

ESTUDO DA FORMAÇÃO DE COMPOSTOS MESOIÔNICOS
PERTENCENTES AOS SISTEMAS
1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA E 1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL

MARIA APARECIDA MEDEIROS MACIEL

ESTUDO DA FORMAÇÃO DE COMPOSTOS MESOIÔNICOS
PERTENCENTES AOS SISTEMAS
1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA E 1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL

MARIA APARECIDA MEDEIROS MACIEL

APROVADA EM 29/07/91.

Prof. Dr. Ângelo da Cunha Pinto

Prof. Dr. Aurélio B. B. Ferreira

Prof. Dr. Victor Rumjanek

Profa. Dra. Ceres M. R. Gomes

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

ESTUDO DA FORMAÇÃO DE COMPOSTOS MESOIÔNICOS
PERTENCENTES AOS SISTEMAS
1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA E 1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL

MARIA APARECIDA MEDEIROS MACIEL

SOB A ORIENTAÇÃO DOS PROFESSORES

Victor Rumjanek e

Áurea Echevarria

Tese submetida como requisito
parcial para obtenção do grau
Mestre em Química.

Área de Concentração em Química
Orgânica.

Itaguaí, Rio de Janeiro,
Julho de 1991.

"Deus é a Energia Cósmica Universal,
que habita dentro de você e de tudo
o que existe nos universos infinitos,
dando-lhes vida e força. Confie nesta
Força Inesgotável que está dentro de
você. Mantenha sua mente ligada a ela,
e não mais se lamente do que lhe
desagrada ou faz sofrer".

A Ralph e
à minha família

AGRADECIMENTOS

Aos amigos pela compreensão, estímulo e apoio constantes.

A UFRRJ, CAPES e FAPERJ por terem me concedido a oportunidade de realizar este trabalho.

RESUMO

A formação de novos compostos mesoiônicos pertencentes aos sistemas 1,3,4-tiadiazólio (115) e 1,3,4-triazólio (116) foi investigada através da reação entre 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) e cloretos de ácidos aromáticos (113a-113c).

Foi verificado que esta reação realizada em condições anidras fornece os ácidos conjugados correspondentes ao sistema 1,3,4-tiadiazólio(115) que em meio básico sofrem rearranjo fornecendo os sais correspondentes ao sistema 1,3,4-triazólio (116), sendo que os intermediários acil-tiossemicarbazidas (114) foram isolados e caracterizados.

Realizou-se também um estudo cinético qualitativo desta reação através de espectroscopia na região do I.V. observando-se, como era esperado, a influência dos efeitos eletrônicos das substâncias na velocidade da reação.

As estruturas dos compostos sintetizados foram determinadas através de espectroscopia na região do I.V., espectrometria de RMN¹³C e de massa, além de estudo de difração de raio X para o composto 115b.

Cálculos teóricos foram realizados para determinação da ordem de ligação $\pi + \sigma$ e π , ângulos e comprimentos de ligação que comparados com os dados obtidos a partir de difração de raios-X, do composto 115b, revelaram boa concordância.

ABSTRACT

The preparation of new mesoionic compounds belonging to the systems 1,3,4-thiadiazolium (115) and 1,3,4-triazolium (116) was investigated via the reaction between 1,4 diphenylthiosemicarbazide (112) and aromatic acid chlorides (113a-113c).

If this reaction is carried out under anhydrous conditions, the corresponding 1,3,4-thiadiazolium conjugate acids are obtained which, on treatment with bases undergo a rearrangement to afford the 1,3,4-triazolium systems. The intermediate acylthiosemicarbazides were also isolated and characterized.

A qualitative kinetic study of this reaction was carried out using IR spectroscopy and it was observed, as expected, the influence of electronic effects of the substituents on the reaction rates.

The structures of the compounds prepared were determined by IR and ^{13}C NMR spectroscopy and mass spectrometry. An X-ray diffraction experiment was also performed with compound 115b.

Theoretical calculations were made for the determination of $\sigma + \pi$ bond order, bond angles and lengths which are in accordance with X-ray diffraction data for compound 115b.

SUMÁRIO

1 . INTRODUÇÃO

1.1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	1
1.1.1	CONCEITOS GERAIS	1
1.1.2	NOMENCLATURA	9
1.1.3	ESTRUTURA	12
1.1.4	AROMATICIDADE	19
1.1.5	PROPRIEDADES ESPECTROMÉTRICAS	21
1.1.5.1	RMN ^1H	22
1.1.5.2	RMN ^{13}C	25
1.1.5.3	ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVER- MELHO	34
1.1.5.4	ESPECTROMETRIA DE MASSA	38
1.1.6	PROPRIEDADES QUÍMICAS	40
1.1.6.1	REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR	40
1.1.6.2	TAUTOMERISMO	42
1.1.6.3	FOTOQUÍMICA	45
1.1.7	PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS	59
1.1.8	ACIL-TIOSSEMICARBAZIDAS	66
1.1.8.1	NOMENCLATURA	66
1.1.8.2	PROPRIEDADES ESPECTROMÉTRICAS	69
1.1.8.2.1	ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO I.V.	69

1.1.8.3	PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS	69
2.	OBJETIVOS	72
3.	PARTE EXPERIMENTAL	73
3.1	APARELHOS	73
3.2	PREPARO DE REAGENTES	73
3.2.1	PREPARAÇÃO DA 1,4-DIFENILTIOSSEMICARBAZIDA	73
3.2.2	PREPARAÇÃO DO CLORETO DE BENZOÍLA	73
3.2.3	PREPARAÇÃO DO CLORETO DE 4-METOXIBENZOILA	74
3.3	ISOLAMENTO DE COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS	74
3.3.1	ISOLAMENTO E PURIFICAÇÃO DA 1,4-DIFENIL-1-BENZOIL-TIOSSEMICARBAZIDA (114a)	74
3.3.2	ISOLAMENTO E PURIFICAÇÃO DA 1,4-DIFENIL-1-(4-METOXIBENZOIL)-TIOSSEMICARBAZIDA (114b)	75
3.4	CICLIZAÇÃO DA 1,4-DIFENIL-1-BENZOIL-TIOSSEMICARBAZIDA (114a)	76
3.4.1	POR ADIÇÃO DE HCl CONCENTRADO AO MEIO REACIONAL	76
3.4.2	EM ATMOSFERA DE HCl	77
3.5	PREPARAÇÃO DE CLORETO DE 4,5-DIFENIL-1,3,4-TIADIAZOLIO-2-FENILAMINA (115a) E CLORETO DE 4-FENIL-5-(4-METOXIFENIL)-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA(115b)	78
3.6	PREPARAÇÃO DOS CLORETOS DE 1,4,5-TRIFENIL-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116a), CLORETO DE 1,4-DIFENIL-5-(4-METOXIFENIL)-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116b) E O CLORETO-DE 1,4-DIFENIL-5-(4-NITROFENIL)-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116c)	79
3.6.1	EM SISTEMA ÚMIDO	79

3.6.2	COM ADIÇÃO DE PIRIDINA AO MEIO REACIONAL	81
3.6.3	COM ADIÇÃO DE PIRIDINA AOS COMPOSTOS 115a E 115b	82
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	83
4.1	DISCUSSÃO GERAL	83
4.2	REARRANJO DO SISTEMA 1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA (115a-115c)	89
4.3	UTILIZAÇÃO DE ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO I.V. PARA ESTUDO CINÉTICO QUALITATIVO DA FORMAÇÃO DAS ACIL- -TIOSEMICARBAZIDAS 114a-114c E DOS COMPOSTOS PER- TENCENTES AOS SISTEMAS 1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA 115a-115c E 1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL 116a-116c	97
4.3.1	CONSUMO DOS CLORETOS DE ÁCIDOS 113a-113c E FORMAÇÃO DAS ACIL-TIOSEMICARBAZIDAS 114a-114c	97
4.3.2	FORMAÇÃO DO COMPOSTO CLORETO DE 1,4,5-TRIFE- NIL-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116a)	133
4.3.3	FORMAÇÃO DOS COMPOSTOS 1,3,4-T iadi ZÓLIO-2-FE- NILAMINA 115a E 1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL 116a	142
4.3.4	FORMAÇÃO DOS COMPOSTOS CLORETO DE 4,5-DIFE- NIL-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA 115a E CLORETO DE 1,4,5-TRIFENIL-1,3,4-TRIAZÓLIO-2- -TIOL 116a VIA ISOLAMENTO DA ACIL-TIOSEMI- CARBAZIDA 114a	151
4.3.5	FORMAÇÃO DOS COMPOSTOS CLORETO DE 4-FENIL-5- -(4-METOXIFENIL)-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMI- NA (115b) E CLORETO DE 1,4-DIFENIL-5-(4-METO- XIFENIL)-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116a)	157
4.4	MECANISMOS PROPOSTOS	167
4.4.1	MECANISMOS PROPOSTOS PARA A REAÇÃO ENTRE 1,4-	

	-DIFENILTIOSSEMICARBAZIDA (112) E O CLORETO DE ÁCIDO 113 PRODUZINDO, EXCLUSIVAMENTE, UM ÁCIDO CONJUGADO DO COMPOSTO MESOIÔNICO 1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOLATO	167
4.4.1.1	MECANISMO A- ATAQUE INICIAL DO ÁTOMO DE NITROGÊNIO N1 DO COMPOSTO 112 À CARBONILA DO CLORETO DE ÁCIDO 113	167
4.4.1.2	MECANISMO B- ATAQUE INICIAL DO ÁTOMO DE NITROGÊNIO N(4) DO COMPOSTO 112 À CARBONILA DO CLORETO DE ÁCIDO 113	168
4.4.1.3	MECANISMO C- ATAQUE INICIAL DO ÁTOMO DE ENXOFRE DO COMPOSTO 112 À CARBONILA DO CLORETO DE ÁCIDO 113	169
4.4.1.4	MECANISMO D- ATAQUE INICIAL DO ÁTOMO DE NITROGÊNIO N(1) DO COMPOSTO 112 À CARBONILA DO CLORETO DE ÁCIDO, SEGUIDO PELO ATAQUE DO ÁTOMO DE ENXOFRE À CARBONILA DA ACIL-TIOSSEMICARBAZIDA 114	171
4.4.2	MECANISMO PROPOSTO PARA O REARRANJO DOS COMPOSTOS CLORETO DE 1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA 115	172
4.5	RMN DE ¹³ C	173
4.6	ESPECTROMETRIA DE MASSA	190
4.7	ESPECTROS DE INFRAVERMELHO	195
4.7.1	ESPECTRO DE I.V. DO 1,4-DIOXANO	195
4.7.2	ESPECTRO DE I.V. DA 1,4-DIFENILTIOSSEMICARBAZIDA (112)	196

4.7.3	ESPECTRO DE I.V. DO CLORETO DE BENZOÍLA (113a)	197
4.7.4	ESPECTRO DE I.V. DO CLORETO DE 4-METOXIBENZOÍLA (113b)	198
4.7.5	ESPECTRO DE I.V. DO CLORETO DE 4-NITROBENZOÍLA (113c)	199
4.7.6	ESPECTRO DE I.V. DA 1,4-DIFENIL-1-BENZOIL-TIOSSEMICARBAZIDA (114a)	199
4.7.7	ESPECTRO DE I.V. DA 1,4-DIFENIL-1-(4-METOXIBENZOIL)-TIOSSEMICARBAZIDA (114b)	199
4.7.8	ESPECTRO DE I.V. DA 1,4-DIFENIL-1-(4-NITROBENZOIL)-TIOSSEMICARBAZIDA (114c)	199
4.7.9	ESPECTRO DE I.V. DO CLORETO DE 4,5-DIFENIL-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA (115a)	199
4.7.10	ESPECTRO DE I.V. DO CLORETO DE 1,4,5-TRIFENIL-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116a)	199
4.7.11	ESPECTRO DE I.V. DA MISTURA DOS COMPOSTOS CLORETO DE 4-FENIL-5-(4-METOXIFENIL)-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA (115B) E CLORETO DE 1,4-DIFENIL-5-(4-METOXIFENIL)-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116b)	200
4.7.12	ESPECTRO DE I.V. DO COMPOSTO 115b	200
4.7.13	ESPECTRO DE I.V. DO COMPOSTO 116b	200
4.8	ESPECTROS DE ¹³ C (RMN)	201
4.8.1	ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C DA 1,4-DIFENIL-TIOSSEMICARBAZIDA (112)	201
4.8.2	ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C DA 1,4-DIFENIL-1-BENZOIL-TIOSSEMICARBAZIDA (114a)	202
4.8.3	ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C DA 1,4-DIFENIL-1-(4-	

	-METOXIBENZOIL)-TIOSSEMICARBAZIDA (114b)	203
4.8.4	ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C PARA A REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO COMPOSTO 1,4-DIFENIL-1-(4- -NITROBENZOIL)-TIOSSEMICAREAZIDA (114C)(T=1H)	204
4.8.5	ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C PARA A REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO COMPOSTO 1,4-DIFENIL-1-(4- -NITROBENZOIL)-TIOSSEMICARBAZIDA (114C)(T=2H)	205
4.8.6	ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C PARA A REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO COMPOSTO 1,4-DIFENIL-1-(4- -NITROBENZOIL)-TIOSSEMICARBAZIDA (114C)(T=3H)	206
4.8.7	ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C PARA A REAÇÃO DE FORMAÇÃO DO COMPOSTO 1,4-DIFENIL-1-(4- -NITROBENZOIL)-TIOSSEMICARBAZIDA (114C)(T=4H)	207
4.8.8	ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DO CLORETO DE 4,5- -DIFENIL-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA (115A)	208
4.8.9	ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DO CLORETO DE 4-FENIL- -5-(4-METOXIFENIL)-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENIL- AMINA (115B)	209
4.8.10	ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C PARA A MISTURA DOS COMPOSTOS 114b, 115b E 116b	210
4.8.11	ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DO CLORETO DE 4-FE- NIL-5-(4-NITROFENIL)-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FE- NILAMINA (115C)	211
4.8.12	ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DO CLORETO DE 1,4,5- -TRIFENIL-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116A)	212
4.8.13	ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DO CLORETO DE 1,4- -DIFENIL-5-(4-METOXIFENIL)-1,3,4-TRIAZÓLIO- -2-TIOL (116B)	213

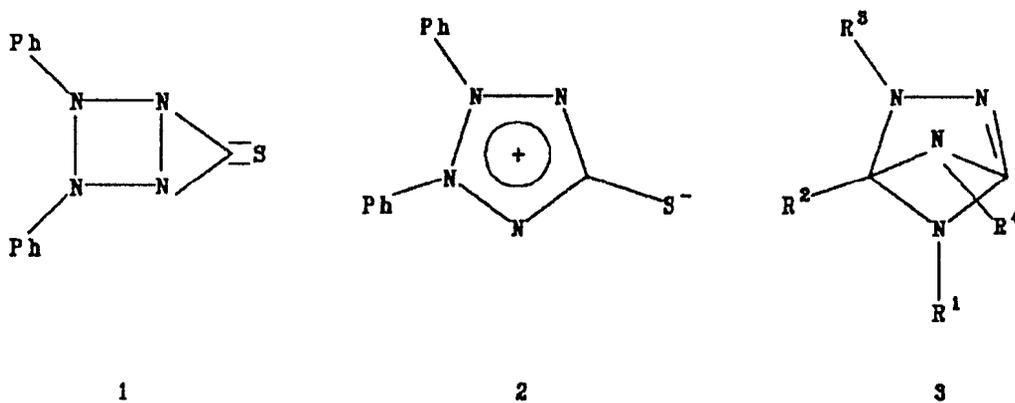
4.8.14	ESPECTRO DE RMN ^{13}C DO CLORETO DE 1,4-DIFENIL-5-(4-NITROFENIL)-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116C)	214
4.9	ESPECTROS DE MASSAS	215
4.9.1	ESPECTRO DE MASSAS DO 1,4-DIFENIL-1-BENZOIL-TIOSSEMICARBAZIDA (114A)	215
4.9.2	ESPECTRO DE MASSAS DO CLORETO DE 4,5-DIFENIL-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA (115A)	216
4.9.3	ESPECTRO DE MASSAS DO CLORETO DE 4-FENIL-5-(4-METOXIFENIL)-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA (115B)	217
4.9.4	ESPECTRO DE MASSAS DO CLORETO DE 1,4,5-TRIFENIL-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116A)	218
4.9.5	ESPECTRO DE MASSAS DO CLORETO DE 1,4-DIFENIL-5-(4-METOXI-FENIL)-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116B)	219
4.9.6	ESPECTRO DE MASSAS DO CLORETO DE 1,4-DIFENIL-5-(4-NITROFENIL)-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116C)	220
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	221

1- INTRODUÇÃO

1.1- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

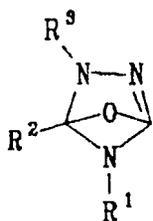
1.1.1- CONCEITOS GERAIS

Apesar do termo mesoiônico só haver sido criado em 1949 por Baker e Ollis¹, a preparação do primeiro composto desta variada classe de heterocíclicos, a deidroditizona (2), foi descrita há mais de cem anos, através de uma representação bicíclica, por Fischer e Besthorn².

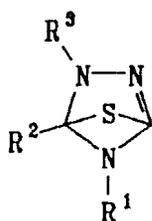


Durante o período de 1895 a 1905, Busch³ descreveu a preparação e as propriedades químicas de alguns compostos heterocíclicos mesoiônicos 7-10, também descritos, na época, como sendo estruturas bicíclicas 3-6.

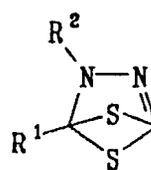
Em 1935, Earl e Mackey⁴ prepararam a N-fenilsidnona (12), descrita, na época, como sendo 11 e em 1938, Schonberg⁵ mostrou que os derivados 3-6 que haviam sido descritos por Busch como bicíclicos eram na realidade, híbridos de ressonância de várias formas canônicas dipolares.



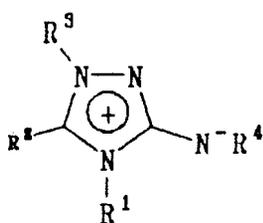
4



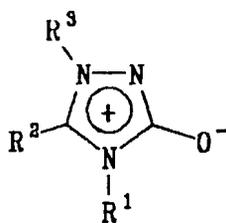
5



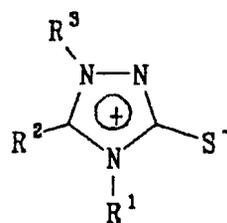
6



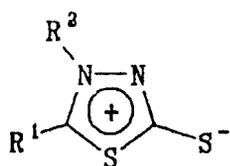
7



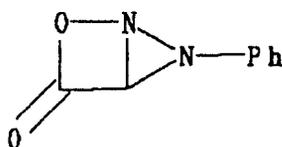
8



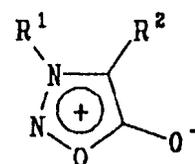
9



10

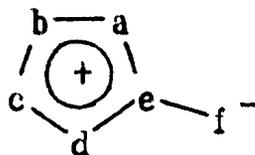


11

12 R¹-Ph; R²-H

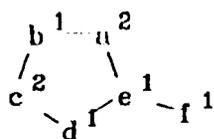
Em 1957, Baker e Ollis³ propuseram a seguinte definição de compostos mesoiônicos: "um composto pode ser considerado mesoiônico se apresenta um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros que não pode ser representado satisfatoriamente por nenhuma estrutura covalente ou polar e possui um sexteto de elétrons π em associação com os átomos que compõem o anel. O anel suporta uma carga parcial positiva contrabalanceada por uma carga negativa localizada em um átomo ou grupo de átomos ligado covalentemente a esse anel. Essa definição foi ratificada por Kier e Roche (1967)⁶ e Newton e Ramsden (1982)⁷.

Definições do termo mesoiônico apareceram ao longo das décadas, de acordo com os estudos sobre estes compostos. Entretanto, várias representações envolvendo sinais positivos e negativos 13 são usados desde 1949¹. Generalizou-se a representação pela fórmula geral do Tipo 13, onde a-f são átomos ou grupo de átomos de carbono ou heteroátomos.

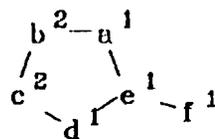


13

Em 1976 Ollis e Ramsden⁸ propuseram as estruturas genéricas 14 e 15 como sendo representativas de compostos mesoiônicos tipo A e B, respectivamente. Os sobrescritos indicam o número de elétrons π com que cada átomo contribui para o total de 8 elétrons π deslocalizados no sistema conjugado.

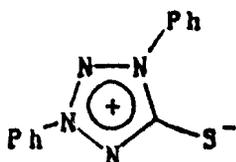


14 Tipo A

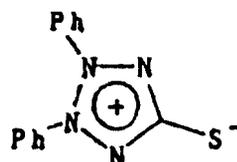


15 Tipo B

A título de exemplo, tem-se o mesoiônico 1,3-difenil-1,2,3,4-tetrazólio-5-tiolato (16), como representante do tipo A, enquanto o seu isômero 2 é do tipo B.

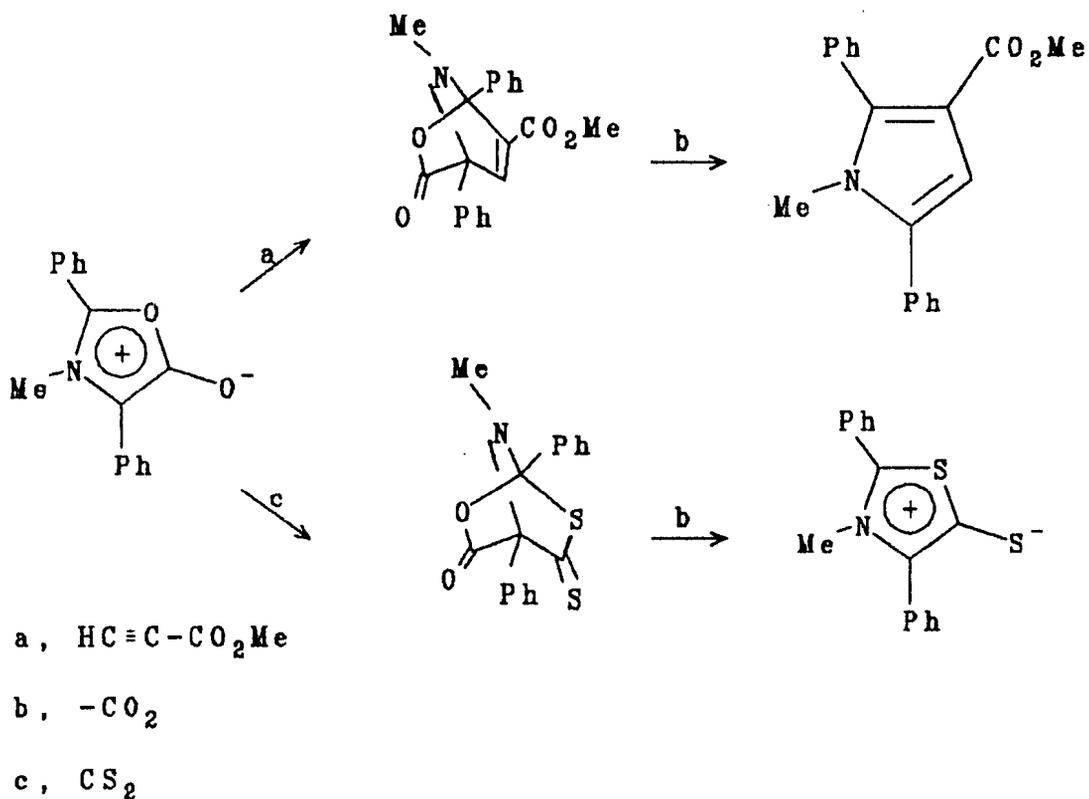


16



2

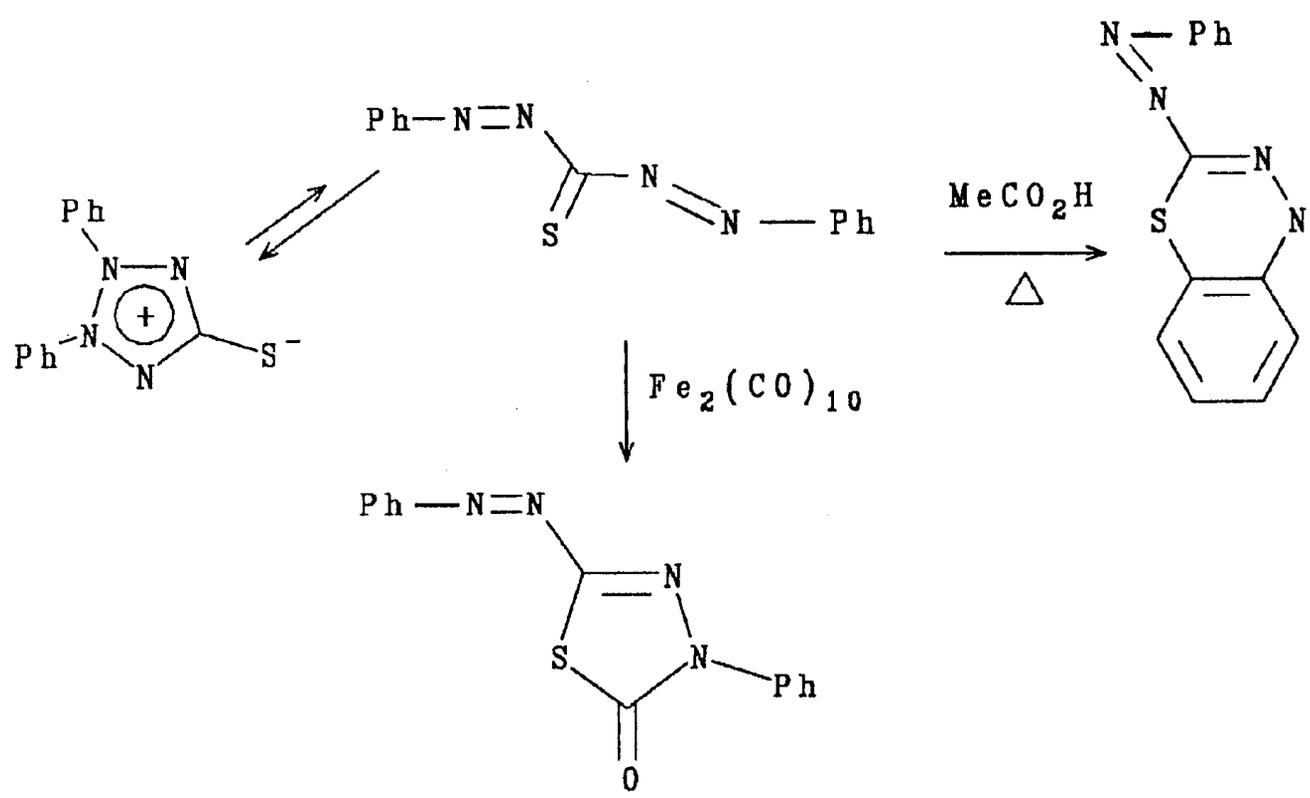
O principal aspecto que diferencia os compostos mesoiônicos do tipo A é a participação destes em reações de cicloadição 1,3-dipolar⁷ [Esquema 1].



ESQUEMA 1

A principal característica dos compostos mesoiônicos do tipo B é sofrerem facilmente abertura do anel para formar tautômeros acíclicos⁷ [Esquema 2].

Foram descritos na literatura 8, 60 compostos heterocíclicos mesoiônicos do tipo A e apenas 13 do tipo B, sendo que existem 144 e 84 estruturas teoricamente possíveis para cada tipo respectivamente (vide tabelas 1 e 2 para os sistemas A e B existentes).



ESQUEMA 2

Tabela 1- Sistemas Mesoiônicos do Tipo A (13), conhecidos⁸

Sistema/Exemplo	Átomo ou Grupo de Atomo					
	a	b	c	d	e	f
<u>Dioxólio</u>						
1,3-dioxólio-4-olato	O	CR	O	CR	C	O
<u>Oxazólio</u>						
1,3-oxazólio- 5-aminida	O	CR	NR	CR	C	NR
<u>Oxatiólio</u>						
1,3-oxatiólio-5-olato	O	CR	S	CR	C	O
<u>Diazólio</u>						
1,3-diazólio-4-tiolato	NR	CR	NR	CR	C	S
<u>Tiazólio</u>						
1,3-tiazólio-5-aminida	S	CR	NR	CR	C	NR
<u>Selenazólio</u>						
1,3-selenazólio-4-olato	NR	CR	SE	CR	C	O
<u>Ditiólio</u>						
1,3-ditiólio-4-olato	S	CR	S	CR	C	O
<u>Oxadiazólio</u>						
1,3,4-oxadiazólio-2-tiolato	O	CR	NR	N	C	S
<u>Oxatiazólio</u>						
1,3,2-oxatiazólio-5-olato	O	N	S	CR	C	O
<u>Triazólio</u>						
1,2,3-triazólio-3-aminida	N	NR	CR	NR	C	NR
<u>Tiadiazólio</u>						
1,3,4-tiadiazólio-2-tiolato	N	NR	CR	S	C	S
<u>Oxatriazólio</u>						
1,2,3,4-oxatriazólio-5-tiolato	O	N	NR	N	C	S

Tetrazólio

1,2,3,4-tetrazólio-5-olato	NR	N	NR	N	C	O
----------------------------	----	---	----	---	---	---

Tiatriazólio

1,2,3,4-tiatriazólio-5-aminida	S	N	NR	N	C	NR
--------------------------------	---	---	----	---	---	----

Ditiadiazólio

1,2,3,4-ditiadiazólio-5-olato	S	N	S	N	C	O
-------------------------------	---	---	---	---	---	---

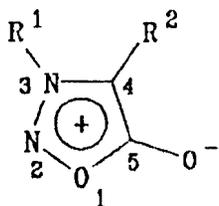
Tabela 2- Sistema Mesoiónico do Tipo B (14), conhecidos⁸

Sistema/Exemplo	Atomo ou Grupo de Atomo					
	a	b	c	d	e	f
<u>Oxazólio</u>						
1,2-oxazólio-4-olato	CR	O	NR	CR	C	O
<u>Diazólio</u>						
1,2-diazólio-4-aminida	CR	NR	NR	CR	C	NR
<u>Tiazólio</u>						
1,2-tiazólio-4-olato	CR	S	NR	CR	C	O
<u>Ditiólio</u>						
1,2-ditiólio-4-tiolato	CR	S	S	CR	C	S
<u>Tiadiazólio</u>						
1,2,5-tiadiazólio-3-olato	N	S	NR	CR	C	O
<u>Tetrazólio</u>						
1,2,3,4-tetrazólio-5-tiolato	N	NR	NR	N	C	S

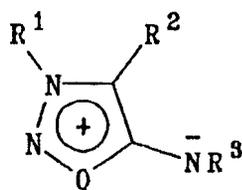
1.1.2- NOMENCLATURA

Alguns sistemas mesoiônicos possuem nomes usuais, como por exemplo as sidnonas (12), imidetos (17) e as munchonas (18).

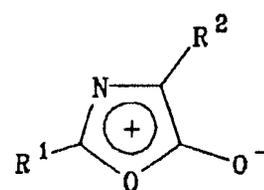
A nomenclatura utilizada pelo Chemical Abstract é baseada em normas convencionais da IUPAC considerando esse tipo de compostos como derivados de hidróxidos anidros; neste caso o nome da 3-fenilsidnona (12), passa a ser anidro-3-fenil-5-hidróxi-1-oxadiazólio-hidróxido.



12

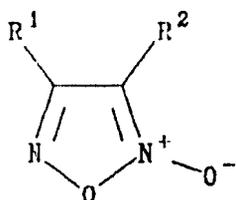
 $R^1 - Ph$ $R^2 - H$ 

17

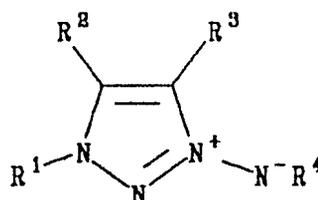


18

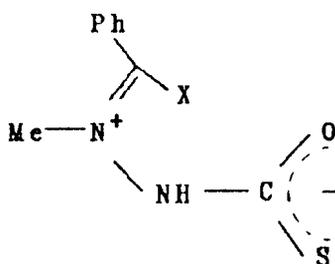
Embora simples, essa nomenclatura não é satisfatória, pois pode confundir os compostos mesoiônicos com betaínas e a característica básica dos compostos mesoiônicos é o fato de não poderem ser representados adequadamente por apenas uma estrutura totalmente covalente e não terem um comportamento típico de ilídios ou betaínas.



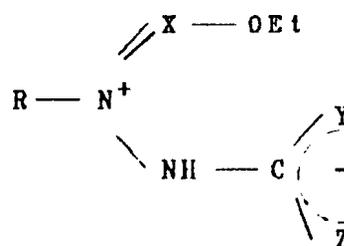
19



20



21

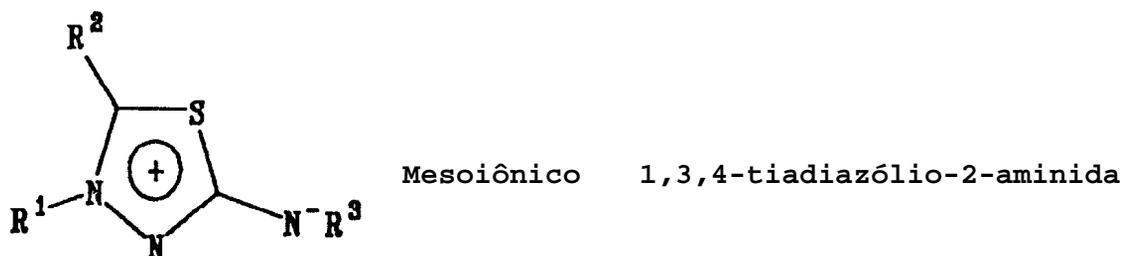
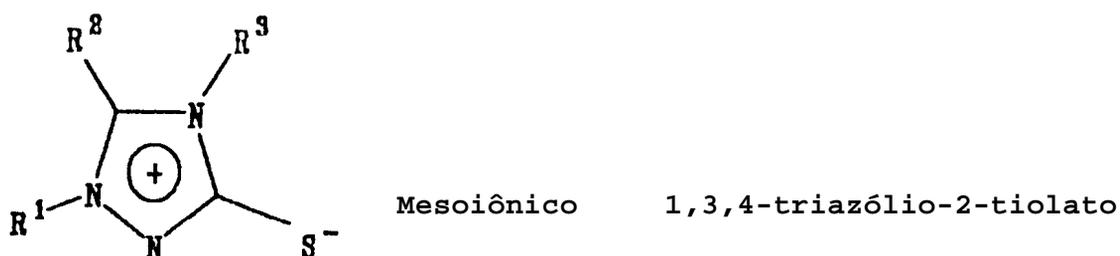
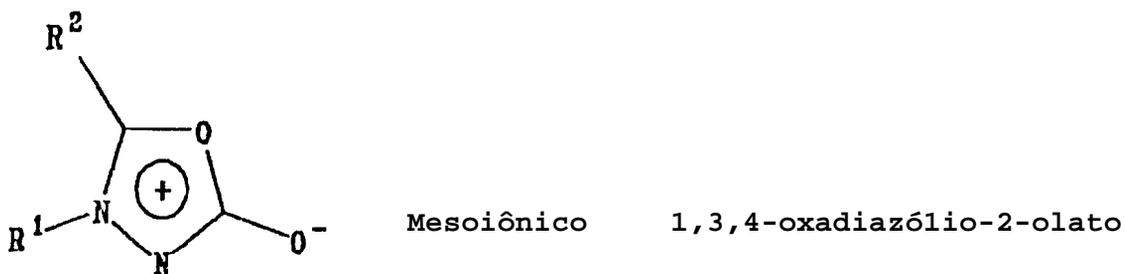


22

A atribuição de nomes para os diversos sistemas mesoiônicos tem sofrido, desde então, constantes transformações, a exemplo da

sua própria natureza.

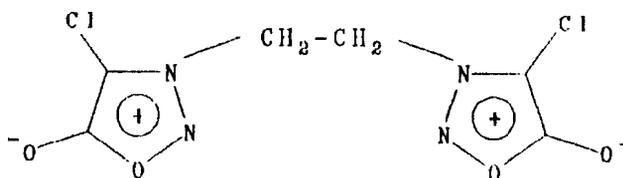
Atualmente, o sistema mesoiônico é nomeado da seguinte maneira 7-11: a palavra "mesoiônico" vem escrita antes do nome do composto, numera-se o anel de 5 membros, iniciando-se pelo heteroátomo que contribui com um par de elétrons para o sistema aromático. A regra dos menores números é obedecida para o anel, não importando o grupo exocíclico e nem os substituintes, porém, as vezes, por opção, o grupo exocíclico pode receber o menor número. Os derivados imino são denominados de aminida (vide Esquema 3).



1.1.1.3- ESTRUTURA

Desde a descoberta das sidnonas (12) e a introdução do termo mesoiônico 1,3 como uma nova classe de compostos heterocíclicos, desenvolveram-se muitos estudos teóricos 12-14 devido à necessidade do estabelecimento de uma representação adequada de tais compostos.

Thiessen e Hope¹⁵ determinaram a estrutura do derivado mesoiônico 4,4'-dicloro-3,3'-etileno-bis-1,2,3-oxadiazólio-5-olato (23) usando cálculos baseados na análise dos resultados de difração de raios-X.



23

Os valores dos comprimentos da ligação entre os átomos no anel, com exceção da ligação C-O, estão situados entre os de uma ligação simples e uma dupla, comparáveis aos comprimentos de ligação aromáticos C-C no benzeno (1,397Å) e C=N na piridina (1,340Å). A Figura 1 mostra os comprimentos de ligações para o composto 23.

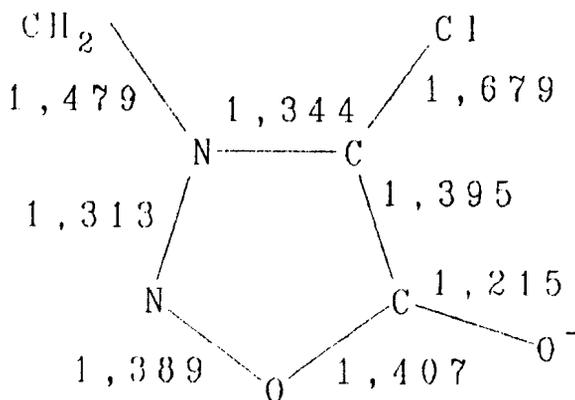
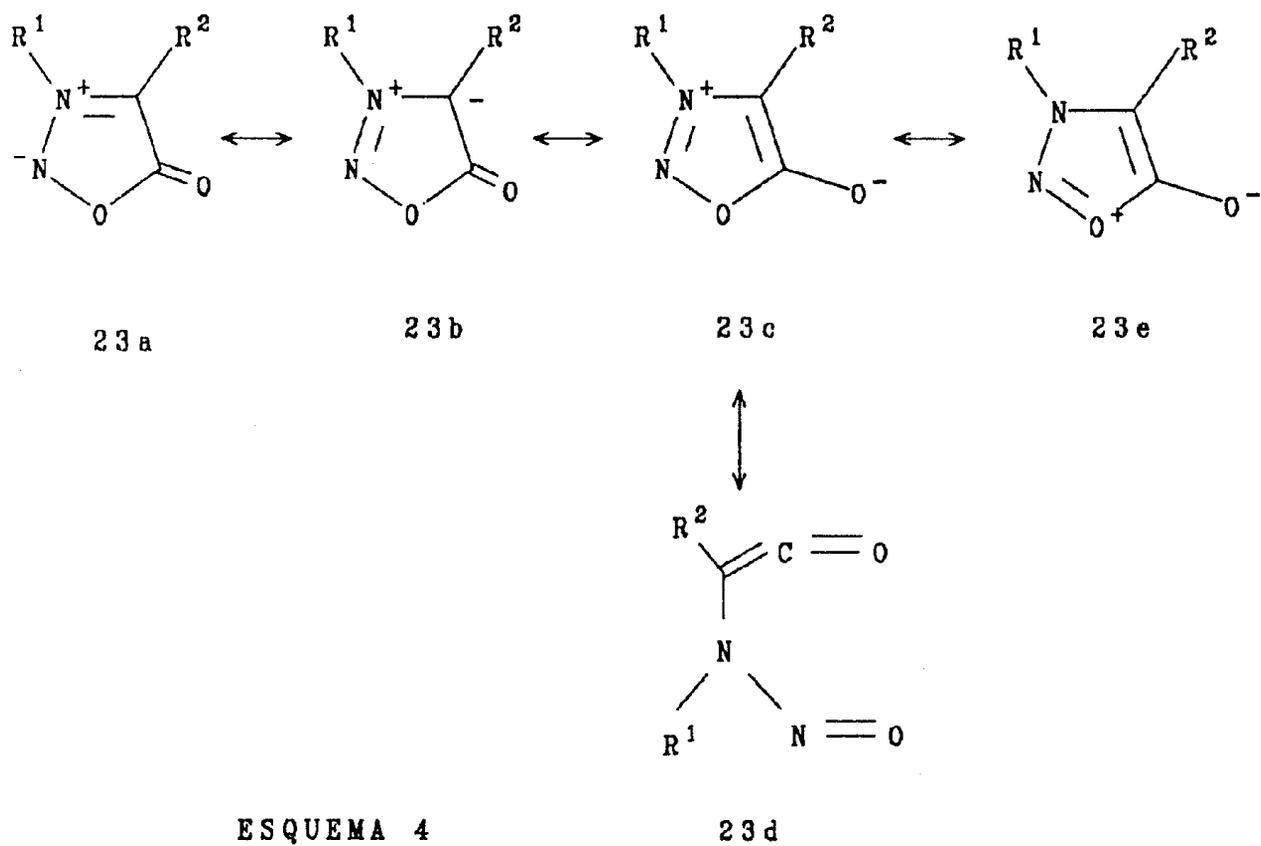
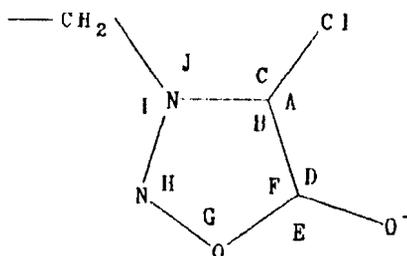


FIGURA 1- Comprimento de ligação (A), 23.

O comprimento da ligação C-O exocíclico (1,215Å; 1,19Å-1,20Å na 4-hidroxycumarina), menor do que o esperado para um átomo de oxigênio que suporta uma grande carga negativa e o comprimento da ligação C-O anelar (1,407Å; 1,362Å no furano) maior do que o esperado, associados a surpreendente deformação do ângulo de ligação C-O exocíclico [(135,5°), (Figura 2)] sugerem uma contribuição significativa da forma canônica acíclica (23d) para a estrutura mesoiônica deste sistema (vide Esquema 4).

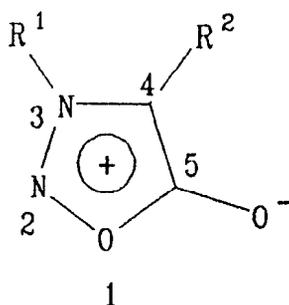




A=126,7°	D=135,5°	G=111,3°
B=107,2°	E=121,2°	H=103,8°
C=125,1°	F=103,3°	I=118,0°
		J=127,6°

FIGURA 2- Ângulos de Ligação, 23.

Kier e Roche⁶ realizaram cálculos de orbitais moleculares para a 3-fenil-sidnona (12) e 3-metil-sidinona (24), utilizando-se da técnica W-Hückel. As tabelas 3 e 4 mostram os resultados obtidos para as ordens de ligações e densidade eletrônica.



12 $R^1 = \text{PH}$; $R^2 = \text{H}$

24 $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{H}$

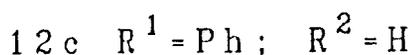
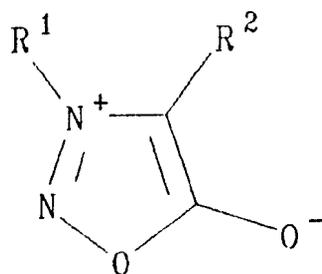
TABELA 3: Densidade de Carga (12) e (24)⁶

Átomos	[R ¹ =Ph;R ² =H]	[R ¹ =CH ₃ ;R ² =H]	[R ¹ =CH ₃ ;R ² =H]
1	0,078	0,080	-0,079
2	-1,360	-0,119	-2,040
3	0,434	0,421	0,263
4	0,031	0,044	-0,139
5	0,094	0,100	0,455
6	-0,539	0,530	-0,487

TABELA 4: Ordem de ligação (12) e (24)⁶

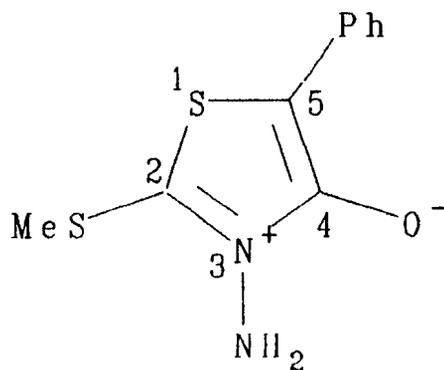
Ligação	[R ¹ =Ph;R ² =H]	[R ¹ =CH ₃ ;R ² =H]	[R ¹ =CH ₃ ;R ² =H]
1-2	0,216	0,222	0,272
2-3	0,560	0,569	0,639
3-4	0,406	0,503	0,651
4-5	0,670	0,660	0,399
5-6	0,629	0,635	0,802
1-5	0,220		

O átomo de oxigênio exocíclico 06 suporta uma elevada densidade de carga negativa [-0,539 (12) e -0,487 (24); Tabela 3], sugerindo um maior caráter de ligação dupla. O átomo de nitrogênio N3 suporta uma elevada densidade de carga positiva [0,434 (12) e 0,421, 0,263 (24); Tabela 3]. A ordem de ligação entre os dois átomos de carbono C4-C5 [0,670 (12) e 0,660 (24); Tabela 4] e a menor ordem de ligação para os átomos de oxigênio e nitrogênio O1-N2 [0,216 (12) e 0,222, 0,272 (24); Tabela 4] e ainda para os átomos de carbono e oxigênio C5-O1 [0,222 (24); Tabela 4], sugerem uma importante contribuição das formas canônicas 12c e 24c na estrutura destes compostos.



As cargas positivas no átomo de nitrogênio N3 e a negativa sobre o átomo de carbono C4 [Tabela 3], são justificadas também por análise de RMN de 1H ¹⁶. Os resultados obtidos para a alta ordem de ligação entre C5 e 06 [Tabela 4], são coerentes com estudos de difração de raios-X e I.V. (infravermelho)¹⁷.

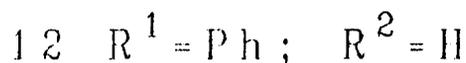
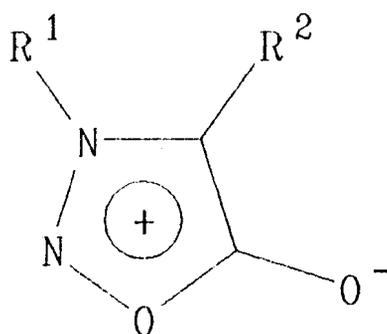
Abrahamsson e colaboradores¹⁸ examinaram a estrutura do derivado mesoiônico 2-metil-3-amino-5-fenil-1,3-tiazolio-4-olato (25). Foi observado que o comprimento da ligação C4-O (exocíclico) é muito maior que o observado para as sidnonas [1,330Å; 1,215Å (Figura 1; pág. 13). Sugeriu-se uma estrutura na qual uma maior carga negativa estaria associada ao átomo de oxigênio. Os comprimentos das ligações c4-c5 (1,31Å; correspondendo a uma ligação dupla), C5-S1 (1,81Å; correspondendo a uma ligação simples) e C2-SMe (1,77Å; 1,72Å no tiofeno) são condizentes com a estrutura betaínica 25.



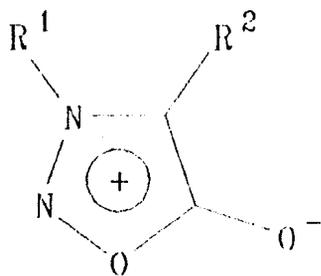
1.1.4- AROMATICIDADE

A estrutura não clássica dos compostos mesoiônicos pode ser representada pelas várias formas canônicas apresentando cargas separadas, como por exemplo as sidnonas (12) (vide Esquema 4).

Os dados espectrais de RMN ^1H têm sido citados como a prova mais convincente da aromaticidade das sidnonas (12)¹⁶.



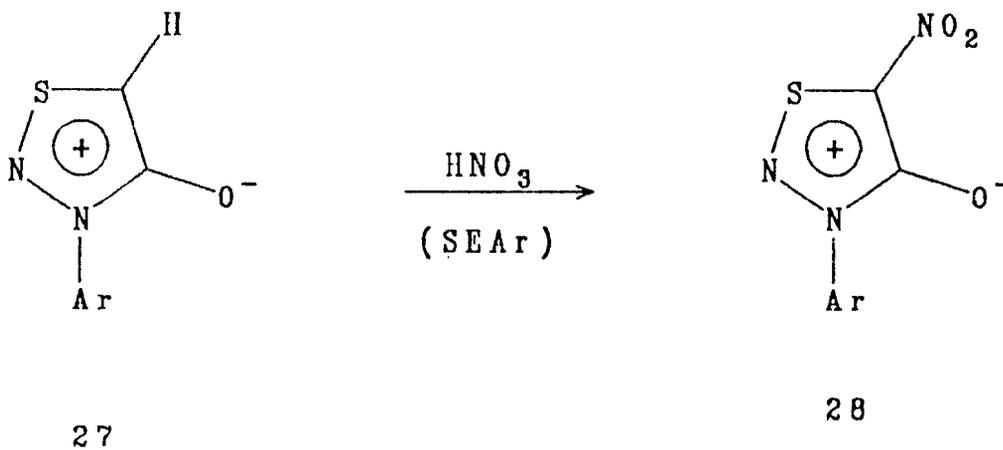
Cálculos baseados no estudo da difração de raios-X para o derivado mesoiônico 3-(p-bromofenil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato (26) indicam que o comprimento da ligação C5-O (exocíclico) corresponde essencialmente a uma ligação dupla C=O (1,20Å) e que a ligação C5-O (não exocíclico) aproxima-se mais de uma ligação simples (1,42Å). O anel é essencialmente plano com valores para os comprimentos de ligações entre O-N e O-C5 situados entre ligações simples e dupla¹⁹.



26 $R^1 = p\text{-bromofenil}$

$R^2 = H$

Duffin e Kendall²⁰ observaram reações de substituição eletrofílica aromática tais como bromação e nitração em derivados do sistema mesoiônico 1,2,3-tiadiazólio-4-olato (27) (Esquema 5).



ESQUEMA 5

1.1.5- PROPRIEDADES ESPECTROMÉTRICAS

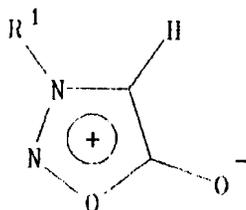
De uma maneira geral, na literatura não são encontrados trabalhos que tratam das propriedades espectrométricas e espectroscópicas dos compostos mesoiônicos. Desse modo, não se pode afirmar que haja, entre os compostos mesoiônicos, características estruturais gerais marcantes o suficiente para que se possa caracterizá-los perfeitamente por estes métodos. Em geral utiliza-se, para fins de identificação, alguma propriedade espectrométrica ou espectroscópica que seja mais ou menos característica para os derivados de um mesmo sistema mesoiônico. Assim, as técnicas de ultravioleta, infravermelho e ressonância magnética nuclear constituem um suporte geral para a determinação da grande possibilidade de variação estrutural nos compostos mesoiônicos, enquanto que a espectrometria de massa é usada para distinguir os pares isoméricos de mesoiônicos²¹. Estudos em espectrometria de ressonância magnética nuclear de ^{13}C são pouco efetuados²¹⁻²³.

Pretende-se, neste capítulo, apresentar um resumo de algumas propriedades espectrométricas e espectroscópicas para os sistemas direta ou indiretamente relacionados com os trabalhos desenvolvidos nesta Tese, com o intuito de fornecer subsídios para justificar as classificações a serem propostas no capítulo destinado à Discussão dos Resultados.

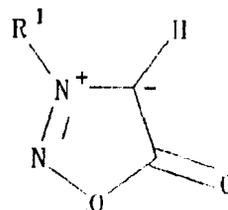
1.1.5.1- RMN ^1H

Em geral, os espectros de ressonância magnética nuclear protônica dos compostos mesoiônicos não são muito característicos. No entanto, em algumas circunstâncias, principalmente quando existem átomos de hidrogênio ligados diretamente ao anel mesoiônico, pode-se obter informações importantes acerca da estrutura destes compostos pela observação dos deslocamentos químicos destes prótons, o que possibilita que se faça inferências sobre a aromaticidade e a distribuição de cargas no anel mesoiônico.

O deslocamento químico observado²⁴ para o próton ligado ao átomo de carbono C4 dos derivados do sistema mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (29) se encontra em campo mais alto do que o esperado²³, tendo sido sugerido que a proteção diamagnética desses prótons é devida à contribuição significativa de algumas formas canônicas, na estrutura do híbrido de ressonância, de modo que uma densidade de carga negativa relativamente elevada esteja localizada no átomo de carbono C4 29b.



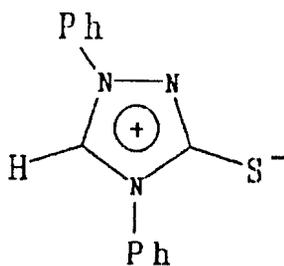
29



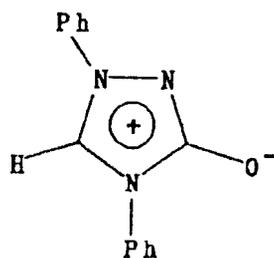
29b

Trabalhos mais recentes de cálculos de densidade eletrônica fundamentaram essa proposta. O valor do deslocamento químico para o próton ligado ao átomo de carbono C4 dos derivados do sistema mesoiônico 29 varia de $\nu = 6,2$ ppm a $\nu = 6,8$ ppm.

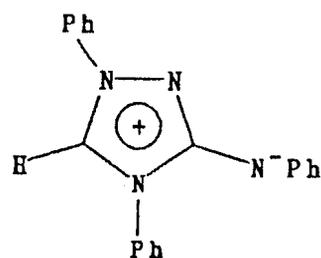
No sistema mesoiônico 1,4-difenil-1,3,4-triazólio-2-tiolato (30) observa-se deslocamentos químicos para o próton ligado ao átomo de carbono C5 em campo mais baixo²⁶ ($\nu_{\text{H}} = 10,40$ ppm) quando comparado com os deslocamentos químicos do próton ligado ao átomo de carbono C4 29²⁴. Os correspondentes mesoiônicos análogos 1,4-difenil-1,3,4-triazólio-2-olato (31) ($\nu_{\text{H}} = 10,10$ ppm) e 1,4,6-trifenil-1,3,4-triazólio-2-imideto (32) ($\nu_{\text{H}} = 10,45$ ppm), mostram também uma grande desproteção para o próton ligado ao anel mesoiônico²⁶⁻²⁸.



30

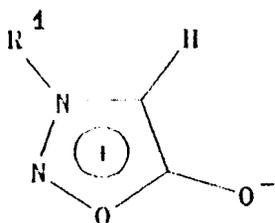


31

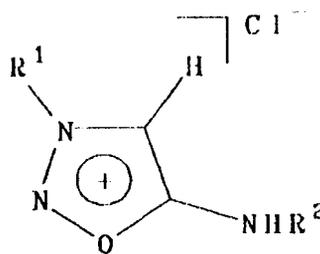


32

Nos ácidos conjugados 33 dos derivados do sistema mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-aminida os deslocamentos químicos também se encontram em campo mais baixo do que nos derivados do sistema mesoiônico 1,2,3-oxadiazólio-5-olato (29)²⁵. Isso se deve provavelmente, ao menor efeito da conjugação $>C=C-NHR \longleftrightarrow >\overset{-}{C}-C=\overset{+}{N}HR$ em 33 em relação a conjugação $>C=C-O^- \longleftrightarrow >\overset{-}{C}-C=O$ composto 29.



29

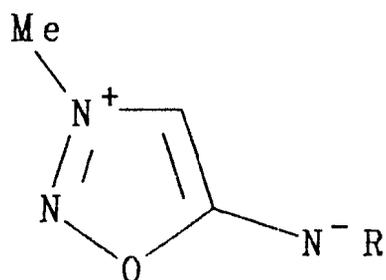


33

1.1.5.2- RMN ^{13}C

Existem poucos trabalhos na literatura sobre o estudo de ressonância magnética nuclear de ^{13}C de compostos mesoiônicos e de compostos heterocíclicos relacionados.

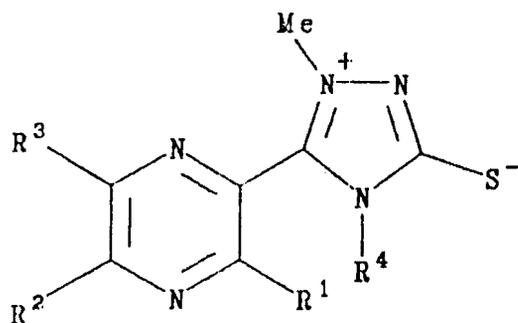
Yasunkii e Kholodov²⁵ obtiveram deslocamentos químicos em campo relativamente alto para o carbono C4 do mesoiônico 3-metil-1,2-3-oxadiazólio-5-aminida (34).



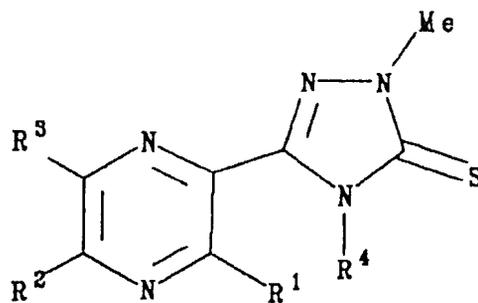
	<u>^{13}C</u>
C 4	97,3 ppm
C 5	170,4 ppm
Me	40,1 ppm

34

Shutske e Agnew²⁹ estudaram diversos derivados do sistema mesoiônico 1,2,4-triazólio-3-tiolato (35), comparando seus resultados com os obtidos para os triazólio-3-tionas (36) isoméricos.



35

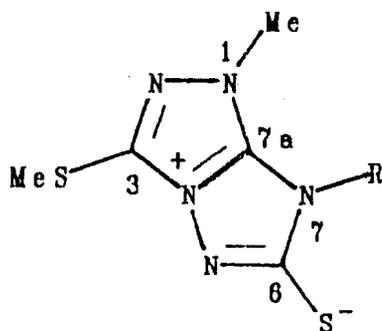


36

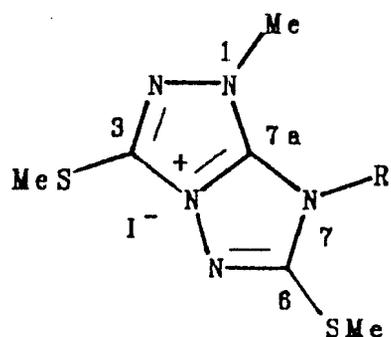
	¹³ C
C3	168,7 - 170,6 ppm
C5	143,2 - 144,9 ppm

	¹³ C
C3	168,4 - 168,4 ppm
C5	145,2 - 146,1 ppm

Molina e Colaboradores³⁰ sintetizaram novos compostos mesoiônicos pertencentes ao sistema conjugado 1,2,4-tiazólio[4,3-b]-1,2,4-triazólio (37) e (38).



37



38

	<u>R</u>
37 a ; 38 a	C_6H_5
37 b ; 38 b	$p-ClC_6H_4$
37 c ; 38 c	$p-CH_3C_6H_4$
37 d ; 38 d	$p-BrC_6H_4$

A Tabela 5 apresenta os assinalamentos de ^{13}C para os compostos 37 e 38. Segundo os autores, os átomos de C6 estão mais desprotegidos nos compostos 37a-37d devido ao caráter de ligação dupla da ligação C6-S⁻. As diferenças encontradas entre os deslocamentos químicos para os carbonos dos compostos 37a-37d em relação a 38a-38d são de aproximadamente: -3ppm para os carbonos ipso, -1ppm para os carbonos orto, +1,5 para os carbonos meta e +3ppm para os carbonos para, as quais não estão relacionadas a efeitos estéricos, que afetariam principalmente os carbonos das posições orto e meta.

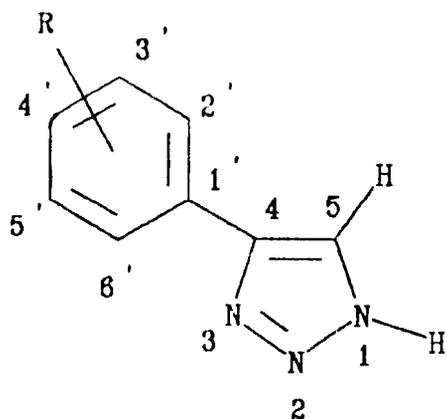
TABELA 5- Deslocamento Químico de ^{13}C de 1,2,4-triazólio[4.3-b]-
-1,2,4-triazólio (37) e (38) (ppm)³⁰

Comp	C3	C6	C7a	N1-CH ₃	C3-SMe	C6-SMe	Ci	Co	Cm	Cp
37a	136,3	175,9	144,6	35,8	13,6	-	131,6	128,4	128,8	129,4
37b	136,3	176,1	144,8	35,9	13,6	-	130,5	130,3	128,9	134,0
37c	136,4	n.o.	144,4	35,8	13,6	-	129,0	128,1	129,9	139,0
37d	136,3	175,7	144,5	35,9	13,6	-	130,9	130,5	131,8	122,7 ^a
38a	138,6	162,3	146,1	36,6	14,2 [*]	14,4 [*]	128,2	127,3	130,4	132,0
38b	138,9	162,4	146,3	36,8	14,3 [*]	14,6 [*]	127,2	129,6	130,7	136,9
38c	138,6	162,5	146,2	36,5	14,1 [*]	14,3 [*]	125,6	127,0	130,7	142,1 ^b
38d	138,7	162,2	146,0	36,7	14,2 [*]	14,5 [*]	127,4	129,5	133,5	125,6

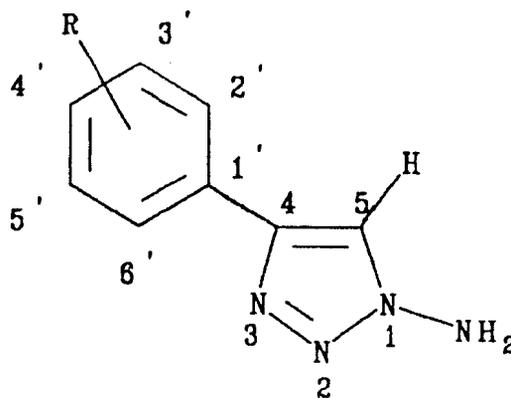
^a_{c_p}-He:20,7; ^b_{c_p}-He:20,8

* podem ser interconvertidos.

Kleinpter e colaboradores³¹ estudaram compostos heterocíclicos semelhantes aos mesoiônicos, tendo sido apresentados assinalamentos de ^{13}C para duas séries de substituíntes 1,2,3-triazólio (39) e (40).



