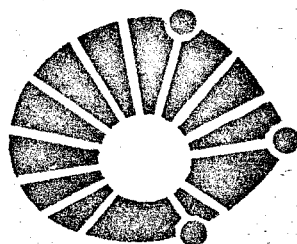


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



UNICAMP

INSTITUTO DE QUÍMICA

**Estudos Quantitativos de Substituição
Nucleofílica Aromática de Piridazinas**

Antonia Maria das Graças de Carvalho Cito

TESE DE MESTRADO

Orientador - Prof. Dr. Joseph Miller

Campinas - 1979

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

A memória do meu
pai e do meu tio.

A minha família.

AGRADEÇO:

- À Diretoria do Instituto de Química da UNICAMP, pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho;

- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro;

- Ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciências de Computação da UNICAMP, pela utilização do equipamento de computação;

- A FAPESP (Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo) pelo apoio à nossa equipe, com o auxílio em equipamentos prestados ao orientador;

- À FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos) pelo auxílio financeiro concedido ao Instituto de Química, que facilitou a realização deste trabalho;

- À FUFPI (Fundação Universidade Federal do Piauí) pela licença concedida para o término deste trabalho;

- À Profa. Dra. Riva Moscovici pelas realizações de análise elementar;

- A todos os colegas e amigos do Instituto de Química, que direta ou indiretamente tenham colaborado com seu apoio e incentivo, particularmente:

aos Profs. José Arimatéia Dantas Lopes e Paulo José Samenho Moran, pelas construtivas sugestões, estímulo e dedicação constante na elaboração deste trabalho;

às Profas. Maria da Graça Nascimento, Maria do Carmo Alves Gerez e Milade dos Santos Carneiro, pela assistência na preparação deste manuscrito;

- A Ana Rita, Celina, Denise, Iracema, Júlia, Mará, Méia, Nadir e Sayonara pela convivência amigável;

- A Irene Malaguti Semionatto Scuro, pelo paciente trabalho datilográfico;

- A Maria Coleta de Paula Barbosa, pela amizade e contribuição nos desenhos apresentados neste trabalho;

- Aos técnicos do laboratório: Natanael Lopes Dias e Gilberto Miranda;

- Ao pessoal da vidraria: Fontana, Breda e Carlos;

- E em especial, ao Prof. Dr. Joseph Miller pela dedicação, amizade e orientação segura.

ÍNDICE

	Página
1. OBJETIVOS DO TRABALHO	1
2. INTRODUÇÃO TEÓRICA	3
2.1. Substituição Nucleofílica Aromática	3
2.1.1. Considerações Gerais	3
2.1.2. Mecanismos de Reações S_NAr	3
I Mecanismo Unimolecular S_N1Ar	4
II Mecanismo Eliminação-Adição ou Benzino	6
III Mecanismo Adição-Eliminação ou (S_N2 ativado)	8
2.2. Nucleofilicidade	10
2.2.1. Nucleófilos Neutros e Aniônicos ...	11
2.2.2. Nucleófilos Leves e Pesados	14
2.3. Mobilidade do Grupo Nucleofugitivo	15
2.4. Efeito do Substituinte	17
2.5. Tipos Principais de Compostos Heterocíclicos e suas Reações Características	20
2.5.1. Heteroaromáticos Nitrogenados	21
2.5.1.1. Compostos com 1 átomo de <u>Ni</u> trogênio	21

2.5.1.2. Compostos com 2 átomos de Nitrogênio	24
2.6. Aspectos específicos de Reações de Nucleófilos com compostos Heteroaromáticos - π -deficiente	26
3. PARTE EXPERIMENTAL	30
3.1. Material usado e aparelhagem	30
3.2. Procedimento geral para as determinações cinéticas	38
3.3. Determinação das Constantes de velocidade das Reações e dos Parâmetros de Arrhenius..	39
3.4. Determinações cinéticas	41
3.4.1. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com metóxido de sódio em metanol	41
3.4.2. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com piperidina em metanol	46
3.4.3. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com morfolina em metanol	51
3.4.4. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com guanidina em etanol	57
3.4.5. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com tiofenóxido de sódio em metanol ...	63
3.4.6. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com fenóxido de sódio em metanol	68
3.4.7. Reação de 3,6-Diiodo piridazina com metóxido de sódio em metanol	73

3.4.8. Reação de 3,6-Diodopiridazina com fenóxido de sódio em metanol	78
3.4.9. Reação de 3-metoxi-6-cloropiridazi na com metóxido de sódio em metanol	83
4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	88
4.1. Comparação de Reatividade entre compostos aromáticos, homocíclicos e heterocíclicos	88
4.2. Comparação entre a ativação do cloro e de sativação do metóxido, na série homocíclica e heterocíclica	90
4.3. Comparação de reatividade entre 3,6-Dicloro piridazina e 1-cloro-2,4-Dinitrobenzeno com metóxido, piperidina, morfolina, gua nidina, tiofenóxido e fenóxido em metanol a 25°C	92
4.4. Comparação de reatividade entre 3,6-Dicloro piridazina e 3,6-Diodopiridazina	96
5. SUMÁRIO	99
6. SUMMARY	100
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101

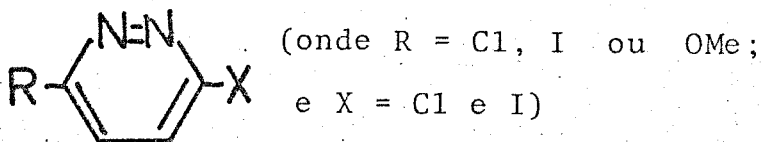
1. OBJETIVOS DO TRABALHO

A química dos compostos heteroaromáticos é muito ampla e desde muito tempo vem sendo objetivo de muitos estudos, porém são poucos os que determinam aspectos fundamentais.

Assim, somente em 1963 Liveris e Miller⁽¹⁾ publicaram dados para reações de substituição nucleofílica dando valores da constante de Hammett (σ^-) para as funções heteroaromáticas nitrogenadas, N, N⁺-O⁻ e N⁺-Me, nas posições 2, 3 e 4, em relação ao grupo nucleofugitivo.

Posteriormente, Chan e Miller⁽²⁾, publicaram as primeiras avaliações quantitativas nas reações de substituição nucleofílica com efeitos combinados de dois átomos de nitrogênio, em anéis monocíclicos com deslocamento de cloro.

O presente trabalho tem como finalidade, obtenção e discussão de dados para reações de substituição nucleofílica de compostos do tipo



com reagentes aniônicos e neutros. Assim, além de verificar os efeitos conhecidos dos dois nitrogênios, (neste caso, em relação a posição 1, 2), esclarecerá a transmissão de efeitos de substituintes neste anel heteroaromático em comparação com a transmissão de efeito de substituintes nos anéis homoaromáticos (benzenoides) em diversos níveis de reatividade.

Um objetivo implicitamente incluído nestes estudos é

a comparação de reatividade de nucleófilos, especialmente entre as classes neutras e aniônicas, nos compostos heteroaromáticos e homoaromáticos.

Decidimos incluir também, estudos preliminares, com o objetivo de esclarecer mobilidade de grupos nucleofugitivos nestes anéis, acrescentando algumas experiências com 3,6 - diiodopiridazina .

2. INTRODUÇÃO TEÓRICA

2.1. Substituição Nucleofílica Aromática

2.1.1 Considerações Gerais:

Os sistemas aromáticos, devido a sua grande estabilidade, são mais susceptíveis às reações de substituição que às reações de adição; visto que nestas é perdida a aromaticidade.

Em compostos aromáticos simples como benzeno ou cloro benzeno as reações de substituição são, preferentemente, do tipo eletrofílica, isso porque a nuvem eletrônica π desses compostos facilita a aproximação de um reagente eletrofílico e, dificulta a de um reagente nucleofílico^(3, 4); no entanto, a repulsão nucleófilo-substrato, será diminuída pela presença de grupos retiradores de elétrons ligados ao substrato aromático, ou ainda, pela presença de heteroátomo no anel (em heterociclos π -deficientes). Nestas condições, as substituições nucleofílicas serão favorecidas em compostos aromáticos.

Até 1950, pouca atenção vinha sendo dada aos estudos de substituição nucleofílica aromática, principalmente sobre mecanismo e reatividade. Contudo, Bunnett e Zahler⁽⁵⁾ e Miller⁽⁶⁾ publicaram, em 1951, duas revisões sobre o assunto.

2.1.2 Mecanismos de Reações de S_NAr

I) mecanismo unimolecular (S_{N1})

- II) mecanismo eliminação-adição-Benzino
- III) mecanismo adição-eliminação (S_N2 ativado)
- IV) mecanismo radicalar-nucleofílico
- V) mecanismo de fotossustituição aromática.

Os mecanismos referentes aos itens IV e V, foram citados a título de ilustração e não serão discutidos, visto que não há relação com este trabalho.

I) Mecanismo Unimolecular S_N1 Ar:

O mecanismo S_N1 , no qual a etapa determinante é uma heterólise no substrato, é pouco encontrado no ramo aromático. Existem várias razões⁽⁴⁾ que mostram porque o mecanismo unimolecular é menos favorável nos compostos aromáticos do que nos compostos alifáticos:

a) A carga positiva da espécie Ar^+ não conjuga com o anel porque o orbital vazio é perpendicular aos orbitais moleculares do sistema π , contudo poderão haver efeitos indutivos de substituintes. Mesmo assim, o valor da afinidade eletrônica permanece relativamente alto. Recentemente, foi sugerido um certo grau de estabilidade do cation Ar^+ por hiperconjugação com C - H orto⁽⁷⁾.

Segundo Taft⁽¹⁰⁾ a estrutura do cátion aril formado é biradicalar (figura 1), sugerindo assim uma certa estabilidade ao cátion aril diazônio.

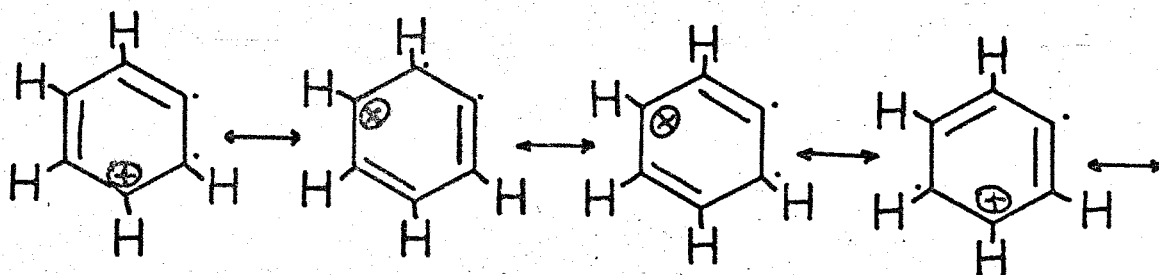


Figura 1. Estrutura do cátion aril diazônico biradicalar

b) O orbital vazio da espécie Ar^+ pode ser formada pela heterólise do grupo abandonador com elétrons ligantes de uma ligação σ sp^2 e não sp^3 i.e., de um átomo de carbono mais eletronegativo que da série alifática. Isso também contribui para a alta afinidade eletrônica de Ar^+ .

c) A solvatação é menos favorável ao carbocátion aromático que ao carbocátion alifático, porque há repulsão entre a nuvem π e a parte negativa do solvente.

d) O alívio da tensão estérica é menos significativo na formação de um carbocátion aromático. No sistema $\text{Ar-LG}^n \longrightarrow \text{Ar}^+ \text{LG}^{n-}$ o número de átomos ligados ao carbono no centro da reação diminui de 3 para 2, enquanto que $\text{Alif-LG}^n \longrightarrow \text{Alif}^+ \text{LG}^{n-}$ diminui de 4 para 3.

e) As ligações Ar-LG^n são caracteristicamente mais fortes que as ligações Alif-LG^n .

f) Comumente há interação de conjugação entre o LG^n e o anel aromático, o que reduz a polaridade da ligação C-LG^n . Então temos: $\text{Ar} \text{---} \text{LG}^n$.

Assim evidenciamos as dificuldades dos compostos aromáticos reagirem através desse mecanismo. As únicas reações não catalizadas, que são aceitas como pertencentes a esta classe, são certas reações de sais aril diazônio^(7,8), em sol^uventes polares, seguindo o mecanismo proposto por Waters⁽⁹⁾ (figura 2).

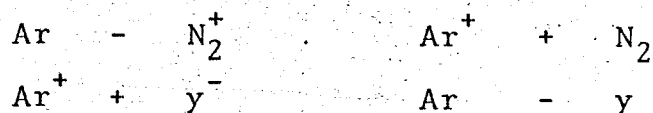


Figura 2. Reação tipo S_N1 dos cátions aril diazônio.

II) Mecanismo Eliminação-Adição ou Benzino.^(11a)

Em compostos benzênicos simples, como cloro benzeno, que possuem um grupo nucleofugitivo* mas que são desprovidos de grupos substituintes retiradores de elétron e que ap^{re}sentam baixa reatividade pelo mecanismo comum adição - eliminação (AES_N2), há uma possibilidade de um outro tipo de reação com reagentes fortemente básicos (além de ser nucleofílico).

Sendo o grupo nucleofugitivo (LGⁿ) em geral um grupo acidogênico, o hidrogênio orto ao LGⁿ possui acidez suficientemente alta para levar a uma eliminação - β como um primeiro passo; veja figura 3.

* Grupo nucleofugitivo é aquele que é deslocado quando um re^{ag}ente nucleofílico ataca o centro da reação.

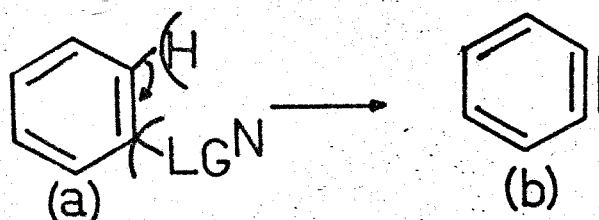


Figura 3. Formação do intermediário benzino^(b)

Este intermediário tem como grupo funcional uma tripla ligação de alta reatividade. Visto que a tripla comum já é capaz de reagir com um nucleófilo com bastante facilidade, a reação total (figura 4) através do mecanismo benzino completa-se por uma adição nucleofílica^(1b).

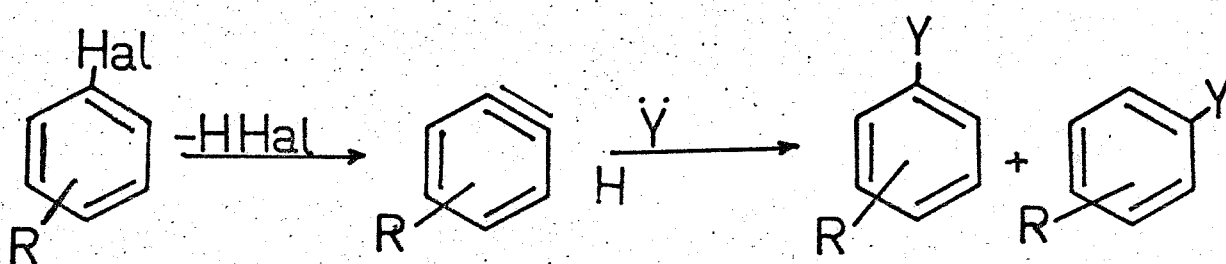


Figura 4. Representação geral do mecanismo benzino ($\text{S}_{\text{N}}2\text{EA}$)

Evidentemente o nucleófilo pode ocupar ambas as posições (apesar de ser influenciado por substituintes presentes no anel), levando a um resultado em que o nucleófilo ocupa não somente a posição onde estava o LG^{n} , mas também a posição vizinha.

Roberts e seus colaboradores (12a, 12b, 13) mostraram que o clorobenzeno - 1 ^{14}C reage com o íon amideto, em amônia líquida, dando quantidades quase iguais de anilina - 1 ^{14}C e anilina 2 - ^{14}C . A pequena divergência nas quantidades, sobre as proporções dos produtos obtidos, foi atribuída ao pequeno efeito isotópico cinético ^{12}C - ^{14}C . A figura 5 ilustra esse mecanismo:

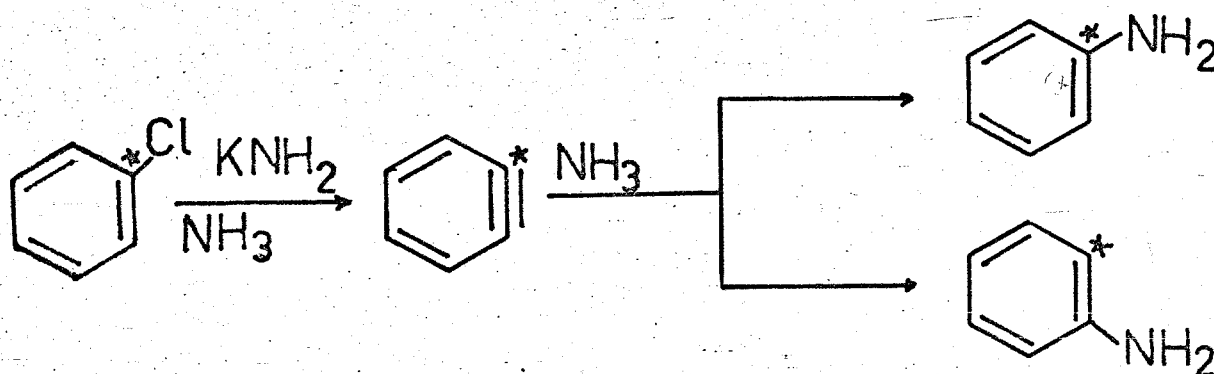


Figura 5. Formação de anilina 1 ^{14}C e anilina 2 ^{14}C a partir de clorobenzeno 1 ^{14}C (sendo * = ^{14}C radioativo).

III) Mecanismo Adição-Eliminação ou ($\text{S}_{\text{N}}2$ ativado)

O mecanismo mais aceito para reações $\text{S}_{\text{N}}2$ ativado é o não sincronizado (ocorre em duas etapas), via complexo σ ^(14,15) (ou complexo de Meisenheimer) ⁽¹⁶⁾, devido a estabilidade desses complexos. A reação passa através de dois estados de transição, entre os quais forma-se o complexo intermediário. A figura 6 é um esquema proposto por Miller ^(4c) para mostrar como a reação se processa.

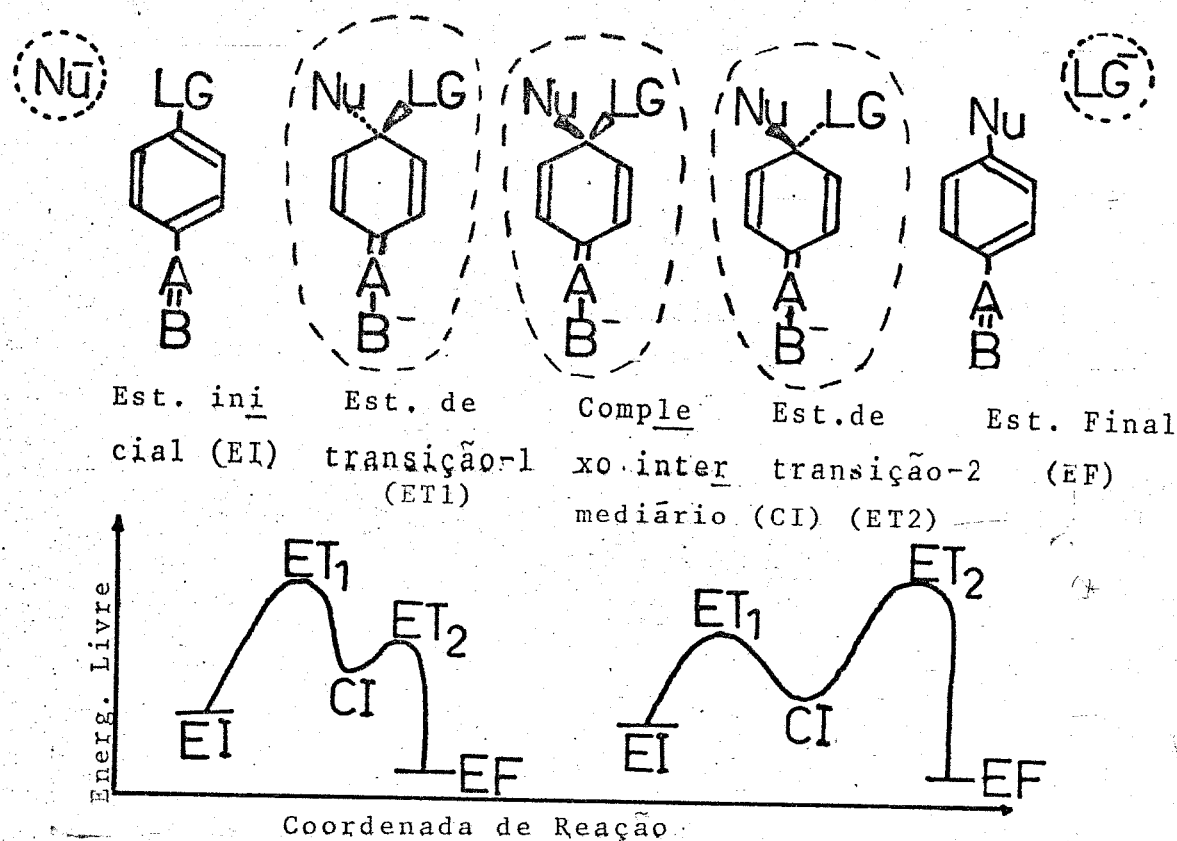


Figura 6. Mecanismo Adição-Eliminação (AE) S_N2 em compostos aromáticos (ilustrado com nucleófilo aniônico e eletrófilo neutro)

- ($\blacktriangle$, $\triangle$, —) - acima, abaixo e no plano do papel
 (.....) - ligações parciais
 (-----) - camada de solvatação

Duas condições facilitam o mecanismo Adição-Eliminação:

- 1) A existência de um grupo facilmente deslocável com seu par de elétrons no ponto ativado pelo substituinte.
- 2) A presença de substituintes e/ou de heteroátomos retiradores de elétrons no anel aromático.

O mecanismo sincronizado (mecanismo em uma etapa),

através do qual se processa a substituição bimolecular ao átmo de carbono saturado, é menos provável de ocorrer com o sistema aromático devido a impossibilidade do nucleófilo e grupo abandonador usarem o mesmo orbital sp^2 para as ligações parciais no centro de reação. Assim esse processo é energeticamente desfavorável, envolvendo um estado de transição de energia muito alta.

2.2. Nucleofilicidade

Um nucleófilo pode ser definido como um reagente (em geral neutro ou carregado negativamente) capaz de compartilhar um par de elétron a um centro eletrofílico, o substrato. A maior ou menor reatividade do nucleófilo dependerá, principalmente, da natureza do substrato, da natureza do solvente e também do grupo abandonador. Miller e colaboradores⁽¹⁷⁾ mostraram esse fato, quando relacionaram as reatividades de azoteto, metóxido, tiofenóxido e tiometóxido. Observaram que havia uma variação na ordem de reatividade quando trocavam o substrato. Usando o p-fluornitrobenzeno como substrato a ordem encontrada foi: $N\bar{3} \ll \bar{O}Me \ll \bar{S}Ph \ll \bar{S}Me$ e com 1-iodo-2-4 dinitrobenzeno, em metanol a 0°, a nova ordem foi $N\bar{3} < \bar{O}Me < \bar{S}Me \ll \bar{S}Ph$. Para este exemplo citado o solvente utilizado foi o mesmo.

Porém uma variação no solvente, especialmente para uma classe diferente, também acarretará numa variação de reatividade de nucleófilos, visto que a solvatação vai ser alterada e também a entropia associada à solvatação^(4d), assim, torna-se impossível discutir a força nucleofílica sem considerar os fatores mencionados anteriormente.

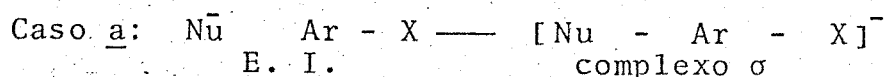
Para tornar mais fácil a discussão falaremos separadamente de nucleófilos neutros e aniônicos, leves e pesados.

2.2.1. Nucleófilos Neutros e Aniônicos

Quando um nucleófilo neutro $\ddot{Y}$ ataca um substrato neutro $Ar - X$, forma-se um complexo intermediário do tipo $\overset{+}{Y} - Bz\bar{d} - X$; e como grupos catiônicos são facilmente deslocáveis, a reação inversa poderá ocorrer, visto que a carga positiva permanecerá localizada no nucleófilo, a não ser que haja transferência de um proton ligado ao $\overset{+}{Y}$ para uma outra molécula de reagente agindo como base, ou uma deslocalização da carga como acontece com a tiouréia^{11d}.

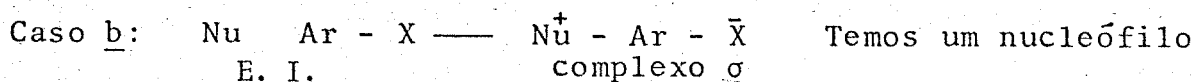
Miller⁽⁴⁾, para comparar as diferenças de reatividade entre nucleófilos neutros e aniônicos leva em conta os seguintes fatores* energéticos⁽⁴⁾: energia de ligação; energia de solvatação e energia de ionização.

A energia de ligação, ainda que muito importante em termos absolutos, não causa diferença significativa entre a reatividade de nucleófilo neutro e aniônico (tendo o mesmo átomo nucleofílico). Fazendo-se um balanceamento da energia de solvatação, desde o estágio inicial até o estágio final da reação, o resultado será favorável aos nucleófilos neutros em relação aos aniônicos. Vejamos o esquema:



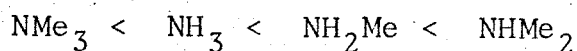
* A polarizabilidade não deve ser considerada um fator adicional, mas ela modifica esses fatores permitindo um melhor balanceamento entre os aspectos favoráveis e desfavoráveis. Por exemplo, um nucleófilo aniônico polarizável é capaz de formar uma maior fração de ligação que um ânion não polarizável quando ambos perdem iguais frações de energia de solvatação.

