

Reações de Substituição Nucleofílica em Aromáticos

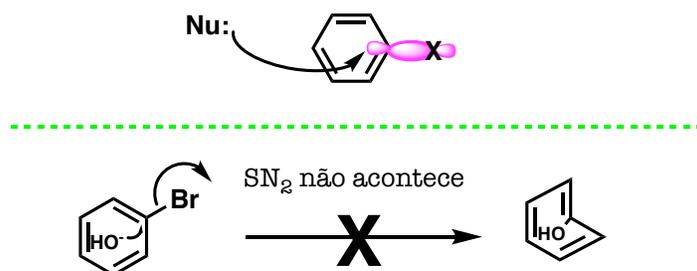
Devido a estabilidade adicional conferida pela aromaticidade, sistemas aromáticos não sofrem reações de adição e, sim de substituição. Reações de adição fariam com que a aromaticidade fosse perdida. Ao contrário, reações de substituição permitem a restituição da aromaticidade no produto final. Para relembrar esses conceitos, o material de Substituição Eletrofílica em Aromáticos pode ser consultado.

Reações de Substituição Nucleofílica em Aromáticos (S_NAr) são menos comuns e, geralmente, mais lentas do que Reações de Substituição Eletrofílica em Aromáticos (S_EAr).

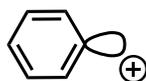
Como possuem elétrons π , sistemas aromáticos apresentam reações que são predominantemente as de bases de Lewis, estando sujeitos ao ataque por reagentes eletrofílicos. Mas se os **ciclos aromáticos** possuírem **um ou mais grupos com grande poder de atrair elétrons**, ligados ao sistema insaturado, é possível que a dupla ligação aja como ácido de Lewis ou acceptor de elétrons. Nesse caso, o sistema está sujeito ao ataque por espécies nucleofílicas. **Reações catalisadas em meio básico forte** e reações em **sistemas contendo nitrogênio na forma de sal de diazônio**, também podem ocorrer como uma S_NAr.

Apesar de sofrerem reações de substituição nucleofílica, sistemas aromáticos não sofrem, usualmente, reações de Substituição Nucleofílica de primeira (S_N1) ou de segunda ordem (S_N2) como carbonos saturados. Em uma S_N2, por exemplo, o ataque do nucleófilo deve ocorrer em linha com a ligação

carbono-grupo abandonador (C-GA) e do lado oposto ao grupo abandonador, de forma que o orbital antiligante seja atacado. Isso é perfeitamente plausível para anéis alifáticos, pois o carbono é tetraédrico e a ligação C-GA não está no plano do anel. Porém, em compostos aromáticos a ligação C-GA está no plano do anel e o átomo de carbono é trigonal. Para ocorrer o ataque do lado oposto ao grupo abandonador, o nucleófilo teria que atacar por dentro do anel aromático e inverter a configuração do átomo de carbono atacado. Como esse caminho de ataque é impedido estereamente e a configuração do carbono não pode ser invertida, esta reação não ocorre via S_N2 .



Além disso, o sistema aromático não vai se ionizar facilmente pela perda de um próton ou outro grupo abandonador comumente utilizado. Portanto, geralmente, a reação não ocorre via S_N1 . O cátion gerado (desenhado abaixo) é menos estável até mesmo do que um cátion primário, sem estabilização do sistema π com carga em orbital sp^2 (essa espécie será discutida em detalhes mais adiante nesse material).



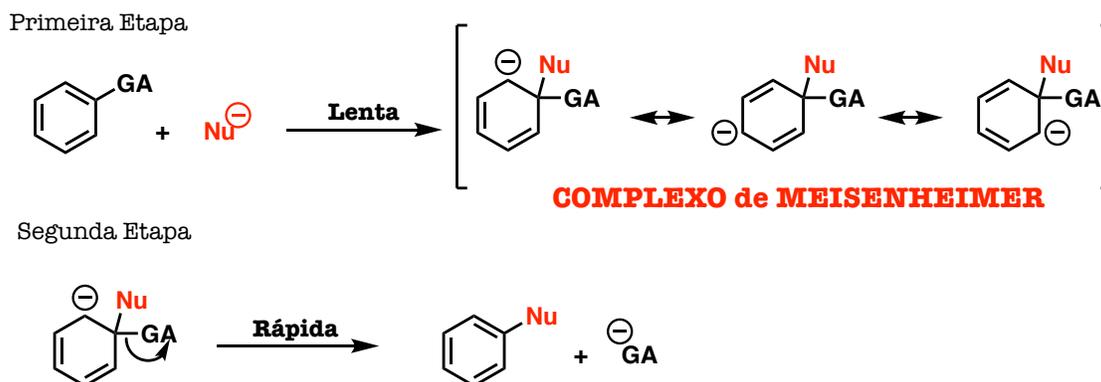
A substituição nucleofílica aromática (S_NAr) pode ocorrer através de quatro mecanismos gerais e principais (mas existem outros): **Mecanismo adição-eliminação;** **Mecanismo eliminação-adição;** **Mecanismo via**

intermediário íon diazônio; e Mecanismo radicalar ou processo de transferência de elétrons.

1. Mecanismo de adição-eliminação ou mecanismo via complexo de Meisenheimer

O mecanismo de adição-eliminação é o mais importante para as reações de S_NAr. Utiliza um OMπ* para interação ligante com o nucleófilo e, se o ataque ocorrer no mesmo carbono em que está ligado um potencial grupo abandonador (GA), esse sai levando a uma substituição.

A etapa determinante da velocidade, ou etapa lenta da reação, é a formação do intermediário proveniente da adição do nucleófilo. A adição do nucleófilo interrompe a aromaticidade e leva a um intermediário carregado negativamente e, por isso, é a etapa lenta.



