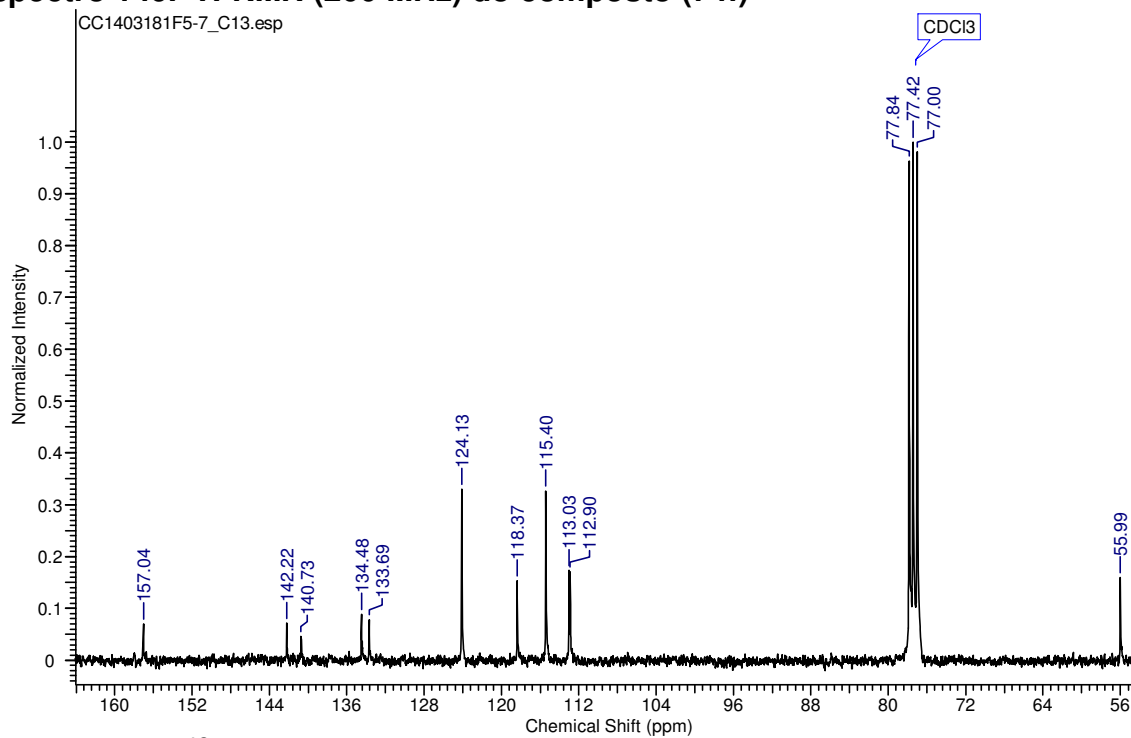
Espectro 147. Espectro de Massas do composto (79q)



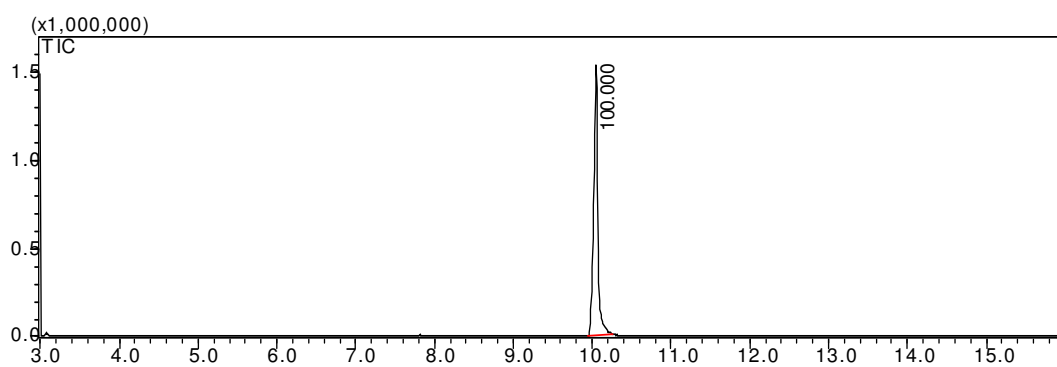
Espectro 148. Espectro de massas de alta resolução do composto (79q)



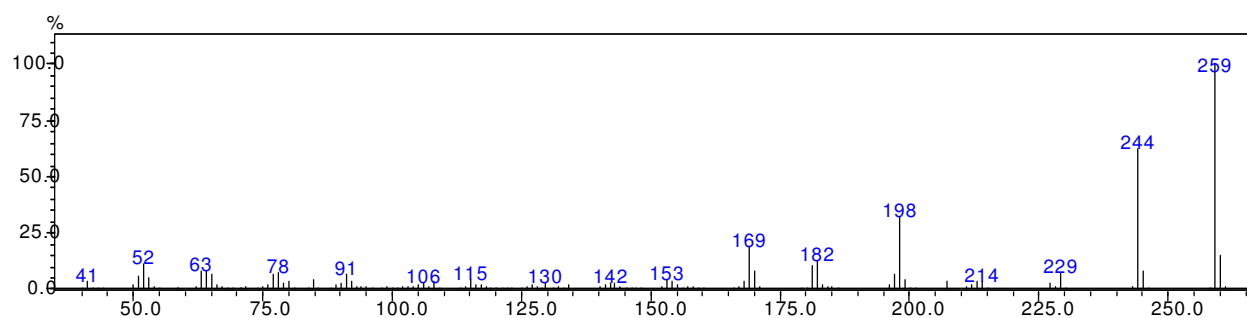
Espectro 149. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (74f)



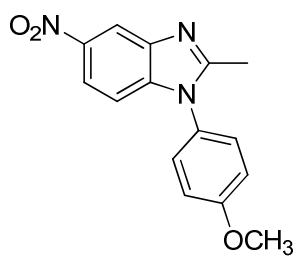
Espectro 150. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (74f)



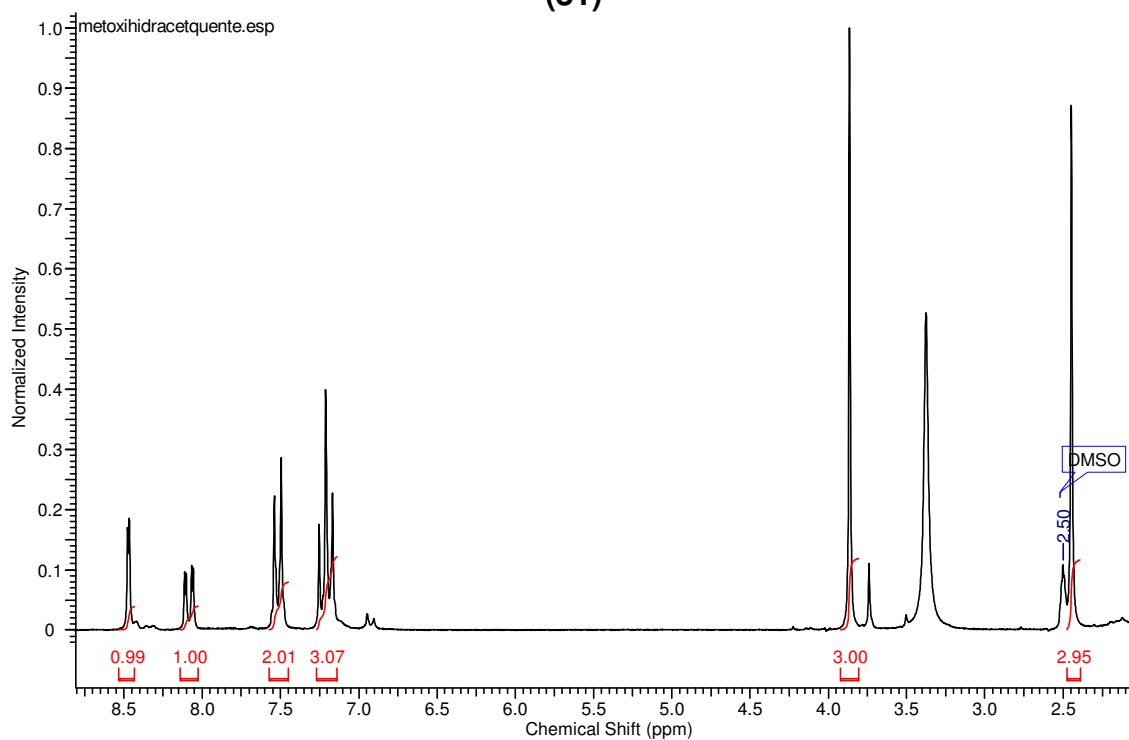
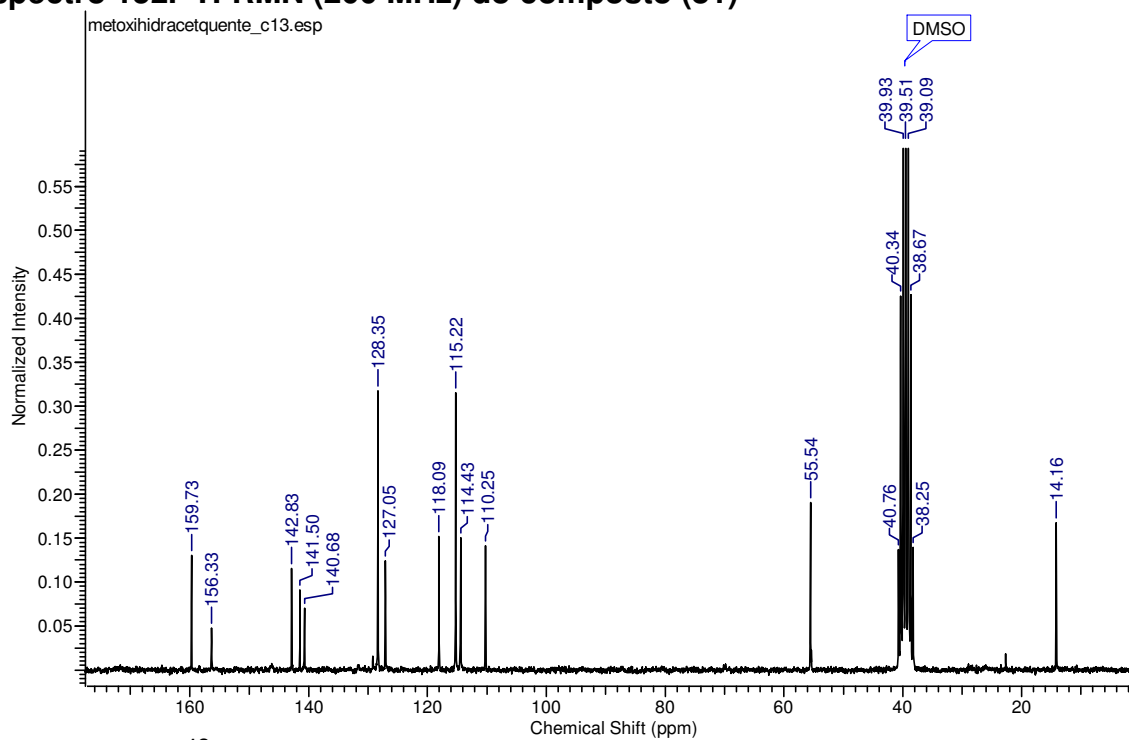
Cromatograma 35. Cromatograma do composto (74f)

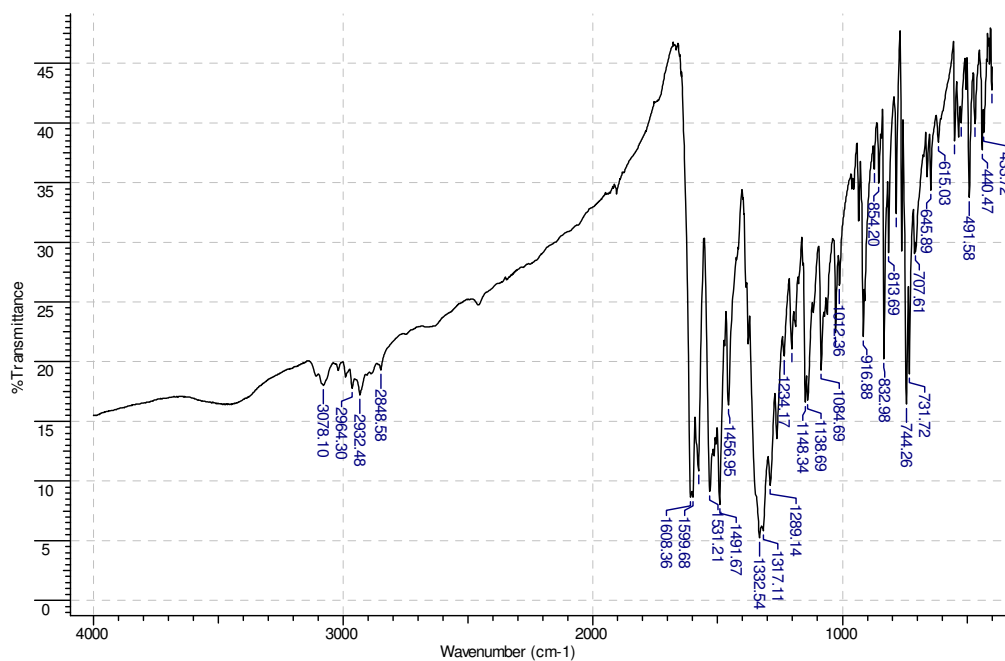


Espectro 151. Espectro de Massas do composto (74f)

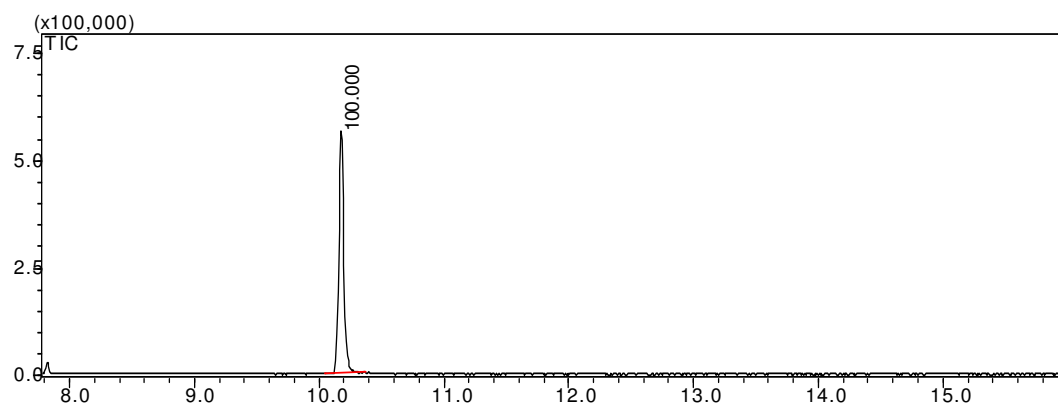


(81)

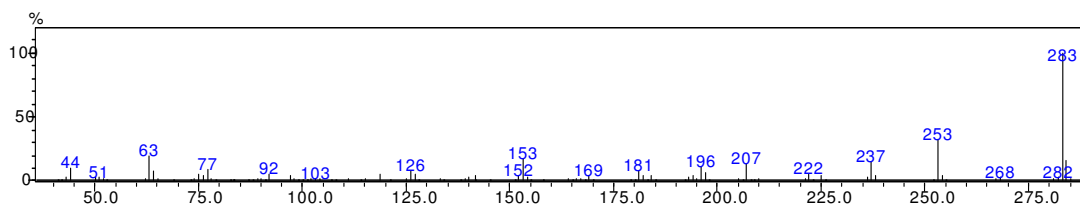
Espectro 152. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (81)Espectro 153. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (81)



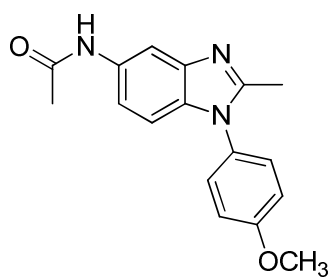
Espectro 154. Espectro de Infravermelho do composto (81)



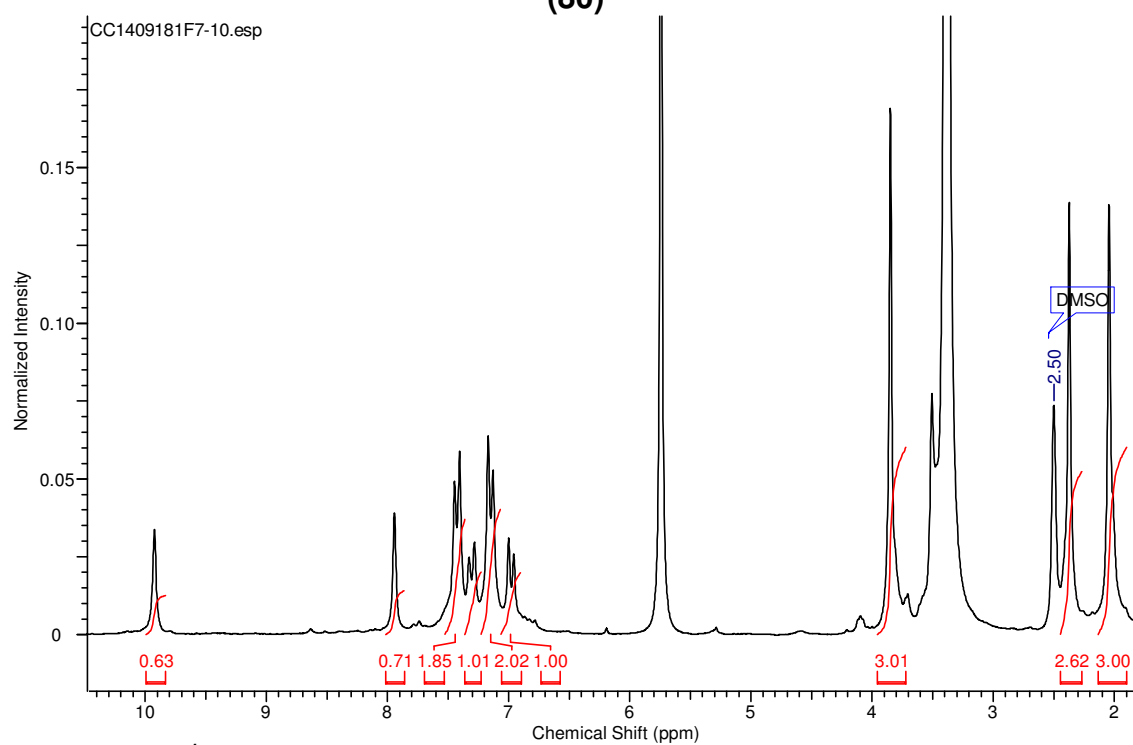
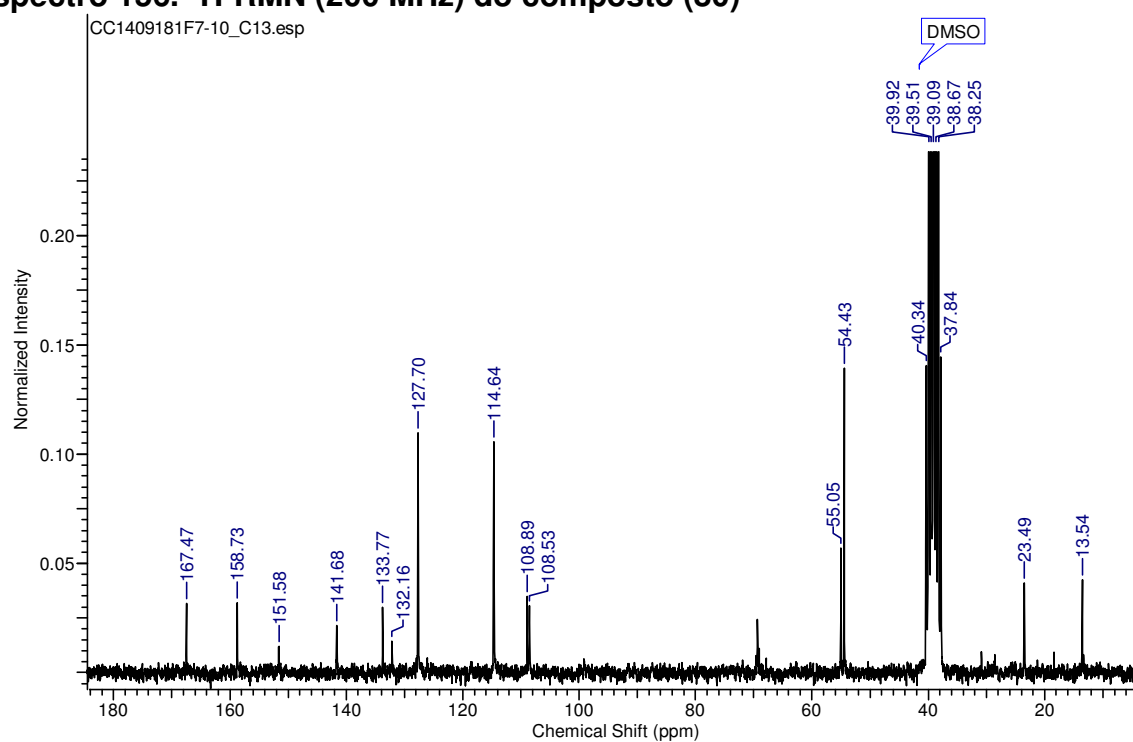
Cromatograma 36. Cromatograma do composto (81)