Temos um nucleófilo aniônico atacando um substrato neutro, e o complexo σ formado, apresenta menor energia de solvatação que no início da reação.



neutro atacando um substrato neutro, agora o complexo σ apresenta maior energia de solvatação que o estado inicial. Esta diferença favorece bastante a reação dos reagentes neutros. As mudanças em entropia de solvatação parcialmente contrabalançam as variações devido a energia de solvatação. Analisando-se a reatividade em termos de energia de ionização, esta favorecerá os nucleófilos aniônicos, porque estes possuem uma energia de ionização bem pequena comparada a dos neutros.

Miller^(11f) ainda fez comparações entre reatividade de nucleófilos neutros diferindo no átomo nucleofílico e, nucleófilos neutros possuindo o mesmo átomo nucleofílico. Como exemplo, deste último caso, podemos citar as aminas que são os nucleófilos neutros mais importantes. A sua ordem de reatividade ao carbono aromático é:

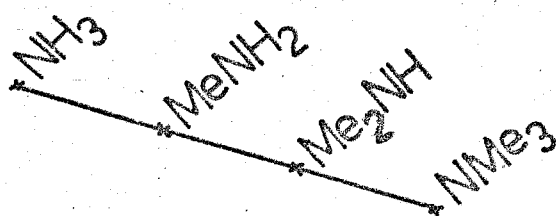


esta ordem foi obtida considerando-se os fatores energéticos relacionados anteriormente.

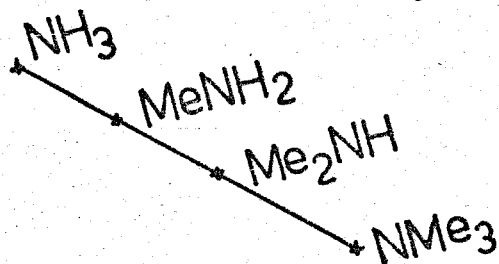
O esquema abaixo mostra esse resultado e também, a ordem de basicidade termodinâmica.

- Basicidade Termodinâmica

a) Energia da ligação formada: Efeito sobre a força nucleofílica é a mesma.

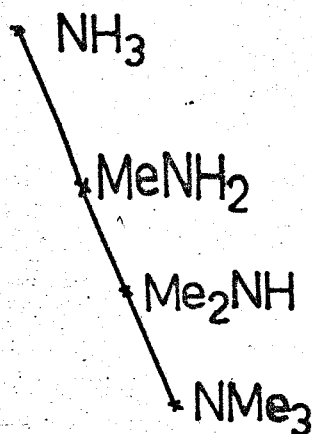


b) Energia de solvatação do produto:



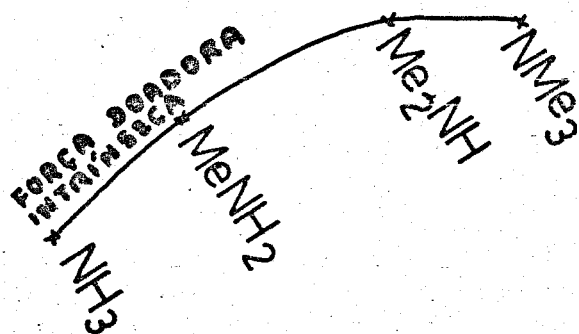
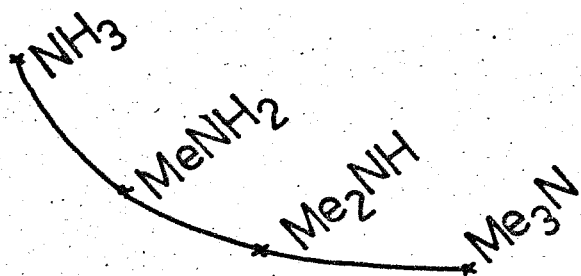
Efeito sobre a força nucleofílica é a mesma.

(a,b) Somando a e b

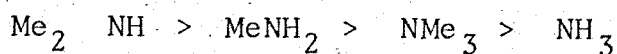


Efeito sobre a força nucleofílica é a mesma.

c) Energia de ionização:

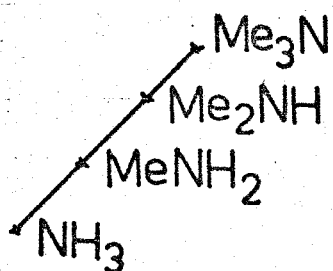


A ordem de basicidade termodinâmica é obtida combinando-se c + (a + b):



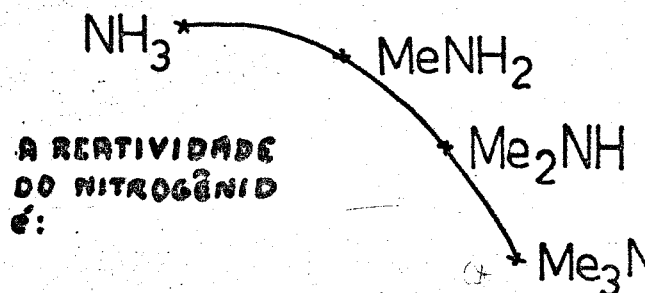
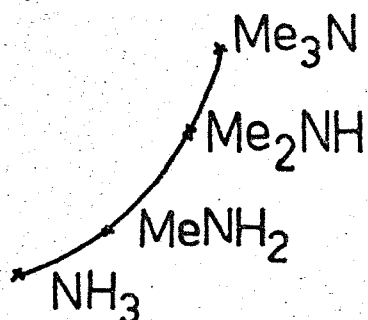
- Nucleofilicidade Cinética - além dos três fatores já citados mencionaremos ainda a polarizabilidade e efeitos estéricos:

d) Polarizabilidade:

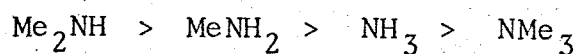


Efeito sobre a força nucleofílica é a mesma.

e) Efeitos estéricos:



Conclusão para a nucleofilicidade cinética:



Considerando os nucleófilos aniônicos devemos analisá-los igualmente sobre todos esses aspectos. Para ilustrar, segue uma ordem de reatividade com nucleófilos aniônicos em solvente protônico. (a) Nucleófilos cujo átomo central pertencem ao mesmo período da tabela periódica: $\text{C}^- > \text{N}^- > \text{O}^- > \text{F}^-$. (b) Nucleófilos cujo átomo central pertencem à mesma coluna: $\text{O}^- < \text{S}^- < \text{F}^- < \text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$ (11g)

2.2.2. Nucleófilos leves e pesados (18):

Os nucleófilos recebem a denominação de leves ou pesados de acordo com a posição do átomo central na tabela periódica. São leves, os nucleófilos cujo átomo central pertence ao primeiro período da tabela periódica; e pesados aqueles cu

jo átomo central pertence aos outros períodos da tabela.

Para relacionar a reatividade entre nucleófilos leves e pesados, é necessário comparar os mesmos fatores citados para nucleófilos neutros e aniônicos. A energia de ligação formada, favorece os nucleófilos leves; a dessolvatação (dos nucleófilos aniônicos), favorece os pesados; a solvatação (dos nucleófilos neutros)* favorece os leves; a energia de ionização e a polarizabilidade favorecem os nucleófilos pesados.

Nas reações de substituição nucleofílica aromática (AES_N2), a energia de ligação formada é maior do que nas reações S_N2 alifáticas. Assim nas reações de substituição nucleofílica aromática a energia da ligação formada (pelo nucleófilo) possui maior, e a polarizabilidade menor, influência do que nas reações alifáticas. Como resultado os nucleófilos pesados apresentam melhor desempenho nas reações de substituição nucleofílica (S_N2) ao carbono saturado. E os nucleófilos leves, em geral, mostram uma mudança relativa de sua reatividade, sendo mais reativos com os compostos aromáticos. Contudo, mesmo nas reações de substituição nucleofílica aromáticas, existem também bons nucleófilos pesados.

2.3. Mobilidade do grupo Nucleofugitivo

Mobilidade de um grupo nucleofugitivo (ou grupo abandonador) é a facilidade com que este grupo é deslocado nas reações de substituição nucleofílicas. Ainda que existam poucos estudos sobre a mobilidade de grupos nucleofugitivos nas reações de substituição nucleofílica alifática, Hine⁽¹⁹⁾ mostrou a ordem de mobilidade: $N_2^+ > OSO_2 R > I > Br > ONO_2 \sim Cl > OH_2^+ \sim SM_2^+ > F^- > \bar{O}SO_3 > NR_3^+ > OR > NR_2$ (R = alquil) pa

(*) Produtos formados por eles.

ra S_N alifática saturada. Muita ênfase^(5, 6, 20, 15, 21) tem sido dada sobre o aspecto da mobilidade nas reações de substituição nucleofílica aromática. Bunnett e Zahler^(15a) encontraram a seguinte ordem: $F > NO_2 > Cl > Br > I > N_3 > OSO_2R > \ddot{N}R_3 > OAr > OR > SR > SAr > SO_2R > NR_2$ (R = alquil) para reações S_N2 ativadas e comentaram que esta ordem varia com o reagente. Miller⁽⁶⁾ sugeriu que em reações de substituição nucleofílica aromática, a ordem de reatividade envolvendo cargas elétricas é: $X^+ > X^0 > X^-$ ex: $SR_2^+ > SR > S^-$ e concluiu que quanto maior a atração por elétrons (afinidade eletrônica) do grupo abandonador, tanto mais fácil será a sua mobilidade; e que dentro de uma categoria polar, a mobilidade será de acordo com a eletronegatividade: $F > OR > NR_2$ e $F > Cl > Br > I$.

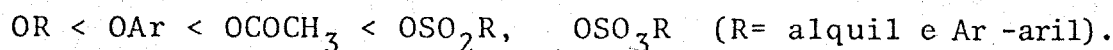
A mobilidade dos halogênios, em reações S_N2 alifática saturada, não catalizadas, é: $F \ll Cl < Br < I$. A mobilidade dos halogênios nas reações S_N alif. insaturadas, parece ser intermediária entre alifática saturada e aromática^(22,23). Variações marcantes poderão ocorrer dependendo do reagente nucleofílico utilizado.

Nas reações S_N2 Ar ativadas, com nucleófilos leves, em solvente protônico, a mobilidade é: $F > Cl > Br > I$ (comumente $F \gg Cl$) esta ordem é atribuída a eletronegatividade, desprezando-se a quebra da ligação, visto que nestas condições o ET_1 é a etapa determinante da reação.

Com a maioria dos nucleófilos pesados (com exceção dos mais reativos) a ordem de mobilidade é invertida, devido a etapa determinante da velocidade da reação ser a segunda (ET_2), daí a quebra da ligação passa a ter importância.^(11h)

A mobilidade de grupos OX, tanto para S_N Alif como

S_NAr , aumenta com o aumento da eletronegatividade de X (devido a maior afinidade eletrônica) e quando há estabilização de $O\bar{X}$ por efeitos indutivos ou conjugativos⁽⁶⁾, assim a ordem de mobilidade encontrada é:



2.4. Efeito do Substituente:

O efeito do substituinte é da maior importância nas reações de substituição nucleofílica aromática uma vez que ele (o substituinte) é essencial à viabilidade dessas reações. Para o estudo desse efeito, é a equação de Hammett⁽²⁴⁾ a mais largamente utilizada. A equação é a seguinte:

$$\log \frac{k}{k_o} = \rho \sigma$$

onde:

k = é a constante de velocidade ou equilíbrio do composto substituído.

k_o = constante de velocidade ou equilíbrio do composto padrão (composto não substituído).

ρ = constante da reação, susceptibilidade da reação, depende do meio e da temperatura. Reação com valores positivos de ρ , são facilitadas por grupos que retiram elétrons.

σ = constante do substituinte e depende somente da natureza e posição do substituinte.

Esta equação é inadequada para substituintes que ocupam a posição "orto" devido a efeitos estéricos.

Alguns autores, baseados na hipótese de Hückel⁽²⁵⁾ ; mostraram como o substituinte alterava o centro da reação, e só consideravam a polarização dos elétrons π , ignorando as ligações σ . Porém Dewar⁽²⁶⁾, para explicar esse aspecto, apontou cinco efeitos, sendo três relacionados a polaridade da ligação Ar - R (onde R é o substituinte), efeito indutivo primário, e os outros dois relacionados com a interação de ressonância entre substrato e substituinte. Esses efeitos são:

a) Efeito de campo "D" - o campo elétrico do dípolo da ligação polar, entre o substituinte e o substrato, pode interagir com o centro da reação através do espaço.

b) Efeito indutivo " $I \sigma$ " - o efeito indutivo pode ser transmitido ao centro de reação, por sucessiva polarizações das ligações existentes entre o substituinte e o centro da reação.

c) Efeito indutivo $-\pi$ - " $I \pi$ " - a carga eletrostática distribuída a um átomo conjugado, adjacente ao grupo substituinte, pode polarizar o sistema de elétrons π . A carga resultante distribuída no sistema de elétrons π , pode interagir com o centro da reação por um efeito de campo ou por polarizações secundárias das ligações π intermediárias.

d) Efeito mesomérico - "M" - o sistema de elétrons π pode também ser polarizado pelas interações de ressonância com o substituinte.

e) Efeito Eletromérico - "E" é o aumento do efeito - M ocorrendo na reação.

Alguns autores^(27, 28), aplicando a equação de Hammett,

mostraram que usando o valor ordinário de σ , a equação era válida para substituintes na posição "meta" mas não para substituintes na posição "para", particularmente quando havia interação de ressonância entre o substituinte e o centro de reação. Miller⁽³⁾ abordando esse aspecto encontrou maiores valores para σ (agora conhecido como σ^-) em reações de substituição nucleofílica, que apresentam substituintes retiradores de elétron na posição "para". Berliner e Monack⁽²⁹⁾, consideraram reações de substituição eletrofílica e sugeriram novos valores para σ (agora conhecido como σ^+). Conclusão: os valores de σ^- são usados nas substituições nucleofílicas para substituintes que retiram elétrons e σ^+ nas substituições eletrofílicas para substituintes que doam elétrons.

Para o nosso trabalho vamos estudar efeito do substituintes em heterociclos (piridazinas). Segundo Miller⁽¹¹ⁱ⁾, não há nenhuma razão ou evidência, para surgir maiores diferenças no efeito do substituinte, i.e., as constantes de Hammett são as mesmas, para compostos heterociclos e sistemas benzenóides.

Hill e Krause⁽³⁰⁾ mediram* a mobilidade do cloreto em uma série de 3-Cl-6-R-piridazinas, incluindo R=H. O valor de ρ encontrado foi: + 6,82 a 40,2° e os efeitos do substituinte foram muito semelhante àqueles da série benzenóide. Somente com o grupo metiltio há diferenças apresentando-se ligeiramente desativante, onde na série benzeno é suavemente ativante. Isso pode ser devido a conjugação cruzada com o nitrogênio α na piridazina. Esses dados obtidos por Hill e Krause, vão ser muito úteis para comparação com o nosso estudo, de 3,6-piridazinas dissustituída, em que os grupos substituintes são Cl, I e OMe na posição-6. Estes substituintes apresentam um par de elétron disponível; são do tipo X.

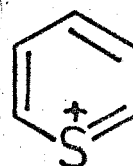
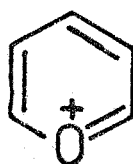
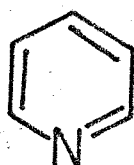
* com OMe em Me.

i) Os halogênios, apresentam um efeito ativante (forte efeito -I) devido a eletronegatividade, mas também apresentam um efeito desativante (+M, em que a contribuição mais importante é +I π) devido a conjugação do par de elétrons. O Fluor é o mais eletronegativo (por isso apresenta maior efeito ativante -I), mas possui maior facilidade de conjugar seu par de elétrons (grande efeito desativante + M). Esses dois efeitos praticamente se anulam, para o fluor, porém com o Cl, Br e I o efeito indutivo é ligeiramente maior que o efeito + M. Por isso, eles são considerados fracamente ativantes em reações de substituição nucleofílica. A ordem de ativação é: $F \approx H < Cl < Br \sim I$. (11j)

ii) O grupo OMe é desativante para substituição nucleofílica^(3, 29) porque o efeito + M de conjugar o par de elétrons é maior do que o efeito -I.

2.5. Tipos Principais de Compostos Heterocíclicos e suas Reações Características⁽³¹⁾

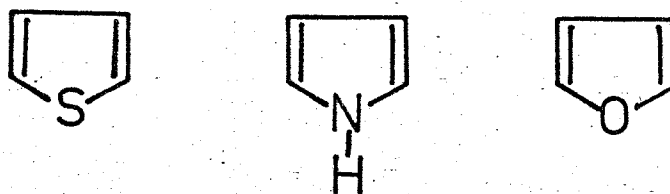
Heteroaromáticos são sistemas cíclicos que apresentam um heteroátomo (átomo diferente de C) no anel aromático. Por exemplo:



Estes heterocíclicos aromáticos de 6 membros são derivados do

benzeno pela troca de um grupo CH por N, O^+ ou S^+ os quais são isoeletrônicos com CH. Contudo é possível trocar dois ou mais grupos CH com retenção de aromaticidade.

Podemos ter também compostos aromáticos heterocíclicos de 5 membros, eles são formalmente derivados do benzeno pela troca de dois grupos CH por S, NH ou O, e cada um destes contribui com 2 elétrons para formar o sexteto aromático. Por exemplo:



Para esse trabalho, os derivados nitrogenados são os mais importantes e sobre eles faremos comentários mais detalhadamente.

2.5.1. Heteroaromáticos Nitrogenados

2.5.1.1. Compostos com 1 átomo de nitrogênio

a) Anéis de 5 membros - O pirrol é um composto com um considerável caráter aromático, sua energia de ressonância apesar de não ter sido determinada com precisão (21 a 24k cal/mol) é menor que a do benzeno (36k cal/mol), mas muito maior que a da maioria dos dienos conjugados (cerca de

3 k cal/mol). Consequentemente tende a participar de reações que retenham o anel estabilizado. Substituição eletrofílica no pirrol ocorre facilmente. Reações com reagentes nucleofílicos são raras, contudo um nucleófilo pode remover o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio para dar um ânion ainda menos reativo com nucleófilos. O pirrol pode ainda sofrer redução catalítica, e reações através de radical livre que são muito pouco conhecidas.

b) Anéis de 6 membros - A piridina é o composto heterocíclico que mais se assemelha ao benzeno em termos de estrutura e estabilidade. O Nitrogênio da piridina é consideravelmente diferente do nitrogênio do pirrol, em configuração eletrônica. Na piridina, cada um dos átomos de carbono e o átomo de nitrogênio, encontram-se ligados aos átomos vizinhos através de orbitais sp^2 , e fornecem um elétron para a formação da nuvem π . O terceiro orbital sp^2 , de cada átomo de carbono, é utilizado na formação da ligação com o átomo de hidrogênio; o terceiro orbital sp^2 do nitrogênio contém um par de elétrons não compartilhado⁽³²⁾. Em consequência desta configuração eletrônica vamos observar uma diferença na reatividade da piridina quando comparada com o pirrol. Os principais tipos de reação que ocorrem com a piridina são:

i) Reação de um reagente eletrofílico ao átomo de nitrogênio do anel, neste caso o produto formado vai depender do reagente eletrofílico:

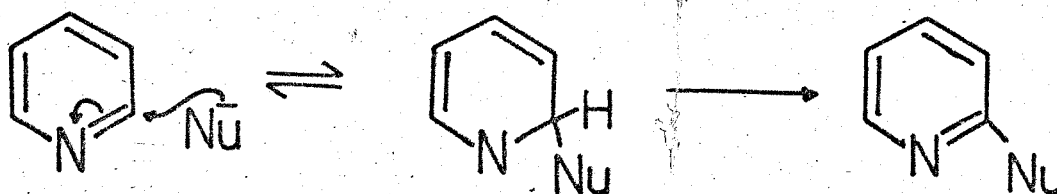
- a) Protons ácidos formam sais.
- b) Ácidos de Lewis formam compostos de coordenação.
- c) Metais de transição formam íons complexos.
- d) Compostos halogenados reativos formam sais.

- e) Halogênios formam adutos.
 - f) Certos agentes oxidantes formam N-Óxidos.
- ii) Reações de Reagentes eletrofílicos aos carbonos do anel:

A substituição do grupo CH do benzeno por átomo de N é equivalente a introdução de um grupo retirador de elétron (nitrogênio é mais eletronegativo que carbono) assim a piridina pode ser substituída com dificuldade na posição 3, tal como acontece no nitrobenzeno. Porém as reações com eletrófilos se dão mais prontamente com o nitrogênio.

- iii) Reações com reagentes nucleofílicos aos carbonos do anel:

O deslocamento de elétrons para o átomo de nitrogênio deixa os átomos de carbono ligeiramente deficientes de elétrons, então o reagente nucleofílico pode atacar todas as posições do anel, mas preferentemente as posições α e γ da piridina. A formação do aduto inicial envolve uma desaromatização da piridina, apesar do intermediário ter bastante conjugação. Ao completar a reação o anel é rearomatizado através de uma dissociação. O esquema abaixo mostra a reação completa.

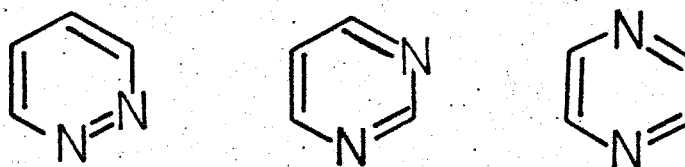


iiii) Ataque por radical livre ao átomo de carbono:

- a) Radicais arilas atacam indistintamente as posições α , β ou γ .
- b) Halogênios reagem preferentemente na posição α .
- c) Radicais alquilas atacam as posições α e γ .
- d) Certos metais (ex: Na, Zn) adicionam um elétron a piridina para formar um íon radical.
- e) Piridinas são reduzidas cataliticamente, mais facilmente que o benzeno.

2.5.1.2. Compostos com 2 ou mais átomos de nitrogênio no anel

- a) Com 2 átomos de nitrogênio: existem três diazin_{as} isômeras:



Reações com reagentes eletrofílicos são ainda mais difíceis de ocorrer com as diazin_{as} do que com a piridina; mas o ataque nucleofílico é mais fácil, por exemplo alguns reagentes que só reagem com a piridina quaternizada, reagem prontamente com as diazin_{as}.

Vejamos os principais tipos de reação com as diazin_{as}:

- i) Ataque eletrofílico ao nitrogênio do anel - Hale

tos de alquila reagem com as diazinas, embora seja mais difícil que com a piridina. A reação se dá, quando um átomo de nitrogênio for α ou β em relação ao outro (ex: piridazina, pirimidina) e o produto formado é um sal mono-quaternizado.

A formação de N-óxidos por oxidação com perácido é análoga à preparação de sais quaternários. Os N-óxidos são mais difíceis de serem formados do que com a série da piridina e somente a pirazina e seus derivados podem produzir di-N-óxidos.

ii) Ataque eletrofílico ao átomo de carbono:

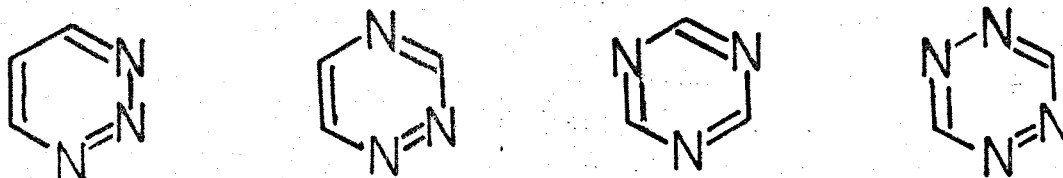
As diazinas só reagirão com eletrófilos se tiver presente um grupo substituinte fortemente ativante: (ex: OR, NH_2) e mesmo assim a reação é mais difícil que a da piridina. Se existir ligado as diazinas dois grupos substituintes doadores de elétron; estas possuirão reatividade semelhante ao benzeno e com 3 grupos a reatividade será semelhante a do fenol.

iii) Ataque nucleofílico ao átomo de carbono do anel

Íons amidetos reagem com diazinas bem como reagentes organometálicos. As diazinas ainda podem sofrer redução química e catalítica. O anel pode ser ativado quando os dois nitrogênios são adjacentes: assim a piridazina produz tetrametilenodiamina quando parcialmente hidrogenada na redução com sódio em etanol.

b) Com 3 e 4 átomos de nitrogênio no anel:

Com 3 nitrogênios no anel temos as triazinas e com 4 as tetrazinas; são conhecidos derivados das seguintes estruturas:



Entre as triazinas, o isômero mais conhecido é a s-triazina. Devido a grande eletrofilicidade destes compostos eles podem sofrer adição nucleofílica, substituição nucleofílica e clivagem do anel. A s-triazina pode dar reação de adição com vários sais inorgânicos, como o nitrato de prata⁽³³⁾ e o cloreto de mercúrio⁽³⁴⁾. Sobre substituição nucleofílica, não há informação útil referente a susceptibilidade de ataque à v-triazina e pouco sobre as-triazina. Na série de s-triazinas, são mais conhecidas, essas reações em compostos polissubstituído. Assim 2-cloro-4,6-difenil e 2-cloro-4,6-dimetil-s-triazina reagem prontamente com nucleófilos aniônicos⁽³⁵⁾.

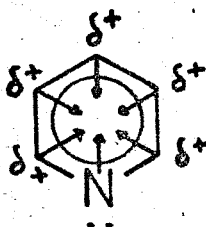
A reatividade das tetrazinas com nucleófilos tem sido também estudadas em termos de substituição nucleofílica, adição nucleofílica e fissão do anel⁽¹¹¹⁾.

2.6. Aspectos específicos de Reações de Nucleófilos com compostos heteroaromáticos - π - deficiente

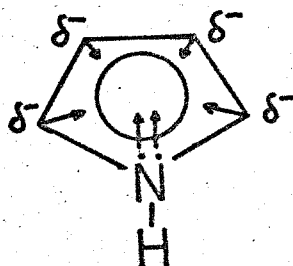
Os sistemas heteroaromáticos são subdivididos, de acordo com a densidade de elétrons em heteroaromáticos π -excedentes e heteroaromáticos π -deficiente. Por exemplo a piridi

na é π -deficiente e o pirrol é π -excedente. Isto é explicado considerando a estrutura de cada um.

