

Regiosselectividade na nitração de anilinas via Substituição Electrónica Aromática

Ângelo Frederico de Abreu e Sousa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Engenharia Química

Orientador: Professor Doutor João Paulo Nunes Cabral Telo

Co-Orientador: Professor Doutor Pedro Paulo de Lacerda e Oliveira Santos

Júri

Presidente: Professora Doutora Benilde de Jesus Vieira Saramago

Orientador: Professor Doutor João Paulo Nunes Cabral Telo

Vogal: Professora Doutora Dulce Elizabete Bornes Teixeira Pereira Simão

Junho 2016

Esta Dissertação foi escrita fora do abrigo do Acordo Ortográfico de 1990

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos orientadores desta Dissertação de Mestrado, Professor Doutor João Paulo Telo e Professor Doutor Pedro Paulo Santos pelo constante apoio, paciência e dedicação, sem os quais este trabalho não teria sido possível. Mais do que orientadores incansáveis, foram mentores que souberam inculcar em mim o sentido de responsabilidade, de gestão de tempo e curiosidade científica necessários e que me motivaram a procurar fazer o melhor possível.

Aos meus pais que me deram a possibilidade de seguir esta área que sempre quis, que me deram as melhores bases possíveis e a quem tenho de agradecer tudo o que alcancei até agora e desejo alcançar no futuro. Aos meus avós, pelo carinho, pelos exemplos de vida, e por me terem, mais do que ninguém, moldado para que me tenha tornado na pessoa que sou hoje.

À minha colega, amiga e namorada Joana Leitão por ter estado sempre presente ao longo deste percurso que atinge agora o seu final, ajudando em tudo o que foi preciso, e por saber sempre o que dizer para que todas as dificuldades fossem muito mais fáceis de ultrapassar.

Não posso deixar de agradecer aos amigos que há mais tempo me acompanham, Daniel Silvestre, Fábio Rodrigues e Pedro Curião por quase quinze anos de risos e companheirismo dos quais retiro momentos inesquecíveis.

Aos meus mais íntimos colegas de curso Albertina Soares, Mariana Marçal e Pedro Silva, cujo contributo, seja através das infindáveis horas de trabalho ao longo de todo o curso, ou dos momentos de alegria e descontração, foi imprescindível.

Quero também agradecer ao pessoal do Laboratório de Química Orgânica, com especial destaque para a Carla Salvador que aturou toda a minha desarrumação, que resultava numa experiência caótica no laboratório, e para o Pedro Pinheiro pelas horas passadas a ajudar em tudo o que fosse necessário e pelos ensinamentos que me transmitiu.

Resumo

Pretende-se estudar a influência dos efeitos de ressonância e indução dos grupos N-acetil e N-succinimidil na regiosselectividade da nitração da anilina e da toluidina. Os diversos materiais de partida foram protegidos com anidrido acético e succínico e a nitração deu-se por S_EAr com HNO₃/H₂SO₄ em AcOH. Os produtos de nitração foram hidrolisados, e uma amostra representativa de cada ensaio foi analisada por HPLC.

Na anilina o efeito +R determina a regiosselectividade, obtendo-se percentagens muito semelhantes de 2-nitroanilina (23%) e 4-nitroanilina (76%) para ambos os substituintes.

Na 4-metilacetanilida a regiosselectividade foi controlada pelo efeito +R do grupo acetamida, favorecendo a substituição na posição 2, obtendo-se 97% 4-metil-2-nitroanilina. O facto do grupo succinimida ser menos activante, faz com que o controlo da reacção seja estabelecido pelo efeito +I do grupo metilo, resultando em 94% 4-metil-3-nitroanilina.

Para 3-metilacetanilida o controlo da reacção deve-se ao efeito +R da acetamida, resultando em 91% de 3-metil-4-nitroanilina, igualmente activado pelo efeito +I do grupo metilo. Para a N-(3-metilfenil)-succinimida, a percentagem de 3-metil-4-nitroanilina diminuiu face à 3-metil-6-nitroanilina (62%), levando a crer que o grupo metilo é aquele que comanda a regiosselectividade.

O controlo da reacção com N-(2-metilfenil)-succinimida é estabelecido pelo efeito +I do CH₃, obtendo-se produtos maioritários com NO₂ nas posições *orto* e *meta* (29% e 55%, respectivamente), dado que o grupo succinimida não adopta uma posição planar com a o-toluidina. Para o derivado de acetanilida, a regiosselectividade é controlada pelo efeito +R do grupo substituinte (45% 2-metil-4-nitroanilina) e pelo +I do grupo metilo (33% 2-metil-5-nitroanilina).

Palavras-chave: nitração, anilina, regiosselectividade, Substituição Electrónica Aromática

Abstract

The goal of this work is to study how the regioselectivity in aniline and toluidine nitration is affected by the resonance and induction effects of N-acetyl and N-succinimidil groups. Starting materials were protected with acetic and succinic anhydride, and nitration occurred via S_EAr with a HNO_3/H_2SO_4 mixture in AcOH. Nitrated products were hydrolyzed and a sample of each experiment was analysed by HPLC.

Aniline results show product distribution is controlled by both functional groups' *ortho/para* directing and +R effects, yielding similar percentages of 2-nitroaniline (23%) and 4-nitroaniline (76%).

For 4-methylacetanilide, regioselectivity control is once again established by the +R effect, favoring the *ortho*-substituted product (97%). Since succinimide group is less activated than the acetamide group, reaction control is taken over by the methyl group, yielding 94% 4-methyl-3-nitroaniline.

3-methylacetanilide nitration yielded 91% 3-methyl-4-nitroaniline, which is a product favored by both +R effect of the acetamide group and +I effect of the methyl group. For N-(3-methylphenyl)-succinimide, the yield of 3-methyl-6-nitroaniline increased to 62% since the succinimide group has a weaker activating effect due to the electronic pull of its two carbonyl groups.

For the N-(2-methylphenyl)-succinimide, product distribution was controlled by the alkyl group, with the main products being *ortho/meta* substituted, yielding 29% 2-methyl-3-nitroaniline and 55% 2-methyl-5-nitroaniline. This is due to the non-planar position between the succinimide group and the aromatic ring, nullifying its +R effect. For the acetanilide derivative, regioselectivity is controlled by its +R effect (45% 2-methyl-4-nitroaniline) and by the +I effect of the methyl group (33% 2-methyl-5-nitroaniline).

Keywords: nitration, aniline, regioselectivity, Electrophilic Aromatic Substitution

Índice

Agradecimentos	iv
Resumo	vi
Abstract	viii
Índice.....	x
Índice de Tabelas.....	xii
Índice de Figuras	xiv
Lista de Abreviaturas	xviii
1. Introdução.....	1
1.1. Substituição Electrófila Aromática (S _E Ar)	1
1.2. Nitração via HNO ₃ /H ₂ SO ₄	3
1.3. Mecanismos reaccionais.....	6
1.4. Outros processos de nitração	9
1.4.1. Nitração mediada por complexos de metais de transição	11
1.4.2. Nitração mediada por ozono	12
1.4.3. Sais de nitração	13
1.4.4. Nitração via VO(NO ₃) ₃	14
2. Resultados e Discussão	15
2.1. Nitroanilina	17
2.2. p-Toluidina.....	19
2.3. m-Toluidina.....	20
2.4. o-Toluidina.....	22
2.5. N-(4-acetamidofenil)-succinimida.....	23
4. Conclusões	25
5. Parte Experimental.....	29
5.1. Aparelhos de análise – HPLC e RMN	29
5.2. Materiais e métodos	29
5.3. Técnicas experimentais	29
5.3.1. Preparação dos derivados de acetanilida	29
5.3.2. Preparação dos derivados de succinimida.....	30
5.3.3. Nitração dos derivados de acetanilida e succinimida	30

5.3.4.	Hidrólise dos compostos nitrados	31
5.3.5.	Redução de 3,5-dinitrotolueno a 3-metil-5-nitroanilina	31
5.3.6.	Recristalização da 2-metil-5-nitroanilina	31
5.4.	Dados RMN 3-metil-nitroanilina	31
5.5.	Determinação das percentagens mássicas	34
	Referências bibliográficas	39
	Anexos	45
	Padrões preparados	45
	Rectas de calibração	47
	Tabelas de resultados	50
	Espectros HPLC	54
	Espectros ¹ H RMN e ¹³ C RMN	62
	Espectros HMBC e HSQC	64

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens da nitração via $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$	4
Tabela 2 - Regiosselectividade de nitração de acetanilida com $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ após hidrólise	5
Tabela 3 - Regiosselectividade de nitração de metil-acetanilida via $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ após hidrólise	5
Tabela 4 - Dados de regiosselectividade para a acetanilida	10
Tabela 5 - Dados de regiosselectividade para a 2-metilacetanilida	10
Tabela 6 - Dados de regiosselectividade para a 3-metilacetanilida	11
Tabela 7 - Dados de regiosselectividade para a 4-metilacetanilida	11
Tabela 8 - Resultados obtidos para a nitroanilina via acetanilida	17
Tabela 9 - Resultados obtidos para a nitroanilina via succinimida	18
Tabela 10 - Resultados obtidos para a p-toluidina via acetanilida	19
Tabela 11 - Resultados obtidos para a p-toluidina via succinimida	19
Tabela 12 - Resultados obtidos para a m-toluidina via acetanilida	20
Tabela 13 - Resultados obtidos para a m-toluidina via succinimida	20
Tabela 14 - Resultados obtidos para a o-toluidina via acetanilida	22
Tabela 15 - Resultados obtidos para a o-toluidina via succinimida	22
Tabela 16 - Resumo dos resultados experimentais para a anilina	25
Tabela 17 - Resumo dos resultados experimentais para a p-toluidina	25
Tabela 18 - Resumo dos resultados experimentais para a m-toluidina	25
Tabela 19 - Resumo dos resultados experimentais para a o-toluidina	25
Tabela 20 - Padrões de 2-nitroanilina e 3-nitroanilina preparados	45
Tabela 21 - Padrões de 2-nitroanilina e 4-nitroanilina preparados	45
Tabela 22 - Padrões de 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-3-nitroanilina preparados	45
Tabela 23 - Padrões de 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-4-nitroanilina preparados	45
Tabela 24 - Padrões de 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-6-nitroanilina preparados	46
Tabela 25 - Padrões de 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-2-nitroanilina preparados	46
Tabela 26 - Padrões de 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-5-nitroanilina preparados	46
Tabela 27 - Padrões de 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-6-nitroanilina preparados	46
Tabela 28 - Padrões de 4-metil-3-nitroanilina e 4-metil-2-nitroanilina preparados	46
Tabela 29 - Resultados para a anilina via acetanilida	50
Tabela 30 - Resultados para a anilina via succinimida	50
Tabela 31 - Resultados para a p-toluidina via acetanilida	51
Tabela 32 - Resultados para a p-toluidina via succinimida	51
Tabela 33 - Resultados para a m-toluidina via acetanilida	52
Tabela 34 - Resultados para a m-toluidina via succinimida	53
Tabela 35 - Resultados para a o-toluidina via acetanilida	53

Tabela 36 - Resultados para a o-toluidina via succinimida54

Índice de Figuras

Figura 1 - Esquema de uma reacção S_EAr	1
Figura 2 - Primeiro passo de um mecanismo S_EAr	1
Figura 3 - Segundo passo de um mecanismo S_EAr	1
Figura 4 - Efeito activante e desactivante de vários substituintes.....	2
Figura 5 - Contributores de ressonância na S_EAr com grupo activante dator por ressonância.....	2
Figura 6 - Contributores de ressonância na S_EAr com grupo desactivante por ressonância.....	3
Figura 7 - Mecanismo de acetilação da anilina com anidrido acético.....	6
Figura 8 - Mecanismo de acetilação da anilina com anidrido succínico.....	7
Figura 9 - Formação do grupo NO_2	7
Figura 10 - Mecanismo da nitração com HNO_3/H_2SO_4 exemplificado para a S_EAr na posição orto.....	7
Figura 11 - Mecanismo de hidrólise da nitroacetanilida.....	8
Figura 12 - Mecanismo de hidrólise da N-(nitrofenil)-succinimida.....	8
Figura 13 - Esquema reaccional de nitração via catalisador com complexo metálico de Werner.....	12
Figura 14 - Esquema reaccional de nitração via Processo Kyodai.....	12
Figura 15 - Mecanismo da nitração no Processo Kyodai.....	13
Figura 16 - Esquema reaccional de nitração via sais de nitração.....	13
Figura 17 - Esquema reaccional de nitração via $VO(NO_3)_3$	14
Figura 18 - Materiais de partida estudados.....	15
Figura 19 - Contributores de ressonância do grupo acetamida com o grupo carbonilo.....	15
Figura 20 - Contributores de ressonância do grupo succinimida com os grupos succinimida.....	15
Figura 21 - Sequência reaccional realizada em laboratório.....	16
Figura 22 - Ensaio 1 nitroanilina via acetanilida.....	17
Figura 23 - Reacção de nitração por S_EAr para a acetanilida exemplificada para a posição para.....	18
Figura 24 - Sequência reaccional para a nitração da N-(4-acetamidofenil)-succinimida.....	23
Figura 25 - Esquema da montagem experimental.....	30
Figura 26 - Espectro 1H RMN da 3-metil-2-nitroanilina.....	32
Figura 27 - Espectro ^{13}C RMN da 3-metil-2-nitroanilina.....	32
Figura 28 - Espectro HSQC da 3-metil-4-nitroanilina.....	33
Figura 29 - Espectro HMBC da 3-metil-4-nitroanilina.....	33
Figura 30 - Esquema ilustrativo de funcionamento de um sistema de HPLC.....	34
Figura 31 - Separação de picos. a) <i>baseline</i> , b) <i>overwrapping</i> , c) pico duplo.....	35
Figura 32 - Simetria dos picos. a) <i>normal</i> , b) <i>leading</i> , c) <i>tailing</i>	35
Figura 33 - Pico saturado.....	36
Figura 34 - Recta de calibração para a 2-nitroanilina e 3-nitroanilina.....	47
Figura 35 - Recta de calibração para a 2-nitroanilina e 4-nitroanilina.....	47

Figura 36 - Recta de calibração para a 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-3-nitroanilina	47
Figura 37 - Recta de calibração para a 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-4-nitroanilina	48
Figura 38 - Recta de calibração para a 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-6-nitroanilina	48
Figura 39 - Recta de calibração para a 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-2-nitroanilina	48
Figura 40 - Recta de calibração para a 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-5-nitroanilina	49
Figura 41 - Recta de calibração para a 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-6-nitroanilina	49
Figura 42 - Recta de calibração para a 4-metil-3-nitroanilina e 4-metil-2-nitroanilina	49
Figura 43 - Ensaio 2 nitroanilina via acetanilida	54
Figura 44 - Ensaio 3 nitroanilina via acetanilida	55
Figura 45 - Ensaio 4 nitroanilina via acetanilida	55
Figura 46 - Ensaio 1 nitroanilina via succinimida	55
Figura 47 - Ensaio 2 nitroanilina via succinimida	55
Figura 48 - Ensaio 3 nitroanilina via succinimida	56
Figura 49 - Ensaio 4 nitroanilina via succinimida	56
Figura 50 - Ensaio 1 o-toluidina via acetanilida	56
Figura 51 - Ensaio 2 o-toluidina via acetanilida	56
Figura 52 - Ensaio 3 o-toluidina via acetanilida	57
Figura 53 - Ensaio 4 o-toluidina via acetanilida	57
Figura 54 - Ensaio 1 o-toluidina via succinimida	57
Figura 55 - Ensaio 2 o-toluidina via succinimida	57
Figura 56 - Ensaio 3 o-toluidina via succinimida	58
Figura 57 - Ensaio 4 o-toluidina via succinimida	58
Figura 58 - Ensaio 1 m-toluidina via acetanilida	58
Figura 59 - Ensaio 2 m-toluidina via acetanilida	58
Figura 60 - Ensaio 3 m-toluidina via acetanilida	59
Figura 61 - Ensaio 4 m-toluidina via acetanilida	59
Figura 62 - Ensaio 5 m-toluidina via acetanilida	59
Figura 63 - Ensaio 6 m-toluidina via acetanilida	59
Figura 64 - Ensaio 1 m-toluidina via succinimida	60
Figura 65 - Ensaio 2 m-toluidina via succinimida	60
Figura 66 - Ensaio 3 m-toluidina via succinimida	60
Figura 67 - Ensaio 4 m-toluidina via succinimida	60
Figura 68 - Ensaio 1 p-toluidina via acetanilida	61
Figura 69 - Ensaio 2 p-toluidina via acetanilida	61
Figura 70 - Ensaio 1 p-toluidina via succinimida	61
Figura 71 - Ensaio 2 p-toluidina via succinimida	61

Figura 72 - Espectro ^1H RMN da 3-metil-4-nitroanilina	62
Figura 73 - Espectro ^{13}C RMN da 3-metil-4-nitroanilina.....	62
Figura 74 - Espectro ^1H RMN da 3-metil-5-nitroanilina	62
Figura 75 - Espectro ^{13}C RMN da 3-metil-5-nitroanilina.....	63
Figura 76 - Espectro ^1H RMN da 3-metil-6-nitroanilina	63
Figura 77 - Espectro ^{13}C RMN da 3-metil-6-nitroanilina.....	63
Figura 78 - Espectro HSQC da 3-metil-6-nitroanilina.....	64
Figura 79 - Espectro HMBC da 3-metil-6-nitroanilina	64

Lista de Abreviaturas

%m/v	percentagem massa-volume
%v/v	percentagem volume-volume
µL	microlitro
Ac	Grupo acetilo
AU	Unidades de absorvância
Et	Grupo etilo
g	grama
HMBC	<i>Heteronuclear multiple-bond correlation</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
HSQC	<i>Heteronuclear single-quantum correlation</i>
Hz	<i>Hertz</i>
m-	<i>meta</i>
Me	Grupo metilo
mg	miligrama
mL	mililitro
nm	nanómetro
NR	Não Referido
o-	<i>orto</i>
p-	<i>para</i>
R	Resolução
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
S_EAr	Substituição Electrófila Aromática
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
t_R	tempo de retenção (min)
UV	ultravioleta
Vest.	vestigial
α	Selectividade
δ	desvio químico (ppm)

1. Introdução

1.1. Substituição Electrónica Aromática (S_EAr)

A Substituição Electrónica Aromática é um tipo de reacção química em que um átomo ou grupo ligado a um anel aromático é substituído por outro átomo ou grupo. Nesta reacção o anel aromático comporta-se como nucleófilo, atacando a espécie deficiente em electrões, o electrófilo. Existe uma enorme variedade de reacções químicas que ocorrem por substituição electrónica aromática, tais como nitração, sulfonação, halogenação, alquilação, entre outras [1].

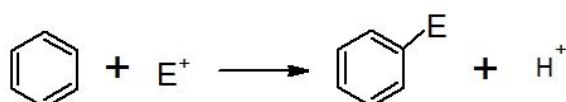


Figura 1 - Esquema de uma reacção S_EAr

A reacção de S_EAr dá-se em dois passos sequenciais:

1. Ataque do anel aromático ao electrófilo formando-se um ião arénio;
2. Perda do átomo ou grupo que estava ligado ao átomo de carbono onde ocorre a substituição.

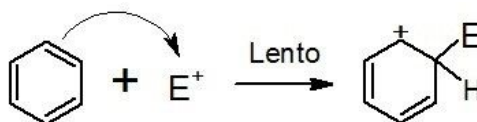


Figura 2 - Primeiro passo de um mecanismo S_EAr

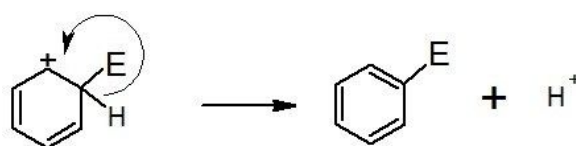


Figura 3 - Segundo passo de um mecanismo S_EAr

Em muitos casos é necessário formar-se um electrófilo mais poderoso, geralmente por protonação da espécie electrófila recorrendo a um ácido forte.

A entrada do electrófilo no anel faz com que este perca momentaneamente a sua aromaticidade. Como tal, o primeiro passo tem uma elevada energia de activação, sendo esta que controla a velocidade da reacção. O carbocatião formado é geralmente denominado por ião arénio [2] e é estabilizado por ressonância tornando-o suficientemente estável como intermediário da reacção.

Uma reacção de S_EAr é obviamente condicionada pelas características dos electrófilos e nucleófilos envolvidos. Electrófilos fortes são espécies químicas receptoras de electrões, e que apresentam,

geralmente, uma carga positiva ou orbitais vazias, o que faz com que estas sejam mais atraídas por compostos ricos em electrões. É usual utilizar-se um ácido forte (e.g. H₂SO₄) para protonar a espécie electrófila, aumentando a sua deficiência electrónica. Em relação ao anel aromático, dado que este actua como nucleófilo, será mais activado caso existam grupos substituintes que doem electrões por ressonância ou por indução, aumentando a densidade electrónica do anel. Este efeito aumenta igualmente a velocidade da reacção, dado que o efeito de doação electrónica aumenta a estabilidade do ião arénio, e, conseqüentemente, diminui a energia de activação necessária para a sua formação.

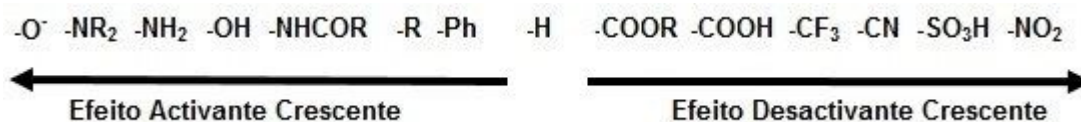


Figura 4 - Efeito activante e desactivante de vários substituintes

Os substituintes do anel aromático influenciam decisivamente a regioselectividade da reacção, tanto por efeitos de ressonância e indução, como por impedimento estereoquímico.

Os substituintes podem separar-se em directores *orto/para* ou *meta*. Os grupos activantes dadores por ressonância favorecem geralmente a substituição nas posições *orto* (posições 2 e 6) e *para* (posição 4), dado que o intermediário formado pela substituição nestas posições apresenta dois contributores de ressonância em que todos os átomos têm o octeto completo. Dado que a S_EAr é uma reacção controlada cineticamente, a existência destes contributores diminui a energia de activação da reacção, dando origem a produtos *orto* e *para* substituídos.

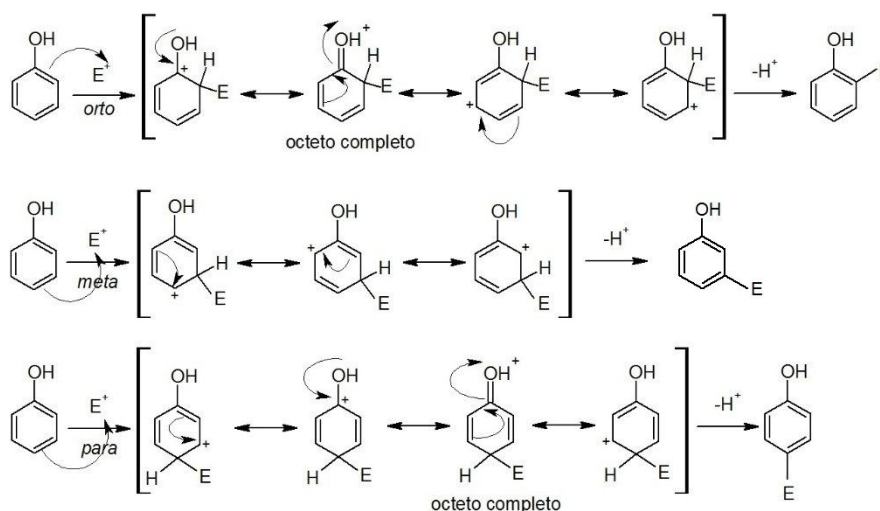


Figura 5 - Contributores de ressonância na S_EAr com grupo activante dador por ressonância

Por seu turno, grupos desactivantes como o grupo NO₂ favorecem produtos *meta*-substituídos, já que a substituição nas posições *orto* e *para* dá origem a intermediários com contributores de ressonância com a carga positiva no carbono ligado ao grupo nitro. O facto desta carga positiva se

encontrar adjacente ao átomo de azoto, também ele carregado positivamente, aumenta a instabilidade do carbocatião. O facto de os grupos desactivantes retirarem electrões ao anel aromático desactivando todas as posições para a substituição, faz com que a reacção tenha uma energia de activação muito maior para a formação do carbocatião intermediário. Como tal, reacções de S_EAr com grupos desactivantes são muito mais lentas, mesmo comparadas com reacções a partir do benzeno.