39

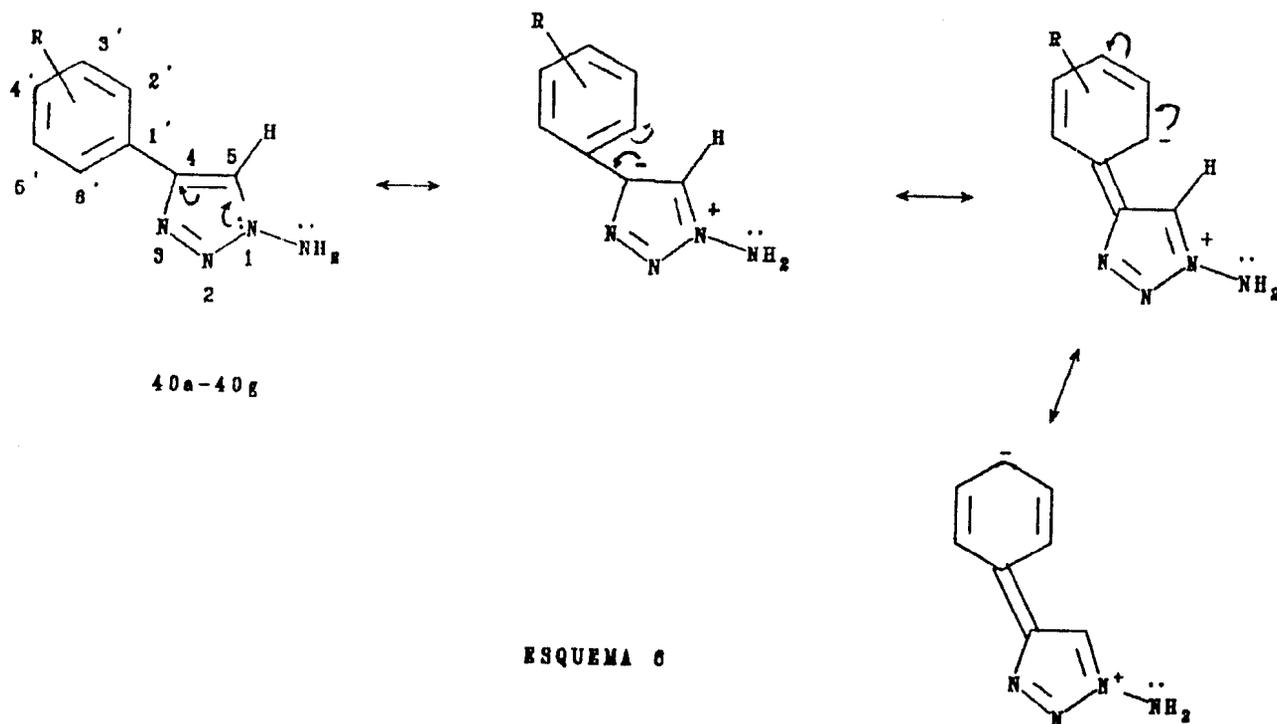


40

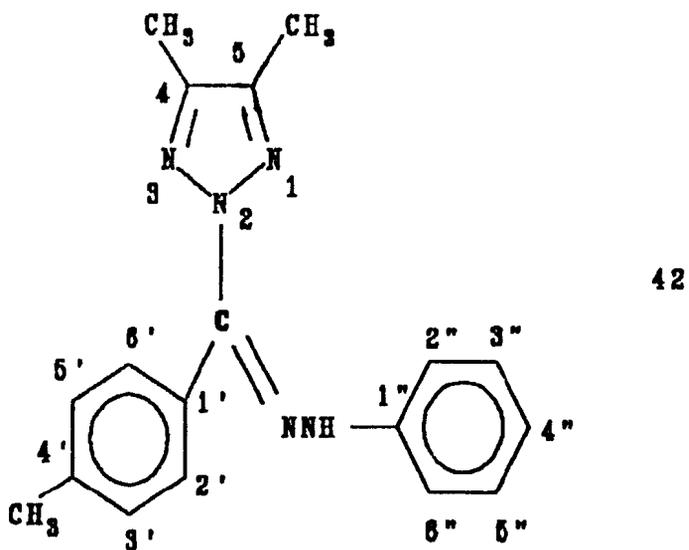
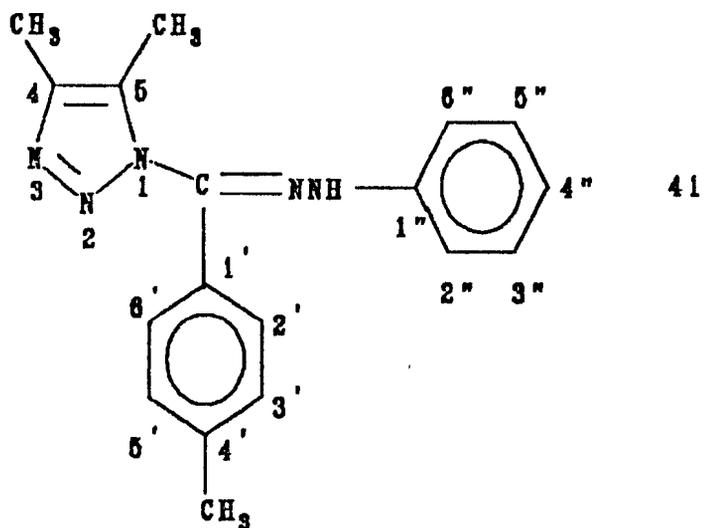
	<u>R</u>
39 a ; 40 a	4' - OMe
39 b ; 40 b	4' - t-Bu

Os valores para os deslocamentos químicos de C1' e C6' foram assinalados³¹ por comparação com valores já determinados de efeitos conhecidos de substituintes em sistemas aromáticos. Foi sugerido³¹ que as diferenças entre os sistemas 1,2,3-triazólio (39) e 1-amino-1,2,3-triazólio (40), encontrados na Tabela 6, se devem ao caráter +M do grupo 1-amino em 40a-40g, que acarreta um aumento na densidade eletrônica do sistema 1,2,3-triazólio, protegendo os átomos de carbono orto e para e desprotegendo o átomo de carbono ipso do grupo fenila.

O Esquema 6 mostra que o grupo 1-amino não exerce caráter +M como sugerem os autores. No entanto o mais provável é que o caráter +M do nitrogênio N1 do composto 40 é fortalecido pela presença do grupo 1-amino. Há uma diminuição na densidade eletrônica dos átomos de carbonos C4, C2', C6' e C4' [40a-40g] (vide Esquema 6), que explica o fato desses átomos de carbono encontrarem-se mais protegidos (vide Tabela 6) quando comparados com os átomos de carbono correspondentes nos compostos 39a-39g.



Bozhilova e Colaboradores³² caracterizaram por RMN ¹³C compostos heterocíclicos semelhantes aos compostos mesoiônicos. Os autores sintetizaram os 1- e 2-hidrazonoil-1,2,3-triazólio (41) e (42).



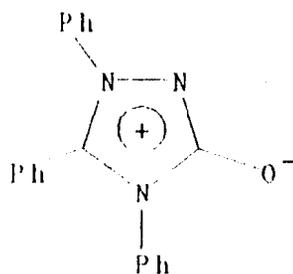
A Tabela 7 mostra os deslocamentos químicos de ^{13}C para os compostos 41 e 42. Para os átomos de carbono triazólio C4 e C5 os deslocamentos químicos são 141,2 e 130,5ppm respectivamente e para os átomos de carbono metílicos CH_34 e CH_35 são 10,2 e 7,9ppm respectivamente. Esses deslocamentos químicos são típicos para 1-substituído-4-5-dimetil-1,2,3-triazólio 32. Em contraste, o composto isomérico 42 mostra para os mesmos átomos de carbono triazólio C4 e C5 apenas um deslocamento químico em 143ppm e para os átomos de carbono metílicos CH_34 e CH_35 foi observado, também, apenas um deslocamento químico em 9,9ppm.

TABELA 7- Deslocamento Químico de 1- e 2-hidrazonoil-1,2,3-triazólio (41) e (42) (ppm)³²

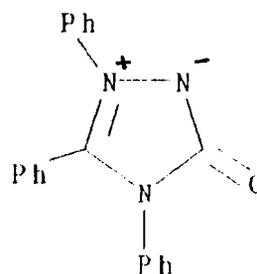
Com.	C4	C5	C6	C1'	C2'	C3'	C4'	C1''	C2''	C3''	C4''
41	141,2	130,5	129,0	130,5	125,1	129,5	139,4	143,5	113,6	129,1	121,4
42	143,2	143,2	129,9	130,8	128,1	128,8	138,8	144,0	113,2	129,1	120,4
41	CH_34	(10,2);	CH_35	(7,9);	CH_34' (21,36)						
42	CH_34	(9,9);	CH_35	(9,9);	CH_34' (21,3)						

1.1.5.3- ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os compostos mesoiônicos que possuem grupo carbonila mostram uma apreciável variação nas frequências de absorção de acordo com o caráter iônico do grupo carbonila. Por exemplo³³, para 1,2,3-trifenil-1,3,4-triazólio-5-olato (43) a frequência de absorção (C=O) ocorre a 1675cm^{-1} enquanto que 1,2,3-trifenil-1,3,4-triazólio-5-ona (44) ocorre a 1705cm^{-1} .

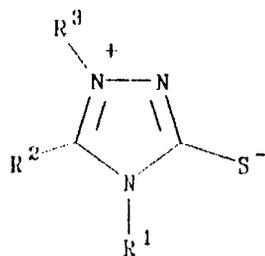


43

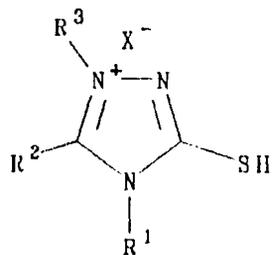


44

A espectroscopia no I.V. para os derivados do sistema mesoiônico 1,2,4-triazólio-3-tiolato (8) não é muito característica. Os derivados 8 apresentam uma absorção, devido ao estiramento da ligação C-S com frequência variando entre 1320 a 1330cm^{-1} 33,34, enquanto que os ácidos conjugados 45 deste mesmo sistema mesoiônico mostram absorções características em aproximadamente 2760cm^{-1} para o grupo exocíclico S-H.

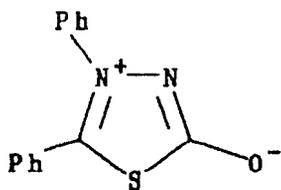


8

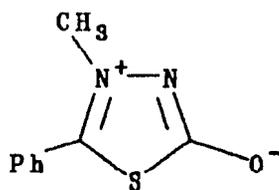


45

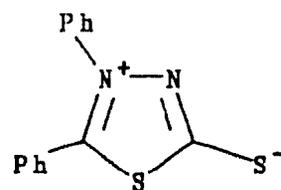
A Tabela 8 mostra as diferenças³⁵ nas frequências de absorção para os derivados dos sistemas mesoiônicos 1,3,4-tiadiazólio (46-49) e 1,3,4-oxadiazólio (50-53).



46

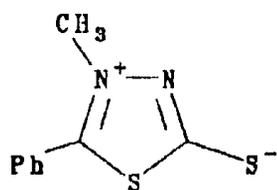


47

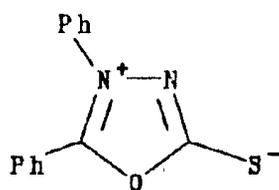


48

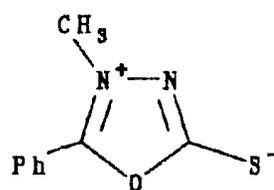
Os sistemas 46,47 mostram absorções mais fortes em 1650cm^{-1} que pode ser atribuída ao estiramento da ligação olato. Essa frequência é menor do que a absorção do olato nas isosidnonas (52,53) ($1758-1770\text{cm}^{-1}$).



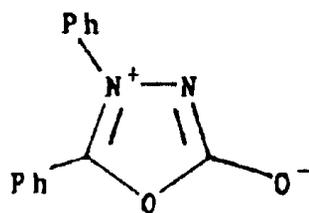
49



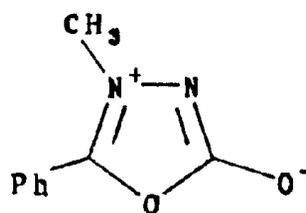
50



51



52



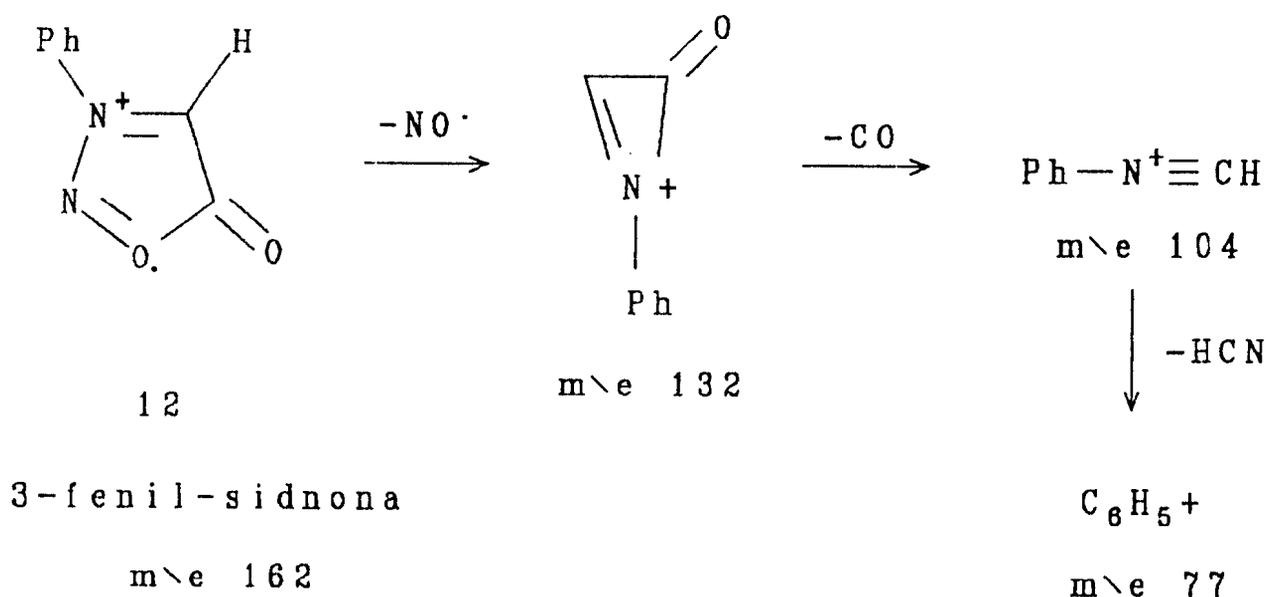
53

TABELA 8- Freqüências de Absorção de 1,3,4-tiadiazólio (46-49) e 1,3,4-oxadiazólio (50-53)³⁵

Compostos	C-O ⁻	C-S ⁻
46,47	1650	-
48,49	-	1350
50,51	-	1420
52,53	1758-1770	-

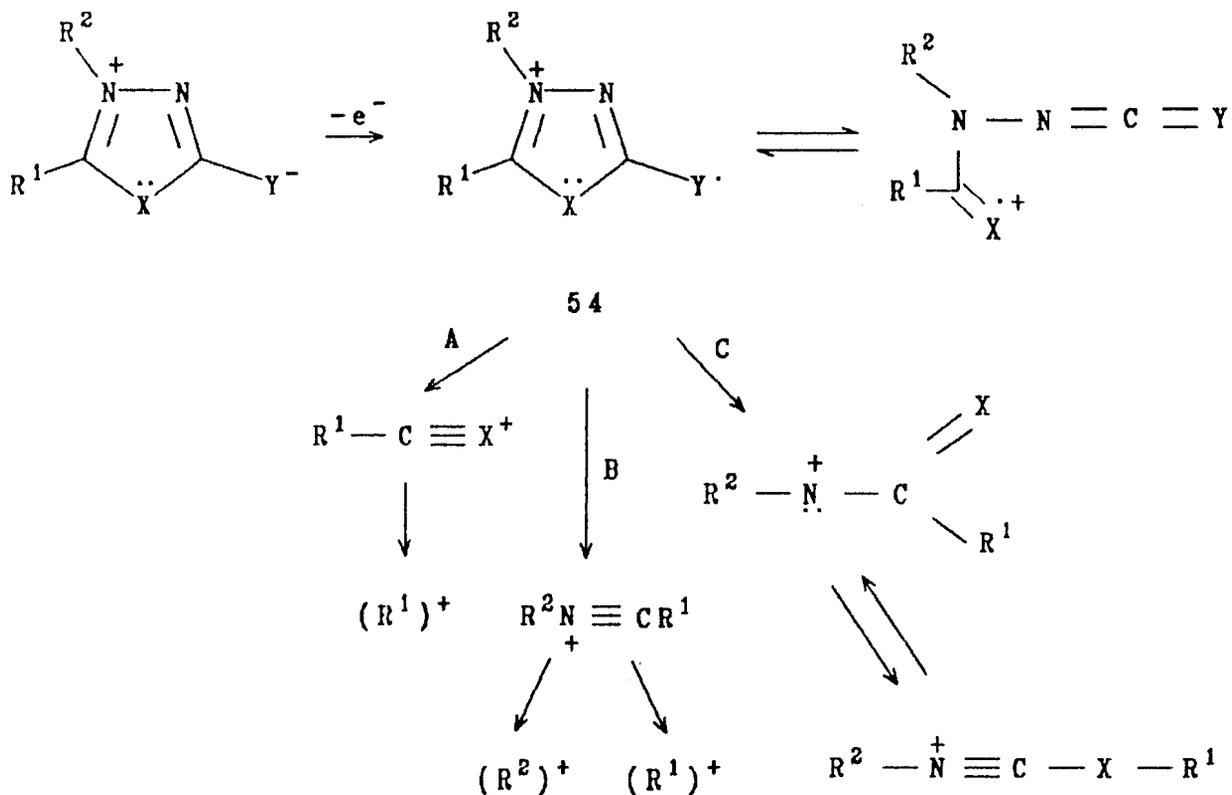
1.1.5.4- ESPECTROMETRIA DE MASSA

Dentre os compostos mesoiônicos, as sidnonas são os mais estudados e a sua espectrometria de massa é a mais conhecida. O processo de fragmentação^{36,37} é caracterizado pela perda do grupo NO^\cdot de seu íon molecular, seguido pela eliminação de CO (vide Esquema 7).



ESQUEMA 7

Ollis e Ramsdem³⁸ analisaram a fragmentação de várias classes de compostos mesoiônicos com estrutura geral⁵⁴ (vide Esquema 8).



ESQUEMA 8

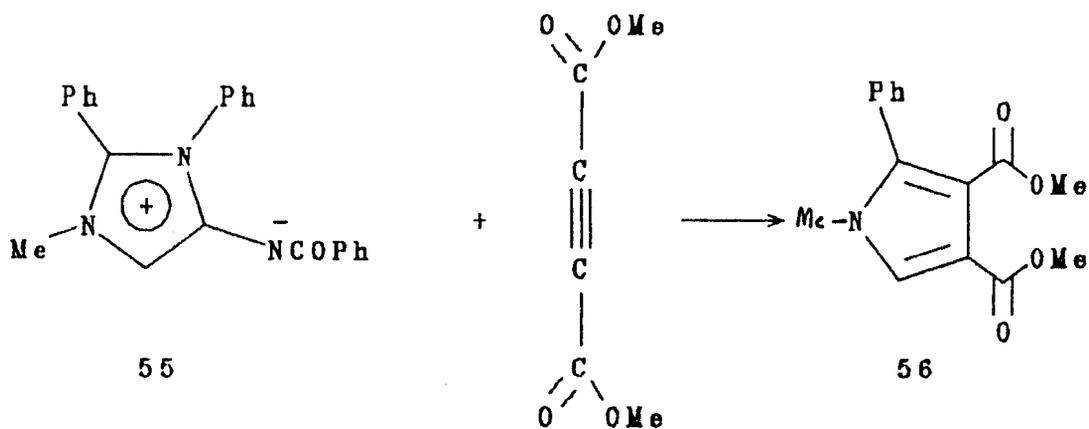
O caminho A mostra o íon $R^1-C \equiv X^+$, que fragmenta-se posteriormente, dando o íon $(R^1)^+$. O caminho B forma o íon $R^2-N^+ \equiv C - R^1$ que por fragmentação origina os íons $(R_1)^+$ e $(R_2)^+$.

O padrão de fragmentação é simples, mostrando o íon molecular 54 que, aparentemente, fragmenta-se por dois caminhos principais³⁸. Segundo os autores, em alguns casos, observa-se também a fragmentação pelo caminho C, que forma o nitrênio $R^2-N^+-C(R^1)=X$ ou seja sua forma rearranjada $R^2-N^+ \equiv C - X - R^1$.

1.1.6- PROPRIEDADES QUÍMICAS

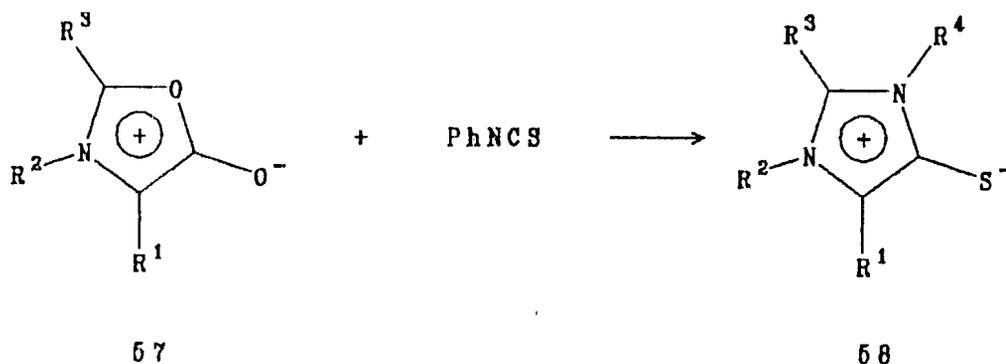
1.1.6.1- REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

Os compostos mesoiônicos do tipo A (Pág.3 e 4) sofrem reações de cicloadição 1,3-dipolar, como por exemplo 55 em presença de acetilenodicarboxilato de metila fornecendo 56 [Esquema 9]^{38,39}.



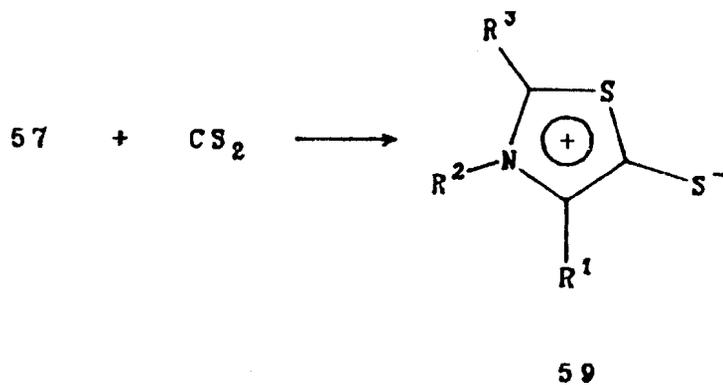
ESQUEMA 9

O mesoiônico 1,3-diazólio-4-tiolato (58) foi preparado pela adição de isotiocianato de fenila ao mesoiônico 1,3-oxazólio-4-olato (57) [Esquema 10]⁴⁰.



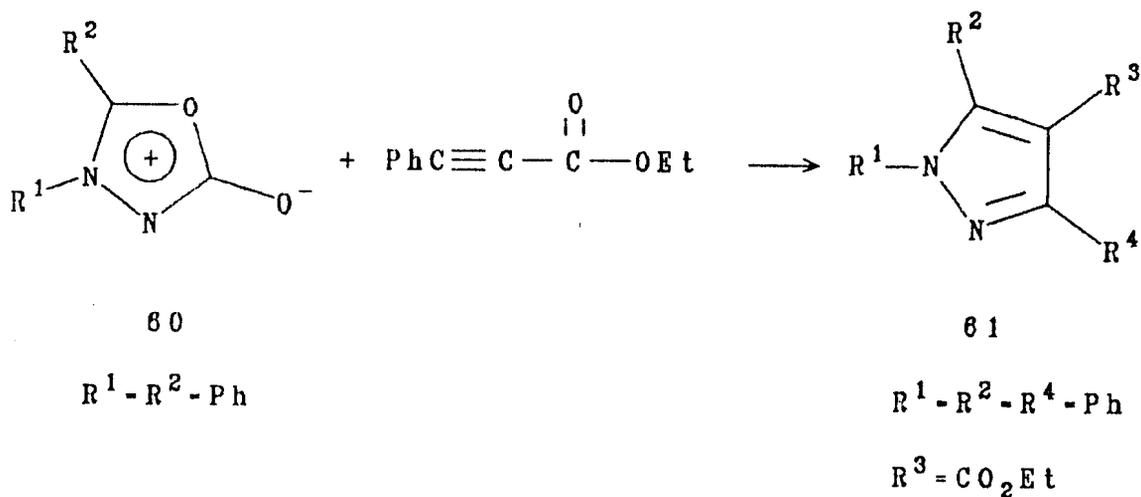
ESQUEMA 10

O composto 1,3-tiazólio-5-tiolato (59) é facilmente preparado por cicloadição 1,3-dipolar de dissulfeto de carbono ao mesoiônico 1,3-oxadiazólio-4-olato (57) [Esquema 11]⁴¹.



ESQUEMA 11

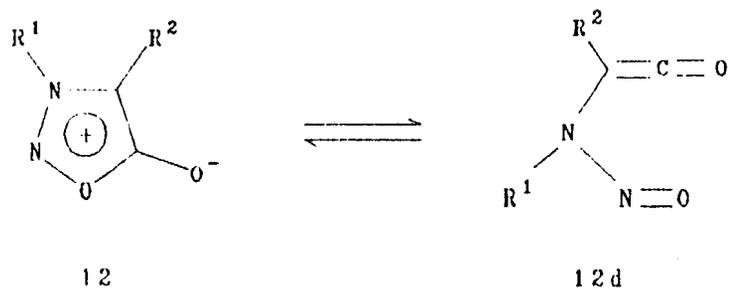
Isosidnonas reagem com alcenos para dar pirazóis. Por exemplo, 4,5-difenilisosidnona (60) reage com fenilpropiolato de etila para produzir 4-etoxicarbonil-1,3,5-trifenilpirazol (61) [Esquema 12]^{42,43}.



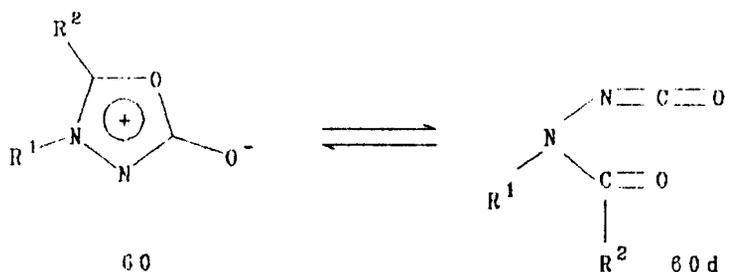
ESQUEMA 12

1.1.6.2- TAUTOMERISMO

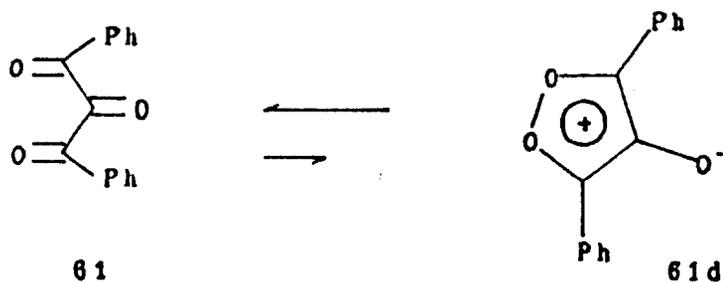
Embora o tautomerismo anel-cadeia seja de existência duvidosa em compostos mesoiônicos do tipo A as sidnonas (12) são susceptíveis de apresentarem tautomerismo anel-cadeia envolvendo o isômero N-nitroso-ceteno (12d)^{44,45}.



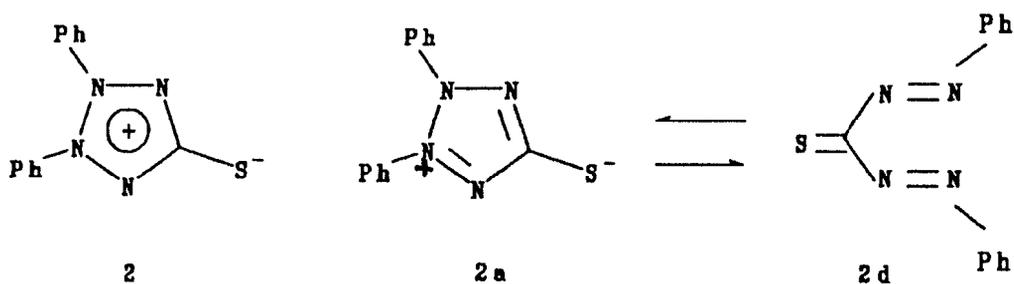
Similarmente, um equilíbrio entre isosidnonas (60) e seus isômeros acil-aminoisocyanatos (60d), foram observadas^{46,47}.



O tautomerismo anel-cadeia é, aparentemente, uma propriedade de grande significado para os sistemas mesoiônicos do tipo B (Pág. 3 e 4). Por exemplo, a tri-cetona (61) é mais estável do que o seu isômero mesoiônico 61d⁴⁸.

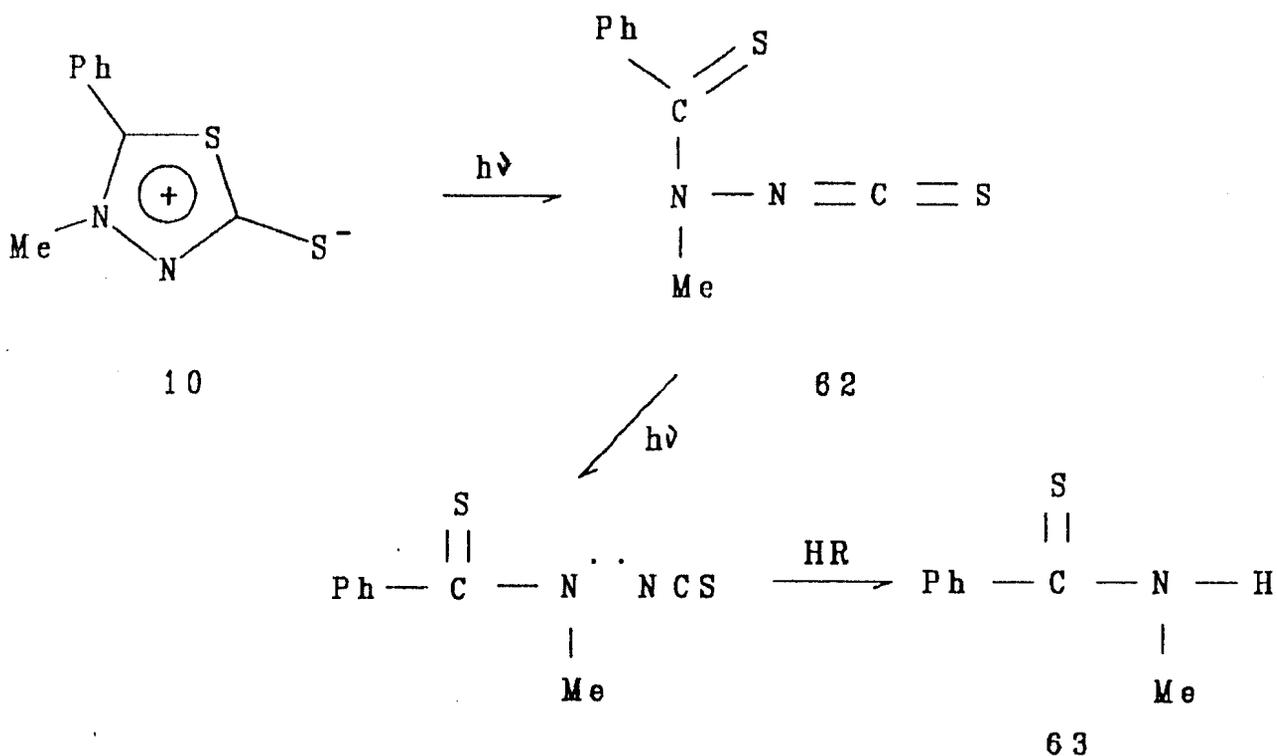


Boyd e colaboradores^{49,50} sugerem uma explicação mecanística, através do tautomerismo anel-cadeia, para reações de cicloadição envolvendo a deidroditizona (2), pertencente ao sistema tetrazólio dos compostos mesoiônicos do tipo B. O composto 2 pode participar de dois tipos distintos de reações de cicloadição que podem ser satisfatoriamente interpretadas em termos de um equilíbrio envolvendo os tautômeros 2a e 2d.



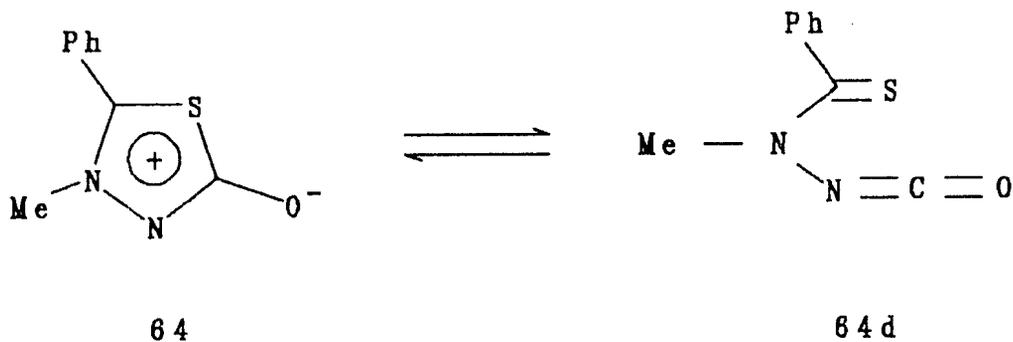
1.1.6.3- FOTOQUÍMICA

Irradiação do mesoiônico 5-fenil-4-metil-1,3,4-tiadiazólio-2-tiolato (10) feita em acetonitrila a 2537\AA , por 3 horas, a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio, usando uma lâmpada de mercúrio, forneceu o intermediário 62⁵¹. O acompanhamento da reação foi feito por medidas na região do infravermelho, em tempos convenientes, quando verificou-se o aparecimento da banda de absorção na região de 2060 cm^{-1} ($-\text{N}=\text{C}=\text{S}$) do intermediário 62 (vide Esquema 13).

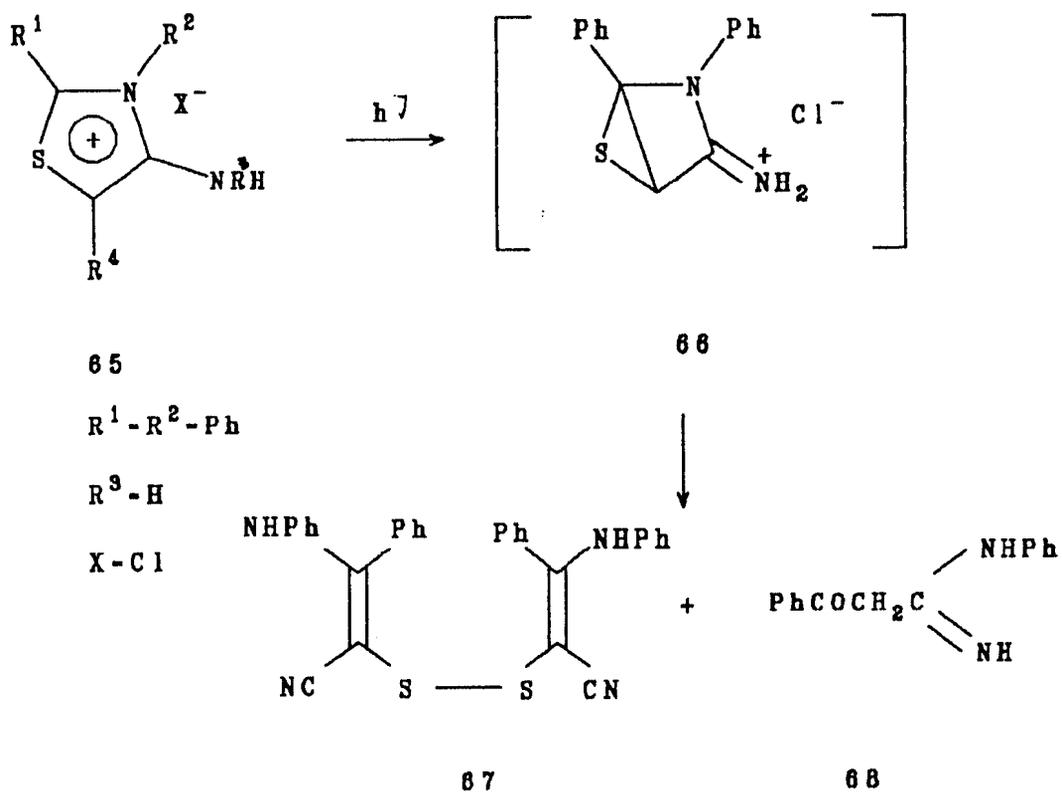


ESQUEMA 13

Durante a fotólise do mesoiônico 1,3,4-tiadiazólio-2-olato (64) observou-se o tautomerismo anel-cadeia 64d⁴⁸ detectado espectroscopicamente na região do infravermelho 2260 cm^{-1} ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$).

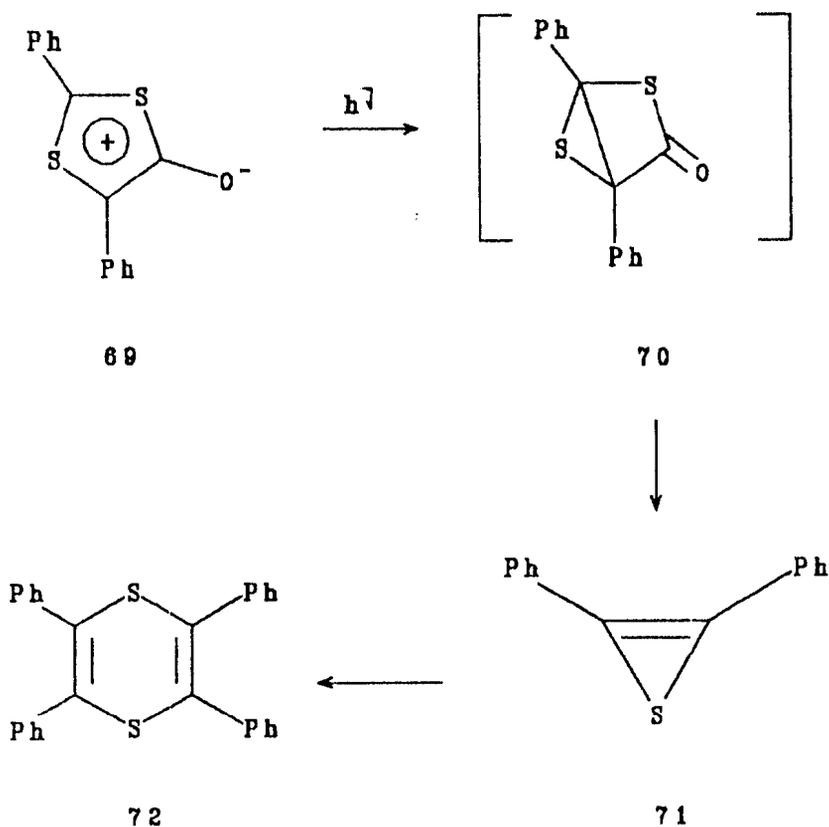


Irradiação do sal mesoiônico 5-amino-1,3-tiazólio (65) em solução aquosa produziu 23% do composto 67 e 70% da ceto-aminida (68), sendo proposto para esta reação o envolvimento do intermediário bicíclico 66 (vide Esquema 14)⁵².



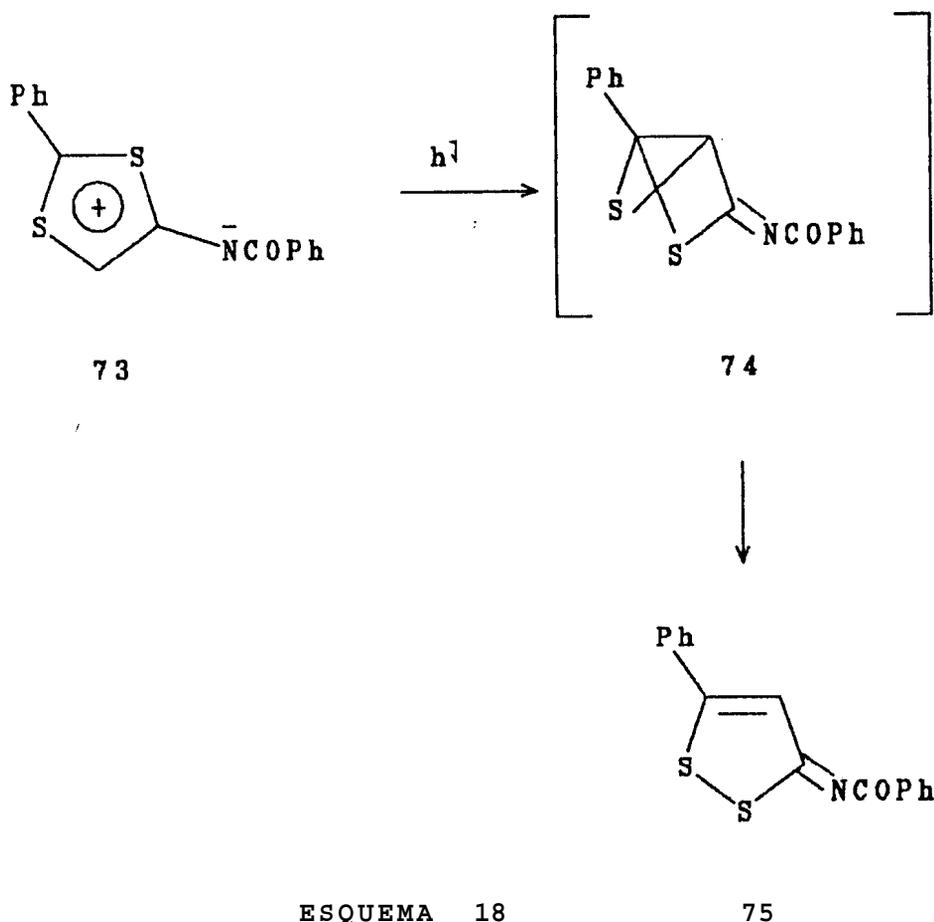
ESQUEMA 14

Fotólise do anidro-4-hidróxi-2,5-difenil-1,3-ditioio-hidróxido (69) em solução benzênica produz o composto 72 com 19% de rendimento. Foi sugerida a participação do intermediário bicíclico 70, que perde COS para fornecer o composto 71 (vide Esquema 15).

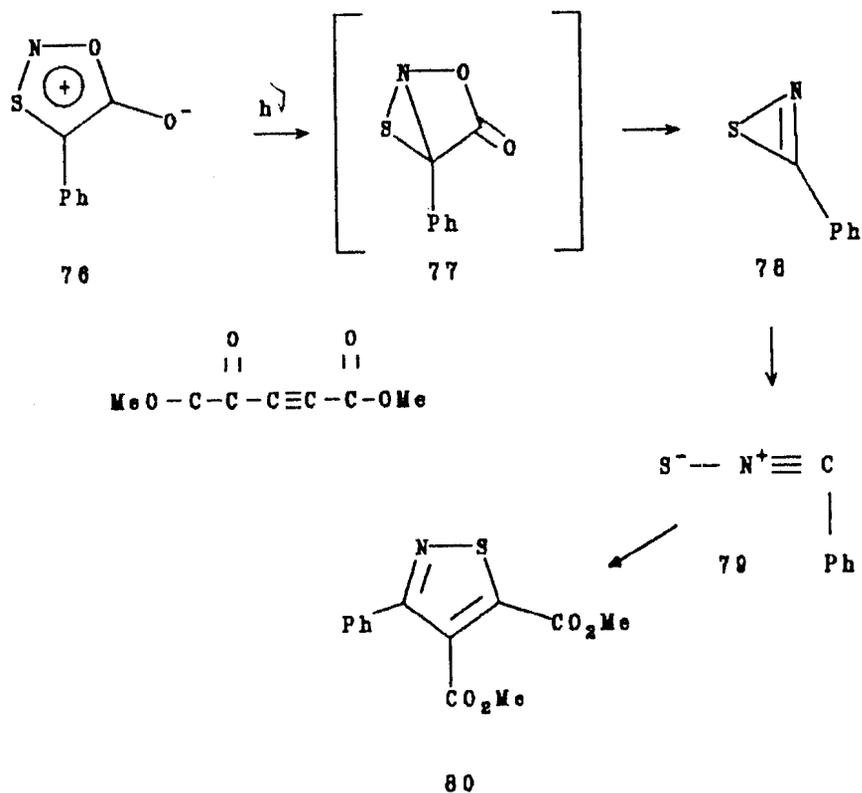


ESQUEMA 15

Irradiação da solução benzênica contendo o mesoiônico anidro-4-benzoilamino-2-fenil-1,3-ditíolio hidróxido (73) produz o 1,2-ditíol (75), 80%. Esta fotoisomerização sugere a participação do intermediário bicíclico 74 (vide Esquema 16)^{53,54}.

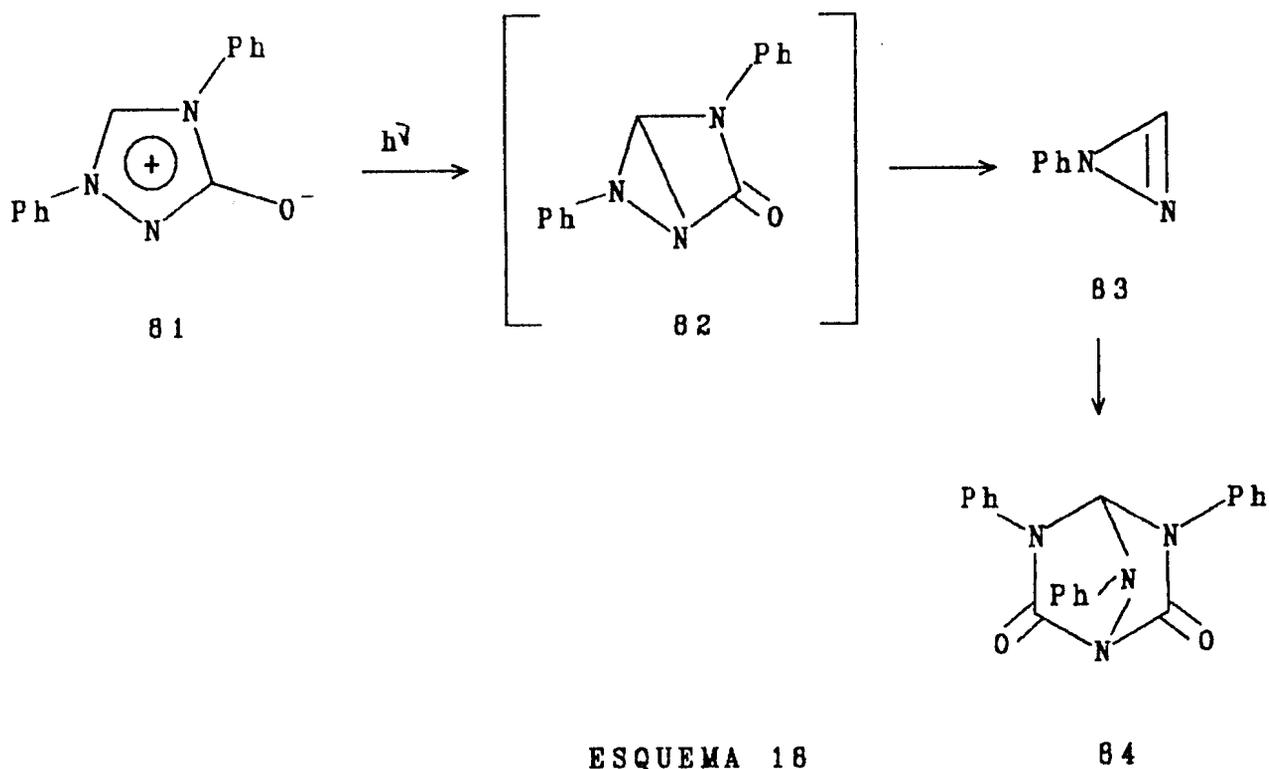


Fotólise (4045-4078 Å) de anidro-5-hidroxi-1,2,3-oxadiazólio hidróxido (76) produziu benzonitrila, enxofre e dióxido de carbono^{55,57}. Foi sugerido o envolvimento do intermediário bicíclico 77, que via a tiazirina (78) transforma-se em 79. O possível envolvimento de 79 é indicado pela formação de 80 que é formado através da adição de acetilenodicarboxilato de metila ao meio reacional (vide Esquema 17)^{55,57}.



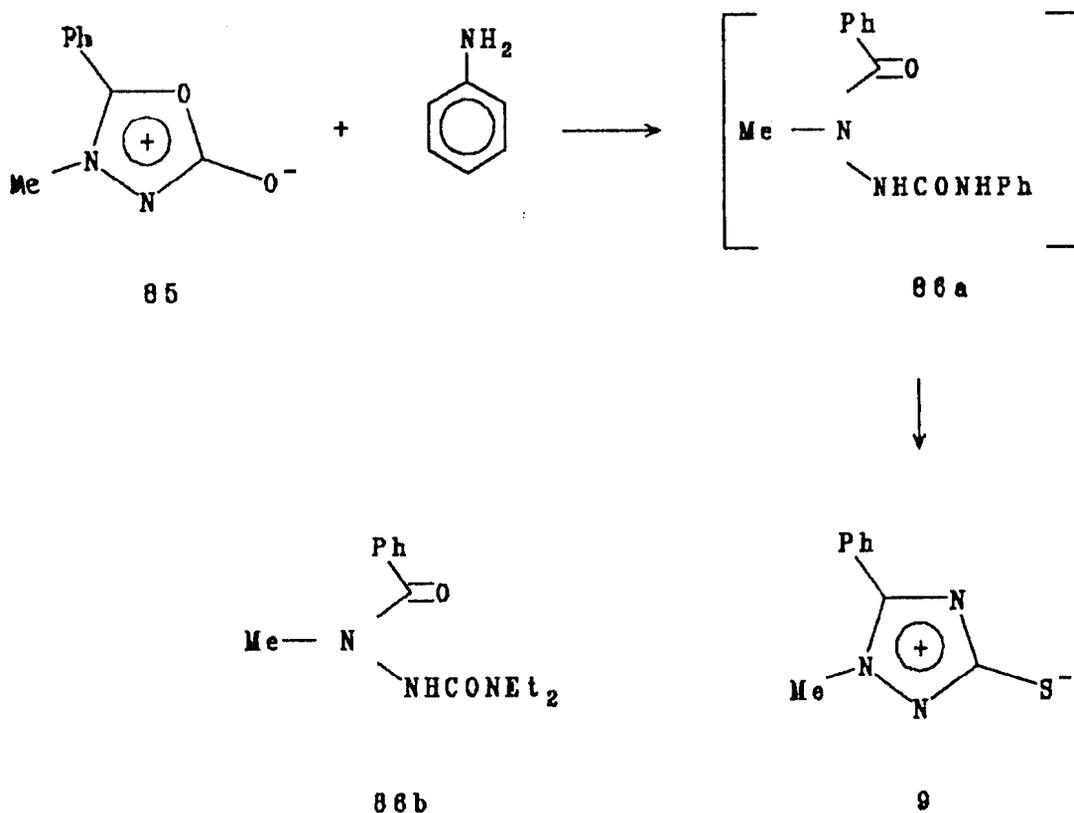
ESQUEMA 17

A fotólise do mesoiônico 1,4-difenil-1,2,4-triazólio-4-olato (81) forneceu isocianato de fenila (13%), N,N'-difeniluréia (23%) e o composto bicíclico 84 (49%)⁵⁰. Estes resultados foram interpretados em termos da fragmentação do foto-intermediário 82 produzindo a N-fenildiazirina (83)⁵³. Uma publicação posterior⁵⁴ mostrou resultados diferentes, onde a fotólise do composto 81 produziu somente isocianato de fenila e o composto bicíclico 84 (vide Esquema 18).



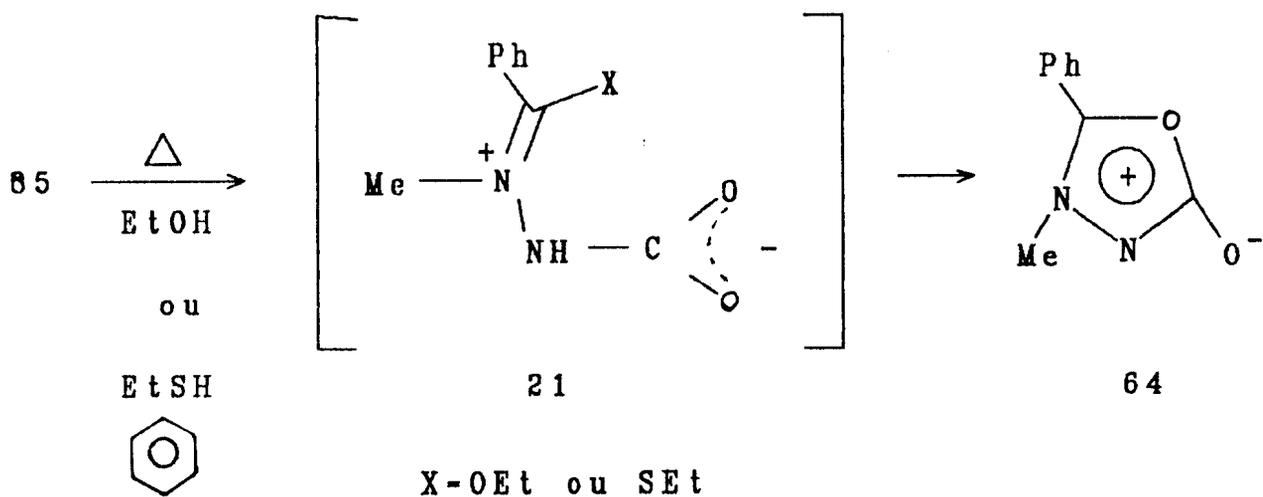
1.1.6.4- REARRANJO DE SISTEMAS MESOIÔNICOS

Além dos isômeros que envolvem abertura do anel mesoiônico (cap.1.6.2), existem interconversões de sistemas mesoiônicos envolvendo pares de isômeros^{35,58-60}. O mesoiônico 1,3,4-oxadiazólio-2-tiolato (85) é transformado por reação com anilina em 1,2,4-triazólio-3-tiolato (9)⁵⁸. Foi sugerido que esta transformação envolve a tiossemicarbazida (86a) como intermediário, baseando-se no fato de que o composto 865 foi isolado em reação similar com dietilamina (vide Esquema 19)⁵⁸.



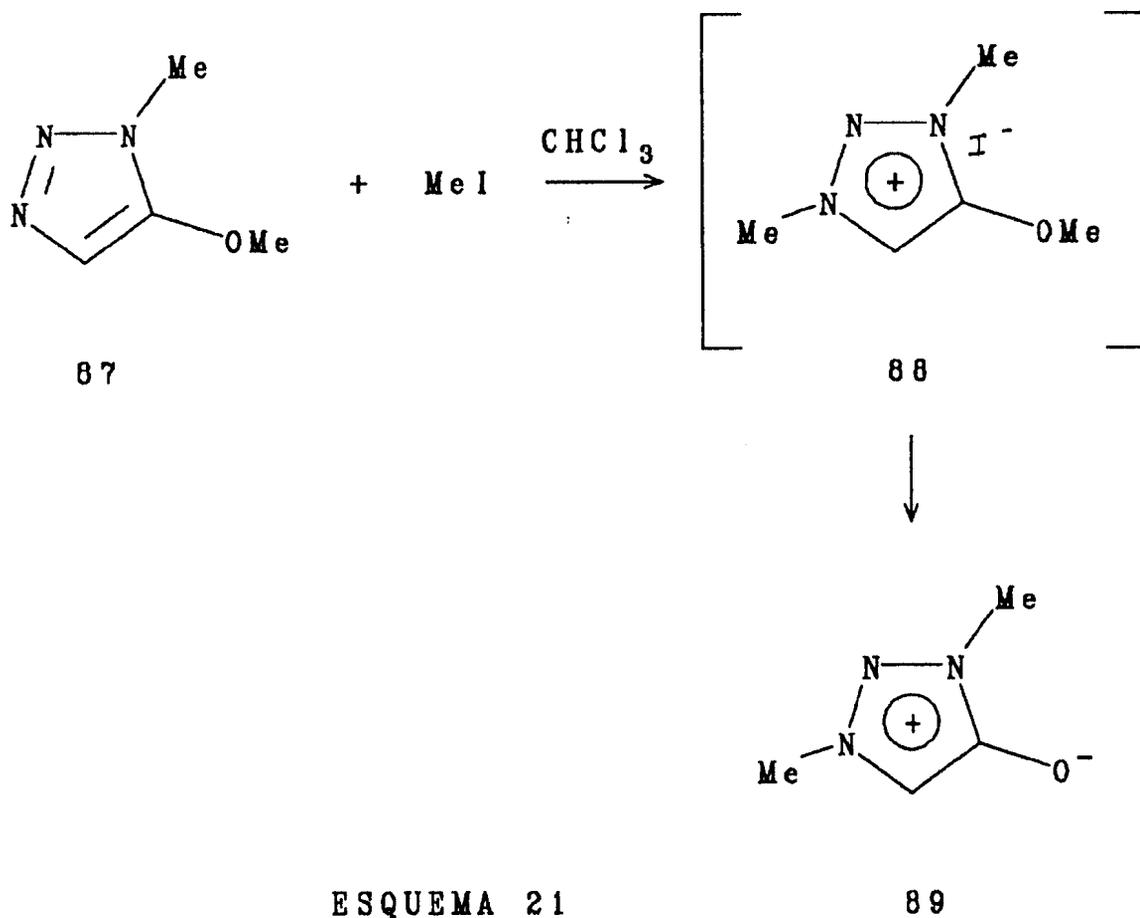
ESQUEMA 19

A transformação de 85 em 64 foi feita em solução etanólica a quente ou em etanólio/benzeno com aquecimento. Supõe-se que essa isomerização envolva a betaína 21 como intermediário (vide Esquema 20)^{35,58}.



ESQUEMA 20

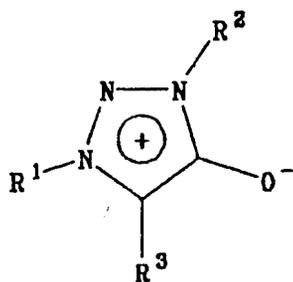
A reação entre 1-metil-5-metóxi-1,2,3-triazólio (87) e iodeto de metila em clorofórmio leva à formação do 1,3-dimetil-1,2,3-triazólio-5-olato (89). A reação foi monitorada por espectroscopia de RMN ^1H e mostrou o envolvimento do intermediário 88 (vide Esquema 21)^{59,60}.



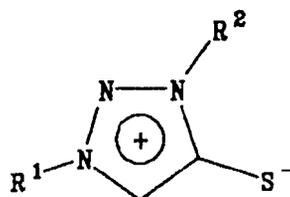
ESQUEMA 21

89

Em contraste com os mesoiônicos 1,2,3-triazólio-4-olato (90) (que são relativamente estáveis quando aquecidos) o mesoiônico 1,2,3-triazólio-4-tiolato (91) sofre rearranjo quando aquecido a 180°C em solução benzênica⁶¹. O composto 91a quando aquecido em solução benzênica a 180°C produz uma mistura de 92a, 82%; 92b, 2% e 92c, 13%⁶¹.

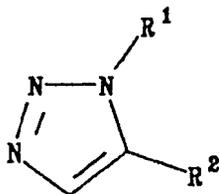


90



91

91a $R^1 - CH_2Ph$
 $R^2 - Me$



92

92a $R^1 - Me$

$R^2 - SCH_2Ph$

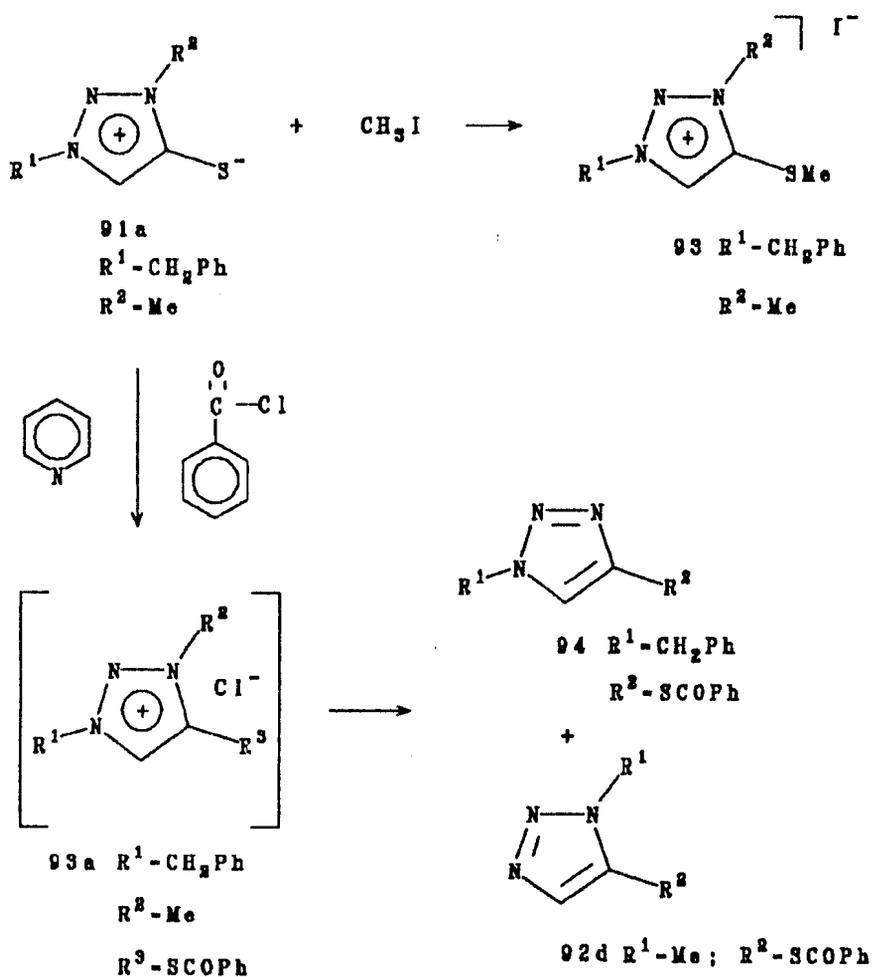
92b $R^1 - CH_2Ph$

$R^2 - SCH_2Ph$

92c $R^1 - Me$

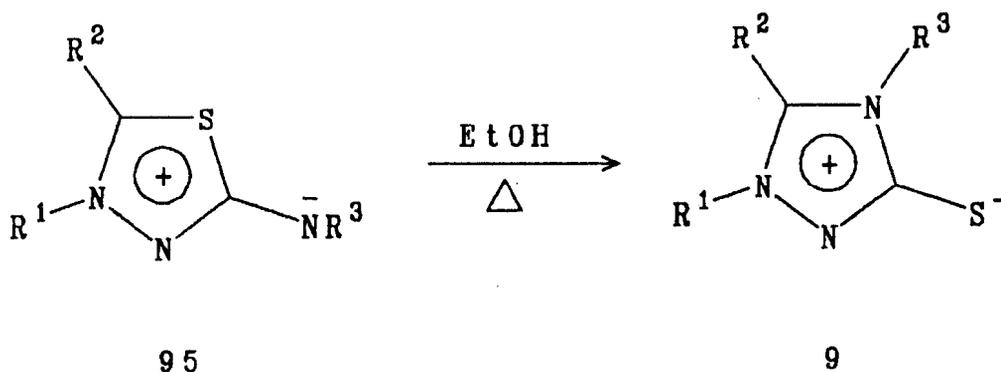
$R^2 - SMe$

O aquecimento da solução do mesoiônico 91a e iodeto de metila a 180°C fornece o composto 93⁶¹ e quando 91a é aquecido com cloreto de benzoíla em piridina, produz 94 com 32% de rendimento e 92d com 49% de rendimento. O sal 1,2,3-triazólio (93a) foi proposto como intermediário desta reação (vide Esquema 22)⁶¹.



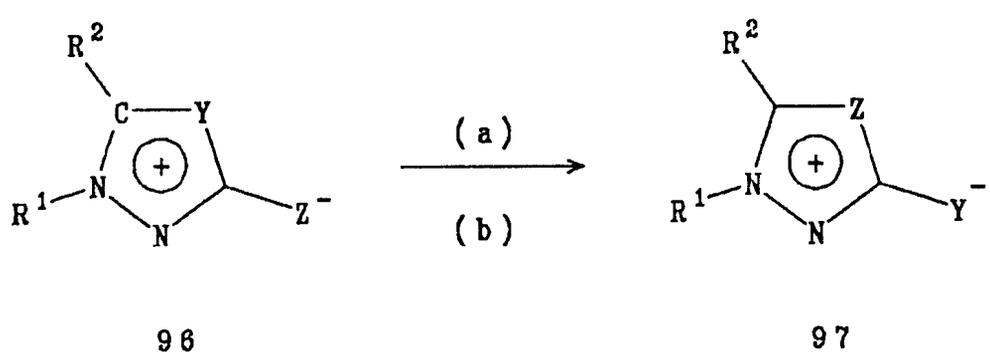
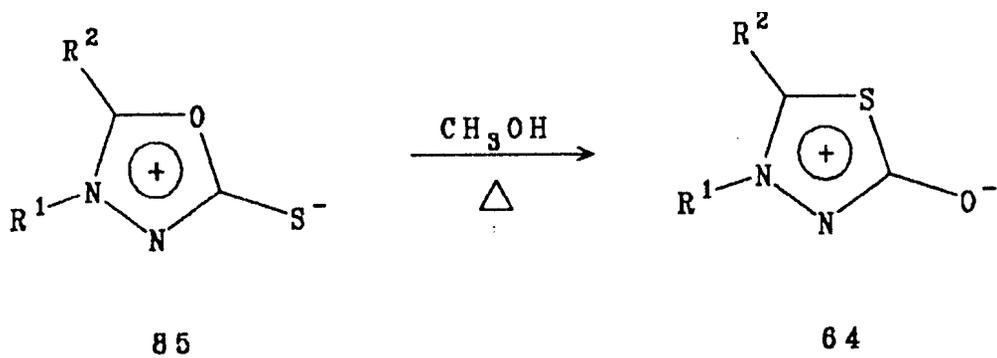
ESQUEMA 22

Os compostos mesoiônicos pertencentes ao sistema 1,3,4-*i*adiazol-2-aminida (95) sofrem rearranjo do tipo $95 \Rightarrow 9$ quando aquecidos em etanol (vide Esquema 23)^{62,63}.