O intermediário aniônico formado é conhecido como complexo de Meisenheimer. Essa espécie tem um carbono sp³ (o carbono que recebe o nucleófilo) e, tem a carga negativa estabilizada por ressonância.

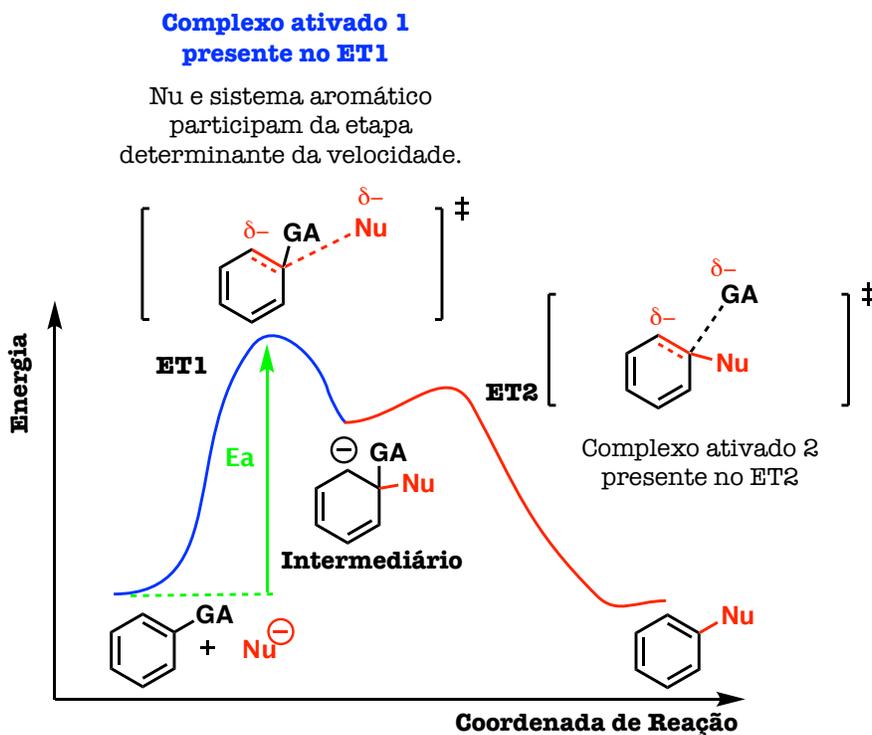
Na segunda etapa da reação, a eliminação ocorre quando o anel sofre re-aromatização com a perda do grupo abandonador.

A energia de ativação para formação do intermediário é mais alta (ET1) do que a energia de ativação necessária para formação do produto, a partir do intermediário (ET2). Por ser a primeira etapa a de mais alta energia e, por isto, a

etapa determinante da velocidade, qualquer grupo que diminua essa energia faz com que a reação ocorra mais facilmente. **Participam da etapa determinante da velocidade o nucleófilo e o composto aromático**, sendo ambos importantes para mensurar a velocidade da reação. Esse mecanismo tem, portanto, uma equação de velocidade de **segunda ordem global**, sendo de primeira ordem em relação ao composto aromático e de primeira ordem em relação ao nucleófilo.

$$V = K[Ar][Nu]$$

Na figura abaixo, pode ser observado um diagrama genérico de energia contendo a estrutura dos complexos ativados 1 e 2 e, também do intermediário da reação de substituição nucleofílica pelo mecanismo de adição-eliminação.



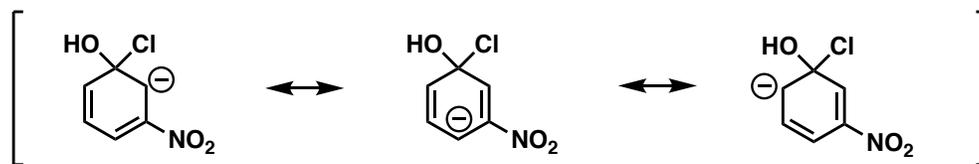
Conforme o Postulado de Hammond, a espécie mais próxima em energia ao ET é a espécie quimicamente mais parecida com seu complexo ativado. Nesse caso, o intermediário é a espécie mais parecida com o complexo ativado 1

(presente no ET1) e, fornece maiores informações sobre a estrutura e a estabilidade do ET1. Portanto, grupos que estabilizem a carga negativa do intermediário também devem estabilizar o complexo ativado 1, diminuindo a energia de ativação associada ao ET1, levando a reações mais rápidas.

***Observação:** Em caso de dúvidas sobre Estados de Transição e complexos ativados revise o material sobre Introdução às Reações Orgânicas deve ser consultado.

Mais que isso, apesar de importante, a estabilização por ressonância sozinha não é, geralmente, suficiente para formar um intermediário aniônico e interromper a aromaticidade. Esse intermediário precisa ser estabilizado por grupos fortemente retiradores de elétrons presentes nas posições *orto/para* ao grupo abandonador. A estabilização pode ocorrer tanto por indução quanto por deslocalização da carga negativa. O grupo retirador de elétrons mais importante para este tipo de reação é o grupo nitro (**NO₂**). Outros grupos retiradores comuns são **CF₃**, **CN**, **CHO**, **COR**, **COOH**, **Br**, **Cl** e **I**.

A posição do grupo retirador deve ser *orto/para* ao grupo abandonador pois, caso contrário, seu efeito será pequeno. Se o grupo retirador estiver em *meta* ao GA, a carga negativa deslocalizada no intermediário não atinge o átomo de carbono ligado ele (figura abaixo). Portanto, a posição *meta* não é uma posição favorável para estabilizar a carga negativa nem por indução nem por deslocalização.