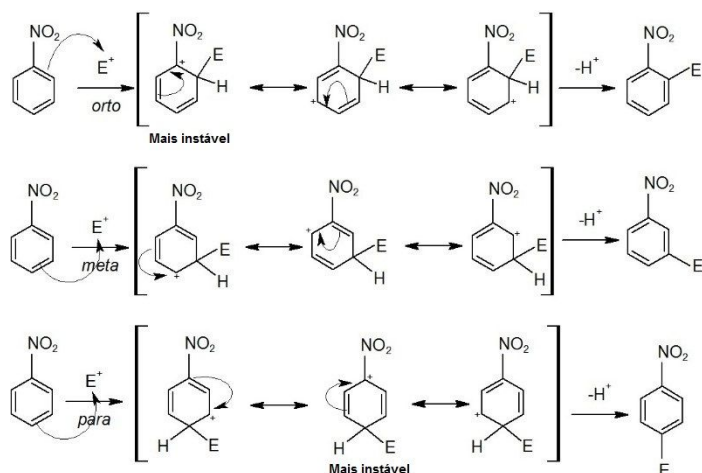


Figura 6 - Contribuintes de ressonância na SEAr com grupo desactivante por ressonância

Geralmente tem-se que todos os grupos desactivantes são directores *meta*, enquanto que os substituintes directores *orto/para* são grupos activantes. A excepção a esta regra são os halogénios, que embora sejam grupos desactivantes, são directores *orto/para*. Estes grupos, embora estabilizem o intermediário da reacção nos casos da substituição nas posições *orto* e *para*, são extremamente electronegativos, diminuindo a densidade electrónica do anel aromático, e consequentemente, a velocidade da reacção [2].

A regioselectividade é também afectada pelo impedimento estereoquímico provocado quer pelo substituinte do anel aromático, quer pelo electrófilo. Assim, caso o substituinte ou electrófilo sejam muito volumosos, a substituição na posição *para* é favorecida em relação à *orto*.

1.2. Nitração via HNO_3/H_2SO_4

A nitração de compostos aromáticos tem sido alvo de um intensivo estudo desde o século XX até aos dias de hoje devido à sua importância em diversos ramos industriais. Os compostos nitroaromáticos estão presentes em inúmeras cadeias de valor que movem milhões de euros todos os anos [3], sendo utilizados na indústria farmacêutica [4] como intermediários na síntese de benzimidazol [5] e 1,2-diamina [6], na produção de tintas [7], plásticos [8], perfumes [9] e pesticidas [10], entre muitos outros [11].

Devido ao elevado número de substratos utilizados como material de partida nestas indústrias, e aos vários isómeros que podem ser obtidos via nitração, foram desenvolvidas várias rotas de síntese possíveis com vista a aumentar o rendimento do processo, maximizar a conversão dos reagentes mais caros e garantir uma selectividade elevada do isómero pretendido. Estes parâmetros processuais cujo

objectivo é aumentar a qualidade dos produtos obtidos e, conseqüentemente, maximizar a competitividade e lucros de cada empresa, são acompanhados pela sempre crescente preocupação com as questões ambientais. A produção de derivados de nitroanilina começou por ser feita com uma mistura de $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, dando origem a efluentes extremamente ácidos e prejudiciais ao ambiente [12] e cuja descarga em condições seguras acarreta custos bastante elevados [13]. Ainda assim, esta rota processual continua a ser levada a cabo nos dias de hoje, tendo inclusive uma presença de grande relevo na indústria mundial [14] [15], já que não requer a utilização de catalisadores [16], e os reagentes são bastante mais baratos comparativamente àqueles que são utilizados em processos desenvolvidos recentemente [17] [18] [19] [20], baixando significativamente o custo por tonelada produzida.

Além das questões ambientais que já foram mencionadas, esta rota apresenta problemas no que toca à regiosselectividade da nitração, podendo dar origem a misturas isoméricas. A reacção de nitração é também extremamente exotérmica, conduzindo a um rápido aumento da temperatura e pressão no interior dos reactores, o que, aliado à possível ocorrência de produtos multi-nitrados, aumenta consideravelmente o risco de explosão [21].

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens da nitração via $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$

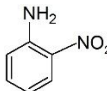
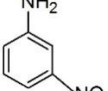
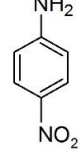
Vantagens	Desvantagens
Reagentes baratos	Efluentes prejudiciais ao ambiente
Não necessita de catalisador	Elevado custo no tratamento de efluentes
Mecanismo conhecido	Baixa selectividade, originando misturas isoméricas
Produtos bi ou tri-nitrados minoritários	Reacção extremamente exotérmica

A utilização de ácidos concentrados para a nitração de anilinas torna necessária a protecção do grupo amina de forma a impedir a ocorrência de oxidação ou protonação, que diminui drasticamente a velocidade da reacção e origina uma maior quantidade do produto *meta*-substituído. Na literatura consultada, o substituinte mais utilizado como protector para a nitração de anilinas é a acetamida, dando origem à acetanilida. A succinimida, que foi usada nas sessões laboratoriais juntamente com a acetamida encontra-se igualmente presente na bibliografia. Contudo os estudos desenvolvidos a partir da succinimida são muito escassos e antigos, sendo que as técnicas de quantificação dos isómeros não eram ainda suficientemente desenvolvidas [22]. Existem também ensaios com maleimida [15], tricloroacetamida e trifluoroacetamida [23], embora em muito menor número. A escassez de dados relativos à utilização da succinimida na nitração de anilinas, bem como a necessidade de utilizar mais do que um grupo protector para perceber que efeitos este provoca na regiosselectividade da reacção, fez com que se optasse por se proteger os vários materiais de partida com anidrido succínico. Assim, foi possível analisar de que forma o efeito +R destes grupos e o impedimento estereoquímico por eles provocado influenciam a distribuição de produtos da nitração. Comparar os resultados para ambos os grupos substituintes permite ainda aferir qual a importância da presença dos dois grupos carbonilo, no caso do N-succinimidil, ao invés de apenas um, como no caso da acetanilida. Será expectável que o efeito +R da succinimida seja menos sentido que o da acetanilida, explicado não só pela maior

electronegatividade provocada pelos dois grupos carbonilo (efeito –I), mas principalmente pelo par de electrões não partilhado estar distribuído não só pelo anel aromático, mas também pelo grupo succinimida (efeito –R).

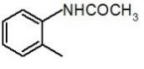
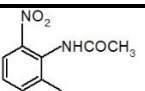
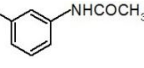
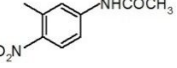
Na Tabela 2 e na Tabela 3 encontram-se, respectivamente, os dados de regioselectividade para a nitração da acetanilida e metil-acetanilida via $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ presentes na bibliografia consultada. Estes resultados serão posteriormente comparados com aqueles que foram obtidos pelas diferentes amostras preparadas em laboratório, cujos resultados se apresentam na Tabela 8.

Tabela 2 - Regioselectividade de nitração de acetanilida com $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ após hidrólise

Reagente(s)	Solvente(s)	T (°C)	t (h)	Rendimento Isómero (%)			Ref.
							
$\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$	-	0-5	2,5	-	-	75 ^a	[20]
$\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$	-	NR	-	20	-	80	[24]
$\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$	H_2O	0	2	-	-	84 ^a	[25]
HNO_3	-	20	0,033	10	-	90	[18]
$\text{H}_2\text{O}, \text{HNO}_3$	CHCl_3	Aquecimento	6	1	-	99	[26]
$\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$	AcOH	20	1,5	-	-	94 ^a	[27]
$\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$	-	NR	-	-	-	83 ^a	[28]
$\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$	MeCN	NR	15	10	-	90	[14]

^aDados referentes a rendimento da reacção

Tabela 3 - Regioselectividade de nitração de metil-acetanilida via $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ após hidrólise

Substrato	Produto	Reagente	Solvente	Rendimento Isómero (%)	Ref.
		HNO_3	Ac_2O	52	[29]
		HNO_3	-	95	[18]

Na referência [22] é dito que da nitração da N-fenil-succinimida resulta uma mistura isomérica de 2-nitroanilina e 4-nitroanilina, com este último como produto maioritário. A mesma referência indica a 4-metil-2-nitroanilina como produto maioritário da nitração da 4-metilacetanilida, sem no entanto especificar percentagens mássicas. De realçar que os resultados encontrados em bibliografia para a nitração de toluidinas com $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ não utilizam ácido acético como solvente, pelo que os dados de regioselectividade poderão ser algo diferentes em relação aos que foram obtidos em laboratório.

Contudo, será importante estabelecer-se uma comparação no que toca às diferentes percentagens dos isómeros presentes para cada rota de síntese.

A utilização de uma mistura de $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ como agente de nitração é o mais indicado para levar a cabo no laboratório dado que os reagentes e solventes utilizados são mais baratos que aqueles usados noutros processos. Este método permite ainda realizar rapidamente vários ensaios com reagentes que estão disponíveis em grande quantidade no laboratório. Outra grande vantagem da utilização desta mistura como fonte de grupo NO_2 prende-se com o mecanismo da reacção de nitração. A entrada do grupo nitro no anel aromático dá-se por Substituição Electrónica Aromática ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) e dado que este grupo desactiva o anel aromático por lhe retirar electrões por indução (efeito $-I$), a ocorrência de compostos bi e tri-nitrados, potencialmente explosivos, é substancialmente reduzida. Como se formaram essencialmente os isómeros mono-nitrados, a análise de resultados torna-se mais simples e fidedigna, já que, caso tivesse ocorrido sobre-nitração, as percentagens destes compostos afectariam os resultados obtidos para os isómeros mono-nitrados. A reacção de nitração é extremamente exotérmica, pelo que a temperatura não deve exceder os $10\text{ }^\circ\text{C}$ durante a adição da mistura de $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ [30], de forma a garantir que os resultados obtidos expressem fielmente a distribuição das percentagens mássicas dos isómeros de acordo com o controlo cinético da $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$.

1.3. Mecanismos reaccionais

Dado que o grupo amina é extremamente reactivo e como as condições de nitração utilizadas são fortemente ácidas, se se fizesse reagir a anilina ou toluidina directamente na presença de $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, esta iria oxidar e protonar. Como tal, a protecção da amina com anidrido acético e succínico, permite estudar os efeitos dos diferentes substituintes do anel aromático na regioselectividade da nitração, protegendo o grupo NH_2 do meio ácido empregue, sendo restabelecido no final da nitração por hidrólise.

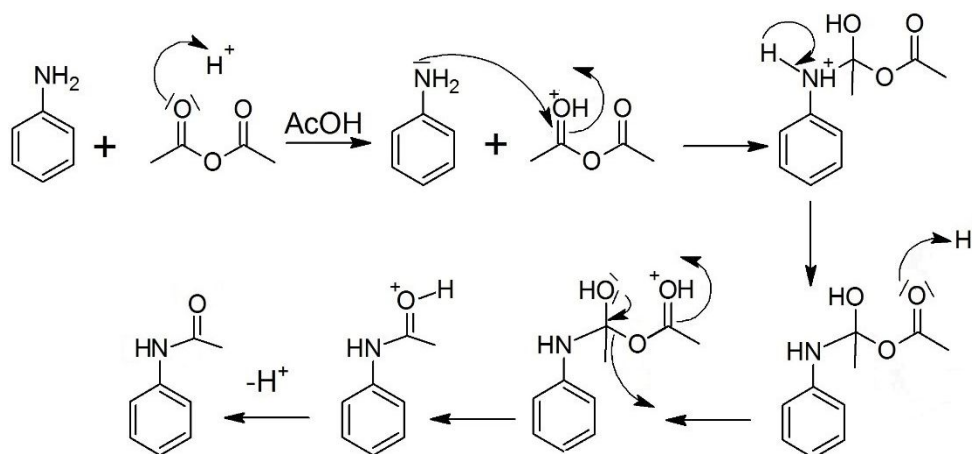


Figura 7 - Mecanismo de acetilação da anilina com anidrido acético

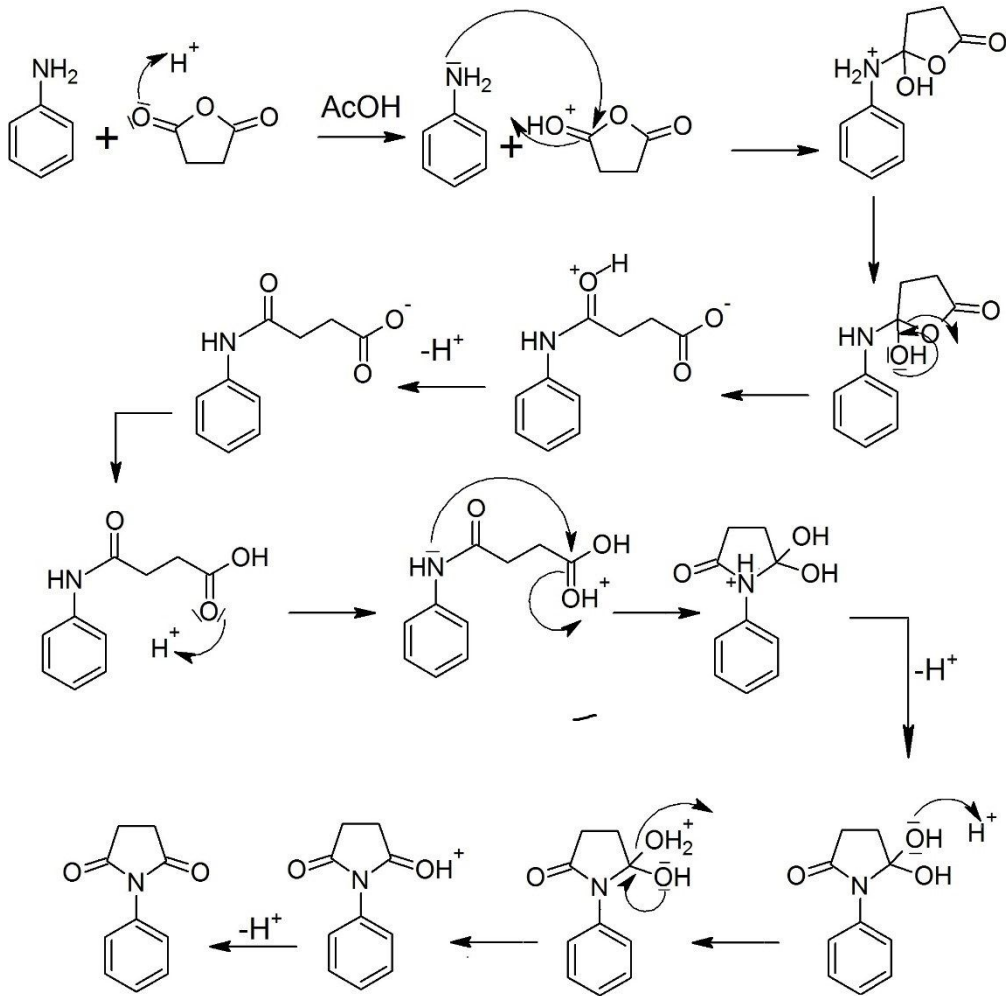


Figura 8 - Mecanismo de acetilação da anilina com anidrido succínico

A nitração levada a cabo em laboratório inicia-se pela formação do electrófilo (NO_2^+) por protonação com H_2SO_4 concentrado.

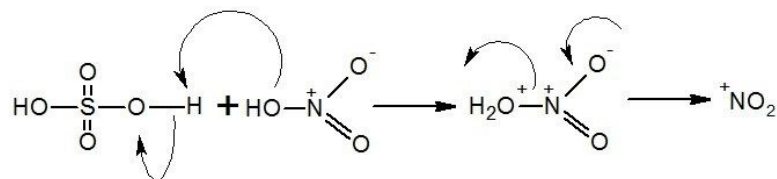


Figura 9 - Formação do grupo NO_2

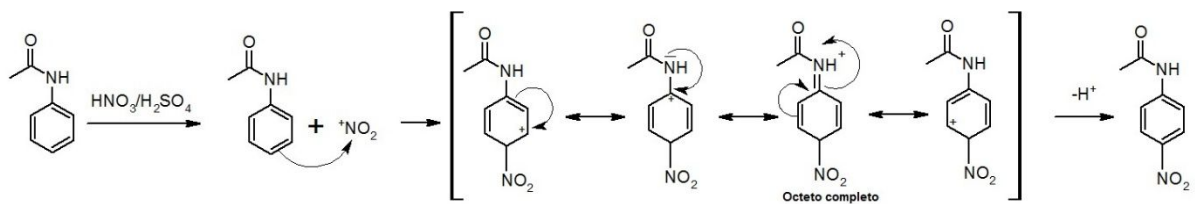


Figura 10 - Mecanismo da nitração com $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ exemplificado para a $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ na posição orto

Na **Erro! A origem da referência não foi encontrada.** apresenta-se o mecanismo de nitração da acetanilida, sendo que este é análogo para todos os substratos analisados, tanto para derivados de acetanilida, como para derivados de succinimida. Na mesma figura optou-se por se ilustrar apenas a substituição na posição 2, com a respectiva formação do carbocátion estabilizado por ressonância tal como representado na Figura 5. A substituição nas restantes posições do anel aromático, tanto para a anilina como para as três toluidinas estudadas, é análoga à representada na **Erro! A origem da referência não foi encontrada.** com os contributores de ressonância ilustrados na Figura 5.

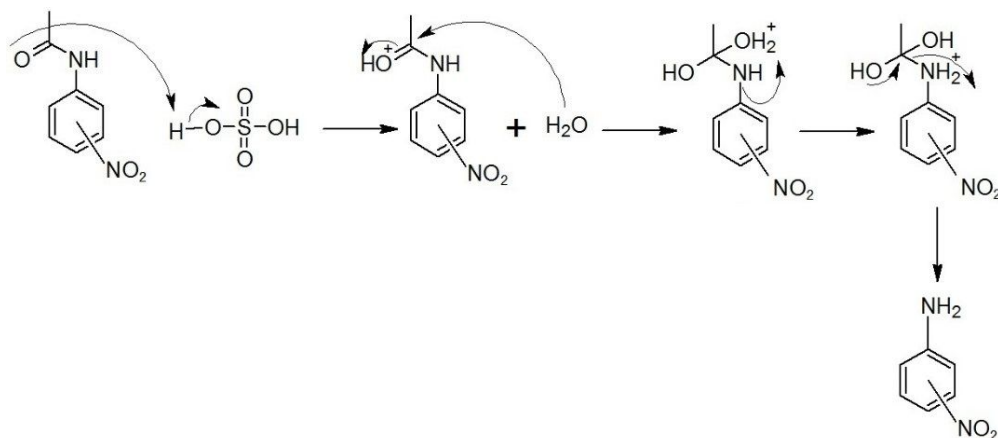


Figura 11 - Mecanismo de hidrólise da nitroacetanilida

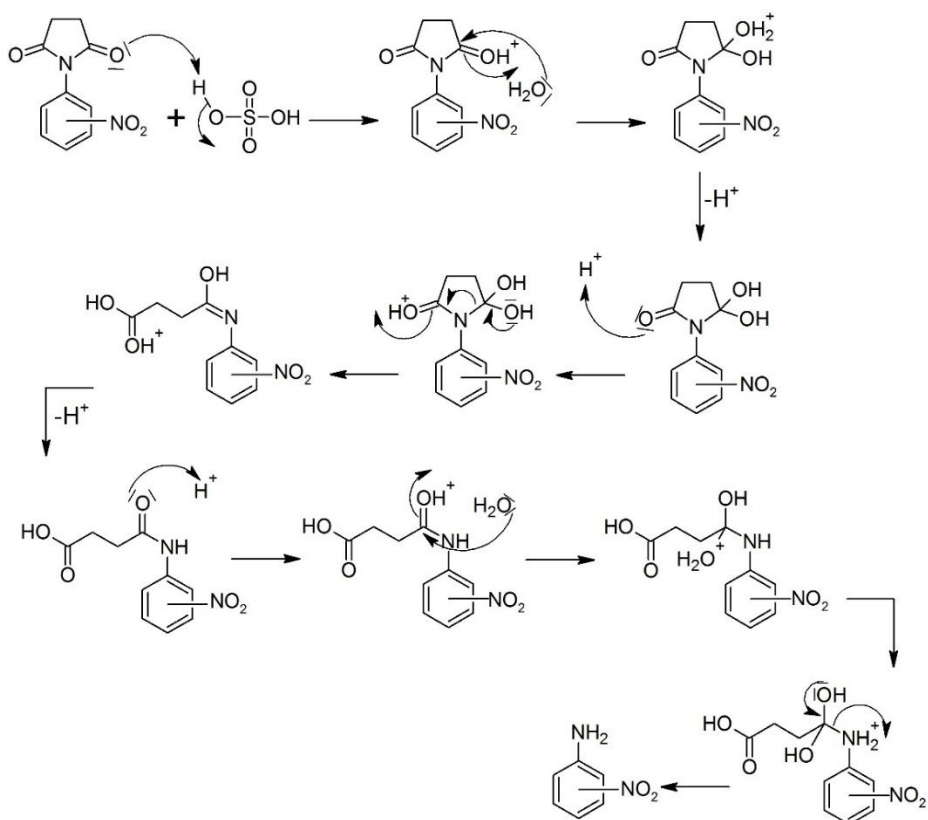


Figura 12 - Mecanismo de hidrólise da N-(nitrofenil)-succinimida

1.4. Outros processos de nitração

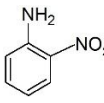
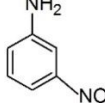
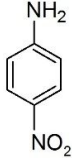
As limitações que a utilização da mistura de $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ apresenta levou a uma busca incessante de novas reacções de síntese para a nitração de compostos aromáticos que dessem origem a processos com maior selectividade e, sobretudo, menor impacto ambiental provocado por efluentes reaccionais. Destes processos destacam-se a utilização de complexos de metais de transição como catalisadores [13] [15] [31], a nitração mediada por ozono [19] [23], os denominados sais de nitração [20] [32] [33] [34] e outras fontes de NO_2 [17] [35] [36]. Este vasto trabalho de investigação levou ao desenvolvimento de processos que, recorrendo a diferentes agentes nitrantes, a catalisadores desenvolvidos especificamente para as reacções de nitração e a sínteses sem necessidade de solventes, reduzem ou eliminam a quantidade de efluentes ácidos provenientes da nitração clássica via $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$. Espera-se ainda que venham a trazer melhorias significativas no que toca à regioselectividade destas reacções [15].

Dado que o principal motor para a descoberta de novos processos viáveis para a nitração de compostos aromáticos se prendia com questões ambientais de modo a que as empresas pudessem cumprir as directrizes cada vez mais restritivas, existem ainda questões prementes que podem pôr em causa a aplicabilidade destes processos a uma escala industrial mundial. Estes problemas prendem-se principalmente com o facto de cada método ser aplicável a um número muito reduzido de substratos e com o elevado custo dos catalisadores necessários. Além disso, a investigação existente para anilinas e outros compostos aromáticos com grupos activantes é ainda muito reduzida [15].

Dado que as condições reaccionais destes processos são totalmente diferentes da nitração com $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, os dados de regioselectividade retirados da bibliografia não podem ser comparados directamente com os que foram obtidos no laboratório. Contudo, estes dados permitem tirar conclusões sobre se existem substratos para os quais a nitração via $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ origina produtos mais selectivos, onde um isómero seja obtido com um rendimento muito superior aos restantes, apresentando-se como um processo vantajoso a nível industrial.

Na Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6 e Tabela 7 encontram-se os dados presentes na bibliografia para a anilina e o,m,p-toluidina via acetanilida através dos diferentes processos referidos anteriormente. Destas tabelas é possível observar que a percentagem de cada isómero varia dependendo do processo utilizado, existindo por vezes a alteração do isómero maioritário resultante. No entanto, é de realçar que, à excepção dos ensaios com 4-metilacetanilida, o isómero com o grupo nitro na posição *meta* em relação à acetamida nunca é detectado, levando a crer que, mesmo na presença de catalisadores e outras fontes de NO_2 , é o grupo protector que controla a regioselectividade da reacção.

Tabela 4 - Dados de regioselectividade para a acetanilida

Reagente(s)	Solvente(s)	T (°C)	t (h)	Rendimento Isómeros (%)			Ref.
							