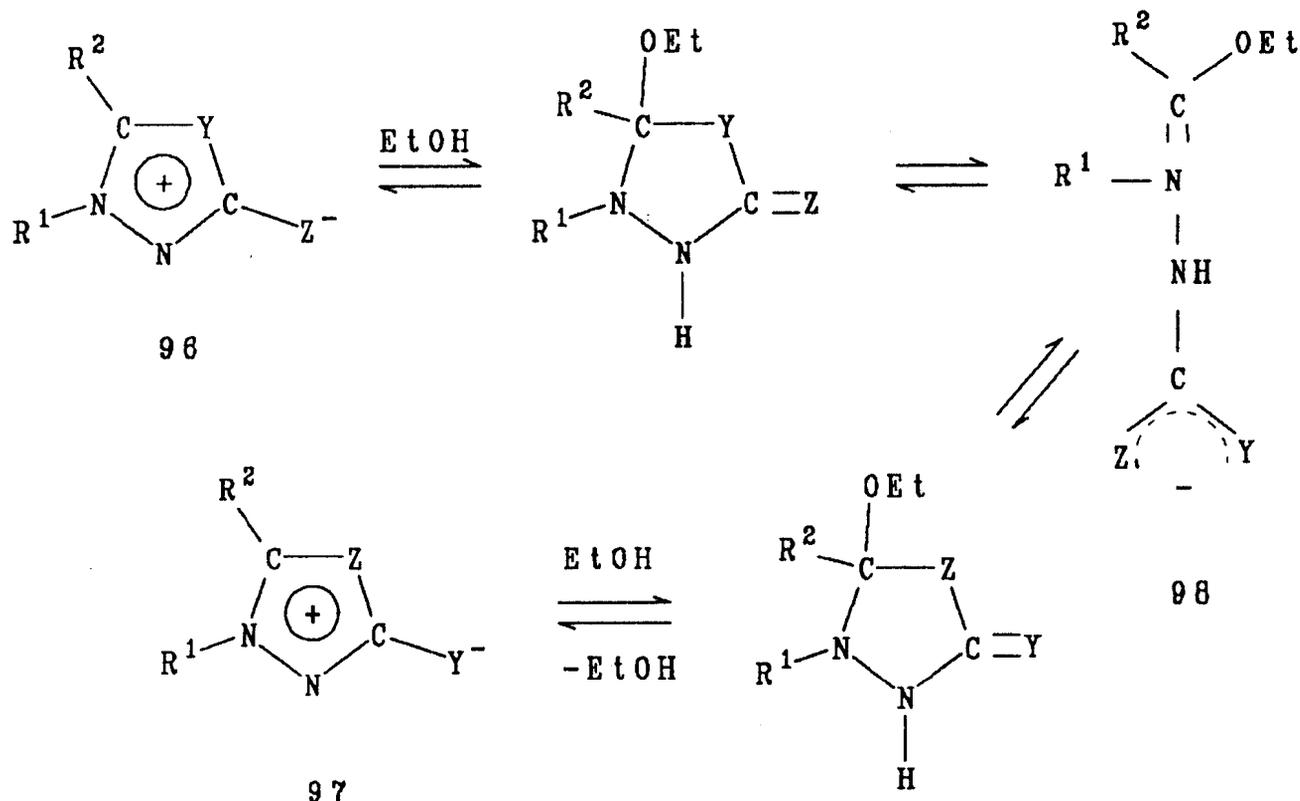
ESQUEMA 23

A isomerização entre os sistemas mesoiônicos que possuem a fórmula geral $96 \Rightarrow 97$ foi investigada através de métodos: (a) aquecimento em solventes próticos (etanol, metanol)^{58,63,64} e (b) tratamento com anilina em clorofórmio ou hidróxido de sódio etanólico^{62,65}. Como exemplo, o sistema 85 aquecido em metanol isomeriza-se fornecendo 6464 (vide Esquema 24).



ESQUEMA 24

O intermediário proposto na isomerização dos sistemas $96 \Rightarrow 97$ é a betaína 98 que se forma de acordo com o Esquema 25⁶²⁻⁶⁵.



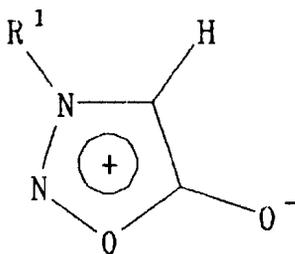
ESQUEMA 25

1.1.1.7- PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

O grande potencial de atividade biológica apresentado pelos compostos mesoiônicos abre uma perspectiva interessante para a química medicinal.

A classe das sidnonas 6,8 têm sido a mais estudada, podendo ser mencionadas várias atividades biológicas atribuídas a derivados dessa classe, tais como antibacteriana; antitumoral; antifúngica; antimalária; analgésica; anti-inflamatória; anticonvulsivo.

As 3-alkil-sidnonas (29) apresentam-se como potentes estimulantes do sistema nervoso central e possuem ainda moderada ação diurética e hipotensiva⁶.

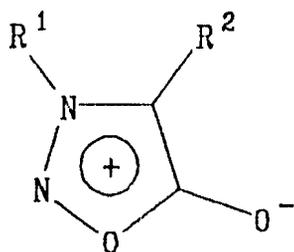


29

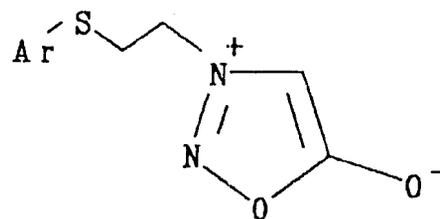
R¹ = Alquil

A 3-sec-butilsidnona (99) mostrou ser eficaz no aumento da capacidade respiratória⁶.

Diversos 3- (2-ariltio)- etil-1,2,3- oxadiazólio-5-olatos (100) apresentaram ação anti-inflamatória^{66,67}.



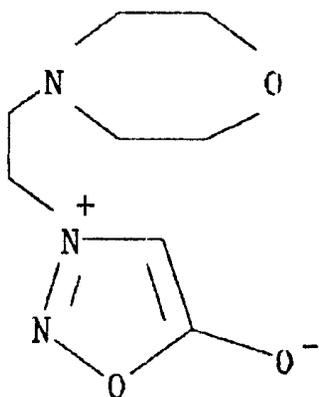
99

 $R^1 = \text{Sec. butil}$
 $R^2 = \text{H}$


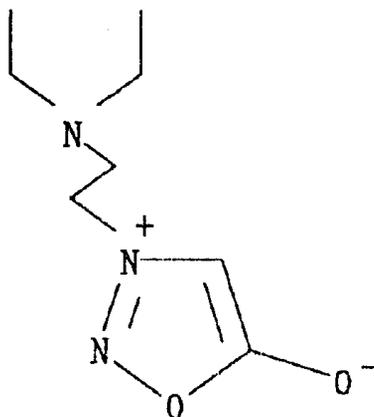
100

Alguns deles são, inclusive, mais potentes que a hidro cortisona ou a fenilbutazona, fármacos amplamente empregados no tratamento de algumas formas de artrite.

Os mesoiônicos 3-(morfolinoetil)-1,2,3-oxadiazólio-5-olato (101) e 3-(dietilaminoetil)-4-metil-1,2,3-oxadiazólio-5-olato (102) apresentaram atividade analgésica⁶⁸.

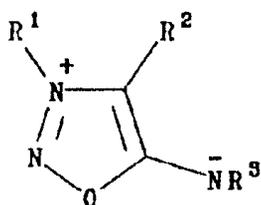


101

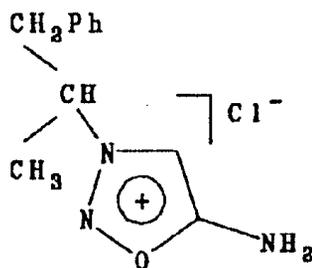


102

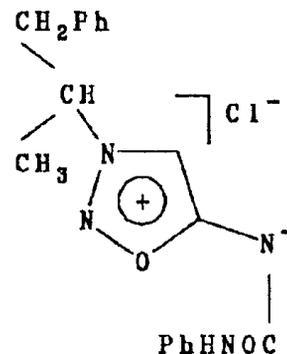
As principais atividades biológicas^{25,67,68} atribuídas às sidnonas-iminas (17) são de analgesia e de funcionarem como agentes anti-inflamatórios, estimulantes do sistema nervoso central e anti-depressivos. Os compostos sidnofen (103) e sidnocarb (104) são poderosos fármacos anti-depressivos.



17

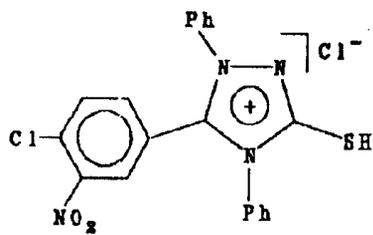


103

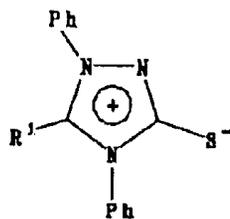
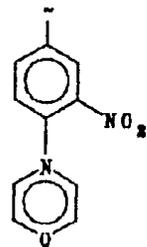
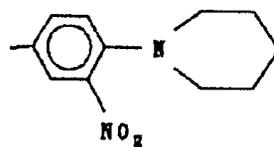
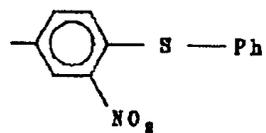


104

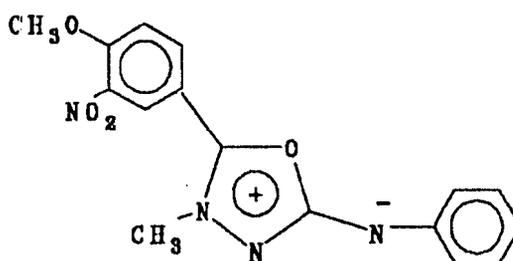
Os compostos mesoiônicos 105 e 106a-106c, pertencentes ao sistema 1,3,4-triazólio, mostraram forte atividade biológica (in vitro)⁶⁹ contra os fungos filamentosos Trichophyton rubrum e Sporotrichum sechenkii (exceto 106c que mostrou uma inibição regular); moderada atividade biológica contra a bactéria gram-negativa Escherichia coli (exceção de 106a; moderada atividade biológica contra o fungo leveduriforme Saccharomyces cerevisiae (exceção do 106b).



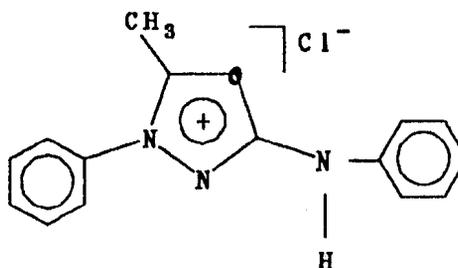
105

106a R¹-106b R¹-106c R¹-

Para os compostos 4-metil-5-(4-metóxi-3-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazólio-2-fenil-aminida (107) e cloreto de 4-fenil--5-metil-1,3,4-oxadiazólio-2-fenil-aminida (108), foi detectada intensa atividade (*in vitro*) contra bacterias e fungos leveduriformes⁷⁰.



107

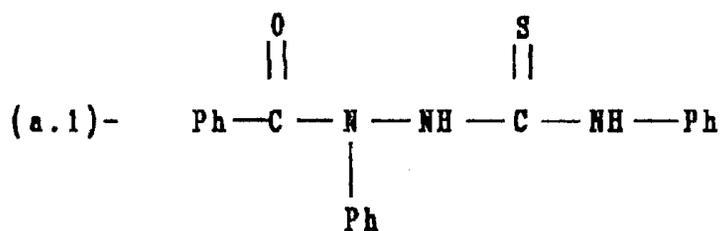
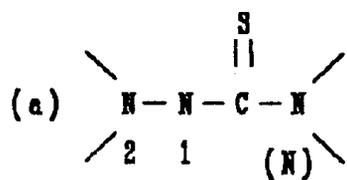


108

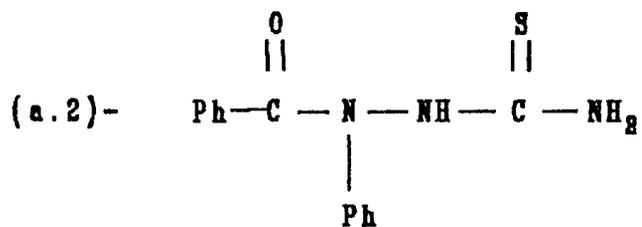
1.1.8- ACIL-TIOSSEMICARBAZIDAS

1.1.8.1- NOMENCLATURA

Dois tipos de nomenclatura têm sido empregados na literatura para denominar acil-tiossemicarbazidas de acordo com os Esquemas 26 e 27 sendo que a nomenclatura usada no Esquema 26 é a mais encontrada 71-78 Esse tipo de nomenclatura, segue o mesmo modelo para denominar hidrazinocarbotioamidas ($\text{H}_2\text{N}-\underset{2}{\text{N}}-\underset{1}{\text{N}}-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\underset{(\text{N})}{\text{NH}_2}$).

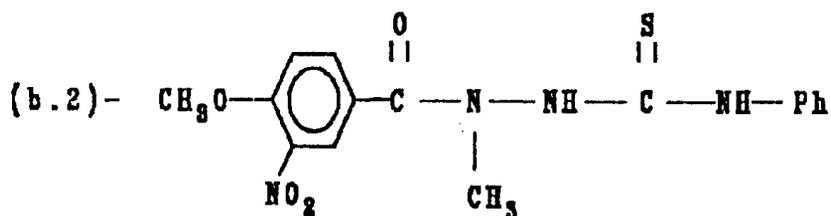
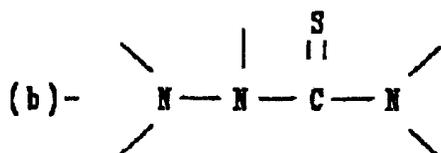


2-benzoil-N,2-difenilhidrazinacarbotoamida

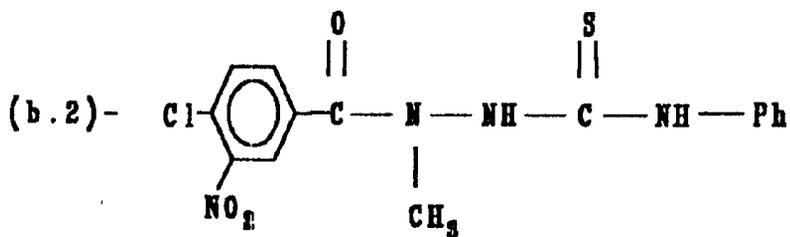


2-fenil-2-benzoilhidrazinacarbotoamida

ESQUEMA 26



1-metil-1-(4-metoxi-3-nitrobenzoi)-4-fenil-
-tiosemicarbazida



1-(4-cloro-3-nitrobenzoi)-1-metil-4-fenil-
-tiosemicarbazida

ESQUEMA 27

1.1.8.2- PROPRIEDADES ESPECTROMÉTRICAS

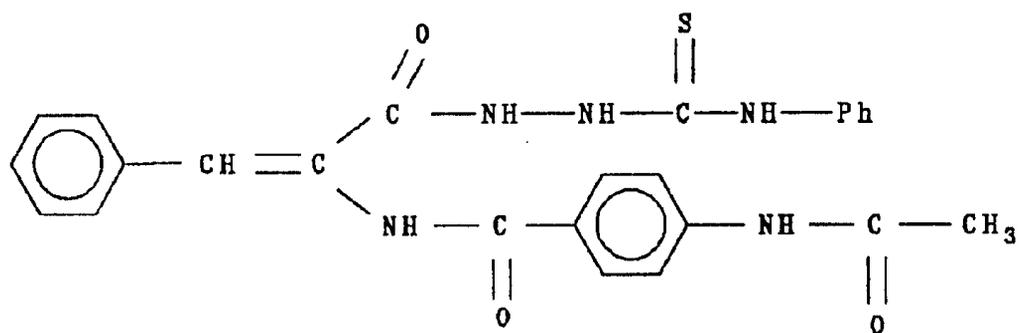
De uma maneira geral na literatura são encontrados basicamente trabalhos que tratam de estudos envolvendo espectroscopia na região do infravermelho para acil-tiossemicarbazidas.

1.1.8.2.1- ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

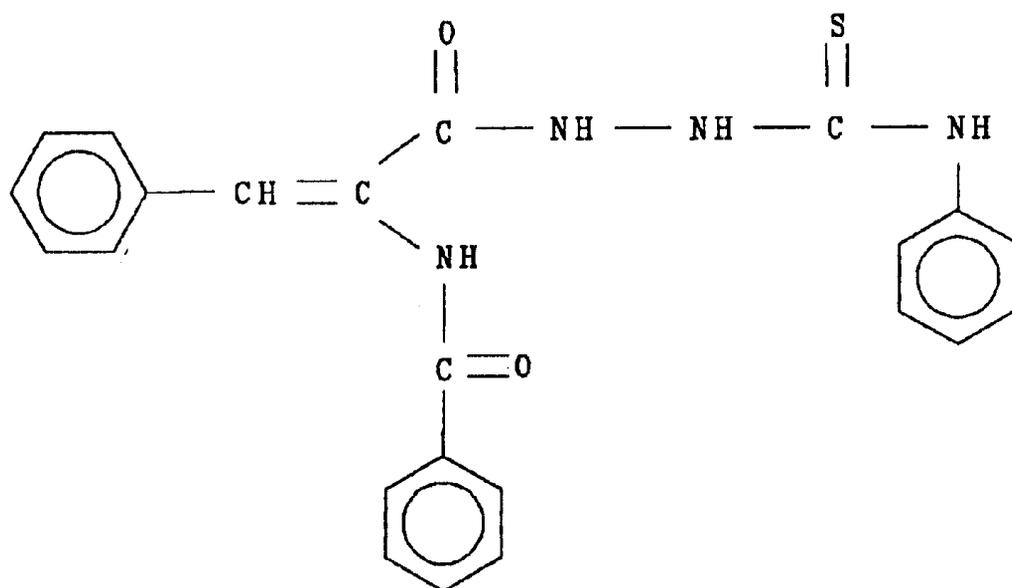
As acil-tiossemicarbazidas apresentam como características de I.V. bandas de absorção nas regiões $3220-3340\text{ cm}^{-1}$ (NH); $1640-1675\text{ cm}^{-1}$ (NC=O) e $1350-1365\text{ cm}^{-1}$ (NC=S)^{70,75,76}.

1.1.8.3- PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Estudos envolvendo a atividade farmacológica de acil-tiossemicarbazidas têm sido descritos na literatura por Demetrescu e colaboradores⁷¹⁻⁷⁷. Foi constatado para 1-acil-4-aryl-tiossemicarbazidas (109) e (110) as seguintes atividades: espasmolítica⁷¹ com baixa toxicidade e baixa ação tuberculostática, 109; antibacteriana e antiespasmódica, 110⁷².

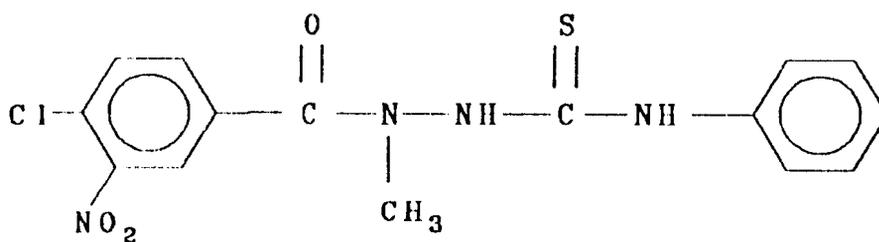


109



110

Bhat e colaboradores⁷⁷ investigaram a possível atividade antifúngica (*in vitro*), contra *Candida albicans*, *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*, de várias 4-nitrobenzoil- ou 3-nitro-benzoil-tiossemicarbazidas substituídas no nitrogênio-4. O composto 1-(4-cloro-3-nitrobenzoil) -1-metil-4-fenil-tiossemicarbazida (111) apresentou atividade antibacteriana e antifúngica (*in vitro*)⁷⁸.



111

2- OBJETIVOS

Investigar o mecanismo de formação dos compostos mesoiônicos pertencentes ao sistema cloreto de 1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115a-115c) e cloreto de 1,3,4-triazólio-2-tiol (116a-116c), através do isolamento dos intermediários acil-tiossemicarbazidas pertinentes e do estudo do efeito de substituintes sobre a velocidade das etapas desta reação, utilizando-se a espectroscopia na região do infravermelho.

3- PARTE EXPERIMENTAL.

3.1- Aparelhos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C foram obtidos em espectrômetro de Bruker modelo AC 200 (200 MHz).

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro Perkin-Elmer modelo 1420, sendo calibrado com filme de poliestireno a 1601cm^{-1} .

Os espectros de massa foram obtidos através do acoplamento da cromatografia-espectrometria de massas Hewlett-Packard modelo 5987A.

Os pontos de fusão foram determinados utilizando-se um aparelho tipo Kofler, e não foram corrigidos.

3.2- PREPARO DE REAGENTES

3.2.1- Preparação da 1,4-difeniltiossemicarbazida

Esse composto foi preparado através da reação entre fenil hidrazina e isotiocianato de fenila⁷⁹. Foram obtidos cristais brancos com 97% de rendimento (literatura 80%⁷⁹ e ponto de fusão 177°C (literatura 176°C)⁷⁹).

3.2.2- Preparação do Cloreto de Benzoíla

Este composto foi preparado através da reação entre ácido benzóico e cloreto de tionila⁸⁰. Obteve-se cloreto de benzoíla com 88% de rendimento (literatura 90%)⁸⁰; ponto de ebulição $197,2^\circ\text{C}$.

3.2.3- Preparação do Cloreto de 4-metoxibenzoíla

A reação entre ácido 4-metoxibenzóico e cloreto de tionila forneceu cloreto de 4-metoxibenzoíla⁸¹ com 87% de rendimento e ponto de fusão 145°C (literatura 90% e ponto de fusão 145°C)⁸¹.

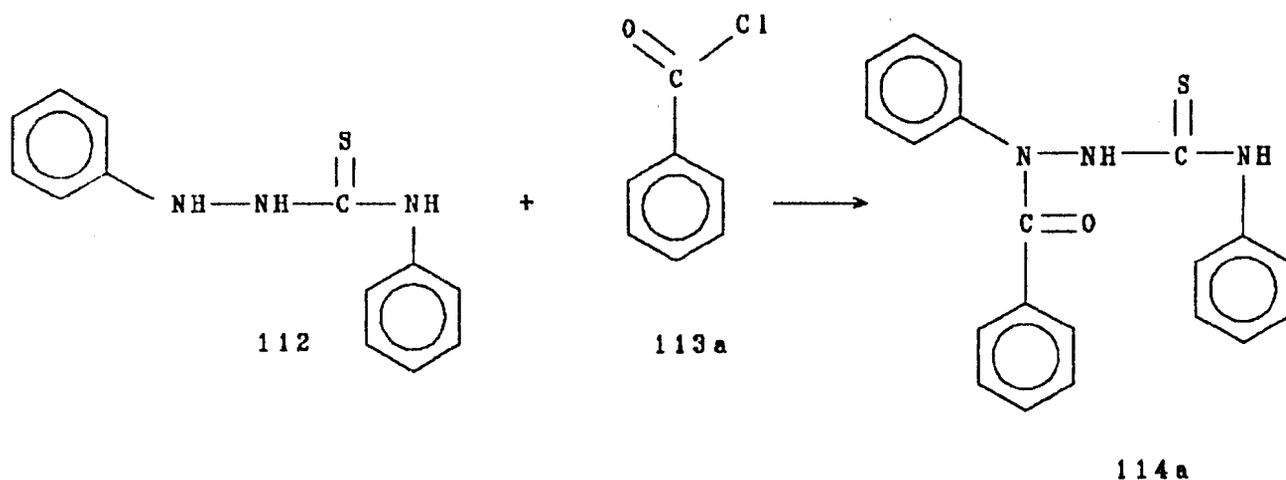
3.2.4- Preparação do Cloreto de 4-nitrobenzoíla

A reação entre ácido 4-nitrobenzóico e cloreto de tionila forneceu cloreto de 4-nitrobenzoíla⁸², que foi usado sem tratamento de purificação.

3.3- ISOLAMENTO DE COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS

3.3.1- Isolamento e Purificação da 1,4-difenil-1-benzoil-tiossemicarbazida (114a)

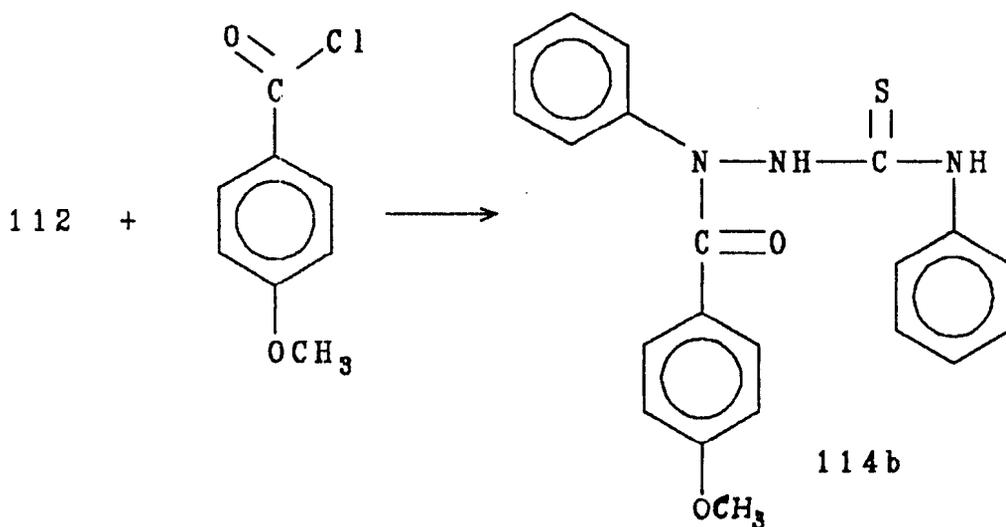
Cloreto de benzoíla anidro (42 mmoles) em 1,4-dioxano (20 ml), foi adicionado, aos poucos, sob agitação magnética, a temperatura ambiente, a uma suspensão de 1,4-difenil-tiossemicarbazida (41 mmoles) em 1,4-dioxano (20 ml). Piridina (42 mmoles) foi adicionada logo em seguida. Após 3h em repouso⁸³ adicionou-se ao meio reacional CH_2Cl_2 (30 ml) e em seguida HCl conc. a 0°C (2 ml). A fase orgânica foi separada imediatamente e tratada com HCl 1N (10 ml); H_2O (20 ml); NaCl saturado (20 ml) e sulfato de sódio anidro. Os cristais obtidos foram cromatografados em coluna (sílica gel), tendo como solvente $\text{CHCl}_3/80\%$ e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/20\%$. Após essa purificação obteve-se cristais brancos com 38% de rendimento e ponto de fusão 356°C (vide Esquema 28).



ESQUEMA 28

3.3.2- Isolamento e Purificação da 1,4-difenil-1-(4-metoxibenzoil)- tiossemicarbazida (114b)

Cloreto de 4-metoxibenzoíla (42 mmoles) em dicloro metano (20 ml) foi adicionado, aos poucos, sob agitação magnética, a temperatura ambiente, a uma suspensão de 1,4-difeniltiossemicarbazida (41 mmoles) em diclorometano (20 ml). Após 15 min. de agitação, a mistura reacional ficou em repouso por 6h e logo em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida e o material obtido foi cromatografado em coluna (sílica gel), tendo como eluentes CH_2Cl_2 nas primeiras frações e para as frações restantes $\text{CH}_2\text{Cl}_2/90\%$ e $\text{CHCl}_3/10\%$. Foram obtidos cristais amarelo-pálido com rendimento de 35% e ponto de fusão 186°C (vide Esquema 29).

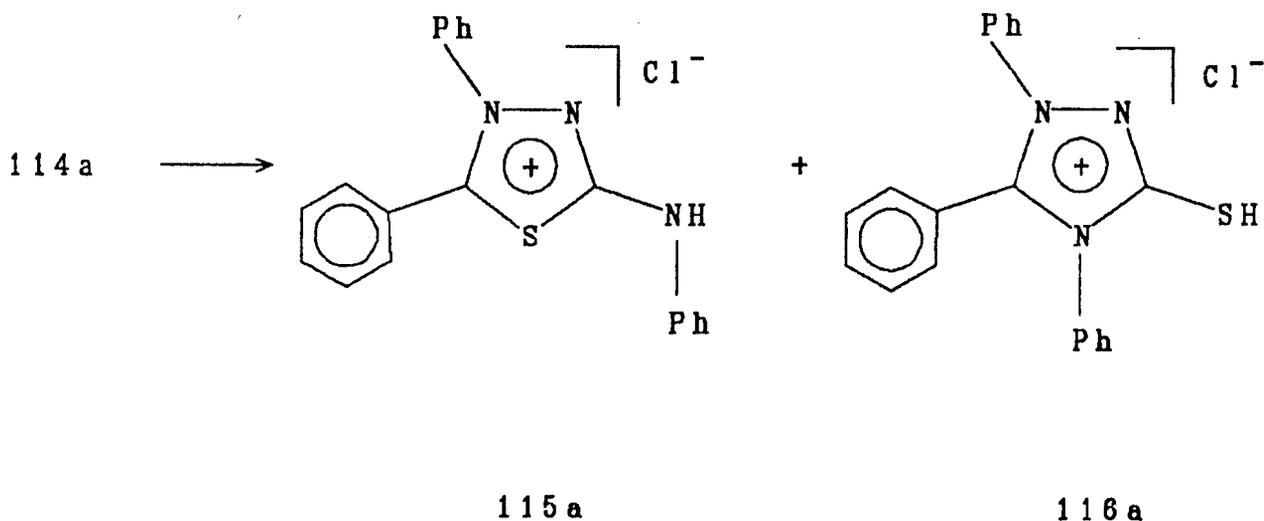


3.4- CICLIZAÇÃO DA 1,4-DIFENIL-1-BENZOIL-TIOSSEMICARBAZIDA (114a)

3.4.1- Por adição de HCl conc. ao meio reacional

Ácido Clorídrico concentrado (41 mmoles) foi adicionado sob agitação magnética, aos poucos, a temperatura ambiente, a uma solução de 1,4-difenil-1-benzoil-tiossemicarbazida (114a) (41mmoles) em dicloro metano (40 ml). Após 4h de reação, sob agitação, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Obteve-se cristais amarelos correspondentes a uma mistura de produtos 115a e 116a com 87% de rendimento. A mistura de produtos foi cromatografada em coluna (sílica gel) tendo-se usado como solvente CH_2Cl_2 para obtenção do composto 115a e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/97\%$ e $\text{MeOH}/3\%$ para obtenção do composto 116a. Foram obtidos cristais amarelo-pálido com 28% de rendimento e ponto de fusão 358°C correspondente ao composto 115a e cristais amarelo-

ouro com 33% de rendimento e ponto de fusão 280°C correspondente ao composto 116a (vide Esquema 30).

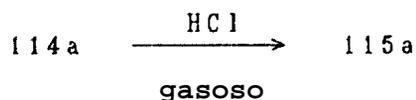


ESQUEMA 30

3.4.2- Em atmosfera de HCl

Em um balão contendo uma solução de 1,4-difenil-1-benzoil-tiosse-micarbazida (114a) (41 mmoles) foi criada uma atmosfera de HCl proveniente da preparação de cloreto de benzoíla. Após 20 min. de reação houve mudança na coloração desta solução e aos 40 min. de reação a coloração assumiu um amarelo intenso e imediatamente a atmosfera de HCl foi suspensa. A solução permaneceu em repouso, em sistema isento de umidade por 6h e em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. Obteve-se cristais amarelo-pálido com 87% de rendimento e ponto de fusão 358°C correspondentes ao composto 115a.

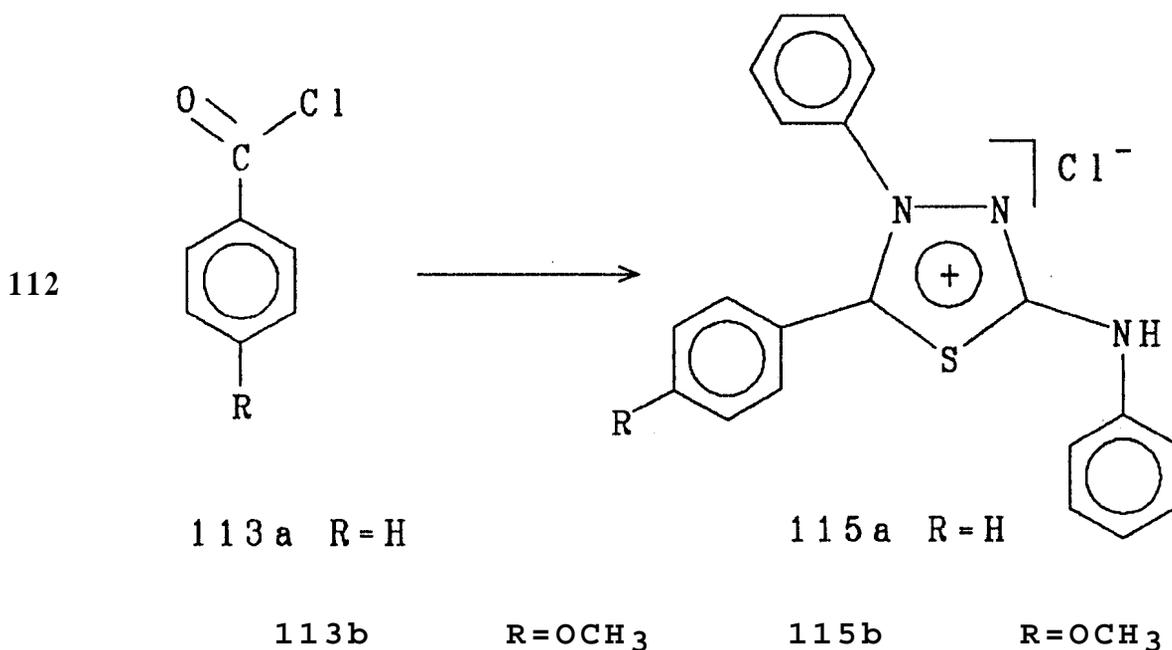
com 87% de rendimento e ponto de fusão 358°C correspondentes ao composto 115a.



ESQUEMA 31

3.5- PREPARAÇÃO DE CLORETO DE 4,5-DIFENIL-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA (115a) e CLORETO DE 4-FENIL-5-(4-METOXIFENIL)-1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA (115b).

Cloretos de ácidos 113a e 113b (42 mmoles) em 1,4-dioxano (20 ml) seco, foram adicionados, aos poucos, sob agitação magnética, a temperatura ambiente, a uma suspensão de 1,4-difeniltiossemicarbazida (112) e 1,4-dioxano (20 ml). A mistura reacional ficou em repouso, em sistema fechado isento de umidade, por 24h (115a) e 48h (115b). Foram obtidos cristais amarelo-pálido com ponto de fusão 358°C (115a) e 238°C (115b) (vide Esquema 32).



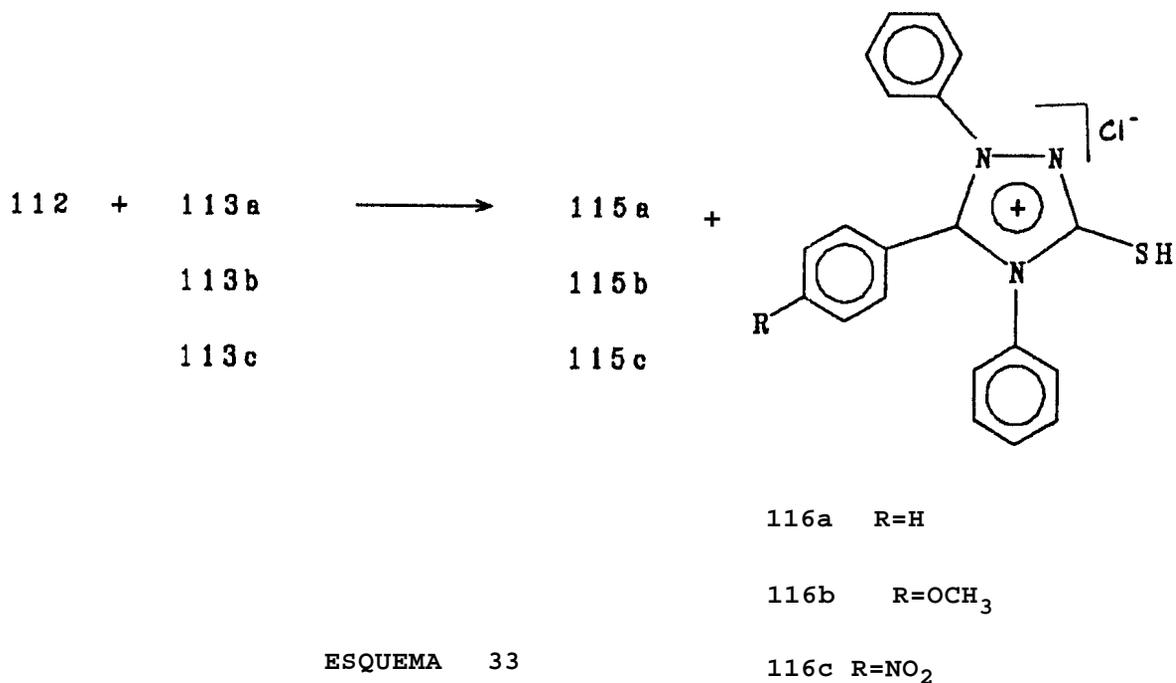
ESQUEMA 32

3.6- PREPARAÇÃO DE CLORETOS DE 1,4,5-TRIFENIL-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116a), CLORETO DE 1,4-DIFENIL-5-(4-METOXIFENIL)-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116b) e CLORETO DE 1,4-DIFENIL-5-(4-NITROFENIL)-1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL (116c).

3.6.1- Em sistema úmido

Cloretos de ácidos 113a-113c (42 mmoles) em 1,4-dioxano úmido (20 ml), foram adicionados, aos poucos, sob agitação magnética, a temperatura ambiente, a uma suspensão de 1,4-difeniltiossemicarbazida (112) e 1,4-dioxano (20 ml). A mistura reacional ficou em repouso em sistema aberto por 30h (116a); 54h (116b) e 20h (116c). Após esses

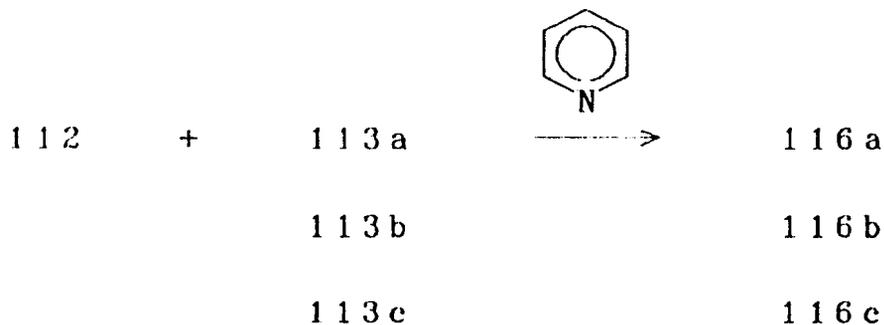
tempos foi efetuado tratamento de purificação através de cromatografia de coluna (sílica gel). Para o composto 116a usou-se CH_2Cl_2 (primeiras frações) e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/97\%$ e $\text{MeOH}/3\%$ (frações restantes); para o composto 116b, CH_2Cl_2 (primeiras frações) e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/99\%$ e $\text{MeOH}/1\%$ (frações restantes); para o composto 116c CH_2Cl_2 (primeiras frações) e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/98\%$ e $\text{MeOH}/2\%$ (frações restantes). Foram obtidos cristais amarelo-ouro com 35% de rendimento e ponto de fusão 280°C , referentes ao composto 116a; amarelo-pálido fosforescente com rendimento de 34% e ponto de fusão 268°C , referentes ao composto 116b e cristais vermelho-tijolo com 39% de rendimento e ponto de fusão 320°C , referentes ao composto 116c (vide Esquema 33).



ESQUEMA 33

3.6.2- Com Adição de Piridina ao Meio Reacional

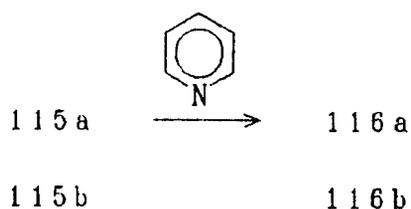
Cloretos de ácidos 113a-113c (42 mmoles) em 1,4-dioxano (20 ml) foram adicionados, aos poucos, sob agitação magnética, a temperatura ambiente, a uma suspensão de 1,4-difeniltiossemicarbazida (112) em 1,4-dioxano (20 ml). Piridina (42 mmoles) foi adicionada logo em seguida. A mistura reacional foi colocada no freezer por 48h (116a); 96h (116b) e 24h (116c). Houve formação de um precipitado o qual foi separado por filtração e recristalizado em CHCl_3 quente/éter etílico. Foram obtidos cristais amarelo-ouro com 87% de rendimento e ponto de fusão 280°C (116a); cristais amarelo-pálido fosforescente com 84% de rendimento e ponto de fusão 268°C (116b) e cristais vermelho tijolo com 89% de rendimento e ponto de fusão 320°C (116c).



ESQUEMA 34

3.6.3- Com Adição de Piridina aos Compostos 115a e 115b

Piridina (24 nmoles) foi adicionada a uma solução de cada um dos cloretos de 1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115a e 115b) (24 mmoles) e CH_2Cl_2 (20 ml), sob agitação magnética. A mistura reacional foi colocada no freezer por 48h (115a) e por 96h (115b). Foram obtidos cristais amarelo-ouro com rendimento de 86% e ponto de fusão 280°C (116a) e cristais amarelo-pálido fosforescente com 82% de rendimento e ponto de fusão 268°C (116b).

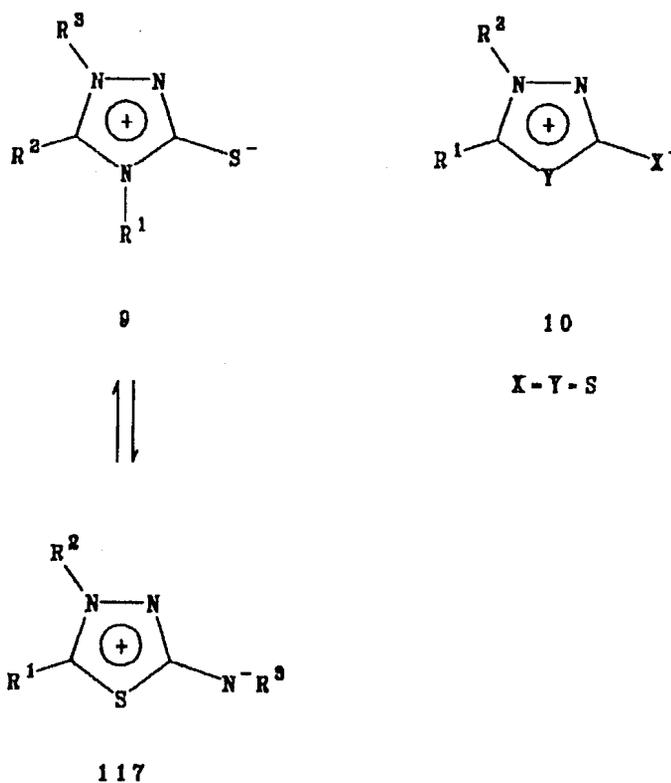


ESQUEMA 35

4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1-DISCUSSÃO GERAL

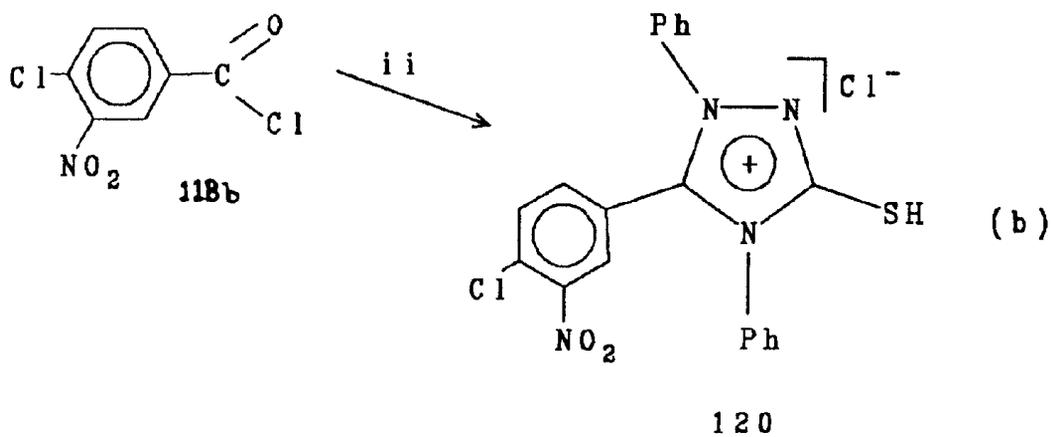
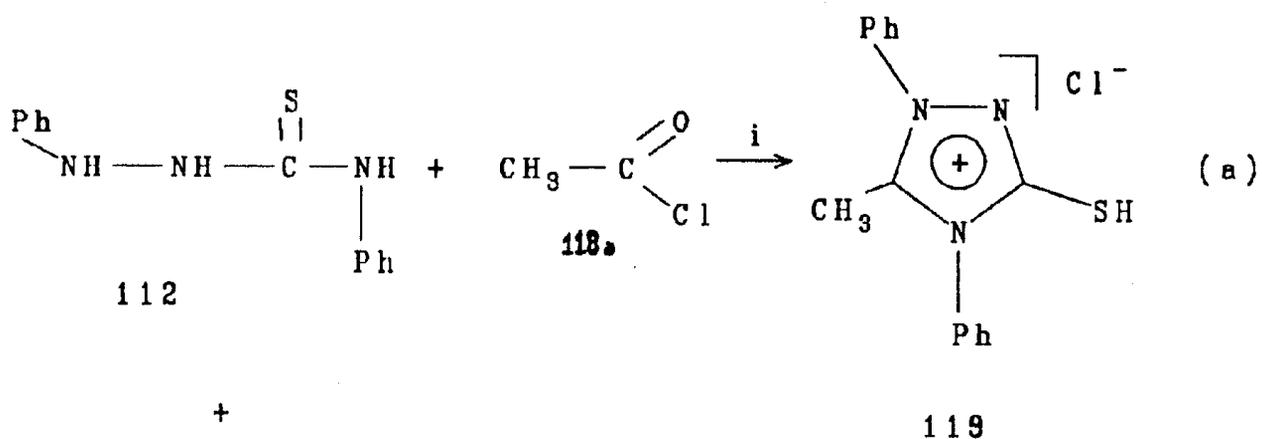
Os compostos mesoiônicos pertencentes ao sistema 1,3,4-triazólio-2-tiolato(9) foram primeiramente preparados por Busch e colaboradores, no período de 1895 a 1903⁸⁴⁻⁹⁰, através da reação de 1,3,4-tiadiazólio-2-tiolato (10) com aminas primárias e também por reação de 1,4-diaril-tiossemicarbazidas com cloretos de ácidos. Em 1938, Schönberg⁹¹ sugeriu, através de estudos teóricos, a existência de mais uma forma estrutural para os compostos de Busch 9 envolvendo a interconversão de duas estruturas isoméricas 9 e 117.



No período de 1949 a 1957, Baker, Ollis e Poole⁹² classificaram as estruturas 9 e 117 como pertencentes ao sistema geral dos compostos mesoiônicos 10, porém, a decisão entre as estruturas 9 e 117 não foi tomada.

Em 1967, vários grupos^{27,84} investigaram extensivamente as estruturas dos compostos, mantendo-se os estudos numa das rotas originais, a que envolve reação entre tiossemicarbazidas e cloreto de ácidos⁸⁴⁻⁹⁰. Essas investigações apontaram a estrutura 9 como sendo a correta.

Os Esquemas 36 (Potts e Colaboradores, 1967³³ e Echevarria, 1986⁶⁹) e 37 (Pereira, 1988⁸⁵) mostram a obtenção dos compostos 119 e 120 pertencentes ao sistema 1,3,4-triazólio-2-tiolato (9) com a utilização de 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) e cloretos de ácidos. Estes resultados são, portanto, coerentes com os estudos realizados em 1967^{27,84} (citados acima).



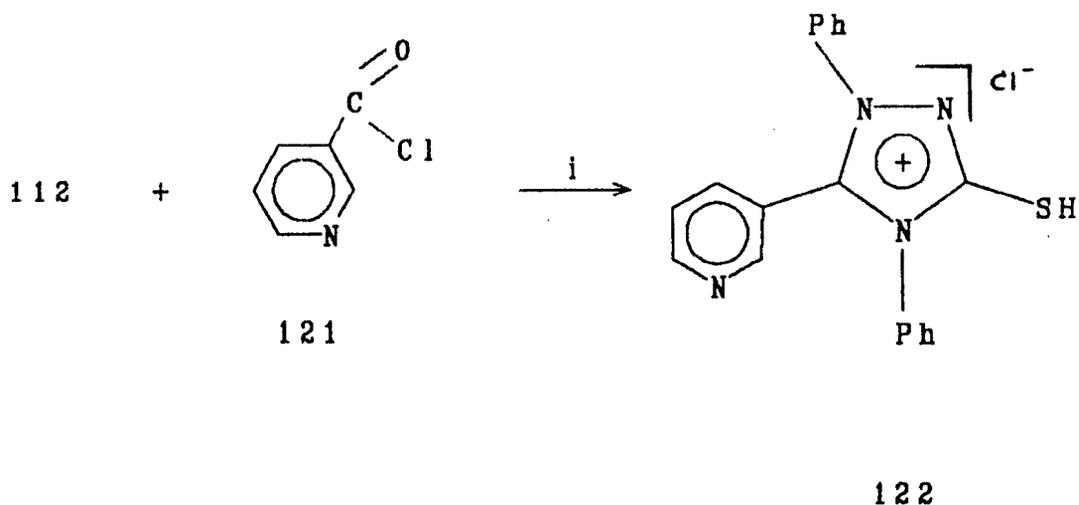
ESQUEMA 36

i- benzeno anidro;t.a. ou refluxo;24h

a- (Potts e Colaboradores,1967³³)

ii- 1,4-dioxano anidro;t.a.;24h

b- (Echevarria,1986⁶⁹)

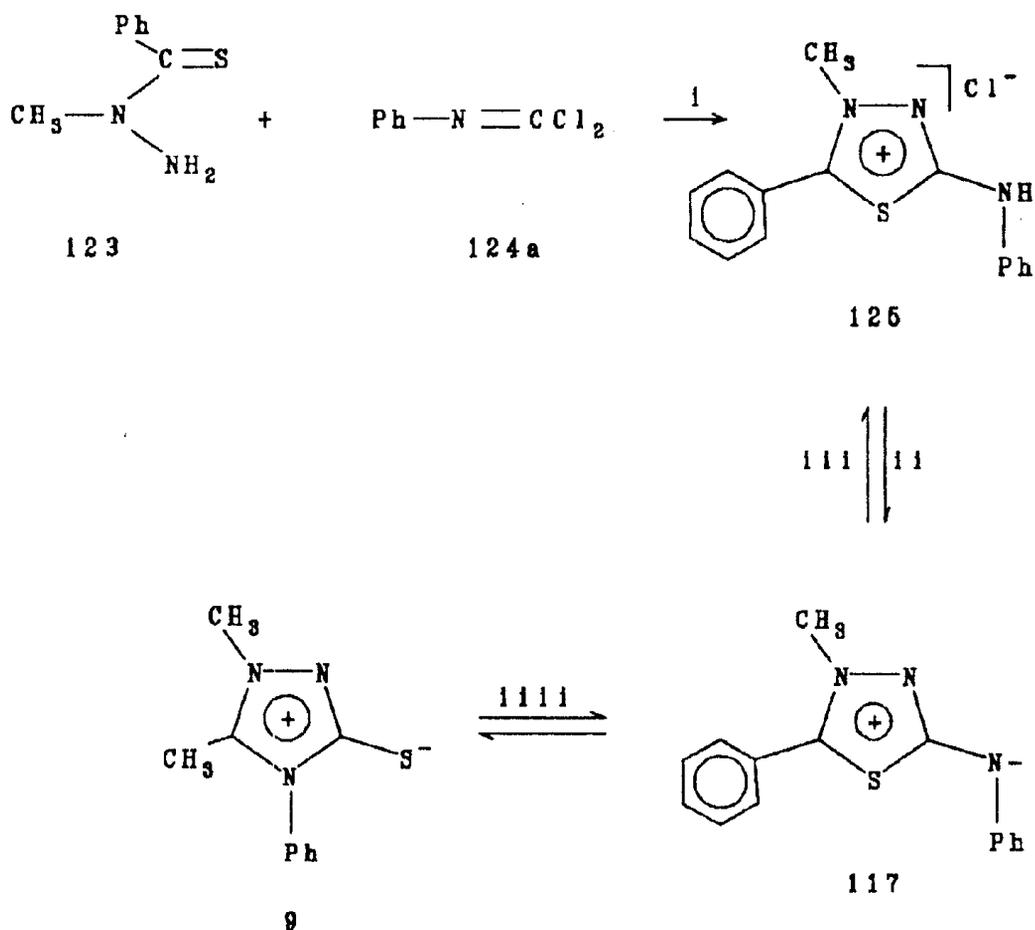


ESQUEMA 37

1- 1,4-dioxano anidro; t.a.; 24h

Em 1974, Ollis e Ramsden³⁴ sintetizaram os primeiros compostos mesoiônicos pertencentes ao sistema 1,3,4-tiadiazólio-2-aminida (117) através de reações entre hidrazina e cianetos.

A sugestão de Schönberg⁹¹ relacionada à interconversão das estruturas isoméricas 9 e 117 foi confirmada por Ollis e Ramsden³⁴ através do Esquema 38 que mostra a rota sintética da formação das estruturas isoméricas 9 e 117.



ESQUEMA 38

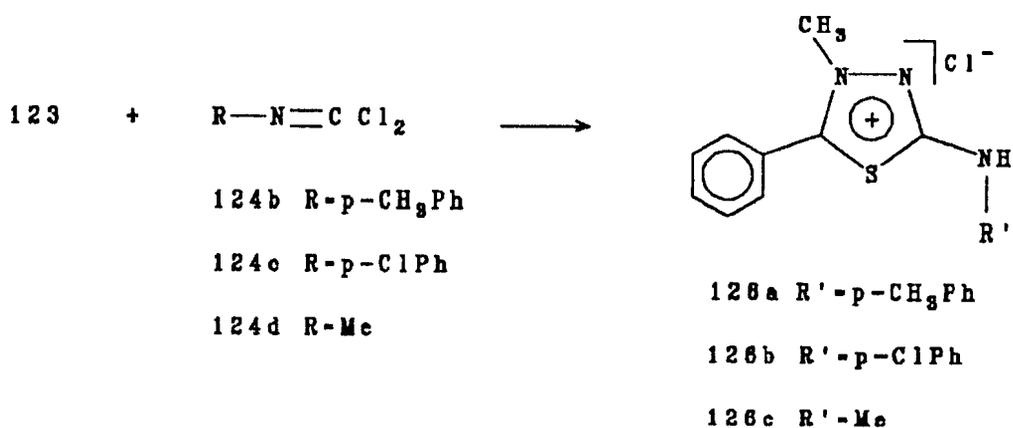
i-clorofórmio e refluxo por 45min.

ii-amônia e clorofórmio

iii-HCl e clorofórmio

iiii-etanol e aquecimento; ou anilina e clorofórmio; aquecimento
ou hidróxido de sódio-2N e aquecimento.

Foram sintetizados ainda mais 3 compostos do tipo 117 mostrados no Esquema 39³⁴. A investigação acerca da estrutura destes compostos foi feita através de dados tais como ponto de fusão, análise elementar, espectroscopia na região do infravermelho e no ultravioleta, espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear protônica.



ESQUEMA 39

4.2- REARRANJO DO SISTEMA 1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-FENILAMINA (115a-115c).

Neste trabalho de tese foi investigada a formação dos novos compostos mesoiônicos cloreto de 1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115a-115c) e cloreto de 1,3,4-triazólio-2-tiol (116a-116c) por reação entre 1,4-difenil-tiossemicarbazidas (112) e cloretos de ácidos 113a-113c.

Foi constatado que as reações entre 1,4-difenil-tiossemicarbazidas (112) e cloreto de benzoíla (113a), cloreto de 4-metoxibenzoíla (113b) e cloreto de 4-nitrobenzoíla (113c) em sistema anidro fornecem os sais correspondentes ao sistema 1,3,4-tiadiazólio-2-aminida (117) que em meio básico, sofrem rearranjo fornecendo os sais correspondentes ao sistema 1,3,4-triazólio-2-tiolato (9).

Os Esquemas 40 e 41 mostram as rotas sintéticas desenvolvidas neste trabalho de tese para a investigação da formação dos compostos 114a-114c; 115a-115c e 116a-116c. Algumas das rotas sintéticas dos Esquemas 40 e 41 foram acompanhadas em um estudo cinético qualitativo através de espectroscopia na região do infravermelho (vide Capítulo 4.3) A Tabela 9 mostra as condições reacionais utilizadas nesses Esquemas.

Tabela 9- Condições Reacionais Utilizadas nos Esquemas 40 e 41

Esquema 40- (a) 1,4-dioxano; Pi; t.a; Sistema Anidro

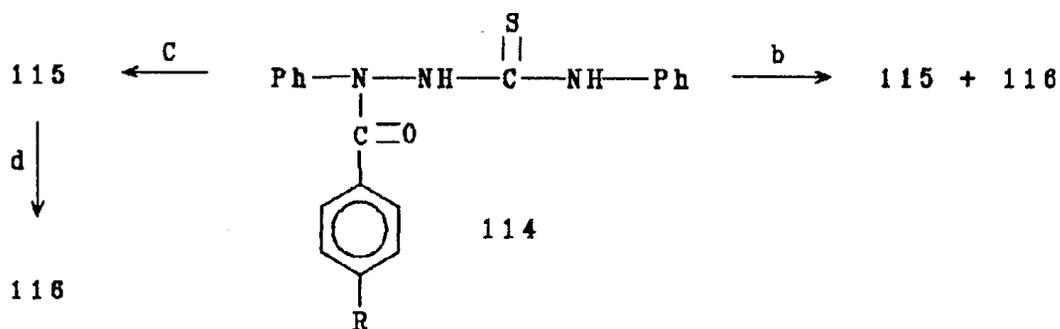
(b) CHCl_3 ou CH_2Cl_2 e HCl conc.(c) CHCl_3 ou CH_2Cl_2 e HCl gasoso; t.a.(d) CHCl_3 ou CH_2Cl_2 e Pi; t.a.(e) CHCl_3 ; Sistema Anidro ou com Umidade

Esquema 41- (a) 1,4-dioxano; t.a; Sistema Anidro

(b) 1,4-dioxano; t.a; Umidade

(c) CHCl_3 ou CH_2Cl_2 e Umidade(d) CHCl_3 ou CH_2Cl_2 e Pi

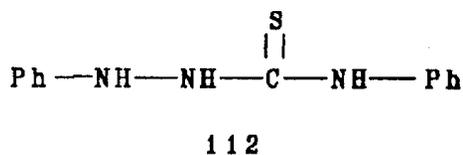
(e) 1,4-dioxano; Pi; t.a.



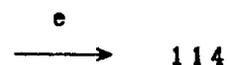
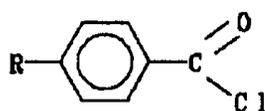
114a R=H

114b R=OCH₃114c R=NO₂

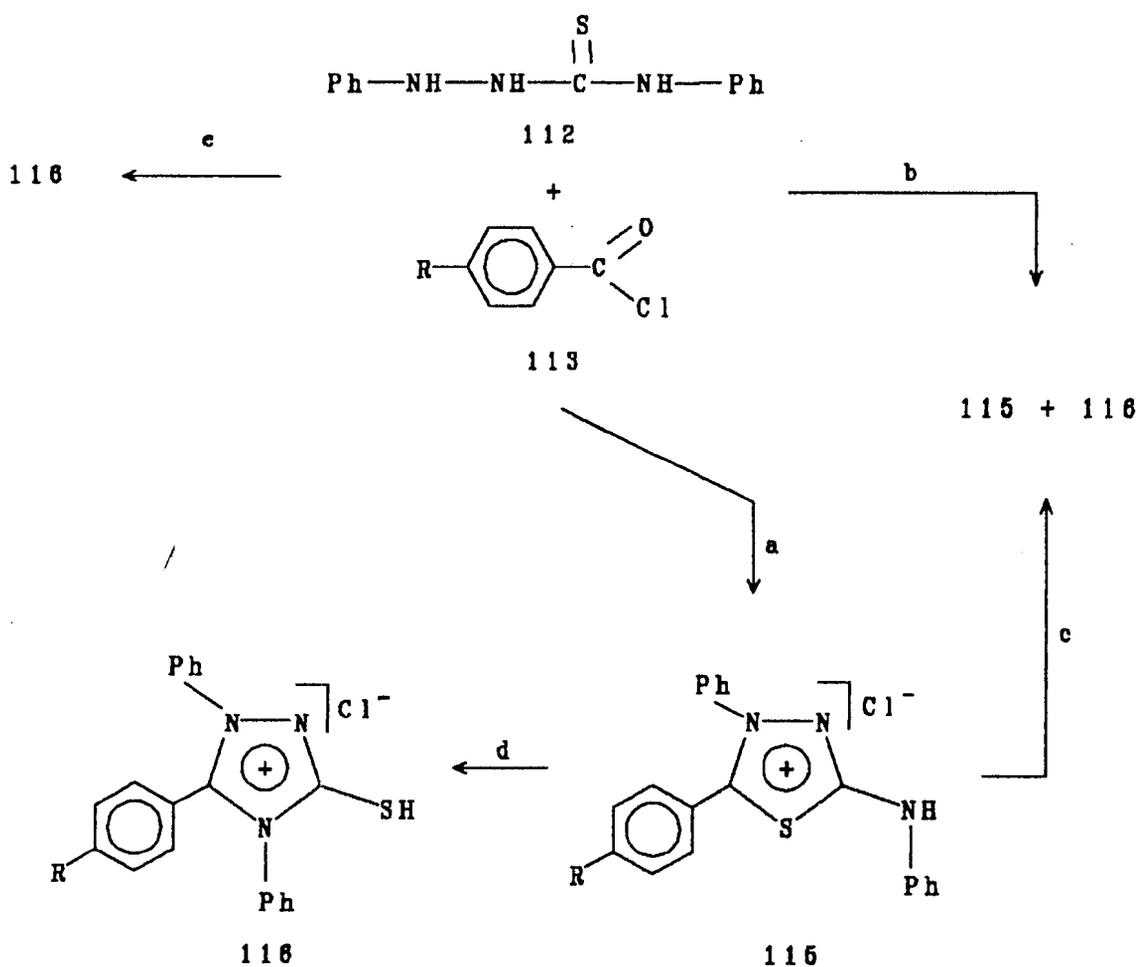
115a ; 116a R=H*

115b ; 116b R=OCH₃*115c ; 116c R=NO₂*

+



* Vide Esquema 41



ESQUEMA 41

Através da técnica de difração de raios-X (vide Figura 3) foi possível confirmar a estrutura do composto 115b ($\text{R}=\text{OCH}_3$) proveniente da reação entre 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) e cloreto de 4-metoxibenzoíla (113b). A confirmação das estruturas do tipo 115 e do tipo 116 é também discutida nos capítulos 4.5 e 4.6 através de espectrometria de RMN ^{13}C e massa, respectivamente.

