

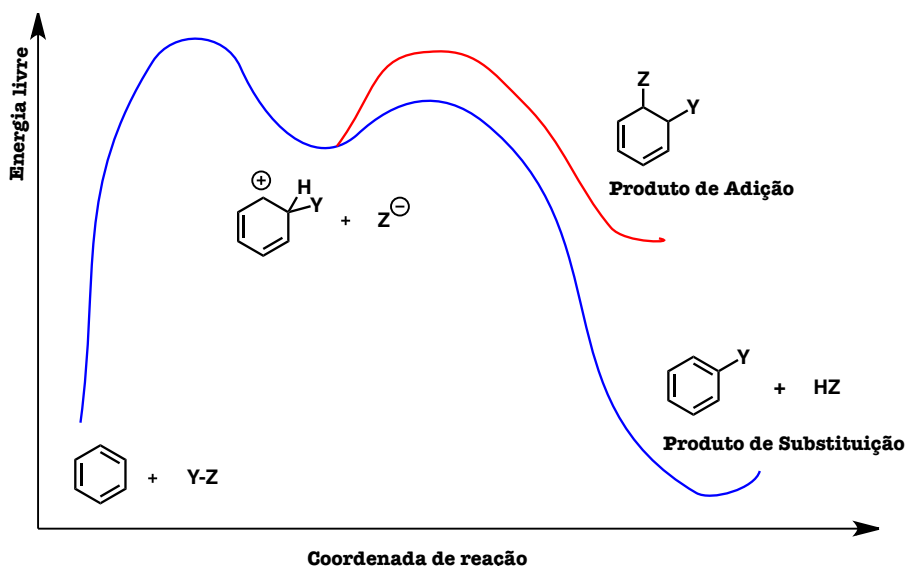
Reações de Substituição Eletrofílica em Aromáticos

Para que se entenda as reações que ocorrem nos compostos aromáticos, há de se entender os conceitos relacionados à aromaticidade. Caso seja necessário, esses conceitos devem ser revisados. Uma explicação a contento pode ser encontrada em material próprio no site www.patyqmc.paginas.ufsc.br.

A aromaticidade confere uma estabilidade adicional aos compostos químicos.¹ Portanto, a perda da aromaticidade representaria a formação de uma espécie menos estável, sendo desfavorecida.

Sendo assim, reações de adição não ocorrem em sistemas aromáticos, pois haveria a formação de um produto não aromático. Ao contrário, **reações de substituição** levam a perda transitória da aromaticidade para formação de um intermediário, porém a aromaticidade é restituída para formação do **produto aromático**.

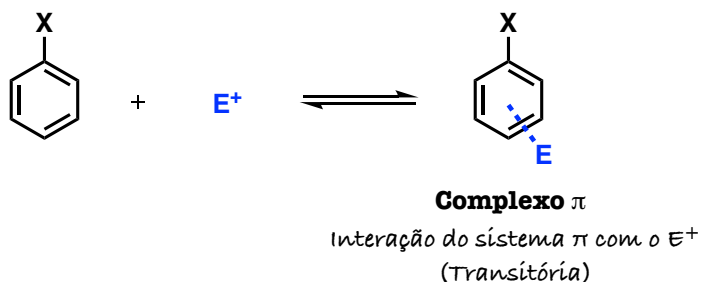
¹ (a) Mo, Y.; Schleyer, R. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2009-2020. (b) Cyranski, M. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3773-3811.



Portanto, **sistemas aromáticos reagem somente por substituição**. O tipo mais comum de substituição em anéis aromáticos é a substituição eletrofílica.

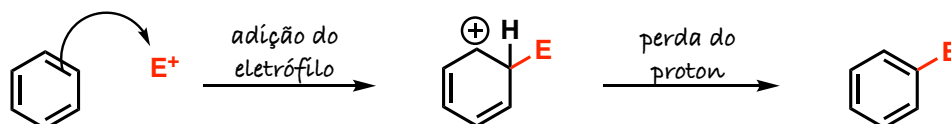
1. Substituição Eletrofílica em Aromáticos (SEAr): Intermediário e mecanismo

A primeira ação que ocorre no mecanismo de Substituição Eletrofílica em Sistemas Aromáticos (SEAr) é a complexação do eletrófilo (E^+) com o sistema π , formando o complexo π . Essa formação é, no entanto, reversível e transitória.



Na sequência, de uma maneira geral, as reações SEAr ocorrem em duas etapas: **(1)** Ataque do sistema π ao eletrófilo (E^+), o que leva a um intermediário catiônico e; **(2)** A perda de um próton restaurando a aromaticidade. A etapa de formação do intermediário catiônico pode ser

reversível, tudo depende de quão facilmente o eletrófilo pode ser eliminado, relativamente ao próton. Na maioria dos exemplos, é mais fácil eliminar o próton.

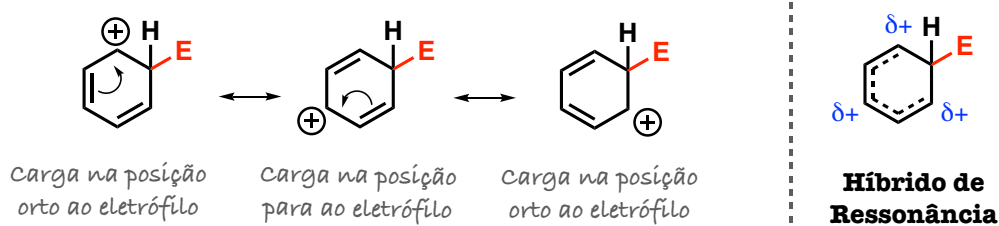


**Intermediário catiônico: Íon arênio
(complexo σ)**

Claro que o intermediário catiônico é menos estável do que o material de partida ou do que o produto. No entanto, esse intermediário é estável o suficiente para ser formado, por causa da deslocalização eletrônica que ocorre através do anel aromático. O intermediário é um sistema com quatro elétrons π deslocalizados, mas sem conjugação cíclica, sendo similar a um cátion pentadienila.

A carga positiva formada pode ser deslocalizada para as duas posições *orto* e para a posição *para* em relação ao eletrófilo inserido. Portanto, a carga pode ser também convenientemente desenhada como ligações pontilhadas e cargas parciais nas posições *orto* e na posição *para*.

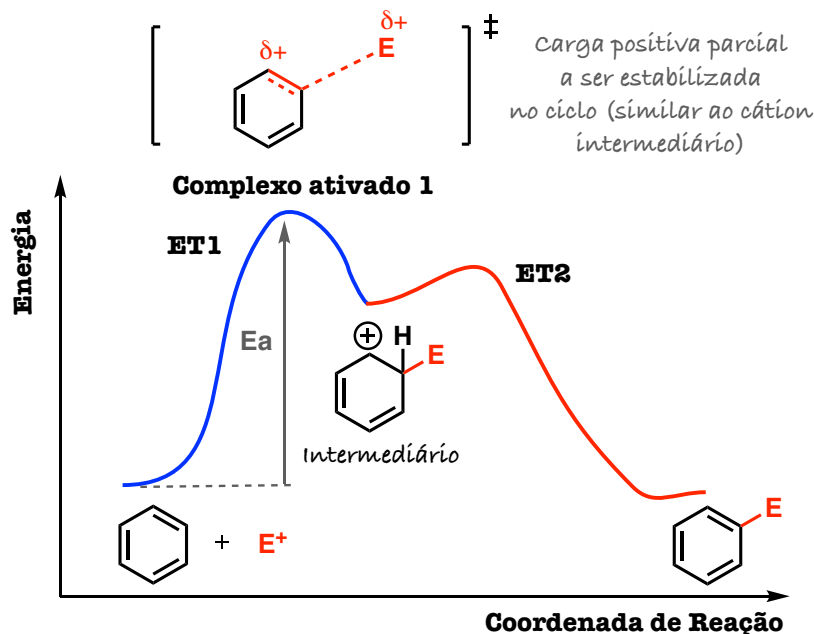
Pelo menos 3 estruturas de ressonância estabilizam o íon arênio!



Esse intermediário estabilizado por ressonância é um cátion ciclohexadienílico e pode ser chamado de **ÍON ARÊNIO**.

A etapa determinante da velocidade, na maioria dos casos, é a formação desse intermediário. Isso não é nenhuma surpresa, uma vez que a aromaticidade é temporariamente perdida e, forma-se uma espécie carregada. A segunda etapa que é a restituição da aromaticidade, com a perda do próton, é a etapa rápida. O perfil energético de uma reação de

substituição eletrofílica genérica pode ser observado na figura abaixo. Onde o estado de transição (ET) que leva a formação do íon arênio é o de maior energia (ET1).