A estrutura da piridina mostra que cada átomo de carbono e o de nitrogênio doa 1 elétron para a formação da nuvem π , e o nitrogênio sendo mais eletronegativo que o carbono, vai atrair elétrons deixando os átomos de carbono parcialmente positivos (deficientes de elétrons).



Para a estrutura do pirrol cada átomo de carbono contribui com 1 elétron, mas o átomo de nitrogênio contribui com dois elétrons; então a densidade eletrônica nos átomos de carbono é aumentada, tornando os átomos de carbono, no pirrol, parcialmente negativos (excedentes de elétrons).



Os compostos heteroaromáticos π -deficientes reagem facilmente com reagentes nucleofílicos, especialmente quando a posição de substituição é tal, que a carga negativa no comple

o intermediário possa ser colocada no heteroátomo.

Ploquin⁽³⁶⁾ mostrou os seguintes valores de densidade eletrônica π para piridina: N_1 1,38; $C_2 = C_6$ 0,863; $C_3 = C_5$ 0,989; C_4 0,918; sugerindo uma ordem de reatividade para substituição nucleofílica: 2->4->3-piridina > benzeno. Os dados de Orgel⁽³⁷⁾ sugerem a mesma ordem.

Jaffé⁽³⁸⁾ aplicando o método da energia de localização obteve a ordem 4,2>3 com a posição 4 ligeiramente mais reativa que a 2.

De acordo com a estabilidade dos estados de transição e complexo intermediário, Miller⁽¹¹ⁿ⁾ sugere que a ordem de reatividade é: 4->2->3-piridina > benzeno; 2-- ou 4-> 3-piridina N-óxido > benzeno; 2->4-piridinium > benzeno; piridinium > piridina N-óxido > piridina > benzeno.

No entanto a reatividade na posição 2, 4 e 3 depende do reagente usado e também difere nas piridinas e seus sais N-óxidos (39, 40, 41).

As diazinas são também representativas da classe π -deficiente. A presença de dois átomos de nitrogênio no anel aumenta muito a deficiência de elétrons π nos átomos de carbono, e os átomos de nitrogênio são comparáveis a grupos nitro ligados a um benzeno⁽⁴²⁾.

Nos compostos heteroaromáticos π -excedentes, os quais contêm um heteroátomo e são anéis de cinco membros, além do fato da alta densidade eletrônica dificultar uma reação com um nucleófilo, a carga negativa no complexo intermediário não pode ser colocada no heteroátomo; isso explica a baixa reatividade destes compostos com reagentes nucleofílicos. Comparando a baixa reatividade em substituição nucleofílica foi mostrado que, por exemplo, os monohalogenopirróis, mesmo aqueles substituídos na posição 2 (mais reativos), podem ser menos

reativos do que a posição 3 da piridina; e possuem reatividade de ao nível dos halogenobenzenos^(11m). Nucleófilos são em geral bases. Então é comum que o pirrol possa reagir como ácido (com o grupo NH) formando o pirrol ânion, que é ainda menos reativo com nucleófilos. Considerando a eletronegatividade e a deslocalização de elétrons π pelo heteroátomo os compostos π -excedentes mostram a seguinte ordem de reatividade: pirrol ânion < pirrol < furano < tiofeno.

Um segundo heteroátomo nestes sistemas, aumenta a susceptibilidade de um ataque nucleofílico, visto que a densidade eletrônica nos átomos de carbono será reduzida⁽³⁷⁾ e especialmente porque dependendo da posição a ser substituída, a carga negativa do complexo intermediário poderá ser localizada no heteroátomo.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Material usado e aparelhagem

a) Termostatos

Para o andamento das reações estudadas foram utiliza
dos os seguintes termostatos:

- Termostato colora, fabricado pela MESSTECHNICK GMBH
LORCH/WURTT

Precisão de $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$

Banho de Etanol

Faixa de temperatura: -30° a $+40^{\circ}\text{C}$

- Termostato Frigomix, fabricado pela B. BRAUN
MELSUNGEN AG.

Precisão de $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$

Banho de água ou etanol (dependendo da temperatura
utilizada).

Faixa de temperatura: -30° a $+60^{\circ}\text{C}$

- Termomix Universal, fabricado pela B. BRAUN
MELSUNGEN AG.

Precisão de $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$

Banho de óleo

Faixa de temperatura: 40°C a 90°C

- Termomix 1460, fabricado pela B. BRAUN MELSUNGEN AG.
Precisão de $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$
Banho de óleo
Faixa de temperatura: 90° a 190°C

b) Termômetros:

Foram utilizados termômetros de precisão graduados.

Intervalos de temperatura de:

- 0° a 50°C (precisão $\pm 0,05^{\circ}\text{C}$)
- 50° a 100°C (precisão $\pm 0,05^{\circ}\text{C}$)
- 100° a 200°C (precisão $\pm 0,05^{\circ}\text{C}$)

Os termômetros foram calibrados por um termômetro padrão.

c) Cronômetro:

Foi usado um cronômetro de marca HEUER.

Precisão de 0,5 segundos. Para reações prolongadas, foi utilizado um relógio de boa precisão.

d) Calculadora:

Para calcular os parâmetros cinéticos foi utilizado o computador modelo PDP - 10 - DIGITAL, pertencente ao Centro de Computação da UNICAMP, através do Terminal instalado no Instituto de Química.

e) Pipetas

As pipetas utilizadas foram calibradas, com os solventes usados nas reações, em diversas temperaturas.

f) Microburetas e Potenciômetro:

As medidas, de íons cloretos e iodetos deslocados durante as reações, foram feitas através de titulações potenciométricas com bureta automática E-436D (calibrada) acoplada a um potenciômetro E-436, ambos de marca METROHM HERISAU.

Especificações das buretas:

- Volume total: 2 ml	Volume total: 4 ml
Divisão: 0,01 ml	Divisão: 0,01 ml

g) Ponto de Fusão:

Foi utilizado uma placa aquecedora PF5 da METTLER, junto com um microscópio marca CARL ZEISS (as temperaturas não estão corrigidas).

h) Análise Elementar:

As análises elementares foram realizadas no Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pelos métodos usuais de microanálises.

i) Ampolas:

As ampolas, de vidro, tinham diâmetro de aproximadamente 14 mm e 150 mm de comprimento.

j) Solventes - Purificação:

Quase todas as medidas cinéticas foram feitas em meta
nol. Apenas uma reação foi feita em etanol, veja item 3.4.4.

- Purificação do metanol:

Metanol PA - ACS da CARLO ERBA, foi refluxado com amál
gama de Mg para remover traços de água, seguido da destilação
fracionada.

A fração entre 63,5° e 64,8°C foi recolhida e refluxad
a com AgNO_3 durante 5 horas e novamente destilada.

- Purificação do etanol:⁽⁴³⁾

Etanol absoluto, da MERCK, foi refluxado com óxido de
cálcio anidro durante 6 horas. A seguir foi destilado. O acet
aldeído presente no produto comercial, foi removido por ref
luxo do destilado durante 4 horas, com nitrato de prata e
hidróxido de potássio. A seguir o etanol foi recolocado em
um balão contendo sódio. Após total reação do sódio foi adic
cionado ftalato de etila e a mistura foi refluxada por 2 hor
as. O etanol foi então destilado, desprezando-se os primeir
os 25 ml e coletado à temperatura de 78,4°C.

1) Reagentes Nucleofílicos:

- Metóxido de sódio

Essa solução foi preparada utilizando metanol seco e
sódio metálico. A concentração dessa solução foi determinada
por titulação. Retiramos três alíquotas dessa solução e adic
cionamos excesso de ácido a cada uma delas e o excesso de acid
o foi titulado com uma base padrão.

- Piperidina

Foi usado o produto P.A da MERCK.

- Morfolina:

Usou-se também o reagente P.A do ROCH - LIGHT LABORATORIES LTD.

- Cloridrato de guanidina:

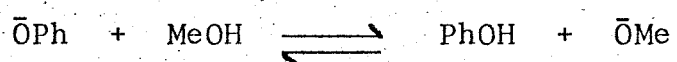
Foi utilizado o produto R.P. da Carlo Erba.

- Tiofenóxido de sódio:

As soluções de tiofenóxido de sódio foram preparadas a partir de tiofenol e solução metanólica padrão de metóxido de sódio, de modo a garantir um pequeno excesso de tiofenol (1%), uma vez que o substrato e o metóxido de sódio poderiam reagir nas condições da reação. Esta solução não pode ser guardada por mais de oito horas, assim uma nova solução era preparada para cada determinação cinética⁽⁴⁴⁾.

- Fenóxido de sódio:

Esta solução foi obtida partindo-se de fenol e solução metanólica padrão de metóxido de sódio. Usamos 10 Eq de fenol para 1 Eq de metóxido, esse grande excesso de fenol é para favorecer o equilíbrio a esquerda⁽⁴⁵⁾:



m) Substratos:

- 3,6-dicloropiridazina - Preparação:^(46a)

Uma mistura de 61 g (0,5 mol) de hidrazida maleica (3,6 - piridazinadiol)* em 200 ml de oxicloreto de fósforo, foi

(*) Esta foi também sintetizada, de acordo com a referência 47.

colocado em um frasco de 500 ml com 3 bocas, uma com um agita
dor mecânico, outra com um termômetro e a terceira com um con
densador de refluxo acoplado a um trap de hidróxido de sódio. A mistura foi aquecida em banho de água com uma temperatura inter
na cerca de 70°C (temperaturas mais altas leva a formação de um material viscoso preto). A reação continuou por uma hora
após ter cessado a rápida evolução de ácido clorídrico; a reação total dura cerca de 3 horas. O excesso de oxicloreto
de fósforo foi removido por destilação à vácuo usando uma bom
ba protegida por um trap de hidróxido de sódio, e pressão em
torno de 15 mm. A temperatura e a pressão da destilação fo
ram ajustadas, de maneira que a temperatura do banho nunca foi superior a 80°. O resíduo xaroposo foi transferido para um becker e resfriado para -10°C.

Uma mistura de hidróxido de amônio e gelo picado foi preparada, com uma concentração resultante cerca de 2N. Uma porção desta foi colocada em um gral e cuidadosamente adicio
namos, aos poucos, porções do produto cru, para cuidadosa tri
turação. Dois fatores foram frequentemente observados duran
te esse processo, o pH e a temperatura. O pH foi mantido maior ou igual a 8, e a temperatura nunca superior a 0°. Quando o pH baixava o conteúdo do gral era decantado em um becker e uma nova mistura, hidróxido de amônio - gelo picado era coloca
da no gral. Se a temperatura aumentava, mais gelo era adi
cionado. Este processo de trituração, em porções muito peque
nas, do produto foi seguido até todo material ter sido tritu
rado a um pH de 8 a 11 e a 0°C. O sólido foi isolado por fil
tração e rapidamente triturado com 100 ml de hidróxido de sô
dio, resfriado a 0° ou menos, seguida da lavagem com água destilada a pH 7. A dicloropiridazina bruta secou no ar e ren

deu 30 g (40%) e então foi extraída, com éter de petróleo (30-60°), para formar dicloropiridazina pura 12,6 g; cristais brancos de ponto de fusão 67,9 - 68,1°C (literatura 68-69°).

- 3,6 - diiodopiridazina - Preparação^(46b)

A uma solução de 30g (0,2 mol) de iodeto de sódio e 4 gotas de ácido iodídrico 50% em 150 ml de acetona, aquecida sob refluxo, foi adicionado gota a gota 14,9 g (0,1 mol) de 3,6 - dicloropiridazina, dissolvida em 50 ml de acetona. Esta operação dura cerca de 10 minutos e é mantida com agitação. Mais duas porções da solução acetona-ácido iodídrico foram adicionadas com intervalos de meia hora, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2 horas. O precipitado de sal inorgânico (cloreto de sódio) foi removido por filtração: 4,58 g. Uma solução de 6 g de iodeto de sódio, 4 gotas de ácido iodídrico e 50 ml de acetona, foi adicionada e a mistura foi aquecida com agitação por 30 minutos. O sal inorgânico (0,67g), foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado para um terço do volume, por destilação a vácuo e aproximadamente 50 ml de água foi adicionada. O produto cru, 3,6 - diiodopiridazina, foi obtido com um rendimento de 50%, o produto foi extraído em um soxhlet por éter de petróleo e produziu agulhas finas brancas 156,5° - 157,7° (literatura 157 - 158°C).

- 3-metoxi - 6-cloropiridazina - Preparação^{(48) (49)}

Para este composto foram usados dois métodos de preparação:

a) Como o 3 - metoxi - 6 - cloropiridazina era produto da reação de 3,6-dicloropiridazina com metóxido de sódio, foi usado o procedimento geral de isolamento de produtos⁽⁴⁸⁾.

A reação foi feita a 35°C. Os reagentes foram mistu
rados em uma concentração três vezes superior a concentração
usada para cinética (0,075M).

A mistura de reação foi colocada em uma ampola. Esta
foi selada e colocada em um banho termostatizado. Depois de
4 horas de reação a ampola foi retirada e resfriada. O sol
vente foi evaporado a um terço do volume. A mistura de rea
ção foi colocada em um excesso de água (100 ml) e extraída com
éter (2 x 20 ml) a fração etérea foi lavada várias vezes com
água e seca com sulfato de magnésio. A evaporação do solven
te deu um sólido impuro. Este foi dissolvido em hexano. A
evaporação parcial do hexano e o resfriamento da mistura deu
um precipitado branco, 3-metoxi-6-cloropiridazina, de ponto
de fusão 91-93°C (literatura 90,5°C). O produto mais puro,
foi obtido depois de repetir essa cristalização em hexano vá
rias vezes; e assim foi obtido um mínimo do composto, que só
deu para fazer identificação, por isso optamos pelo processo
de síntese, que será descrito agora.

b) Síntese⁽⁴⁹⁾:

Uma solução metanólica de 3,6-dicloropiridazina e me
tóxico de sódio na proporção (1:1,1M) foi aquecida durante uma
hora. O solvente foi evaporado e o resíduo recristalizado
com hexano, como descrito anteriormente.

Para identificar todos esses compostos: 3,6-dicloropi
ridazina, 3,6-diiodopiridazina e 3-metoxi-6-cloropiridazina,
foram feitas análises por métodos físicos, tais como: espec
tro de massa, infravermelho, ressonância magnética nuclear,
ponto de fusão e análise elementar. E todos foram de acordo
com os dados da literatura.

3.2. Procedimento geral para as determinações cinéticas:

Quando a reação foi feita a baixas temperaturas (até 45°C), estabilizamos no termostato, as soluções do substrato e nucleófilos separadamente, em balões volumétricos: misturamos os dois reagentes e completamos o volume com o mesmo solvente, também termostatizado. A partir desse momento, foi marcado o tempo inicial da reação. Em seguida retiramos as alíquotas e adicionamos ácido nítrico -0,05M em excesso para parar a reação. Depois titulamos os íons cloreto ou iodeto deslocado com nitrato de prata de concentração ~0,025N ou 0,09N.

Para temperaturas elevadas, a mistura dos reagentes (substrato e nucleófilo) foi feita a temperatura ambiente e as alíquotas foram colocadas em ampolas de vidro. Essas ampolas foram previamente resfriadas (imersas em banho de gelo), depois seladas e colocadas no termostato. Deixamos 10 minutos para termostatização das amostras, a partir desse instante, foi marcado o tempo inicial da reação. Depois retiramos uma ampola de cada vez em tempo pré-determinado; e colocamos em banho de gelo para parar a reação e titulamos.

Todas as reações foram feitas em duplicata, ou seja, para cada temperatura foram feitas duas séries de medidas, para comprovar se havia reprodutividade e também para se obter uma melhor precisão. E para cada reação foram usadas pelo menos três temperaturas diferentes.

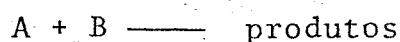
Para simplificar, colocaremos dados completos somente para uma determinação cinética de cada reação, tal como: uma tabela, a uma temperatura, o gráfico $(a-x)^{-1}$ x tempo(s) à mesma temperatura, e o gráfico de Arrhenius $\ln k$ x $1/T$ (K^{-1}). Para as outras temperaturas, apresentaremos apenas os resulta

dos obtidos para as constantes de velocidade.

3.3. Determinação das Constantes de Velocidade das Reações e dos Parâmetros de Arrhenius.

A determinação da constante de velocidade é feita pela medida do haleto deslocado durante a reação. O cálculo é feito através da equação geral para reações de 2º ordem, em que as concentrações iniciais dos reagentes são equimolares⁽⁵⁰⁾.

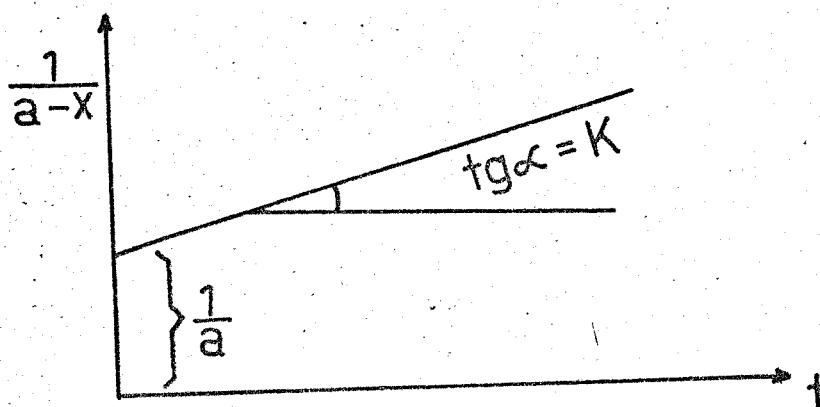
Para uma reação de 2º ordem:



a equação é:

$$\frac{1}{k t} = \frac{1}{a-x} - \frac{1}{a} \quad \text{onde} \quad \begin{array}{l} k \text{ em } \text{l mol}^{-1} \text{s}^{-1} \\ a = \text{conc. do substrato} \\ x = \text{conc. do haleto deslocado} \end{array}$$

Graficamente a constante de velocidade k pode ser determinada pela inclinação da reta.



Os valores das constantes de velocidade e as respectivas temperaturas foram usadas para os cálculos dos parâmetros de Arrhenius, cuja equação é:

$$k = B \cdot e^{-\Delta E^{\#}/RT}$$

onde:

$\Delta E^{\#}$ = energia de ativação ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$)

B = fator de frequência

T = temperatura absoluta (K)

R = constante dos gases ($\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \text{mol}^{-1}$)

k = constante de velocidade ($\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)

O fator de frequência B está relacionado com $\Delta S^{\#}$ de acordo com a teoria do estado de transição pela expressão:

$$\Delta S_{298,16}^{\#} = (\log B - \log K' \frac{T}{h}) R.$$

onde

K' = constante de Boltzman ($1,3844 \cdot 10^{-25} \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$)

h = constante de Planck ($6,6252 \cdot 10^{-34} \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$)

Faremos uso ainda das seguintes expressões:

$$\Delta H_{298,16}^{\#} = \Delta E_{298,16} - RT \quad (\text{J} \cdot \text{mol}^{-1})$$

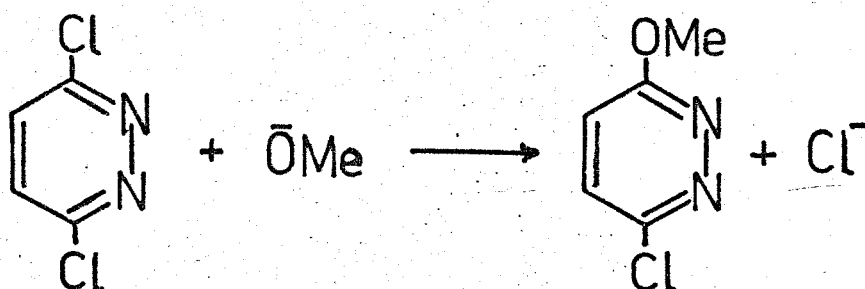
$$\Delta G_{298,16}^{\#} = \Delta H_{298,16}^{\#} - T \Delta S_{298,16}^{\#} \quad \text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Os cálculos foram feitos através de um programa para computação, elaborado pelo nosso grupo, para cada reação há um ajuste através de uma regressão linear pelo método dos mínimos

nimos quadrados.

3.4. Determinações Cinéticas

3.4.1. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com metóxido de sódio em metanol



- Faixa de Temperatura:
24,8 a 44,9°C
- Procedimento:
Veja item 3.2.
- Determinação da Constante de Velocidade e Parâmetros de Arrhenius:
Veja item 3.3.

Determinação Cinética Nº 1

Temperatura: $T = 29,9^\circ\text{C}$

a = concentração inicial do substrato = $0,0259 \text{ mol.l}^{-1}$

x = concentração do cloreto (mol.l^{-1})

Concentração da solução titulante (AgNO_3) = $2,020 \times 10^{-2} \text{ N}$

Volume da alíquota = 2,54 ml

Tabela 1

Tempo (s)	Vol. de AgNO_3 (ml)	$x \cdot 10^3$ ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$(a-x)^{-1}$ ($\text{l} \cdot \text{mol}^{-1}$)
900	0,420	3,34	44,33
1800	0,780	6,20	50,76
3000	0,976	7,76	55,12
4800	1,280	10,18	63,61
6600	1,524	12,15	72,56
9000	1,780	14,16	85,10
11400	1,930	15,35	94,69
13800	2,080	16,54	106,83

Com os dados da tabela 1 construimos o gráfico 1, $(a-x)^{-1}$ x $t(s)$.

O valor da constante de velocidade obtida a partir desses dados, foi:

$$k = 4,825 \times 10^{-3} \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

Tabela 2

Constantes de velocidades obtidas para todas as temperaturas que foram feitas as determinações cinéticas:

t (°C)	$1/T \cdot 10^3$ (K ⁻¹)	$k \cdot 10^3$ l.mol ⁻¹ .s ⁻¹	ln k
24,8	3,356	2,911	-5,84
24,8	3,356	2,968	-5,82
29,9	3,300	4,831	-5,33
29,9	3,300	4,825	-5,33
35,2	3,243	8,235	-4,79
35,2	3,243	7,550	-4,88
44,9	3,144	17,600	-4,04
44,9	3,144	18,600	-3,98

Com os valores obtidos nesta tabela podemos fazer o gráfico de Arrhenius, gráfico 2, ln k x 1/T(K⁻¹).