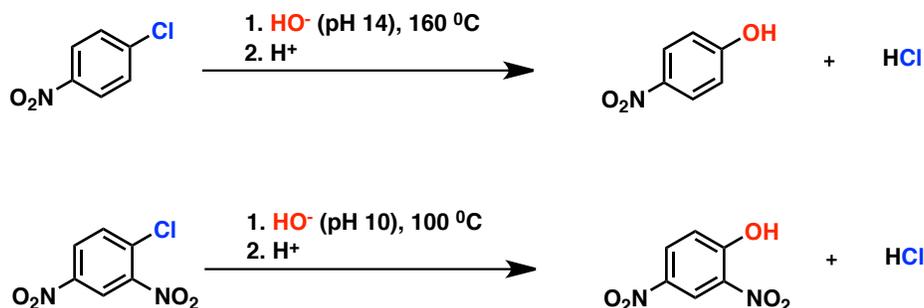


Grupo retirador em *meta*: a carga não atinge o carbono ligado no grupo retirador.

***Observação:** A essa altura do curso de Química Orgânica, o conceito sobre a posição dos grupos em um sistema aromático já deve ser entendido. Se ainda restarem dúvidas, o material contendo Efeitos Químicos e o material sobre Substituição Eletrofílica em Aromáticos devem ser consultados. Para auxiliar ainda mais nos estudos, as estruturas de ressonância formadas se o

grupo retirador de elétrons (GRE) estivesse em *orto* ou em *para* podem ser desenhadas. Sempre lembrando que haverá uma estrutura extra, que é gerada quando a carga negativa atinge o carbono ligado ao nitro (GRE mesomérico). Nessa posição o grupo nitro consegue “puxar” a carga gerando a estrutura extra.

Se houver dois ou mais grupos atraindo elétrons nas posições *orto/para* do anel aromático, o intermediário é ainda mais estável e, a reação de substituição mais fácil. Isso pode ser observado no esquema abaixo através da visualização da temperatura de ocorrência de cada reação. A primeira reação que ocorre utilizando um reagente contendo apenas um grupo retirador (NO₂) e o GA (Cl), ocorre a 160 °C. Já na segunda, o reagente tem a presença adicional de outro grupo nitro e a reação ocorre a 100 °C.

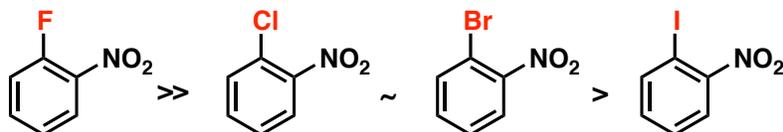


Assim, qualquer **composto aromático que contenha um bom grupo abandonador**, como um halogênio, e um **grupo retirador de elétrons moderadamente forte** (ou mais de um) **em posição *orto/para***, estará sujeito a **substituição por nucleófilos relativamente bons**.

1.1. Grupo abandonador em S_NAr Adição-Eliminação:

A reatividade em termos de grupos abandonadores é diferente do observado em S_N1 e S_N2, onde o fator predominante é a habilidade do GA (estabilidade quando da sua saída e a força da ligação C-GA). Como a quebra da ligação C-GA não ocorre na etapa limitante da velocidade, a habilidade do grupo abandonador não está relacionada com o favorecimento da reação.

Para exemplificar, os compostos halogenados abaixo, que estão colocados em ordem decrescente de reatividade, podem ser observados.



O composto fluorado é o que apresenta a reação mais rápida, apesar do átomo de flúor ser o pior grupo abandonador dentre os halogênios. Isso ocorre porque, além da habilidade do grupo abandonador não influenciar na velocidade da reação, a maior eletronegatividade do flúor estabiliza melhor o intermediário carregado negativamente, que é formado na etapa determinante da velocidade. Enquanto o flúor estiver ligado ao intermediário, ele pode exercer efeito indutivo retirador, estabilizando a carga negativa!

Outros grupos que não são GAs típicos podem aparecer como grupos abandonadores quando o mecanismo for adição-eliminação. Exemplos são os grupos nitro e sulfóxido, péssimos GAs em uma S_N2 .

1.2. Nucleófilos e solvente em S_NAr Adição-Eliminação:

Como os nucleófilos participam da etapa determinante da velocidade, melhores nucleófilos levam a reações mais rápidas. A ordem de nucleofilicidade é similar a de uma reação S_N2 , onde compostos carregados e com HOMO de maior energia mostram melhores resultados. Nucleófilos típicos da reação que ocorre através de Adição-eliminação são alcóxidos e sulfetos, por exemplo.

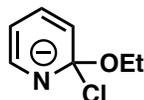
O solvente utilizado deve ter características similares aos melhores solventes para uma reação de S_N2 , ou seja, com uma polaridade controlada e apróticos. Dessa forma, não há solvatação do nucleófilo.

Uma típica S_NAr por mecanismo de adição-eliminação tem:

- * Grupos centrados em Oxigênio ou Nitrogênio, ou cianeto como Nu;
- * Um halogênio como GA;
- * Um ou mais grupos NO₂, C(O)R, ou CN em *o/p* ao GA.

1.3. S_NAr Adição-Eliminação em heterociclos:

A substituição através desse mecanismo pode também ocorrer em sistemas heterocíclicos, como 2-haloquinolinas ou 2-halopiridinas, onde o potencial GA está ao lado do heteroátomo. Dessa forma, com a adição do nucleófilo, a carga negativa em uma das estruturas de ressonância do intermediário atinge o heteroátomo, que é mais eletronegativo do que o carbono. Isso indica que a carga negativa será melhor estabilizada no intermediário e no complexo ativado I/ETI. Quando o GA estiver na posição 4, isso também acontece.