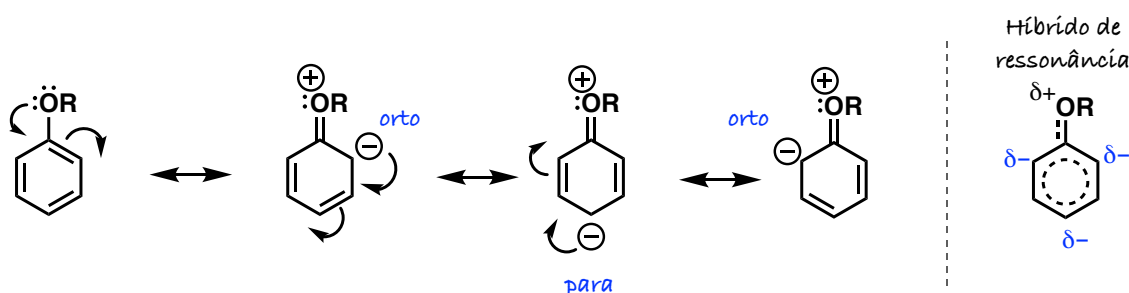
Tanto o ciclo aromático quanto o eletrófilo participam da etapa determinante da velocidade e, são importantes para a equação da velocidade da reação que é de primeira ordem em relação a cada um deles e, portanto, de segunda ordem global:



Sistemas aromáticos mais ricos em elétrons são melhores nucleófilos e, levam a reações mais rápidas, sendo mais reativos. Isso ocorre quando se utiliza compostos contendo grupos doadores de elétrons ligados ao ciclo aromático. O contrário ocorre se grupos retiradores estiverem presentes.

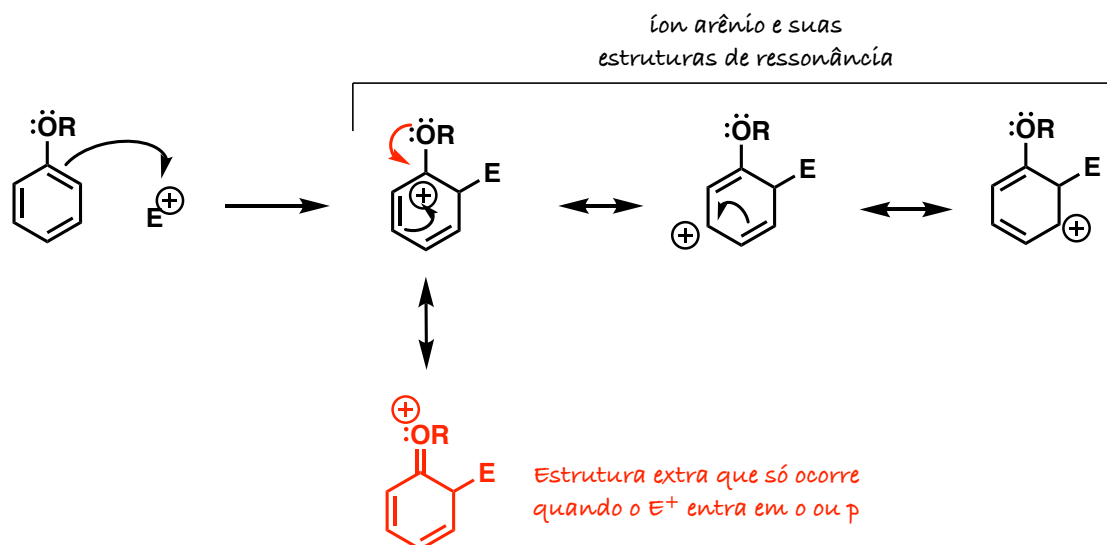


Caso o efeito **doador** seja **mesomérico**, claramente as posições *orto* e *para* ficam mais reativas do que as posições *meta*.

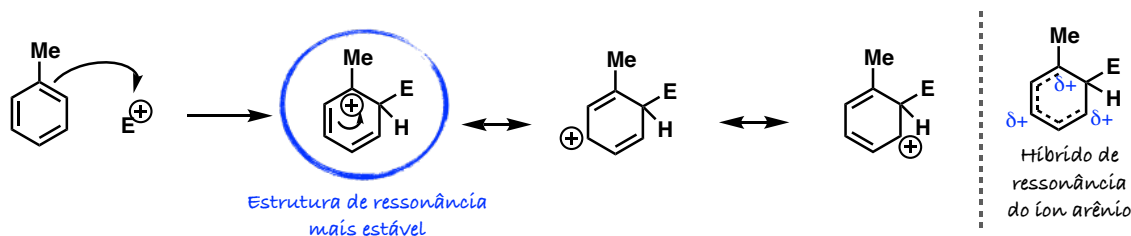


Grupos com **efeito doador do tipo indutivo** ou hiperconjugação, como grupos alquila, possuem o efeito mais fraco, mas também deixam o sistema mais nucleofílico. Como o efeito diminui com a distância, a posição *orto* é a mais favorecida pelo efeito na hora do ataque nucleofílico.

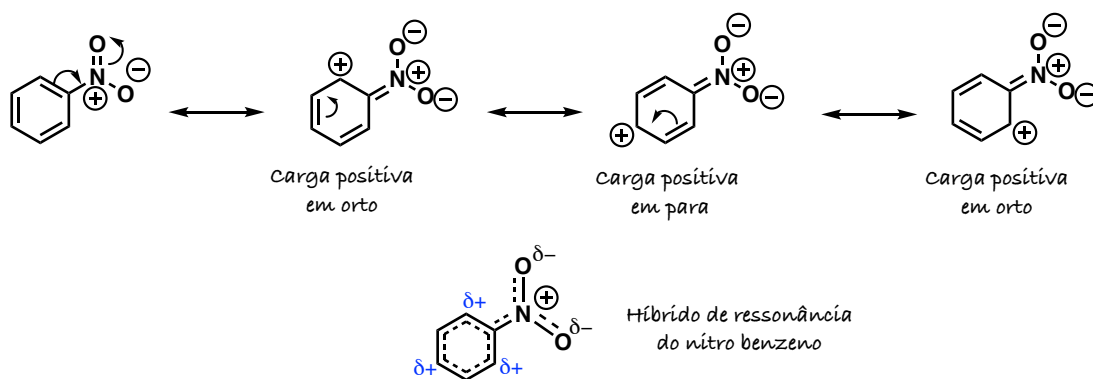
Os grupos **doadores de elétrons (GDE) por efeito mesomérico** ainda ajudam a estabilizar a carga parcial positiva do complexo ativado 1, diminuindo a energia de ativação associada a ele. O complexo ativado pode ser relacionado ao íon arênio, fazendo uso do **Postulado de Hammond**, ou seja, os mesmos efeitos estabilizam as duas espécies. Grupos doadores por efeito mesomérico (por exemplo, OH, NH₂) aumentam muito a estabilidade desse intermediário, pois aumentam a deslocalização da carga. Esse aumento na estabilização pode ser explicado pela possibilidade de desenho de uma estrutura de ressonância extra. No entanto, isso ocorre somente se a carga positiva do cátion atingir o carbono ligado a esses grupos. A carga positiva só atinge o carbono contendo o grupo, caso o eletrófilo se insira nas posições *orto* ou na posição *para* relativa a esse grupo.



Quando o **efeito é indutivo**, não há geração de uma estrutura de ressonância a mais, no que seria um aumento de deslocalização da carga. No entanto, uma das estruturas de ressonância é mais estabilizada do que as outras, a que possui a carga em carbono mais substituído por grupos doadores. Essa estrutura é gerada caso o eletrófilo se insira nas posições *orto* ou na posição *para* relativa a esse grupo. A entrada em *meta* não gera essa estrutura.

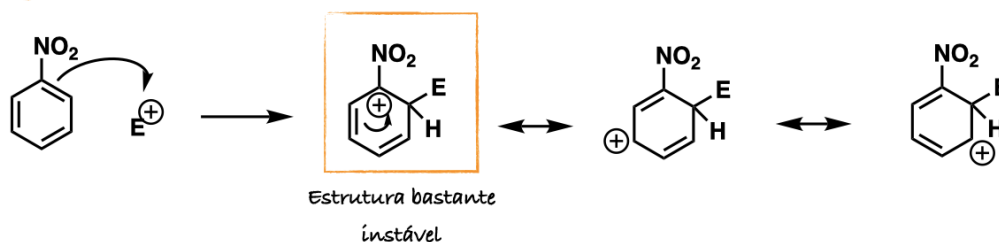


Como comentado, grupos retiradores de elétrons (GRE, por exemplo NO_2 , COR , SO_3H) diminuem a reatividade, deixando o sistema menos nucleofílico e, o íon arênio menos estável. **GREs que possuem efeito mesomérico**, retiram elétrons mais fortemente das posições *o/p* e essas são menos nucleofílicas do que as posições *meta*. Sendo assim, esses grupos orientam a entrada do eletrófilo em *meta* a si.

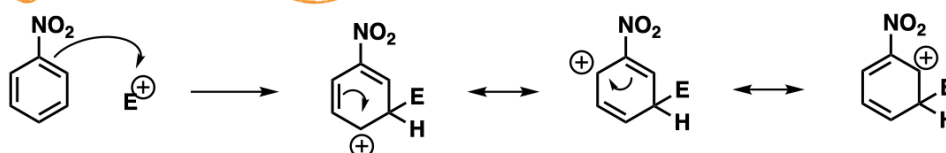


Além disso, o íon arênio seria mais desestabilizado se a deficiência eletrônica ficasse próxima ao GRE, e isso aconteceria se o eletrófilo entrasse em *o/p*. Caso, o eletrófilo entrasse em *o/p*, a carga positiva em uma das estruturas de ressonância, atingiria o carbono diretamente ligado ao GRE. Ao entrar em *meta*, essa estrutura muito instável é evitada.