[Co(NH ₃) ₅ Cl]Cl ₂ , HNO ₃	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	20	2	85	-	-	[13]
Cu(NH ₃) ₄ SO ₄	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	20	2	85	-	-	[13]
Ni(NH ₃) ₆ Cl ₂	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	20	2	82	-	-	[13]
Hg[Co(SCN) ₄]	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	20	5	65	-	-	[13]
Mn(C ₅ H ₇ O ₂) ₃ , HNO ₃	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	20	2,5	85	-	-	[13]
H ₅ PMo ₁₀ V ₂ O ₄₀ , HNO ₃	Ac ₂ O, SOCl ₂	Aquecimento	9	60	-	1	[31]
Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	CH ₂ Cl ₂ , Ac ₂ O	23	3	91	-	9	[15]
[C(NH ₂) ₃]NO ₃	H ₂ SO ₄	NR	2,5	-	-	75	[20]
36	H ₂ O	25	0,167	20	-	80	[34]
(F ₃ CSO ₂) ₂ O, EtNH ₃ NO ₃	-	-10	0,667	-	-	71 ^a	[32]
H ₂ SO ₄ , 33	H ₂ O	0-20	1	-	-	100	[33]
O ₂ , O ₃ , NO ₂	CHCl ₃	0	2,5	18	-	82	[23]
VO(NO ₃) ₃	CH ₂ Cl ₂	25	0,25	37	-	48	[17]
(NH ₄) ₂ SO ₄ NiSO ₄ ·6H ₂ O	CHCl ₃	20	4	86	-	14	[35]
KNO ₃ , HNO ₃	-	NR	-	-	-	67	[36]
O ₂ , N ₂ O ₄	1,2-DCE	0	6	73	<1	27	[37]
Bi ₅ O(OH) ₉ (NO ₃) ₄	SOCl ₂	25	3	16	-	52	[38]
[Cu(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O, (CH ₃) ₃ CONO	MeCN	80	2	67	-	19	[39]

^aFoi obtido di-nitroanilina como produto secundário da reacção

33 – Nitrato de tiourea

36 – Nitrato de benzil-trifenil-fosfónio

Tabela 5 - Dados de regioselectividade para a 2-metilacetanilida

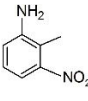
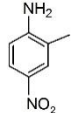
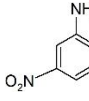
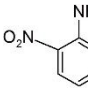
Reagente(s)	Solvente(s)	T (°C)	t (h)	Rendimento Isómeros (%)			Ref.	
								
O ₂ , O ₃ , NO ₂	CHCl ₃	0	2	-	38	-	62	[23]
HNO ₃ , Ac ₂ O, Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	23	0,08	-	18	-	82	[15]

Tabela 6 - Dados de regioselectividade para a 3-metilacetanilida





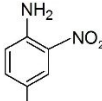
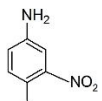
Reagente(s)	Solvente(s)	T (°C)	t (min)	Rendimento Isómeros (%)				Ref.
								
O ₂ , NO ₂ , O ₃	CH ₂ Cl ₂	<0	120	21	24	-	55	[23]
HNO ₃ , Ac ₂ O, Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	CH ₂ Cl ₂	23	5	68	9	-	23	[15]
36	(F ₃ CSO ₂) ₂ O	20	5	-	90	-	-	[34]

Tabela 7 - Dados de regioselectividade para a 4-metilacetanilida

Reagente(s)	Solvente(s)	T (°C)	t (h)	Rendimento Isómero (%)		Ref.
						
[Co(NH ₃) ₅ Cl]Cl ₂ , HNO ₃	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	20	2	82	-	[13]
[Cu(NH ₃) ₄ SO ₄], HNO ₃	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	20	2	84	-	[13]
Mn(C ₅ H ₇ O ₂) ₃ , HNO ₃	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	20	2	83	-	[13]
Ni(NH ₃) ₆ Cl ₂	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	20	2	82	-	[13]
Hg[Co(SCN) ₄]	CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O	20	5	73	-	[13]
Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O, HNO ₃	Ac ₂ O, CH ₂ Cl ₂	23	5	98	-	[15]
H ₂ SO ₄ , 33	-	0-20	1	-	50	[33]
(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O, HNO ₃	CHCl ₃	NR	6	92	8	[40]

1.4.1. Nitração mediada por complexos de metais de transição

Os complexos de metais de transição provaram ser catalisadores eficientes para a nitração de compostos aromáticos. Além das preocupações ambientais já referidas, existe também um crescente interesse em desenvolver processos com rendimentos mais elevados, ou *atom-economical*, área onde os catalisadores metálicos apresentam resultados promissores, viabilizando a nitração de matérias-primas com quantidades estequiométricas de HNO₃ [13], reduzindo, ou até mesmo eliminando, os efluentes resultantes.

Embora a utilização de complexos metálicos como catalisadores de reacções com compostos orgânicos já tenha sido extensivamente estudada e aplicada industrialmente na hidrogenação [41] e oxidação [42] destes compostos, só muito recentemente se começou a investigar o efeito de complexos de tipo Werner na nitração. Estes complexos foram propostos por Alfred Werner e identificam-se pela configuração octaédrica do metal de transição que os constituem [43]. Destes complexos, concluiu-se que os mais promissores para a reacção de nitração seriam o [Co(NH₃)₅Cl]Cl₂, o [Cu(NH₃)₄]SO₄, o [Ni(NH₃)₆]Cl₂, o Hg[Co(SCN)₄], o Mn(C₅H₇O₂)₃ e o H₅[PMo₁₀V₂O₄₀], dado que, além de favorecerem cineticamente a reacção, são bastante simples de preparar [44].

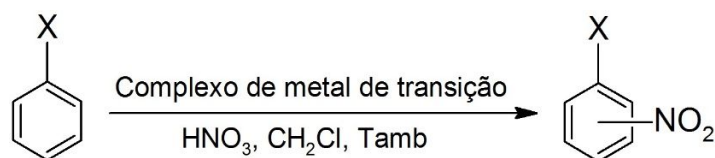


Figura 13 - Esquema reaccional de nitração via catalisador com complexo metálico de Werner

As reacções são levadas a cabo em diclorometano - ou em SOCl_2 para o caso do $\text{H}_5[\text{PMo}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}]$ - contrastando drasticamente com o meio fortemente ácido utilizado na nitração via $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, que utiliza geralmente ácido acético como solvente. Estas condições são de tal forma inócuas que possibilitam a nitração do benzaldeído sem oxidação deste [13]. De realçar que a reacção se dá em fase heterogénea, pelo que a separação do complexo metálico é extremamente simples de realizar.

Observou-se também que não ocorre bi e tri-nitração dos substratos que podia dar origem a produtos potencialmente explosivos [31], e que estes complexos são utilizáveis numa vasta gama de compostos orgânicos, registando-se rendimentos elevados mesmo à temperatura ambiente e com tempos de reacção reduzidos [13].

Dado que a investigação deste processo está ainda numa fase embrionária, ainda não existem certezas quanto ao mecanismo da reacção. Contudo, crê-se que o HNO_3 se liga ao metal do complexo e este liberta um próton que reage com outra molécula de HNO_3 , formando o ião nitrónio (NO_2^+) que se liga ao anel aromático por $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ [31].

1.4.2. Nitração mediada por ozono

Este processo, também denominado por nitração Kyodai [45], utiliza pentóxido de dinitrogénio (N_2O_5) na presença de ozono como agente nitrante do anel aromático. A nitração mediada por ozono, tal como a nitração via complexos metálicos, permite sintetizar compostos nitro aromáticos sem recorrer à utilização de ácidos. O Processo Kyodai apresenta ainda uma enorme vantagem económica fruto da não utilização de catalisadores cujos custos são consideravelmente elevados.

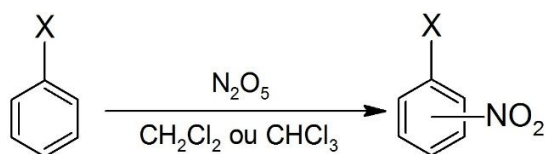


Figura 14 - Esquema reaccional de nitração via Processo Kyodai

Os dados presentes na bibliografia (*vide* Tabela 4, Tabela 5 e Tabela 6) revelam uma forte activação da posição *orto*, resultando numa distribuição isomérica semelhante à que foi obtida experimentalmente.

A regioselectividade deste processo depende quase exclusivamente da concentração de ozono e oxigénio no sistema. Na presença de oxigénio e ozono, observou-se que a reacção se dá muito rapidamente e que se obtêm razões *orto:para* bastante elevadas (entre 1,2 e 4,4). No entanto, se o

ensaio for feito na presença de ozono e ar, a velocidade da reacção baixa drasticamente, e regista-se um aumento da percentagem do isómero *para*-substituído [23].

O Processo Kyodai parece igualmente anular o efeito do protão do grupo acetamida, dado que em ensaios realizados onde a N-metilacetanilida foi sujeita a nitração via $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, o grupo NO_2 entrou quase exclusivamente na posição 4 [46], enquanto que no processo mediado por ozono, os resultados são semelhantes aos que foram detectados para a acetanilida. Também para a acetanilida foi estudado que efeito o solvente utilizado teria na mistura isomérica obtida, tendo-se concluído que a razão *orto/para* é superior nos ensaios com clorofórmio e diclorometano [37]. Embora os estudos realizados até agora não tenham permitido concluir com toda a certeza qual o mecanismo da reacção, tem-se como aceite aquele que se encontra representado na **Erro! A origem da referência não foi encontrada.**

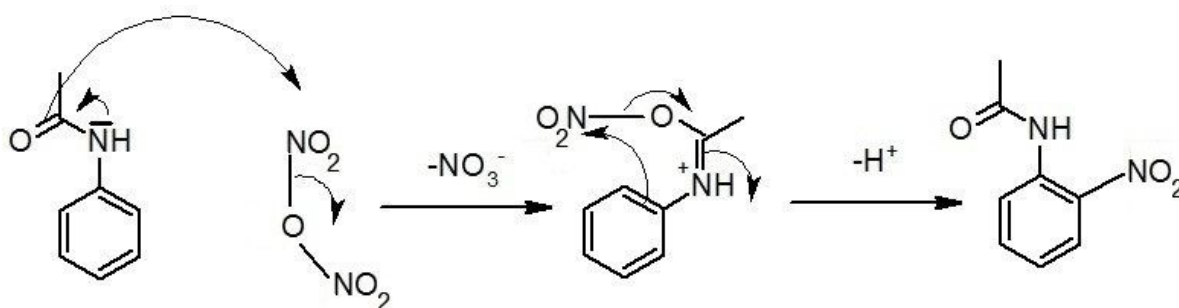


Figura 15 - Mecanismo da nitração no Processo Kyodai

1.4.3. Sais de nitração

A investigação que levou ao desenvolvimento deste processo teve como principal foco possibilitar a nitração de compostos aromáticos em condições inócuas que permitissem sintetizar produtos a partir de matérias-primas facilmente oxidáveis. Embora já exista um conhecimento aprofundado de processos envolvendo zeólitos [47], catalisadores metálicos [13], etc, a utilização de sais de nitração evita as desvantagens destes processos, tais como a reduzida aplicabilidade e elevados custos.

Existem estudos com um grande número de sais tais como $(\text{NH}_4)_2\text{Co}(\text{NO}_3)_6$ [48], $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ [49], $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ [50], AgNO_3 [51] e $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$ [38] entre outros, contudo, a utilização de anilina ou toluidinas protegidas com acetamida só se registou para $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [15], $[\text{C}(\text{NH}_2)_3]\text{NO}_3$ [20], EtNH_3NO_3 [32], $\text{CH}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [33] e $\text{PhCH}_2\text{Ph}_3\text{P}^+\text{NO}_3^-$ [34].

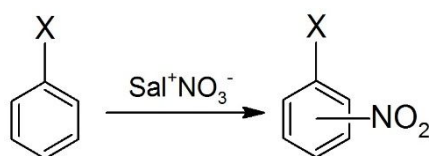


Figura 16 - Esquema reaccional de nitração via sais de nitração

A reacção de nitração ocorre relativamente rápido, sendo que a purificação dos produtos obtidos é bastante simples [34]. A utilização de sais de nitração resulta em produtos maioritariamente *para*-substituídos, exceptuando-se para o uso de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Este processo revelou-se muito eficaz para um vasto espectro de compostos, tendo inclusive sido bem-sucedido na nitração de substratos com substituintes fortemente desactivantes [20].

Na referência [15] estudou-se igualmente o efeito do solvente na regioselectividade da nitração, donde se concluiu que o diclorometano era aquele que maximizava o rendimento do produto *orto*-substituído. Foram feitos ensaios com ciclohexano, tendo-se observado uma diminuição da selectividade da reacção. Para solventes polares, tais como THF e DMSO, a reacção não ocorre. O efeito do solvente pode ser explicado pela interacção do ião nitrónio com o solvente, ou entre este e o substrato, podendo ocorrer protonação, solvatação, ou formação de pontes de Hidrogénio.

Outra grande vantagem da utilização de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ é o facto de este possibilitar a protecção via acetanilida e posterior nitração numa só reacção [15], o que pode ser muito vantajoso para a aplicação deste mecanismo a nível industrial num processo contínuo de produção de 2-nitroanilina via anilina.

1.4.4. Nitração via $\text{VO}(\text{NO}_3)_3$

A utilização de nitratos metálicos tem vindo a ser investigada como agente nitrante de compostos aromáticos [52]. O $\text{VO}(\text{NO}_3)_3$ pode ser obtido à escala industrial pela reacção entre o pentóxido de vanádio (V_2O_5) e o pentóxido de dinitrogénio (N_2O_5).

Os ensaios realizados a partir de vários substratos revelaram rendimentos muito elevados, geralmente acima dos 95%, mesmo em reacções bastante rápidas (1-20 min) e à temperatura ambiente [17].

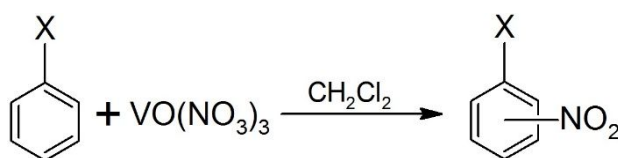


Figura 17 - Esquema reaccional de nitração via $\text{VO}(\text{NO}_3)_3$

A grande limitação deste processo tem que ver com o controlo da nitração, já que se observou a formação de vários compostos di-nitrados [17].

2. Resultados e Discussão

Pretende-se analisar os resultados obtidos para os diferentes substratos estudados e perceber de que forma a presença de ambos os grupos substituintes e do grupo metilo da toluidina influenciam a regioselectividade da nitração.

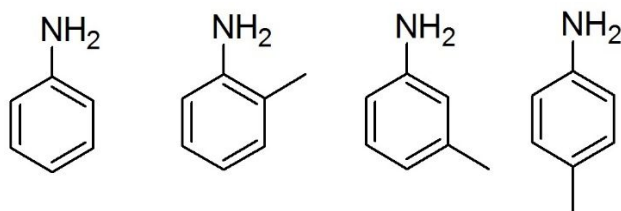


Figura 18 - Materiais de partida estudados

Tanto o grupo acetamida como o succinimida são dadores de electrões por ressonância (efeito +R) e directores *orto/para*, favorecendo a reacção de S_EAr nestas posições. O grupo metilo activa as mesmas posições do anel aromático, doando electrões por indução (efeito +I). Este efeito é menos activante que o efeito +R do grupo acetamida, dado que a doação de electrões por ressonância tem um papel mais significativo na estabilização do carbocatião intermediário e na consequente diminuição da energia de activação da reacção. No entanto, a presença de dois grupos carbonilo no grupo succinimida torna-o menos activante para a reacção de Substituição Electrífila Aromática, o que se reflecte na distribuição de produtos verificada. Os grupos carbonilo, mais do que atraírem electrões por indução, permitem uma deslocalização por ressonância do par de electrões não partilhado do átomo de azoto, tornando-o menos acessível por parte do anel (efeito -R). Assim, os derivados de succinimida têm mais um contributor de ressonância em que o par de electrões não partilhado do grupo azoto não é deslocalizado para o anel aromático do que nos casos dos derivados de acetanilida, tal como se pode ver na Figura 19 e Figura 20. Como tal, o efeito +R do grupo succinimida não é tão forte como o do grupo acetamida, levando a casos em que o controlo da regioselectividade possa ser estabelecido pelo efeito +I do grupo metilo.

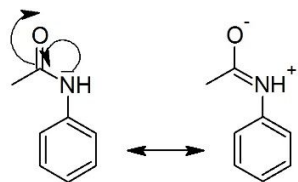


Figura 19 - Contributores de ressonância do grupo acetamida com o grupo carbonilo

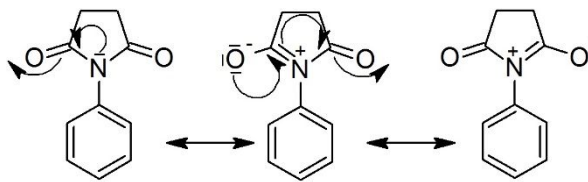


Figura 20 - Contributores de ressonância do grupo succinimida com os grupos carbonilo

De realçar igualmente que o grupo NO_2 é desactivante. A presença de um átomo de azoto positivamente carregado faz com que o intermediário formado pelo mecanismo reaccional seja bastante instável. Este efeito provoca um aumento da energia de activação para a formação deste intermediário

e diminuí drasticamente a velocidade da reacção, fazendo com que a formação de produtos multi-nitrados tenha sido bastante reduzida.

A sequência reaccional levada a cabo no laboratório iniciou-se com a protecção dos materiais de partida segundo a técnica descrita em 5.3.1 com anidrido acético e em 5.3.2 com anidrido succínico. De seguida, os produtos protegidos foram nitrados com uma mistura de $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ em AcOH tal como expresso em 5.3.3. Os produtos nitrados foram posteriormente hidrolisados na presença de H_2SO_4 e água tal como se encontra explícito em 5.3.4, de forma a repor o grupo amina. Os produtos de hidrólise não foram recristalizados de forma a garantir que nenhum dos isómeros se perderia na recristalização, conduzindo a resultados incorrectos.

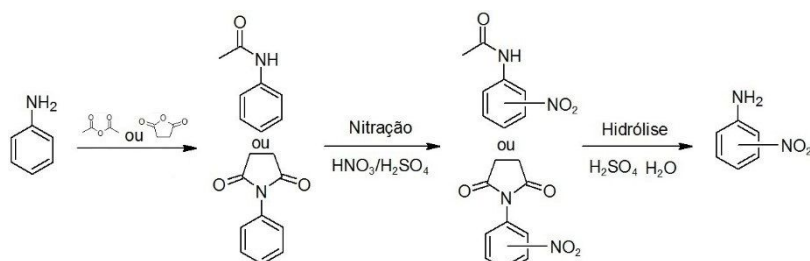


Figura 21 - Sequência reaccional realizada em laboratório

Os vários ensaios realizados em laboratório foram analisados em HPLC (cap. 5.5). A identificação dos diferentes isómeros resultantes dos ensaios com anilina, o-toluidina e p-toluidina foi feita por injeção de padrões destes isómeros disponíveis em laboratório, comparando os tempos de retenção observados com os resultantes das amostras referentes aos ensaios experimentais. Para a m-toluidina, dado que não existem padrões em laboratório, a identificação foi feita por coluna de cromatografia a partir de uma das amostras preparadas. Depois de isolados, estes isómeros foram identificados por ^1H e ^{13}C RMN e injectados no HPLC para determinar os diferentes tempos de retenção.

De forma a converter a área de cada pico visível nos cromatogramas no respectivo valor de percentagem mássica do isómero que lhe diz respeito, foram traçadas rectas de calibração para cada material de partida. Para tal, foram preparadas várias amostras de dois isómeros com concentrações conhecidas para cada substrato estudado. Após injeção em HPLC, as rectas de calibração foram obtidas por regressão linear, relacionando as razões das massas de cada isómero com as razões das áreas dos picos de cada isómero, impondo que todas as *trendline* passem pela origem. As amostras de padrões preparadas, bem como as rectas de calibração delas resultantes, estão apresentadas em Anexo.

2.1. Nitroanilina

As amostras preparadas para cada material de partida foram injectadas no aparelho de HPLC presente no laboratório, cujo funcionamento se explica no Capítulo 5.5. Os cromatogramas obtidos para cada ensaio são semelhantes ao que se encontra representado na Figura 22. Os restantes cromatogramas, que dizem respeito aos ensaios realizados para os diversos materiais de partida são apresentados em Anexo.

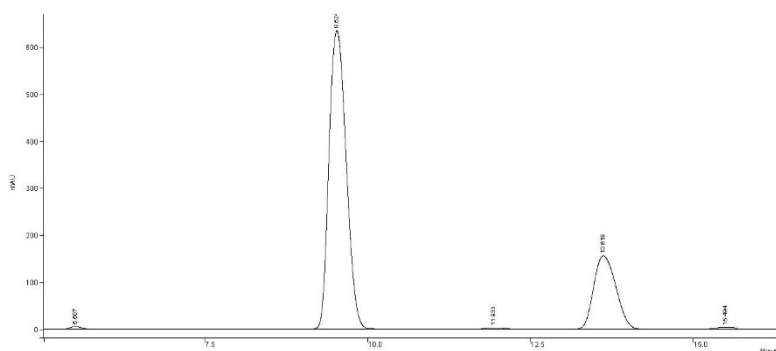


Figura 22 - Ensaio 1 nitroanilina via acetanilida

Os resultados para a nitroanilina apresentam-se na Tabela 8 e na Tabela 9.

Tabela 8 - Resultados obtidos para a nitroanilina via acetanilida

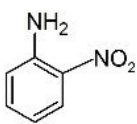
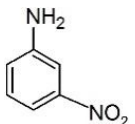
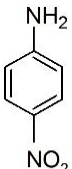
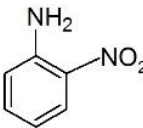
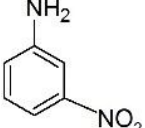
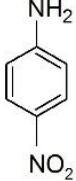
# Ensaio	Percentagem Isómero (%)		
			
1	18,4	0,2	81,4
2	22,0	0,2	77,8
3	33,0	0,3	66,7
4	21,2	0,1	78,7

Tabela 9 - Resultados obtidos para a nitroanilina via succinimida

# Ensaio	Percentagem Isómero (%)		
			
1	19,8	2,5	77,7
2	14,9	4,7	80,4
3	30,6	1,4	68,0
4	27,9	0,9	71,2

Os ensaios com acetanilida revelaram, tal como se esperava, uma activação das posições *orto* e *para* relativamente ao grupo substituinte. Tal deve-se ao efeito +R do grupo acetamida, dado que o intermediário que se forma aquando da substituição nestas posições apresenta contributores de ressonância onde todos os átomos têm o octeto completo.

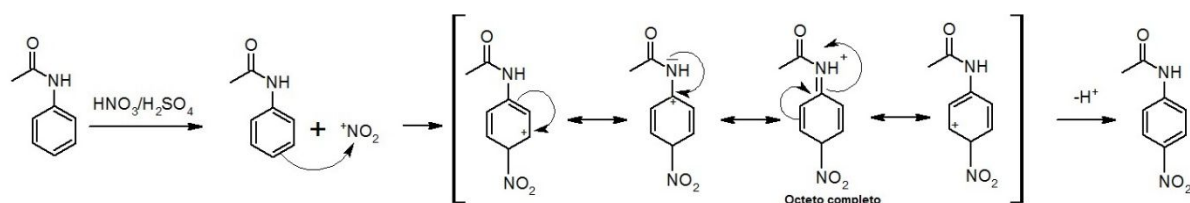


Figura 23 - Reacção de nitração por S_EA_r para a acetanilida exemplificada para a posição *para*

Assim, a energia de activação para a formação deste intermediário diminui significativamente e, dado que a Substituição Electrónica Aromática é uma reacção controlada cineticamente, faz com que o rendimento dos produtos *orto* e *para* substituídos seja superior ao que foi observado para a posição *meta*. A maior percentagem de 4-nitroanilina deve-se ao facto de a posição *para* ter um menor impedimento estereoquímico provocado pelo grupo acetamida. Caso este não tivesse qualquer efeito na regioselectividade da reacção, seria de esperar uma razão o:p de 2:1, por haver duas posições *orto* equivalentes.

Para os ensaios com N-fenil-succinimida observou-se uma distribuição de produtos em tudo semelhante aos resultados obtidos para a acetanilida. Tal como este, também o grupo succinimida tem carácter de dador de electrões por ressonância, favorecendo a substituição nas posições *orto* e *para*. O ligeiro aumento da percentagem de 3-nitroanilina registado para os ensaios com N-fenil-succinimida poderá ter que ver com a presença de dois grupos carbonilo ao invés de apenas um, como é o caso da acetanilida. Estes grupos atraem electrões por indução (efeito -I) e por ressonância (efeito -R),

diminuindo significativamente a densidade electrónica do anel aromático. Como tal, é possível concluir que o efeito +R do grupo succinimida é ligeiramente menos notório que o observado para a acetanilida.