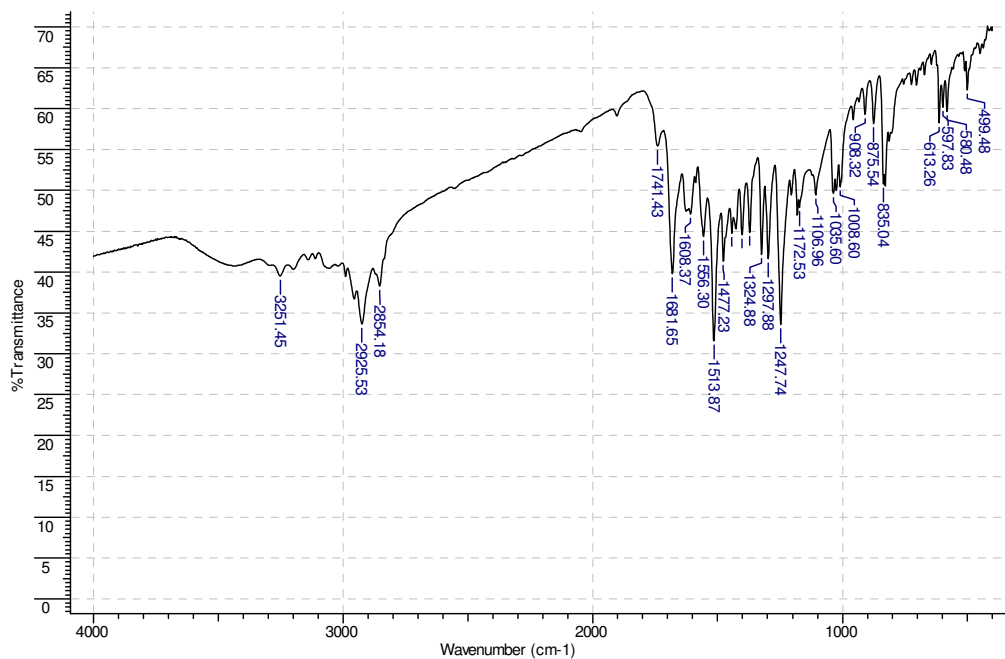


Espectro 155. Espectro de massas do composto (81)

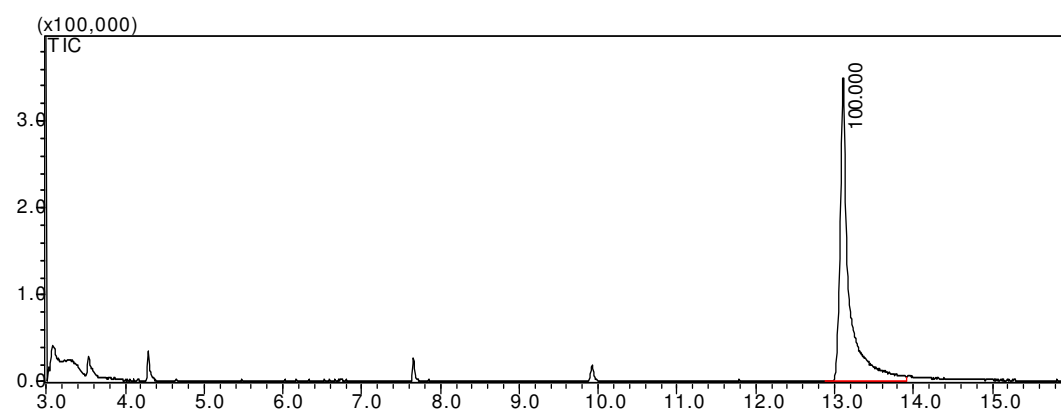


(80)

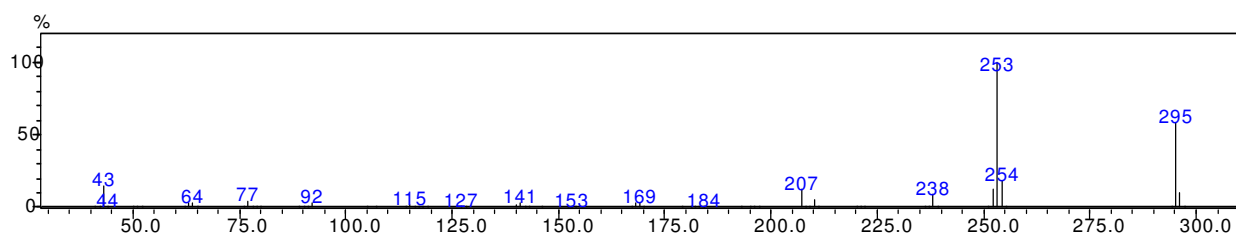
Espectro 156. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (80)Espectro 157. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (80)



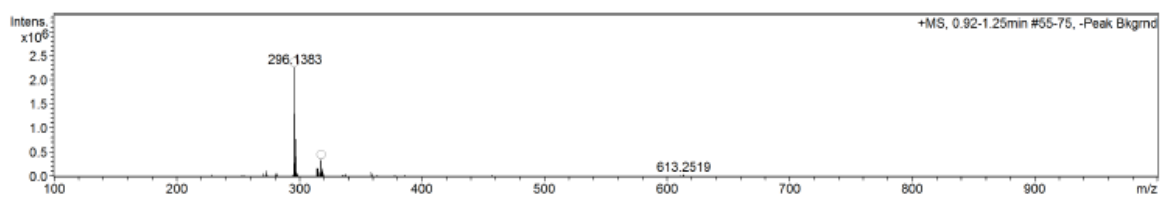
Espectro 158. Espectro de Infravermelho do composto (80)



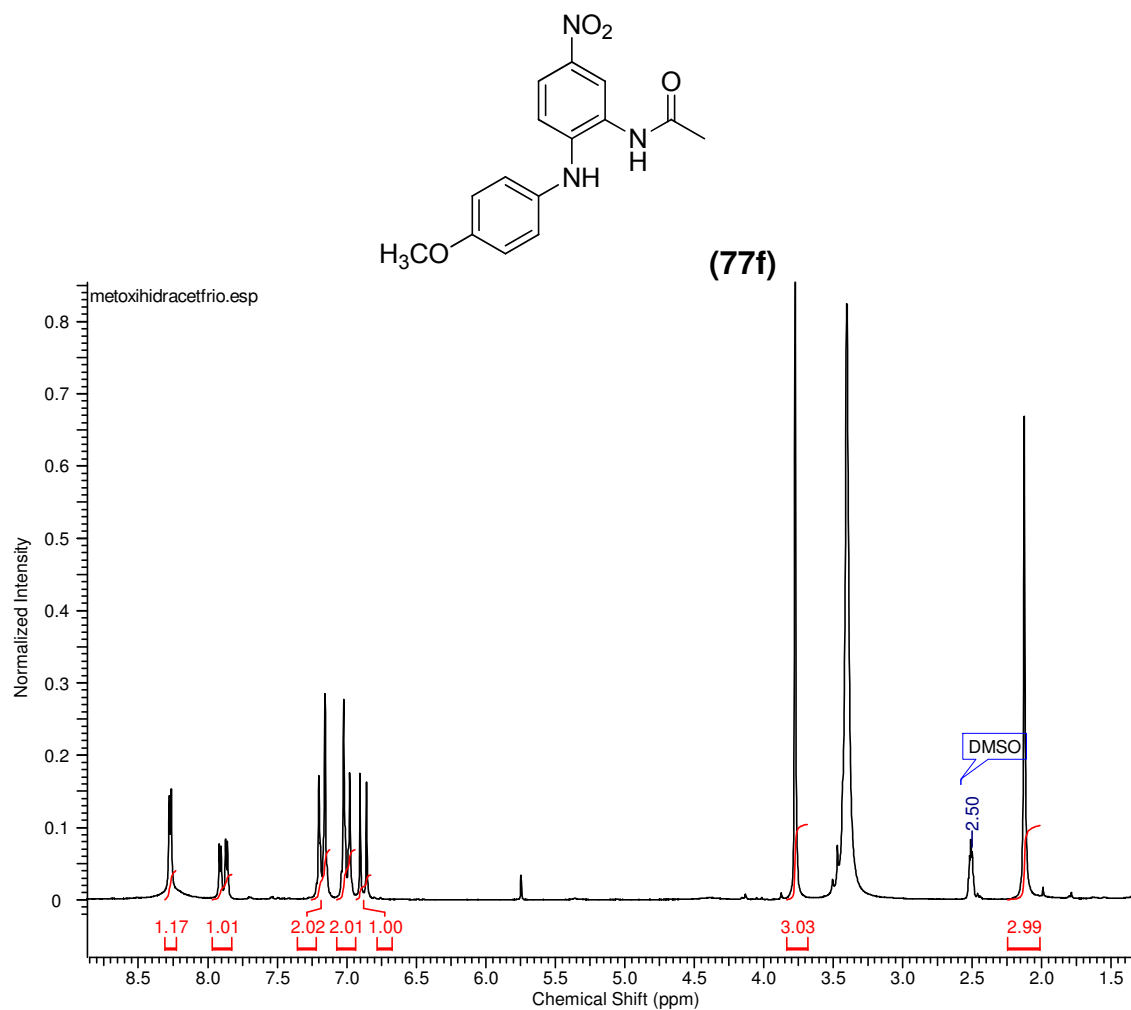
Cromatograma 37. Cromatograma do composto (80)



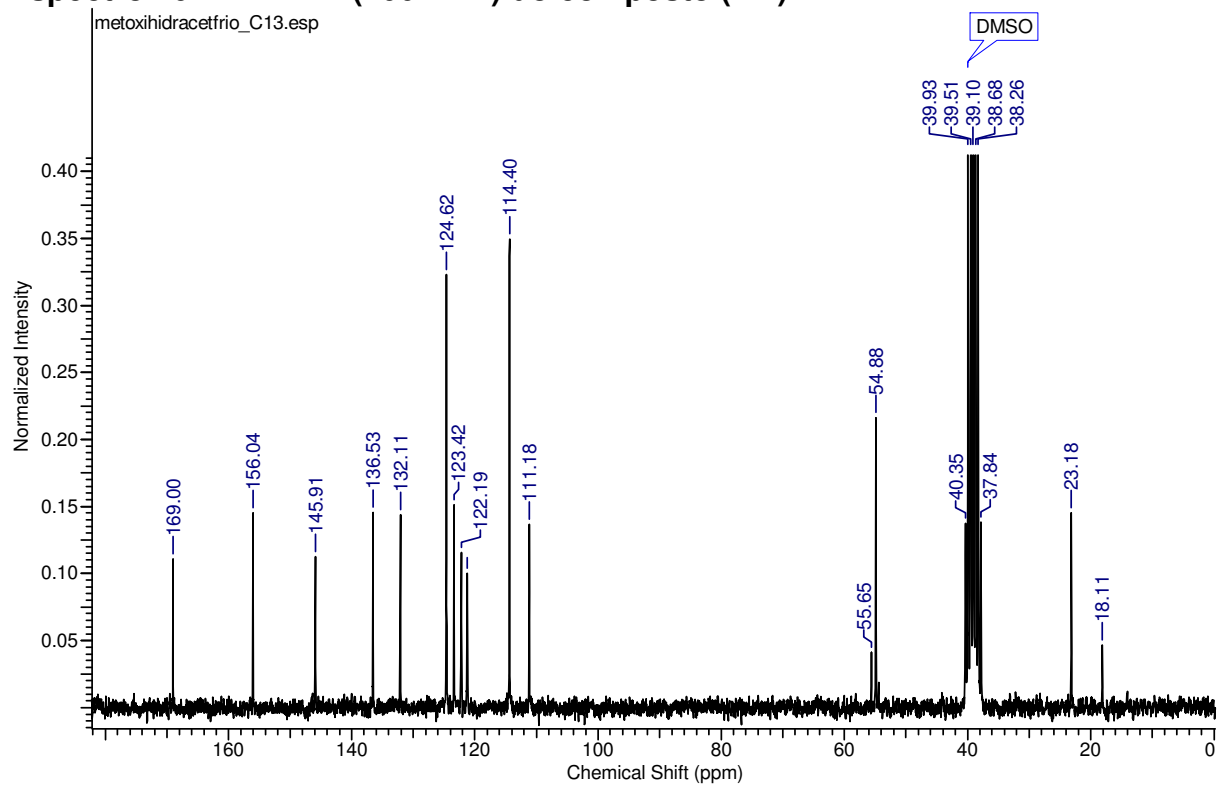
Espectro 159. Espectro de massas do composto (80)



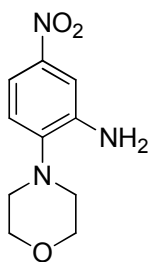
Espectro 160. Espectro de massas de alta resolução do composto (80)



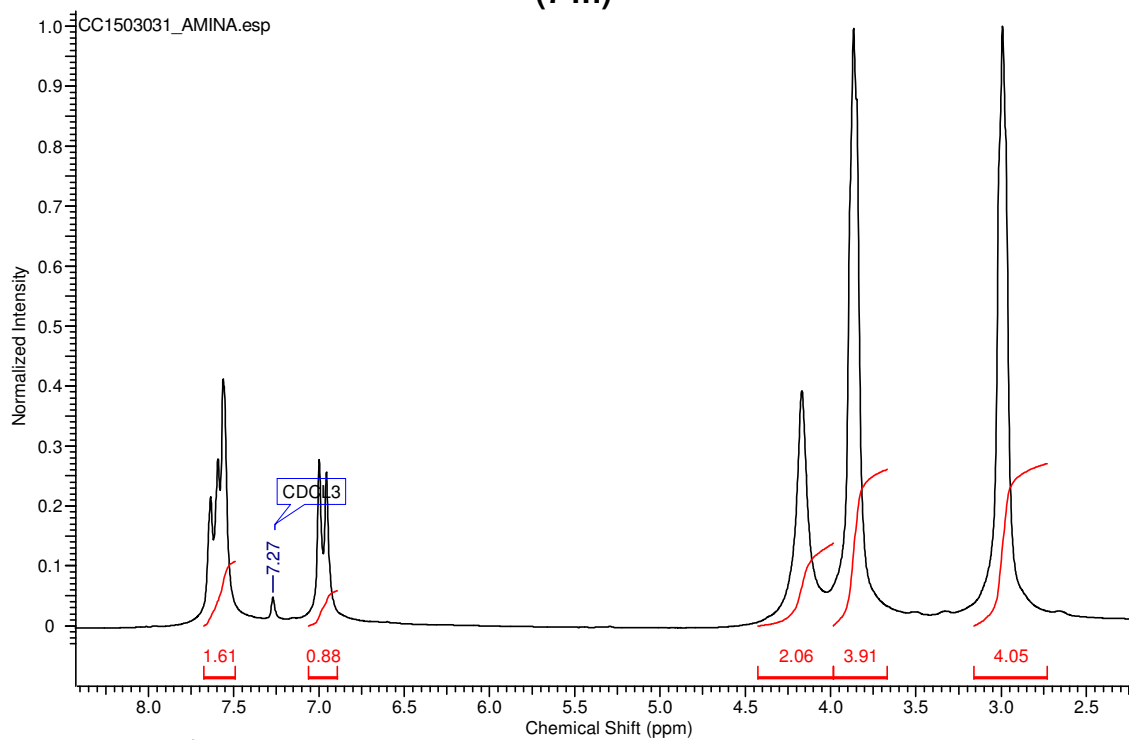
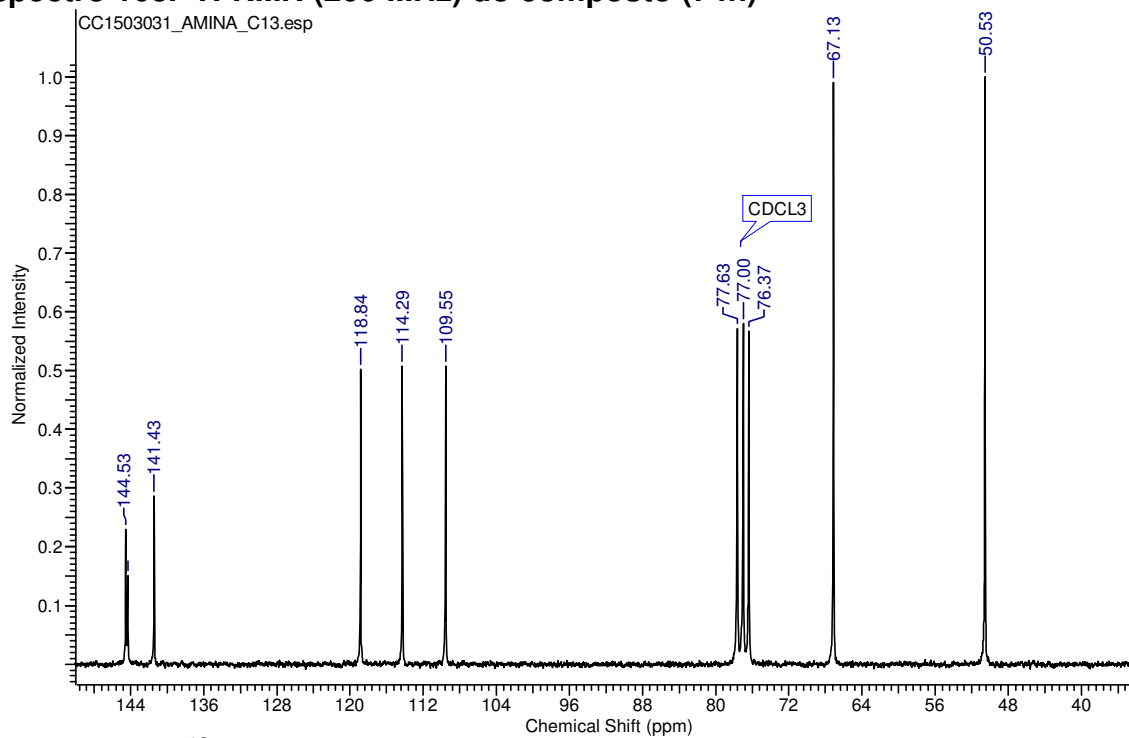
Espectro 161. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (77f)

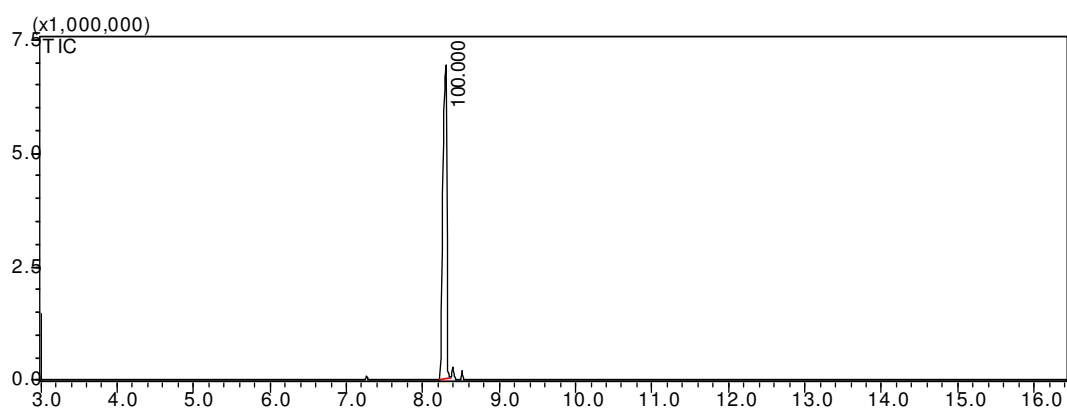


Espectro 162. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (77f)

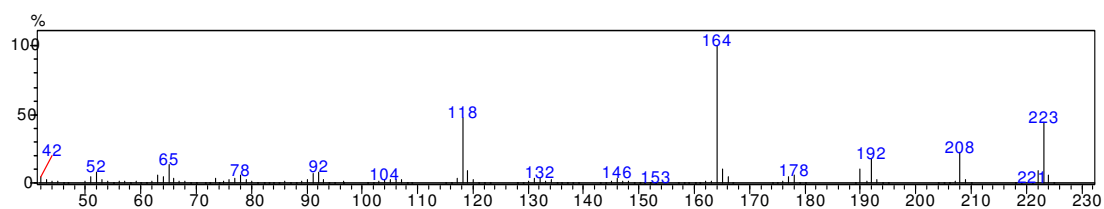


(74h)