Os valores encontrados para os parâmetros de Arrhenius foram:

$$E_a = 71,18 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\log B = 9,95$$

$$\text{Coef. de correlação} = 0,9992$$

$$\Delta S_{298,16}^\# = 62,74 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$$

$$\Delta G_{298,16}^\# = 87,41 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\Delta H_{298,16}^\# = 68,70 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

t °C	k l.mol ⁻¹ .s ⁻¹
0	$2,182 \times 10^{-4}$
25	$3,021 \times 10^{-3}$
50	$2,785 \times 10^{-2}$
100	$9,692 \times 10^{-1}$

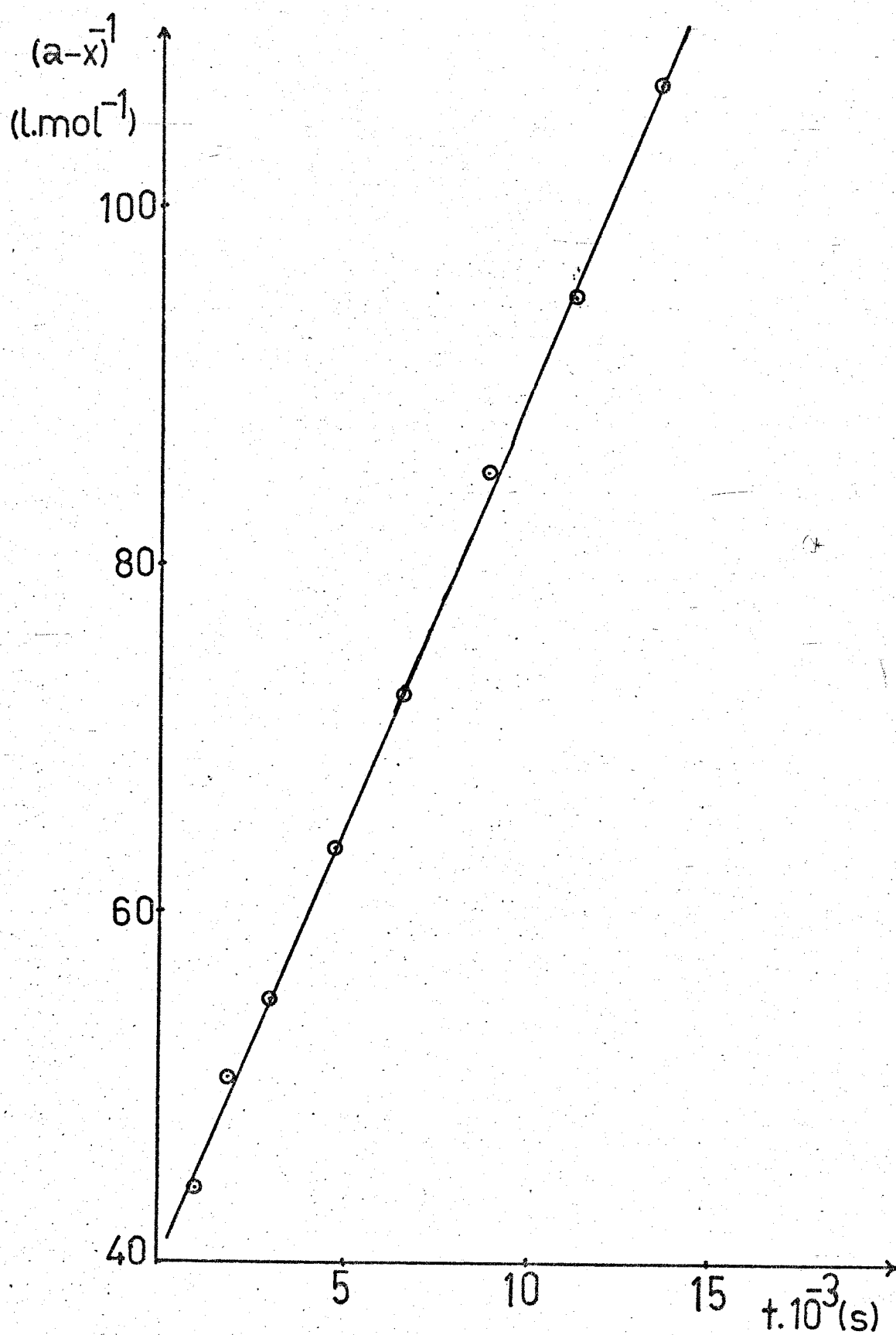
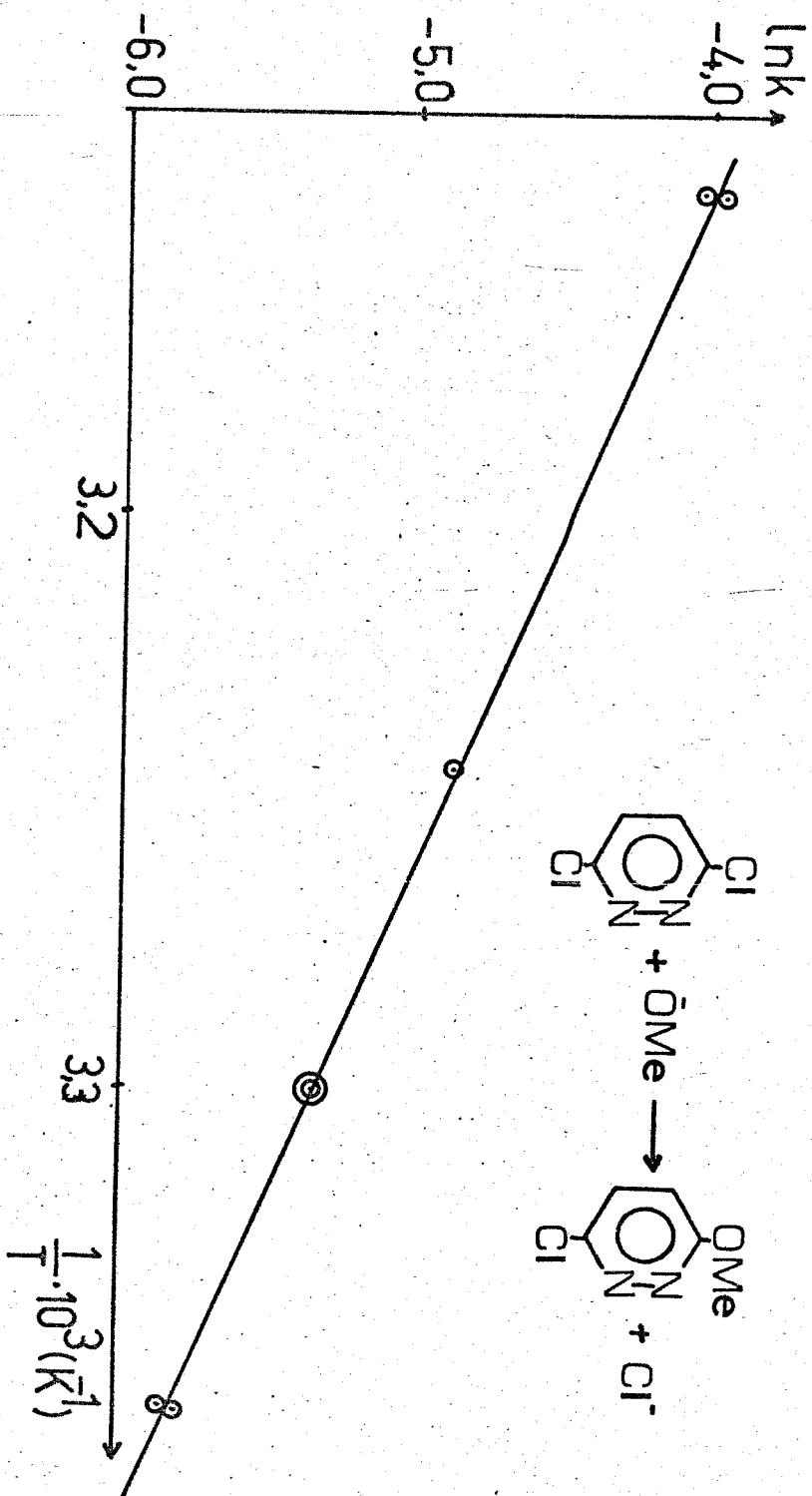


GRÁFICO 1

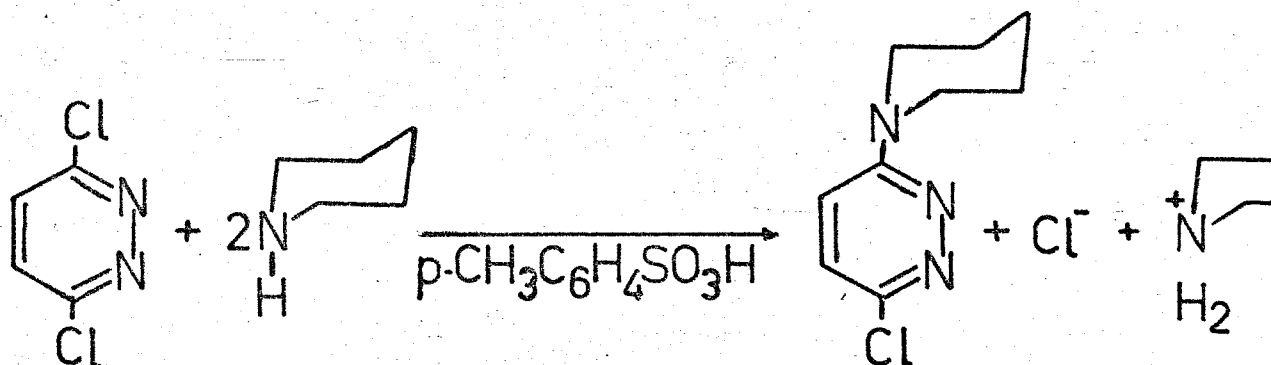
Determinação cinética nº 1

Temperatura = 29,9°C

GRÁFICO 2
GRÁFICO DE ARRHENIUS



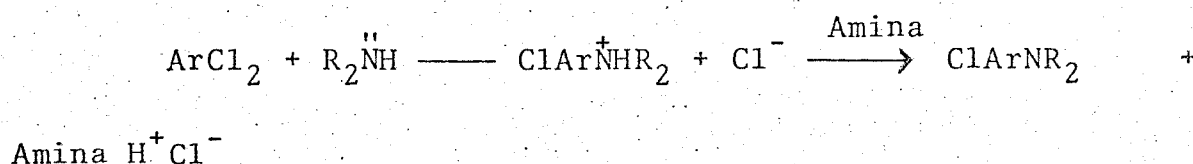
3.4.2. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com piperidina em metanol



Para esta reação utilizamos as seguintes condições:

- 1 - equivalente de dicloropiridazina
- 2,5 - equivalentes de piperidina
- 0,5 - equivalente de ácido toluenosulfônico.

O excesso de piperidina foi usado como base e o ácido p-toluenosulfônico para ajudar a deslocar o equilíbrio para esquerda:



a função da Amina H^+Cl^- é a seguinte:

$\text{H-Solv.} + \text{Amina} \rightleftharpoons \text{Solv}^- + \text{Amina H}^+$ então a adição de Amina H^+ força o equilíbrio à esquerda.

- Faixa de Temperatura:

95 a 127°C

- Procedimento:

Veja item 3.2.

- Determinação da Constante de Velocidade e Parâmetros de Arrhenius:

Veja item 3.3.

Determinação Cinética Nº 2

Temperatura: 127 °C

a = concentração inicial do substrato = $0,0250 \text{ mol.l}^{-1}$

x = concentração do cloreto (mol.l^{-1})

Concentração da solução titulante (AgNO_3) = $2,279 \times 10^{-2} \text{ N}$

Volume da alíquota = 2,51 ml

Tabela 3

Tempo (s)	Vol. de AgNO_3 (ml)	$x \cdot 10^3$ (mol.l^{-1})	$(a-x)^{-1}$ (l.mol^{-1})
600	0,624	5,67	51,73
1200	0,960	8,72	61,42
2100	1,220	11,08	71,83
3300	1,520	13,80	89,28
4800	1,700	15,44	104,60
6600	1,900	17,25	129,03
9600	2,098	19,05	168,06

A partir desses dados o valor da constante de velocidade é: $k = 1,290 \times 10^{-2} \text{ l.mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Com os dados da tabela 3, foi construído o gráfico 3, $(a-x)^{-1}$ x tempo(s).

Com os valores das constantes de velocidades, obtidas para todas as temperaturas que foram feitas as determinações cinéticas, foi feita a tabela 4.

Tabela 4

t (°C)	$1/T \cdot 10^3$ (K ⁻¹)	$k \cdot 10^3$ l.mol ⁻¹ .s ⁻¹	lnk
95,0	2,716	3,310	-5,71
95,0	2,716	3,330	-5,71
100,0	2,680	4,350	-5,44
100,0	2,680	3,900	-5,55
110,0	2,610	6,380	-5,05
127,0	2,499	13,400	-4,31
127,0	2,499	12,900	-4,35

O gráfico $\ln k \times 1/T(K^{-1})$, gráfico número 4, foi traçado com os valores da tabela 4.

Os valores dos parâmetros de Arrhenius, encontrados foram:

$$E_a = 52,98 \text{ kJ. mol}^{-1}$$

$$\log B = 5,03$$

$$\text{Coef. correlação} = 0,9984$$

$$\Delta S_{298,16}^\# = -156,9 \text{ J.mol}^{-1} \cdot K^{-1}$$

$$\Delta G_{298,16}^\# = 97,28 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\Delta H_{298,16}^\# = 50,50 \text{ kJ. mol}^{-1}$$

t °C	k l.mol ⁻¹ .s ⁻¹
0	$7,980 \times 10^{-6}$
25	$5,640 \times 10^{-5}$
50	$2,947 \times 10^{-4}$
100	$4,138 \times 10^{-3}$

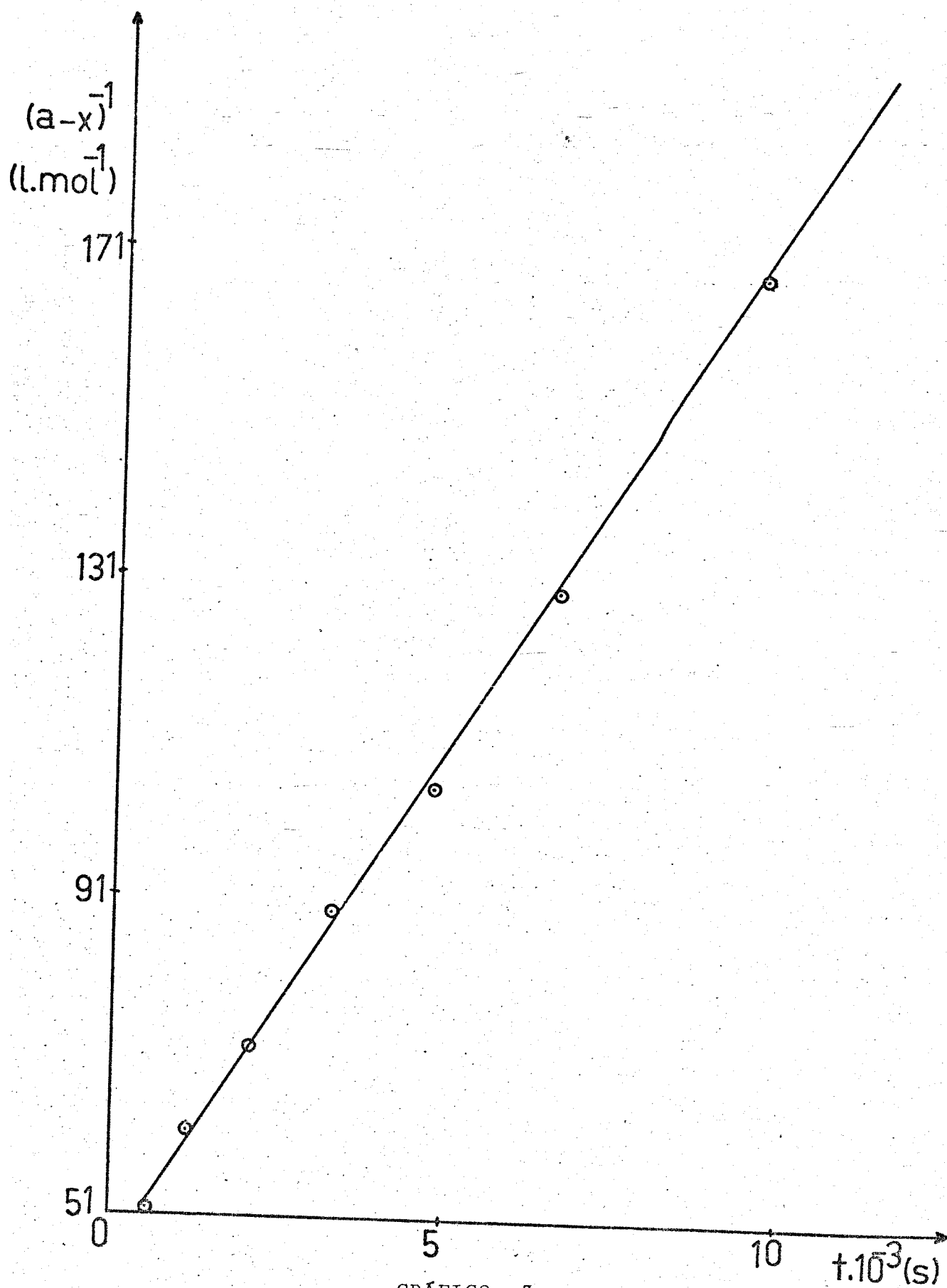


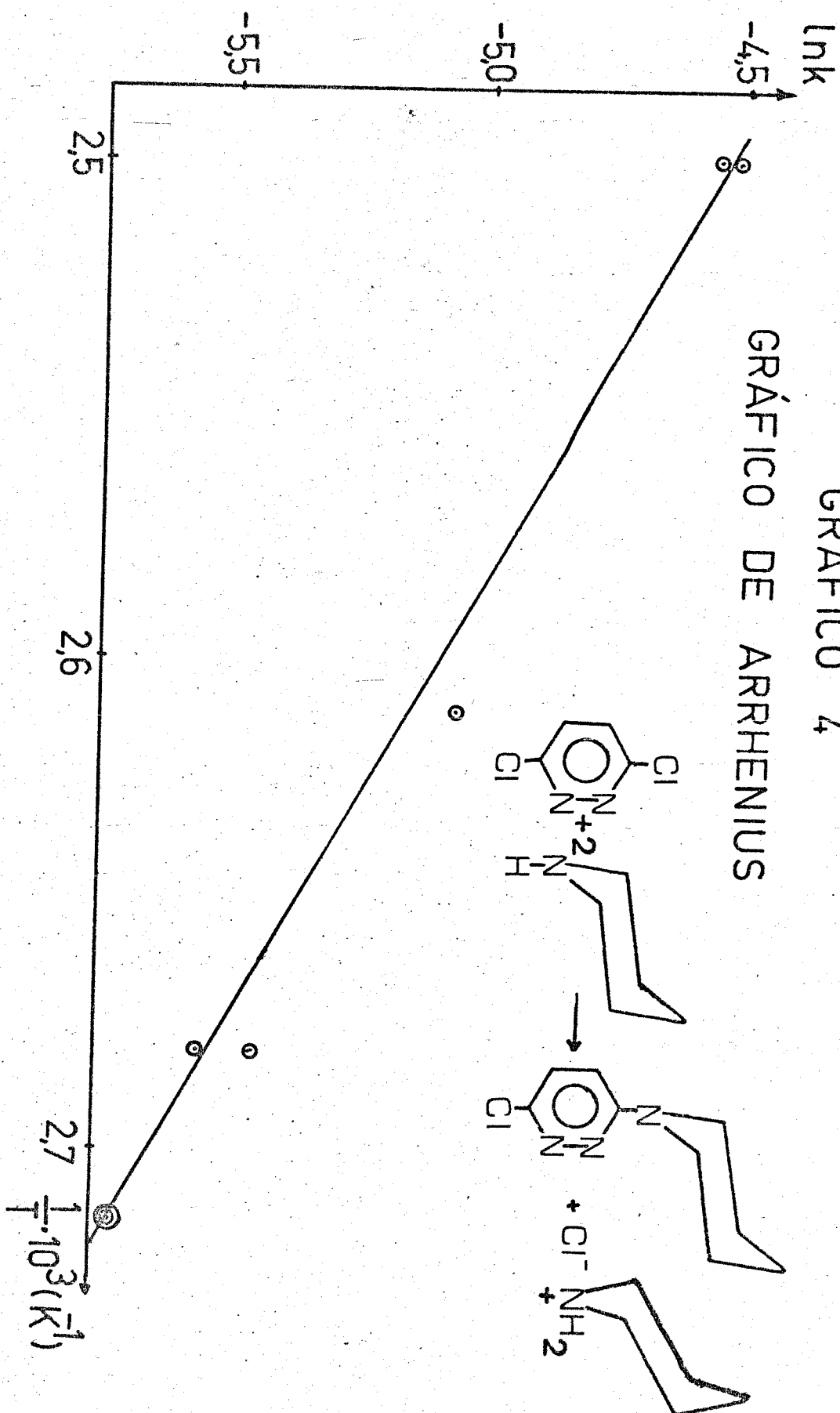
GRÁFICO 3

Determinação cinética nº 2

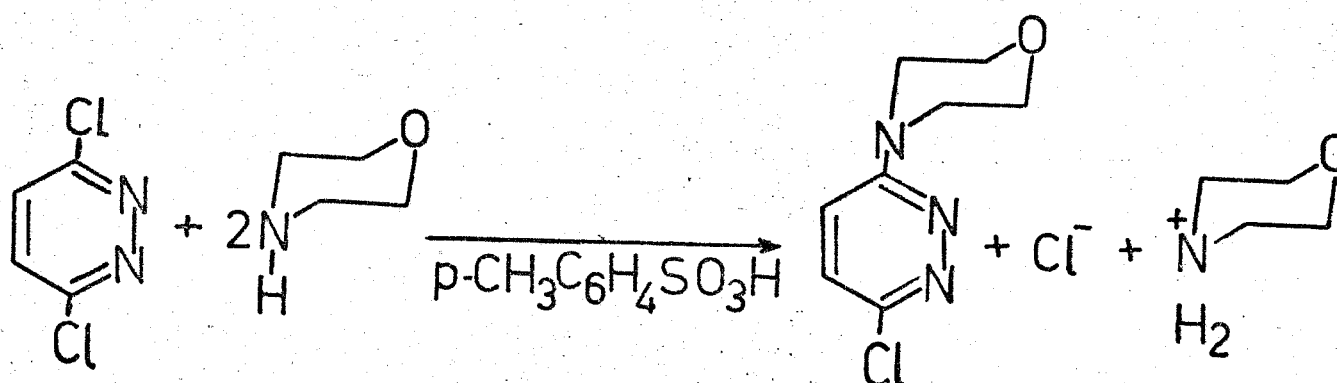
Temperatura = 127,0°C

GRÁFICO 4

GRÁFICO DE ARRHENIUS



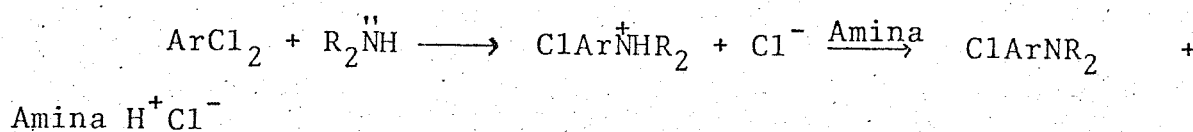
3.4.3. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com morfolina em metanol



Análoga a reação com a piperidina, utilizamos:

- 1 - Equivalente de 3,6-dicloropiridazina
- 2,5 - Equivalentes de morfolina
- 0,5 - Equivalente de ácido p-toluenosulfônico

Análoga a reação anterior (para piperidina), o excesso de morfolina foi usado como base e o ácido p-toluenosulfônico para ajudar a deslocar o equilíbrio para esquerda.



a função da Amina H⁺Cl⁻ é a seguinte: H-Solv. + Amina $\rightleftharpoons$ Solv⁻ + Amina H⁺ então a adição de amina H⁺ força o equilíbrio à esquerda.

- Faixa de Temperatura:

109,5 a 129,9°

- Procedimento

Veja item 3.2.

- Determinação da Constante de Velocidade e Parâmetros de Arrhenius:

Veja item 3.3.

Determinação Cinética Nº 3

Temperatura = 129,9°C

a = concentração inicial do substrato = $0,0250 \text{ mol.l}^{-1}$

x = concentração de cloreto (mol.l^{-1})

Concentração da solução titulante (AgNO_3) = $2,020 \times 10^{-2} \text{ N}$

Volume da alíquota = 2,51 ml

Tabela 5

Tempo (s)	Vol. de AgNO_3 (ml)	$x \cdot 10^3$ (mol.l^{-1})	$(a-x)^{-1}$ (l.mol^{-1})
900	0,120	0,97	41,61
3900	0,356	2,86	45,17
7500	0,584	4,70	49,26
11100	0,776	6,25	53,33
14400	0,950	7,65	57,64
18000	1,106	8,90	62,11
21600	1,220	9,82	65,88
24000	1,290	10,38	68,40
31200	1,504	12,11	77,58

A partir desses dados, o valor da constante de velocidade é:

$$k = 1,185 \times 10^{-3} \text{ l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$$

Com os dados da tabela 5, foi traçado o gráfico 5, $(a-x)^{-1} \times t(\text{s})$.

Com os valores das constantes de velocidades, obtidas para todas as temperaturas que foram feitas as determinações cinéticas, foi feita a tabela 6.

Tabela 6

t (°C)	$1/T \cdot 10^3$ (K ⁻¹)	$k \cdot 10^4$ l.mol ⁻¹ s ⁻¹	lnk
109,50	2,613	5,063	-7,59
109,50	2,613	4,693	-7,66
124,75	2,513	9,844	-6,92
124,75	2,513	9,804	-6,93
129,90	2,481	11,850	-6,74
129,90	2,481	11,880	-6,73

O gráfico $\ln k \times 1/T(\text{K}^{-1})$, gráfico 6, foi traçado com os valores da tabela 6.