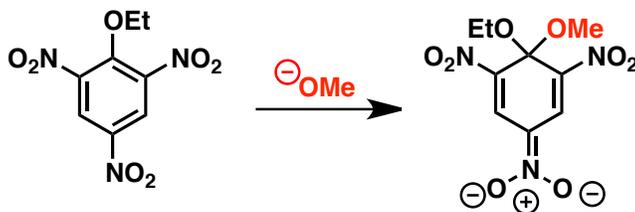


Intermediário melhor estabilizado com GA na posição 2 ou 4.

Piridinas são mais reativas do que os benzenos correspondentes para esse tipo de reação. Isso se deve ao fato de possuírem um átomo mais eletronegativo em sua estrutura.

1.4. Evidências experimentais que suportam o mecanismo de adição-eliminação

A reação abaixo produz um sal estável que foi isolado e caracterizado. Esse composto foi isolado pela primeira vez por Jacob Meisenheimer, que propôs a estrutura que mais tarde foi confirmada por RMN.

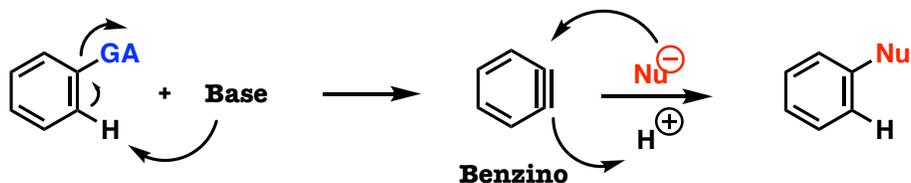


Outro fato que suporta esse mecanismo é que a natureza do grupo abandonador tem pouco efeito no curso da reação, como comentado anteriormente.

2. Mecanismo eliminação-adição

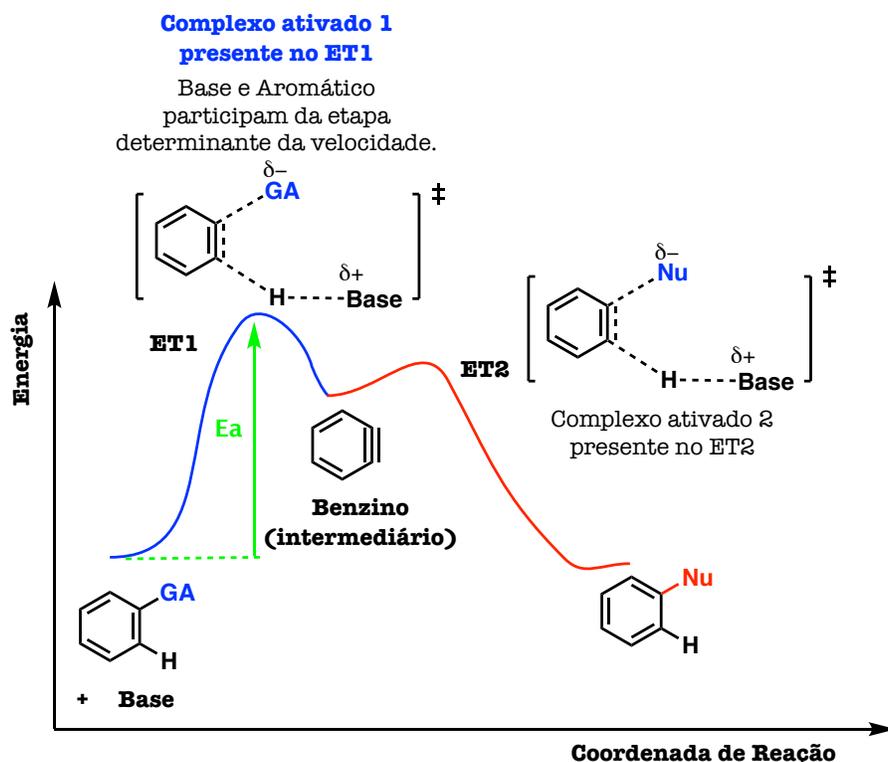
Um anel benzênico contendo um bom grupo abandonador pode sofrer substituição nucleofílica aromática, mesmo sem a presença de grupos fortemente retiradores de elétrons nas posições *orto/para*. Para que isto ocorra, **o composto aromático precisa ser tratado com uma base forte o bastante para abstrair um próton aromático**.

Quando a base retira o hidrogênio, os elétrons σ que ligam o hidrogênio ao carbono são doados ao carbono contendo o grupo abandonador, causando a saída desse. Isso leva a formação de um intermediário chamado **BENZINO**. O benzino reage com o ácido conjugado da base utilizada inicialmente e/ou com outra espécie, levando a re-aromatização do sistema com a adição de um próton e do nucleófilo.



A ordem do mecanismo agora é invertida: primeiro ocorre a eliminação (perda do próton e do GA), depois a adição (do próton e do nucleófilo/base) restituindo a aromaticidade.

Como a formação do benzino (primeira etapa) requer a interrupção da aromaticidade, essa etapa é a determinante da velocidade (etapa com maior energia de ativação). A segunda etapa é a etapa rápida pois, envolve a restituição da aromaticidade. O perfil energético de reações de substituição nucleofílica pelo mecanismo eliminação adição pode ser visto abaixo.



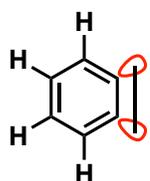
Esse mecanismo é facilitado por efeitos eletrônicos que favoreçam a remoção do próton. Quando, por exemplo, haletos de arila são tratados com bases fortes esses atuam como ácidos. O halogênio do anel torna o hidrogênio *orto* a si um pouco mais ácido do que os demais e, a base o remove. Após, ocorre a saída do halogênio e a formação de uma nova ligação π (benzino). Após a re-aromatização, ocorre a formação dos produtos.