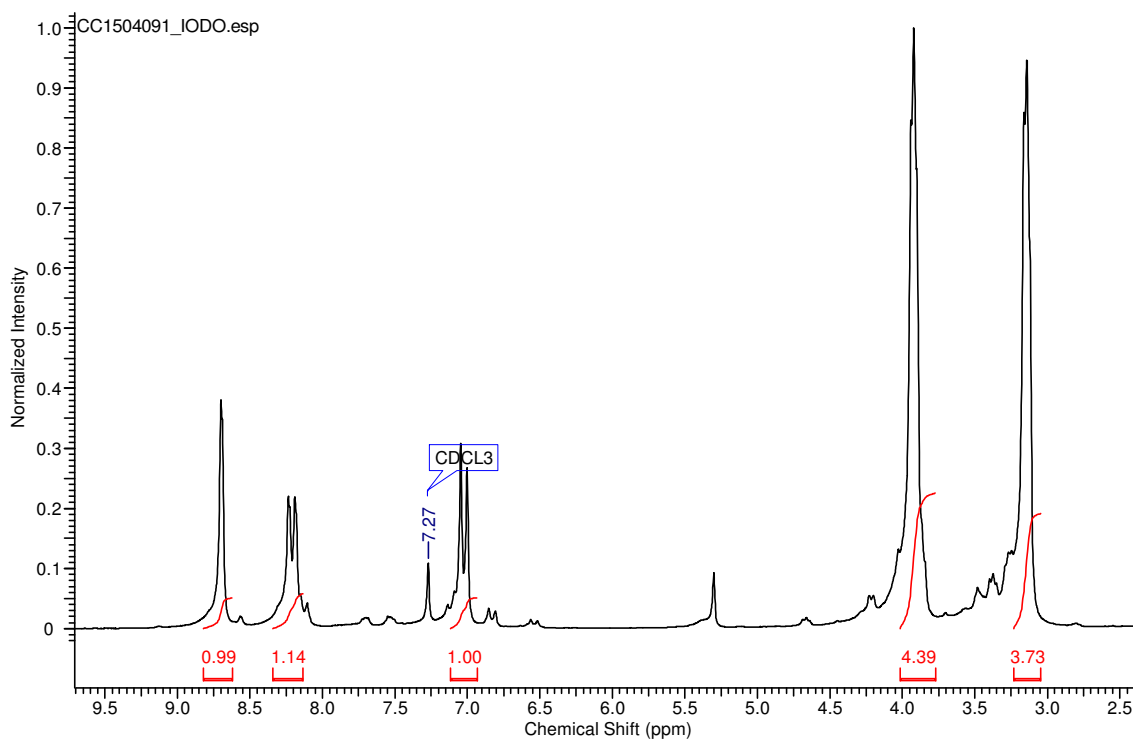
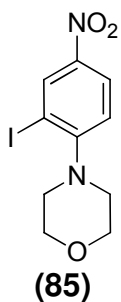
Espectro 163. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (74h)Espectro 164. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (74h)



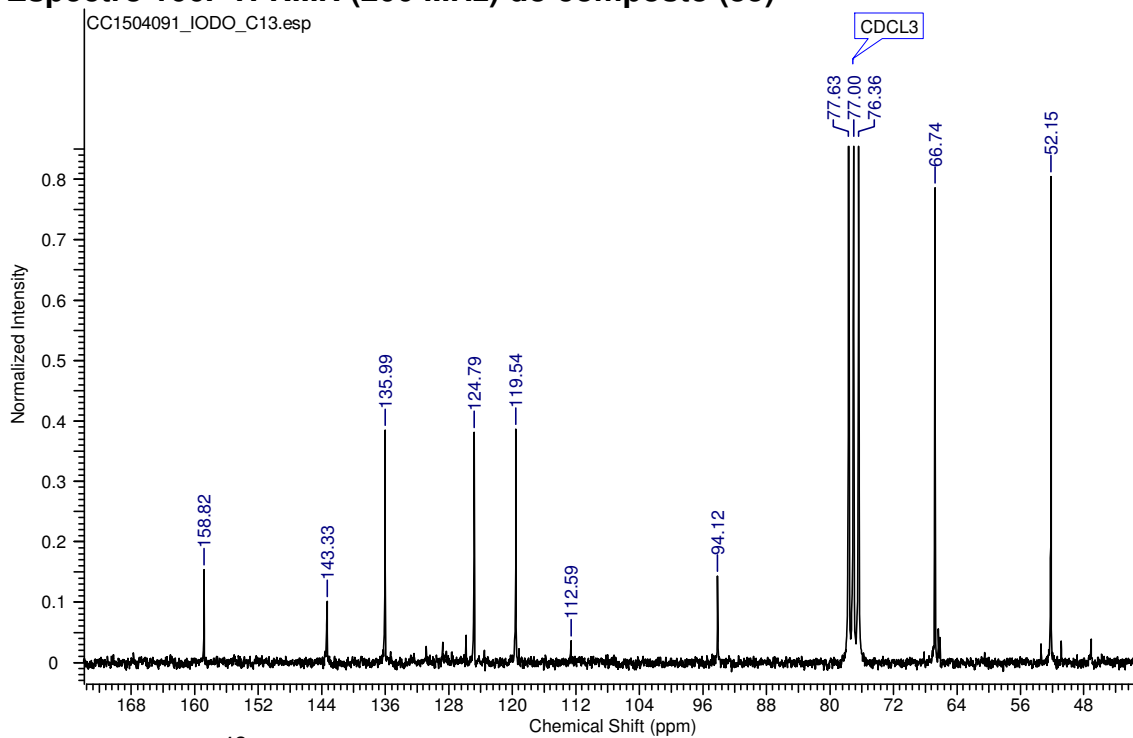
Cromatograma 38. Cromatograma do composto (74h)



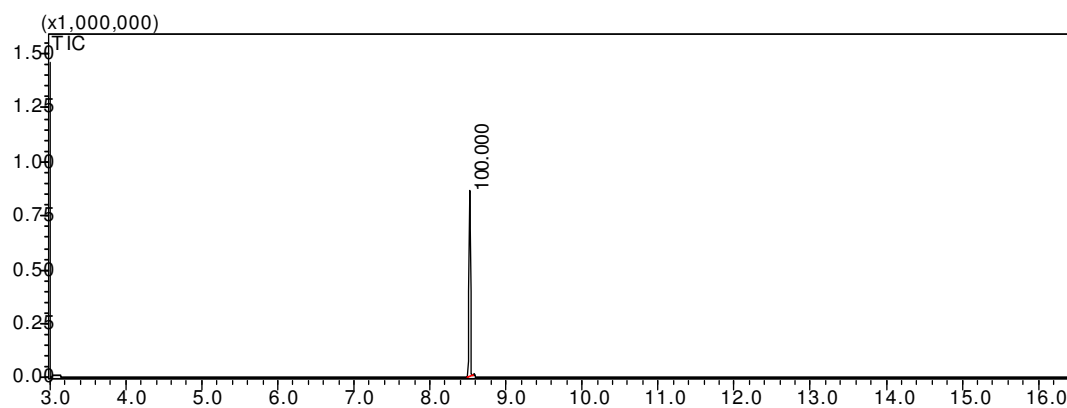
Espectro 165. Espectro de massas do composto (74h)



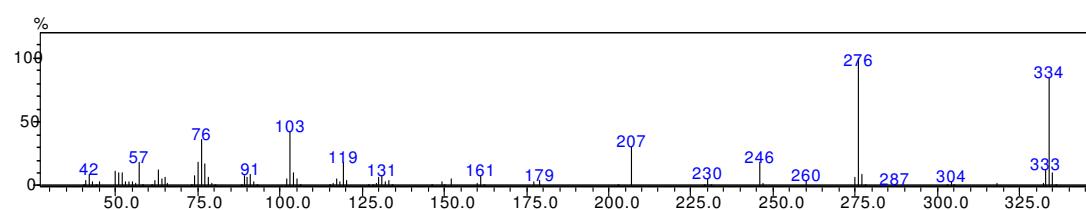
Espectro 166. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (85)



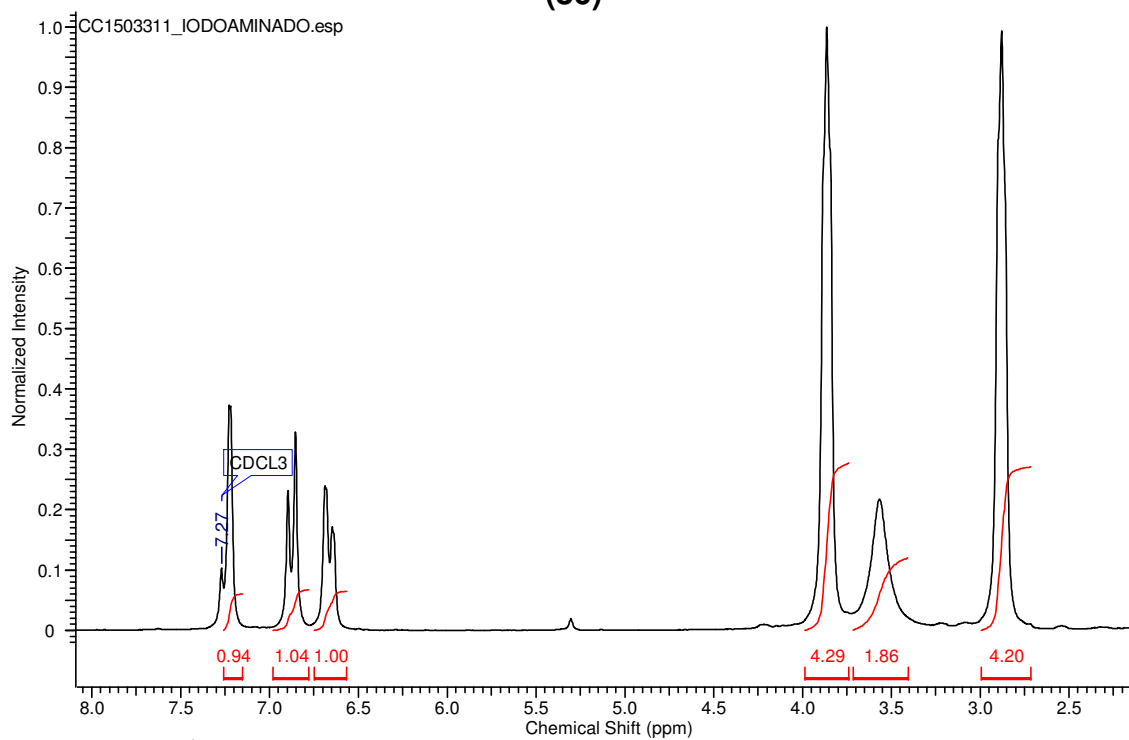
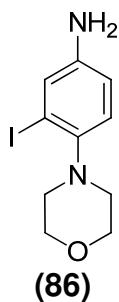
Espectro 167. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (85)



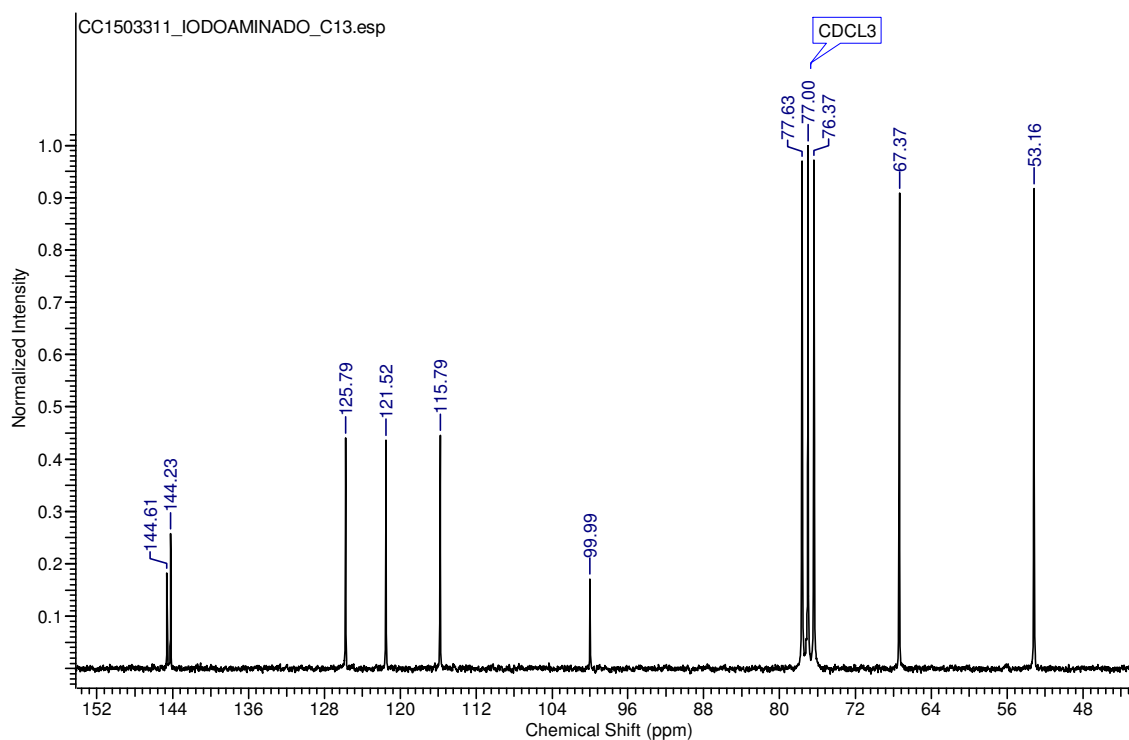
Cromatograma 39. Cromatograma do composto (85)



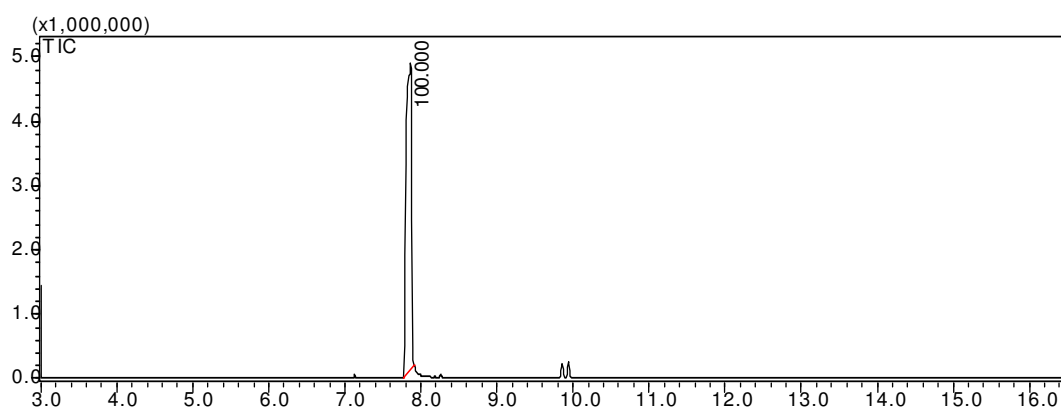
Espectro 168. Espectro de massas do composto (85)



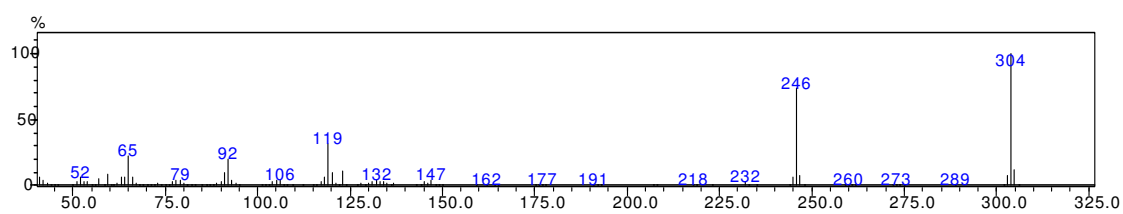
Espectro 169. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (86)



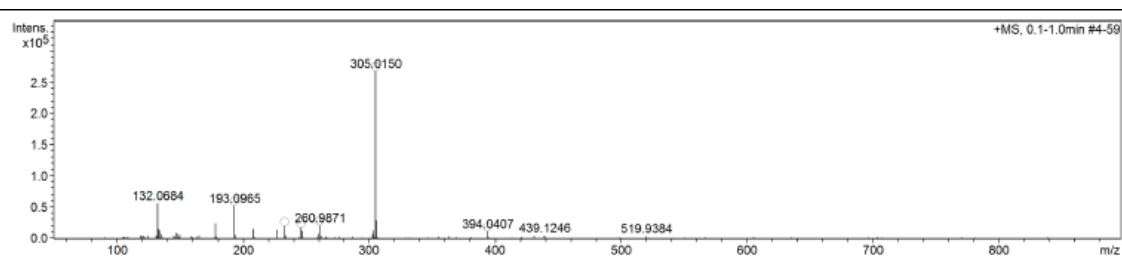
Espectro 170. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (86)



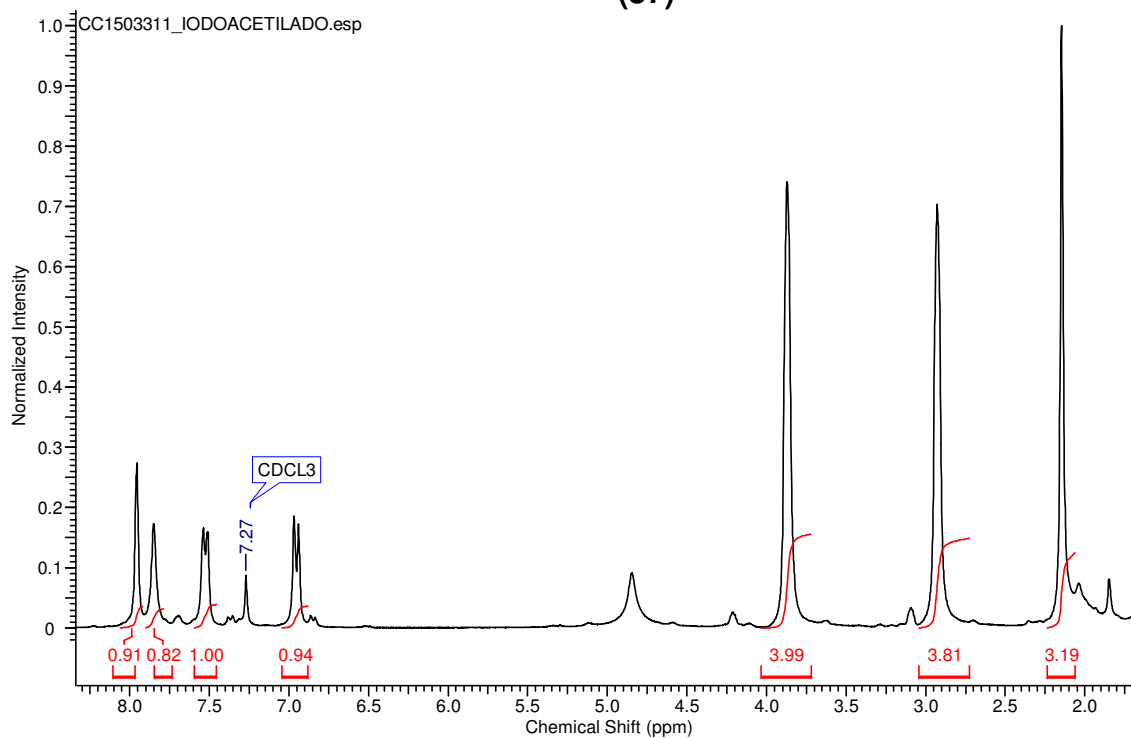
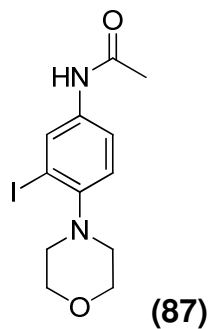
Cromatograma 40. Cromatograma do composto (86)



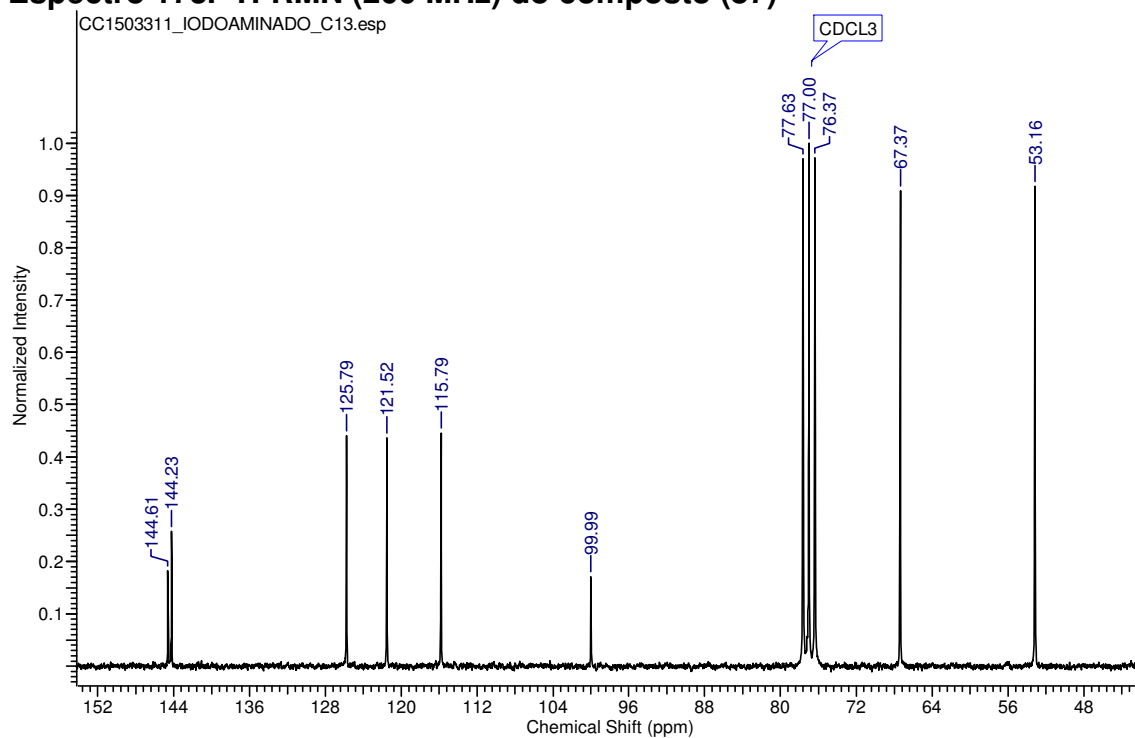
Espectro 171. Espectro de Massas do composto (86)