Os valores dos parâmetros de Arrhenius encontrados foram:

$$E_a = 56,46 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\log B = 4,396$$

$$\text{Coef. de Correlação} = 0,9978$$

$$\Delta S_{298,16}^{\#} = -169,10 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$$

$$\Delta G_{298,16}^{\#} = 104,40 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\Delta H_{298,16}^{\#} = 53,98 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

t	k
°C	$\text{l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$
0	$3,984 \times 10^{-7}$
25	$3,204 \times 10^{-6}$
50	$1,865 \times 10^{-5}$
100	$3,115 \times 10^{-4}$

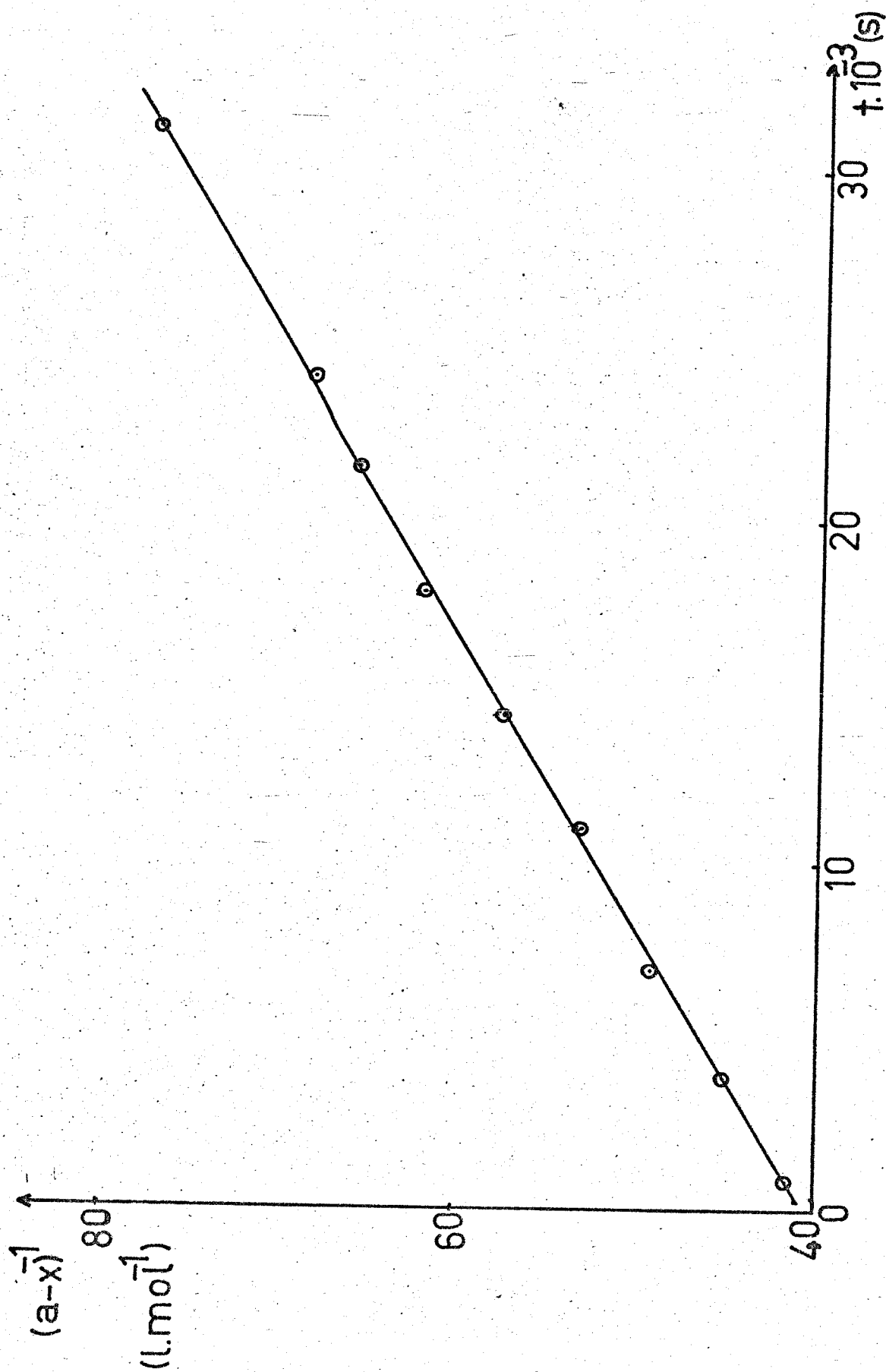


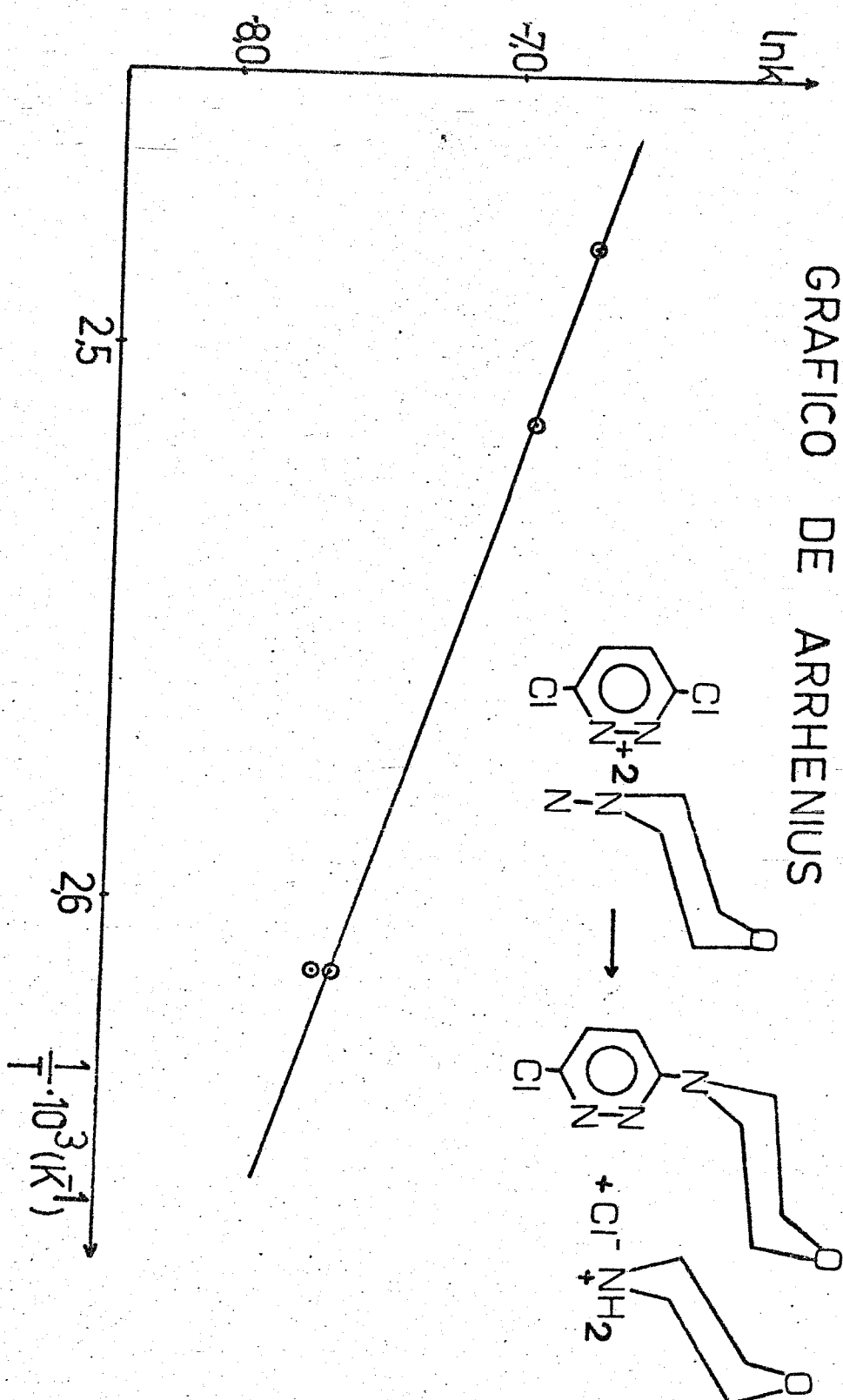
GRÁFICO 5

Determinação cinética nº 3

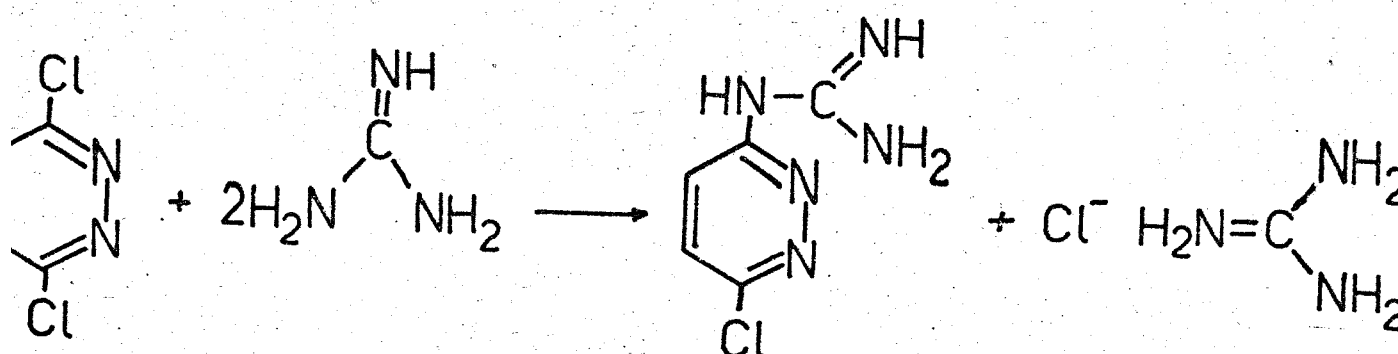
Temperatura = 129,9°C

GRÁFICO 6

GRÁFICO DE ARRHENIUS



3.4.4. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com guanidina em etanol



- Procedimento:

Para esta reação usamos cloridrato de guanidina e etóxido de sódio em etanol porque a guanidina é uma base tão forte, que o metóxido de sódio, em metanol, é inadequado para a liberação da guanidina livre do seu cloridrato. Assim foi usado etóxido de sódio em etanol que é uma base mais forte.

No nosso balão de reação tínhamos:

1 Eq. de 3,6-Dicloropiridazina

2 Eq. de Etóxido de sódio

4 Eq. de Cloridrato de guanidina

Os 2 Eq. de etóxido neutralizam 2 Eq. de cloridrato de guanidina e assim resulta:

- 1 Eq. de 3,6 Dicloropiridazina
- 2 Eq. de Cloridrato de guanidina
- 2 Eq. de guanidina livre

Determinamos a concentração inicial do cloreto na solução e cada amostra a ser titulada era descontado o cloreto inicial.

- Faixa de Temperatura:

29,9 a 49,8°C

- Procedimento:

Veja item 3.2.

- Determinação da Constante de Velocidade* e Parâmetros de Arrhenius - Veja item 3.3.

Determinação Cinética Nº 4

Temperatura = 29,9°C

a = concentração inicial do substrato = $0,025 \text{ mol.l}^{-1}$

x = concentração do cloreto (mol.l^{-1})

Concentração da solução titulante (AgNO_3) = $9,180 \times 10^{-2} \text{ N}$

Volume da alíquota = 2,49 ml

(*) Os valores das constantes de velocidade para esta reação, citados nesta tese, devem ser divididos por 2 porque usou-se 2 Eq. do reagente nucleofílico para 1 Eq. do substrato. E os valores de: $\log B$, $\Delta S^\ddagger$ e $\Delta G^\ddagger$ diminuem de 0,3010.

Tabela 7

Tempo (s)	Vol. de AgNO_3 (ml)	$x \cdot 10^3$ ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$(a-x)^{-1}$ ($\text{l} \cdot \text{mol}^{-1}$)
60	0,061	2,25	43,96
600	0,081	2,99	45,43
1320	0,116	4,28	48,26
3000	0,181	6,67	54,64
4800	0,224	8,26	59,74
6600	0,285	10,51	69,01
8400	0,323	11,91	76,39

A partir desses dados a constante de velocidade é:

$$k = 3,943 \times 10^{-3} \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

Com os dados da tabela 7, foi traçado o gráfico 7, $(a-x)^{-1}$ x $t(\text{s})$.

Com os valores das constantes de velocidades, obtidas para todas as temperaturas que foram feitas as determinações cinéticas, foi feita a tabela 8.

Tabela 8

t	$1/T \cdot 10^3$	$k \cdot 10^3$	
°C	(K ⁻¹)	(1.mol ⁻¹ s ⁻¹)	lnk
29,90	3,300	3,766	-5,58
29,90	3,300	3,943	-5,54
39,96	3,194	5,627	-5,18
39,96	3,194	5,632	-5,18
49,80	3,096	7,744	-4,86

O gráfico $\ln k \times 1/T$ (K⁻¹), gráfico 8, foi traçado com os valores da tabela 8.

Os valores dos parâmetros de Arrhenius encontrados foram:

$$E_a = 28,74 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\log B = 2,54$$

$$\text{Coef. de Correlação} = 0,9981$$

$$\Delta S_{298,16}^\# = -204,60 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$$

$$\Delta G_{298,16}^\# = 87,26 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\Delta H_{298,16}^\# = 26,26 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

Constantes de Velocidades Calculadas

t	k
°C	1.mol ⁻¹ s ⁻¹
0	$1,110 \times 10^{-3}$
25	$3,208 \times 10^{-3}$
50	$7,865 \times 10^{-3}$
100	$3,297 \times 10^{-2}$

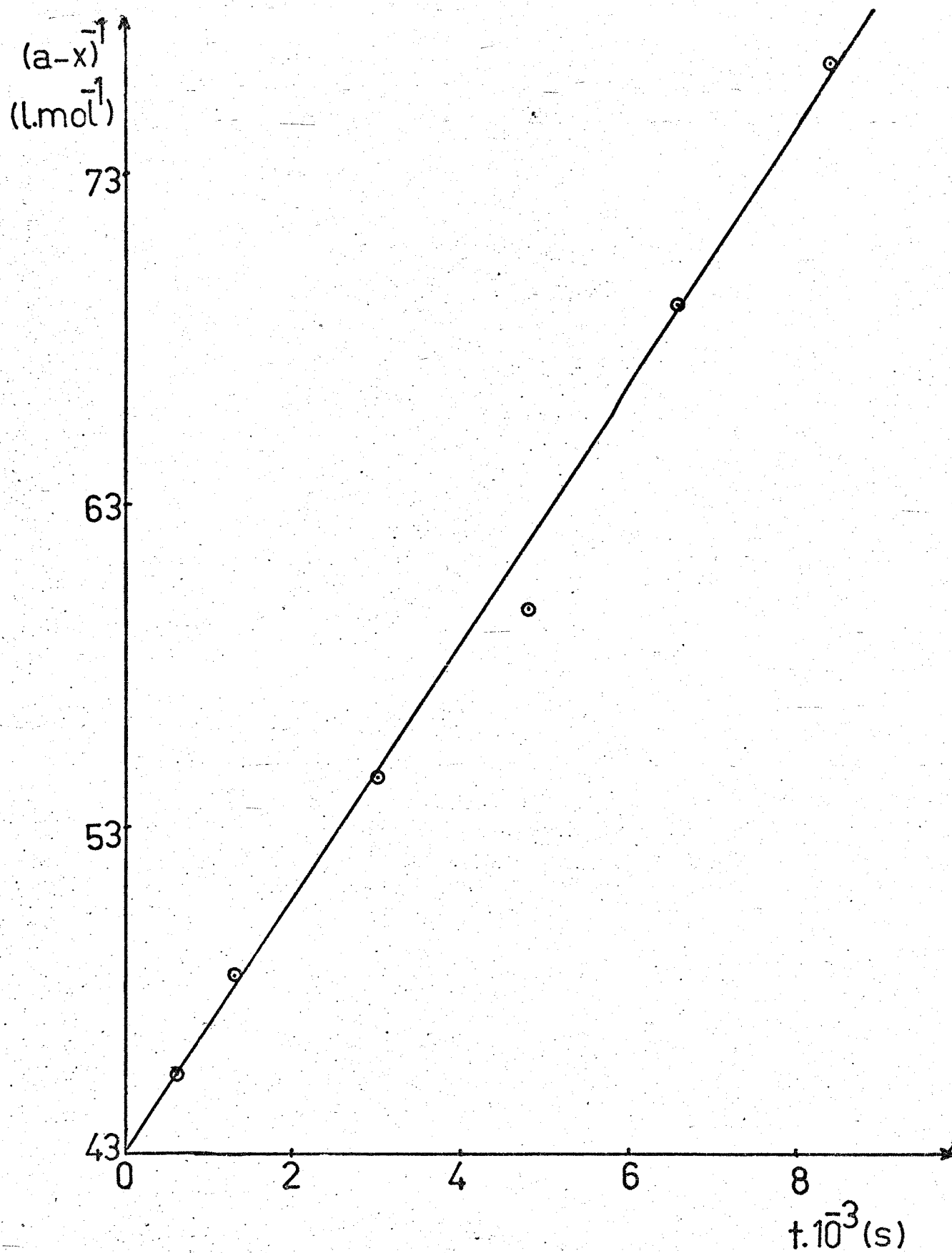


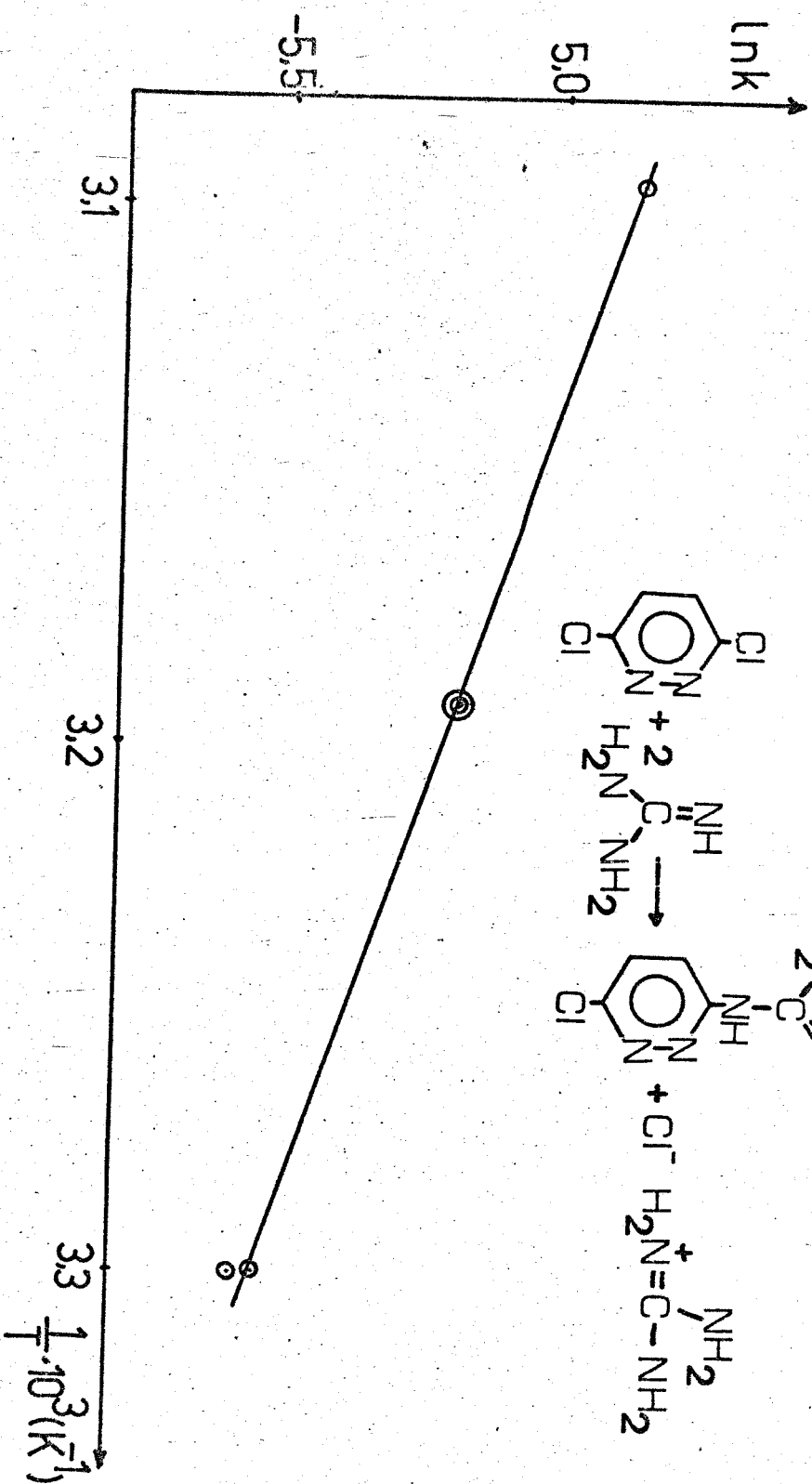
GRÁFICO 7

Determinação cinética nº 4

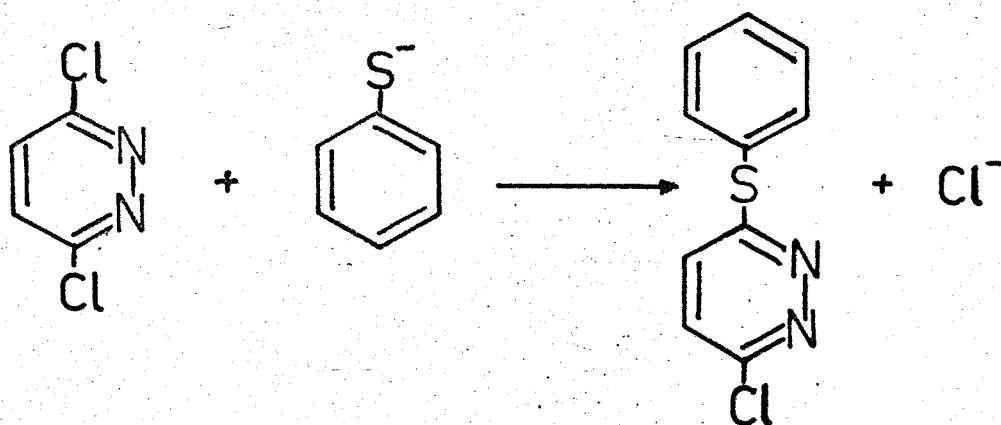
Temperatura = 29,9°C

GRÁFICO 8

GRÁFICO DE ARRHENIUS



3.4.5. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com tiofenóxido de sódio em metanol.



- Procedimento:

Substrato e nucleófilo foram adicionados em quantidades equivalentes e as determinações foram feitas nas temperaturas de: 24,8°, 35,0° e 44,9°C. As amostras foram recebidas numa solução de permanganato de potássio (2M) e ácido nítrico (6M). Essa mistura faz parar a reação e evita a interferência de tiofenóxido nas titulações de cloreto com nitrato de prata.

- Determinação da Constante de Velocidade e Parâmetros de Arrhenius:

Veja item 3.3.

Determinação Cinética N° 5

Temperatura = 44,9°C

a = concentração inicial do substrato = $2,510 \times 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$

x = concentração do cloreto (mol.l^{-1})

Concentração da solução titulante (AgNO_3) = $2,405 \times 10^{-2} \text{ N}$

Volume da alíquota = 2,59ml

Tabela 9

Tempo (s)	Vol. de AgNO_3 (ml)	$x \cdot 10^3$ ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$(a-x)^{-1}$ ($\text{l} \cdot \text{mol}^{-1}$)
360	0,320	2,97	45,19
1260	0,668	6,20	52,91
2100	0,898	8,33	59,63
3000	1,074	9,97	66,09
4200	1,296	12,03	76,51
5400	1,444	13,40	85,47
6600	1,602	14,87	97,75
7800	1,700	15,78	107,30

A partir desses dados a constante de velocidade é:

$$k = 6,80 \times 10^{-3} \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

Com os dados da tabela 9 foi construído o gráfico 9, $(a-x)^{-1} \times t(\text{s})$.

Com os valores das constantes de velocidades, obtida para todas as temperaturas que foram feitas as determinações cinéticas, foi feito a tabela 10.

Tabela 10

t	$1/T \cdot 10^3$	$k \cdot 10^3$	
°C	(K ⁻¹)	(1.mol ⁻¹ s ⁻¹)	lnk
24,80	3,356	1,350	-6,61
24,80	3,356	1,390	-6,58
35,00	3,245	3,300	-5,71
35,00	3,245	3,280	-5,72
44,90	3,144	6,800	-4,99
44,90	3,144	8,390	-4,78

O gráfico $\ln k \times 1/T$ (K⁻¹), gráfico 10, foi traçado com os valores da tabela 10.

Os valores dos parâmetros de Arrhenius encontrados foram:

$$E_a = 66,90 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\log B = 8,89$$

$$\text{Coef. de Correlação} = 0,9961$$

$$\Delta S_{298,16}^\# = -83,56 \text{ J mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

$$\Delta G_{298,16}^\# = 89,34 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\Delta H_{298,16}^\# = 64,43 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

Constantes de Velocidade Calculadas

t	k
°C	1.mol ⁻¹ s ⁻¹
0	$1,173 \times 10^{-4}$
25	$1,386 \times 10^{-3}$
50	$1,119 \times 10^{-2}$
100	$3,146 \times 10^{-1}$