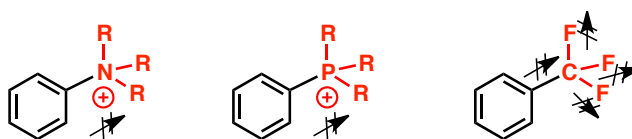
Se o eletrófilo entrar em *orto* ou *para*



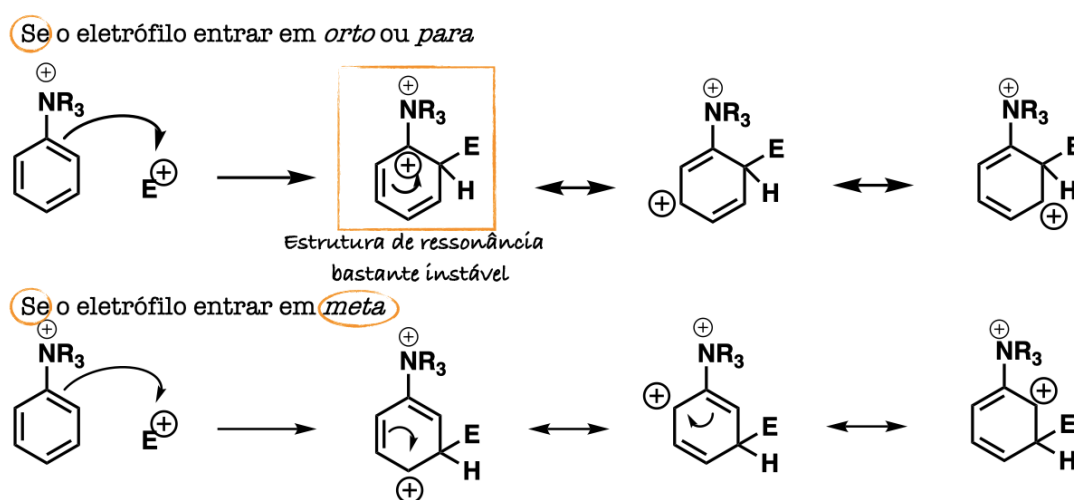
Se o eletrófilo entrar em *meta*



A localização da deficiência próximo ao GRE leva a uma grande instabilidade mesmo para **grupos que retiram por efeito indutivo**, como por exemplo, CF_3 , $^+\text{NR}_3$ e $^+\text{PR}_3$.



Esses grupos não geram estruturas de ressonância que evidenciam as posições *orto* e *para* mais deficientes, apenas retiram através de ligações σ , em um efeito que diminui com a distância, sendo maior no carbono diretamente ligado ao grupo, depois na posição *orto* e diminuindo até a posição *para*. No entanto, conforme relatado para os grupos com efeito mesomérico retirador, evitar a estrutura de ressonância em que a carga atinge o carbono diretamente ligado ao grupo retirador é importante. Sendo assim, o eletrófilo também preferirá entrar em *meta* a esses grupos.



Isto posto, a característica dos grupos substituintes define a **regioquímica de inserção do eletrófilo** no reagente.

No que diz respeito aos **eletrófilos**, espécies com LUMO de menor energia são mais reativos. Espécies mais positivas, ou seja, mais deficientes em elétrons são melhores reagentes. Geralmente cátions ou compostos com cargas parciais positivas pronunciadas são utilizados para reagir com os aromáticos, que não são nucleófilos muito fortes.

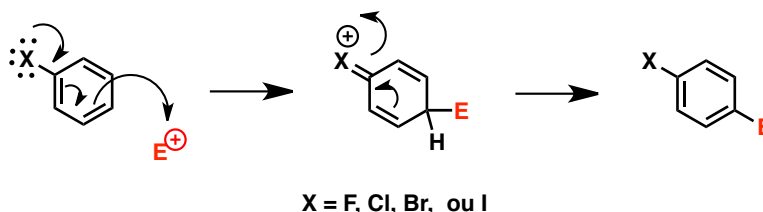
2. Substituintes halogênicos

Os halogênios são considerados **retiradores de elétrons por efeito indutivo** e diminuem a reatividade (um pouco somente) do sistema em

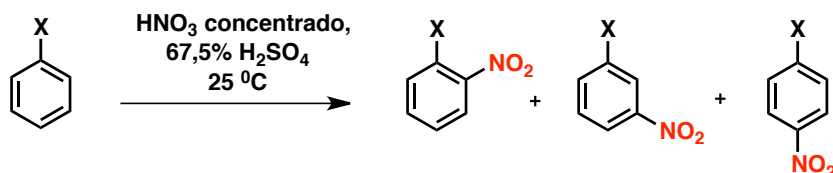
reações SEAr. No entanto, **orientam a entrada do eletrófilo na posições *orto* e/ou *para*.**

Isso ocorre, pois halogênios, assim como grupos oxigenados e nitrogenados neutros, possuem dois efeitos químicos opostos. Eles doam por efeito mesomérico e retiram por efeito indutivo. Para grupos oxigenados e nitrogenados neutros, o efeito mesomérico doador é muito mais importante em sistemas conjugados e suplanta o indutivo. Para halogênios, no entanto, a **baixa efetividade de interação orbitalar com o carbono do aromático**, seja por diferença de tamanho ou de eletronegatividade, **torna o efeito indutivo retirador mais importante.** Em caso de dúvidas sobre esses conceitos, essa é uma boa hora de revisá-los! Para tal, o material referente aos efeitos químicos pode ser consultado.

Apesar de, no geral, os halogênios deixarem o sistema aromático menos reativo (efeito indutivo retirador prevalece), a presença do efeito mesomérico altera a reatividade de algumas posições. O efeito mesomérico privilegia as posições *orto* e *para*. Já o efeito indutivo diminui com a distância, sendo maior em *orto*, um pouco menor em *meta* e quase inexistente em *para*. Isso quer dizer que a posição *para* é a mais rica em elétrons entre elas. Esse efeito fica mais claro para o átomo de Flúor, que tem o efeito mesomérico mais forte. Para grupos menos eletronegativos, como o iodo, a posição *orto* é um pouco mais reativa do que para o fluorobenzenos.



Um exemplo, que pode ajudar a esclarecer esse efeito dos halogênios, pode ser observado abaixo para a nitração de halobenzenos.



Reagente	Produtos formados (%)			Velocidade relativa de nitração (relativa ao benzeno)
	<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>	
PhF	13	0,6	86	0,18
PhCl	35	0,9	64	0,064
PhBr	43	0,9	56	0,060
PhI	45	1,3	54	0,12

A porcentagem de produto *orto* substituído aumenta do fluorbenzeno para o iodo benzeno. Poderíamos esperar que a porcentagem diminuísse com o aumento do tamanho do átomo, devido ao impedimento estéreo na posição *orto*, mas isto não é o que acontece. Os resultados podem ser explicados pelo grande efeito indutivo dos átomos mais eletronegativos (F, Cl) que retiram elétrons mais fortemente da posição *orto*. A velocidade geral de nitração é mais rápida para o fluorbenzeno seguida pelo iodobenzeno, clorobenzeno e depois bromobenzeno. Isso é o resultado de dois efeitos opostos: doação de elétrons por conjugação e retirada de elétrons por efeito indutivo. Os dados da velocidade de reação de nitração de halobenzenos mostram esses efeitos opostos.

Em termos práticos, é geralmente possível obter altos rendimentos em produtos *para* substituídos para estas reações. Além disto, é geralmente possível realizar a separação em caso de mistura de produtos.

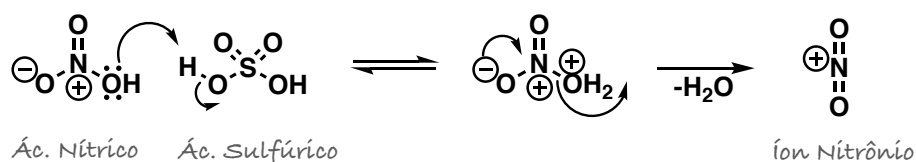
Mas e sobre a reatividade, o fluorbenzeno é mais ou menos reativo do que o benzeno? Isto é difícil de afirmar, algumas vezes o fluorbenzeno é mais reativo na posição *para* do que o benzeno (exemplo: acetilação) e algumas vezes menos (exemplo: nitração). Em todos os casos, o fluorbenzeno é significativamente mais reativo do que os outros halobenzenos. Isso é consequência do tamanho do orbital contendo os pares de elétrons não compartilhados do flúor, que é mais similar ao tamanho do orbital do carbono do sistema aromático, embora seja mais eletronegativo.