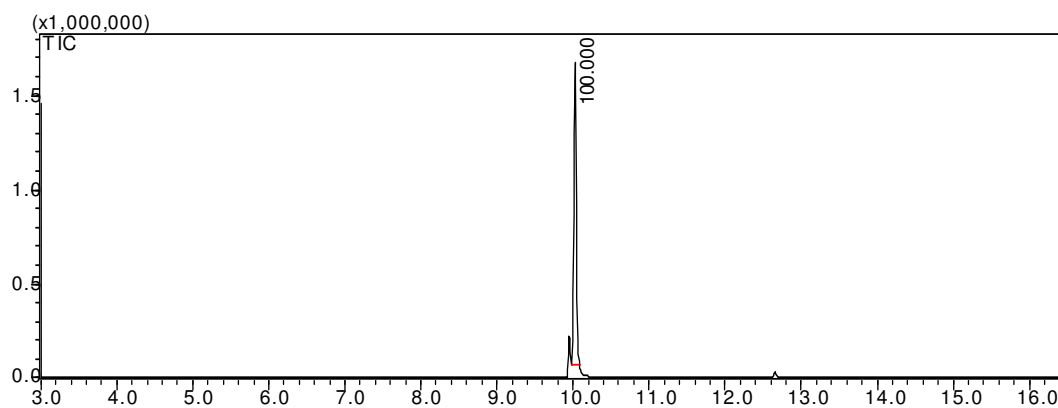
Espectro 172. Espectro de massas de alta resolução do composto (86)



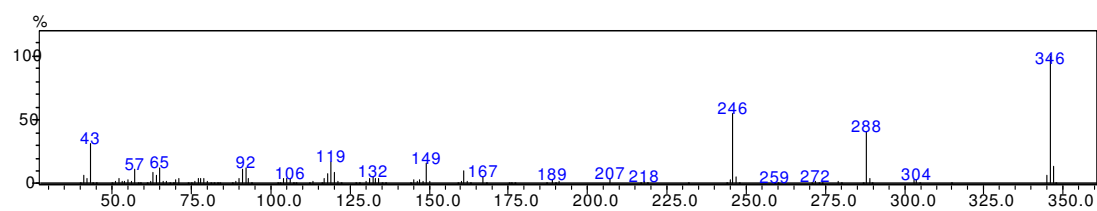
Espectro 173. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (87)



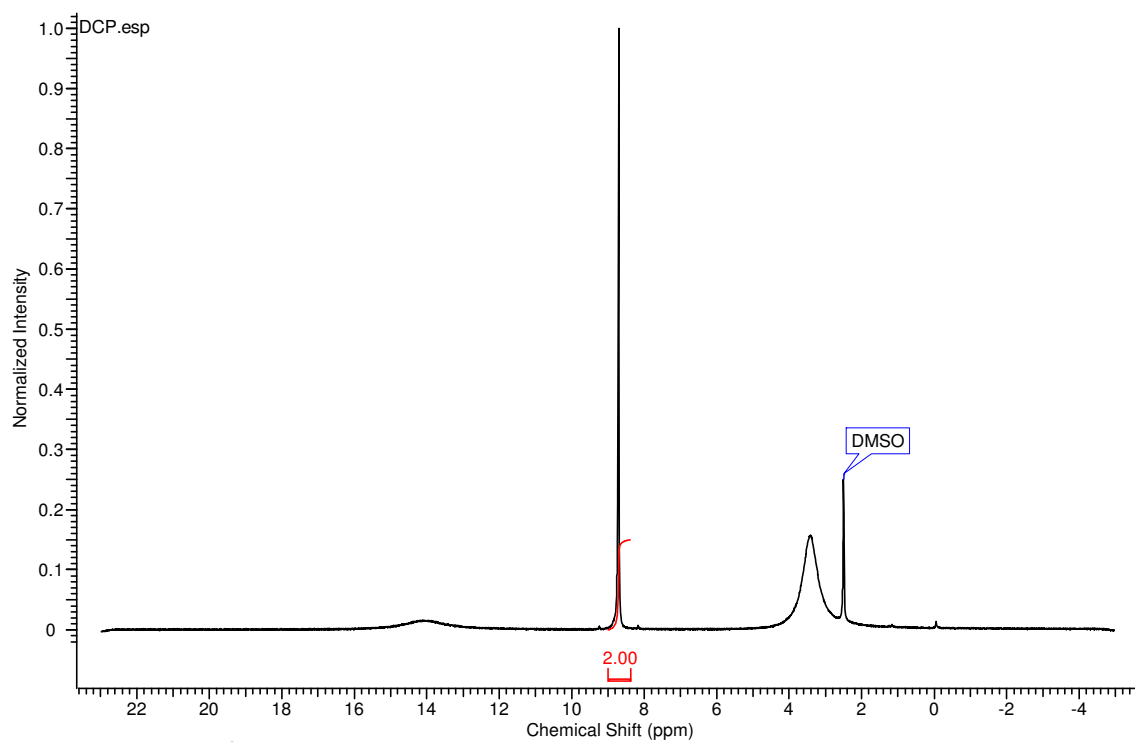
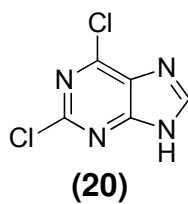
Espectro 174. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (87)



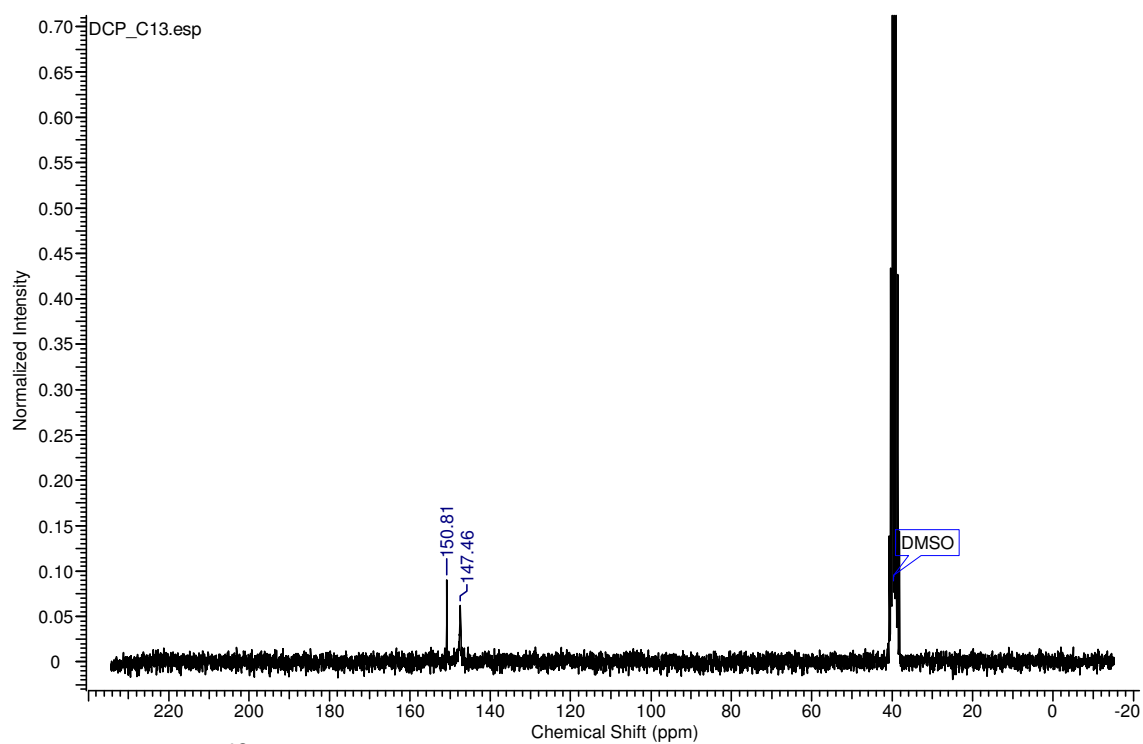
Cromatograma 41. Cromatograma do composto (87)



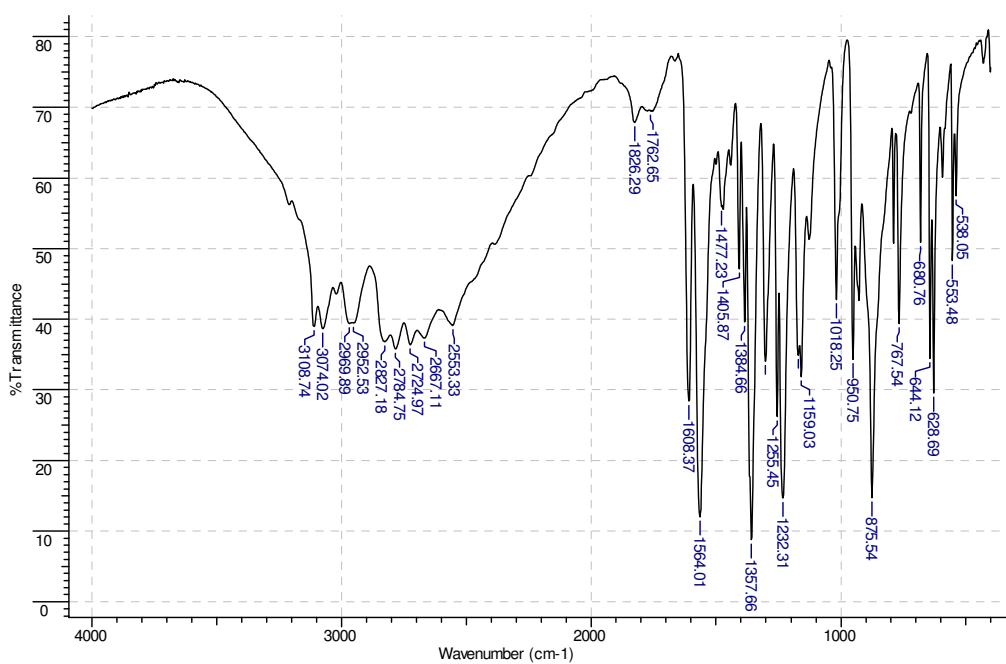
Espectro 175. Espectro de massas do composto (87)



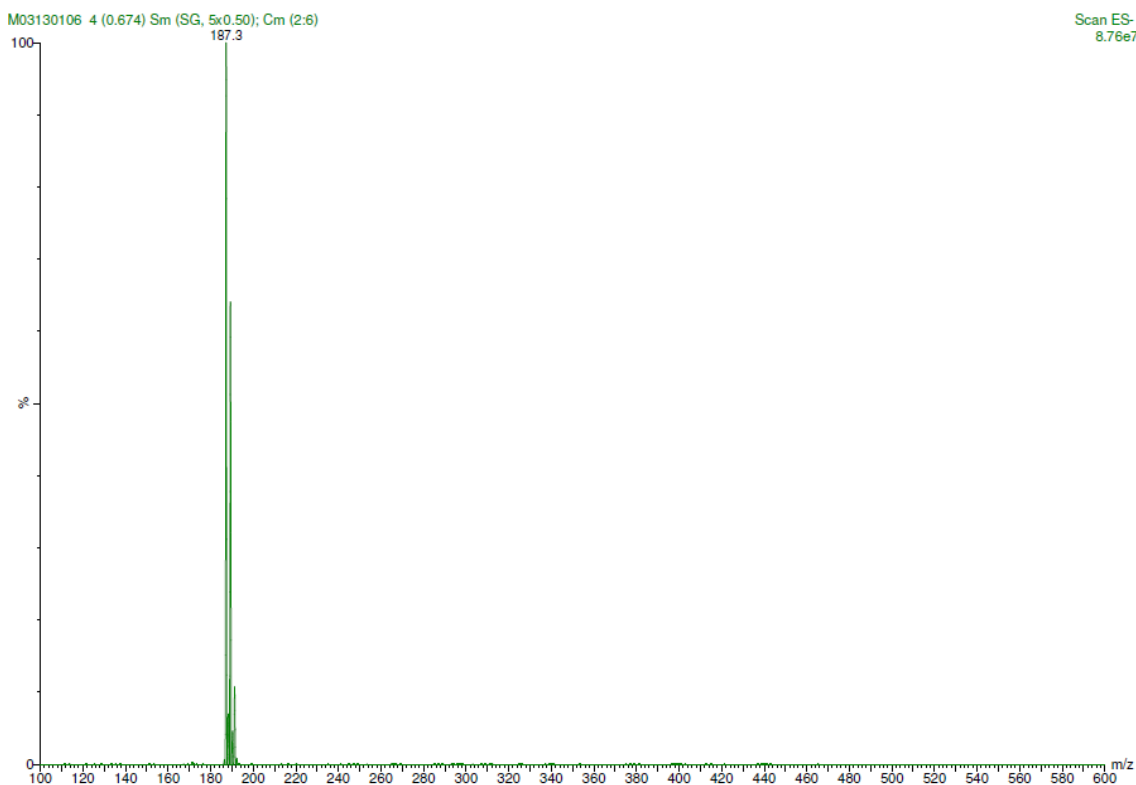
Espectro 176. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (20)



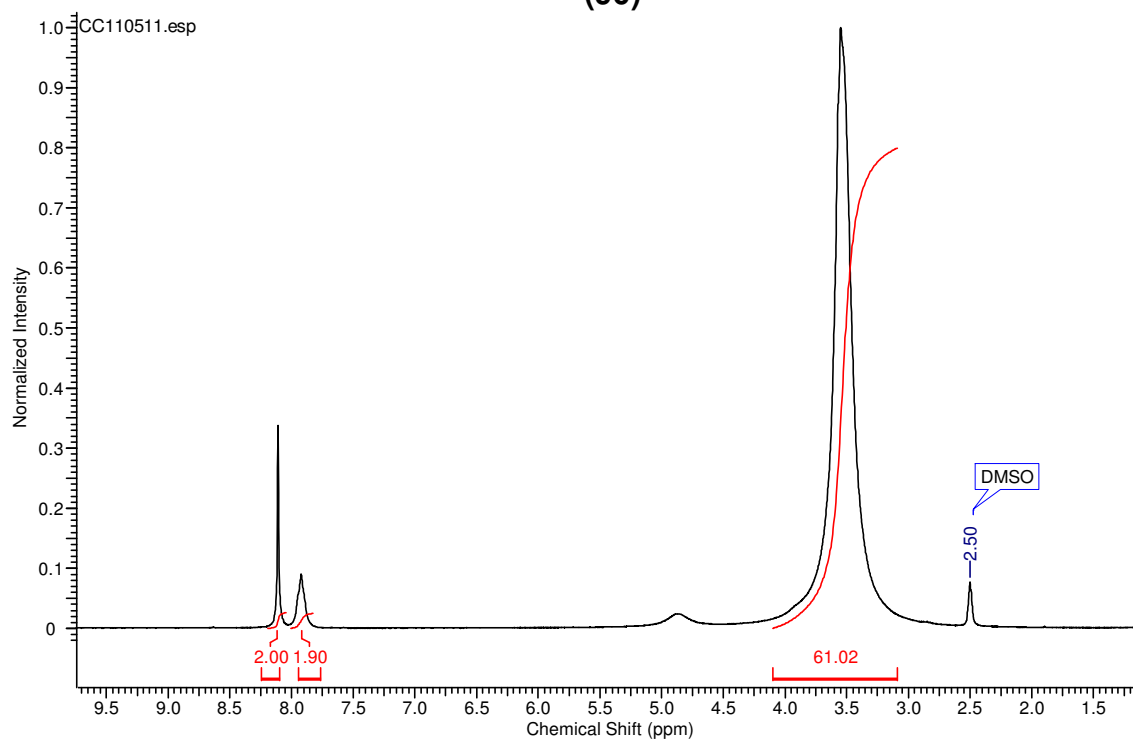
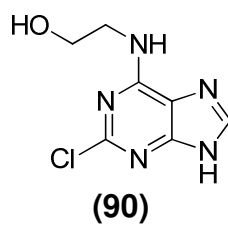
Espectro 177. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (20)



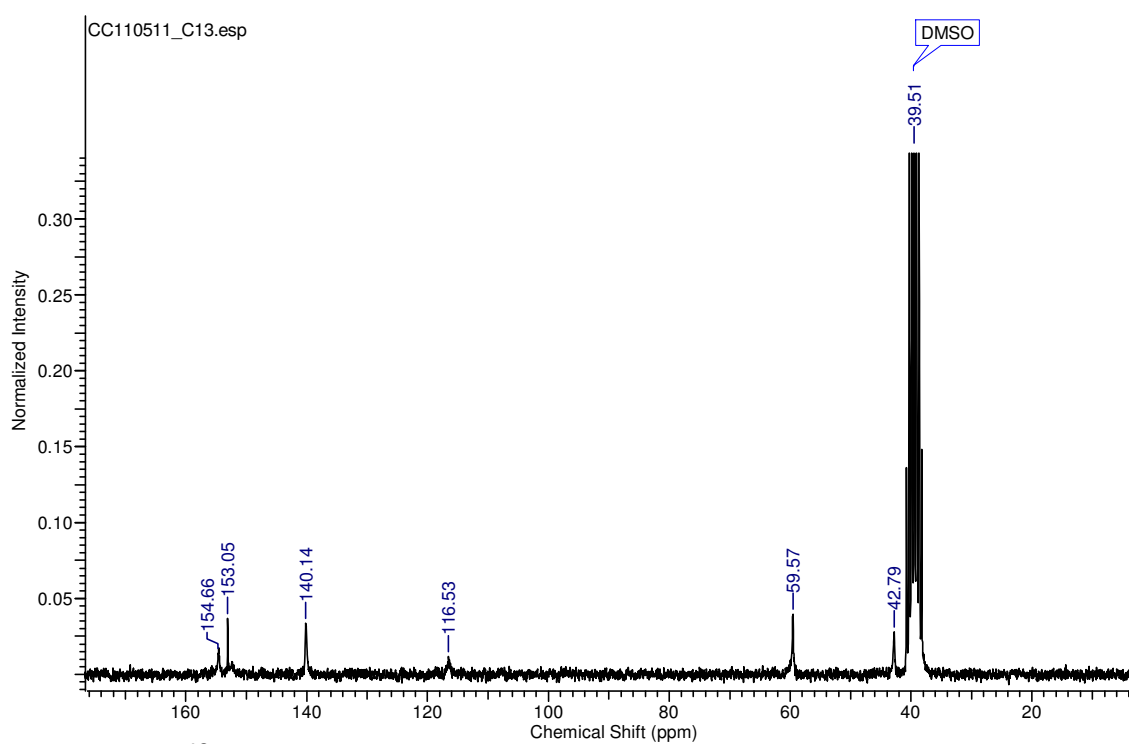
Espectro 178. Espectro de Infravermelho do composto (20)



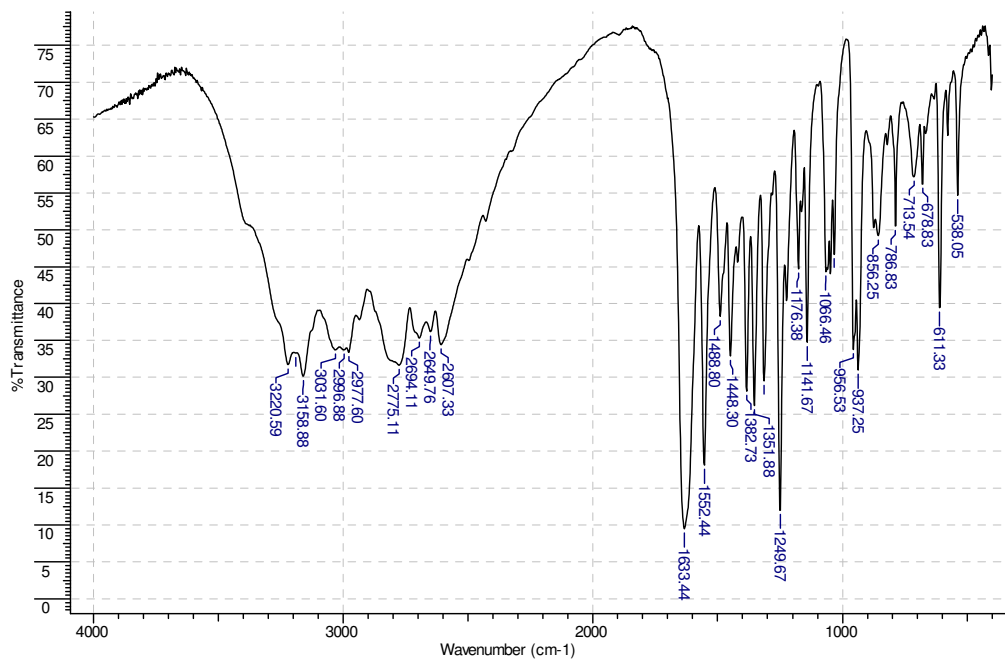
Espectro 179. Espectro de massas do composto (20)