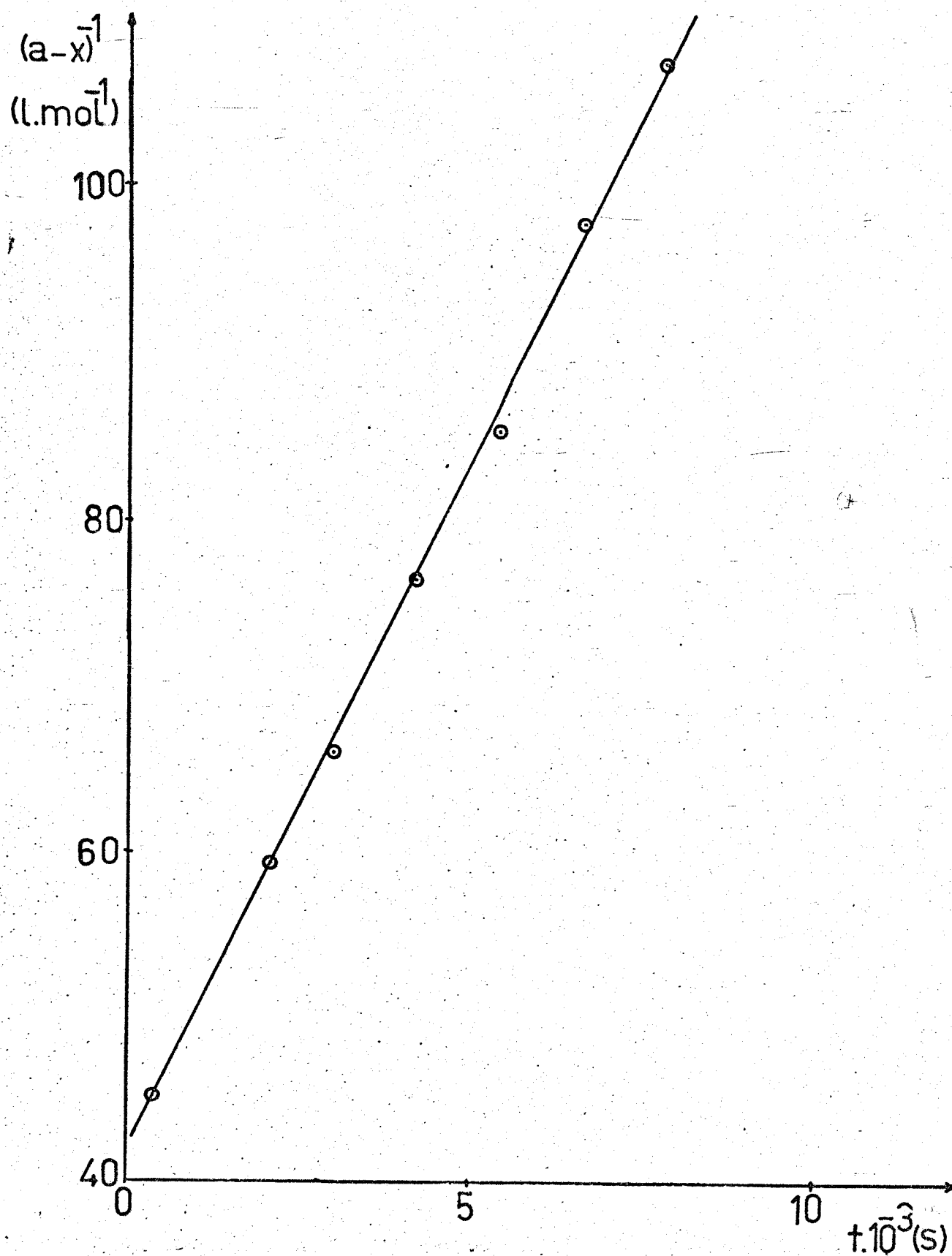


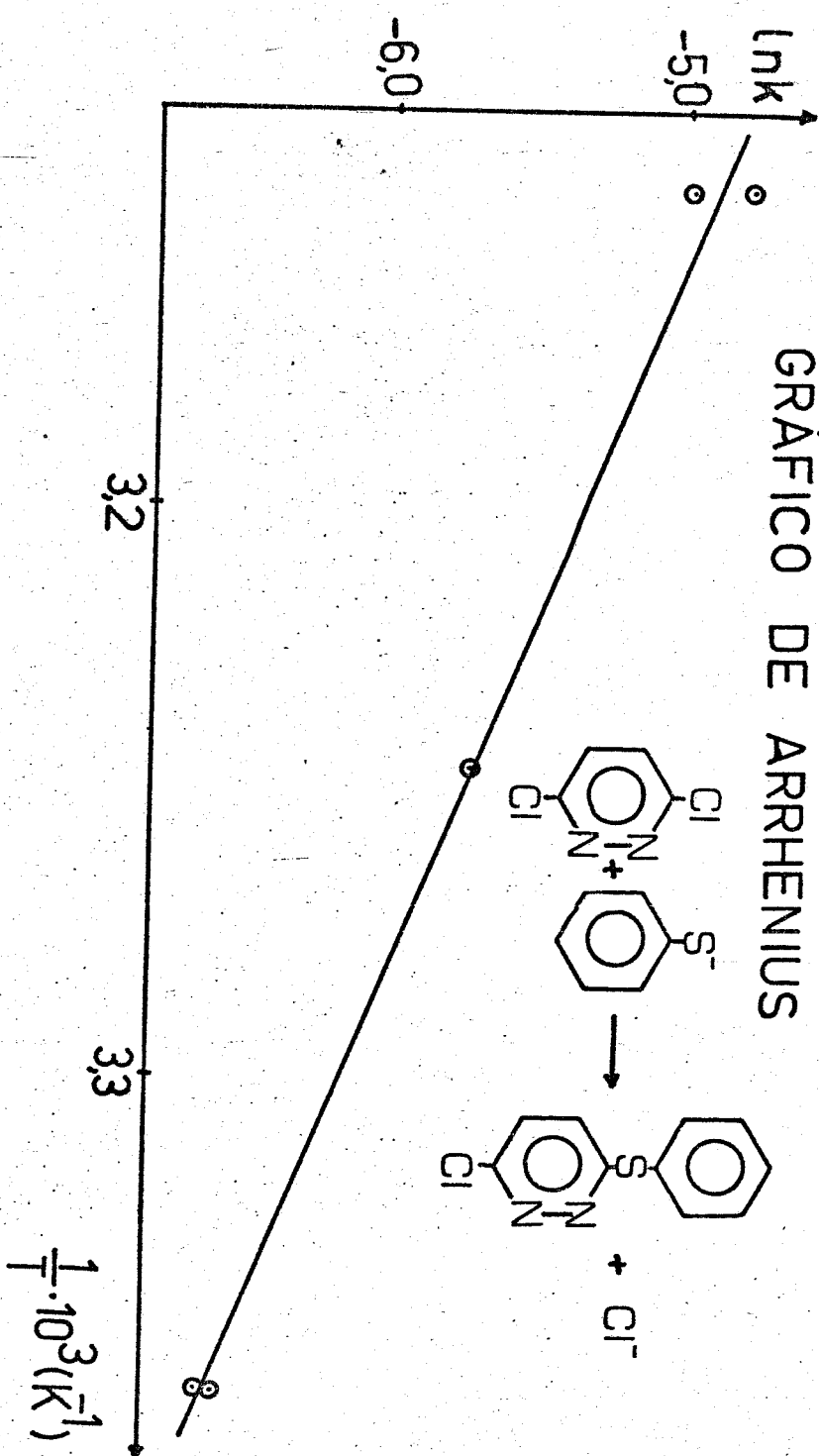
GRÁFICO 9

Determinação cinética nº 5

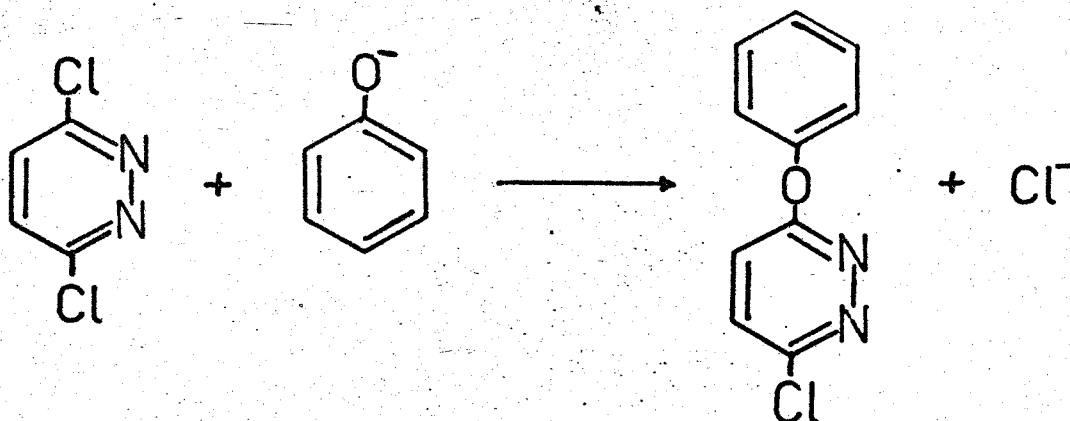
Temperatura = $44,9^{\circ}\text{C}$

GRÁFICO 10

GRÁFICO DE ARRHENIUS



3.4.6. Reação de 3,6-Dicloropiridazina com fenóxido de sódio em metanol



- Faixa de Temperatura:

80,65 a 101,32°C

- Procedimento:

Veja item 3.2.

- Determinação da Constante de Velocidade e Parâmetros de Arrhenius

Veja item 3.3.

Determinação Cinética nº 6

Temperatura = 91,02°C

a = concentração inicial do substrato = $2,616 \times 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$

x = concentração do cloreto (mol.l^{-1})

Concentração da solução titulante (AgNO_3) $2,458 \times 10^{-2} \text{ N}$

Volume da alíquota = 2,51 ml.

Tabela 11

Tempo (s)	Vol. de AgNO_3 (ml)	$x \cdot 10^3$ mol.l^{-1}	$(a-x)^{-1}$ l.mol^{-1}
600	0,560	5,48	48,35
1200	0,800	7,83	54,55
1830	1,000	9,79	61,09
3000	1,264	12,37	72,52
4200	1,456	14,25	83,96
5400	1,580	15,47	95,97
6600	1,670	16,35	101,94

A constante de velocidade:

$$k = 9,21 \times 10^{-3} \text{ l.mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

Com os dados da tabela 11, construímos o gráfico 11, $(a-x)^{-1}$ x $t(\text{s})$.

Com os valores das constantes de velocidades, obtidas para as temperaturas que foram feitas as determinações cinéticas, construímos a tabela 12.

Tabela 12

t °C	1/T . 10 ³ (K ⁻¹)	k.10 ³ (l.mol ⁻¹ s ⁻¹)	lnk
80,65	2,826	3,468	-5,66
80,65	2,826	3,476	-5,66
91,02	2,746	8,706	-4,74
91,02	2,746	9,210	-4,69
101,32	2,670	15,940	-4,14
101,32	2,670	17,470	-4,05

Com os valores desta tabela acima foi traçado o gráfico 12, lnk x 1/T (K⁻¹).

Os valores dos parâmetros de Arrhenius encontrados foram:

$$E_a = 83,82 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\log B = 9,93$$

$$\text{Coef. de Correlação} = 0,9938$$

$$\Delta S_{298,16}^{\#} = -63,03 \text{ J.mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

$$\Delta G_{298,16}^{\#} = 100,10 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\Delta H_{298,16}^{\#} = 81,34 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

Constantes de Velocidade Calculadas

t °C	k l.mol ⁻¹ s ⁻¹
0	8,055x10 ⁻⁷
25	1,779x10 ⁻⁵
50	2,433x10 ⁻⁴
100	1,591x10 ⁻²

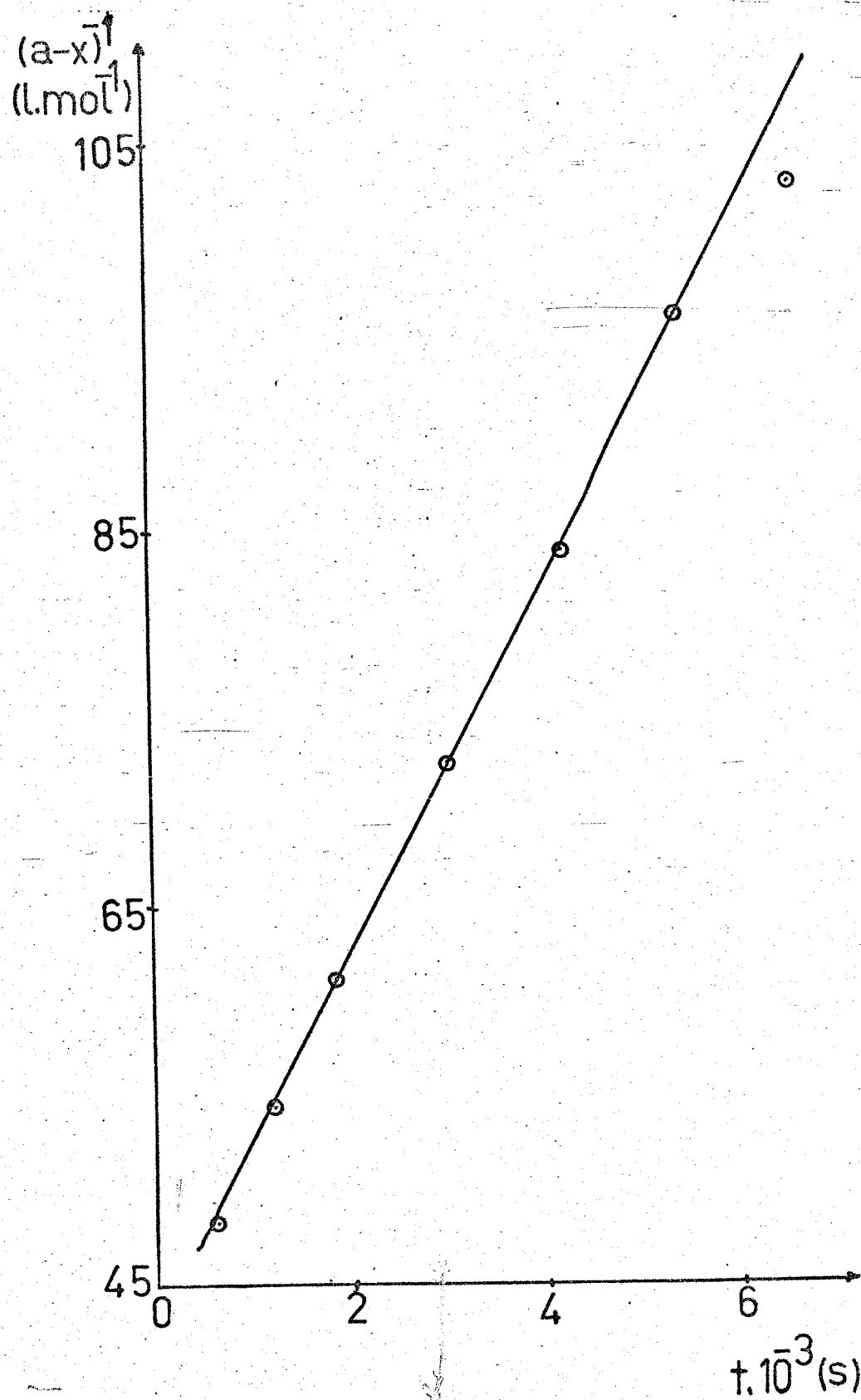


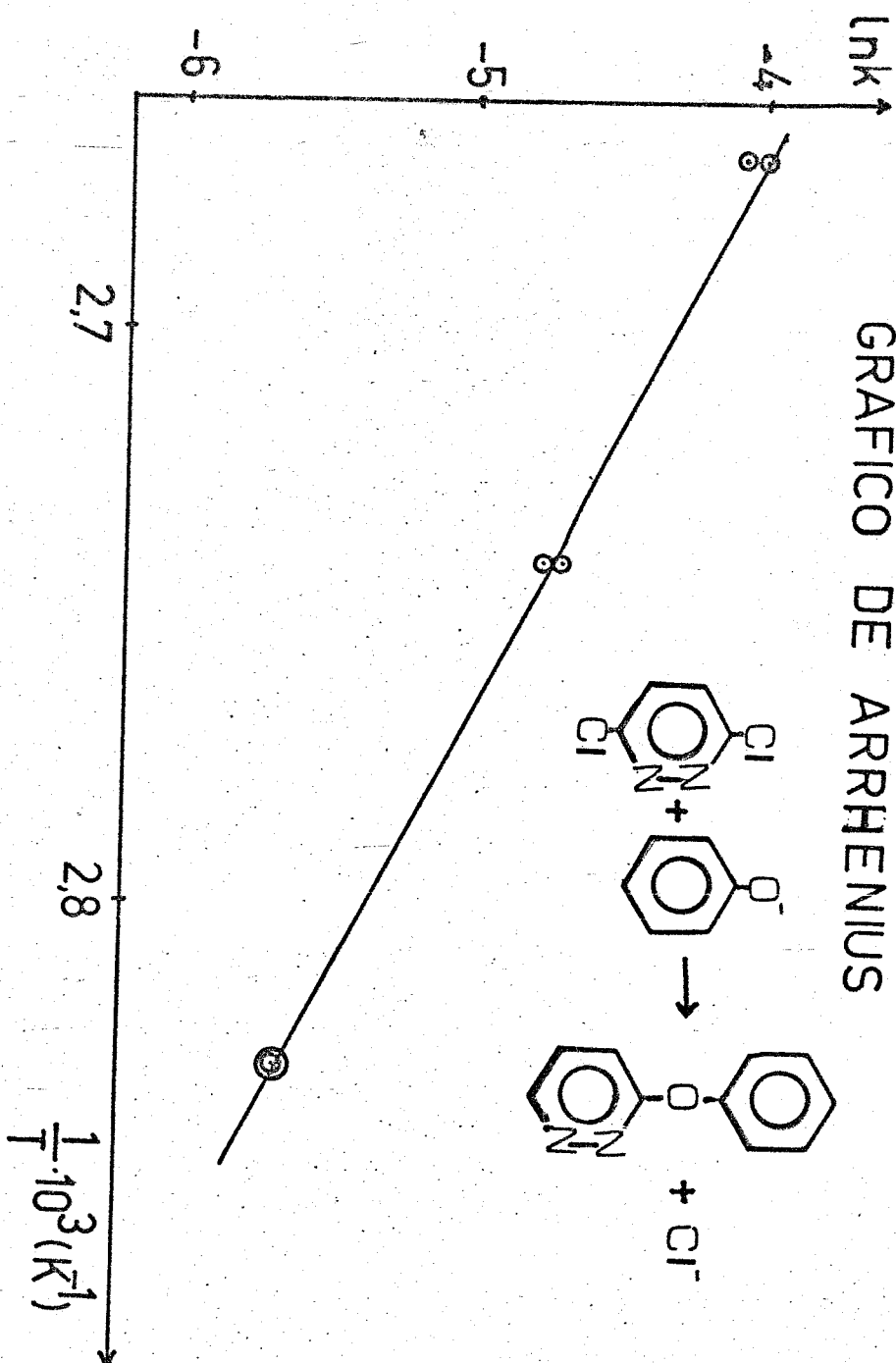
GRÁFICO 11

Determinação cinética nº 6

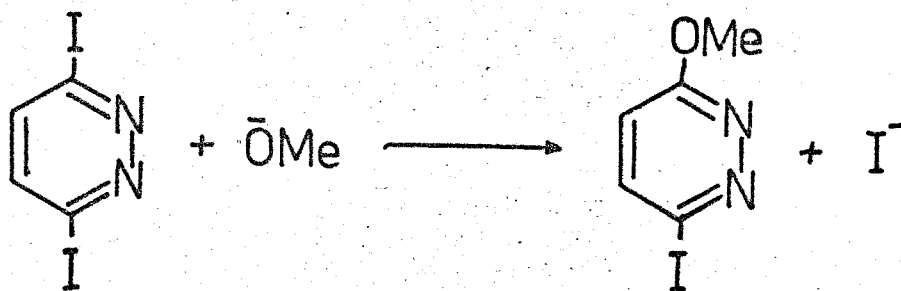
Temperatura = $91,02^\circ\text{C}$

GRÁFICO 12

GRÁFICO DE ARRHENIUS



3.4.7. Reação de 3,6-Diidopiridazina com metóxido de sódio em metanol



- Faixa de Temperatura:

20 a 39°C

- Procedimento

Veja item 3.2.

- Determinação da Constante de Velocidade e Parâmetros de Arrhenius

Veja item 3.3.

Determinação Cinética nº 7

Temperatura = 29,9°C

a = concentração inicial do substrato = $0,0253 \text{ mol.l}^{-1}$

Concentração da solução titulante (AgNO_3) = $1,951 \times 10^{-2} \text{ N}$

x = concentração de iodeto (mol.l^{-1})

Volume da alíquota = 2,59 ml

Tabela 13

Tempo (s)	Vol. de AgNO ₃ (ml)	$x \cdot 10^3$ (mol.l ⁻¹)	$(a-x)^{-1}$ (l.mol ⁻¹)
360	0,154	1,16	41,42
1200	0,282	2,12	43,14
2400	0,432	3,25	45,35
4260	0,650	4,89	48,99
6060	0,840	6,33	52,71
8400	1,020	7,68	57,75
10920	1,222	9,20	62,11
13200	1,370	10,32	66,75

A partir desses dados a constante de velocidade obtida é:

$$k = 1,981 \times 10^{-3} \text{ l.mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

Com os dados da tabela 13 construímos o gráfico 13, $(a-x)^{-1}$ x $t(s)$.

Com os valores das constantes de velocidades, obtidas para todas as temperaturas que foram feitas as determinações cinéticas, foi feita a tabela 14.

Tabela 14

t	$1/T \cdot 10^3$	$k \cdot 10^4$	
°C	(K ⁻¹)	(1.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	ln k
20,00	3,411	5,055	-7,59
20,00	3,411	5,368	-7,53
29,90	3,299	19,810	-6,22
29,90	3,299	19,830	-6,22
39,00	3,203	51,000	-5,28
39,00	3,203	51,700	-5,26

O gráfico $\ln k \times 1/T$ (K⁻¹), gráfico 14, foi traçado com os valores da tabela 14.

Os parâmetros de Arrhenius encontrados foram:

Constantes de Velocidade
Calculadas

$$E_a = 91,84 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\log B = 13,096$$

$$\text{Coef. de Correlação} = 0,9983$$

$$\Delta S_{298,16}^\# = -2,519 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$$

$$\Delta G_{298,16}^\# = 90,11 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\Delta H_{298,16}^\# = 89,36 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

t	k
°C	1.mol ⁻¹ .s ⁻¹
0	$3,412 \times 10^{-5}$
25	$1,014 \times 10^{-3}$
50	$1,780 \times 10^{-2}$
100	1,736

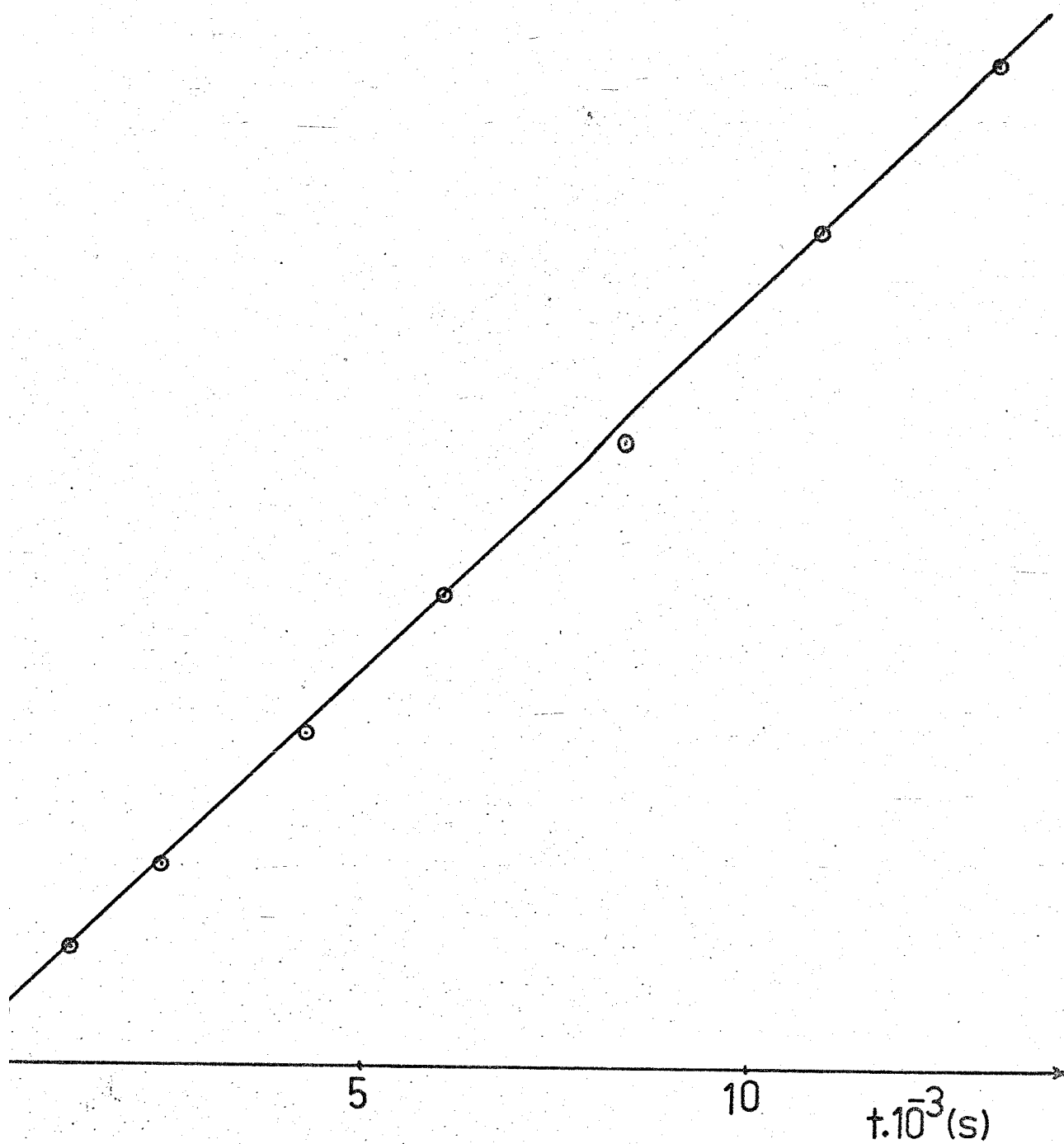


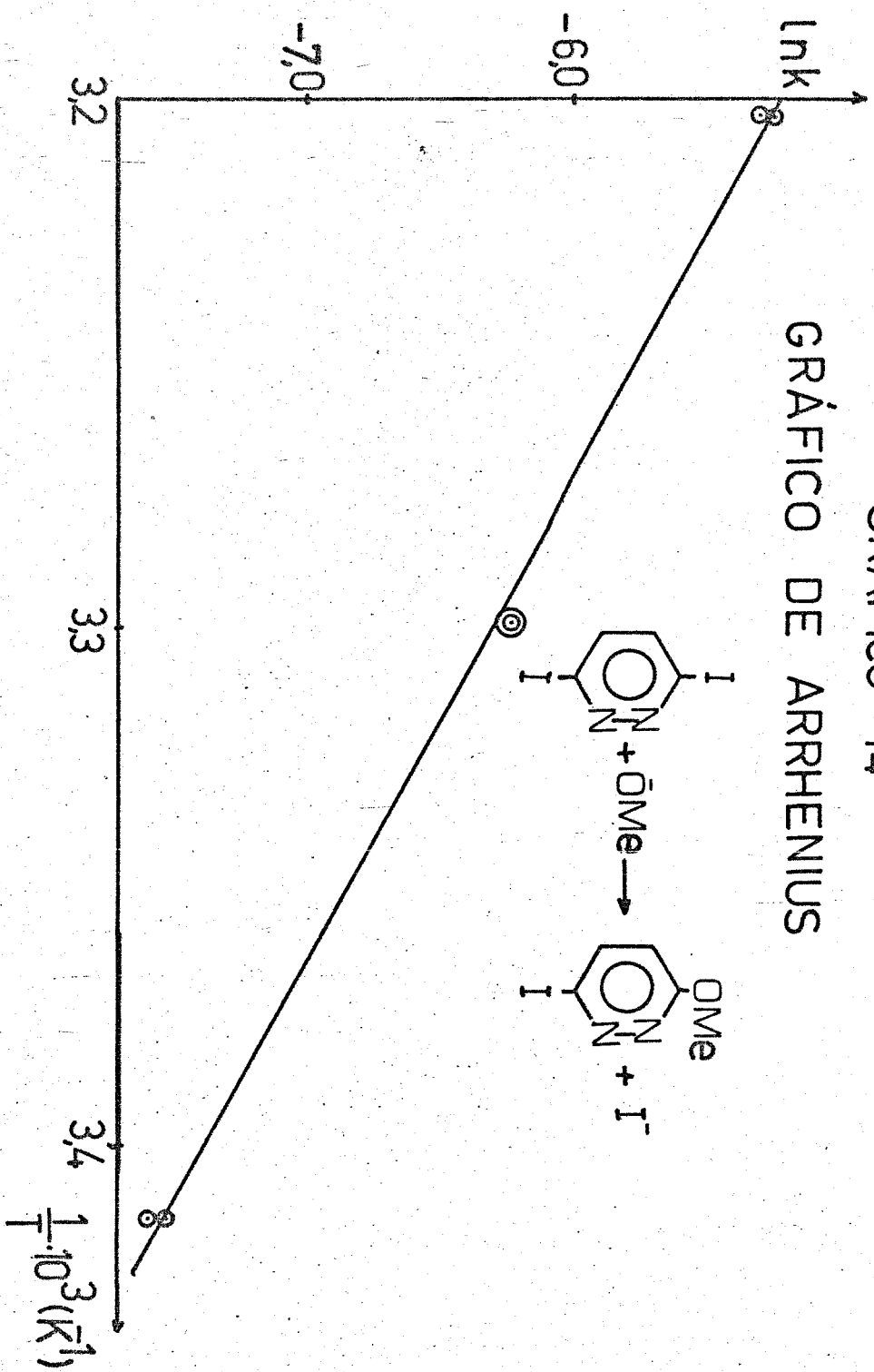
GRÁFICO 13

Determinação cinética nº 7

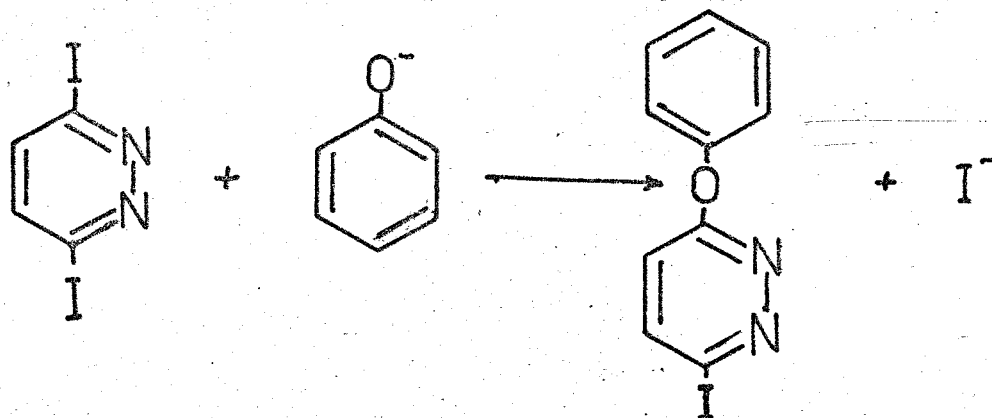
Temperatura = 29,9°C

GRÁFICO 14

GRÁFICO DE ARRHENIUS



3.4.8. Reação de 3,6-Diidopiridazina com fenóxido de sódio em metanol



- Faixa de Temperatura:

80,65 a 101,32°C

- Procedimento:

Veja item 3.2.