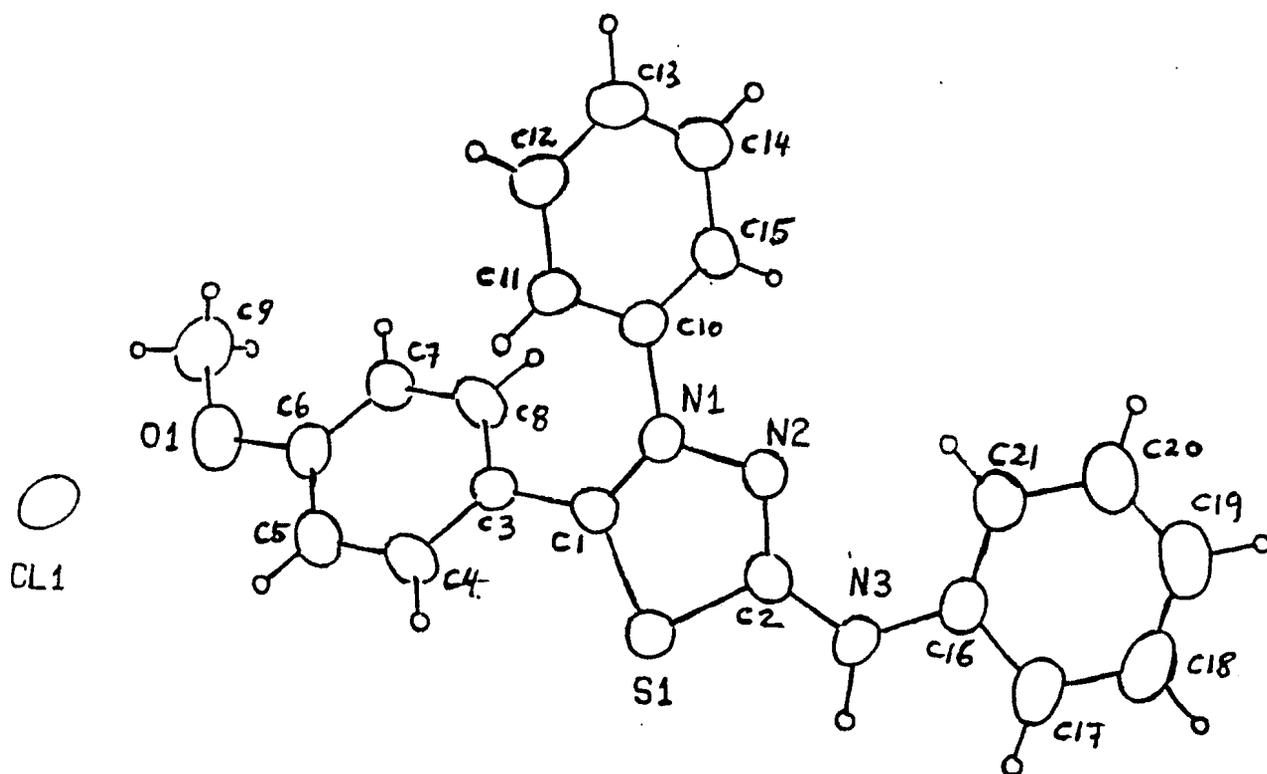


FIGURA 3- Composto 115b, estrutura a partir de difração de raios-X.

A Tabela 10, mostra os ângulos de ligação entre os átomos na estrutura 115b (vide Figura 4) e mostra também, os comprimentos das ligações entre os átomos na estrutura 115b (vide Figura 5).

Tabela 10- Comprimentos das Ligações e Ângulos de Ligação, 115b

S1 — C1	1.709(4) Å	C1 — C3	1.457(5) Å	C12 — C13	1.390(6) Å
S1 — C2	1.760(5)	C3 — C4	1.397(5)	C13 — C14	1.377(6)
O1 — C6	1.361(5)	C3 — C8	1.397(5)	C14 — C15	1.384(6)
O1 — C9	1.427(5)	C4 — C5	1.381(6)	C16 — C17	1.392(6)
N1 — N2	1.394(4)	C5 — C6	1.384(6)	C16 — C21	1.377(6)
N1 — C1	1.311(5)	C6 — C7	1.378(6)	C17 — C18	1.377(6)
N1 — C10	1.461(5)	C7 — C8	1.374(6)	C18 — C19	1.379(6)
N2 — C2	1.313(5)	C10 — C11	1.383(5)	C19 — C20	1.384(7)
N3 — C2	1.343(6)	C10 — C15	1.374(5)	C20 — C21	1.388(6)
N3 — C16	1.408(5)	C11 — C12	1.392(5)		

Angle =====				Angle =====				Angle =====			
C1	S1	C2	88.5(2)	C1	C3	C4	120.3(4)	C10	C11	C12	117.7(4)
C6	O1	C9	117.6(3)	C1	C3	C8	121.5(3)	C11	C12	C13	120.1(4)
N2	N1	C1	118.2(3)	C4	C3	C8	118.1(4)	C12	C13	C14	120.6(4)
N2	N1	C10	113.7(3)	C3	C4	C5	120.2(4)	C13	C14	C15	120.2(4)
C1	N1	C10	128.0(4)	C4	C5	C6	120.3(4)	C10	C15	C14	118.5(4)
N1	N2	C2	108.0(3)	O1	C6	C5	115.5(3)	N3	C16	C17	114.8(3)
C2	N3	C16	127.4(3)	O1	C6	C7	124.0(4)	N3	C16	C21	124.9(4)
S1	C1	N1	110.7(3)	C5	C6	C7	120.4(4)	C17	C16	C21	120.2(4)
S1	C1	C3	122.9(3)	C6	C7	C8	119.3(4)	C16	C17	C18	119.7(4)
N1	C1	C3	126.3(3)	C3	C8	C7	121.7(4)	C17	C18	C19	120.8(4)
S1	C2	N2	114.8(3)	N1	C10	C11	118.3(3)	C18	C19	C20	119.2(5)
S1	C2	N3	120.2(3)	N1	C10	C15	118.6(3)	C19	C20	C21	120.9(4)
N2	C7	N3	125.0(4)	C11	C10	C15	123.0(4)	C16	C21	C20	119.3(4)

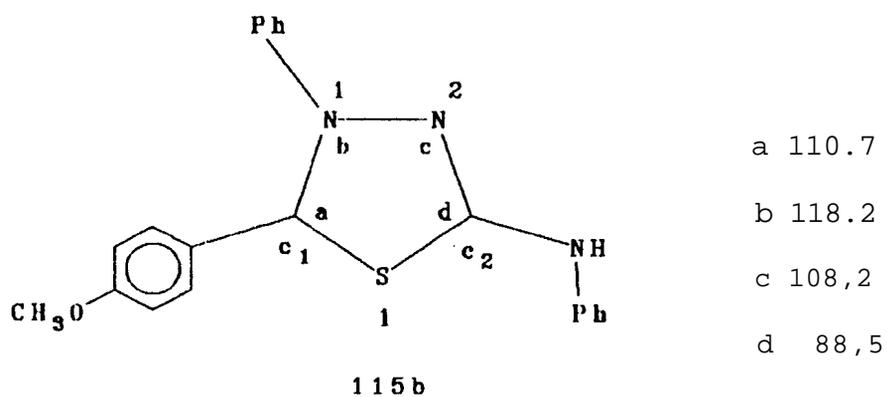


FIGURA 4- Ângulos de Ligação

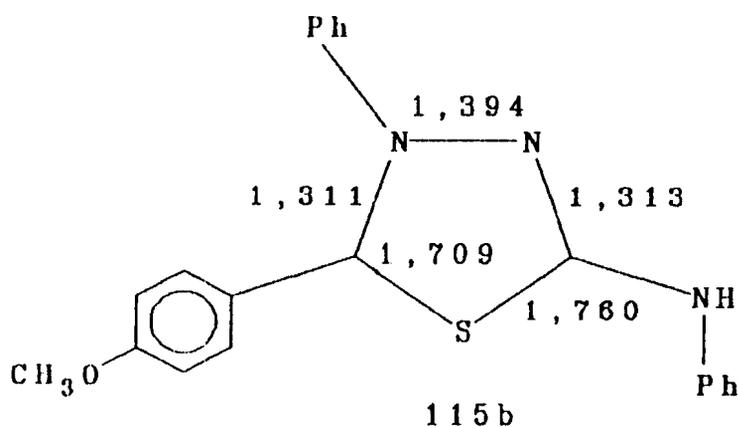


FIGURA 5- Comprimento das Ligações

As estruturas do sistema 115 foram estudadas⁹³ pelo químico teórico Alfredo Mayall Simas, da Universidade Federal de Pernambuco, utilizando métodos semiempíricos (MNDO,AM1,MNDO-PM3) e ab-initio (STO-3G/6-311 + G** e GVB-PP).

As Figuras 6,7 e 8 mostram os resultados dos cálculos para ordem de ligação $\sigma + \pi$ (AM1), ordem de ligação π (AM1) e a representação da estrutura eletrônica do sistema 115, respectivamente.

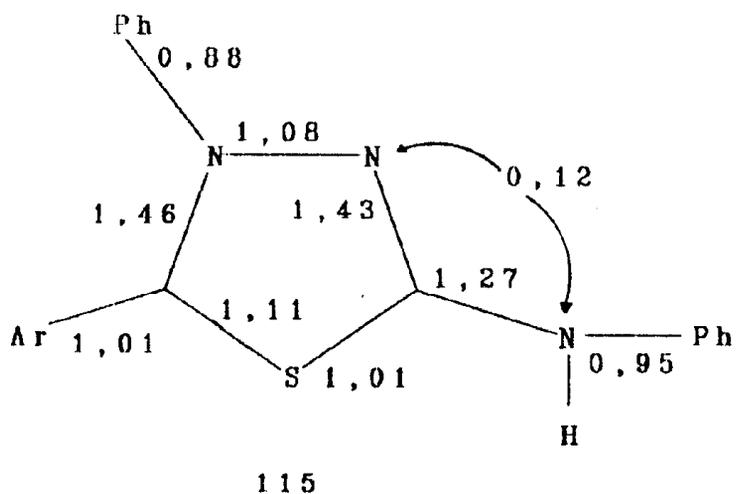


FIGURA 6- Ordem de Ligação $\sigma + \pi$

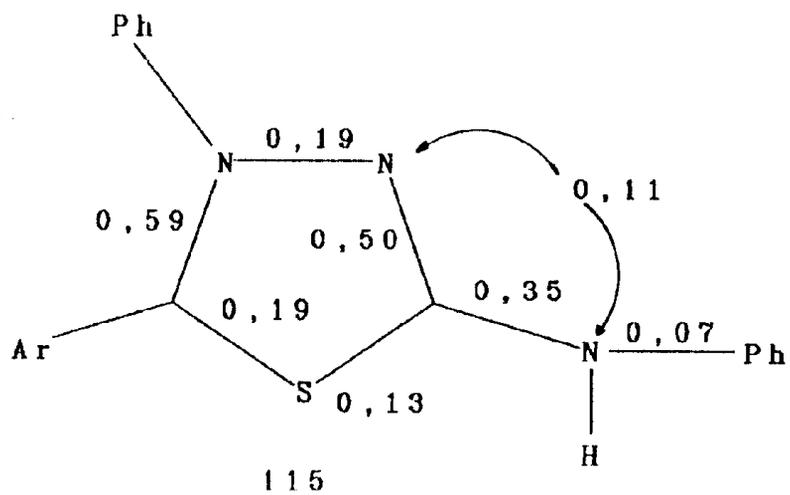


FIGURA 7- Ordem de Ligação π

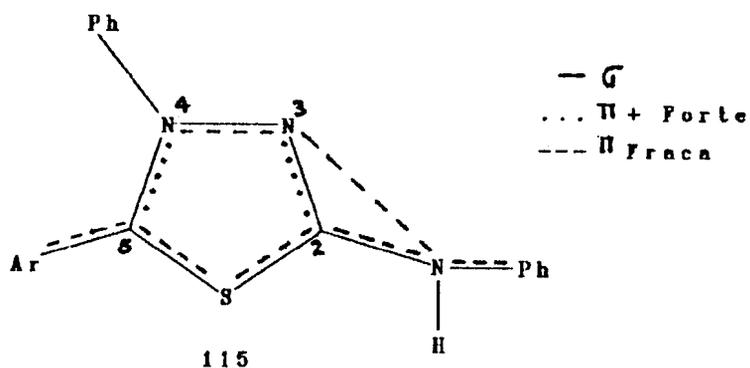


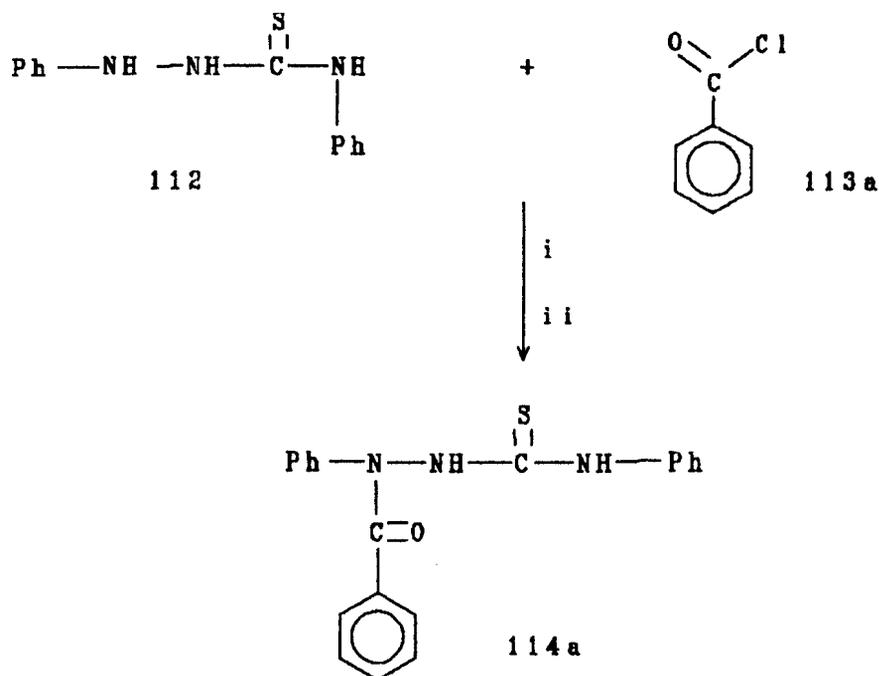
FIGURA 8- Representação da Estrutura Eletrônica

Os resultados teóricos estão coerentes com os estudos de difração de raios-X para o composto 115b, já que a representação da estrutura eletrônica [proveniente dos resultados obtidos para ordem de ligação (Figuras 6 e 7)] mostra ligações π (forte) entre os carbonos e nitrogênios anelares (C2-N3 e C5-N4) condizentes com os comprimentos de ligações 1,313Å C2-N3 e 1,311Å C5-N4 (vide Figura 5).

4.3- UTILIZAÇÃO DE ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO I.V. PARA ESTUDO CINÉTICO QUALITATIVO DA FORMAÇÃO DAS ACIL-TIOSSEMICARBAZIDAS 114a-114c E DOS COMPOSTOS PERTENCENTES AOS SISTEMAS 1,3,4-TIADIAZÓLIO-2-AMINIDA 115a-115c E 1,3,4-TRIAZÓLIO-2-TIOL 116a-116c

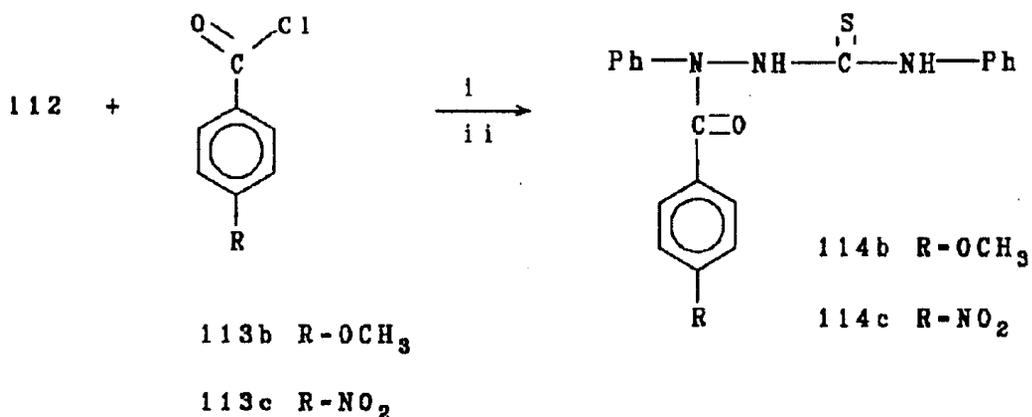
4.3.1- Consumo dos Cloretos de Ácidos 113a-113c e Formação das Acil-tiossemicarbazidas 114a-114c

Foi realizado um estudo cinético qualitativo da formação de acil-tiossemicarbazidas 114a-114c [Esquemas 42 e 43]. Foi constatado que as velocidades de desaparecimento dos cloretos de ácidos 113a-113c estão relacionadas com a natureza dos grupos substituintes, como esperado (Tabela 1).



ESQUEMA 42

i- 1,4-diozano; Pi; t.a.
ii-sistema anidro



ESQUEMA 43

i- CH₂Cl₂; t.a.
 ii-sistema anidro

Tabela 11- Estudo Cinético Qualitativo Através de Espectroscopia no I.V. para o desaparecimento de C=O 113a-113c

Temp. Reac.	3min	30min	1h	1h30min	2h	2h30min	3h	4h	5h	6h	
C=O	113a	+a	↓b	↓	↓	+	+	-c	-	-	-
	113b	+	↓	↓	↓	↓	↓	+	+	+	+
	113c	+	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-
NC=O	114a	+	↑d	↑	↑	+	+	-	-	-	-
	114b	+	↑	↑	↑	↑	↑	+	+	+	+
	114c	+	↑	↑	+	+	+	+	+	-	-

a, presente; b, diminuindo; c, ausente; d, aumentando

O acompanhamento do consumo dos cloretos de ácidos 113a-113c e a formação das acil-tiossemicarbazidas 114a-114c são mostrados através dos espectros de I.V. (Figuras 9a-9m para os compostos 113a e 114a; Figuras 10a-10k para os compostos 113b e 114b e figuras 3a-3j para os compostos 113c e 114c).

A Tabela 12 mostra as bandas de absorção das carbonilas dos cloretos de ácidos 113a-113c (vide Espectros de I.V. no Capítulo 4.7) e dos grupos NC=O e NC=S das acil-tiossemicarbazidas 114a-114c (vide Figuras 9m, 10k e 11j).

Tabela 12- Principais Bandas de Absorção dos Cloretos de Ácidos 113a-113c e das Acil-tiossemicarbazidas 114a-114c

	C=O (cm ⁻¹)	NC=O (cm ⁻¹)	NC=S (cm ⁻¹)
113a	1779;1739	114a 1655;1640	1365
113b	1761;1730	114b 1671	1340
113c	1761	114c 1725	1351

A Tabela 13 mostra o resultado de um estudo do acompanhamento da reação entre a 1,4-difeniltiossemicarbazida (112) e o cloreto de benzoíla (113a), onde a concentração de cada reagente foi de 0,59M. Após 2h30min. de reação houve formação de um precipitado que foi separado por filtração, fornecendo um espectro de I.V.(KBr) com ausência das bandas de absorção em 1779cm^{-1} (C=O) e 880cm^{-1} (C-Cl) do composto 113a e fornecendo também as bandas de absorção 1655cm^{-1} (NC=O) e 1365cm^{-1} (NC=S) confirmando a presença da 1,4-difenil-1-benzoil-tiossemicarbazida (114a) (Figura 9f).

Tabela 13- Acompanhamento da Reação entre 112 + 113a \Rightarrow 114a

Tempo de Reação	113a		114a		Aparecem
	1779(C=O)	880(C-Cl)	1655(NC=O)	1365(NC=S)	
3min.	+a	+	+	+	
30min.	↓b	+	+	+	3060NH 1570C-CAr
1h	↓	+	+	+	1570C-CAr
1h30min.	↓	+	+	+	1535C-CAr
2h	+	+	↑d	↓*	
2h30min.	+	+	+	+	
3h	-c	-	↑	↑	e

* 1365cm^{-1} NC=S e 1368cm^{-1} provenientes do 1,4-dioxano estão se sobrepondo.

a presente; b diminuindo ; c ausente; d aumentando.

e Vide Fig.9f

Figura 9a- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (0,59M) e o Cloreto de Benzoila (113a) (0,59M), (t=3min.).

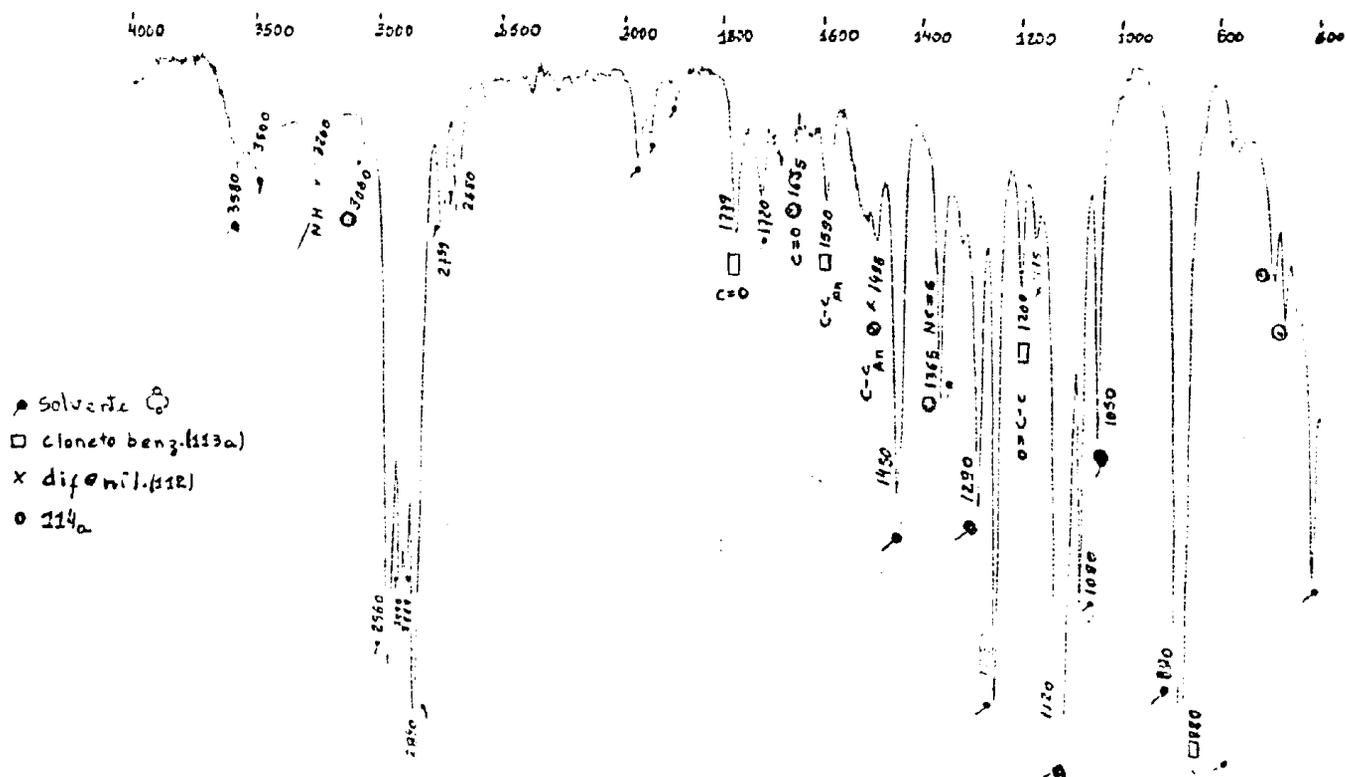


Figura 9b- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (0,59M) e o Cloreto de Benzoíla (113a) (0,59M), (t=30min.).

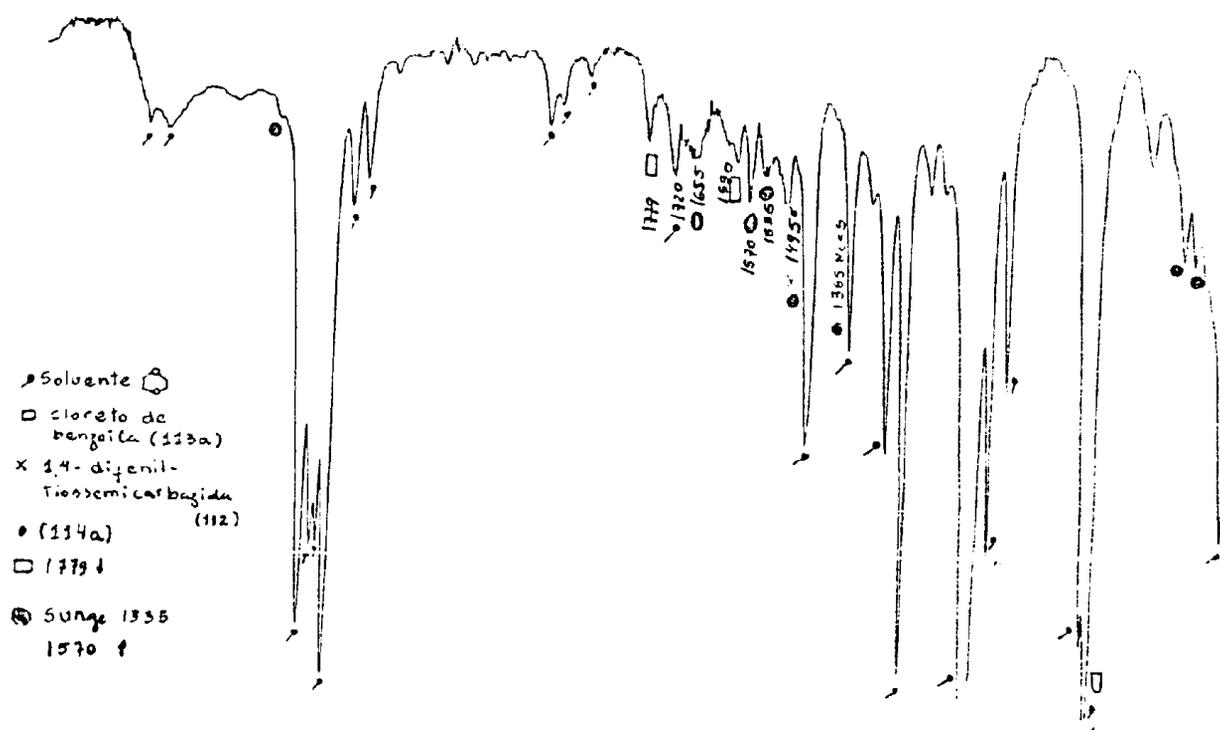


Figura 9c- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1.4-difenil-tiossemicarbazida (112) (0,59M) e o Cloreto de Benzoíla (113a) (0.59M), (t=1h).

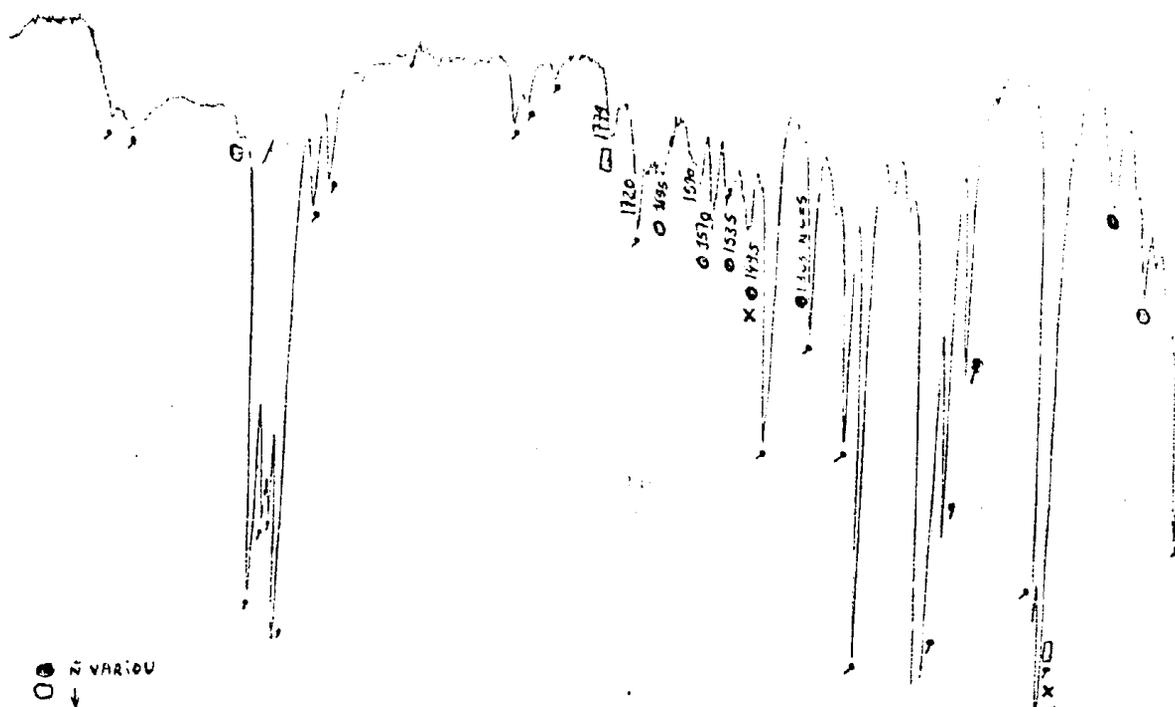


Figura 9d- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (0,59M) e o Cloreto de Benzoíla (113a) (0.59M), (t=1h30min.).

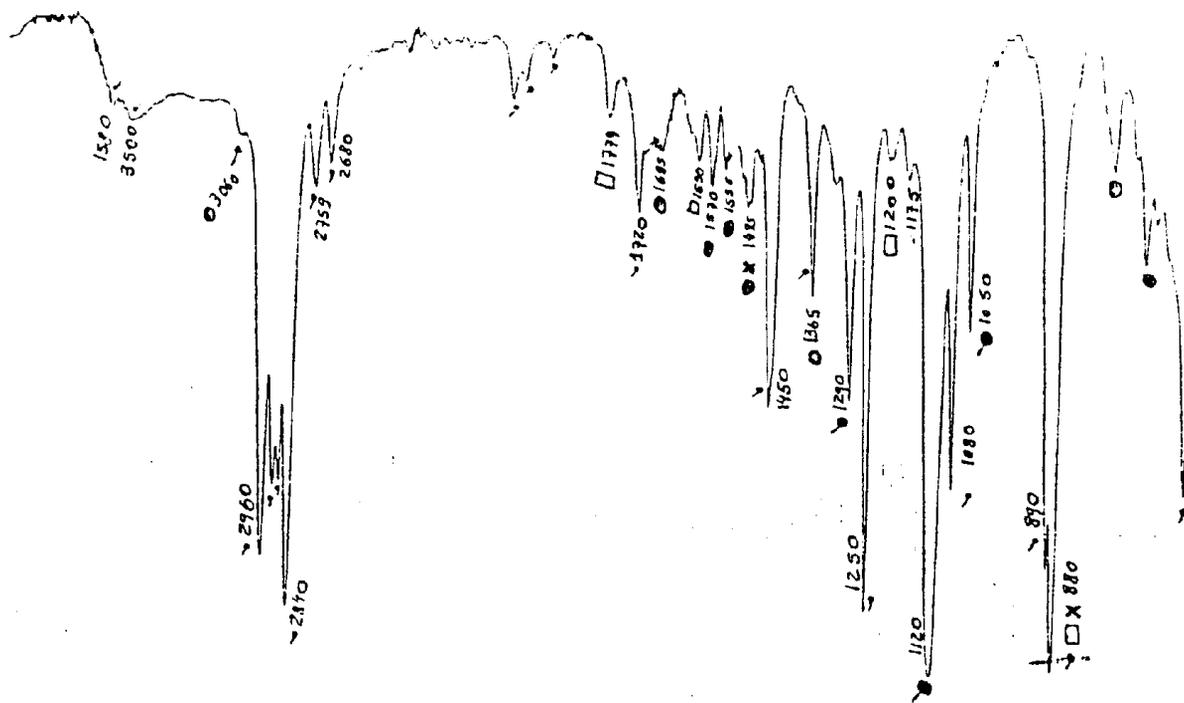


Figura 9e- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difeniltiossemicarbazida (112) (0.59M) e o Cloreto de Benzoíla (113a) (0,59M), (t=2h).

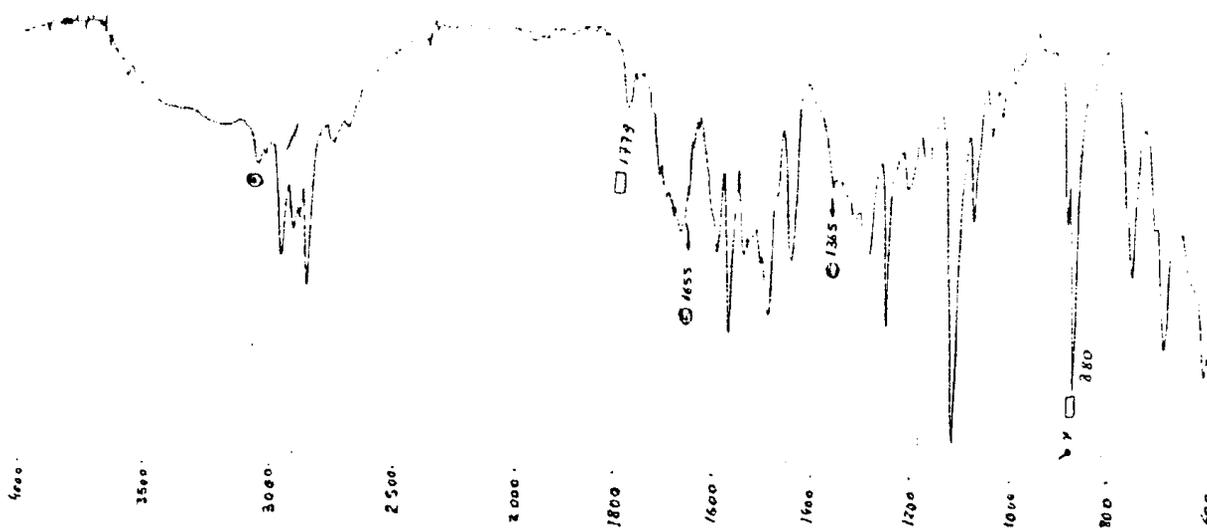


Figura 9f- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difeniltiossemicarbazida (112) (0,59M) e o Cloreto de Benzoíla (113a) (0,59M); (t=2h30min.).

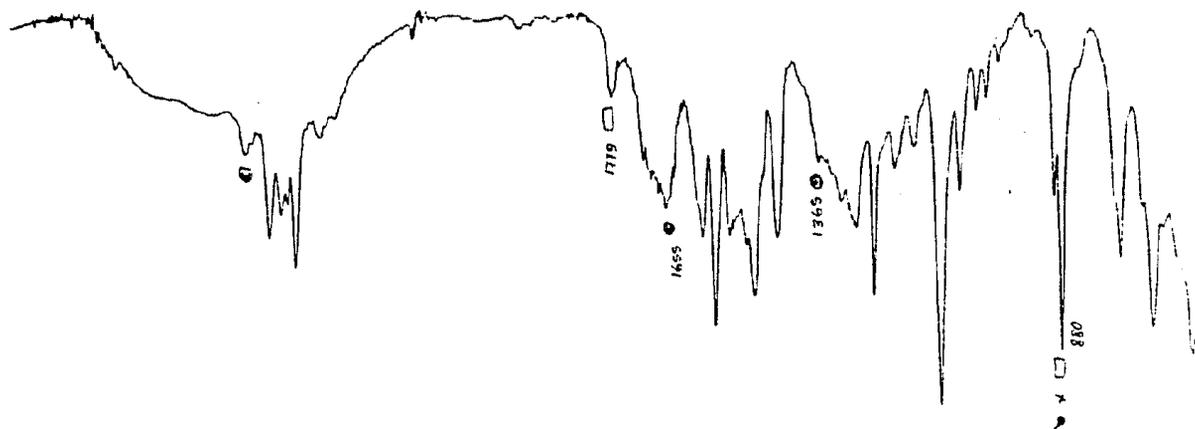
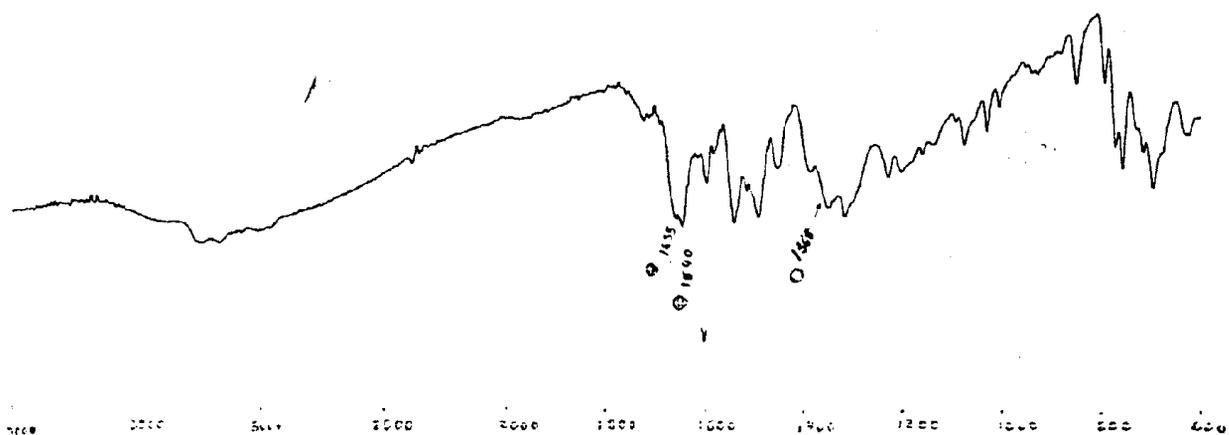


Figura 9g- Espectro de I.V. (KBr) da 1,4-difenil-1-benzoil-tiossemicarbazida (114a), Proveniente da Reação Mostrada nas Figuras 9a-9f. (t=3h).



A reação que deu origem aos espectros mostrados nas figuras 9a-9g foi repetida com diversas concentrações de reagentes e foi observado que para concentrações mais altas (1 a 2M) pode-se observar o desaparecimento da banda de absorção em 1779cm^{-1} do composto 113a e o crescimento da banda de absorção em 1655cm^{-1} do composto 114a de acordo com o mostrado na Tabela 11. Por exemplo, as figuras 9h-9m mostram o acompanhamento da reação numa solução 2M de reagentes. Foram registrados espectros de I.V. em tempos convenientes e após 2h30min houve formação, em abundância, de um precipitado que foi separado por filtração e analisado por espectroscopia de I.V. (KBr), sem prévia purificação (vide Figura 9i). Neste espectro observa-se a ausência das bandas de absorção em 1779cm^{-1} (C=O) e 880cm^{-1} (C-Cl) do cloreto de benzoíla (113a) e a presença da banda de absorção em 1655cm^{-1} relativa ao composto 114a. Após purificação por cromatografia de coluna (Sílica Gel), os cristais foram caracterizados por I.V. como sendo 114a.

Em reações com concentrações abaixo de 1M as bandas de absorção em 3060cm^{-1} e 1570cm^{-1} só apareciam aos 30min. de reação, ao passo que em concentrações de 1M ou maiores, essas bandas de absorção já se faziam notar aos 3min. de reação. A banda de absorção em 1365cm^{-1} (NC=S) tem variações que não podem ser levadas em consideração pois a ela se sobrepõe a banda de absorção em 1368cm^{-1} do 1,4-dioxano. O alargamento da banda de absorção na região de $1730-1655\text{cm}^{-1}$ é esclarecido nos capítulos 4.

Figura 9h- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (2M) e o Cloreto de Benzoíla (113a) (2M), (t=3min.).

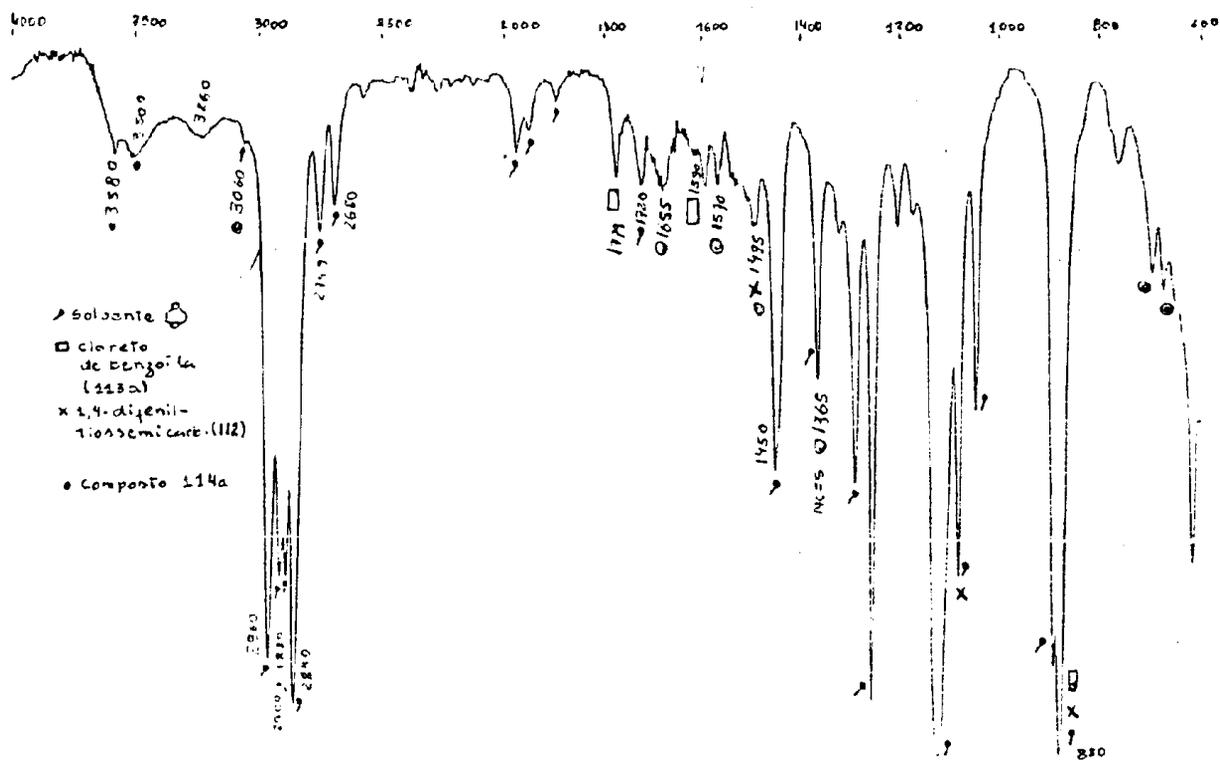


Figura 9i- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (2M) e o Cloreto de Benzoíla (113a) (2M), (t=1h).

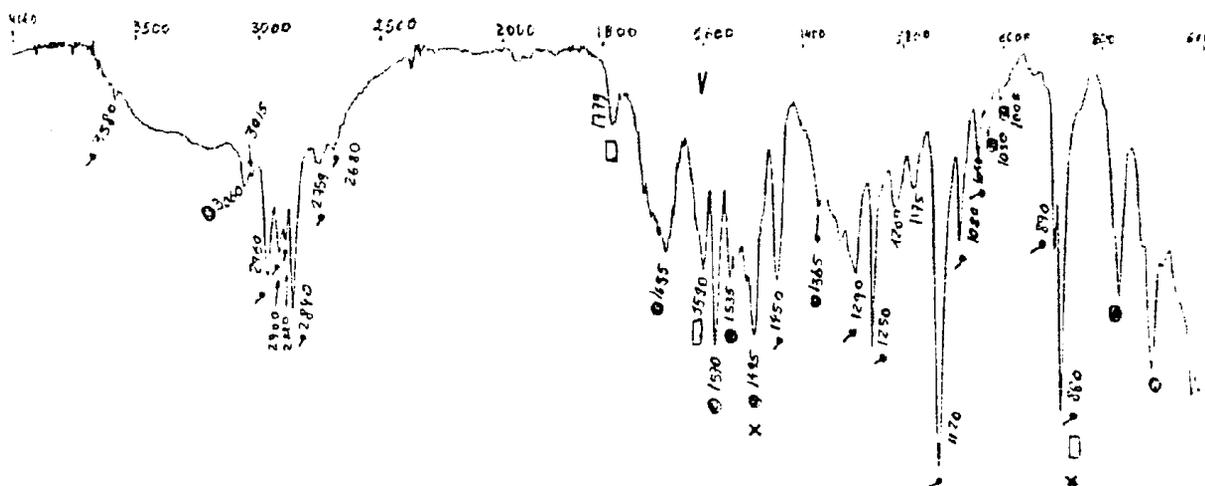


Figura 9j- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida 112 (2M) e o Cloreto de Benzoíla 113a (2M), (t=2h30min.).

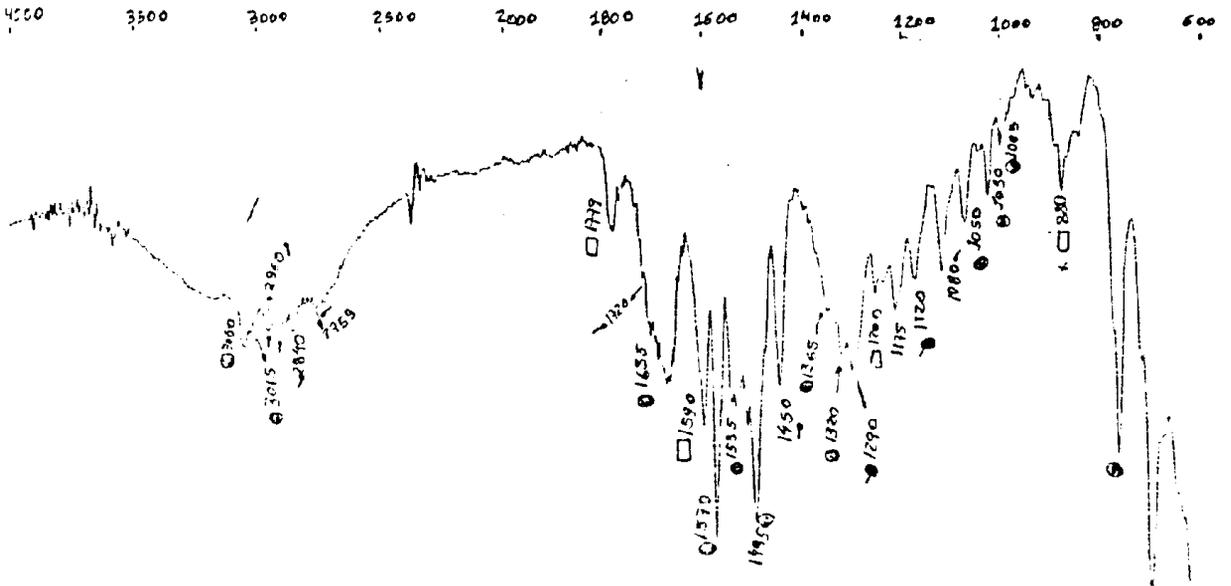


Figura 9k- Espectro de I.V. (KBr) da 1,4-difenil-2-benzoil-tiossemicarbazida (114a), Proveniente da Reação Mostrada nas Figuras 9h-9j. (t=3h).

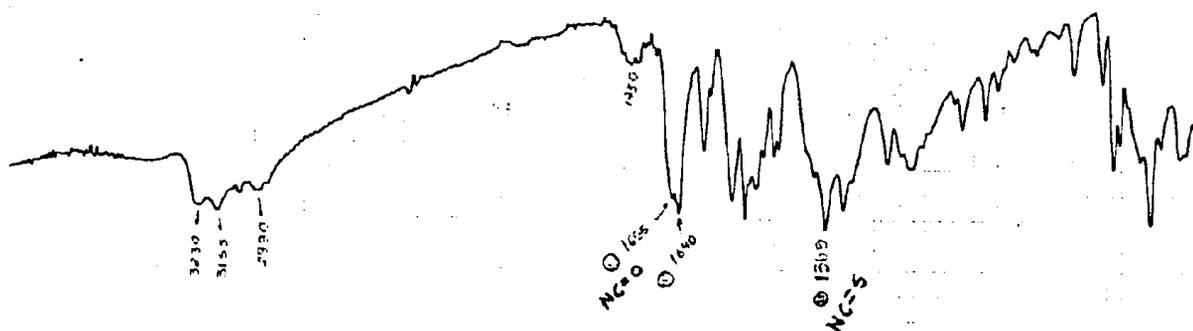
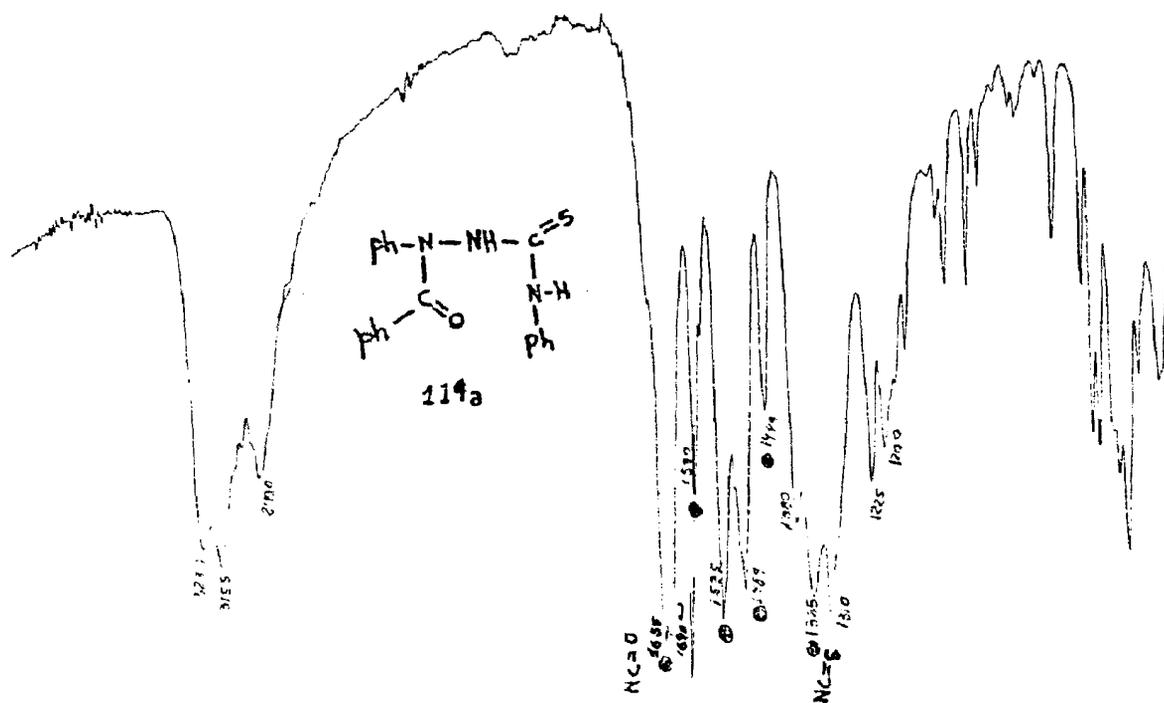


Figura 9m- Espectro de I.V. (KBr) da 1,4-difenil-1-benzoil-tiossemicarbazida (114a), Proveniente da Reação Mostrada nas Figuras 9h-9k, Após Purificação em Cromatografia de Coluna (Sílica Gel).



Adicionou-se piridina à mistura reacional descrita no Esquema 42 com o intuito de evitar a ciclização do composto 114a catalizado por HCl (liberado no meio reacional). No entanto, durante os estudos de purificação do composto 114a comprovou-se que a piridina estava em equilíbrio com o sal piridínio formado no meio reacional. As investigações feitas nos capítulos 4.3.2 e 4.3.3, também confirmaram a ocorrência desse equilíbrio já que houve ciclização do composto 114a e posterior rearranjo em meio básico.

As Figuras 10a-10k mostram o desaparecimento das bandas de absorção na região de 1761 e 1730cm^{-1} da carbonila do cloreto de 4-metoxibenzoila (113b) e a formação da banda de absorção em 1671cm^{-1} (NC=O) da 1,4-difenil-1-(4-metoxibenzoil)-tiossemicarbazida (114b) de acordo com o mostrado na Tabela 11.

A presença do grupo substituinte metoxila em posição para no composto 113b diminui a eletrofilicidade do carbono carbonílico retardando o consumo do cloreto de ácido. Após 5h de reação houve formação de um precipitado que por filtração forneceu cristais amarelo-pálido cintilantes que sem prévia purificação forneceram um espectro de I.V.(KBr) com ausência das bandas de absorção em 1761cm^{-1} e confirmação da banda de absorção em 1671cm^{-1} (NC=O) 114b (Figura 10j). Após tratamento de purificação em cromatografia de coluna (Sílica Gel), esses cristais forneceram um espectro de I.V. (KBr) com bandas de absorção na região de 3205cm^{-1} (NH); 1671cm^{-1} (Nc=O) e 1340cm^{-1} (NC=S) (Figura 10k).

A interpretação para a banda de absorção na região de 1698cm^{-1} é esclarecida no capítulo 4.3.5.

Figura 10a- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-
tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-metoxi-
benzoíla (113b) (2M), (t=3min.).

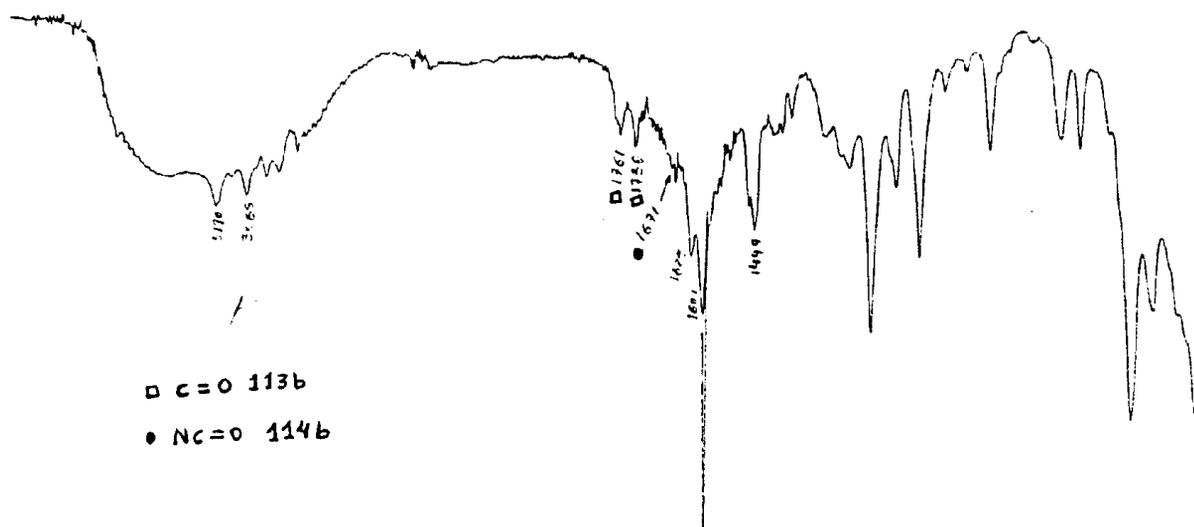


Figura 10b- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-metoxibenzoíla (113b) (2M), (30min.).

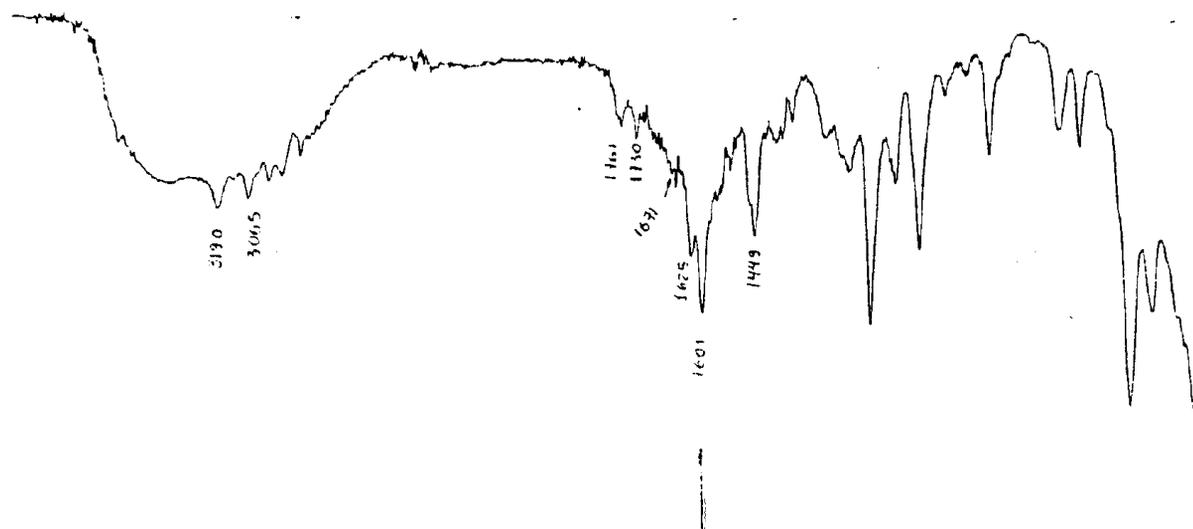


Figura 10c- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-metoxibenzoíla (113b) (2M), (t=1h).

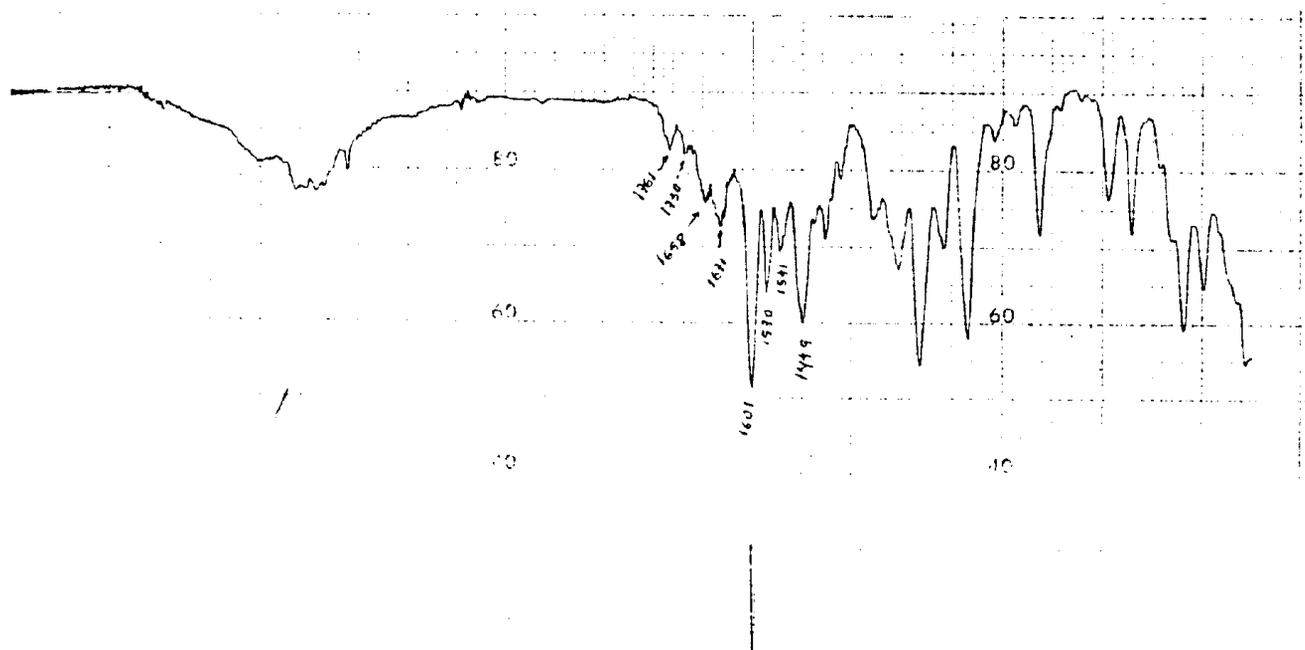


Figura 10d- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difeniltiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-metoxibenzoíla (113b) (2M), (t=1h30min.).

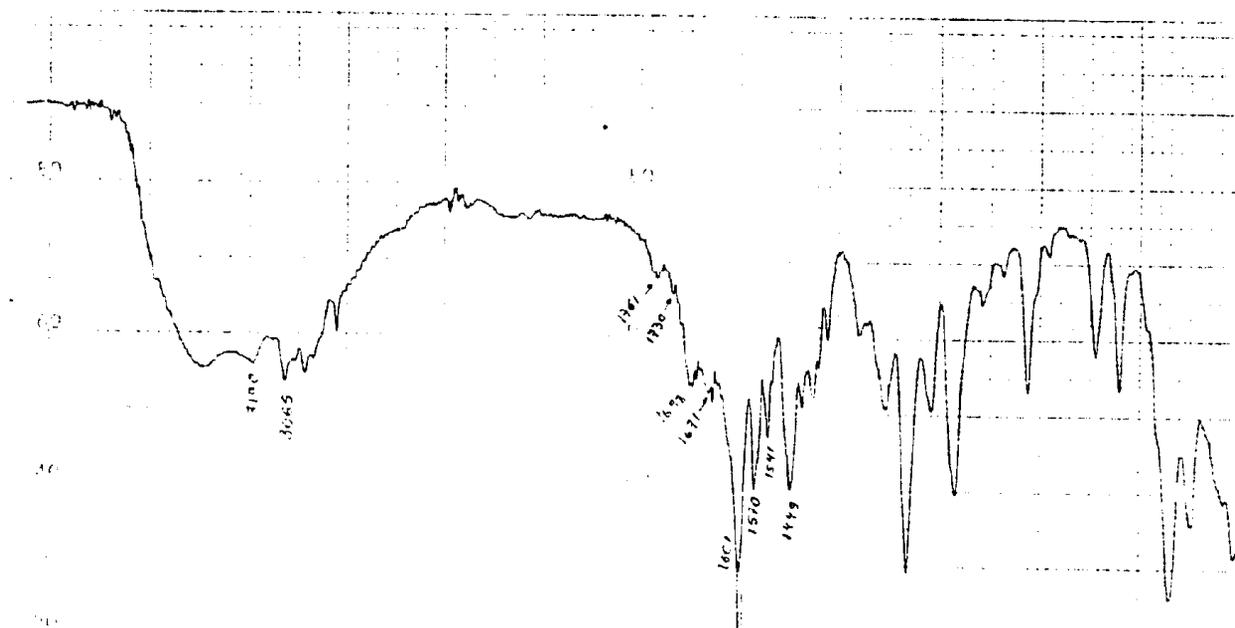


Figura 10e;10f- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difeniltiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-metoxibenzoíla (113b) (2M), (t=2h; 2h30min.).

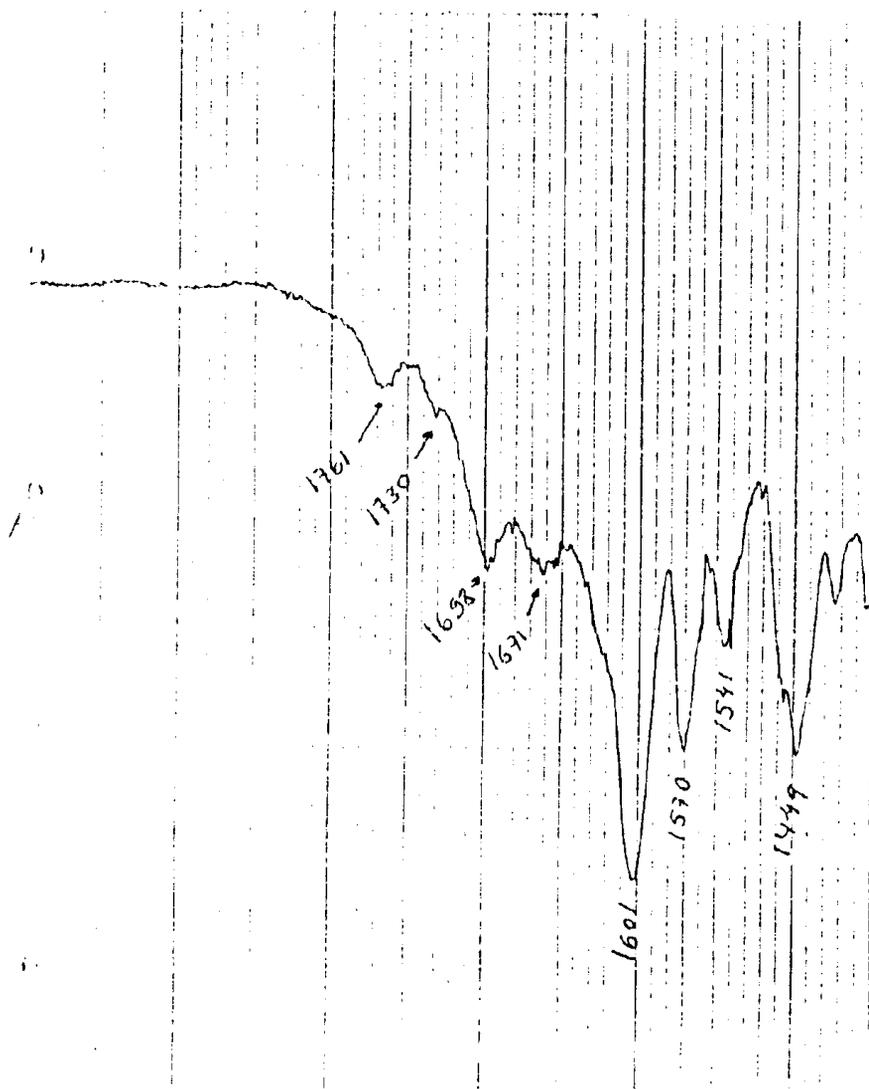


Figura 10g;10h;10i- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-
/difenil-tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de
4-metoxibenzoíla (113b) (2M), (t=3h; 4h; 5h).

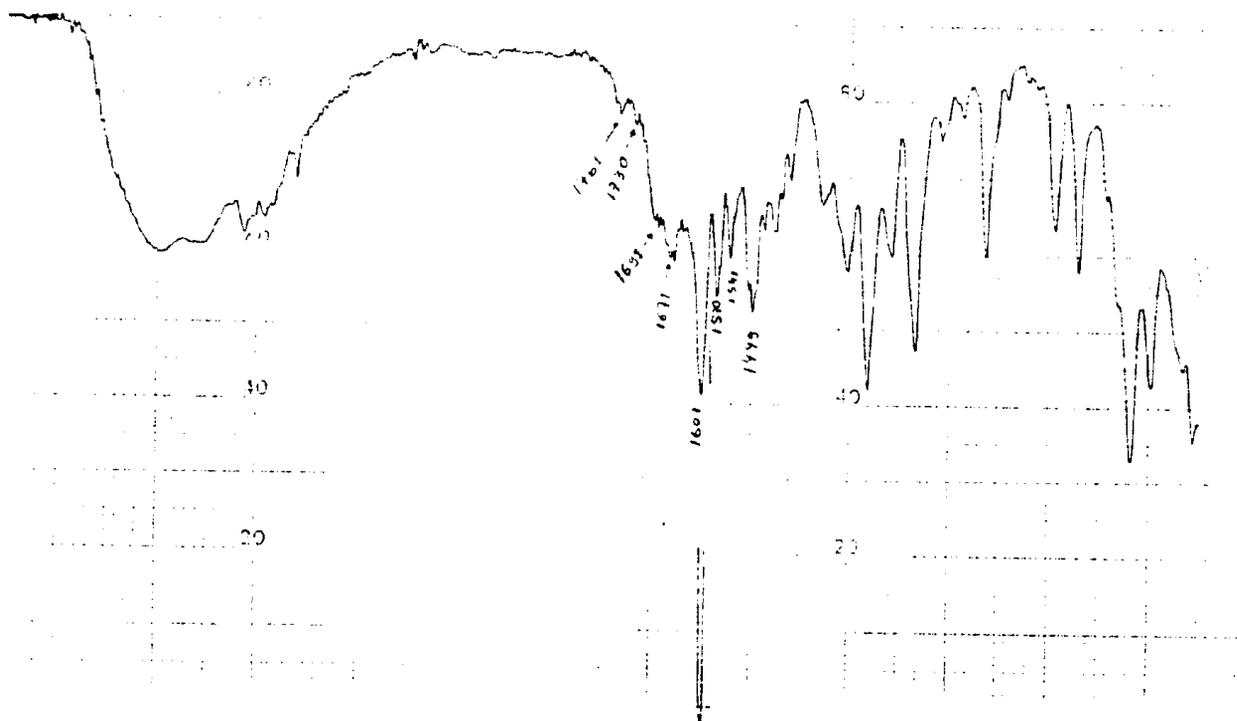


Figura 10j- Espectro de I.V. (KBr) para o ppt. formado na Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-metoxibenzoíla (113b) (2M), (t=6h).

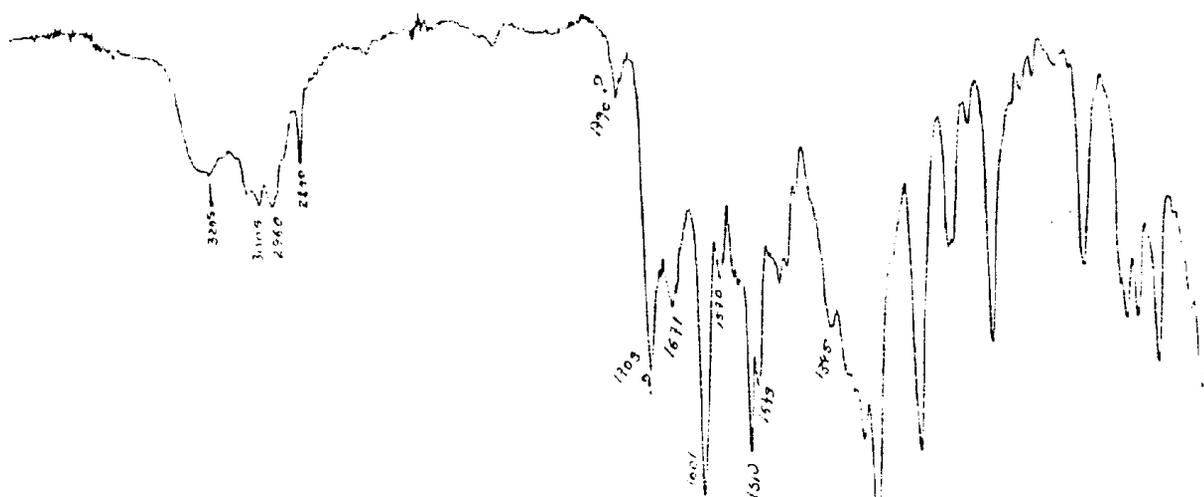
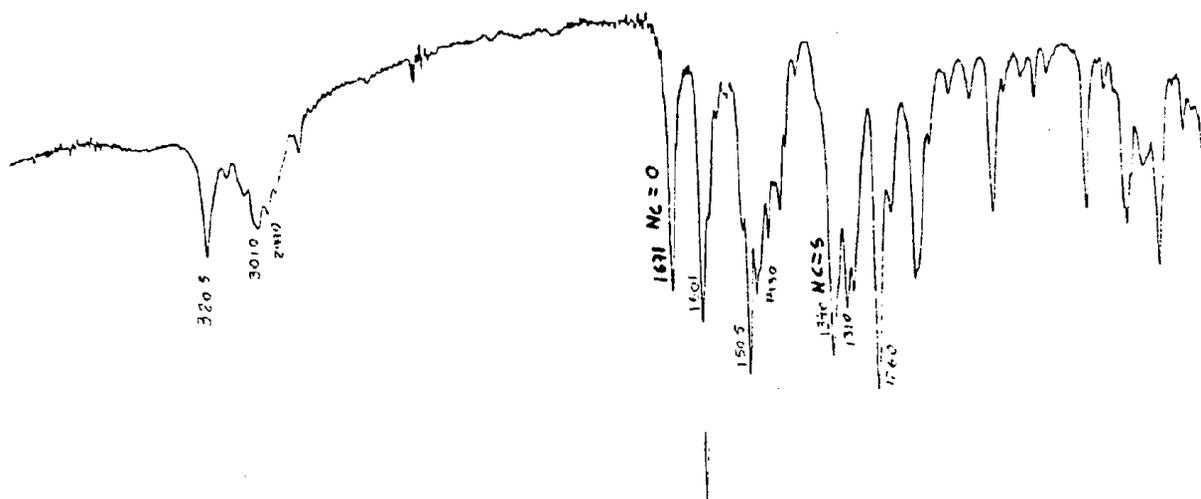
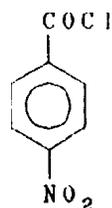


Figura 10k- Espectro de I.V. (KBr) da 1,4-difenil-1-(4-metóxi-benzoil)-tiossemicarbazida (114b), Proveniente da Reação Mostrada nas Figuras 10a-10j.



Quando o cloreto de ácido é o composto 113c [Esquema 43] há aumento do caráter eletrofílico com conseqüente aumento da velocidade da reação.

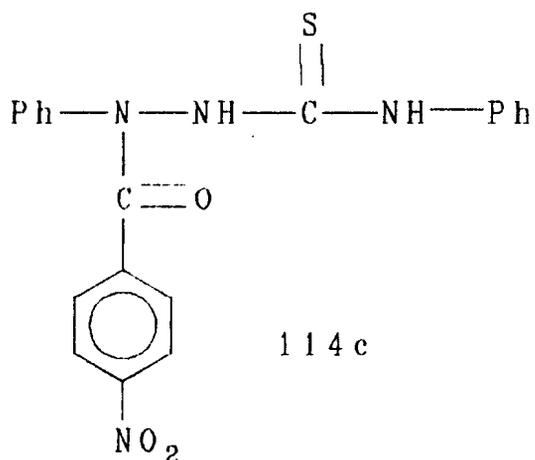


113c

O crescimento da banda de absorção na região de 1725cm^{-1} (NC=O) 114c e o desaparecimento da banda de absorção em 1761cm^{-1} (C=O) 113c estão mostrados nas figuras 11a-11j. Esses resultados estão de acordo com o mostrado na Tabela 11.

O último espectro de I.V. do acompanhamento dessa reação e o mostrado na figura 11j, já que houve formação de um precipitado abundante após 4h de reação que por RMN ^{13}C confirmou ser o composto 114c.

A Tabela 14 mostra as percentagens de crescimento da banda de absorção em 1725cm^{-1} (NC=O) com o tempo de reação (tomou-se o espectro da Figura 11j como sendo o que contém absorção máxima dessa banda de absorção).



114c

Tabela 14- Variaco da Banda de Absoro NC=O do composto 114c

Tempo de Reao	Medida em cm^{-1} (NC=O)	\uparrow (NC=O)
3min.	1	32,2%
30min.	1,3	40,6%
1h	1,7	53,1%
1h15min.	2	62,5%
1h30min.	2,4	75,0%
2h	2,8	87,5%
2h30min.	3,1	96,9%
3h	3,2	100%
4h	3,2	100%

A banda de absoro na regio de 1687cm^{-1} (Figuras 11a-11j)  proveniente da ciclizao da acil-tiossemicarbazida 114c.

Figura 11a- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-nitrobenzoíla (113c) (2M), (t=3min.).

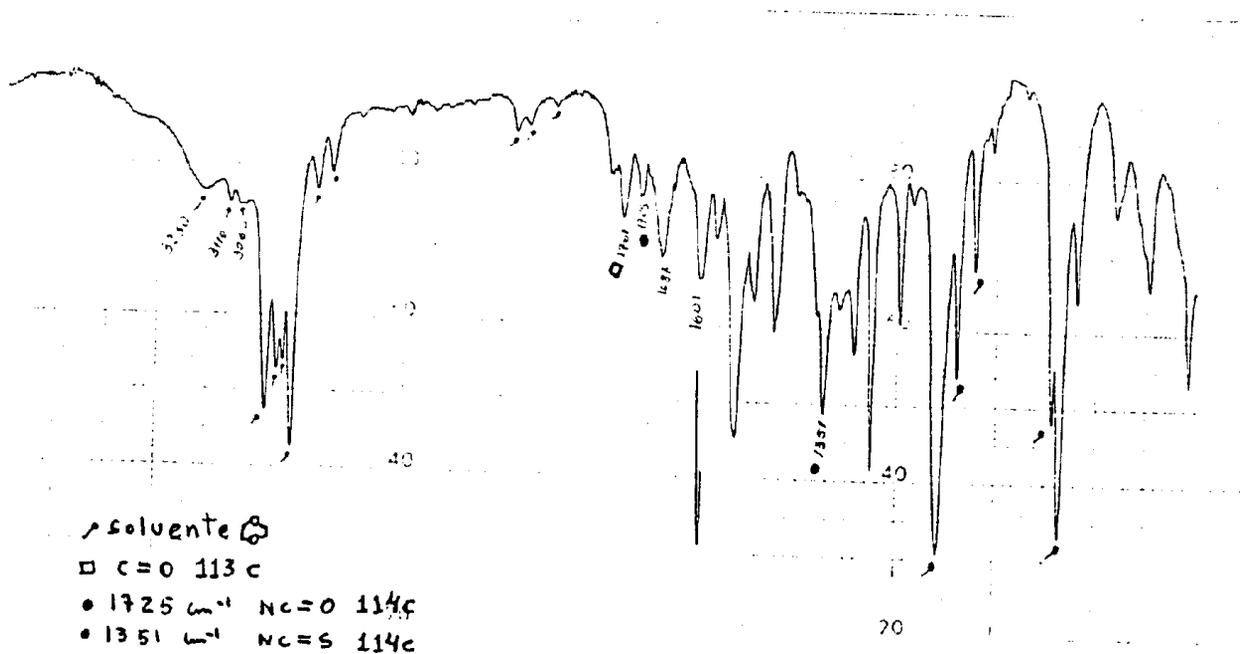


Figura 11b- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-nitrobenzoila (113c) (2M), (t=30min.).

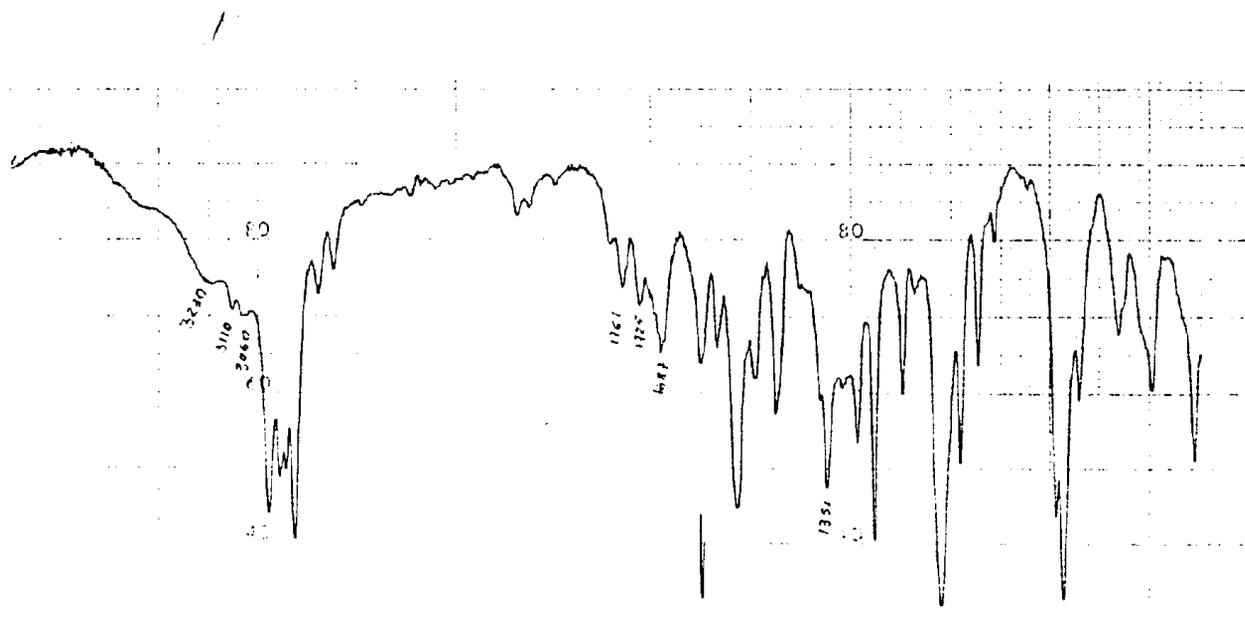


Figura 11c- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difeniltiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-nitrobenzoíla (113c) (2M), (t=1h).

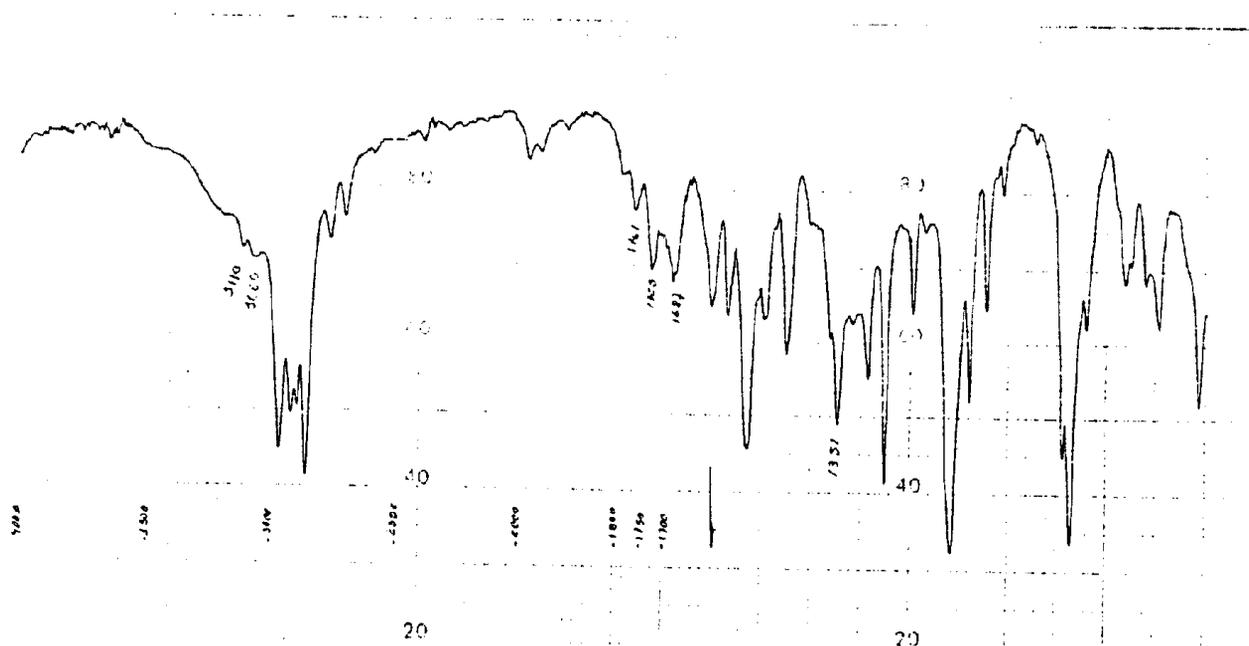


Figura 11d- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-
tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-nitro-
benzoíla (113c) (2M), (t=1h15min.).

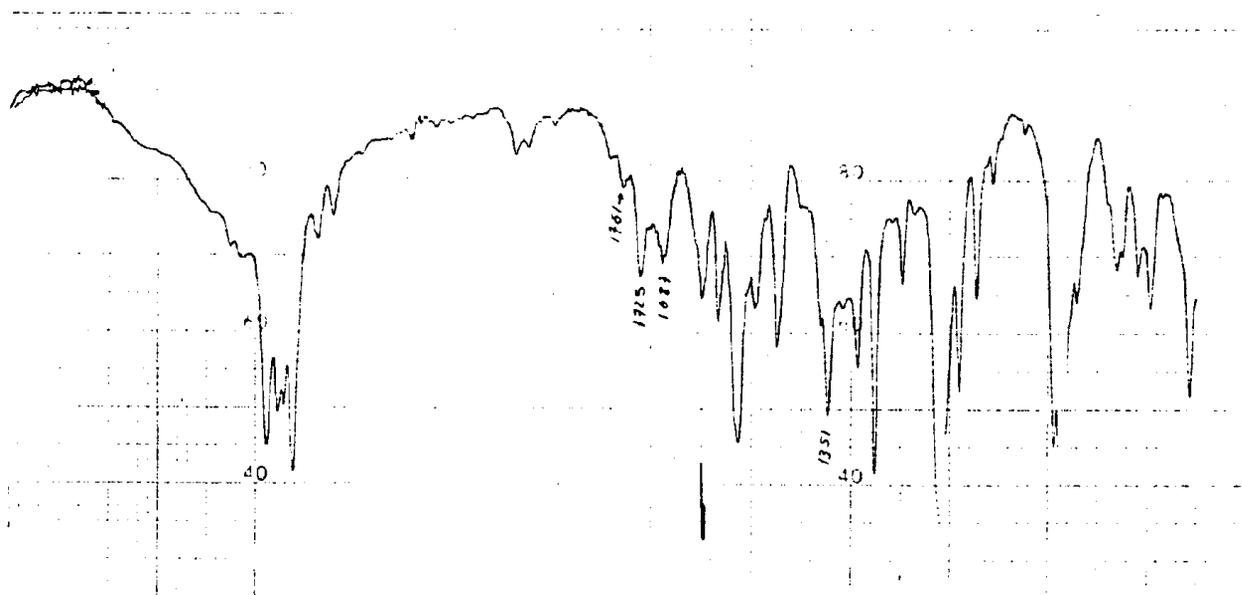


Figura 11e- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-
tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-nitro-
benzoíla (113c) (2M), (t=1h30min.).

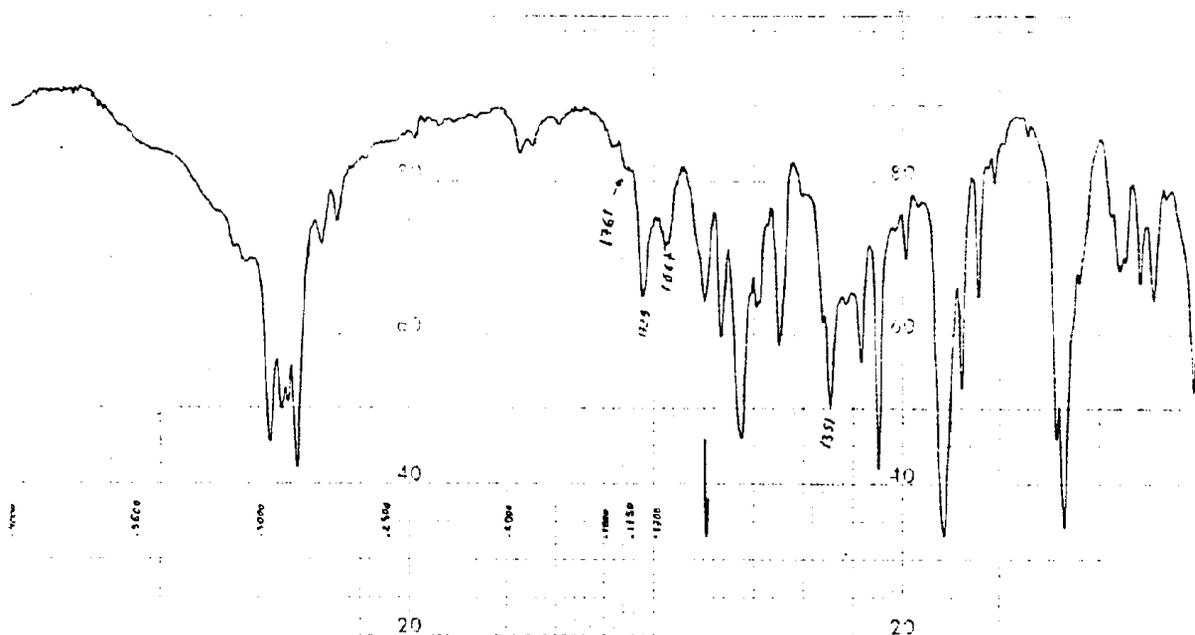


Figura 11f- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-nitrobenzoíla (113c) (2M), (t=2h).

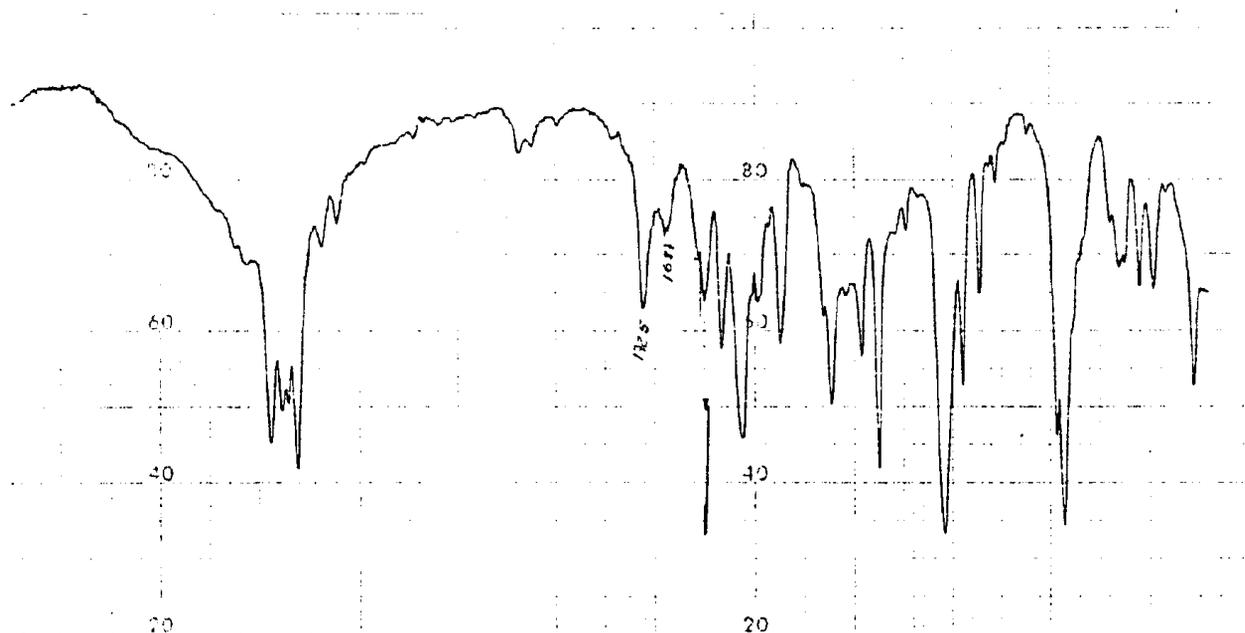


Figura 11g- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-nitrobenzoíla (113c) (2M), (t=2h30min.).

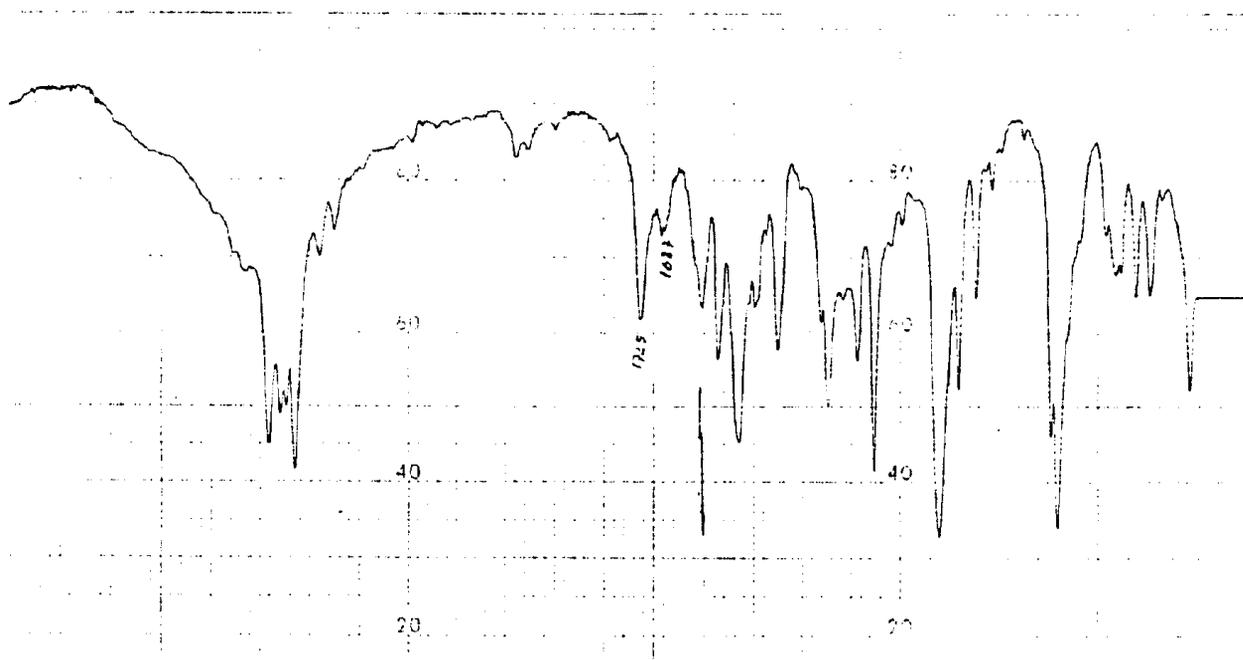
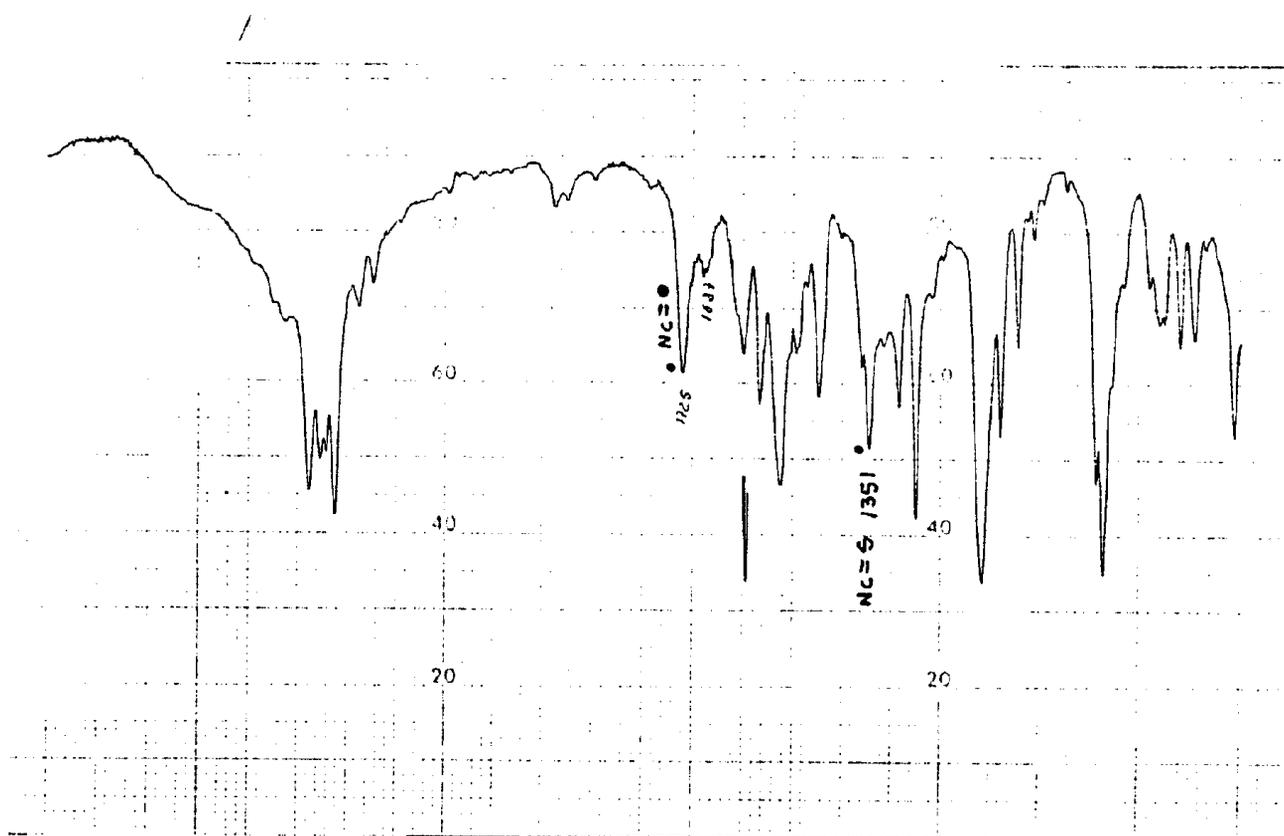
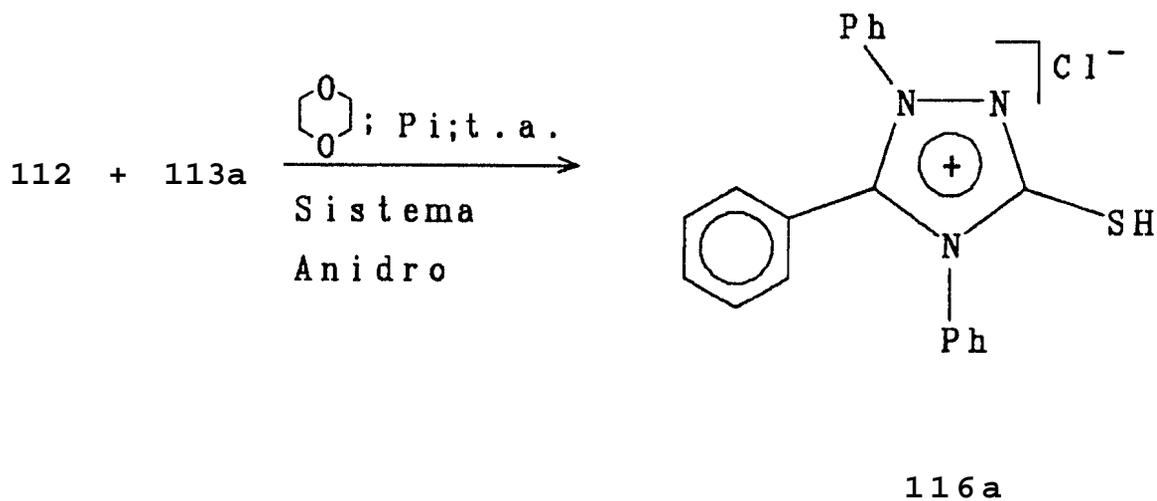


Figura 11h; 11i; 11j- Espectro de I.V. para a Reação entre a 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112) (2M) e o cloreto de 4-nitrobenzoíla (113c) (2M), (t=3h,4h).



4.3.2- Formação do Composto Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a).

Foi realizado um estudo cinético qualitativo através de espectroscopia na região do infravermelho, da formação do cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a) segundo o Esquema 44.



ESQUEMA 44

Verificou-se (vide Tabela 15) que aos 20 primeiros minutos de reação havia não só a presença do intermediário 1,4-difenil-1-benzoil-tiossemicarbazida (114a), como esperado (vide Capítulo 4.3.1), mas também bandas de absorção referentes ao composto cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a).

A banda de absorção na região de 2760cm^{-1} (SH) característica para os compostos mesoiônicos do tipo 1,3,4-triazólio-2-tiol (116) não aparece nas figuras 12a-12c por que está mascarada pelas absorções do 1,4-dioxano nesta mesma região.

Após 5h de reação constatou-se a completa ciclização do composto intermediário 114a (vide Figura 12e).

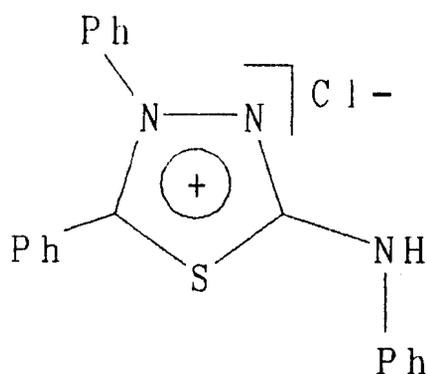
Nesta reação a piridina foi usada para catalizar o rearranjo do composto 115a para 116a (vide Mecanismo proposto no Capítulo 4.4).

Tabela 15- Estudo Cinético Qualitativo Através de Espectroscopia na Região do Infravermelho para a Formação do Composto Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a)

Tempo de Reação	Composto 114a	Composto 116a
20min.	3060*C-HAr	3060 C-HAr
	1655 NC=O	1590;1570;1535;1495
		1320 C-S
40min.	3060	3060
	1655	1590;1570;1535;1455
		1320
1h	3060	3060;3015 C-HAr
	3015 C-HAr	2760 S-H
	1655	1590;1570;1455
		1320
5h	3060,3015	3060;3015
	1655	2760
	1530;1490	1600;1540;1510
	1365 NC=S	1320
8h		3190;3060;3015
		2760
		1600;1570;1540
		1510;1495;1475
		1455;1443
	1320	

* bandas de absorção em cm^{-1}

O alargamento da banda na região de $1690-1655\text{cm}^{-1}$ (vide Figura 12c), se deve a superposição das bandas de absorção do grupo C-N exocíclico do composto 115a que absorve na região de $1730-1690\text{cm}^{-1}$ e do grupo NC=O do composto 114a que absorve na região de 1655cm^{-1} .



115a

Após 2h de reação havia formação de um precipitado que tornou-se abundante no período de 2-5h de reação. Após esse período, obteve-se um espectro de I.V.(KBr) do precipitado que apresenta uma mistura dos compostos 114a [1655cm^{-1} (NC=O); 1365cm^{-1} (NC=S)] e 116a [2760cm^{-1} (S-H); $1600;1570;1540;1510\text{cm}^{-1}$ (C-CAr); 1320cm^{-1} (C-S exocíclico)].

O material restante em solução, foi resfriado a 0°C e após 3h de resfriamento, obteve-se um novo espectro de I.V.(KBr) que mostra a ausência do composto 114a através do desaparecimento das bandas de absorção nas regiões de 1655cm^{-1} e 1365cm^{-1} e comprova a formação do composto 116a (vide Figura 12e).

Figura 12a- Espectro de I.V. para a Reação de Formação do Coreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol(116a), (t=20min.)

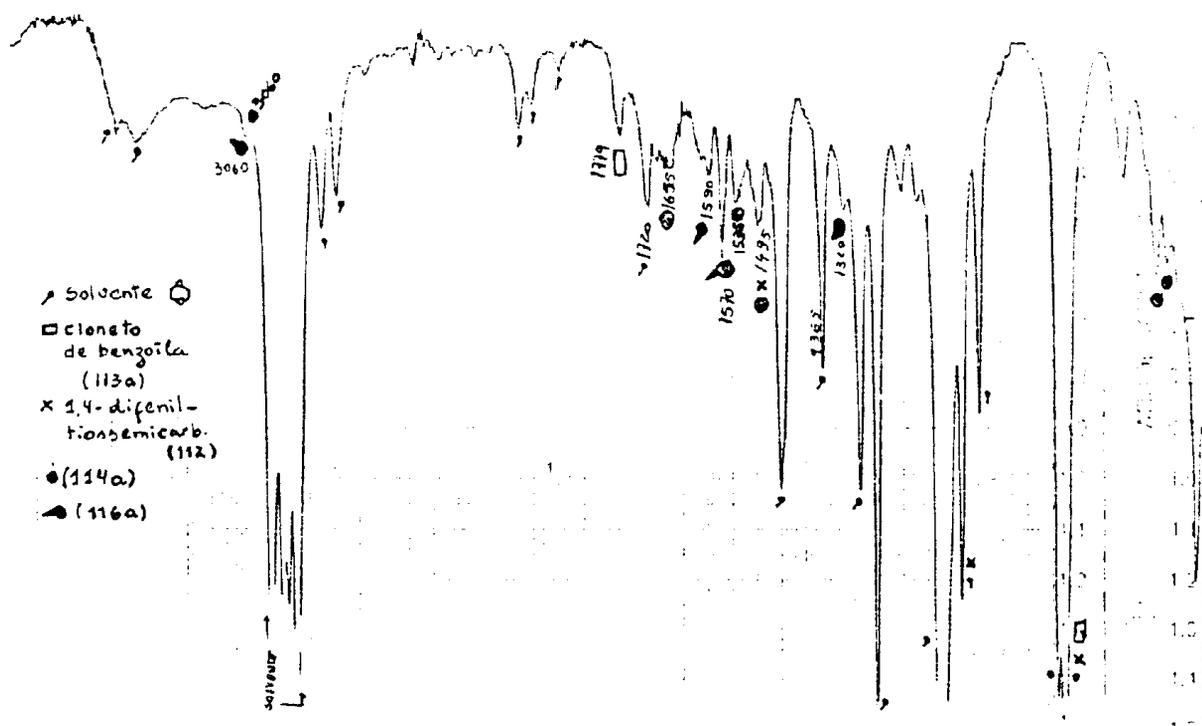


Figura 12b- Espectro de I.V. para a Reação de Formação do Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol(116a), (t=40min.)

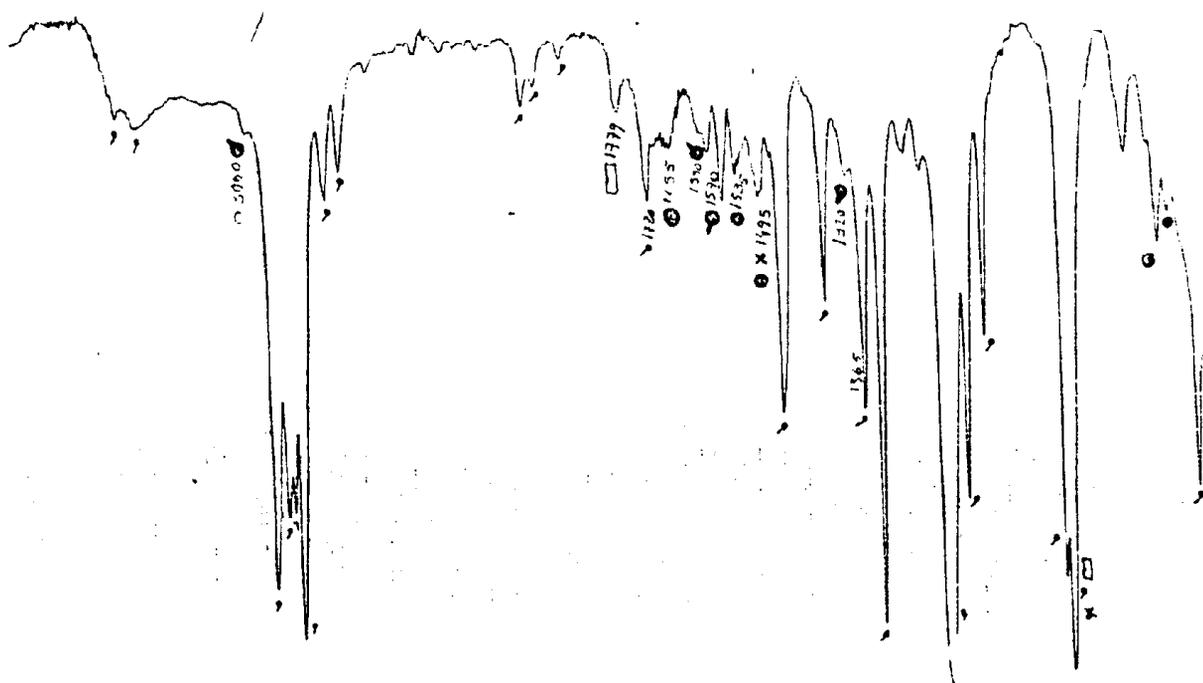


Figura 12c- Espectro de I.V. para a Reação de Formação do Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a), (t=1h).

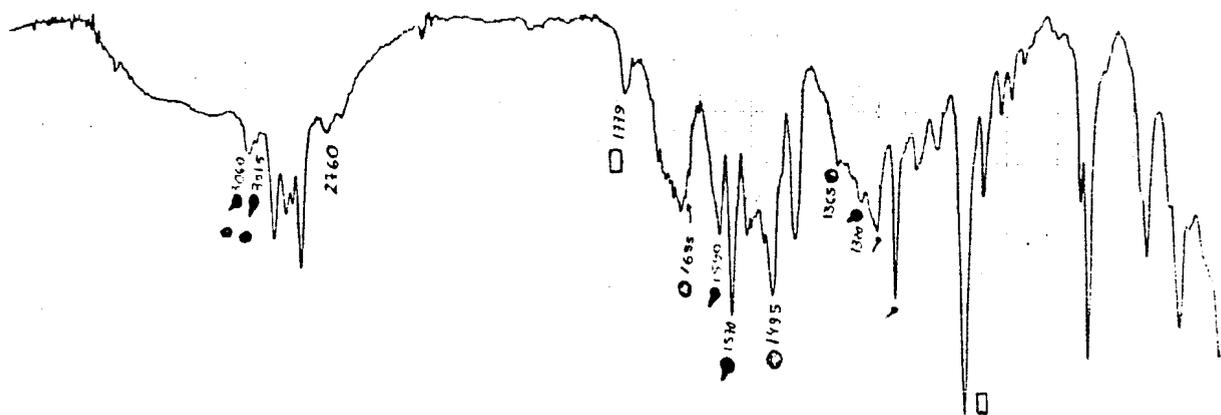


Figura 12d- Espectro de I.V. para a Reação de Formação do Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a), (t=5h).

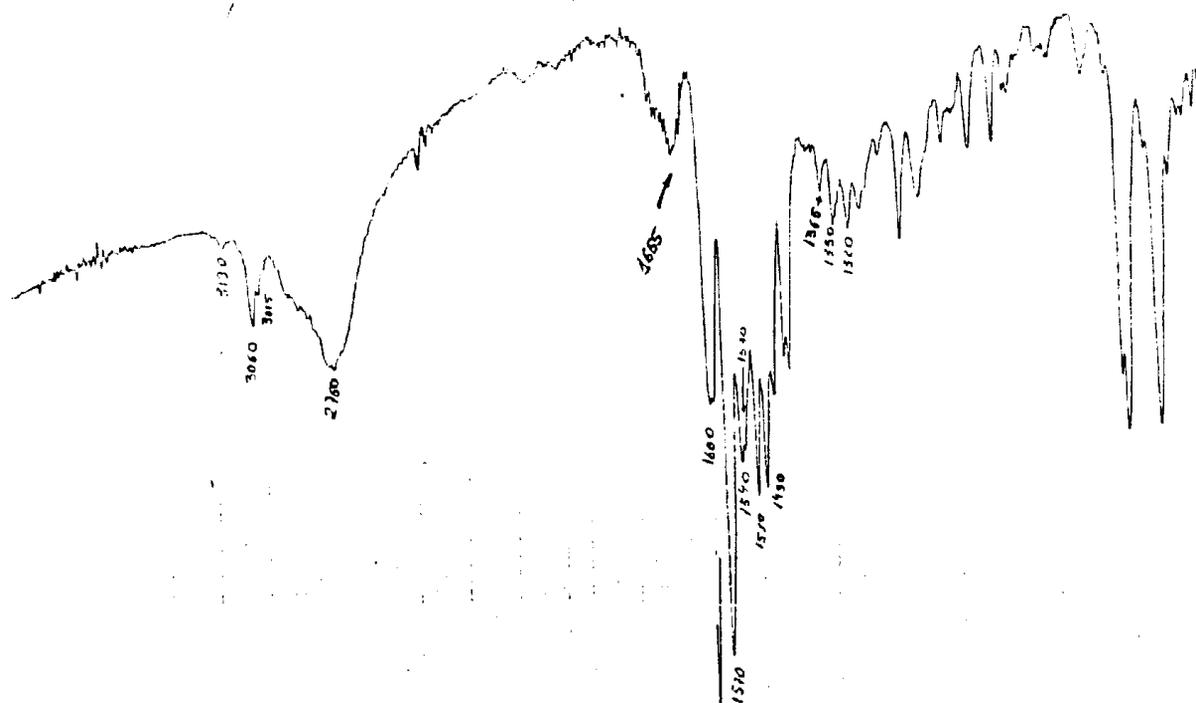
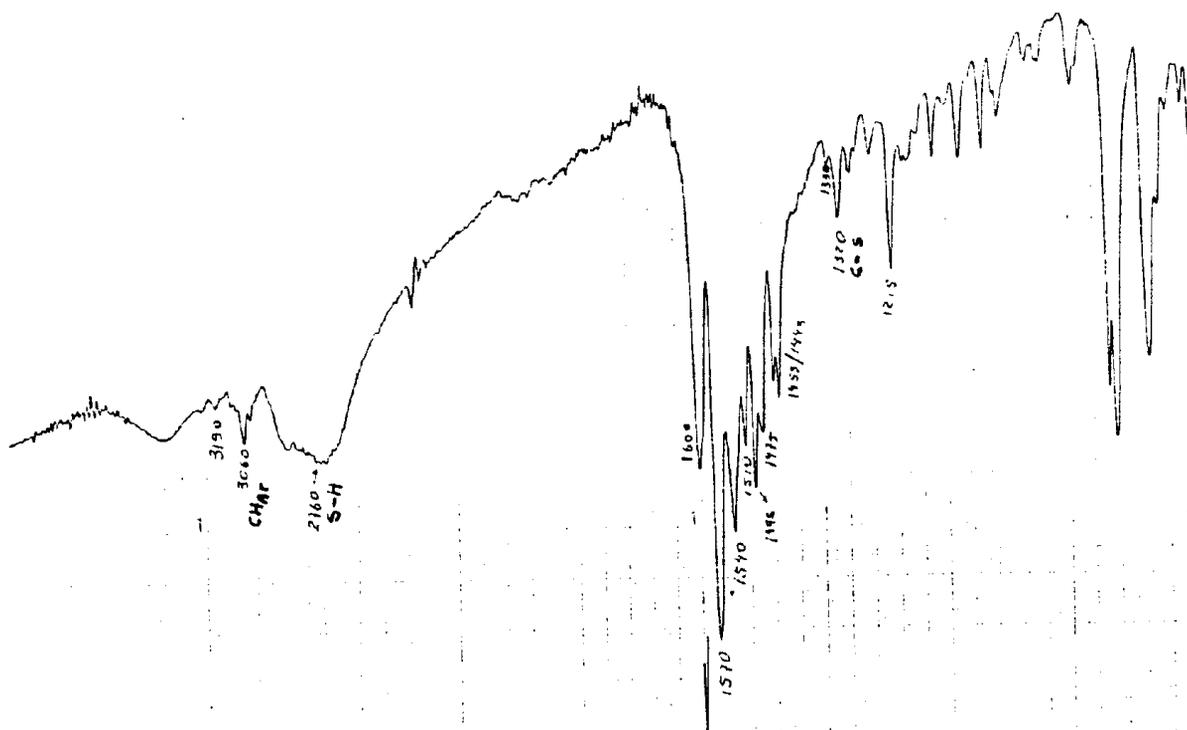


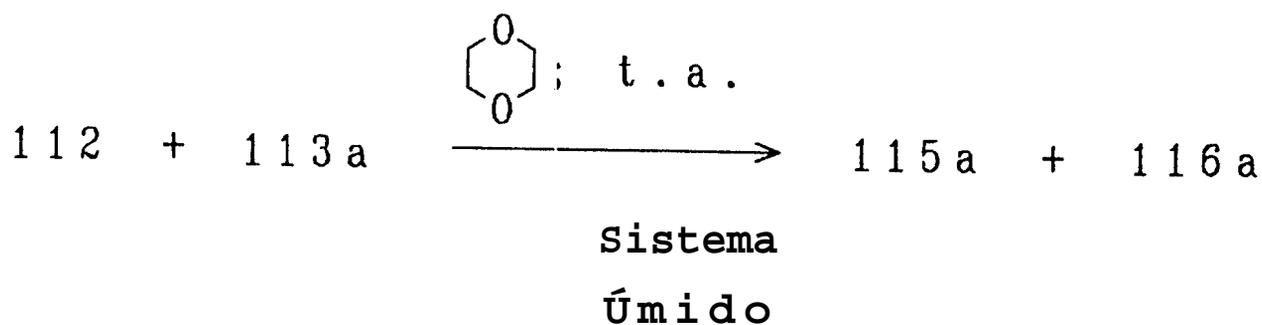
Figura 12e- Espectro de I.V.(KBr) do Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a), (t=8h).



4.3.3- Formação dos Compostos Cloreto de 4,5-difenil-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115a) e Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a)

A reação mostrada no Esquema 45 foi acompanhada por espectroscopia na região do I.V. (vide Tabela 16 e Figuras 13a-13f).

O solvente usado não foi purificado apresentando a banda de absorção na região de 3.200cm^{-1} (OH) proveniente de umidade e uma banda de absorção intensa na região de 1720cm^{-1} que está presente com pouca intensidade quando este solvente é de grau espectroscópico.



ESQUEMA 45

Após 2h de reação havia formação, em pequena quantidade, de um precipitado que forneceu um espectro de I.V. (KBr) (Figura 13c) da mistura dos compostos 114a 1655cm^{-1} e 1640cm^{-1} (NC=O) e 115a 1730cm^{-1} (C-N exocíclico). Após 5h de reação o precipitado foi separado por filtração e sem prévia purificação forneceu o espectro de I.V. (KBr) (Figura 13d) relativo à mistura dos compostos 115a 1730cm^{-1} (C-N exocíclico) e 116a 2760cm^{-1} (S-H). Esse precipitado foi purificado por cromatografia de coluna (Sílica Gel) e forneceu os espectros de I.V. (KBr) para os compostos 115a (Figura 13e) e 116a (Figura 13f).

Quando se tem piridina no meio reacional o composto rearranjado 116a é formado logo nos primeiros minutos de reação (vide Capítulo 4.3.2). No entanto, esse rearranjo torna-se muito lento quando catalizado por H₂O proveniente do sistema reacional úmido [vide Figura 13c que mostra o espectro de I.V. após 2h de reação e não se comprova a presença da banda de absorção característica do composto 116a 2760cm^{-1} (S-H)]. No período de 2-5h de reação ocorreu formação do rearranjo catalizado pelo meio básico (umidade) do sistema reacional (vide Figura 13d).

Tabela 16- Estudo Cinético Qualitativo Através de Espectroscopia na Região do I.V. para Formação dos Compostos 115a e 116a

Tempo de Reação	Composto 114a	Composto 115a	Composto 116a
1h	1655*(NC=O)	1730a 1365b(NC=S)	
1h30min.	1655	1730 1365	
2h	1655-1640 (NC=O)	3280;3150 (N-H) 3080;3050 (C-HAr) 1730 1600;1540c 1515;1495c 1440 1365 (NC=S) 1350 1310 (C-N) 1270	
5h		1730 1600;1540 1515;1495 1365;1350	3190 (N-H) 3060 (C-CAr) 2760 (S-H) 1600;1570c 1540;1475c 1441;1450 1320
6h		3280;3150 3060;3015 1730 1600;1540 1515;1490 1440;1365 1350;1275	3190 3060;3015 2760 1610;1570 1510;1495 1475;1455 1443 1320 (C-N) 1215

* bandas de absorção em cm^{-1}

a 1730 C-N (exocíclico)

a,b mascaradas pelas bandas de absorção do solvente

c C-CAr

Figura 13a- Espectro de I.V. para a Reação de Formação dos Compostos 115a e 116a, (t=1h).

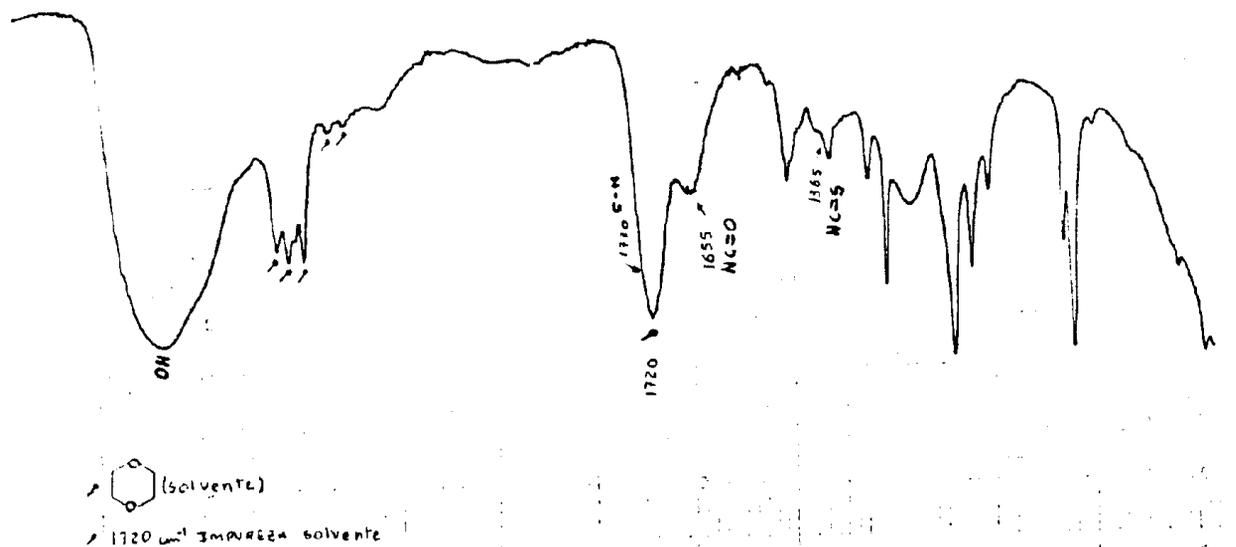


Figura 13b- Espectro de I.V. para a Reação de Formação dos Compostos 115a e 116a, (t=1h30min.).

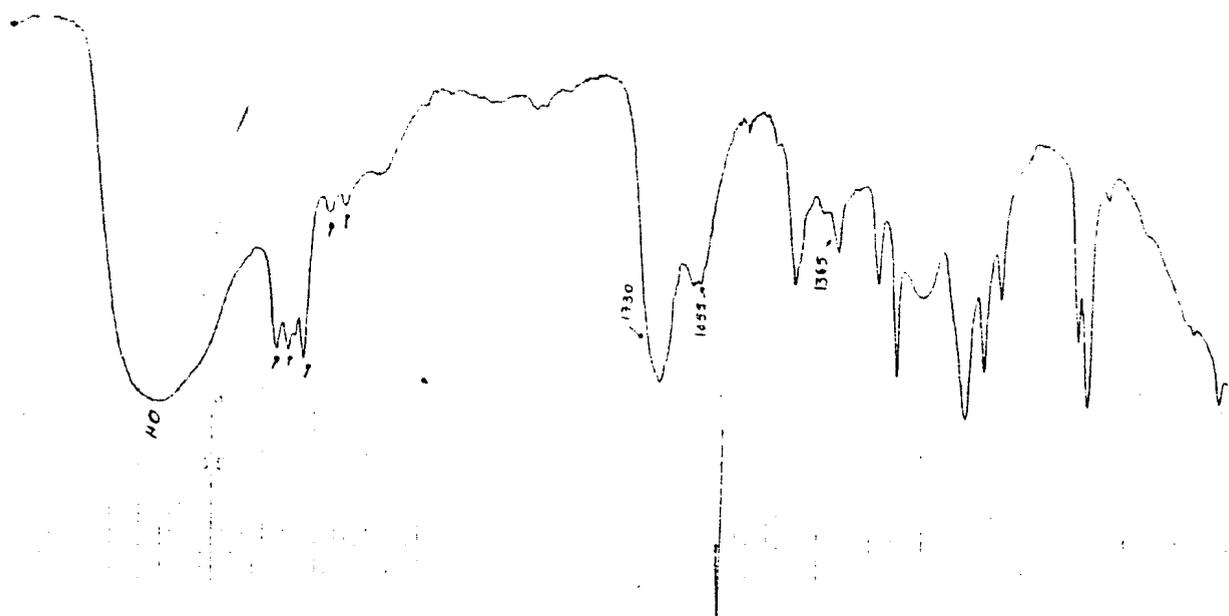


Figura 13c- Espectro de I.V. para a Reação de Formação dos Compostos 115a e 116a, (t=2h).

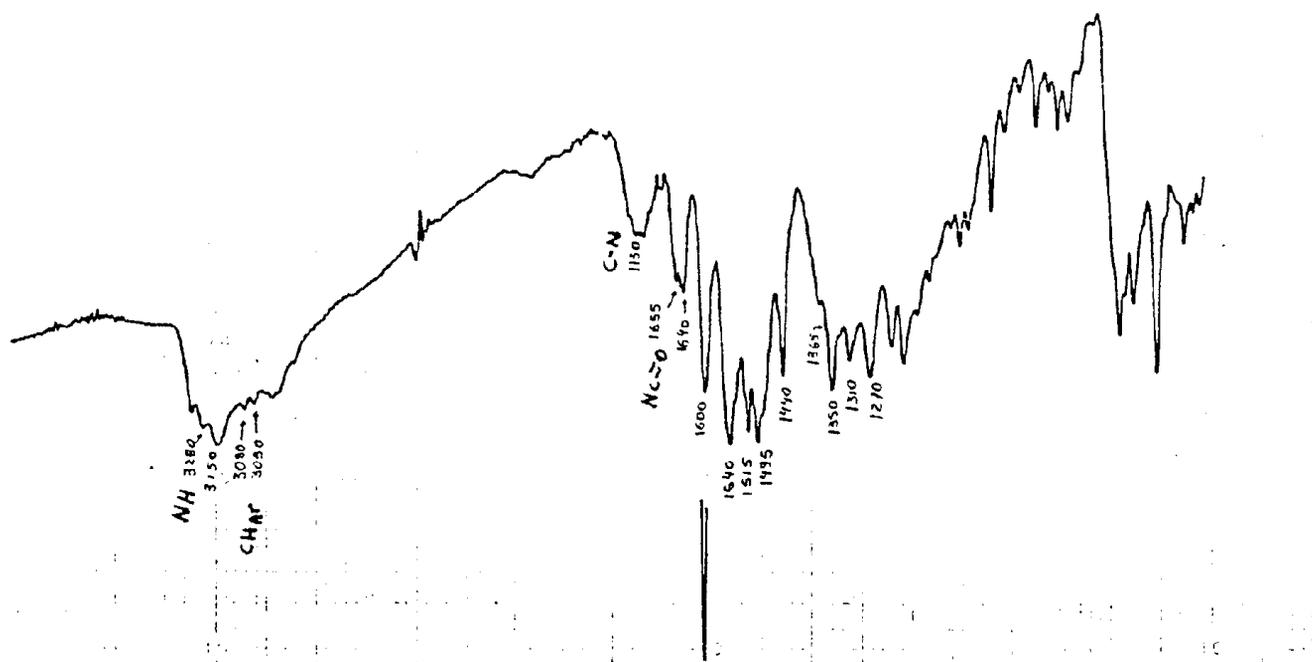


Figura 13d- Espectro de I.V. para a Reação de Formação dos Compostos 115a e 116a; (t=5h).

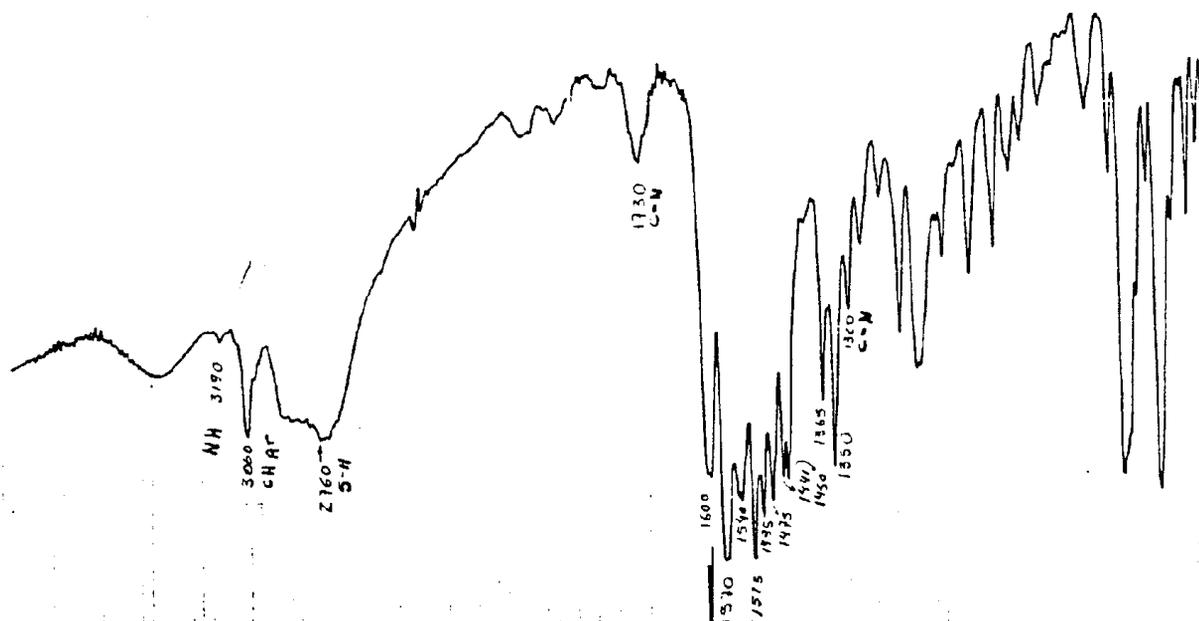


Figura 13e- Espectro de I.V. (KBr) do Cloreto de 4,5-difenil-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115a), Proveniente da Reação mostrada nas Figuras 13a-13d, (t=6h).

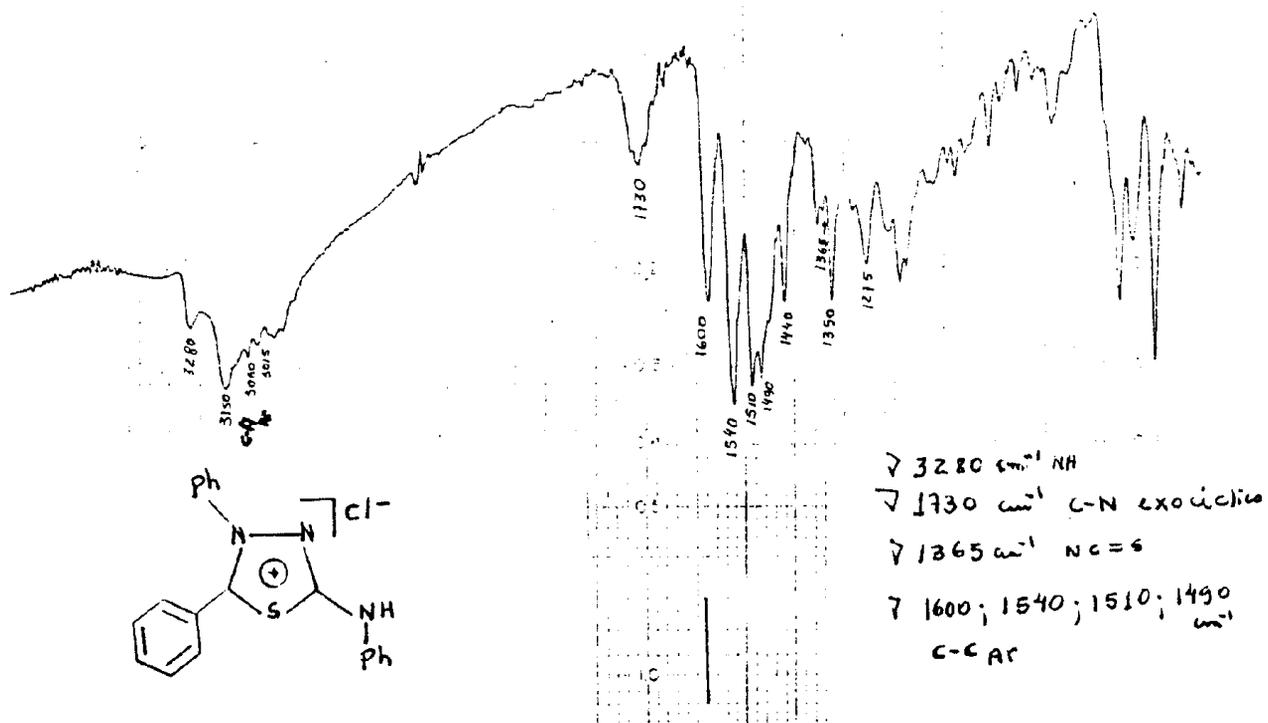
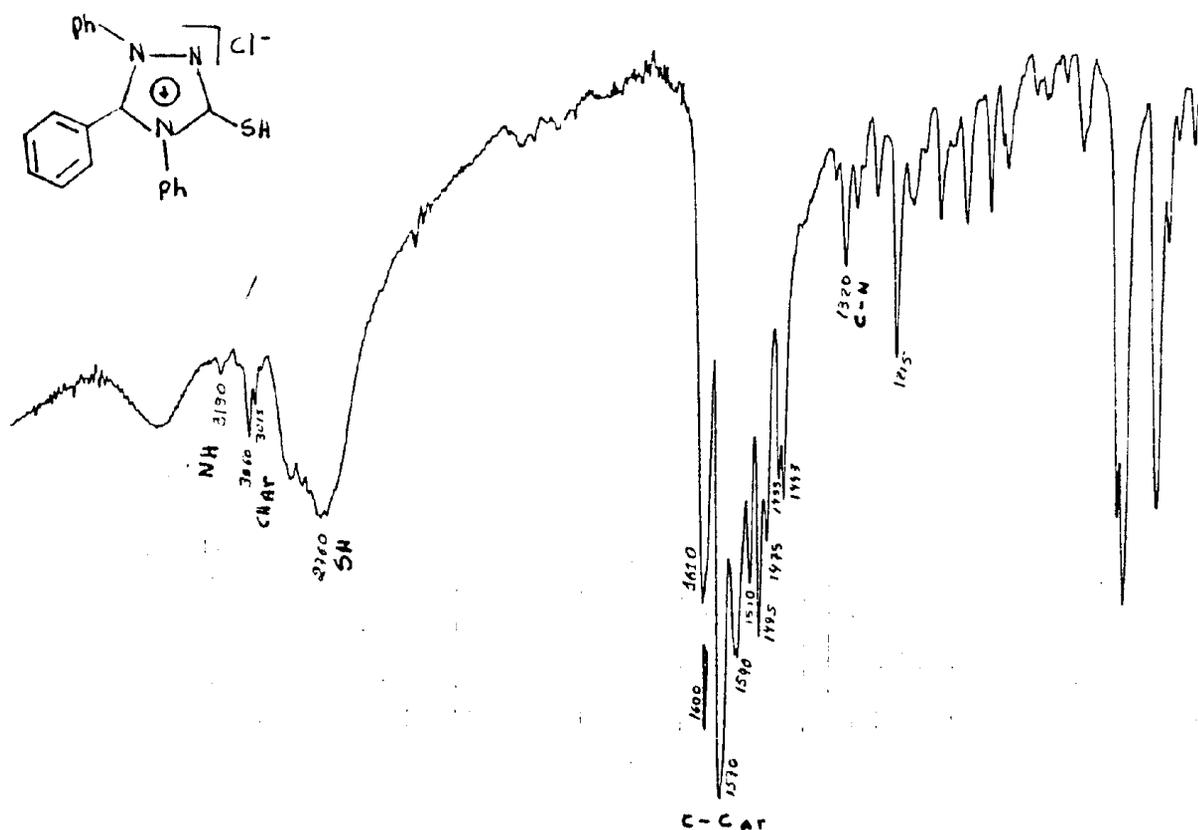
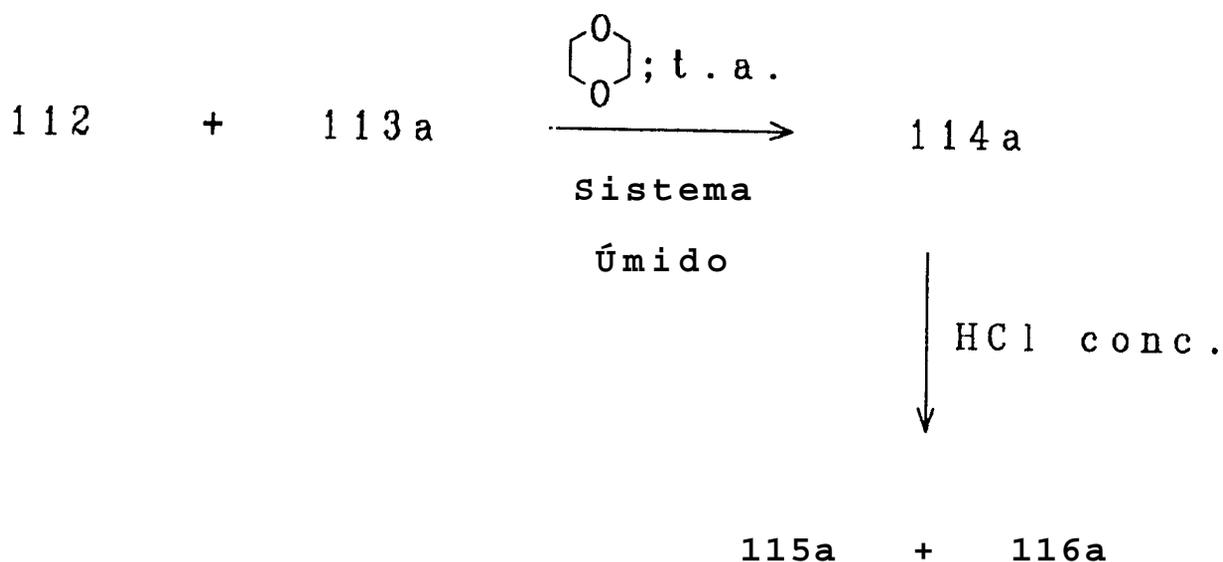


Figura 13f- Espectro de I.V. (KBr) do Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a), Proveniente da Reação mostrada nas Figuras 13a-13d, (t=6h).



4.3.4- Formação dos compostos Cloreto de 4,5-difenil-1,3,4-tiadiazólíio-2-fenilamina (115a) e Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólíio-2-tiol (116a), Via Isolamento da Acil-tiossemicarbazida.

As figuras 14a-14d mostram os espectros de I.V. para reação mostrada no Esquema 46. A umidade do meio reacional promove o rearranjo do composto 115a para formação do composto 116a, como esperado (vide Capítulo 4.3.3).



ESQUEMA 46

No período de 1h30min a 2h de reação houve formação de um precipitado. Foram obtidos espectros de I.V. (KBr) durante este período (vide Figuras 14b e 14c). A banda de absorção na região de 1730cm^{-1} (C-N exocíclico) proveniente da ciclização do composto 114a formando o composto 115a mostra que o tratamento de purificação através de recristalização não garante a purificação da aciltiossemicarbazida (114a), ao passo que a purificação via cromatografia de coluna (Sílica Gel) mostrou ser eficaz (vide Figura 9m, Capítulo 4.3.1).

Após 2h de reação o precipitado formado na reação foi filtrado, recristalizado e a ele foi adicionado HCl conc.. Após 4h desta adição o espectro de I.V. (KBr) mostrou uma mistura dos compostos 115a e 116a (vide Figura 14d).

Figura 14a- Espectro de I.V. para a Reação de Formação dos Compostos 115a e 116a Via Isolamento da Acil-tiossemicarbazida (114a), (t=1h).

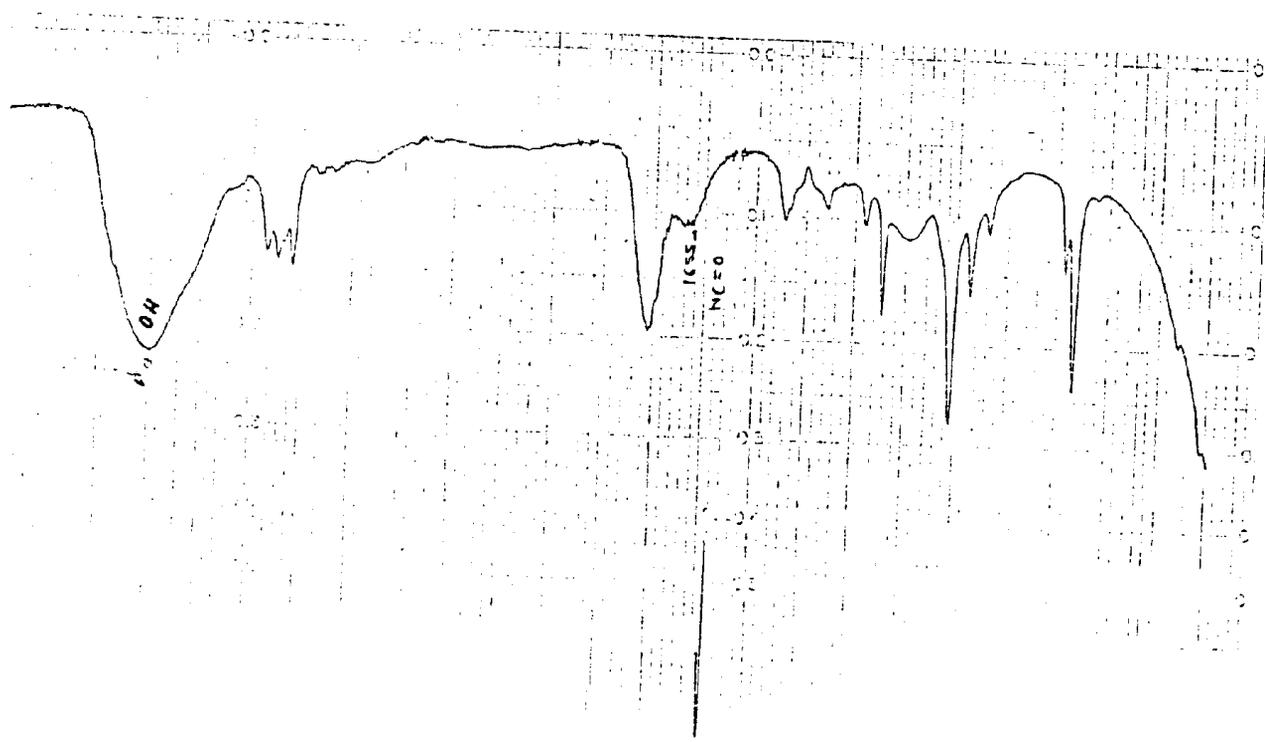


Figura 14b- Espectro de I.V. (KBr) da Acil-tiossemicarbazida (114a),
(t=1h30min.).

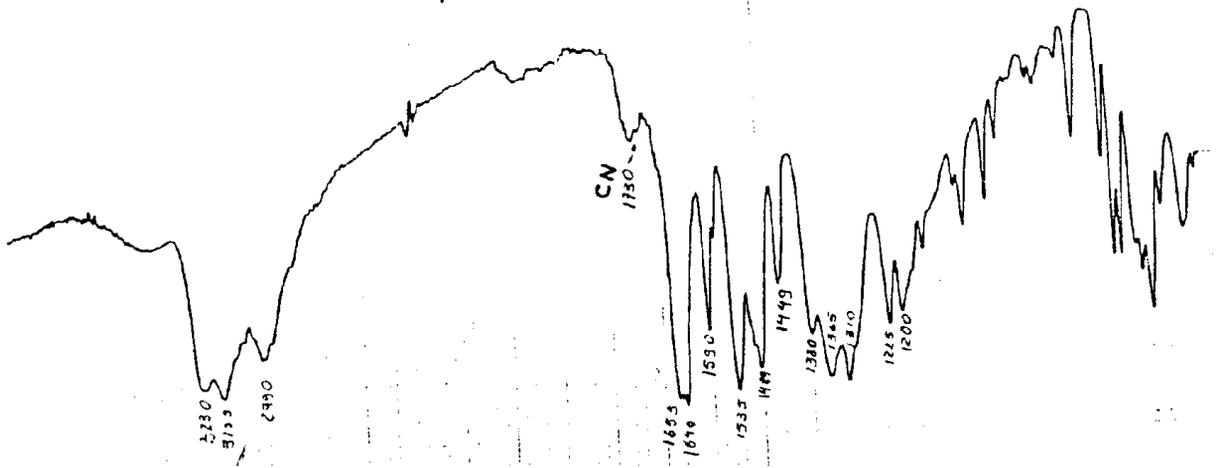


Figura 14c- Espectro de I.V. (KBr) da Acil-tiossemicarbazida (114a),
(t=2h).

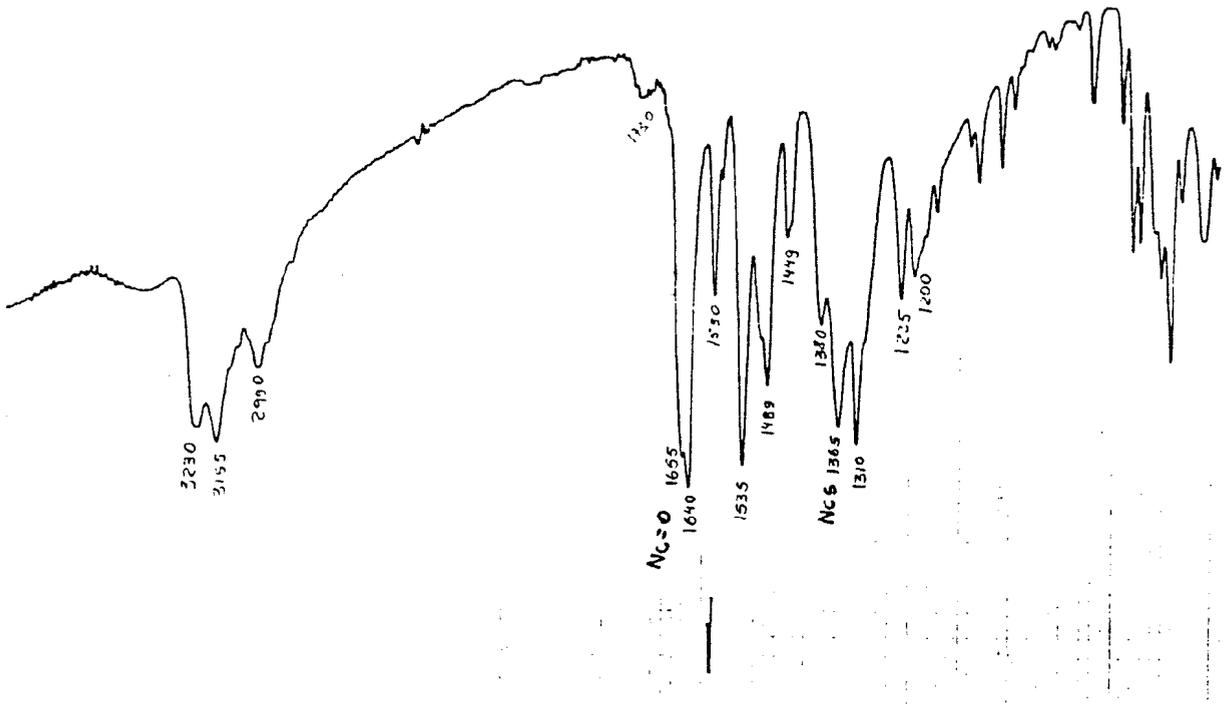
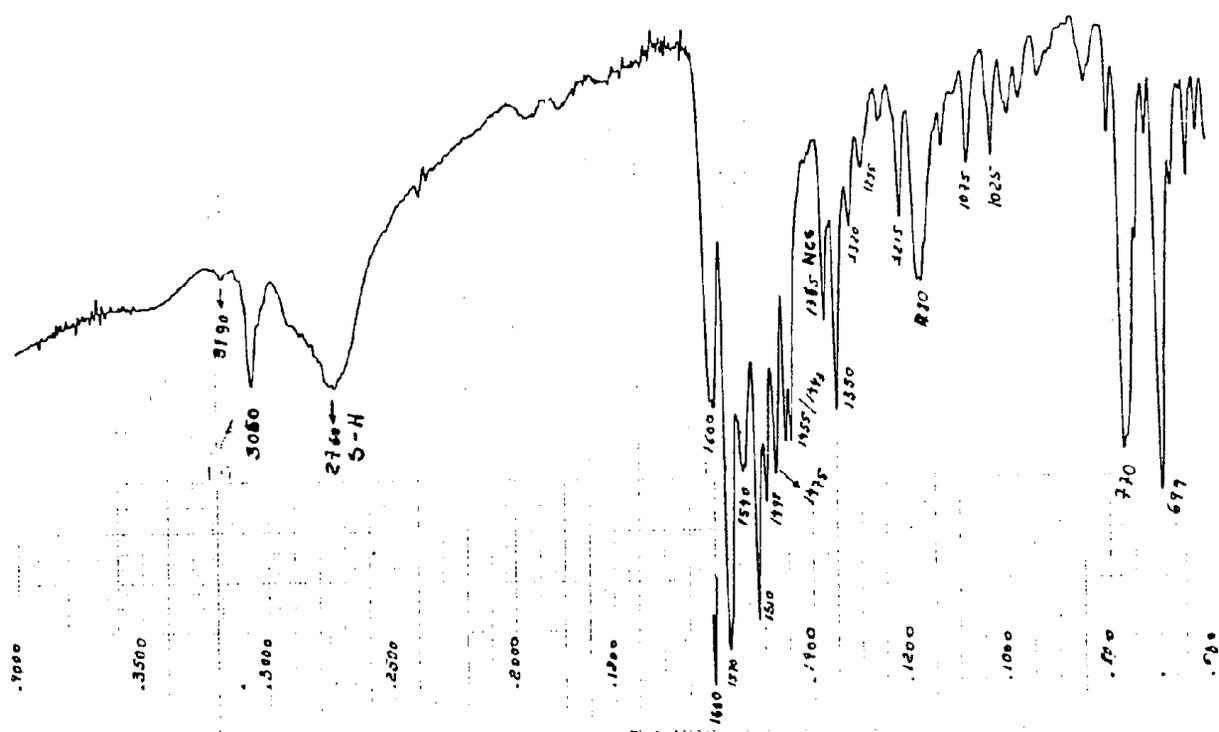
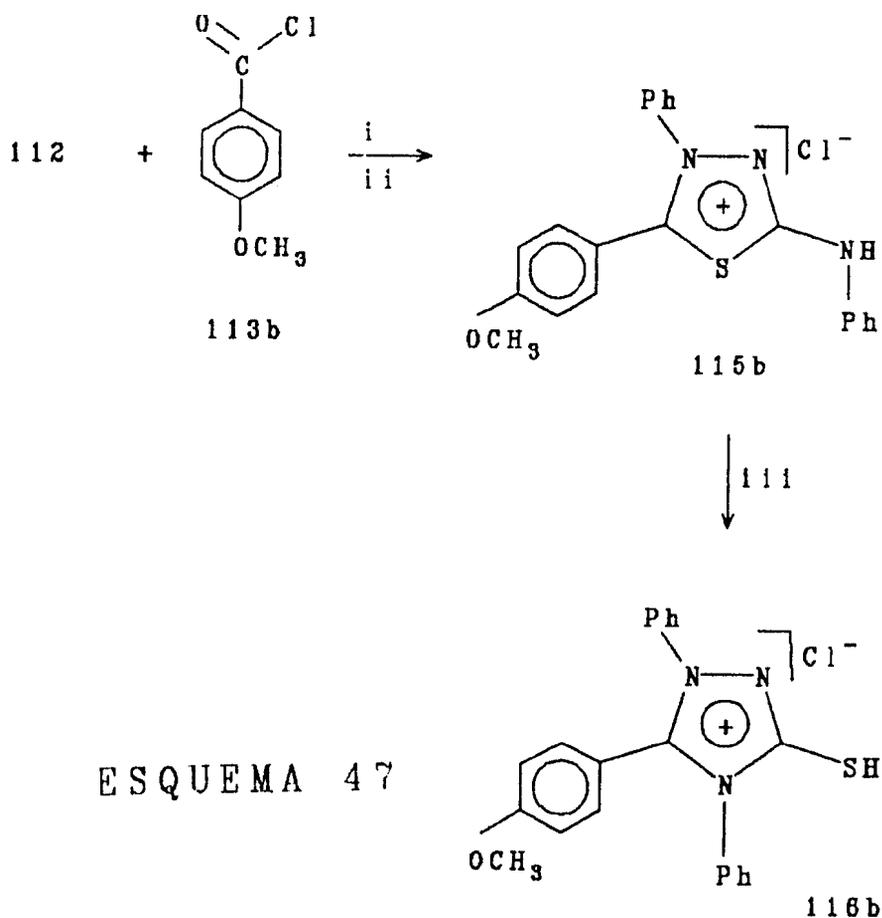


Figura 14d- Espectro de I.V. (kbr) do Composto 116a Via
Isolamento da Acil-tiossemicarbazida (114a), (t=4h).



4.3.5- Formação dos Compostos Cloreto de 4-fenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115b) e Cloreto de 1,4-difenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a)

O estudo cinético qualitativo realizado através de espectroscopia na região do I.V. para a reação do Esquema 47, mostrou que em presença de umidade o Cloreto de 4-fenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115b) sofre rearranjo (vide Mecanismo proposto Capítulo 4.4) fornecendo o composto Cloreto de 1,4-difenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (116b).



i- CH₂Cl₂; t.a.
 ii- Sistema Anidro
 iii- Umidade

Verificou-se (vide Tabela 17) que aos primeiros 30 minutos de reação havia não só a presença do intermediário 1,4-difenil-1-(4-metoxibenzoil)-tiossemicarbazida (114b), mas também bandas de absorção do composto Cloreto de 4-fenil-5-(4-metóxfenil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115b) formado pela ciclização do composto intermediário 114b.

A Figura 15d mostra um desaparecimento parcial das bandas de absorção nas regiões de 1763cm^{-1} e 1733cm^{-1} (C=O) do cloreto de ácido 113b, como esperado. Mostra também a presença das bandas de absorção características do composto intermediário 114b 1671cm^{-1} (NC=O) e 1340cm^{-1} (NC=S).

Das 5-18h de reação o sistema ficou aberto, portanto, exposto a umidade. A suspeita da ocorrência de rearranjo em sistema úmido é confirmada pela presença de bandas características dos compostos 115b e 116b (vide Tabela 17 e Figura 15e).

Após 20h de reação houve formação, abundante, de um precipitado que foi separado por filtração e após purificação em cromatografia de coluna (Sílica Gel) forneceu os compostos 115b e 116b (vide Figuras 15f e 15g, respectivamente).

Tabela 17- Estudo Cinético Qualitativo Através de Espectroscopia na Região do I.V. para Formação dos Compostos 115b e 116b.

Tempo de Reação	Composto 114b	Composto 115b	Composto 116b
30min.	1671*(NC=O) 1340 (NC=S)	3180 (C-HAr) 2939;2841(CH ₃) 1600;1570;1500 (C-CAr) 1360 (NC=S) 1305 (C-N)	
1h	1671 1340	3180 2939;2841 1698a 1600;1570 1541;1500 1360 1305	
3h	1671 1340	3180 2939;2841 1698 1600;1570 1541;1500 1360;1305 1261 (C=O)	
18h		2939;2841 1698 1600;1570 1500 1450 1360 1261	2981 (CH ₃) 2660 (S-H) 1600;1500 (C-CAr) 1479b 1320 (C-N) 1310 1261 (C-O)
20h		3270 (N-H) 3180 (C-HAr) 2939 (CH ₃) 2841c 1698 1600;1570 1541;1500 1451;1365 1305;1261	3045 (C-HAr) 2980;2945(CH ₃) 2870c 2780d;2660d 1600;1560;1540 1490;1470;1449 1431;1335;1320 1310;1260;1220

* bandas de absorção em cm⁻¹

a C-N exocíclico

b def. CH₃

c overtone CH₃

d S-H (2780 ou 2660)

Figura 15a- Espectro de I.V. para a Reação de Formação dos Compostos 115b e 116b, (t=30min.).

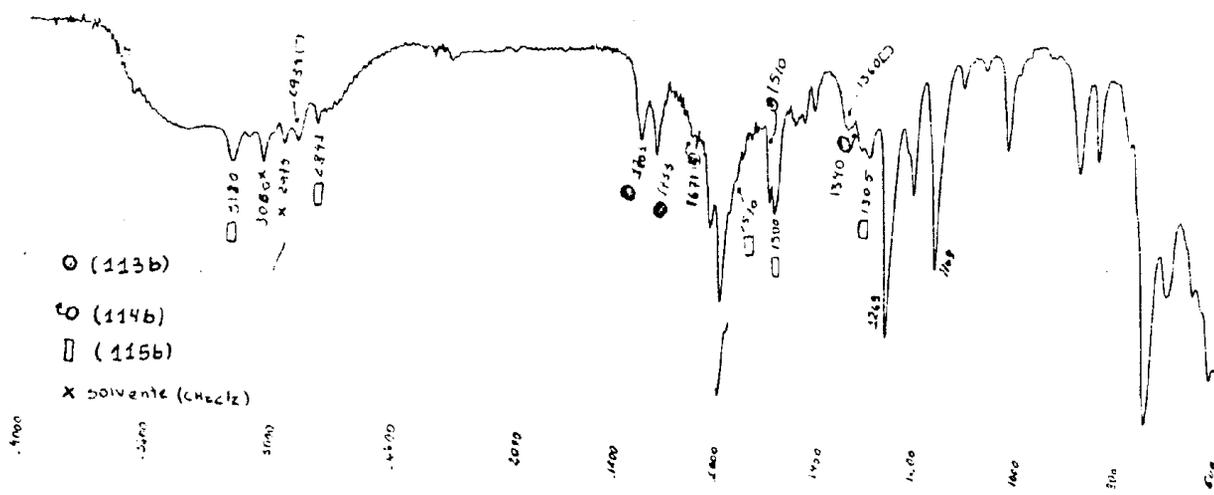


Figura 15c- Espectro de I.V. para a Reação de Formação dos Compostos 115b e 116b, (t=3h).

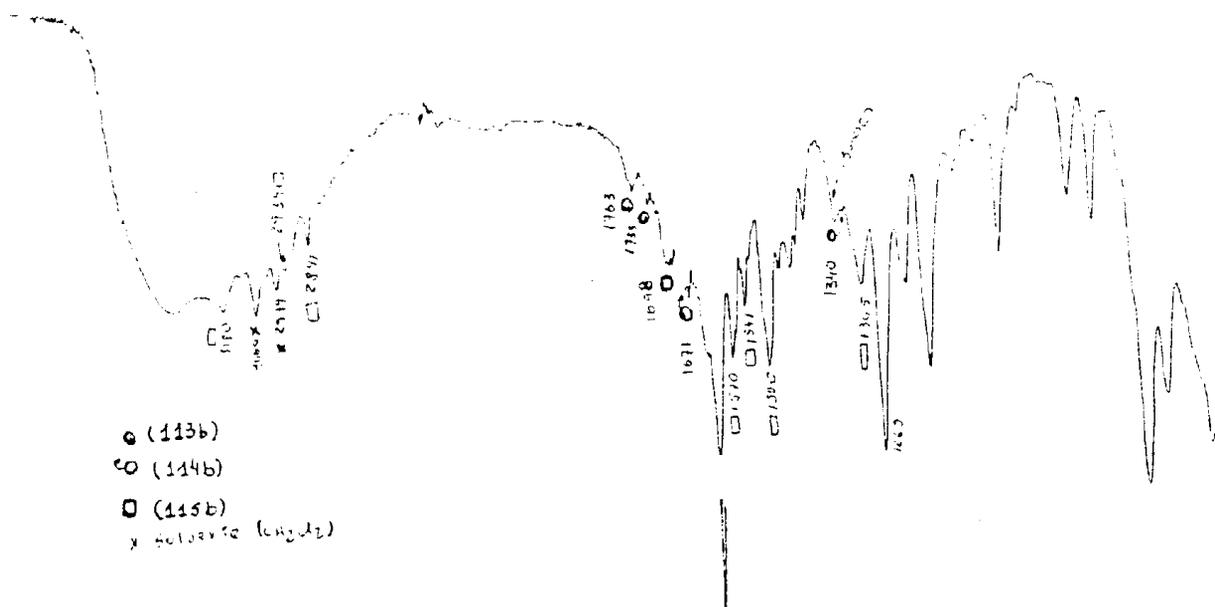


Figura 15d- Espectro de I.V. para a Reação de Formação dos Compostos 115b e 116b, (t=5h).

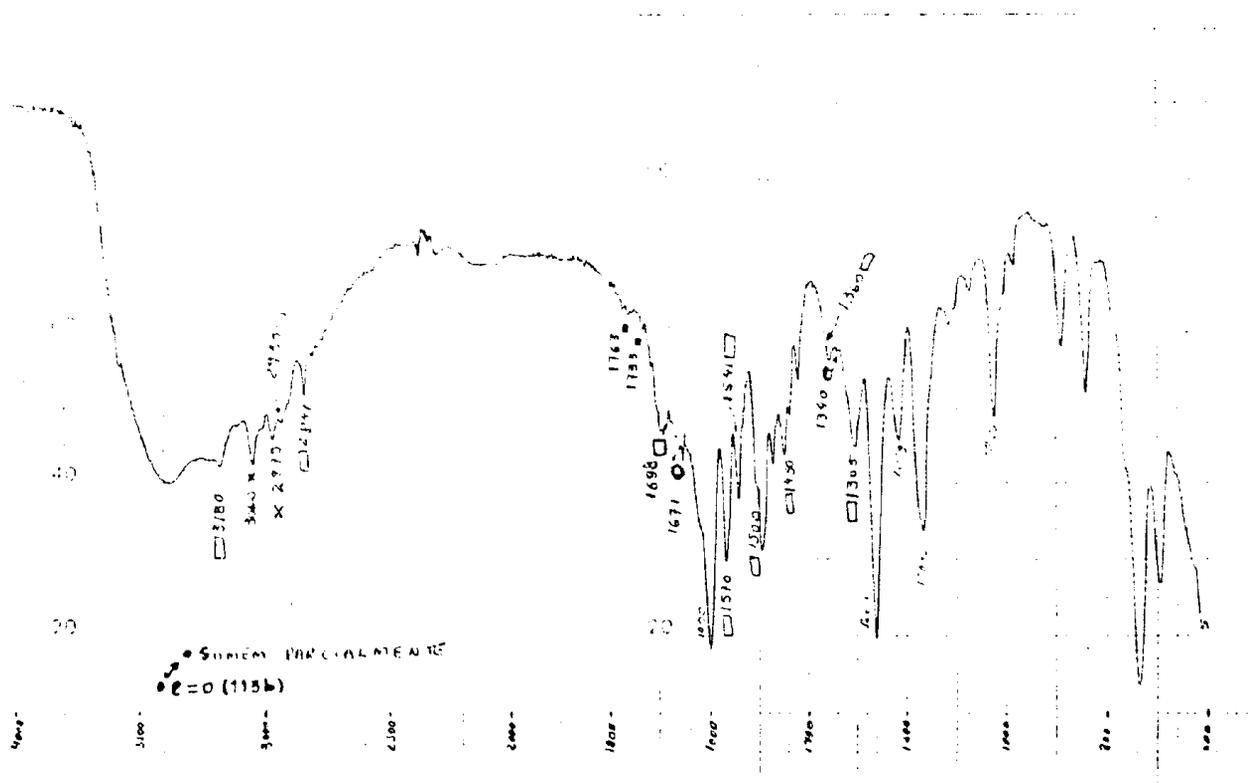


Figura 15e- Espectro de I.V. para a Reação de Formação dos Compostos 115b e 116b, (t=18h).

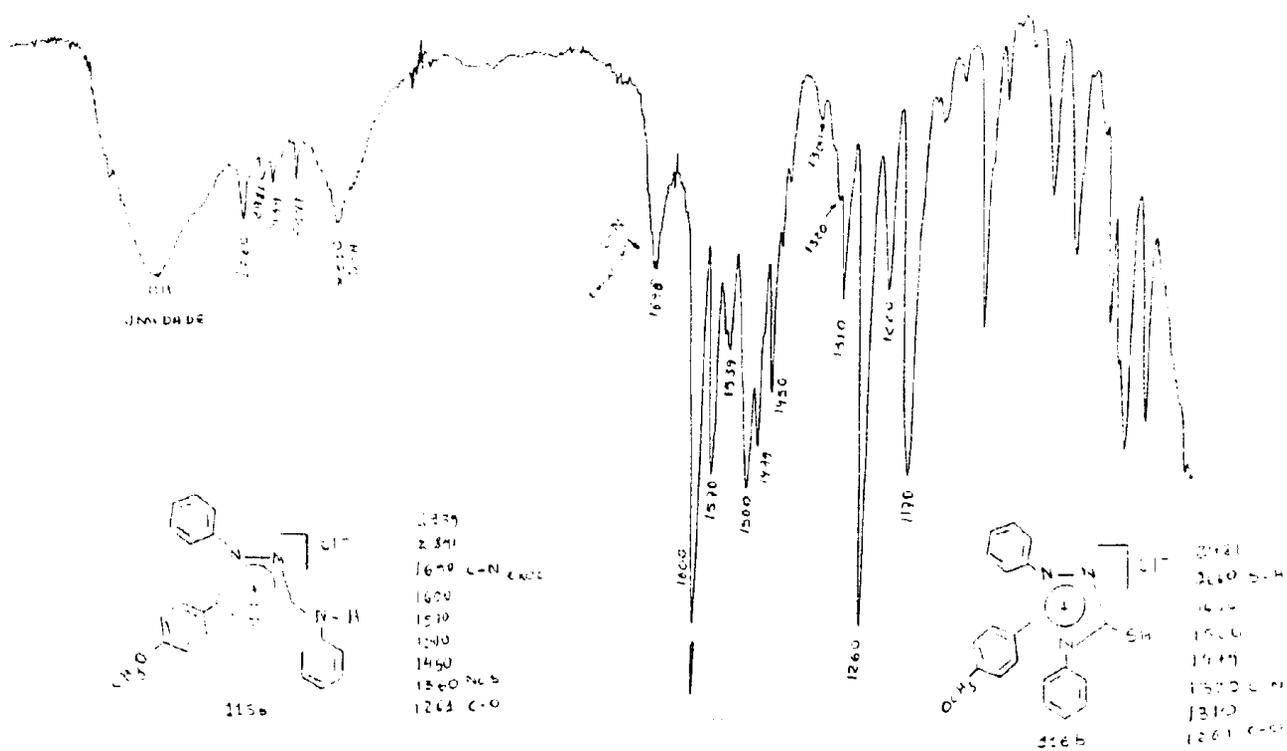


Figura 15f- Espectro de I.V. (em solução) do Composto 115b, Proveniente da Reação Mostrada nas Figuras 15a-15e, (t=20h).

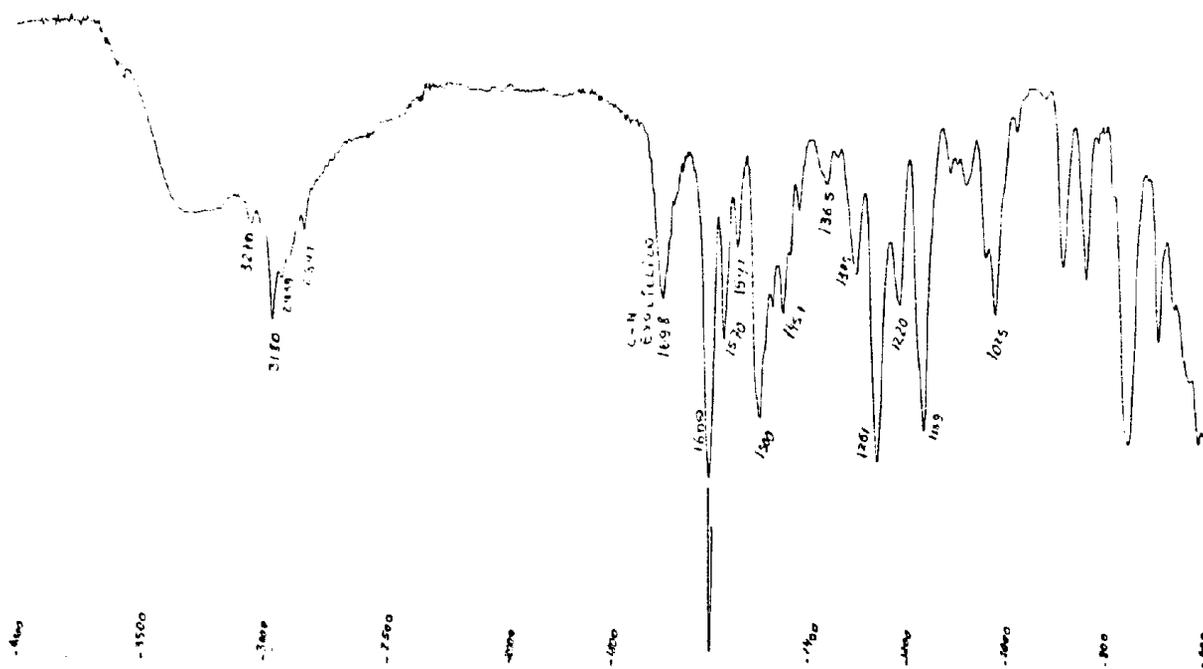
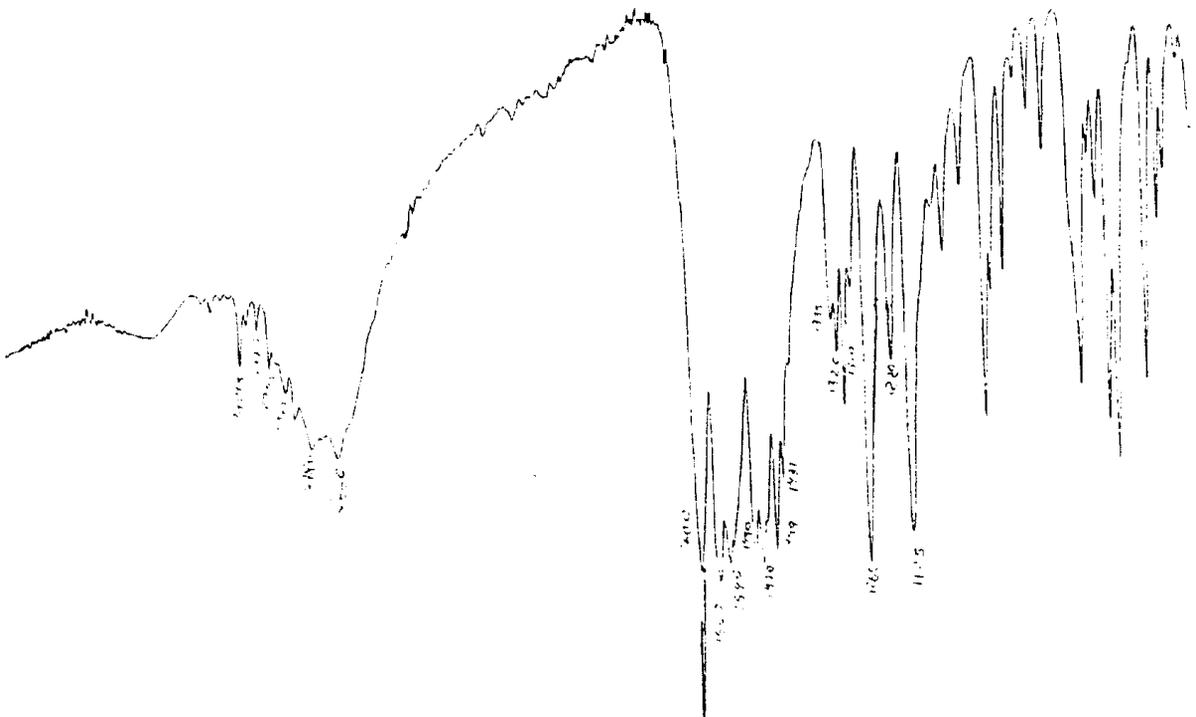
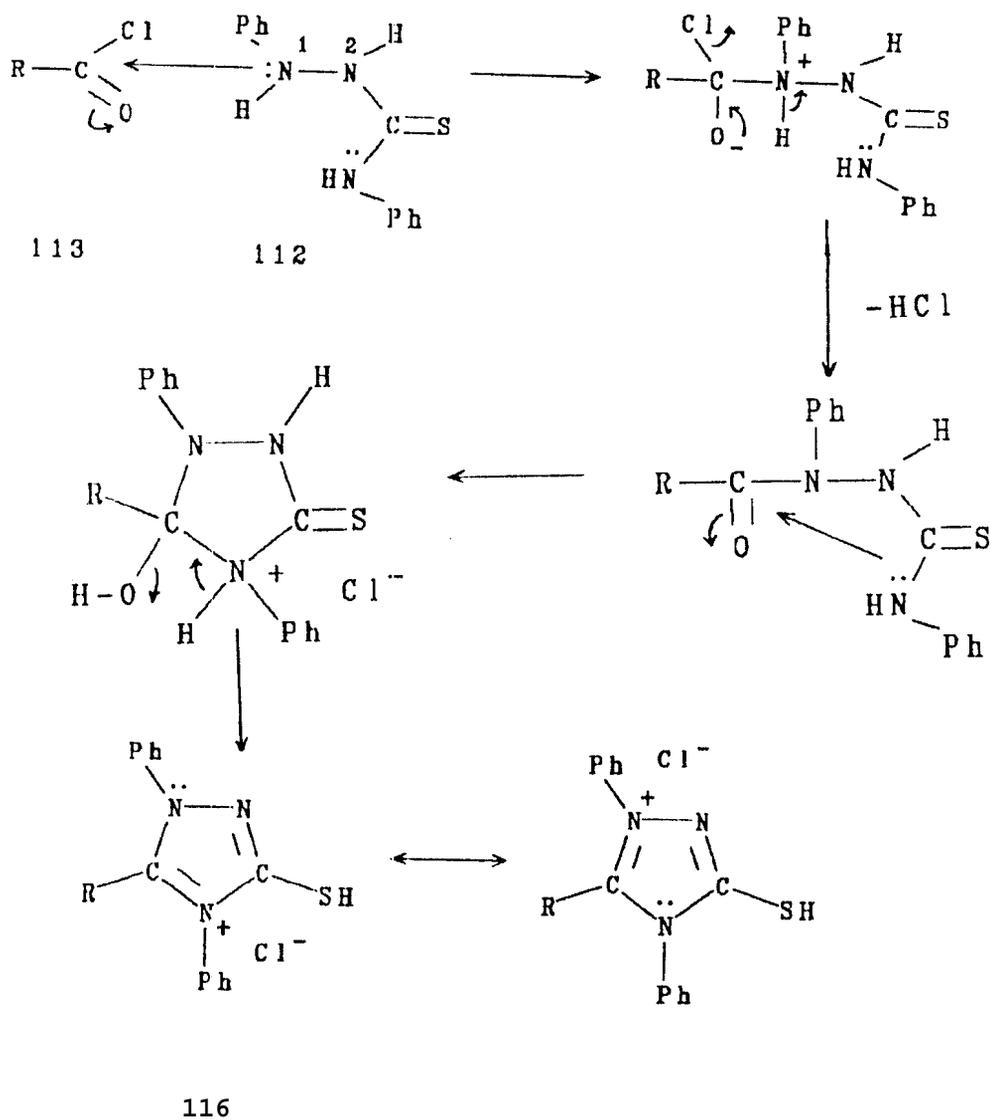


Figura 15g- Espectro de I.V. (KBr) do Composto 116b, Proveniente da Reação Mostrada nas Figuras 15a-15e, (t=20h).

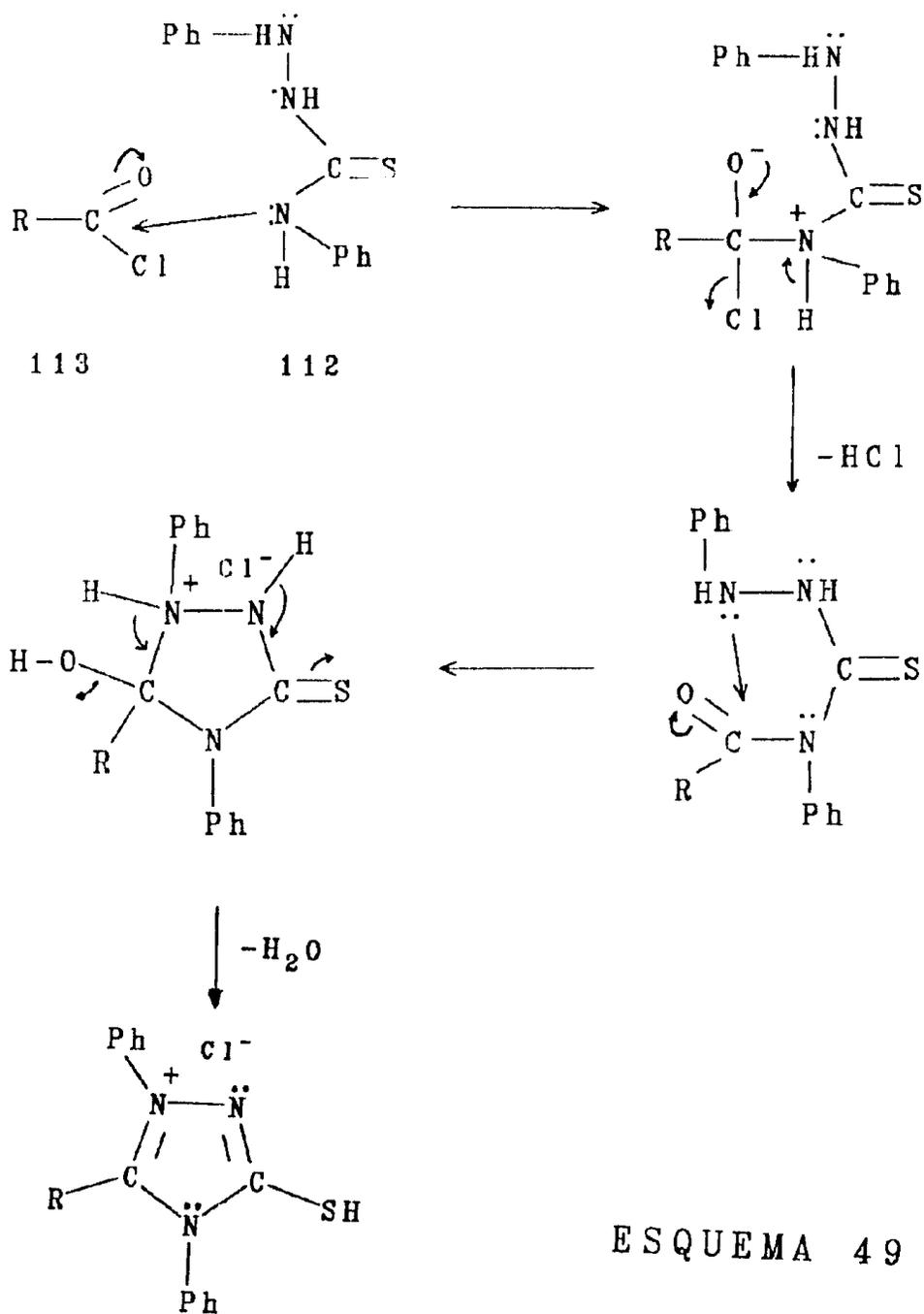


4.4.1- Mecanismos Propostos para a Reação entre a 1,4-difeniltiossemicarbazida (112) e o Cloreto de Ácido 113 Produzindo, Exclusivamente, um Ácido Conjugado do Composto Mesoiônico 1,3,4-triazólio-2-tiolato (116)

4.4.1.1- Mecanismo A- ataque inicial do átomo de nitrogênio N(1) do composto 112 à carbonila do Cloreto de ácido 113 [Esquema 48]

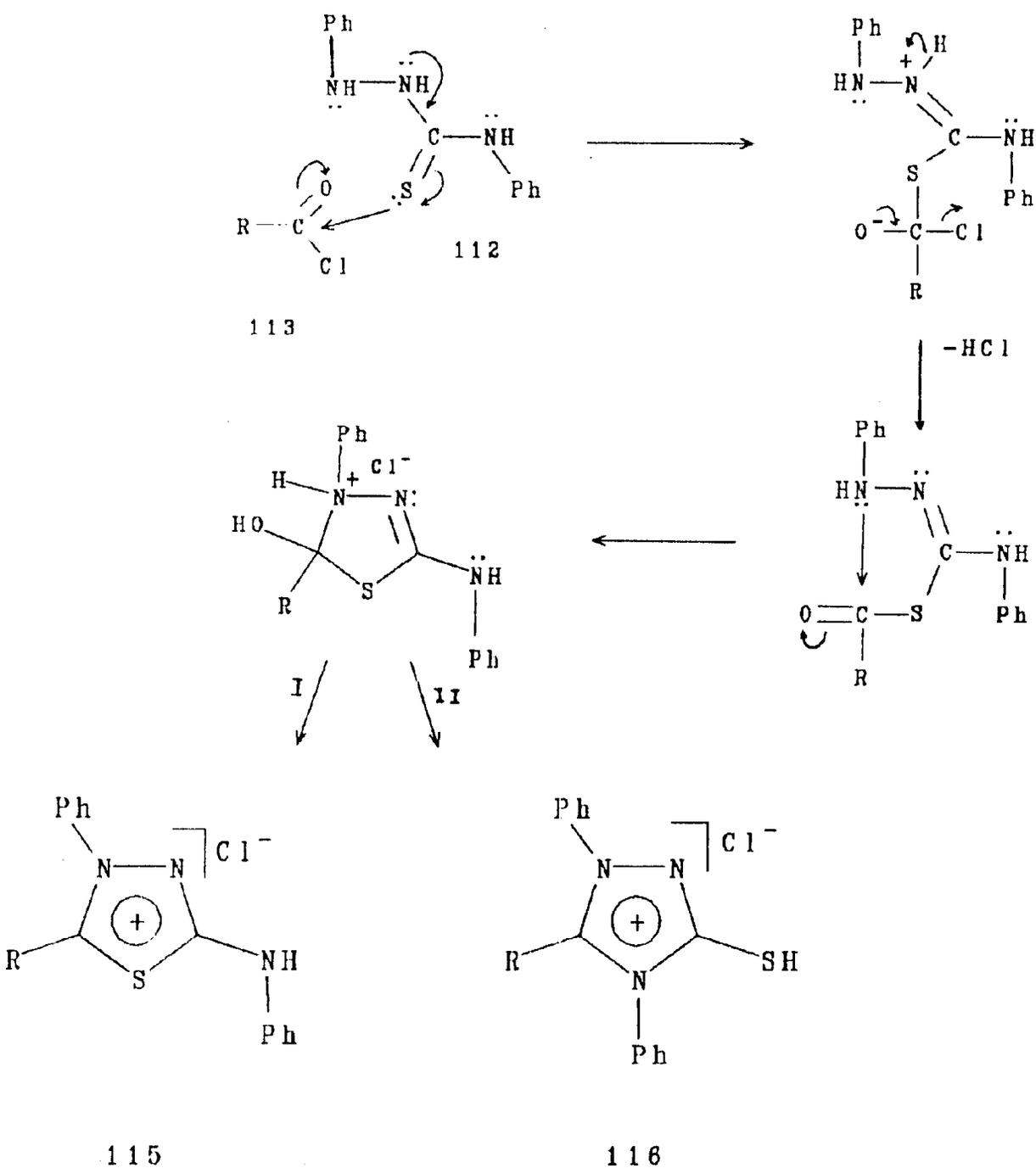


4.4.1.2- Mecanismo B- ataque inicial do átomo de nitrogênio N(4) do composto 112 à carbonila do cloreto de ácido 113 [Esquema 49]

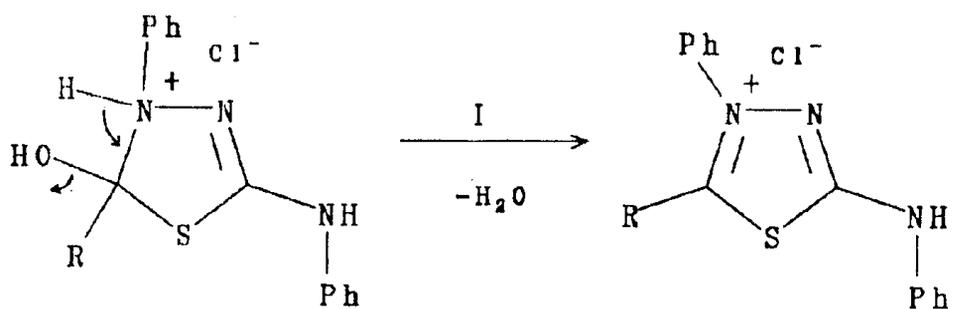


ESQUEMA 49

4.4.1.3- Mecanismo C- ataque inicial do átomo de enxôfre do composto 112 à carbonila do cloreto de ácido 113 [Esquemas 50 e 51]

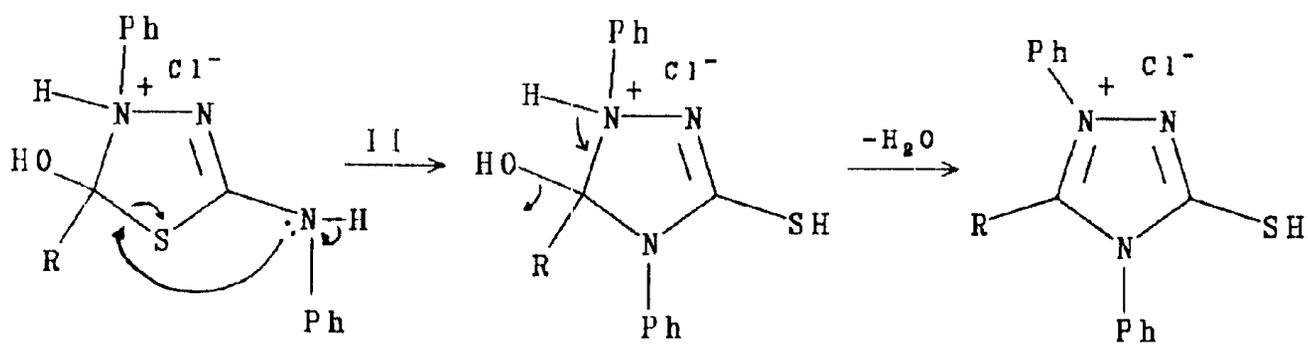


ESQUEMA 50



115

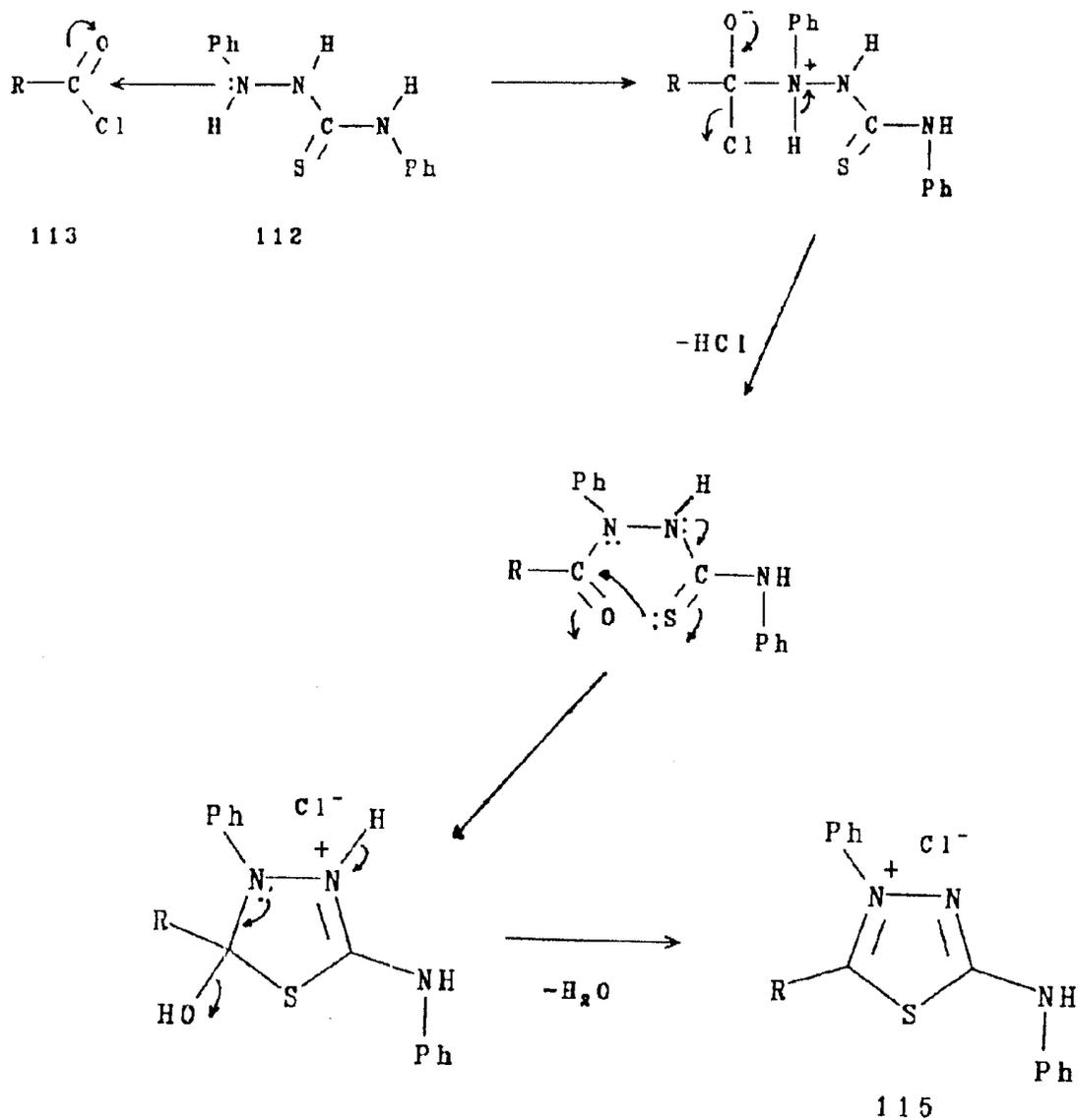
ESQUEMA 50



116

ESQUEMA 51

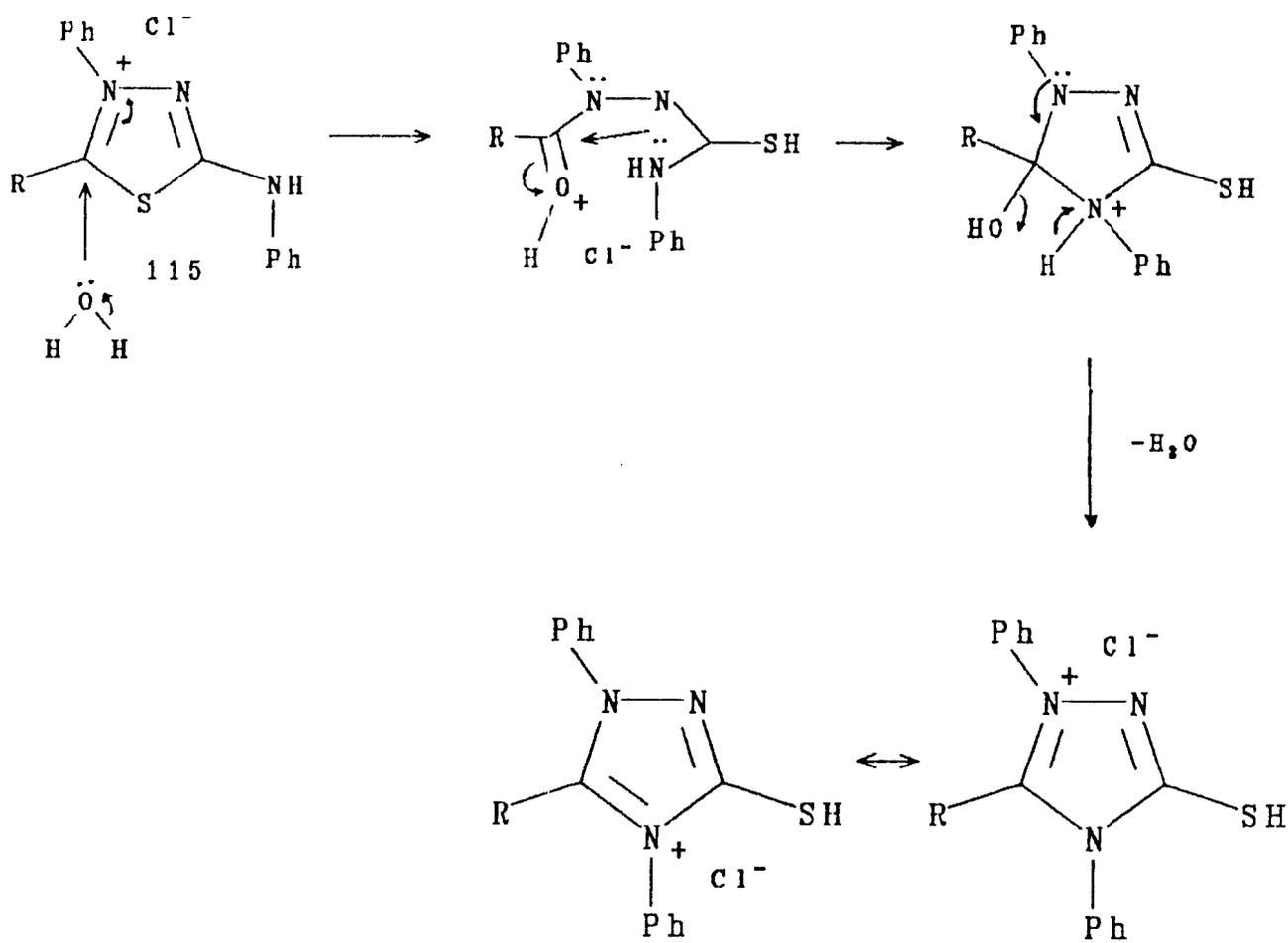
4.4.1.4- Mecanismo D- ataque inicial do átomo de nitrogênio N(1) do composto 112 à carbonila do cloreto de ácido, seguido pelo ataque do átomo de enxôfre à carbonila da aciltiossemicarbazida 114 [Esquema 52]



ESQUEMA 52

Os estudos cinéticos qualitativos através de espectroscopia na região do I.V. (vide Capítulo 4.3), os estudos em RMN ^{13}C (vide capítulo 4.5), em espectrometria de massa (vide Capítulo 4.6) e o uso da técnica de difração de raios-X para o composto 115b indicam o Mecanismo D como o mais provável e não o Mecanismo A como sugere a literatura^{35,69,70,94}.