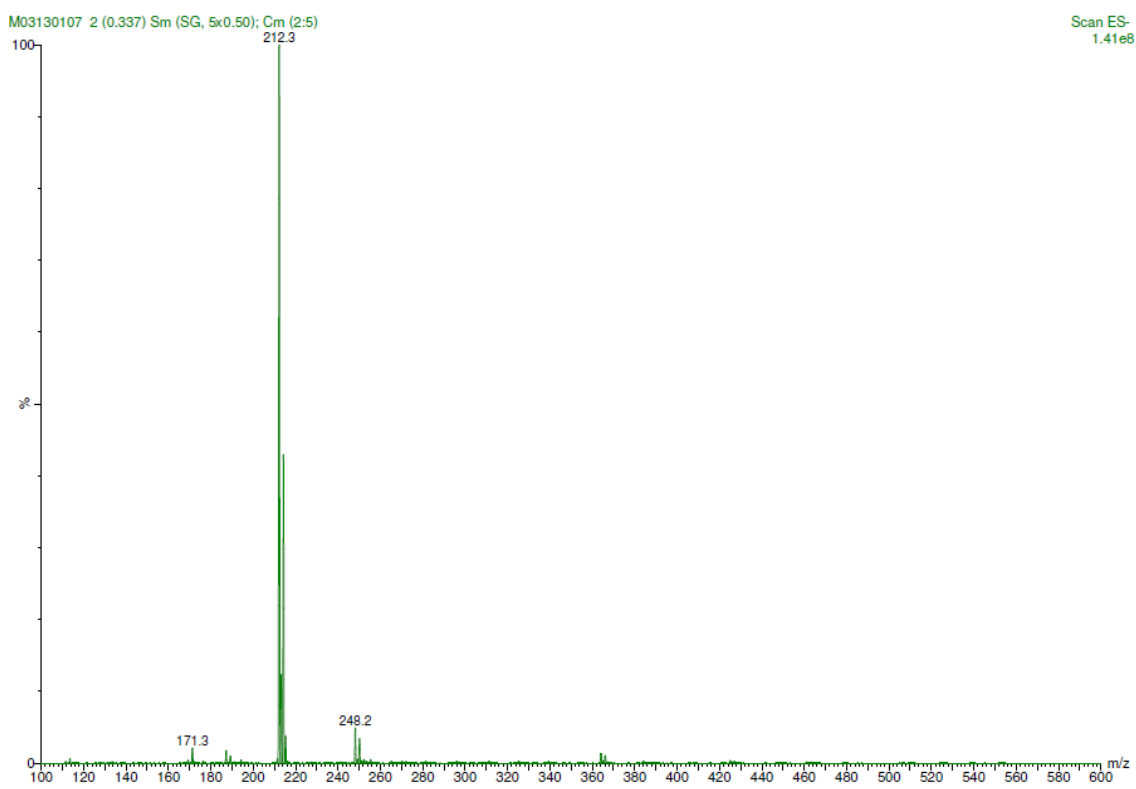
Espectro 180. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (90)



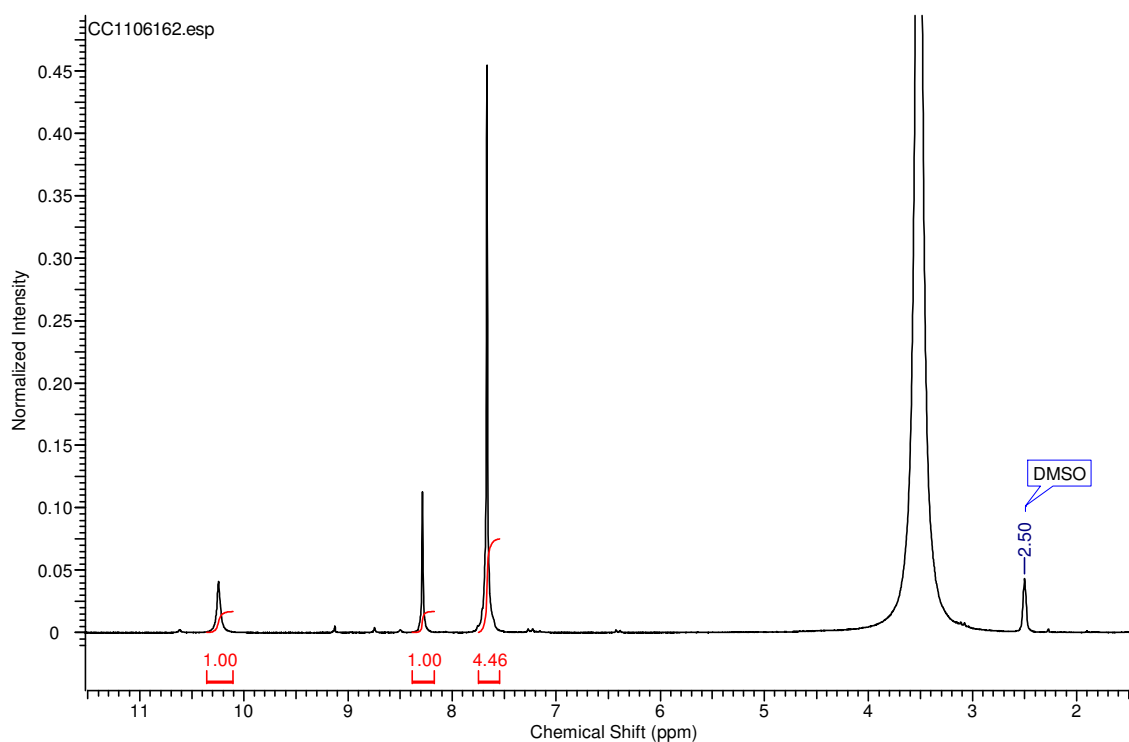
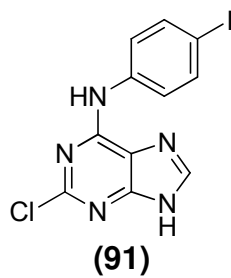
Espectro 181. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (90)



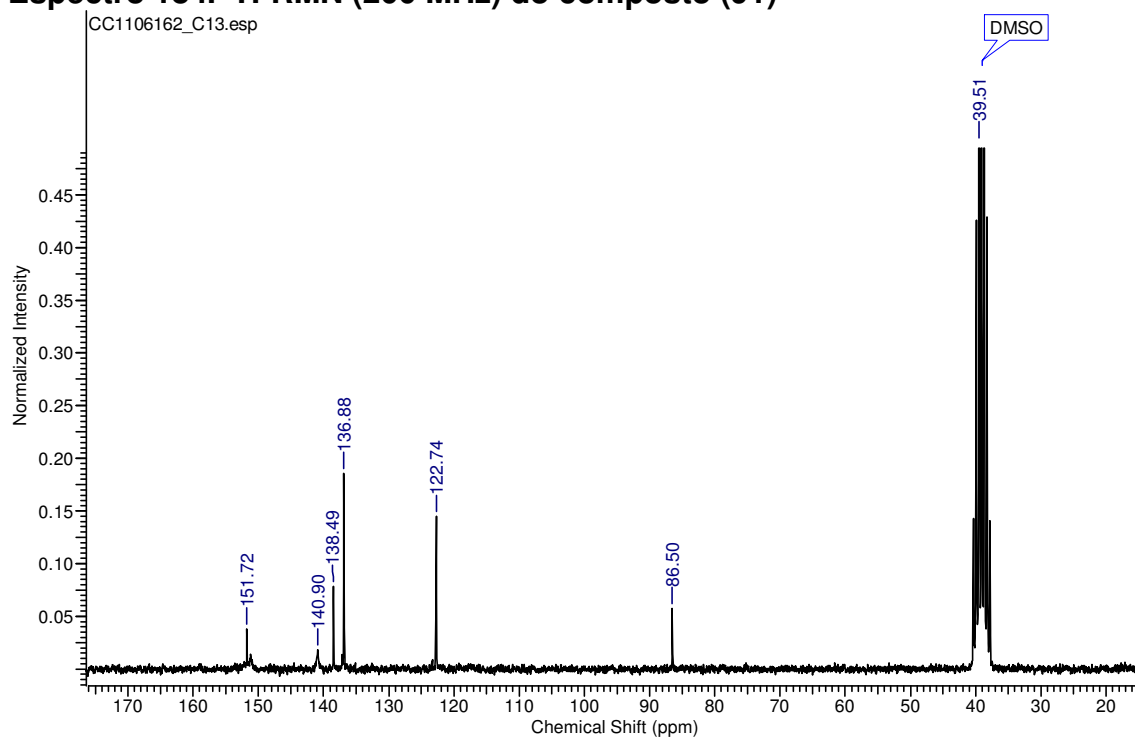
Espectro 182. Espectro de Infravermelho do composto (90)



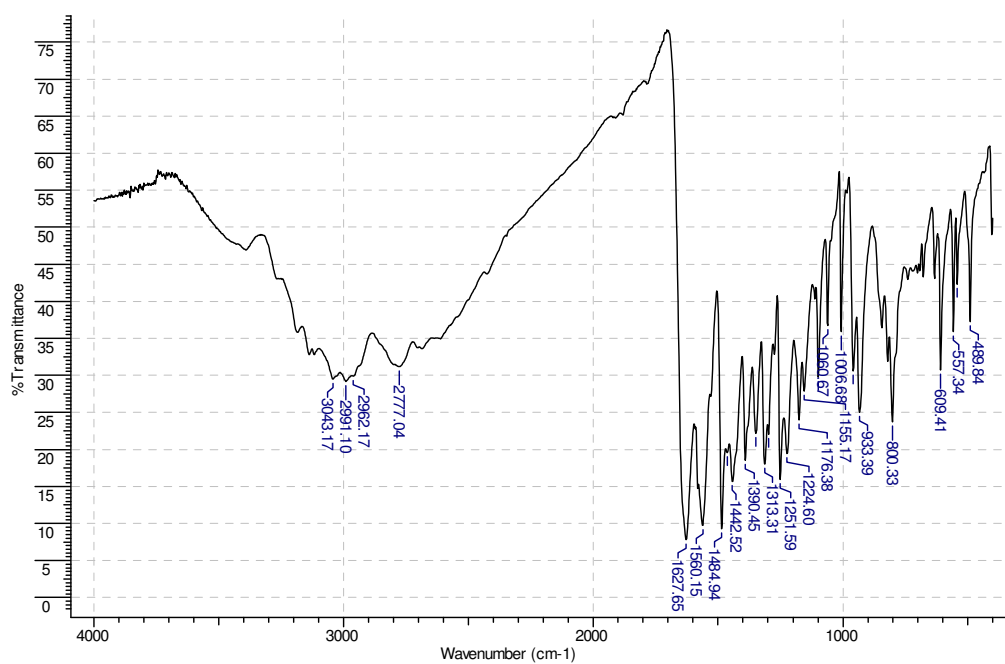
Espectro 183. Espectro de massas do composto (90)



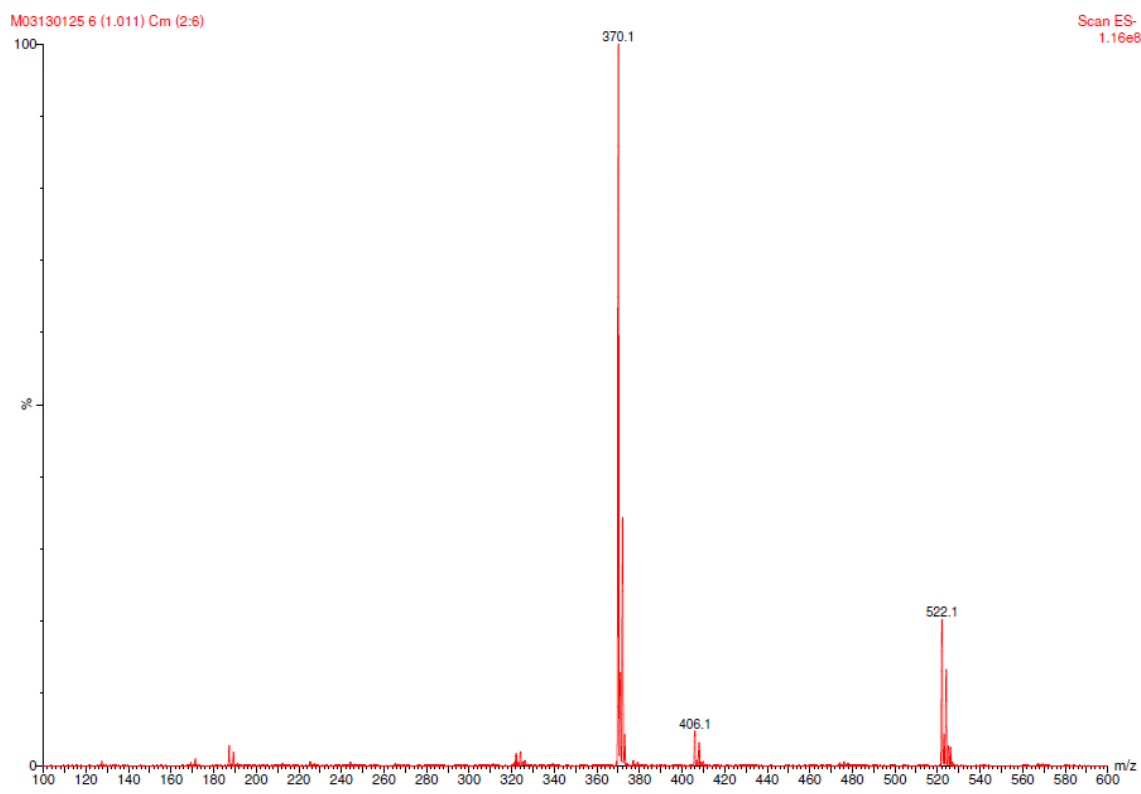
Espectro 184. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (91)



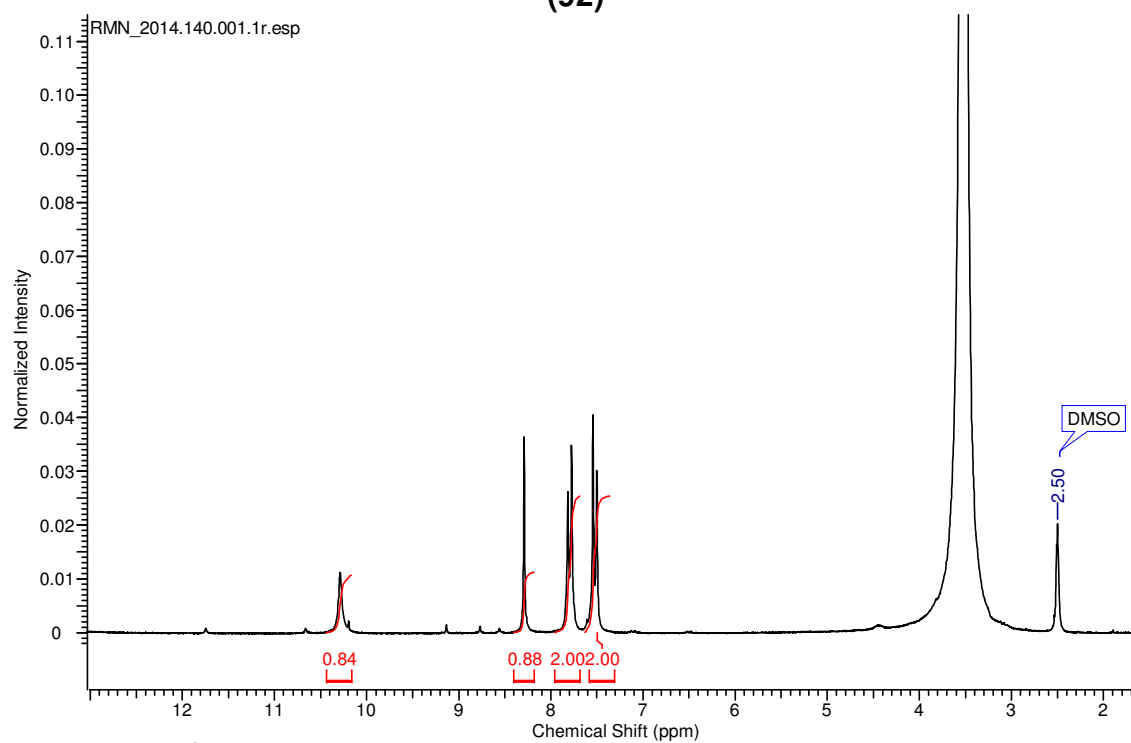
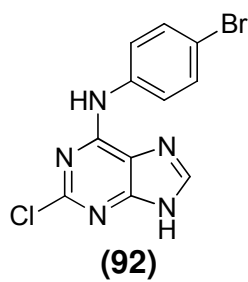
Espectro 185. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (91)



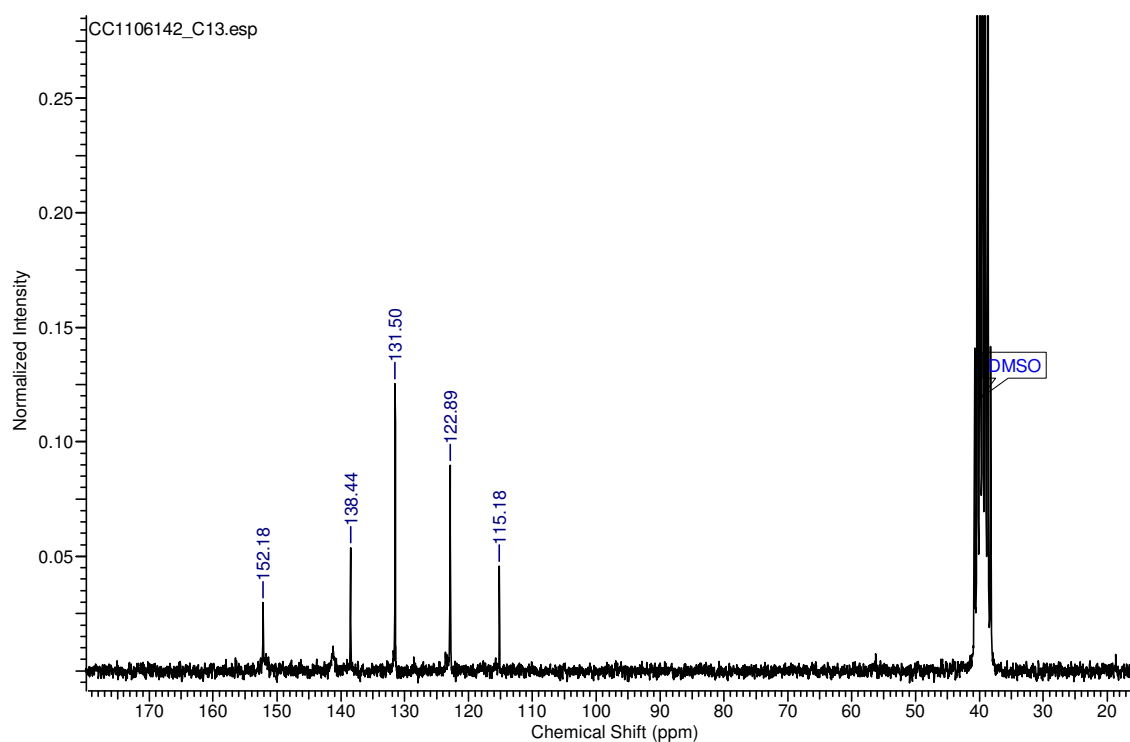
Espectro 186. Espectro de Infravermelho do composto (91)