3. Nitração do sistema aromático

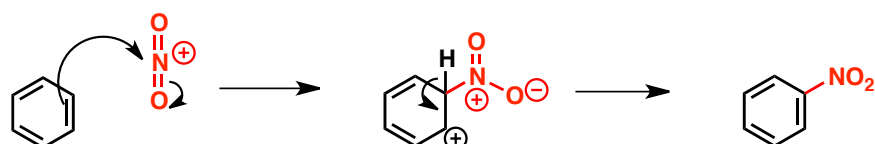
Reações de nitração do anel aromático levam a introdução de um grupo nitro ao ciclo. Essa reação é de suma importância, uma vez que o grupo nitro pode, posteriormente, ser convertido em outros grupos nitrogenados. A nitração não ocorre em compostos alifáticos e, compostos nitrogenados alifáticos, são geralmente sintetizados através de reagentes nucleofílicos de nitrogênio.

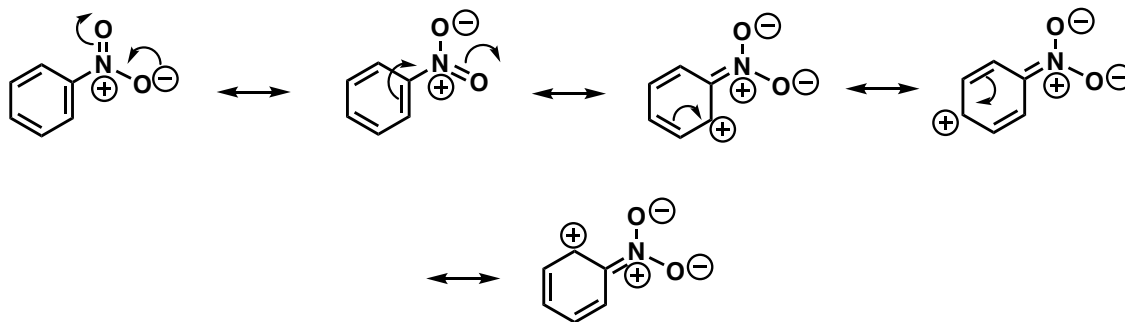
Nitrações aromáticas necessitam de reagentes potentes e, o reagente mais comum é uma mistura de ácido nítrico e ácido sulfúrico concentrados.

A primeira etapa dessa reação é a formação de um eletrófilo forte, o NO_2^+ , através da interação dos dois ácidos fortes. Como o ácido sulfúrico é mais forte, ele protona o ácido nítrico no grupo hidroxila. Após, a espécie é desidratada (perde água) como pode ser observado na figura abaixo.



Pode-se notar que a espécie formada, o íon nitrônio (NO_2^+), é linear com o nitrogênio hibridizado *sp* ao centro. O nitrônio é muito reativo e se combina com o benzeno para levar ao produto nitrado. O benzeno ataca a carga positiva do nitrogênio, levando ao mesmo tempo a quebra de uma ligação N=O. Ocorre a formação do intermediário catiônico e, após a eliminação de um próton, a aromaticidade é restituída e o produto nitrado é formado.

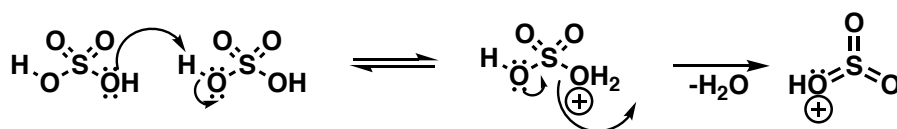




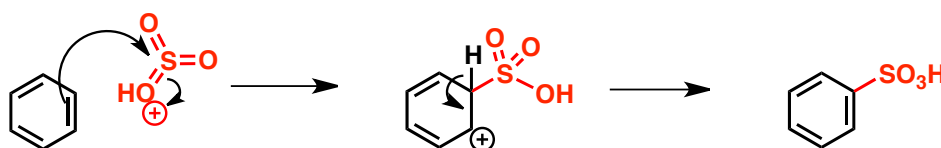
Estruturas de ressonância do produto: Percebe-se que ele tem menor densidade eletrônica do que o benzeno (reagente).

4. Reações de sulfonação

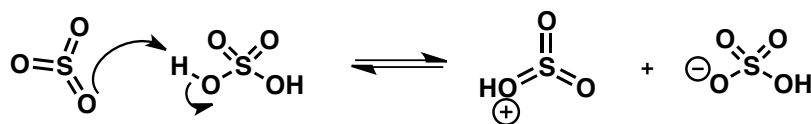
O benzeno reage lentamente com ácido sulfúrico sozinho, levando ao ácido benzenozulfônico. Essa reação começa com a protonação de uma molécula de ácido sulfúrico pela outra e, a perda de água, similarmente ao que acontece na nitração.



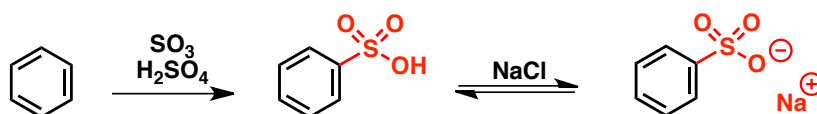
O cátion produzido é muito reativo e reage com o benzeno por um mecanismo similar ao da nitração: Adição lenta ao sistema π aromático, seguido de rápida perda de próton para regenerar a aromaticidade. O produto contém como grupo funcional o grupo SO_2OH .



O intermediário catiônico também pode ser formado pela protonação do trióxido de enxofre (SO_3), e uma outra maneira de fazer reações de sulfonação é utilizar ácido sulfúrico concentrado e adicionar SO_3 . Esta solução é comercial e, é conhecida como ácido sulfúrico fumegante (ou *oleum*). Também é possível que o próprio SO_3 , sem ser protonado, seja o agente sulfonante.

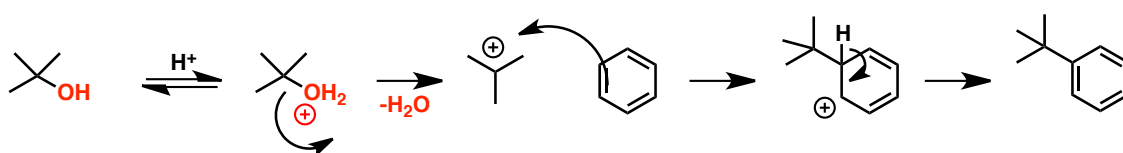


O produto formado, ácido sulfônico, é um ácido forte. Quase tão forte quanto o próprio ácido sulfúrico. Esse produto é um ácido mais forte do que o HCl, por exemplo, e pode ser isolado da mistura reacional como um sal de sódio se um excesso de NaCl for adicionado.

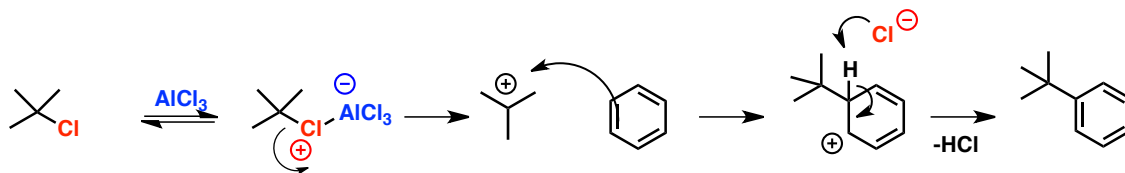


5. Substituintes alquila e acila podem ser adicionados ao benzeno por reações de Friedel-Crafts

Adicionar eletrófilos de carbono ao anel aromático requer eletrófilos de carbono bem reativos, ou seja, carbocátions. Carbocátions reagem até mesmo com nucleófilos fracos, e isso acontece com compostos aromáticos. Um exemplo, é a reação de um cátion *t*-butila, cátion terciário e relativamente estável, com o benzeno. No caso do exemplo abaixo, o cátion foi gerado a partir do *t*-butanol e ácido, após a eliminação de água.



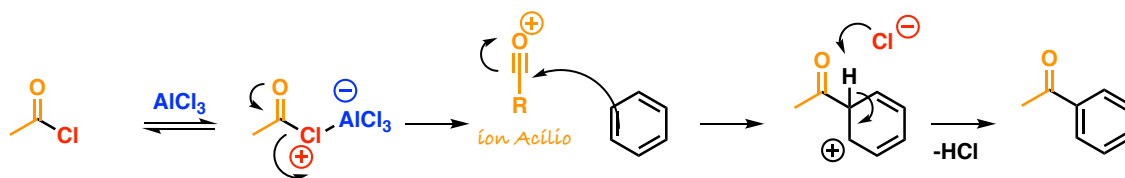
Esta é uma maneira não usual de levar a este tipo de produto. A metodologia de alquilação de Friedel-Crafts (FC), como é conhecida, é mais comum e envolve o tratamento do benzeno com um cloreto de *t*-butila e um ácido de lewis, como AlCl₃. O AlCl₃ remove o átomo de cloro do *t*-BuCl e libera o cátion *t*-butila para a reação de alquilação.



Pode-se perceber que o próprio íon cloro remove o próton do intermediário, levando como sub-produto ao HCl. Portanto, mesmo uma base fraca pode abstrair este próton, pois ocorre com isso a restituição da aromaticidade, que é muito favorável. Qualquer agente como água, íon cloro ou outros contra-íons de ácidos fortes podem agir como base nesta etapa.