2.1. Estrutura do BENZINO:

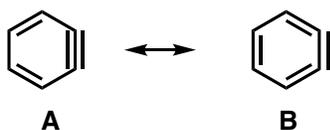
Existem várias representações estruturais do benzino, a mais utilizada é a aquela na qual o benzino é similar ao benzeno, mas com uma ligação π adicional

no plano do anel, entre dois orbitais sp^2 . É **uma ligação tripla anormal!!!** Já que não há orbital p disponível para formar essa terceira ligação, pois os carbonos continuam hibridizados sp^2 . Cálculos de orbitais moleculares indicam que existe uma ligação adicional entre os carbonos e que a força dessa ligação é muito menor do que a força de uma ligação tripla normal. Além disso, esta ligação tem comprimento de 1,35 Å, cerca de 0,05 Å menor do que a ligação C-C normal de um aromático.

Os carbonos acetilênicos do benzino não possuem hibridização sp pois, o anel força os ângulos de ligações a um valor aproximadamente de 120°, em vez de 180°. Assim, a hibridização fica próxima a sp^2 . A ligação π está no plano do anel e, é muito fraca, instável e reativa devido ao pequeno entrosamento entre os orbitais com hibridização sp^2 . Grupos que possuem tipicamente efeito mesomérico, só possuem efeito indutivo sobre os elétrons da tripla do benzino, já que esses estão fora do sistema π e não podem ser deslocalizados.

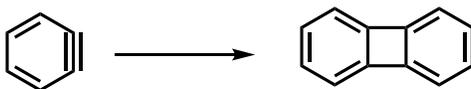


**Tripla
Ligação π anormal sp^2-sp^2**



A forma de ressonância (**A**)
é a que mais contribui
para o híbrido (é a mais estável)

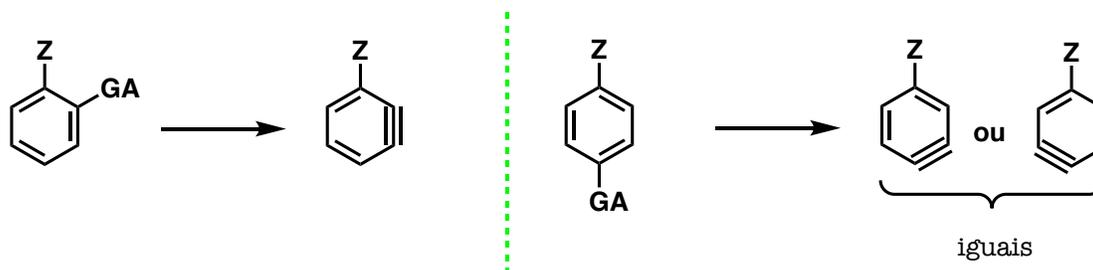
Como o benzino é muito reativo, uma vez formado e, se na ausência de nucleófilo, ocorre uma dimerização.



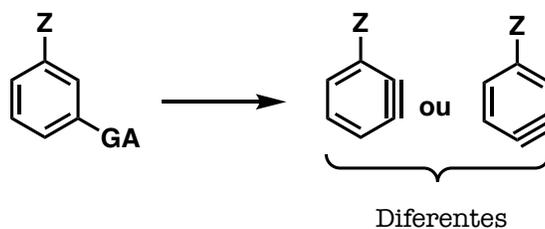
2.2. Regiosseletividade na formação do benzino:

Os grupos substituintes do sistema aromático podem interferir na regiosseletividade de formação da tripla. Se eles estiverem nas posições *o/p* em relação ao GA, não existe escolha e somente um tipo de benzino é formado:

Somente uma forma de benzino é possível!



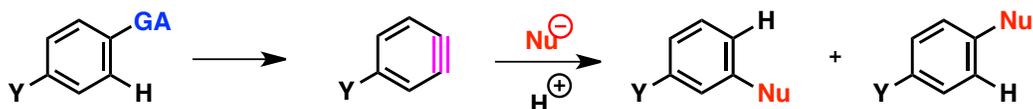
No entanto, se o grupo substituinte estiver na posição *meta* em relação ao GA, duas opções são possíveis e, a posição da tripla dependerá do efeito químico do substituinte. O hidrogênio mais ácido é removido, ou seja, quando estiverem presentes grupos retiradores de elétrons (GREs), o hidrogênio *orto* a ele é removido. Já, quando um grupo doador de elétrons está presente, o hidrogênio *para* a ele é removido.



***Observação:** Se houver dúvida sobre a razão de o hidrogênio *orto* a um GRE e o hidrogênio *para* a um GDE serem mais ácidos do que os demais, os conceitos de efeitos químicos e de acidez e basicidade devem ser revisados. Apenas uma observação sobre o caso de GDE deve ser feita: mesmo para GDE com efeito mesomérico, o hidrogênio *para* é que sofre menor efeito de doação, sendo mais ácido. Isso ocorre, pois uma vez abstraído, os elétrons da ligação C-H ficam em orbital sp^2 (explicado no item 2.1) e o grupo só tem efeito indutivo (efeito que diminui com a distância).