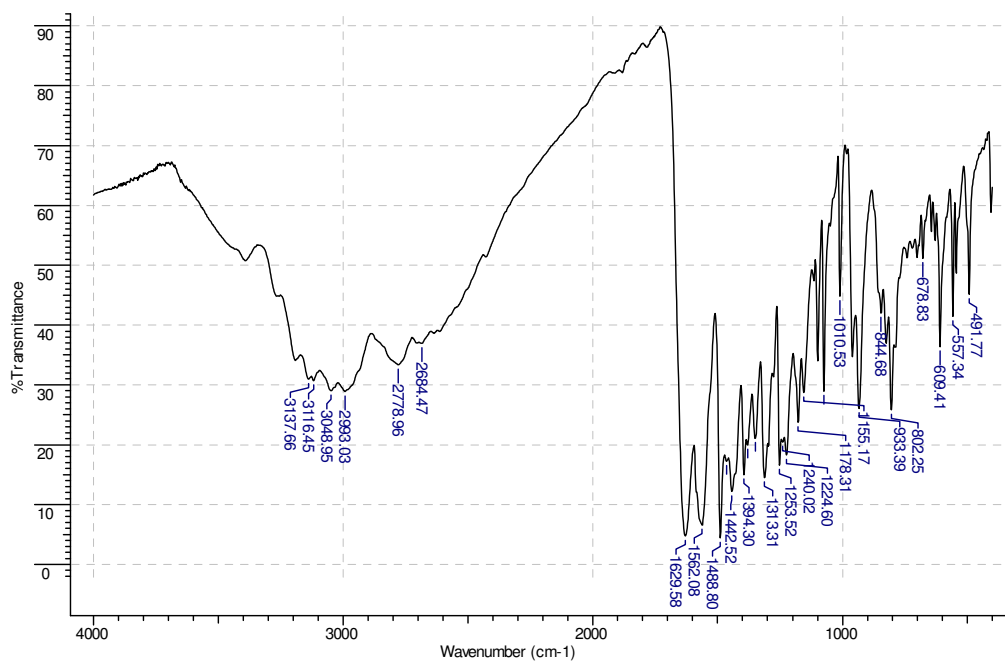
Espectro 187. Espectro de massas do composto (91)



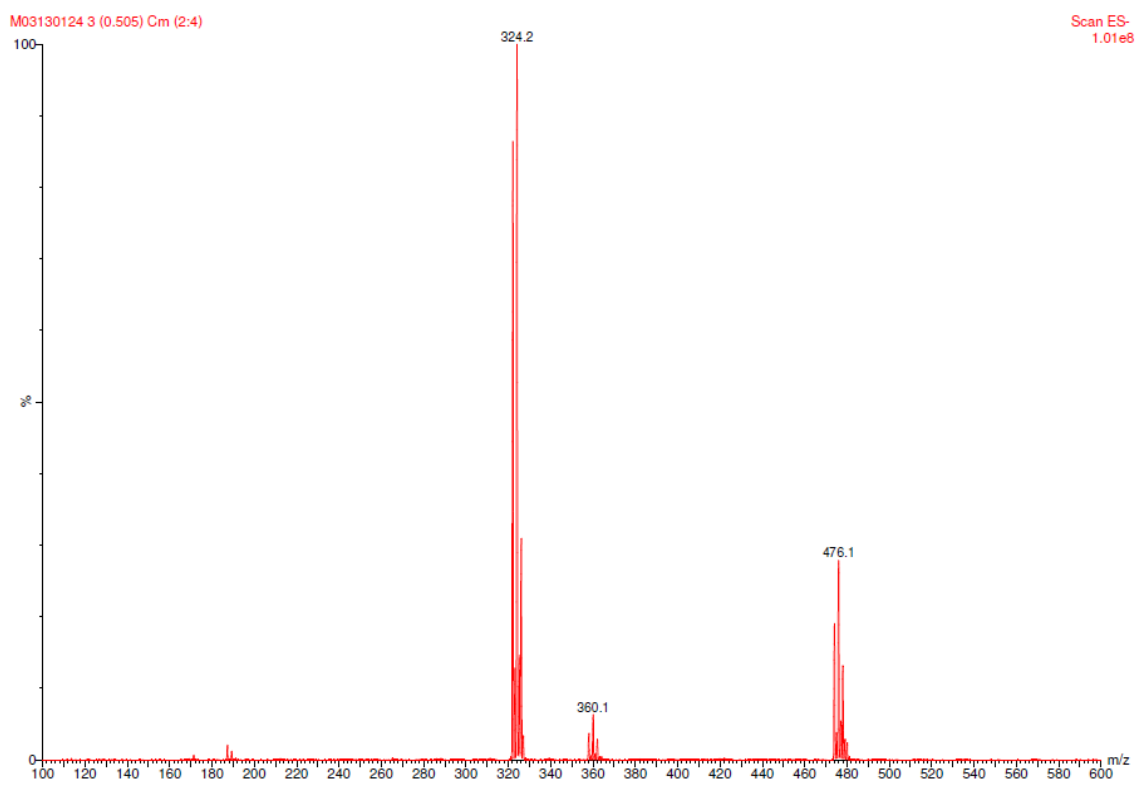
Espectro 188. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (92)



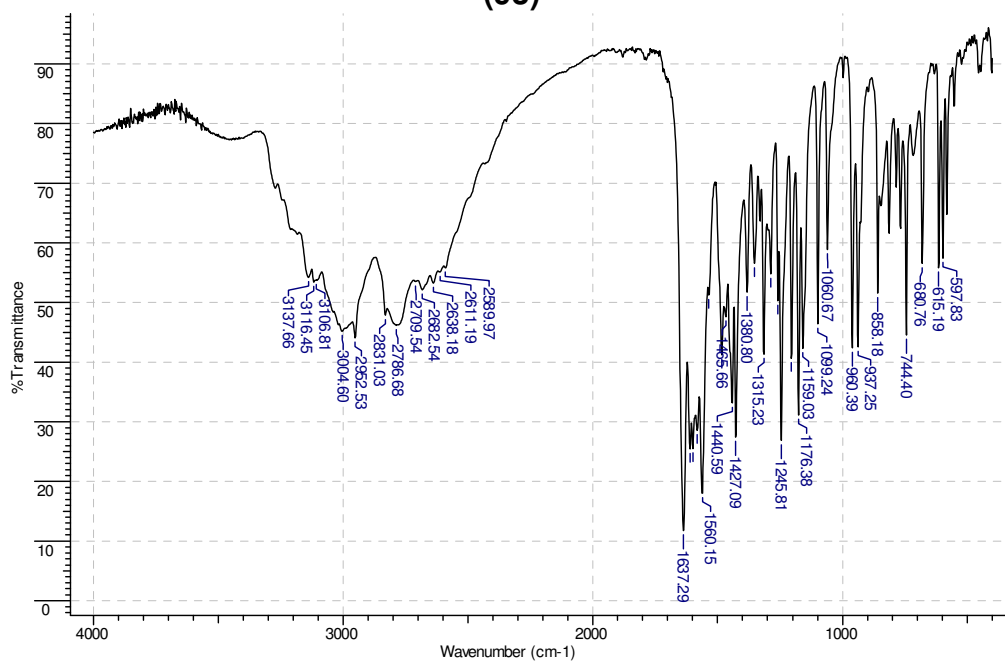
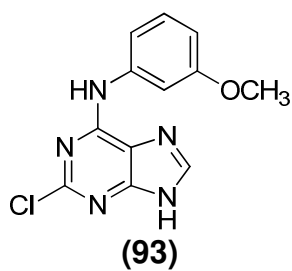
Espectro 189. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (92)



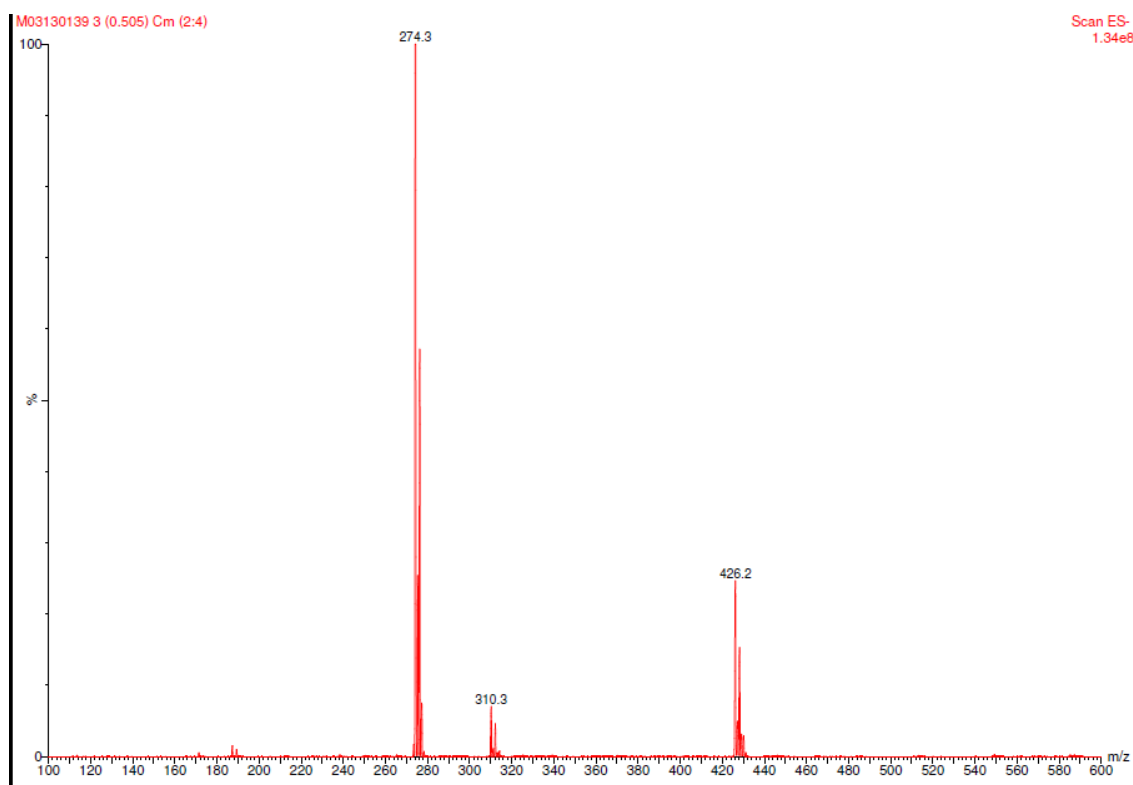
Espectro 190. Espectro de Infravermelho do composto (92)



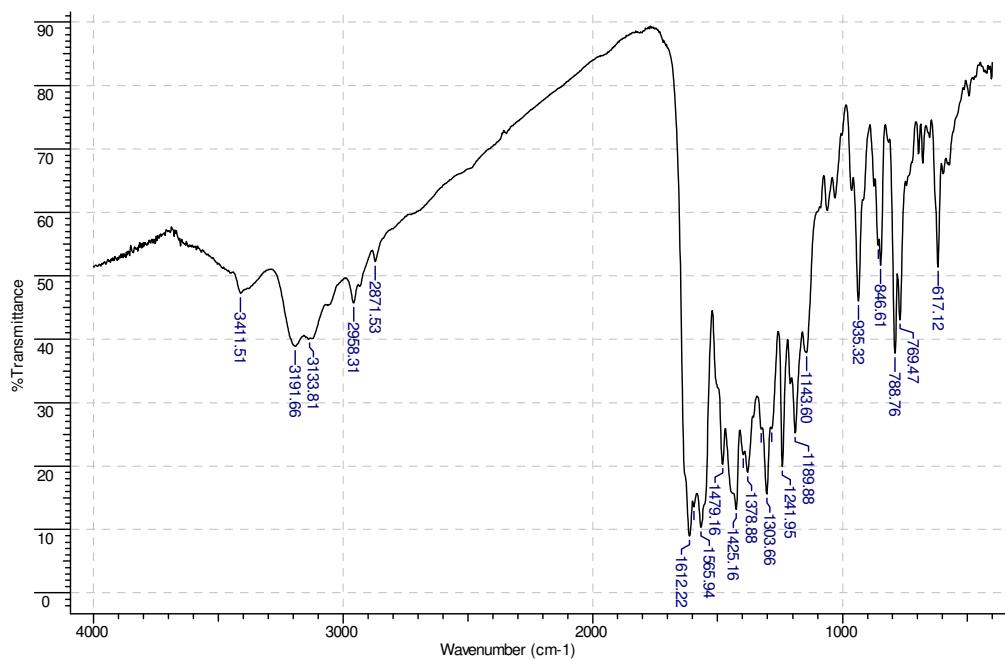
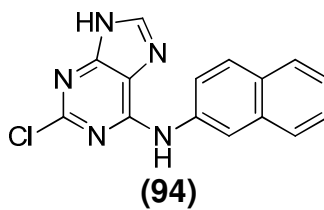
Espectro 191. Espectro de massas do composto (92)



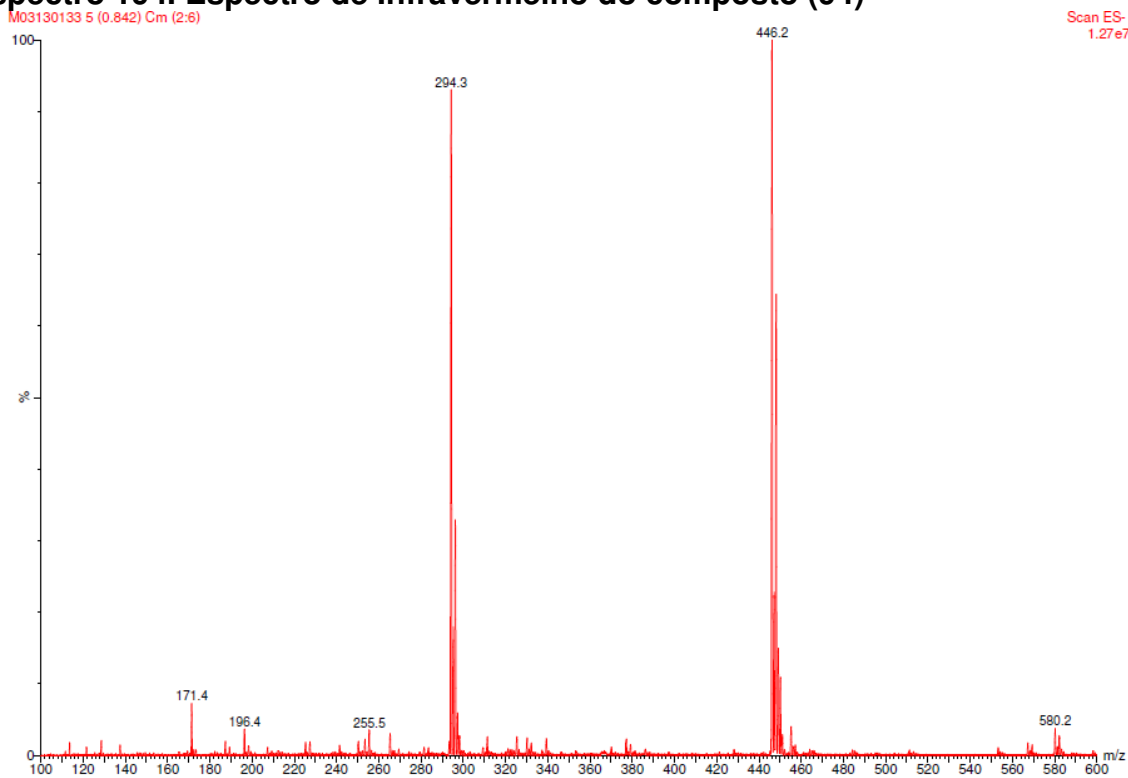
Espectro 192. Espectro de Infravermelho do composto (93)



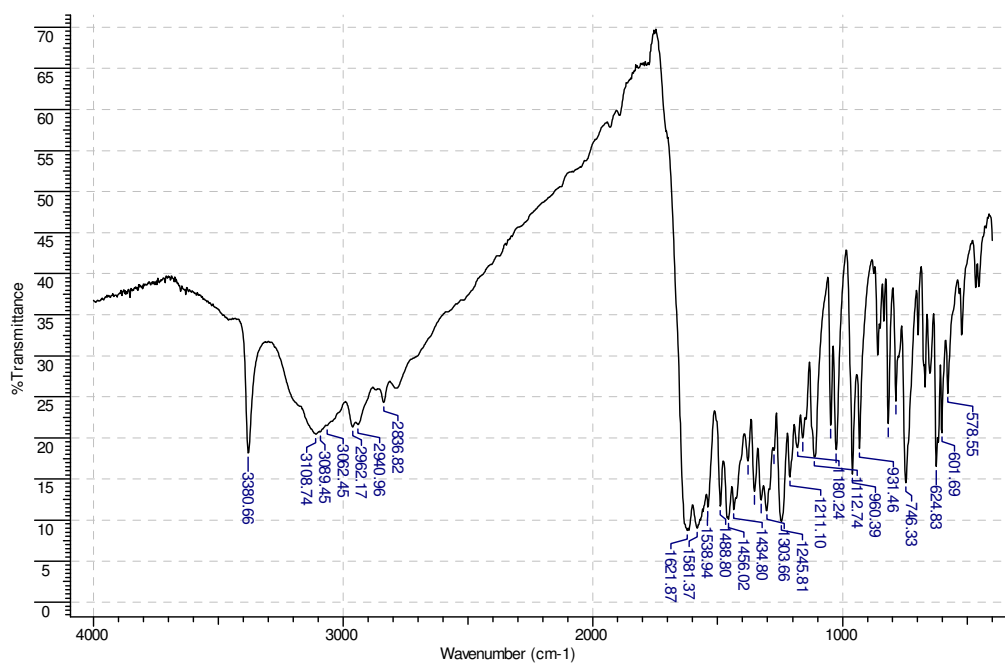
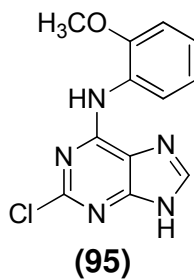
Espectro 193. Espectro de massas do composto (93)



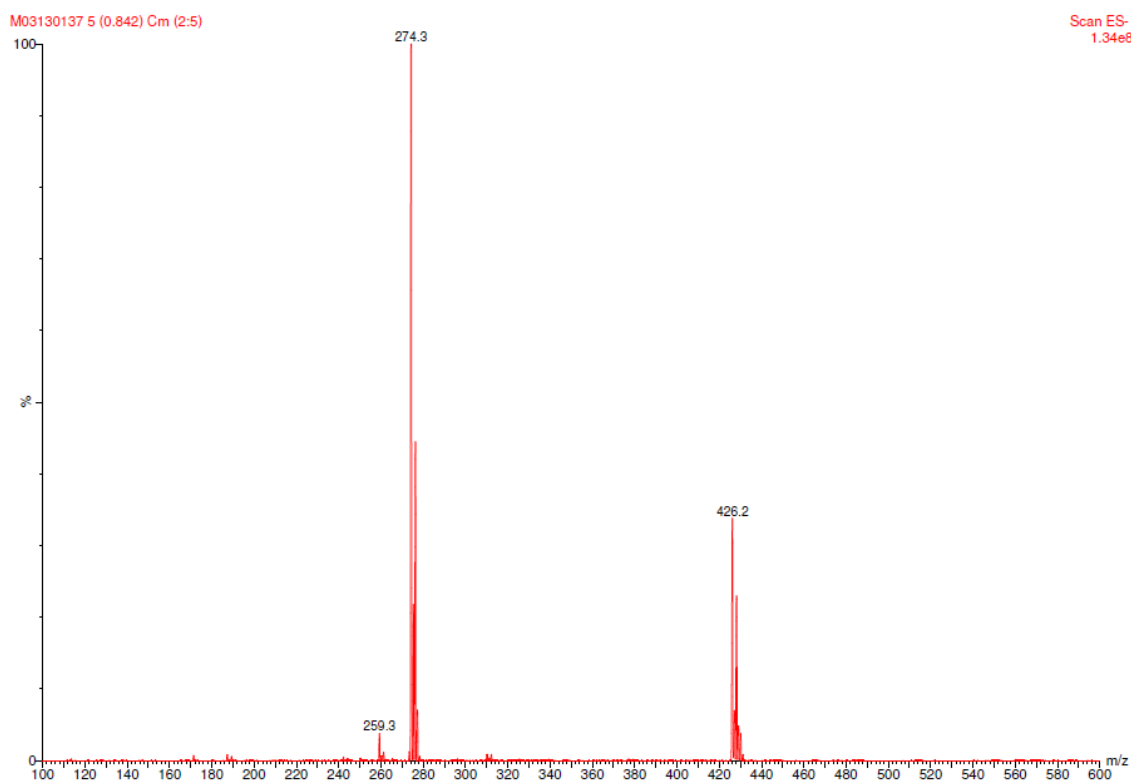
Espectro 194. Espectro de Infravermelho do composto (94)



