

Substituição Eletrofílica Aromática

Artur Galiza



1. Introdução

1.1 Benzeno e sua reatividade

Vamos começar com o composto aromático mais simples: o benzeno. O benzeno é um hexágono planar simétrico com seis átomos de carbono trigonais (sp^2), cada um com um átomo de hidrogênio no plano do anel. Todos os comprimentos de ligação são de 1,39 Å (comparado com o C-C de 1,47 Å e C=C de 1,33 Å).

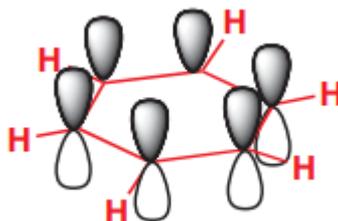
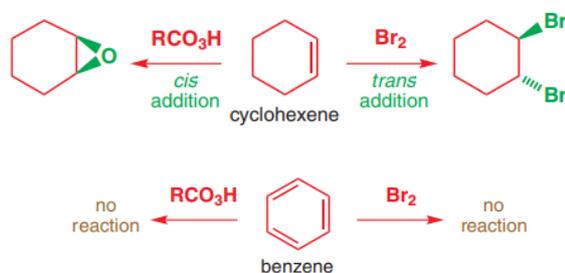


Figura 1: O sistema π do benzeno

A estabilidade especial do benzeno (aromaticidade) vem dos seis elétrons π em três orbitais moleculares formados pela sobreposição dos seis orbitais p atômicos nos átomos de carbono. Os níveis de energia desses orbitais estão dispostos de tal forma que há uma estabilidade excepcional na molécula ($140KJ mol^{-1}$ teoricamente mais estável que uma molécula com três ligações duplas conjugadas). Justamente por conta dessa estabilidade excepcional que o benzeno possui, ele não reage de forma semelhante a outros reagentes orgânicos.

Alcenos simples, incluindo o ciclo-hexeno, reagem rapidamente com eletrófilos como o bromo ou peróxiácidos. Com os alcenos, o bromo dá o produto de adição trans, os perácidos dão epóxidos por adição cis. Sob as mesmas condições, o benzeno não reage com nenhum dos reagentes.



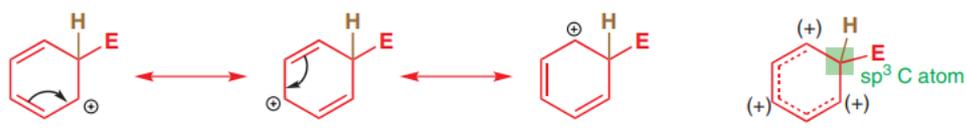
2. Reações do Benzeno

2.1 Deslocalização no anel

Agora que vimos que o benzeno não reage de forma parecida com os alcenos 'normais', podemos falar da maneira em que ele reage. Em sua forma mais geral, o mecanismo tem duas etapas: ataque por um eletrófilo para dar um carbocátion intermediário e perda de um próton do cátion para restaurar a aromaticidade.



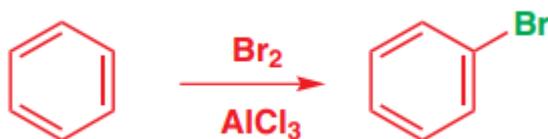
O intermediário catiônico é instável em comparação com os materiais de partida ou o produto. No entanto, ele ainda está estabilizado por deslocalização. As setas abaixo mostram como a carga positiva pode ser deslocalizada para as duas posições orto ($C_1 - C_2$) e para a posição para ($C_1 - C_4$), ou pode ser desenhada como uma única estrutura deslocalizada com ligações parciais (pontilhadas) e cerca de um terço de uma carga positiva (+) em três átomos. Como podemos ver, o ciclo deixa de ser aromático, já que um carbono sp^3 (em verde) é formado.



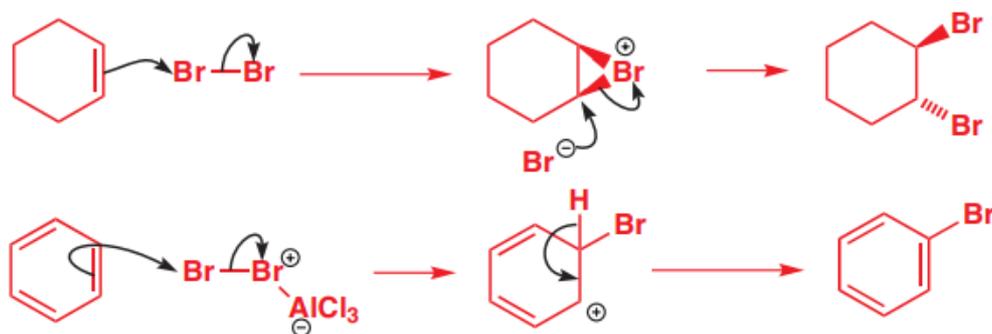
É muito importante observar que, embora seja deslocalizado, esse cátion não é aromático: não há uma disposição cíclica de orbitais p porque o anel contém um único átomo de carbono tetraédrico (hibridizado sp^3). Enfatizamos esse átomo tetraédrico desenhando o átomo de hidrogênio no ponto de substituição - aquele que será perdido quando a aromaticidade for recuperada. Sugerimos que, ao escrever mecanismos para substituição eletrofílica aromática, você desenhe esse hidrogênio no carbono tetraédrico. Dada essa perda de aromaticidade, não é surpreendente que a formação do intermediário catiônico seja o passo limitante da velocidade de uma substituição eletrofílica aromática.

2.2 Halogenação

O benzeno pode ser “persuadido” a reagir com bromo se um catalisador ácido de Lewis, como AlCl_3 , for adicionado. O produto contém bromo, mas não é resultado de adição cis ou trans.



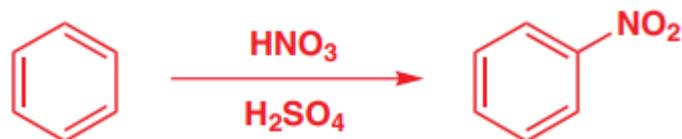
O átomo de bromo substitui um átomo de hidrogênio, portanto, trata-se de uma reação de substituição. O reagente (Br_2) é eletrofílico e o benzeno é aromático, então a reação é de substituição eletrofílica aromática. Podemos comparar diretamente a bromação do ciclo-hexeno e do benzeno.



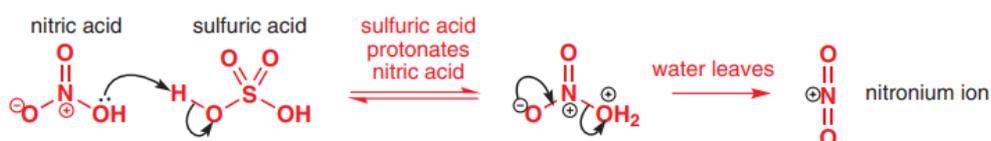
O intermediário em ambas as reações é um cátion, mas o primeiro (a partir do ciclo-hexeno) é adicionado um ânion enquanto o segundo (a partir do benzeno) perde um próton para que o sistema aromático possa ser restaurado. Note também que o bromo neutro reage com o alceno, mas o complexo catiônico com AlCl_3 é necessário para obter reação com o benzeno. O próprio bromo é um eletrófilo muito reativo. Mesmo assim, é difícil fazer com que o benzeno reaja com qualquer coisa.

2.3 Nitração

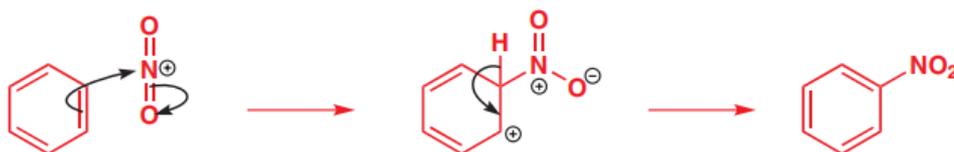
Em cada caso, um eletrófilo catiônico poderoso é necessário para fazer com que o benzeno que não é reativo a agir como nucleófilo. Começaremos com a nitração, a introdução de um grupo nitro (NO_2). A nitração requer reagentes muito poderosos, sendo o mais típico uma mistura de ácidos nítrico e sulfúrico concentrados.



O ácido sulfúrico é o ácido mais forte e produz o eletrófilo NO_2^+ pela protonação do ácido nítrico, fazendo com que uma molécula de água saia.



O íon nitrônio é linear e isoeletrônico com o CO_2 , com um átomo de nitrogênio sp-hibridizado no centro. É este nitrogênio que é atacado pelo benzeno, quebra-se uma das ligações $\text{N}=\text{O}$ para evitar um nitrogênio de cinco elétrons.

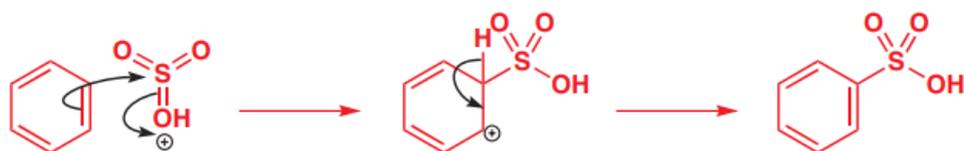


2.4 Sulfonação

O benzeno reage lentamente com ácido sulfúrico sozinho para formar o ácido benzenossulfônico. Como isso acontece? Uma molécula de ácido sulfúrico provoca outra e perde uma molécula de água. Observe a semelhança com a primeira etapa da nitração acima.

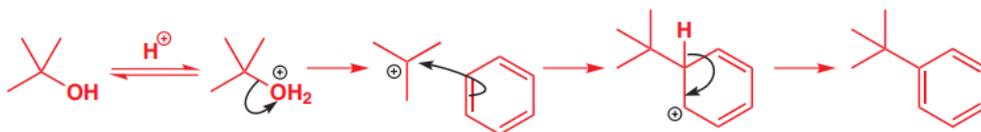


O cátion produzido é muito reativo e ataca o benzeno pelo mesmo mecanismo que vimos para a bromação e nitração - adição lenta ao sistema π seguida por perda rápida de um próton para regenerar a aromaticidade.

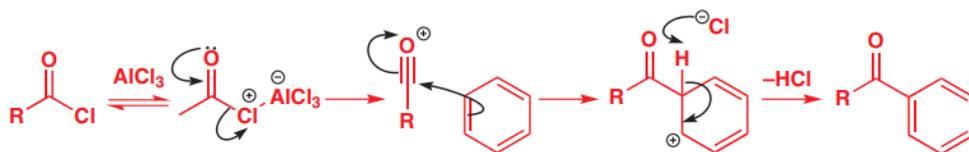


2.5 Alquilação e Acilação de Friedel-Crafts

Até agora adicionamos apenas heteroátomos - bromo, nitrogênio ou enxofre. Só que agora veremos como adicionar um substituinte de carbono a um benzeno. Isso requer eletrófilos de carbono reativos, portanto isso significa usarmos carbocátions. Anéis de benzeno não são exceção. O eletrófilo clássico das reações é o carbocátion t-butila, que é gerado a partir de terc-butanol com ácido.



Até agora, não costumamos nos preocupar com a base que remove o próton do intermediário. Aqui, é o íon cloreto como o subproduto é HCl, para que você possa ver que até uma base muito fraca fará o trabalho. Qualquer coisa, como água, cloreto ou outros contraíons de ácidos fortes, fará esse trabalho suficientemente bem e você geralmente não precisa se preocupar com o agente exato. Uma variação mais importante dessa reação é a acilação de Friedel-Crafts com cloretos de ácido e AlCl_3 . O cloreto de alumínio se comporta com os cloretos de acila assim como com os cloretos de alquila - ele remove o cloreto para deixar para trás um cátion. Neste caso, o cátion é um íon acílio linear, com o carbocátion estabilizado pelo par de elétrons livre do oxigênio adjacente. Quando o íon acílio ataca o anel de benzeno, ele produz uma cetona aromática: o anel de benzeno foi acilado.



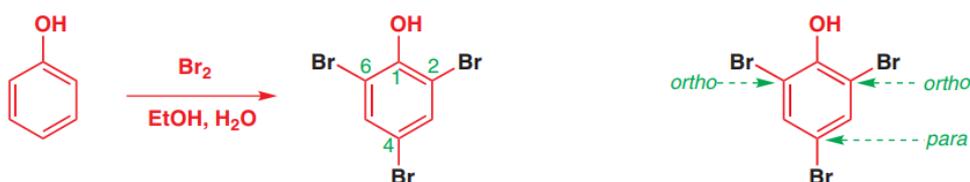
A acilação é melhor do que a alquilação porque não requer nenhuma característica estrutural específica no cloreto de acila; R pode ser quase qualquer coisa. Na etapa de alquilação, é essencial que o grupo alquila possa

formar um carbocátion estável, caso contrário, a reação não funcionará muito bem. Além disso, por razões que estamos prestes a explorar, a acilação para após uma reação, enquanto a alquilação muitas vezes dá misturas de produtos.

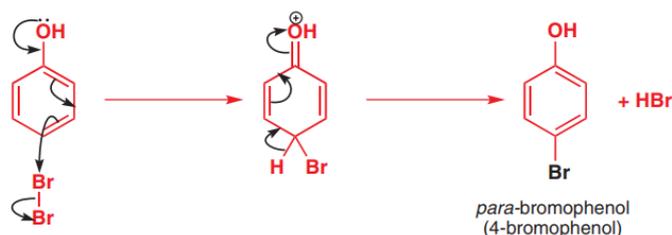
3. Outros tipos de 'Benzeno'

3.1 O fenol

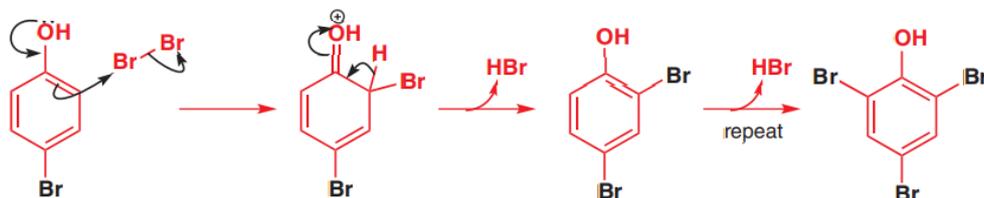
Benzeno não reage com bromo, exceto com a catálise de um ácido de Lewis. Os fenóis, porém, reagem de uma maneira muito diferente: nenhum ácido de Lewis é necessário, a reação ocorre muito rapidamente e o produto contém três átomos de bromo em posições específicas. Tudo o que precisa ser feito é adicionar bromo gotejando a uma solução de fenol em etanol. Inicialmente, a cor amarela do bromo desaparece, mas se, quando a cor permanecer e água for adicionada, um precipitado branco de 2,4,6-tribromofenol é formado.



O produto mostra que ocorreu uma bromação na posição para [1,4] e em ambas as posições orto [1,2]. O fenol reage três vezes, sem catálise, em temperatura ambiente. O benzeno reage apenas uma vez e precisa de um ácido de Lewis para fazer a reação ocorrer. A diferença é, claro, a natureza enólica do fenol. O par de elétrons não ligantes no oxigênio contribui com mais estruturas de ressonância do que o benzeno normal, deixando os carbonos nas posições orto e para mais nucleofílicos (Figura 1, logo a frente). Devemos deixar nosso mecanismo mostrar isso. Começando na posição para:

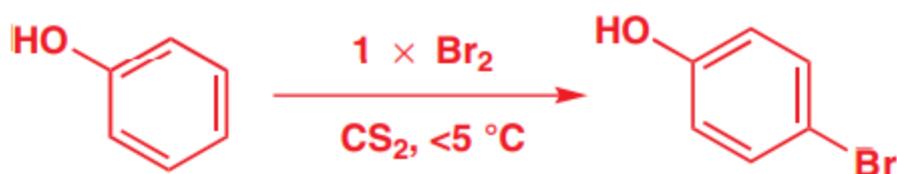


Observe que iniciamos a cadeia de setas com os elétrons do par solitário no grupo OH e os empurramos através do anel para que saiam na posição para atacar a molécula de bromo. O anel de benzeno age como um condutor, permitindo que os elétrons fluam do grupo OH para a molécula de bromo. Agora a reação é repetida, mas desta vez em uma das duas posições orto equivalentes:



Novamente, os elétrons do par solitário do grupo OH são conduzidos através do anel de benzeno para emergir na posição orto.

Se você deseja colocar apenas um átomo de bromo em um fenol, é preciso trabalhar em baixa temperatura ($<5\text{ }^{\circ}\text{C}$) e usar apenas um equivalente de bromo. O melhor solvente é o dissulfeto de carbono (CS_2), que é perigosamente inflamável e é o análogo do enxofre do CO_2 . Nessas condições, o para-bromofenol é formado em bom rendimento como o principal produto (é por isso que começamos o mecanismo para a bromação do fenol na posição para). O produto secundário é o orto-bromofenol.



O grupo OH é dito como direcionador orto, para em relação aos eletrófilos. Nenhuma substituição ocorre em ambas as posições meta. Podemos entender isso olhando para os mecanismos com setas curvas ou olhando para os orbitais moleculares. No fenol, são as posições orto e para que são ricas em elétrons (e, é claro, o próprio oxigênio). Podemos mostrar isso usando setas curvas.

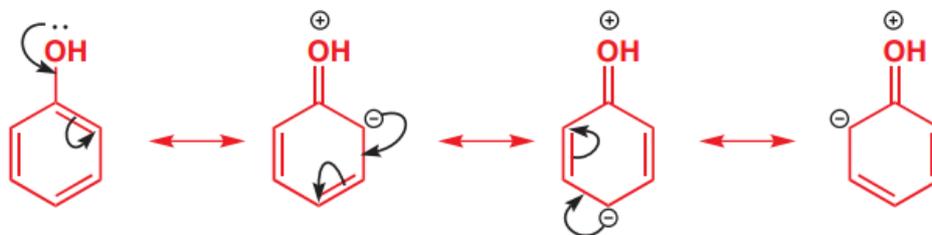


Figura 1

Esse comportamento orto-para-direcionador do fenol se deve à ativação do anel em relação ao ataque eletrofílico pelo grupo OH. As mesmas propriedades ativadoras e direcionadoras são observadas em outros grupos doadores de elétrons, tornando-os efetivos na facilitação da substituição orto-para.

3.2 A Anilina

A anilina (fenilamina) é ainda mais reativa com relação aos eletrófilos do que os fenóis, éteres fenílicos ou íons fenóxidos. Como o nitrogênio é menos eletronegativo do que o oxigênio, o par solitário é de maior energia e, portanto, ainda mais disponível para interagir com o sistema π do benzeno do que o par solitário no oxigênio. A reação da anilina com bromo é muito vigorosa e rapidamente produz a 2,4,6-tribromoanilina. O mecanismo é muito semelhante ao da bromação do fenol, sabendo disso, tente fazer um mecanismo dessa reação.

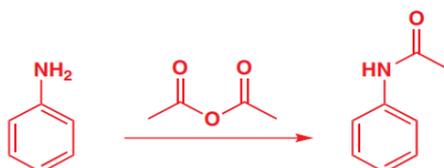
3.2.1 Diminuindo a reatividade da anilina

A alta reatividade da anilina pode realmente ser um problema. Suponha que quiséssemos adicionar apenas um átomo de bromo ao anel. Com o fenol, isso é possível se o bromo for adicionado lentamente a uma solução de fenol em solução de dissulfeto de carbono e a temperatura for mantida abaixo de 5 °C, o principal produto é o para-bromofenol. Não é assim com a anilina - o principal produto é o produto triplamente substituído.

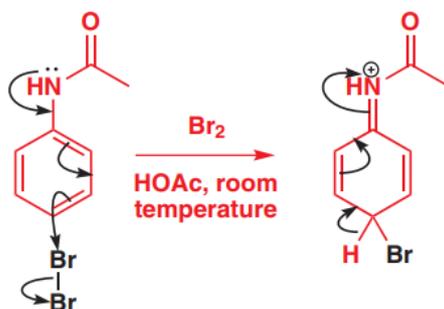


Como poderíamos impedir que ocorra a super substituição?

O que precisamos é de uma maneira de tornar a anilina menos reativa, impedindo que o par solitário de nitrogênio interaja tão fortemente com o sistema π do anel. Felizmente, é muito simples fazer isso. Como o átomo de nitrogênio em uma amida é muito menos básico do que uma amina normal porque está conjugado com o grupo carbonila ele não interage tão bem, então, essa é a estratégia que usaremos aqui, simplesmente 'acilaremos' a amina para formar uma amida.



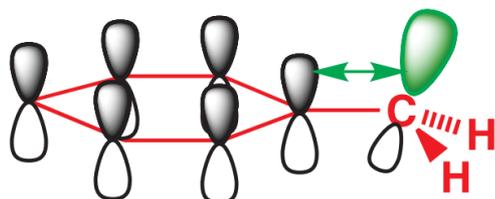
Os elétrons de par solitário no átomo de nitrogênio da amida estão conjugados com o grupo carbonila como de costume, mas sua deslocalização no anel de benzeno é mais fraca do que na anilina. O nitrogênio da amida doa menos densidade eletrônica para o anel, portanto, a substituição aromática eletrofílica é mais controlada. O par solitário ainda está lá, mas seu poder é "domado". A reação ainda ocorre nas posições orto e para (principalmente para), mas ocorre apenas uma vez.



- Seletividade entre orto e para: Como podemos ver anteriormente, anéis ativados tendem a majoritariamente produzirem produtos orto e para, só que na maioria das vezes é visto que o produto para está em maioria, então, o que faz com que isso aconteça? Por probabilidade as posições orto seriam 2 vezes mais populadas do que a posição para, uma vez que ambas são eletronicamente favoráveis, mas agora entra outro fator que ainda não havia sido citado, o **fator estérico**. No caso da N-fenilacetamida devido ao volume do grupo acetil, temos que o produto majoritário é o produto para.

3.3 Alquilbenzeno

Quando grupos alquila estão no anel benzênico, eles o ativam por efeito indutivo doador de elétrons, mesmo que em pouca intensidade, mas suficientemente para favorecer as posições orto e para e para aumentar a velocidade da reação.

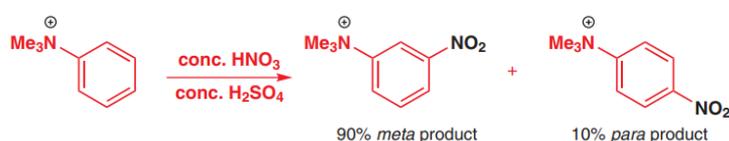


Orbital p de um carbono do benzeno interagindo com um orbital da ligação C-H da metila

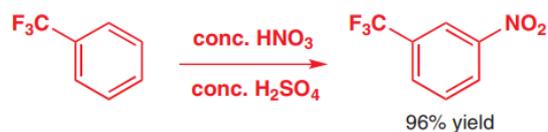
3.4 Grupos retiradores favorecem posição meta

Como grupos que doam densidade eletrônica para o anel são chamados de grupos ativantes, os que fazem o inverso disso, retiram densidade eletrônica, são chamados de grupos retiradores. Ex: Grupos carbonilas, nitro, nitrila, amônio, sulfônicos.

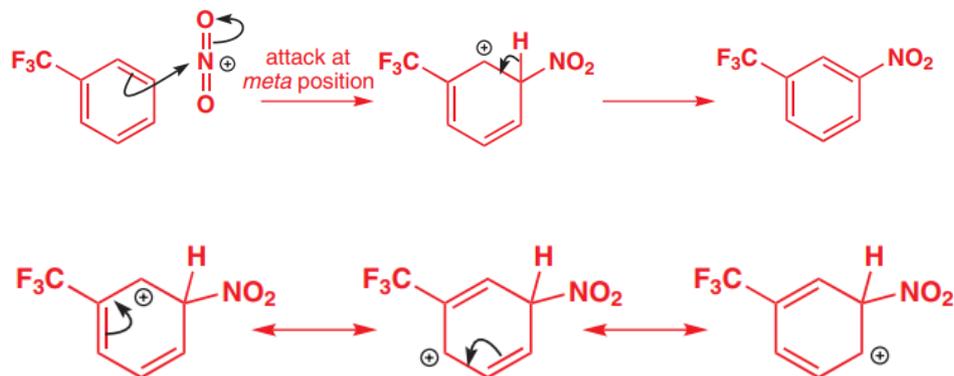
Quando esses grupos estão presentes, o sistema aromático resultante é menos reativo que o benzeno puro, então a própria velocidade de reações equivalentes é menor.



Nesse caso, a nitração do feniltrimetil amônio é 10^7 vezes mais lenta.

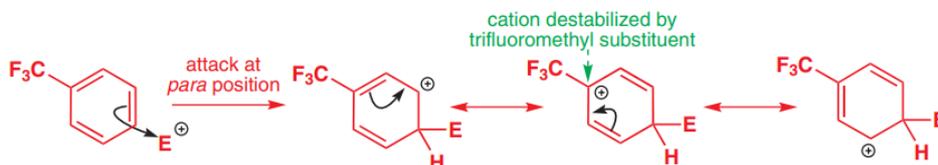


Ao desenhar o mecanismo dessa reação vemos o motivo do produto meta ser o majoritário.

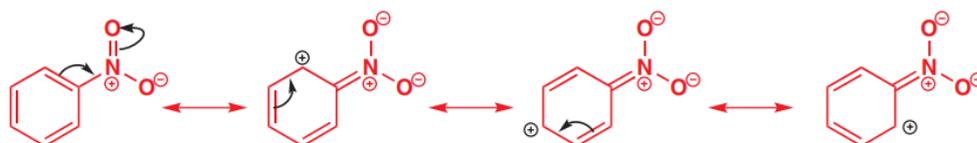


Como podemos ver, quando o grupo nitro é atacado na posição meta, a carga positiva se concentra em carbonos que não são o carbono com o grupo retirador, já que como o nome já diz, ele não gosta de ficar em ambientes com cargas positivas, por isso a posição meta é a mais favorável nesse caso.

Caso o ataque fosse na posição para (serve de exemplo para a orto, já que ambas são equivalentes em termos eletrônicos), vemos que a carga positiva acaba ficando no carbono com substituinte retirador de elétrons e isso é bastante instável.



Os dois exemplos de G.R.E (grupo retirador de elétrons) que foram usados são G.R.E por efeito indutivo retirador, mas também há G.R.E por efeitos de ressonância, é o caso dos grupos Nitro, carbonilas adjacentes e nitrilas.



Como a carga positiva está concentrada nos carbonos orto e para, a reação é centrada nos carbonos meta.

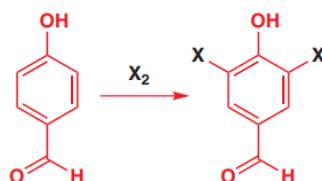
3.5 Halogênios, o grupo retirador que favorece orto e para.

Como o próprio título do tópico sugere, benzenos substituídos com halogênios são menos reativos que o benzeno puro, assim, caracterizando-os como retiradores, só que os produtos majoritários são os produtos orto e para, contradizendo o que havia sido dito.

No caso dos halogênios, por serem átomos eletronegativos, eles possuem efeito indutivo retirador de elétrons, só que ao mesmo tempo em que eles retiram densidade eletrônica do anel, eles doam por conjugação, já que eles possuem pares de elétrons livre que podem interagir com o anel.

4. Regiosseletividade no caso de mais de 1 substituinte

Os efeitos diretores de dois ou mais substituintes podem trabalhar a favor ou contra um ao outro. O aldeído direciona a posição meta e o grupo OH direciona o orto: ambos os efeitos trabalham juntos para promover a bromação ou iodo na mesma duas posições.

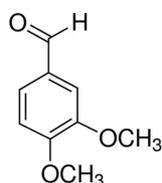


Em outros casos, os substituintes competem direcionando para diferentes posições.

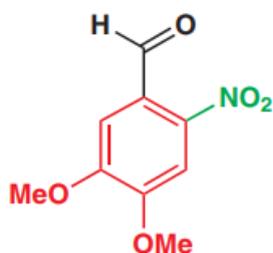


Geralmente, tanto o grupo metil quanto o grupo OH são direcionadores orto, para. As posições para são claramente bloqueadas, mas as posições orto de cada um dos grupos são diferentes. Como o grupo -OH é muito mais poderosamente direcionador do que o grupo metil, ele "vence" e direciona o eletrófilo (um carbocátion t-butila) orto a si mesmo.

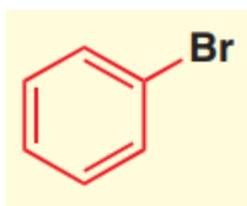
Ao analisar qualquer composto em que a competição é um problema, é sensato considerar primeiro os efeitos eletrônicos e, em seguida, os efeitos estéricos. Em geral, para os efeitos eletrônicos, quaisquer efeitos ativadores são mais importantes do que os desativadores. Por exemplo, o aldeído abaixo tem três grupos - dois grupos metoxi que direcionam o orto e para e um aldeído que direciona a posição meta.



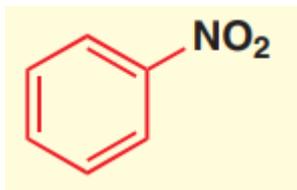
Apesar do fato de que o grupo aldeído retira densidade eletrônica das posições 2 e 6, o C6 ainda é a posição para nitração. Os grupos metoxi ativadores dominam eletronicamente e a escolha é realmente entre C2, C5 e C6. Agora, considere os fatores estéricos: a reação no C2 ou C5 levaria a três substituintes adjacentes. A substituição ocorre na posição 6. O produto da nitração é o 2-nitro-4,5-dimetóxi-benzaldeído.



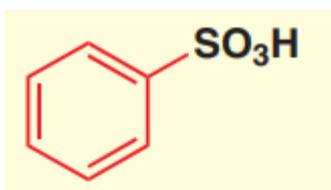
5. Conclusão



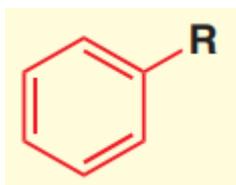
Halogenação // desativante // orientador orto-para



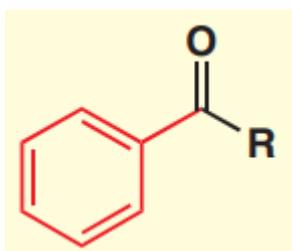
Nitração // desativante // orientador meta



Sulfonação // desativante // orientador meta



Alquilação de Friedel-Crafts // ativante // orientador orto-para



Acilação de Friedel-Crafts // desativante // orientador meta

Esse material foi feito baseado no livro de química orgânica: Organic Chemistry por [Jonathan Clayden](#).