- Determinação das Constantes de Velocidades e Parâmetros de Arrhenius:

Veja item 3.3.

Determinação Cinética nº 8

Temperatura = 101,32°C

a = concentração inicial do substrato = $2,550 \times 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$

x = concentração do iodeto (mol.l^{-1})

Concentração da solução titulante (AgNO_3) = $2,367 \times 10^{-2} \text{ N}$

Volume da alíquota = 2,51 ml

Tabela 15

Tempo (s)	Vol. de AgNO_3 (ml)	$x \cdot 10^3$ ($\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$(a-x)^{-1}$ ($\text{l} \cdot \text{mol}^{-1}$)
600	0,922	8,70	59,52
1200	0,998	9,40	62,11
1800	1,410	13,30	51,97
2400	1,598	15,10	96,15
3000	1,716	16,20	107,53
3600	1,816	17,10	119,05
4500	1,940	18,30	138,89
5400	2,050	19,30	161,29
6300	2,106	19,90	178,57

Constante de velocidade (k):

$$k = 2,113 \times 10^{-2} \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

Com os dados da tabela 15, construímos o gráfico 15, $(a-x)^{-1} \times t(\text{s})$.

Partindo dos valores das constantes de velocidades, obtidas para todas as temperaturas nas quais foram realizadas as medidas cinéticas, foi feita a tabela 16.

Tabela 16

t °C	$1/T \cdot 10^3$ (K ⁻¹)	$k \cdot 10^3$ (l.mol ⁻¹ s ⁻¹)	ln k
80,65	2,826	2,403	-6,03
80,65	2,826	2,428	-6,02
91,02	2,746	8,739	-4,74
91,02	2,746	8,739	-4,76
101,32	2,670	21,920	-3,82
101,32	2,670	21,130	-3,86

O gráfico $\ln k \times 1/T$ (K⁻¹), gráfico 16, foi traçado com os valores da tabela 16.

Os parâmetros de Arrhenius encontrados foram:

$$E_a = 116,70 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\log B = 14,64$$

$$\text{Coef. de correlação } 0,9968$$

$$\Delta S_{298,16}^\# = 27,00 \text{ J.mol}^{-1} \text{K}^{-1}$$

$$\Delta G_{298,16}^\# = 106,20 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\Delta H_{298,16}^\# = 114,30 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

Constantes de Velocidade
des Calculadas

t °C	k l.mol ⁻¹ .s ⁻¹
0	$2,068 \times 10^{-8}$
25	$1,539 \times 10^{-6}$
50	$5,881 \times 10^{-5}$
100	$1,984 \times 10^{-2}$

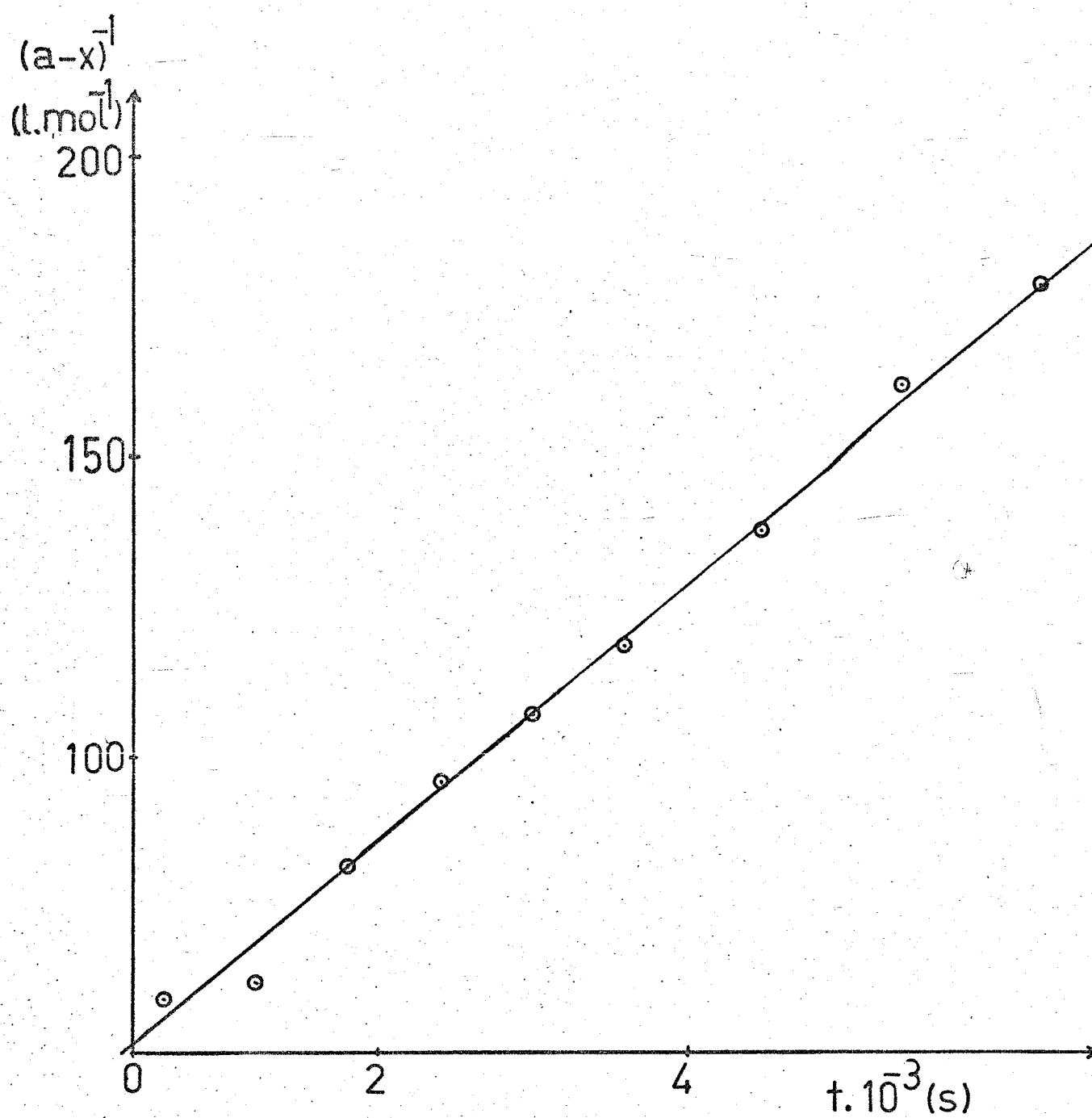


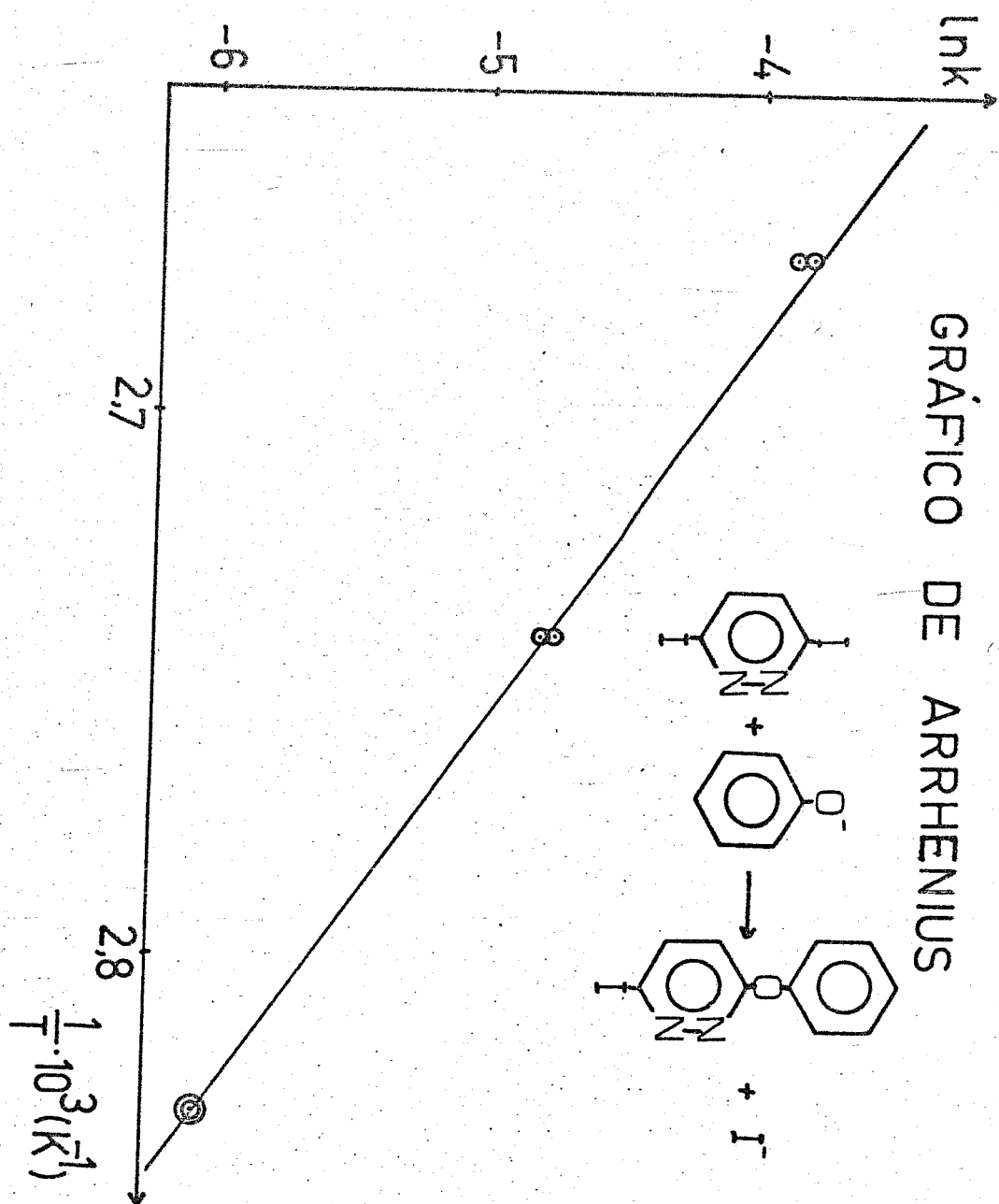
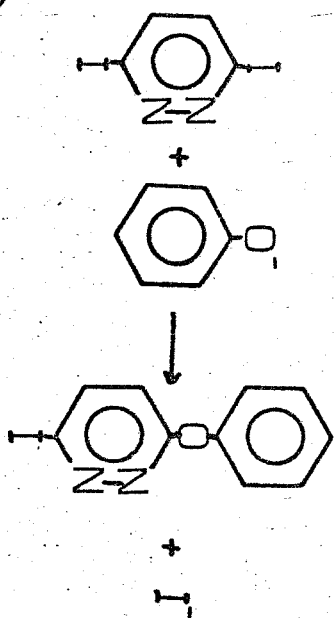
GRÁFICO 15

Determinação cinética nº 8

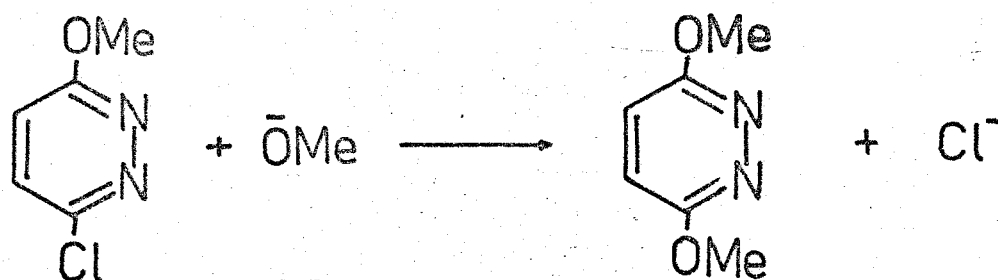
Temperatura = 101,32°C

GRÁFICO 16

GRÁFICO DE ARRHENIUS



3.4.9. Reação de 3-metoxi-6-cloropiridazina com metóxido de sódio em metanol



- Faixa de Temperatura: =

104,60 a 124,80°C

- Procedimento:

Veja item 3.2.

- Determinação da Constante de Velocidade e Parâmetros de Arrhenius

Veja item 3.3.

Determinação Cinética Nº 9

Temperatura = 104,60°C

a = concentração inicial do substrato = $4,923 \times 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$

x = concentração do cloreto deslocado (mol.l^{-1})

Concentração da Solução titulante (AgNO_3) = $2,355 \times 10^{-2} \text{ N}$

Volume da alíquota = 2,52 ml

Tabela 17

Tempo (s)	Vol. de AgNO_3 (ml)	$\times 10^3$ (mol.l^{-1})	$(a-x)^{-1}$ (l.mol^{-1})
1860	0,612	5,72	22,98
4200	1,080	10,10	25,55
6900	1,524	14,25	28,59
9540	1,700	15,90	30,00
12300	1,896	17,73	31,75
17100	2,304	21,54	36,11
20760	2,480	23,19	38,40

A constante de velocidade k é:

$$k = 8,415 \times 10^{-3} \text{ l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$$

Com os dados da tabela 17, foi construído o gráfico 17, $(a-x)^{-1}$ x $t(\text{s})$.

A partir dos valores das constantes de velocidades, para todas as determinações cinéticas, foi construída a tabela 18.

Tabela 18

t °C	$1/T \cdot 10^3$ (K ⁻¹)	$k \cdot 10^4$ (l.mol ⁻¹ .s ⁻¹)	lnk
104,60	2,647	7,910	-7,14
104,60	2,647	8,415	-7,08
114,70	2,578	18,560	-6,29
124,80	2,513	41,850	-5,48
124,80	2,513	44,230	-5,42

O gráfico 18, lnk x 1/T (K⁻¹), foi traçado com os valores da tabela 18.

Os parâmetros de Arrhenius encontrados foram:

$$E_a = 102,90 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\log B = 11,132$$

$$\text{Coef. de Correlação} = 0,9992$$

$$\Delta S_{298,16}^\# = -40,12 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$$

$$\Delta G_{298,16}^\# = 112,30 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

$$\Delta H_{298,16}^\# = 100,40 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

t °C	k l.mol ⁻¹ .s ⁻¹
0	$2,901 \times 10^{-9}$
25	$2,932 \times 10^{-7}$
50	$3,206 \times 10^{-6}$
100	$5,416 \times 10^{-4}$

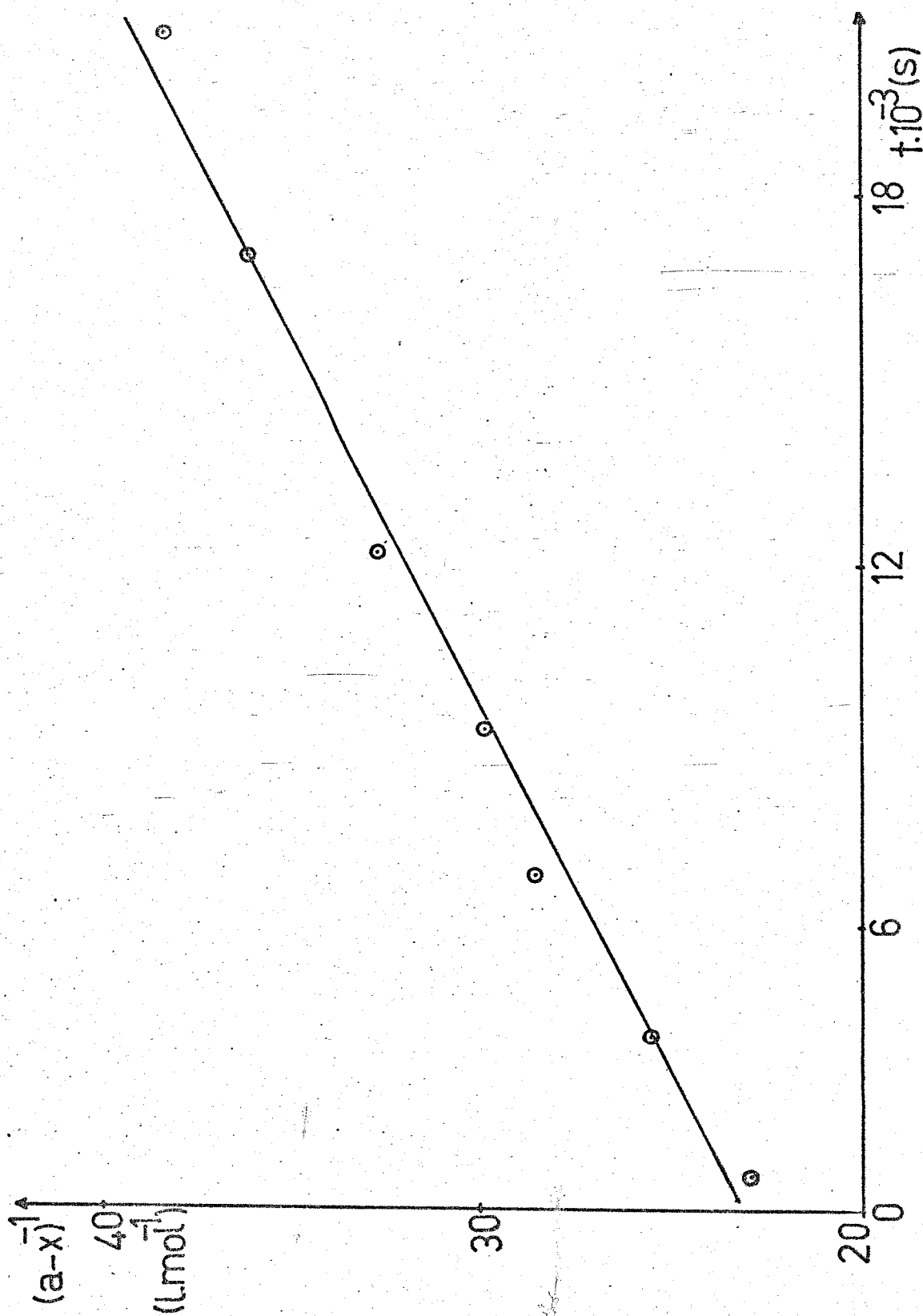
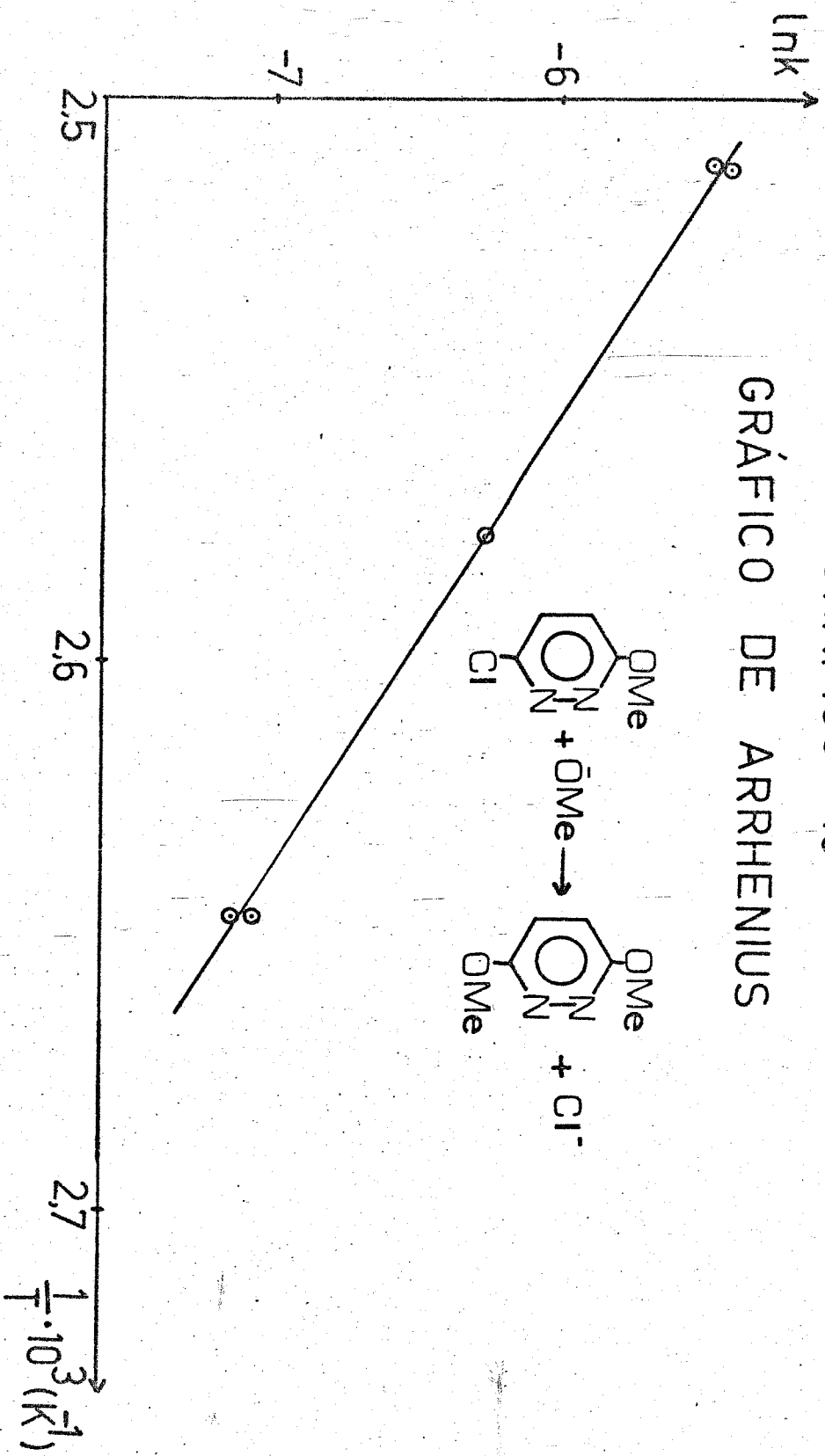
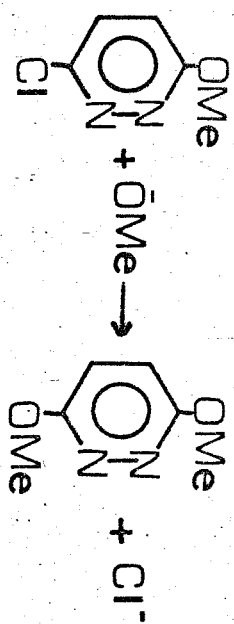


GRÁFICO 17

GRÁFICO 18

GRÁFICO DE ARRHENIUS



4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1. Comparação de reatividade entre compostos aromáticos homocíclicos e heterocíclicos

Vamos comparar a reatividade entre compostos benzenóides (1,4-diclorobenzeno; 1,4-dicloro-2-nitrobenzeno; 1,4-dicloro-2,5-dinitrobenzeno), piridina (2,5-dicloropiridina) e piridazina (3,6-dicloropiridazina), destacando uma avaliação da atividade de substituintes e de átomos anelares.

Tabela 19

	1,4-dicloro benzeno ⁽⁵¹⁾	2,5-dicloro piridina ⁽⁵²⁾	1,4-dicloro 2-ni- trobenze- no ⁽⁵³⁾	3,6-dicloro ropirida- zina	1,4-dicloro 2,5-di- nitrobenze- no ⁽⁵⁴⁾
$k \text{ l.mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$4,55 \times 10^{-14}$	$1,09 \times 10^{-6}$	$3,50 \times 10^{-5}$	$2,78 \times 10^{-2}$	$2,33 \times 10^0$
$\Delta E \text{ kJ.mol}^{-1}$	157,53	102,09	94,56	71,18	64,43
log. B	11,80	10,40	10,85	9,95	10,70
σ (11q)	0	0,996	1,219	1,582 calc 1,604 exp usando 3N=0,586	1,898 calc 1,865 exp. usando 3NO ₂ =0,679

A tabela 19 mostra valores de ΔE , $\log B$, σ^- e k a 50° , para estes compostos, com metóxido de sódio em metanol.

De acordo com esta tabela os valores de σ^- para o- NO_2 e o átomo anelar o-N são 1,219 e 0,996 respectivamente. Calculamos o valor da constante de Hammett(ρ) = 7,35 (composto padrão-1,4-diclorobenzeno).

Vale salientar que para comparação com 3,6-dicloropiridazina foi usado 1,4-dicloro-2,5-dinitrobenzeno ao invés de 1,4-dicloro-2,3-dinitrobenzeno; por duas razões: primeiro porque não existe dados para metanólise alcalina do último composto. Segundo porque já sabemos que existe fortes interações estéricas entre os dois grupos nitros, orto um ao outro, causando alteração no plano do anel, diminuindo assim os seus efeitos; levando a uma não aditividade dos valores de σ^- . No caso do composto 1,4-dicloro-2,5-dinitrobenzeno, também existe dois grupos nitros, orto e meta em relação ao cloro deslocado, mas sem estas interações. Assim o efeito dos dois grupos nitros tornam-se quase aditivos. Enquanto que o efeito de dois grupos nitros "orto e para" ou ambos "orto" a um cloro deslocado não é aditivo, pois neste caso o $\Sigma\sigma^-$ é 2,689 (calculado) e o experimental é 1,816^(11q).

No nosso caso, com o sistema piridazina, o resultado é que o efeito dos dois nitrogenios no anel, orto um ao outro, além de ser orto e meta ao cloro deslocado, é aditivo. Este resultado está de acordo com os dados de Chan e Miller⁽²⁾ feito com nitrofenóxido, como reagente, em metanol.

Considerando os parâmetros de Arrhenius, ΔE e $\log B$, mostrados na tabela 1, notamos que os valores de $\log B$, estão na faixa de $10,4 \pm 0,4$, com excessão do composto padrão (1,4-diclorobenzeno), e as pequenas diferenças encontradas não de

vem ser consideradas importantes para a ativação. Então esta (a ativação) é na realidade energética, envolvendo as interações eletrônicas dos substituintes e átomos anelares.

4.2. Comparação entre a ativação do cloro e desativação do metóxido, na série homocíclica e heterocíclica

Nessa segunda etapa da discussão, trataremos do efeito do substituinte Cl e $\bar{\text{O}}\text{Me}$ e relacionaremos os seus efeitos com H e $\underline{\text{C}}\text{-C}_5\text{H}_{10}\text{N}$ (piperidil).

Tabela 20

Valores de k a 50°C com metóxido de sódio em metanol

	k l.mol ⁻¹ .s ⁻¹	ΔE_k J.mol ⁻¹	log B
3,6-dicloro piridazina	2,785x10 ⁻²	—	71,18
3-cloropiri ⁽³⁰⁾ dazina	6,430x10 ⁻⁴	—	80,71
3-metóxi-6- cloropirida zina	3,206x10 ⁻⁶	—	102,90
3-piperidil- 6-cloropiri- dazina.	Em 24 horas não reagiu a 130°	—	—
1,4-dicloro- 2,6-dinitro- benzeno	5,860x10 ⁻²	—	72,38
1-cloro ^{(59) (55)} 2,6-dinitro benzeno	7,390 x10 ⁻³	—	75,10
1-cloro-4- ⁽³⁾ metóxi-2,6-di- nitrobenzeno	1,480 x10 ⁻⁴	—	92,47

Pelos dados da tabela acima verificamos que o cloro na posição 6 da piridazina torna o composto 43,3 vezes mais reativo, que corresponde a um valor de σ 6,15, baseado no valor de σ^- do p-Cl = 0,266^(11r). Este é um valor muito alto para um anel com dois grupos substituintes (N no anel). O grupo p-OMe é desativante como já é conhecido em reações S_NAr . Especificamente ele é 200,6 vezes desativante. Aceitando o valor de ρ = 6,15 podemos calcular o valor de σ p-OMe igual a -0,374.

Miller^(11r) apresentou valores experimentais de p-OMe de -0,353, -0,390, -0,506, em diversas reações. Apesar da incerteza de um valor definido para σ , o nosso valor está em concordância com os valores já obtidos em outras reações.

Com o substituinte piperidil (preparado seguindo a referência 57) conseguimos apenas verificar, que é altamente desativante, como já foi sugerido para grupos deste tipo^(11r). Uma diminuição na velocidade, de pelo menos 300 vezes, em comparação com o composto OMe seria esperado baseado nos dados de Miller^(11r), os nossos dados concordam e na realidade sugerem que pode ser ainda mais desativante.

Considerando os parâmetros de Arrhenius, vemos que os compostos p-cloro derivados, e compostos padrões, homocíclicos e heterocíclicos, apresentam logB mais ou menos iguais e um pouco mais baixo do que os valores para os compostos p-metilados. Além disso, os valores nas duas séries são quase iguais.

Concluimos que a maior ativação do cloro na série heterocíclica é efetivamente refletida nos valores da energia de ativação, sendo $\Delta\Delta E^\ddagger$ = 9,53 kJ.mol⁻¹ série heterocíclica.

Evidenciamos também que na série homocíclica o p-clo

ro é apenas 7,93 vezes ativante e o p-metoxi é 50 vezes desativante.

Estas diferenças relacionam a menor susceptibilidade do sistema 1-cloro-2,6-dinitro-4-x benzeno em comparação com o sistema 3-cloro-6x-piridazina.

Outrossim o valor de $\Delta \Delta E^\#$ para o grupo p-metoxi é $17,37 \text{ kJ.mol}^{-1}$ na série homocíclica e $31,72 \text{ kJ.mol}^{-1}$ na série heterocíclica.

4.3. Comparação de reatividade entre 3,6-Dicloropiridazina e 1-cloro-2,4-Dinitrobenzeno com metóxido, piperidina, morfina, guanidina, tiofenóxido e fenóxido em metanol a 25°C .

Tabela 21a
Valores de k a 25°C em Metanol

Reagentes	-3,6-dicloro-piridazina		-1-cloro-2,4-dinitrobenzeno	
	$k \text{ l.mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$\frac{k_N^*}{k_{\text{OMe}}}$	$k \text{ l.mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$\frac{k_N^*}{k_{\text{OMe}}}$
Tiofenóxido	$1,386 \times 10^{-3}$	$4,588 \times 10^{-1}$	$17,81 \times 10^0$	$621,20^{(58)}$
Metóxido	$3,021 \times 10^{-3}$	$1,000 \times 10^0$	$2,867 \times 10^{-2}$	$1,000 \times 10^0^{(59)}$
Guanidina	$3,208 \times 10^{-3}$	$1,062 \times 10^0$	$2,378 \times 10^{-2}$	$8,290 \times 10^{-1}$
Piperidina	$5,640 \times 10^{-5}$	$1,867 \times 10^{-2}$	$1,000 \times 10^{-2}$	$3,488 \times 10^{-1}$
Morfina	$3,204 \times 10^{-6}$	$1,060 \times 10^{-3}$	$4,170 \times 10^{-3}$	$1,454 \times 10^{-1(11s)}$
Fenóxido	$1,779 \times 10^{-5}$	$5,888 \times 10^{-3}$	$9,066 \times 10^{-4}$	$3,162 \times 10^{-2(59)}$

* $\frac{k_N}{k_{\text{OMe}}}$ Razão entre as constantes de velocidade de cada nucleófilo e a constante de velocidade do metóxido.

Tabela 21b
Valores dos Parâmetros de Arrhenius

REAGENTES	3,6-dicloropiridazina			1-Cloro-2,4-dinitrobenzeno		
	$\Delta E_k J. mol^{-1}$	logB	$\Delta S J. mol^{-1} K^{-1}$	$\Delta E_k J. mol^{-1}$	logB	$\Delta S J. mol^{-1} K^{-1}$
Tiofenóxi do	66,90	8,89	-83,56	43,09	8,80 ⁽⁵⁹⁾	-
Metóxido	71,18	9,95	-62,74	73,01	11,20 ⁽⁵⁹⁾	-
Guanidi- na	28,74	2,54	-204,60	52,13	7,51 ⁽⁶⁰⁾	-
Piperidi- na	52,98	5,03	-156,90	43,93*		127,61 ⁽⁶¹⁾ *
Morfoli- na	56,46	4,40	-169,10	49,37*		128,87 ⁽⁶²⁾ *
Fenóxido	83,82	9,93	-63,03	78,45	19,70 ⁽⁵⁹⁾	-

* Esses valores foram encontrados com o solvente dioxano-água (3:2 v/v). Os outros foram todas determinadas em metanol.

Com os dados das tabelas 21a e 21b, podemos avaliar e discutir as diferenças entre a força nucleofílica, no carbono aromático homo e heterocíclico, não discutidos na literatura.

O composto mais apropriado para representar o carbono aromático homocíclico é o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno. Com as razões das constantes de velocidades tabeladas, destaca-se a alta velocidade do tiofenóxido, a proximidade de velocidade da guanidina, piperidina e metóxido, o ligeiro efeito desativante da morfolina é devido à presença do oxigênio desativando o nitrogênio. No caso do fenóxido nota-se um considerável

efeito de conjugação do anel benzênico na força nucleofílica do oxigênio negativo.

Todos estes resultados foram avaliados e discutidos na monografia de Miller⁽¹¹⁾ e as referências aí citadas.

Pelas razões encontradas na série piridazina (3,6-dicloropiridazina), convém relacioná-las com as da série homocíclica, e mostrar a mudança que ocorre na reatividade:

Tiofenóxido	diminui	1354 vezes
Guanidina	diminui	1,561 vezes
Piperidina	diminui	18,68 vezes
Morfolina	diminui	137,2 vezes
Fenóxido	diminui	5,370 vezes

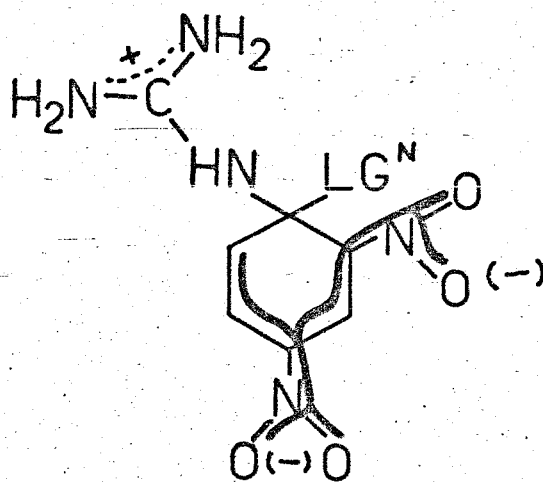
Tratando primeiramente do caso do PhS^- (que é o reagente que sofre maior mudança) lembramos a chamada "interação de nucleófilos pesados" (heavy nucleophile interaction) descrita por Miller e seus colaboradores^(17, 61, 62).

Foi sugerido que quando o nucleófilo (aniônico e grupo nucleofugitivo (neutro) são espécies pesadas (espécies da segunda ou mais altas filas da tabela periódica) existem dois tipos de interações. Primeiramente existe interações espaciais (repulsivas) dificultando a reação e também há o efeito, de polarizabilidade mútua, que pode ajudar a reação. Recentemente surgiu a descrição de "efeito simbiótico" para esse efeito. Vale salientar que as interações repulsivas podem implicar também o sistema de elétrons π do anel, variando de benzenoide, para benzeneto (complexo σ). No caso homocíclico, muita densidade eletrônica do sistema π é deslocado para fora do anel (atraída por substituinte ativante) e assim não têm

grande efeito de interação com o anel. Porém no caso heterocíclico esta densidade fica dentro do anel, por isso o sistema π do anel é fortemente implicado na repulsão total. Em consequência disso, a razão PhS^-/OMe é bastante reduzida.

Os valores dos parâmetros de Arrhenius, sugerem que o aumento do efeito repulsivo, no caso heterocíclico, chega a afetar a própria energia de ativação como se pode prever.

Considerando as aminas, podemos discriminar a guanidina das outras duas aminas, porque no caso da primeira a carga positiva gerada fica bem afastada do anel em comparação com as outras duas (vendo o complexo σ podemos evidenciar esse fato).



Nos compostos homocíclicos, essa diferença não é grande e o ligeiro aumento de reatividade da guanidina comparada a piperidina pode ser relacionado com a conjugação interna da guanidina.

Sabendo que a carga negativa nos estados de transição e complexo- σ tem que ficar no anel, no sistema heterocíclico, podemos sugerir que a separação de carga na formação dos intermediários é mais difícil, principalmente no caso das aminas comuns.

Assim a grande diferença nos valores de $\Delta E^\ddagger$, no caso da guanidina e piperidina, é coerente, no sistema heterocíclico, mas não no sistema homocíclico.

Não temos dados dos parâmetros de Arrhenius, para as reações de piperidina e morfina com 1-Cl-2,4-dinitrobenzeno, em metanol, para comparação com os nossos dados de 3,6-dicloropiridazina. Contudo encontramos dados em dioxano-água (3:2 V/V) (63) (64). Notamos que as razões Pip/Morf e os valores $\Delta \Delta E^\ddagger$ e $\Delta \Delta S^\ddagger$ são quase iguais aos nossos dados.

4.4. Comparação de reatividade entre 3,6-Dicloropiridazina e 3,6-Diidopiridazina.

Ver Tabela folha anexa.

Ao compararmos 3,6-Dicloropiridazina e 3,6-diiodopiridazina começamos por estimar o valor de k a 50° baseado no fato de que a ativação e mobilidade relativa de cloro e iodo são parecidas com as enumeradas nas séries homocíclicas. Então, podemos calcular um valor provável de k a 50°C para o diiodo entre 1 e $1,2 \times 10^{-2} \text{ l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Para estimar esse valor tomamos a mobilidade de I/ Cl de 0,30 e 0,35 que são valores aproximados dos encontrados para compostos o-halogenonitrobenzeno e p-halogenonitrobenzeno com OMe em MeOH (11h, 11t) e a ativação I/Cl = 1,25 (para 1-cloro-2-nitro-4-halogenobenzeno com OMe em MeOH (11r)). Então a constante de velocidade calculada será:

$$k_I = (2,785 \times 10^{-2} \times 1,25 \times 0,35) = 1,218 \times 10^{-2} \text{ l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$k_I = (2,785 \times 10^{-2} \times 1,25 \times 0,3) = 1,094 \times 10^{-2} \text{ l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$$

sendo $2,785 \times 10^{-2} \text{ l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ o valor de k a 50° do composto dicloropiridazina.

Tabela 22

Substrato	3,6-Dicloropiridazina			3,6-Diodopiridazina		
Nucleófilo	k^* $\text{l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$	$\Delta E_{\text{KJ.mol}^{-1}}$	$\Delta S_{\text{J.mol}^{-1}\text{s}^{-1}}$	k $\text{l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$	$\Delta E_{\text{KJ.mol}^{-1}}$	$\Delta S_{\text{J.mol}^{-1}\text{s}^{-1}}$
Metóxido	$2,785 \times 10^{-2}$	71,18	-62,74	$1,780 \times 10^{-2}$	91,84	-2,519
Fenóxido	$2,433 \times 10^{-4}$	83,82	-63,03	$5,881 \times 10^{-5}$	116,7	27,00

* k^* a 50°C

Este valor é realmente parecido com o valor experimental que é $1,78 \times 10^{-2}$. Contudo os dados completos mostram um aspecto surpreendente. Isto é, os parâmetros de Arrhenius diferem muito. O valor de $\Delta E^\ddagger$ para o composto diiodo é $20,7 \text{ kJ.mol}^{-1}$, maior, mas este efeito desativante é quase contrabalançado pelo maior valor de $\Delta S^\ddagger$ que é $60,2 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ menos negativo.

Não encontramos dados para permitir uma estimativa de confiança OPh/MeOH igual a que fizemos com MeO/MeOH . Contudo as poucas informações disponíveis⁽⁴⁵⁾ sugerem um valor aproximadamente de um terço ou um meio do valor, encontrado para o composto dicloro. Isto é, em torno de $10^{-4} \text{ l.mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Experimentalmente encontramos $5,881 \times 10^{-5}$ que realmente não é muito diferente.

Novamente notamos que os valores dos parâmetros de Arrhenius diferem ainda mais do que com metóxido, mas no mesmo sentido sendo o valor $\Delta E^\ddagger = 32,9 \text{ kJ.mol}^{-1}$ e o valor de $\Delta S^\ddagger = 90 \text{ J.mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ menos negativo (tornando-se realmente positivo).

A ocorrência desta grande diferença, em ambos os casos, confirma a sua validade e o maior efeito no caso do fenóxido sugere que está envolvido um efeito espacial.

Lembrando os comentários anteriores, quando falamos que os elétrons deslocados do centro da reação têm que ficar no anel, nos sistemas heterocíclicos, podemos supor que os efeitos dos grandes e difusos átomos é de levar a um estado de transição no qual a distância do nucleófilo é relativamente grande. Isto pode implicar em um efeito energético desfavorável mas com efeito entrópico favorável. Assim poderíamos esperar um maior efeito para o fenóxido.

5. SUMÁRIO

Estudamos quantitativamente as reações de uma série de nucleófilos leves e pesados; neutros e aniônicos com 3,6-dicloropiridazina e também algumas reações com 3-metoxi-6-cloropiridazina e 3,6-diiodopiridazina.

Os dados absolutos e relativos foram comparados com dados convenientes de compostos aromáticos homocíclicos.

Mostramos e discutimos especialmente:

- (i) uma grande redução da reatividade relativa do tiofenóxido e metóxido;
- (ii) uma menor redução da reatividade relativa de aminas e metóxido.
- (iii) a aditividade da ativação pelos dois nitrogênios anelares.
- (iv) um valor relativamente alto, da constante de reação de Hammett (ρ), no sistema piridazina.
- (v) os níveis de ativação do cloro e desativação do metoxi.
- (vi) o efeito combinado das diferenças em mobilidade e ativação de iodo e cloro no sistema piridazina.

6. SUMMARY

We have studied quantitatively the reactions of a series of nucleophiles - light and heavy; neutral and anionic - with 3,6-dichloropyridazine and have also studied some reactions of 3-methoxy-6-chloro-pyridazine and 3,6-diiodo-pyridazine.

The absolute and relative data were compared with convenient data for aromatic homocyclic compounds.

We have demonstrated and discussed especially:

- (i) a marked reduction in the relative reactivities of thiophenoxide and methoxide ions.
- (ii) a smaller reduction in the relative reactivity of amines and methoxide ion.
- (iii) the additivity of the activating effect of the two ring nitrogen atoms.
- (iv) a relatively high value of the Hammett reaction constant (ρ) in the pyridazine system.
- (v) the levels of activation of chloro and deactivation of methoxy groups.
- (vi) the combined effect of differences in mobility and activating power of iodo and chloro groups in the pyridazine series.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LIVERIS, M. and MILLER, J., "J. Chem. Soc" 3486 (1963).
2. CHAN, T.L. and MILLER, J., "Aust. J. Chem." 20, 1595-1600 (1967).
3. MILLER, J., "Aust. J. Chem." 9, 61 (1956).
4. MILLER, J. "Ciência e Cultura" 24 (1972), a) p.122; b) p.125; c) p.126; d) 18.
5. BUNNETT, J.F. and ZAHLER, R.E., "Chem. Rev." 49, 273 (1951)
6. MILLER, J., "Rev. Pure Appl. Chem. (Austral)", 1, 171 (1951).
7. SWAIN, C.G., SHEATS, J.E., GORENSTEIN, D.G. and HARBISON, K.G. "J. Amer. Chem. Soc." a) 97, 791 (1975); b) 97, 783, (1975).
8. BERNASCONI, C.F., M.T.P. Interat. Rev. Sci. "Org. Chem." ser. 1, 3, 33 (1973).
9. WATERS, W.A., "J. Chem. Soc." 266 (1942).

10. TAFT, R.W., "J. Amer. Chem. Soc." 83, 3350 (1961).
11. MILLER, J., "Aromatic Nucleophilic Substitution"
Elsevier Publishing Company, London (1968). a) p.41-57;
b) p.7, d) p.204; e) p.210; f) p.213; g) p. 203;
h) p.141; i) p.285; j) p.89; l) p.258; m) p. 259;
n) p.243; o) p.209; p) p.180; q) p.244; r) p. 88;
s) p.208; t) p.142.
12. ROBERTS, J.D.; SIMMONS, H.E.; CARLISMITH, L.A. a n d
VAUGHAN, C.W., "J. Amer. Chem. Soc." a) 75,
3290 (1953); b) 78, 601, 611 (1956).
13. BOTTINI, A.T. and ROBERTS, J.D., "J. Amer. Chem. Soc."
79, 1458 (1957).
14. BIFFIN, M.E.C.; MILLER, J.; MORITZ, A.G. and PAUL, D.B.,
"Aust. J. Chem." a) 22, 2567 (1969); b) 23, 957(1970).
15. a) BUNNETT, J.F., "Quart Rev." 12, 1(1958); b) BUNNETT,
J.F. and RANDALL, K.J., "J. Amer. Chem. Soc." 80,
6020 (1958).
16. MEISENHEIMER, J., "Ann." 313, 242 (1902).
17. HO, K.C.; MILLER, J. and WONG, K.W., "J. Chem. Soc. B".
310 (1966).
18. MILLER, J. and YENG, H.W., "J. Chem. Soc. Perkin II",
1553 (1972).

19. HINE, J., *"Physical Organic Chemistry"* 2nd. Ed. Mc. Graw-Hill, New York (1962) p. 182-185.
20. HUISGEN, R. *"Theoretical Organic Chemistry"* Kekulé Symposium Chem. Soc., London, p.158 (1958).
21. ROSS, S.D., in S.G. COHEN, A. STRITWIESER and TAFT, R.W. (Eds.), *"Progress in Physical Organic Chemistry"* vol. 1, Interscience, New York, 1963, p.31.
22. BUNNETT, J.F., *"Theoretical Organic Chemistry"* Kekulé Symposium Chem. Soc., London, 1958, p. 150-154.
23. MILLER, S.I.; ORZEC, C.E.; WELCH, C.A.; ZIEGLER, G. R. and DICKSTEIN, J.I. *"J. Amer. Chem. Soc."*, 2020(1962).
24. HAMMETT, L.P., *"J. Amer. Chem. Soc."* 59, 96(1937).
25. HUCKEL, E., *"Z. Phys."* 60, 423(1930); 70, 204(1931); 72, 310 (1931); 76, 628(1932).
26. DEWAR, M.J.S., *"J. Amer. Chem. Soc."* 84, 3539(1962).
27. PEARSON, D.E.; BAXTER, J.F. and MARTIN, J.C., *"J. Org. Chem."* 17, 1511(1952).
28. MARE DE LA, P.B.D., *"J. Chem. Soc."* 4450 (1954).
29. BERLINER, E. and MONACK, L.C., *"J. Amer. Chem. Soc."*, 74, 1574 (1952).

30. HILL, J.H.M. and KRAUSE, S.G. "J. Org. Chem." 29, 1642 (1964).
31. KATRITZKY, A.R. and LAGOWSKI, J.M., *The Principles of Heterocyclic Chemistry* Texas(1965), p. 12-135.
32. MORRISON, R.T. e BOYD, R.N., "Química Orgânica" 5a. ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1966, p.937.
33. GRUNDMANN, C. and KREUTZBERGER, A. "J. Amer. Chem.Soc." 76, 5646 (1954).
34. HINKEL, L.E.; AYLING, E.E. and BEYNON, J.H., "J. Chem. Soc.", 674 (1935).
35. STAMM, O.A., "J. Soc. Dyers. Col.", 80, 416(1964).
36. PLOQUIN, J., "Compt Rend" 226, 339(1948).
37. ORGEL, L.E.; COTTRELL, T.L.; DICK, V. and SUTTON, L.E. , "Trans Faraday Soc." 47, 113(1951).
38. JAFFÉ, H., "J. Amer. Chem. Soc." 76, 3527 (1954).
39. a) BROWER, K.R., SAMUELS, W.P., WAY, J.W. and AMSTUTZ, E.D., "J. Org. Chem." 18, 1648(1953), b) 19, 1830 (1954).
40. CHAPMAN, N.B. and RUSSELL-HILL, D.Q., "J. Chem. Soc." 1963 (1956).

41. MILLER, J. and YEUNG, H.W., unpublished work.
42. CASTLE, N.R., "The Chemistry of Heterocyclic Compounds"
Vol. 28 Interscience, New York, 1972, p.3.
43. VOGEL, A.I., "A Text-book of Practical Organic Chemistry".
3rd. Ed., Longmans, p.168 (1956).
44. BUNNETT, J.F. and MERRITT JR., W.D., "J. Amer. Chem.
Soc." 79, 5967 (1957).
45. LEAHY, G.D., LIVERIS, M., MILLER, J. and PARKER, A. J.
a)"Aust. J. Chem." 9, 382 (1956). b)unpublished work.
46. COAD, P., COAD, R.A., CLOUGH, S., HYEDOCK, J., SALISBURY,
R. and WILKINS, C., "J. Org. Chem". 28, 218(1963);
b) 28, 220(1963).
47. MIZZONI, R.H. and SPOERRI, P.E., "J. Amer. Chem. Soc."
73, 1873 (1951).
48. CHAMBERS, R.D., WATERHOUSE, J.S. and WILLIAMS, L.D., "J.
Chem. Soc. Perkin II", 585 (1977).
49. TAKAHAYASHI, N., "J. Pharm. Soc. Japan" 75, 778(1955);
C.A. 50, 4970c (1956).
50. LATHAM, J.L. "Cinética Elementar de Reação" Edg. Blue
cher Ed. Univ. São Paulo, 1975. a) p. 9-12; b) 21-29.

51. MILLER, J. and KAI-YAN, V. "J. Chem. Soc." 3492(1963).
52. ABRANOVITCH, R.A., HELMER, F. and LIVERIS, M., "J. Chem. Soc. B." 492 (1968).
53. HEPPOLETTE, R.L. and MILLER, J. "J. Amer. Chem. Soc.", 75, 4265 (1953).
54. LIVERIS, M., LUTZ, P.G. and MILLER, J., "J. Amer. Chem. Soc." 3375 (1956).
55. MILLER, J., "Aust. J. Chem." 22, 2555(1969).
56. ITAI, T. and IGETA, H. "J. Pharm. Soc. Japan" 74, 1195 (1954); C.A. 49, 14767 (1955).
57. SANTOS, T.W., "Estudos Cinéticos de Nucleófilos Insaturados" Tese de Mestrado, Instituto de Química da Unicamp (1976), p. 62.
58. HILL, D.L., HO, K.C. and MILLER, J., "J. Chem. Soc. B". 299 (1966).
59. MILLER, J., "J. Amer. Chem. Soc.", 85, 1628(1963).
60. BIGGI, G. and PIETRA, F. "J. Chem. Soc. B", 1, 44(1971).
61. BUNNETT, J.F. and DAVIS, G.T., "J. Amer. Chem. Soc." 80, 4337 (1958).