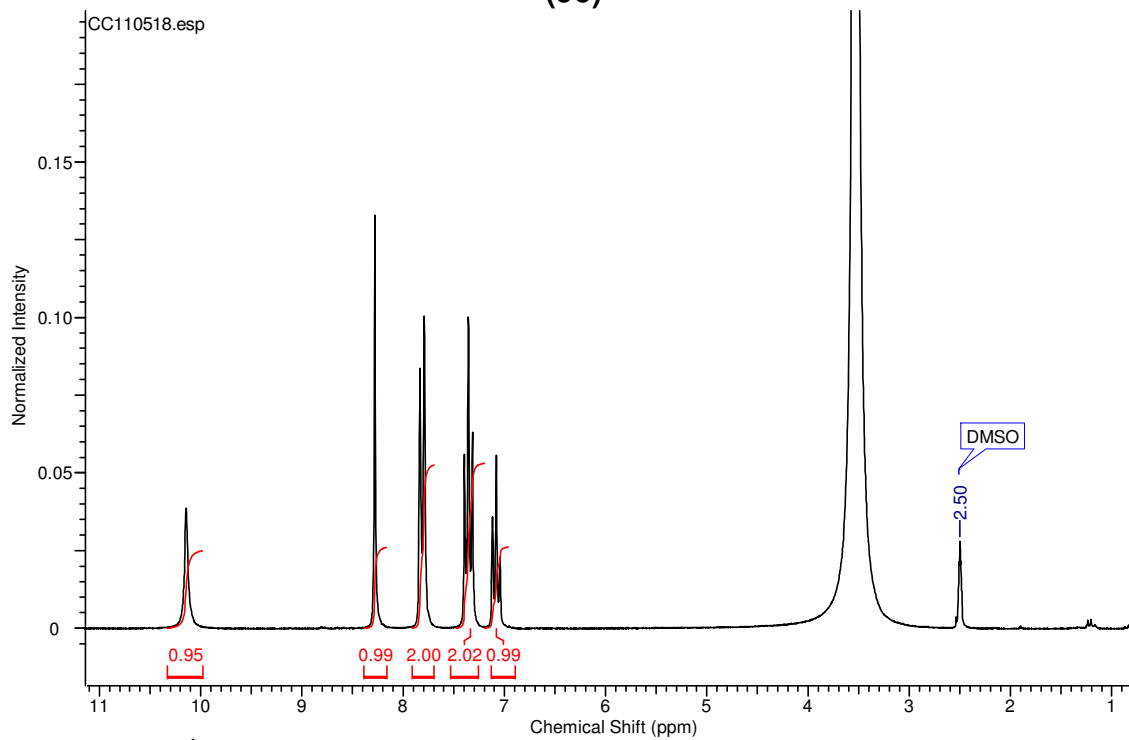
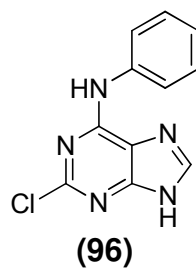
Espectro 195. Espectro de Massas do composto (94)



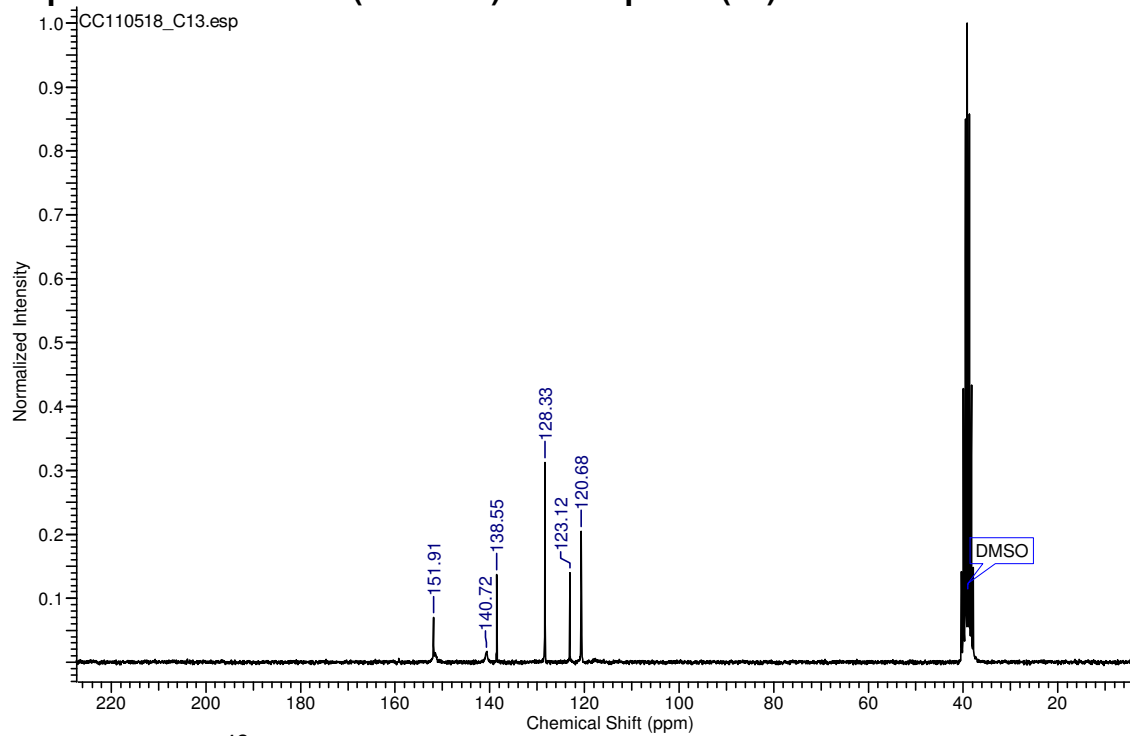
Espectro 196. Espectro de Infravermelho do composto (95)



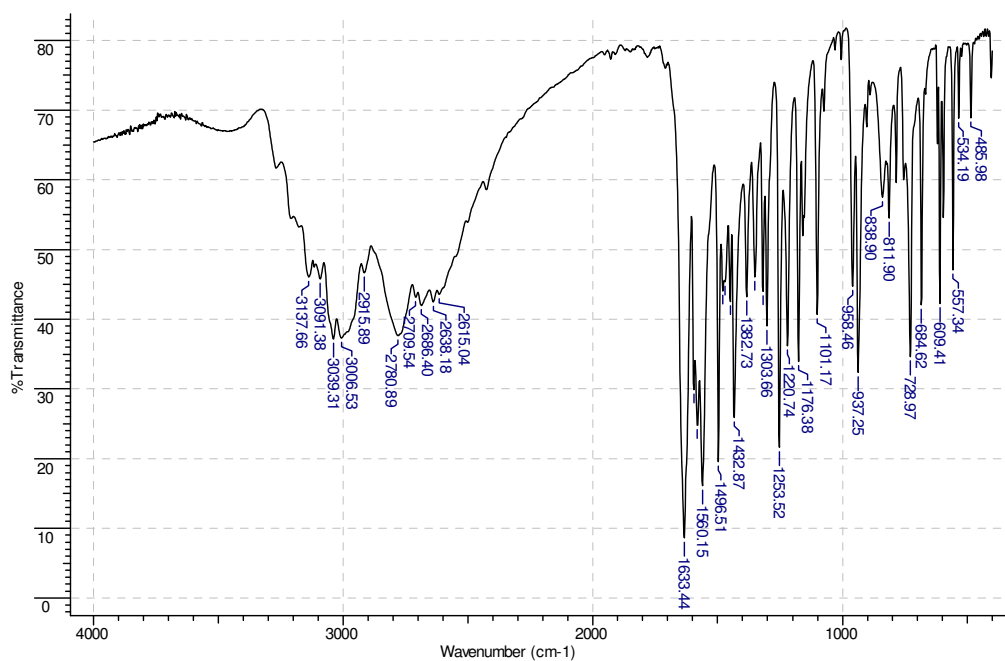
Espectro 197. Espectro de Massas do composto (95)



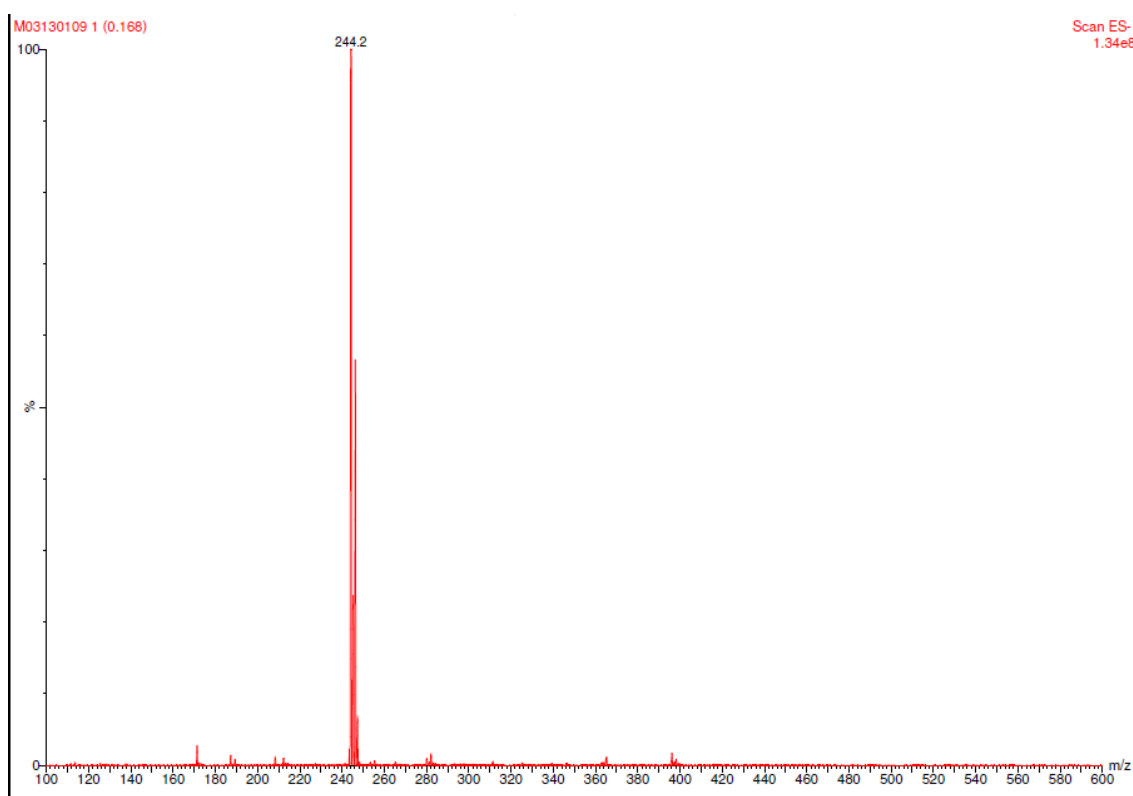
Espectro 198. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (96)



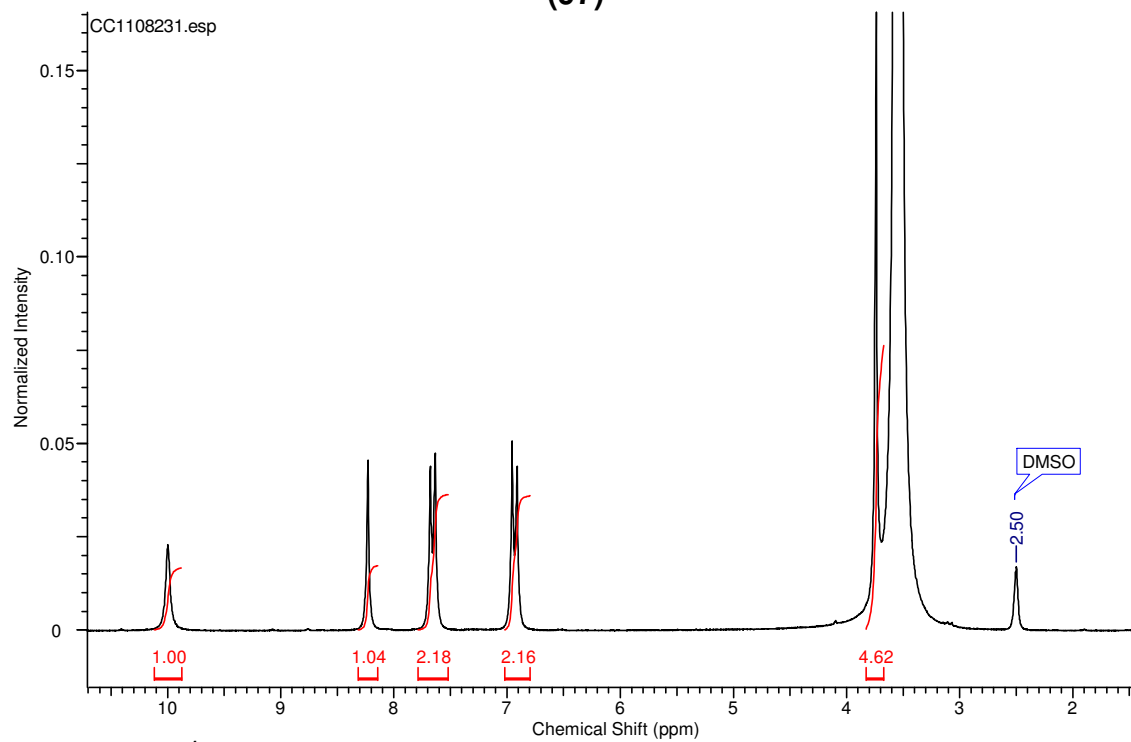
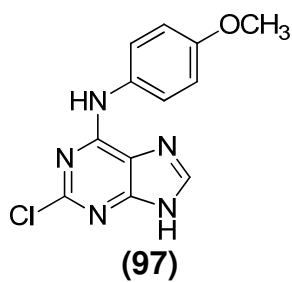
Espectro 199. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (96)



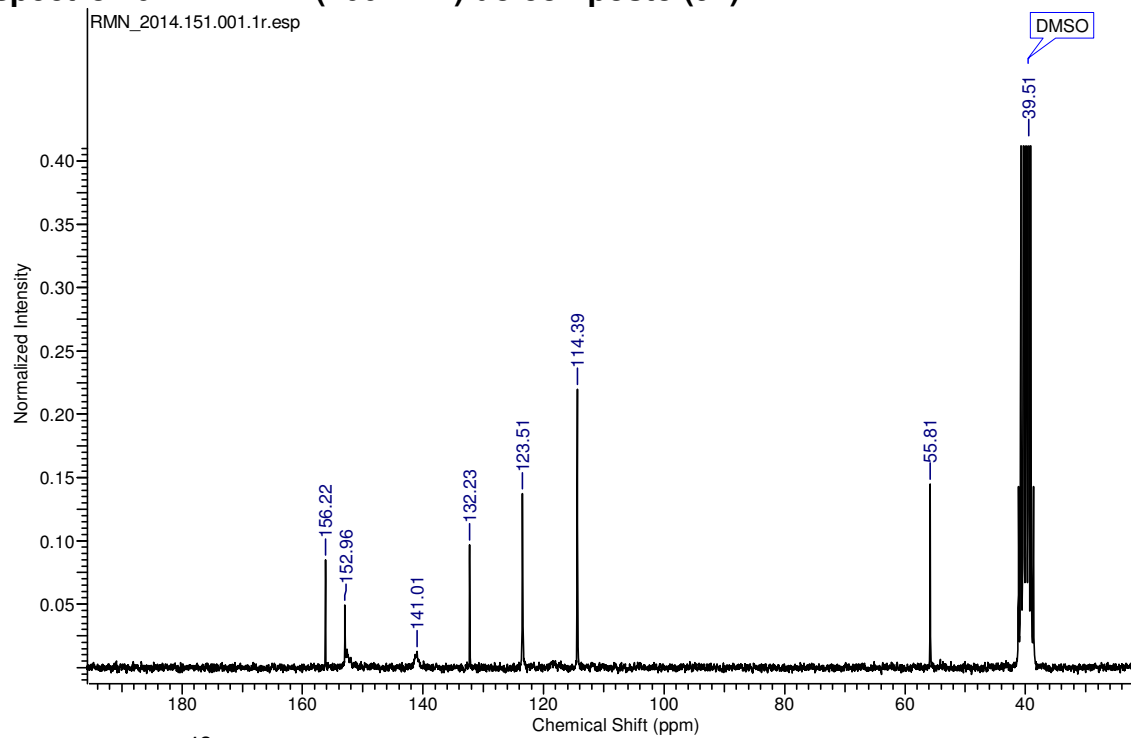
Espectro 200. Espectro de Infravermelho do composto (96)



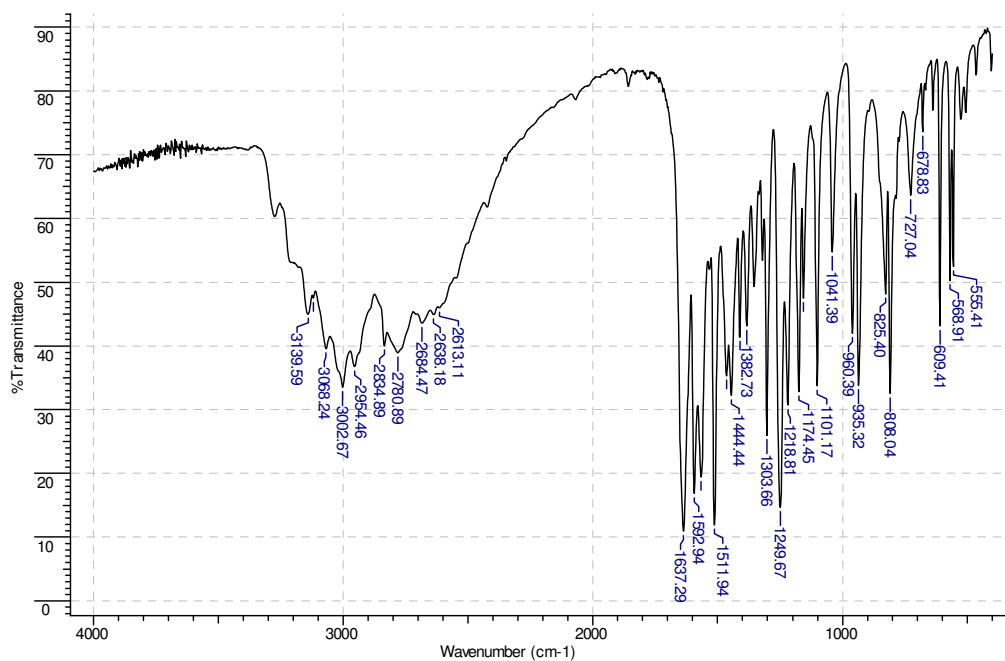
Espectro 201. Espectro de massas do composto (96)



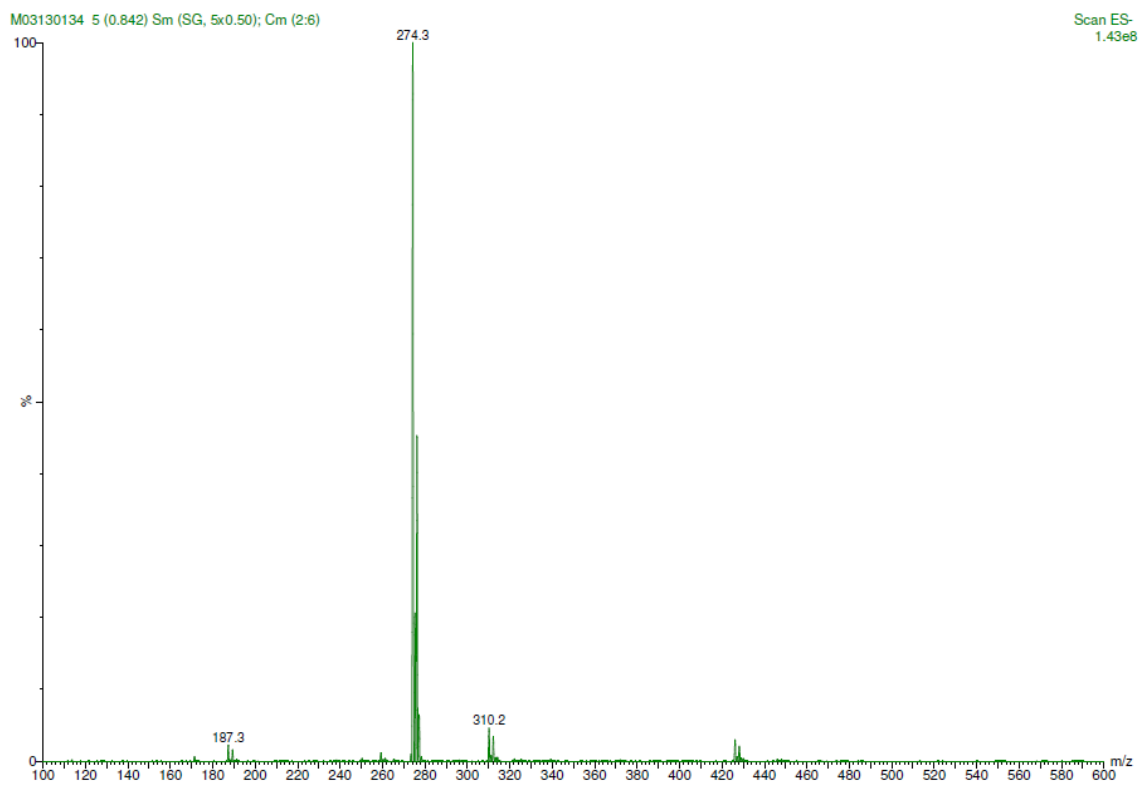
Espectro 202. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (97)