Outros grupos alquilas podem ser utilizados como eletrófilos para esse tipo de reação.

Uma variação mais importante dessa reação é a Acilação de Friedel-Crafts que utiliza cloretos de ácido e ácido de Lewis. Os cloretos levam ao íon acílio, que é uma espécie relativamente estável, através de reação com um ácido de Lewis. Após a formação do cátion, o benzeno pode ser acilado.



Estruturas de ressonância do íon acílio

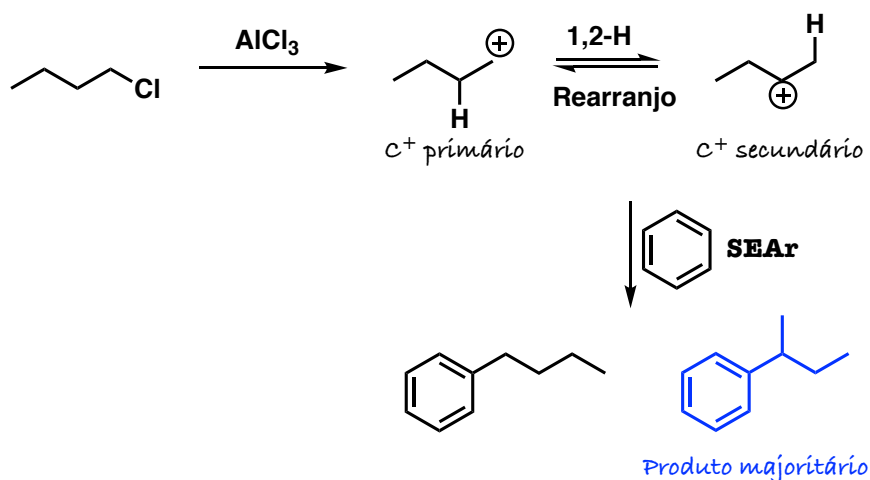


A reação de acilação, em geral, transcorre melhor do que a de alquilação, pois não requer nenhum padrão de substituição especial. O substituinte R pode ser praticamente qualquer grupo. Já na reação de alquilação é melhor que o grupo alquila possa formar um cátion relativamente estável, que tenha condições de ser formado. Além disso, a reação de acilação para claramente com a formação do único produto, enquanto a alquilação pode levar a mistura de produtos. Essa mistura provém de rearranjos, comuns em reações que envolvem carbocátions, e da maior reatividade do produto da primeira substituição em relação ao

benzeno de partida. O produto de monosubstituição é mais reativo por conter um grupo alquila, que doa elétrons ao anel aromático mais fortemente do que o hidrogênio. Isso faz com que o anel monosubstituído seja mais reativo frente a eletrófilos. Ao contrário, o produto de acilação é menos reativo do que o benzeno de partida. Isso ocorre, por que o grupo carbonila retira elétrons do anel aromático tornando-o menos reativo frente a eletrófilos. Rearranjos de carbocátions também não são um problema já que o íon acílio é a forma mais estável a ser formada.

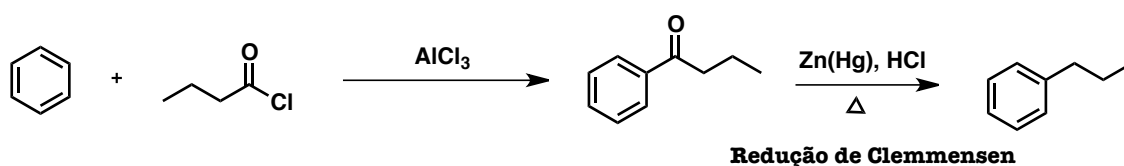
Como **a reação de acilação é vantajosa quando comparada a alquilação**, muitas vezes o que acontece é a realização de uma acilação e depois a redução da carbonila, utilizando redução de Clemmensen (Zn/HCl), por exemplo, transformando cetona em alcano. Assim, o produto de alquilação é obtido como único produto ao final das duas etapas.

Para exemplificar o que foi exposto o exemplo da tentativa de síntese do *n*-butil benzeno através de alquilação de FC pode ser observado. O carbocátion formado pode rearranjar e, levar como majoritário a um produto não desejado. Além disso, pode haver múltiplas alquilações.

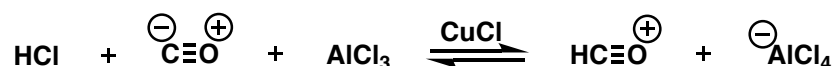


Esse problema não ocorre se for realizada uma acilação de FC, seguida de redução da carbonila.

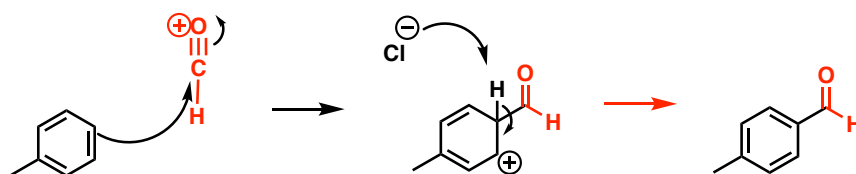
Observação: O método de redução da carbonila utilizado na última etapa será visto em material próprio e não deve ser motivo de preocupação no momento.



O problema na acilação de Friedel-Crafts ocorre quando desejamos o aldeído ligado ao benzeno. Neste caso $\text{H}-\text{C}\equiv\text{O}^+$ deve ser usado, mas ele não pode ser feito a partir de HCOCl , por que esse é instável. Ele pode ser gerado passando um fluxo de monóxido de carbono e HCl através de uma mistura do aromático, um ácido de Lewis e um co-catalisador, geralmente cloreto de cobre(I). O cloreto de cobre(I) é conhecido por formar um complexo com monóxido de carbono o que aumenta a velocidade da etapa de protonação.

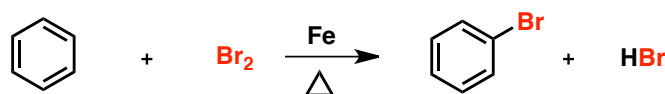


Esta reação é conhecida como reação de Gatterman-Koch, e não funciona com fenóis ou espécies aromáticas contendo amina, por causa da formação de complexo com o ácido de Lewis. Essa reação é usada industrialmente para preparar benzaldeído e *p*-tolualdeído.

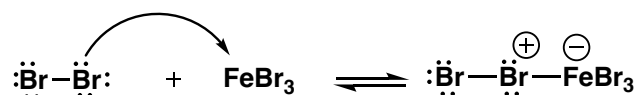


6. Halogenação do benzeno

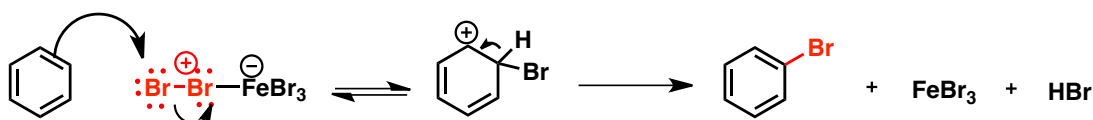
De acordo com o procedimento usual para preparar bromobenzeno, o bromo é adicionado ao benzeno na presença de ferro metálico e a reação é aquecida.



Apesar do bromo reagir rapidamente com alquenos, ele é um eletrófilo muito fraco para reagir em velocidade apreciável com o benzeno, sem a presença de um catalisador. O catalisador ativo não é o ferro, mas FeBr_3 , formado pela reação entre Ferro e Bromo. O FeBr_3 é um ácido de Lewis fraco que se combina com o bromo formando um complexo básico.

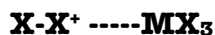


A complexação do bromo com FeBr_3 deixa o bromo mais eletrofílico, fazendo com que esse reaja com o benzeno. A primeira etapa é a formação do íon arênio e, após a perda do próton, ocorre a formação do bromobenzeno.



Somente pequenas quantidades de FeBr_3 são necessárias, pois essa espécie é regenerada ao longo da reação.

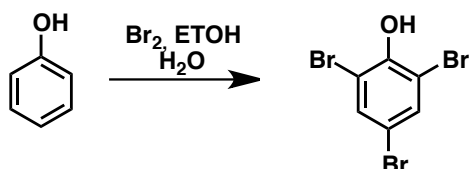
A cloração ocorre de maneira similar, enquanto a fluoração e a iodinação do benzeno raramente são realizadas. O flúor é tão reativo que sua reação com o benzeno é difícil de controlar, já o iodo leva a uma reação muito lenta e com uma constante de equilíbrio desfavorável. A velocidade da reação depende da formação do eletrófilo ativo:



A bromação de substratos mais reativos do que o benzeno (por exemplo, fenóis e anilinas) ocorre rapidamente mesmo na ausência de catalisadores.