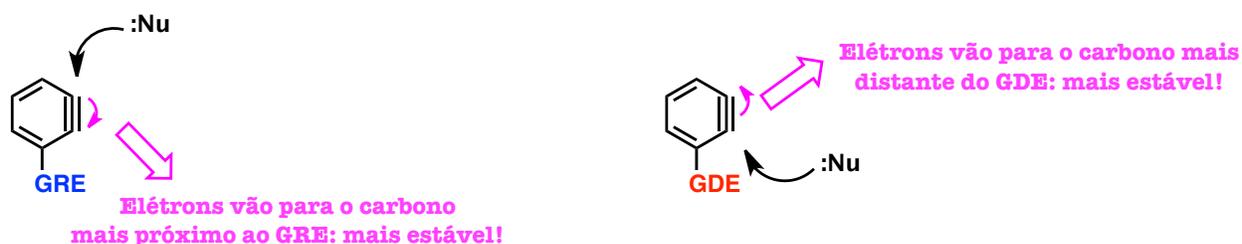
2.3. Regiosseletividade na etapa de re-aromatização:

Uma característica desse mecanismo é o padrão de substituição do produto. O nucleófilo não precisa entrar no mesmo lugar onde o grupo abandonador estava ligado.



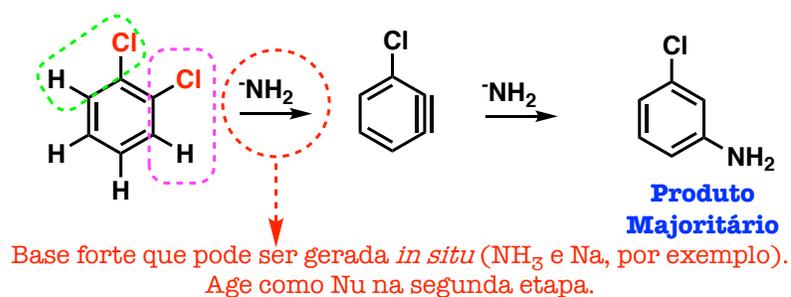
Na etapa de adição, ocorre a captura do nucleófilo pelo benzino, seguida pela protonação que leva ao produto de substituição. A adição do nucleófilo pode ocorrer em qualquer uma das pontas do benzino e, quando existe(m) substituinte(s) as posições não são equivalentes, podendo levar a misturas de produtos.

Grupos retiradores de elétrons favorecem a adição do nucleófilo na ponta mais distante da tripla ligação levando a uma maior estabilização da carga negativa em desenvolvimento. GDEs tem efeito oposto. Porém, a seletividade normalmente não é alta e a formação de ambos os produtos é comum.

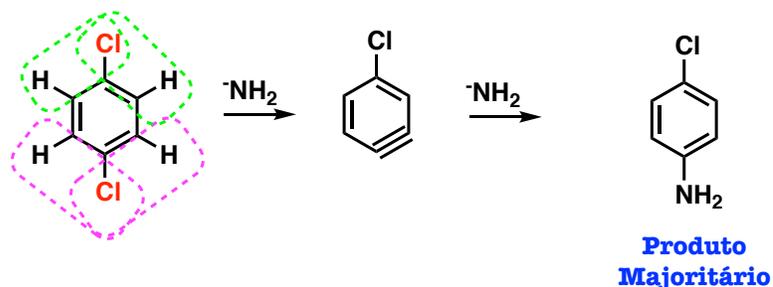


Alguns exemplos sobre a regiosseletividade da formação e reação do benzino (itens 2.2 e 2.3) podem ser observados abaixo:

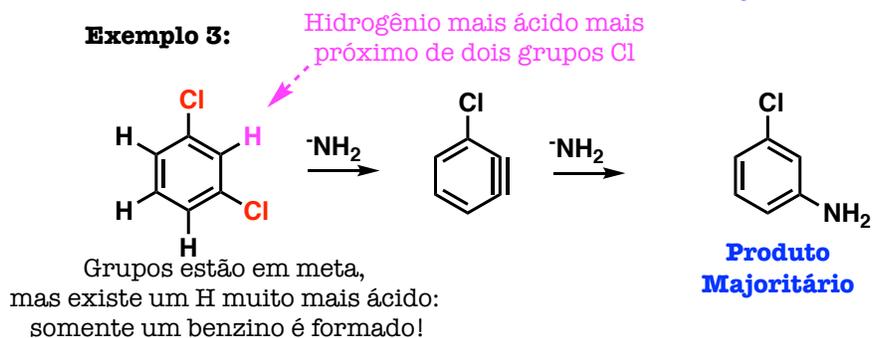
Exemplo 1:



Exemplo 2:



Exemplo 3:



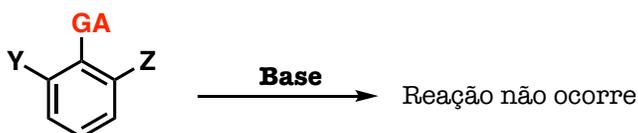
2.4. Evidências experimentais que suportam o mecanismo eliminação-adição:

Há um forte suporte experimental para a proposição do mecanismo via benzino. A primeira peça de evidência reside na habilidade do grupo abandonador. Para os halogênios a ordem de reatividade desvia significativamente daquela verificada no mecanismo adição-eliminação: **Br > I > Cl >> F**. Isso indica que um mecanismo diferente está atuando.

A identidade do grupo abandonador também afeta a etapa que é determinante da velocidade. Quando o grupo abandonador é Br ou I, a remoção do próton é determinante da velocidade. Quando o grupo abandonador é Cl ou F, a clivagem da ligação C-GA é determinante da velocidade. Para que se entenda isso, deve-se prestar atenção na etapa de eliminação. Para os halogênios mais

eletronegativos o efeito indutivo deixa o próton mais ácido e a maior dificuldade é rompimento da ligação C-GA e não a abstração do próton. Já para Br e I, cujo efeito retirador é menor, a parte mais lenta é a remoção do próton.

Uma outra pista importante sobre a natureza dessa reação é fornecida pelo fato de que, em substratos onde há substituintes nas duas posições *orto* ao grupo abandonador (GA), a reação não ocorre, já que o intermediário benzino não pode ser formado.



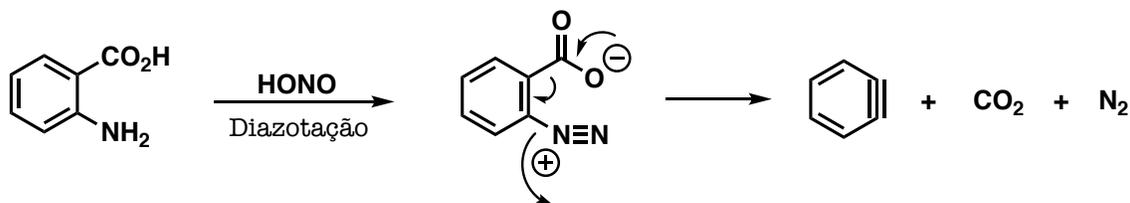
O padrão de substituição do benzino (regiosseletividade na etapa de adição do nucleófilo), levando a produtos diferentes, dependendo dos grupos substituintes, também pode ser encarado como uma evidência desse mecanismo.

Todavia, a evidência mais convincente para esse mecanismo pode estar associada com o próprio intermediário benzino. Apesar de ele nunca ter sido isolado, ele foi estudado sob argônio a 8K e, seu espectro foi feito durante o progresso da reação.

2.5. Outros modos de gerar o benzino:

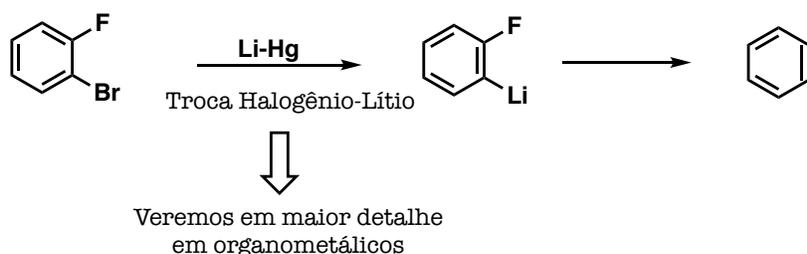
Existem diversas maneiras de gerar o intermediário benzino que não envolvem a abstração de um próton. Provavelmente a mais conveniente é utilizar ácidos *orto*-aminobenzóicos. A diazotação do grupo amino fornece um ótimo GA (N₂) e, em meio básico, o ácido carboxílico pode descarboxilar.

***Observação:** Essas reações, diazotação e descarboxilação, ainda não foram vistas. O importante aqui é ressaltar que há diferentes maneiras de gerar benzino.



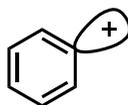
O benzino também pode ser gerado a partir de *orto*-dihalobenzenos. Uma reação com almálgma de lítio ou magnésio resulta na troca metal-halogênio, formando um organometálico. Esse organometálico decompõe gerando o benzino.

***Observação:** Essa reação será vista em material que contemple a formação de organometálicos.



3. Mecanismo via intermediário íon diazônio

Como comentado anteriormente, se a substituição nucleofílica em aromáticos seguir o mecanismo S_N1 , deve haver a formação de um cátion arílico. A formação desse cátion não é muito fácil, pois a carga positiva estará localizada em orbital sp^2 e, não é deslocalizada pelo sistema π . Isso ocorre, pois o orbital p está envolvido com o sistema π da aromaticidade. Adicionalmente, cátions arílicos não podem assumir geometria linear favorável à estabilização da carga positiva.



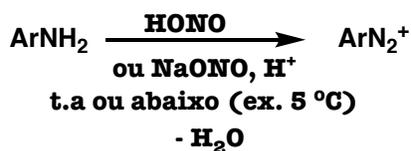
Cátion arila:

Somente estabilizado por efeito indutivo, pois a carga fica em orbital sp^2 (não está conjugada)

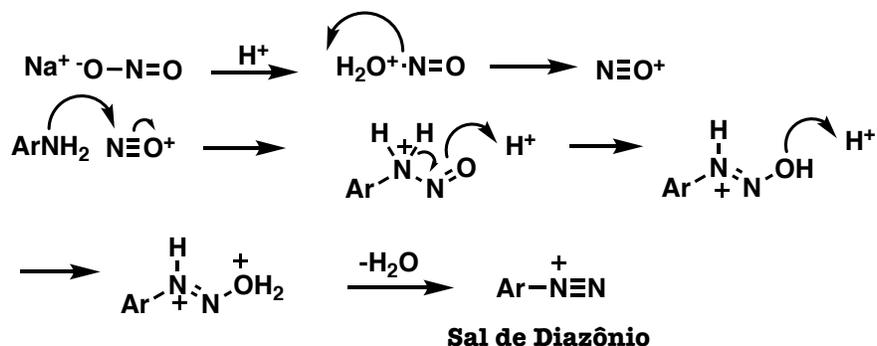
Conseqüentemente a energia necessária para gerar o cátion arílico, em reações SN_1 , pode ser suplantada **somente** se sais de diazônio forem os materiais de partida. Isso ocorre, porque a molécula de N_2 , que é muito estável, é produzida como o outro produto e, é a força propulsora da reação. Além disso, como o nitrogênio é continuamente eliminado da mistura, por ser volátil, a eliminação é irreversível e, o sal de diazônio é gradualmente convertido no cátion arila.

Esse é um mecanismo comum para substituição nucleofílica em aromáticos. Nesse caso, o grupo abandonador não é o haleto nem um sulfonato, como em muitas reações de substituição nucleofílica em aromáticos, mas sim uma molécula de nitrogênio perdida pelo sal de diazônio (um ótimo GA, uma molécula neutra!).

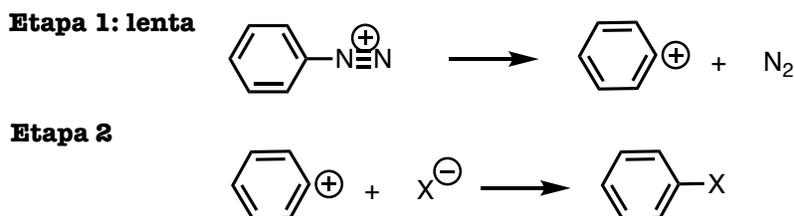
Os íons de diazônio têm grande aplicação como intermediários devido a grande habilidade do N_2 como grupo abandonador. Esses íons são, geralmente, preparados *in situ* através de reações da anilina com o ácido nítrico.



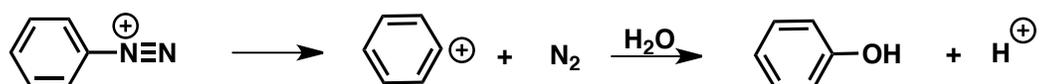
Diferentemente dos íons de diazônio alifáticos, que se decompõem muito rapidamente em nitrogênio molecular e íon centrado no carbono, os íons aril diazônios são estáveis o suficiente para existir em solução, a temperatura ambiente ou abaixo e, alguns podem ser isolados como sais com contra-íons não nucleofílicos. A formação desses íons envolve a adição de ^+NO ao grupo amino seguida da eliminação de H_2O .



Após a formação do sal de diazônio, uma simples decomposição térmica (elevação da temperatura), basta para clivar a ligação C-GA. Uma vez formado, o cátion arila reage imediatamente com o melhor nucleófilo no meio.



Por ser um eletrófilo forte esse cátion reage mesmo com nucleófilos muito fracos. Quando o melhor nucleófilo do meio é água, é produzido fenol.

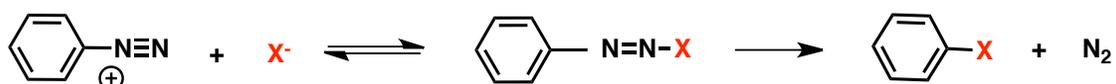


Estudos cinéticos mostram que a reação é de primeira ordem com relação ao sal de diazônio e primeira ordem global. A etapa lenta da reação é a liberação de N_2 para formação do cátion arila. Como o nucleófilo não está envolvido na etapa determinante da velocidade, a reação é uma $\text{S}_{\text{N}}1$ para substituição aromática. Aliás, esta é a maior evidência da ocorrência deste tipo de mecanismo.

3.1. Outros mecanismos via íon diazônio:

Com outros nucleófilos, sais de diazônio podem reagir de acordo com outros mecanismos. Existem alguns mecanismos gerais que levam a substituição nucleofílica em aromáticos via íon diazônio.

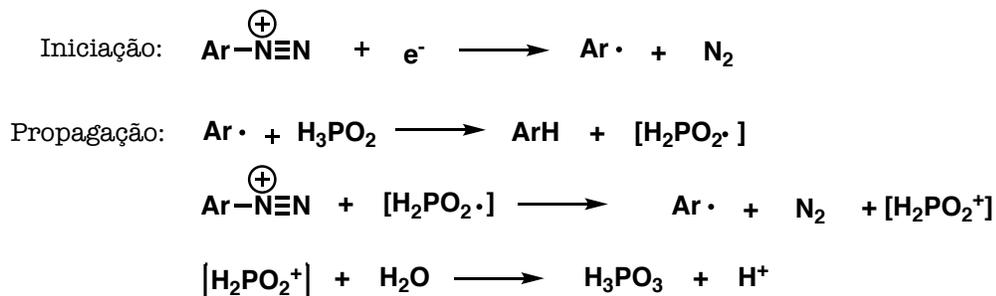
A reação a partir de sais de diazônio também pode ocorrer via formação de um aduto que é decomposto, liberando N₂ e o produto.



A transformação acontece sem a presença de catalisador metálico e, leva geralmente a altos rendimentos. O mecanismo desta reação não foi estudado em detalhes. Íons azida reagem com sais de diazônio através desse mecanismo.

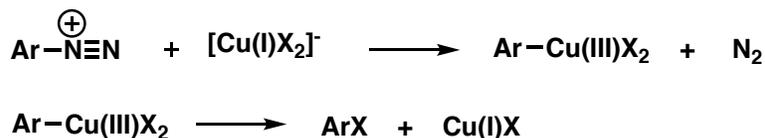


Outros mecanismos são possíveis, porque certos nucleófilos reduzem o sal de arildiazônio para formar radical livre. Este radical perde nitrogênio molecular, formando um radical arila muito reativo que reage direta ou indiretamente com o nucleófilo. Um exemplo, é a reação com ácido fosfórico e borohidreto de sódio.



A substituição também pode ocorrer através da transferência de elétrons, favorecida pela presença de sais de cobre como catalisadores. É um processo de

redução catalisado por cobre chamado de **Reação de Sandmeyer**. O elétron vem do Cu(I), que pode ser adicionado ou formado *in situ* a partir de Cu(II) por reação redox (adição oxidativa de Cu(I)). O radical diazo é formado e se fragmenta em radical arila e N₂.



Brometos e iodetos de arila são, normalmente, preparados a partir de sais de diazônio através deste processo, que é conhecido como reação de Sandmeyer.

Íons diazônio também podem estar envolvidos em outros tipos de reações radicalares. Os íons aril diazônio são usados para a formação de ligações C-C através deste tipo de reação.

4. Bibliografia

Material baseado ou retirado de:

