



UNICAMP

INSTITUTO DE QUÍMICA

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOSEPH MILLER, Ph.D., D. Sc.

SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS MESOIONICOS
COM ATIVIDADE BIOLÓGICA POTENCIAL

HUMBERTO CONRADO DUARTE

TESE DE MESTRADO

CAMPINAS

1979

D85s

3020/BC

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Disse Jesus:

"Eu sou o caminho, a verdade e a vida;
ninguém vem ao Pai senão por mim"

João 14.6

A meus pais

À Rai e

a Raquel

Agradeço:

- À direção do Instituto de Química da Unicamp, pelas facilidades de trabalho proporcionadas.
- À Universidade Federal do Rio Grande do Norte, pela oportunidade e apoio à realização deste trabalho.
- Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), pelo auxílio financeiro concedido.
- À FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos), pelo auxílio financeiro através do Instituto de Química.
- À Dra. Riva Moscovici, da USP, pelas análises elementares efetuadas.
- Aos funcionários da seção de vidraria, pelos serviços prestados.
- A todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram na realização deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran, pela cooperação.
- Ao Prof. Lawrence Thonnesen Nielsen, pelos espectros de massa.
- Ao Prof. Dr. Yukino Miyata, pelas sugestões.

e, em especial:

- Ao Prof. Dr. Joseph Miller, pelo apoio e orientação deste Trabalho.

Í N D I C E

	Página
1. OBJETIVO	1
2. INTRODUÇÃO	3
2.1. Compostos mesoiônicos	3
2.1.1. Representação dos compostos mesoiônicos	3
2.1.2. Nomenclatura dos compostos mesoiônicos	5
2.1.3. Os dois tipos de heterociclos mesoiônicos de cinco membros	5
2.1.4. Heterociclos mesoiônicos de cinco membros do tipo A	7
2.1.5. Heterociclos mesoiônicos de cinco membros do tipo B	8
2.1.6. Tautomerismo anel-cadeia de compostos mesoiô- nicos de cinco membros dos tipos A e B	9
2.1.7. A existência e interconversão de isômeros me- soiônicos tipo A	11
2.1.8. Estrutura e aromaticidade dos compostos meso- iônicos	13
2.1.9. Química medicinal dos compostos mesoiônicos..	15
2.2. Substituição nucleofílica	17
2.2.1. Substituição nucleofílica aromática em compa-	

	Página
ração com substituição nucleofílica alifática)	17
2.2.2. Substituição nucleofílica alifática	18
a) mecanismo associativo ou S_N2	18
b) mecanismo dissociativo ou S_N1	20
c) mecanismo S_N1 - semelhante	20
2.2.3. Substituição nucleofílica aromática	22
a) mecanismo adição-eliminação S_N2	24
b) mecanismo benzino	25
2.2.4. Efeito de grupos substituintes	25
a) substituintes múltiplos	31
b) separação dos efeitos orto e para	33
c) efeito do grupo ligado ao ponto de ataque..	33
d) efeito do reagente substituinte	34
2.3. Nucleófilos	35
2.3.1. Nucleofilicidade e basicidade	35
2.3.2. Nucleofilicidade	37
2.3.3. Reatividade de nucleófilos neutros	39
2.3.4. Fatores afetando a reatividade	40
2.3.5. Reatividade de aminas	42
3. PARTE EXPERIMENTAL	44
3.1. Equipamentos	44
3.2. Obtenção dos reagentes	45
3.2.1. ácido p-clorobenzoico	45
3.2.2. ácido 4-cloro-3-nitrobenzôico	45
3.2.3. cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoila	46

	Página
3.2.4. β -fenílditiocarbazoato de potássio	47
3.2.5. isotiocianato de fenila	48
3.2.6. 1,4-difeniltiosemicarbazida	49
3.2.7. p-toluenossulfinato de sódio	49
3.3. Síntese dos novos compostos mesoiônicos	50
3.3.1. 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-tiona	50
3.3.2. 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	54
3.4. Síntese e identificação dos derivados de 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	59
3.4.1. 5-(3-nitro-4-benzilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	60
3.4.2. 5-(3-nitro-4-ciclohexilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	64
3.4.3. 5-(3-nitro-4-piperidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	68
3.4.4. 5-(3-nitro-4-morfolinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	73
3.4.5. bis{1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona-5-[3-nitro-4-(1,4-piperazino)]}	77
3.4.6. 5-(3-nitro-4-pirrolidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	80
3.4.7. 5-(4-feniltio-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	85
3.4.8. 5-(4-p-toluenossulfonil-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	89

	Página
4. SUMÁRIO	95
5. SUMMARY	97
6. BIBLIOGRAFIA	99
7. ESPECTROS	105

ÍNDICE NUMÉRICO DOS ESQUEMAS DE FRAGMENTAÇÕES E DOS ESPECTROS DE INFRAVERMELHO, RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PROTÔNICA E MASSA.

	Página
ESQUEMAS	
Esquema 1	53
Esquema 2	58
Esquema 3	63
Esquema 4	67
Esquema 5	72
Esquema 6	76
Esquema 7	83
Esquema 8	88
Esquema 9	93
ESPECTROS	
7.1. r.m.p. do cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoila em CCl ₄	106
7.2. i.v. do isotiocianato de fenila em cela de NaCl	107
7.3. r.m.p. do isotiocianato de fenila em CCl ₄	108
7.4. i.v. da 1-4-difeniltiosemicarbazida em KBr.....	109
7.5. r.m.p. da 1-4-difeniltiosemicarbazida em CH ₃) ₂ SO	110
7.6. i.v. do p-toluenossulfinato de sódio em KBr ...	111
7.7. i.v. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,3,4-tiadia— zol-2-tiona em KBr	112
7.8. r.m.p. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,3,4-tiadia zol-2-tiona em CF ₃ CO ₂ H	113

7.9.	m. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-tiona	114
7.10.	i.v. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr	115
7.11.	r.m.p. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	116
7.12.	m. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	117
7.13.	i.v. do 5-(3-nitro-4-benzilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr	118
7.14.	r.m.p. do 5-(3-nitro-4-benzilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	119
7.15.	m. do 5-(3-nitro-4-benzilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	120
7.16.	i.v. do 5-(3-nitro-4-ciclohexilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr	121
7.17.	r.m.p. do 5-(3-nitro-4-ciclohexilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$...	122
7.18.	m. do 5-(3-nitro-4-ciclohexilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	123
7.19.	i.v. do 5-(3-nitro-4-piperidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr	124
7.20.	r.m.p. do 5-(3-nitro-4-piperidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	125
7.21.	m. do 5-(3-nitro-4-piperidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	126
7.22.	i.v. do 5-(3-nitro-4-morfolinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr	127

7.23.	r.m.p. do 5-(3-nitro-4-morfolinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	128
7.24.	m. do 5-(3-nitro-4-morfolinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	129
7.25.	i.v. do bis {1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona-5-[3-nitro-4-(1,4-piperazino)]} em KBr.....	130
7.26.	r.m.p. do bis {1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona-5-[3-nitro-4-(1,4-piperazino)]} em $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$...	131
7.27.	i.v. do 5-(3-nitro-4-pirrolidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr	132
7.28.	r.m.p. do 5-(3-nitro-4-pirrolidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	133
7.29.	m. do 5-(3-nitro-4-pirrolidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	134
7.30.	i.v. do 5-(4-feniltio-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr	135
7.31.	r.m.p. do 5-(4-feniltio-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	136
7.32.	M. do 5-(4-feniltio-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	137
7.33.	i.v. do 5-(4-p-toluenossulfonil-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr	138
7.34.	r.m.p. do 5-(4-p-toluenossulfonil-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	139
7.35.	m. do 5-(4-p-toluenossulfonil-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona	140

1. OBJETIVO

Dentro do campo de pesquisa e especialidade do orientador, qual seja, substituição nucleofílica, optamos traçar um plano sintético voltado para potenciais biológicos.

Era necessário para esse propósito encontrar um sistema congregando propriedades de atividade biológica potencial e ativação para substituição nucleofílica aromática.

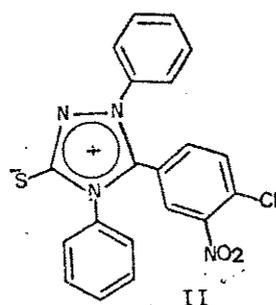
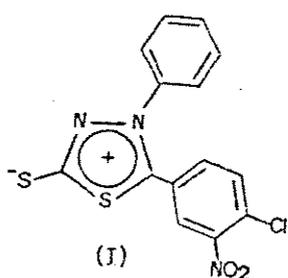
Tal sistema, para melhor exercer sua ativação à substituição nucleofílica, teve sua localização determinada em posição para a um átomo de cloro já ativado por um grupo nitro em posição orto, em um anel benzenóide.

Com base em um trabalho realizado por Miller¹, encontramos nos anéis mesoiônicos ambos os requisitos²⁻⁵.

A ativação é exercida por influência da carga positiva deslocalizada e o valor biológico potencial é encontrado no caráter aromático plano, tamanho relativamente pequeno, variação de densidade eletrônica em torno do anel, e a possibilidade de diferentes padrões seletos de densidades eletrônicas pela seleção de diferentes sistemas mesoiônicos. Seu caráter elétrico altamente carregado, embora sendo um composto neutro, e algumas de suas propriedades químicas são também valiosas vantagens em sua poten

cial utilidade como agente medicinal⁶.

Dois novos compostos mesoiônicos foram planejados de acordo com o comentário inicial e aspectos sintéticos, 1,3,4-tiadiazol-2-tiona (I)⁷⁻¹⁶ e 1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona (II)¹⁷⁻²⁰ a partir dos quais pela substituição do átomo de cloro foi prevista a obtenção de novos derivados.



Contudo, o trabalho visando o uso de sais e aminas livres como nucleófilos não permite a obtenção dos derivados de (I) devido à instabilidade do anel mesoiônico frente à amina e pH superior a 6,5²¹⁻²⁶, ficando os mesmos reservados para um futuro trabalho em nucleófilos disponíveis em meio ácido.

2. INTRODUÇÃO

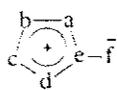
2.1. Compostos mesoionicos

2.1.1. Representação dos compostos mesoionicos

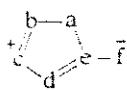
Desde sua introdução em 1949 , o termo mesoionico encontrou aceitação quase universal³. Sua aplicação está relacionada com a definição : "um composto pode ser apropriadamente chamado mesoionico, se ele é um heterociclo de cinco ou possivelmente seis membros, o qual não pode ser representado satisfatoriamente por qualquer estrutura covalente ou polar, e possui um sexteto de eletrons em associação com os átomos compreendendo o anel. O anel suporta uma carga positiva fracional, balanceada por uma carga negativa correspondente localizada sobre um átomo ou grupo de átomos exocíclico ligado covalentemente". Quando esta definição foi proposta , reconheceu-se que uma inevitável ambigüidade ficou associada com a palavra "satisfatoriamente". A adoção do termo mesoionico e seu freqüente uso em acordo com a definição acima, tem demonstrado sua utilidade⁴.

Entretanto, vários símbolos envolvendo sinais positivos e negativos continuam a ser usados. Estes são apresentados nos

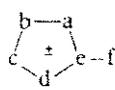
tipos de fórmulas gerais (1-4) nas quais a, b, c, d, e, f referem-se a átomos ou grupos de carbono ou heteroátomos adequadamente substituídos.



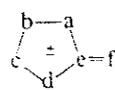
(1)



(2)



(3)



(4)

Os argumentos a favor do uso de um largo círculo completo, como na fórmula (1) para representar deslocalização em associação com uma carga positiva parcial, tem sido apresentados. Estes argumentos foram subsequentemente reforçados pela adoção por parte da Chemical Society para a representação estrutural dos compostos aromáticos. Porque heterociclos mesoionicos não podem ser representados por uma formulação covalente, o uso do simbolismo (1) é ainda defendido; (1) é preferido a (2), (3) ou (4). Este simbolismo (1) intenciona exprimir os atributos gerais de estrutura e caracterização eletrônica, de modo que o anel heterocíclico é associado com uma carga positiva parcial e o substituinte exocíclico suporta uma correspondente carga negativa parcial. Não se deve concluir que a fórmula geral (1) necessariamente implique polarização extensiva ou a exibição de propriedades ou estabilidade que possa ser caracteristicamente associada com aromaticidade clássica²⁷.

A fórmula tipo betaina (2) não tem encontrado aceitação para a representação geral dos heterociclos mesoionicos, sendo o uso de um símbolo especial ± (2 - 4) não justificado; é bastante vago para ser útil, e em certos casos, pode causar equívoco se fórmulas do tipo (4) com e=f são usadas tão bem como aquelas do tipo (3) com e-f.

2.1.2. Nomenclatura dos compostos mesoionicos

A palavra mesoionico foi originalmente proposta para indicar ressonância entre estruturas zwitterionicas(mesomeria + ionico)^{3a}.

Considerando a nomenclatura para mesoionicos, é intersante evitar tanto quanto possível, o uso de nomes triviais, tais como sidnona.

Um método usado pelo Chemical Abstracts, que conforma com as regras IUPAC, é adotar a nomenclatura para betainas e nomear estes compostos como anidro derivados de hidróxidos quaternários hipotéticos³¹. Neste sentido, sidnona (22) por exemplo, é chamada anidro-3-substituída-5-hidroxi-1-oxa-2,3-diazólio hidróxido. Esta nomenclatura, embora simples, não pode ser satisfatória, podendo conduzir ao engano de que sidnona, por exemplo, existe como uma estrutura betaina.

Um outro sistema de nomenclatura , considera mesoionicos como derivados de heterociclos aromáticos não substituídos. Assim, sidnona, por exemplo, é chamada como ψ -3,5-dihidro-3-substituída-5-ceto-1-oxa-2,3-diazol, o prefixo ψ sendo usado para indicar a natureza mesoionica^{3a}.

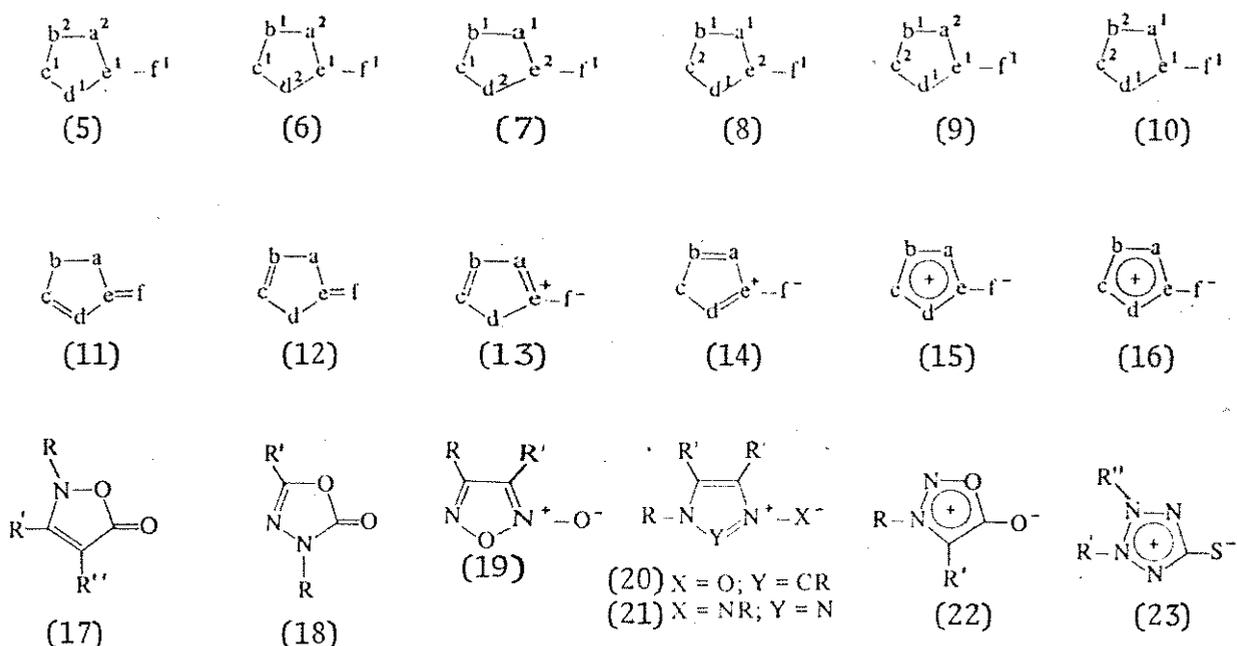
Em adição às nomenclaturas descritas, uma convencional para compostos heterocíclicos, tal como por exemplo, nomear 3-fenilsidnona(22 R=Ph) como 3-fenil-1-oxa-2,3-diazol-5-ona é muito freqüentemente usada.

2.1.3. Os dois tipos de heterociclos mesoionicos de cinco membros

Seis tipos gerais de heterociclos de cinco membros

(Figura 1) podem ser representados (5 - 10) nos quais a, b, c, d, e, f representam carbono ou heteroátomos convenientemente substituídos. Estes são escolhidos para permitir um sistema mutuamente conjugado, associado com todos os átomos componentes do anel de cinco membros, como também o substituinte exocíclico. Os sistemas conjugados são associados com oito elétrons π cuja origem é indicada por índices (ver 5 - 10). Cada uma destas representações (5 - 10) é então desenvolvida, dando as fórmulas correspondentes (11 - 16).

Figura 1. Os seis tipos gerais de heterociclos



Os seis tipos gerais de heterociclos (5 - 10) em associação com os exemplos (17 - 23) ilustram particularmente bem a necessidade para o termo mesoionico e os requerimentos que seriam observados na procura da condição de representação satisfatória. Os compostos (17) e (18) são certamente aceitavelmente representados por suas formulações covalentes. Os tipos (13) e (14) correspondem com os N-óxidos (19) e (20), e estes são também satisfatoriamente representados pelas estruturas dipolares simples (19)

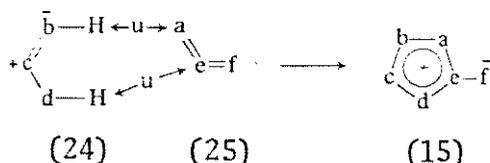
e (20). Similarmente, os compostos (21) não são mesoionicos, eles são aceitavelmente descritos por estruturas dipolares do tipo geral (14). Compostos pertencentes aos tipos gerais (15) e (16), não podem ser satisfatoriamente representados por estruturas covalentes ou dipolares simples, sendo melhor considerar como heterociclos mesoionicos. É conveniente associar as duas fórmulas gerais (15) e (16) com sistemas mesoionicos tipo A e tipo B. A origem do sistema eletrônico π dos compostos mesoionicos tipo A é dada em (9), sendo exemplificada pelas sidnonas (22). A origem (10) dos eletrons constituindo o sistema eletrônico π dos compostos mesoionicos tipo B (16) é diferente; esta classe é exemplificada pela dehidroditizona (23, R=Ph).

Para os heterociclos de cinco membros (Figura 1) é importante que o termo mesoionico seja reservado somente para membros dos tipos gerais (15) e (16).

2.1.4. Heterociclos mesoionicos de cinco membros do tipo A

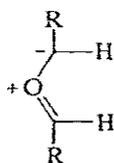
Se a, b, c, d, e, f são átomos ou grupos selecionados de carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre, a fórmula (15) pode proporcionar cento e quarenta e quatro possibilidades.

O número de possibilidades estruturais pode ser deduzido em vários sentidos, mas uma aproximação muito útil é considerar moléculas mesoionicas tipo A (15) como sendo derivadas da união ($\leftarrow u \rightarrow$) de dipolos-1,3 (24) e heterocumulenos (25).



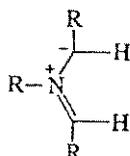
Nesta aproximação, o termo união é usado no sentido definido como³² : união é um processo no qual duas moléculas conjugadas, combinam-se de maneira que seus dois sistemas π originam um outro maior.

As condições dadas acima para a, b, c, d, e, f proporcionam nove 1,3-dipolos (26 - 34) os quais podem ser envolvidos em união com dez heterocumulenos (e = C; a e f diversamente selecionados de >O, >S, >NR e >CXY): Isto proporciona 144 possibilidades, das quais 44 são conhecidas.



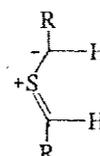
(26)

Carbonil ilídeos



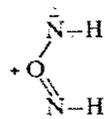
(27)

azometino ilídeos



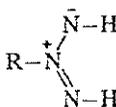
(28)

tiocarbonil ilídeos



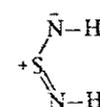
(29)

nitrozoiminas



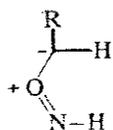
(30)

azonio iminas



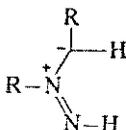
(31)

tionitrosoiminas



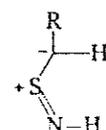
(32)

carbonil iminas



(33)

azometino iminas



(34)

tiocarbonil iminas

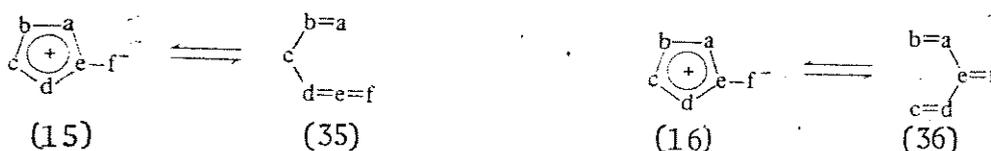
2.1.5. Heterociclos mesoionicos de cinco membros do tipo B.

Esta segunda classe de compostos heterocíclicos mesoionicos de cinco membros é representada pelas fórmulas tipos (10) e

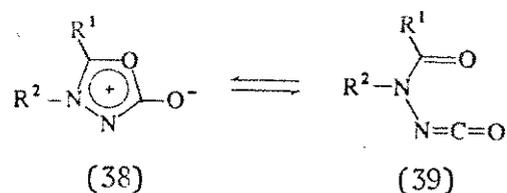
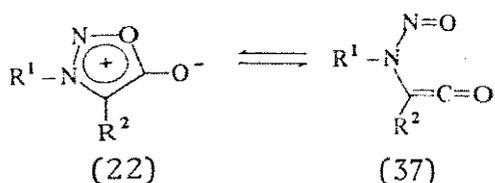
(16). Em princípio, combinações aceitáveis dos grupamentos a, b, c, d, e, f derivados de átomos de carbono, nitrogênio, oxigênio ou enxofre apropriadamente substituídos, levam a 84 possibilidades. Entretanto, nem todas estas 84 estruturas possíveis são necessariamente bem baseadas porque o tautomerismo anel-cadeia pode estar bem associado com preferência termodinâmica para o tautomero acíclico covalente (36), ao invés da alternativa cíclica mesoionica (16).

2.1.6. Tautomerismo anel-cadeia de compostos mesoionicos de cinco membros dos tipos A e B

Esta possibilidade pode ser representada geralmente pelas situações (15) (35) para o tipo A e (16) (46) para o tipo B dos heterociclos mesoionicos.

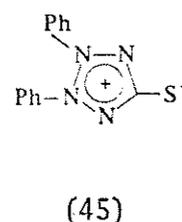
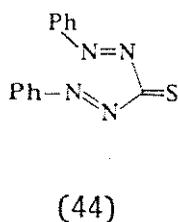
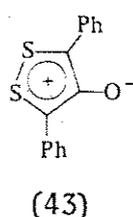
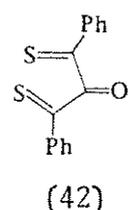
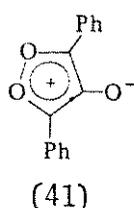
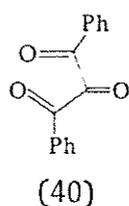


Para os heterociclos mesoionicos tipo A, o tautomerismo anel-cadeia (15) ((35) tem suas evidências em alguns exemplos, tais como as sidnonas (22), para as quais há indicações de provável associação com um tautomerismo envolvendo o isomero nitroso ceteno (37). Similarmente, a relação entre as isossidnonas (38) e seus isômeros acilaminoisocianato (39) tem sido notada.

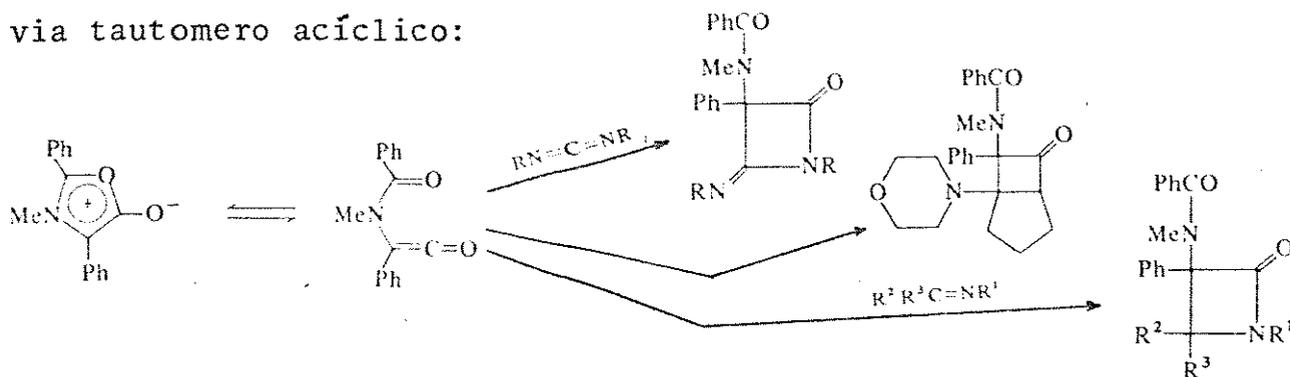


Embora não haja evidência definitiva de que as sidnonas (22) são envolvidas no tautomerismo (22 37), algumas reações de cicloadição de isossidnonas (38) tem sido consideradas como envolvendo o acilaminoisocianato (39).

Considerando o tautomerismo (16) (36), que é em princípio, possível para heterociclos mesoionicos de cinco membros do tipo B, pode se notar que enquanto a tricetona (40) é obviamente mais estável em relação à seu tautomero mesoionico (41), a situação recíproca existe no caso da bistiotricetona (42). Esta tem a estrutura mesoionica 1,2-ditioi-4-ona (43). Similarmente, de hidroditizona tem a estrutura mesoionica (45) ao invés da alternativa covalente (44).

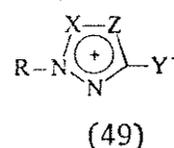
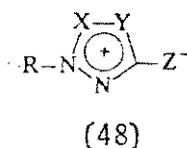
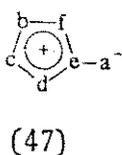
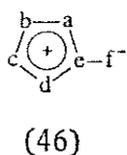


A tautomeria anel-cadeia em alguns heterociclos mesoionicos, possibilita a estes, reações de cicloadição 1,3-dipolares, via tautomero acíclico:



2.1.7. Existência e interconversão de isômeros mesoionicos tipo A

Quando o termo mesoionico foi lançado, a possível existência dos isômeros mesoionicos (46) e (47) foi reconhecida em princípio. Um par típico de isômeros mesoionicos pode ser mais especificamente representado por (48) e (49).



Compostos tendo as estruturas tipo (48) ou (49), são conhecidos por vários anos, mas, só recentemente:

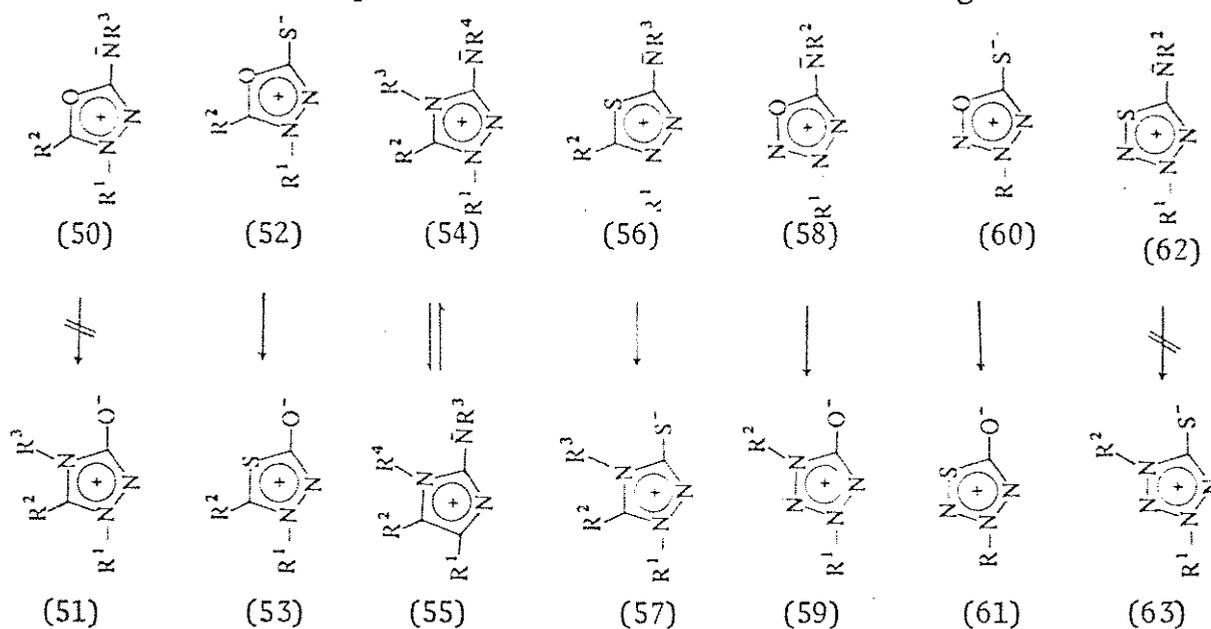
i) a existência de isômeros mesoionicos (48) e (49) tem sido demonstrada.

ii) métodos tem sido desenvolvidos para as sínteses específicas de ambos isômeros.

iii) métodos físicos e químicos para a caracterização de cada um dos isômeros tem sido desenvolvidos.

iv) a interconversão entre isômeros heterocíclicos mesoionicos tem sido estudada.

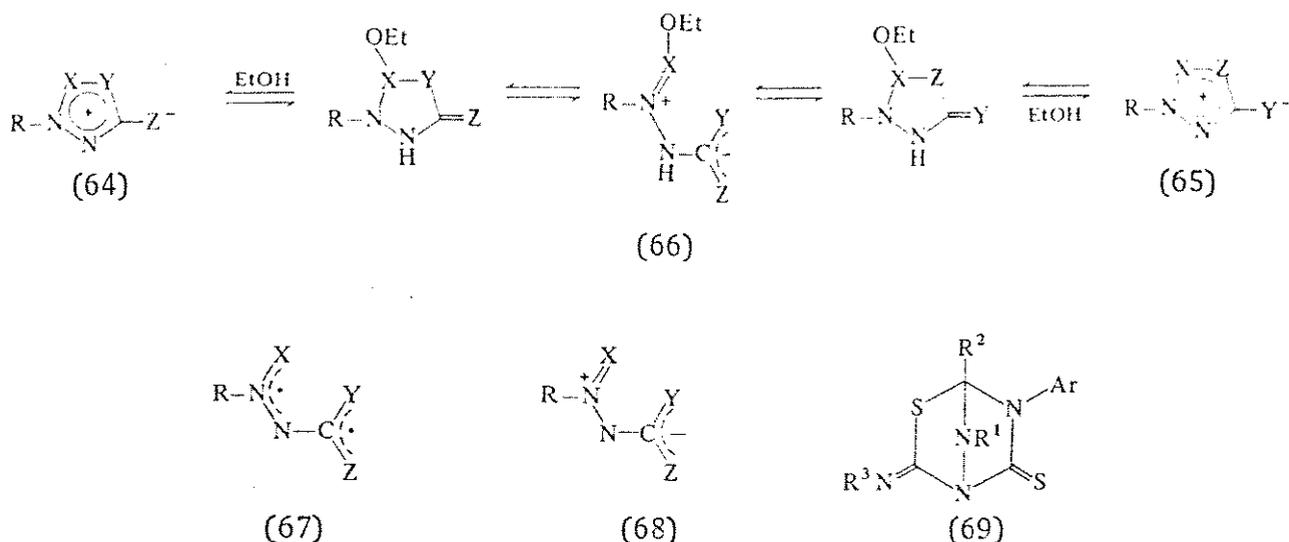
Isto tem conduzido à avaliação da relativa estabilidade termodinâmica dos pares de isômeros vistos na figura: .



Na figura , são indicados os resultados de estudos de equilíbrio. Em somente um caso $(54) \rightleftharpoons (55)$, como pode ser esperado, é um equilíbrio estabelecido, e há pequena diferença na estabilidade termodinâmica relativa dos dois isômeros. Com o conhecimento atual, ainda não é possível chegar-se à um entendimento bem baseado dos fatores que determinam tal estabilidade.

Vários métodos e reagentes tem sido usados para efetuar a interconversão entre isômeros mesoionicos (64) (65) incluindo (i) aquecimento, (ii) aquecimento em solventes próticos tais como etanol ou etil mercaptan, (iii) tratamento com amônia etanólica quente ou hidróxido de sódio etanólico, (iv) aquecimento com aril isocianatos ou isotiocianatos. Mecanismos que estão provavelmente associados respectivamente com estes processos são (i) a formação de intermediários betaina (67), (ii) homólise ou heterólise da ligação x-z (64) ou x-z (65) dando intermediários dirradical (67) ou dipolar (68), (iii) cicloadição 1,3-dipolar resultando em adutos intermediários (69). Os rearranjos base cata

lizada, (iv) apresentam problemas mecanísticos muito interessantes próprios para especulação e pesquisas experimentais.



2.1.8. Estrutura e aromaticidade dos compostos mesoionicos

Uma apreciação das propriedades destes compostos, leva à conclusão de que eles são estabilizados a uma certa extensão. A principal dúvida, entretanto, é se suas estabilidades estão associadas com aromatização resultante da deslocalização de seis elétrons π no anel, análoga à distribuição eletrônica da tropona, ou se é simplesmente um resultado de ressonância entre um grande número de formas canônicas betainas^{3a,29}, nas quais, seis elétrons π deslocalizados não são necessariamente um "sine qua non". Por outro lado, é possível que somente uma simples forma canônica contribua importantemente ao híbrido de ressonância, e as outras restantes, contribuam, mas levemente ou desprezivelmente. Em tais casos, as substâncias são melhor consideradas como betainas, desde que suas estruturas possam ser representadas satisfatoriamente por uma betaina canônica contribuidora principal.

Antes de se iniciar um comentário sobre a aromaticidade de compostos mesoionicos, o critério para a mesma deve ser defi

nido. Sidnona (22), um composto mesoionico representativo extensivamente estudado, é certamente aromático do ponto de vista que uma espécie aromática é um composto estável, completamente insaturado e cíclico. Também, ele pode quimicamente ser considerado como aromático porque prontamente sofre uma larga variedade de reações de substituição eletrofílica, as quais são típicas de substratos aromáticos. Nenhuma conclusão unânime, entretanto, pode ser esboçada dos dados existentes sobre a aromaticidade de sidnona, se um composto aromático é definido como aquele tendo uma grande energia de deslocalização ou um anel associado com a deslocalização de seis elétrons π . Por exemplo, espectros de ultravioleta, momentos dipolo, polarografias, susceptibilidades diamagnéticas, e cálculos teóricos, ao menos não contradizem a noção de aromaticidade de sidnonas, na verdade, favorecem. Por outro lado, o espectro de RMP pode causar dúvidas sobre a presença de aromaticidade. Seu espectro de infravermelho e análises de raio X favorecem uma estrutura com considerável localização de ligação.

Estudos realizados por Miller indicaram semelhança com compostos azoxi.

O que é mais embaraçoso, é o fato de muitos sistemas anelares mesoionicos conhecidos não terem sido completamente elucidados. Outrossim, as estruturas eletrônicas destes compostos mesoionicos formais, parecem diferir consideravelmente de um para outro, dependendo nas espécies e disposições de átomos, constituindo o anel e os heteroátomos exocíclicos. Assim, um argumento unificado, não pode ser geralmente aplicado à todos os compostos mesoionicos.

O próximo problema que surge, é se um composto deste ti

po pode ou não ser representado satisfatoriamente por uma fórmula estrutural covalente, e se não, como eles devem ser representados e nomeados. O advérbio "satisfatoriamente" deve receber uma especial atenção. Por exemplo, alguma deslocalização da carga positiva dentro de um anel mesoiônico é razoavelmente previsível, mesmo embora ela jamais possa ser tão eventualmente distribuída como é nos sais tropilium. Por outro lado, a carga será raramente localizada sobre um simples átomo num anel heterocíclico, o qual pode ser representado por uma fórmula estrutural quaternária ou betaina.

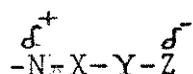
Pode-se concluir que a visualização da distribuição eletrônica para estes compostos depende parcialmente do ponto de ênfase do qual são eles discutidos, e parece impossível ou mesmo, sem sentido tentar tirar uma linha limite distinta entre os compostos mesoionicos e os outros compostos.

2.1.9. Química medicinal dos compostos mesoionicos⁶

Muito resta a ser explorado concernente à atividade biológica dos compostos mesoionicos. Os trabalhos realizados nesse sentido, claramente indicam significativa atividade e um potencial como úteis agentes medicinais em vários compostos.

Qué os compostos mesoionicos possuam marcada atividade não é surpreendente. Estes sistemas anelares são compostos de eletrons π deslocalizados, os quais têm sido apreciavelmente perturbados pelos núcleos dos quais eles originam. Esta perturbação é suficiente para recusar o uso de representações estruturais clássicas convencionais, e conduz à definição e representação de

uma nova classe de heterocíclicos. Esta perturbação resulta em uma característica estrutural comum, que é um segmento dipolar o postamente carregado nos extremos de uma cadeia de quatro átomos.



A extensão destas cargas parciais não é óbvia de considerações clássicas de ressonância, mas emerge somente após tratamentos de orbital molecular, indicando o tremendo valor e utilidade destas técnicas à química medicinal.

Este segmento de quatro átomos, carregado, é característico de muitas classes de drogas farmacologicamente ativas. Sua significância talvez esteja na habilidade à interagir eletrostaticamente com duas posições complementares parcialmente carregadas numa macromolécula receptora tal como uma hélice proteica.

Uma segunda característica estrutural dos sistemas mesoionicos que sugere valor potencial é o fato que, embora as moléculas são internamente carregadas e possuem momentos dipolo altos, elas são no global eletricamente neutras, portanto, solúveis a uma muito superior extensão em solventes lipóides ou nonpolares. Assim, in vivo, tem se a capacidade de cruzar barreiras lipoides com uma molécula que internamente é apreciavelmente ionica. Isto logra o problema encontrado com sais quaternários e moléculas ricas em grupos polares, tais como carboidratos, os quais são usualmente restringidos em suas ações a um compartinto de água, sendo geralmente inapto à atravessar a barreira lipóide.

Finalmente, os anéis mesoionicos são comparativamente pequenos em tamanho, acerca de 17 Å, e são planares, eliminando

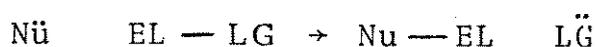
assim problemas conformacionais e permitindo a relativamente estreita aproximação de todos os átomos do anel a uma superfície do receptor.

Como a química e estruturas eletrônicas de mais destes sistemas anelares são estudadas e elucidadas, mais relações óbvias entre estas propriedades e suas atividades biológicas, serão reveladas, e a direção da pesquisa futura sobre estes compostos será indicada.

2.2. Substituição nucleofílica³³⁻³⁵

2.2.1. Substituição nucleofílica aromática em comparação com substituição nucleofílica alifática

A maioria das reações S_N de interesse dos químicos orgânicos pode ser expressa pela equação geral:^{33a}



a qual não apresenta cargas elétricas.

As classes mais comuns apresentam Nu negativo ou neutro, e EL-LG neutro; então Nu—EL é neutro ou positivo e LG é negativo.

De uma maneira geral, as reações S_N podem ser classificadas como associativas (S_N2) ou dissociativas (S_N1) em tipo.

Nos mecanismos dissociativos, a etapa determinante é aquela da heterólise do substrato eletrofílico. Para o caso comum de um substrato neutro é o processo de ionização: $\text{EL} - \text{LG} \rightarrow \text{EL}^+ \quad \text{LG}^-$. O eletrófilo catiônico (EL^+) tem um orbital vazio, e

forma uma ligação com o nucleófilo (comumente Nu^- ou Nu) em uma subsequente associação: $\text{E1}^+ \text{Nu}^- \rightarrow \text{E1} - \text{Nu}$.

Não é um requerimento que um par de ions independentes (E1^+ ; LG^-) seja formado antes da formação da ligação pelo nucleófilo iniciar. É suficiente para o mecanismo ser conceitualmente dissociativo, que o pico do perfil da coordenada energia livre-reação seja passado antes da formação da ligação nucleofílica iniciar. Pode se dizer que o nucleófilo não está ligado no E.T. formado na etapa determinante. O mecanismo seria considerado como associativo, havendo ao menos algum grau de formação de ligação entre o nucleófilo e o eletrófilo no E.T. formado na etapa determinante.

2.2.2. Substituição nucleofílica alifática

Em reações S_{N} ao átomo de carbono alifático saturado ($\text{E1} - \text{LG}$ é $\text{R}_3\text{C} - \text{LG}$, $\text{R}=\text{H}$ ou alquil) tem-se hibridização sp^3 nesse átomo no E.I. da reação; não há orbital vazio.

a) Mecanismo associativo ou $\text{S}_{\text{N}}2$

Para que a formação da ligação nucleofílica possa ser iniciada, algum prévio grau de enfraquecimento em extensão da ligação ao grupo abandonador é necessário, mesmo no mecanismo associativo ou $\text{S}_{\text{N}}2$ limitante. Quando o E.T. determinante se forma, ocorre um aumento síncrono na formação de ligação ($\text{Nu} \rightarrow \text{R}_3\text{C}$) e na ruptura da ligação (LG de R_3C); porém estas não são necessariamente equiparadas em grau. No E.T. ocorrem ligações parciais do

átomo de carbono eletrofílico central a ambos Nu e LG. A hibridização desse átomo é sp^2p com os grupos aproximativo e abandonador ocupando o orbital p.

Comparando-se as figuras seguintes, observamos as diferenças entre os caminhos associativos e dissociativos:

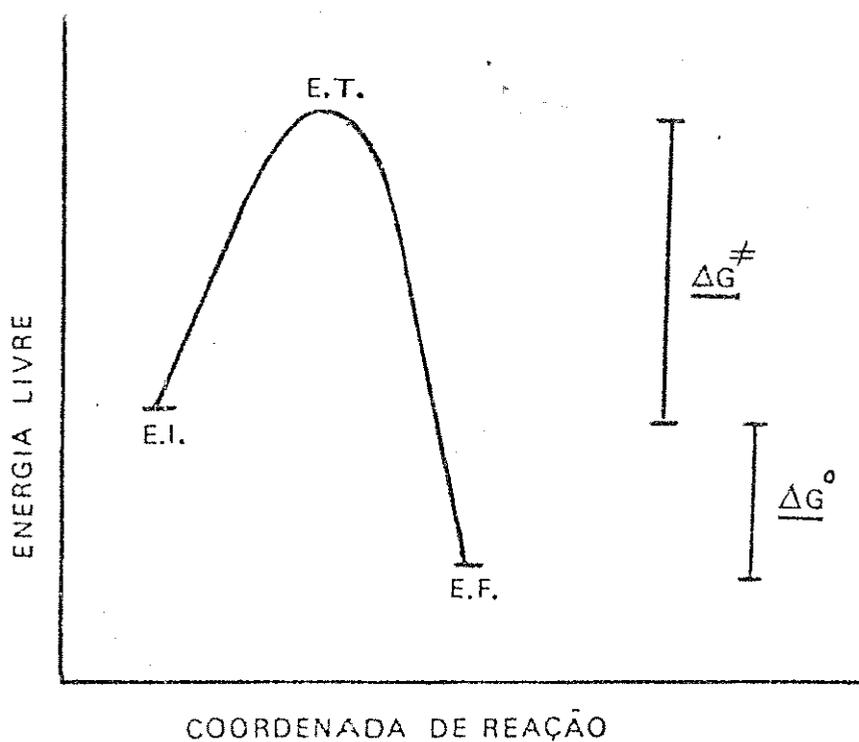
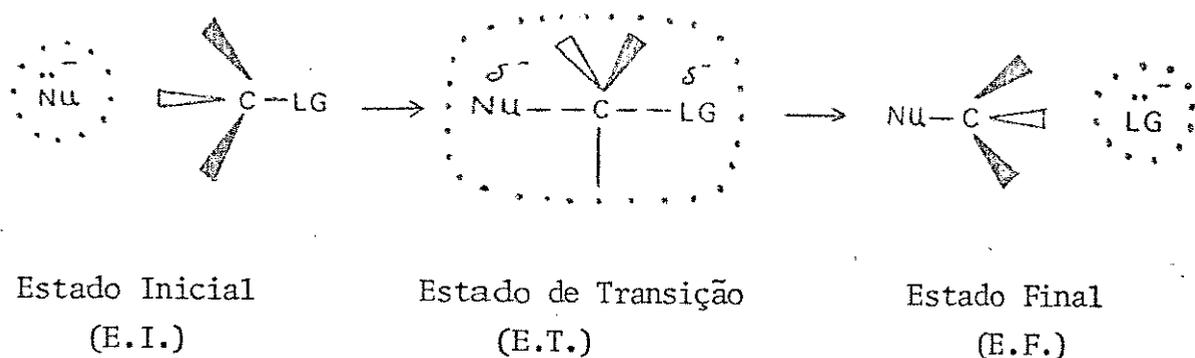


Fig. 2. Mecanismo associativo ou S_N2 em compostos alifáticos saturados (ilustrado com nucleófilo aniônico e eletrófilo neutro). ; ligações acima, abaixo e no plano do papel. - - - - ; ligações parciais. As linhas pontilhadas em círculo representam a camada de solvatação dos íons.

Em reações que se processam por uma maneira algumas vezes denominadas mecanismos S_N2 limitante, formação e ruptura de ligações são tanto quanto possível sincronas e equiparadas em grau. Assim, a ordem de ligação total dos cinco grupos ligados ao átomo de carbono eletrofílico no E.T. determinante aproxima-se à quatro.

b) Mecanismo dissociativo ou S_N1

Em reações que se processam por um mecanismo S_N1 o E.T. é o da heterólise. Assim a ordem de ligação total dos quatro grupos ligados ao átomo de carbono eletrofílico no E.T. determinante de velocidade é substancialmente menor que quatro, mas maior que três. A Figura 3 ilustra o mecanismo para compostos alifáticos saturados.

c) Mecanismo S_N1 -semelhante

Reações de categoria intermediária são formalmente S_N2 pelo critério dado anteriormente, mas a ruptura de ligação procede bem acentuadamente em desenvolvimento e a um superior grau que a formação de ligação. Assim a ordem de ligação total dos cinco grupos ligados ao átomo de carbono eletrofílico no E.T. limitan

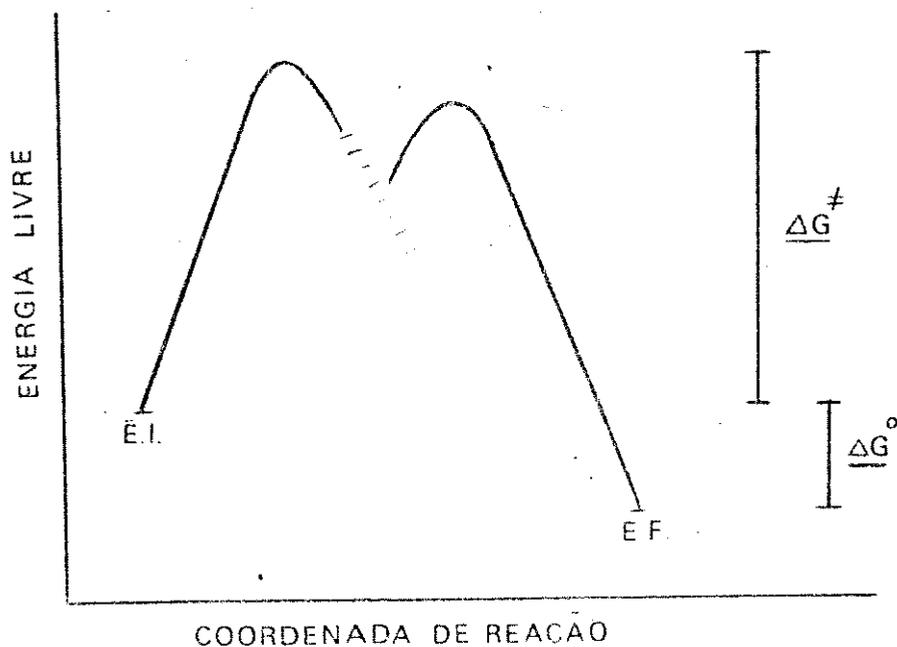
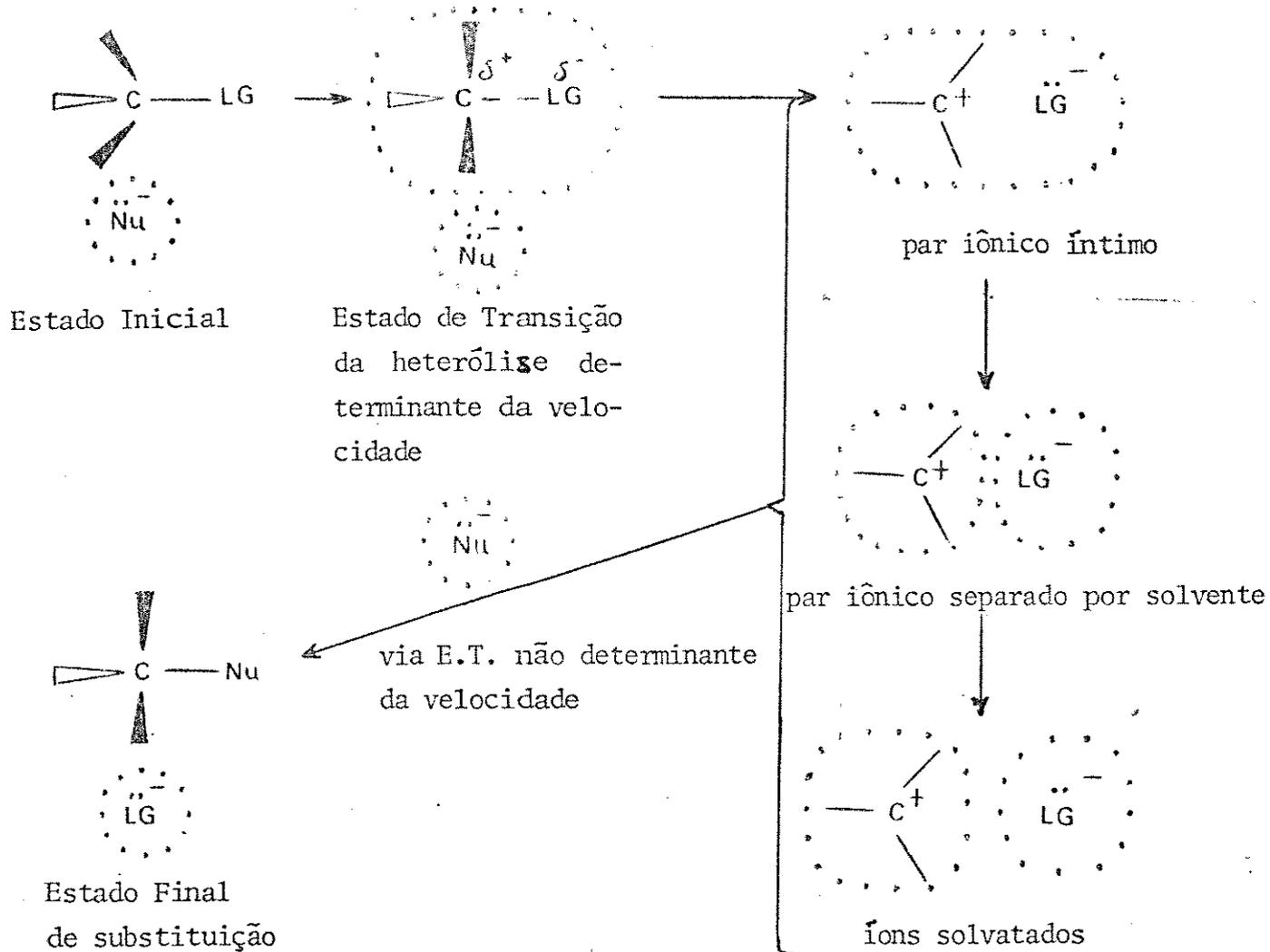


Fig. 3. O mecanismo dissociativo ou S_N1 em compostos alifáticos saturados (ilustrado com nucleófilo aniônico e eletrófilo neutro).

te é menor que 4, embora maior que nas reações S_N1 . Reações intermediárias deste tipo são algumas vezes chamadas S_N-1 -semelhante.

2.2.3. Substituição nucleofílica aromática

Não é difícil predizer que reações S_N1 ocorrendo via espécies Ar^+ são inerentemente menos prováveis ocorrerem do que são as reações S_N1 via espécies Alq^+ .

As razões são como seguem:

a) Espécies Ar^+ (singlete) apresentam falta de conjugação interna envolvendo o sistema Π aromático, tal como ocorre nas espécies $Ar-\overset{+}{C}H_2$. Em Ar^+ o orbital vazio está em ângulo reto à, e não sobrepõe-se com o sistema π . A carga positiva assim permanece localizada sobre um átomo de carbono trivalente, contribuindo para um alto valor de afinidade eletrônica de Ar^+ .

b) O orbital vazio nas espécies Ar^+ seriam formados por heterólise de um grupo abandonador com eletrons ligantes de uma ligação sp^2 e não osp^3 , i.e., de um átomo de carbono mais eletronegativo do que na série alifática. Isto também contribue para um alto valor de afinidade eletrônica de Ar^+ .

c) A carga positiva de espécies Ar^+ é menos provável ser facilmente acessível para favorecer interações com moléculas de solvente que é o caso com alquil ou ions carbônio aril de cadeia lateral.

d) Um decréscimo nas interações estéricas na passagem de

$\text{Ar}-\text{LG} \rightleftharpoons \text{Ar}^+ \text{LG}^-$ é menos provável ser significante que na anterior de $\text{Alq}-\text{LG} \rightleftharpoons \text{Alq}^+ \text{LG}^-$. No primeiro caso o número de átomos ligados ao carbono no centro de reação diminui de 3 para 2; enquanto que no segundo ele decresce de 4 para 3.

e) $\text{Ar}-\text{LG}$ apresenta ligações caracteristicamente mais fortes do que as ligações $\text{Alq}-\text{LG}$.

f) Comumente há uma interação conjugativa entre LG e Ar a qual reduz a polaridade da ligação $\text{C}-\text{LG}$. Assim, $\text{Ar} \overset{\curvearrowright}{\text{C}}-\text{LG}$.

Consistente com os comentários acima, não há evidência digna para suportar mecanismo $\text{Ar S}_{\text{N}}1$ via espécies Ar^+ , com possível exceção das reações heterolíticas de ions arenodiazônio.

Consideremos agora quais mecanismos $\text{Ar S}_{\text{N}}2$ devem ser esperados.

É oportuno observarmos primeiro que compostos aromáticos consistem de um esqueleto de ligações σ envolvido por uma nuvem eletrônica π relativamente difusa. Consideráveis interações contrárias anti-ligantes entre o sistema π e o reativo par eletrônico disponível de um nucleófilo, ocorreria no benzeno e muitos derivados simples, quando um nucleófilo aproxima-se de um átomo de carbono do anel potencialmente eletrofílico.

Também, o benzeno mesmo, e muitos compostos aromáticos comuns são carentes de um grupo abandonador apropriado para S_{N} . Havendo um LG como único substituinte, ou seja, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{LG}$, o carbono mais eletrofílico é aquele que possui o LG a ele ligado. Entretanto, em vista das interações contrárias entre o sistema π e o nucleófilo, a menor polaridade de $\text{Ph}-\text{LG}$ que ligações saturadas $\text{Alq}-\text{LG}$, a maior força de ligação $\text{Ph}-\text{LG}$ que $\text{Alq}-\text{LG}$, etc., o ataque por um nucleófilo é muito mais difícil em $\text{Ph}-\text{LG}$ do que

em compostos Alq- LG saturados.

Entretanto, se o sistema π é desprotegido no centro $C_{Ar}-LG$ pela presença de grupos eletrón-retiradores no anel (ou por influência do heteroátomo em compostos aromáticos heterocíclicos π deficientes) a reação com nucleófilos é mais facilitada, pois tais influentes estabilizam os intermediários da reação.

a) Mecanismo adição-eliminação S_N2

Considerando por exemplo, uma reação na qual $Ar-LG$ é $p-B=A-C_6H_4-LG$: $A=B$ representa um apropriado grupo ativante com efeito -R. O carbono mais eletrofílico ($C_{Ar}-LG$) tem somente três átomos ligados a ele. Pela redistribuição do sistema eletrónico π de um tipo benzenóide a um tipo benzenídio (Figura 5) uma completa ligação nova pode ser formada pelo nucleófilo ao carbono eletrofílico sem ruptura da ligação ao LG.

Expulsão do grupo LG do intermediário completamente ligado ou complexo σ resulta em uma substituição global, a qual é classificada como uma reação adição-eliminação S_N2 (AES_N2).

O processo é energeticamente muito mais favorável que um mecanismo S_N2 síncrono como descrito para compostos alifáticos saturados. A Figura 4 ilustra o mecanismo em compostos aromáticos.

O complexo σ tem hibridização sp^3 em torno do centro de reação (ver figura abaixo). Ele é pelo menos uma espécie meta estável e em exemplos propícios uma espécie estável, em cujo caso denomina-se "complexo Meisenheimer" frequentemente.

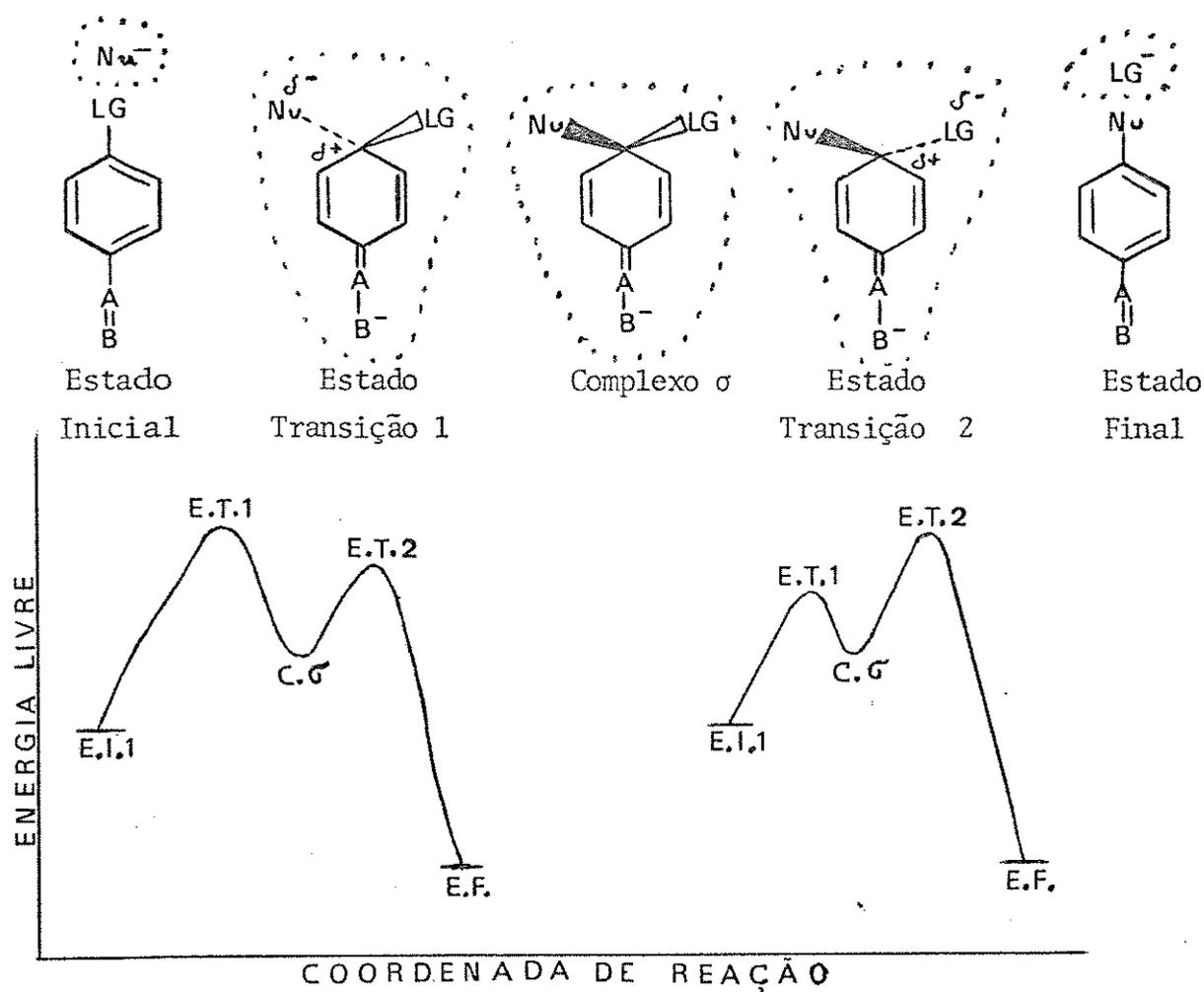


Figura 4. Mecanismo adição-eliminação (AE) S_N2 em compostos aromáticos

b) Mecanismo benzino

Voltando, para um possível mecanismo S_N2 síncrono (tipo alifático saturado) para substituição de átomo de anel aromático, é difícil visualizar qualquer caminho de baixa energia para este.

Com o anel permanecendo completamente benzenóide, somente um orbital (sp^2) fica disponível, para ligar Nu e LG com elétrons ligantes potenciais disponíveis. Qualquer forma de liga

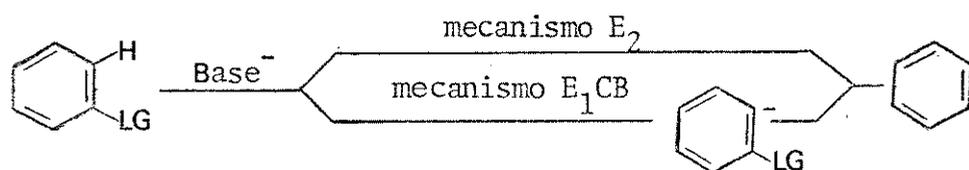
ção seria assim fraca e ainda posteriormente enfraquecida por grandes interações não-ligantes contrárias entre pares não compartilhados, parcialmente forçados próximos aos elétrons π do anel.

É consistente que mesmo em compostos Ar-LG de baixa reatividade (tal como Ph-Cl), reações S_N não catalizadas, quando ocorrem, utilizam ou o mecanismo AES_N2 ou um mecanismo muito diferente, conhecido como mecanismo benzino. Não há evidência para o mecanismo S_N2 síncrono.

Adicionando a um substrato aromático tipo Ar-LG um reagente nucleofílico que seja uma base realmente forte deve-se considerar o substrato aromático como um ácido protônico potencial. Neste sentido, grupos fugitivos do tipo requerido em reações S_N são acidogênicos, i.e., $H-C_6H_4-LG$ é um ácido consideravelmente mais forte que $H-C_6H_5$.

Sendo a base realmente forte, a possibilidade existe de que haja condições nas quais um proton pode prontamente ser removido pelo reagente de Ar-LG, embora ele não possa deslocar LG por ataque ao átomo de carbono.

Uma vez sendo o proton removido, esperar-se-ia que o grupo LG fosse perdido como LG^- em uma reação de eliminação global. O efeito acidogênico de LG é essencialmente indutivo, e com a disponibilidade do processo bem conhecido β -eliminação seria de se esperar a eliminação procedendo como:

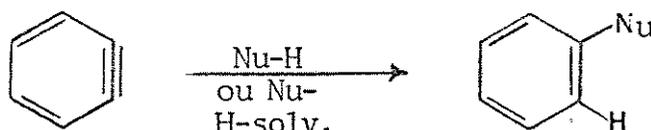


O composto com ligação tríplice ou arino, apesar de aromático deve ser uma espécie de alta energia devido à tensão angu

lar de ligação ou uma ligação mais fraca $sp^2-sp^2\pi$.

Mesmo alcinos simples podem reagir com nucleófilos tão bem como com eletrófilos e as espécies arino de alta energia se riam aptas à reagir com nucleófilos presentes formando um aduto. O reagente nesta etapa poderia ser a base original, então atuando como um nucleófilo e/ou alguma outra espécie presente.

O resultado global da seqüência eliminação-adição (E.A.) é uma substituição bimolecular. Este mecanismo EAS_N2 é algumas vezes conhecido como mecanismo benzino:^{33b}



2.2.4. Efeito de grupos substituintes

A presença de um grupo substituinte em uma molécula aromática, afeta particularmente a distribuição dos elétrons π . Se como resultado de tal substituição, um ponto (ou pontos) na molécula é consideravelmente desprotegido de elétrons π , então o átomo do anel nesse ponto pode sofrer ataque por um reagente nucleofílico. Grupos ativos nesse sentido são os grupos eletrôn-atraentes, especialmente aqueles que atuam por mecanismos tautoméricos ou conjugativos (grupos -T ou -R).

A susceptibilidade de qualquer ponto particular para ataque, será aumentada quando:

- a) Mais que um grupo ativem a mesma posição no anel.

b) Um átomo ou grupo X ligado ao tal ponto forme X^- prontamente.

c) A reatividade nucleofílica do reagente atacante é aumentada.

Os efeitos polares dos grupos substituintes são particularmente influentes em sistemas aromáticos para alterar átomos de carbono. Em nitrobenzeno, por exemplo, o movimento eletrônico é assim apresentado



Os sinais positivos no anel são equivalentes à desproteção de elétrons π relativa ao benzeno e em consequência, são as posições o- e p- as mais susceptíveis à ataque nucleofílico. Ataque à posição m- é também facilitado, embora a uma menor extensão. Com o ion fenóxido, entretanto, o movimento eletrônico é assim demonstrado



Os sinais negativos no anel são equivalentes à excedência de elétrons π relativa ao benzeno e consequentemente são nas posições o- e p- que um reagente nucleofílico é mais bloqueado. Ataque à posição m- é também dificultado, embora a uma menor extensão.

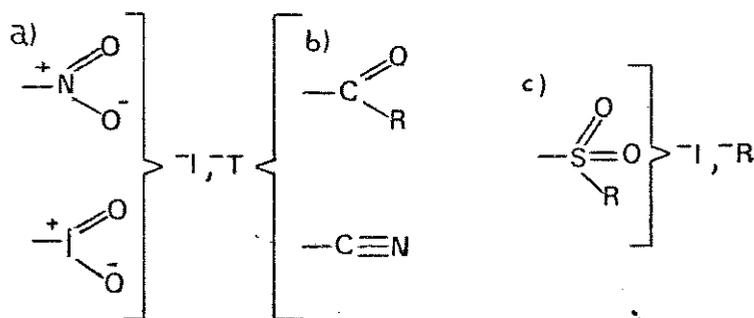
Os grupos substituintes exercendo efeitos sobre os elétrons π pelos mecanismos $\pm I$ (indutivo) e \pm (conjugativo) ou

+M (tautomérico permanente) conjunta, ou isoladamente, são apresentados em sete classes principais:^{34a}

i) grupos com um polo positivo ligado diretamente ao anel como por exemplo $-\overset{+}{N}R_3$, $-\overset{+}{S}R_2$ sendo classificados como -I, e também -R exemplificados por $\overset{+}{S}$, que tem orbital vazio.

ii) grupos com um polo negativo ligado diretamente ao anel como por exemplo -O-, sendo classificados como +I, +M.

iii) grupos com o terminal positivo de um dipolo ligado diretamente ao anel. Exemplos:



iv) grupos ligados ao anel por átomos neutros desprovidos de elétrons não compartilhados:

a) grupos eletrôn-atraentes (por exemplo $-CF_3$) classificados como -I. São menos poderosos em seus efeitos que as classes i e iiic.

b) grupos eletrôn-repulsivos (por exemplo CH_3) classificados como +I e fracamente +M (hiperconjugação quando possível), sendo, entretanto, desativantes muito mais fracos que os da classe ii.

v) grupos ligados no anel por átomos neutros com elétrons não compartilhados (por exemplo $-\ddot{O}R$, $-\ddot{N}R_2$, $-\ddot{C}l$) tendo classificação -I, +M. Entretanto, nesta classe, ocorrendo uma larga variação em valores absolutos e relativos dos valores I e M, e tendo-se em conta que o efeito -I ativa mais as posições o- do que p- e

ativa também as posições m-, enquanto que o efeito +M desativa as posições o- e p- especialmente a p-, torna-se necessário considerar as intensidades dos valores I e M de acordo com a posição do heteroátomo na tabela periódica.

vi) grupos etilênicos conjugados com o anel, com classificação $\pm R$.

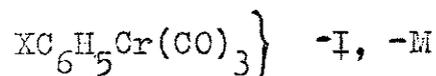
vii) anéis aromáticos (particularmente fenil) ligados ao anel. A característica geral do anel é sua habilidade para fornecer ou retirar eletrons, de acordo com a demanda do reagente a tacante; devem, portanto, serem classificados como $\pm R$. Também são incluídos neste grupo os anéis fusados, os quais exercem efeitos mais profundos. Substituintes fortes nesses anéis influem nos efeitos $\pm R$.

viii) substituintes metálicos:

a) ligação simples, classificados como +I, +M.

b) complexo II classificados como -I, -M.

Exemplos:



EFEITO ATIVANTE DOS GRUPOS SUBSTITUINTES

Classe	Caráter Polar	Exemplo	Efeito do substituinte nas posições	
			o- e p-	m-
i a	-I	$-\overset{+}{N}R_3$	ativação forte	ativação
b	-I, -T	$-\overset{+}{N}\equiv N$	muita ativação	
ii	+I, +M	-O-	desativação muito forte	desativação moderadamente forte

Classe	Carãter Polar	Exemplo	Efeito do substituinte nas posições	
			o- e p-	-m
iii	a	$-\overset{+}{N}$	ativação muito forte	ativação moderadamente forte
	b	$-\overset{0}{C}$	ativação forte	ativação
	c	$-\overset{0}{S}$	ativação forte	ativação
iv	a	$-\overset{0}{CF}_3$	ativação	ativação fraca
	b	CH_3	desativação	fraca desativação
v	a	$-Cl$	ativação fraca (o p)	fraca ativação
	b	$-OR$	desativação moderadamente forte	efeito desprezível
	c	$-NR_2$	desativação forte	desativação
vi	-T	$-CH=CRR'$	ativação fraca	efeito desprezível
vii	-T	$-C_6H_5$	ativação	ativação fraca
viii	a	$-MgBr$	desativação forte	desativação
	b	OPd	ativação forte	ativação forte

a) Substituintes múltiplos

Considerando os efeitos de dois ou mais substituintes em um sistema aromático, é implicitamente assumido que os substituintes atuam independentemente e aditivamente. Contudo, há um número de limitações a considerar e as mais importantes são:

a) fator de susceptibilidade

Há uma ampla evidência em reações S_E e S_N aromáticas de que substituintes meta um ao outro atuam em essência independentemente, mas não necessariamente em completa adição.

A exceção mais óbvia à aditividade, é para substituintes múltiplos, os quais são grupos poderosamente ativantes atuando por estabilização conjugativa. Com estes há um efeito substancialmente superior do primeiro dos tais grupos. Isto parece razoável quando se observa que tal substituinte estende a conjugação além do anel e coloca uma eletrônica-deficiência ou excedência correspondente se ele ativa ou desativa reações S_N , em um átomo outro que carbono. Um segundo substituinte do mesmo tipo, simplesmente proporciona uma adicional e alternativa localização para a mesma excedência ou deficiência eletrônica, e para adicional conjugação fora do anel.

b) conjugação cruzada

Quando os substituintes estão em posição p- entre si, particularmente quando um é eletrônica-repulsivo e o outro eletrônica-atraente, interação acentuada ocorre, afetando os momentos dipolo. Com um destes substituintes ativando em uma reação particular, o outro substituinte competirá então com o centro da reação para doar ou retirar elétrons, sendo assim reduzido o efeito do grupo ativante relativamente. A mesma situação existe para substituintes em posições orto entre si, mas então há também fatores estéricos complicativos.

c) efeitos estéricos secundários e primários

Efeitos estéricos primários, foram definidos como forças repulsivas de baixo grau, devido à troca eletrônica. Como um fenômeno cinético, isto envolve consideração diferencial de energia

gia compressional não-ligante nos estados inicial e de transição. Isto pode acelerar tanto como impedir a reação. Quando a compressão não-ligante exerce sua influência indiretamente, pela interferência com algum efeito polar transmitido internamente, tais efeitos são chamados efeitos estéricos secundários.

Deve ser notado que em adição a efeitos estéricos cinéticos, pode se observar diferenças significantes em energia antiligante entre os estados final e inicial de uma reação e isto afetará o equilíbrio. Este é um efeito termodinâmico estérico ^{34b}.

b) Separação dos efeitos orto e para

Um substituinte na posição orto terá acrescido ao seu comportamento polar, um fator estérico reduzindo seu efeito quando comparado com o mesmo substituinte na posição para. Isto se aplica, mesmo quando somente um átomo de hidrogênio está sendo substituído; com a substituição de halogênios ou grupos maiores, este "efeito orto" é mais acentuado.

O efeito I menos poderoso atua mais fortemente da posição O- do que da posição p-, mas o efeito R mais importante é reduzido devido à inibição estérica da conjugação do grupo com o anel. Esta inibição de conjugação é particularmente proeminente no estado de transição, em que, (como em todo mecanismo S_N2), um grupo adicional está ligado no centro reativo.

c) Efeito do grupo ligado ao ponto de ataque

O processo de substituição de um átomo de hidrogênio, desde

de que envolve remoção dos eletrons da ligação C-H, requer um agente oxidante. Como este é frequentemente a própria substância aromática, é preferível do ponto de vista de investigações cinéticas, ter no ponto de substituição um átomo ou grupo eletro negativo X o qual, sendo apto a se retirar como X^- , torna um processo de oxidação desnecessário. Em meios apropriados, e na presença de elementos altamente eletropositivos capazes de formar hidretos estáveis, hidrogênio pode ser removido diretamente como H^- , sem a necessidade do processo oxidativo.

A reação de substituição pode ser facilitada nos seguintes sentidos: (a)- um grupo eletrôn-atraente é mais apto à sair como X^- , e por tornar o átomo de carbono do anel ao qual está ligado mais positivo, torna o ataque pelo reagente mais fácil. Dentro de qualquer categoria polar, o átomo ou grupo mais eletronegativo é mais facilmente substituído, e.g., $F > Br > Cl > I$. (b) mais fraca a ligação Ar-X, mais facilmente é X substituído. Onde os efeitos devido à (a) causem somente pequenas diferenças entre os grupos substituídos, onde há pequena ativação por outros grupos, ou onde o reagente atacante é fraco, então os efeitos devidos à (b) assumem importâncias relativas mais amplas na determinação da energia de ativação da reação e assim podem alterar a ordem devido à (a).

d) Efeito do reagente substituinte

A reação é iniciada por ataque do reagente sobre um átomo de carbono relativamente positivo. Quanto mais facilmente possa o reagente doar seus eletrons não compartilhados para formar uma nova ligação, mais prontamente ocorrerá a reação. Dentro de uma

categoria polar, o átomo ou grupo mais eletronegativo terá seus eletrons mais fortemente seguros e assim reage menos prontamente, e.g., $\text{CH}_3^- > \text{NH}_2^- > \text{HO}^- > \text{F}^-$; $\text{HS}^- > \text{HO}^-$; $\text{H}_3\text{N} > \text{H}_2\text{O} > \text{HF}$; $\text{H}_3\text{N} > \text{H}_3\text{P}$.

Quando se compara uma série de reagentes utilizando o mesmo átomo central, há em geral uma boa relação entre basicidade e nucleofilicidade; contudo esta relação não pode ser de confiança quando a série envolve mudança do átomo central.

RELAÇÃO ENTRE NUCLEOFILICIDADE E BASICIDADE

basicidade piperidina $>$ Alq-NH₂ $>$ ArNH₂ $>$ Alq-OH

nucleofilicidade piperidina $>$ Alq.NH₂ $>$ ArNH₂ $>$ Alq.OH

basicidade $\text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$

nucleofilicidade $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$

Desde que o efeito do reagente substituinte é exercido na formação do estado de transição, no qual fatores etéricos causam grandes perturbações, pode-se esperar por esta razão, perturbações similares dentro dos grupos de similar nucleofilicidade.

2.3. Nucleófilos

2.3.1. Nucleofilicidade e basicidade

Uma definição conveniente de um reagente nucleofílico pode ser como, aquele que fornece um par de eletrons para formar

uma nova ligação entre ele mesmo e um átomo no centro reacional do substrato (eletrofílico). Lewis deu uma definição similar, sendo que ambas incluem reagentes básicos como definido por Brønsted. Há contudo, alguma divergência no uso dos termos nucleofilicidade e basicidade. Muitos usam o termo nucleofilicidade para fenômenos de velocidade, incluindo as reações de bases; e o termo basicidade para equilíbrio, incluindo reações de nucleófilos. Fala-se em basicidade de carbono, nucleofilicidade para com hidrogênio, e assim por diante.

Entretanto, os termos nucleófilo e eletrófilo, e ácido e base, tem geralmente significância aumentada, e Miller e seus colaboradores^{34c} sugeriram que é mais claro e consistente falar de basicidade e nucleofilicidade cinética e termodinâmica, assim como por exemplo, efeitos estéricos sobre velocidade e equilíbrio são distinguíveis como cinético e termodinâmico.

Em uma substituição nucleofílica bimolecular passando por um estado de transição simples, a nucleofilicidade cinética envolve formação da ligação pelo nucleófilo e ruptura da ligação ao grupo abandonador. Ambas são direta e marcadamente envolvidas na reatividade do nucleófilo.

Em uma reação bimolecular passando por um complexo intermediário e dois estados de transição, comumente aceita como padrão de reações S_N2 aromáticas ativadas (tanto quanto S_E e S_N aromáticas), onde a formação do primeiro estado de transição é etapa determinante, a nucleofilicidade cinética envolve formação de ligação pelo nucleófilo sem ruptura da ligação ao grupo abandonador. Onde a formação do segundo estado de transição é etapa determinante, entretanto, fatores resultando de uma ruptura de ligação será diretamente envolvido e a situação assemelha-se àquela em reações passando por um estado de transição simples^{34c}

2.3.2. Nucleofilicidade

Reações S_NAr tem em geral um grau relativamente alto de formação de ligação no desenvolvimento dos estados de transição. A polarizabilidade do reagente então destaca-se menos do que nas reações S_NAlq , ao passo que a extensão da ligação formada é de importância chave.

Em termos de aproximação HSAB, o substrato padrão exemplificando reações S_NAr , é relativamente "duro". Entretanto, quanto mais reativo o substrato escolhido, "mais mole" ele é.

Em reações S_NAr , os principais fatores condutivos à alta força de um nucleófilo são:

- i) que ele forme uma ligação forte com o átomo de carbono eletrofílico do anel.
- ii) que ele tenha um baixo valor de energia de ionização.
- iii) que um reagente aniônico tenha baixa energia de solvatação; que um reagente neutro forme um intermediário com alta energia de solvatação.

Variações concorrentes de entropia, necessitam ser favoráveis ou não muito adversas.

Nucleófilos da primeira fila se desempenham relativamente bem em reações S_NAr , grandemente porque formam ligações fortes. Como nucleófilos aniônicos, seus pequenos tamanhos levam a uma alta energia de solvatação e este é um fator adverso. Estes ganham particularmente portanto, quando a reação é conduzida em um solvente aprotônico, no qual suas energias de solva

tação são consideravelmente reduzidas. Como nucleófilos neutros, os nucleófilos pequenos da primeira fila têm uma vantagem em que os intermediários $\overset{\delta+}{\text{Nu}}$ e $\overset{+}{\text{Nu}}$, os quais eles formam, tem relativamente altos valores de energia de solvatação e isto é vantajoso no curso tomado da reação.

Nucleófilos da primeira fila apresentam baixa polarizabilidade relativamente, mas este não é um fator adverso maior em reações $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. Entretanto, em reações com menor formação de ligação no estado de transição determinante de velocidade como por exemplo, reações S_{N} ao carbono saturado — estes são substratos "mais moles" na aproximação HSAB — é um fator mais adverso. Ao mesmo tempo a forte ligação formada é um fator menos favorável. Assim, nucleófilos pesados, os quais são mais polarizáveis, mas formam ligações mais fracas ao carbono do que os nucleófilos leves (primeira fila) são nucleófilos cinéticos, mais fortes em $\text{S}_{\text{N}}\text{Alq}$ do que em $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, isto é, com os substratos "mais moles".

É oportuno enfatizar novamente que nucleófilos neutros podem ser reagentes efetivos somente como uma consequência de alta energia de solvatação dos intermediários de reação (ou de outra maneira, ganhar energia eletrostática). A relativa reatividade das aminas (o mais importante dos reagentes neutros) em reações $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ é, entretanto, amplamente correlacionada com os valores de energia de ionização; embora modificada pelos termos de energia de ligação e solvatação. Ocorre usualmente alguma modificação posterior devido à fatores estéricos, embora não necessite ser grande. Em reações $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de requerimentos estéricos moderadamente baixos, a ordem de reatividade $\text{Me}_3\text{N} < \text{NH}_3 < \text{MeNH}_2 < \text{Me}_2\text{NH}$, por exemplo, prova a análise acima.

O efeito acentuadamente marcante de uma troca de solvente protônico à aprotônico em reações de nucleófilos anionicos com

substratos neutros é novamente enfatizada também. Assim, segue-se que o intermediário benzenídeo, embora anionico é também maior do que o reagente, tendo então menor energia de solvatação e perde menos na mudança de um solvente protônico à aprotônico.

Reações de nucleófilos neutros com substratos neutros necessitam solventes polares, ou ao menos, polarizáveis, para se processarem rapidamente. Isto é, proporcionar a grande energia de solvatação requerida para conduzir à energéticas correspondendo à reações fáceis. Entretanto, não há a mesma diferença entre solventes polares protônicos e aprotônicos como ocorre nas reações anion-substrato neutro, devido a que, solventes polares aprotônicos são bons solventes para centros catiônicos. É somente com centros aniônicos que eles são efetivos do que solventes protônicos; e a diferença é grande somente para centros aniônicos relativamente pequenos.

Assim, embora reações reagente neutro-substrato neutro são mais rápidas em solventes protônicos como uma classe, do que em solventes polares aprotônicos, a diferença não é tão grande como se esperaria³⁵.

2.3.3. Reatividade de nucleófilos neutros

Recordando que os complexos formados pela coordenação inicial dos nucleófilos neutros Y com substratos neutros típicos, são espécies $Y-Bz^{\delta-}d-X$, e desde que grupos catiônicos tem alta mobilidade, a reação reversa é esperada ser relativamente fácil. A carga positiva permanece sobre o átomo nucleofílico, a menos que ela seja perdida pela transferência de um proton ionizável ligado a Y^+ , a uma outra molécula do reagente atuando como uma

base, ou a carga seja deslocalizada como ocorre em alguns poucos casos especiais. Transferência de proton produz intermediários correspondentes àqueles formados por nucleófilos aniônicos Y^- , com conseqüente redução da facilidade da reação reversa^{34d}.

Reações de nucleófilos neutros são, contudo, de segunda ordem (primeira ordem em reagente e substrato), não sendo sujeitas à catálise básica geral, e apresentando a ordem de mobilidade de grupo $F > Cl, Br, I$. É deduzido que os níveis de energia dos estados inicial e de transição 1 para reações destes nucleófilos são suficientemente altos para a formação do estado de transição 1 ser determinante mesmo com fluor compostos, para os quais os níveis do estado de transição 2 são relativamente altos.

Existem algumas outras características destas reações dignas de nota:

- Primeira, apesar da afirmação geral acima, algumas reações se apresentaram sujeitas à catálise básica geral.

- Segunda, os nucleófilos neutros mais comuns e investigados são aminas e seu padrão de reatividade, $NH_3 < RHH_2, R_2NH > R_3N$ e $RNH_2 > ArNH_2$ (incluindo a comparação de espécies alifáticas e heteroaromáticas, tais como piperidina e piridina) não é absoluto.

- Terceira, muito importante é que os valores de ΔS^\ddagger para reações de nucleófilos neutros com substratos neutros são muito mais negativos, que aqueles para reações de nucleófilos aniônicos.

2.3.4. Fatores afetando a reatividade

i) Força de ligação

A força da ligação formada pelo reagente é um fator chave na determinação de sua força como um nucleófilo, sendo contudo, improvável causar importantes diferenças entre as reatividades de nucleófilos neutros e os correspondentes aniônicos.

ii) Solvatação

O quadro aqui é bem diferente, sendo este fator não somente muito importante em si próprio, mas também em seu impacto diferencial sobre reações de nucleófilos aniônicos e neutros.

iii) Energia de ionização

Pode ser considerada uma indicação da força doadora intrínseca.

Este é também um termo chave na atribuição de reatividade nucleofílica, desempenhando uma importante parte na diferenciação da atividade de diferentes nucleófilos. A magnitude deste termo é muito maior para os neutros do que para os aniônicos; mas muitas reações dos primeiros procedem prontamente, apesar dos efeitos adversos dos valores muito negativos de ΔS^\ddagger indicando o efeito favorável provável da solvatação forte sobre os estados de transição e complexo intermediário, uma vez que é difícil entender como tais reações podem ser energeticamente possíveis por outro caminho.

Em relação a estes fatores gerais o efeito eletrônico de grupos ligados ao centro nucleofílico mostra-se principalmente ao modificar a energia de ionização, e a energia de ligação formada entre os centros nucleofílicos e eletrofílicos.

Os nucleófilos, ainda podem ser classificados segundo a posição do átomo central, na tabela periódica. O átomo central, nos nucleófilos leves, pertence à primeira fila da tabela periódica, por exemplo O, N; enquanto que nos nucleófilos pesados, pertence as demais filas da tabela periódica, exemplificando o S, Se.

2.3.5. Reatividade de aminas

Os efeitos estéricos podem ser grandes em reações de aminas volumosas, sendo as diferenças intrínsecas na reatividade mais claramente visualizadas, comparando-se os membros das séries NR_3 onde $\text{R}=\text{H}$ ou Me , para o qual as razões de reatividade são da ordem de $\text{NH}_3(1)$; $\text{MeNH}_2(10^3)$, $\text{Me}_2\text{NH}(10^4)$; $\text{Me}_3\text{N}(10^{-1})$. Este não é um padrão óbvio. Com o mesmo átomo nucleofílico, o fator energia de ligação é relativamente menor, como se pode observar das energias de dissociação $\text{MeNH}_2(79)$, $\text{Me}_2\text{NH}(73)$, $\text{Me}_3\text{N}(69)$ e Me_4N^+ , considerado também como sendo $69 \text{ Kcal.mole}^{-1}$. Assim, chega-se à ordem de reatividade $\text{NH}_3 > \text{MeNH}_2 > \text{Me}_2\text{NH} = \text{Me}_3\text{N}$. A ordem de energia de solvatação das espécies do tipo $\overset{+}{\text{N}}-\bar{\text{Bzd}}-\text{X}$ é: $\text{H}-\overset{+}{\text{N}}\text{H}_2- > \text{H}-\overset{+}{\text{N}}\text{HMe}- > \text{H}-\overset{+}{\text{N}}\text{Me}_2- \rightarrow \text{Me}-\overset{+}{\text{N}}\text{Me}_2-$. A reatividade de aminas está então na mesma ordem e estas diferenças são grandes. Um outro grande fator, é contudo, na direção oposta, o termo energia de ionização. Os valores são: $\text{NH}_3(234)$; $\text{MeNH}_2(207)$; $\text{Me}_2\text{NH}(190)$ e $\text{Me}_3\text{N}(180) \text{ Kcal.mole}^{-1}$, e isto favorece a ordem $\text{Me}_3\text{N} > \text{Me}_2\text{NH} > \text{MeNH}_2 > \text{NH}_3$. Ainda que, por conseguinte, a ordem $\text{NH}_3 < \text{MeNH}_2 < \text{Me}_2\text{NH} > \text{Me}_3\text{N}$ é facilmente compreensível como um resultado dos termos discutidos acima, ela não poderia ter sido predita com alguma certeza.

Podemos similarmente considerar o par MeNH_2 e PhNH_2 . As energias de dissociação de ligação Me-NHMe e Me-NHPh de 73 e 60 Kcal.mole^{-1} , são relevantes, e valores similares podem ser assumidos para ligações $\text{Me-}\overset{\ddagger}{\text{N}}\text{H}_2\text{Me}$ e $\text{Me-}\overset{\ddagger}{\text{N}}\text{H}_2\text{Ph}$. Valores estão em geral de acordo com uma diferença de 10 kcal.mole^{-1} , entre a ligação C-OMe e C-OPh . As espécies $\text{Ph-}\overset{\ddagger}{\text{N}}\text{H}_2\text{-}\bar{\text{B}}\text{zd-X}$ são menos solvatadas que $\text{Me-}\overset{\ddagger}{\text{N}}\text{H}_2\text{-}\bar{\text{B}}\text{zd-X}$, e isto leva à ordem de reatividade $\text{MeNH}_2 > \text{PhNH}_2$. Ainda que as diferenças em entropia de solvatação possam minimizar isto, as contribuições estéricas favorecem MeNH_2 . Em contraste, a energia de ionização da anilina é substancialmente menor que aquela da metilamina, sendo os valores 178 e 207 Kcal.mole^{-1} , e isto favorece a anilina.

A ordem experimental $\text{PhNH}_2 < \text{MeNH}_2$ é assim, também, claramente compreensível como um resultado destes termos, mas novamente, não poderia ter sido predita com alguma certeza^{34e}.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Equipamentos

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento, segundo Kofler, instalada em um microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische Werke A.G.) e aparelho Mettler FP5 acoplado com FP52, e não sofreram correções.

Os espectros de absorção no infravermelho (I.V.) foram obtidos em um espectrômetro Perkin-Elmer modelo 337, em pastilha de KBr (2% do composto). Foram utilizadas como referências as absorções em $1601,8 \text{ cm}^{-1}$ e $1028,3 \text{ cm}^{-1}$ de um filme de polistireno.

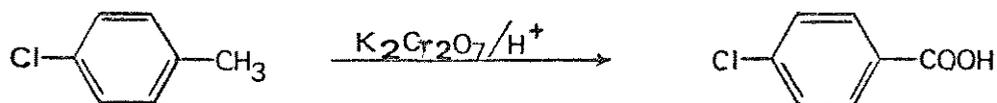
Os espectros de ressonância magnética protônica (RMP) foram obtidos em um espectrômetro Varian T-60, utilizando-se tetrametilsilano como padrão interno, sendo os deslocamentos químicos registrados em unidades δ (ppm). Alguns espectros tiveram seus valores multiplicados por um fator 1,07 para correção, devido a desajuste no aparelho.

Os espectros de massa foram obtidos em um espectrômetro Finnigan modelo 1015 S/L, tipo quadrupolo de baixa resolução.

As análises elementares foram realizadas no instituto de química da USP.

3.2. Obtenção dos reagentes

3.2.1. Ácido p-clorobenzoico³⁶



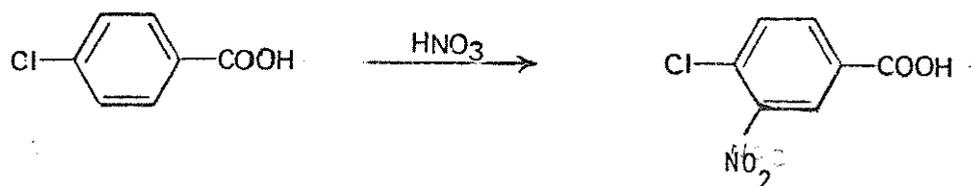
Em um período de meia hora, sob uma eficiente agitação mecânica, 67,4 g (229 mmoles) de dicromato de potássio em 100 ml de água, foram adicionadas a uma solução refluxada de p-clorotolueno (20 ml; 158 mmoles) em ácido acético glacial (250 ml), ácido sulfúrico concentrado (50 ml) e água (100 ml), em um balão de 1 l, fundo redondo, três bocas, provido com um agitador mecânico, um condensador de bola e uma rolha esmerilhada.

Após meia hora de refluxo adicional, a solução verde escura resultante foi resfriada naturalmente à temperatura ambiente, ocorrendo cristalização do produto.

Coletado por filtração a vácuo, o produto foi lavado com 2-3 l de água destilada, resultando em cristais brancos brilhantes suficientemente puros, para uso na reação subsequente.

Após secagem em estufa o produto pesou 15,538g correspondendo a um rendimento de 62,89%, e apresentou o ponto de fusão 238°C (lit. 238°C).

3.2.2. Ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico³⁶⁻³⁷

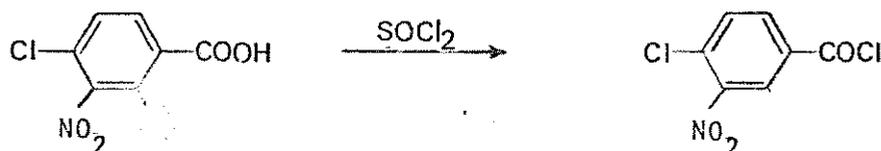


100 ml de ácido nítrico fumegante ($d = 1,48$) são adicionados sobre 25g de ácido p-clorobenzoico (160 mmoles) em um balão de 200 ml, fundo redondo e uma boca, sob agitação magnética. O ácido dissolve-se rapidamente com desprendimento intenso de calor, não se aplicando contudo qualquer resfriamento ao sistema, sendo a agitação interrompida quando a dissolução é completa, e a solução resultante permitida resfriar lentamente e naturalmente, ocorrendo assim a cristalização do produto.

A mistura é então vertida sobre água (400 mls), coletando-se o produto por filtração a vácuo e lavando em seguida com água destilada (2 l). Recristalizando de etanol, o ponto de fusão é de 180 - 181°C (lit. 180°C).

O rendimento foi praticamente quantitativo (31,650g).

3.2.3. Cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoila³⁸



Uma mistura de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (20g; 99,25 mmoles) e cloreto de tionila (25 ml; 350 mmoles), é mantida sob refluxo em um balão de 100 mls, fundo redondo, com um condensador provido de tubo de cloreto de cálcio anidro e um trap de absorção de gás, por um período de aproximadamente 70 horas durante o qual ocorre a formação de uma solução amarela, que tem removida por destilação a vácuo seu excesso de cloreto de tionila, resultando um resíduo escuro.

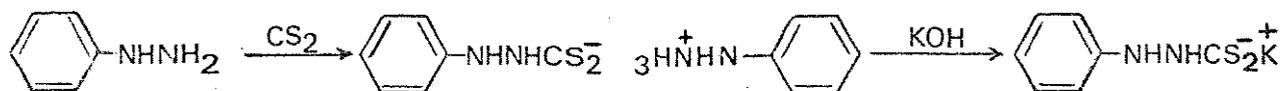
Com todo o cuidado em evitar umidade, montou-se ao balão contendo o resíduo escuro de destilação, um sistema para destilação sem condensador constituído de um braço

coletor curto, envolvido por filamento elétrico, no qual a densidade de corrente é controlada por um varivolt, e um balão coletor refrigerado.

Mantendo o braço coletor aquecido pelo filamento para evitar solidificação, e aplicando um vácuo de 1mm Hg destilou-se o cloreto de ácido a 140 - 142°C.

O produto destilado foi um sólido branco, de ponto de fusão 153°C (lit. 153°C) com rendimento praticamente quantitativo (21,519g) (R.M.P. Espectro 7.1).

3.2.4. β -fenilditiocarbazoato de potássio^{15,39,40}



Dissulfeto de carbono (1,4 ml; 30,5 mmoles) é gotejado durante três minutos a uma solução de fenilhidrazina (5 ml; 46,3 mmoles) em etanol anidro (65 ml) em um bēquer de 150 ml sob eficiente agitaçāo; em poucos minutos ocorre a precipitaçāo do sal hidrazīnico.

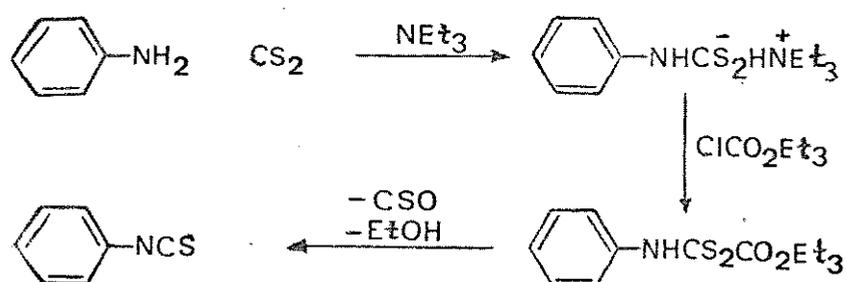
Com a adiçāo sob agitaçāo de uma soluçāo de hidrōxido de potāssio (2,84g; 50 mmoles) em etanol anidro (20 ml), todo o precipitado dissolve-se inicialmente resultando em uma soluçāo avermelhada, sendo que logo em seguida, o sal de potāssio cristaliza. Este ē coletado por filtraçāo a vācuo, lavado com pouco etanol anidro, em seguida com ēter etīlico anidro (150 ml no total) e seco ao ar por 10 minutos.

O sal, um sólido branco e instāvel ao ar, apresenta de composiçāo lenta inicialmente (aparecimento de tonalidade rōsea,

num período de 2 horas) mas depois altera-se rapidamente até ao ponto de se tornar um resíduo escuro de massa reduzida. Assim a utilização deve ser imediata após sua preparação.

O rendimento foi praticamente quantitativo (10,072 g) e o ponto de fusão $^{\circ}\text{C}$.

3.2.5. Isotiocianato de fenila⁴¹⁻⁴⁵



Em um balão de 100 ml, fundo redondo, anilina (9,1 ml; 100 mmoles) dissolvida em um mínimo de benzeno anidro sob agitação, é tratada lentamente com dissulfeto de carbono (6,6 ml; 100 mmoles) e trietilamina (14 ml; 100 mmoles), resfriando-se então a 0°C e deixando em repouso por vinte e quatro horas para completa precipitação do sal trietilamonioditioicarbamato. Filtra-se, lavando com éter etílico anidro (80 mls), secando-se ao ar por dez minutos.

Seco, o sal é dissolvido em clorofórmio anidro (75 ml), tratado com trietilamina (14 ml; 100 mmoles) e resfriado novamente a 0°C .

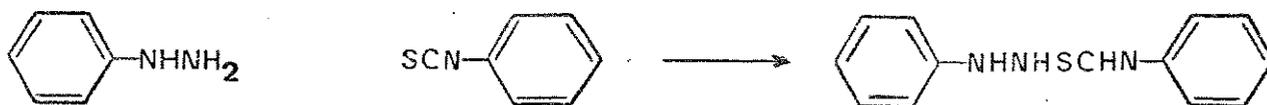
Mantendo esta solução a 0°C sob agitação, goteja-se por quinze minutos cloroformiato de etila (10,2 ml; 100 mmoles). Após dez minutos adicionais, retira-se a refrigeração e a solução permanece sob agitação à temperatura ambiente por uma hora.

A solução é então lavada, com 250 ml de HCl 3N em 3 por

ções, com 300 ml de água destilada em 4 porções e seca sobre sulfato de sódio anidro.

O clorofórmio é evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se o isotiocianato de fenila como um óleo amarelo, com um rendimento global de 80% (10,810 g); (I.V. Espectro 7.2, R.M.N. Espectro 7.3).

3.2.6. 1,4-difeniltiosemicarbazida⁴⁶⁻⁴⁸



Ao tolueno anidro (120 ml) sob refluxo, adiciona-se fenilhidrazina (10,8 ml; 100 mmoles) e logo em seguida isotiocianato de fenila (11,95 ml; 100 mmoles) em porções com cuidado, pois a reação é muito rápida com intenso desprendimento de calor; a cristalização do produto é quase que imediata.

Após filtrar a vácuo, lava-se a frio o produto com um pouco de tolueno e então com éter etílico, obtendo-se cristais brancos com ponto de fusão 176°C (lit 176°C) num rendimento praticamente quantitativo (23,959); (I.V. Espectro 7.4, R.M.P. Espectro 7.5).

3.2.7. p-toluenossulfinato de sódio⁵⁰⁻⁵²

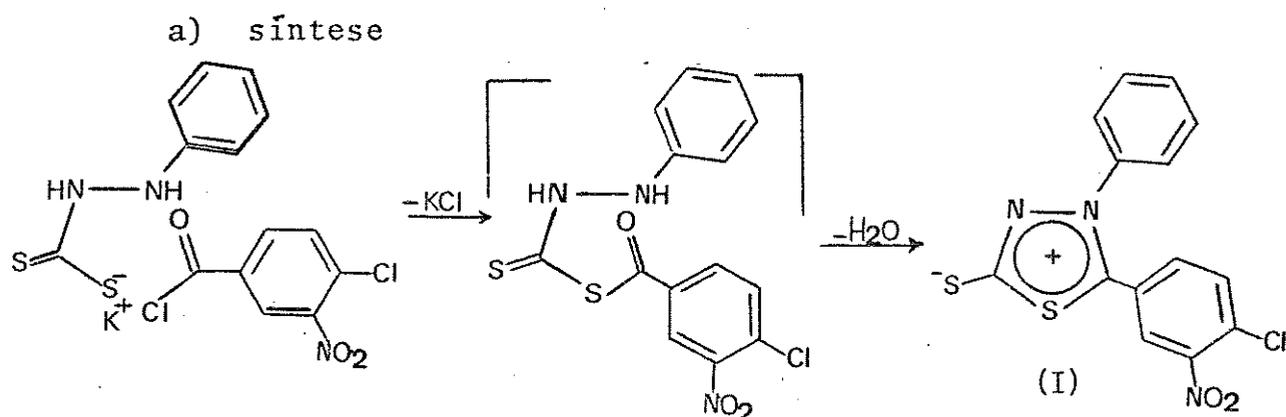


Em um bequer provido com um agitador mecânico e um termômetro, são colocadas 60 g (476 mmoles) de sulfito de sódio anidro, 42 g (500 mmoles) de bicarbonato de sódio, e 240 ml de água, sendo a mistura aquecida a 70 - 80°C. Durante três horas, 48,4g (254 mmoles) de cloreto de p-toluenossulfonila são adicionadas, após o que o aquecimento é mantido até evaporação completa da água, sendo o produto extraído com metanol a quente.

O produto recristaliza da solução metanólica concentrada por evaporação do solvente a vácuo, com coloração branca e ponto de fusão superior a 300°C. O rendimento foi superior a 60%, não sendo determinado com exatidão (I.V. Espectro 7.6).

3.3. Síntese e identificação dos novos compostos mesoionicos

3.3.1. 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-tiona



A uma solução agitada de β-fenilditiocarbazoato de potásio recém-preparado (11,544 g; 52 mmoles) em água (30 ml), adiciona-se à temperatura ambiente, cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoila (11,440 g; 52 mmoles) bem triturado. Em poucos minutos, observa-se a formação de uma massa avermelhada pegajosa à parede

do balão. Após um período de quinze horas sob agitação à temperatura ambiente, decanta-se a fase aquosa e o resíduo de vermelho intenso é dissolvido quase totalmente em cloreto de metileno, sendo a impureza insolúvel eliminada por filtração.

A solução após secagem sobre sulfato de magnésio anidro e filtração, é concentrada por evaporação do solvente à pressão reduzida.

Gotejando éter etílico lentamente a esta solução concentrada, cristaliza-se o composto mesoionico desejado, com coloração laranja brilhante e um rendimento de 17% (3,089 g).

Após três recristalizações o cristal mesoionico funde a 171,4°C.

b) identificação⁵²⁻⁵⁷

A análise elementar apresentou os percentuais:

	C	N	H
encontrado	48,01	12,04	2,10
calculado	48,06	12,01	2,28

Seu espectro na região do infravermelho (Espectro 7.7) apresentou como informação típica do anel mesoionico a absorção de estiramento da ligação C-S¹⁸⁻¹⁹ exocíclica atribuída à banda⁵² de 1320 cm⁻¹(F) observada como inflexão do estiramento NO₂ simétrico.

A presença de anel aromático é indicada pelas absorções de estiramentos, C_{Ar}-H em 3050 cm⁻¹(f) e C_{Ar}-C_{Ar} em 1610 cm⁻¹(F), 1500 - 1580 cm⁻¹ onde há sobreposição com a absorção de estiramento NO₂ assimétrico, 1460 cm⁻¹(F) e 1475 cm⁻¹(F).

Os padrões de substituição benzenoides são evidenciados pelas absorções:

monossustituído - 770 cm^{-1} (F) deformação $C_{Ar}-H$ fora do plano para cinco hidrogênios vicinais, acompanhada por uma segunda em 695 cm^{-1} (F) de deformação do anel fora do plano;

1,2,4-trissustituído - deformação $C_{Ar}-H$ fora do plano em 895 cm^{-1} (f) para um hidrogênio isolado e em 820 cm^{-1} (m) para dois hidrogênios vicinais, acompanhadas por uma terceira em 760 cm^{-1} (m) de deformação do anel fora do plano.

O grupo nitroaromático tem sua absorção de estiramento assimétrico em $1500 - 1570\text{ cm}^{-1}$ obscurecida com os estiramentos $C_{Ar}-C_{Ar}$, a de estiramento simétrico em 1355 cm^{-1} (F) e a de estiramento C-N em 870 cm^{-1} (F) cuja presença desloca a absorção de $C_{Ar}-H$ fora do plano do hidrogênio isolado, para um maior valor de comprimento de onda.

O átomo de cloro ligado a um centro aromático, é apontado pelas absorções $C_{Ar}-Cl$ em 1043 cm^{-1} (F) e 665 cm^{-1} (m).

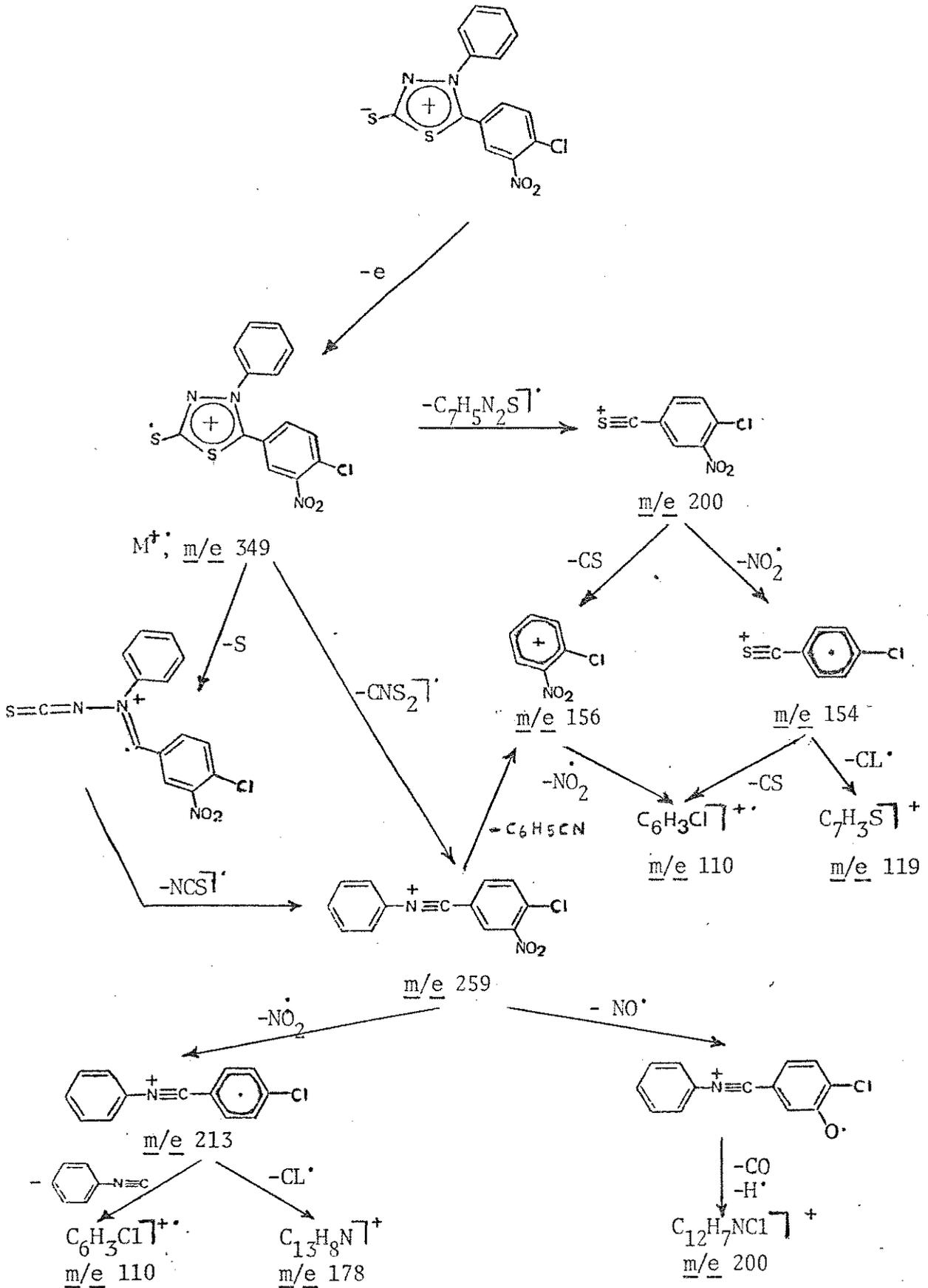
O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.8) apresenta na região de $\delta 7,0$ a $8,5$ um multiplete correspondente aos protons aromáticos.

O espectro de massa (Espectro 7.9) apresenta o pico molecular em m/e 349 correspondendo à fórmula $C_{14}H_8N_3O_2S_2Cl$ do composto em análise.

A presença de um átomo de cloro no composto é indicada pelo pico em m/e 351 ($M^+ + 2$; 6,1%).

Os picos observados em m/e (%): 349(12,0), 259(60,0), 200(41,0), 213(39,0), 178(16,5), 156(14,5), 154(33,0), 119(14,5)

ESQUEMA 1



e 110(31,0) tiveram atribuições identificando a estrutura de acordo com o Esquema 1.

São encontradas mais duas evidências para a presença do átomo de cloro com os íons N-fenilarilnitrílio de m/e 259 e tiobenzoil de m/e 200 apresentando outros dois picos em m/e 261 (22,5%) e 202(14,5%) respectivamente.

Estes dois íons representam os dois processos significativos de decomposição do íon molecular, sendo também conhecido em alguns exemplos um terceiro caminho envolvendo eliminação de enxofre atômico, com detecção de um íon metaestável apropriado⁵⁸⁻⁶⁰.

Para o grupo nitro, são encontradas quatro possíveis evidências a partir dos íons de m/e 259 e 200.

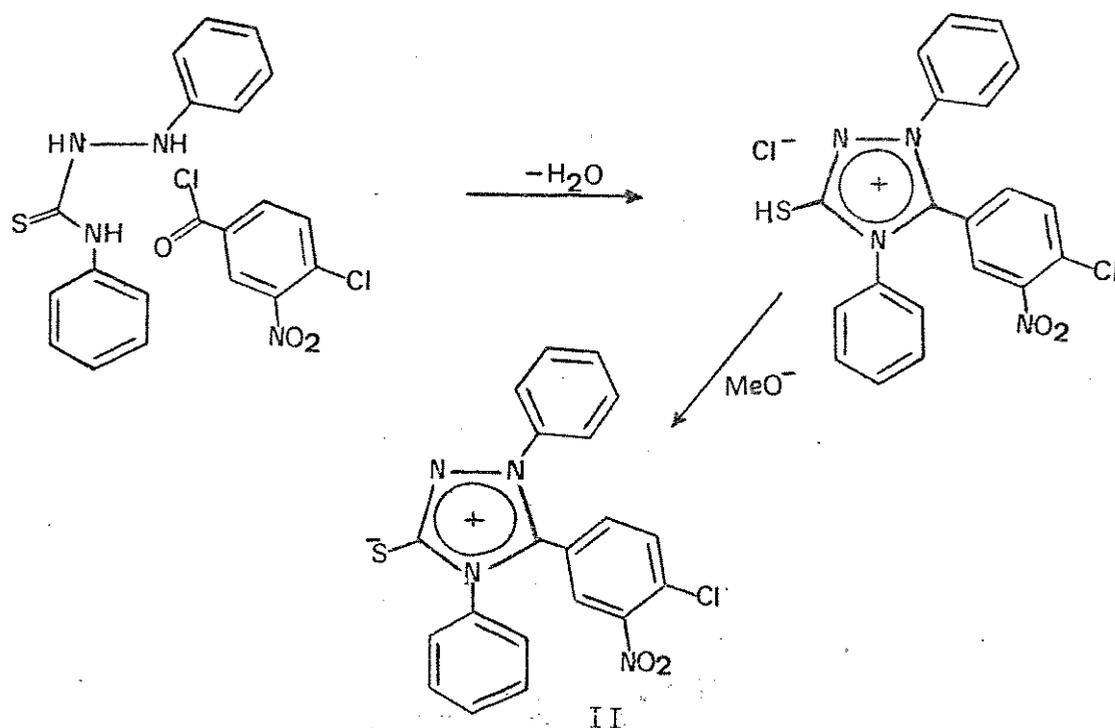
Duas delas devidas ao íon tiobenzoil são relacionadas aos picos de m/e 154 correspondendo à eliminação direta do radical NO_2 e m/e 110 correspondendo a mesma eliminação em uma segunda fragmentação.

As outras duas devidas ao íon fenilarilnitrílio são relacionadas aos picos de m/e 213 correspondendo à eliminação direta do radical NO_2 e m/e 200 envolvendo o processo conhecido de eliminação de NO e CHO em duas etapas consecutivas, cuja possibilidade é um tanto restrita uma vez que o íon produzido corresponde em m/e com o íon tiobenzoil.

O cloro pode ainda ser evidenciado com os picos de m/e 178 e 119 que correspondem a sua eliminação antecedida pela do radical NO_2 dos íons de m/e 259 e 200 respectivamente.

3.3.2. 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tio
na

a) síntese



A uma suspensão sob agitação à temperatura ambiente, de 1,4-difeniltiosemicarbazida (20,0 g; 82,304 mmoles) em 50 ml de dioxano anidro, adiciona-se durante um minuto uma solução recém-preparada de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoila (18,106g; 82,304 mmoles) em 50 ml de dioxano anidro.

Quase que imediatamente após a adição, ocorre uma completa solubilização, formando-se uma solução vermelho-amarelada sem se notar aquecimento ou desprendimento de gases; a agitação é interrompida.

Após 50 minutos à temperatura ambiente e em repouso, observa-se uma lenta formação de pequeníssimos cristais amarelo por todo o corpo da solução, sendo que após um período de 30 horas tem-se no balão uma massa pastosa amarela.

Com filtração a vácuo, o solvente é escoado, lavando-se em seguida com 300 ml de dioxano frio, secando sob vácuo.

O produto é de restrita solubilidade tanto a quente como a frio na maioria dos solventes orgânicos comuns, sendo obtido

em alto grau de pureza com coloração amarelo ouro fundindo a 264°C e em rendimento praticamente quantitativo (36,103 g).

Para ser usado como substrato nas reações de S_NAr a seguir, o produto é passado a sua forma livre, bem solúvel na maioria dos solventes orgânicos comuns, gotejando metóxido de sódio 3N lentamente a sua suspensão em metanol a frio sob rigorosa agitação. No momento da adição da gota, desenvolve-se na mistura uma intensa coloração vermelha que com agitação rapidamente desaparece, persistindo somente quando todo cloridrato é liberado (pH 7-7,5) ficando insolúvel somente o cloreto de sódio formado.

b) identificação⁵²⁻⁵⁷

Com o produto dissolvido numa mistura de ácido nítrico 1N/acetona/água encontrou-se por argentometria o valor de 7,83% para o íon cloreto, confirmando o valor calculado (7,97%) para o composto como cloridrato.

Os resultados percentuais da análise elementar foram:

	C	N	H
encontrado	53,75	11,67	3,13
calculado	53,94	12,58	3,16

Seu espectro na região do infravermelho (Espectro 7.10) apresentou como informação característica do anel mesoionico a absorção de estiramento S-H¹⁸⁻¹⁹ em 2650 cm^{-1} (F) sendo que a de estiramento C-S está sobreposta com a de estiramento NO₂ simétrico^{18,19}.

A presença de anel aromático é evidenciada em 3050 cm^{-1} (f) pelo estiramento C_{Ar}-H e pelos estiramentos C_{Ar}-C_{Ar} em 1620 cm^{-1} (F), 1470 cm^{-1} (F) e na região de 1500 - 1580 cm^{-1} comum ao

estiramento NO_2 assimétrico.

Observa-se na região $600 - 800 \text{ cm}^{-1}$ as indicações dos padrões de substituição benzenóides:

monossustituído - $760 \text{ cm}^{-1}(\text{F})$, como um ombro, absorção de deformação fora do plano de ligação $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ para cinco hidrogênios vicinais, acompanhada por outra de deformação do anel fora do plano em $690 \text{ cm}^{-1}(\text{F})$.

1,2,4-trissustituído - $825 \text{ cm}^{-1}(\text{m})$ e $895 \text{ cm}^{-1}(\text{f})$ absorções de deformação fora do plano de ligação $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ para dois hidrogênios vicinais e um isolado respectivamente, acompanhadas de uma terceira em $750 \text{ cm}^{-1}(\text{F})$ de deformação do anel fora do plano.

O grupo nitroaromático tem suas absorções de estiramentos, simétrico sobreposta em $1360 \text{ cm}^{-1}(\text{F})$ com a de estiramento C-S, assimétrico obscurecida pelos estiramentos $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$ em 1500 a 1580 cm^{-1} e a de estiramento C-N observada em $872 \text{ cm}^{-1}(\text{f})$.

Em $1054 \text{ cm}^{-1}(\text{F})$ e $670 \text{ cm}^{-1}(\text{f})$ estão as evidências da ligação $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$.

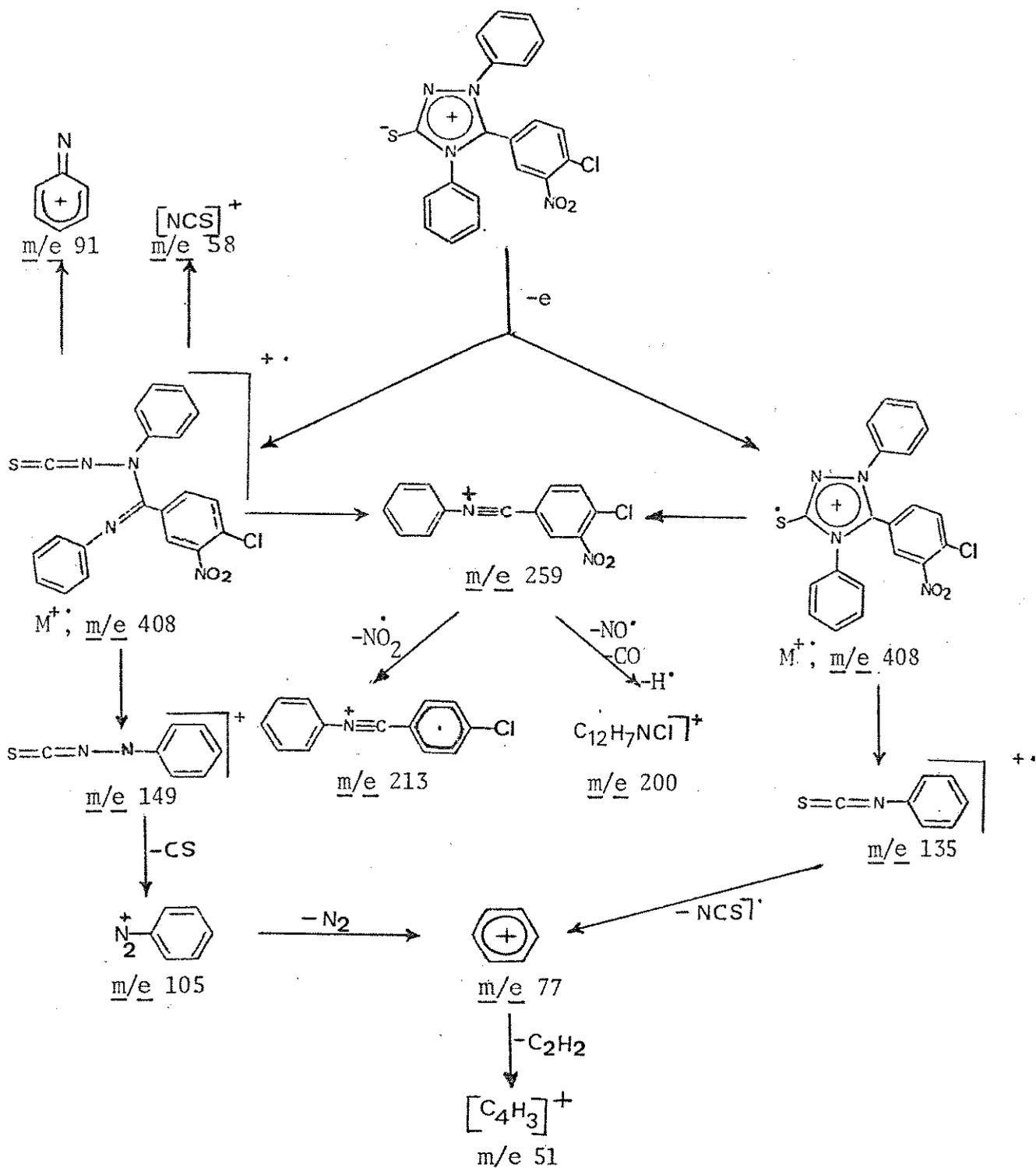
Seu espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.11) apresenta na região $\delta 6,8$ a $8,6$ um multiplete correspondente aos prótons aromáticos.

O espectro de massa (Espectro 7.12) apresenta o pico molecular em $\underline{m/e}$ 408 correspondendo à fórmula $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_5\text{SCl}$ do composto em análise, observando-se também um pico em $\underline{m/e}$ 410(4,0%), evidenciando a presença de cloro.

Os picos que tiveram atribuições identificando a estrutura de acordo com o Esquema 2 foram observados em $\underline{m/e}(\%)$:

408	105
(10,5)	(46,0)
259(5,0)	
213(4,0)	
200(4,0)	
149(3,0)	

ESQUEMA 2



(13,1), 91(25,0), 77(100), 58(14,5) e 51(16,0).

O íon fenilarilnitrílio, neste espectro apresentado como o fragmento de m/e 259 é bem conhecido nas fragmentações dos compostos mesoionicos sendo a maior evidência para o anel⁵⁸⁻⁶⁰ Relacionado com o pico de m/e 261(3,0%) também destaca a presença de cloro.

O íon molecular tem duas possibilidades estruturais, as quais podem sugerir caminhos diferentes de fragmentação até o íon fenilarilnitrílio, sendo os íons de m/e 149, 135 e 91 produzidos em fragmentações que não levam à formação do íon mencionado.

A atribuição ao pico de m/e 149 é favorecida pelos picos de m/e 105 e 77 correspondendo às suas fragmentações com as eliminações de Cs e N₂ respectivamente.

O íon de m/e 135 tem sua atribuição apoiada também com o pico de m/e 77 que corresponde à característica fragmentação do isotiocianato de fenila com eliminação de NCS.

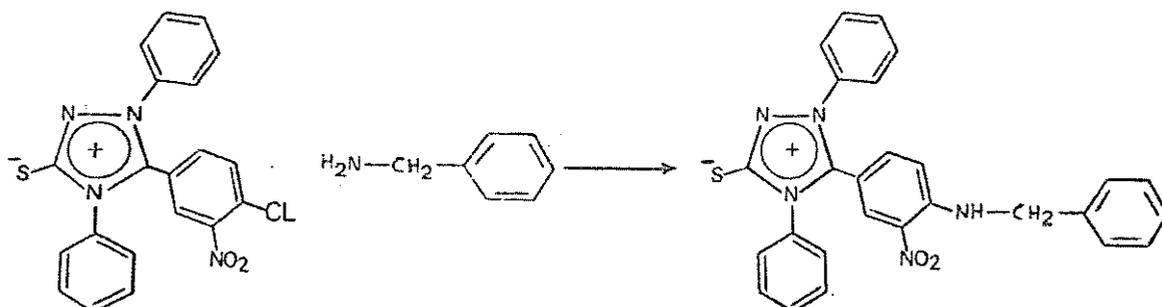
Em m/e 51 encontra-se o pico do íon C₄H₃⁺ o qual é a indicação que confirma ser do cátion fenilo o pico de m/e 77, por sua origem a partir dele.

Os picos em m/e 213, 215(1,5%) e 200, 202(1,5%) relacionados aos de 259 e 261(3,0%), além de indicarem a presença de cloro nos fragmentos sugerem a presença também do grupo nitro quando tomados como evidências para os dois caminhos de eliminação do mesmo, quais sejam, em uma etapa saindo NO₂ e em duas etapas NO seguido de CO.

3.4. Síntese e identificação dos derivados de 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona.

3.4.1. 5-(3-nitro-4-benzilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona

a) síntese



Uma solução metanólica (15 ml) de (II) (0,4088g; 1 mmol) com benzilamina (2,5 mmoles; 0,27 ml) é mantida sob refluxo por um período de 70 horas, durante o qual ocorre a formação de sólido amarelo e a solução originalmente vermelha passa a um amarelo claro.

O sólido separado por decantação da fase líquida, é lavado com 40 ml de metanol frio e seco em um evaporador rotativo a 45°C. Com a adição de cloreto de metileno, forma-se uma solução amarela que secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada tem seu volume reduzido por evaporação a vácuo.

Gotejando lentamente éter de petróleo a esta solução, ocorre a cristalização do produto com coloração amarela e rendimento de 62,31% (0,2987 g). Após três recristalizações o composto apresentou o ponto de fusão 303°C.

b) identificação⁵²⁻⁵⁷

A análise elementar apresentou os seguintes percentuais

	C	N	H
encontrado	66,74	14,17	4,31
calculado	66,78	14,42	4,30

Seu espectro na região do infravermelho (Espectro 7.13) apresentou como informação característica do anel mesoiónico a absorção de estiramento C-S em 1350 cm^{-1} (F) como inflexão do estiramento NO_2 simétrico.

A amina aromática secundária é indicada pela absorção simples de estiramento N-H em 3350 cm^{-1} (f) a qual relacionada com a absorção de estiramento C-H do grupo metilênico em 2930 cm^{-1} (f) evidencia o substituinte benzilamino.

Os núcleos benzenoides têm como indicações as absorções de estiramento, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ em 3050 cm^{-1} (f) e $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ em 1620 cm^{-1} (F), 1580 cm^{-1} (F) e $1450\text{-}1520\text{ cm}^{-1}$, sendo esta última região também das absorções de estiramento NO_2 assimétrico e de deformação C-H metilênico, o que não permite atribuições específicas.

São observados na região $600\text{-}800\text{ cm}^{-1}$, as evidências dos dois padrões de substituição benzenoides presentes na molécula:

monossustituído - 760 cm^{-1} (F) absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano para cinco hidrogênios vicinais, acompanhada de uma segunda em 690 cm^{-1} (F) característica da deformação fora do plano desse anel.

1,2,4-trissustituído - 900 cm^{-1} (f) e 825 cm^{-1} (F), absorções de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano para um hidrogênio isolado e dois vicinais respectivamente, acompanhadas de uma terceira em 738 cm^{-1} (F) característica da deformação fora do plano desse anel.

O grupo nitroaromático tem suas absorções de estiramentos assimétrico em 1520 cm^{-1} (F), simétrico em 1370 cm^{-1} (F) e C-N em 880 cm^{-1} (m).

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro

7.14) apresenta na região de δ 6,7 a 8,3, um multiplete com integração para dezoito protons aromáticos relativamente a dois protons metilênicos observados com uma absorção simples em δ 4,5, estando assim a estrutura proposta evidenciada com estes dados.

O espectro de massa (Espectro 7.15) apresenta o pico molecular em m/e 479 correspondendo à fórmula $C_{27}H_{21}N_2O_2S$ do composto em análise.

A evidência mais importante do anel mesoionico, o íon fenilarilnitrílio³³⁻⁶⁰ é observada com o pico de m/e 330, o qual indica também a substituição do anel arila com os grupos nitro e benzilaminil.

Os picos que tiveram atribuições identificando a estrutura de acordo com o Esquema 3 foram observados em m/e (%): 479 (6,0), 330 (15,0), 283(6,0), 238 (18,0), 180(12,0), 135(6,0), 105 (85,0), 91(48,5), 77(100) e 51(33,5).

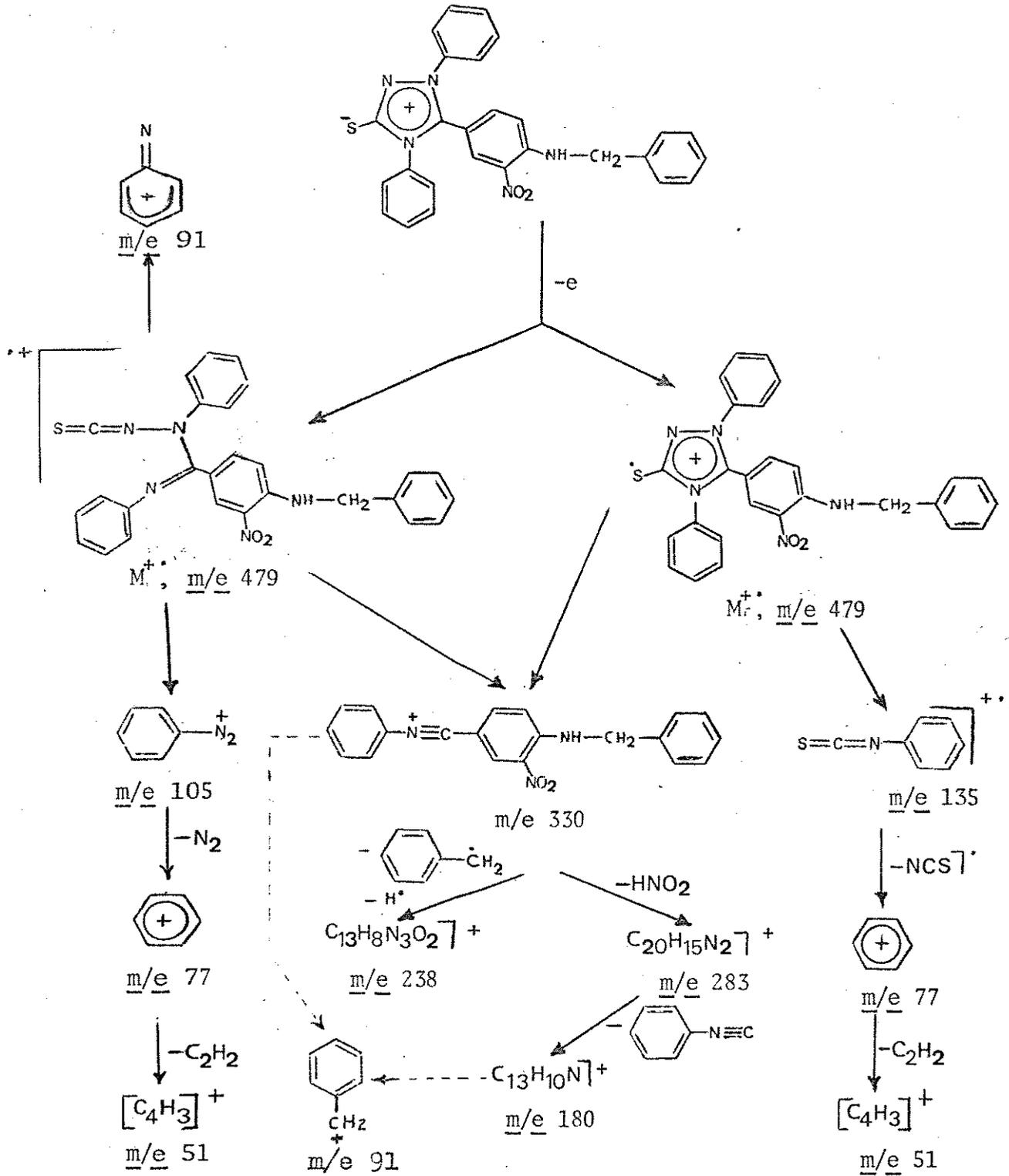
Como proposto no esquema, existem duas possibilidades estruturais para o íon molecular que podem por diferentes caminhos de fragmentações produzirem o íon fenilarilnitrílio de m/e 330 ou os íons de m/e 135, 105 e 91.

O fragmento de m/e 51 é conhecido como resultado da eliminação de uma molécula de acetileno do cátion fenilo m/e 135 e 105 pelas eliminações características de isotiocianato e nitrogênio molecular respectivamente.

Para o pico de m/e 91 existem duas possibilidades $C_6H_5N^+$ e $C_7H_7^+$.

O grupo benzilo é evidenciado com o pico de m/e 238, correspondendo a sua eliminação mais um hidrogênio, do íon de m/e 330.

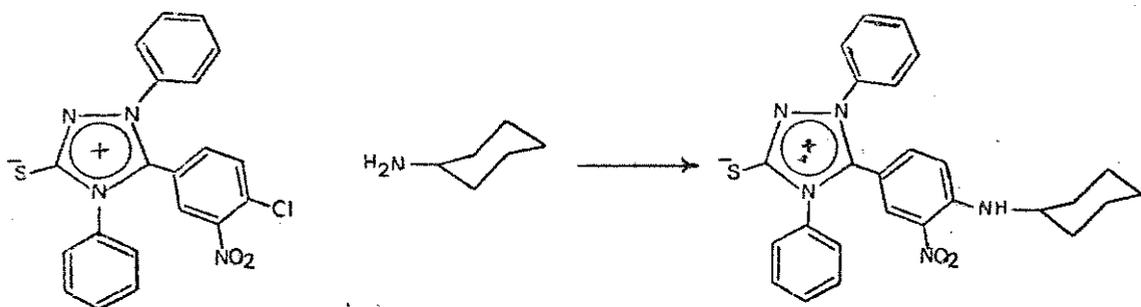
ESQUEMA 3



A eliminação do grupo nitro mais um hidrogênio a partir do íon de m/e 330 é verificada com o pico de m/e 283 cujo íon se fragmenta perdendo fenilisonitrila em m/e 180.

3.4.2. 5-(3-nitro-4-ciclohexilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona

a) síntese



Uma solução metanólica (15 ml) de (II) (0,4088 g; 1 mmol) e ciclohexilamina (2,5 mmoles; 0,28 ml) é refluxada por um período de 70 horas, durante o qual ocorre a formação de sólido amarelo e a solução originalmente vermelha passa a amarela clara.

A temperatura ambiente, separa-se o sólido por decantação da fase líquida, lavando ainda com 40 ml de metanol frio e secando em um evaporador rotativo a 45°C. Segue-se o tratamento com dissolução em cloreto de metileno, secagem sobre sulfato de magnésio anidro, filtração e redução da solução à pequeno volume por evaporação a vácuo.

Gotejando lentamente éter de petróleo a esta solução, cristaliza-se o produto com coloração avermelhada em um rendimento de 57,89% (0,2729 g).

Após três recristalizações o produto funde a 317°C.

b) identificação ⁵²⁻⁵⁷

A análise elementar apresentou os seguintes percentuais:

	C	N	H
encontrado	66,07	14,63	5,30
calculado	66,22	14,85	5,34

Seu espectro na região do infravermelho (Espectro 7.16) apresentou como informação característica do anel mesoiónico a absorção de estiramento C-S, ¹⁸⁻¹⁹ atribuída à banda de 1355 cm^{-1} , que está praticamente sobreposta à de estiramento NO_2 simétrico em 1370 cm^{-1} (f) observada como um ombro.

A amina aromática secundária tem sua indicação na absorção simples de estiramento N-H em 3358 cm^{-1} (f).

As absorções de estiramento C-H metilênico assimétrico em 2930 cm^{-1} (m) e simétrico em 2850 cm^{-1} (m) correspondem aos valores padrões para o grupo ciclohexanil, observando-se também as absorções de vibração característica do anel em 980 cm^{-1} (f), 1010 cm^{-1} (f) e 1018 cm^{-1} (f).

Os núcleos benzenoides tem suas indicações pelas absorções de estiramentos, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ em 3050 cm^{-1} e $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ em 1625 cm^{-1} (F) 1580 cm^{-1} (F) e $1450 - 1520\text{ cm}^{-1}$, sendo esta última região também das absorções de estiramento NO_2 assimétrico e deformação C-H metilênico, originando uma banda larga.

Os dois padrões de substituição benzenoide presentes na molécula apresentam seus sinais na região de $600 - 800\text{ cm}^{-1}$.

monossustituído - 765 cm^{-1} (F) absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano, para cinco hidrogênios vicinais, acompanhada por uma segunda em 690 cm^{-1} (F) característica da deformação fo

ra do plano desse anel.

1,2,4-trissubstituído - $890\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ e $825\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ absorções de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano para um hidrogênio isolado e dois vicinais respectivamente, acompanhadas de uma terceira em $745\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ característica da deformação fora do plano desse anel.

O grupo nitroaromático tem suas absorções de estiramentos, assimétrico obscurecida em $1500 - 1540\text{ cm}^{-1}$, simétrico em $1370\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ em sobreposição com o estiramento C-S, e C-N sobreposta com a deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano em $890\text{ cm}^{-1}(\text{m})$.

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.17) destaca a presença da amina secundária com uma absorção larga e redonda característica de ligação N-H, na região de $\delta 3,40$ a $3,80$.

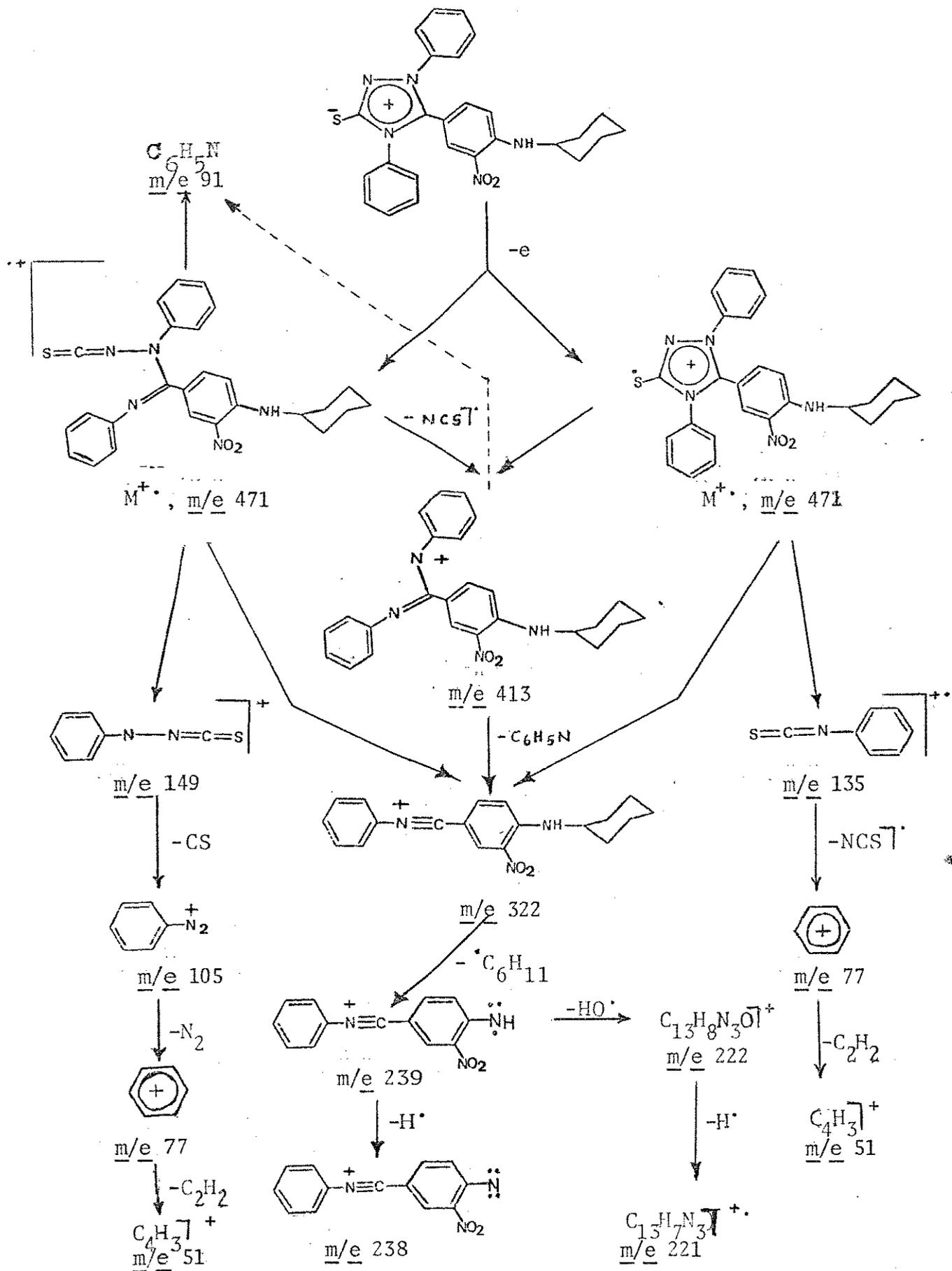
Na região de $\delta 1,20$ a $1,35$, um multiplete apresenta integração para onze prótons do substituinte ciclohexanil relativamente aos treze prótons aromáticos observados sobre o multiplete na região de $\delta 6,83$ a $8,40$, conferindo com a estrutura proposta.

O espectro de massa (Espectro 7.18) confirma a fórmula $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ do composto em análise com o pico molecular em $\underline{m/e}$ 471.

A evidência mais importante do anel mesoionico, o íon fenilnitrilídeo⁵⁸⁻⁶⁰ é observada com o pico de $\underline{m/e}$ 322, o qual indica também a substituição do anel arila com os grupos nitro e ciclohexilaminil.

Os picos observados em $\underline{m/e}$ (%): 471(36,4), 413(14,0), 322(59,0), 239(9,0), 238(32,0), 222(9,0), 221(14,0), 149(9,0), 135

ESQUEMA 4



(4,5), 105(14,0), 91(36,4), 77(100) e 51(23,0) tiveram atribuições identificando a estrutura de acordo com o Esquema 4.

São assim propostas para o íon molecular, duas possibilidades estruturais, as quais por caminhos diferentes de fragmentações podem produzir o íon fenilarilnitrílio de m/e 322 ou os íons de m/e 149, 135 e 105.

A fragmentação do íon fenilarilnitrílio de m/e 322 confirma a presença do grupo ciclohexilaminil, uma vez que o mesmo é eliminado como radical produzindo o íon de m/e 239 que passa a m/e 238 com a saída de um hidrogênio radicalar.

Com o íon de m/e 239 tem-se a evidência do grupo nitroaromático em posição orto ao grupo N-H pela eliminação característica do radical HO[•] passando ao íon de m/e 222, que por sua vez passa a m/e 221 eliminando um hidrogênio radicalar.

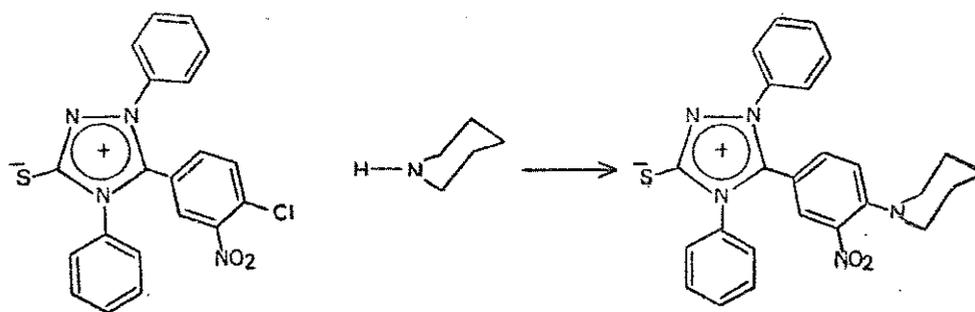
O pico base em m/e 77 é confirmado ser devido ao cátion fenilo com o íon de m/e 51, seu produto de fragmentação pela eliminação característica de acetileno.

Por sua vez, o íon de m/e 77 favorece os íons de m/e 135 e 105 pelas eliminações características de isotiocianato e nitrogênio molecular respectivamente.

Eliminando CS o íon de m/e 149 tem sua atribuição possibilitada com o íon de m/e 105.

3.4.3. 5-(3-nitro-4-piperidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona.

a) síntese



Uma solução metanólica (15 ml) de (II) (0,4088g; 1 mmol) e piperidina (2,5 mmoles; 0,24 ml) é refluxada por um período de 70 horas, durante cujo intervalo ocorre a formação de sólido amarelo, e a solução passa de vermelha à amarela.

Após resfriar à temperatura ambiente, o sólido é separado por decantação da fase líquida, lavado com 40 ml de metanol frio e seco em um evaporador rotativo a 45°C. Dissolvido em cloreto de metileno, tem sua solução amarela secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e reduzida a pequeno volume por evaporação a vácuo.

Gotejando lentamente éter de petróleo a esta solução, ocorre a cristalização do produto com coloração amarelo claro, encontrando-se um rendimento de 64,13% (0,2934 g).

Após três recristalizações o produto funde a 302°C.

b) identificação⁵²⁻⁵⁷

A análise elementar apresentou os percentuais:

	C	N	H
encontrado	65,82	15,04	5,01
calculado	65,62	15,30	5,06

Seu espectro na região do infravermelho (Espectro 7.19) apresentou como informação característica do anel mesoiônico, a

absorção de estiramento C-S em 1355 cm^{-1} (F) como inflexão¹⁸⁻¹⁹.

As absorções de estiramentos C-H indicam os dois padrões metilênicos encontrados no substituinte piperidinil: dois grupos ligados ao nitrogênio, aos quais se atribuem as bandas de estiramento assimétrico em 3005 cm^{-1} (f) e simétrico em 2845 cm^{-1} (f), e aos outros três grupos restantes do anel as bandas de estiramento assimétrico em 2930 cm^{-1} (m) e simétrico em 2905 cm^{-1} (f).

O substituinte piperidinil é ainda evidenciado com as absorções de vibração característica de anel saturado de seis membros em 982 cm^{-1} (f) e 1025 cm^{-1} (f).

Os núcleos benzenoides têm suas indicações com as absorções de estiramento $C_{Ar}-H$ em 3050 cm^{-1} (f) e de estiramento $C_{Ar}-C_{Ar}$ em 1620 cm^{-1} (f), e na região $1450 - 1580\text{ cm}^{-1}$ na qual ocorrem também as absorções de estiramento NO_2 assimétrico e de deformação C-H metilênico, sendo portanto imprópria para definir atribuições.

Os dois padrões de substituição benzenoide são indicados com absorções na região de $600 - 800\text{ cm}^{-1}$.

monossustituído - 758 cm^{-1} (F) absorção de deformação $C_{Ar}-H$ fora do plano para cinco hidrogênios vicinais, acompanhada de uma segunda em 694 cm^{-1} (F) de deformação do anel fora do plano.

1,2,4-trissustituído - 875 cm^{-1} (m) e $835 - 845\text{ cm}^{-1}$, absorções de deformação $C_{Ar}-H$ fora do plano para um hidrogênio isolado e dois vicinais respectivamente, acompanhadas de uma terceira em 742 cm^{-1} (m) de deformação do anel fora do plano.

O grupo nitroaromático tem suas absorções de estiramentos assimétrico obscurecida em $1500 - 1580\text{ cm}^{-1}$, simétrico em 1380 cm^{-1} (F) e C-N em 858 cm^{-1} (f).

O espectro de ressonância magnética protônica (7.20) a apresenta em δ 1,51 e 2,80 duas absorções simples e largas com integrações indicando seis e quatro protons metilênicos respectivamente, em relação aos treze protons aromáticos observados com multiplete na região de δ 6,68 a 7,75, confirmando a estrutura proposta.

O espectro de massa (Espectro 7.21) apresenta o pico molecular em m/e 457 confirmando a fórmula $C_{25}H_{23}N_5O_2S$ do composto em análise.

A evidência mais importante do anel mesoionico, o íon fenilarilnitrílio,⁵⁸⁻⁶⁰ é observada com o pico base de m/e 308, o qual indica também a substituição do anel arila com os grupos nitro e piperidinil.

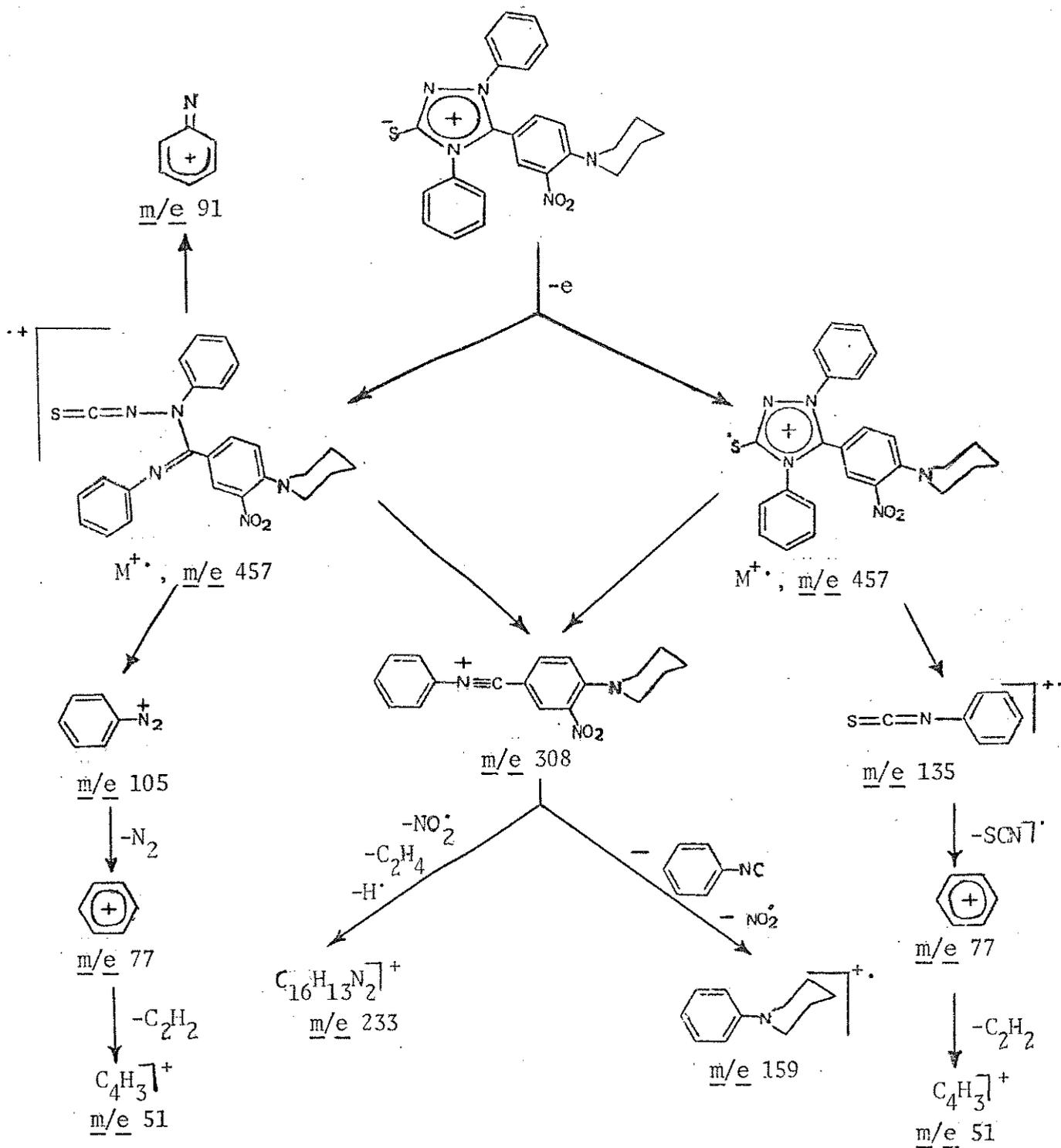
Os picos que tiveram atribuições identificando a estrutura de acordo com o Esquema 5 foram observados em m/e(%): 457(94,0) 308(100), 233(94,0), 159(44,0), 135(18,0), 105(6,0), 91(21,0), 77(71,0), 65(6,0) e 51(12,0).

No esquema são propostas duas possíveis estruturas para o íon molecular, as quais podem por caminhos diferentes de fragmentação produzirem o íon fenilarilnitrílio ou os íons de m/e 135, 105 e 91.

São encontradas duas possibilidades de fragmentação para o íon fenilarilnitrílio, ambas confirmando os substituintes nele indicados.

Uma inicia no substituinte piperidinil, com a eliminação de etileno seguida de um hidrogênio radicalar num processo característico de piperidinas, passando então ao íon de m/e 233: pela eliminação de um radical NO_2^{\cdot} . A outra possibilidade inicia com eliminação de fenilisonitrila seguida do radical NO_2^{\cdot} , permanecendo

ESQUEMA 5



do o substituinte piperidiniil no íon de m/e 159.

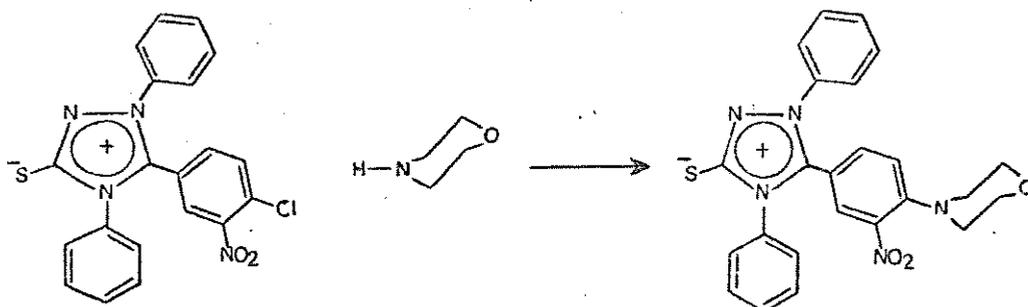
Os íons de m/e 135 e 105 têm suas atribuições favorecidas pelo cátion fenilo de m/e 77 correspondendo respectivamente às características eliminações de isotiocianato e nitrogênio molecular.

O cátion fenilo por sua vez é confirmado com o íon $C_4H_3^+$ de m/e 51, produto de sua fragmentação bem conhecida com eliminação de acetileno.

O íon de m/e 91 tem sua atribuição favorecida com o pico de m/e 65 correspondendo à característica eliminação de nitrila.

3.4.4. 5-(3-nitro-4-morfolinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona.

a) síntese



Uma solução metanólica (15 ml) de (II) (0,4088g; 1 mmol) e morfolina (2,5 mmoles; 0,21 ml) é refluxada por um período de 70 horas, durante o qual ocorre a formação de sólido amarelo e a solução passa de vermelha a amarela.

Depois de resfriar à temperatura ambiente, separa-se a fase líquida por decantação, lavando o sólido em seguida com 40 ml de metanol frio, secando-o em um evaporador rotativo a 45°C. Com dissolução em cloreto de metileno e secagem sobre sulfato de magnésio anidro, após filtração a solução é reduzida a peque

no volume por evaporação do solvente à pressão reduzida.

Gotejando a esta solução concentrada éter de petróleo lentamente, cristaliza-se o produto com coloração avermelhada e um rendimento de 63,04% (0,2896g).

Após três recristalizações o produto funde a 294 - 295°C.

b) identificação ⁵²⁻⁵⁷

A análise elementar apresentou os percentuais:

	C	N	H
encontrado	62,56	15,15	4,65
calculado	62,73	15,24	4,60

O espectro na região do infravermelho (Espectro 7.22) a apresentou como informação característica do anel mesoionico a absorção de estiramento C-S ¹⁸⁻¹⁹ atribuída à banda em 1350 cm⁻¹ (F) observada como inflexão.

As absorções evidenciando o grupo morfolinil foram, de estiramento C_{Ar}-N da amina terciária observada em 1285 cm⁻¹ (f) de estiramento da ligação C-O-C em 1110 cm⁻¹(F) e de estiramento C-H indicando os grupos metilênicos do anel; assim aos dois grupos ligados ao oxigênio são atribuídas as absorções de estiramento assimétrico em 3000 cm⁻¹(f) e simétrico em 2900 cm⁻¹(f), como aos dois ligados ao nitrogênio são atribuídas às absorções de estiramento assimétrico em 2960 cm⁻¹(f) e simétrico em 2860 cm⁻¹(f).

Os núcleos aromáticos têm suas evidências nas absorções de estiramentos C_{Ar}-H em 3050 cm⁻¹(f), e C_{Ar}-C_{Ar} em 1620 cm⁻¹(F) e na região de 1460 - 1580 cm⁻¹ comum às absorções de estiramen

to NO_2 assimétrico e de deformação C-H metilênico originando uma banda larga sendo assim imprópria para definir atribuições.

Os dois padrões de substituição benzenoide são evidenciados na região de $600 - 800 \text{ cm}^{-1}$:

monossustituído - 760 cm^{-1} (F) absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano para cinco hidrogênios vicinais acompanhada de uma segunda em 690 cm^{-1} (F) de deformação do anel.

1,2,4-trissustituído - 870 cm^{-1} (m) e 825 cm^{-1} (f) absorções de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano para um hidrogênio isolado e dois vicinais respectivamente acompanhadas de uma terceira em 740 cm^{-1} (m) de deformação do anel.

O grupo nitroaromático tem suas absorções de estiramentos, assimétrico obscurecida em $1500 - 1580 \text{ cm}^{-1}$, simétrico em 1380 cm^{-1} (F) como um ombro e C-N sobreposta com a deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano em 875 cm^{-1} (m).

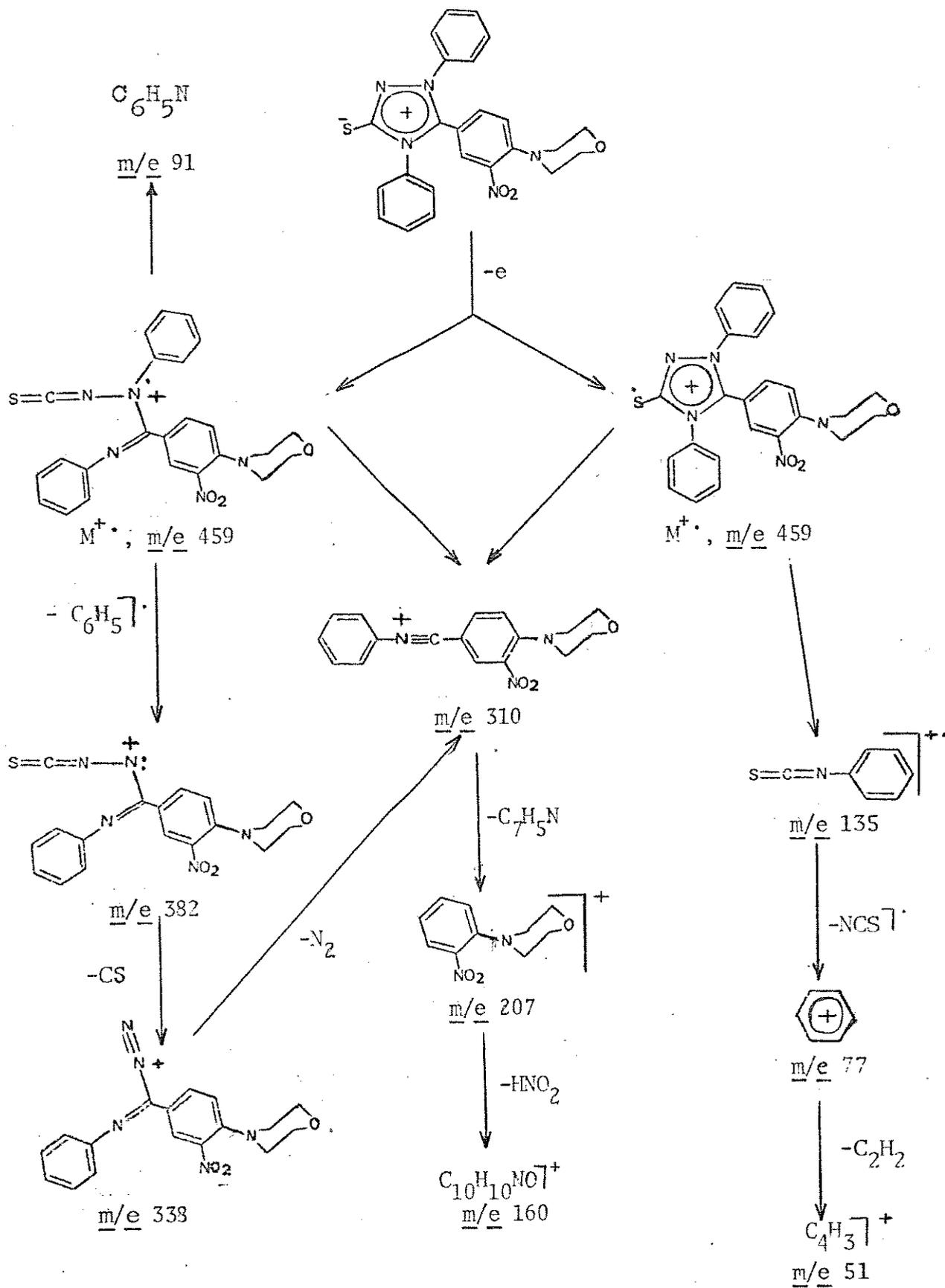
O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.23) apresenta em $\delta 3,70$ e $4,28$, dois multipletes com integrações para 4 e 4 protons metilênicos relativamente aos treze protons aromáticos observados com o multiplete na região de $\delta 6,95$ a $8,50$, correspondendo com a estrutura proposta.

O espectro de massa (Espectro 7.24) apresenta o pico molecular que também é o pico base, em m/e 459 confirmando a fórmula $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ do composto em análise.

A evidência mais importante do anel mesoionico, o íon fenilarilnitrílio, ⁵⁸⁻⁶⁰ é observada com o pico de m/e 310, pelo qual se tem também as indicações dos substituintes nitro e morfolinil.

Os picos que tiveram atribuições identificando a estrutura

ESQUEMA 6



de acordo com o Esquema 6 foram observados em m/e (%): 459(100), 382(7,5), 338(6,5), 310(74,0), 207(12,0), 160(14,0), 135(5,5) 91(12,0), 77(26,0) e 51(4,5).

São propostas no esquema, duas possibilidades estruturais para o íon molecular as quais podem por caminhos diferentes de fragmentação produzirem o íon fenilarilnitrílio ou os íons de m/e 135 e 105.

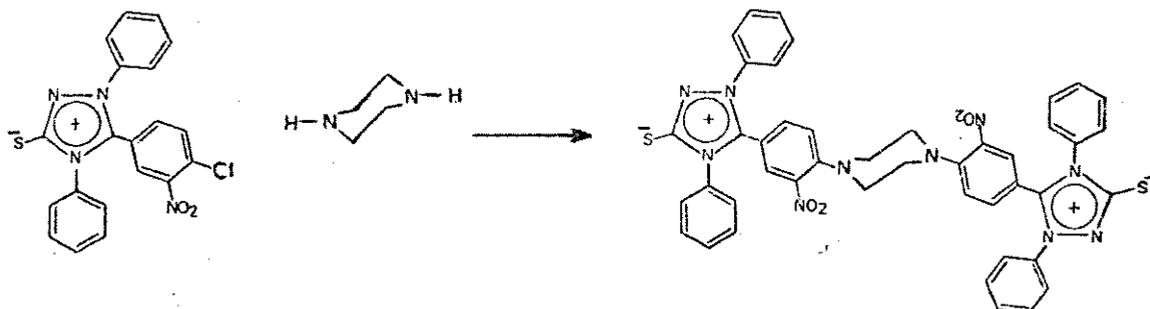
Um caminho é observado com a sequência m/e 459, 382, 338, 310 envolvendo respectivamente às eliminações de um radical fenila, tiomonóxido de carbono e nitrogênio molecular.

A atribuição ao íon de m/e 135 é apoiada com o cátion fenilo de m/e 77 correspondendo à característica eliminação de isotiocianato, e por sua vez o cátion fenilo é confirmado com o produto de sua fragmentação o íon $C_4H_3^+$ envolvendo a bem conhecida eliminação de acetileno.

O íon fenilarilnitrílio se fragmenta eliminando fenilisonitrila formando o íon de m/e 207 o qual evidenciando a presença do grupo nitro pela eliminação de HNO_2 forma o íon de m/e 160.

3.4.5. 5-(3-nitro-4-piperazinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona

a) síntese



Uma solução metanólica (15 mls) de (II) (0,4088g; 1 mmol) e piperazina-hexahidrato (0,194 g; 1 mmol) é refluxada por um período de 70 horas, ocorrendo neste, a formação de sólido avermelhado e a fase líquida inicialmente avermelhada passa à amarela.

Resfriado o sistema à temperatura ambiente, a fase líquida é decantada sendo o sólido lavado com 40 mls de metanol frio e seco em um evaporador rotativo a 45°C. Este sólido foi insolúvel na maioria dos solventes orgânicos tanto a frio como a quente, mesmo em ácido acético glacial a quente, sendo observada sua solubilização somente em dimetilsulfóxido e ácido trifluoracético.

Após dissolução em um volume mínimo de dimetilsulfóxido-anidro a 40 - 45°C e filtração, pela adição lenta de éter etílico a esta solução cristaliza-se o produto com coloração vermelha e um rendimento de 52,63% (0,2186g).

Após uma segunda cristalização o produto funde a 320°C.

b) identificação⁵²⁻⁵⁷

A análise elementar apresentou os percentuais:

	C	N	H
encontrado	62,84	16,09	4,22
calculado	63,60	16,86	4,12

O espectro na região do infravermelho (Espectro 7225) apresentou como informação característica do anel mesoionico a absorção de estiramento C-S¹⁸⁻¹⁹ atribuída à banda de 1343 cm⁻¹ observada como inflexão.

Os valores das absorções de estiramento C-H metilênico assimétrico em $2903\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e simétrico em $2840\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ juntamente com as absorções vibração característica de anel saturado de seis membros em $948\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ e $1038\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ evidenciam a presença do substituinte piperazinil.

Não se observa absorção de estiramento N-H, o que indica a estrutura com o núcleo piperazinil tendo em ambos os átomos de nitrogênio um benzenoide.

A presença dos núcleos benzenoides é evidenciada com as absorções de estiramentos, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ em $3050\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$ em $1610\text{ cm}^{-1}(\text{F})$, $1450\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ e na região de $1480 - 1580\text{ cm}^{-1}$ comum as absorções de estiramento NO_2 assimétrico e deformação C-H metilênico originando uma banda larga não sendo possível distinção das mesmas.

Os dois padrões de substituição benzenoide são evidenciados na região de $600 - 800\text{ cm}^{-1}$:

monossustituído - $760\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ fora do plano para cinco hidrogênios vicinais, acompanhada de uma segunda em $693\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ de deformação do anel.

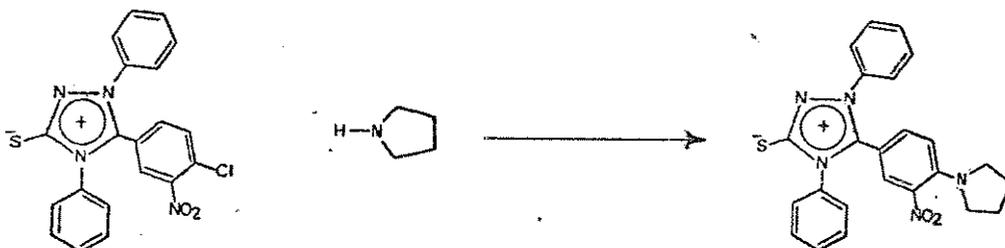
1,2,4-trissustituído - $877\text{ cm}^{-1}(\text{f})$ e $825\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ absorções de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ fora do plano para um hidrogênio isolado e dois vicinais respectivamente, acompanhadas de uma terceira em $745\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ de deformação do anel.

O grupo nitroaromático tem suas absorções de estiramentos, assimétrico obscurecida em $1500 - 1580\text{ cm}^{-1}$, simétrico em $1380\text{ cm}^{-1}(\text{F})$ como um ombro e C-N sobreposta com a deformação $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ fora do plano em 877 cm^{-1} .

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.26) apresenta na região de 3,2 a 4,2 um multiplete com integração para oito protons metilênicos relativamente aos vinte e seis aromáticos observados com o multiplete na região de 6,8 a 8,4, correspondendo à estrutura indicada.

Não foi possível a obtenção de um espectro de massa satisfatório em virtude da insuficiente vaporização do composto a 300°C no espectrômetro.

3.4.6. 5-(3-nitro-4-pirrolidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona



Uma solução metanólica (15 ml) de (II) (1 mmol; 0,4088g) e pirrolidina (2,5 mmoles; 0,20 ml) é refluxada por 70 horas, durante cujo período ocorreu a formação de sólido amarelo-avermelhado e a solução originalmente avermelhada passa a uma coloração escura forte.

Depois de resfriar à temperatura ambiente, a fase líquida é decantada sendo o sólido lavado com 50 ml de metanol frio e seco em um evaporador rotativo a 45°C. Com adição de cloreto de metileno forma-se uma solução amarela a qual é secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada por evaporação

do solvente à pressão reduzida.

Com adição lenta de eter de petróleo a esta solução, ocorre a cristalização do produto com coloração avermelhada e um rendimento de 73,22% (0,3247g).

Após três recristalizações de clorofórmio/eter etílico o produto funde a 171 - 171,2°C.

b) identificação ⁵²⁻⁵⁷

A análise elementar apresentou os percentuais:

	C	N	H
encontrado	64,59	15,45	4,58
calculado	64,99	15,78	4,77

O espectro na região do infravermelho (Espectro 7.27), apresentou como evidência do anel mesoionico a absorção de estiramento C-S¹⁸⁻¹⁹ atribuída à banda em 1350 cm⁻¹(f) observada como inflexão.

O substituinte pirrolidinil é evidenciado com a absorção de estiramento C_{Ar}-N da amina terciária atribuída à banda de 1273 cm⁻¹(m) e pelas indicações do anel saturado de cinco membros compreendendo as absorções características de estiramento C-H assimétrico em 2940 cm⁻¹(f) e simétrico em 2860 cm⁻¹(f), e as absorções de vibração característica do anel em 920 cm⁻¹(f) e 980 cm⁻¹(f).

O substituinte nitro tem suas absorções de estiramento, assimétrico obscurecida em 1500 - 1580 cm⁻¹, simétrico em 1372

cm^{-1} (F) e C-N atribuída à inflexão em 865 cm^{-1} (f).

Os núcleos benzenóides são evidenciados com as absorções de estiramentos, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ em 3050 cm^{-1} (f) e $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$ em 1620 cm^{-1} (F) e na região de $1460 - 1580 \text{ cm}^{-1}$, sendo esta também das absorções de estiramento assimétrico do grupo nitro e de deformação C-H metilênico.

Os dois padrões de substituição benzenóide são evidenciados na região de $600 - 800 \text{ cm}^{-1}$:

monossustituído - 760 cm^{-1} (F) absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano para cinco hidrogênios vicinais acompanhada de uma segunda em 690 cm^{-1} (F) de deformação desse anel.

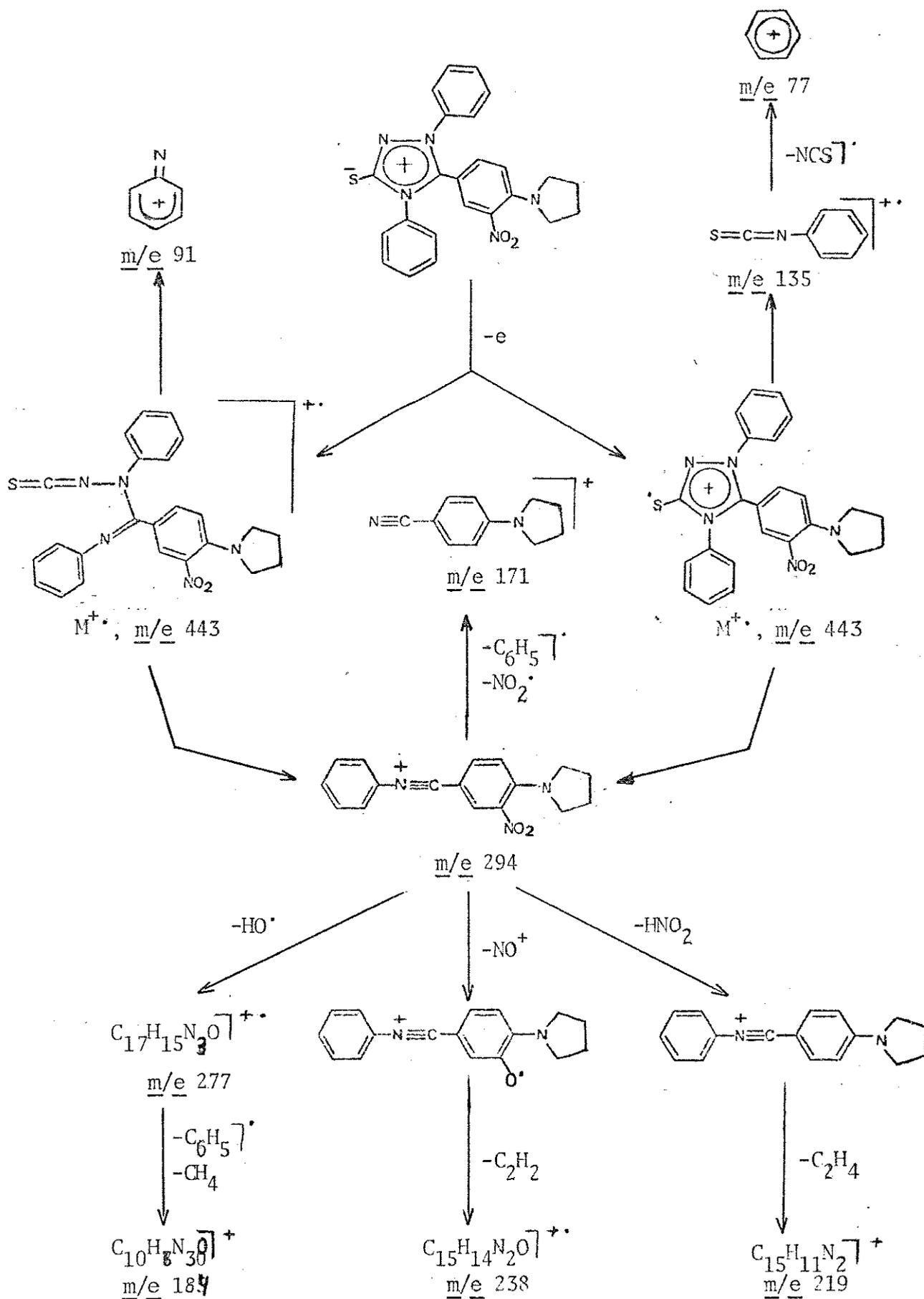
1,2,4-trissustituído - 878 cm^{-1} (f) e 810 cm^{-1} (f) absorções de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano para um hidrogênio isolado e dois vicinais respectivamente, acompanhadas de uma terceira em 740 cm^{-1} (m) de deformação desse anel.

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.28) apresentou duas absorções múltiplas centralizadas em $\delta 3,90$ e $2,43$ com integrações para 4 e 4 prótons metilênicos respectivamente, em relação aos treze prótons aromáticos observados com o multiplete na região de $\delta 7,30$ a $8,31$, conferindo assim com a estrutura em consideração.

O espectro de massa (Espectro 7.29) apresenta o pico molecular em m/e 443 correspondendo à fórmula $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ do composto em análise.

A evidência mais importante do anel mesoionico, o íon fenilarilnitrílio, ⁵⁸⁻⁶⁰ é indicada pelo pico em m/e 294, pelo qual se tem também as indicações dos substituintes nitro e pirrolidinil.

ESQUEMA 7



Os picos que tiveram atribuições identificando a estrutura de acordo com o Esquema 7 proposto, foram observados em m/e (%): 443 (3,0), 294 (8,0), 277 (13,5), 219 (19,0), 185 (81,0), 135 (31,5), 91 (40,0), 77 (100) e 51 (34,5).

No esquema são propostas duas possibilidades estruturais para o íon molecular, as quais por caminhos diferentes de fragmentação produzem o íon fenilarilnitrílio e os íons de m/e 135 e 91.

O íon de m/e 135 tem sua atribuição confirmada com o cátion fenilo de m/e 77 formado pela característica eliminação de NCS; por sua vez o cátion fenilo é confirmado com o pico de m/e 51 do íon $C_4H_3^+$ formado pela também característica eliminação de C_2H_2 .

Para o íon fenilarilnitrílio são sugeridos no esquema, quatro caminhos de fragmentação de acordo com as possibilidades para os picos observados.

A eliminação de um radical HO^{\cdot} , conhecida em nitroaromáticos, é possibilitada com o pico de m/e 277.

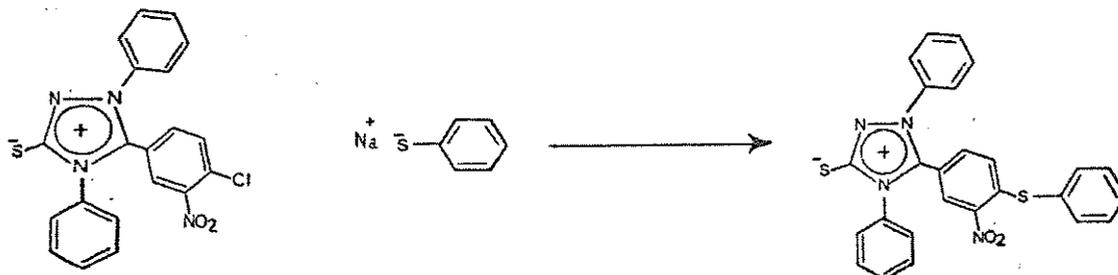
Um pico em m/e 171 corresponde às eliminações dos grupos nitro e fenil.

Outra fragmentação conhecida para nitroaromáticos envolvendo a eliminação de NO^+ é possibilitada pelo pico de m/e 238, cuja atribuição é considerada levando-se em conta a eliminação também de C_2H_2 .

A quarta sugestão com o pico de m/e 219 possibilita a eliminação de HNO_2 , seguida de C_2H_4 característica de compostos com o grupo pirrolidinil.

3.4.8. 5-(4-feniltio-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona

a) síntese



A uma solução metanólica (10 ml) de (II) (1 mmol; 0,4088g) adiciona-se outra solução (5 ml) metanólica de tiofenóxido de sódio (preparada com tiofenol (1 mmol; 1,1ml) e metóxido de sódio 3N) a pH 8 sendo a solução resultante deixada em repouso à temperatura ambiente. Decorridas duas horas, observa-se uma lenta formação de cristais amarelos a qual é completa em um período de 40 horas.

Com uma cuidadosa decantação, a fase líquida é separada sendo o sólido lavado com 50 ml de metanol frio e seco em um evaporador rotativo a 45°C.

Adicionando-se 60 ml de clorofórmio ao sólido, ocorre a formação de uma solução amarela clara, permanecendo insolúvel o cloreto de sódio formado na reação. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, a solução é filtrada e concentrada por evaporação do solvrente sob pressão reduzida.

Gotejando lentamente eter de petróleo à esta solução, o produto cristaliza com coloração amarelo pálido e rendimento de 68,30% (0,3295g).

Após três recristalizações o produto funde a 257-258°C.

b) identificação⁵²⁻⁵⁷

A análise elementar apresentou os percentuais:

	C	N	H
encontrado	64,12	11,10	3,58
calculado	64,71	11,61	3,76

O espectro na região do infravermelho (Espectro 7.31) apresentou como informação característica do anel mesoionico, a absorção de estiramento C-S¹⁸⁻¹⁹ atribuída a banda em 1340 cm^{-1} estando porém em sobreposição com a absorção de estiramento NO_2 simétrico observando-se assim uma banda larga.

O substituinte feniltio é evidenciado com a absorção de estiramento da ligação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S-C}_{\text{Ar}}$ atribuída à banda em 1050 cm^{-1} (m) e com a absorção de estiramento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ em 3050 cm^{-1} (m) cuja intensidade relativa em comparação à do espectro do reagente (Esp. 7.17) corresponde a um acréscimo no número de protons aromáticos.

As três absorções de estiramentos do grupo NO_2 não podem ser observadas claramente, uma vez que o modo assimétrico é obscurecido em $1500 - 1580\text{ cm}^{-1}$ com os estiramentos $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$, o modo simétrico sobreposto com o estiramento C-S e o estiramento C-N sobreposto provavelmente com a deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano em 880 cm^{-1} .

Em 1605 cm^{-1} (F), 1450 cm^{-1} (F, inflexão) e na região de $1485 - 1580\text{ cm}^{-1}$ (F, larga) são observados os estiramentos $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}$, sendo os padrões de substituição benzenóide observados de acordo com as absorções:

monossustituído - 753 - 770 cm^{-1} (F) absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano para cinco hidrogênios vicinais, sendo observado como uma banda larga o que se atribue aos três anéis com essa substituição tendo diferentes substituintes; uma segunda absorção em 690 cm^{-1} (F) é característica de deformação do anel fora do plano.

1,2,4-trissustituído - 880 cm^{-1} (m) e 830 cm^{-1} (m) absorções de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ fora do plano para um hidrogênio isolado e dois vicinais respectivamente, acompanhadas de uma terceira como inflexão em 740 cm^{-1} (F) característica de deformação do anel fora do plano.

O espectro de ressonância magnética protônica (Espectro 7.32) apresenta somente um multiplete na região de δ 6,86 a 8,6, em coerência com a estrutura em análise apresentando unicamente protons aromáticos.

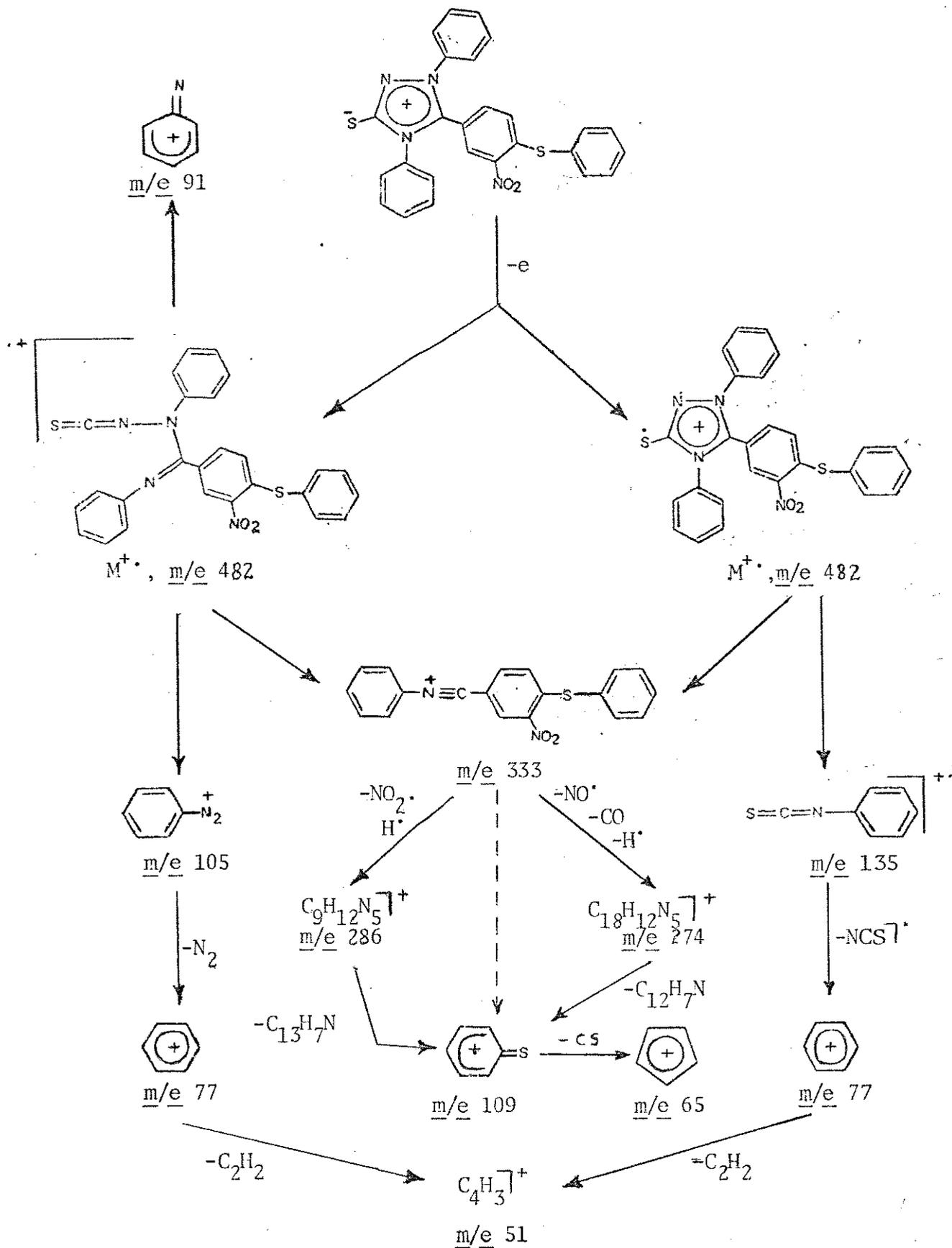
O espectro de massa (Espectro 33) apresenta o pico molecular em $\underline{m/e}$ 482 correspondendo à fórmula $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ do composto em análise.

A evidência mais importante do anel mesoionico o íon fenilnitrílio⁵⁸⁻⁶⁰, é observada com o pico de $\underline{m/e}$ 310, pelo qual se tem também as indicações dos substituintes nitro e feniltio.

Os picos que tiveram atribuições identificando a estrutura de acordo com o Esquema 9 foram observados em $\underline{m/e}(\%)$; 482 (23,5), 333 (26,5), 286 (17,5), 274 (6,0), 135 (26,5), 109(15,0), 105 (9,0), 91 (38,0), 77 (100), 65 (17,5) e 51 (38,0).

No esquema são propostas duas possibilidades estruturais para o íon molecular, possibilitando assim caminhos diferen

ESQUEMA 8



tes de fragmentação até o íon fenilarilnitrílio de m/e 333.

São encontradas indicações sugerindo três fragmentações para o íon fenilarilnitrílio as quais confirmam os substituintes indicados anteriormente.

Duas são relacionadas com o grupo nitro, envolvendo as eliminações, de HNO_2 com o pico de m/e 286 e de CHNO_2 com o pico de m/e 274, sendo a outra relacionada com o grupo feníltio cujo íon é sugerido pelo pico de m/e 109, tendo sua atribuição favorecida pelo íon de m/e 65 correspondendo à conhecida eliminação de CS.

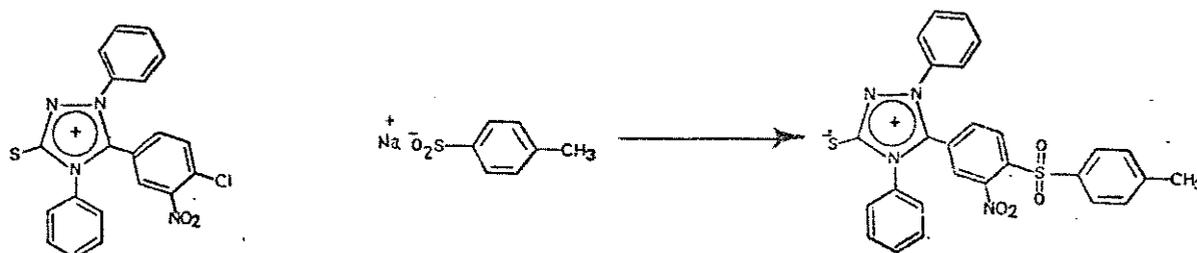
Os íons de m/e 135, 105 e 91 correspondem à fragmentações do íon molecular que não conduzem ao íon de m/e 333.

As atribuições dos íons de m/e 135 e 105 são apoiadas pelo íon fenilo correspondendo às eliminações de isotiocianato e nitrogênio molecular respectivamente.

Por sua vez o íon fenilo é confirmado com o produto de sua fragmentação o íon C_4H_3^+ envolvendo a característica eliminação de acetileno.

3.4.7. 5-(4-p-toluenossulfonil-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona

a) síntese



A uma solução metanólica (15 ml) de (II) (1 mmol; 0,4088 g) adiciona-se toluenossulfinato de sódio (1 mmol; 0,0178g) mantendo-a então sob refluxo por um período de 70 horas, durante o qual ocorre uma lenta formação de sólido amarelo e a solução antes avermelhada, passa a um amarelo claro.

Após resfriar a temperatura ambiente, a fase líquida é decantada, sendo o sólido lavado com 40 ml de metanol frio e seco em um evaporador rotativo a 45°C.

Com adição de 60 ml de cloreto de metileno ao sólido, há formação de uma solução amarela, permanecendo insolúvel o cloreto de sódio formado na reação. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro a solução é filtrada e concentrada por evaporação do solvente sob pressão reduzida.

Gotejando éter de petróleo lentamente à esta solução, cristaliza-se o produto com coloração amarelo claro, apresentando um rendimento de 59,71% (0,3156g).

Após três recristalizações, o produto funde a 189,2°C

b) identificação⁵²⁻⁵⁷

A análise elementar apresentou os percentuais:

	C	N	H
encontrado	60,95	10,56	3,77
calculado	61,35	10,59	3,81

O espectro na região do infravermelho (Espectro 34) apresentou como evidência do anel mesoionico a absorção de estira

mento C-S¹⁸⁻¹⁹ atribuída a banda em 1345 cm^{-1} observada como inflexão.

O substituinte p-toluenossulfonil é evidenciado com absorções de estiramento C-H assimétrico em 2970 cm^{-1} (f) e simétrico em 2920 cm^{-1} (f) do grupo metila, e com a absorção de estiramento SO_2 simétrico em 1160 cm^{-1} (m).

Das absorções de estiramentos do grupo NO_2 somente a do modo simétrico em 1370 cm^{-1} (F) pode ser observada, sendo a do modo assimétrico obscurecida em $1500-1580\text{ cm}^{-1}$ com os estiramentos $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$ e deformação C-H metilênico, e a C-N possivelmente sobreposta com a deformação $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ fora do plano em 878 cm^{-1} .

Os núcleos benzenóides são evidenciados com suas absorções de estiramentos $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ em 3050 cm^{-1} (f) e $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$ em 1620 cm^{-1} (m), 1450 cm^{-1} (f) e $1500 - 1580\text{ cm}^{-1}$ onde se tem sobreposição com o estiramento NO_2 assimétrico. Seus padrões de substituição são evidenciados na região $600-800\text{ cm}^{-1}$:

monossustituído - 760 cm^{-1} (F) absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ fora do plano para cinco hidrogênios vicinais, acompanhada de uma segunda em 690 cm^{-1} (F) de deformação desse anel.

1,4-dissustituído - 812 cm^{-1} (f) absorção de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ fora do plano para dois hidrogênios vicinais.

1,2,4-trissustituído - 878 cm^{-1} (f) e 845 cm^{-1} (f) absorções de deformação $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ fora do plano para um hidrogênio isolado e dois vicinais respectivamente, acompanhadas de uma terceira em 740 cm^{-1} (m) de deformação do anel.

O espectro de ressonância magnética nuclear (Espectro 7.35) apresenta em $\delta 2,54$ uma absorção simples correspondendo aos três protons metílicos relativamente aos 17 protons aromáticos

observados com um multiplete na região de $\delta 7,37$ a $8,53$, confirmando a estrutura indicada.

O espectro não apresenta o pico molecular esperado para m/e 528, sugerindo a diferença dos demais compostos analisados um único caminho de fragmentação até o íon de m/e 379 que é a evidência do anel mesoionico indicando também os substituintes nitro e p-toulenosulfonil.

Os picos que tiveram atribuições identificando a estrutura de acordo com o Esquema 10 foram observados em $m/e(\%)$ 379 (10,0), 240 (3,5), 194 (6,5), 139 (66,5), 137 (0,7), 123(66,5), 91 (100) e 79 (20,0).

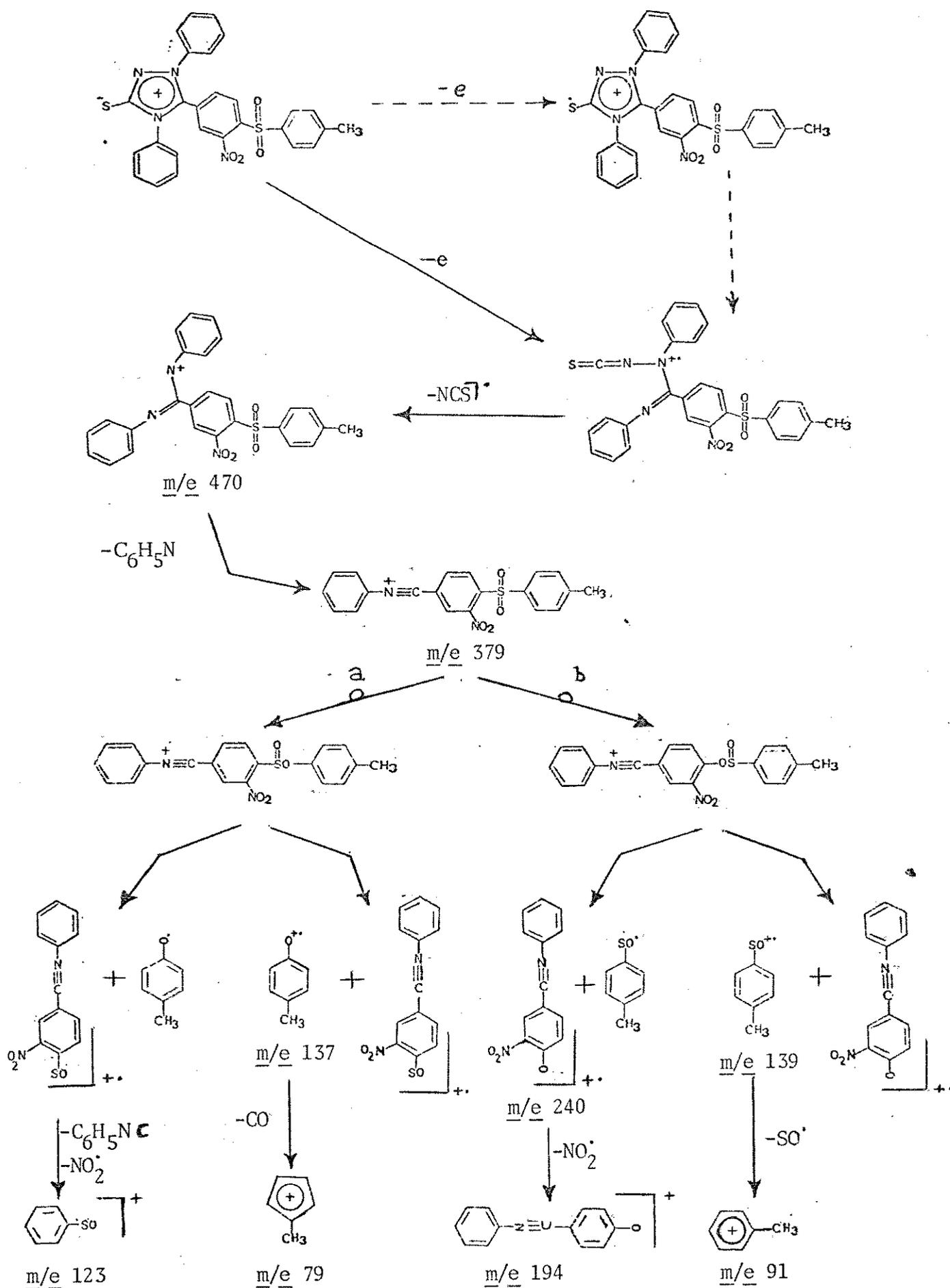
As fragmentações do íon de m/e 379⁵⁸⁻⁶⁰ confirmam a diarilsulfona.

Assim de acordo com estudos espectrométricos de massa de diarilsulfonas, observam-se as indicações das migrações dos grupos arila, ao oxigênio do grupo SO_2 .

A migração do grupo p-toluenil, caminho a, conduz a íons que são evidenciados pelos picos de m/e 137 e 123. Relativamente a m/e 137, um pico posterior em m/e 79 apoia a atribuição do primeiro, pela perda do grupo CO, apontando assim a presença de metila e de oxigênio em um anel benzenóide. O íon de m/e 123 pode ser considerado como provável resultado de duas fragmentações sucessivas do íon de massa 272 não observado no espectro, podendo de acordo com o esquema indicar a possível presença dos grupos NO_2 e SO.

O caminho b apresenta a migração mais difícil do grupo arila trissubstituído com menor capacidade de doar elétrons, levando aos íons evidenciados pelos picos de m/e 240 e 139. Estes dois indicam ainda, a presença do grupo NO_2 pela passagem

ESQUEMA 9

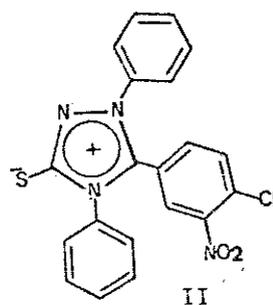
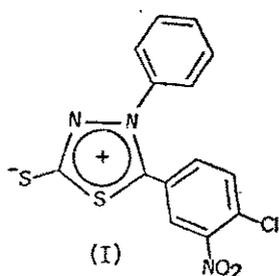


de m/e 240 a 194, e a presença do grupo SO pela passagem de m/e 139 a 91, salientando ainda que o fragmento m/e 91 é tido como mais uma evidência para a diarilsulfona, com um substituinte p-toluenil.

4. SUMÁRIO

Em vista ao crescente interesse geral em compostos mesoionicos e às boas evidências de atividade biológica desta classe, achamos valioso iniciar pesquisas sintéticas neste ramo através de substituição nucleofílica aromática de um átomo de cloro, utilizando já um anel mesoiônico original como ativante para a reação.

Duas sub-classes oferecendo aspectos interessantes tanto na parte de síntese quanto na de possível atividade biológica são os sistemas 1,3,4-tiadiazol-2-tiona (I) e 1,2,4-triazol-3-tiona (II)



dos quais foram preparados um derivado inédito de cada, com $R' = \text{Ph}$ e $R'' = 4\text{-cloro-3-nitrofenil}$.

Usando como nucleófilos sais e aminas livres na substituição do átomo de cloro, foram sintetizados a partir de (II) oito novos derivados mesoiônicos cujas estruturas foram identificadas com análise elementar e por espectroscopia de infraverme-

lho, de massa e de ressonância magnética protônica.

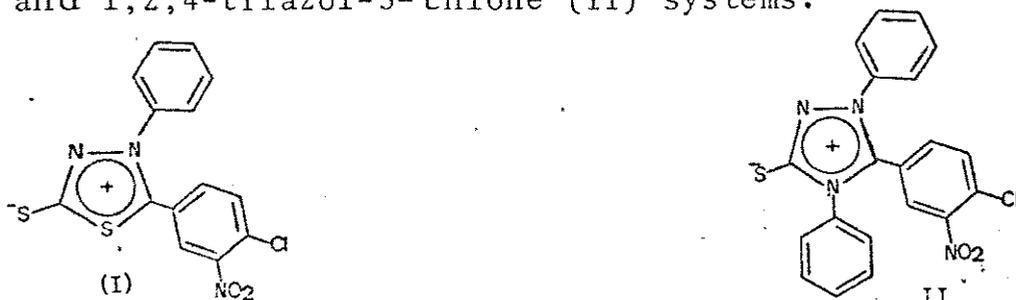
Devido à propriedade de (I) se decompor em pH acima de 6,5 e sofrer substituição do átomo de enxofre endocíclico por aminas não foi possível a obtenção de seus derivados frente aos nucleófilos e condições de reações usadas no trabalho.

Pretende-se enviar estes e outros compostos a serem obtidos numa planejada continuação da pesquisa para ensaios biológicos.

5. SUMMARY

In view of the increasing general interest in mesoionic compounds and strong evidence for biological activity in such compounds, we felt it valuable to initiate synthetic studies of this group of compounds, in which a mesoionic ring activates nucleophilic substitution in an aromatic ring joined to it.

Two sub-groups of interest in respect both to synthesis and possible biological activity are the 1,3,4-thiadiazol-2-thione (I) and 1,2,4-triazol-3-thione (II) systems.



Initially we prepared a previously unknown derivative of each sub-group in which R' = phenyl and R'' = 4-chloro-3-nitrophenyl.

Using organic salts and free amines as nucleophiles in displacement of aromatic chlorine, eight new mesoionic compounds were synthesized from substrate (II). Their structures were identified by elemental analysis, and infra-red, mass and protonic magnetic resonance spectra.

Because substrate (I) decomposes at pH above 6.5, suffering also substitution of endocyclic sulphur by amines it

was not possible to use the same conditions as whit (II) to obtain similar derivatives.

The new compounds already obtained, and others to be synthesized in a planned continuation of the research are to be sent for biological testing.

BIBLIOGRAFIA

1. T.L. Chan, J. Miller and F. Stansfield, J. Chem. Soc. 1213 (1964).
2. A.R. Katritzky and A.J. Boulton, "Advances in Heterocyclic Chemistry" 19, 98(1976) Academic Press New York 1976.
3. W. Baker; W.D. Ollis and V.D. Poole, J. Chem. Soc. a) 307 (1949); b) 1542 (1950).
4. W. Baker and W.D. Ollis, a) Quart. Rev. 11,15 (1957); b) Chem. Ind. (London), 910 (1955).
5. M. Ohta and H. Kato, "Nonbenzenoid Aromatics" I, 117(1969). Academic Press.
6. B. Kier and B. Roche, J. Pharm. Sci. 56,2,149 (1967).
7. K.T. Potts and C. Sapino Jun, Chem. Comm. 672 (1968).
8. A.R. McCarthy; W.D. Ollis and C.A. Ramsden, Chem. Comm. 499 (1968).

9. M. Ohta; H. Kato and T. Kaneko, Bull. Chem. Soc. Japan 40, 579 (1967).
10. R. Graskey; M. Baumann and W.D. Lubos, Tetra. Lett. 56, 5877 and 5881 (1968).
11. P.M. Weintraub and F.E. Highman, J. Org. Chem. 34, 254 (1969).
12. P.B. Talukdar and S.K. Sengupta, J. Indian Chem. Soc. 47, 1,49(1970).
13. F. Kurzer, Org. Comp. Sulphur, Selenium and Tellurium 4, 417 (1977).
14. P.B. Talukdar and S.K. Sengupta, J. Indian Chem. Soc. 45, 1356 (1968).
15. W. Baker; W.D. Ollis; A. Phillips and T. Strawford, J. Chem. Soc. 289 (1951).
16. L.B. Kier and M.K. Scott, J. Het. Chem. 5, 277 (1968).
17. R. Graskey; M. Baumann, and R. Hamprecht, Tetra. Lett. 29, 2939 (1972)
18. K.T. Potts; S.K. Roy, and D.P. Jones, J. Het. Chem. 2, 105 (1965).
19. K.T. Potts, S.K. Roy, and D.P. Jones, J. Org. Chem. 32,

2245 (1967).

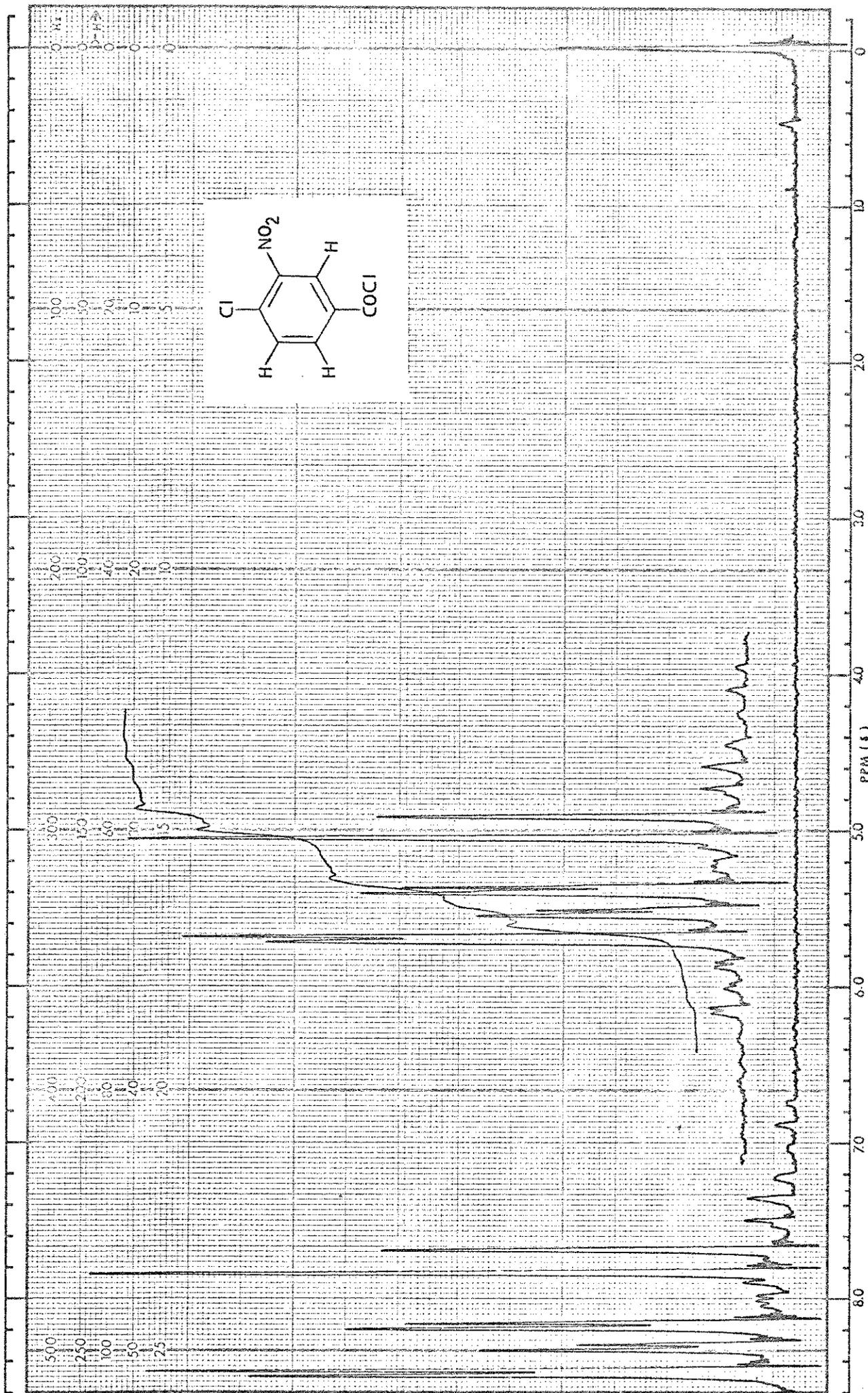
20. P.B. Talukdar; S.K. Sengupta and A.K. Datta, J. Indian Chem. Soc. 50,2,154 (1973).
21. P.B. Talukdar, S. Banejee, and A-C. Chakraborty, Indian. J. Chem. 9,8,827 (1971).
22. P.B. Talukdar, S. Banerjee, and A. Chakraborty, Indian J. Chem. 10,9,929 (1972).
23. P.B. Talukdar, S.K. Sengupta and A.K. Datta, Indian J. Chem. 11,8,753 (1973).
24. P.B. Talukdar, S.K. Sengupta, and A.K. Datta, Indian J. Chem. 9,12,1417 (1971).
25. P.B. Talukdar, S.K. Sengupta and A.K. Datta Indian J. Chem. 10,11,1070 (1972).
26. P.B. Talukdar, S. Banejee, and A. Chakraborty, Bull. Chem. Soc. Japan 43,125 (1970).
27. W. Baker, Proc. Chem. Soc., a) 75 (1969); b) in "Perspectives in Organic Chemistry" (Sir Alexander Todd, ed.) 28-67, Interscience, New York, 1956.
28. W.J.O. Thomas, Chem. Ind. (London), 533 (1955).

29. T.J. Bieber, Chem. Ind. (London), 1055 (1955).
30. W. Baker and W.D. Ollis, Nature 158 and 703 (1946).
31. A.R. Katritzky, Chem. Ind. (London) a) 521 b) 1391(1955).
32. M.J.S. Dewar, "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry", McGraw-Hill, New York, 194 (1969).
33. J. Miller, Ciência e Cultura, 24(2), (1972) a) 121; b) 127
34. J. Miller, "Aromatic nucleophilic substitution", Elsevier Pub. Co. London (1968) a) 71; b) 68; c) 180; d) 204 ; e) 216.
35. J. Miller, Ciência e Cultura, 24(4), 325 (1972).
36. H.G. Dunlop, T.F. Macrae and S.H. Tucker, J. Chem. Soc. 1672 (1934).
37. H. King and W.O. Murch, J. Chem. Soc. 127, 2646 (1925).
38. J.M. Petersen, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 715.
39. M. Busch, J. Prakt. Chem. 60, 216 (1899).
40. J.H. Billman and E.S. Cleland, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 360.
41. J.E. Hodgkins and W.P. Reeves, J. Org. Chem. 29, 3098 (1964).

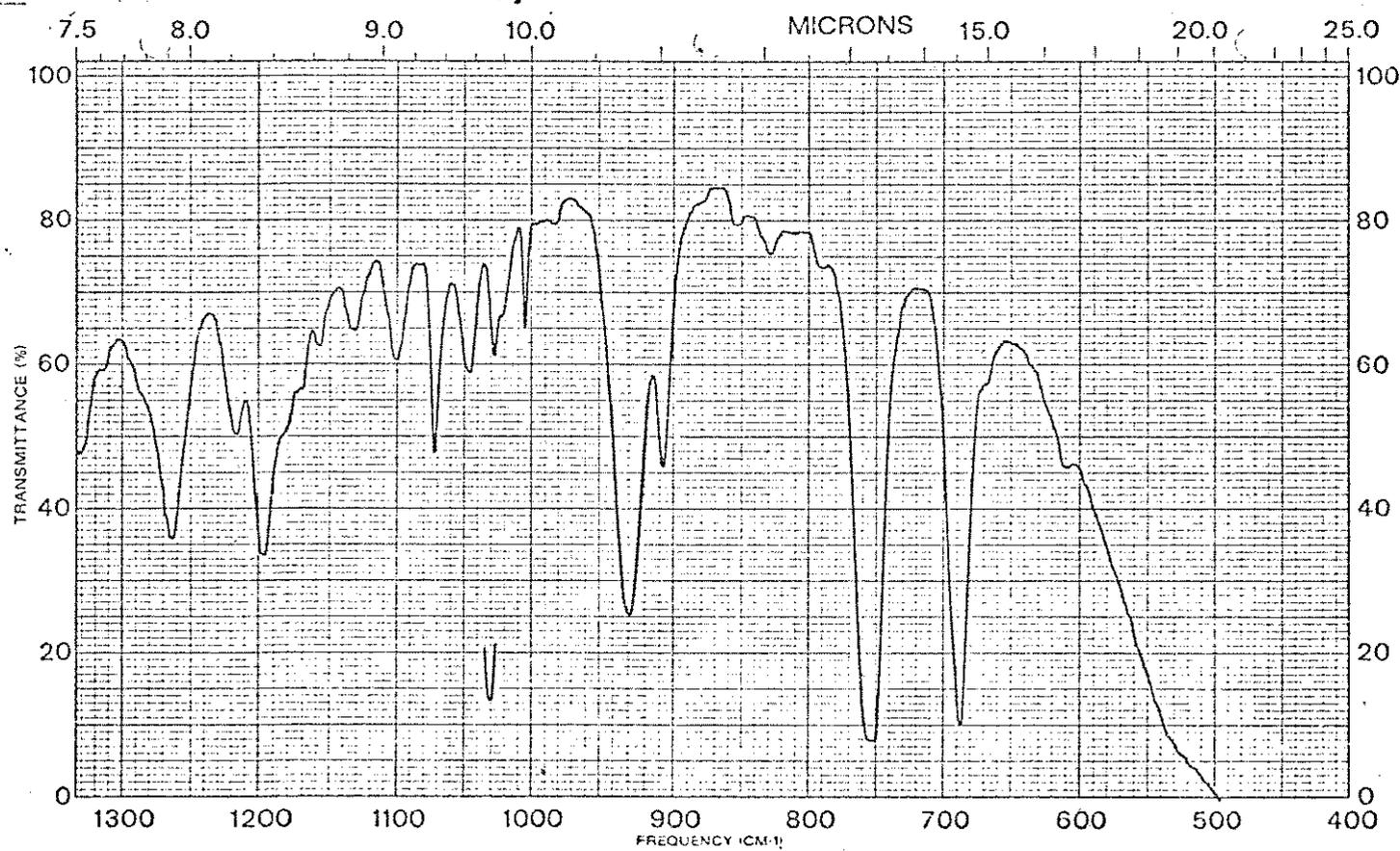
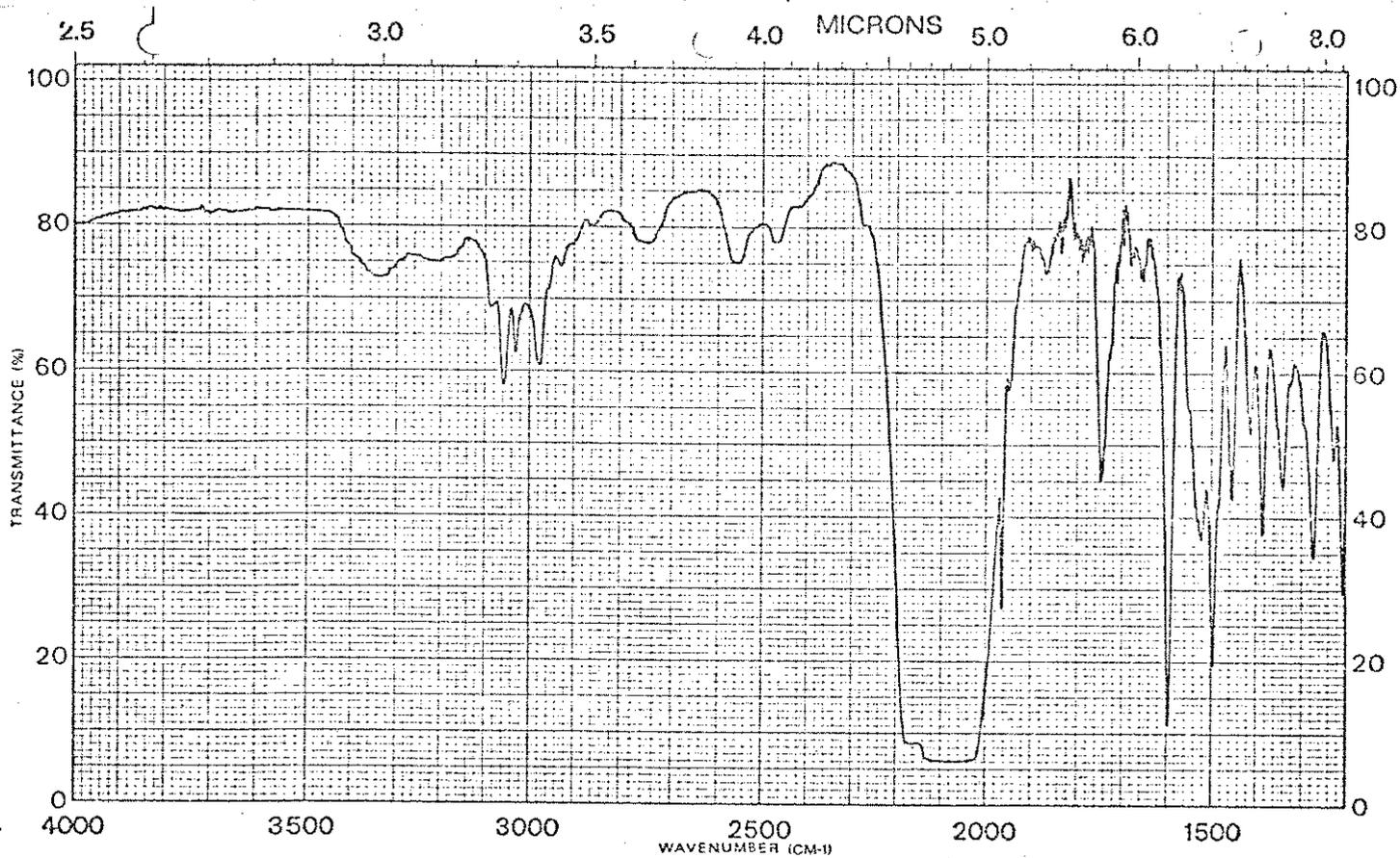
42. F.B. Dains, R.Q. Brewster and C.P. Olander, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 447.
43. J.C. Craig, M. Moyle and R.A. White, J. Chem. Soc. 659 (1956).
44. G. Dyson, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 165.
45. E.A. Werner, J. Chem. Soc. 59, 396 (1891).
46. E. Fisher, J.L. Ann, Chem. 190, 122 (1879)
47. W. Marckwald, Chem. Ber. 25, 3098 (1892).
48. B. Kühn, Ber. 17, 2884 (1884).
49. S. Dutta; B. Prasun Das; B. Paul; A. Acharyya and V.P. Basu
J. Org. Chem. 33, 858 (1967).
50. L. Field and R.D. Clark, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 674.
51. A.I. Vogel, "A Text Book of Practical Organic Chemistry",
4, 826 Lowe and Brydone (Printers) Ltd, 1956 London.
52. M. Avram, "Infrared Spectroscopy", J. Wiley Sons, Inc. New York, 1966.
53. K. Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy" Holden - Day, Inc. San Francisco, 1977.

54. R.M. Silverstein and C. Bassler "Spectrometric Identification of Organic Compounds", J. Wiley & Sons Inc., New York, 1971.
55. H. Budzizieulicz; C. Djerassi and D.H. Williams, "Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day Inc., San Francisco, 1967.
56. J.H. Beynon; R.A. Saunders and A.E. Williams, "The mass spectra of Organic Molecules", Elsevier Pub., New York 1968.
57. F.W. McClafferty, "Interpretation of mass spectra", W. A. Benjamin, Inc. Advanced Book Program Reading, Massachusetts.
58. W.D. Ollis and C.A. Ramsden, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 645 (1974).
59. K.T. Potts, R. Armbruster; E. Houghton and J. Kane, Org. mass. spectr. 7,204 (1973).
60. R.C. Dougherty; R.L. Foltz and L.B. Kier, Tetrahedron 26, 2003 (1970).

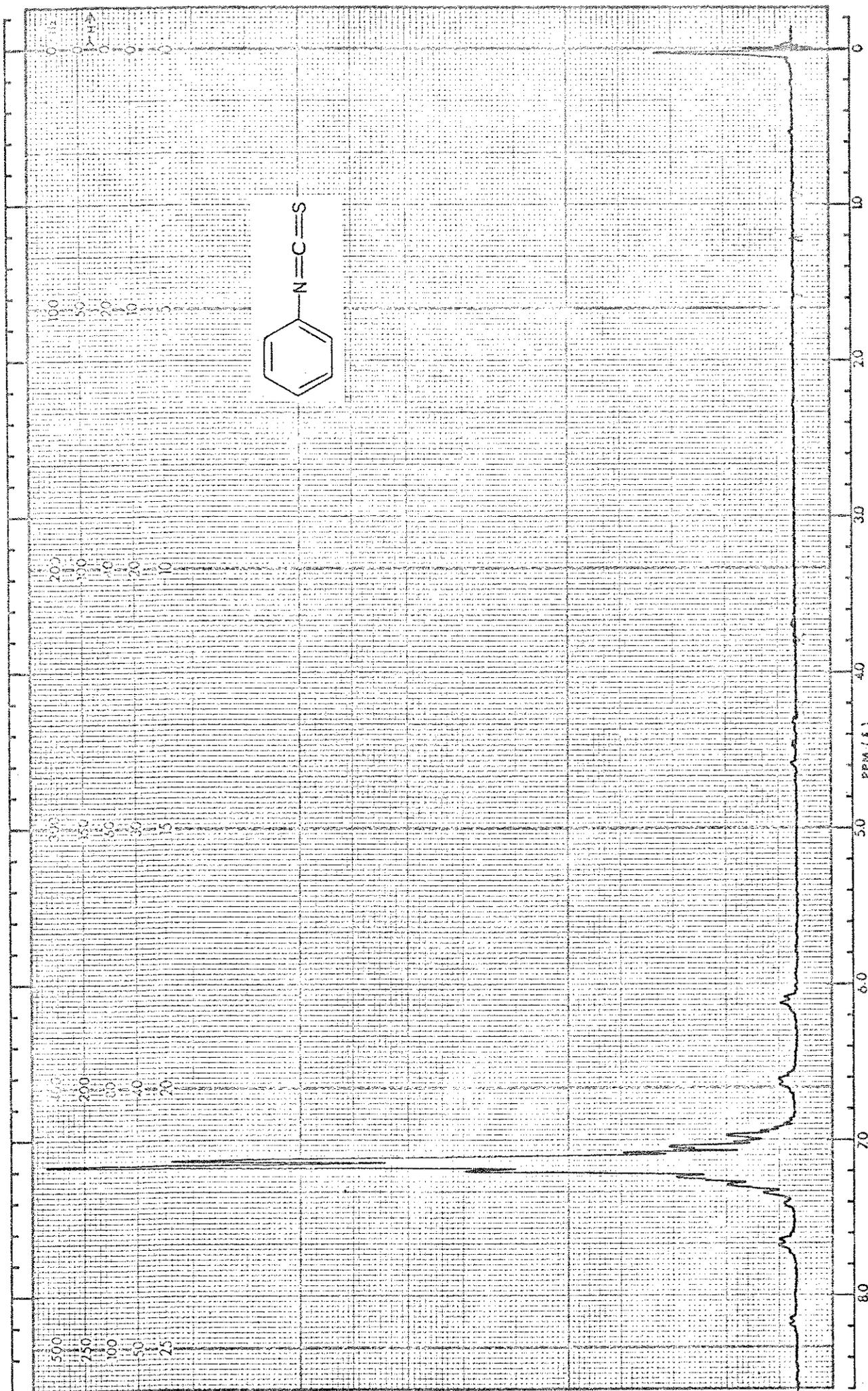
7. ESPECTROS



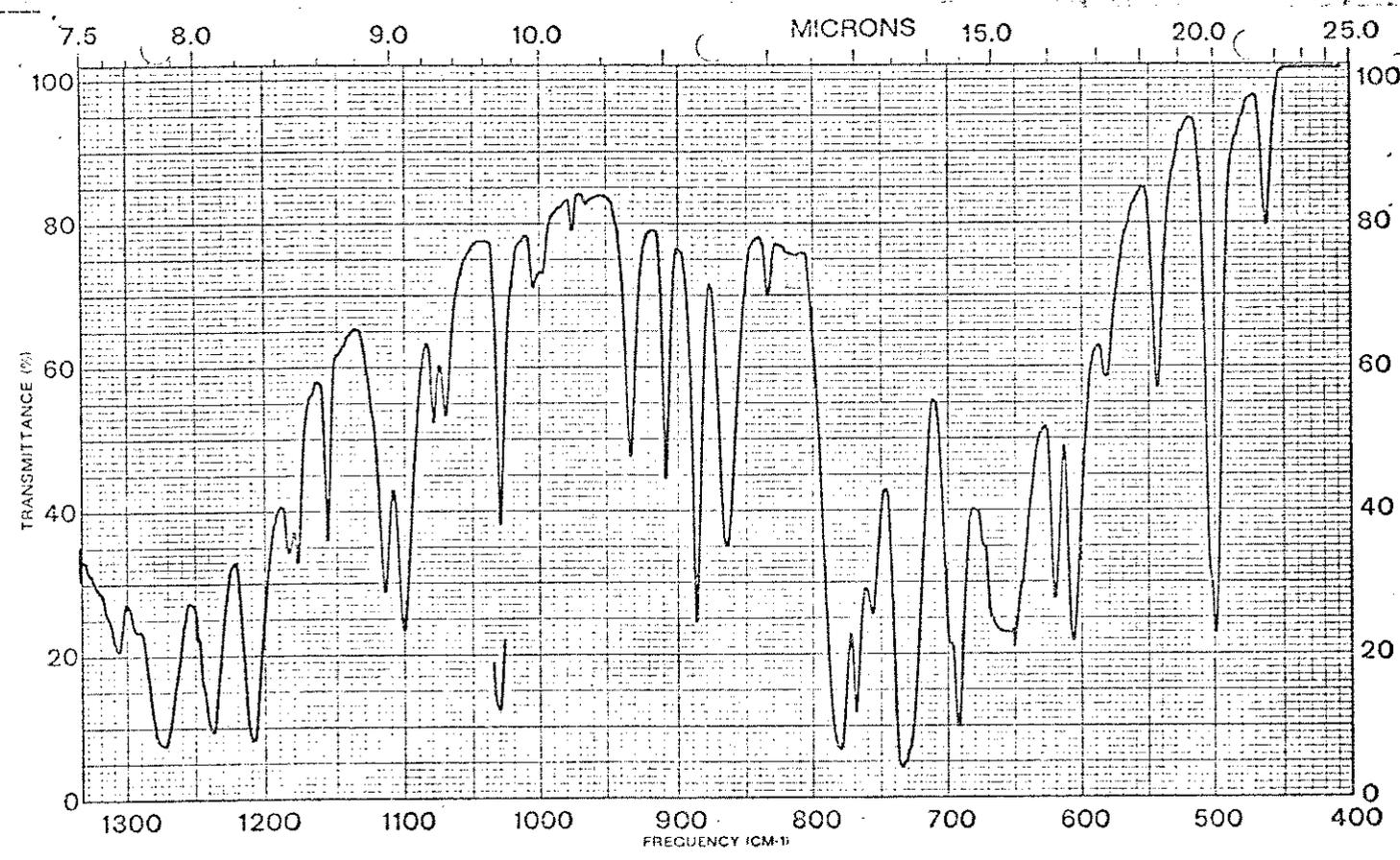
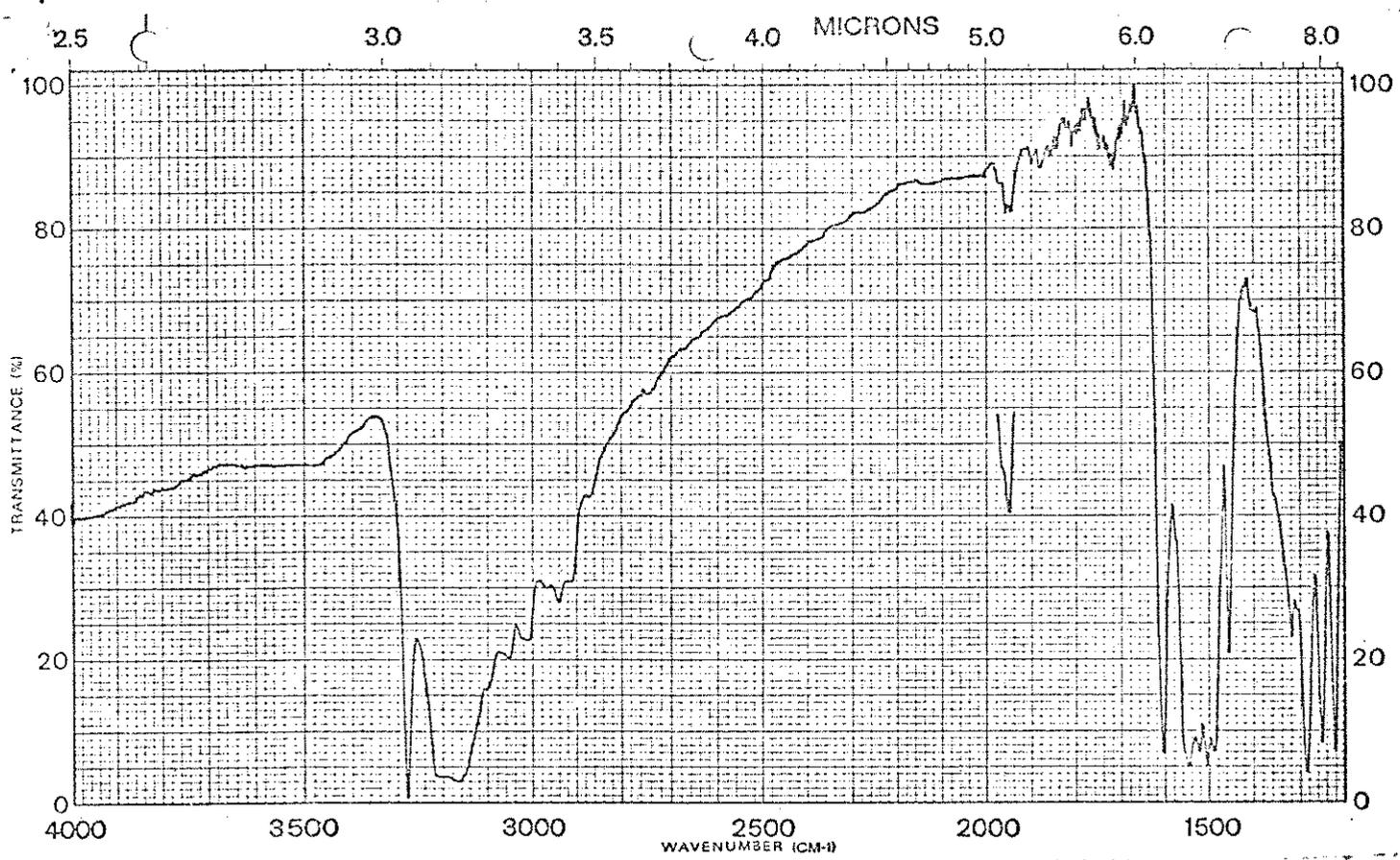
Espectro 7.1 r.m.p. do cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoila em CCl₄



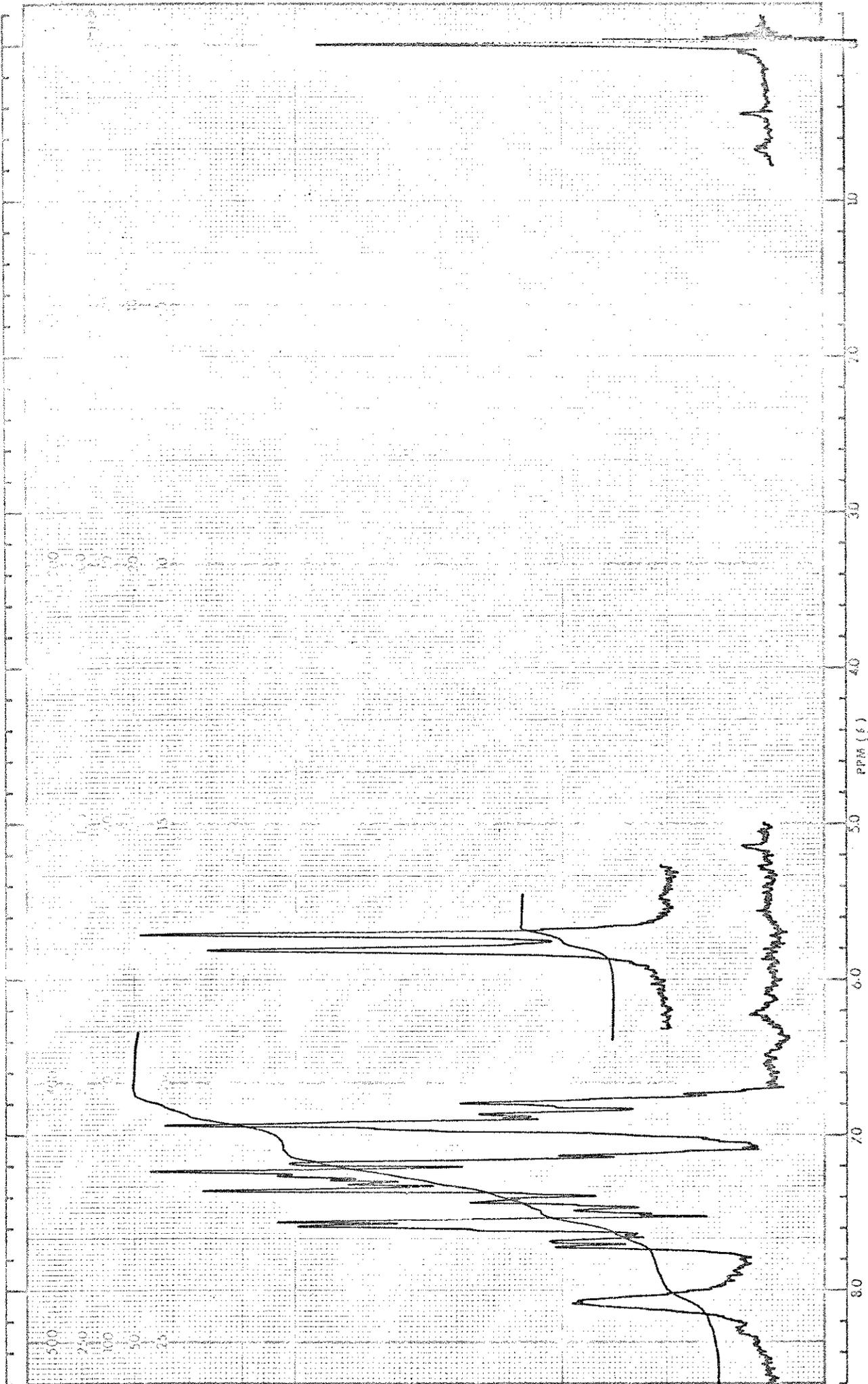
Espectro 7.2. i.v. do isotiocianato de fenila em cela de NaCl



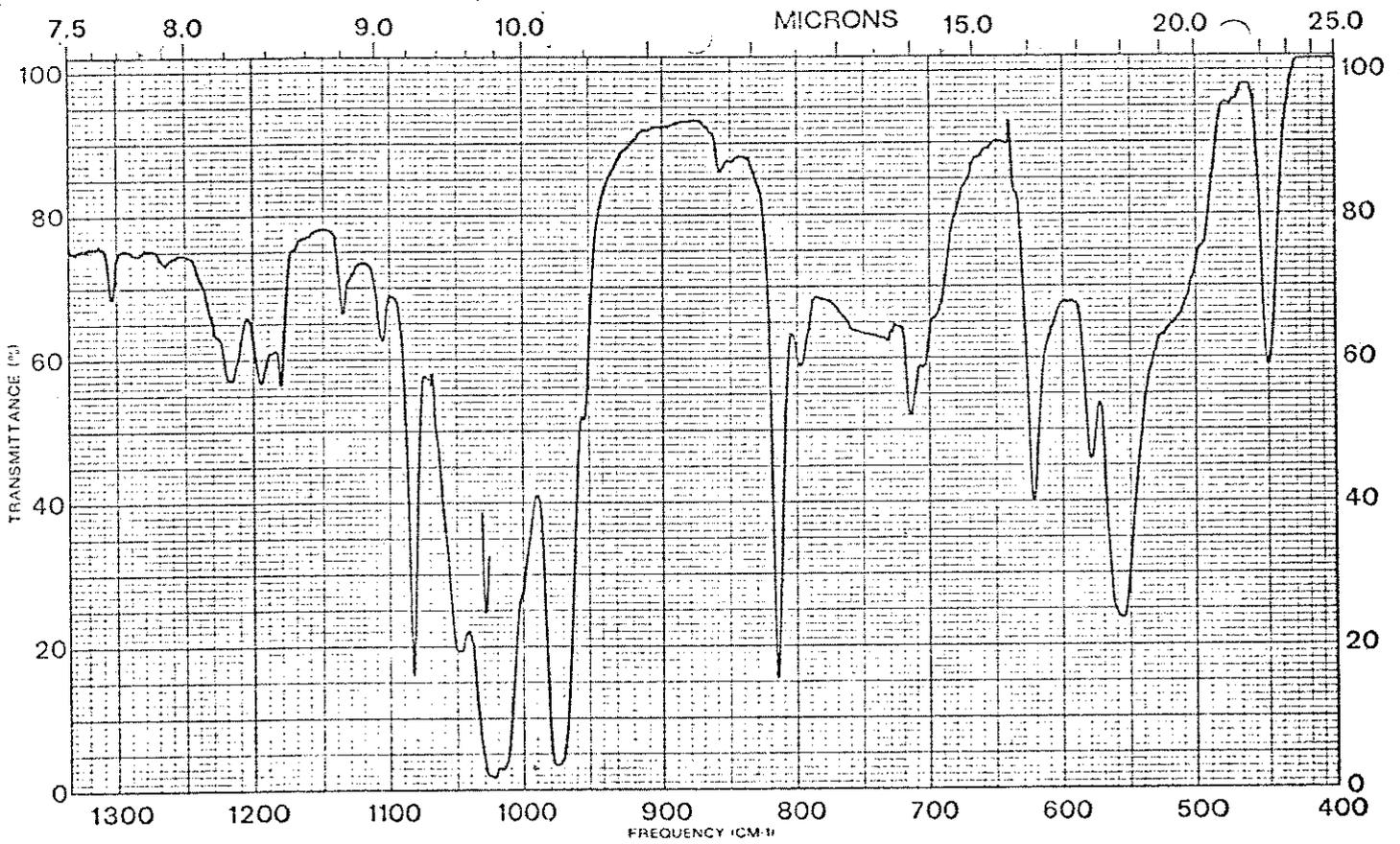
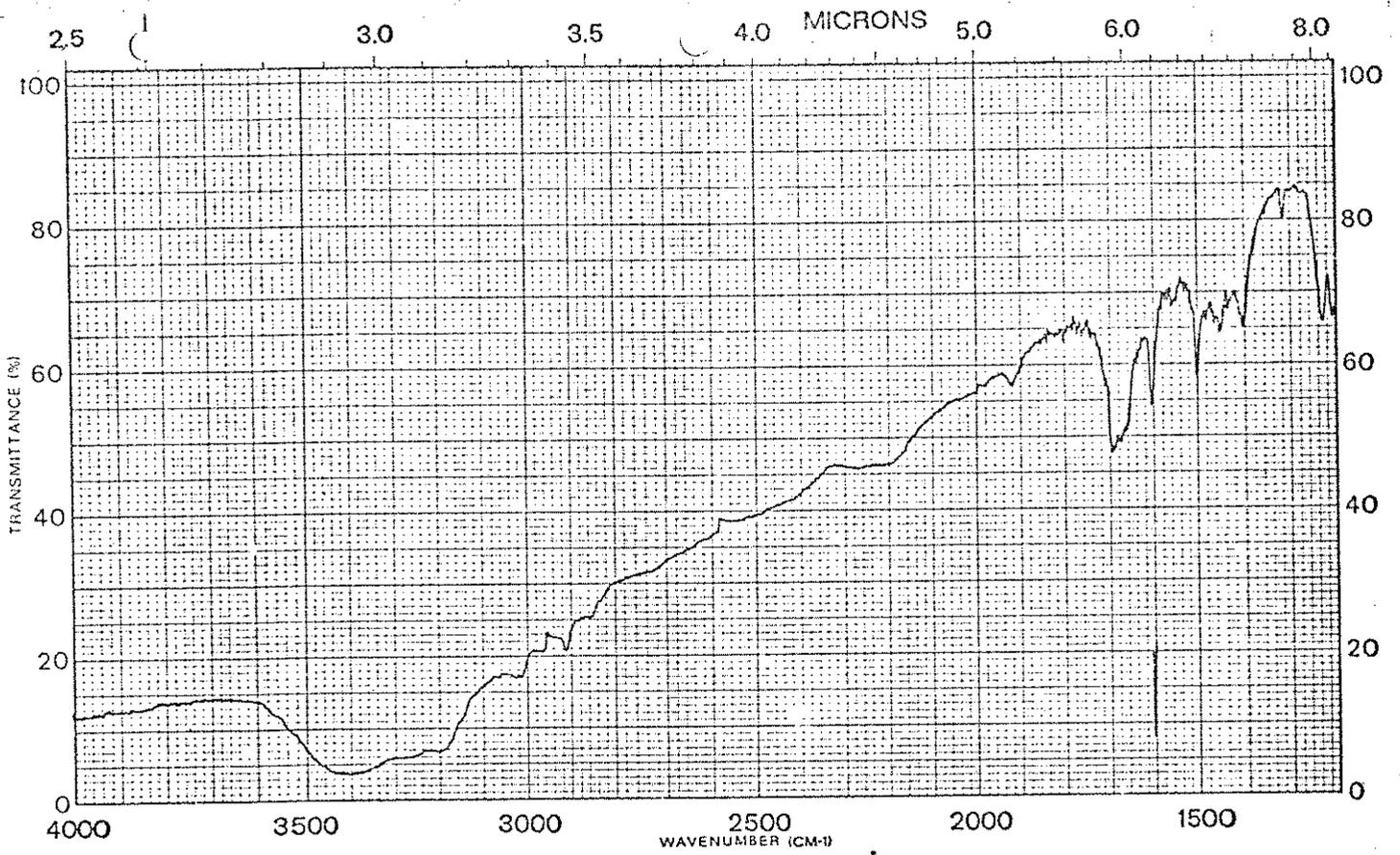
Espectro 7.3. r.m.p. do isotiocianato de fenila em CCl_4



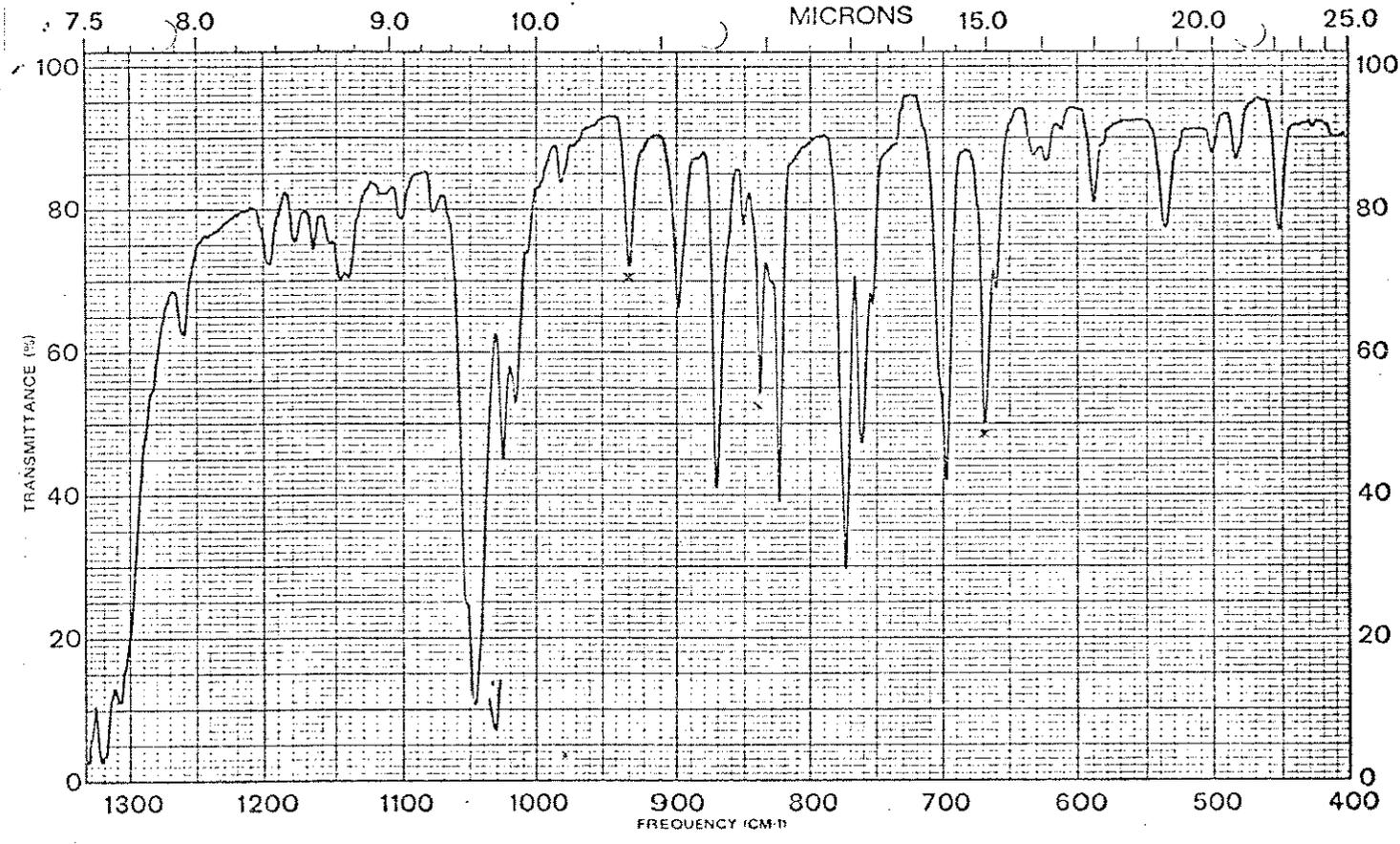
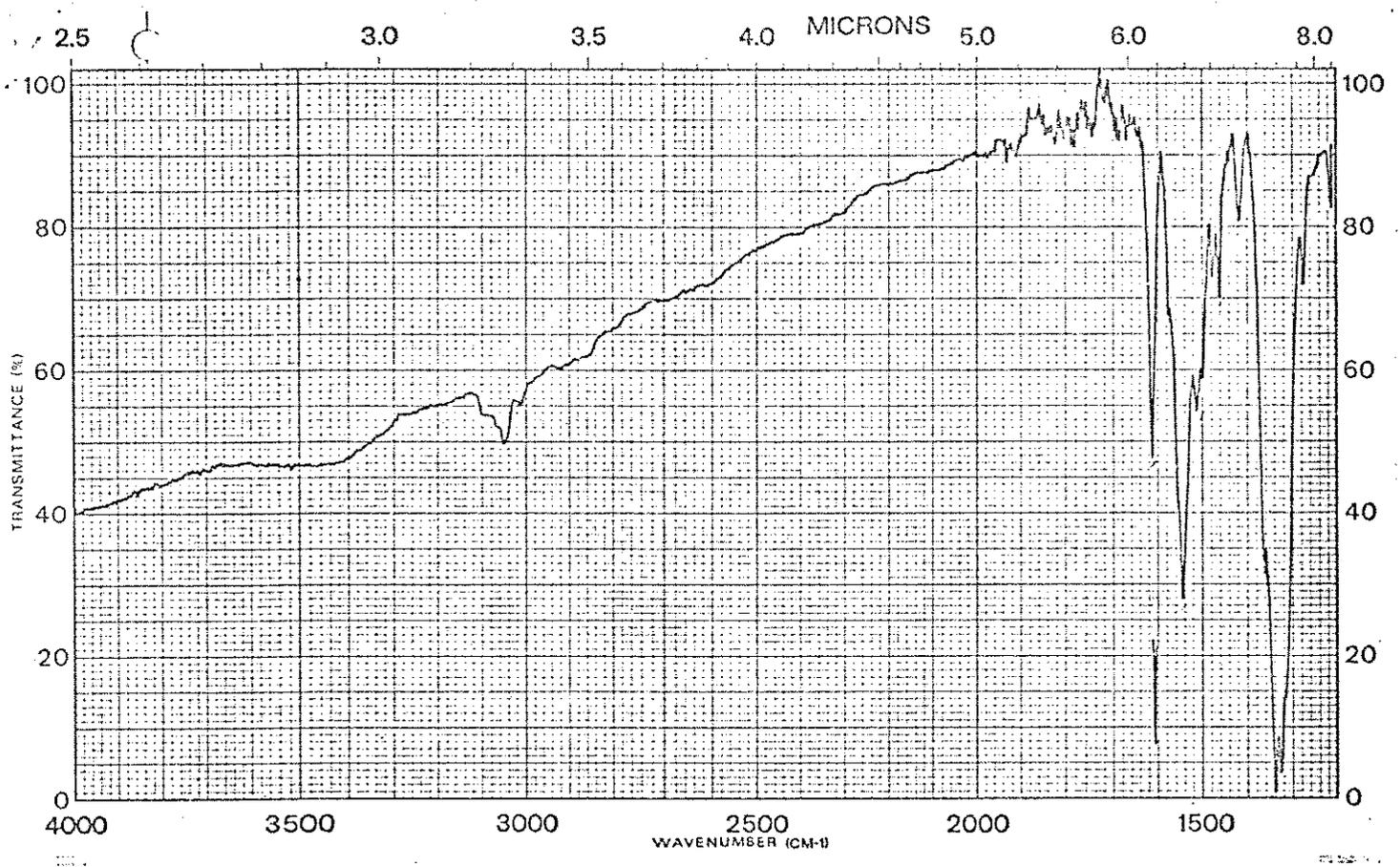
Espectro 7.4. i.v. da 1-4-difeniltiosemicarbazida em KBr



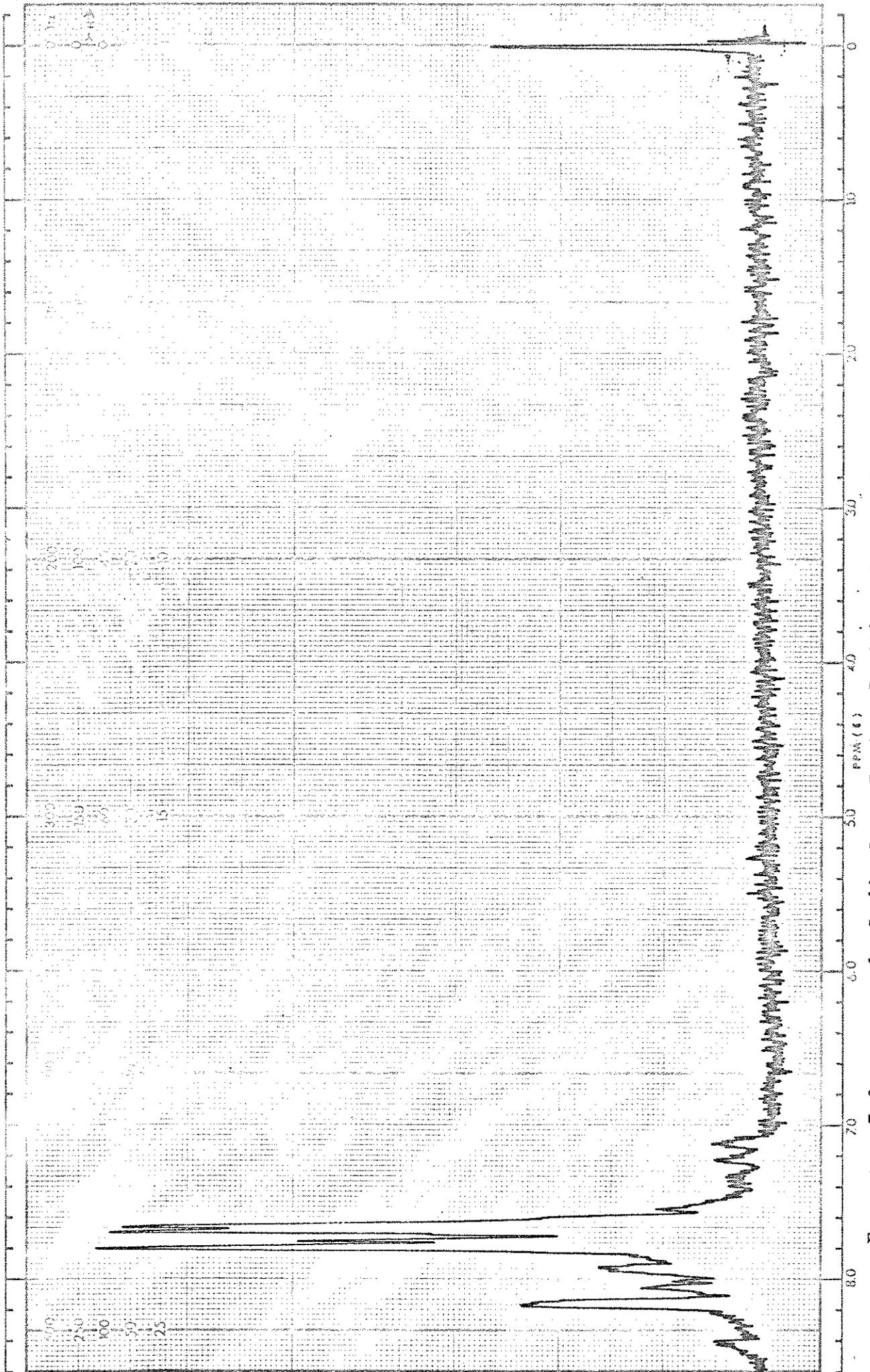
Espectro 7.5 r.m.p. de 1-4-difentiosemicarbazida em $\text{CH}_3)_2\text{SO}$



Espectro 7.6. i.v. do p-toluenossulfinato de sódio em KBr

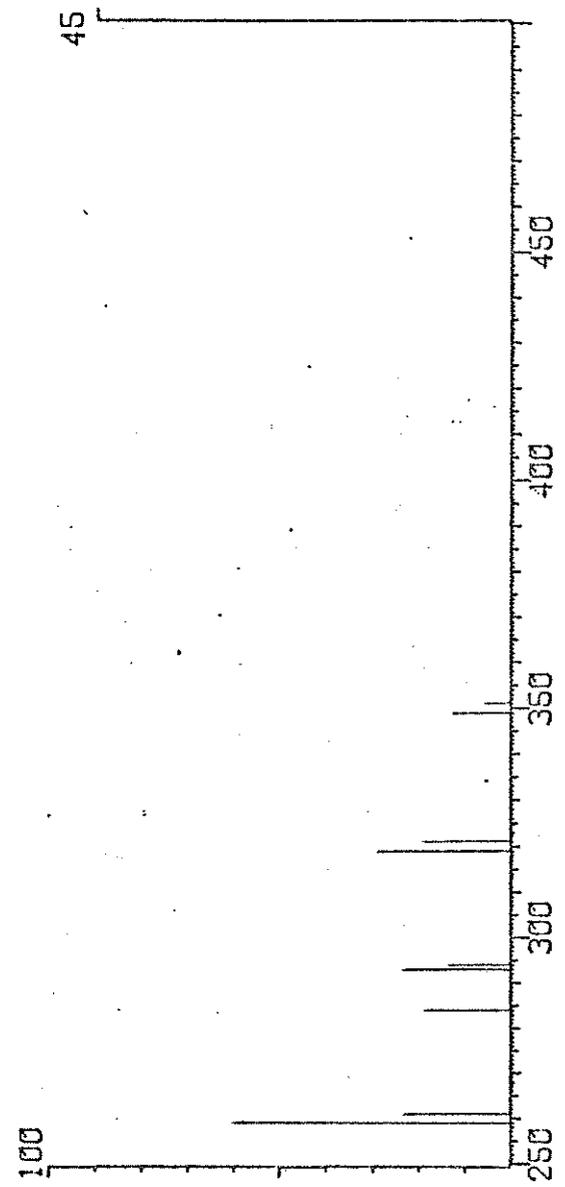
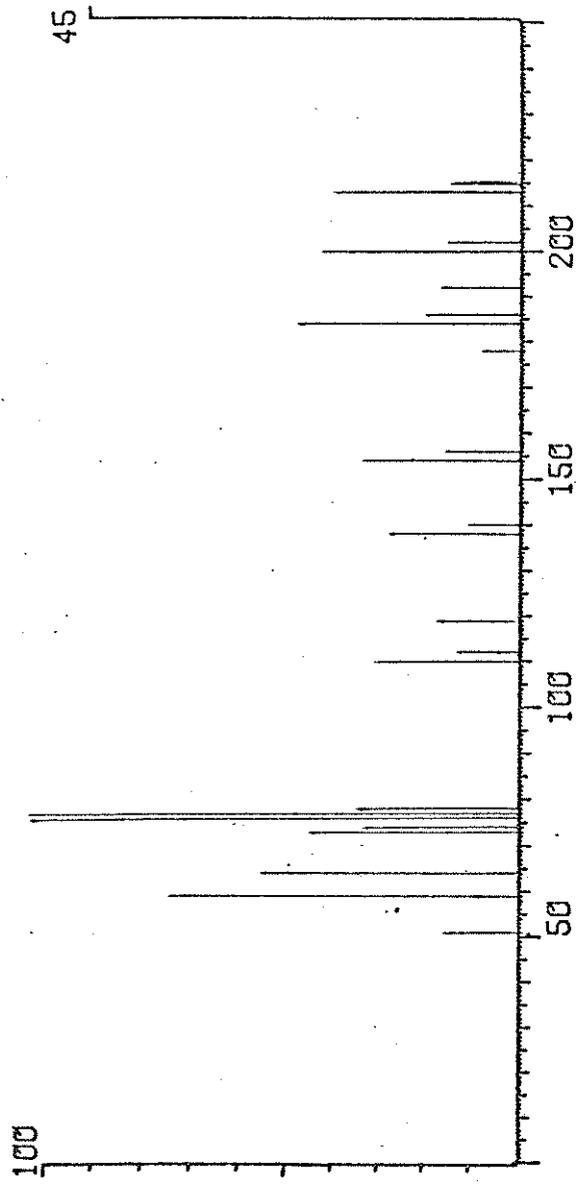


Espectro 7.7 i.v. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-tiona em KBr

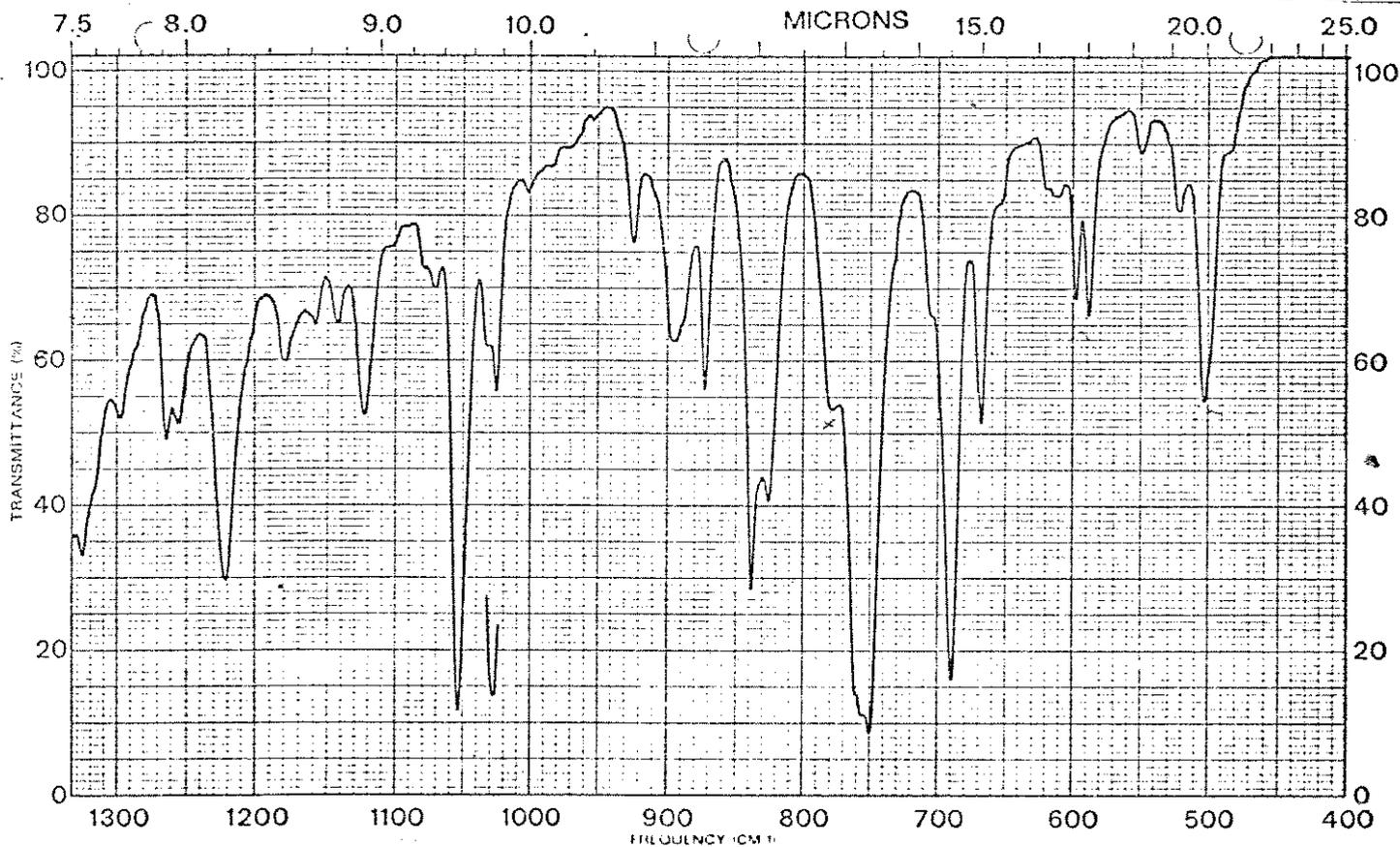
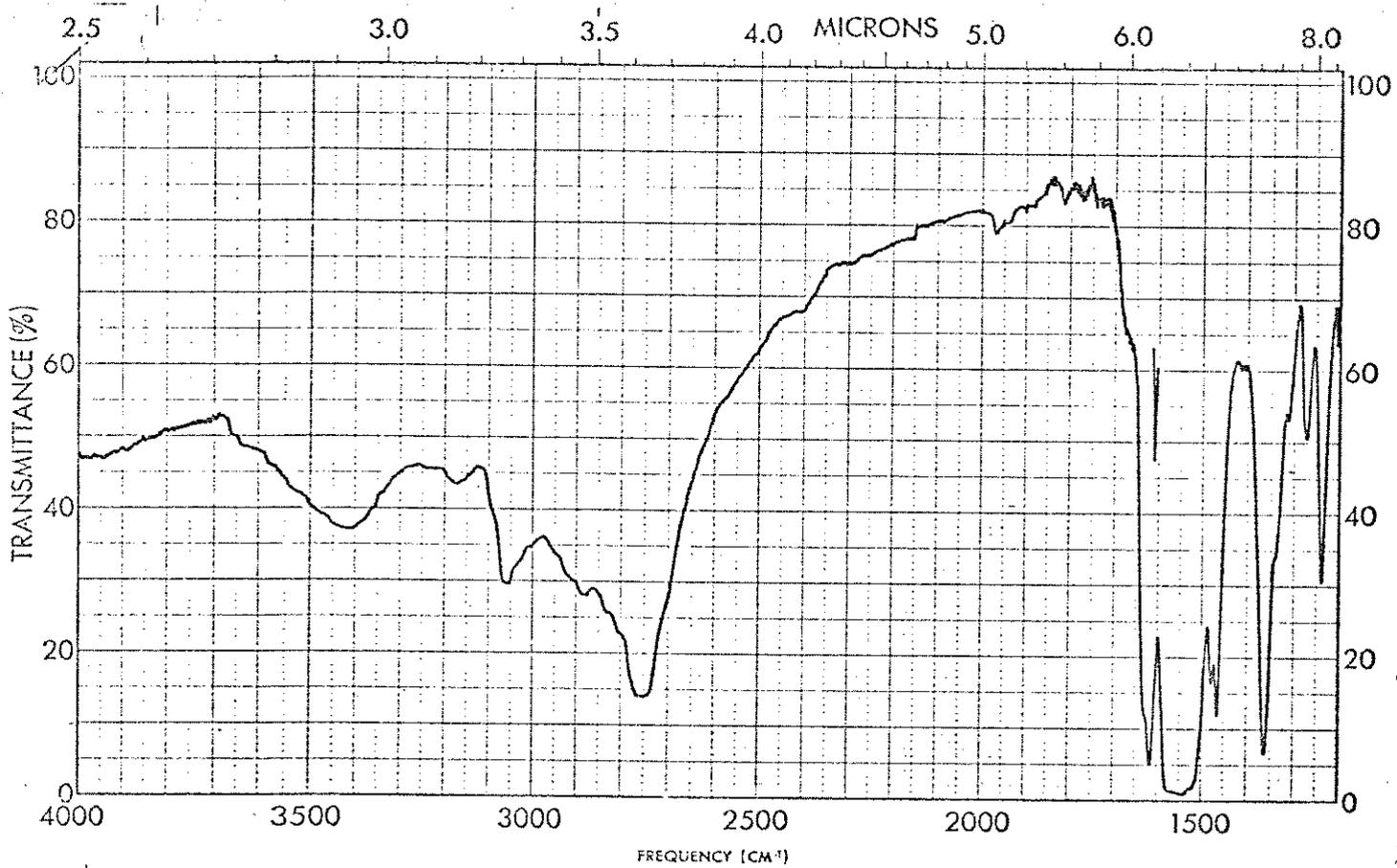


Espectro 7.8. r.m.p. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-tiona em CF_3CO_2H

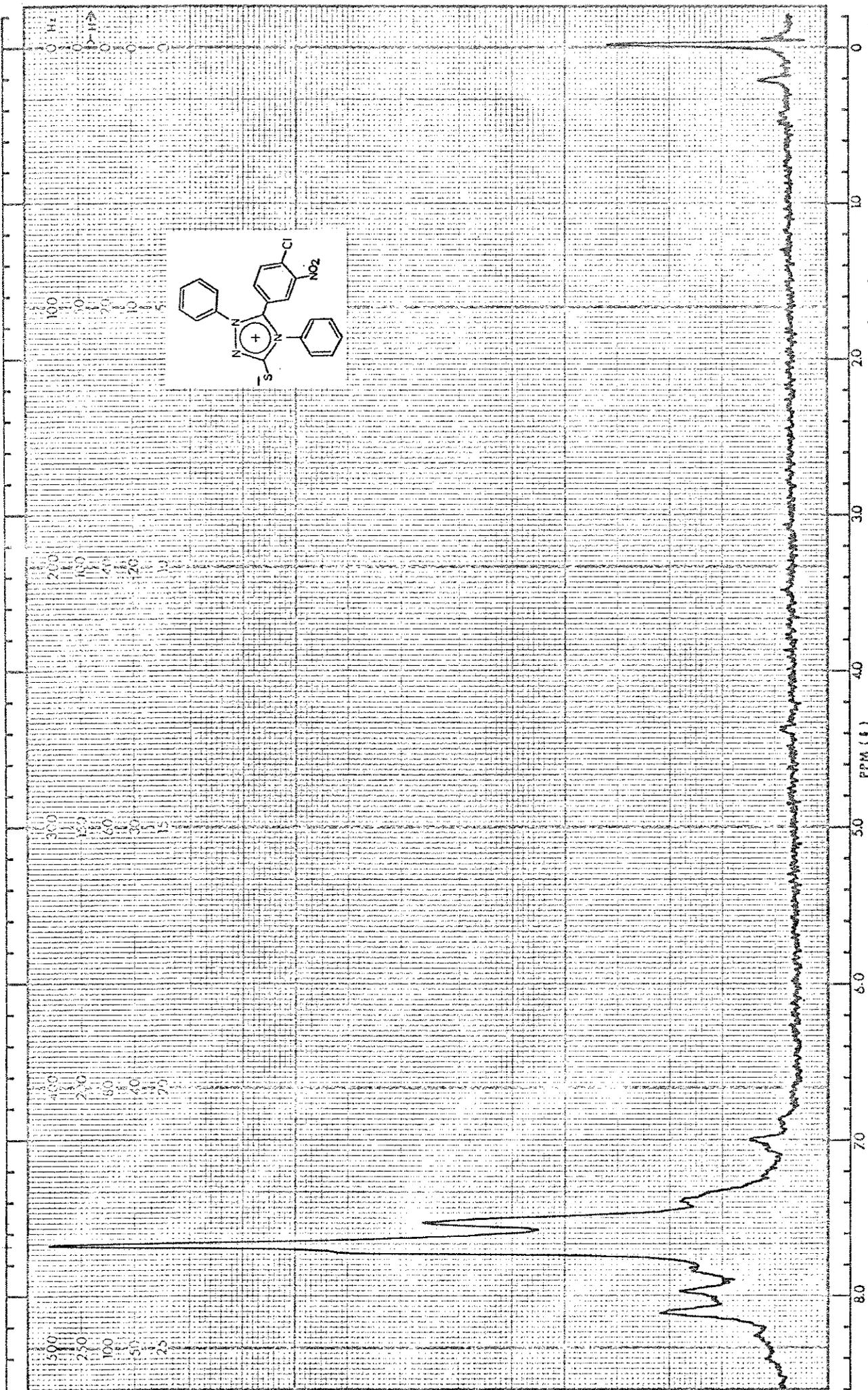
TEMPERATURA DA AMOSTRA= 200 °C



Espectro 7.9 m. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-tiona

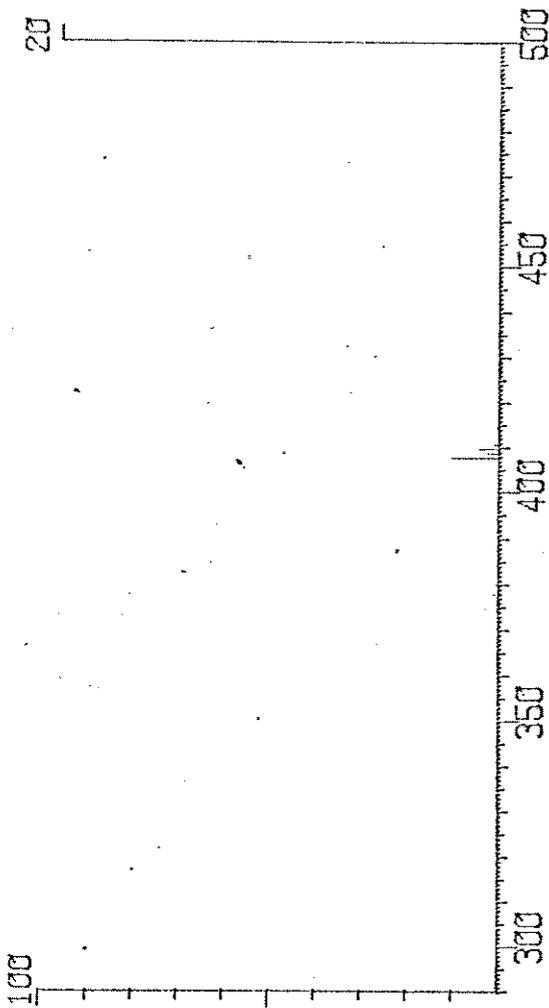
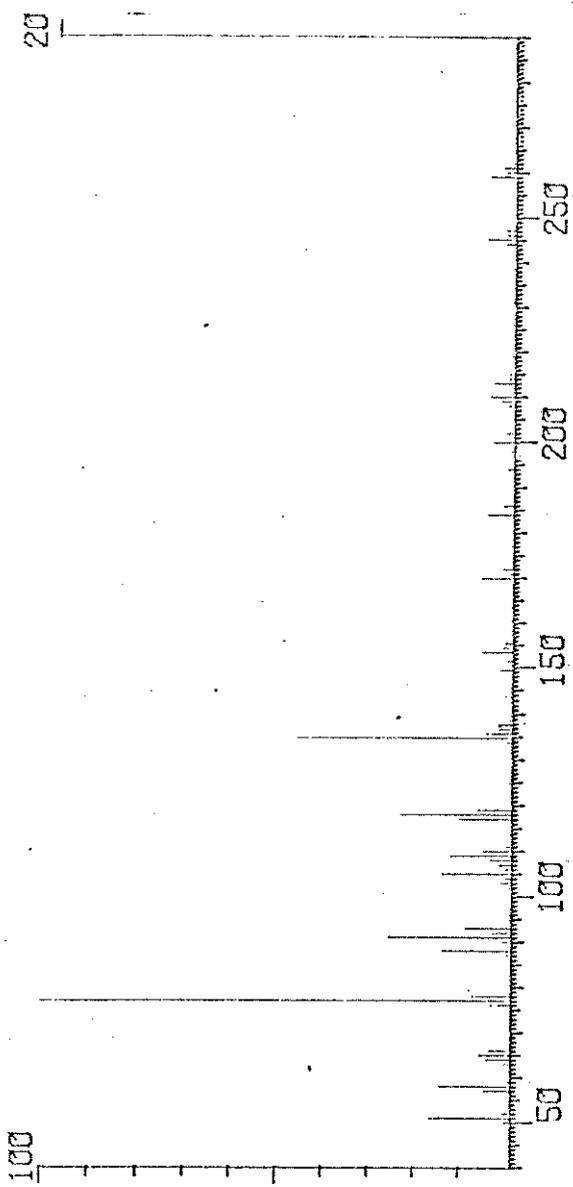


Espectro 7.10 i.v. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,
4-triazol-3-tiona em KBr

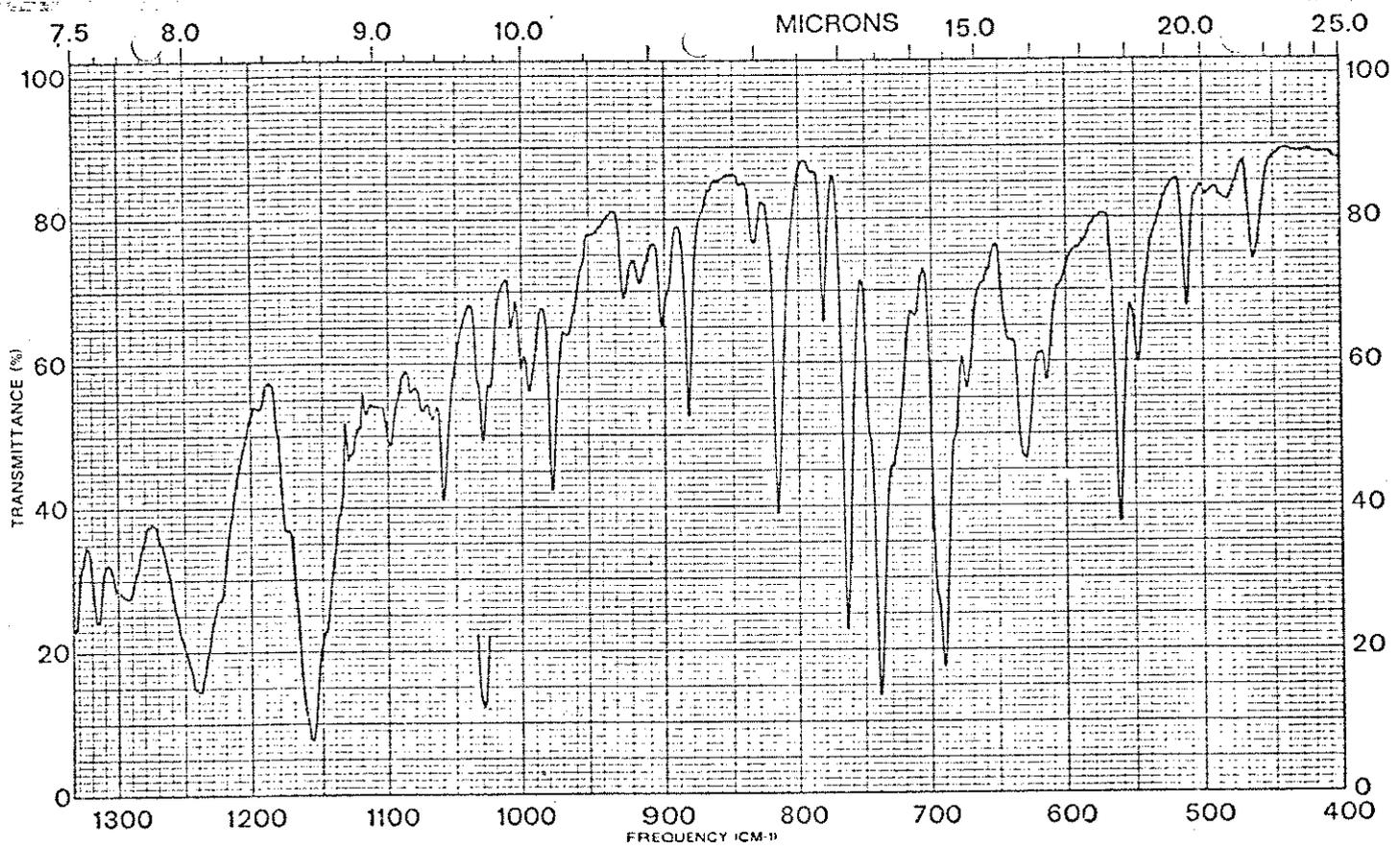
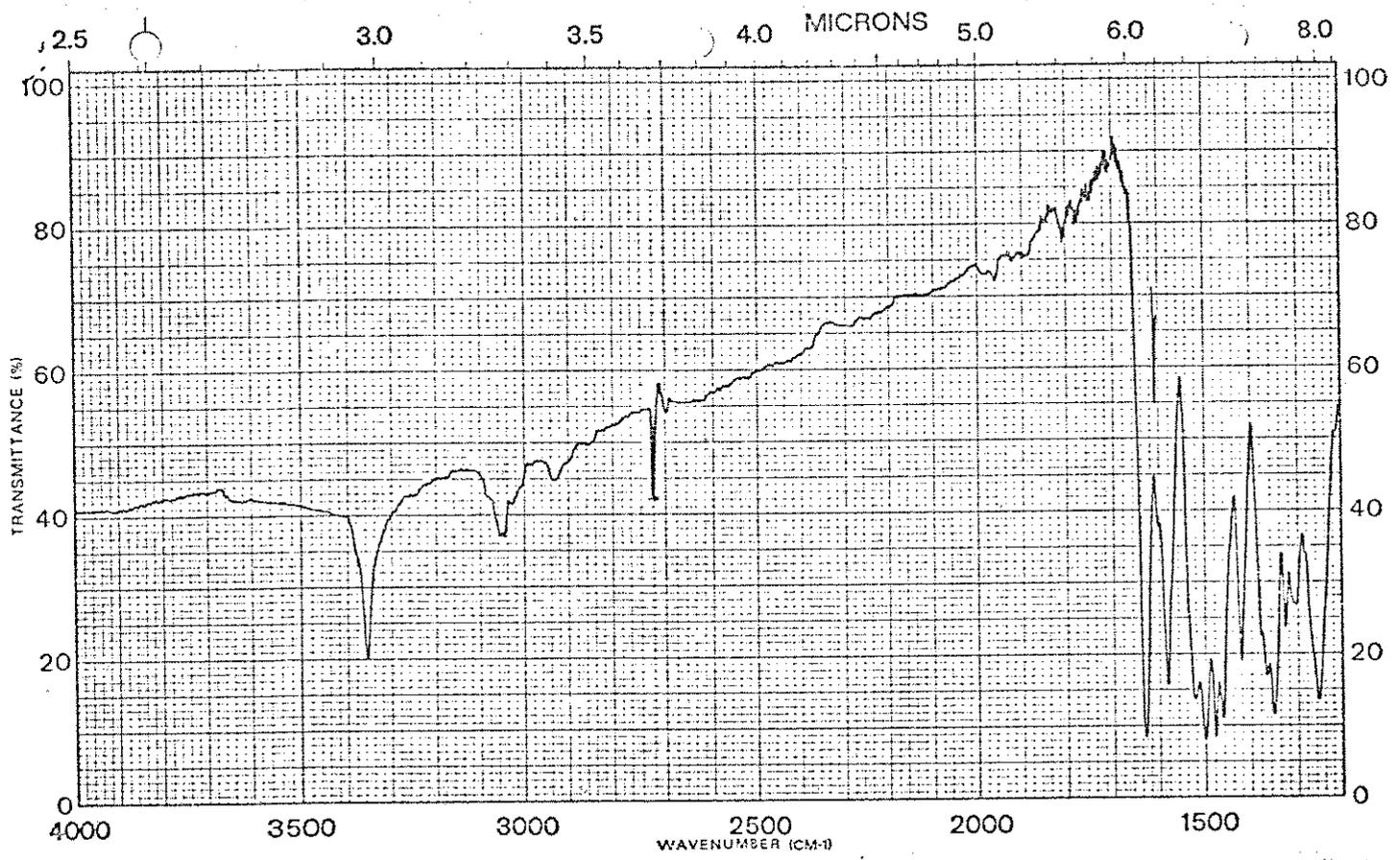


Espectro 7.11 r.m.p. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em CF_3CO_2H

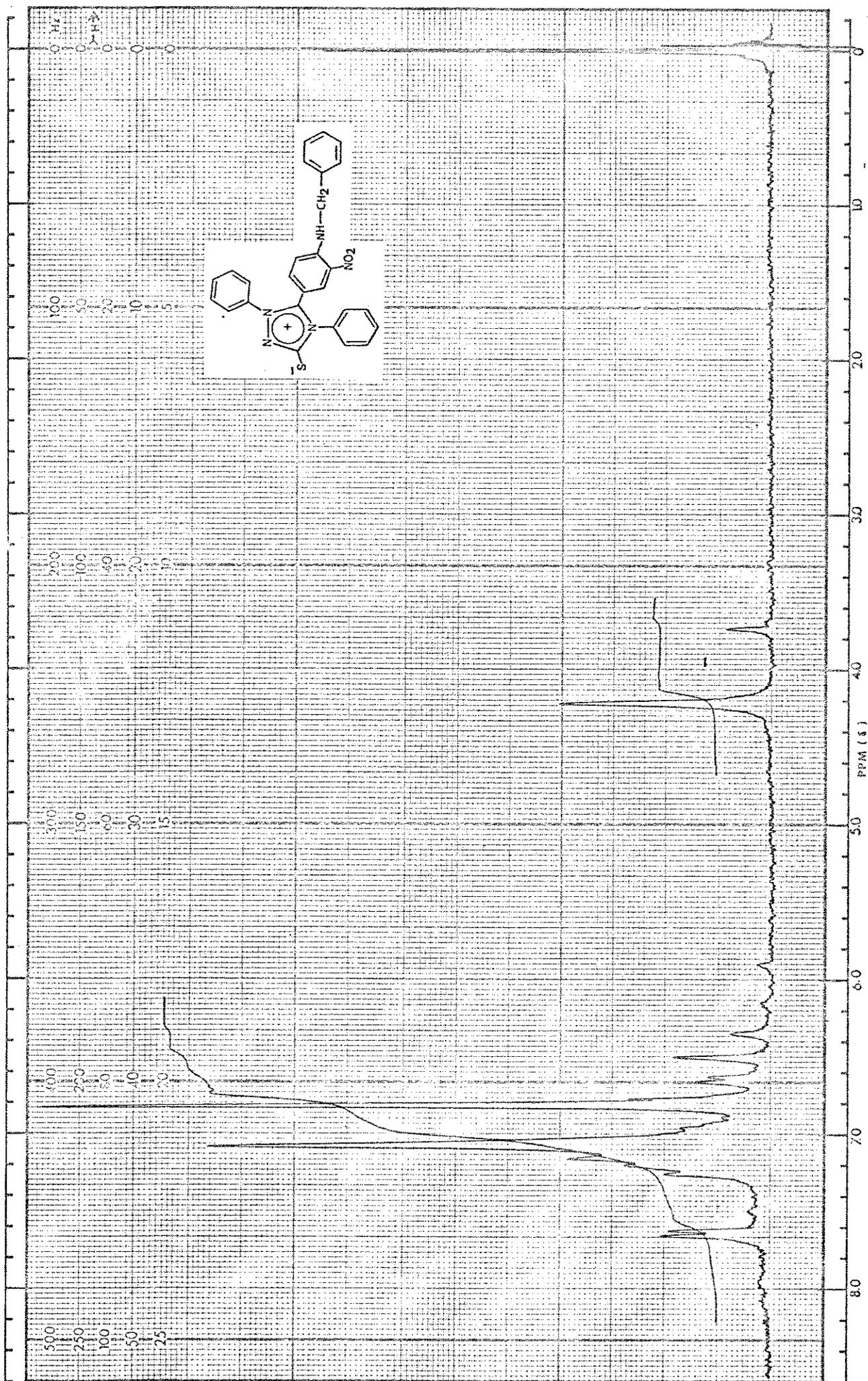
8 TEMPERATURA DA AMOSTRA=180C



7.12 m. do 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-1-4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona



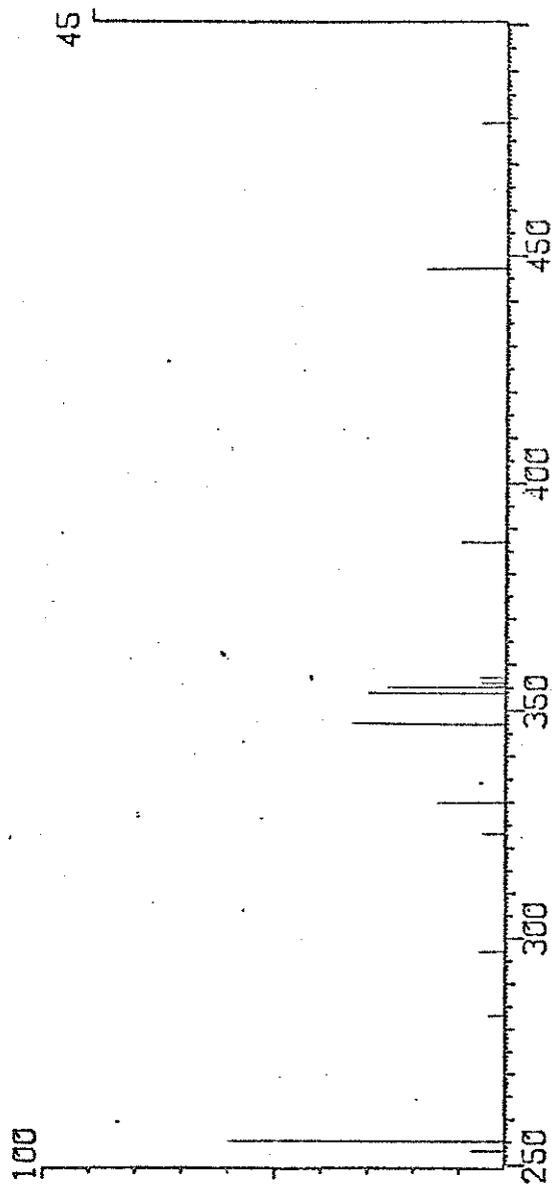
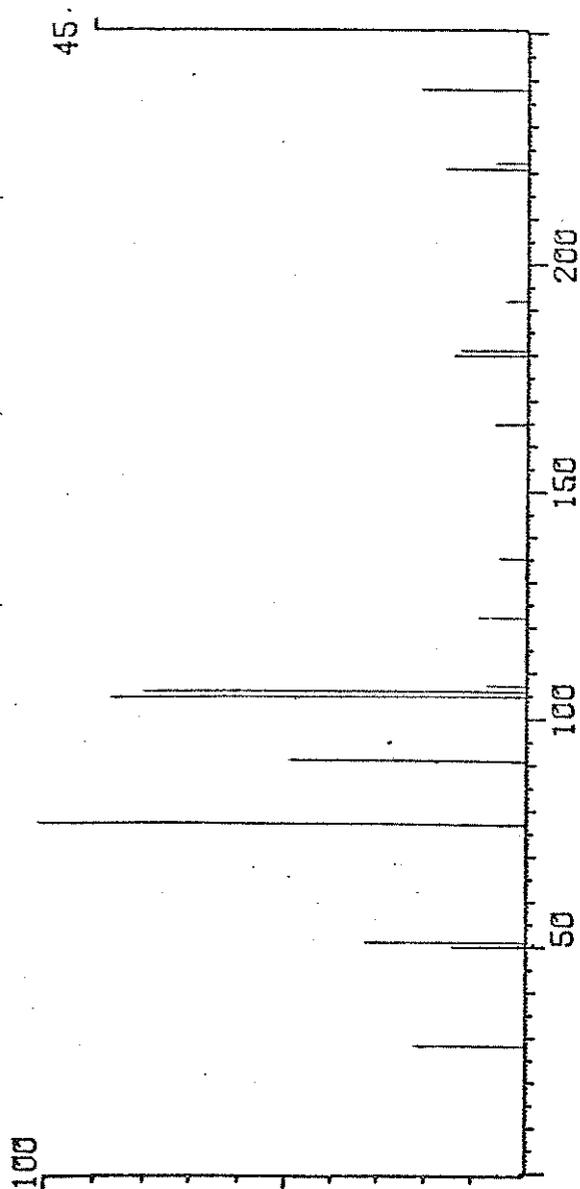
7.13 i.v. do 5-(3-nitro-4-benzilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr



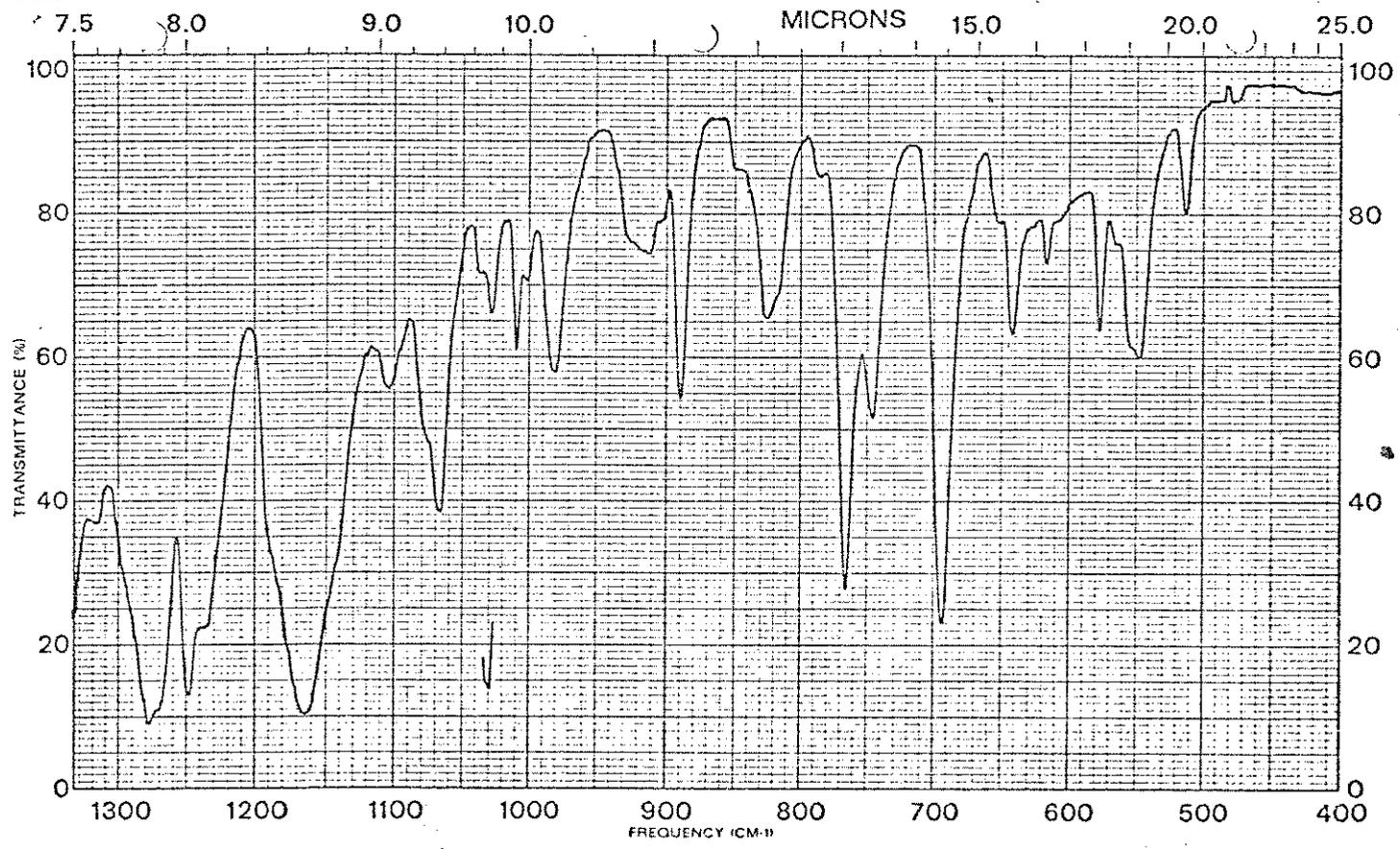
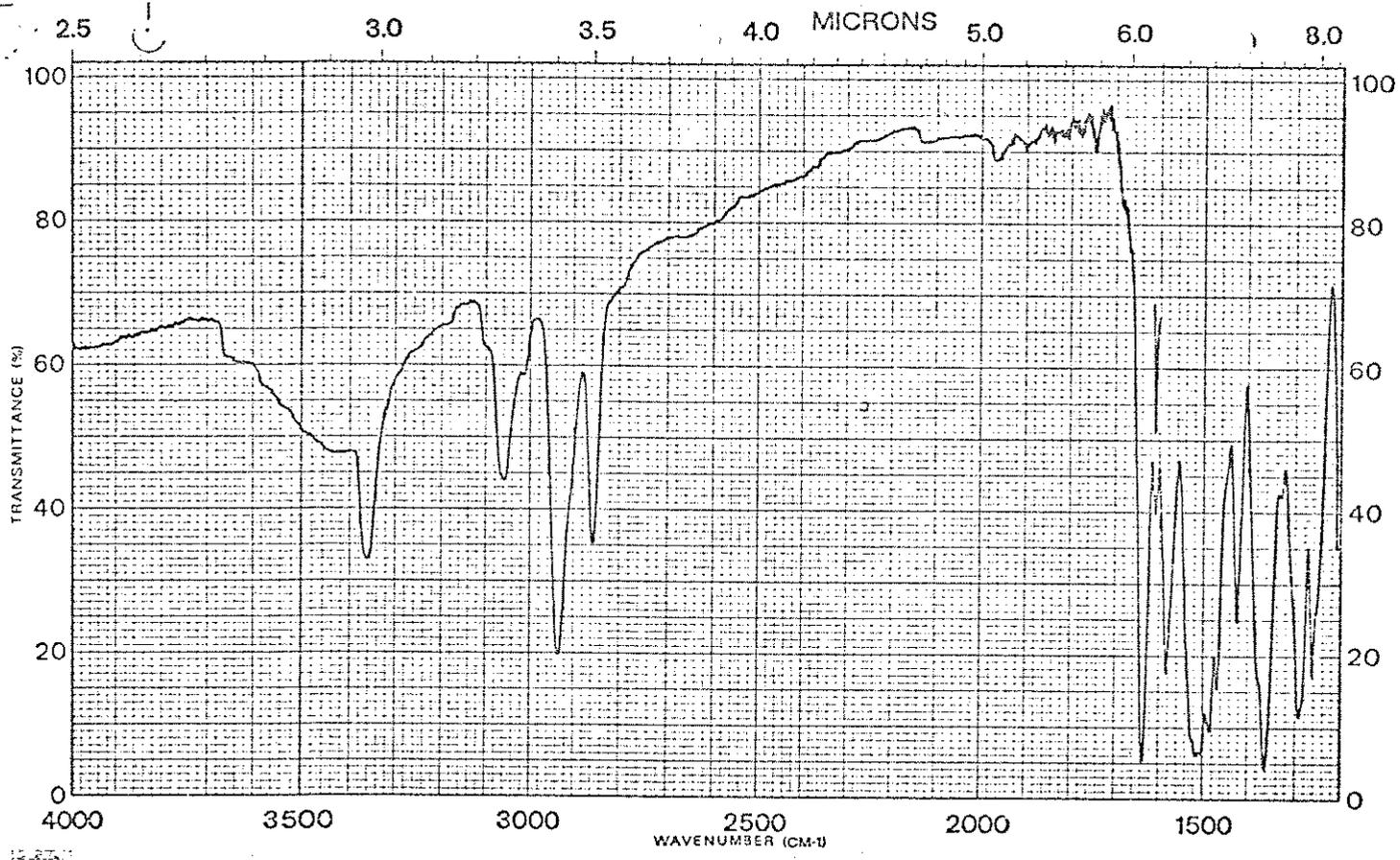
Espectro 7.14 r.m.p. do 5-(3-nitro-4-benzilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em CF_3CO_2H

correção: X 1.07

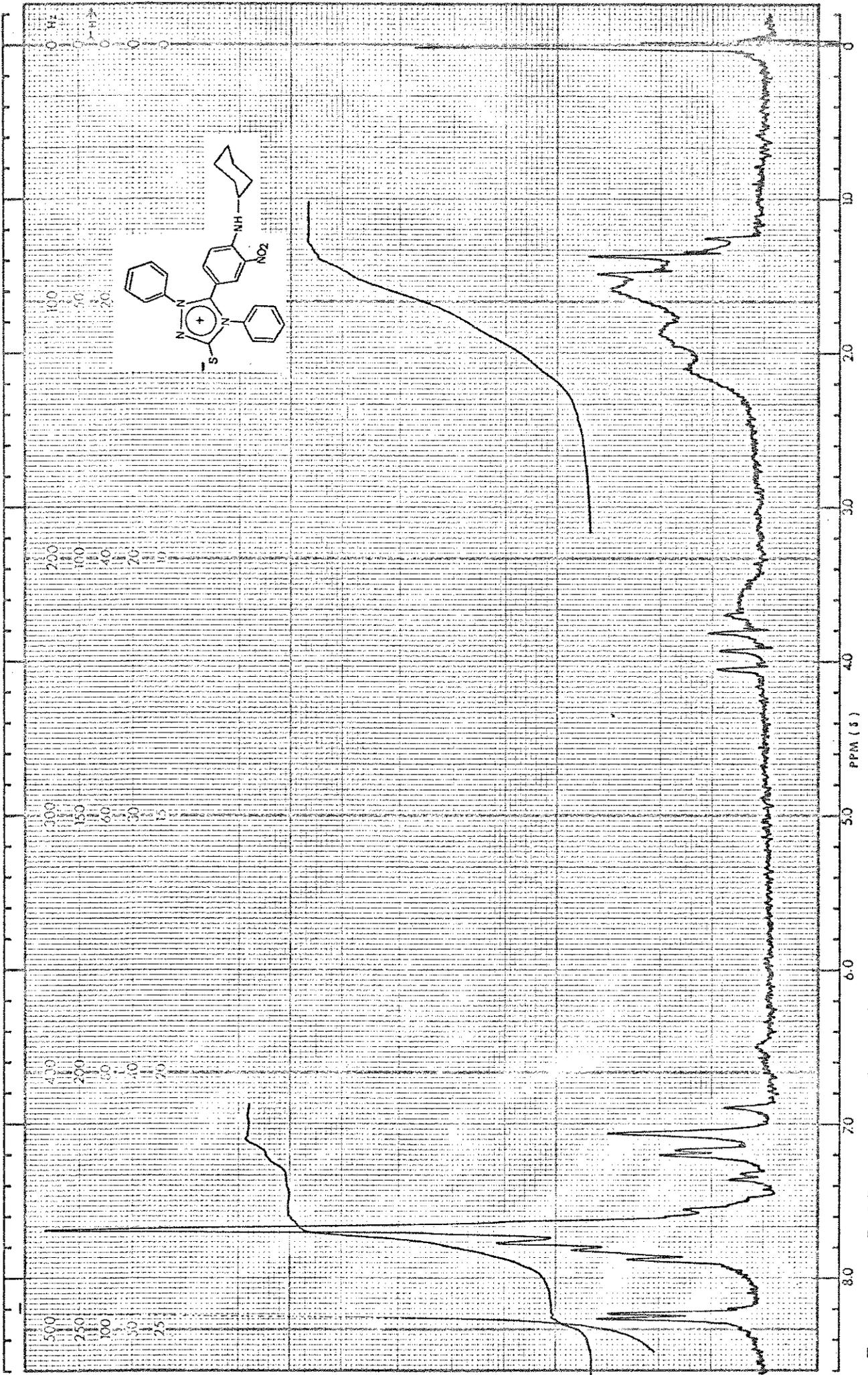
TEMPERATURA DA AMOSTRA = 280 C



Espectro 7.15 m. do 5-(3-nitro-4-benzilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona

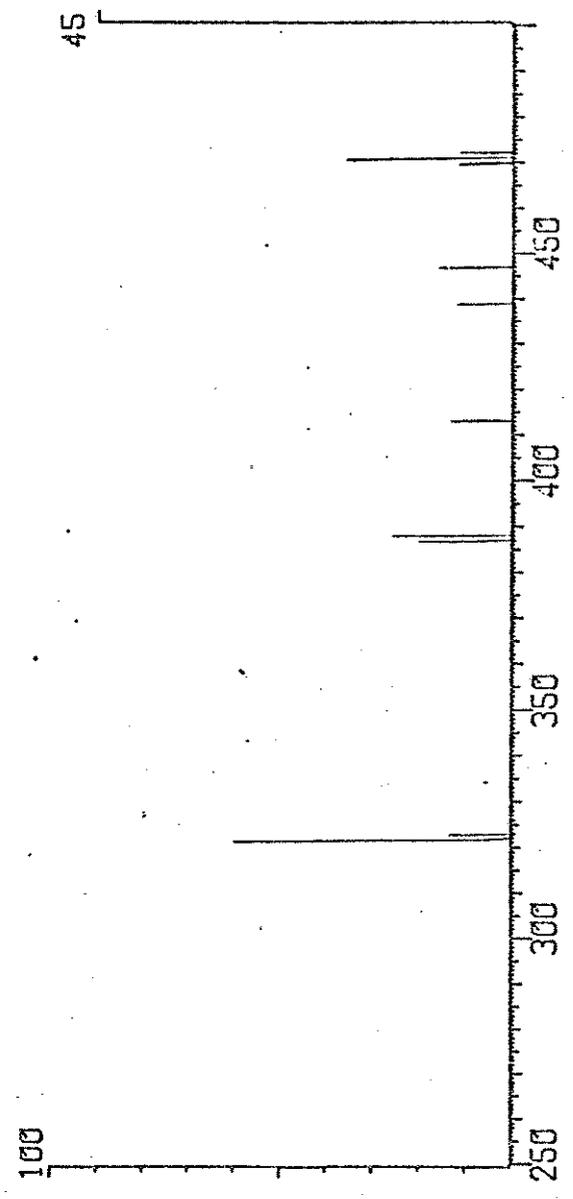
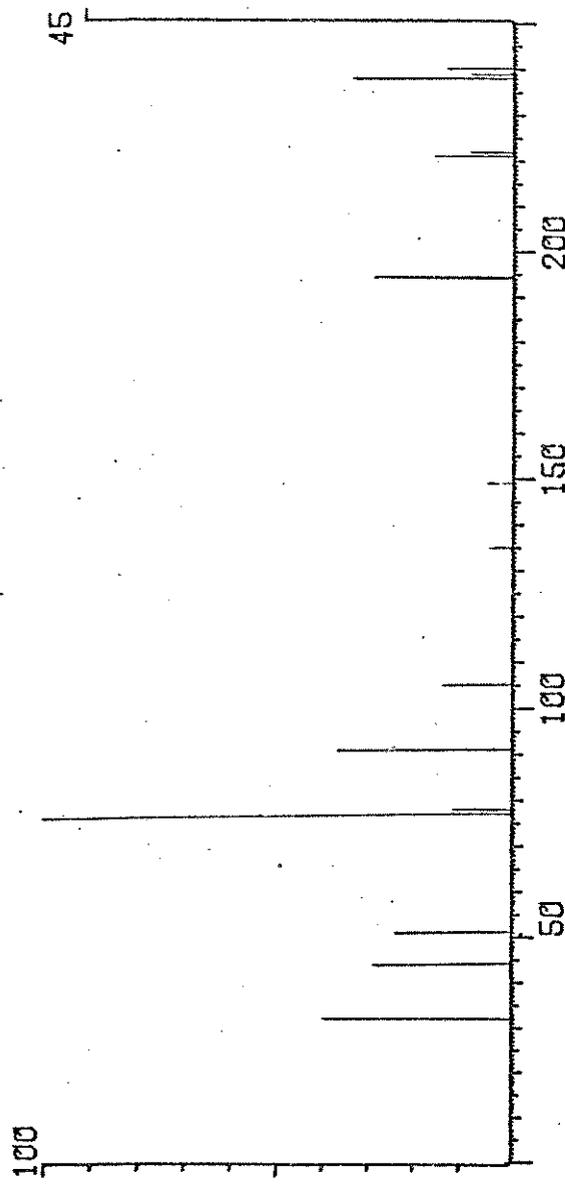


7.16 i.v. do 5-(3-nitro-4-ciclohexilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr

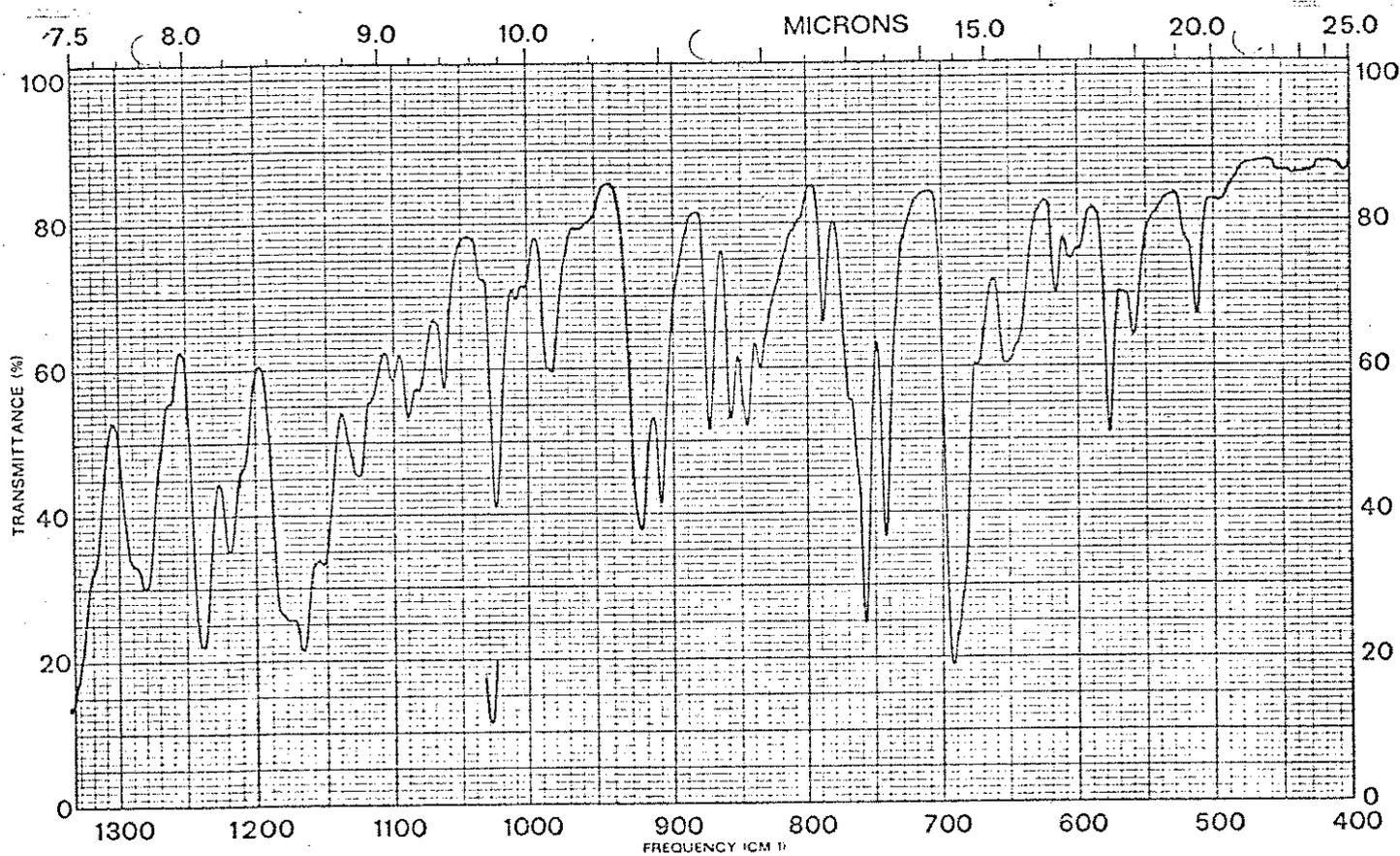
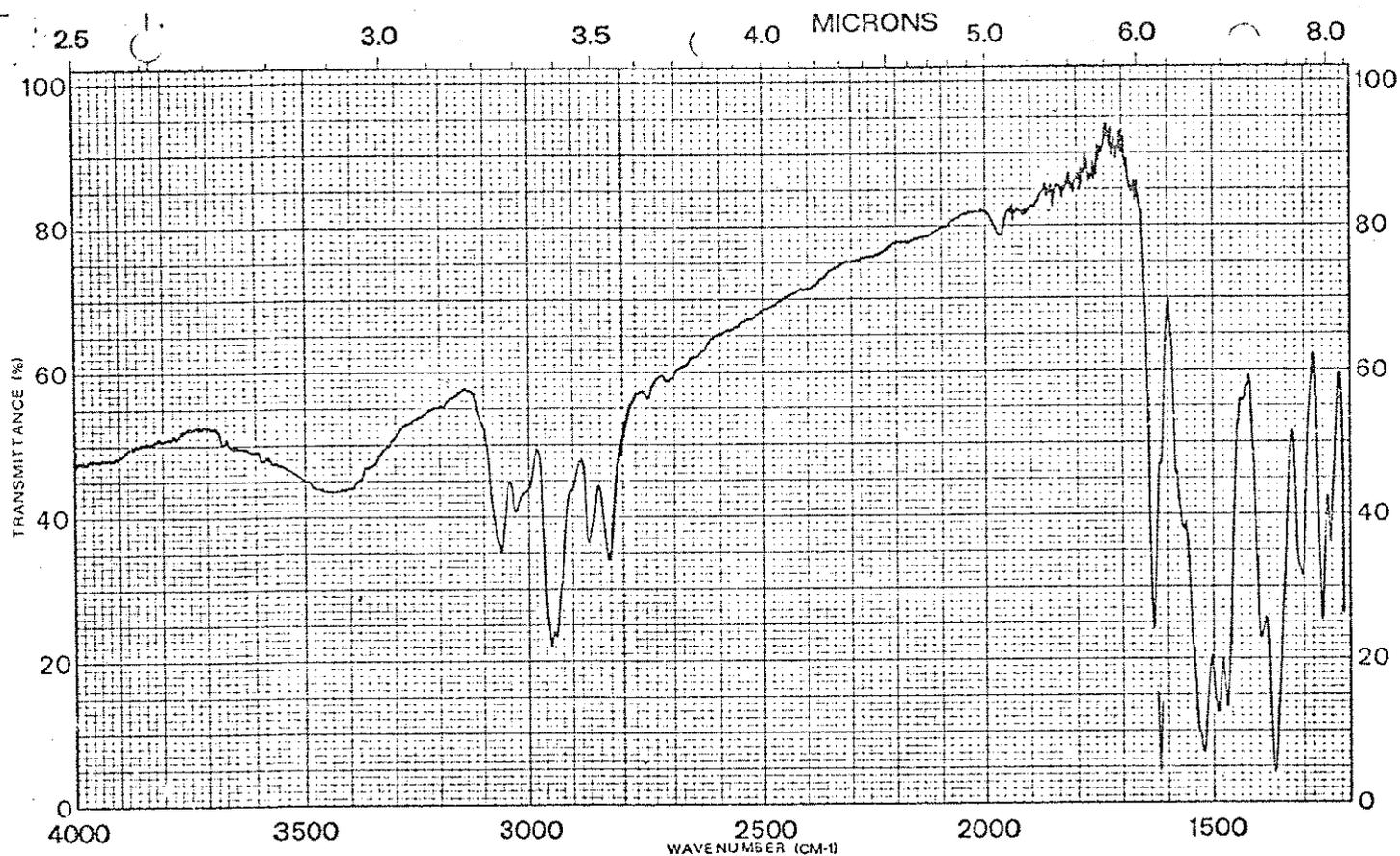


Espectro 7.17 r.m.p. do 5-(3-nitro-4-ciclohexilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em CF_3CO_2H

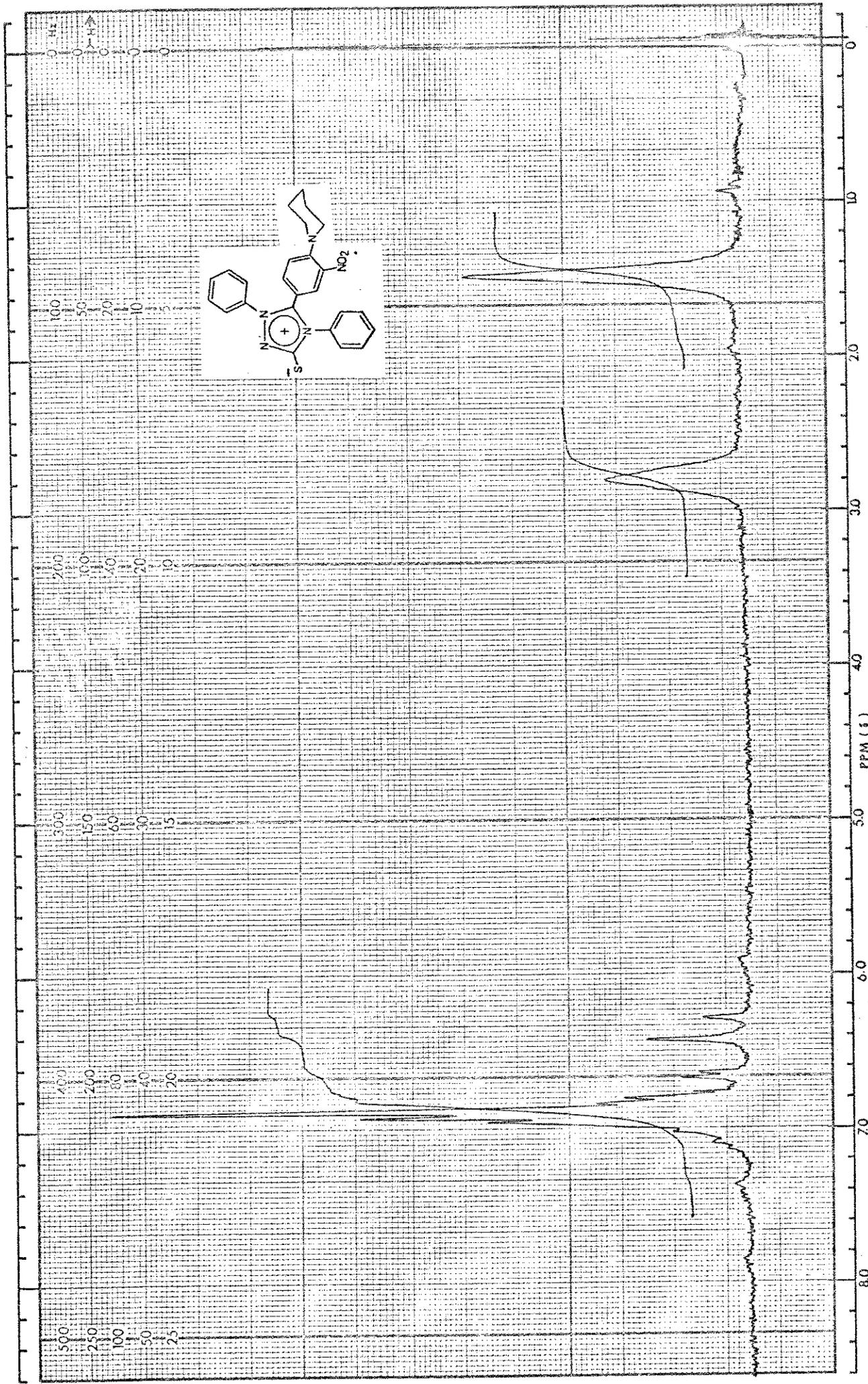
TEMPERATURA DA AMOSTRA= 295 C



Espectro 7.18 m. do 5-(3-nitro-4-ciclohexilaminofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona

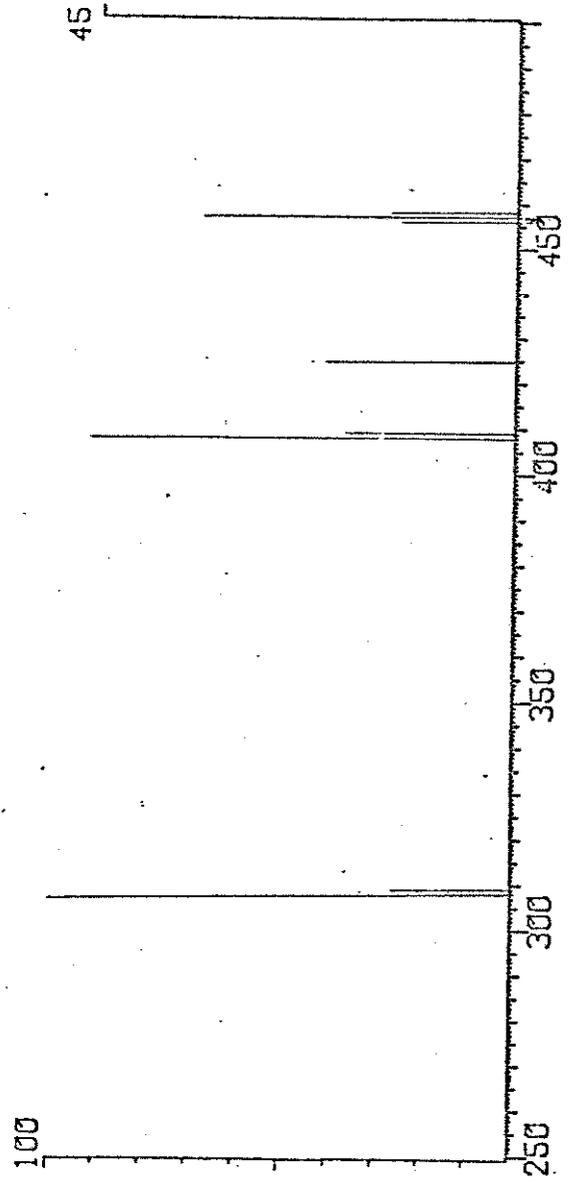
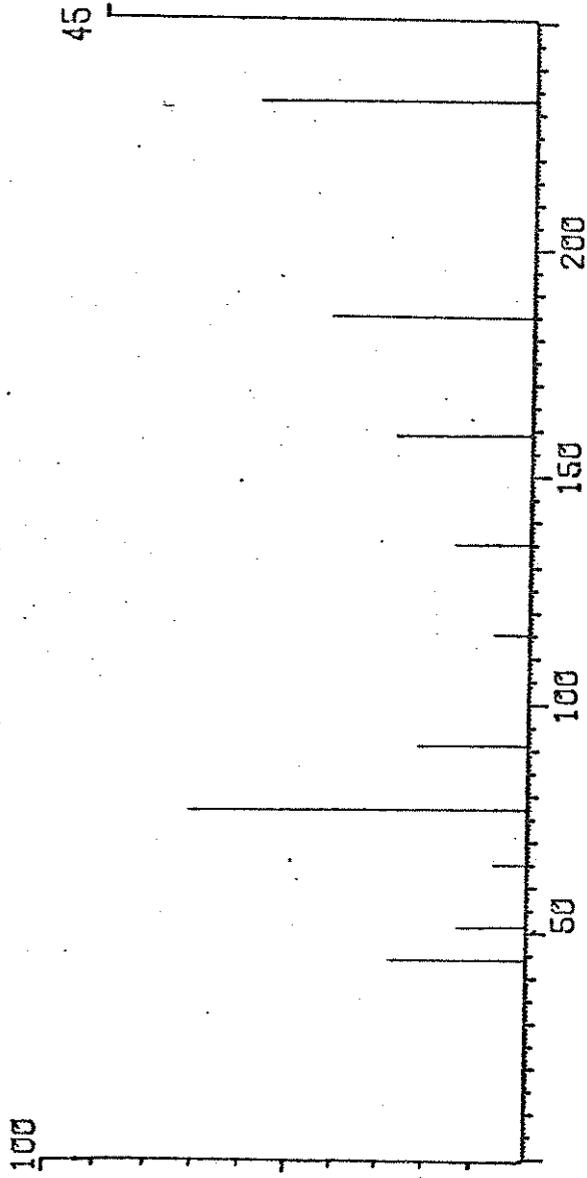


7.19 i.v. do 5-(3-nitro-4-piperidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr

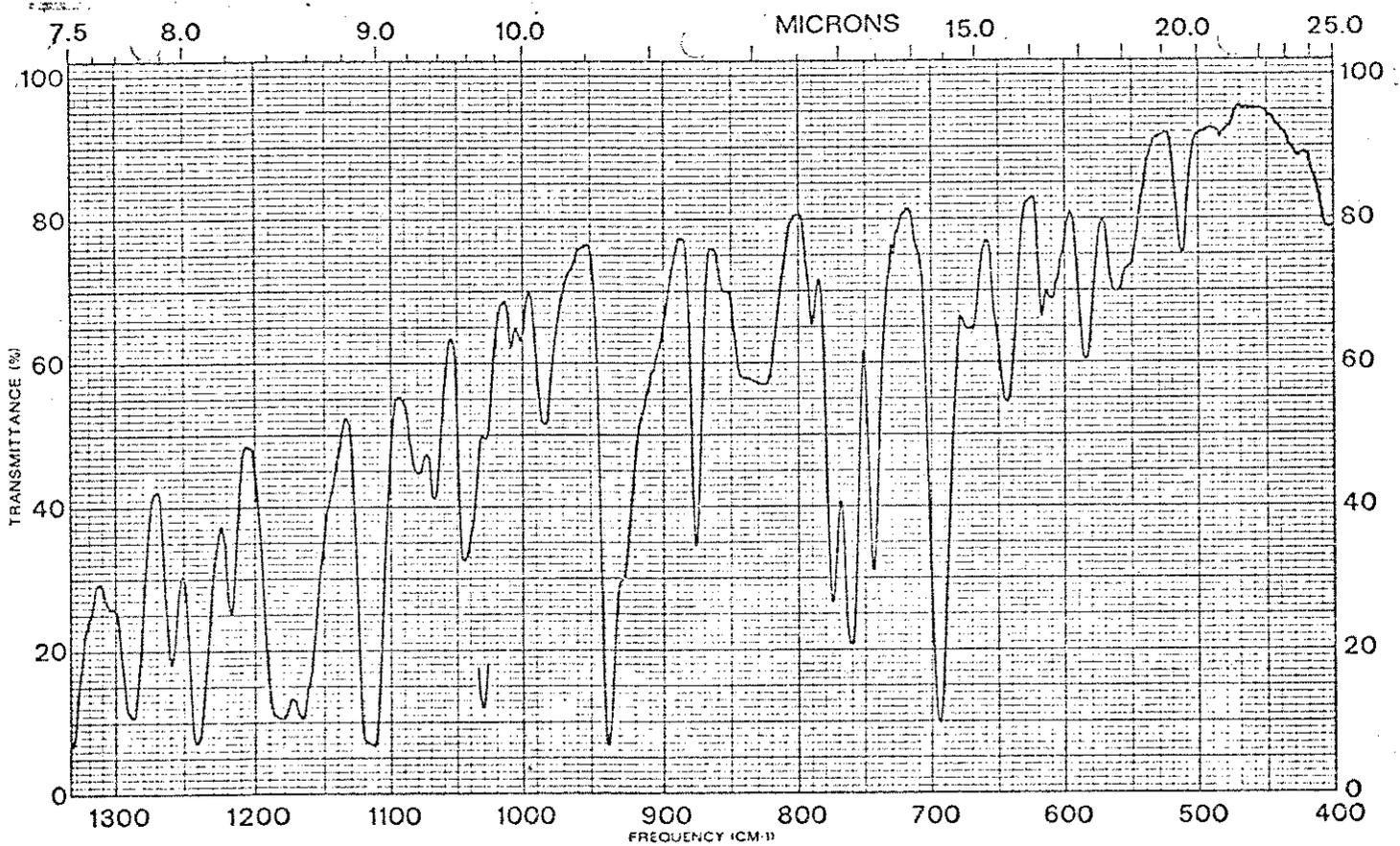
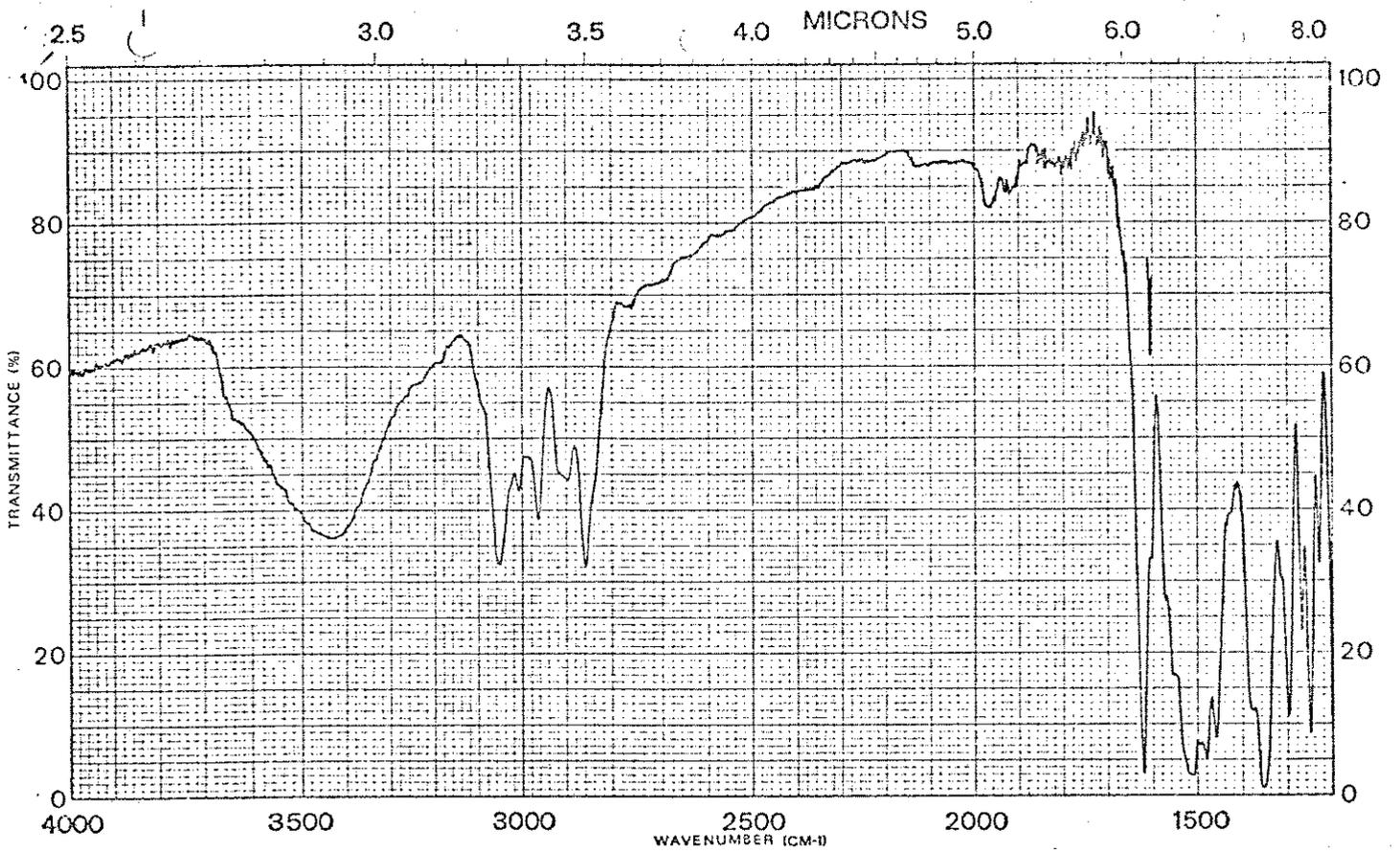


Espectro 7.20. r.m.p. do 5-(3-nitro-4-piperidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em CF₃CO₂H
correção: X 1,07

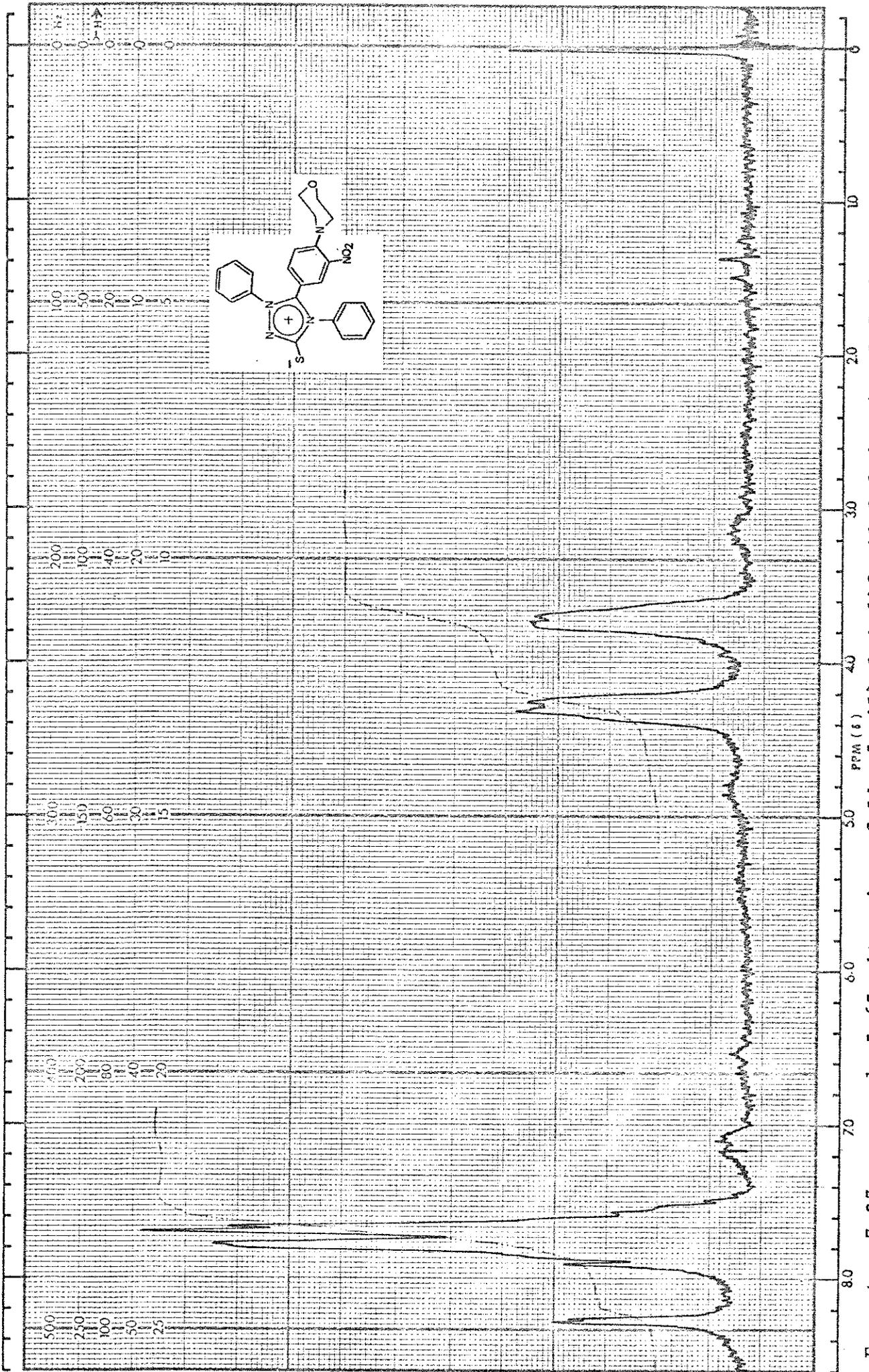
TEMPERATURA DA AMOSTRA = 275 C



Espectro 7.21 m. do 5-(3-nitro-4-piperidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona

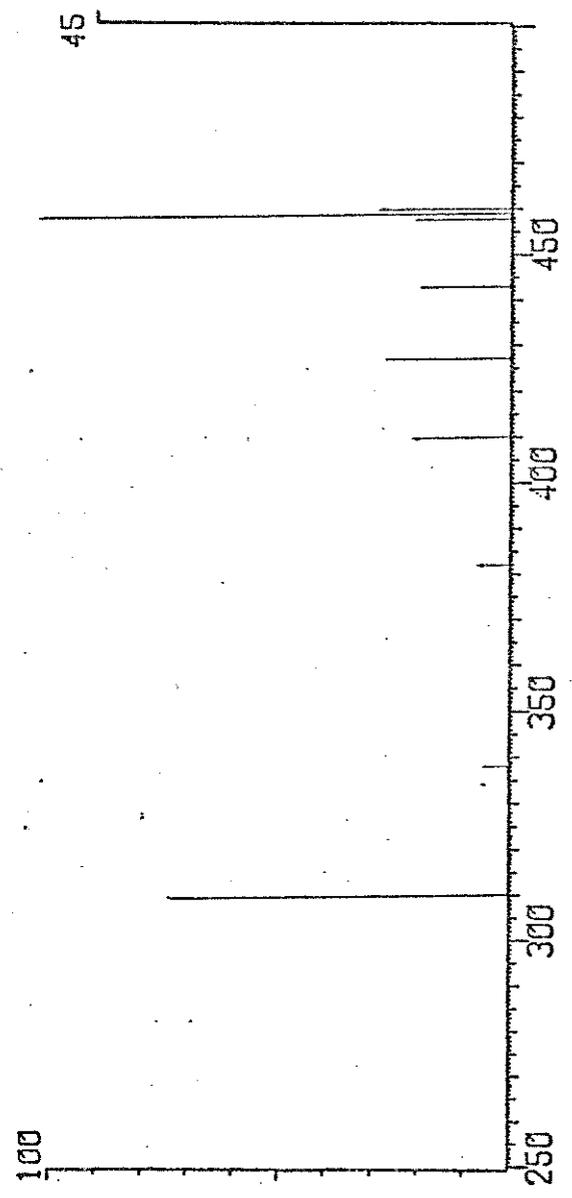
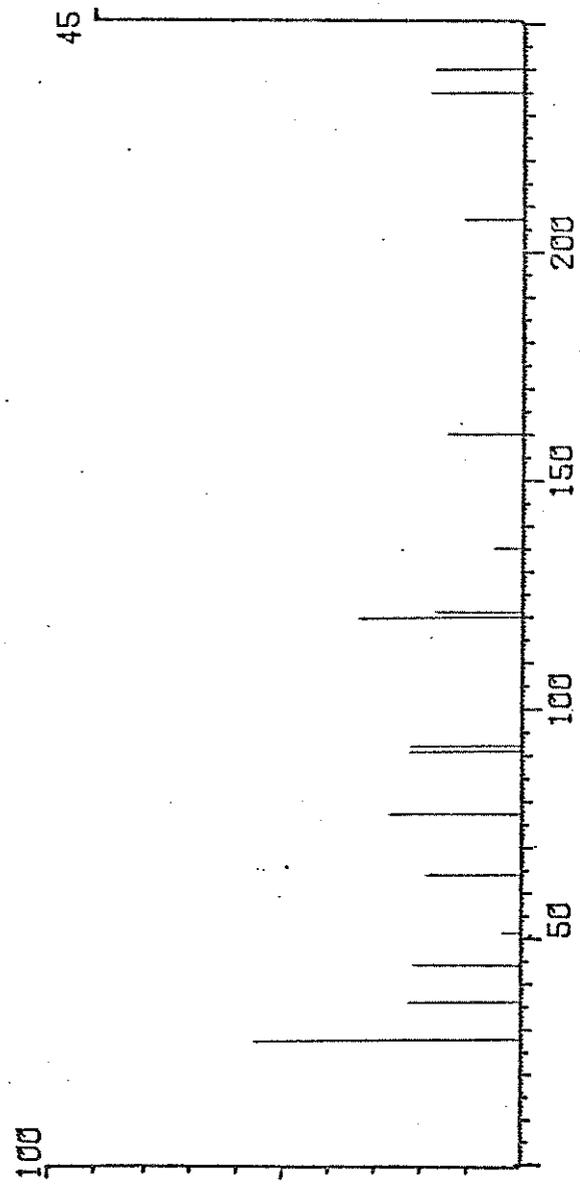


7.22. i.v. do 5-(3-nitro-4-morfolinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr

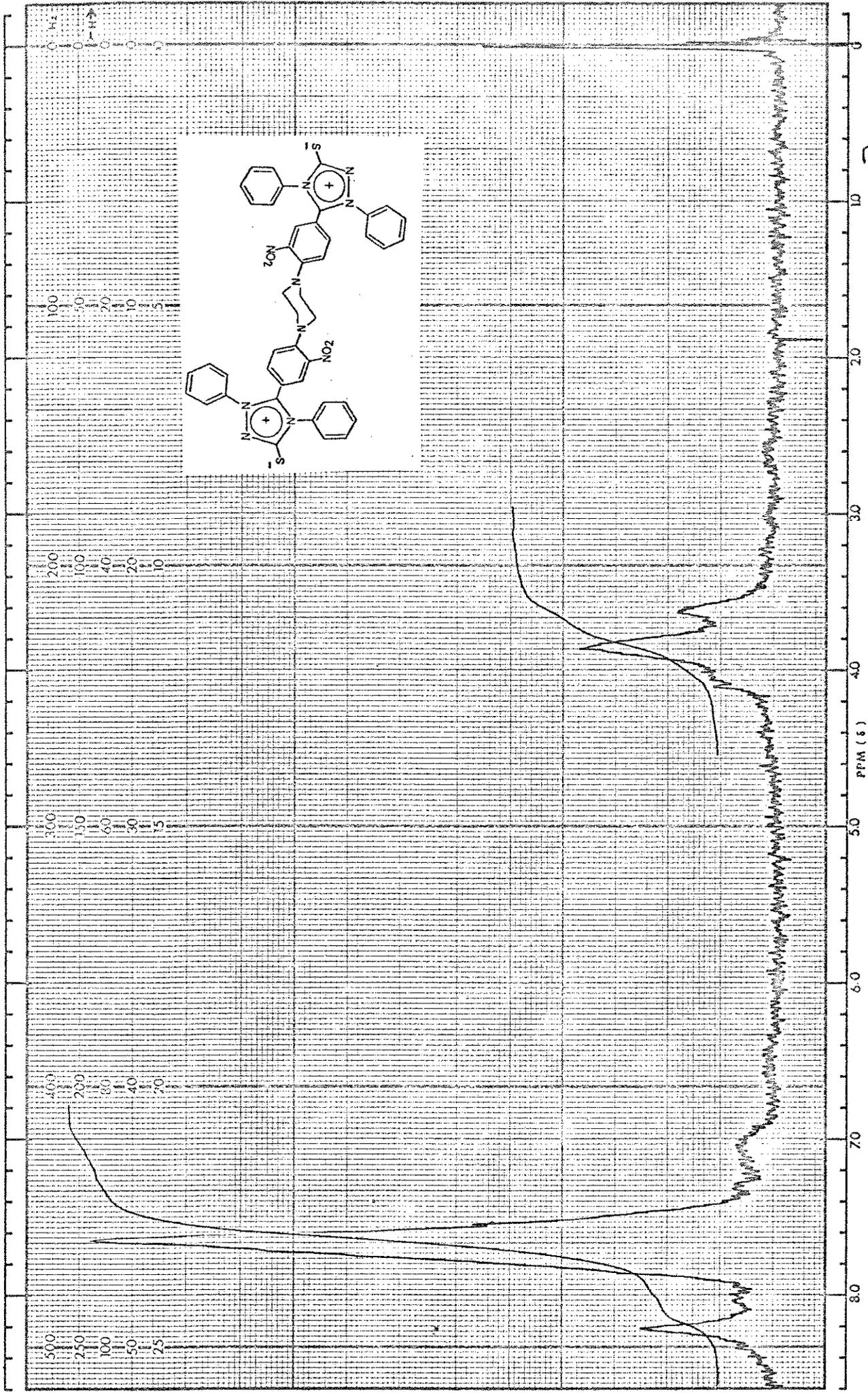


Espectro 7.23 r.m.p. do 5-(3-nitro-4-morfolinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em CF_3CO_2H

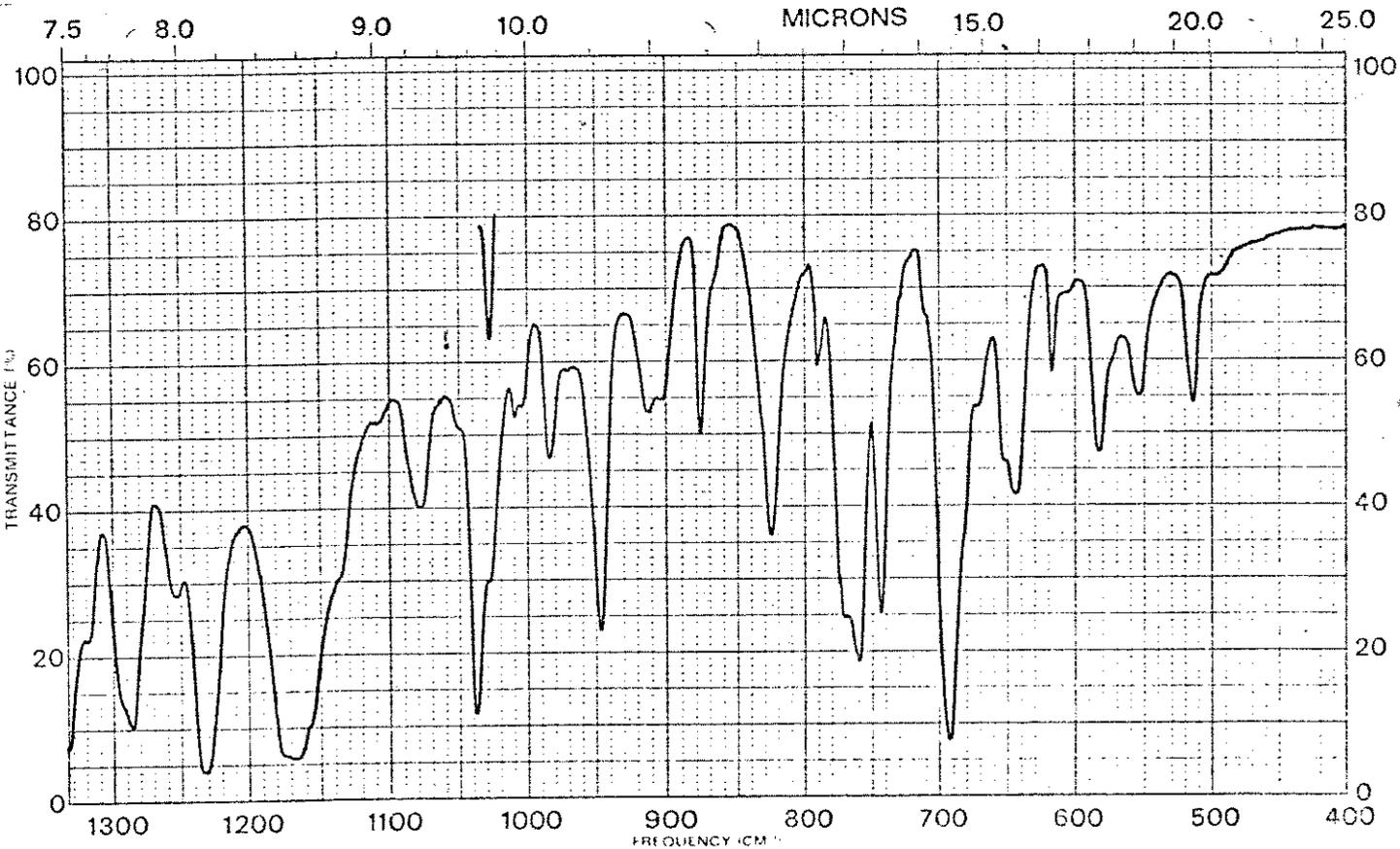
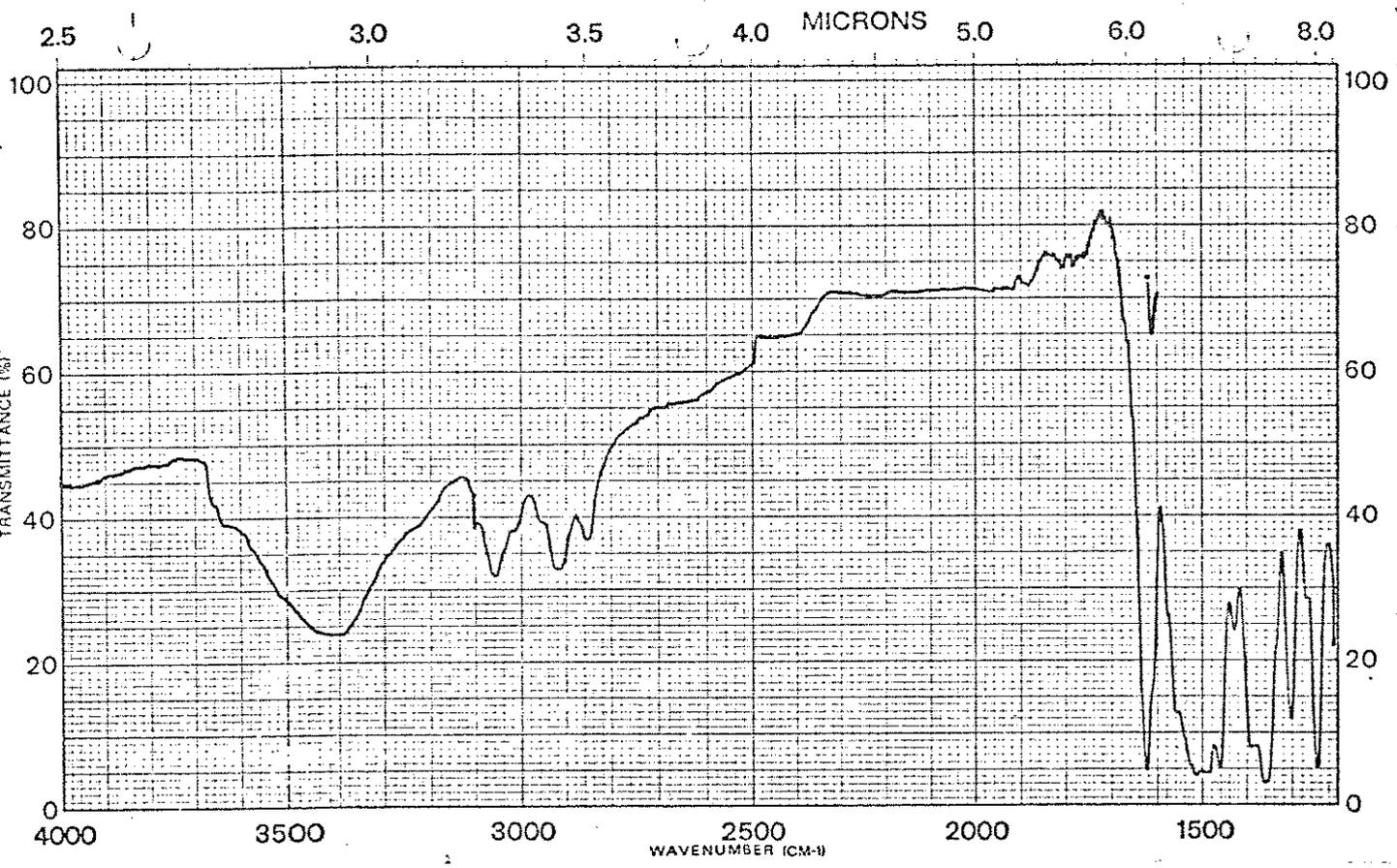
TEMPERATURA DA AMOSTRA= 272 C



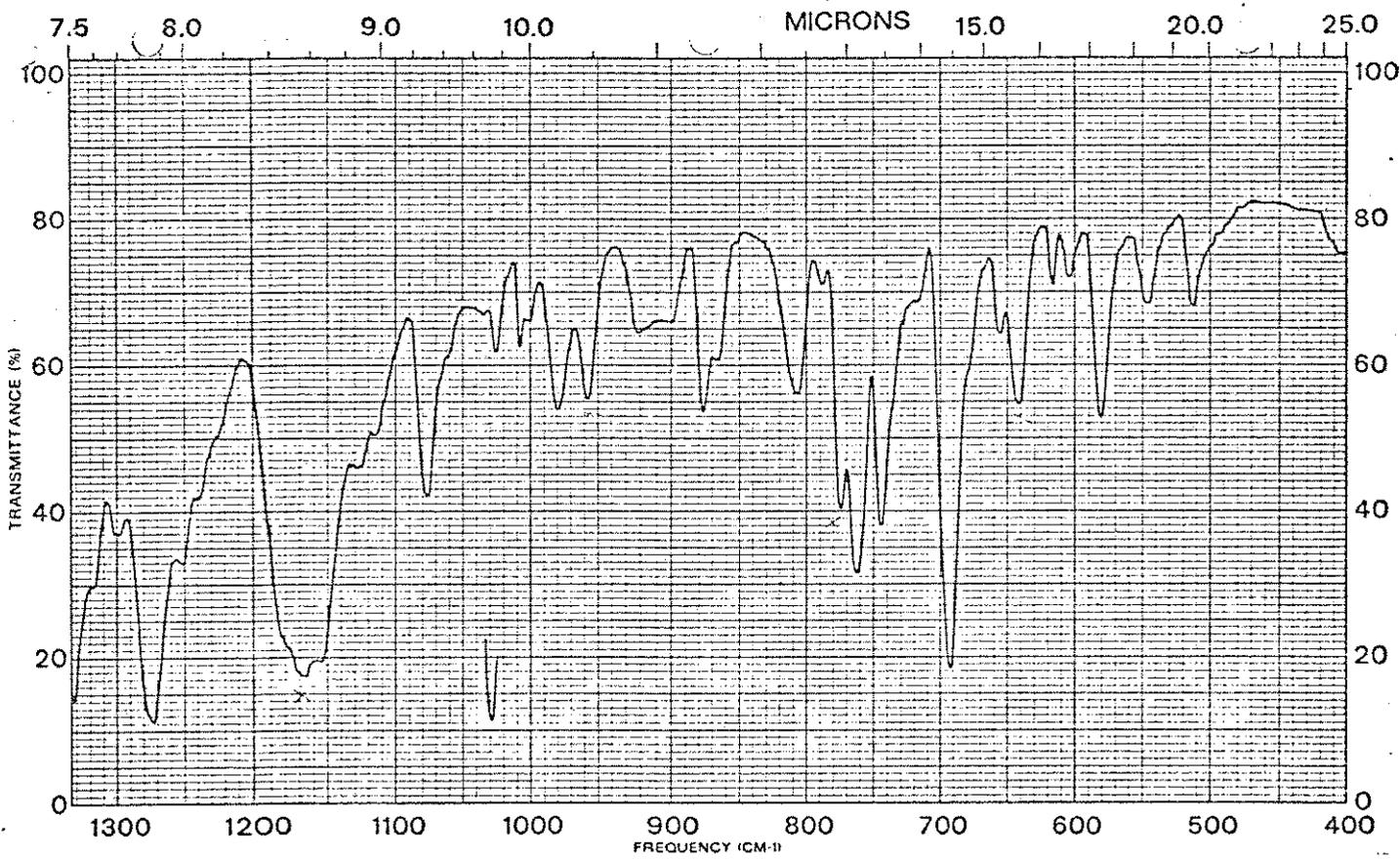
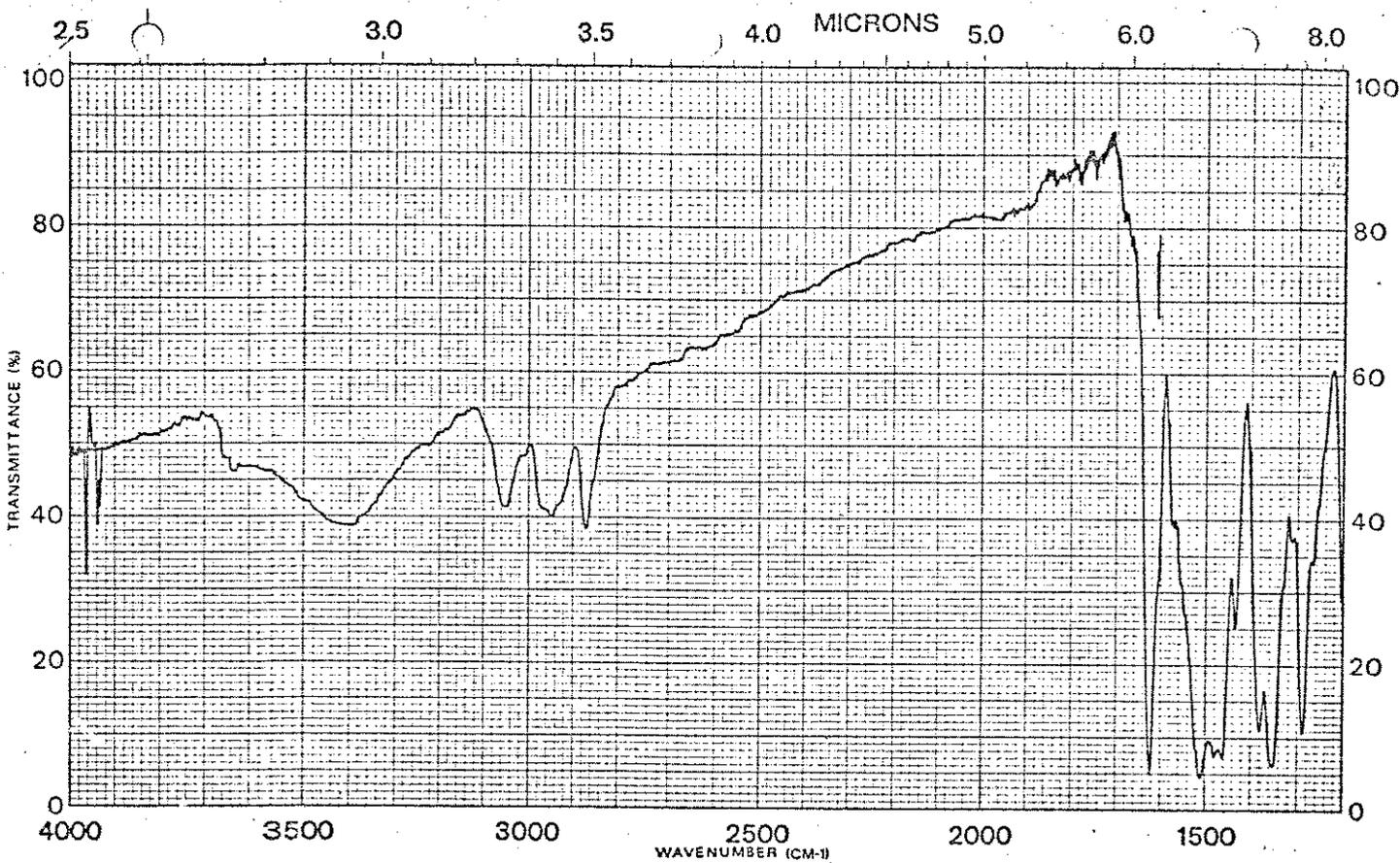
Espectro 7.24 m. do 5-(3-nitro-4-morfolinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona



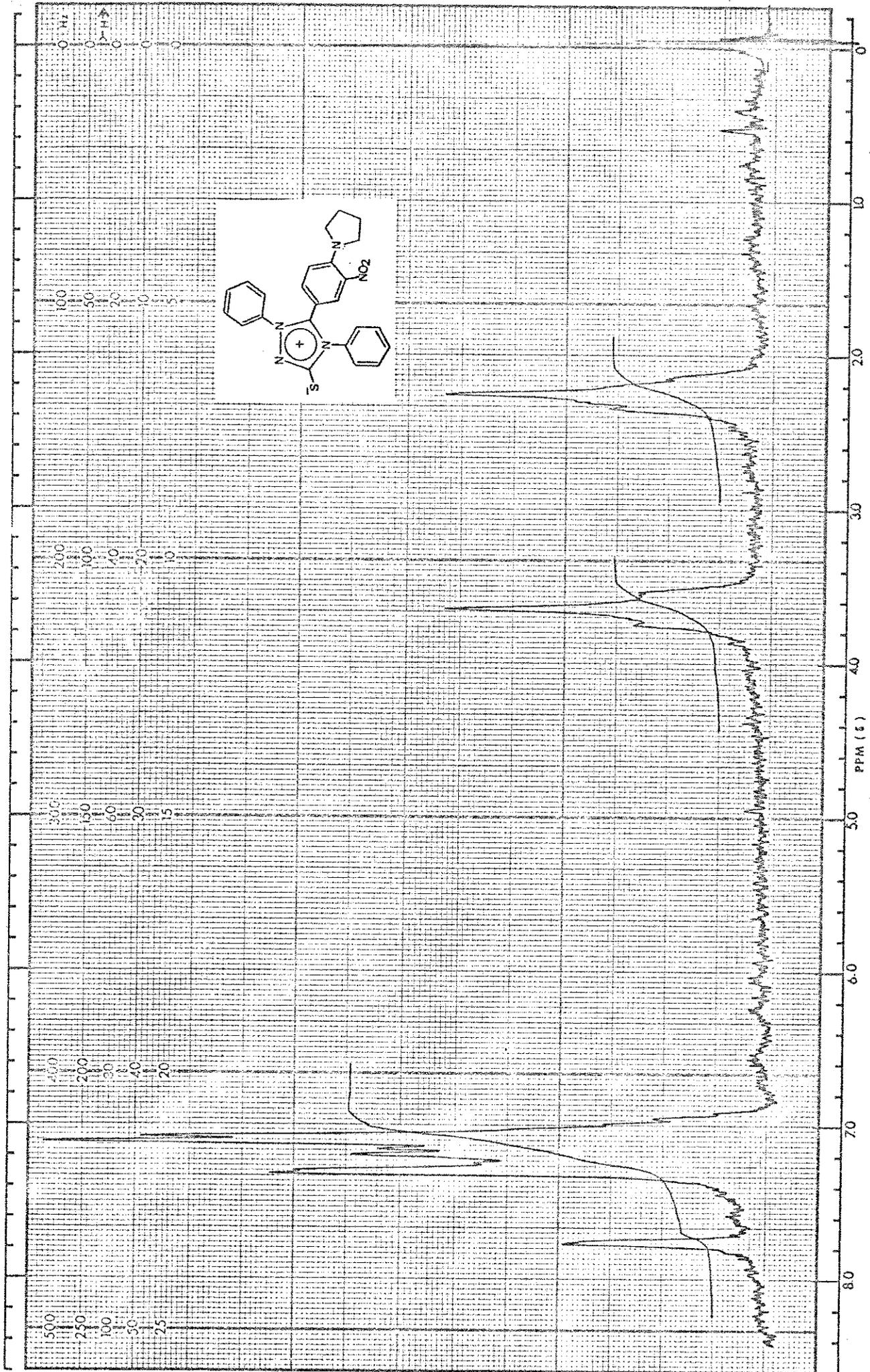
Espectro 7.26 r.m.p. do bis[1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona5-[3-nitro-4-(1,4-piperazino)]] em CF₃CO₂H



Espectro 7.25 i.v. do bis 1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona-
5- 3-nitro-4-(1,4-piperazino) em KBr.

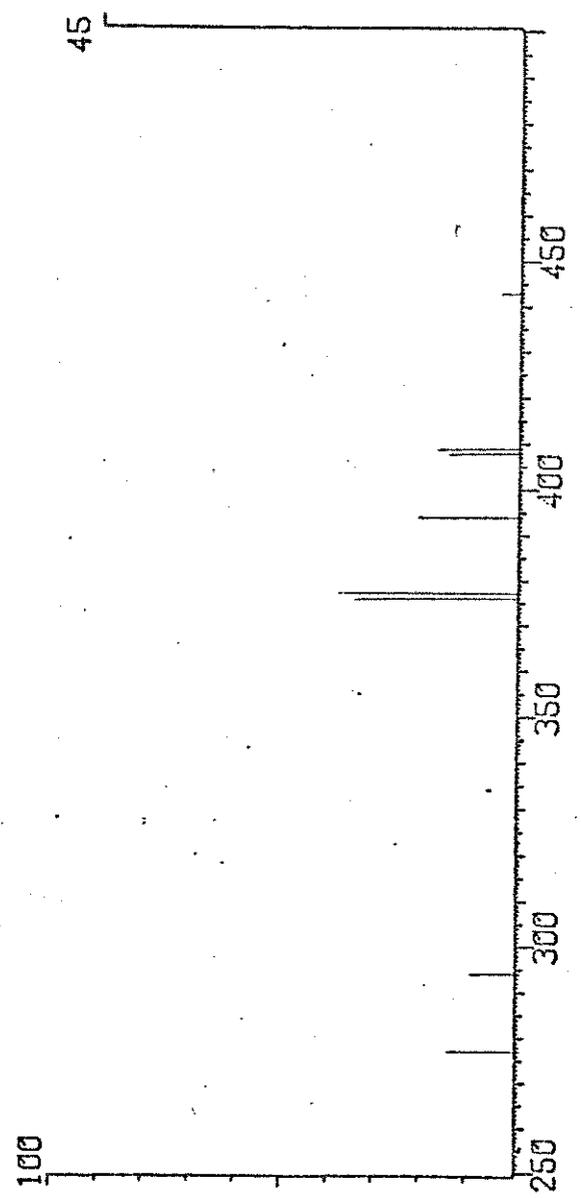
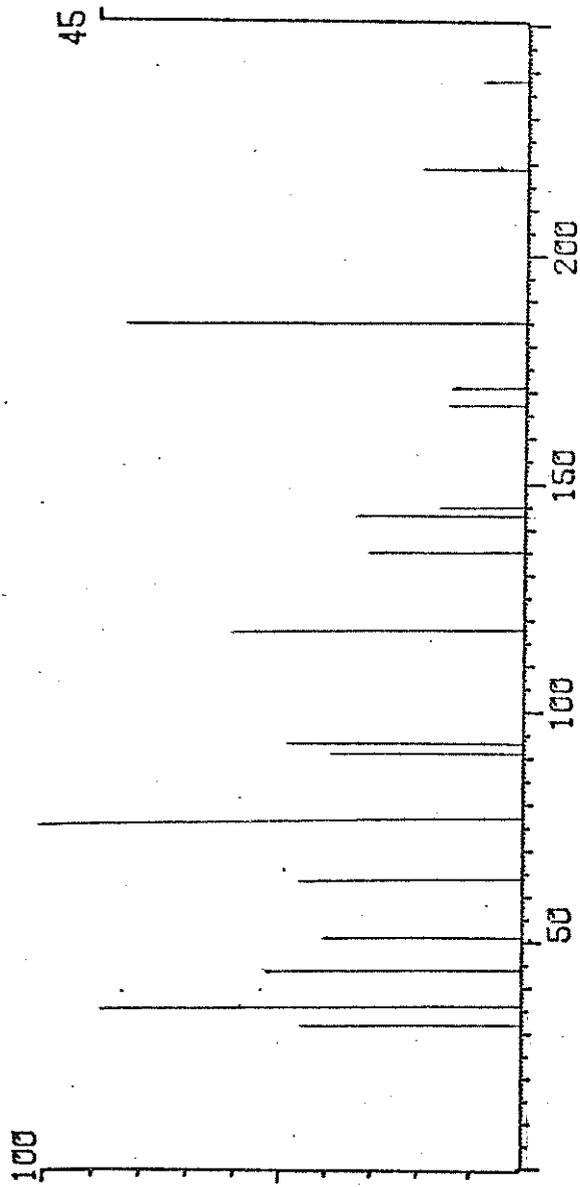


7.27 i.v. do 5-(3-nitro-4-pirrolidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr

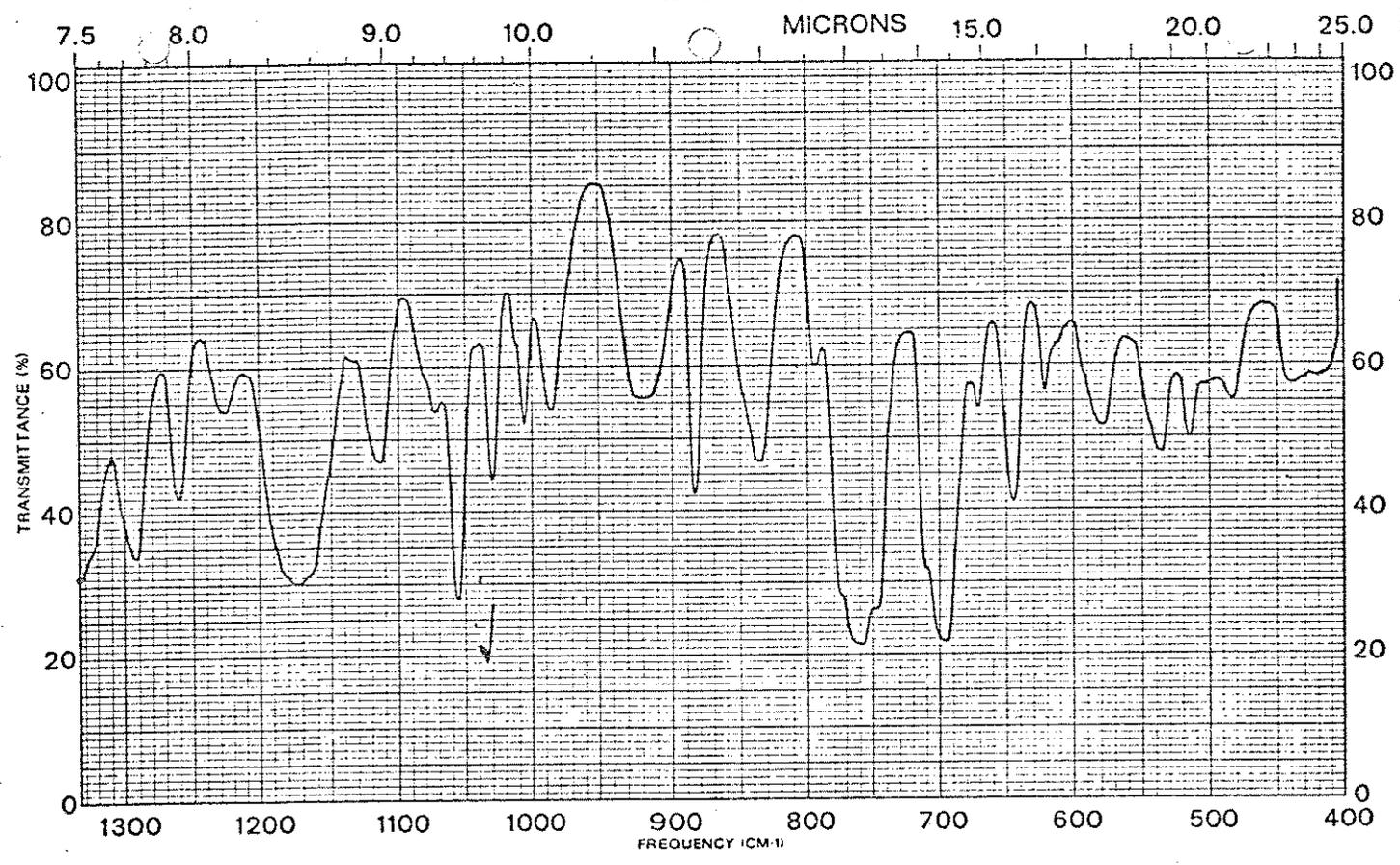
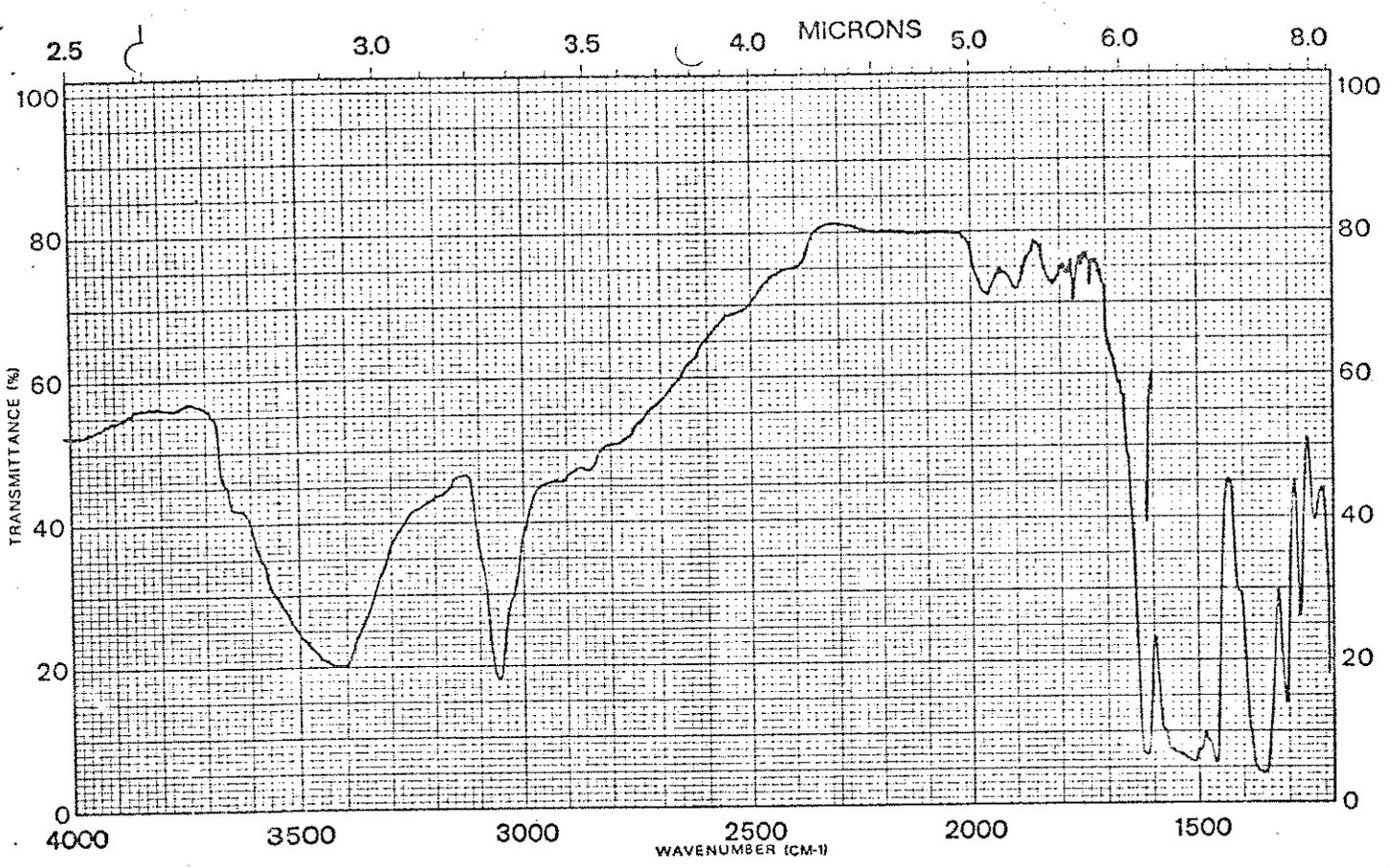


Espectro 7.28 r.m.p. do 5-(3-nitro-4-pirrolidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em CF_3CO_2H
correção: $\times 1,07$

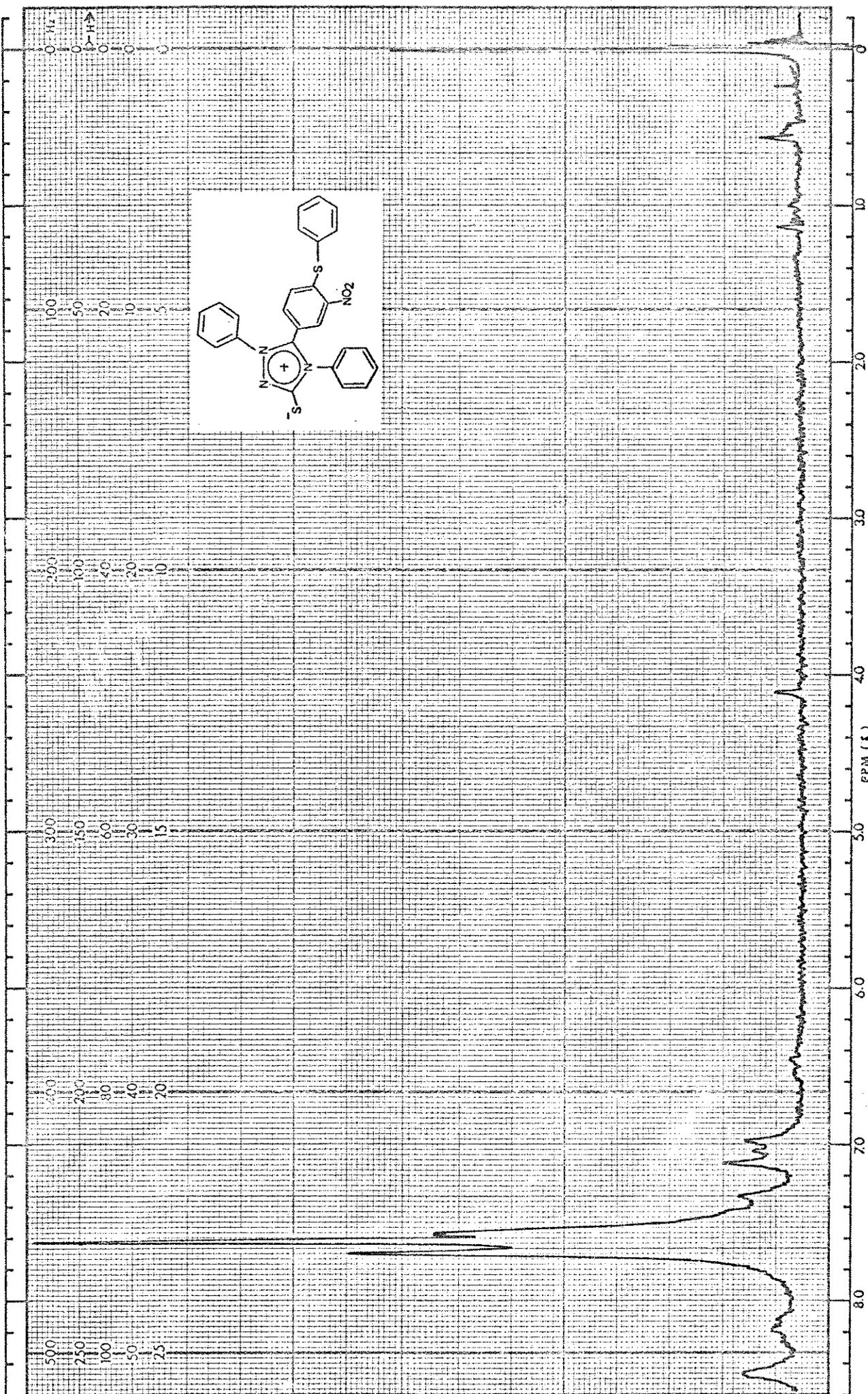
TEMPERATURA DA AMOSTRA= 300C



Espectro 7.29 m. do 5-(3-nitro-4-pirrolidinofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona

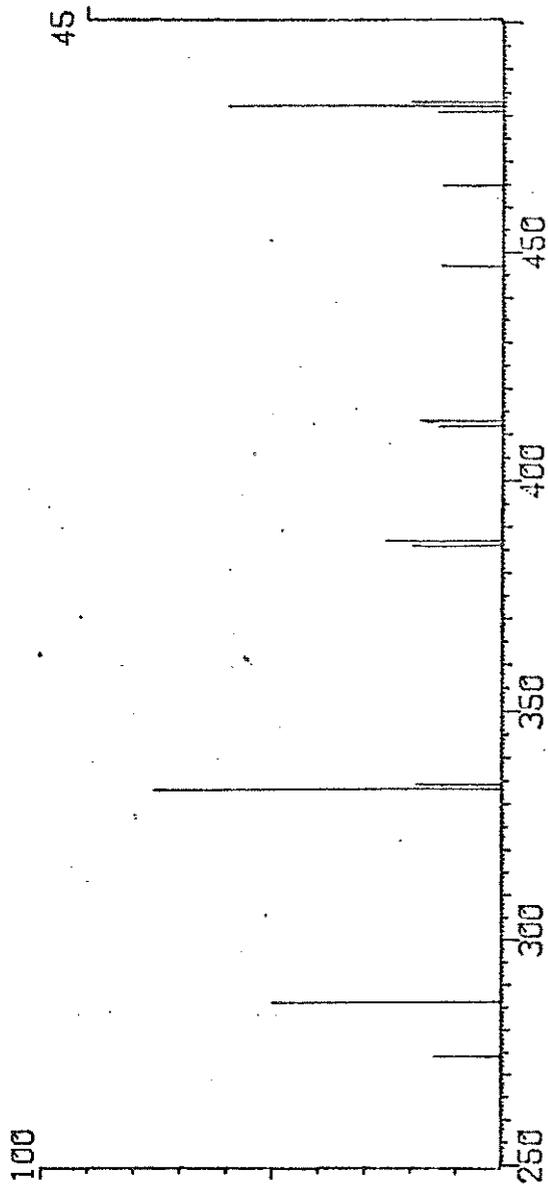
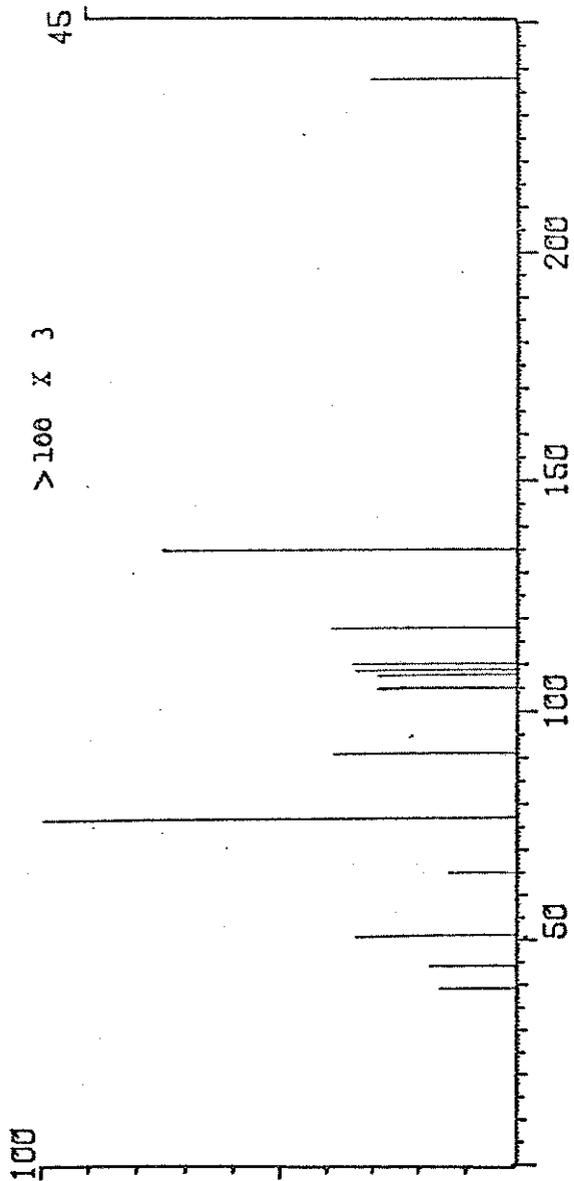


7.30 i.v. do 5-(4-feniltio-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr

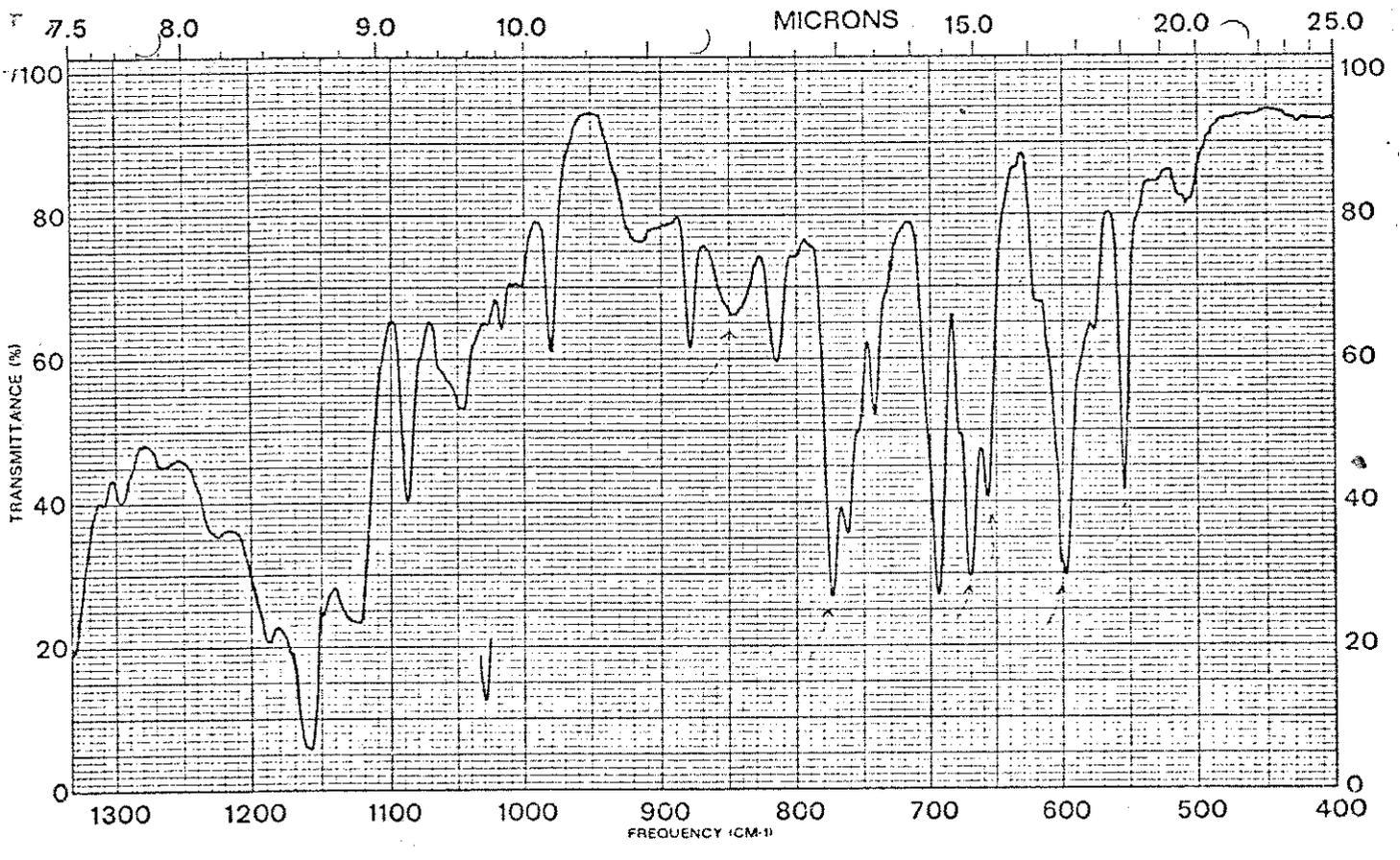
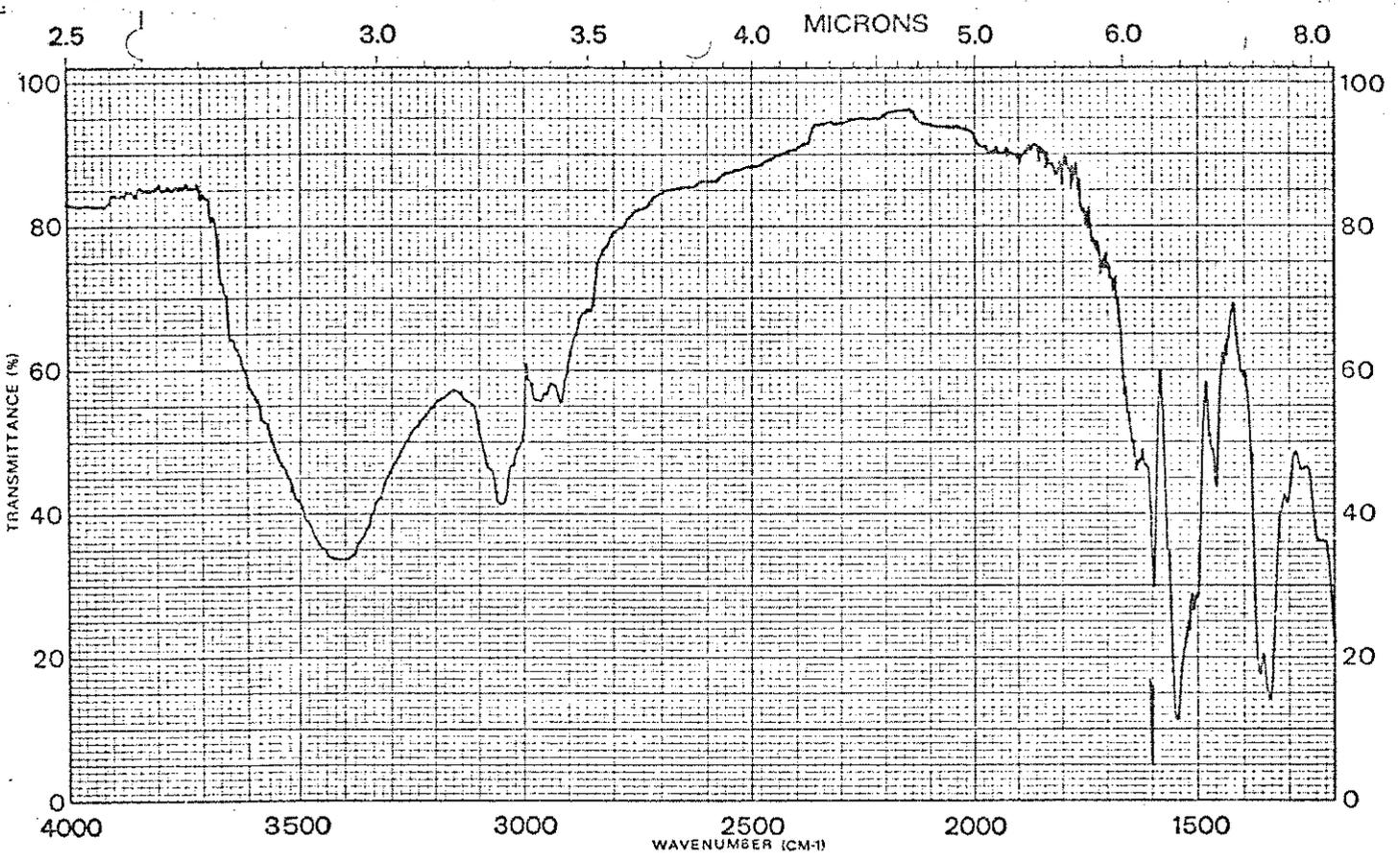


Espectro 7.31 r.m.p. do 5-(4-feniltio-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em CF_3CO_2H

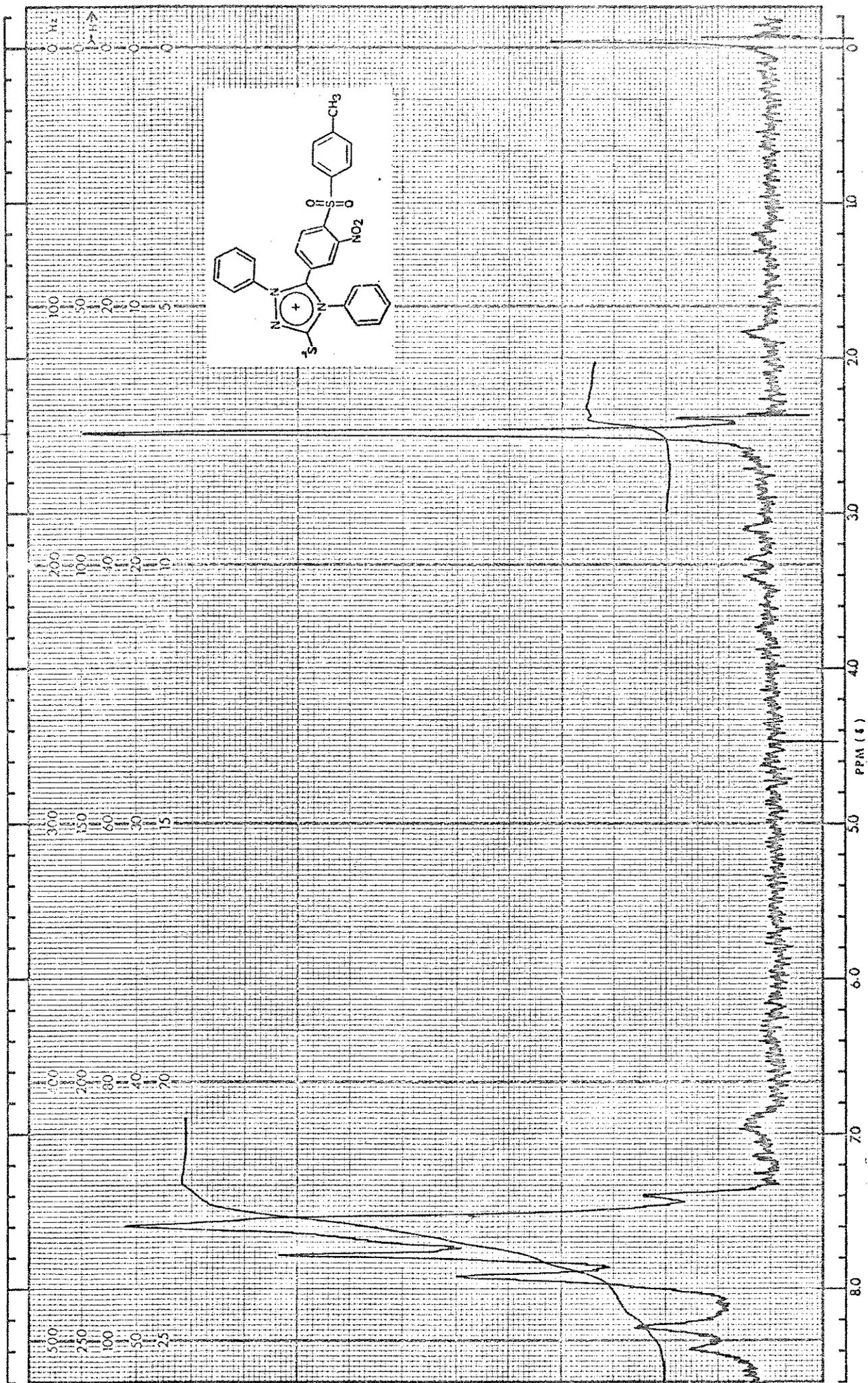
TEMPERATURA DA AMOSTRA = 295C



Espectro 7.32 m. do 5-(4-feniltio-3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona

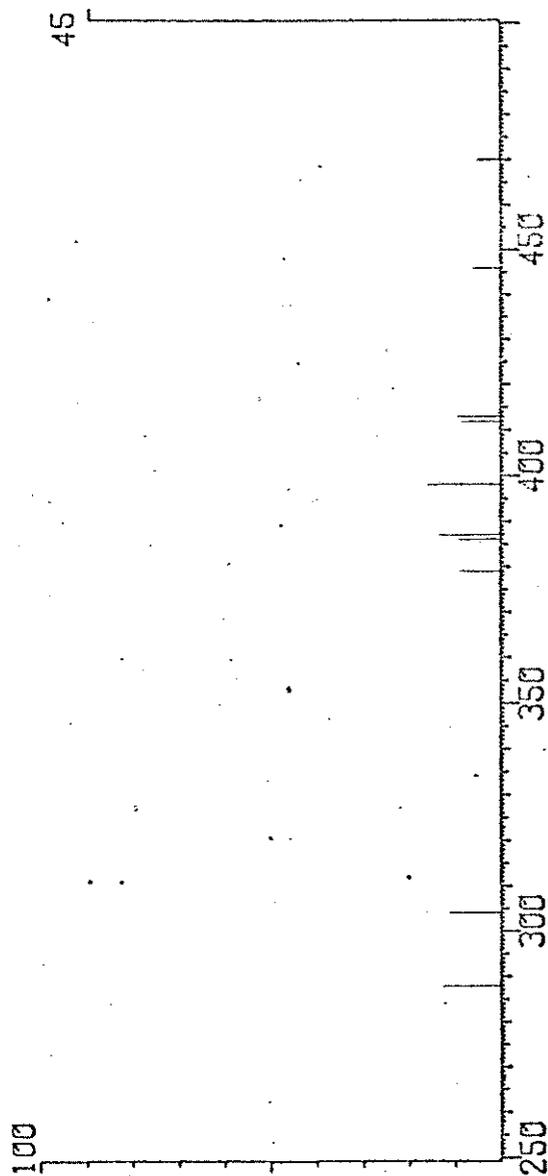
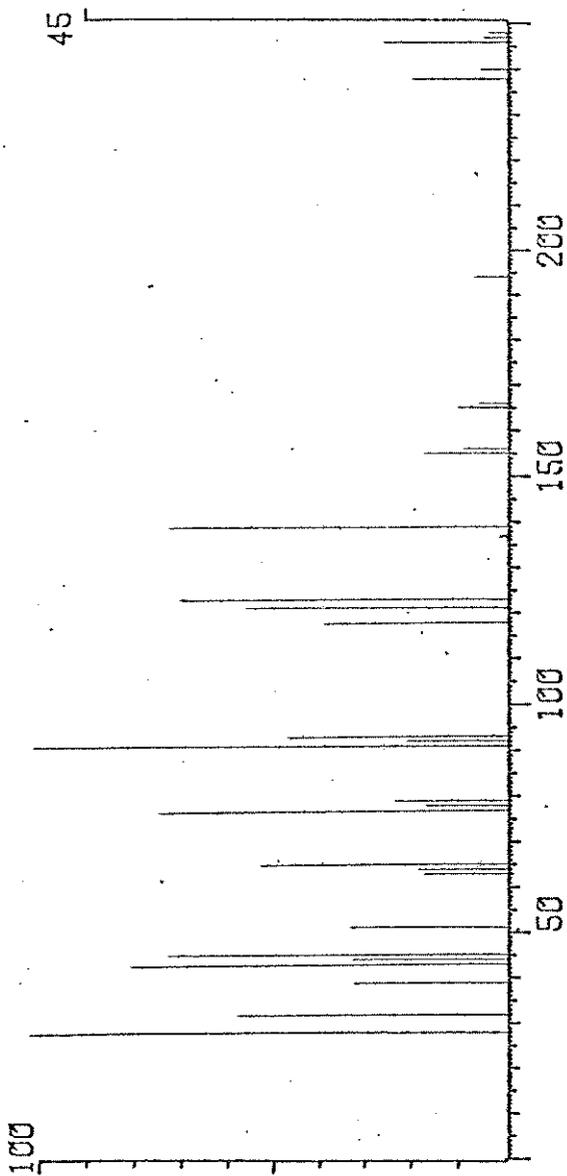


7.33 i.v. do 5-(4- p-toluenossulfonil -3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em KBr



Espectro 7.34 r.m.p. do 5-(4- p-toluenosulfonil)-3-nitrofenil-1,2,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona em CH₃CO₂H₃.

TEMPERATURA DA AMOSTRA= 228C



Espectro 7.35 m. do 5- (4- p-toluenossulfonil -3-nitrofenil)-1,4-difenil-1,2,4-triazol-3-tiona