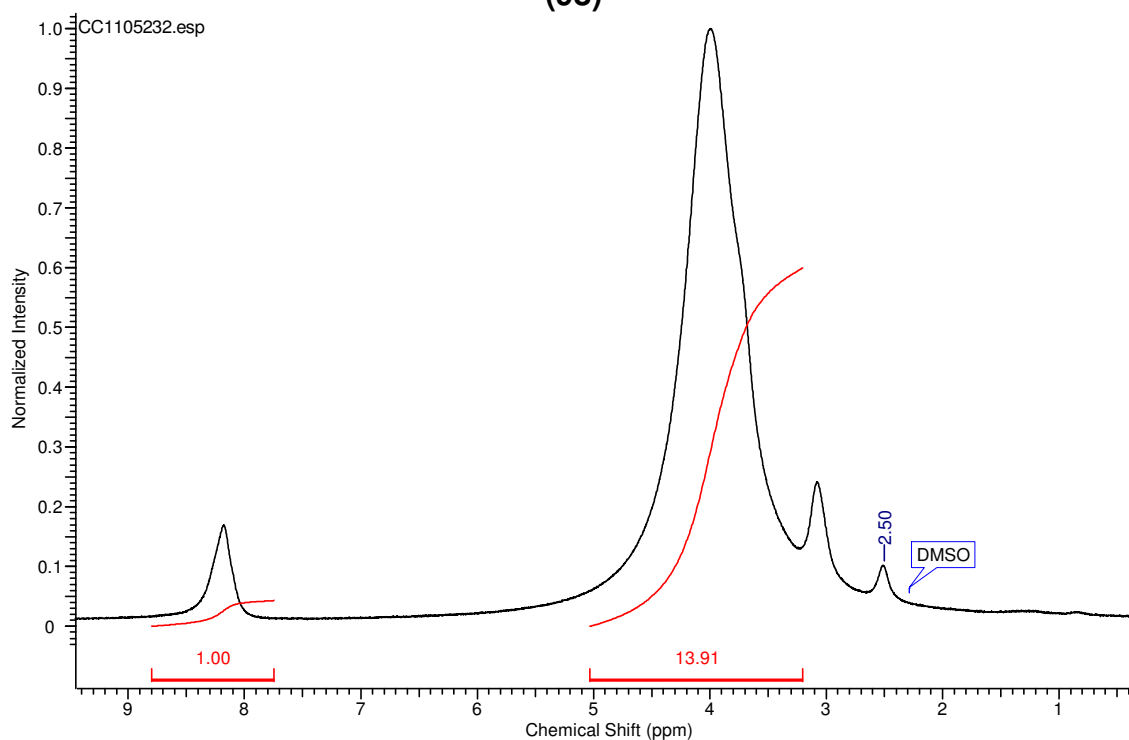
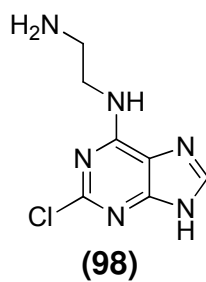
Espectro 203. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (97)



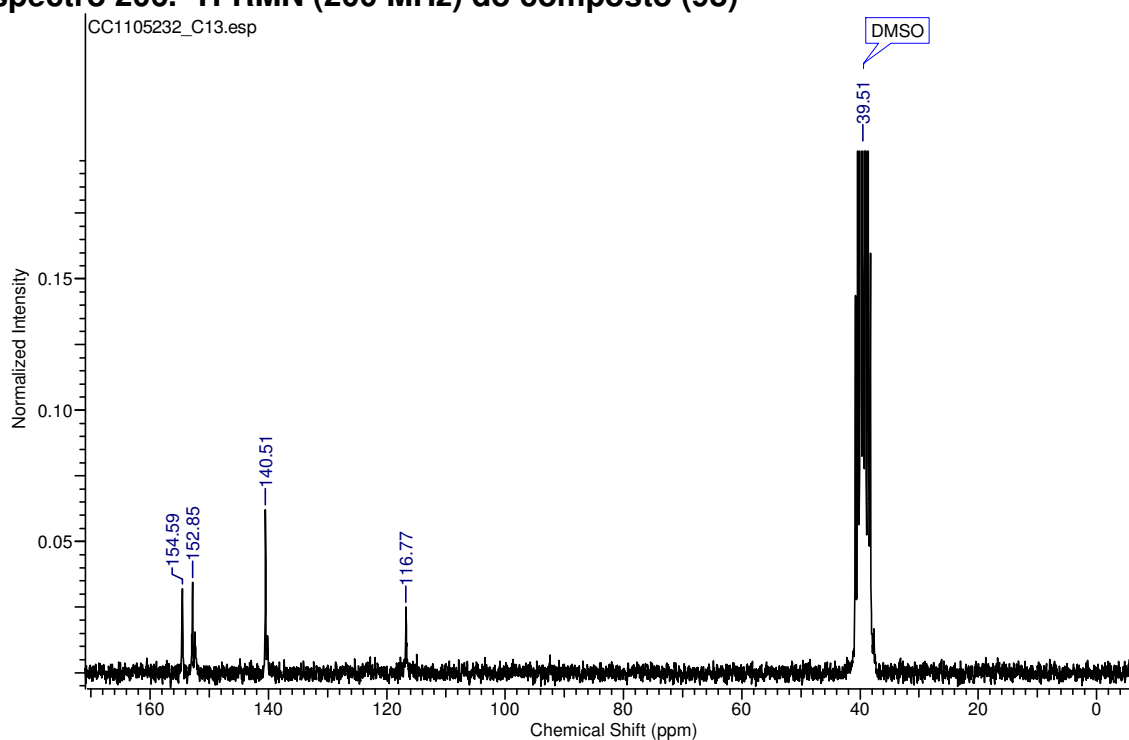
Espectro 204. Espectro de Infravermelho do composto (97)



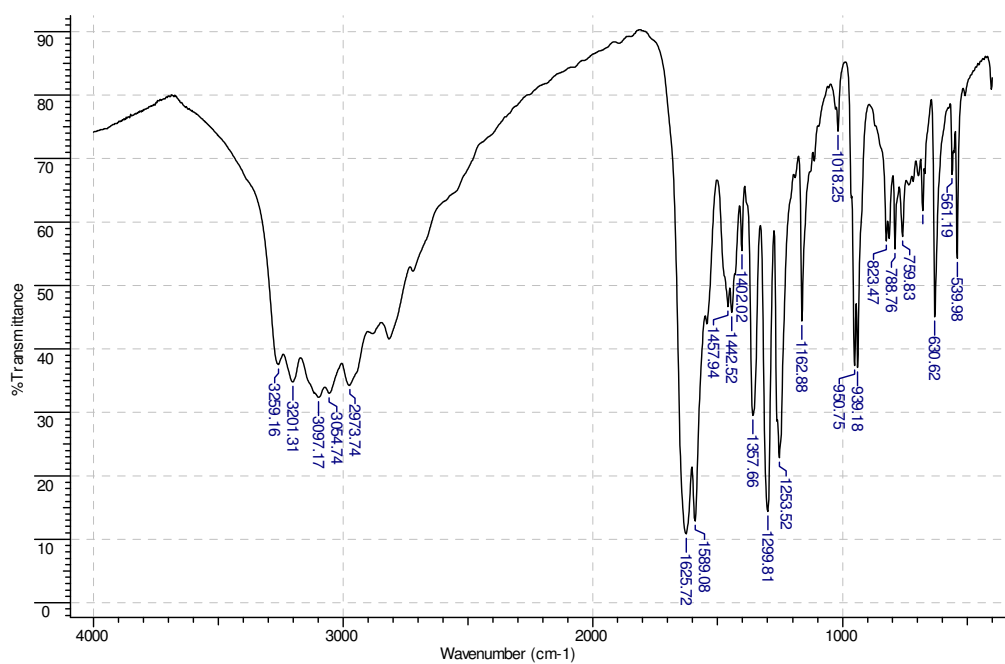
Espectro 205. Espectro de massas do composto (97)



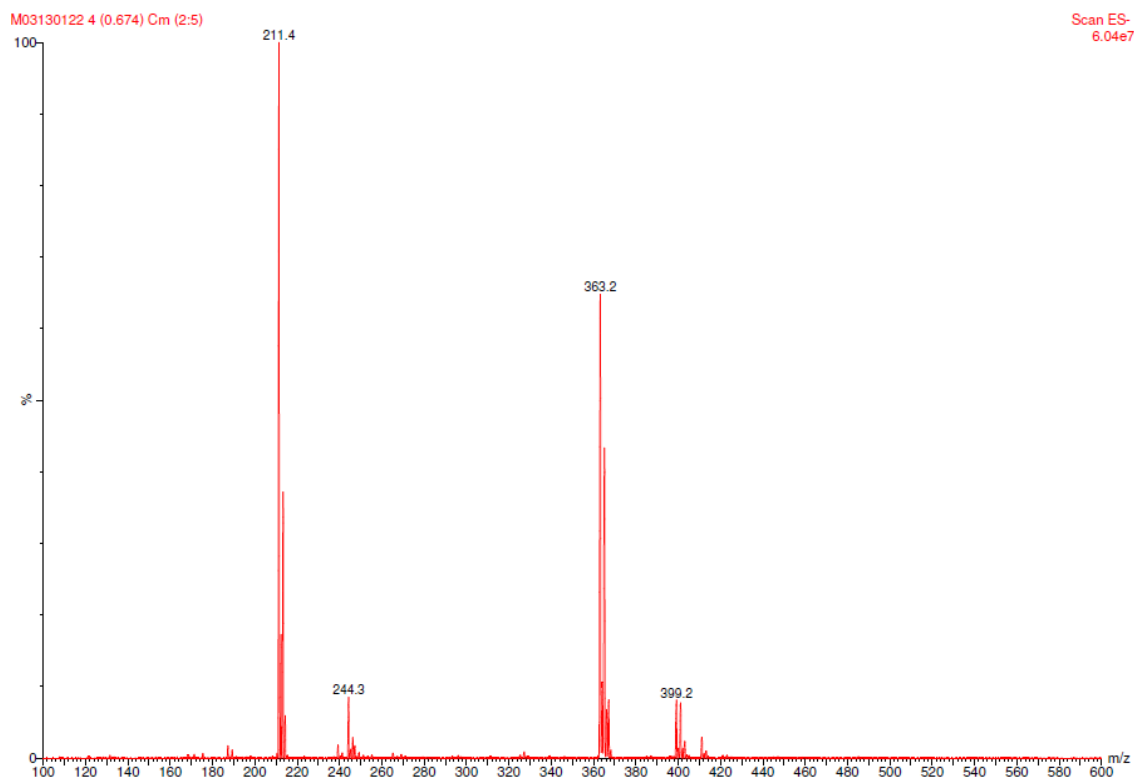
Espectro 206. ¹H-RMN (200 MHz) do composto (98)



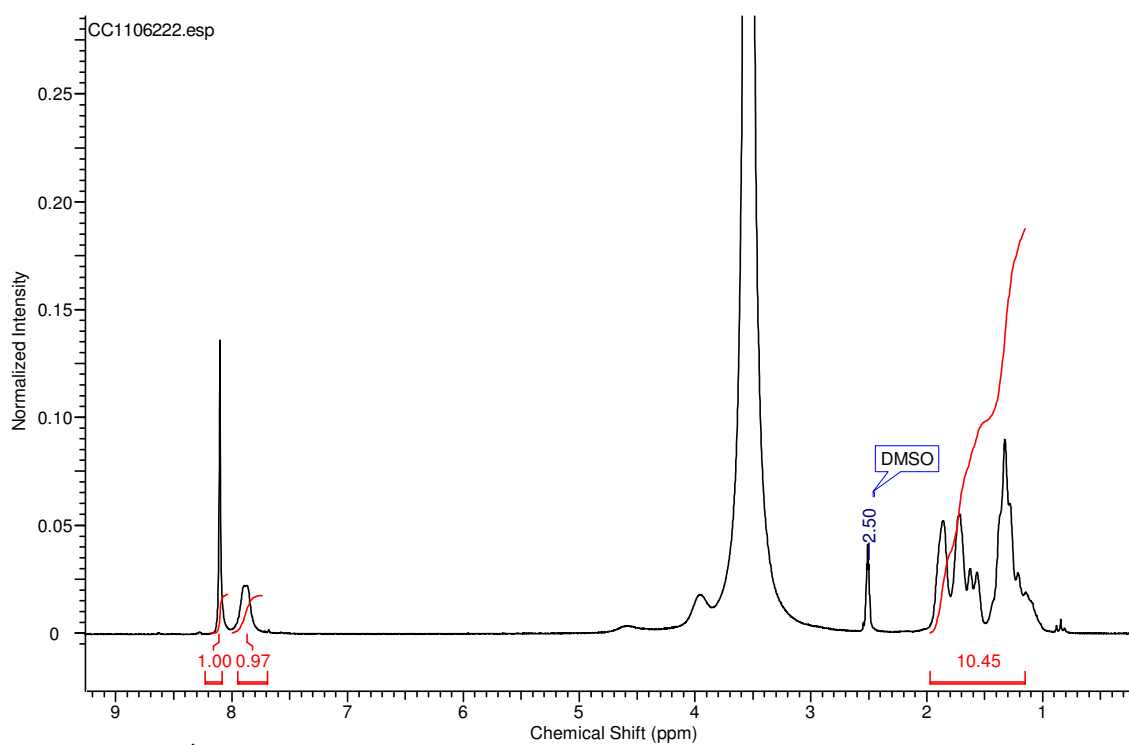
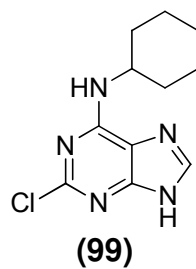
Espectro 207. ¹³C-RMN (50 MHz) do composto (98)



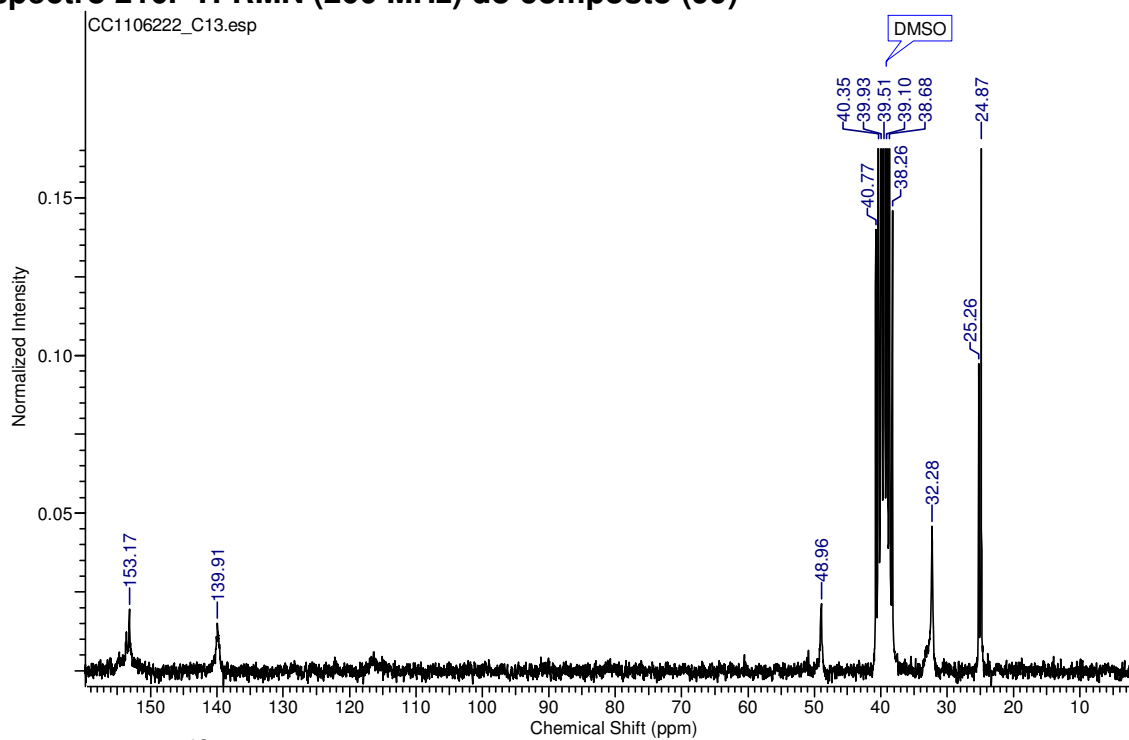
Espectro 208. Espectro de Infravermelho do composto (98)



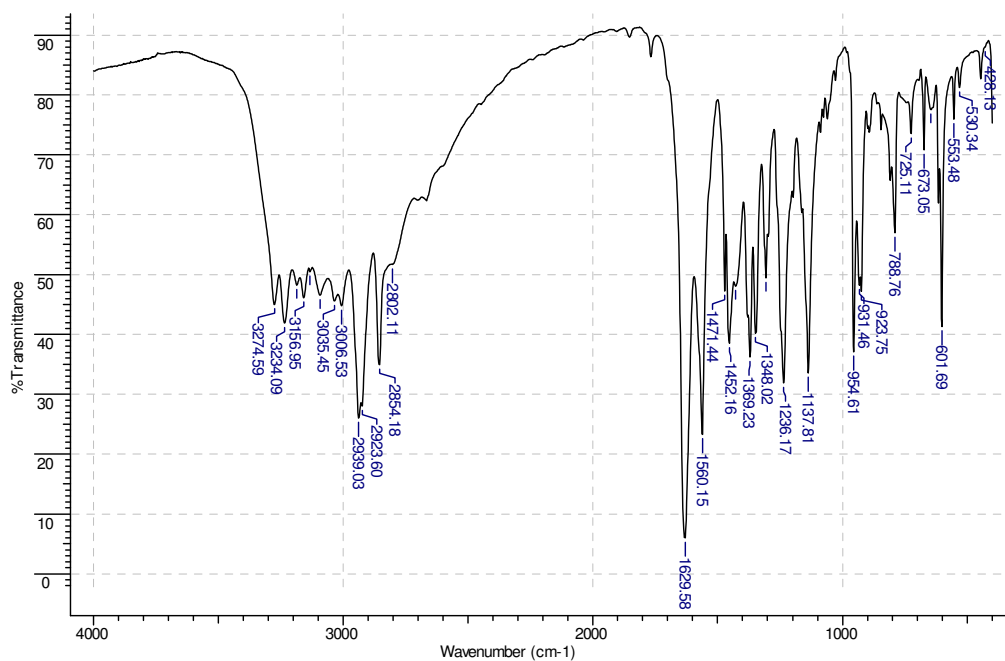
Espectro 209. Espectro de massas do composto (98)



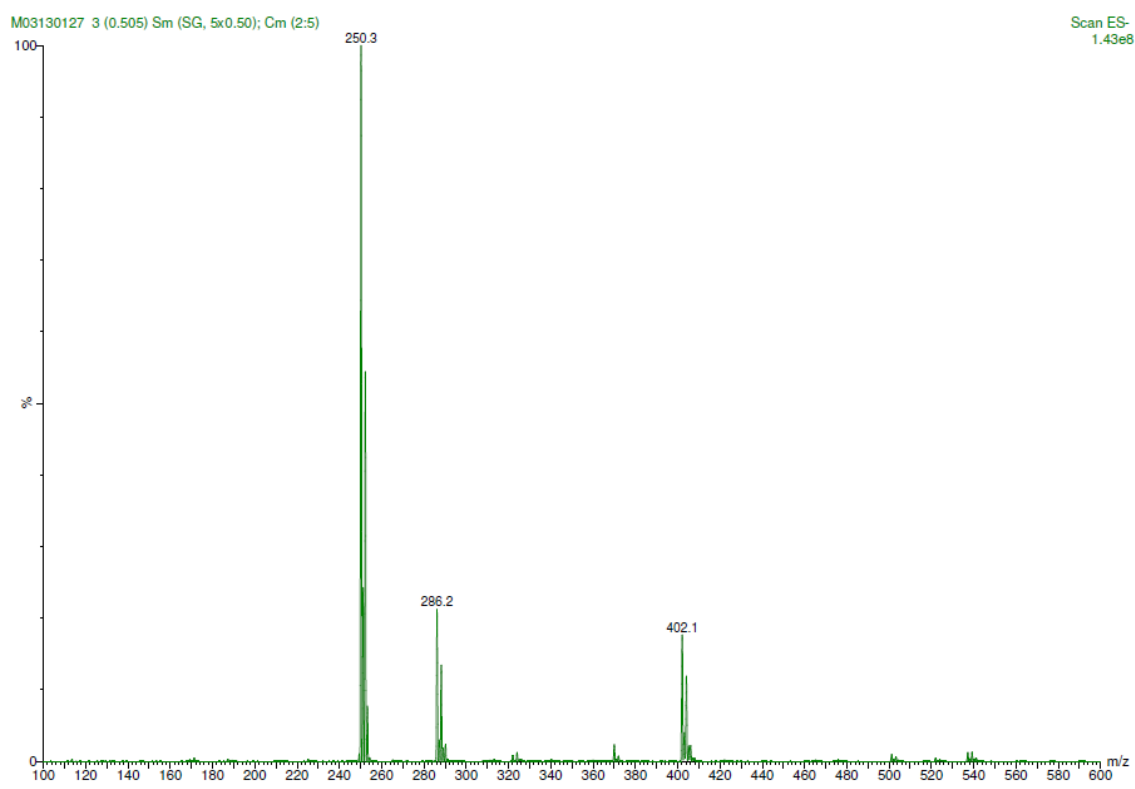
Espectro 210. ^1H -RMN (200 MHz) do composto (99)



Espectro 211. ^{13}C -RMN (50 MHz) do composto (99)



Espectro 212. Espectro de Infravermelho do composto (99)



Espectro 213. Espectro de massas do composto (99)