Tal como seria de esperar, tanto o grupo acetamida como o succinimida actuaram como directores *orto/para* na nitração da anilina. A predominância da 4-nitroanilina é explicada pela minimização do efeito do impedimento estereoquímico provocado pelo grupo substituinte.

Como é possível observar na Tabela 8 e Tabela 9, obtiveram-se percentagens muito semelhantes de 2-nitroanilina a partir da acetanilida e da N-fenil-succinimida, não se tendo registado uma alteração do isómero maioritário em cada caso.

2.2. p-Toluidina

Da análise por HPLC para as amostras preparadas a partir da p-toluidina, resultou a distribuição de produtos apresentada na Tabela 10 e na Tabela 11.

Tabela 10 - Resultados obtidos para a p-toluidina via acetanilida

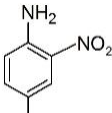
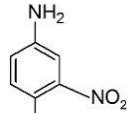
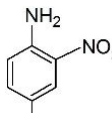
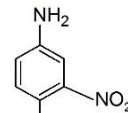
# Ensaio	Percentagem Isómero (%)	
		
1	97,3	2,7
2	96,8	3,2

Tabela 11 - Resultados obtidos para a p-toluidina via succinimida

# Ensaio	Percentagem Isómero (%)	
		
1	6,9	93,1
2	4,5	95,5

Os resultados obtidos para o derivado de acetanilida mostram uma vez mais que a regioselectividade da reacção é controlada pelo efeito +R deste grupo. Dado que a posição 4 está ocupada pelo grupo metilo, observou-se uma substituição quase exclusivamente na posição *orto* em relação ao grupo acetamida. Conclui-se também que o efeito +I do grupo metilo não tem qualquer efeito na distribuição de produto resultante da nitração, uma vez que a posição predominante não é activada por este grupo, já que se encontra numa posição *meta* em relação a si. Como tal, para o caso da 4-metilacetanilida é notório que o efeito +R é bastante mais significativo para a substituição electrófila aromática que o efeito +I. Este resultado vai de encontro ao que era esperado, dado que a presença

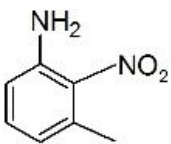
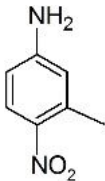
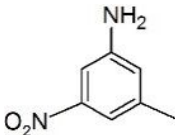
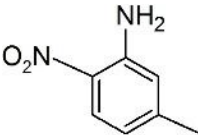
de um par de electrões não partilhado tem um efeito mais notório que a doação de electrões por indução.

Para o derivado de succinimida, o controlo da reacção muda completamente, e é estabelecido pelo efeito +I do grupo metilo. Tal acontece devido aos efeitos -R e -I descritos anteriormente, que fazem com que o grupo succinimida seja menos activante que o grupo metilo. Como tal, observou-se a substituição predominantemente na posição 3, activada pelo efeito +I e director *orto/para* do grupo metilo.

2.3. m-Toluidina

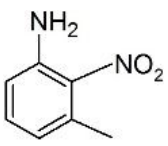
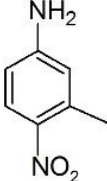
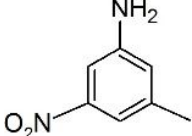
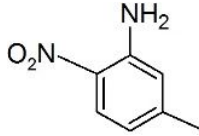
Os resultados para a nitração da m-toluidina encontram-se representados na Tabela 12 para os ensaios com o 3-metilacetanilida e na Tabela 13 para os ensaios com 3-(metilfenil)-succinimida.

Tabela 12 - Resultados obtidos para a m-toluidina via acetanilida

# Ensaio	Percentagem Isómero (%)			
				
1	Vest.	87,8	Vest.	12,1
2 ^a	4,7	94,6	Vest.	0,7
3	0,1	90,9	Vest	9,0
4	0,1	90,8	0,1	9,0
5	0,1	92,9	0,1	7,0
6	0,1	91,3	0,1	8,6

^aA temperatura da reacção excedeu os 10 °C durante a nitração

Tabela 13 - Resultados obtidos para a m-toluidina via succinimida

# Ensaio	Percentagem Isómero (%)			
				
1	0,2	46,4	Vest.	53,4
2	1,5	37,0	Vest.	61,5
3	5,4	28,1	Vest.	66,6
4	2,8	35,0	Vest.	62,2

Dado que não existiam em laboratório padrões dos produtos da nitração da m-toluidina, foi feita uma cromatografia em coluna a partir de uma das amostras sintetizadas de forma a isolar os produtos da reacção puros. Utilizou-se uma coluna com enchimento de sílica gel e uma mistura 50/50 Tolueno/Éter de Petróleo como eluente. Tal como se pode observar na Tabela 12 e Tabela 13, o isómero 3-metil-5-nitroanilina foi obtido em quantidades vestigiais, como tal, não foi possível isolar uma quantidade suficiente deste isómero. Assim, optou-se por se reduzir uma pequena quantidade de 3,5-dinitrotolueno disponível em laboratório, tal como descrito no Capítulo 5.3.5. Depois de isolados, os isómeros foram identificados por ^1H e ^{13}C RMN a 400 MHz, em CDCl_3 , cuja análise se encontra descrita em 5.4 e utilizados para a preparação das amostras necessárias para a obtenção das rectas de calibração

Para a 3-metil-acetanilida, o controlo da regioselectividade foi estabelecido quer pelo efeito +R do grupo acetamida, quer pelo efeito +I do grupo metilo, resultando na substituição praticamente exclusiva da posição 4. Esta posição é activada por ambos os substituintes do anel aromático, encontrando-se numa posição *para* relativamente ao grupo acetamida e *orto* em relação ao grupo metilo. Por essa mesma razão o segundo produto maioritário observado é a 3-metil-6-nitroanilina, mais uma vez ocorrendo a substituição numa posição activada por ambos os grupos substituintes do anel aromático. No entanto, a percentagem obtida é muito menor que a observada para a 3-metil-4-nitroanilina, dado que a posição 6 apresenta um maior impedimento estereoquímico do que a posição 4 provocado pela presença do grupo acetamida. Pela mesma razão, a percentagem de 3-metil-2-nitroanilina é muito menor, dado que, embora também seja uma posição activada por ambos os substituintes, a entrada do grupo nitro dar-se-ia entre o grupo metilo e acetamida, sendo dificultada pelo impedimento estereoquímico.

Para o derivado de succinimida observa-se igualmente uma distribuição dos produtos da nitração concordante com os efeitos +R do grupo succinimida e +I do grupo metilo, levando à formação maioritária de 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-6-nitroanilina. Registou-se contudo um aumento significativo do produto substituído na posição 6, em detrimento do *para*-substituído. Tal leva a crer mais uma vez que a presença dos dois grupos carbonilo reduz significativamente o efeito +R do grupo succinimida, o que faz com que o controlo da regioselectividade da reacção seja estabelecido pelo grupo metilo.

2.4. o-Toluidina

Para a o-toluidina, os resultados experimentais estão representados na Tabela 14 e na Tabela 15.

Tabela 14 - Resultados obtidos para a o-toluidina via acetanilida

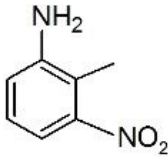
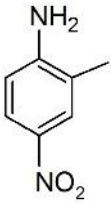
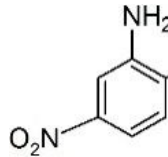
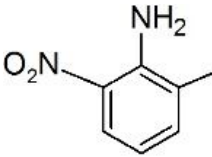
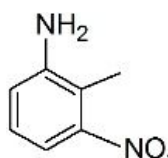
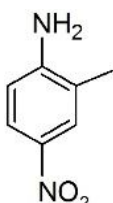
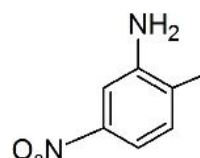
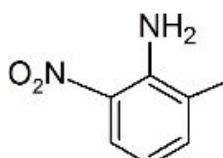
# Ensaio	Percentagem Isómero (%)			
				
1	6,7	40,4	32,3	20,7
2	6,0	48,2	32,9	12,9
3	6,3	43,8	33,0	16,9
4	6,7	46,4	31,1	15,8

Tabela 15 - Resultados obtidos para a o-toluidina via succinimida

# Ensaio	Percentagem Isómero (%)			
				
1	24,4	6,1	65,2	4,3
2	33,4	11,6	50,7	4,3
3	28,9	9,0	54,5	7,5

Os ensaios realizados com o derivado de acetanilida resultaram numa distribuição de produtos muito semelhante para três dos quatro isómeros possíveis. Embora se note um controlo da regioselectividade estabelecido pelo grupo acetamida, espelhado pelo facto dos produtos *orto* e *para* substituídos corresponderem a cerca de 60% do produto total obtido para cada ensaio, é interessante observar uma percentagem significativa do produto *meta*-substituído. Esta posição não é activada pelo grupo acetamida, já que o efeito +R deste favorece a $S_{E}Ar$ nas posições 2, 4 e 6. Contudo, a substituição na posição 5 é activada pelo grupo metilo, encontrando-se numa posição *para* relativamente a si. Estes dados levam a crer que, para o caso da o-toluidina, a diferença de preponderância entre o efeito +R do grupo acetamida e o efeito +I do grupo metilo não é tão grande como nos outros substratos estudados. Como tal, estando a posição 6 mais impedida estereoquimicamente pela presença do grupo acetamida, o segundo produto maioritário observado é o 2-metil-5-nitroanilina, activado pelo efeito +I do grupo metilo.

Já para os ensaios realizados com anidrido succínico observou-se um controlo da regioselectividade da reacção estabelecido unicamente pelo efeito +I do grupo metilo. A obtenção maioritária de 2-metil-3-nitroanilina e 2-metil-5-nitroanilina deve-se ao facto da substituição ocorrer nos átomos de carbono que se encontram nas posições *orto* e *para* relativamente ao grupo metilo. Como tal, é possível concluir que, devido à presença deste na posição adjacente ao grupo succinimida, o par de electrões não partilhado do átomo de azoto não possa ser eficientemente distribuído por ressonância pelo anel aromático. Assim, o grupo succinimida perde qualquer carácter activante por ressonância, pelo que as posições 4 e 6 ficam severamente desactivadas para a ocorrência de Substituição Electrófila Aromática. A presença dos dois grupos carbonilos confere ainda um cariz desactivante a este grupo devido à electronegatividade dos átomos de oxigénio, que atraem electrões do anel aromático (efeito -I). Este efeito imprime um carácter *meta*-director ao grupo succinimida, favorecendo ainda mais a substituição nas posições 3 e 5.

2.5. N-(4-acetamidofenil)-succinimida

Como trabalho complementar seria interessante estudar a nitração da N-(4-acetamidofenil)-succinimida, da qual se podia compreender o efeito competitivo entre cada substituinte. A sequência reaccional que se pretendia seguir é a que se encontra esquematizada na Figura 24.

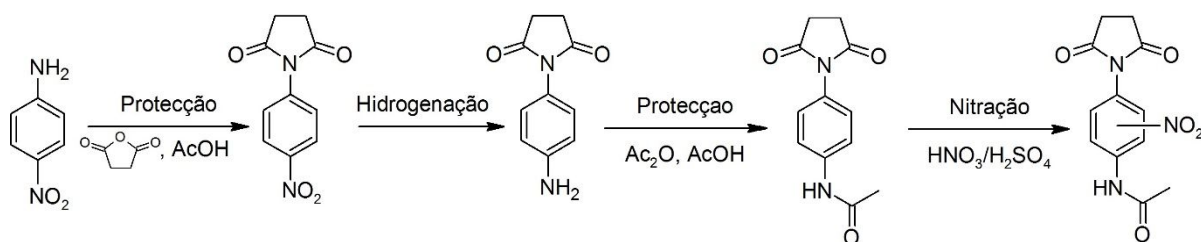


Figura 24 - Sequência reaccional para a nitração da N-(4-acetamidofenil)-succinimida

Este estudo foi iniciado durante as sessões laboratoriais realizadas, tendo-se utilizado a 4-nitroanilina como material de partida. Após a protecção do grupo amina com anidrido succínico, procedeu-se à redução do grupo nitro a NH₂. As técnicas testadas revelaram-se, no entanto, infrutíferas, pelo que não foi possível prosseguir com este estudo. Ainda assim, dos resultados obtidos para a nitroanilina, poder-se-á equacionar que o grupo NHCOCH₃ será aquele que controla a reacção, sendo de esperar uma predominância da nitração na posição *orto* relativa a este grupo. Esta conclusão baseia-se no facto do grupo acetamida ter um efeito +R muito mais pronunciado que o grupo succinimida, devido à presença dos grupos carbonilos e aos efeitos -I e -R que estes conferem, tal como já foi explicado anteriormente.

4. Conclusões

O principal objectivo deste trabalho foi o estudo da regioselectividade da nitração de derivados de anilina via S_EAr com HNO_3/H_2SO_4 em ácido acético e procurar compreender de que forma esta é influenciada pela presença de grupos substituintes no anel aromático.

Ambos os grupos substituintes utilizados doam electrões ao anel aromático por ressonância (+R), pelo que seria de esperar que favorecessem a adição do grupo nitro nas posições *orto* e *para* em relação ao grupo amina. Por outro lado, a presença de um grupo electronegativo como o grupo NO_2 que retira electrões do anel aromático por indução (-I), dificulta a reacção de S_EAr , o que, aliado a um controlo da temperatura da reacção de nitração, explica o facto da presença de produtos multi-nitrados ser muito reduzida.

Tabela 16 - Resumo dos resultados experimentais para a anilina

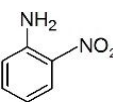
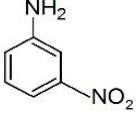
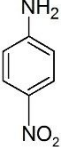
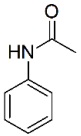
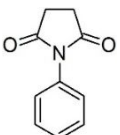
Substrato	Percentagem Isómero (%)		
			
	22	-	78
	24	2	74

Tabela 17 - Resumo dos resultados experimentais para a p-toluidina

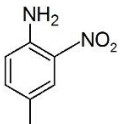
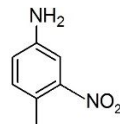
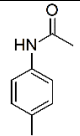
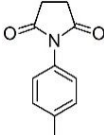
Substrato	Percentagem Isómero (%)	
		
	97	3
	1	99

Tabela 18 - Resumo dos resultados experimentais para a m-toluidina

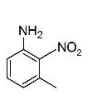
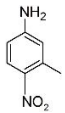
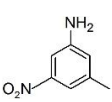

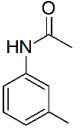
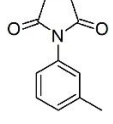
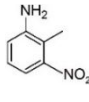
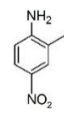
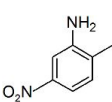
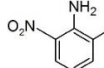
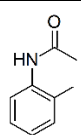
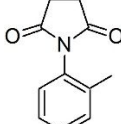
Substrato	Percentagem Isómero (%)			
				
	-	91	-	9
	2	36	-	62

Tabela 19 - Resumo dos resultados experimentais para a o-toluidina

Substrato	Percentagem Isómero (%)			
				
	6	45	33	16
	30	9	56	5

Analisando os resultados obtidos para todos os substratos em conjunto, é possível concluir que o efeito +R do grupo acetamida controla a distribuição de produtos em todos os ensaios. Partindo-se do derivado de acetanilida, observou-se que o produto maioritário obtido para qualquer um dos substratos estudados é aquele que apresenta o grupo nitro numa posição *orto* ou *para* relativamente ao grupo acetamida. Esta predominância do efeito de doação de electrões por ressonância está inclusivamente presente nos ensaios com toluidina, sendo que apenas para o caso da 2-metil-acetanilida se faz sentir significativamente o efeito do grupo metilo, para o qual o segundo produto maioritário é a 2-metil-5-nitroanilina, activado pelo CH₃. Este predomínio do efeito +R do grupo acetamida em relação ao efeito +I do grupo metilo vai de encontro ao que era esperado, dado que o efeito de um par de electrões não partilhado que estabiliza o intermediário da reacção de Substituição Electrónica Aromática por ressonância é mais importante para o controlo cinético da reacção que o efeito de doação de electrões por indução.

Para os ensaios com derivados de succinimida, é possível observar uma maior preponderância do efeito +I do grupo metilo, sendo este que controla a regioselectividade da reacção para todos os substratos estudados. Tal acontece, como já foi referido, pela presença de dois grupos carbonilo, ao invés de apenas um, como acontece para derivados de acetanilida. Estes grupos electronegativos atraem electrões do anel aromático por indução (efeito -I), diminuindo a sua densidade electrónica e, conseqüentemente, o efeito de estabilização por ressonância. Mais importante que esta desactivação por indução (efeito -I) é o facto do grupo succinimida permitir a formação de contributores de ressonância em que o par de electrões não partilhado do átomo de azoto é deslocalizado pelos grupos carbonilo, e não pelo anel aromático (efeito -R). Esta desactivação é suficiente para fazer com que o efeito +I do grupo metilo se sobreponha ao efeito +R do grupo succinimida.

Quanto à utilidade destes substituintes no que toca à síntese de diferentes isómeros realçam-se os resultados obtidos para a m-toluidina e p-toluidina. Para estes materiais de partida os produtos obtidos nos ensaios com derivados de acetanilida foram completamente distintos dos observados para derivados de succinimida. Já para a anilina, obtiveram-se percentagens praticamente iguais para cada substituinte. O facto do grupo que actua como protector da amina ser o único substituinte do anel, faz com que o único efeito a condicionar a nitração seja o seu efeito +R, resultando em percentagens semelhantes em cada ensaio.

Comparando os resultados obtidos experimentalmente via HNO₃/H₂SO₄ em ácido acético com aqueles presentes na bibliografia pelos processos já referidos, é possível observar algumas diferenças significativas no que toca à regioselectividade dos produtos obtidos. Estas diferenças são mais notórias na o-toluidina, já que os produtos sintetizados em laboratório levaram a percentagens de cada isómero que não são replicadas por nenhum dos métodos referidos. Para este substrato, os produtos maioritários são a 2-metil-4-nitroanilina e a 2-metil-5-nitroanilina, quando se parte do derivado de acetanilida e do derivado de succinimida, respectivamente. Já para a nitração mediada por ozono e para a utilização de catalisadores com metais de transição observou-se uma maior ocorrência da 2-metil-6-nitroanilina.

Já para a anilina é possível constatar que os resultados deste trabalho são coerentes com os outros métodos mencionados anteriormente. Seria de esperar que as percentagens mássicas obtidas

experimentalmente fossem semelhantes àquelas referidas para o uso de HNO_3 na presença de diferentes solventes. Os resultados experimentais para acetanilida e N-fenil-succinimida levaram a uma razão *o:p* de 0,25, resultado esse que também é observado nos outros ensaios com ácido nítrico. Esta razão entre os produtos *orto* e *para* substituídos mantém-se igualmente para a nitração via sais de nitração e mediada por ozono. No entanto, para a nitração com recurso a catalisadores metálicos, esta razão inverte-se, resultando numa mistura isomérica de 80% em 2-nitroanilina e 20% em 4-nitroanilina.

Para a m-toluidina é interessante observar-se que os resultados experimentais para o derivado de acetanilida são muito semelhantes aos referidos para a nitração via sais e outros ensaios com ácido nítrico, onde se obtêm produtos com 90% em 3-metil-4-nitroanilina. Já para o derivado de succinimida, a predominância do isómero 3-metil-6-nitroanilina, aproximadamente 60%, é muito semelhante àquela que resulta da nitração mediada por ozono, donde se obtém cerca de 55% do mesmo isómero. Para este substrato, a nitração com recurso a catalisadores metálicos conduz a resultados completamente distintos, favorecendo a formação de 3-metil-2-nitroanilina.

No caso da p-toluidina, os resultados experimentais estão de acordo com os dados presentes na bibliografia para os estudos com catalisadores com metais de transição e com sais de nitração, não havendo registos de ensaios mediados por ozono. De realçar que as condições utilizadas no laboratório conduziram a uma reacção mais selectiva, dado que os resultados obtidos experimentalmente mostram uma percentagem superior de 4-metil-2-nitroanilina àquela que é apresentada pelos processos já mencionados.

Estes resultados levam a crer que a nitração nas condições experimentais ainda apresenta uma aplicabilidade relativamente significativa a nível industrial. Não obstante o impacto ambiental que estas condições reaccionais acarretam, e, por conseguinte, os elevados custos associados ao tratamento obrigatório dos efluentes antes destes poderem ser descarregados, constatou-se que este processo clássico possibilita a obtenção de produtos nitroaromáticos com um rendimento e selectividade superiores àquelas demonstrados por processos mais recentes e “verdes”.

Para a nitração do derivado de succinimida da o-toluidina, observou-se que se obtém uma quantidade substancial do isómero 2-metil-5-nitroanilina, composto utilizado maioritariamente na indústria das tintas [53]. Estudou-se a hipótese de síntese deste produto por nitração da o-toluidina nas condições descritas, seguida de recristalização em etanol de forma a separar este isómero dos restantes, tal como descrito em 5.3.6. Partiu-se da amostra relativa ao Ensaio 1 da Tabela 15, donde se pesaram 0,33 g para recristalização. Obteve-se 0,23 g de produto, ou seja, o rendimento da recristalização é de 70%. Ambas as amostras foram analisadas por HPLC, observando-se que o teor de 2-metil-5-nitroanilina passou de 65% para 94%, o que leva a crer que este é um método possível para a obtenção deste isómero com um grau de pureza mais elevado.

5. Parte Experimental

5.1. Aparelhos de análise – HPLC e RMN

As amostras dos vários compostos preparados foram analisadas por *high-performance liquid chromatography* (HPLC) num aparelho *Varian Pro Star Autosampler Model 410* equipado com uma coluna *Varian Microsorb-MV 100-5 C18 250x4,6 mm* [54]. As amostras injectadas foram dissolvidas em MeOH (1 mg/mL) e utilizou-se como eluente uma solução 35/65 em MeCN/H₂O. A identificação de compostos para os quais não existiam padrões disponíveis em laboratório foi feita por ¹H e ¹³C RMN num aparelho *Bruker UltraShield* a 400 MHz. Utilizou-se como solvente CDCl₃ e DMSO.

5.2. Materiais e métodos

Os reagentes e solventes utilizados durante as várias sessões laboratoriais foram adquiridos à Sigma Aldrich, Panreac, Riedel-de-Haën, VWR, Valente e Ribeiro, Lda, LabChem, BDH Chemicals e Acros Organics com pureza mínima de 95%.

Todas as reacções foram realizadas numa *hotte*, a evolução das mesmas foi acompanhada por TLC e os produtos obtidos foram evaporados durante a noite num exsiccador.

De realçar que tanto as anilinas como as nitroanilinas, além de tóxicas por inalação, ingestão e contacto cutâneo, são agentes carcinogénicos [55] devido à sua capacidade de estabelecer pontes de hidrogénio, pelo que o uso de luvas é indispensável.

5.3. Técnicas experimentais

As técnicas realizadas em laboratório são baseadas nas técnicas descritas na literatura [30]. De notar que as quantidades de reagentes indicadas servem apenas como referência, tendo-se tido em conta a proporção estequiométrica de cada reacção nos vários ensaios realizados. As amostras foram preparadas a partir de quantidades reduzidas de substrato, de forma a minimizar a quantidade de reagentes utilizados, bem como a quantidade de efluentes resultantes, dado que estes apresentam os riscos ambientais descritos anteriormente. Os efluentes foram neutralizados, ou diluídos em bastante água, antes de serem descarregados.

5.3.1. Preparação dos derivados de acetanilida

Dissolver 0,11 mol de reagente (10,7 g de anilina ou 12,3 g de toluidina) em 20 mL de ácido acético anidro (AcOH) num balão de três tubuladuras, equipado com um agitador magnético, um termómetro, um funil de carga e um condensador de refluxo. Adicionar lentamente pelo funil de carga uma quantidade equimolar de anidrido acético (Ac₂O) sem que a temperatura exceda os 80 °C.

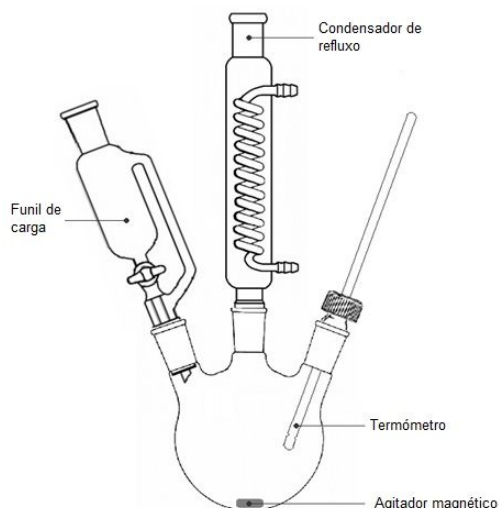


Figura 25 - Esquema da montagem experimental [56]

Após um período sob agitação até que atinja a temperatura ambiente, deitar a mistura reaccional num banho de gelo e água e agitar até completa precipitação da acetanilida. Filtrar a solução sob vácuo num funil de Büchner e lavar o filtrado com água até que o pH das águas-mãe seja neutro. Os cristais devem ser secos num exsiccador.

5.3.2. Preparação dos derivados de succinimida

Adicionar 0,16 mol do material de partida a 16,0 g de anidrido succínico num copo alto com um termómetro e um agitador magnético. Aquecer a mistura numa placa de aquecimento durante 3h até que esta atinja os 200 °C, e manter essa temperatura durante 1h. Durante a reacção dá-se a libertação de vapor de água, sendo que se deve diminuir a temperatura se se observar acumulação de cristais no topo do copo por sublimação. No fim desse período, arrefecer a mistura reaccional até cerca de 70 °C e recristalizar os sólidos em EtOH/H₂O (1:1 em volume). Arrefecer até 0-10 °C mergulhando o copo num banho de água e gelo e filtrar sob vácuo num funil de Büchner.

5.3.3. Nitração dos derivados de acetanilida e succinimida

Adicionar 0,185 mol da anilina ou toluidina protegida a 25 mL de ácido acético numa montagem experimental igual à exposta na Figura 25. Homogeneizar a mistura, adicionar lentamente 50 mL de ácido sulfúrico concentrado (H₂SO₄) através do funil de carga e arrefecer até uma temperatura entre os 0 °C e os 5 °C com um banho de água, sal e gelo. Adicionar muito lentamente 7 mL de H₂SO₄ concentrado e 11 mL de ácido nítrico fumante (HNO₃) sem exceder os 10 °C.

Deixar sob agitação à temperatura ambiente durante 1h, ou a 30 °C no caso dos derivados de succinimida, para completar a nitração, deitar a mistura reaccional num banho de água e gelo e agitar para os sólidos precipitarem. Filtrar sob vácuo num funil de Büchner e lavar o filtrado com água.

5.3.4. Hidrólise dos compostos nitrados

Aquecer sob refluxo durante 45 min os sólidos obtidos na nitração, juntamente com 30 mL de H₂SO₄ concentrado e 30 mL de água. Deitar a mistura reaccional para um banho de água e gelo, e neutralizar as nitroanilinas com uma mistura de 10 % em NaOH (%m/v). Separar a fase aquosa da fase orgânica numa ampola de decantação por extracção líquido-líquido com 100 mL de acetato de etilo. Depois de recolhida, secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e evaporar em vácuo num rotavapor.

5.3.5. Redução de 3,5-dinitrotolueno a 3-metil-5-nitroanilina [30]

Dissolver 0,6 g de sulfeto de sódio monohidratado (Na₂S·H₂O) em 5,15 mL de água, e adicionar lentamente e com agitação constante 0,62 g de bicarbonato de sódio (NaHCO₃). Após total dissolução adicionar 5,15 mL de MeOH, arrefecer a mistura abaixo dos 20 °C, filtrar sob vácuo num funil de Büchner, lavar o precipitado com três porções de 8 mL de MeOH.

Pesar 0,75 g de 3,5-dinitrotolueno em 5,15 mL de MeOH quente, e adicionar, com agitação, a solução de hidrossulfeto de sódio (NaSH) previamente preparada. Depois de homogeneizar a mistura, aquecer em refluxo durante 20 min, e destilar a maior parte do MeOH presente num banho de água. Precipitar a nitroanilina deitando a mistura num banho de água e gelo e filtrar os sólidos sob vácuo num funil de Büchner. Lavar os sólidos com água e recristalizar com uma solução aquosa com 25% em MeOH.

5.3.6. Recristalização da 2-metil-5-nitroanilina

Dissolver 0,33 g de 2-metil-5-nitroanilina em EtOH e levar à ebulição. Deixar a solução arrefecer lentamente à temperatura ambiente e mergulhar o copo num banho de água e gelo até a temperatura atingir os 5-10 °C. Filtrar sob vácuo num funil de Büchner e lavar os sólidos com água.

5.4. Dados RMN 3-metil-nitroanilina

Dados da 3-metil-2-nitroanilina: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,15 ppm (*m*, 5-CH, J = 7,8 Hz); 6,66 (*d*, 4-CH, J = 7,8 Hz) 6,58 (*d*, 6-CH, J = 7,4 Hz); 5,10 (*s*, NH₂); 2,46 (*s*, CH₃). ¹³C RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 143,1 ppm (C-1); 136,3 (C-2); 135,2 (C-3); 132,9 (C-4); 120,9 (C-5); 116,2 (C-6); 21,1 (CH₃).

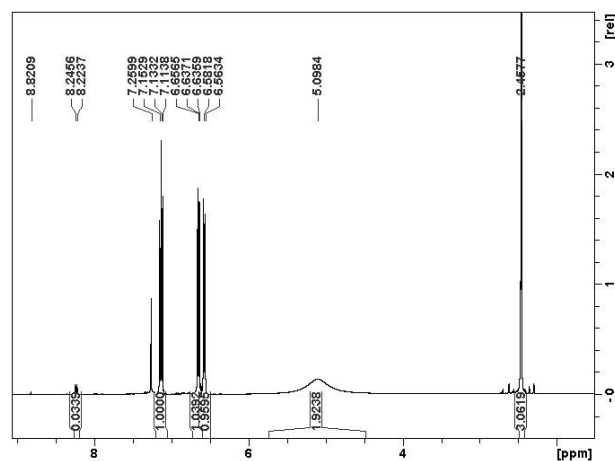


Figura 26 - Espectro ^1H RMN da 3-metil-2-nitroanilina

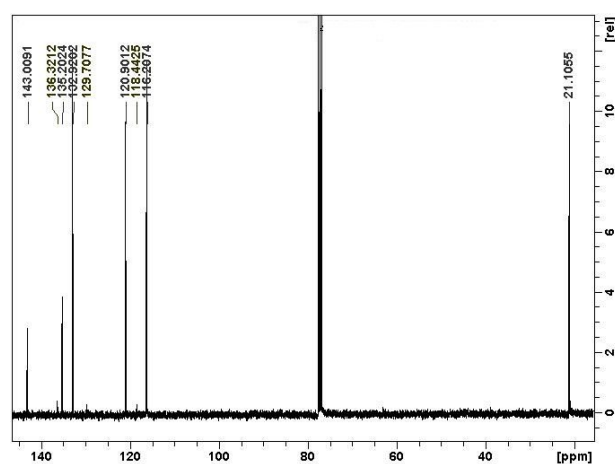


Figura 27 - Espectro ^{13}C RMN da 3-metil-2-nitroanilina

os espectros ^1H RMN e ^{13}C RMN dos restantes isómeros da 3-metil-nitroanilina estão expostos em Anexo.

Dados da 3-metil-4-nitroanilina: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,02 ppm (*d*, 5-CH, $J = 8,7$ Hz); 6,71 (*s*, 2-CH); 6,50 (*d*, 6-CH, $J = 8,7$ Hz); 4,25 (*s*, NH_2); 2,63 (*s*, CH_3). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 151,4 ppm (C-1); 139,8 (C-4); 137,9 (C-3); 128,3 (C-5); 116,9 (C-2); 111,9 (C-6); 22,2 (CH_3). A atribuição dos picos da 3-metil-4-nitroanilina foi feita através dos espectros HSQC e HMBC presentes na Figura 28 e na Figura 29, respectivamente.

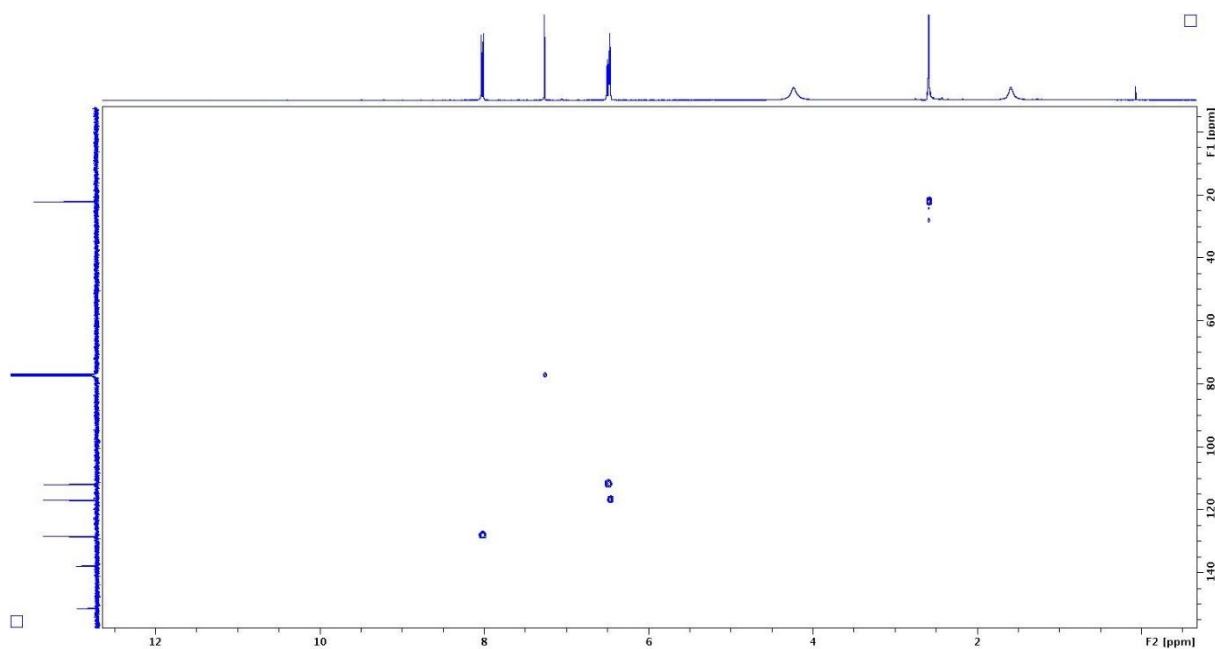


Figura 28 - Espectro HSQC da 3-metil-4-nitroanilina

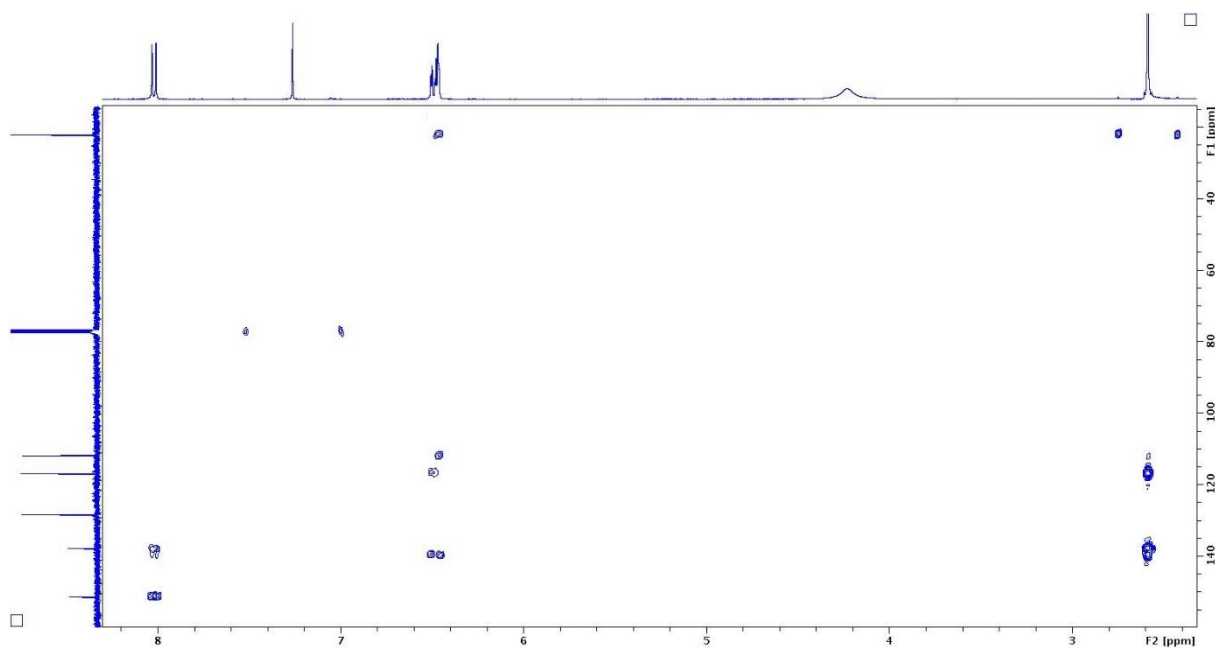


Figura 29 - Espectro HMBC da 3-metil-4-nitroanilina

Dados da 3-metil-5-nitroanilina: $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz)}$ δ 7,40 ppm (s, 4CH); 7,30 (s, 2-CH) 6,71 (s, 2-CH); 6,77 (s, 6-CH); 3,90 (s, NH₂); 2,34 (s, CH₃). $^{13}\text{C RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz)}$ δ 149,4 ppm (C-1); 147,3 (C-5); 140,59 (C-3); 121,4 (C-4); 114,1 (C-2); 106,7 (C-6); 21,5 (CH₃).

Dados da 3-metil-6-nitroanilina: $^1\text{H RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz)}$ δ 7,97 ppm (d, 5-CH, J = 8,8 Hz); 6,49 (d, 4-CH, J = 8,8 Hz); 6,46 (s, 2-CH); 5,98 (s, NH₂); 2,28 (s, CH₃). $^{13}\text{C RMN (CDCl}_3, 400 \text{ MHz)}$ δ 147,3 ppm (C-3); 144,9 (C-1); 130,4 (C-6); 126,1 (C-5); 118,7 (C-2); 118,4 (C-4); 21,6 (CH₃). Tal como para o caso

da 3-metil-4-nitroanilina, a atribuição dos picos da 3-metil-6-nitroanilina foi feita através dos espectros HSQC e HMBC em Anexo.

5.5. Determinação das percentagens mássicas

O cálculo das percentagens relativas de cada isómero resultante da nitração dos diferentes derivados de anilina em estudo foi feito a partir dos espectros obtidos através do *software* do aparelho de HPLC utilizado.

É possível traçar estes espectros devido à diferente polaridade dos vários isómeros, que resulta em diferentes tempos de retenção (t_R) dentro da coluna seleccionada para a análise [57]. Para uma análise HPLC de fase normal utiliza-se uma fase estacionária polar e uma fase móvel apolar, sendo que o t_R de cada composto depende directamente da sua polaridade. Caso se opte por uma cromatografia de fase reversa, a fase estacionária será apolar, enquanto que a fase móvel será polar. Neste caso, quanto mais polar for o composto, menor o seu t_R .

Os cromatogramas traçados representam a absorvância, em Unidades de Absorvância (AU), em função de t_R em minutos. A área de cada pico é proporcional à quantidade de produto presente e à absorção UV do composto detectado.

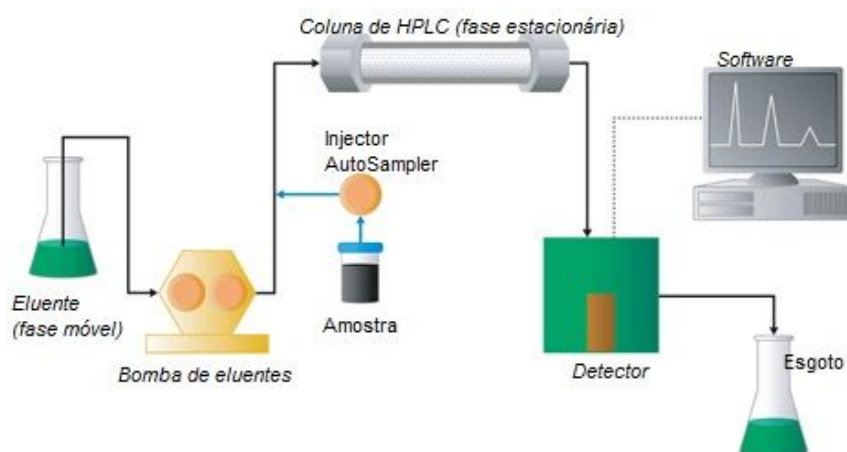


Figura 30 - Esquema ilustrativo de funcionamento de um sistema de HPLC [58]

O aparelho disponível no laboratório de Química Orgânica está equipado com um *auto sampler* que faz a injeção da amostra a um caudal constante, permitindo ainda que diferentes amostras sejam injectadas automaticamente em série, e com duas bombas que possibilitam a utilização de uma mistura de eluentes.

Os factores chave para uma análise de HPLC com resultados fiáveis são a correcta selecção da fase móvel (eluente) e da fase estacionária (resina). Para esta última, existe um enorme número de possibilidades, tanto no que toca a características da resina (pH, dimensões dos poros e das partículas, etc) bem como na forma em como esta efectua a separação dos componentes da amostra (polaridade, tamanho da partícula, presença de grupos funcionais específicos, etc) [59].

Para a escolha do eluente ideal, deve-se ter em conta que este influencia os t_R observados, a resolução (R) e a selectividade (α) dos picos [60], onde R diz respeito à capacidade do sistema em separar dois picos consecutivos pela *baseline*, o que acontece quando $R \geq 1$ e α traduz a capacidade que a fase estacionária tem de separar os diferentes componentes da amostra, sendo que, quando α é igual a 1, não ocorre separação, assumindo-se 1,2 como valor ideal [61].

Dado que as percentagens de cada isómero são calculadas a partir das áreas dos respectivos picos, é fundamental seleccionar um sistema de fase móvel (eluente) e estacionária (resina) que permita uma separação destes pela *baseline* do cromatograma. Apenas desta forma se minimiza o erro de integração da área feita pelo *software*. Caso se aceitasse como correcto um espectro como se pode ver na Figura 31 b), o valor obtido por integração teria um erro associado muito elevado, dado que o *software* não estaria a contabilizar a totalidade da área relativa a cada um dos picos consecutivos.

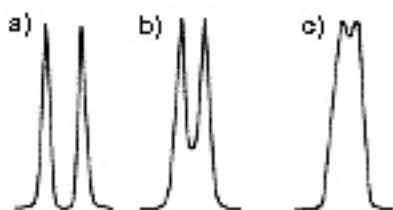


Figura 31 - Separação de picos. a) *baseline*, b) *overwrapping*, c) pico duplo [62]

Deve-se igualmente verificar se os picos se mantêm simétricos ao longo das várias injeções, já que podem apresentar sinais de *leading* ou *tailing*. Estes picos assimétricos são indicativos da existência de caminhos preferenciais no interior da coluna, que podem resultar numa separação defeituosa dos isómeros e na alteração dos t_R observados. Dado que não é comum existir mais do que uma coluna igual em laboratório, e uma coluna diferente origina t_R diferentes e a uma possível alteração da fase móvel, é comum resolver-se este problema injectando uma solução que ajuste o pH da resina [63] ou invertendo o sentido de escoamento do eluente.

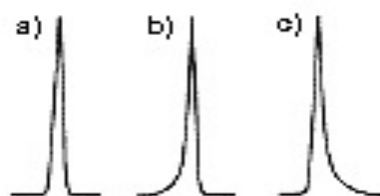


Figura 32 - Simetria dos picos. a) normal, b) *leading*, c) *tailing* [62]

A coluna escolhida foi uma coluna *Varian Microsorb-MV 100-5 C18 250x4,6 mm* [54]. De forma a que os picos do espectro não aparecessem saturados, optou-se por preparar amostras diluídas (1 mg/mL em MeOH) e por volumes de injeção relativamente baixos (10 μ L). Um pico saturado ocorre

quando a concentração da amostra é demasiado elevada e resulta num erro associado à integração da área deste.

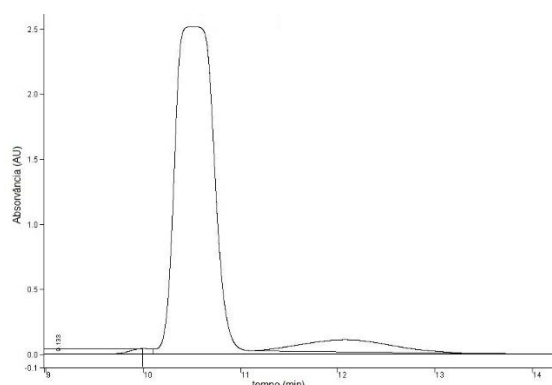


Figura 33 - Pico saturado

As análises realizadas consistiram em injeções de 40 min em eluição isocrática com um eluente composto por 35/65 MeCN/H₂O (%/%) com um caudal de 0,8 mL/min e a absorvância foi analisada a 254 nm. De notar que para as injeções relativas à m-toluidina não foi possível obter espectros com picos suficientemente bem definidos, pelo que foram feitas novas injeções alterando a percentagem de acetonitrilo no eluente, sem sucesso. Optou-se então por uma eluição “em rampa” com concentração inicial de 5% em MeCN. Esta é então aumentada até 100% e mantida constante, fazendo-se regressar a 5% para que a injeção seguinte tenha início num meio igual à anterior. Cada injeção feita com este método tem a duração de 32 min.

Para conseguir converter valores das áreas correspondentes a cada produto em percentagens mássicas é necessário preparar padrões com concentrações conhecidas de cada isómero para traçar uma recta de calibração de Área vs. Massa. Começa-se por injectar uma amostra de cada produto sintetizado no laboratório juntamente com uma de cada isómero puro no HPLC de forma a determinar qual o isómero maioritário e a sequência de saída destes. O composto maioritário é então utilizado como padrão interno, reduzindo o erro associado à obtenção dos declives das rectas de calibração. Na regressão linear, além dos pontos experimentais relativos aos padrões preparados, impõe-se que todas as rectas passem pelo ponto (0,0). A partir das equações das rectas de calibração, dadas por

$$\frac{A_P}{A_i} = a_{P,i} \cdot \frac{M_P}{M_i} \quad (1)$$

onde,

A_P – área do pico referente ao isómero padrão

A_i – área do pico referente ao isómero i

$a_{P,i}$ – declive da recta de calibração entre o isómero padrão e o isómero i

M_P – percentagem mássica do isómero padrão

M_i – percentagem mássica do isómero i

é possível escrever um sistema de três equações a três incógnitas, em que estas são as percentagens mássicas de cada isómero da nitroanilina. Este sistema é estabelecido resolvendo as equações das diversas rectas de calibração em ordem às massas de cada isómero e pela condição de que a soma das percentagens dos isómeros ter de perfazer 100%. Exemplificando para o caso da nitroanilina, o sistema de equações estabelecido vem dado por:

$$M_2 = \frac{A_2}{A_3 \cdot a_{2,3}} \cdot M_3 \quad (2)$$

$$M_4 = \frac{A_4 \cdot a_{2,4}}{A_2} \cdot M_2 \quad (3)$$

$$M_2 + M_3 + M_4 = 100 \quad (4)$$

Referências bibliográficas

- [1] [Online]. Available: <http://www.chem.ucalgary.ca/courses/350/Carey5th/Ch12/ch12-2.html>. [Acedido em 23 05 2016].
- [2] [Online]. Available: http://www.chem.ucla.edu/~harding/notes/notes_14D_EAS01.pdf. [Acedido em 23 05 2016].
- [3] D. E. Rickert, *Toxicity of Nitroaromatic Compounds*, Hemisphere Publishing Corporation, 1985.
- [4] "Transparency Market Research," [Online]. Available: <http://www.transparencymarketresearch.com/article/4nitro-aniline-market.htm>. [Acedido em 15 01 2016].
- [5] T. B. Nguyen, L. Ermolenko e A. Al-Mourabit, "Iron Sulfide Catalyzed Redox/Condensation Cascade Reaction between 2-Amino/Hydroxy Nitrobenzenes and Activated Methyl Groups: A Straightforward Atom Economical Approach to 2-Hetaryl-benzimidazoles and -benzoxazoles," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 135, nº 1, pp. 118-121, 2013.
- [6] A. Vass, J. Dudas, J. Toth e R. S. Varma, "Solvent-free reduction of aromatic nitro compounds with alumina-supported hydrazine under microwave irradiation," *Tetrahedron Letters*, vol. 42, nº 32, pp. 5347-5349, 2001.
- [7] N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, New York: Wiley-VCH, 2001.
- [8] W. Yanhong, H. Zhen, M. Xiangli, J. Jiehui, S. Yuanjun, Z. Chunhua e H. Yudong, "A Simple and Efficient Route for Preparing 2,3,5,6-Tetraaminopyridine Hydrochloride Salt," *Molecules*, nº 14, pp. 1652-1659, 2009.
- [9] T. Esakkidurai e K. Pitchumani, "Zeolite-mediated regioselective nitration of phenol in solid state," *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 185, nº 1-2, pp. 305-309, 2002.
- [10] G. Booth, "Nitro Compounds, Aromatic," em *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Oldham, Reino Unido, Wiley-VCH, 2000, pp. 326-327.
- [11] K. Schofield, *Aromatic Nitration*, Cambridge University Press, 1980.
- [12] G. A. Olah, R. Malhotra e S. C. Narang, *Nitration: Methods and Mechanisms*, VCH, 1989.
- [13] Abdulla, S. Amina, Y. A. Kumar, M. Arifuddin e K. C. Rajanna, "Mild and Efficient Nitration of Aromatic Compounds Mediated by Transition-Metal Complexes," *Synthetic Communications*, vol. 41, nº 19, pp. 2946-2951, 2011.
- [14] S. K. Bharadwaj, P. K. Boruah e P. K. Gogoi, "Phosphoric acid modified montmorillonite clay: A new heterogeneous catalyst for nitration of arenes," *Catalysis Communications*, vol. 57, pp. 124-128, 2014.

- [15] Y. Lu, Y. Li, R. Zhang, K. Jin e C. Duan, "Regioselective ortho-nitration of N-phenyl carboxamides and primary anilines using bismuth nitrate/acetic anhydride," *Tetrahedron*, vol. 69, n° 45, pp. 9422-9427, 2013.
- [16] R. R. Bak e A. J. Smallridge, "A fast and mild method for the nitration of aromatic rings," *Tetrahedron Letters*, vol. 42, n° 38, pp. 6767-6769, 2001.
- [17] M. F. A. Dove, B. Manz, J. Montgomery, G. Pattenden e S. A. Wood, "Vanadium(V) oxytrinitrate, VO(NO₃)₃. A powerful reagent for the nitration of aromatic compounds at room temperature under non-acidic conditions," *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1*, n° 10, pp. 1589-1590, 1998.
- [18] A. R. Hajipour e A. E. Ruoho, "Nitric acid in the presence of P₂O₅ supported on silica gel—a useful reagent for nitration of aromatic compounds under solvent-free conditions," *Tetrahedron Letters*, vol. 46, n° 48, pp. 8307-8310, 2005.
- [19] H. Suzuki, T. Ishibashi, T. Murashima e K. Tsukamoto, "Ortho-selective nitration of acetanilides with nitrogen dioxide in the presence of ozone," *Tetrahedron Letters*, vol. 32, n° 45, pp. 6591-6594, 1991.
- [20] M. M. V. Ramana, S. S. Malik e J. A. Parihar, "Guanidinium nitrate: a novel reagent for aryl nitrations," *Tetrahedron Letters*, vol. 45, n° 47, pp. 8681-8683, 2004.
- [21] R. W. Trebilcock e S. Dharmavaram, *Assessment of Chemical Reactivity Hazards for Nitration Reactions and Decomposition of Nitro-Compounds*, ACS, 2013.
- [22] J. B. Tingle e F. C. Blanck, "Studies in Nitration IV. Nitration of N-Acyl Compounds of Aniline Derived From Certain Polybasic, Aliphatic and Aromatic Acids," *American Chemical Journal*, vol. 36, p. 610, 1906.
- [23] H. Suzuki, A. Tatsumi, T. Ishibashi e T. Mori, "Ozone-mediated Reaction of Anilides and Phenyl Esters with Nitrogen Dioxide: Enhanced Ortho-reactivity and Mechanistic Implications," *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, n° 4, pp. 339-344, 1995.
- [24] K. W. M. Lawrie, "The synthesis of [¹³C₆]N-(3,4-dichlorophenyl)-2,2-dimethylpropanamide," *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, vol. 50, n° 5, p. 504, 2007.
- [25] R. Pfister, J. Ihalainen, P. Hamm e C. Kolano, "Synthesis, characterization and applicability of three isotope labeled azobenzene photoswitches," *Organic and Biomolecular Chemistry*, vol. 6, n° 19, pp. 3508-3517, 2008.
- [26] S. Sana, K. C. Rajanna, M. M. Ali e P. K. Saiprakash, "Mild, Efficient and Selective Nitration of Anilides, Non-Activated and Moderately Activated Aromatic Compounds with Ammonium Molybdate and Nitric Acid as a New Nitrating Agent," *Chemistry Letters*, n° 1, pp. 48-49, 2000.
- [27] H.I. Shin e Y.S. Kim, "Synthesis of [¹⁴C-ring-(U)]4-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride," *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, vol. 53, n° 5, pp. 476-477, 2010.

- [28] H. McCormack, "Nitration," *Industrial and Engineering Chemistry*, vol. 29, n° 12, p. 1333, 1937.
- [29] B. Glisic, M. Hoffmann, B. Warzajtis, M. S. Geni, P. D. Blagojevi, N. S. Radulovi, U. Rychlewska e M. I. Djuran, "Selectivity of the complexation reactions of four regioisomeric methylcamphorquinoxaline ligands with gold(III): X-ray, NMR and DFT investigations," *Polyhedron*, vol. 105, pp. 137-149, 2016.
- [30] A. Vogel, *A Text-Book of Practical Organic Chemistry*, 5th ed., Longman Scientific & Technical, 1989.
- [31] M. M. Heravi, K. Bakhtiari, T. Benmorad, F. F. Bamoharram, H. A. Oskooie e M. H. Tehrani, "Nitration of Aromatic Compounds Catalyzed by Divanadium-Substituted Molybdophosphoric Acid, H₅[PMo₁₀V₂O₄₀]," *Monatshefte fur Chemie*, vol. 138, n° 5, pp. 449-452, 2007.
- [32] G. Aridoss e K. K. Laali, "Ethylammonium Nitrate (EAN)/Tf₂O and EAN/TFAA: Ionic Liquid Based Systems for Aromatic Nitration," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 76, n° 19, pp. 8088-8094, 2011.
- [33] G. Meng, M. L. Zheng, A. Q. Zheng, M. Wang e J. Shi, "The novel usage of thiourea nitrate in aryl nitration," *Chinese Chemical Letters*, vol. 25, n° 1, pp. 87-89, 2014.
- [34] A. R. Hajipour e A. E. Ruoho, "A fast and mild method for nitration of aromatic rings," *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, vol. 179, n° 2, pp. 221-226, 2004.
- [35] M. M. A. Tasneen, K. C. Rajanna e P. K. Saiparakash, "Ammonium Nickel Sulphate Mediated Nitration of Aromatic Compounds With Nitric Acid," *Synthetic Communications*, vol. 31, n° 7, pp. 1123-1127, 2001.
- [36] A. Halama, J. Kavalek, V. Machacek e T. Weidlich, "Aromatic nucleophilic substitution of hydrogen: mechanism of reaction of 6-nitroquinoline with cyanide ions, with and without participation of methyl cyanoacetate," *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1*, n° 13, pp. 1839-1845, 1999.
- [37] H. Suzuki, S. Yonezawa, N. Nonoyama e T. Mori, "Ozone-mediated Reaction of Anilides and Phenyl Esters with Nitrogen Dioxide: Enhanced Ortho-reactivity and Mechanistic Implications," *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1*, n° 19, pp. 2385-2389, 1996.
- [38] H. A. Muathen, "Selective Nitration of Aromatic Compounds with Bismuth Subnitrate and Thionyl Chloride," *Molecules*, vol. 8, n° 7, pp. 593-598, 2003.
- [39] Y. F. Ji, H. Yan e Q. B. Jiang, "Effective Nitration of Anilides and Acrylamides by tert-Butyl Nitrite," *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2015, n° 9, pp. 2051-2060, 2015.
- [40] S. Sana, Tasneem, M. M. Ali, K. C. Rajanna e P. K. Saiprakash, "Efficient and Facile Method for the Nitration of Aromatic Compounds by Nitric Acid in Micellar Media," *Synthetic Communications*, vol. 39, n° 16, pp. 2949-2953, 2009.

- [41] V. Enev, C. L. J. Ewers, M. Harre, K. Nickisch e J. T. Mohr, "A Bis-Steroidal Phosphine as New Chiral Hydrogenation Ligand," *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 62, nº 21, pp. 7092-7093, 1997.
- [42] I. Klement, H. Lutjens e P. Knochel, "Transition Metal Catalyzed Oxidations in Perfluorinated Solvents," *ngewandte Chemie International Edition*, vol. 36, nº 13-14, pp. 1454-1456, 1997.
- [43] [Online]. Available: http://wwwchem.uwimona.edu.jm/lab_manuals/Werner.html. [Acedido em 15 05 2016].
- [44] R. Gurdeep, *Advanced Practical Inorganic Chemistry*, Krishnan Prakashan, 1994.
- [45] H. Suzuki, S. Yonezawa, T. Mori e K. Maeda, *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1*, p. 1367, 1994.
- [46] S. R. Hartshorn, R. B. Moodie e K. Schofield, *Journal of the Chemical Society B*, p. 2454, 1971.
- [47] K. Smith, S. Almeer e C. Peters, "Regioselective mononitration of aromatic compounds by zeolite/dinitrogen tetroxide/air in a solvent-free system," *Chemical Communications*, nº 24, pp. 2748-2749, 2001.
- [48] A. S. Rao, P. V. Srinivas, K. S. Babu e J. M. Rao, "An efficient synthesis of conjugated nitroolefins using ceric ammonium nitrate," *Tetrahedron Letters*, vol. 46, nº 47, pp. 8141-8143, 2005.
- [49] T. Naveen, S. Maity, U. Sharma e D. Maiti, "A Predictably Selective Nitration of Olefin with $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ and TEMPO," *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 78, nº 12, pp. 5949-5954, 2013.
- [50] A. K. Bose, S. N. Ganguly, M. S. Manhas, S. Rao, J. Speck, U. Pekelny e E. P. Villars, "Microwave promoted rapid nitration of phenolic compounds with calcium nitrate," *Tetrahedron Letters*, vol. 47, nº 12, pp. 1885-1888, 2006.
- [51] N. Nowrouzi, A. M. Mehranpour, E. Bashiri e Z. Shayan, "Aromatic nitration under neutral conditions using N-bromosuccinimide/silver(I) nitrate," *Tetrahedron Letters*, vol. 53, nº 36, pp. 4841-4842, 2012.
- [52] G. A. Olah, *Aldrichimica Acta*, vol. 12, nº 43, 1979.
- [53] [Online]. Available: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol48/mono48-16.pdf>. [Acedido em 28 04 2016].
- [54] [Online]. Available: http://gazanaliz.ru/manuals/Varian/consumables/pif/15_marketing_material/microsorb_mv_columns.pdf. [Acedido em 20 11 2015].
- [55] [Online]. Available: <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9927435>. [Acedido em 20 11 2015].
- [56] J. P. Telo, P. P. Santos, J. V. Moreira, M. L. Santos e A. T. Baptista, "Experiment Proposal for Comprehensive Chemistry Experiments for the Laboratory Classroom," Lisboa, 2014.

- [57] [Online]. Available: <http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html>. [Acedido em 09 05 2016].
- [58] [Online]. Available: <http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html>. [Acedido em 09 05 2016].
- [59] [Online]. Available: https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/docs/Supelco/General_Information/t405089-1.pdf. [Acedido em 09 05 2016].
- [60] T. Hanai, HPLC: A Practical Guide, Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1999.
- [61] R. B. Chust, "Introdução à Cromatografia de Líquidos (HPLC)," *Boletim SPQ*, nº 39, pp. 43-54, 1990.
- [62] [Online]. Available: <https://www.shodex.com/en/kouza/b.html#7>. [Acedido em 25 11 2015].
- [63] [Online]. Available: <https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/docs/Supelco/Bulletin/4497.pdf>. [Acedido em 09 05 2016].
- [64] C. Glidewell, J. N. Low, J. M. S. Skakle e J. L. Wardell, "Three isomeric N-(nitrophenyl)succinimides: isolated molecules, hydrogen-bonded sheets and hydrogen-bonded three-dimensional framework," *Acta Crystallographica Section C*, vol. 61, nº 4, pp. o216-o220, 2005.
- [65] R. Meyer, "Condensation aromatischer Diamine," *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, vol. 327, nº 1, p. 49, 1903.
- [66] G. Huelgas, S. Bernès, M. Sánchez, L. Quintero, E. Juaristi, C. A. Parrodi e P. J. Walsh, "Synthesis and dynamics of atropisomeric (S)-N-(α -phenylethyl)benzamides," *Tetrahedron*, vol. 63, nº 51, pp. 12655-12664, 2007.
- [67] S. Sana, M. M. A. Tasneem, K. C. Rajanna e P. K. Saiprakash, "Efficient and facile method for the nitration of aromatic compounds by nitric acid in micellar media," *Chemistry Letters*, nº 1, pp. 48-49, 2000.
- [68] E. Noelting e A. Collin, "Nitrirung unter verschiedenen Bedingungen," *Chemische Berichte*, vol. 17, nº 1, p. 265, 1884.

Anexos

Padrões preparados

Tabela 20 - Padrões de 2-nitroanilina e 3-nitroanilina preparados

m(2-nitroanilina) (g)	m(3-nitroanilina) (g)	m2/m3	A(2-nitroanilina) (AU)	A (3-nitroanilina) (AU)	A2/A3
0,0114	0,0115	0,99	47,7	99,4	0,479
0,0048	0,0202	0,24	21,2	140,9	0,151
0,0213	0,0064	3,33	86,3	51,5	1,675

Tabela 21 - Padrões de 2-nitroanilina e 4-nitroanilina preparados

m(2-nitroanilina) (g)	m(4-nitroanilina) (g)	m2/m4	A(2-nitroanilina) (AU)	A (4-nitroanilina) (AU)	A2/A4
0,0116	0,0103	1,13	51,6	29,3	1,761
0,0048	0,0190	0,25	22,3	53,5	0,417
0,0215	0,0047	4,57	88,7	13,9	6,381
0,0014	0,0111	0,12	5,7	29,5	0,193

Tabela 22 - Padrões de 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-3-nitroanilina preparados

m(5-nitroanilina) (g)	m(3-nitroanilina) (g)	m5/m3	A(5-nitroanilina) (AU)	A(3-nitroanilina) (AU)	A5/A3
0,021	0,011	1,875	17,8	4,9	3,63
0,023	0,004	5,561	19,9	1,9	10,47

Tabela 23 - Padrões de 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-4-nitroanilina preparados

m(5-nitroanilina) (g)	m(4-nitroanilina) (g)	m5/m4	A(5-nitroanilina) (AU)	A(4-nitroanilina) (AU)	A5/A4
0,021	0,008	2,723	18,9	2,6	7,27
0,020	0,023	0,877	17,5	7,0	2,50

Tabela 24 - Padrões de 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-6-nitroanilina preparados

m(5-nitroanilina) (g)	m(6-nitroanilina) (g)	m5/m6	A(5-nitroanilina) (AU)	A(6-nitroanilina) (AU)	A5/A6
0,021	0,002	10,144	18,30	0,57	32,11
0,022	0,004	5,3198	19,44	1,15	16,9

Tabela 25 - Padrões de 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-2-nitroanilina preparados

m(4-nitroanilina) (g)	m(2-nitroanilina) (g)	m4/m2	A(4-nitroanilina) (AU)	A(2-nitroanilina) (AU)	A4/A2
0,0107	0,0010	10,94	34,3	3,1	11,06
0,0025	0,0011	2,18	13,2	5,7	2,32

Tabela 26 - Padrões de 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-5-nitroanilina preparados

m(4-nitroanilina) (g)	m(5-nitroanilina) (g)	m4/m5	A(4-nitroanilina) (AU)	A(5-nitroanilina) (AU)	A4/A5
0,0053	0,0004	13,63	14,1	1,9	7,42
0,0052	0,0005	10,62	12,4	2,1	5,90
0,0047	0,0008	6,24	12,1	3,6	3,36

Tabela 27 - Padrões de 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-6-nitroanilina preparados

m(4-nitroanilina) (g)	m(6-nitroanilina) (g)	m4/m6	A(4-nitroanilina) (AU)	A(6-nitroanilina) (AU)	A4/A6
0,0019	0,0015	1,26	10,1	9,9	1,02
0,0025	0,0006	4,37	13,1	3,5	3,74

Tabela 28 - Padrões de 4-metil-3-nitroanilina e 4-metil-2-nitroanilina preparados

m(2-nitroanilina) (g)	m(3-nitroanilina) (g)	m3/m2	A(2-nitroanilina) (AU)	A(3-nitroanilina) (AU)	A3/A2
0,0109	0,0205	1,89	37,06	83,38	2,25
0,0222	0,0109	0,49	81,3	56,28	0,69

Rectas de calibração

Recta de calibração (2,3)-nitroanilina

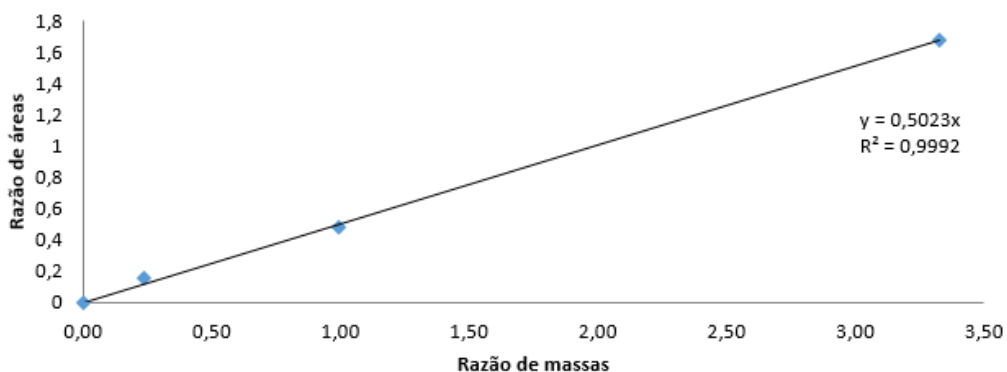


Figura 34 - Recta de calibração para a 2-nitroanilina e 3-nitroanilina

Recta de calibração (2,4)-nitroanilina

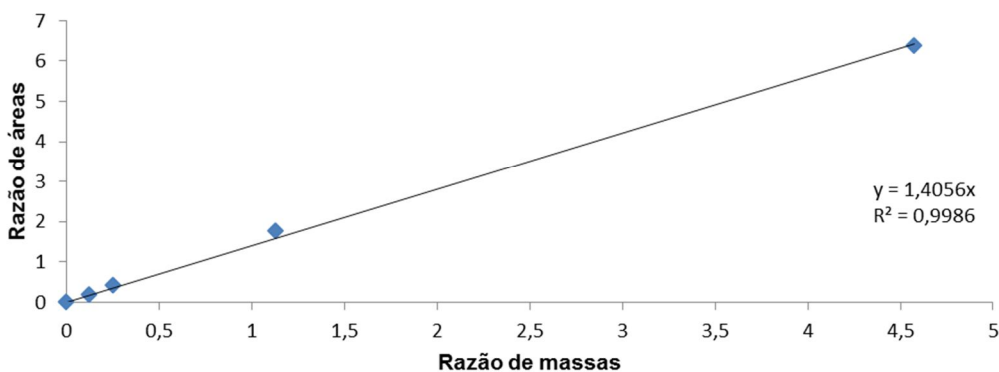


Figura 35 - Recta de calibração para a 2-nitroanilina e 4-nitroanilina

Recta de calibração 2-metil-(5,3)-nitroanilina

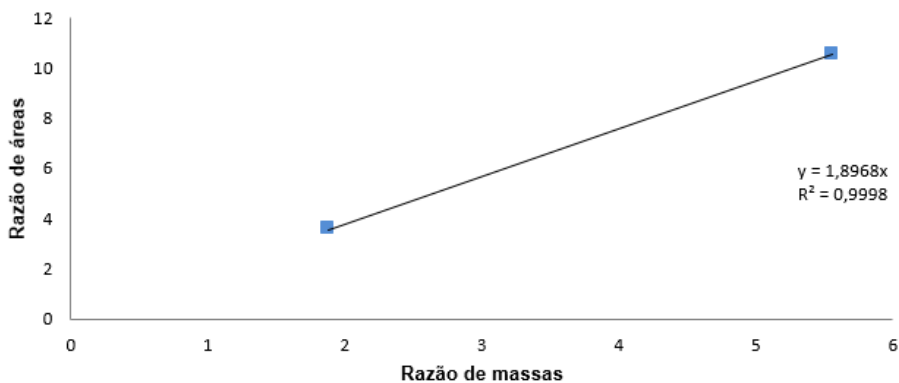


Figura 36 - Recta de calibração para a 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-3-nitroanilina

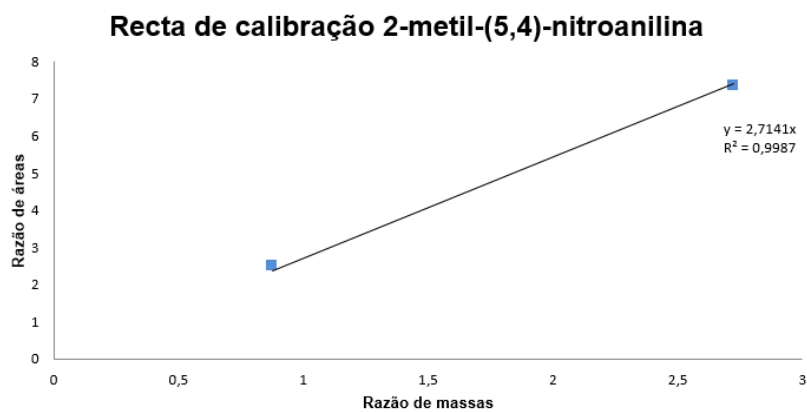


Figura 37 - Recta de calibração para a 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-4-nitroanilina

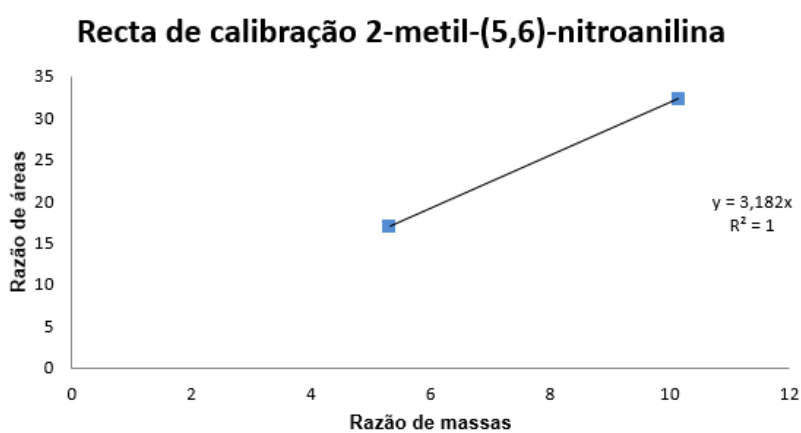


Figura 38 - Recta de calibração para a 2-metil-5-nitroanilina e 2-metil-6-nitroanilina

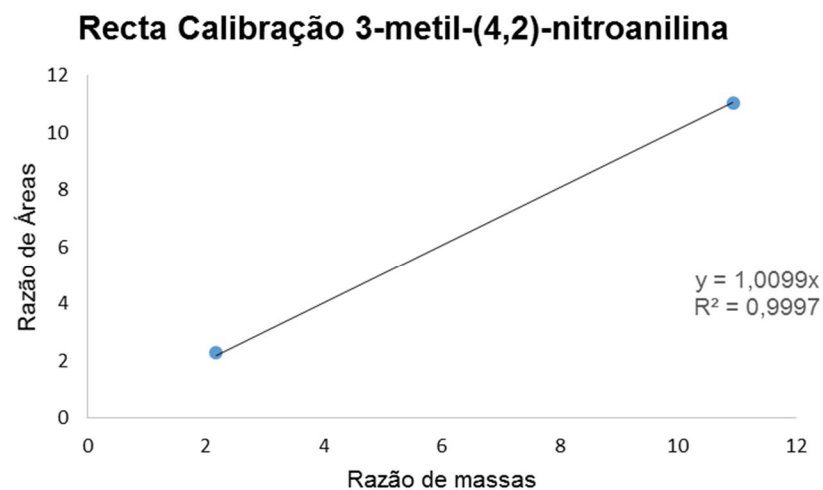


Figura 39 - Recta de calibração para a 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-2-nitroanilina

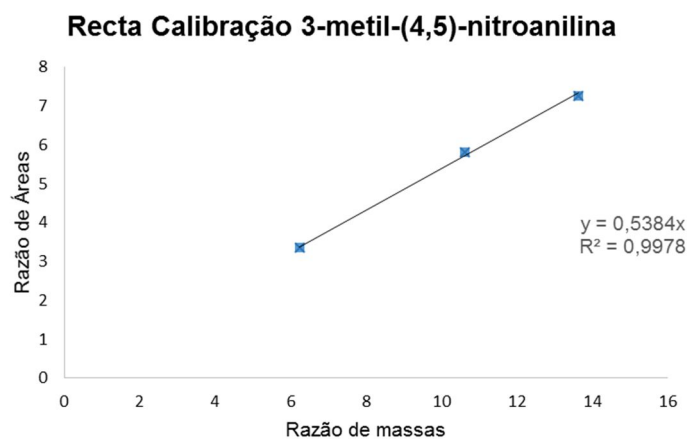


Figura 40 - Recta de calibração para a 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-5-nitroanilina

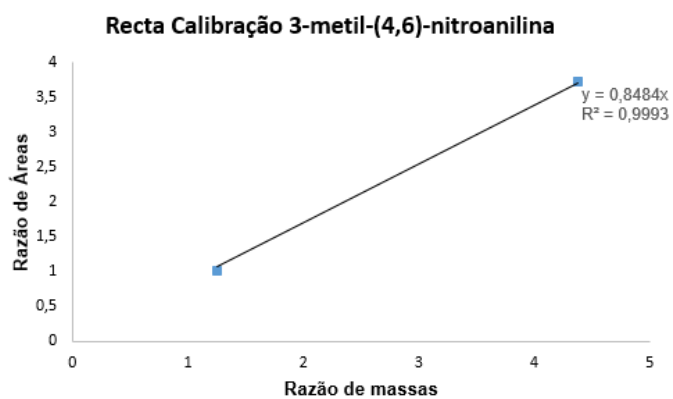


Figura 41 - Recta de calibração para a 3-metil-4-nitroanilina e 3-metil-6-nitroanilina

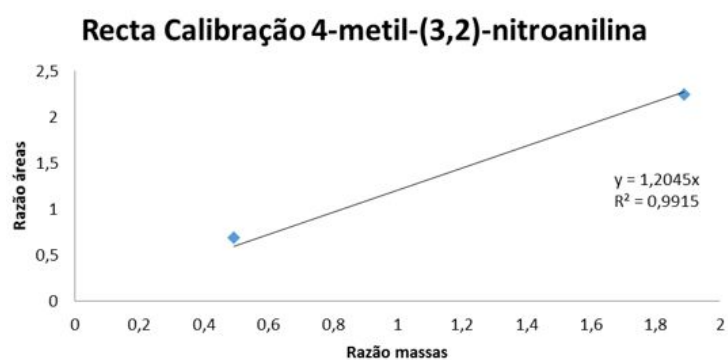


Figura 42 - Recta de calibração para a 4-metil-3-nitroanilina e 4-metil-2-nitroanilina

Tabelas de resultados

Tabela 29 - Resultados para a anilina via acetanilida


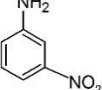
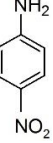
# Ensaio	t (min)	Absorvância (mAU)	Área (mAU.s)	Razões de áreas		Isômero (%)		
				A2/A3	A2/A4			
1	9,52	636	11705	50,27	0,32	18,4	0,2	81,4
	11,93	2,75	74					
	13,62	156	3725					
2	9,43	615	9749	69,86	0,40	22,0	0,2	77,8
	11,75	2,8	55,7					
	13,52	196	3891					
3	9,36	534	9622	65,82	0,70	33,0	0,3	66,7
	11,69	5,15	102					
	13,37	288	6714					
4	10,01	746	14711	84,66	0,38	21,2	0,1	78,7
	12,46	2,62	65,9					
	14,27	221	5579					

Tabela 30 - Resultados para a anilina via succinimida


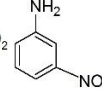
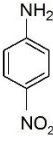
# Ensaio	t (min)	Absorvância (mAU)	Área (mAU.s)	Razões de áreas		Isômero (%)		
				A2/A3	A2/A4			
1	9,50	702	11350	4,01	0,39	19,8	2,5	77,7
	11,82	60,3	1108					
	13,61	222	4438					
2	9,70	224	4144	1,59	0,26	14,9	4,7	80,4
	12,12	30,8	681					
	13,89	44,8	1081					
3	9,96	167	3308	10,82	0,63	30,6	1,4	68,0
	12,43	8,62	193					
	14,26	81,7	2088					
4	9,89	619	12061	15,91	0,55	27,9	0,9	71,2
	12,24	18,9	418					
	14,13	266	6652					

Tabela 31 - Resultados para a p-toluidina via acetanilida

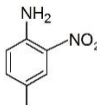
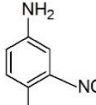
# Ensaio	t (min)	Absorvância (mAU)	Área (mAU.s)	Razões de áreas		Isômeros (%)	
				A3/A2			
1	17,29	11,4	338	0,03	97,3	2,7	
	22,09	282	10241				
2	18,13	15,5	555	0,04	96,8	3,2	
	23,11	364	14034				

Tabela 32 - Resultados para a p-toluidina via succinimida

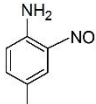
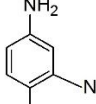

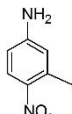
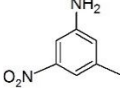
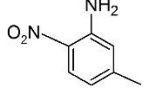
# Ensaio	t (min)	Absorvância (mAU)	Área (mAU.s)	Razões de áreas		Isômeros (%)	
				A3/A2			
1	17,96	473	16090	16,35	6,9	93,1	
	22,88	30	984				
2	17,69	571	18412	25,75	4,5	95,5	
	22,73	19,3	715				

Tabela 33 - Resultados para a m-toluidina via acetanilida

# Ensaio	t (min)	Absorvância (mAU)	Área (mAU.s)	Razões de áreas			Isômeros (%)			
				A4/A2	A4/A5	A4/A6				
1	13,15	483	11753							
	19,18	0,0271	5,63	2069,19	2087,57	6,15	Vest.	87,8	Vest.	12,1
	20,19	0,0479	5,68							
	21,29	47,7	1911							
13,03	720	14702								
2 ^a	19,45	0,247	3,09	20,45	4757,93	108,10	4,7	94,6	Vest.	0,7
	20,84	25,3	719							
	21,61	4,75	136							
	18,66	1480	10000							
3	19,53	1,21	10,3	806,45	970,87	8,62	0,1	90,9	Vest	9,0
	19,75	1,46	12,4							
	20,10	124	1160							
	18,87	1620	9690							
4	19,80	10,8	19,7	641,72	491,88	8,56	0,1	90,8	0,1	9,0
	19,92	11	15,1							
	20,20	167	1132							
	18,59	2100	13600							
5	19,43	4,02	17,1	1079,37	795,32	11,33	0,1	92,9	0,1	7,0
	19,67	3,38	12,6							
	20,01	152	1200							
	18,63	1880	13200							
6	19,49	1,46	14,6	1073,17	904,11	9,04	0,1	91,3	0,1	8,6
	19,72	1,07	12,3							
	20,08	15,6	1460							

^aA temperatura excedeu os 10 °C durante a nitração

Tabela 34 - Resultados para a m-toluidina via succinimida

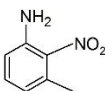
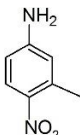
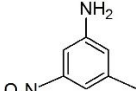
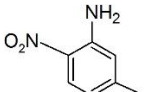
# Ensaio	t (min)	Absorvância (mAU)	Área (mAU.s)	Razões de áreas			Isômeros (%)			
				A4/A2	A4/A5	A4/A6				
1	18,67	520	2776							
	19,54	0,581	2,15	311,56	1291,16	0,74	0,2	46,4	Vest.	53,4
	20,05	501	3768							
	20,77	0,522	8,91							
2	18,65	239	1358							
	19,10	0,267	2,86	24,87	474,83	0,51	1,5	37,0	Vest.	61,5
	20,06	298	2660							
	20,76	9,26	54,6							
3	18,59	287	1603							
	19,05	0,285	5,48	5,29	292,52	0,36	5,4	28,1	Vest.	66,6
	20,04	548	4483							
	20,71	48,8	303							
4	18,62	249	1370							
	19,06	0,063	1,99	12,80	688,44	0,48	2,8	35,0	Vest.	62,2
	20,03	333	2865							
	20,73	18,9	107							

Tabela 35 - Resultados para a o-toluidina via acetanilida

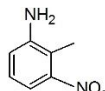
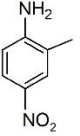
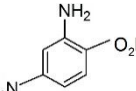

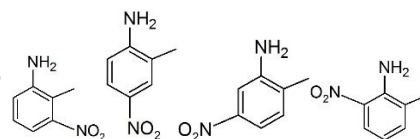
# Ensaio	t (min)	Absorvância (mAU)	Área (mAU.s)	Razões de áreas			Isômeros (%)			
				A5/A3	A5/A4	A5/A6				
1	13,85	435	8767							
	15,46	93,1	2073	9,17	2,17	4,96	6,7	40,4	32,3	20,7
	17,56	774	19010							
	22,66	129	3835							
2	13,80	311	6678							
	15,36	52,1	1185	10,45	1,85	8,15	6,0	48,2	32,9	12,9
	17,44	494	12378							
	22,47	48,8	1519							
3	13,41	212	4598							
	14,72	40,7	944	9,96	2,04	6,23	6,3	43,8	33,0	16,9
	16,82	361	9402							
	21,89	46,3	1510							
4	13,31	293	6323							
	14,62	56,1	1313	8,74	1,82	6,25	6,7	46,4	31,1	15,8
	16,69	445	11481							
	21,69	56,3	1836							

Tabela 36 - Resultados para a o-toluidina via succinimida

#	t	Absorvância	Área	Razões de áreas			Isômeros (%)			
				A5/A3	A5/A4	A5/A6				
1	14,02	39,2	858							
	15,57	206	4880							
	17,71	955	24800	5,08	28,90	48,25	24,4	6,1	65,2	4,3
	22,80	15,5	514							
2	13,39	44,1	1126							
	14,69	190	4640							
	16,78	508	13366	2,88	11,87	37,44	33,4	11,6	50,7	4,3
	21,82	10,9	357							
3	12,57	41,6	922							
	13,83	179	4236							
	15,85	578	15144	3,58	16,43	23,12	28,9	9,0	54,5	7,5
	20,66	17,7	655							



Espectros HPLC

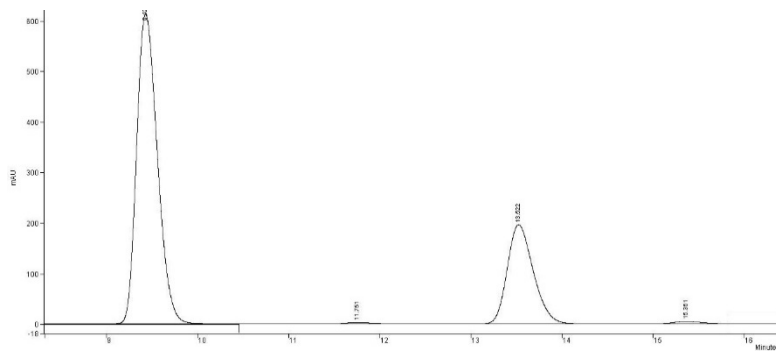


Figura 43 - Ensaio 2 nitroanilina via acetanilida

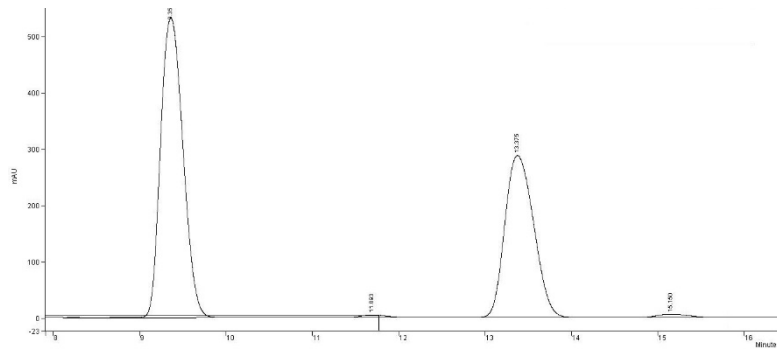


Figura 44 - Ensaio 3 nitroanilina via acetanilida

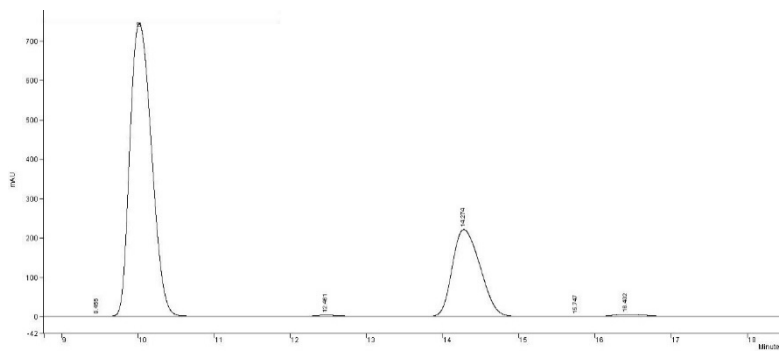


Figura 45 - Ensaio 4 nitroanilina via acetanilida

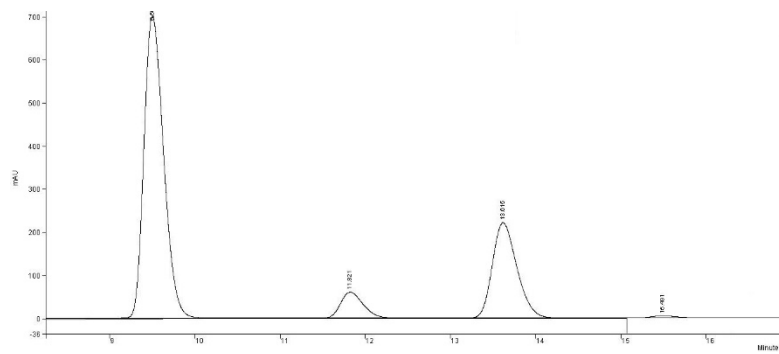


Figura 46 - Ensaio 1 nitroanilina via succinimida

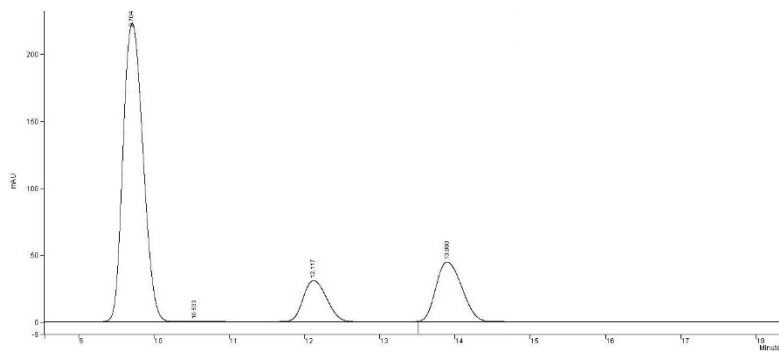


Figura 47 - Ensaio 2 nitroanilina via succinimida

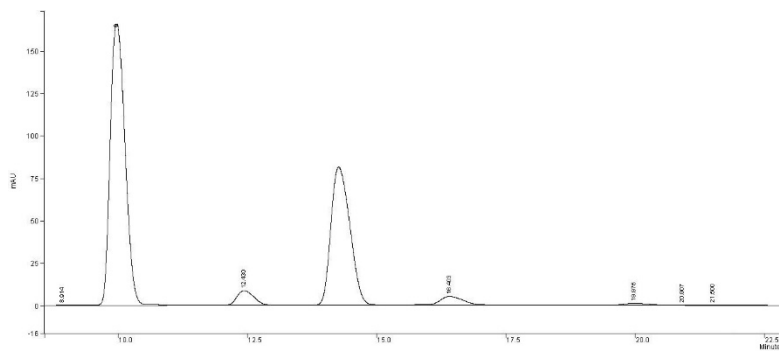


Figura 48 - Ensaio 3 nitroanilina via succinimida

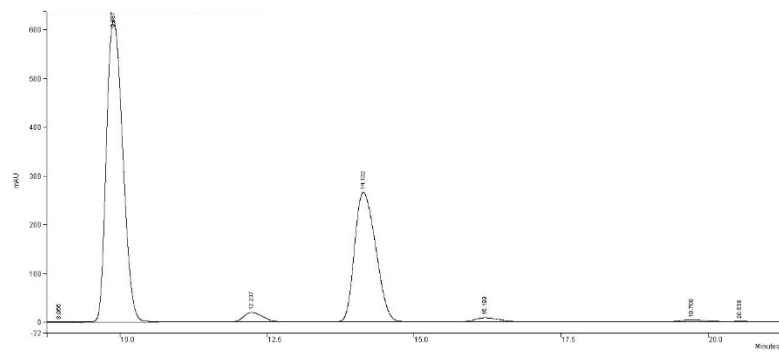


Figura 49 – Ensaio 4 nitroanilina via succinimida

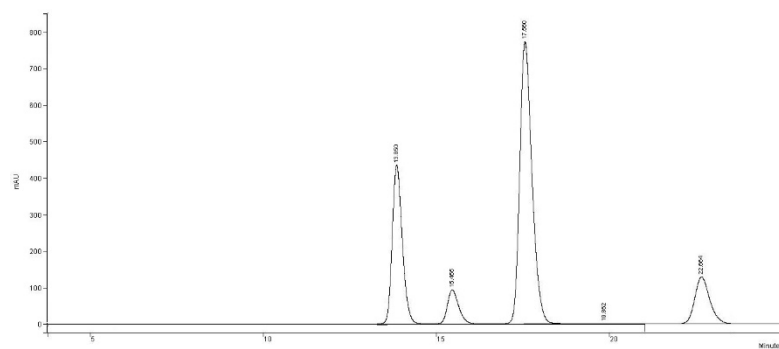


Figura 50 - Ensaio 1 o-toluidina via acetanilida

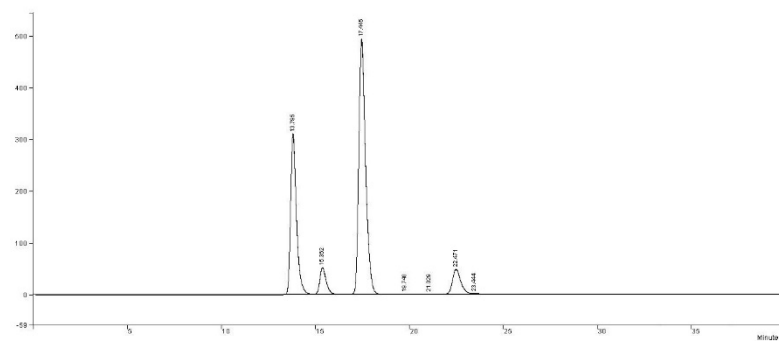


Figura 51 - Ensaio 2 o-toluidina via acetanilida

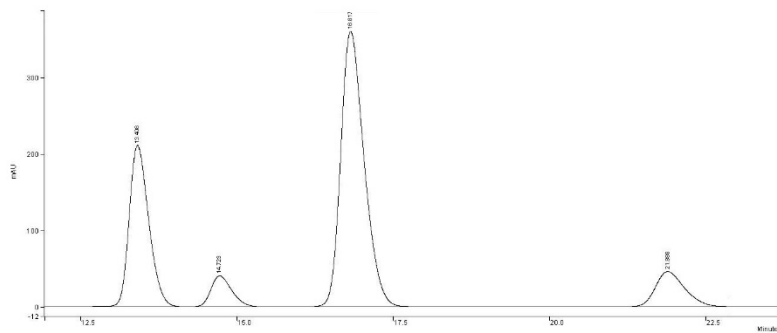


Figura 52 - Ensaio 3 o-toluidina via acetanilida

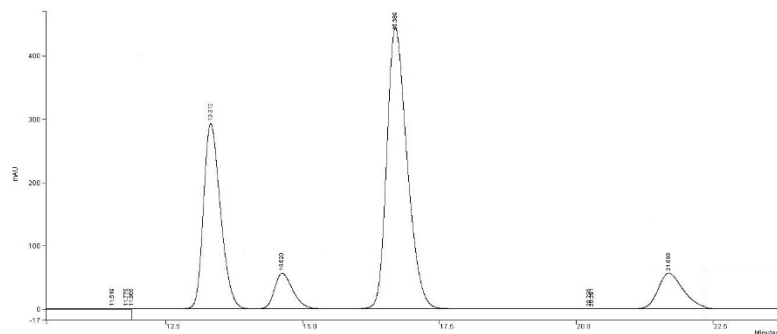


Figura 53 - Ensaio 4 o-toluidina via acetanilida

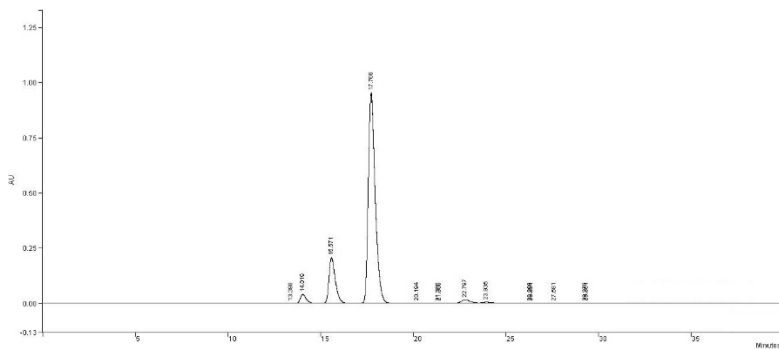


Figura 54 - Ensaio 1 o-toluidina via succinimida

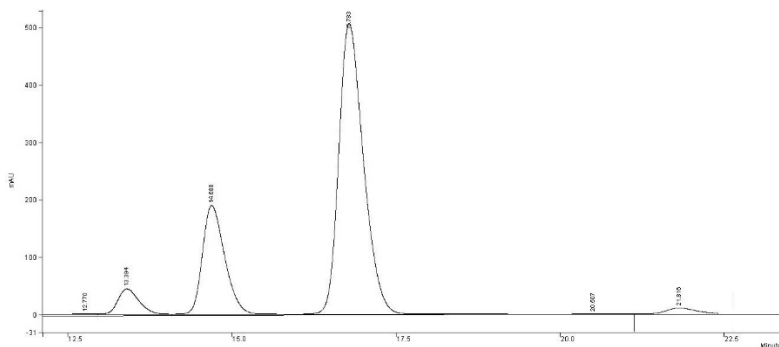


Figura 55 - Ensaio 2 o-toluidina via succinimida

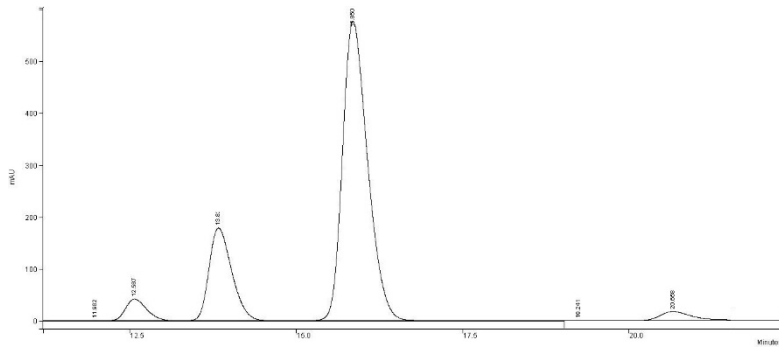


Figura 56 - Ensaio 3 o-toluidina via succinimida

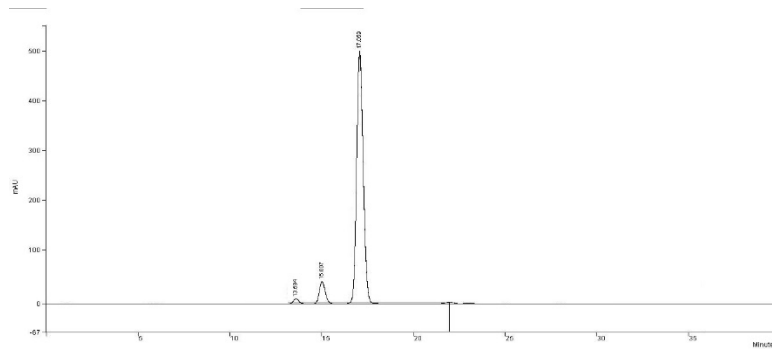


Figura 57 - Ensaio 4 o-toluidina via succinimida

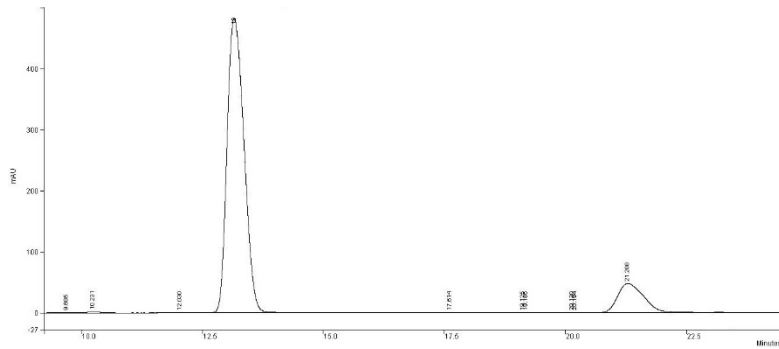


Figura 58 - Ensaio 1 m-toluidina via acetanilida

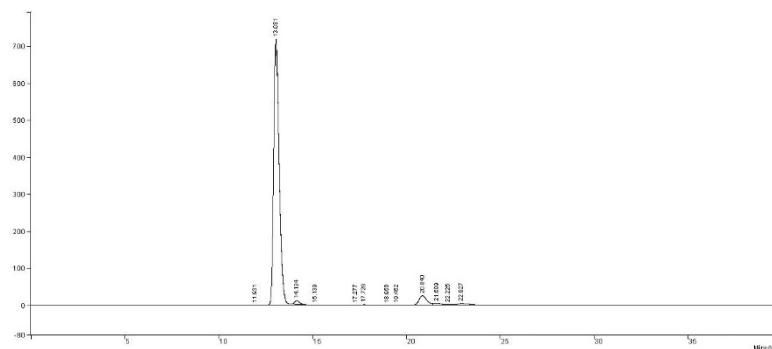


Figura 59 - Ensaio 2 m-toluidina via acetanilida

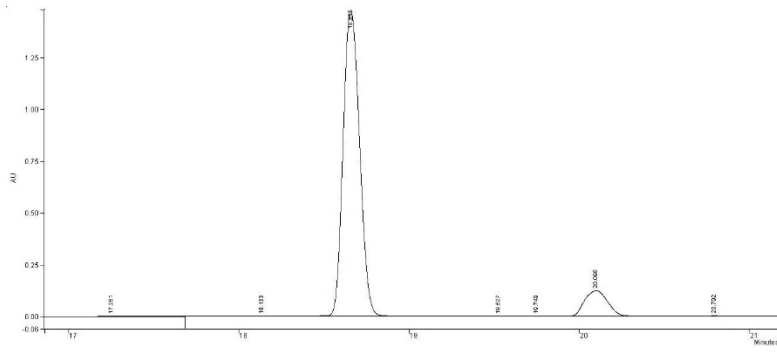


Figura 60 - Ensaio 3 m-toluidina via acetanilida

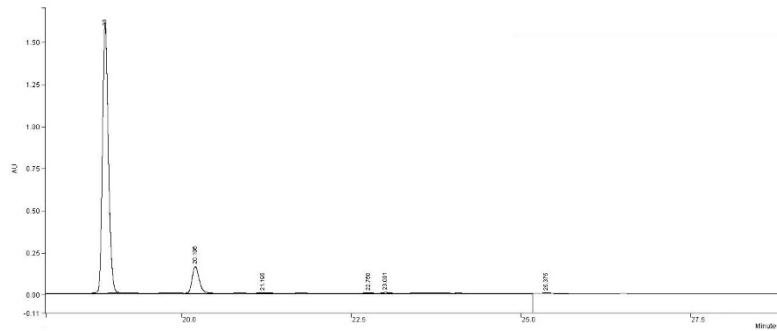


Figura 61 - Ensaio 4 m-toluidina via acetanilida

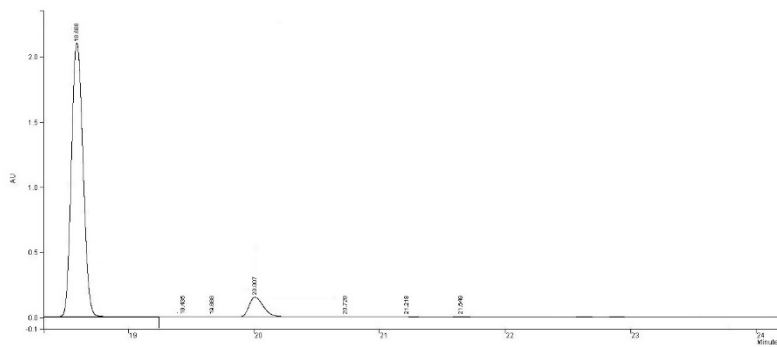


Figura 62 - Ensaio 5 m-toluidina via acetanilida

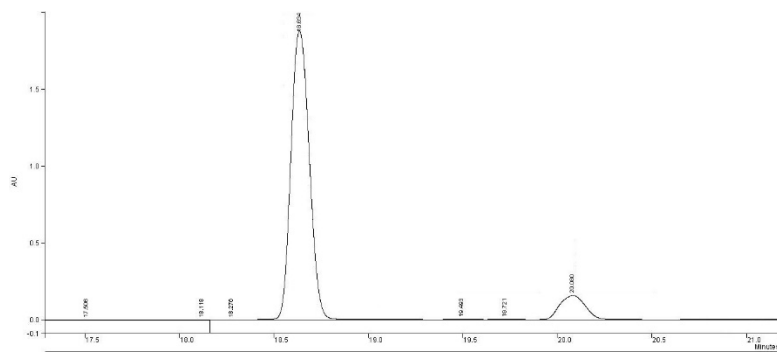


Figura 63 - Ensaio 6 m-toluidina via acetanilida

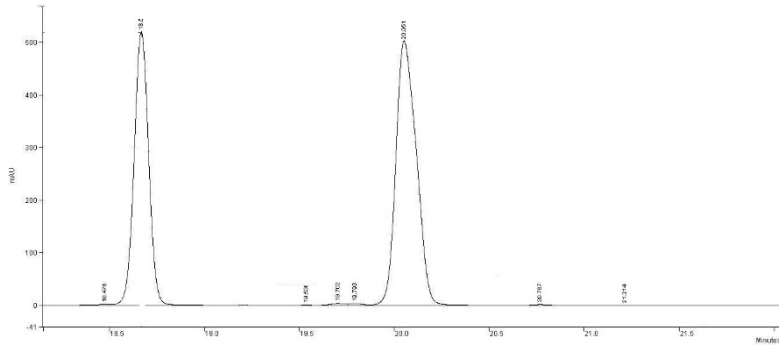


Figura 64 - Ensaio 1 m-toluidina via succinimida

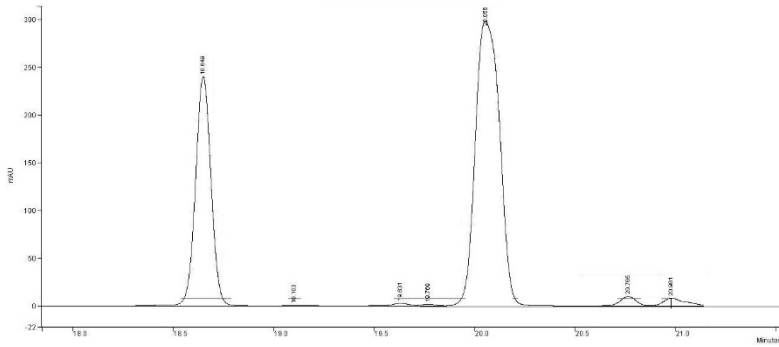


Figura 65 - Ensaio 2 m-toluidina via succinimida

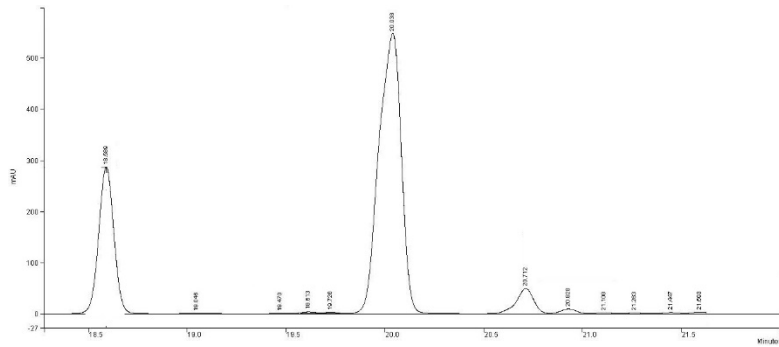


Figura 66 - Ensaio 3 m-toluidina via succinimida

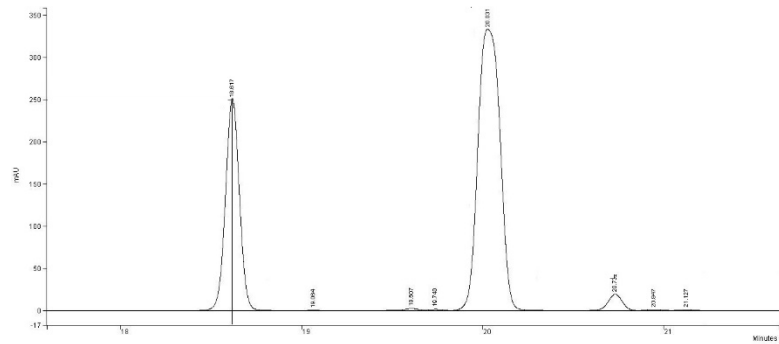


Figura 67 - Ensaio 4 m-toluidina via succinimida

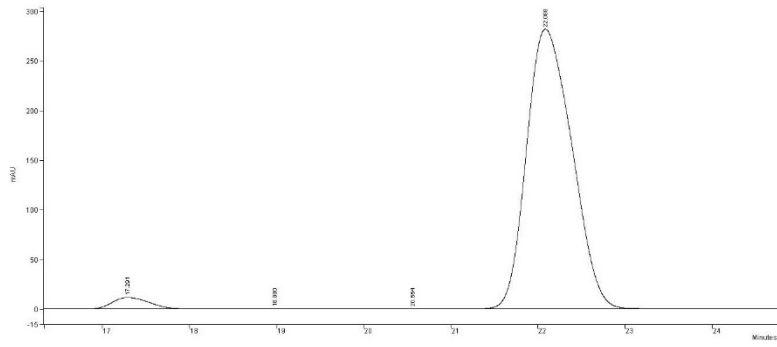


Figura 68 - Ensaio 1 p-toluidina via acetanilida

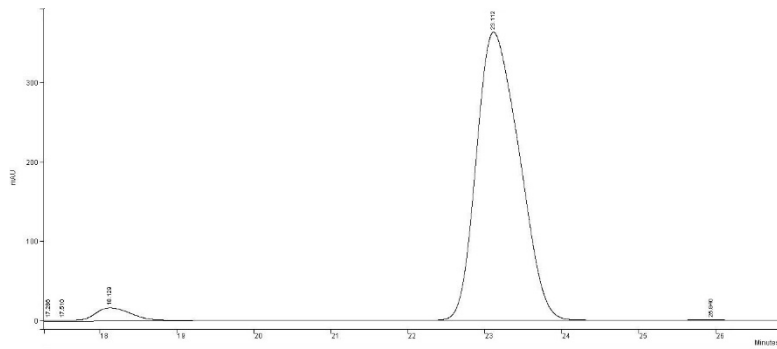


Figura 69 - Ensaio 2 p-toluidina via acetanilida

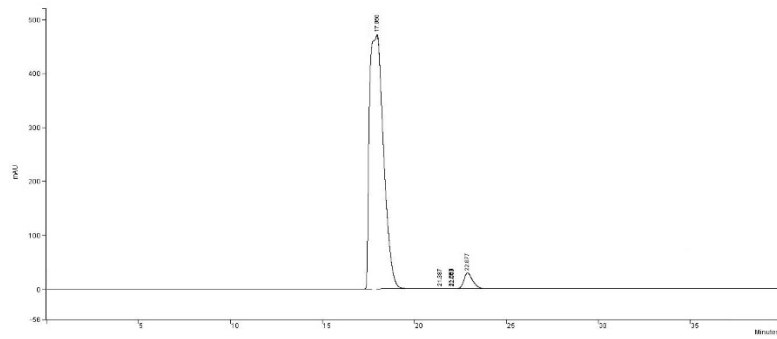


Figura 70 - Ensaio 1 p-toluidina via succinimida

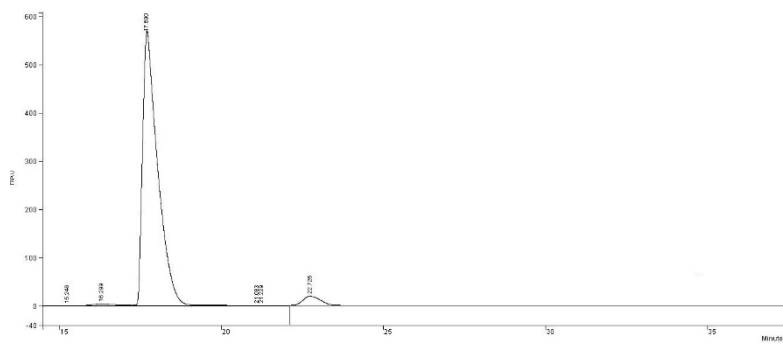


Figura 71 - Ensaio 2 p-toluidina via succinimida

Espectros ^1H RMN e ^{13}C RMN

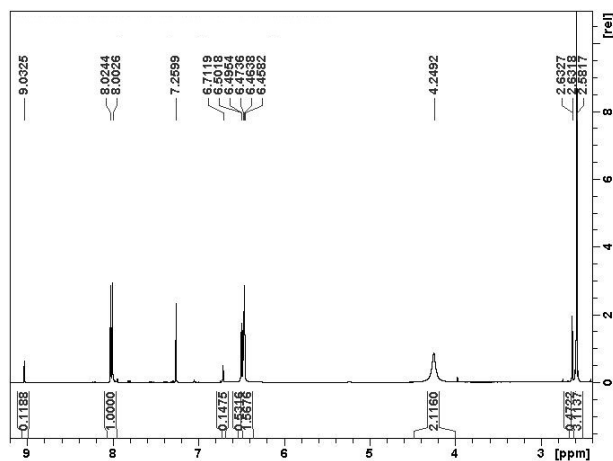


Figura 72 - Espectro ^1H RMN da 3-metil-4-nitroanilina

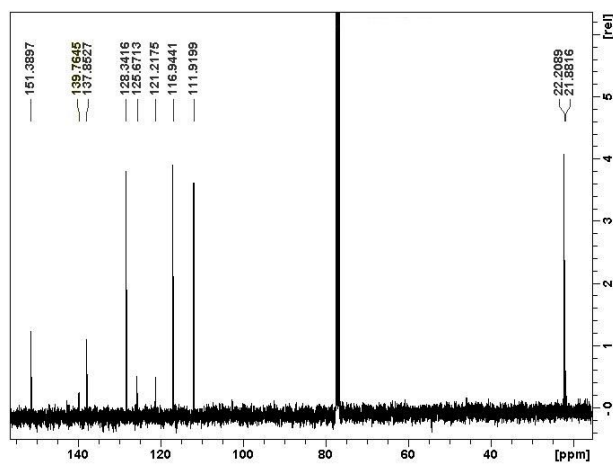


Figura 73 - Espectro ^{13}C RMN da 3-metil-4-nitroanilina

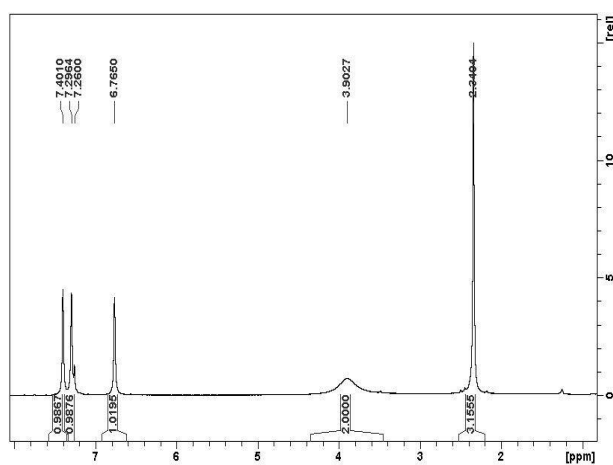


Figura 74 - Espectro ^1H RMN da 3-metil-5-nitroanilina

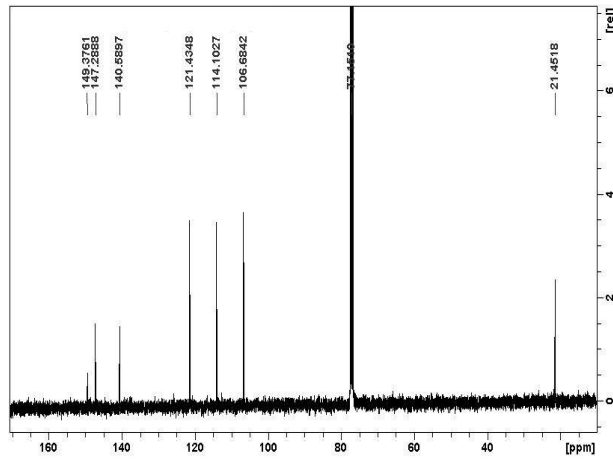


Figura 75 - Espectro ^{13}C RMN da 3-metil-5-nitroanilina

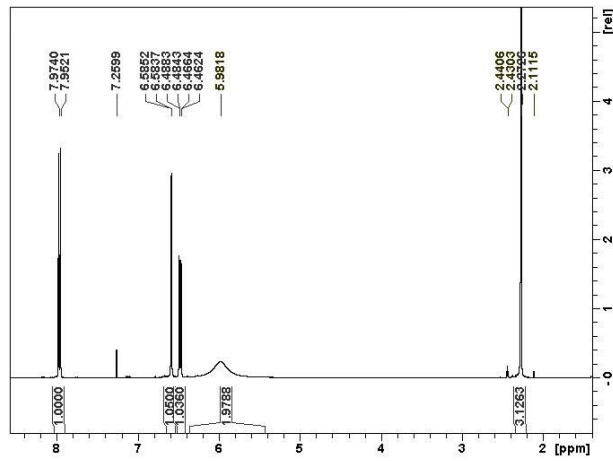


Figura 76 - Espectro ^1H RMN da 3-metil-6-nitroanilina

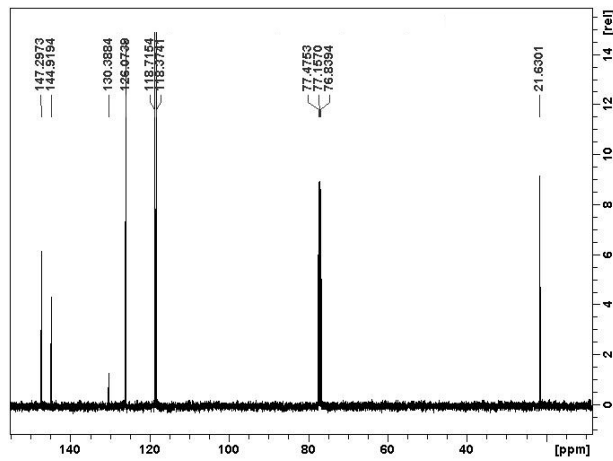


Figura 77 - Espectro ^{13}C RMN da 3-metil-6-nitroanilina

Espectros HMBC e HSQC

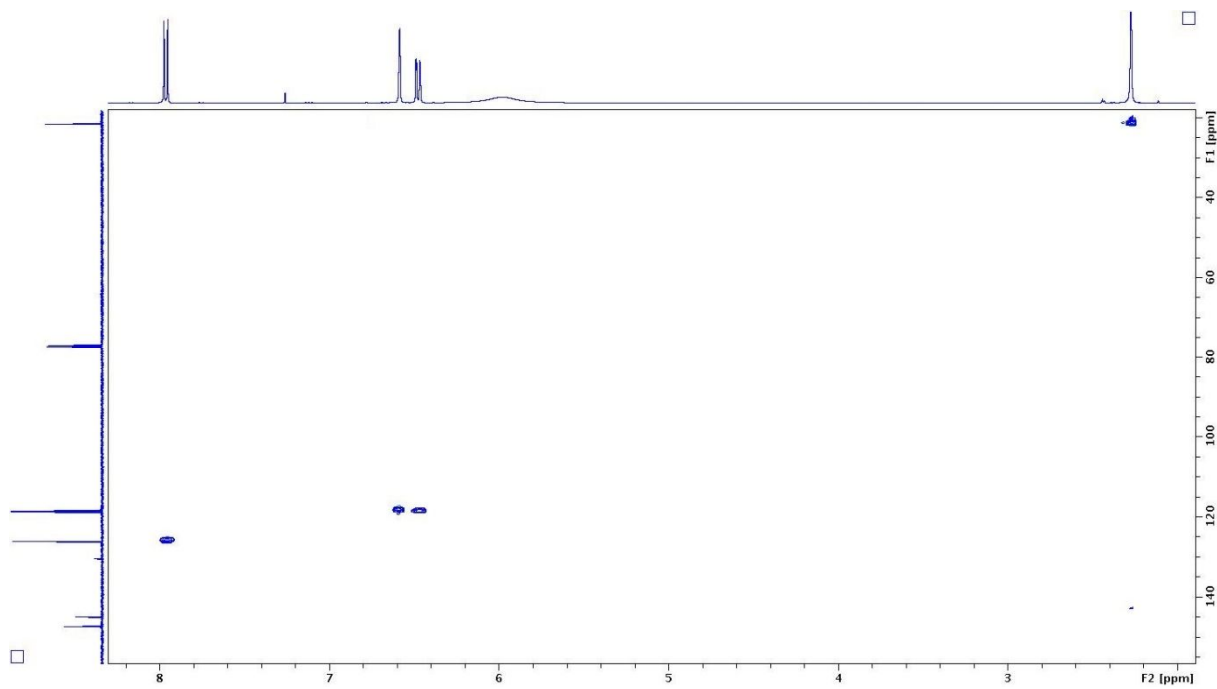


Figura 78 - Espectro HSQC da 3-metil-6-nitroanilina

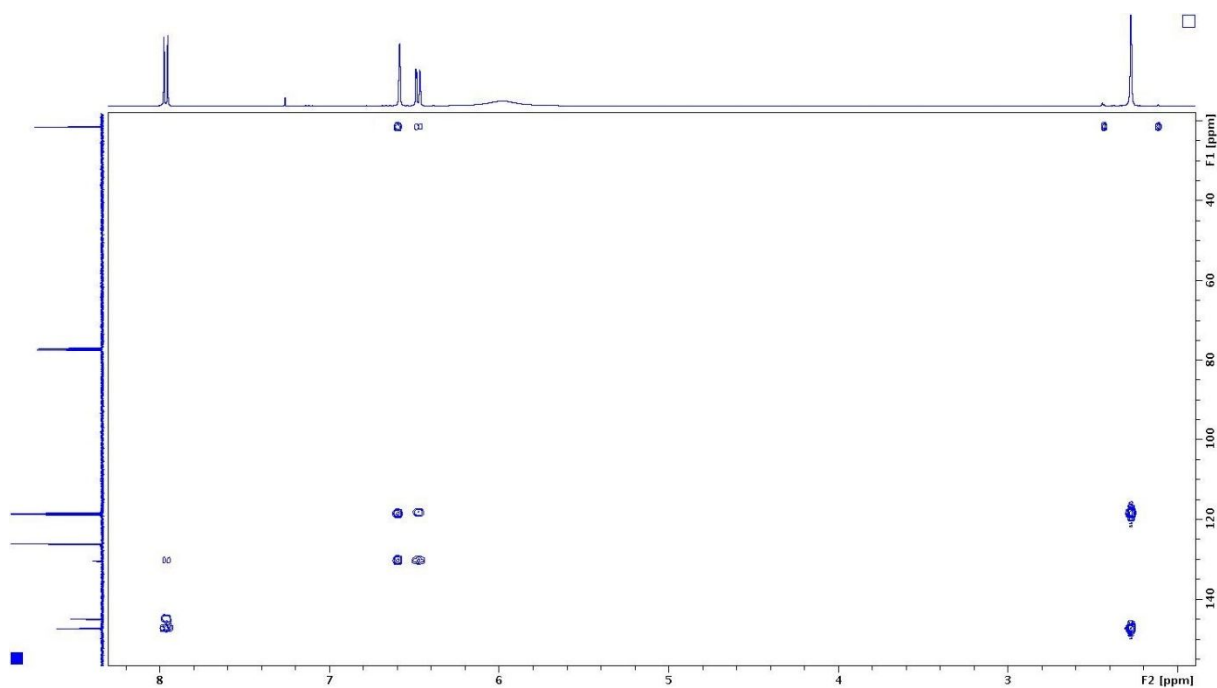


Figura 79 - Espectro HMBC da 3-metil-6-nitroanilina