4.4.2- Mecanismo Proposto 62,64 para o Rearranjo dos Compostos Cloreto de 1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina 115 [Esquema 53]

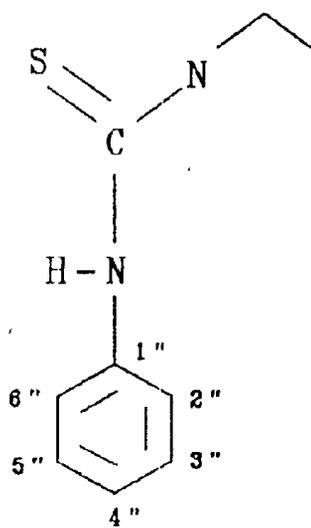


ESQUEMA 53

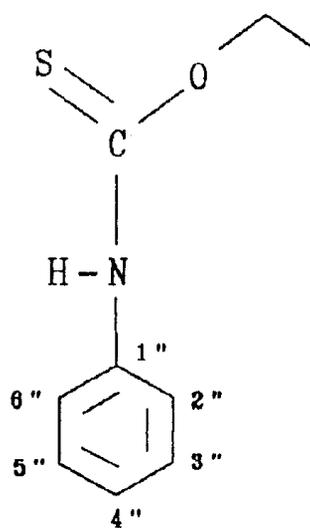
116

A espectrometria de ressonância magnética nuclear de ^{13}C tem sido amplamente utilizada na a investigação da transmissão de efeitos de substituintes em sistemas aromáticos^{95,96} e heteroaromáticos⁹⁷⁻⁹⁹. Neste trabalho de tese são feitos assinalamentos de ^{13}C para os compostos: 1,4-difenil-tiossemicarbazida (112); 1,4-difenil-1-benzoil-tiossemicarbazida (114a); 1,4-difenil-1-(4-metoxibenzoil)-tiossemicarbazida (114b); 1,4-difenil-1-(4-nitrobenzoil)-tiossemicarbazida (114c); cloreto de 4,5-difenil-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115a); cloreto de 4-fenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115b); cloreto de 4-fenil-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115c); cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a); cloreto de 1,4-difenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (116b); cloreto de 1,4-difenil-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (116c).

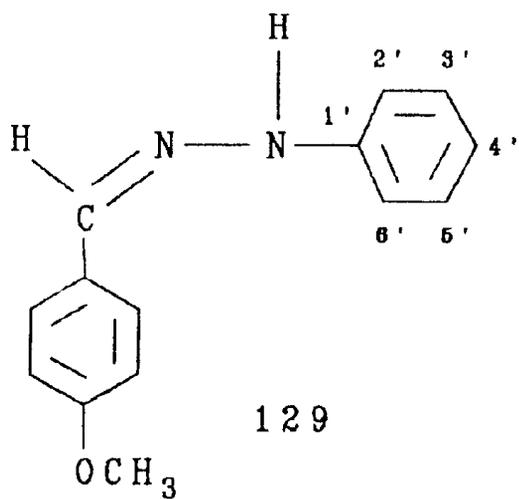
A Tabela 18 mostra os deslocamentos químicos assinalados para o composto 112; esses assinalamentos foram feitos por comparação com os compostos 127-129^{100,102,105}. Nos compostos 112, 127 e 128 os átomos de carbono C=S são os mais desprotegidos, devido ao caráter sp^2 do carbono da tiocarbonila.



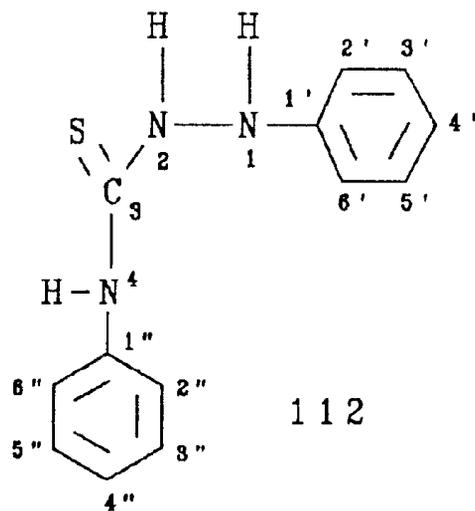
127



128



129



112

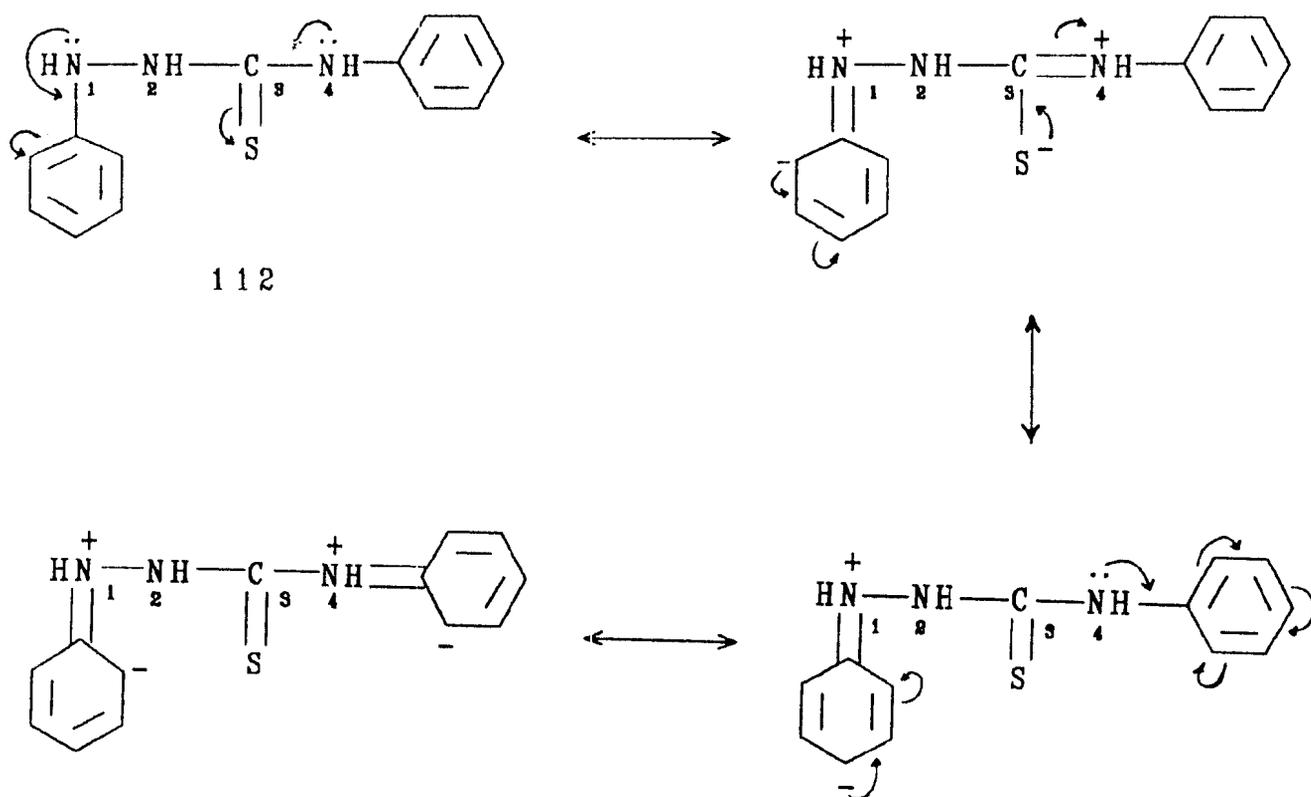
Tabela 18- Deslocamentos Químicos da 1.4-difeniltiossemicarbazida (112) e dos compostos 127-129 ^{100,102,105} ($\nu^{13}\text{C}$ ppm).

C	127	128	129	112
1'			144,9	146,3
2',6'			112,6	112,6
3',5'			129,2	128,1
4'			119,7	119,9
1''	136,2	137,2		137,5
2'',6''	125,0	125,3		123,4
3'',5''	129,7	128,9		127,3
4''	126,6	121,8*		124,2
C=S	179,9	188,4		180,2

* vide texto pag. seguinte.

Os carbonos orto (C2',6' e C2'',6'') e para (C4' e C4'') dos grupamentos fenila do composto 112 são protegidos mesomericamente (vide Esquema 54), tendo seus deslocamentos químicos para campo mais alto. A comparação feita entre os carbonos orto (C2',6' e C2'',6'') e para (C4' e C4'') dos grupamentos fenila do composto 112 mostra uma desproteção de 10,8ppm para os carbonos orto (C2'', 6'') e uma desproteção de 4,3ppm para o carbono para (C4'') do grupamento fenila ligado ao nitrogênio-N4. Essas diferenças de deslocamento químico entre esses carbonos são atribuídas a uma diminuição do efeito mesomérico +M do nitrogênio-N4, imposta pela presença do grupo (C=S) (vide Esquema 54).

O deslocamento químico do carbono 4" (121,8ppm) do composto 128 não deveria ser menor do que o deslocamento químico dos carbonos C2",6" (125,3ppm) já que esses carbonos sofrem efeito γ de proteção do carbono da tiocarbonila. Poderíamos sugerir que esses valores estivessem invertidos, mas devido a ausência de efeitos de grupos substituintes no composto 128 que pudessem interferir com uma diferença de -3,2ppm para os carbonos C2",6", quando comparado com os carbonos correspondentes do composto 127, sugerimos que o deslocamento químico do carbono C4" (121,8ppm) esteja erroneamente assinalado.



ESQUEMA 54

Os assinalamentos das acil-tiossemicarbazidas 114a-114c (vide Tabela 19), foram atribuídos obedecendo a seguinte ordem de seleção: primeiro assinalou-se os grupos fenilas ligados aos nitrogênios- N1 e N4, mantendo-se os valores próximos aos valores do composto 112. Feito isso, assinalou-se os carbonos do grupo benzoíla R=H 114a, R=OCH₃ 114b e R=NO₂ 114c por comparação com valores já determinados de efeitos conhecidos de substituintes doadores e retiradores de elétrons em sistemas aromáticos^{100,104-106}.

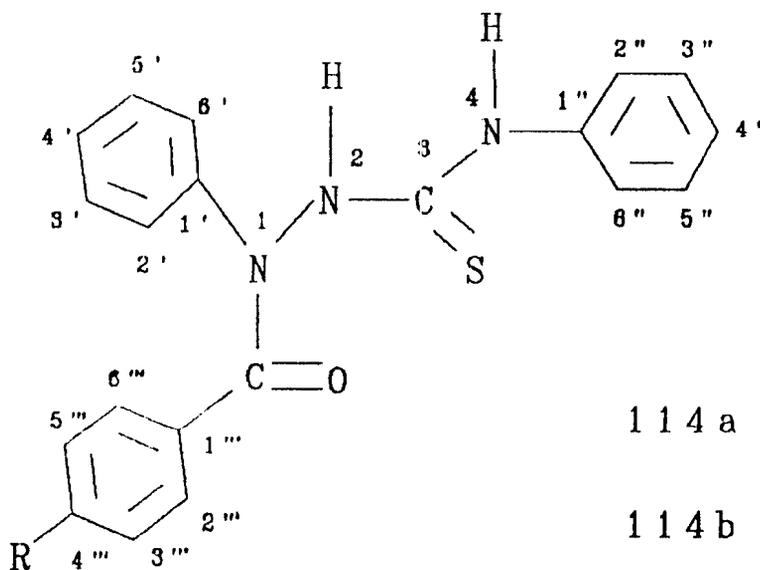


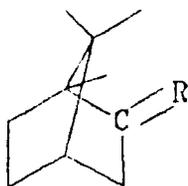
Tabela 19- Deslocamentos Químicos das Acil-tiossemicarbazidas
114a-114c($\nu^{13}\text{C}$ ppm).

C	114a	114b	114c
1'	136,5	136,6	136,6
2',6'	125,6	125,9	125,2
3',5'	128,1	128,9	128,7
4'	126,3	126,7	126,7
1''	135,1	134,9	135,8
2'',6''	123,7	124,0	123,1
3'',5''	127,8	128,5	128,2
4''	124,5	125,1	126,4
1'''	130,4	130,7	137,3
2''',6'''	125,7	129,7	127,5
3''',5'''	128,6	114,5	124,4
4'''	129,3	148,7	149,0
C=O	170,7	161,6	166,0
C=S	179,6	170,1	n.o
OCH3	.	55,7	

n.o não observado.

Aos carbonos C=S (Tabela 19), são atribuídos os valores mais altos de deslocamento químico. A comparação feita entre C=S e C=O para os compostos 114a e 114b mostra diferenças de 8,9ppm para o carbono C=S do composto 114a e 8,5ppm para o carbono C=S do composto 114b. Essa desproteção dos núcleos de carbono C=S em relação aos núcleos de carbono C=O se dá através de uma correlação empírica entre deslocamento químico e energia de transição $n \Rightarrow \pi^*$ que tem sido encontrada para cetonas lineares e cíclicas¹⁰³ Para C=S há absorção

em U.V. na região do visível com baixas energias de excitação, enquanto que no caso dos núcleos de carbono C=O comprova-se altas energias de excitação. Um exemplo típico para a comprovação do deslocamento químico ^{13}C para os núcleos de carbono C=O e C=S é a cânfora (130) e a tiocânfora (131) com transição $n \Rightarrow p$ em cada um desses dois grupos.



130 R = O

131 R = S

130

$$\delta_{\text{C=O}} = 215,6 \text{ ppm}$$

$$\lambda_{\text{max}}^{n \rightarrow \pi^*} = 292 \text{ nm}$$

$$\Delta \epsilon_{n \rightarrow \pi^*} = 401,5 \text{ KJmol}^{-1}$$

131

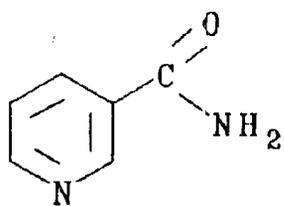
$$\delta_{\text{C=S}} = 269,0 \text{ ppm}$$

$$\lambda_{\text{max}}^{n \rightarrow \pi^*} = 492 \text{ nm}$$

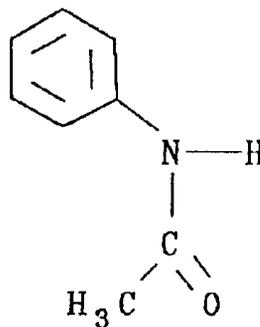
$$\Delta \epsilon_{n \rightarrow \pi^*} = 234,5 \text{ KJmol}^{-1}$$

A tiocânfora (131) apresenta um deslocamento químico para campo baixo de 53,4ppm em relação ao C=O da cânfora (130). A equação química que descreve esse tipo de correlação empírica foi adaptada por Karplus e Pople¹⁰³ com o intuito de melhorar os assinalamentos de ^{13}C RMN dos grupos C=O e C=S.

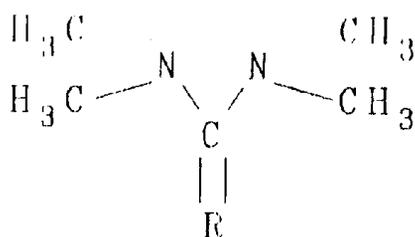
Os compostos 132, 133, 134 e 135^{103,106} são outros exemplos que comprovam a correlação empírica entre deslocamento químico e energia de transição $n \rightarrow \pi^*$ ¹⁰³.



132

 $\delta_{CO} = 170,6 \text{ ppm}$ 

133

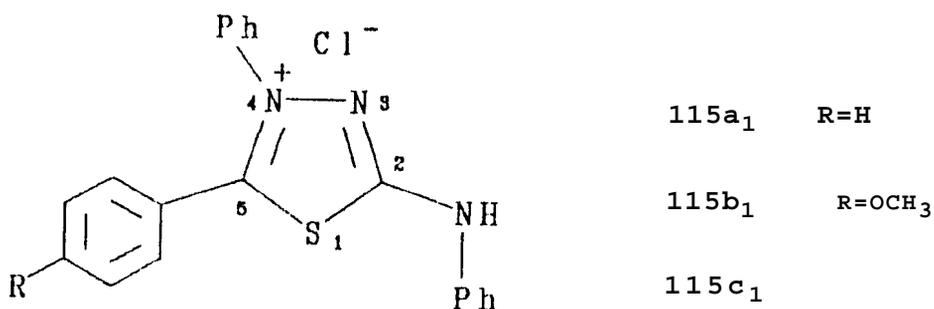
 $\delta_{CO} = 169,5 \text{ ppm}$ 

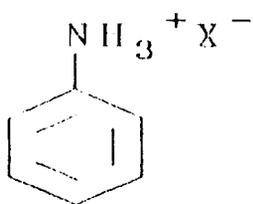
134 R = S; CS = 193,9 ppm

135 R = O; CO = 165,4 ppm

Nos assinalamentos dos compostos pertencentes ao sistema 1,3,4-tiadiazólio 115a-115c (Tabela 20), a diferença de desproteção entre os átomos de carbono-C2 e C5 anelares para cada composto é de 3,5ppm (115a), 1,2ppm (115b) e 15ppm (115c). Essa desproteção se deve, principalmente, aos efeitos e de desproteção encontrados em maior número para os átomos de carbono-C2.

Levando-se em consideração a maior contribuição das formas canônicas 115a₁, 115b₁ e 115c₁ (vide Capítulo 4.2, Figuras 5-8) os assinalamentos dos grupos fenila ligados ao nitrogênio-N4 basearam-se no efeito indutivo -I. O composto 136 foi usado para comparação¹⁰⁶.



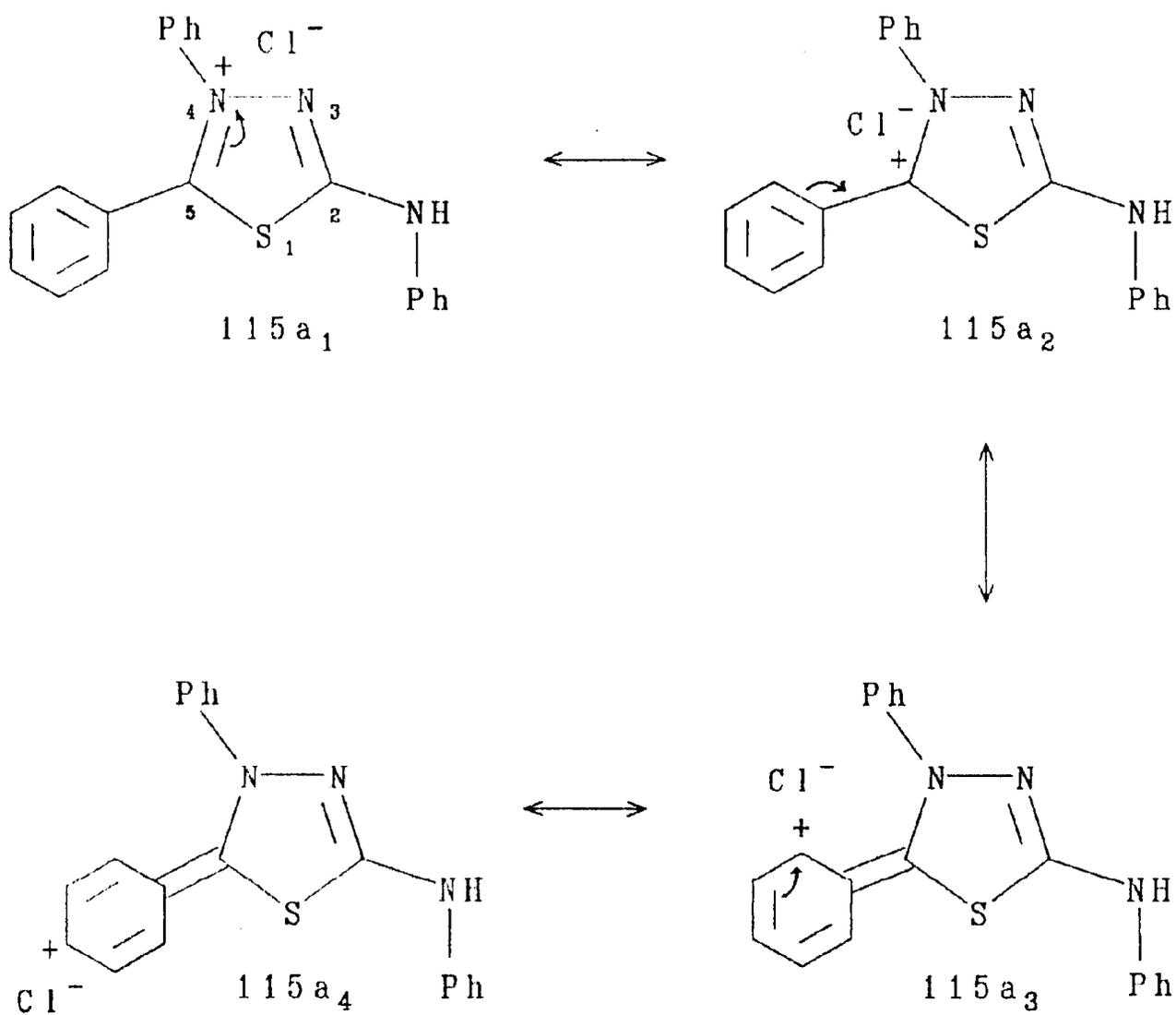


136

C	δ (p p m)
i p s o	131,8
o r t o	123,7
m e t a	130,0
p a r a	128,9

Os carbonos ipso (C1') dos grupamentos fenilas ligados aos nitrogênios-N4 dos compostos 115a-115c são os mais desprotegidos por sofrerem efeito α de desproteção do nitrogênio-N4 e efeito β de desproteção dos átomos de nitrogênio-N3 e carbono-C5 anelar.

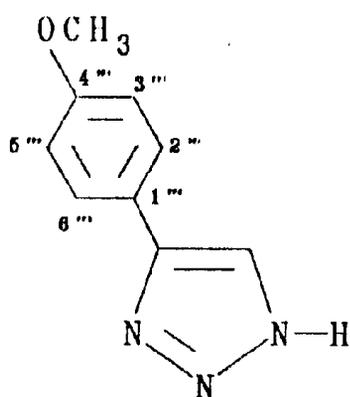
Os assinalamentos dos grupos fenilas ligados aos átomos de carbono-C5 anelares dos compostos 115a-115c basearam-se no efeito mesomérico +M e -M, que influencia os átomos de carbono orto e para desses grupos. Por exemplo, no composto 115a os átomos de carbono orto e para do grupo fenila ligado ao átomo de carbono-C5 anelar estão desprotegidos mesomericamente (vide Esquema 55).



ESQUEMA 55

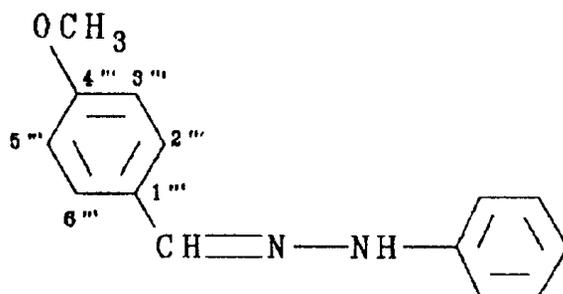
Os átomos de carbono meta (C3''',5''') e para (C4''') do grupamento fenila ligado ao carbono anelar C5 do composto 115b, foram assinalados por comparação com os compostos 137 e 138^{102,106}.

Os átomos de carbono meta (C3''',5''') e para (C4''') do grupamento fenila ligado ao carbono anelar C5 do composto 115c, foram assinalados por comparação com os compostos 139 e 140^{101,103}.



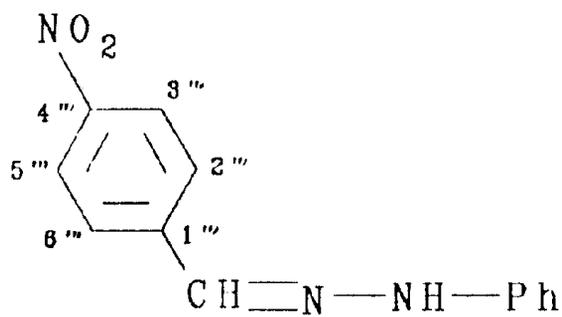
137

C	δ (p pm)
1'''	123,0
2'''	127,0
3'''	114,5
4'''	159,4
OCH ₃	55,6



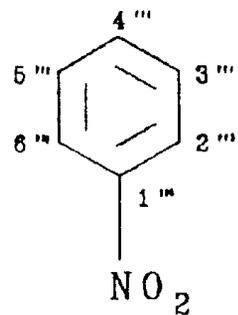
138

C	δ (p pm)
1'''	128,1
2'''	127,5
3'''	114,0
4'''	159,9
OCH ₃	55,2



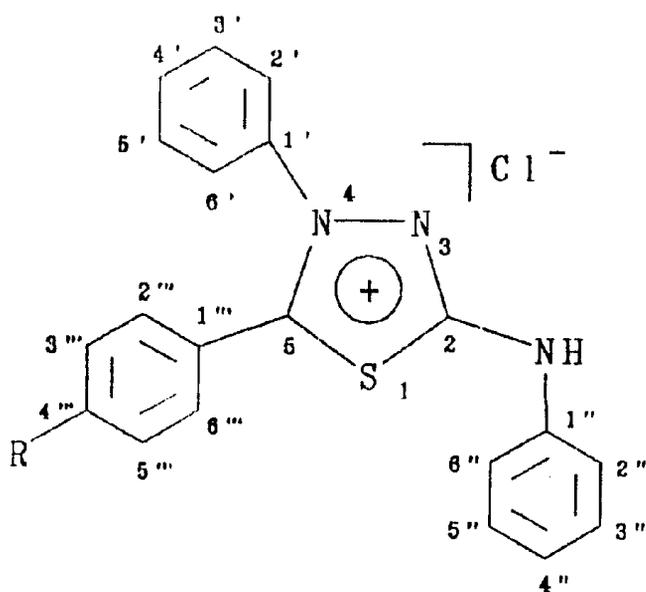
139

C	δ (ppm)
1'''	141, 7
2'''	126, 1
3'''	124, 0
4'''	147, 0



140

C	δ (ppm)
1'''	148, 4
2'''	123, 6
3'''	129, 4
4'''	134, 6



115 a R = H

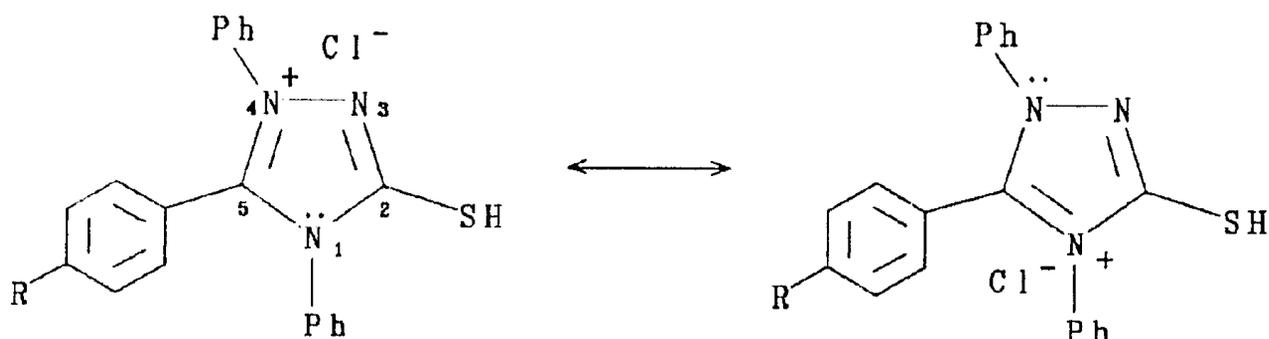
115 b R = OCH_3 115 c R = NO_2

Tabela 20- Deslocamentos Químicos dos Compostos Mesoiónicos
Pertencentes ao Sistema 1,3,4-tiadiazól ($\delta^{13}\text{C}$ ppm).

C	115a	115b	115c
1'	138,0	138,6	n.o
2',6'	123,2	123,8	123,7
3',5'	129,9	130,0	131,4
4'	126,2	126,1	126,0
1''	137,7	138,0	n.o
2'',6''	118,4	118,2	117,9
3'',5''	129,6	129,4	128,8
4''	124,1	126,1	125,4
1'''	133,2	131,3	133,5
2''',6'''	130,2	132,2	128,8
3''',5'''	129,3	114,9	124,9
4'''	131,5	159,6	155,9
2	164,2	164,1	178,1
5	160,7	162,9	163,1
OCH ₃		55,8	

n.o não observado.

Os assinalamentos dos compostos 116a-116c pertencentes ao sistema 1,3,4-triazólio encontram-se na Tabela 21. Neste caso, há uma grande semelhança entre os grupos fenilas ligados aos nitrogênios-N1 e N4 anelares; esses grupos fenilas sofrem efeito indutivo -I desses nitrogênios (Esquema 56).



116 a₁ R = H

116 b₁ R = OCH₃

116 c₁ R = NO₂

ESQUEMA 56

Os átomos de carbono orto (C2',6') do grupo fenila ligado ao nitrogênio-N4 do composto 116a apresentam um deslocamento químico de -3,3ppm para campo alto em relação aos átomos de carbono orto (C2'',6'') do grupo fenila ligado ao nitrogênio-N1, devido aos efeitos σ de proteção dos átomos de nitrogênio-N3 e carbono-C5, contra os efeitos σ de proteção dos átomos de carbono-C2 e C5 exercidos sobre os átomos de carbono orto (C2'',6'').

Os assinalamentos para os átomos de carbono-C2 e C5 anelares, carbono ipso dos grupamentos fenila e carbonos orto e para do grupo fenila ligado ao átomo de carbono-C5 anelar, foram feitos de maneira similar aos assinalamentos dos compostos 115a-115c.

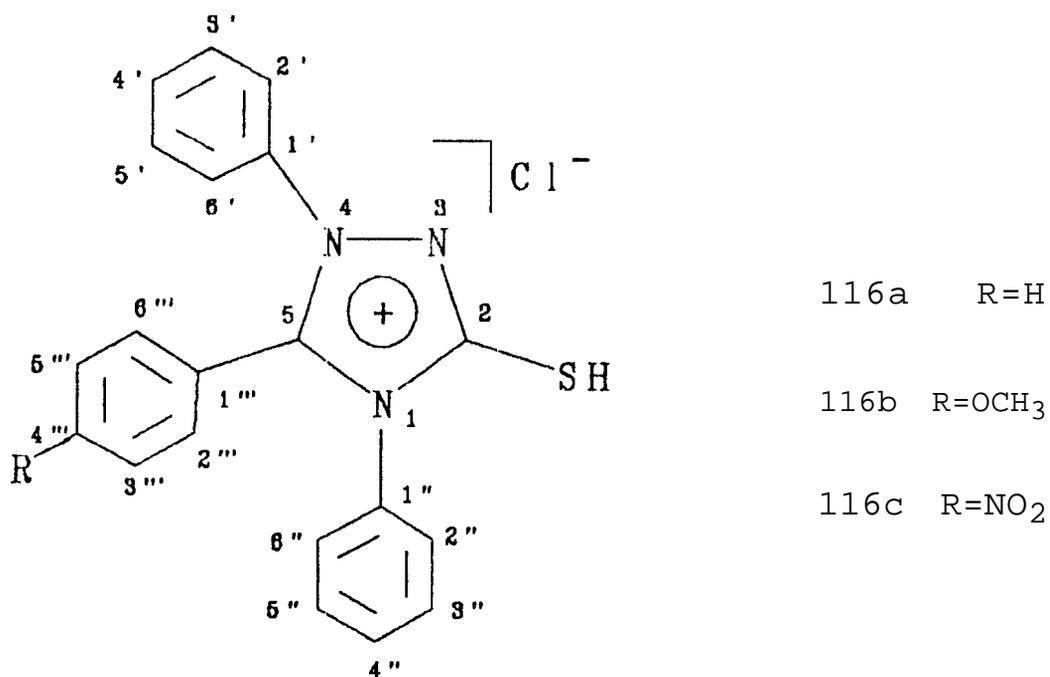


Tabela 21- Deslocamentos Químico dos Compostos Mesoiónicos
Pertencentes ao Sistema 1,3,4-triazólio ($\delta^{13}\text{C}$ ppm).

C	116a	116b	116c
1'	136,0	135,9	n.o
2',6'	122,3	122,9	123,1
3',5'	129,3	129,3	129,7
4'	128,8	128,8	128,8
1''	134,3	133,8	n.o
2'',6''	125,6	125,8	125,0
3'',5''	129,8	129,3	129,7
4''	128,7	128,7	128,2
1'''	n.o	132,2	131,3
2''',6'''	130,4	131,7	129,0
3''',5'''	128,5	114,8	124,3
4'''	131,5	161,5	n.o
2	169,8	169,9	n.o
5	148,2	163,1	n.o
OCH ³		55,8	

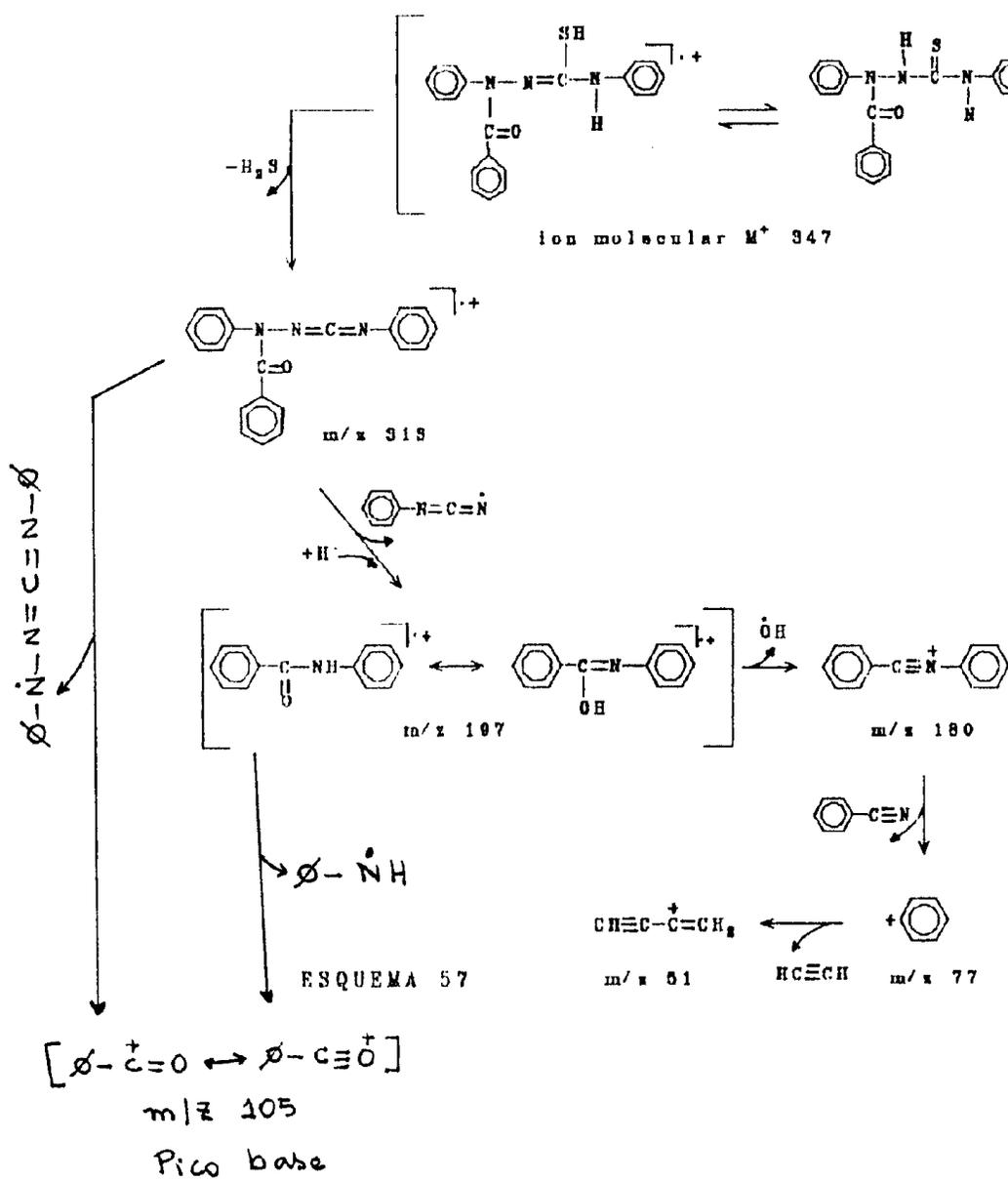
n.o não observado.

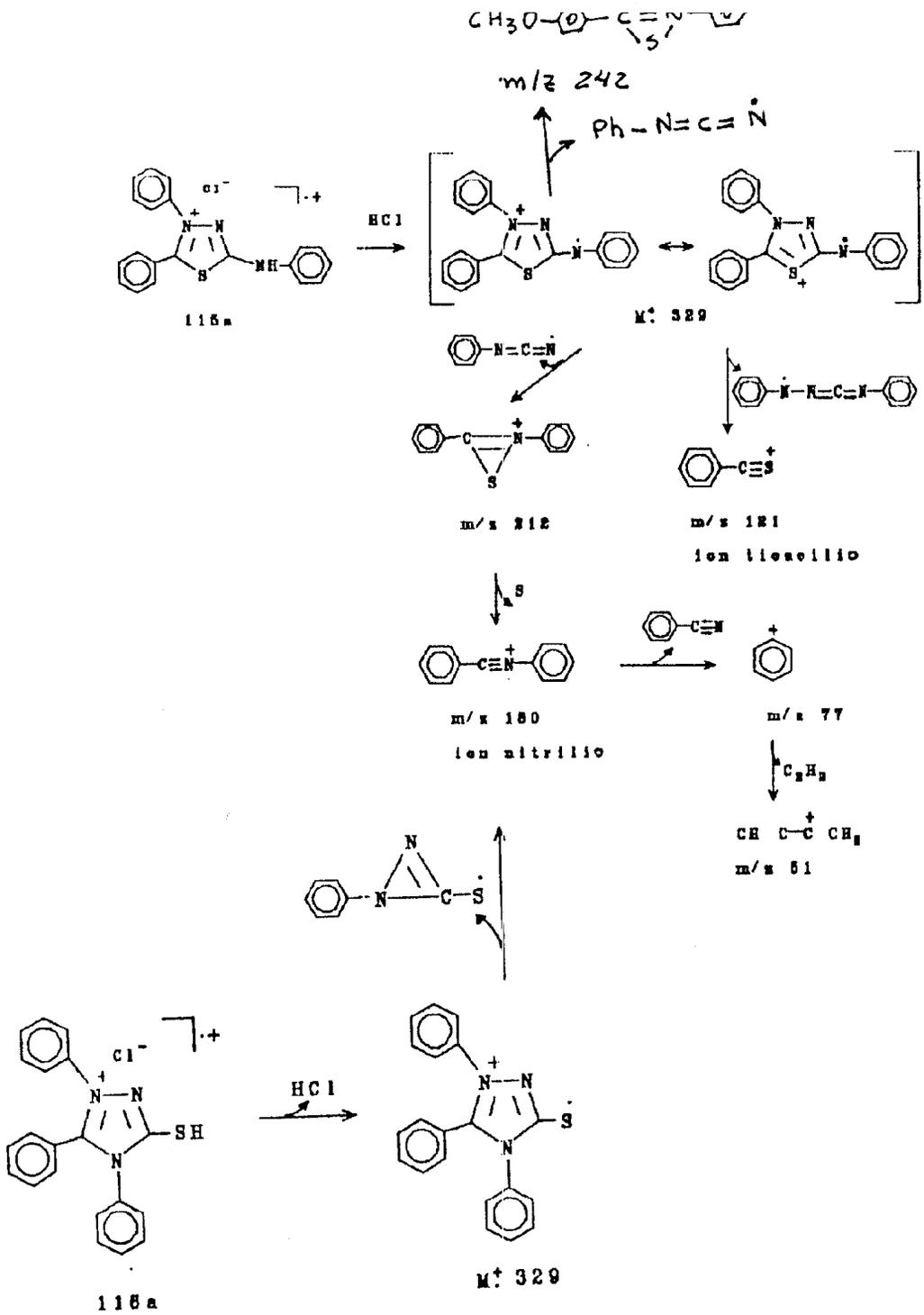
4.6- ESPECTROMETRIA DE MASSA

O estudo dos padrões de fragmentação de diversos sistemas mesoiônicos tem mostrado interesse especial pelo fato dos anéis heterocíclicos apresentarem natureza não clássica.

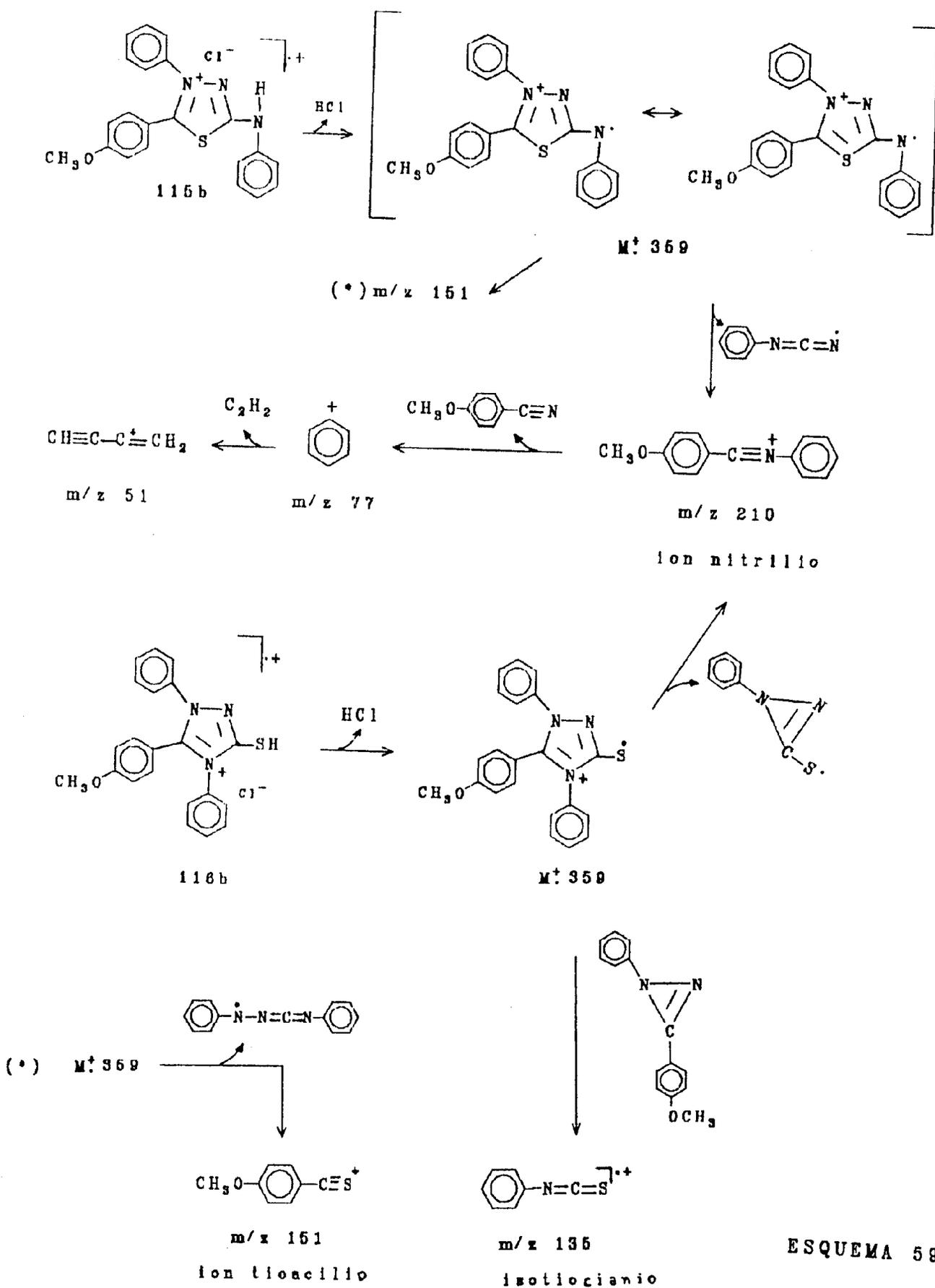
Neste trabalho de tese estudou-se as fragmentações dos compostos: 1,4-difenil-1-benzoil-tiossemicarbazida (114a) (vide Esquema 57); cloreto de 4,5"-difenil-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115a) e cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a) (vide Esquema 58); cloreto de 4-fenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115b) e cloreto de 1,4-difenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (116b) (vide Esquema 59); cloreto de 1,4-difenil-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (116c) (vide Esquema 60).

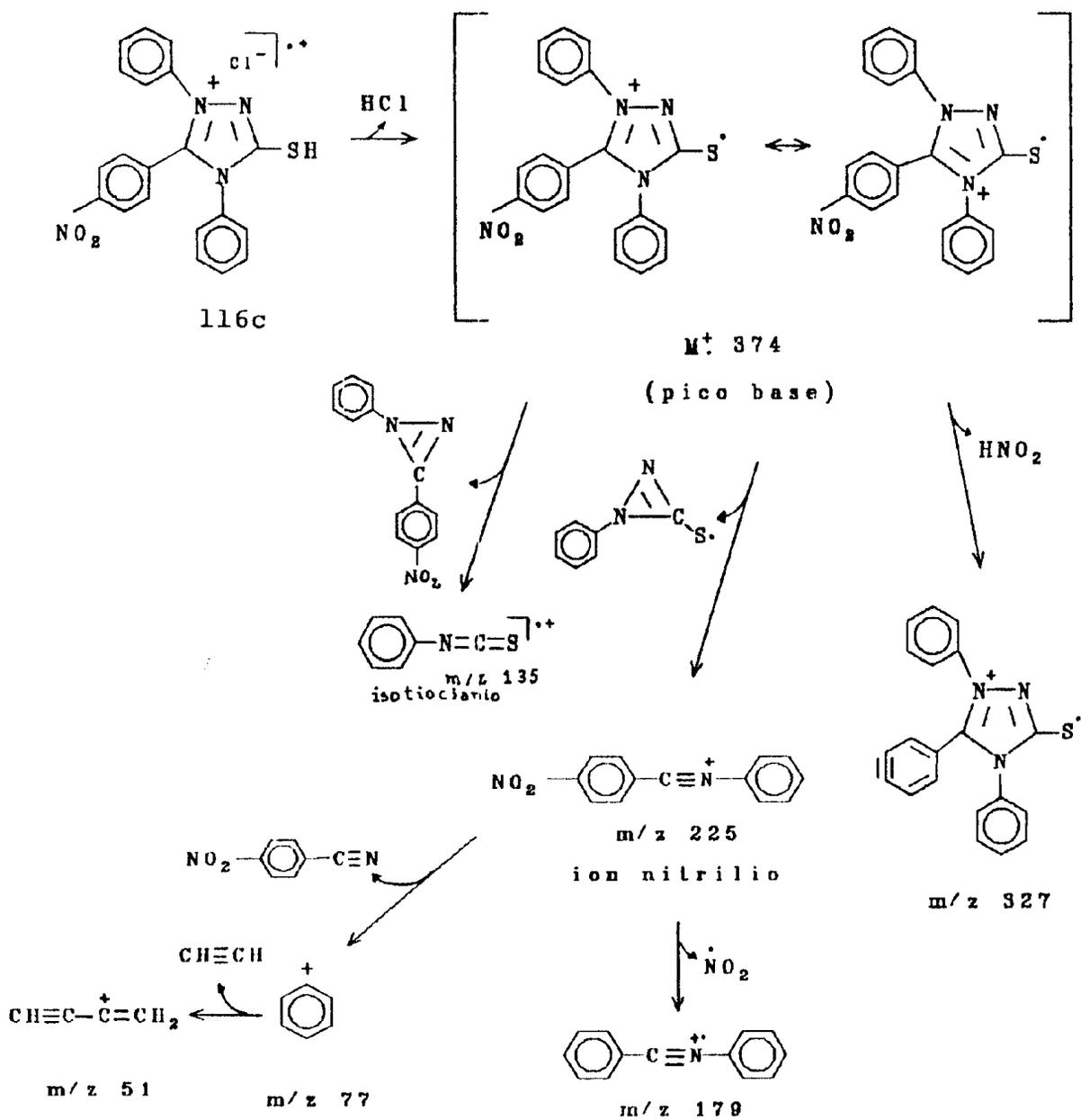
A ocorrência de rearranjo nos compostos mesoiônicos 115b e 115c foi confirmada através do fragmento m/z 135 correspondente ao íon isotiocianio pertencente aos compostos rearranjados (116b e 116c). Curiosamente o pico m/z 135 não está presente no Espectro de massa do composto 116a. Os fragmentos que caracterizam os compostos não rearranjados são os íons tioacilio [m/z 121 (115a) e m/z 151 (115b)] e nitrílio [m/z 180 (115a) e m/z 210 (115b)].





ESQUEMA 58

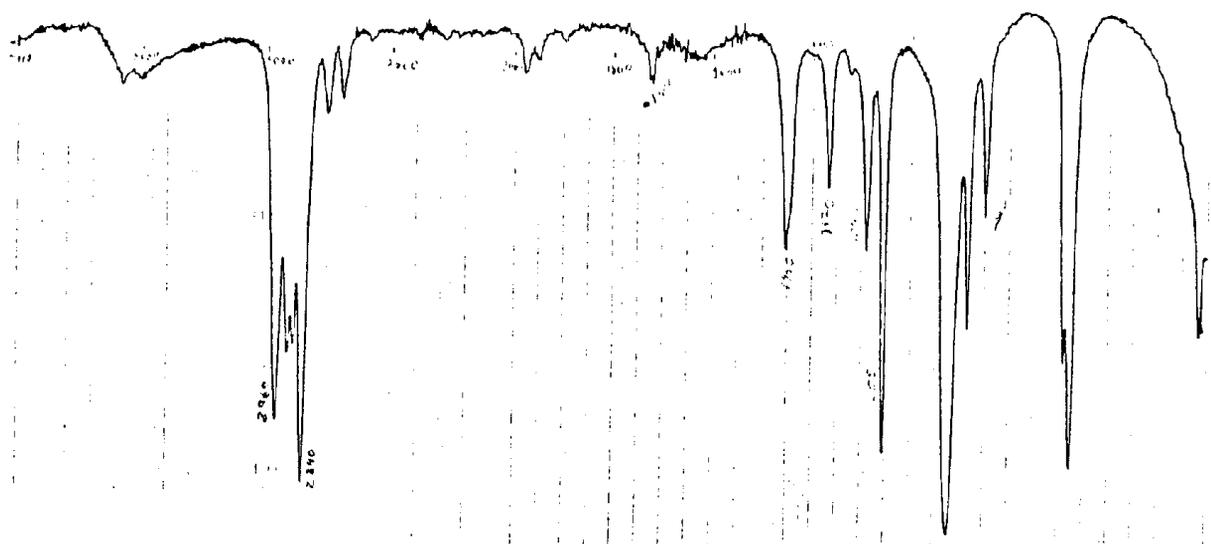




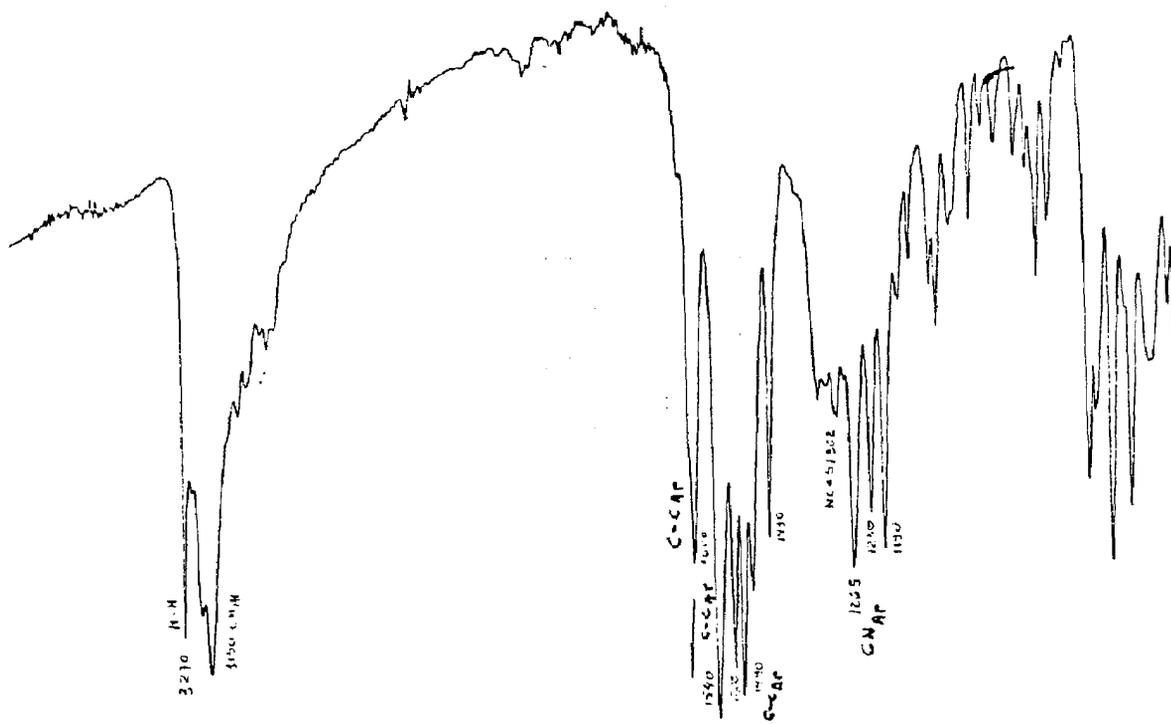
ESQUEMA 60

4.7- ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

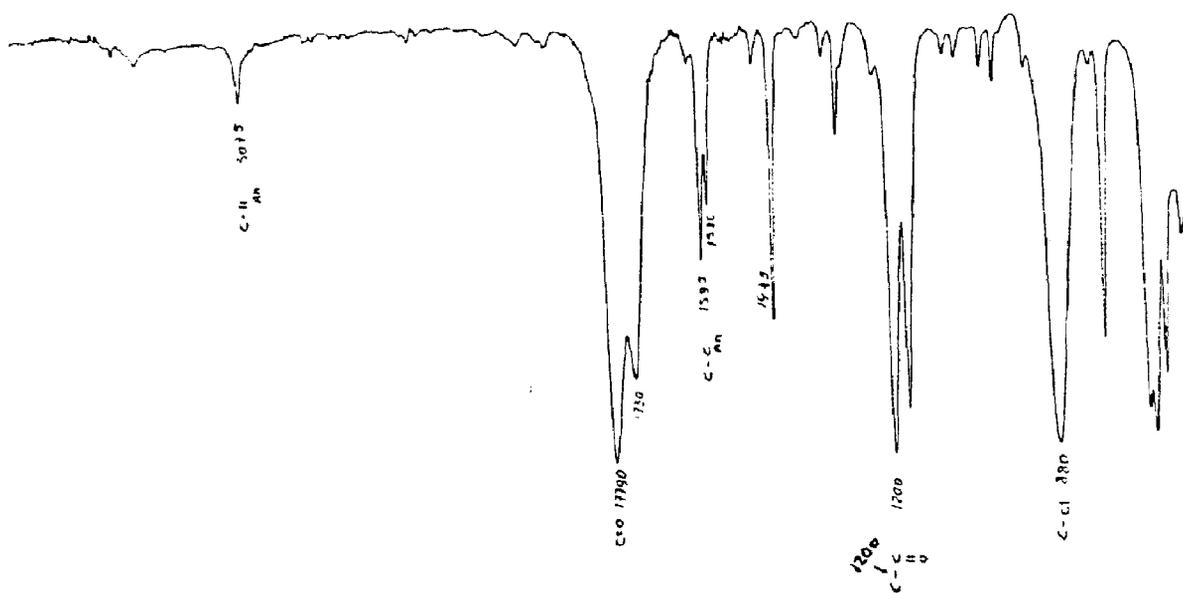
4.7. - Espectro de I.V. (Filme, NaCl) do 1,4-dioxano; $\bar{\nu}$ (cm^{-1}).



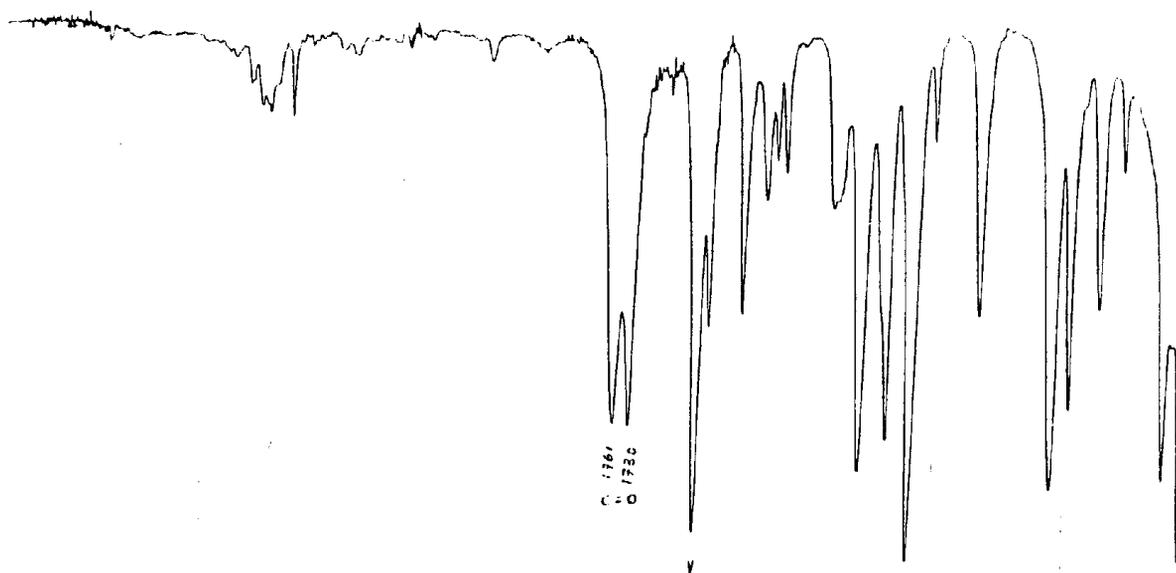
4.7.2- Espectro de I.V. (KBr) da 1,4-difeniltiossemicarbazida (112);
 $\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$.



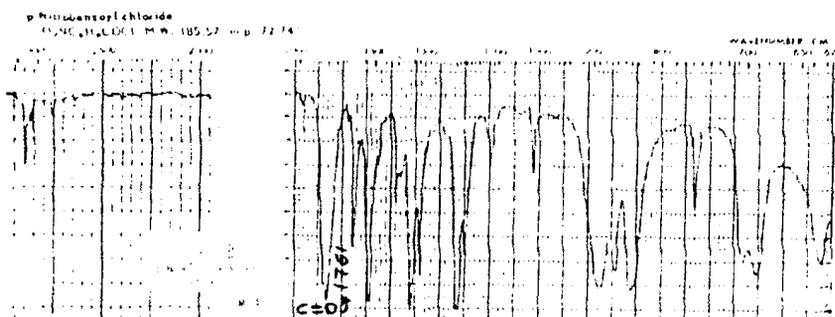
4.7.3- Espectro de I.V. (Filme, NaCl) do Cloreto de Benzoíla (113a);
 $\bar{\nu}$ (cm^{-1}).



4.7.4- Espectro de I.V. (Filme, NaCl) do Cloreto de 4-metoxibenzoíla
(113b); $\bar{\nu}$ (cm⁻¹).



- 4.7.5- Espectro de I.V. do Cloreto de 4-nitrobenzoíla (113c);
 ν (cm^{-1}). Referência, The Aldrich Library of Infrared Spectra.

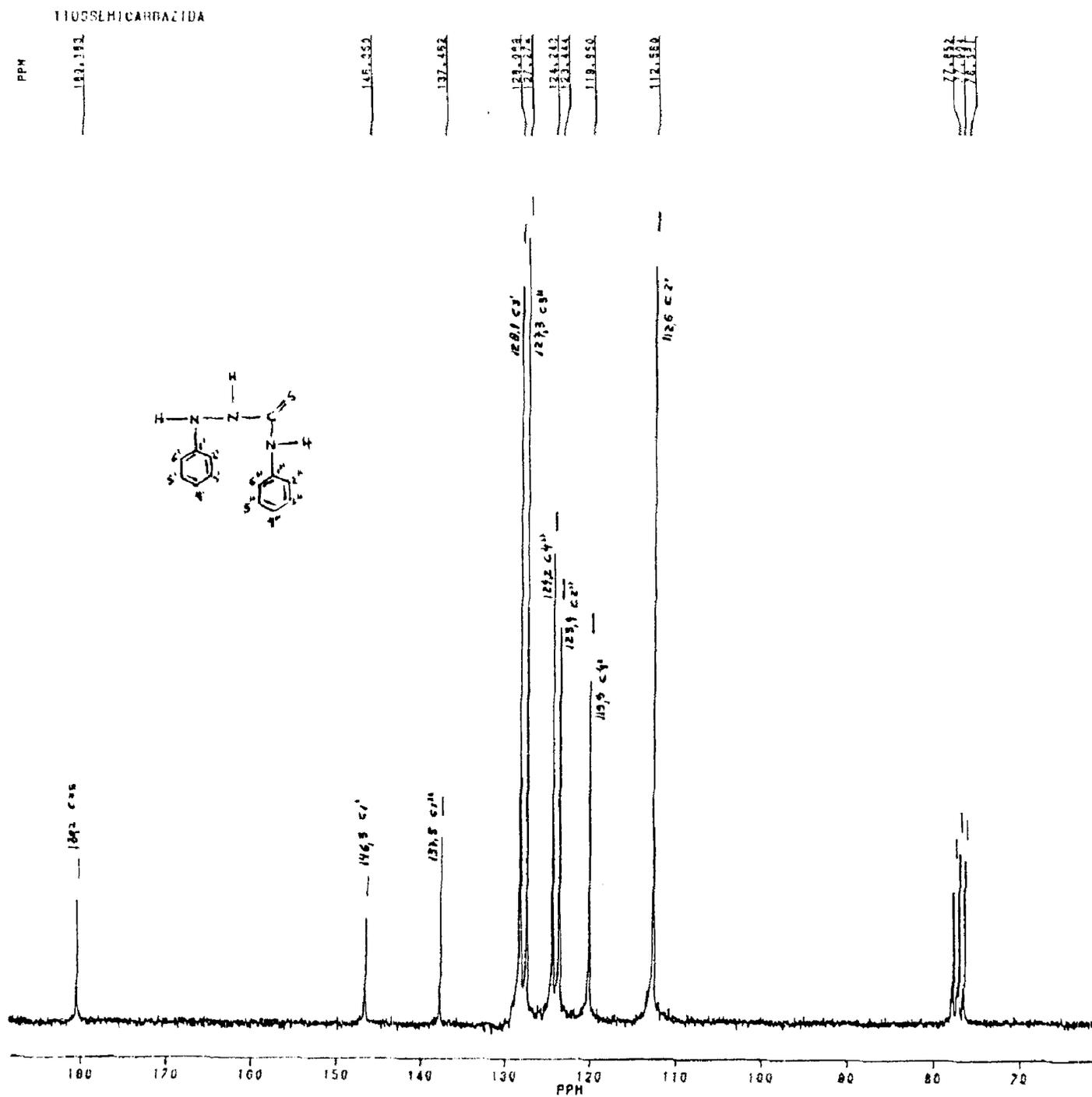


- 4.7.6- Espectro de I.V. (KBr) da 1,4-difenil-1-benzoil-tiossemicarbazida (114a); (cm^{-1}); (vide Capítulo 4.3.1, página 113).
- 4.7.7- Espectro de I.V. (KBr) da 1,4-difenil-1-(4-metoxibenzoil)-tiossemicarbazida (114b); (cm^{-1}); (vide Capítulo 4.3.1, página 122).
- 4.7.8- Espectro de I.V. (KBr) da 1,4-difenil-1-(4-nitrobenzoil)-tiossemicarbazida (114c); (cm^{-1}); (vide Capítulo 4.3.1, página 132).
- 4.7.9- Espectro de I.V. (KBr) do Cloreto de 4,5-difenil-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115a); (cm^{-1}); (vide Capítulo 4.3.3, página 149).
- 4.7.10- Espectro de I.V. (KBr) do Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a); (cm^{-1}); (vide Cap. 4.3.3, pág. 150).

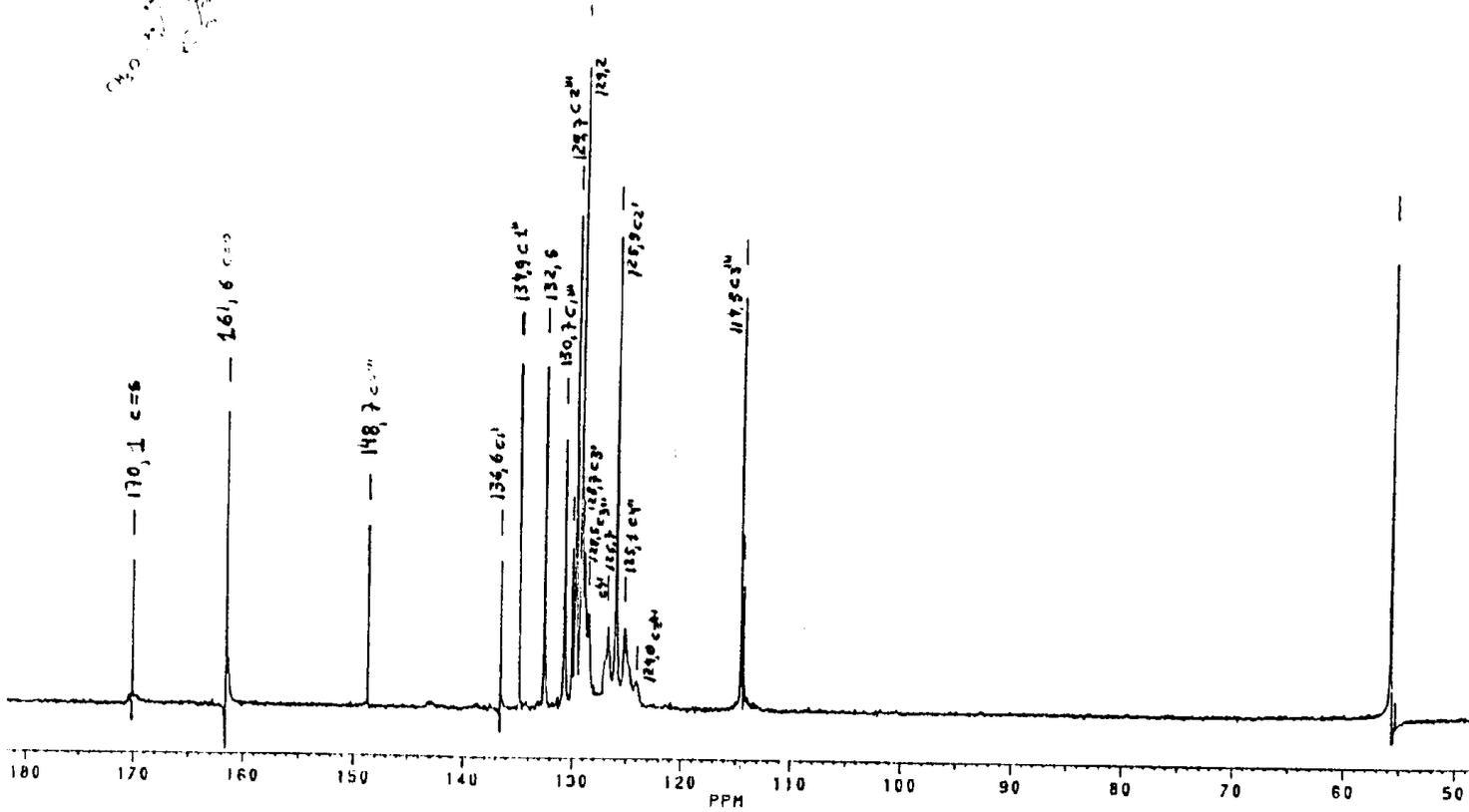
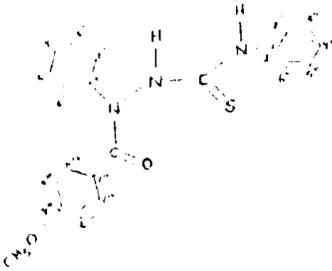
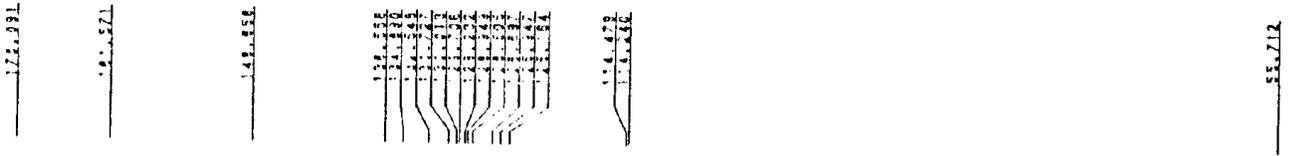
- 4.7.11- Espectro de I.V. (KBr) da Mistura dos Compostos Cloreto de 4-fenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115b) e Cloreto de 1,4-difenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (116b); (cm^{-1}); (vide Capítulo 4.3.5; página 164).
- 4.7.12- Espectro de I.V. (KBr) do Composto 115b; (cm^{-1}); (vide Capítulo 4.3.5; página 165).
- 4.7.13- Espectro de I.V. (KBr) do Composto 116b; (cm^{-1}); (vide Capítulo 4.3.5; página 166).

4.8- Espectros de ^{13}C .

4.8.1- Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da 1,4-difenil-
-tiossemicarbazida (112); δ (ppm).

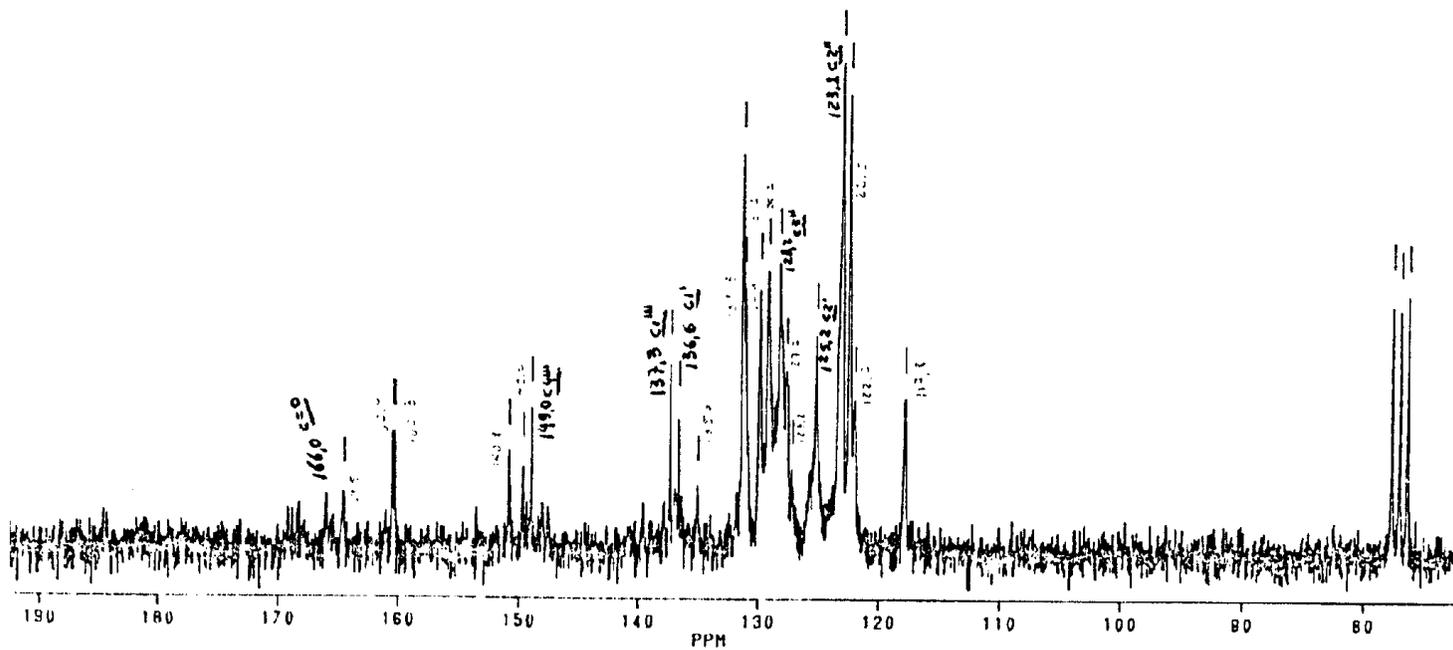
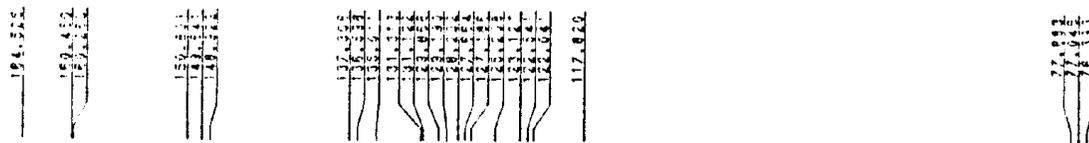


4.8.3- Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO da 1,4-difenil-1-(4-metoxi-
-benzoil)-tiossemicarbazida (114b); δ (ppm).

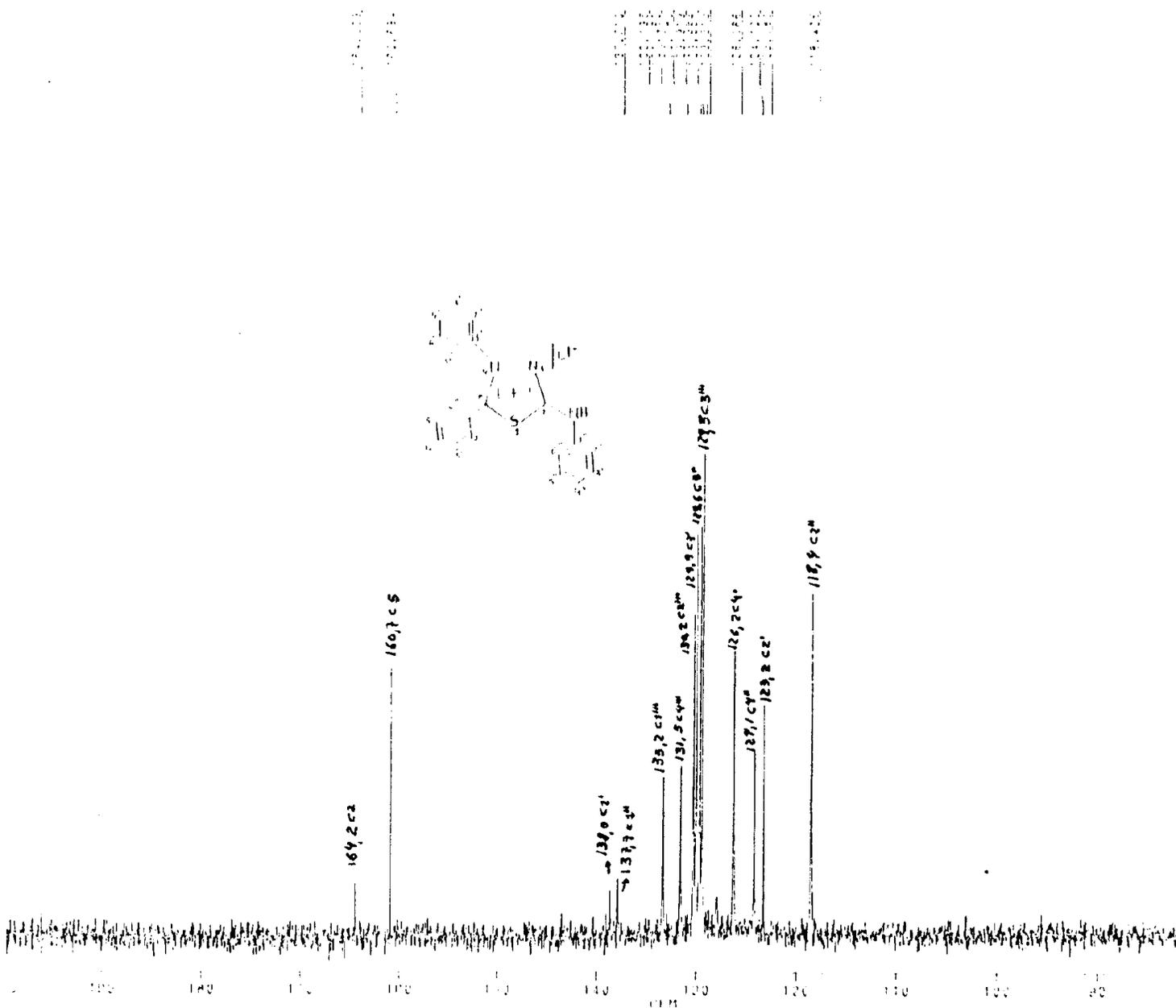


4.8.5- Espectro de RMN de ^{13}C em $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$ para a Reação de Formação do Composto 1,4-difenil-1-(4-nitrobenzoil)-tiossemicarbazida (114c); (t=2h).

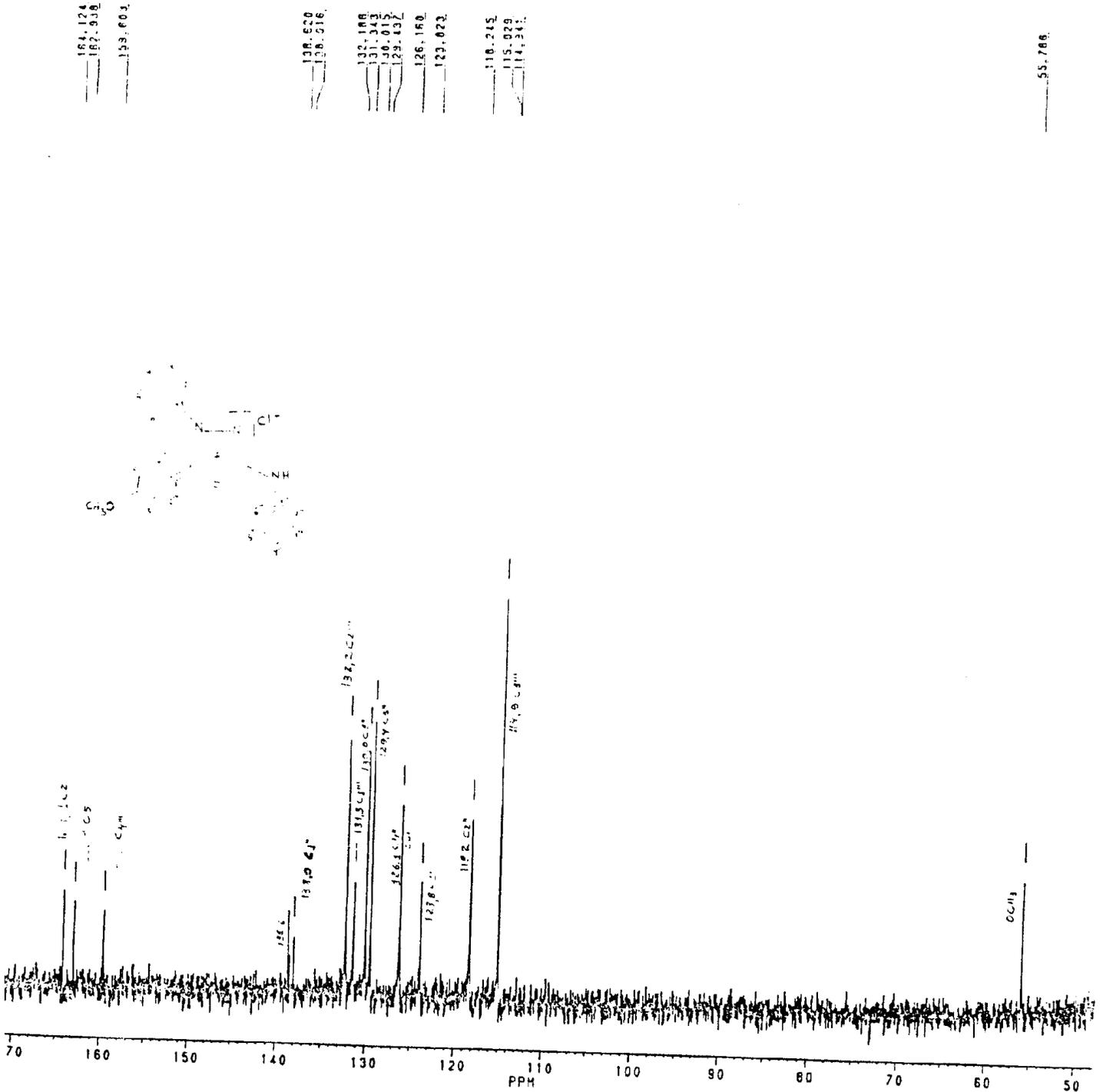
AMPLIA 5



4.8.8- Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO do Cloreto de 4,5-difenil-
-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115a); δ (ppm).



4.8.9- Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO do Cloreto de 4-fenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115b); δ (ppm).



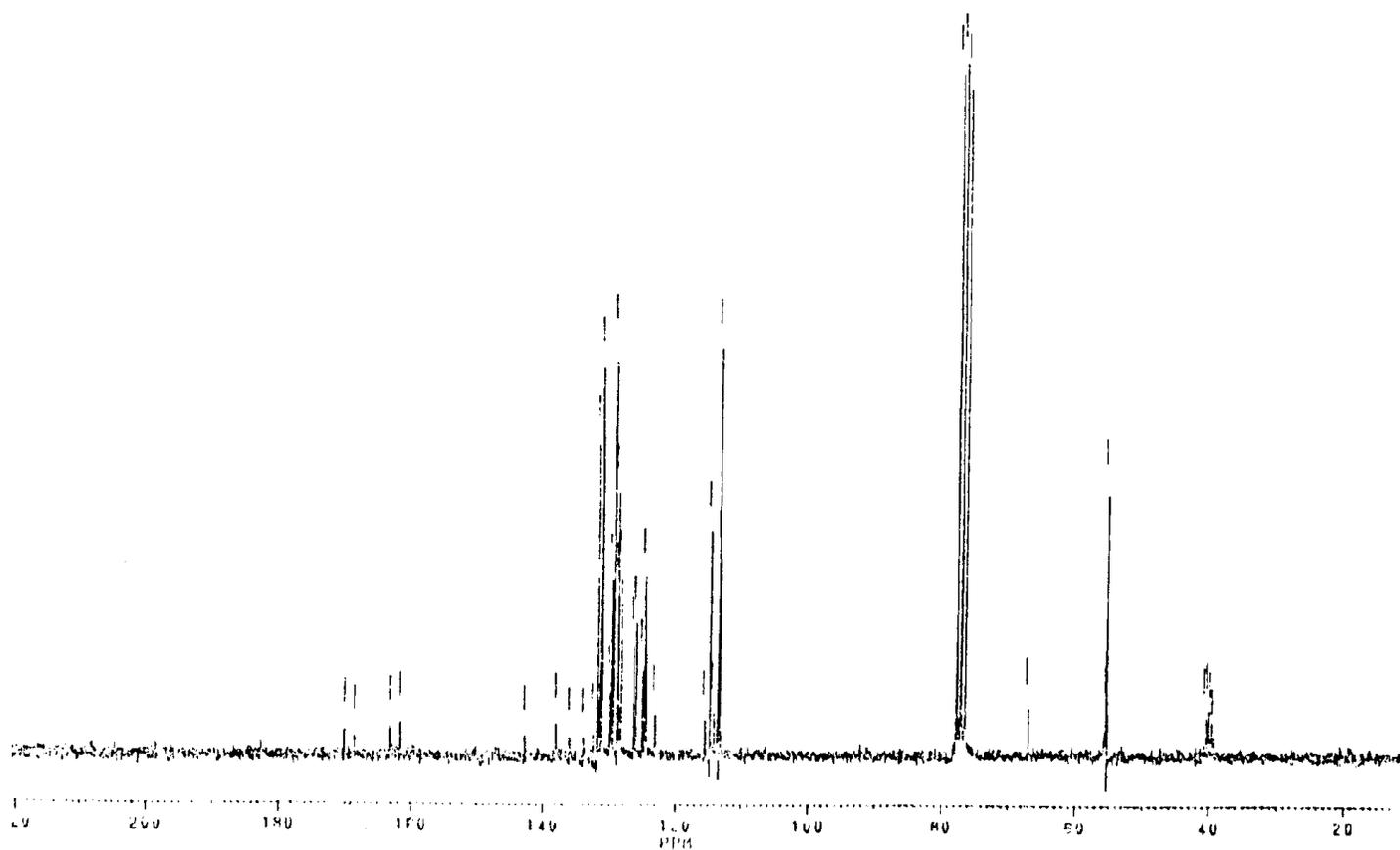
4.8.10- Espectro de RMN de ^{13}C em $\text{CHCl}_3 + \text{DMSO}$ para a Mistura dos Compostos 114b, 115b e 116b; δ (ppm).



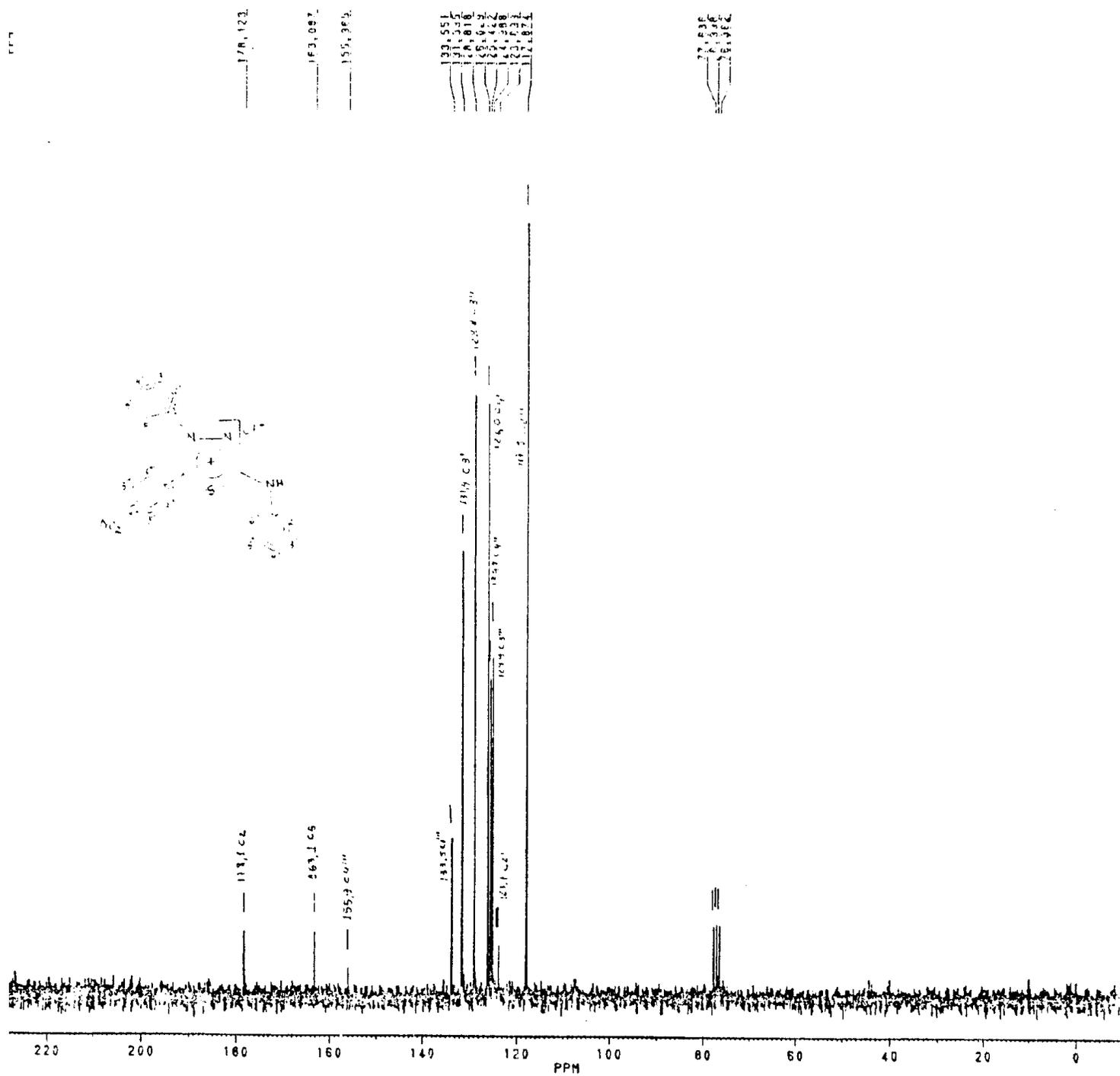
114b : 129,7 ; 128,8 ; 125,8 ; 114,1.

115b : 169,9 ; 163,1 ; 161,5 ; 137,9 ; 132,2 ; 131,3 ; 129,3 ; 114,9

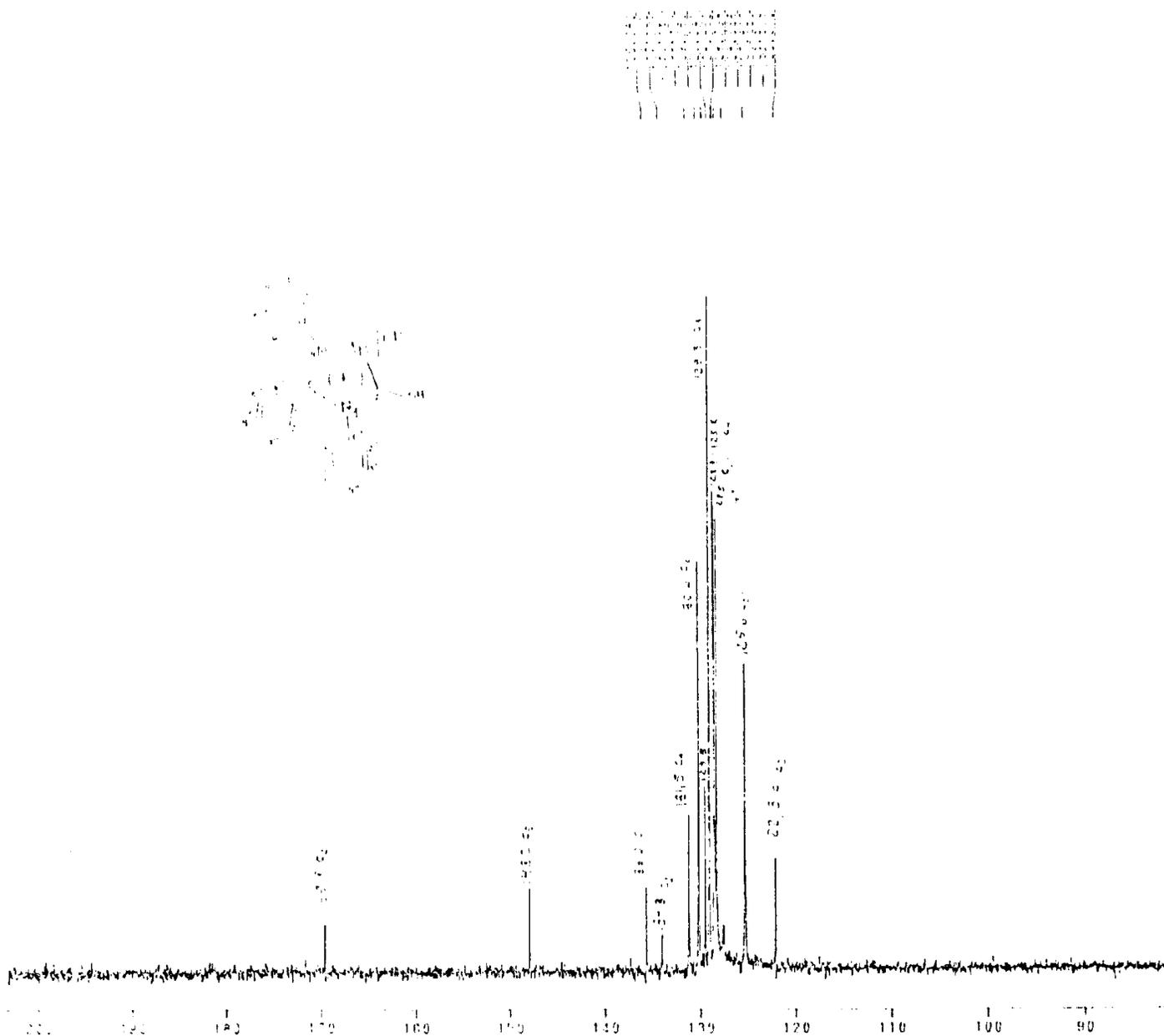
116b : 135,8 ; 128,7 ; 128,2 ; 122,9.



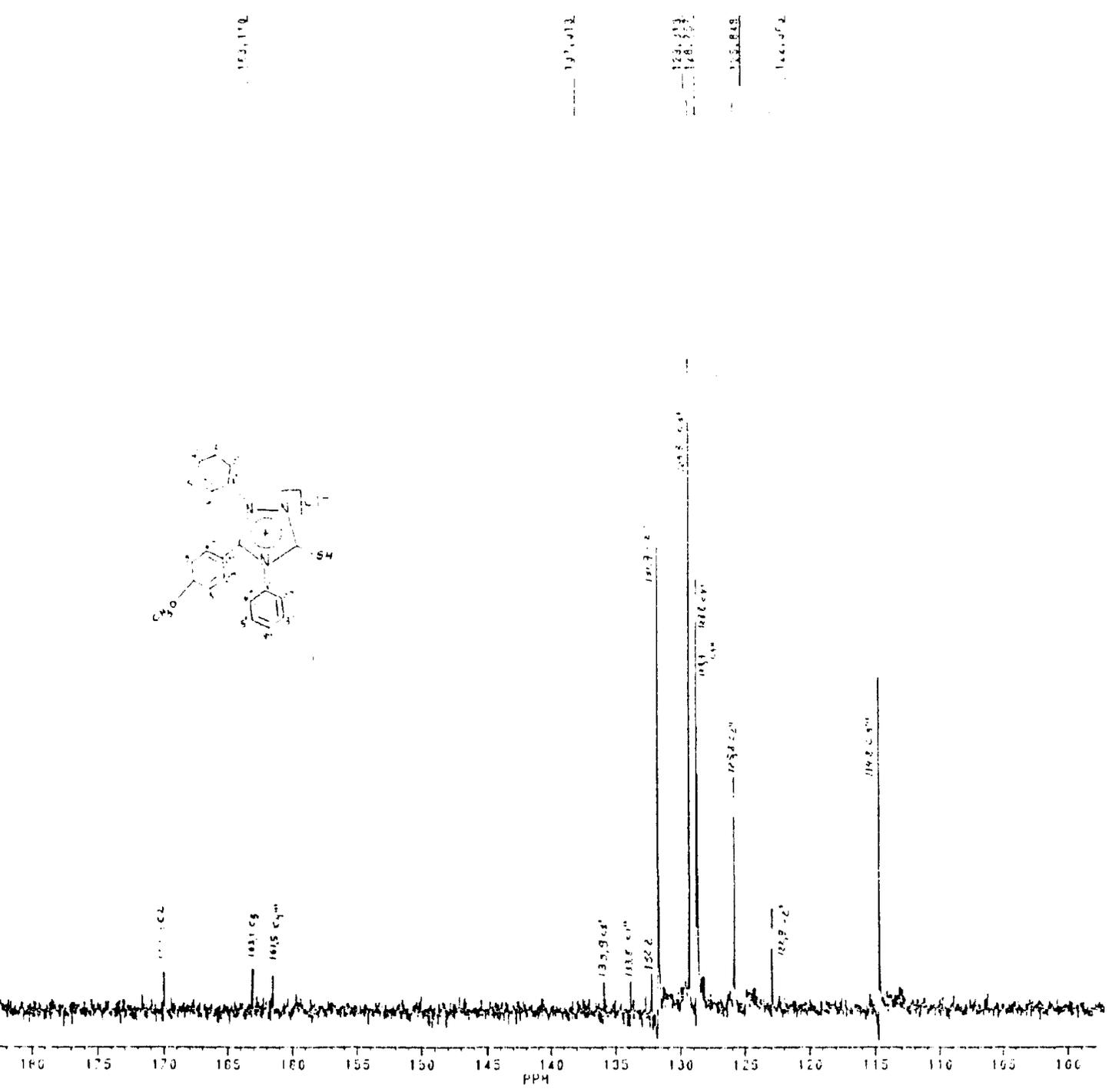
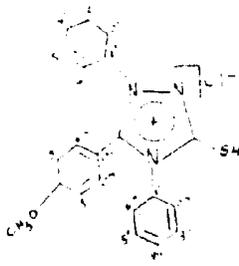
4.8.11- Espectro de RMN de ^{13}C em CHCl_3 do Cloreto de 4-fenil-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115c); δ (ppm).



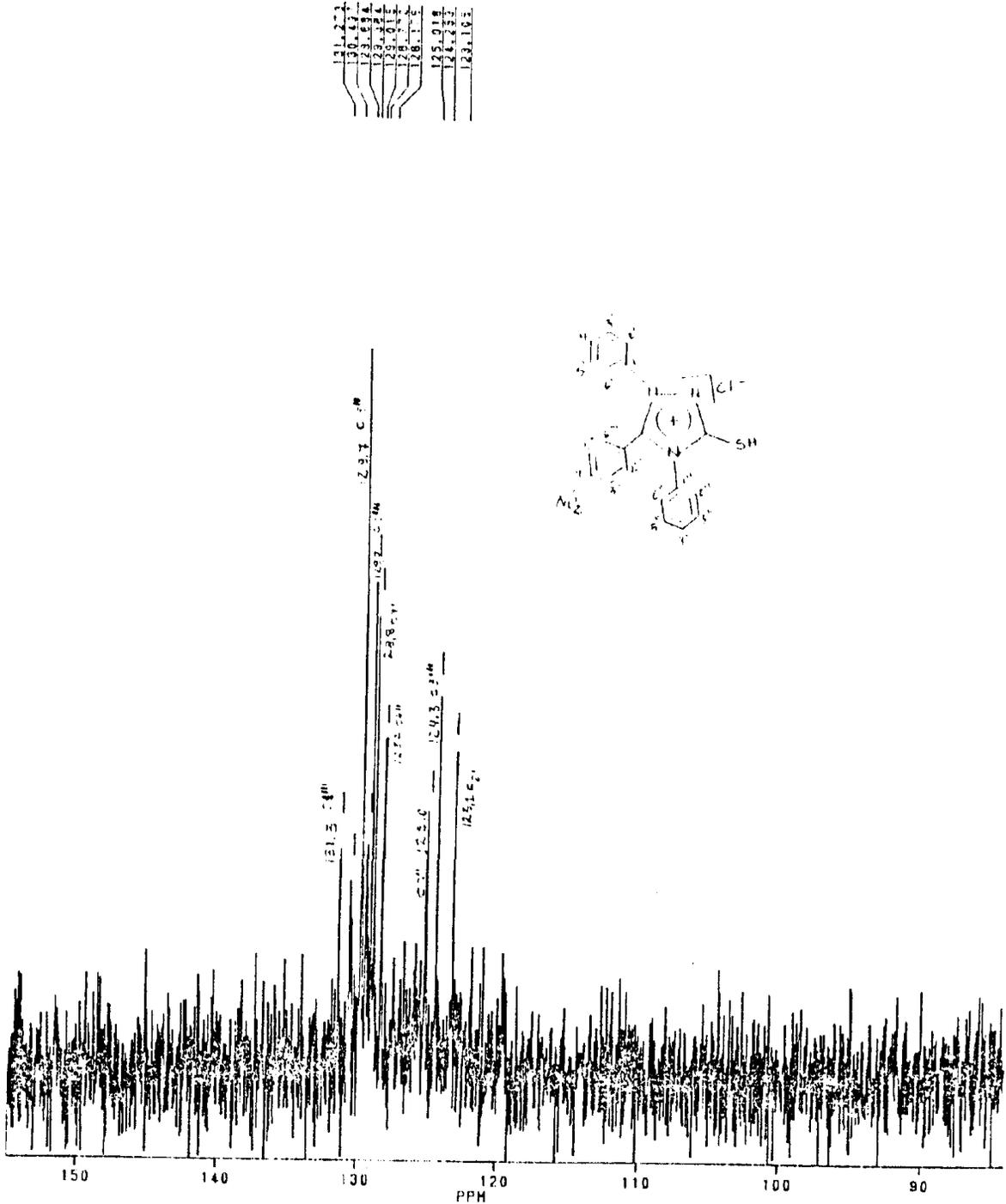
4.8.12- Espectro de RMN de ^{13}C em CHCl_3 do Cloreto de 1,4,5-trifenil-
-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a); δ (ppm).



4.8.13- Espectro de RMN de ^{13}C em $\text{CHCl}_3 + \text{DMSO}$ do Cloreto de 1,4-difenil-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (116b); $\delta(\text{ppm})$.

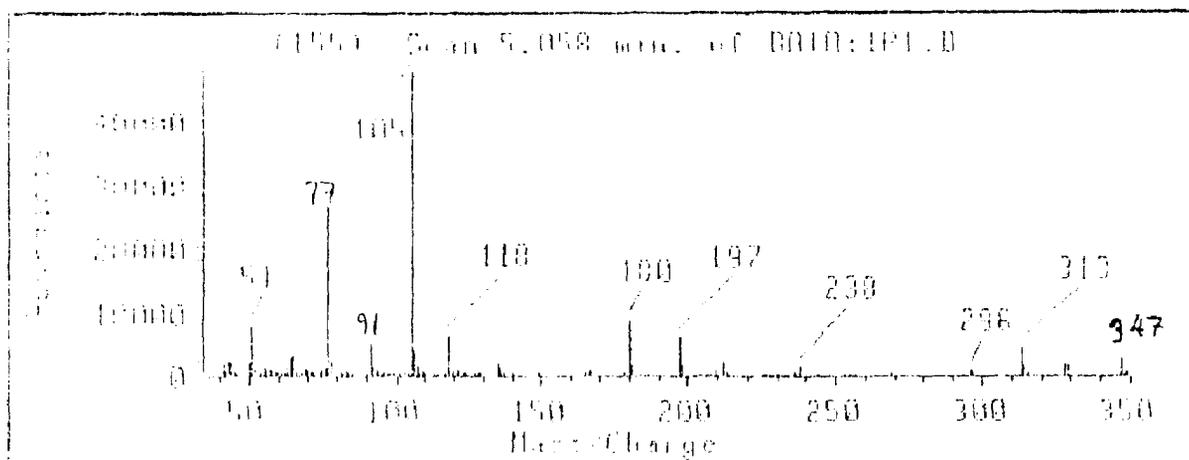


4.8.14- Espectro de RMN ^{13}C em CHCl_3 do Cloreto de 1,4-difenil-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (116c); δ (ppm).

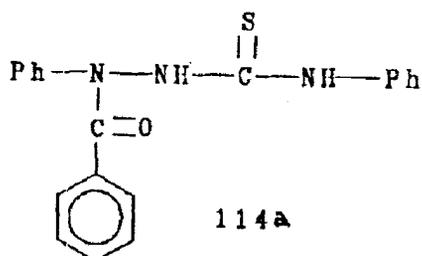


4.9- ESPECTROS DE MASSAS

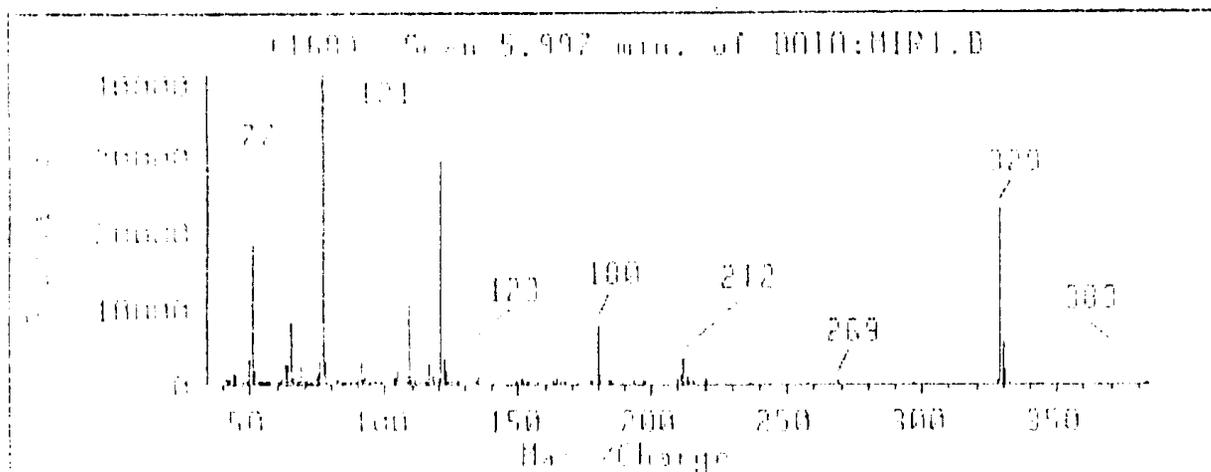
4.9.1- Espectro de Massas do 1,4-difenil-1-benzoil-tiossemicarbazida (114a).



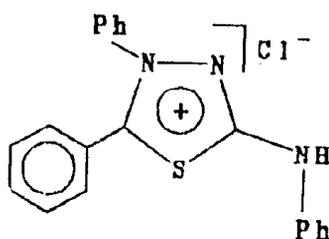
01500 Scan 9.058 min. of B010:1P1.D



4.9.2- Espectro de Massas do Cloreto de 4,5-difenil-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115a).

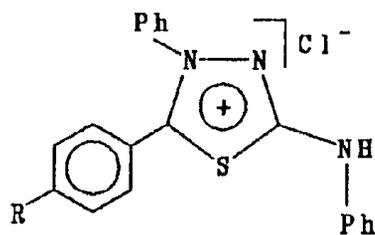
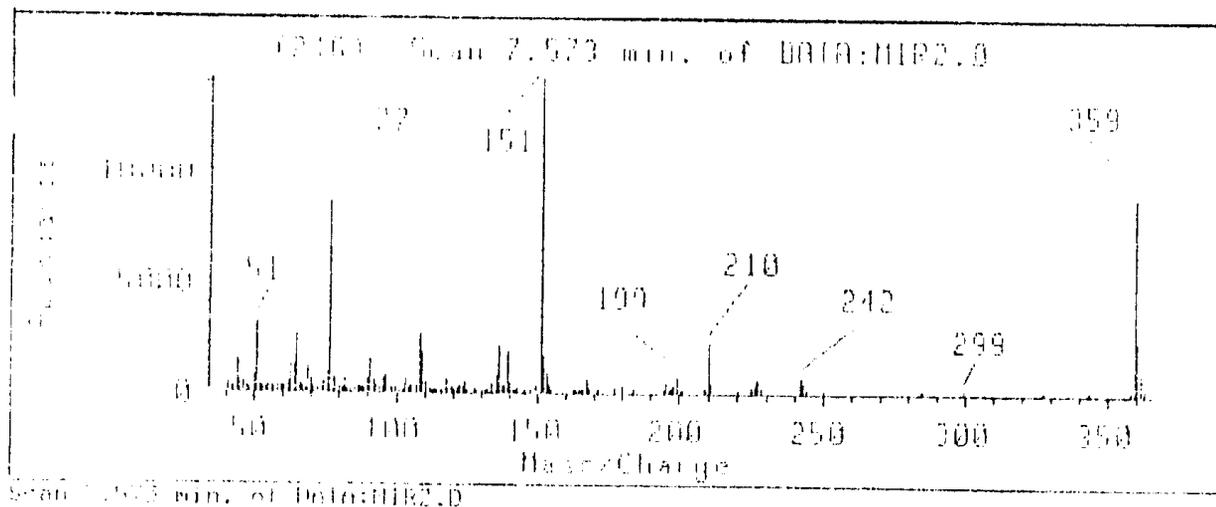


Scan 5.997 min. of Data: DD10



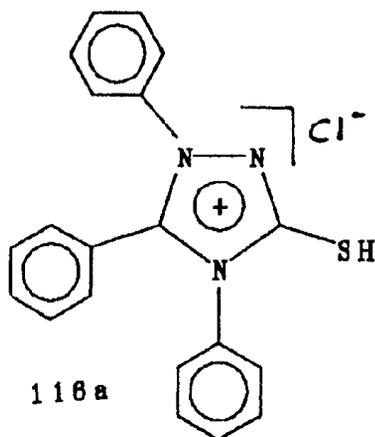
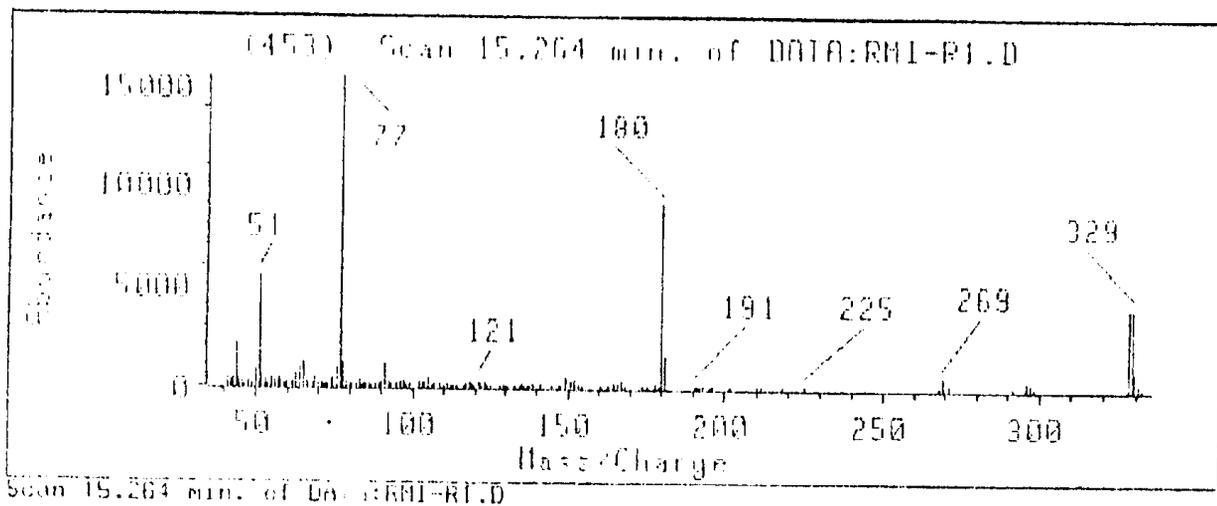
115a

4.9.3- Espectro de Massas do Cloreto de 4-fenil-5-(4-metoxifenil)-
-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (115b).

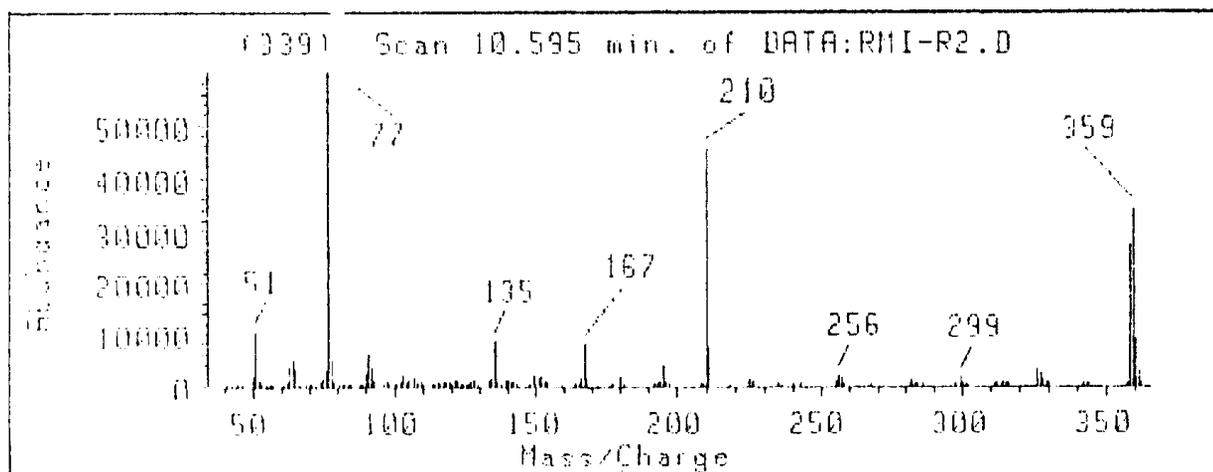


115b
R = OCH₃

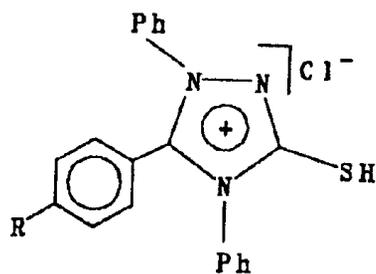
4.9.4- Espectro de Massas do Cloreto de 1,4,5-trifenil-1,3,4-triazólio-2-tiol (116a).



4.9.5- Espectro de Massas do Cloreto de 1,4-difenil-5-(4-metoxi-
-fenil)-1,3,4-triazólio-2-tiol (116b).

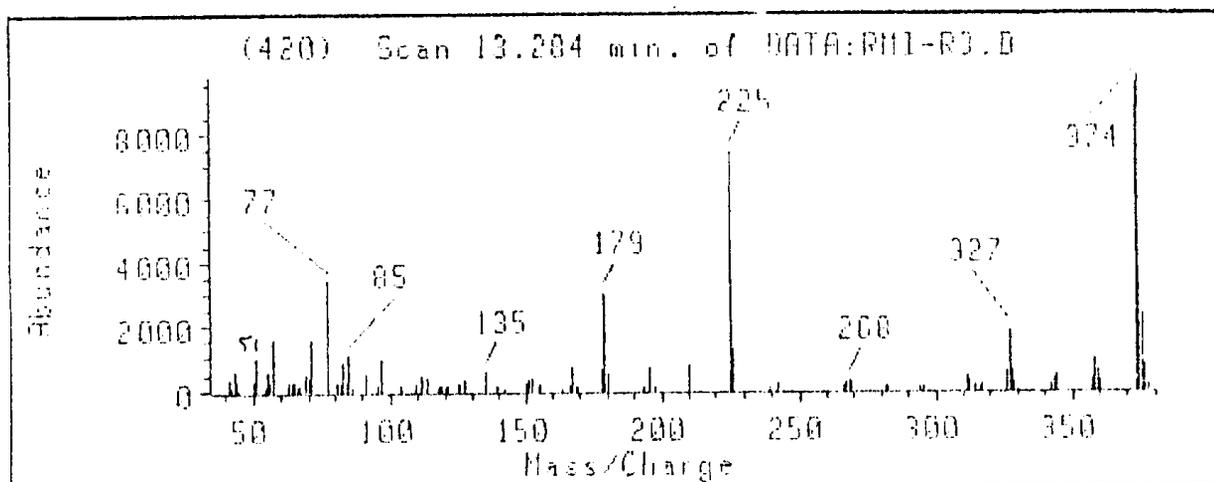


Scan 10.595 min. of DATA:RMI-R2.D

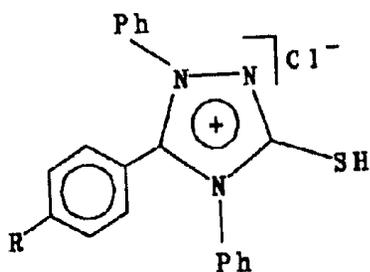


116b R-OCH₃

4.9.6- Espectro de Massas do Cloreto de 1,4-difenil-5-(4-nitrofenil)-
-1,3,4-triazólio-2-tiol (116c).



Scan 13.294 min. of DATA:RMI-R3.D



116c R-NO₂

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAKER, W.; OLLIS, W. D. e Poole, V. D. J. Chem. Soc., 307 (1949).
2. FISCHER, E. e BESTHORN, E., Ann., 212,316 (1882).
3. BAKER, W. e OLLIS, W. D., Quart. Rev., 15 (11) (1957).
4. EARL, J. C. e Macknev., A. W., J. Chem. Soc., 899 (1935).
5. SCHÖNBERG, A., Ibid., 824 (1938).
6. KIER, L. B. e ROCHE, E. B., J. Pharm. Sci., 56 (2), 149 (1967).
7. NEWTON, C. G. e RAMSDEN, C. A., Tetrahedron, 38 (20), 2965(1982).
8. OLLIS, W. D. e RAMSDEN, C. A., Adv. Heterocycl. Chem., 19 ,(1) (1976).
9. OLLIS, W. D. et al, Tetrahedron, 41, (12), 2239 (1985).
10. POTTS, K.T., Hect. Heterocyclic. Chem., 4, 1171 (1979).
11. RAMSDEN, C. A., Compr. Org. Chem., 4, (1979).
12. RAMSDEN, C. A., Chem. Commun., 4, 109 (1977).
13. KING, T. J.; PRESTON, P. N. ; SUFFOLK, J. S. e TURNBULL, K., Perkin Trans. II, 12, 1751 (1979).
14. BORISOV, E. V., Zh. Fiz. Khim. ,56(8), 1965 (1982). [Chem. Abstr., 97, 215114d (1982)].
15. THIESSEN, W. E. e HOPE, H., J. Amer. Chem. Soc., 89, 5977, (1967).
16. LAWSON, K. D.; BREY, W. S. e KIER, L. B., J. Amer. Chem. Soc., 86, 463 (1967).
17. STEWART, F.H.C., Chem. Rev., 64, 129 (1964).
18. ABRAHAMSSON, S. et al., Acta. Chem. Scand., 21, 442 (1967).
19. BARNIGHANSEN, F. et al., Acta. Crystallogr., 16, 471 (1963).

20. DUFFIN, G. F. e KENDALL, J. D., J. Chem. Soc., 3189 (1956).
21. HANLEY, R. N. et al., Perkin Trans. I, 3, 747 (1979).
22. STERK, H. et al., Z. Naturforsch. A., 31A,(7), 793 (1976). [Chem. Abst., 86, 16124e (1977)].
23. TSOLERIDIS, C. A. e ALEXANDROU, N. E., Magn. Reson. Chem., 23, (10), 842 (1985). [Chem. Abstr., 104, 148185a (1986)].
24. STEWART, F. H. e DANIELI, Chem. Ind., 1926 (1962).
25. YASHUSKII, V. G. e KHOLODOV, L. E., Russian Chem. Rev., 49 (1), 28 (1980).
26. SMITH, R. F. et al., J. Heterocyclic Chem., 7, 671 (1970).
27. EVANS, G. W. e MILLGAN, B., Austr. J. Chem., 20, 1779 (1967).
28. LAZARIS, A. Y. e EGORCHKIN, A. N., Akademi Nauk SSSR, Serya Khimicheskaya, 8, 1870 (1979).
29. SHUTSKE, G. M. e AGNEU, M. N., J. Het. Chem., 18, 1025 (1981).
30. MOLINA, P. et al., Tetrahedron, 42, (7), 2121-2128 (1986).
31. KLEINPETER, E. et al., Magn. Res. Chem., 24, 53-54 (1986).
32. BOZHILOVA, et al., J. Het. Chem., 27 (2), 231-6 (1990). RODIOS, N. A.; TSOLERIDIS, C. A. e Alexandrou, N. E., J. Heter. Chem., 25, 1161 (1988).
33. POTTS, K. T., ROY, S. K. e JONES, D. P., J. Het. Chem., 2, 105 (1965).
34. OLLIS, W. D. e RAMSDEN, C. A., J. Chem. Soc. Perkin I, 633 (1974).
35. MCCARTHY, A. R. et al, J. Chem. Soc. Perkin I, 627 (1974).
36. BOWIE, J. H.; EADE, R. A. e EARL, J.C., Austr. J. Chem., 21, 1665 (1968).
37. GONDIE, R. S.; PRESTON, P. N. e PALMER, M. H., Org. Mass Speatrom., 2, 953 (1969).
38. POTTS, K. T. e HUSAIN, S., Chem. Commun., 1360 (1970).

39. POTTS, K. T. e HUSAIN, S., J. Org. Chem., 36, 3368 (1971).
40. POTTS, K. T. e ROY, D. N., Chem. Commun., 1062 (1968).
41. BARRET, G. C., KHOKHAR, A. R. e CHAPMAN, Chem. Commun., 818 (1969).
42. HUISGEN, R.; GOTTHARDT, H. e GRASHEY, Chem. Ber., 101, 536 (1968).
43. MCCARTHY, A. R.; OLLIS, W. D. e RAMSDEN, C. A., J. Chem. Soc., PERKIN TRANS. I, 624 (1974).
44. BAKER, W.; OLLIS, W. D. e POOLE, V. D., J. Chem. Soc., 307 (1949); 1542 (1950).
45. BAKER, W. e OLLIS, W. D., (a) Chem. Ind. (London), 910 (1955); (b) Quart. Rev. 11, 15 (1937).
46. MCCARTHY, A. R.; OLLIS, W. D.; BARNES, A. N. M.; SUTTON, L. E. e AINSWORTH, C., J. Chem. Soc., 1185 (1969).
47. TALUKDAR, P. B. et al., J. Indian Chem. Soc., 48, 591 (1971).
48. MORIARTY, R. M.; MUKHERJEE, R.; CHAPMAN, O. L. e ECKROTH, D. R., Tetrahedron Lett., 397 (1971).
49. BOYD, G. V. et al., J. Chem. Soc. Perkin I, 1673 (1976).
50. BOYD, G. V. et al., J. Chem. Soc. Perkin I, 965 (1977).
51. MUKHERJEE, R. e MORIARTY, R. M., Tetrah., 32, 661 (1976).
52. KATO, H.; KAWAMURA, M.; SHIBA, T. e OHTA, M., Chem. Commun., 959 (1970).
53. KATO, H.; SHIBA, T.; YOSHIDA, H. e FUJIMORI, Chem. Commun., 1591 (1970).
54. KATO, H.; SHIBA, T. e MIKI, Y., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 498 (1972).
55. GOTTHARDT, H., Tetrahedron Lett., 1277, 1281 (1971); Chem. Ber., 105, 188, 196 (1972).

56. ALEMAGNA, A. e BACCHETTI, T., Chim. Ind. (Milan), 54, 1105 (1972)
[Chem. Abstr., 78, 97561c (1973)].
57. HOLM, A. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1125 (1972).
58. TALUKDAR, P. B.; BANERJEE, S. e CHAKRABORTY, A., Indian J. Chem.,
10, 610 (1972).
59. BEGRUP, M. e PEDERSEN, C., Acta Chem. Scand., 20, 1555 (1966).
60. BEGRUP, M. e PEDERSEN, C., Acta Chem. Scand., 21, 633 (1967).
61. BEGRUP, M. e PEDERSEN, C., Acta Chem. Scand., 26, 1243 (1972).
62. OLLIS, W. D. e RAMSDEN, C. A., Chem. Commun., 1222 (1971), J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 633 (1974).
63. THIEME, P.; PATSCH, M. e KÖNIG, H., Ann., 764, 94 (1972). KÖNIG, H.,
THIEME, P. e AMANN, A. (Badische Anilin-und Soda- Fabrik A. G.)
Ger. Offen., 2, 147, 025 [Chem. Abstr., 78, 159618q (1973)].
64. POTTS, K. T., Lect. Heterocycl. Chem., 4, 35 (1978).
65. HANLEY, R. N.; OLLIS, W. D. e RAMSDEN, C. A., J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 9, 306 (1976).
66. HILL, J. B. et al., J. Med. Chem., 18, 50 (1975).
67. WAGNER, H. e HILL, J. B., J. Med. Chem., 17, 1337 (1974).
68. BRUZZESE, T. et al., J. Pharm. Sci., 54, 1042 (1965).
69. ECHEVARRIA, A., Dissertação de Doutorado, (IQ-USP), (1986) .
70. MONTANARI, C. A., Dissertação de Mestrado, (IQ-USP), (1987) .
71. DEMETRESCU, C.; MANU, V. e CHIRITA, C., Pharmazie, 25 (5-6),
317-19 (Ger), (1970). [Chem. Abstr., 73, 98569x (1970)].
72. DEMETRESCU, C. e MANU, V., Chim. Ther., 6 (1), 18-24 (Fr), (1971).
[Chem. Abstr., 75, 5432a (1971)].
73. DEMETRESCU, C. e ION, V., Chim. Ther., 2 (2), 144-7 (Fr), (1967).
[Chem. Abstr., 67, 116696u (1967)].

74. DEMETRESCU, C.; CHIRITA, C. e ION, V., Pharm. Zentralh. Dent., 107(2), 127-32 (Ger), (1968). [Chem. Abstr., 69, 35888x (1968)].
75. MOLINA, P.; ALARARIN, M.; ARQUES, A. e BENZAL, R., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2, 351 (1982).
76. YALE, H. L.; LOSSE, K. A., PERRY, F. M. e BERNSTEIN, J., J. Am. Chem. Soc., 76, 2208 (1954).
77. BHAT, A. K.; BHAMARIA, R. P.; BELLARE, R. A. e DELIWALA, C. V., Indian J. Chem., 5:397-401, (1967).
78. BARBOSA, R. C.; GIESBRECHT, A.; MONTANARI, C. e MILLER, J., Microbiol., 21 (1):69-71, (1990).
79. MARCKWALD, W., Chem. Ber., 25, 3098, (1892).
80. PETERSEN, J. M., Org. Synth. Coll., 4, 715.
81. VOGEL, vol.2, pag.835.
82. VOGEL, vol.2, pag 834.
83. No tratamento de purificação das acil-tiossemicarbazidas 114a e 114b deve-se seguir as seguintes orientações: a) Caso haja formação de precipitado durante as 3h de reação (a formação desse precipitado depende da concentração dos reagentes) faz-se necessário uma filtração do material precipitado e em seguida emprega-se, para a solução restante, o tratamento descrito no Capítulo 3.3.1. Compara-se a pureza dos materiais obtidos (por filtração e pelo prévio tratamento de purificação) através de cromatografia de camada fina (usar CHCl₃ 90%, MeOH 10% como eluente). Caso sejam compatíveis podem ser cromatografados juntos em coluna (Sílica Gel) com CH₂Cl₂ para as primeiras frações e CH₂Cl₂/ CHCl₃ (1:1).
- b) Caso não haja formação de precipitado durante as 3 primeiras horas de reação, mas logo após a adição do CH₂Cl₂ e HCl conc. 0°C ocorra precipitação imediata, separa-se o material precipitado por filtração

e em seguida emprega-se o tratamento prévio de purificação descrito no Capítulo 3.3.1 para a solução restante.

84. BUSCH, M.; Ber., 28, 2635 (1895).
85. BUSCH, M. e MÜNKER, H., J. Prakt. Chem., 60, 212 (1899).
85. PEREIRA, B. A., Dissertação de Doutorado, (IQ-USP), (1988).
86. BUSCH, M. e BEST, F., Ibid., 225 (1903).
87. BUSCH, M., Ibid., 67, 201 (1903).
88. BUSCH, M., et al., Ibid., 216 (1903).
89. BUSCH, M. e CHNEIDER, S., Ibid., 246 (1903).
90. BUSCH, M. e BLUME, E., Ibid., 257 (1903).
91. SCHÖNBERG, A., J. Chem. Soc., 824 (1938).
92. BAKER, W.; OLLIS, W. D. e POOLE, V. D., J. Chem. Soc., 307 (1949);
BAKER, W. e OLLIS, W. D., Quart. Rev., 15 (11) (1957).
93. SIMAS, A. M., Resumos 13^o Reuniao Anual SBO, F.Q.-067, (1990).
94. POTTS, K. T., et al., J. Org. Chem., 39, 3619 (1974).
95. NELSON, G. L., J. Am. Chem. Soc., 94, 3089 (1972).
96. NAKAI, Y.; TAKABAYASHI, T. e YAMADA, F., Org. Mag. Reson., 13,94 (1980).
97. HARSCH, A. D.; JOHNSON, S. e BOYKIN, D. W., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 119 (1977).
98. CHRISTOPE, D. R.; KEEL, A. R. e BAUMSTARK, A. L., J. Heterocycl. Chem., 18, 795 (1981).
99. DANA, G., CONVERT, O., GIRAULT, J. D. e MULLIEZ, E., Can. J. Chem., 54, 1827 (1976).
100. JEFFRY, J. A.; URCHER, T. G.; PALMER, C. W. e DUANE, D., Mag. Reson. in Chem., 24, 460-461 (1986).
101. GORDON, S. e KRAUSE, Org. Chem., 49 (1), (1984).
102. KALINOWSKI; BERGER e BRAUN, Carbon-13 NMR Spectroscopy, 94, (1988).

103. J. Org. Chem., 97-100 (49), (1984).
104. KLEINPETER, W. e HANPTMANN, Mag. Res. Chem., 53-54 (24), (1986).
105. JOHSON, J., ¹³C NMR Spectra, 423.
106. ELGUERO, J; FAURE, R. e VINCENT, E., Org. Mag. Res., 14 (1),
(1980).