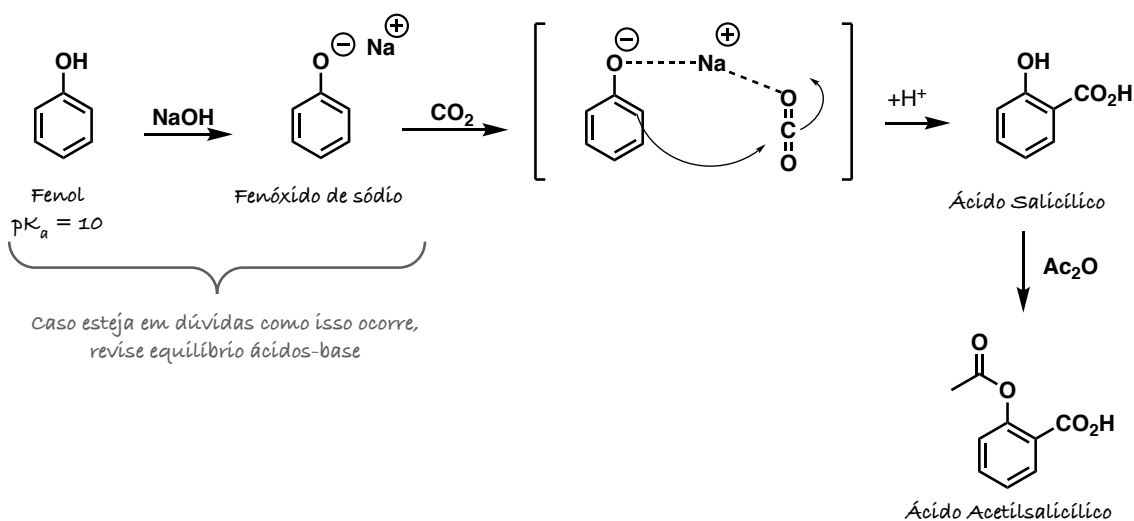
7. Substituição Eletrofílica em Fênois e derivados

Para o fenol, bromo, etanol e água são suficientes para levar ao produto tribromado. As reações de bromação consecutivas ocorrem nas posições *orto* e *para*, pois o grupo OH é um grupo doador que orienta a entrada do eletrófilo, preferencialmente, nessas posições.



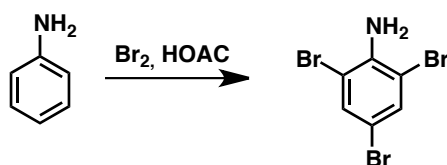
O íon fenóxido é ainda mais reativo do que o fenol para ataque a eletrófilos. Ele reage com eletrófilos muito fracos, como o dióxido de carbono. Essa reação é usada industrialmente para produzir ácido salicílico, precursor do ácido acetil salicílico, princípio ativo da aspirina.

O substituinte O⁻ é também um dirigente *orto/para*, mas a etapa de substituição com CO₂ leva principalmente ao produto *orto*. Isso acontece devido a coordenação entre o íon sódio e os dois oxigênios, um do fenóxido e o outro do CO₂, levando preferivelmente a substituição em *orto*. A última etapa da síntese é uma reação de acetilação da hidroxila, que transforma um álcool em um éster. Esse assunto será visto em outro material sobre compostos carbonilados.



8. Substituição Eletrofílica em Anilina e Derivados

A anilina é ainda mais reativa, frente a eletrófilos, do que o fenol, um fenil éter ou o íon fenóxido. A reação com bromo é muito rápida levando a 2,4,6-tribromoanilina. Isso se deve ao fato de a anilina ser muito reativa, devido ao forte efeito mesomérico doador do grupo NH_2 .

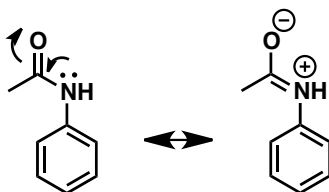


A alta reatividade da anilina pode, na verdade, ser um problema. Por exemplo, supondo que se deseja somente um bromo inserido no anel aromático. Com o fenol isto é possível, se adicionarmos lentamente bromo a uma solução de fenol em dissulfeto de carbono e, a temperatura for mantida abaixo de 5°C . Nesse caso, o produto mono-*para*-substituído é obtido majoritariamente. Ao aplicar as mesmas condições com a anilina, o produto trisubstituído é o majoritário.

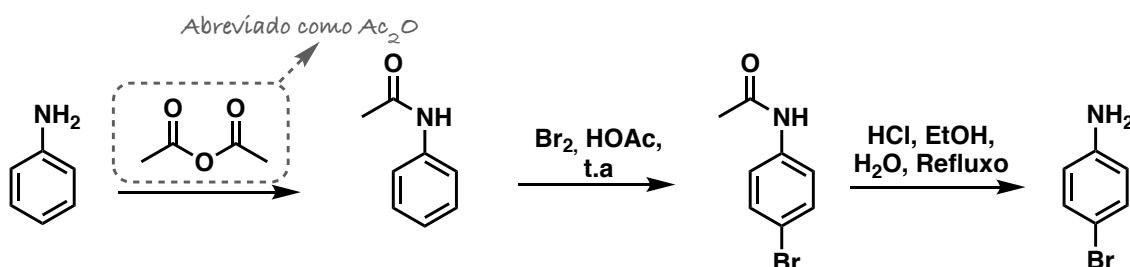
Para diminuir a reatividade, o par de elétrons da amina deve ser impedido de interagir tão fortemente com o sistema π do anel aromático. O que pode ser feito é transformar a amina em amida. Assim como a hidroxila do fenol pode ser acetilada, o grupo amino também pode.

Amidas são grupos que podem doar por efeito mesomérico, caso o nitrogênio esteja ligado a uma cadeia conjugada. Nesse caso, embora o nitrogênio ainda possa doar elétrons para o anel, ele o faz com menor eficiência, devido a conjugação com a carbonila.

O par de elétrons do átomo de nitrogênio na amida está conjugado com o grupo carbonila, mas também está deslocalizado para o anel aromático. No entanto, a deslocalização pelo anel aromático é mais fraca em amidas do que em aminas, justamente devido a esse comprometimento do par de elétrons com a carbonila. Dessa maneira, reações de substituição eletrofílica podem ser mais controladas.



Reações de substituição eletrofílica ocorrem ainda nas posições *orto* e *para* (principalmente *para*), mas ocorrem somente uma vez.



Depois da reação a amida pode ser hidrolisada em amina novamente e, essas reações serão discutidas em material próprio.

9. Seletividade entre posições *orto* e *para* são determinadas por impedimento estéreo

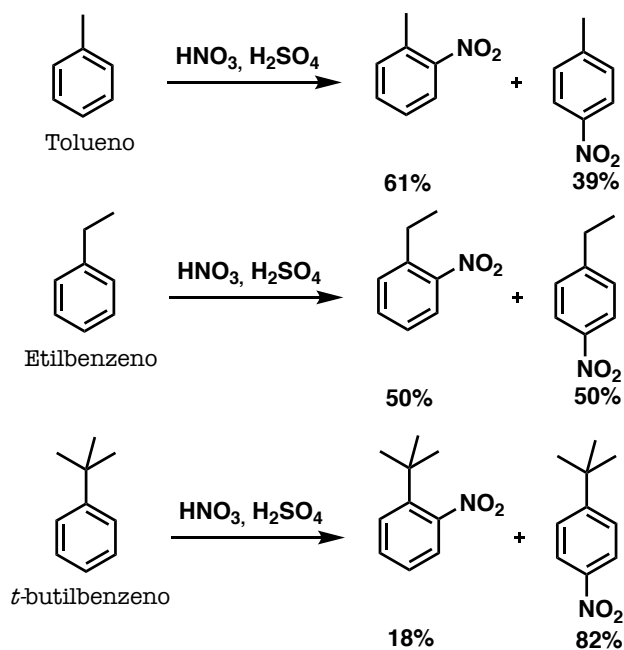
Fenóis e anilinas reagem nas posições *orto* e/ou *para* do anel aromático por razões eletrônicas. Esse é o efeito mais importante. Porém, para definir corretamente a regioseletividade, deve-se pensar se a reação ocorrerá na posição *orto* ou *para* em maior extensão. Para tal, deve-se considerar também o efeito estéreo.

Se as reações fossem meramente estatísticas, poderíamos esperar duas vezes mais produto *orto* do que *para*, pois há duas posições *orto* e somente uma posição *para*. No entanto, a posição *orto* tem maior impedimento estéreo, uma vez que o substituinte está mais perto dessa posição.

Com substituintes grandes, como amidas, o efeito estéreo é significativo e, não é surpreendente, que o produto *para*-substituído seja majoritário.



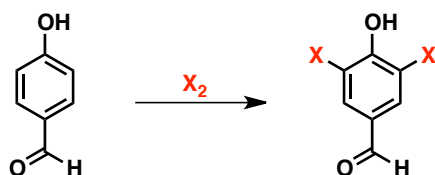
Outros exemplos para ilustrar os efeitos eletrônicos e estéreo podem ser observados abaixo. A metila possui pouco efeito estéreo, por isso o produto *orto* substituído prevalece. Repare que a etila já possui um efeito estéreo considerável, e que mesmo havendo duas posições *orto* e uma *para*, os produtos são obtidos na mesma proporção. Quando o efeito estéreo é maior, caso da *tec*-butila, o produto *para* prevalece.



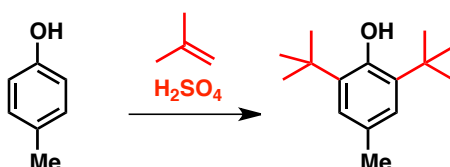
10. Reações em sistemas multisubstituídos

Em sistemas com mais de um grupo substituinte, pode haver convergência de posições, ou seja, os grupos dirigem a entrada do eletrófilo para a mesma posição. Isso pode ser observado no exemplo abaixo, onde o grupo hidroxila, doador por efeito mesomérico, orienta *o/p* a si, mas a posição *para* está ocupada, só restando a *orto*. Já o grupo aldeído, retirador por efeito mesomérico, orienta a entrada do eletrófilo

em *meta* a si. Nesse caso, a posição *orto* ao OH e *meta* ao C(O)H é a mesma.

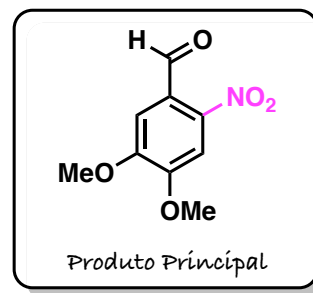
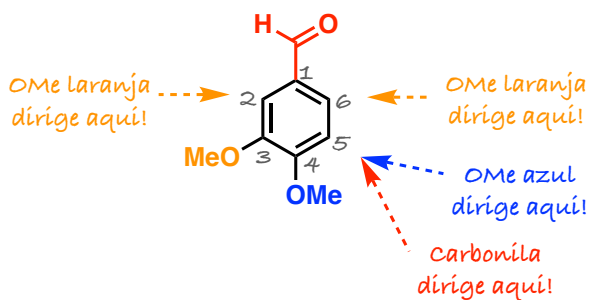


No entanto, algumas vezes isso não ocorre e, o grupo que possuir o efeito doador de elétrons mais forte acaba dirigindo a regioselectividade da reação. Grupos doadores, mesmo fracos, tem preferência sobre os retiradores.

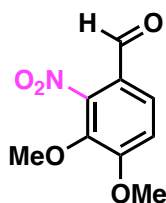


Sempre que se desejar comparar a direção da substituição é melhor considerar primeiro o efeito eletrônico e, depois, o efeito estereo.

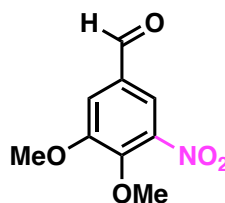
Por exemplo, o aldeído abaixo tem dois grupos metoxila que dirigem *orto/para* e, o aldeído que dirige *meta*. Apesar de o grupo aldeído retirar elétrons das posições 2 e 6, o C6 é o que recebe o grupo nitro em uma nitração. Os grupos ativantes metoxila dominam eletronicamente e a escolha ocorre entre as posições C2, C5 e C6. No entanto, considerando a efeito estereo deve-se observar que o grupo metoxila bloqueia as posições *orto* a si mais do que o grupo carbonila! Isso ocorre, pois a substituição nos carbonos C2 ou C5 levariam a quatro ou três substituintes adjacentes, respectivamente. Por isto, a substituição ocorre somente no C6, evitando vários grupos ligados em sequência, o que acarretaria um alto efeito estereo.



Outros produtos possíveis:



04 substituintes na sequência

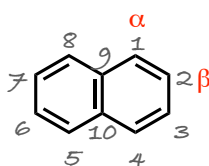


03 substituintes na sequência

1.1. Orientação em sistemas aromáticos fundidos

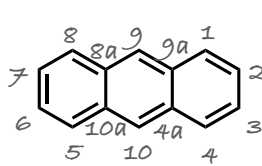
Apesar de naftaleno, antraceno e fenantreno lembrarem o benzeno em muitos aspectos, eles são mais reativos do que o benzeno em reações de substituição (e sofrem, até mesmo, adição eletrofílica em certos casos).

Em anéis fundidos as posições não são equivalentes e, geralmente, existe uma orientação preferida, mesmo em sistemas não substituídos. As ligações ou posições não são correspondentes as do benzeno e nem todas são um meio termo entre ligação dupla e simples. Por exemplo, as ligações 1,2 (ou 3,4) em naftaleno e antraceno são mais curtas do que as demais (possuem maior caráter de ligação dupla, pois aparecem como dupla ligação em mais contribuidores de ressonância). Já a ligação 9,10 de fenantreno, lembra uma dupla de alqueno, em termos de comprimento e, até mesmo, de reatividade química.

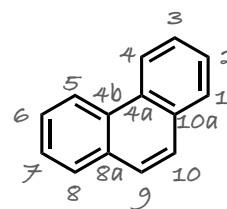


Naftaleno

1, 4, 5 e 8 são posições α
2, 3, 6, 7 são posições β

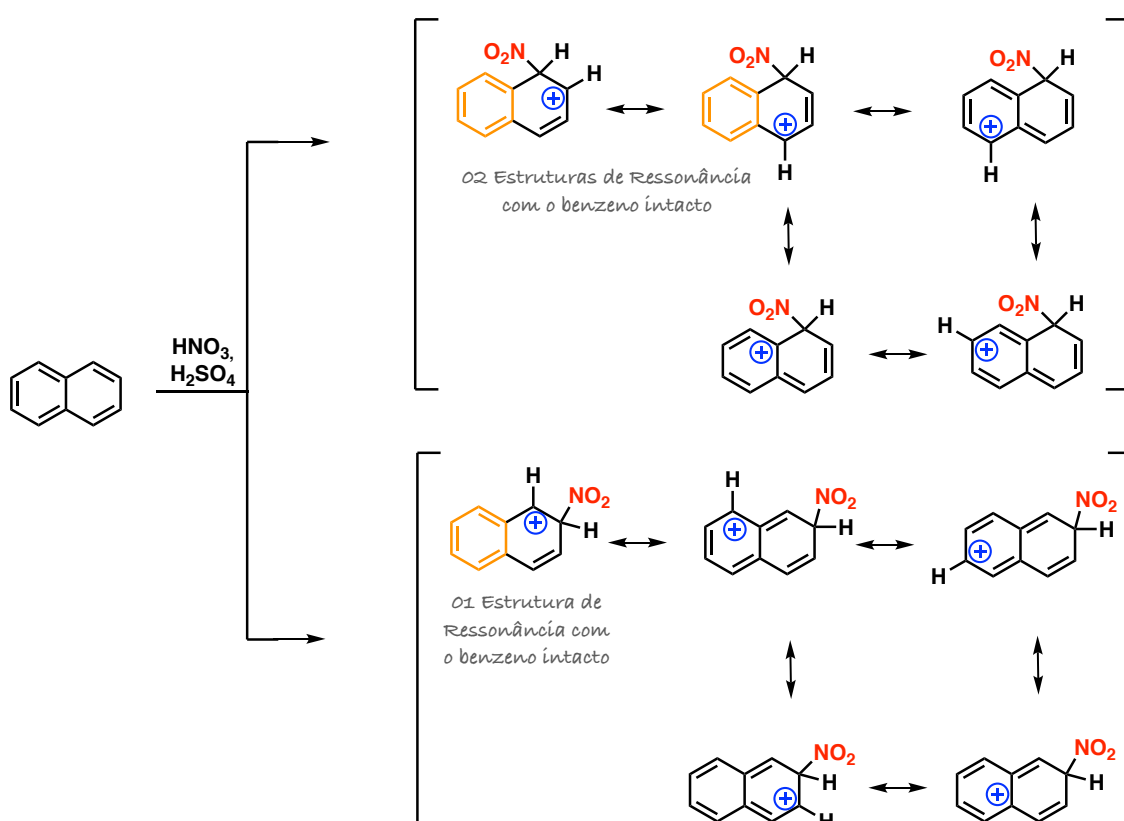


Antraceno

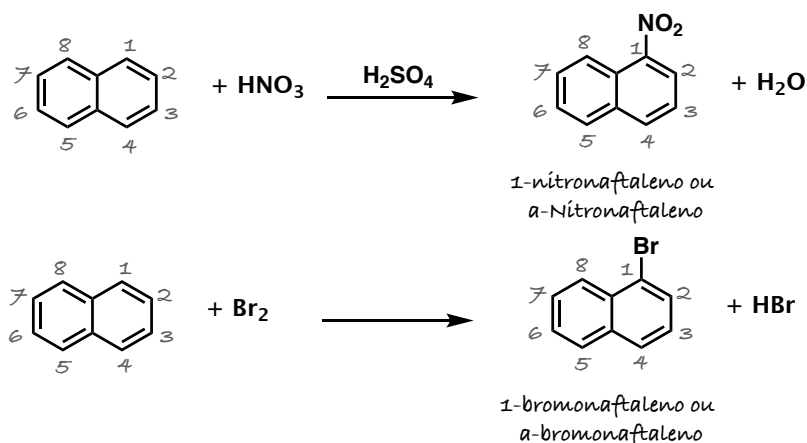


Fenantreno

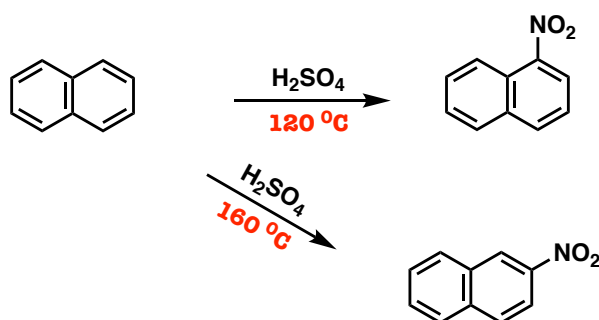
Conforme comentado anteriormente, o naftaleno é mais reativo do que o benzeno. Isso ocorre devido a uma deslocalização maior de cargas do correspondente íon arênio. Quando o naftaleno é atacado na posição α , um intermediário de reação mais estável é formado. Portanto, o ataque na posição α é, geralmente, favorecido, já que uma melhor estabilização do íon arênio significa uma menor energia de ativação e um estado de transição mais estável. No entanto, o produto derivado do ataque em β é mais estável e, será formado em reações reversíveis.



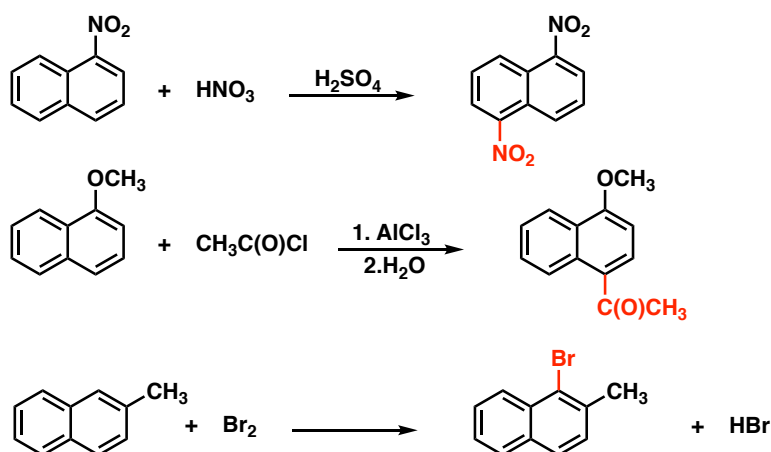
Exemplos da preferência pela posição α podem ser observados abaixo.



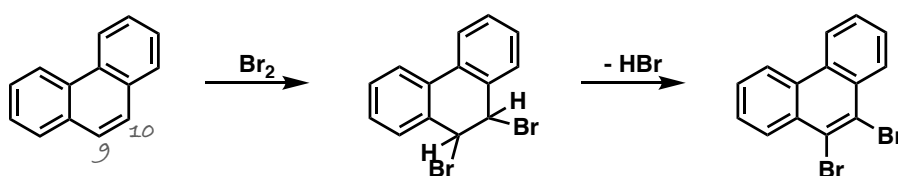
A preferência pela posição β , com pequenas modificações nas condições de reação podem ocorrer. Um exemplo é a sulfonação, em que a mudança de temperatura, muda a regioseletividade.



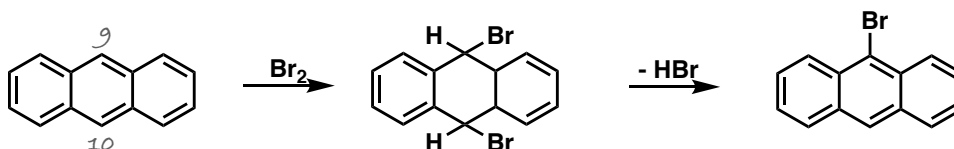
Quando o naftaleno contém substituintes, podemos prever a posição preferida e, o ciclo que será substituído. No primeiro exemplo ilustrado abaixo, o ciclo que contém o grupo nitro é menos reativo do que o outro, pois esse grupo tem efeito retirador forte. A nitração ocorre, portanto, na posição α do outro ciclo, aquela que leva a menor impedimento estereo (grupos substituintes mais distantes no produto). Já no segundo exemplo, um dos ciclos tem um grupo doador (OMe) e, será mais reativo. Esse ciclo será o que sofrerá substituição. Existe somente uma posição α disponível e a substituição ocorre nela. No terceiro exemplo, um grupo alquila (doador fraco) deixa um dos ciclos mais reativo do que o outro. Novamente, a posição α desse ciclo é a posição substituída, mas agora a posição mais próxima a metila, pois o efeito indutivo diminui com a distância.



As reações de ciclos como antraceno e fenantreno com eletrófilos são mais complexas do que para o naftaleno. Por exemplo, o fenantreno pode ser nitrado e sulfonado levando a uma mistura de produtos substituídos nas posições 1, 2, 3, 4 e 9. No entanto, a ligação C9-C10 do fenantreno é muito reativa. De fato, é quase tão reativa quanto uma dupla de alqueno. Reações de adição, como por exemplo, uma reação de halogenação, podem ocorrer rapidamente nessa dupla ligação. A bromação do fenantreno leva ao produto dibromado nas posições 9 e 10. Esse produto pode perder HBr levando, novamente ao sistema com a dupla ligação C9-C10.



O antraceno é ainda mais reativo do que o fenantreno e, tem uma boa tendência de sofrer adição nos carbonos 9 e 10 ao invés de sofrer substituição. No entanto, os produtos derivados de nitração e halogenação levam a posterior eliminação levando ao produto de substituição.

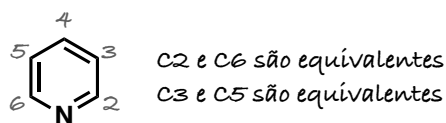


12. Compostos Hetero-aromáticos

Existe uma grande variedade de heterociclos aromáticos, que vão de extremamente reativos a praticamente inertes frente reações de substituição eletrofílica. Além disso, compostos heterocíclicos tem posições não equivalentes, devido a presença do heteroátomo no ciclo aromático.

A piridina, por exemplo, é bem menos reativa do que o benzeno. No que diz respeito a substituição eletrofílica, a reatividade é similar a do nitrobenzeno, que possui um grupo fortemente desativante em sua estrutura. A piridina não pode ser acilada ou alquilada por condições de Friedel-Crafts, mas pode ser sulfonada em altas temperaturas. A substituição eletrofílica, quando ocorre, leva a introdução do eletrófilo no C3 da piridina.

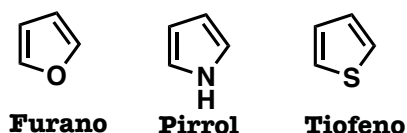
Uma das razões para a baixa reatividade da piridina é porque o átomo de nitrogênio, que é mais eletronegativo do que o CH do benzeno, faz com que os elétrons π estejam mais presos, aumentando a energia de ativação para ataque em eletrófilos. Além disso, os elétrons não compartilhados do Nitrogênio não fazem parte da nuvem π . Outra razão é que o nitrogênio da piridina é protonado em ácido sulfúrico levando ao íon piridinium, que é ainda mais desativado do que a própria piridina. Ácidos de Lewis como AlCl_3 e FeBr_3 também se ligam ao nitrogênio desativando fortemente o anel para reações de Friedel-Crafts e halogenações.



Piridina

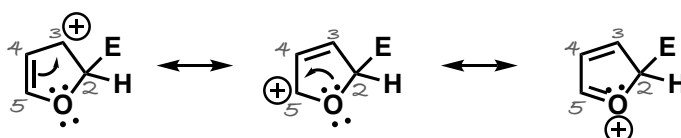
Por outro lado, **furano, tiofeno, e pirrol são mais ricos em elétrons e são extremamente reativos frente a eletrófilos**, tendo reatividade comparável a fenol e anilina. Como o benzeno, eles têm 6 elétrons π mas, estes são deslocalizados em somente 5 átomos e, não estão tão presos quanto os do benzeno. Mesmo quando o átomo presente é o oxigênio, que é eletronegativo, as substituições acontecem rapidamente. O

pirrol é mais reativo do que o furano, pois o nitrogênio é menos eletronegativo. Já o furano é mais reativo do que o tiofeno, provavelmente devido a melhor sobreposição do orbital 2p do oxigênio com o carbono, em detrimento do orbital 3p do enxofre.

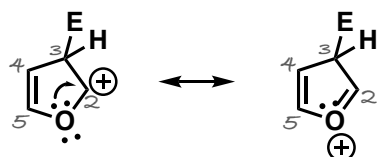


Existem duas posições diferentes para ocorrer o ataque: duas posições C2 (uma delas chamada de C5 para diferenciar), vizinhas ao oxigênio, e duas posições C3 (uma dela chamada C4 para diferenciar). A regioseletividade de substituição em furanos é explicada através das estruturas de ressonância. Quando o eletrófilo ataca o C2, a carga positiva é compartilhada por 3 átomos (C3, C5 e oxigênio). Quando o ataque ocorre no C3, a carga positiva é compartilhada somente por dois átomos (C2 e oxigênio), e o intermediário catiônico é menos estável e, por isto, formado mais lentamente. A regioseletividade em pirróis e tiofenos é similar a de furanos.

Entrada do eletrófilo (E) no C2:



Entrada do eletrófilo (E) no C3:



13. Bibliografia

Material baseado ou retirado de:

