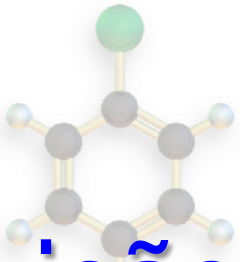
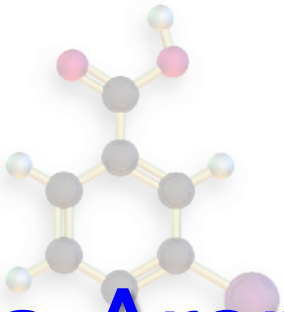
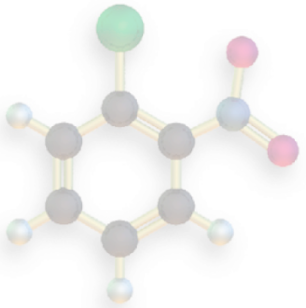


Chlorobenzene

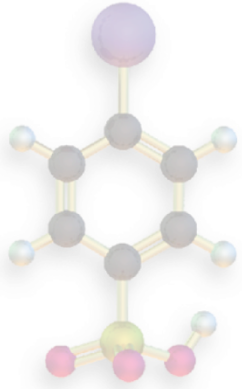


meta-Bromobenzoic acid

Substituição Eletrofílica Aromática S_EAr

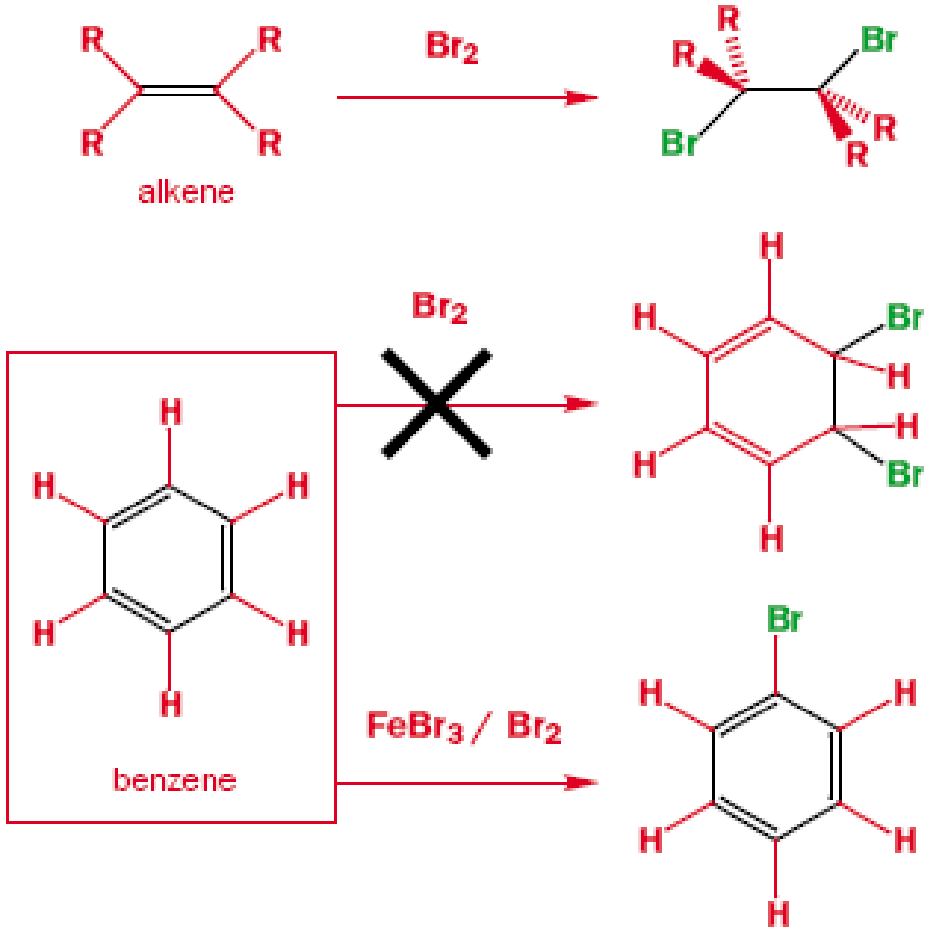


ortho-Chloronitrobenzene

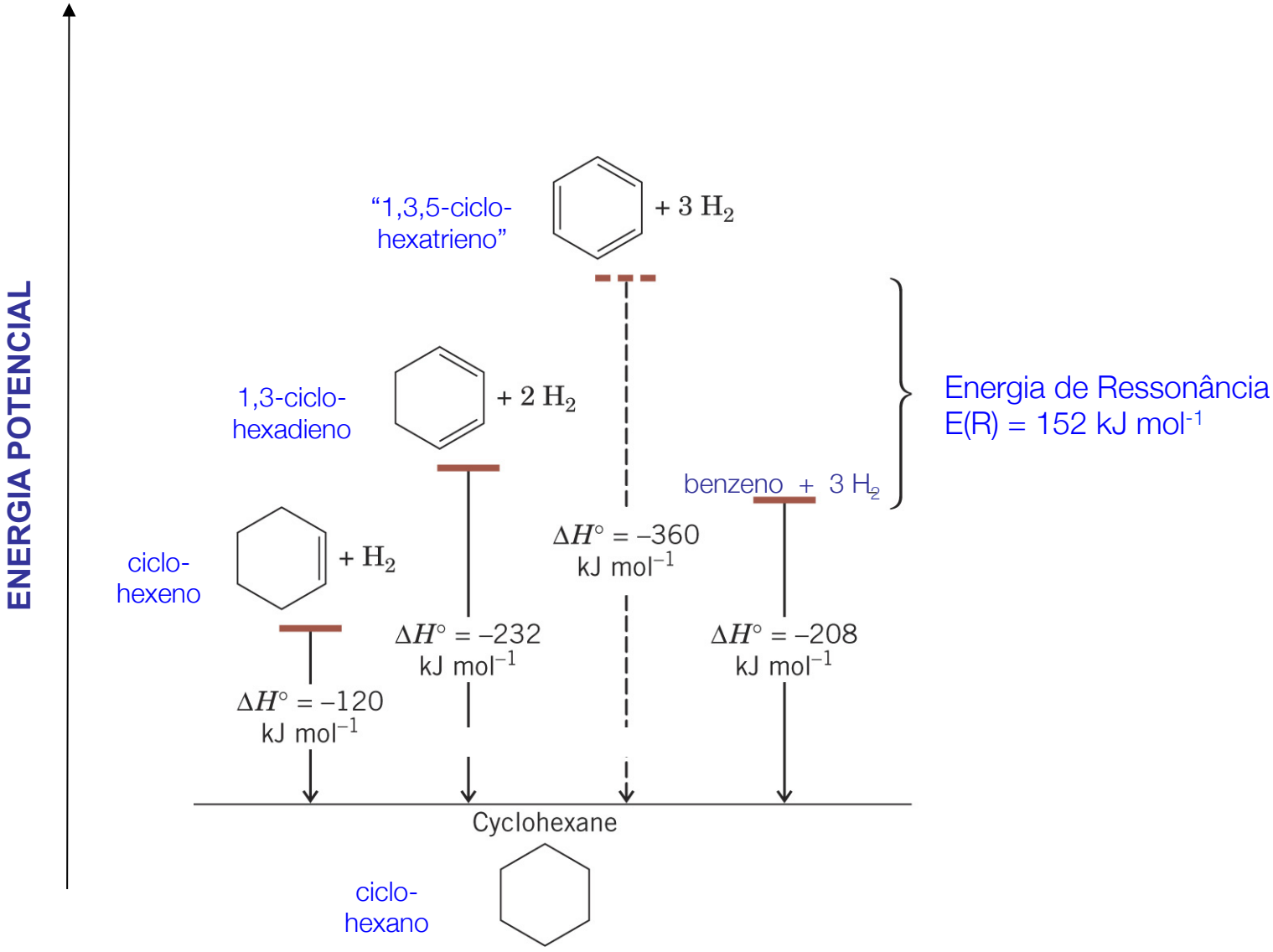


para-Iodobenzenesulfonic acid

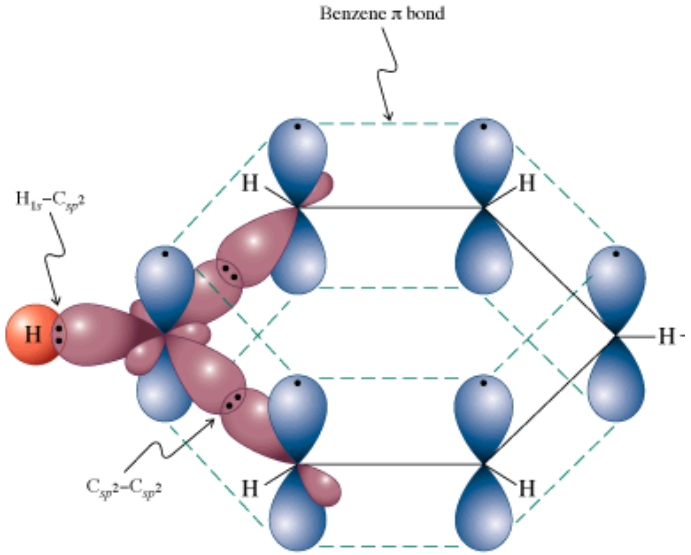
Aromaticidade - reatividade

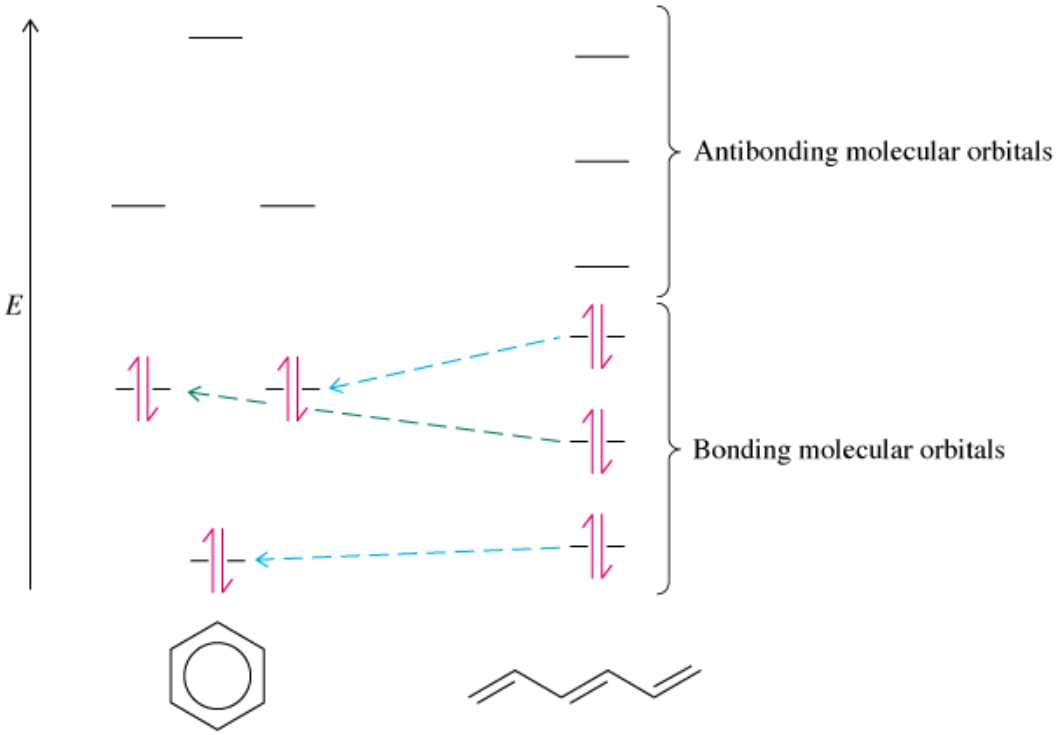


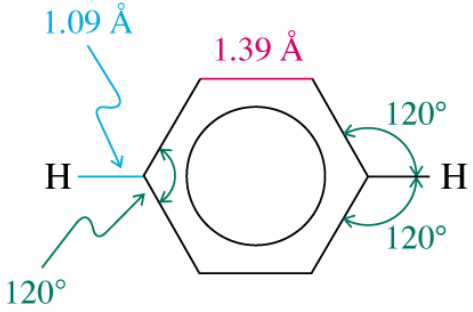
Aromaticidade - estabilidade

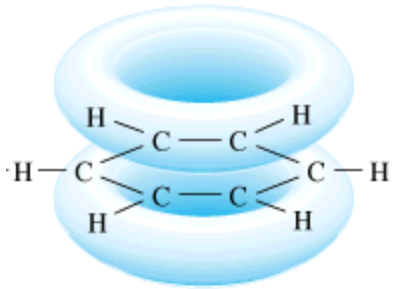


Aromaticidade - estrutura

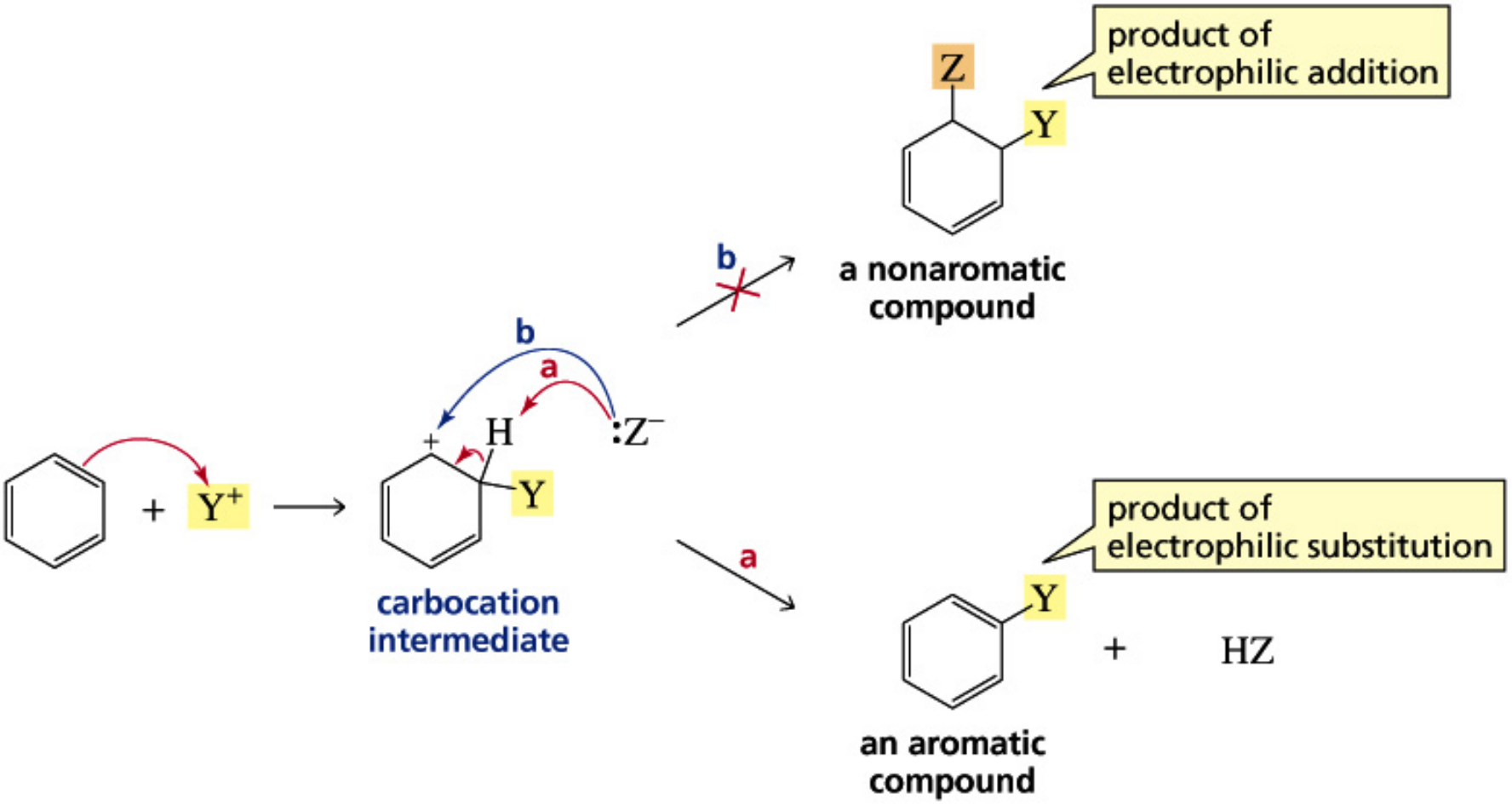




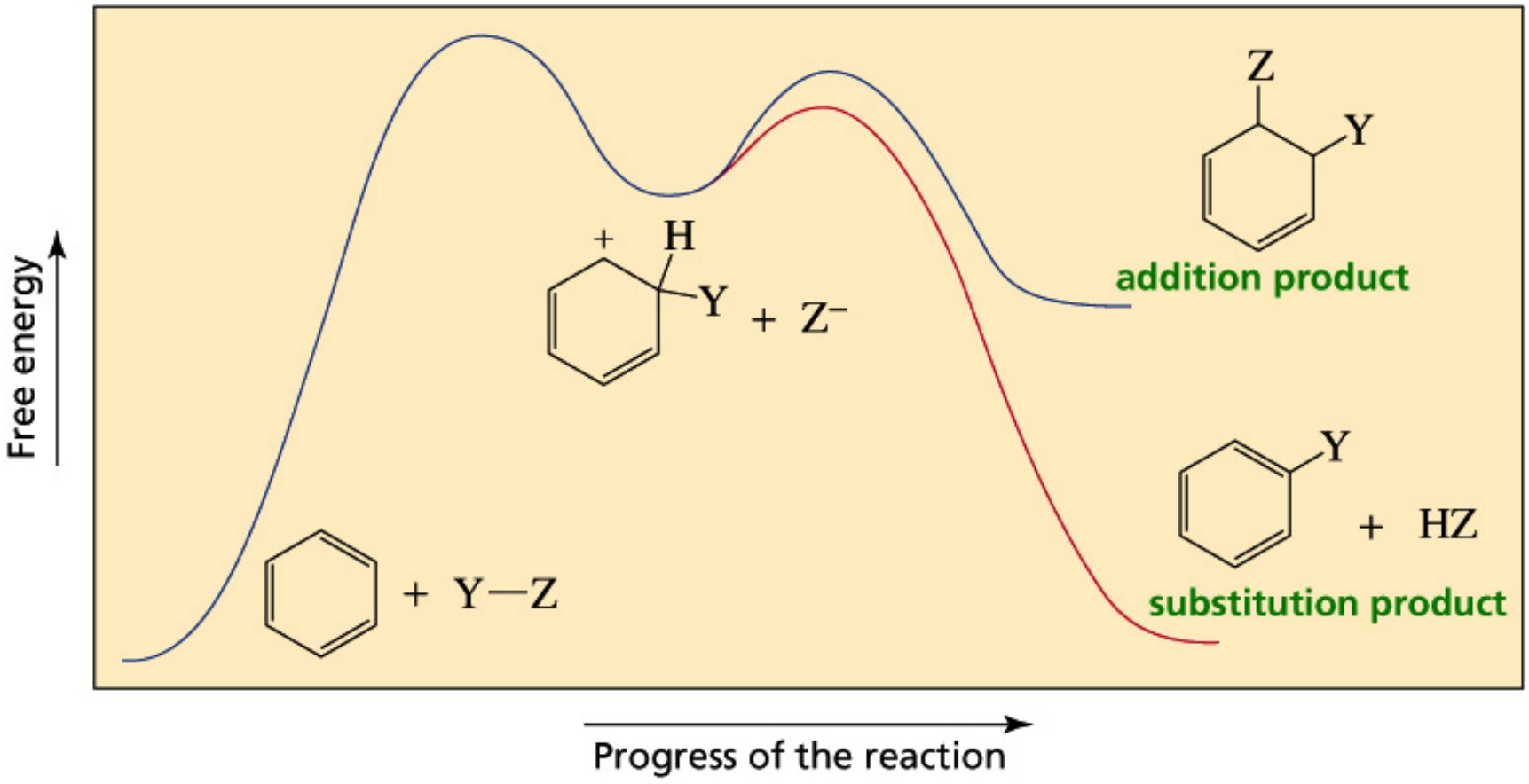




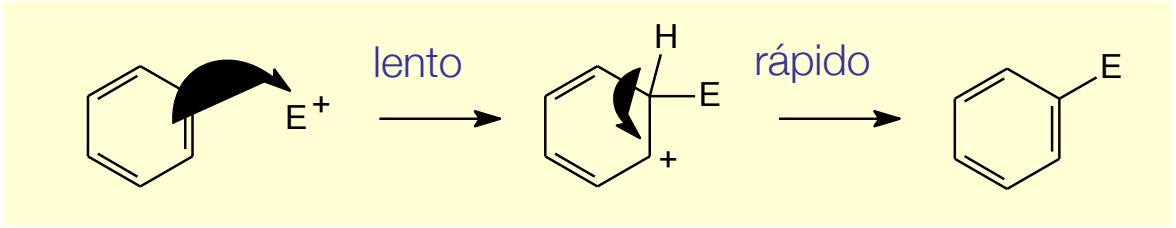
Reação do nucleófilo benzeno com eletrófilo

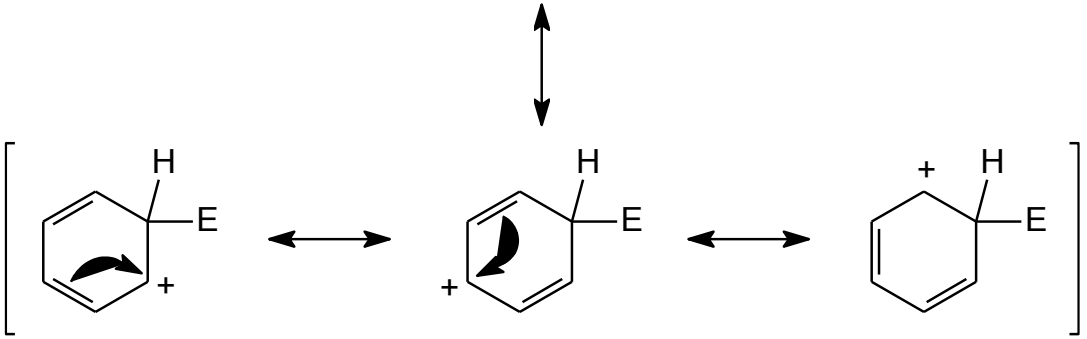


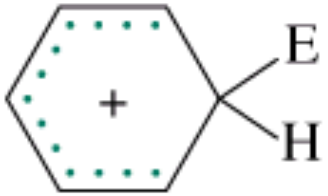
Reação de Substituição *versus* Adição



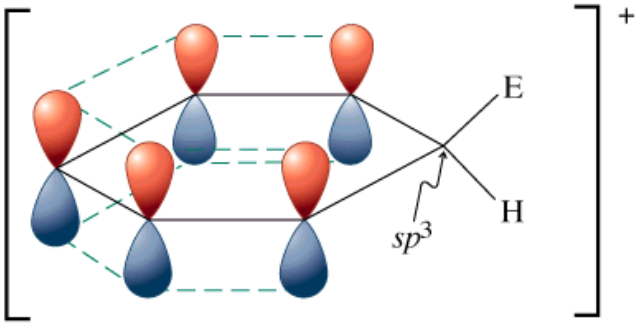
Mecansimo da Substituição Eletrofílica Aromática S_EAr



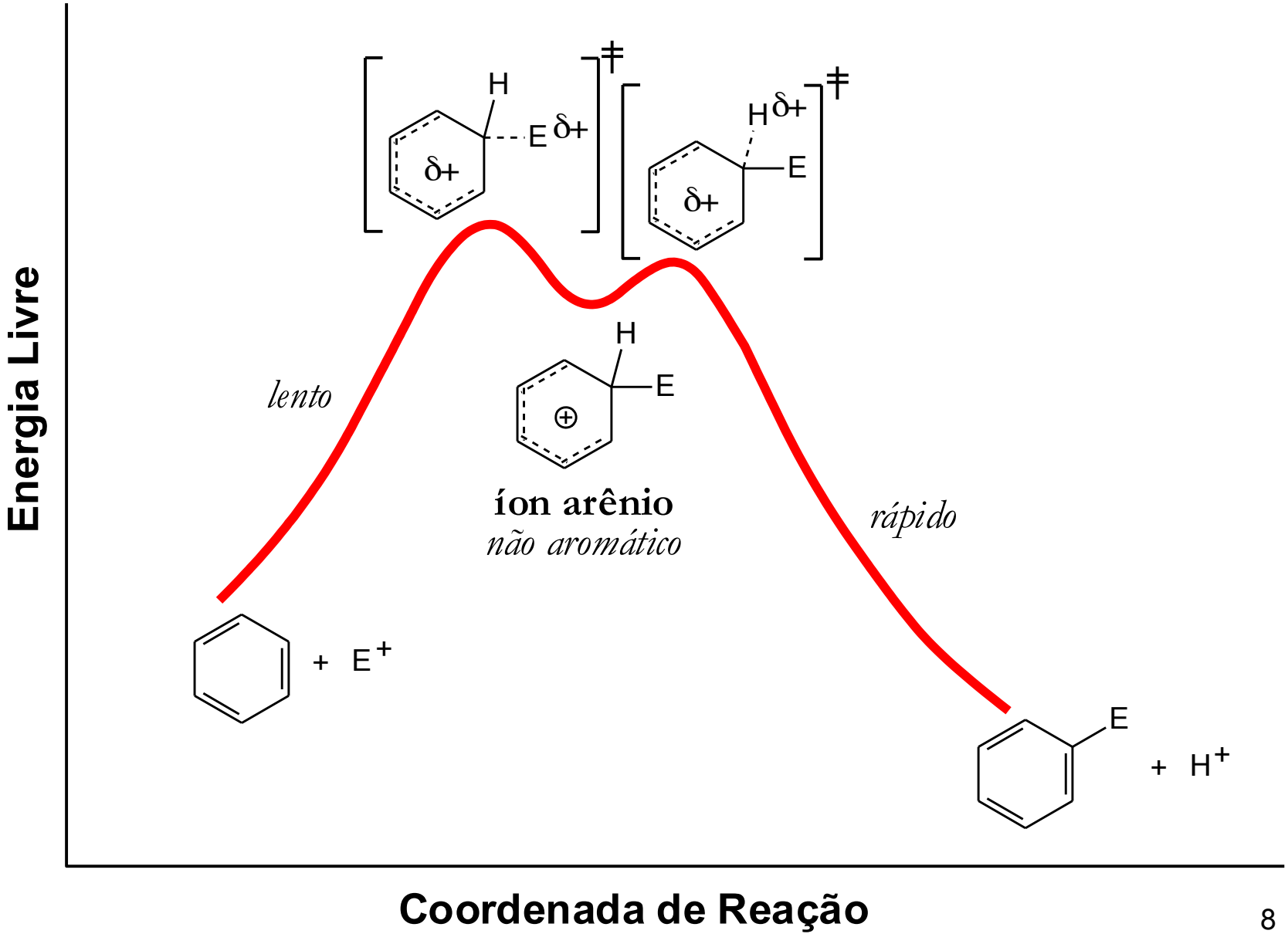




íon arênio ou intermediário de Wheland

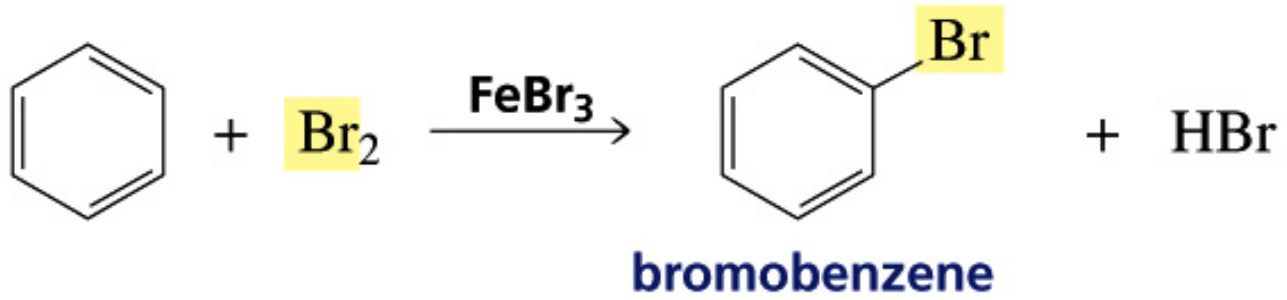


Mecanismo S_EAr – Diagrama de Energia

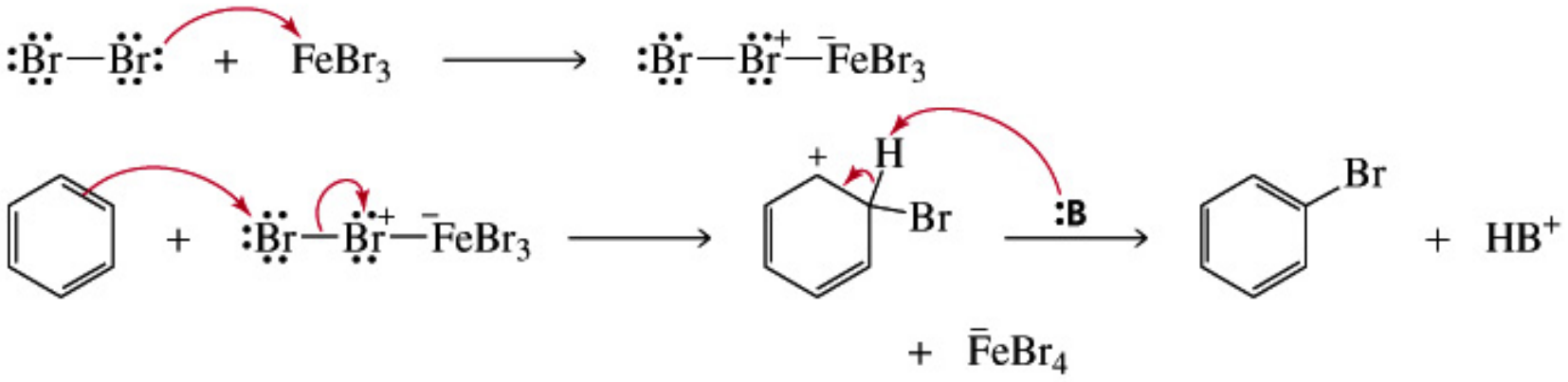


Reações de S_EAr: Halogenação do Benzeno

Bromação:



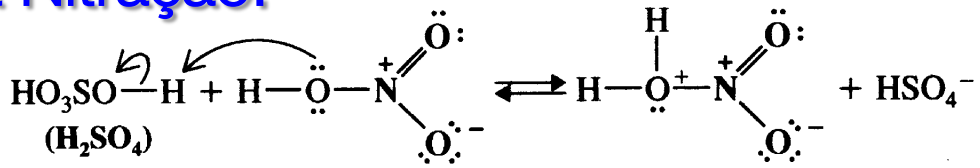
Mecanismo da Bromação:



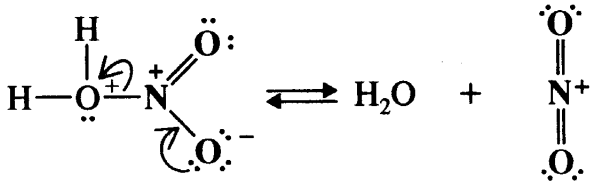
Nitração do Benzeno

Mecanismo da Nitração:

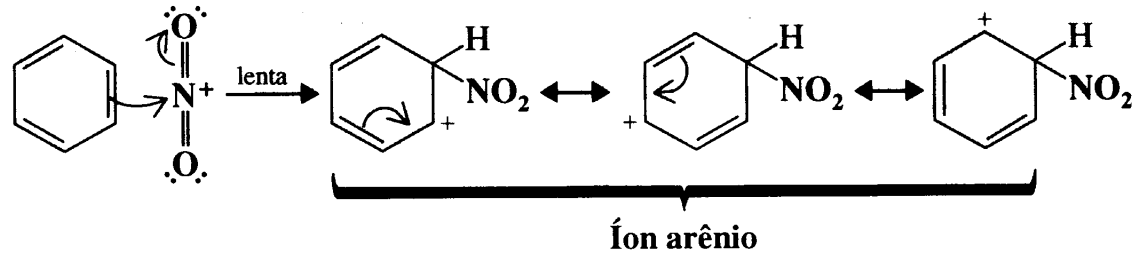
Etapa 1



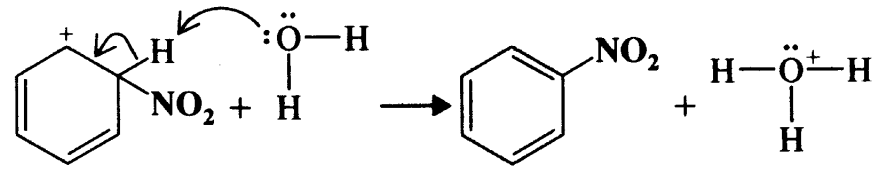
Etapa 2



Etapa 3

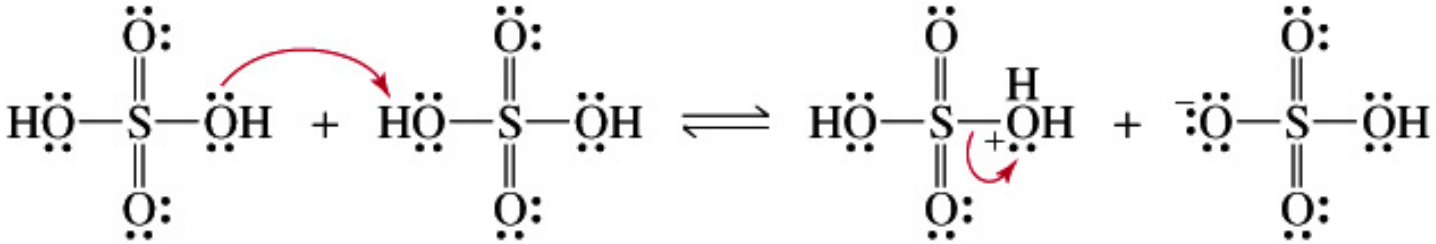


Etapa 4

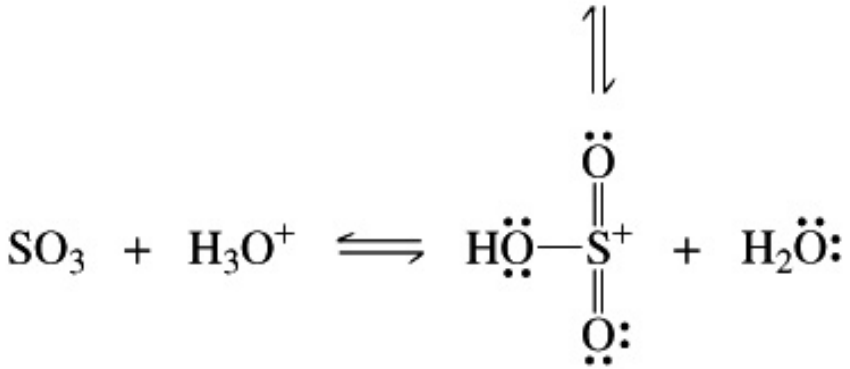


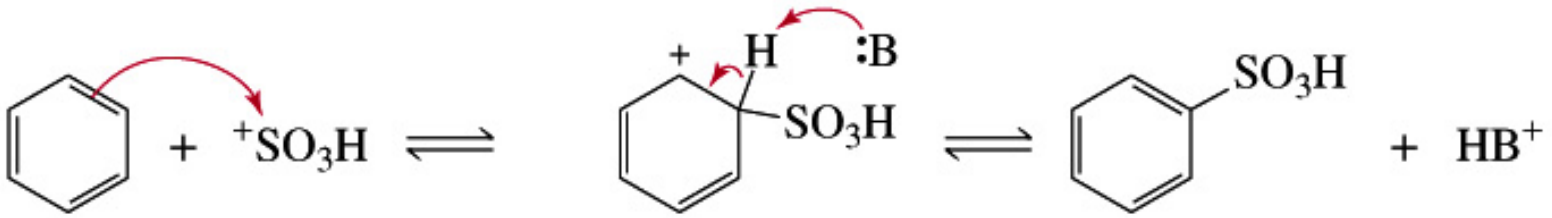
Sulfonação do Benzeno

Mecanismo da Sulfonação:

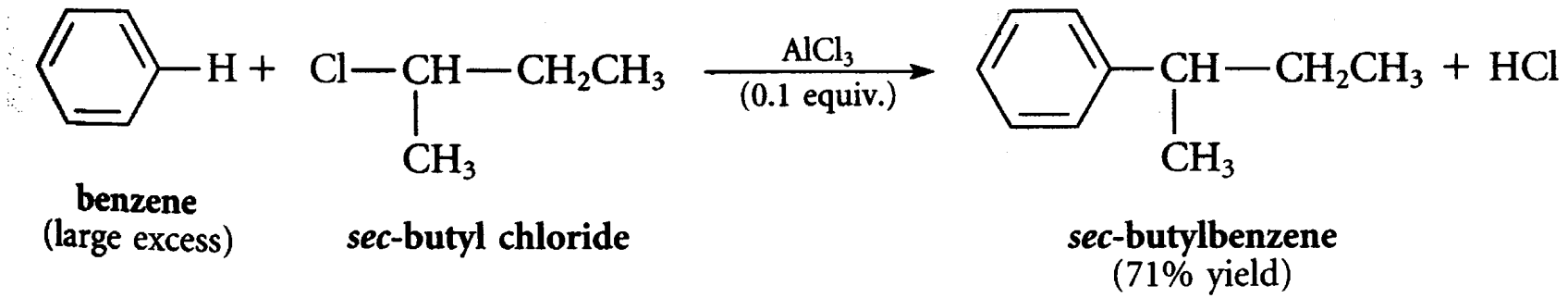


ácido sulfúrico



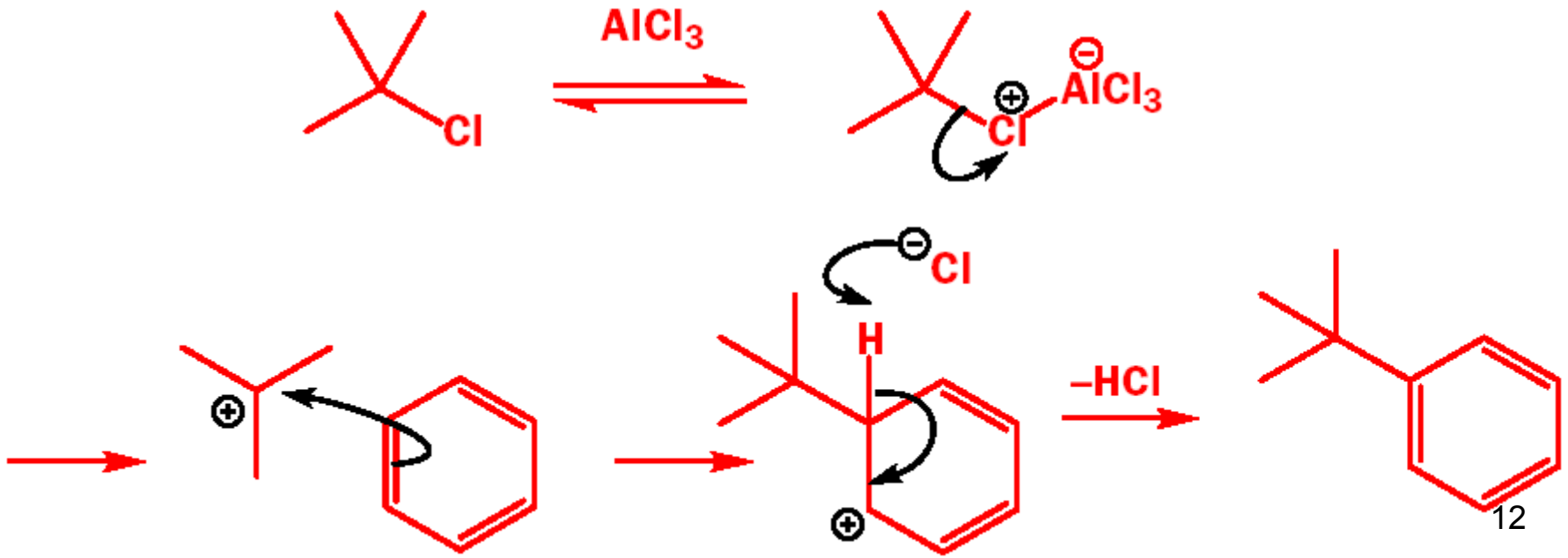


Alquilação de Friedel-Crafts

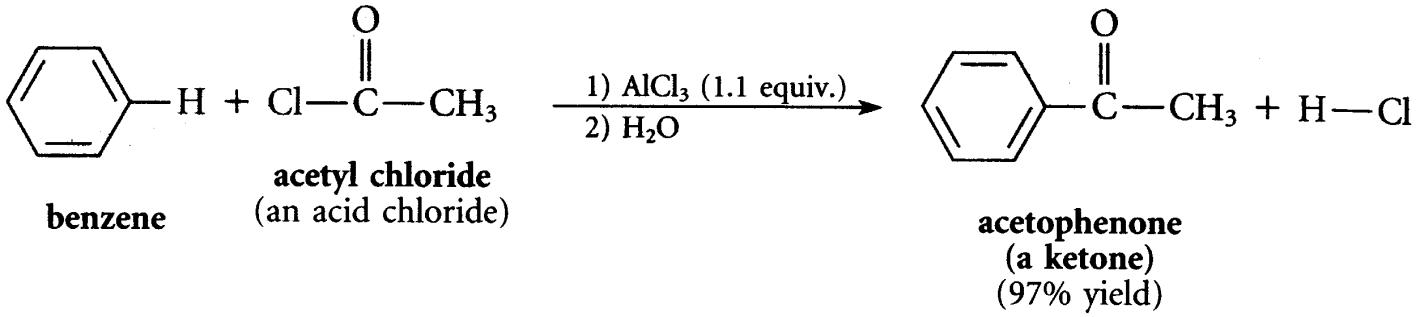


Reação ocorre com quantidades catalíticas de $AlCl_3$! Porque?

Mecanismo da Alquilação de Friedel-Crafts

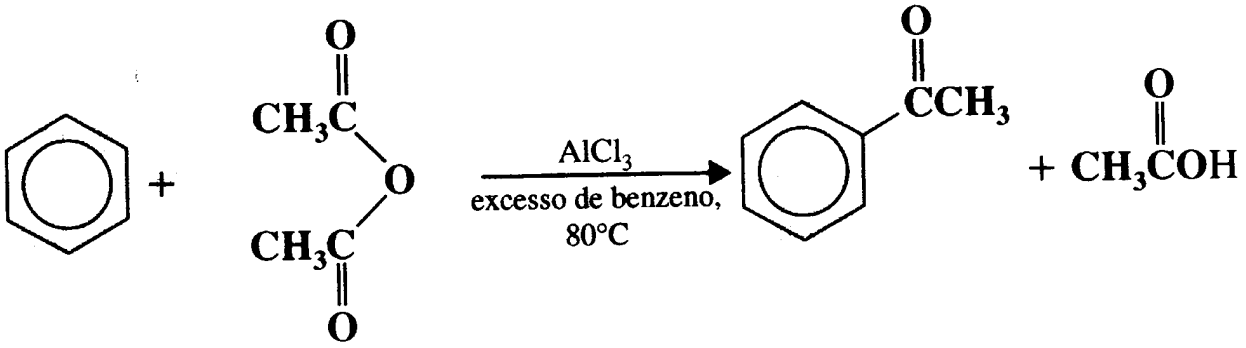


Acilação de Friedel-Crafts



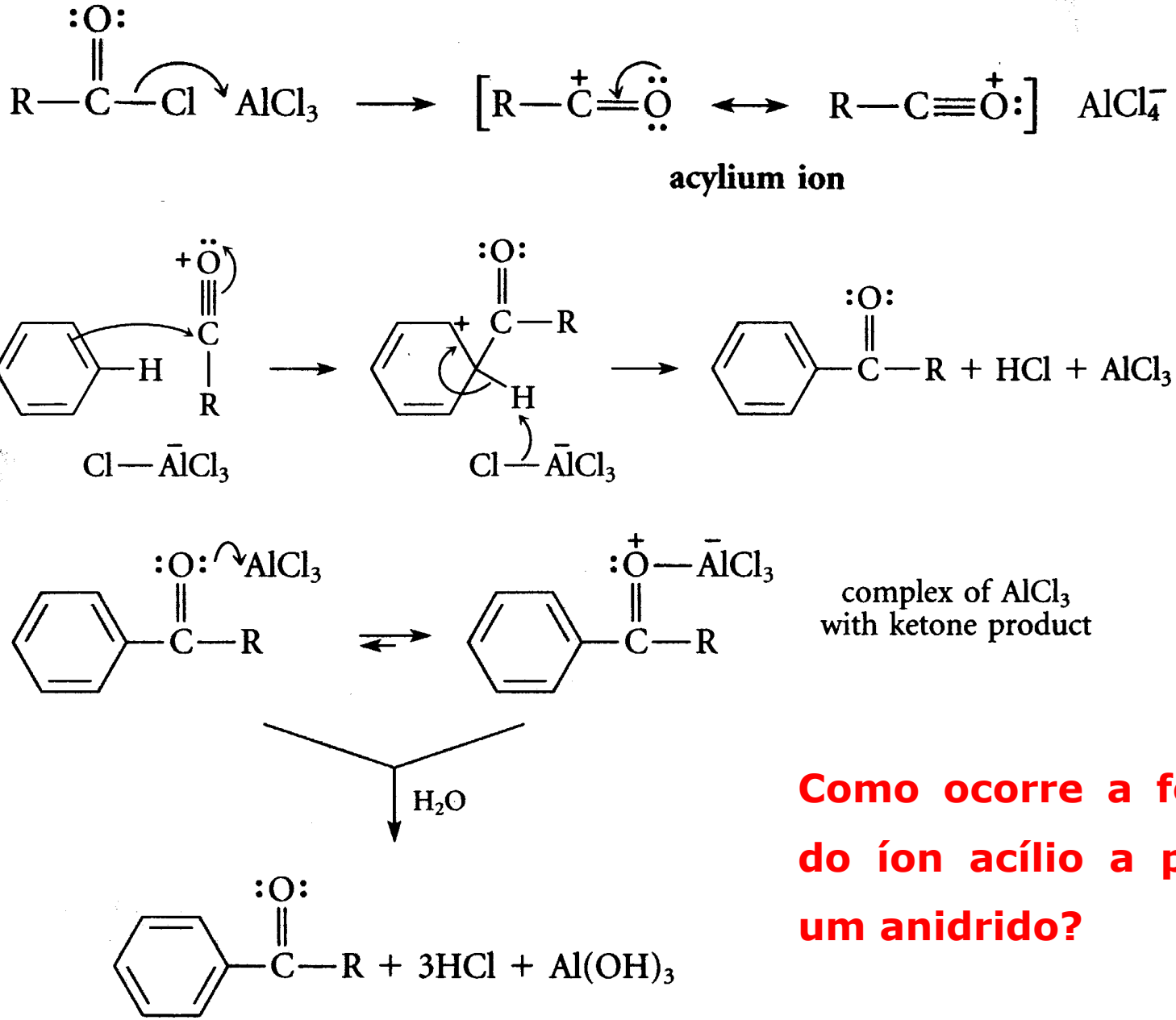
benzene — **acetyl chloride** (an acid chloride) — **acetophenone (a ketone)** (97% yield)

Reação ocorre somente com quantidades estequiométricas de $AlCl_3$! Porque?



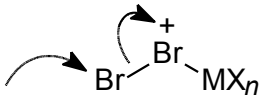
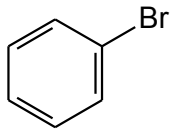
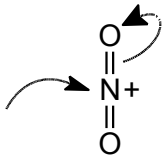
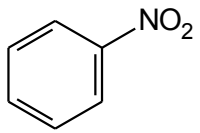
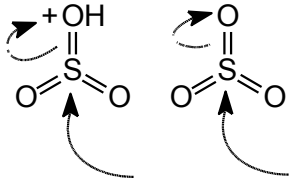
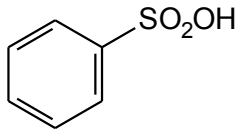
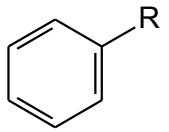
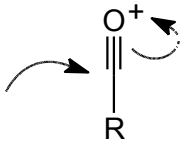
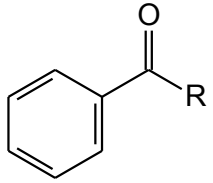
Anidrido acético (um anidrido de ácido carboxílico) — **Acetofenona (82-85%)**

Mecanismo da FC com Cloreto de Acila



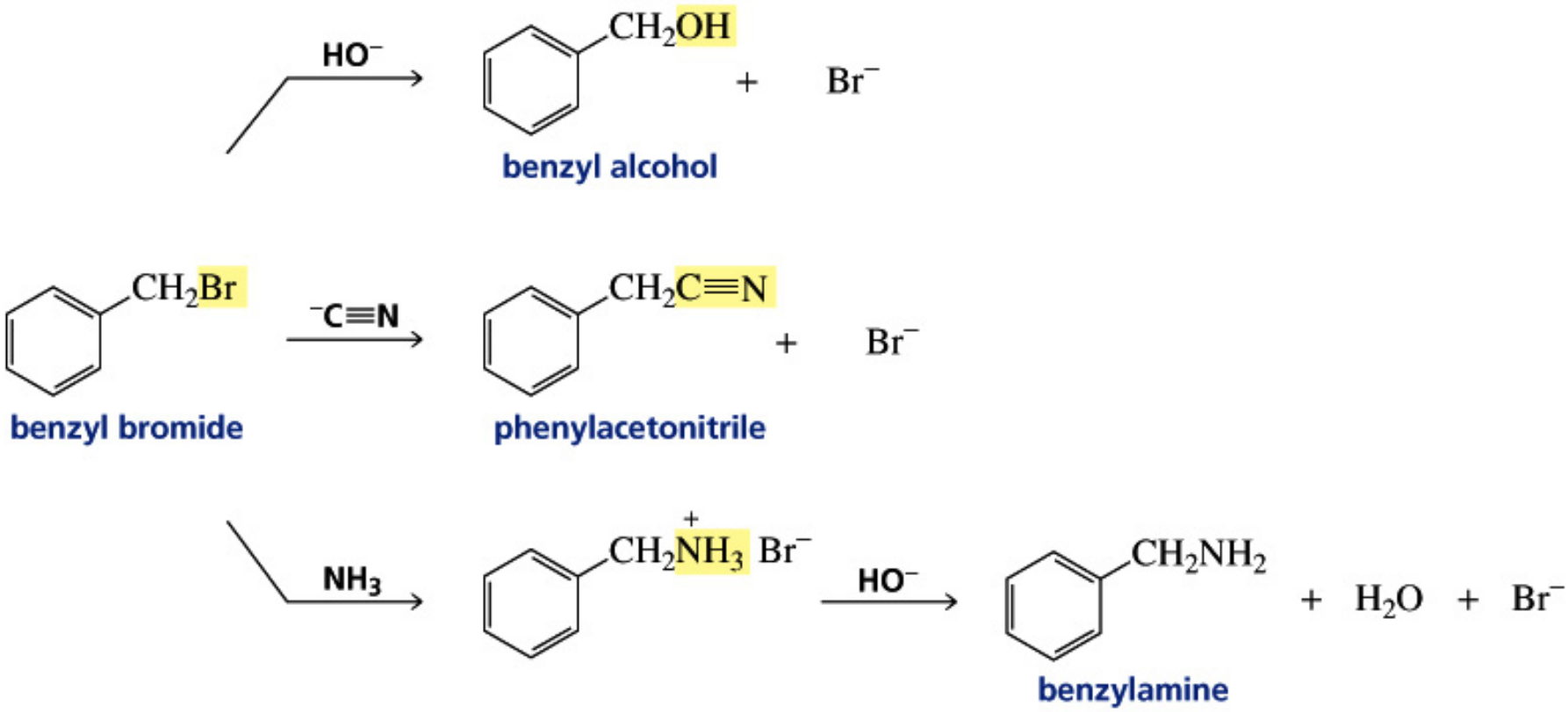
Como ocorre a formação do íon acílio a partir de um anidrido?

S_EAr : Resumo das Reações

Reação	Reagente	Eletrófilo	Produto
Bromação	Br_2 + ácido de Lewis		
Nitração	$HNO_3 + H_2SO_4$		
Sulfonação	H_2SO_4 (conc.) ou $H_2SO_4 + SO_3$		
Alquilação de Friedel-Crafts	RX + ácido de Lewis		
Acilação de Friedel-Crafts	RCOCl + ácido de Lewis		

Reações na Cadeia Lateral

Reações de Substituição de Haletos Benzílicos

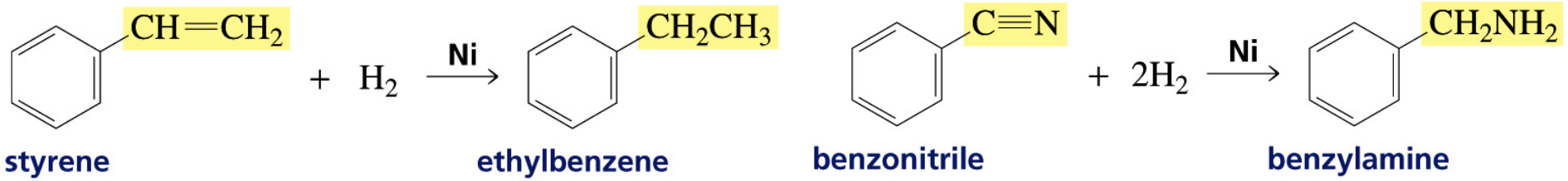


Reações de Eliminação de Haletos Benzílicos

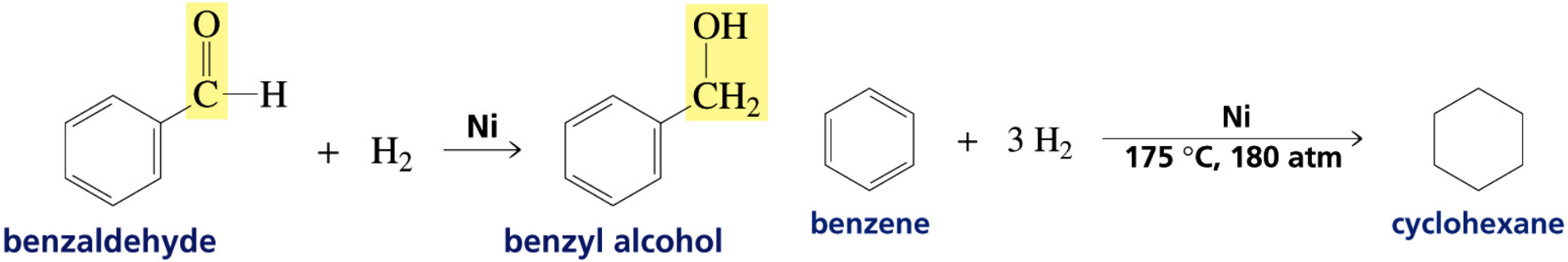
1-bromo-1-phenylethane

styrene

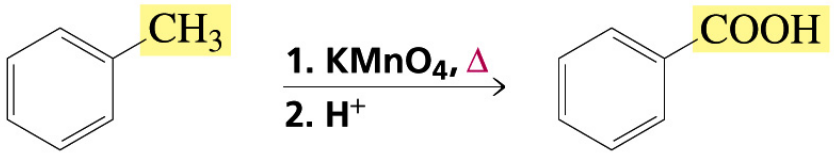
Redução de Substituintes Insaturados



Redução do anel aromático somente em condições drásticas

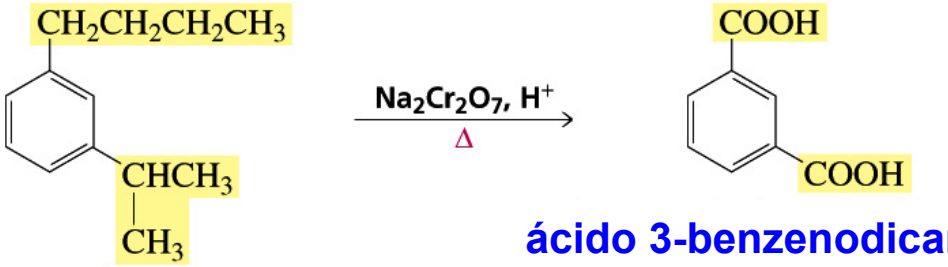


Oxidação da Cadeia Lateral Alquílica



tolueno

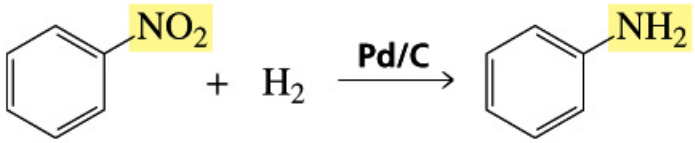
ácido benzóico

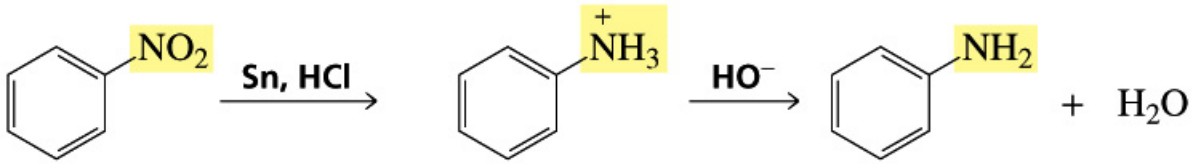


3-butilisopropilbenzeno

ácido 3-benzenodicarboxílico

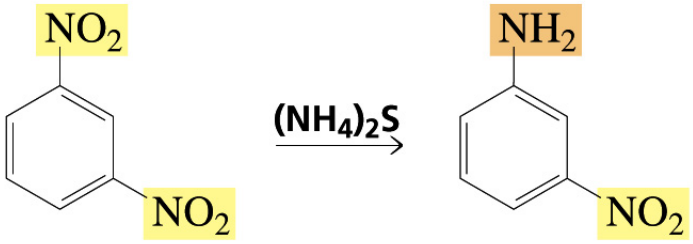
Redução de um Grupo Nitro





nitrobenzeno — anilina protonada, Íon anilínio — anilina

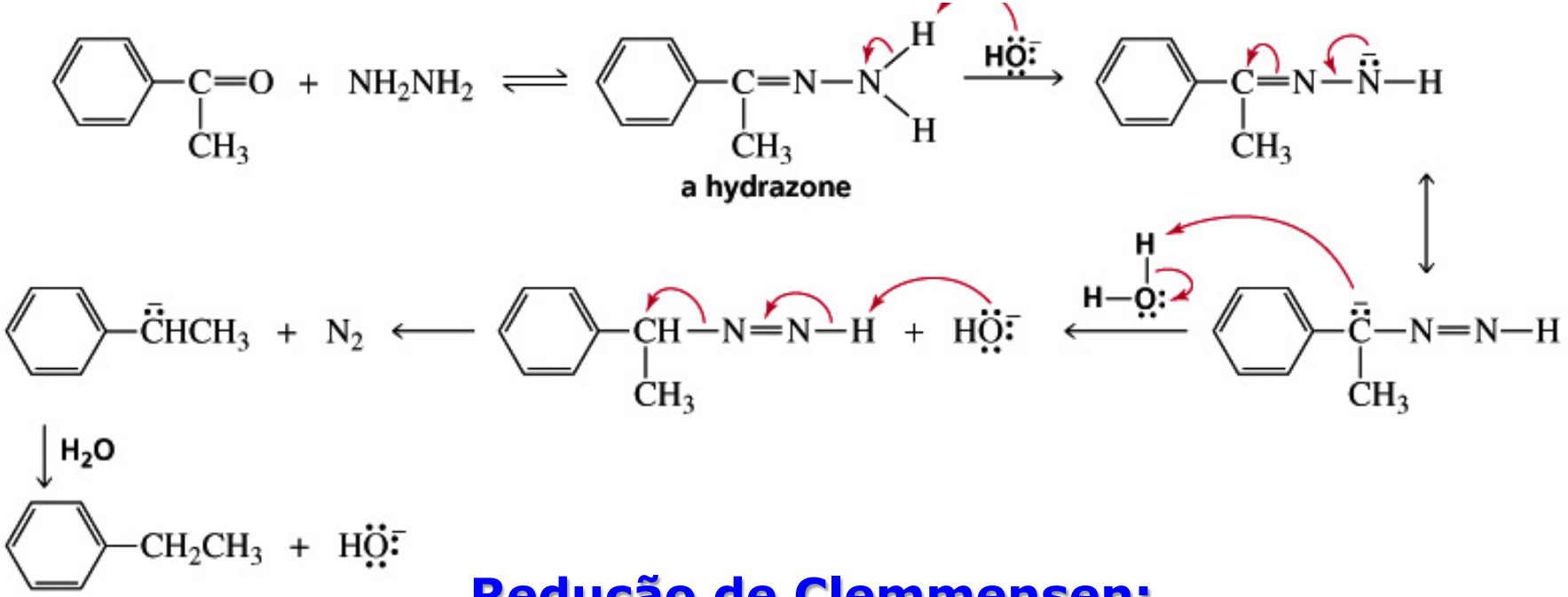
Redução seletiva de apenas um grupo nitro:



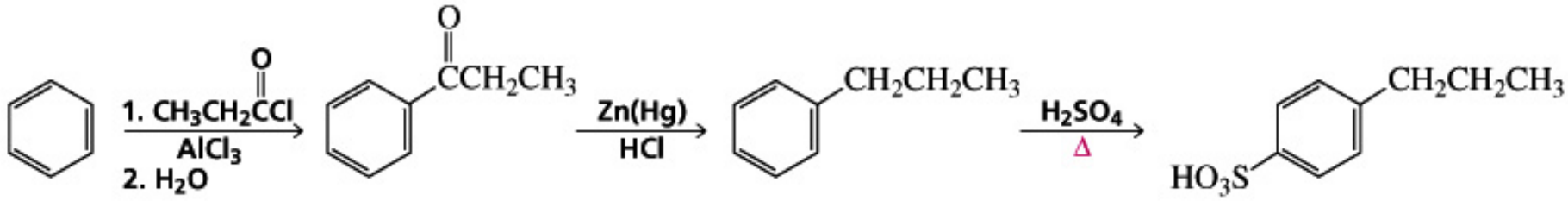
meta-dinitrobenzeno — *meta*-nitroanilina

Desoxigenação de Grupos Carbonílicos

Mecansimo da Redução de Wolff-Kishner:



Redução de Clemmensen:

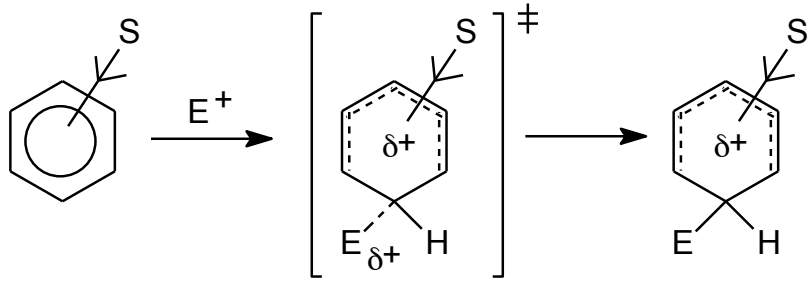


ácido para-propilbenzenosulfônico

S_EAr em Benzenos Substituídos

Velocidades relativas frente à nitração

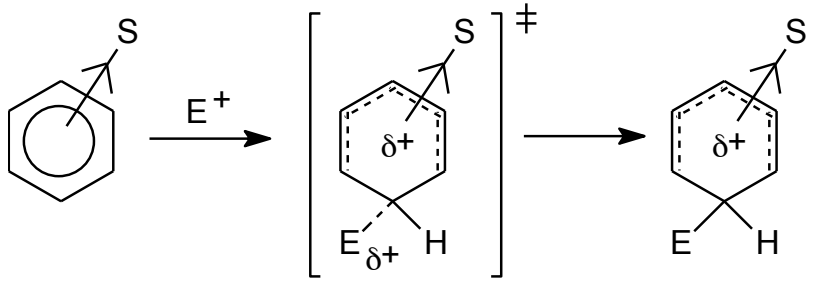
C_6H_5X	v
X=OH	1000
$X=CH_3$	25
X=H	1
X=I	0,2
X=Cl	0,03
$X=NO_2$	6×10^{-8}
$X=N^+(CH_3)_3$	1×10^{-8}



S com efeito doador de e⁻ (+I/+M)

estado de transição estabilizado

íon arênio estabilizado

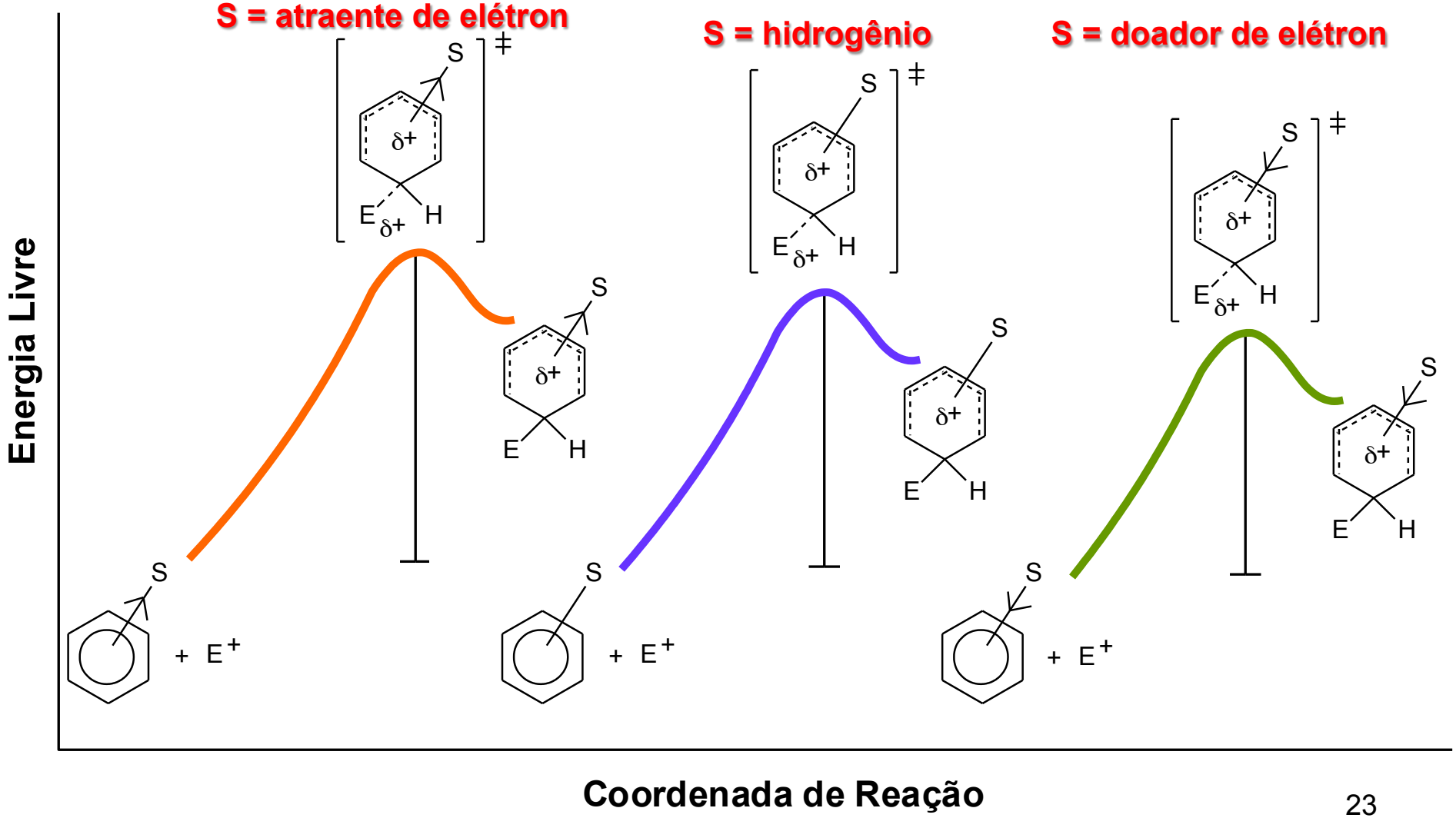


S com efeito atraente de e⁻ (-I/-M)

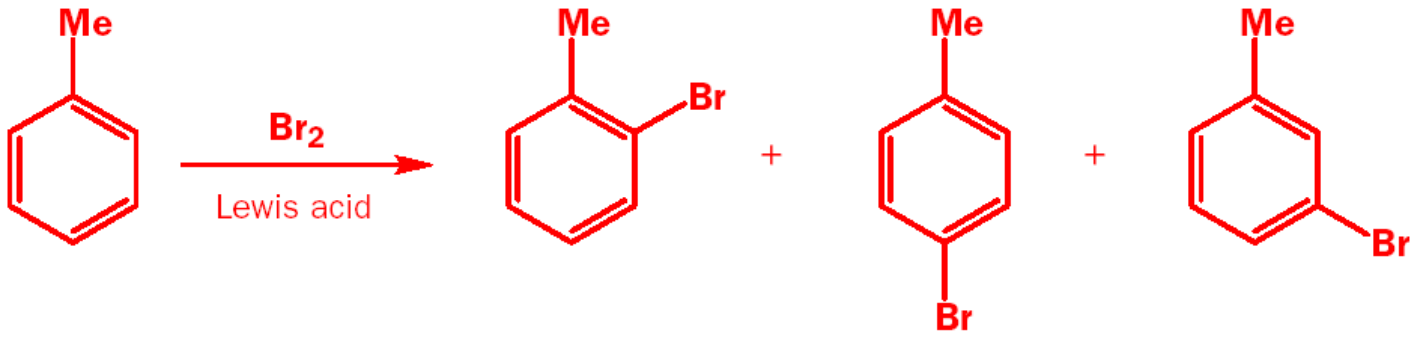
estado de transição desestabilizado

íon arênio desestabilizado

S_EAr em benzenos substituídos: Diagramas de energia potencial derivados com diferentes substituintes



Efeito dos Substituintes: Grupo Alquila



Características desta reação:

i) Bromação do tolueno é 4000 vezes mais rápida do que a bromação do benzeno.

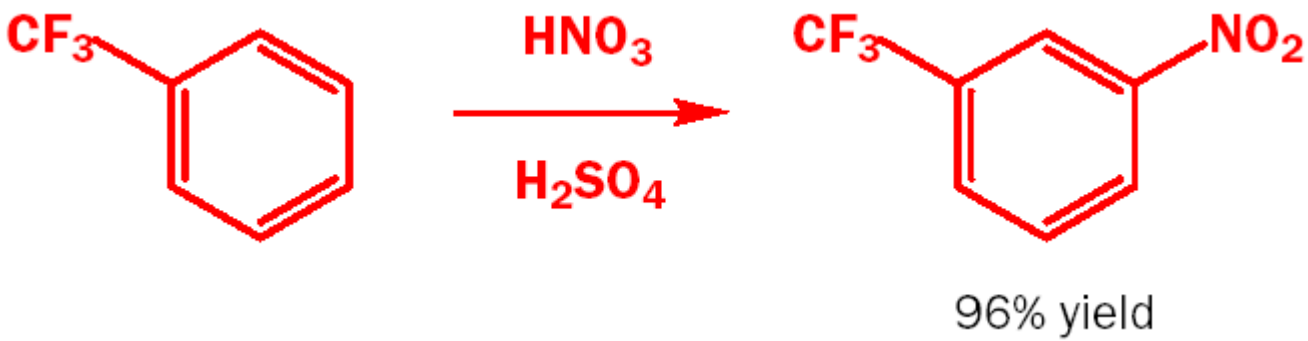
ii) A reação é regiosseletiva.

iii) Comportamento similar é observado na nitração, sulfonação e reações de Friedel-Crafts.

iv) Grupo metila: orientador orto/para.

Como estes dados experimentais podem ser explicados considerando o mecanismo da reação?

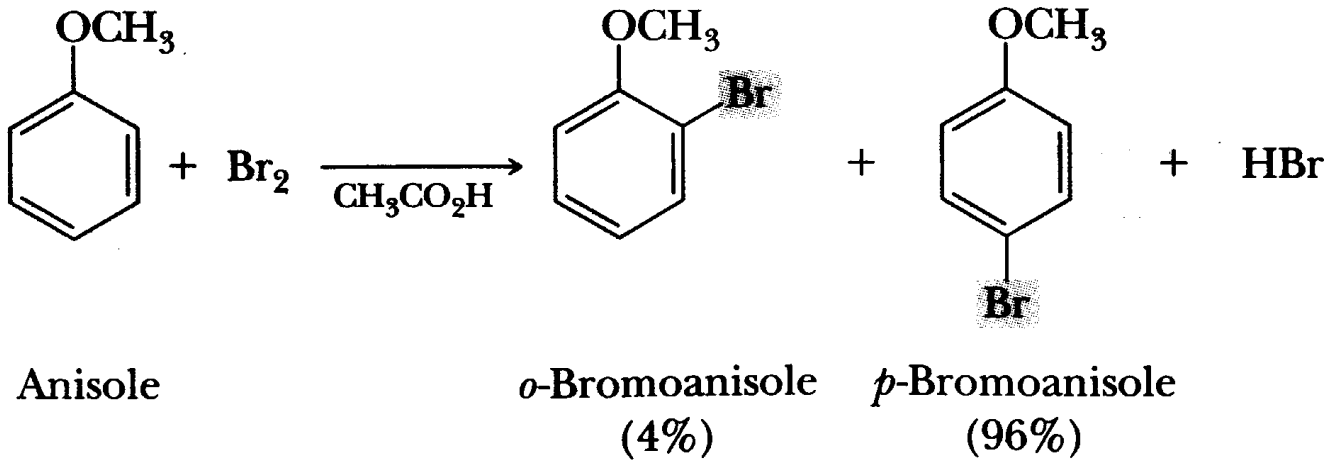
Efeito dos Substituintes: Grupo Trifluorometila



A nitração mostrada acima ocorre mais lentamente do que a nitração do benzeno. Ocorre a formação exclusiva do derivado meta substituído.

Como estes dados experimentais podem ser explicados considerando o mecanismo da reação?

Efeito dos Substituintes: Grupo Metóxi



Anisole

o-Bromoanisole (4%)

p-Bromoanisole (96%)

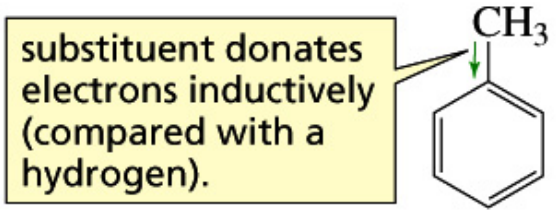
A bromação mostrada acima ocorre (muito) mais rapidamente do que a bromação do benzeno. Ocorre a formação muito preferencial do derivado para substituído, além de pouco derivado orto.

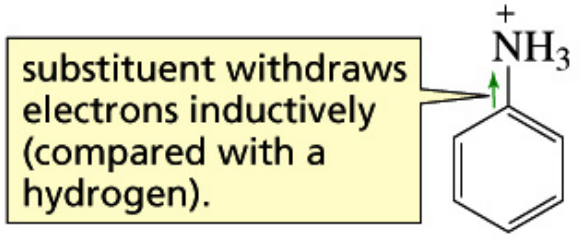
Como o resultado da reação acima pode ser explicado considerando o mecanismo da reação?

Efeito de Substituintes: (i) Efeitos Indutivos

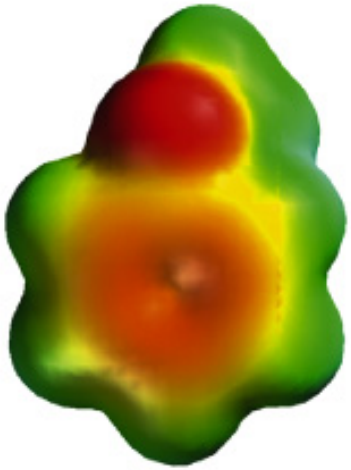
A polarização de elétrons através de uma ligação σ é chamada **efeito indutivo**. Pode ser doador ou sacador (atraente).
O elemento mais eletronegativo que hidrogênio possui **efeito indutivo atraente (-I)**, o elemento menos eletronegativo que hidrogênio possui **efeito indutivo doador (+I)**.

Grupos alquílicos doam mais elétrons por efeito indutivo do que o hidrogênio devido à **hiperconjugação**.



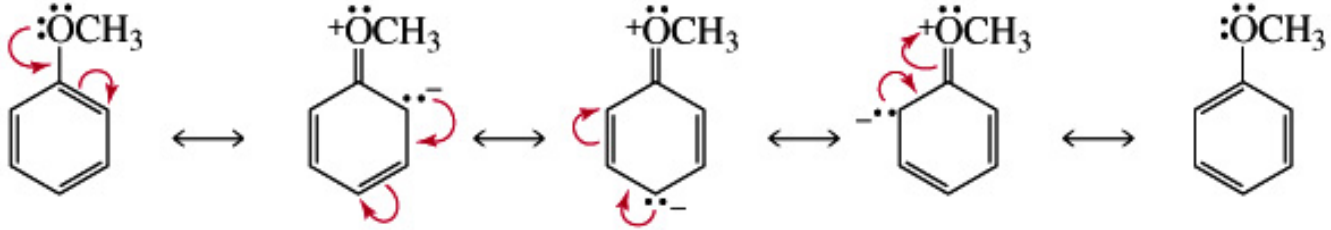


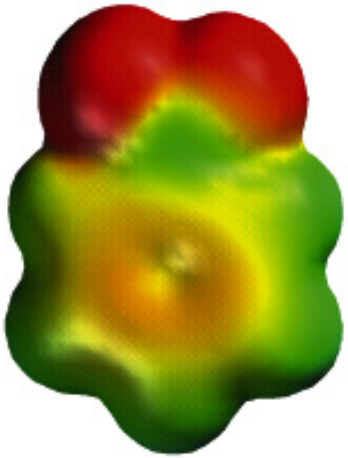
Efeito de Substituintes: (ii) Efeitos de Ressonância



anisole

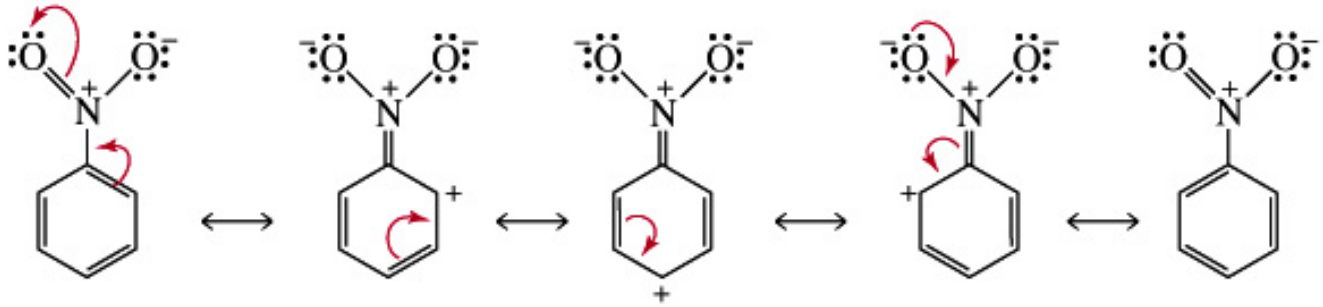
Doação de elétrons pelo efeito de ressonância (mesomérico)





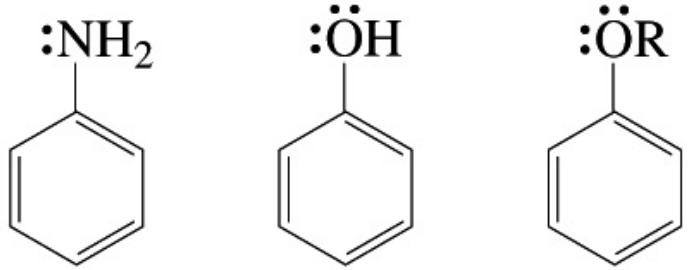
nitrobenzene

Atração de elétrons pelo efeito de ressonância (mesomérico)



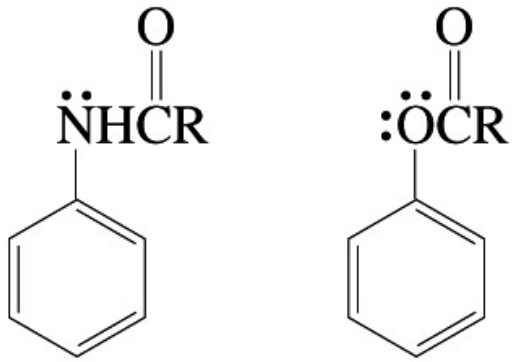
Efeito de Substituintes sobre a S_EAr

Substituintes fortemente ativantes:



Fortes doadores por efeito de ressonância

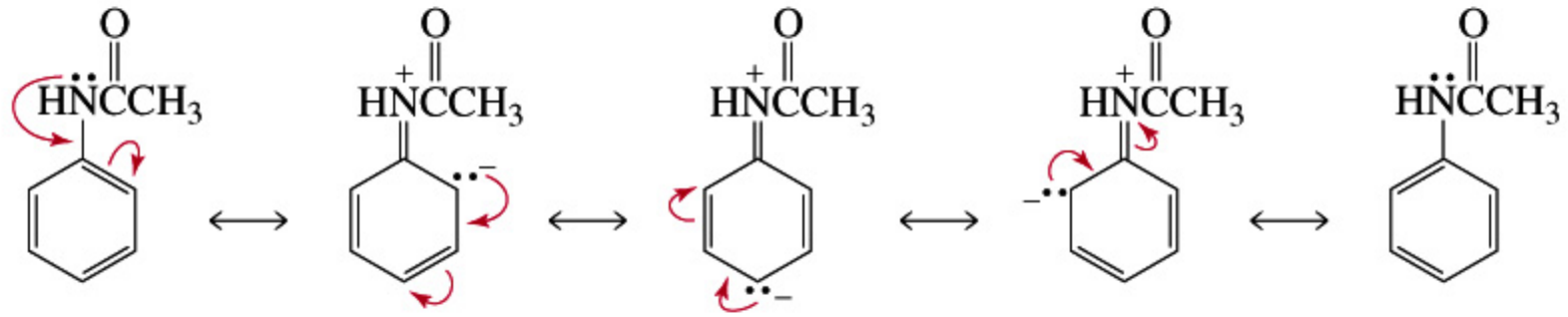
Substituintes moderatamente ativantes:



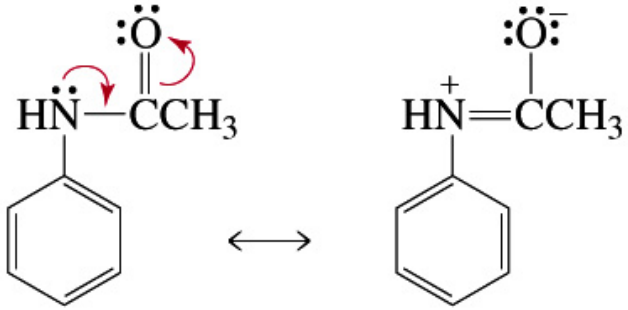
Doadores moderados por efeito de ressonância

Substituintes doadores de elétrons são ativadores, tornando o composto aromático substituido mais reativo frente a S_EAr do que o benzeno.

Efeito de Substituintes sobre a S_EAr



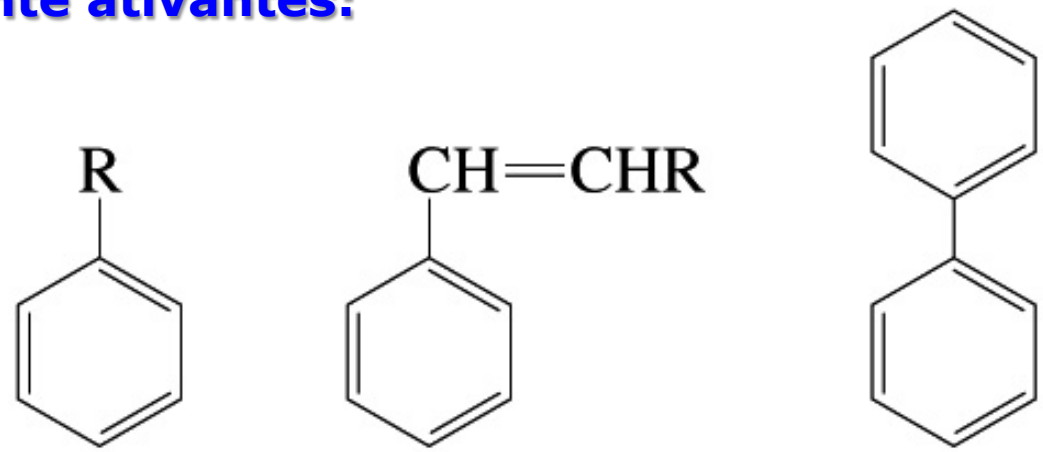
Doação de elétrons do pár de elétrons do nitrogênio para o anel aromático.



Doação de elétrons do pár de elétrons do nitrogênio para a carbonila, retirando elétrons do anel aromático.

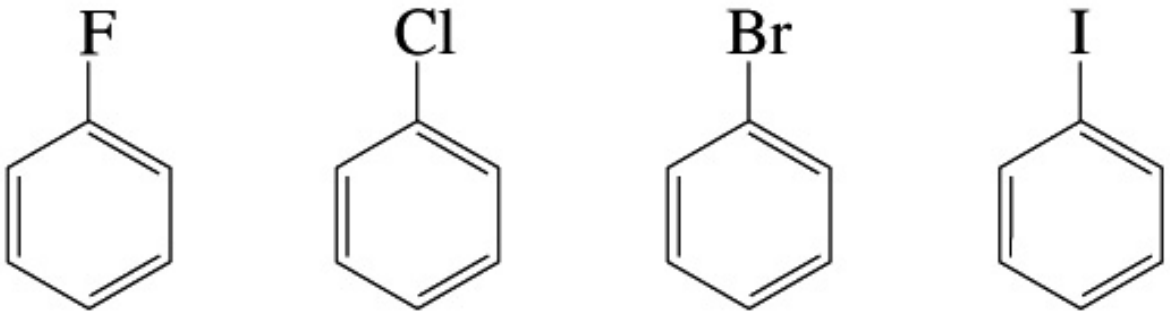
Efeito de Substituintes sobre a S_EAr

Substituintes fracamente ativantes:



Fracos doadores por efeito de ressonância e indutivo

Substituintes fracamente desativantes:

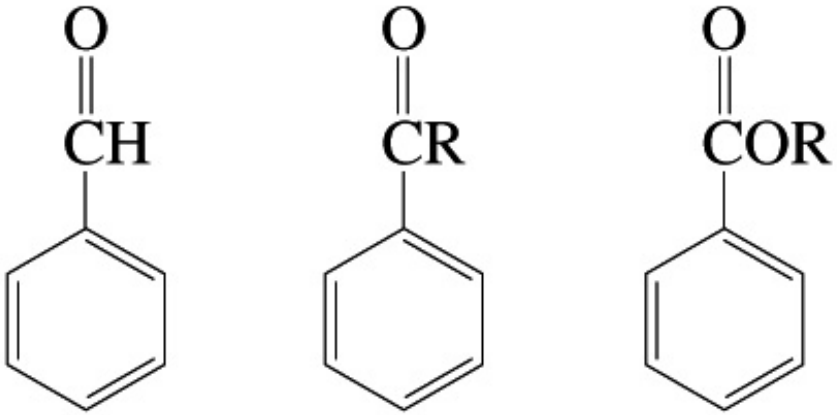


Doadores por efeito de ressonância e aceptores por efeito indutivo

Efeito de Substituintes sobre a S_EAr

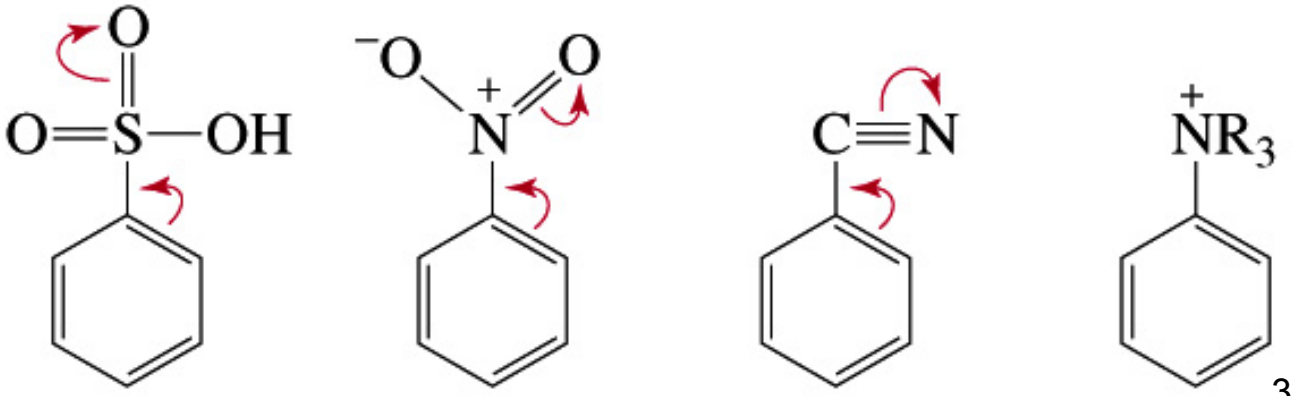
Substituintes moderadamente desativantes:

Aceptores de elétron moderados por efeito de ressonância

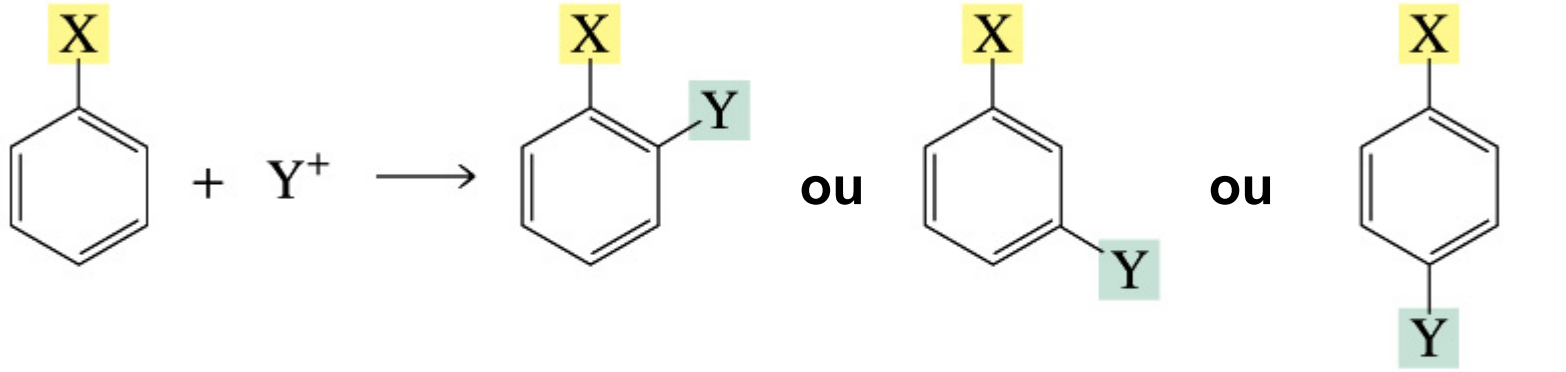


Substituintes fortemente desativantes:

Fortes aceptores de elétron por efeito de ressonância

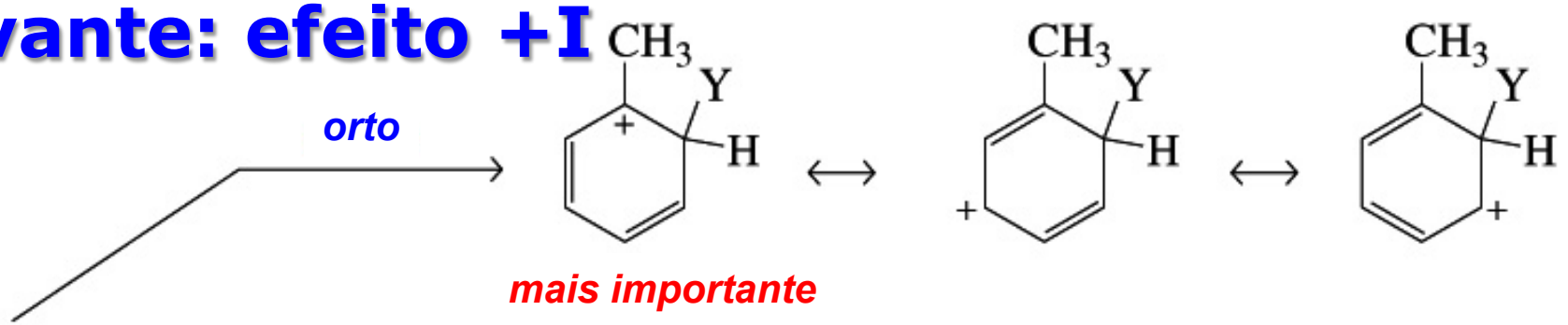


Efeito Dirigente do Substituintes sobre a S_EAr

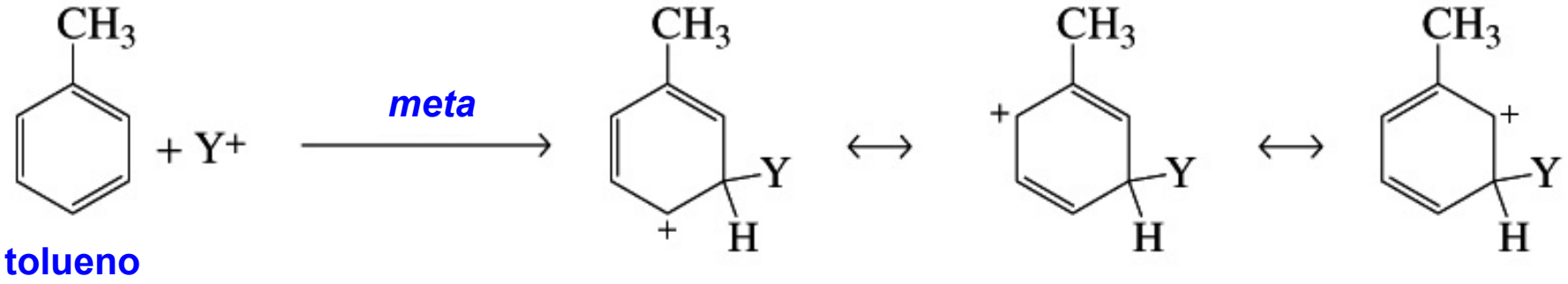


isômero *orto* isômero *meta* isômero *para*

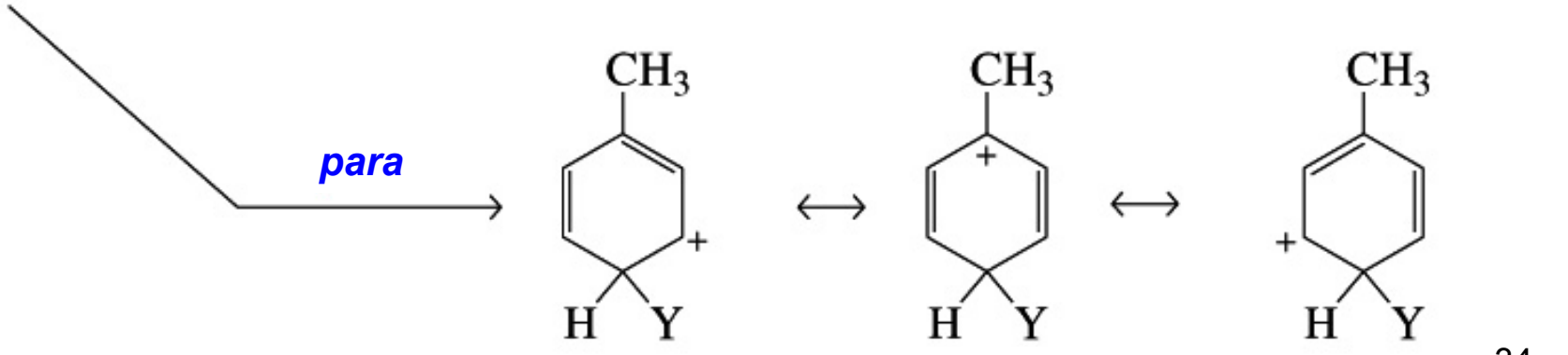
Ativante: efeito +I



mais importante

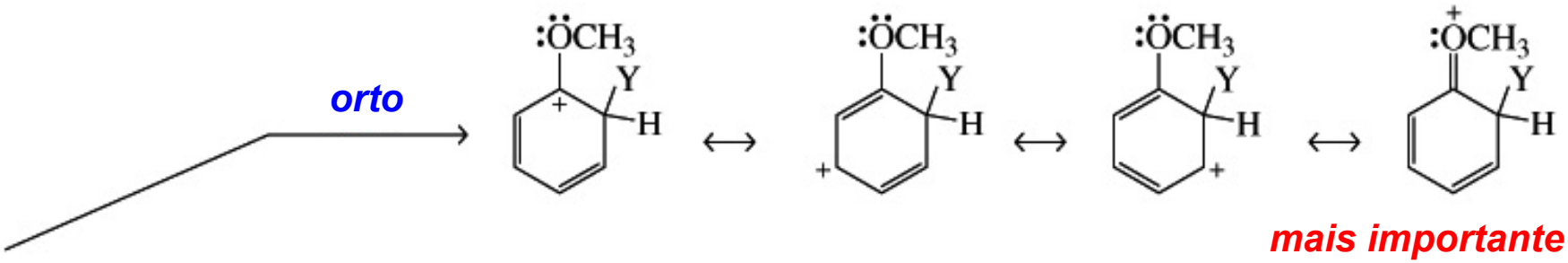


tolueno

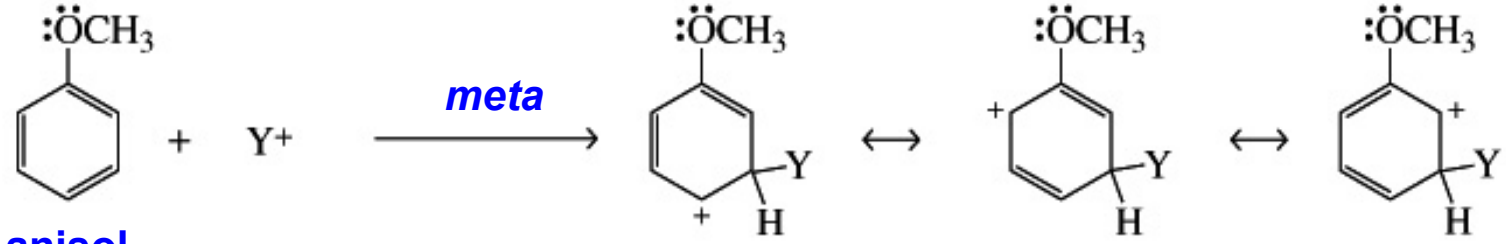


mais importante

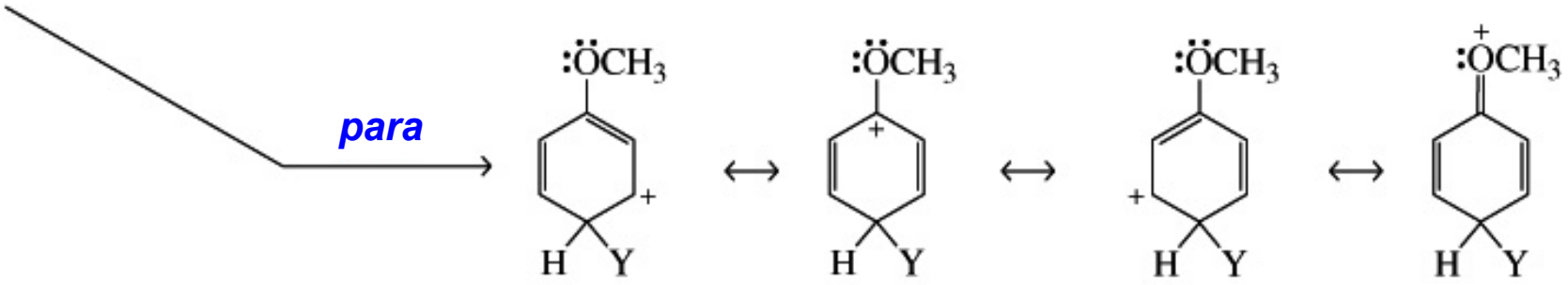
Ativante: efeito +M e (-I)



mais importante

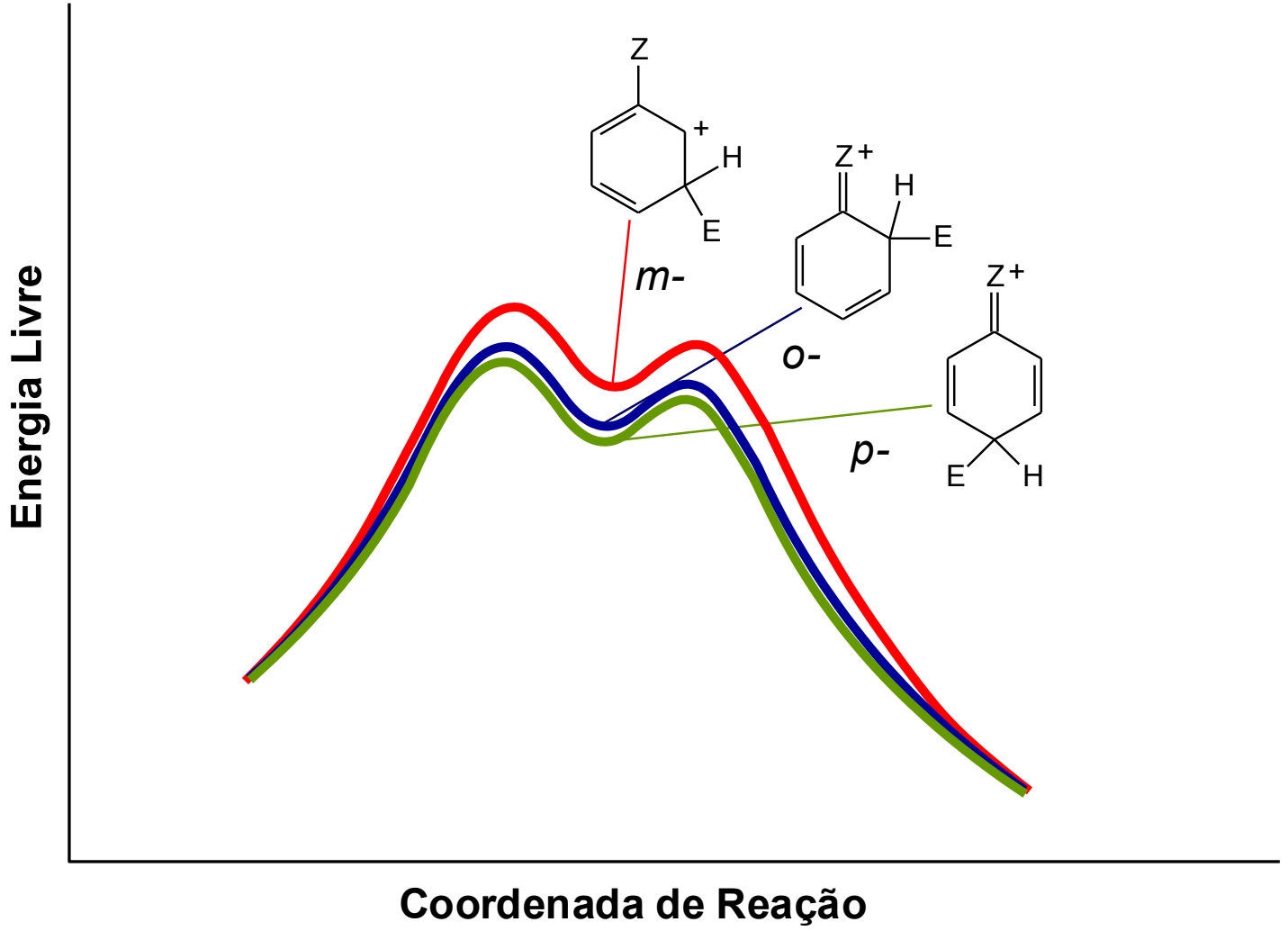


anisol



mais importante

Diagrama de Energia: Substituinte Doador +M



Desativante: efeito -I

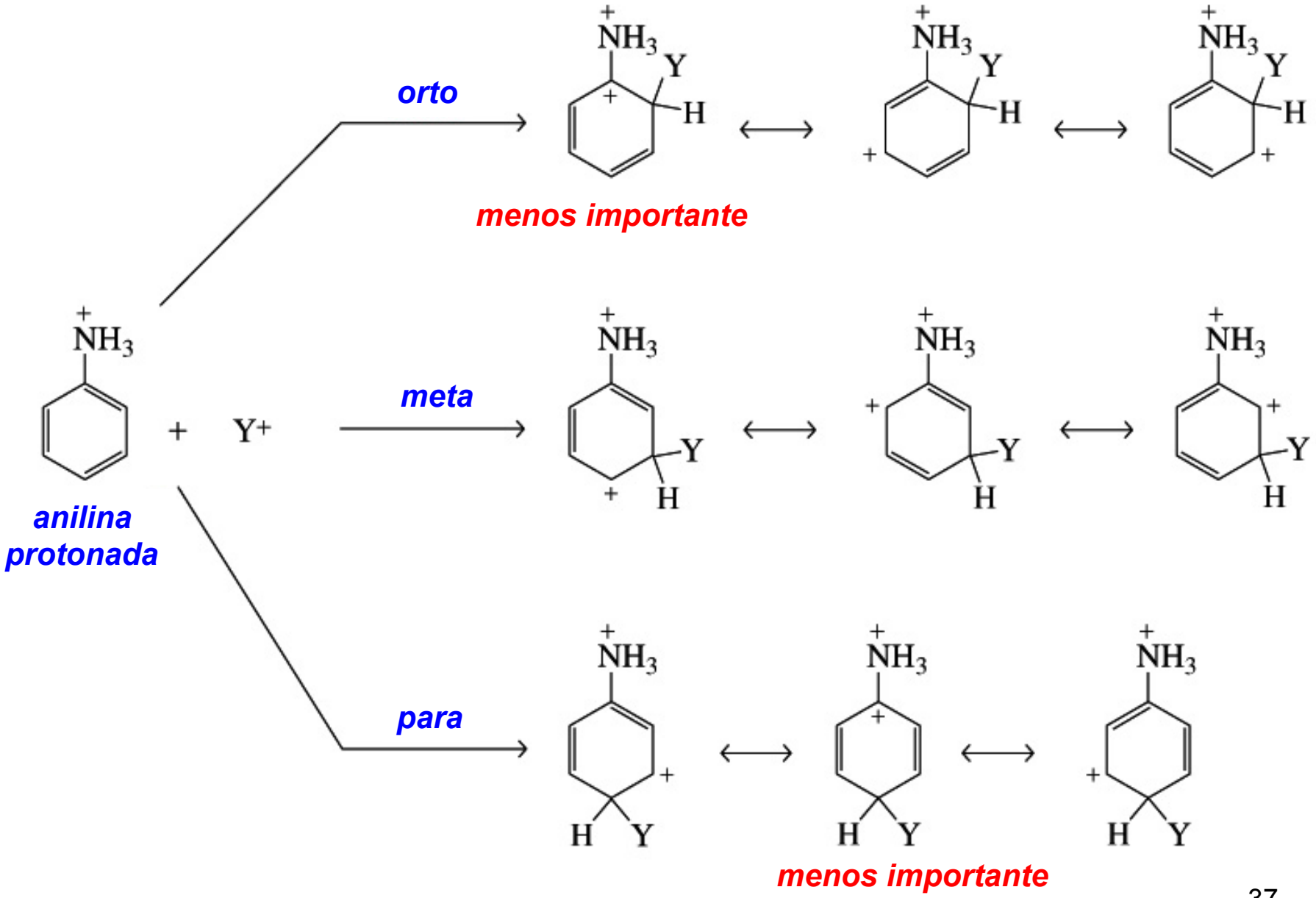
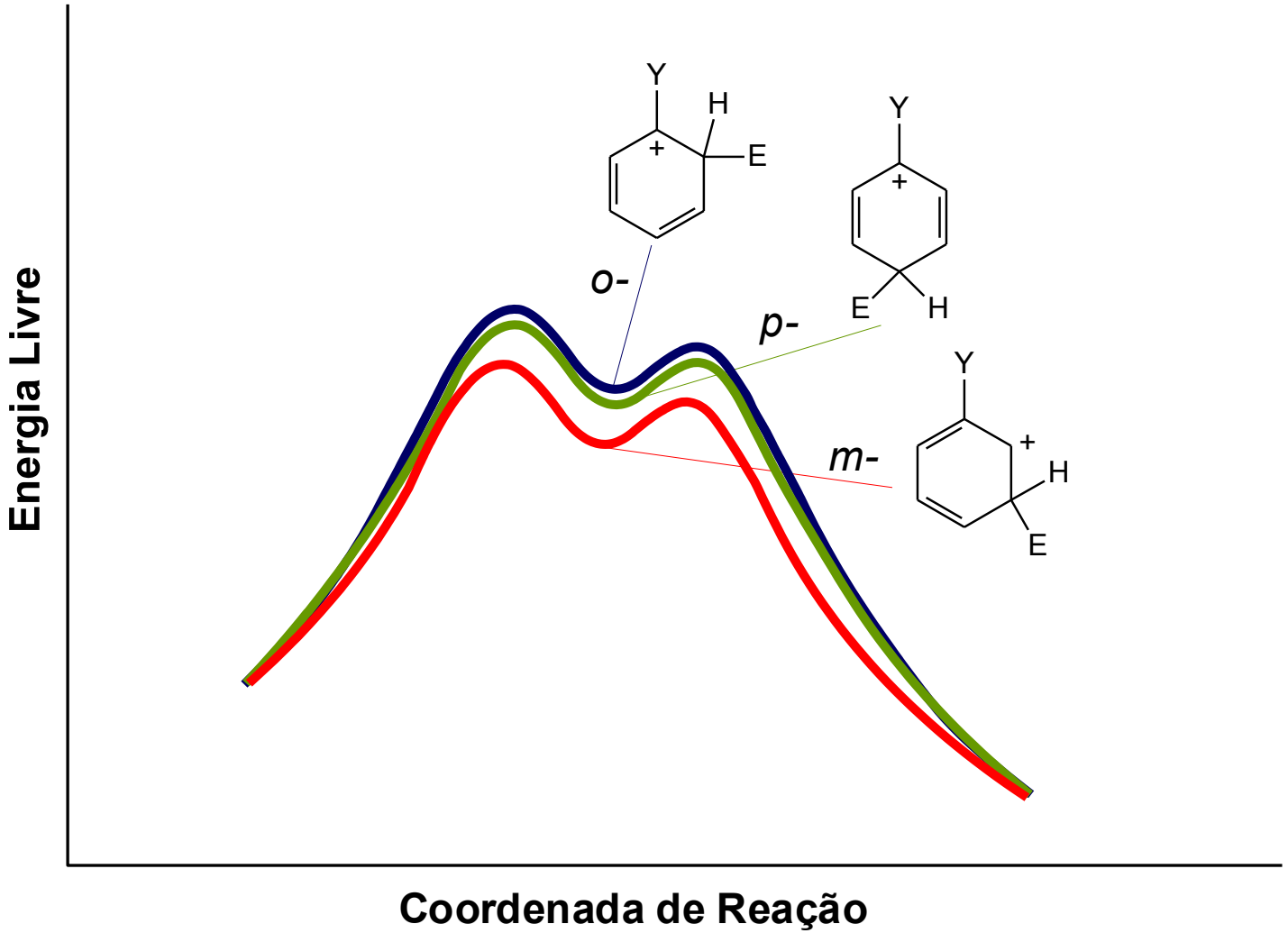
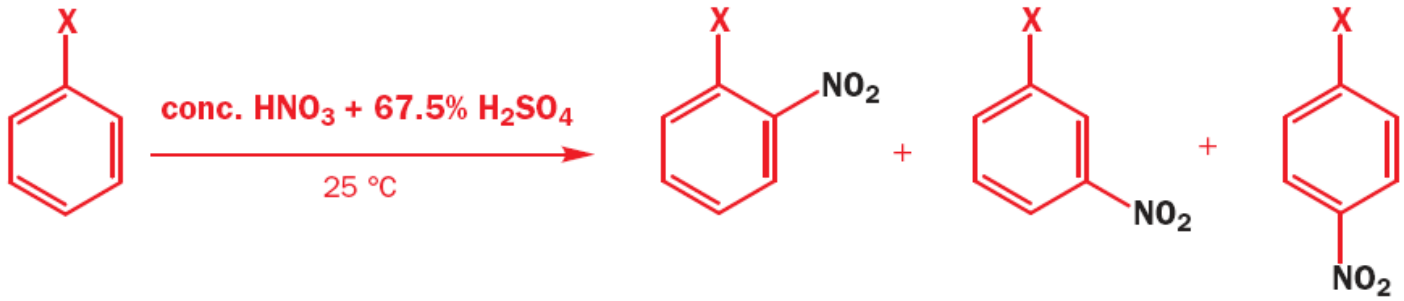


Diagrama de Energia: Substituinte Aceptor -I/-M



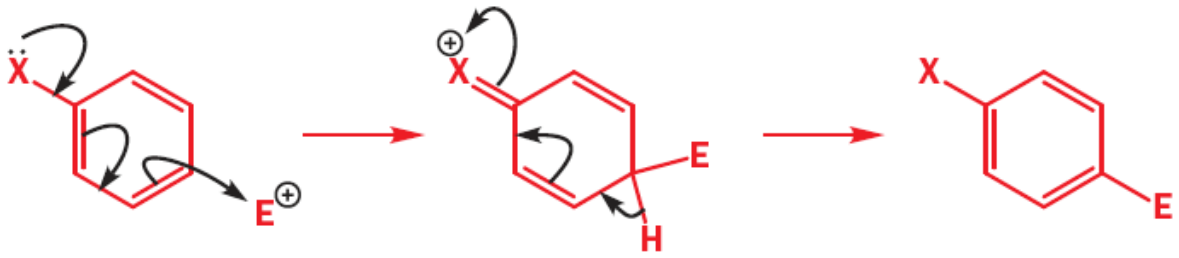
Efeito de Substituintes sobre a S_EAr: Halobenzenos



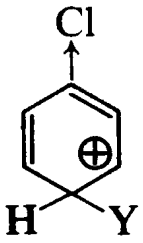
Compound	Products formed (%)			Nitration rate
	ortho	*meta*	*para*	(relative to benzene)
PhF	13	0.6	86	0.18
PhCl	35	0.9	64	0.064
PhBr	43	0.9	56	0.060
PhI	45	1.3	54	0.12

Reatividade muito similar; Distribuição similar para Cl, Br e I, diferente para F; aumento do produto *orto* de F até I.

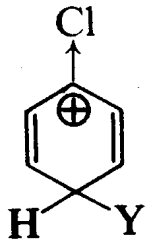
X = F, Cl, Br, or I



Ataque em para:



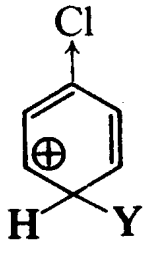
III



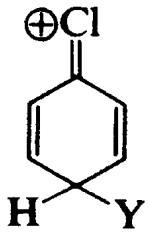
IV

Especially unstable:

charge on carbon bearing substituent



V

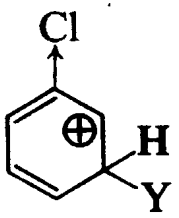


IX

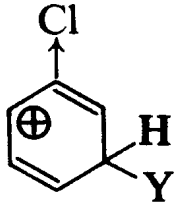
Comparatively stable:

every atom has octet

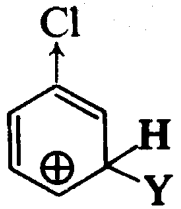
Ataque em meta:



VI



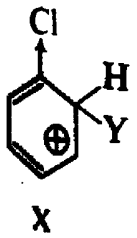
VII



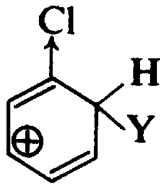
VIII

Reatividade S_EAr de halobenzenos: efeitos –I e +M

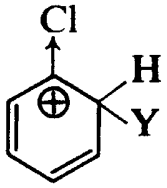
Ataque em orto:



X



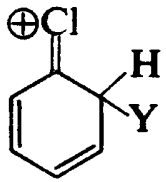
XI



XII

Especially unstable:

charge on carbon bearing substituent

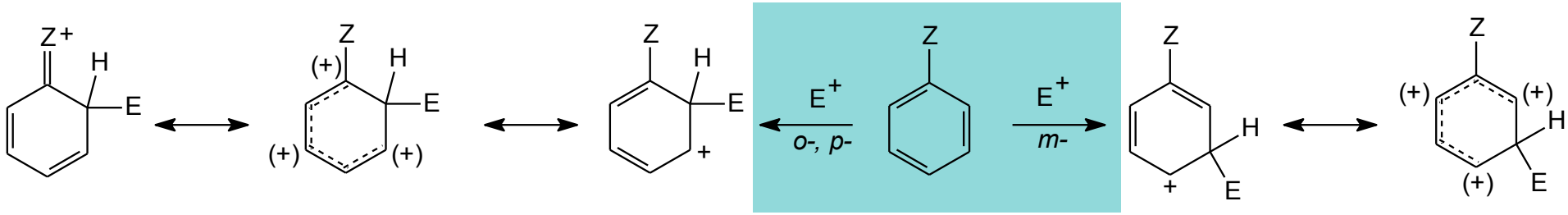


XIII

Comparatively stable:

every atom has octet

Efeito de Substituintes sobre a S_EAr: Resumo



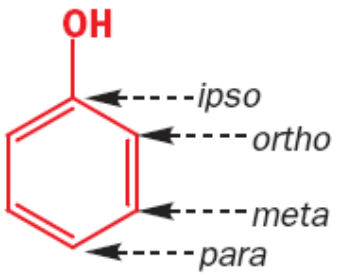
Efeito	Exemplo	Ativação	Direção
+M	$-NR_2$, -OR	muito ativante	o-, p-
+I	-R	ativante	o-, p-, (m-)
+M, -I	-F, -Cl, -Br e -I	desativante	o-, p-
-I	$-CF_3$, $-NR_3^+$	desativante	m-
-M	$-NO_2$, -CN, -COR, $-SO_3R$	muito desativante	m-

Efeito eletrônico de substituintes sobre a reatividade S_EAr:

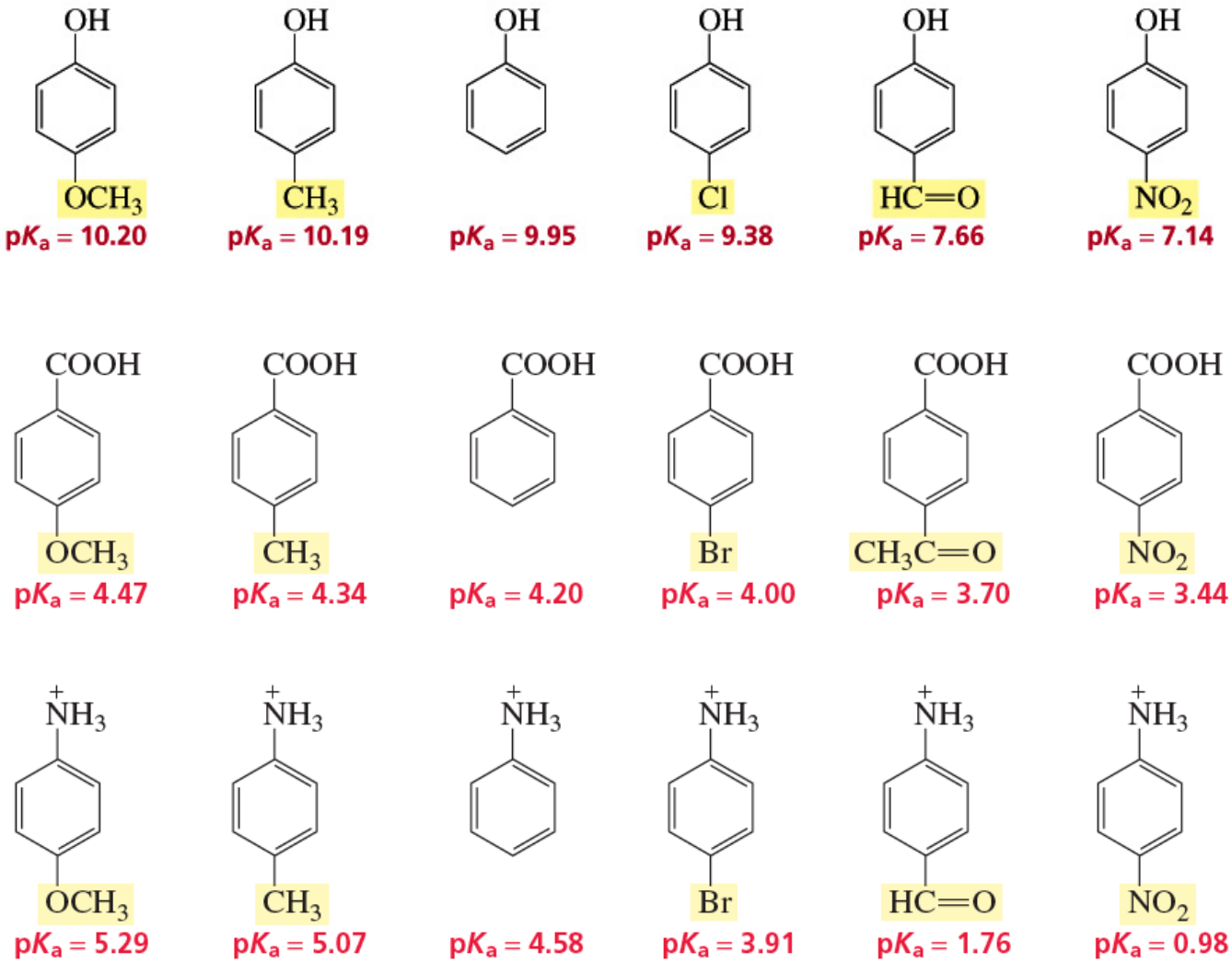
- **ativantes e desativantes;**
- ***orto/para* e *meta* dirigentes**

Table 16.1 The Effects of Substituents on the Reactivity of a Benzene Ring Toward Electrophilic Substitution

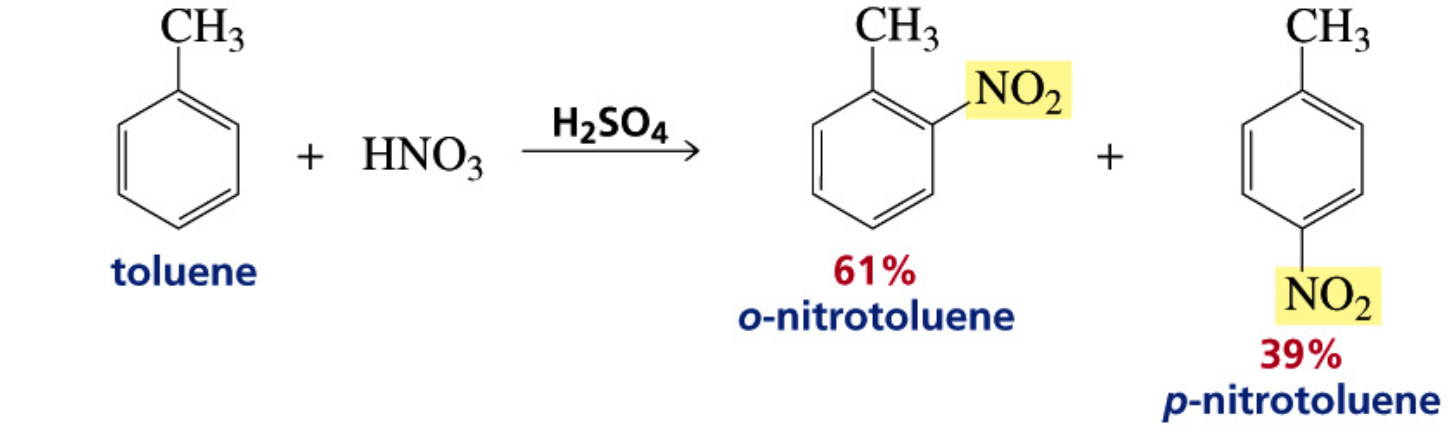
Activating substituents			
Most activating	$-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$, $-OH$, $-OR$	Strongly activating	Ortho/para directing
	$-NHCR$ (O), $-OCR$ (O)	Moderately activating	
	$-R$, $-Ar$, $-CH{=}CHR$	Weakly activating	
Standard of comparison →	$-H$		
Deactivating substituents			
	$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$	Weakly deactivating	
	$-CH$ (O), $-CR$ (O), $-COR$ (O), $-COH$ (O), $-CCl$ (O)	Moderately deactivating	Meta directing
	$-C{\equiv}N$, $-SO_3H$, $-\overset{+}{N}H_2R$, $-\overset{+}{N}R_3$, $-NO_2$	Strongly deactivating	
	$-\overset{+}{N}H_3$, $-\overset{+}{N}HR_2$		
Most deactivating			

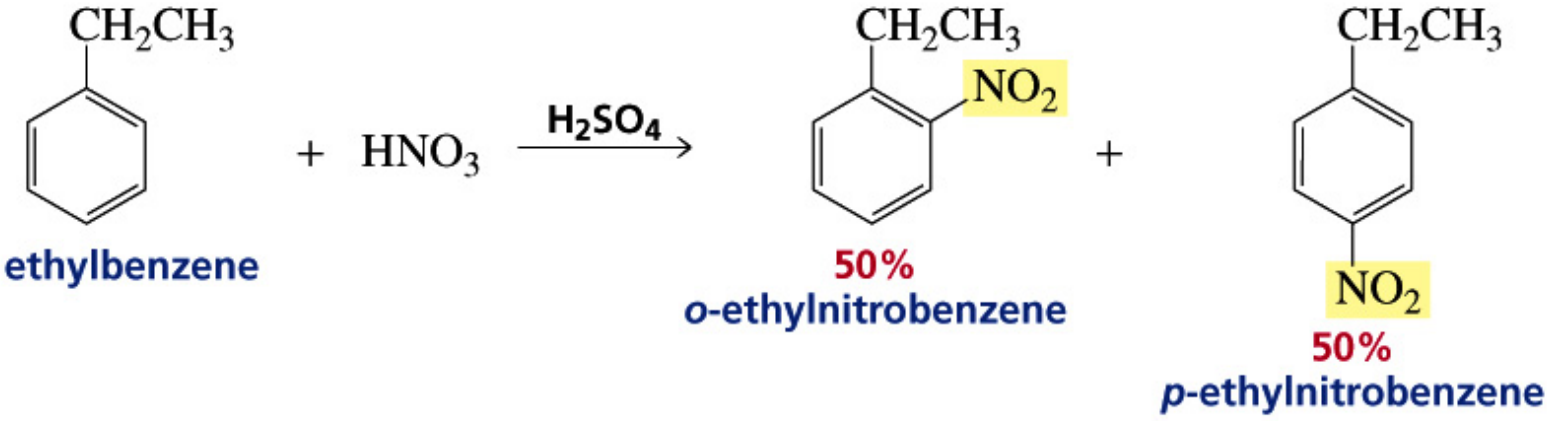


Efeito de Substituintes sobre a Acidez



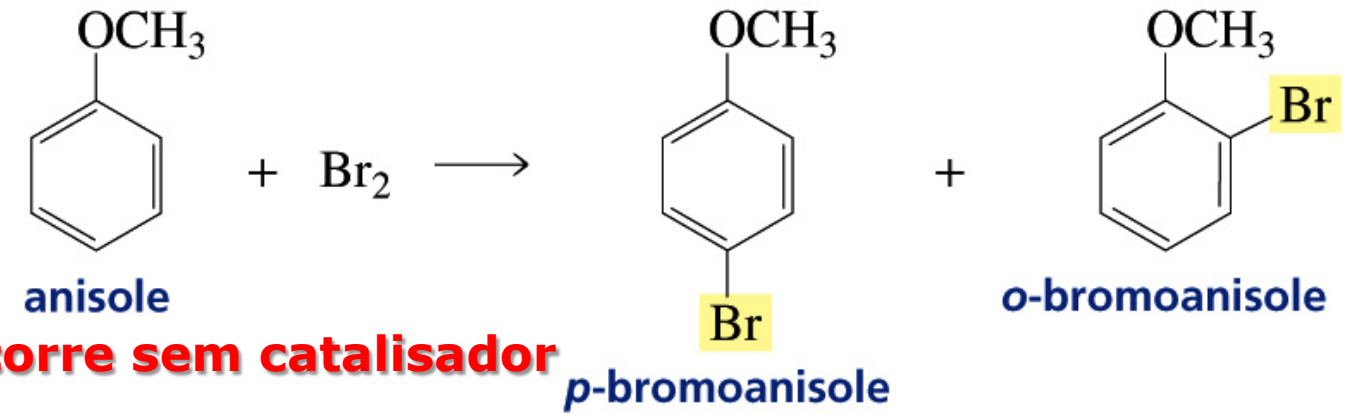
Efeito de Substituintes sobre a S_EAr: Tamanho



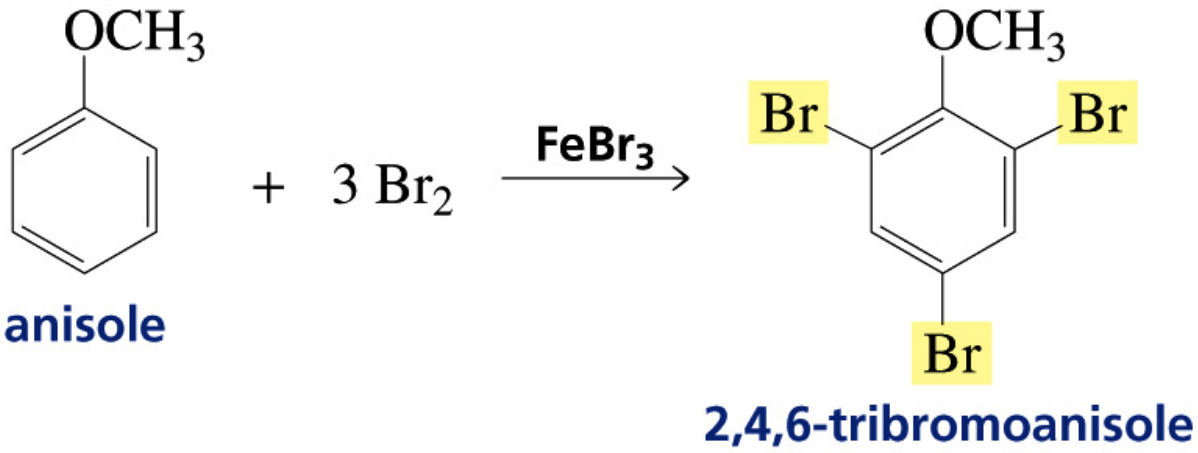


O tamanho do grupo *orto-para* dirigente influencia na relação *orto/para* dos produtos: impedimento estérico.

Efeito de Substituintes sobre a S_EAr: OCH_3



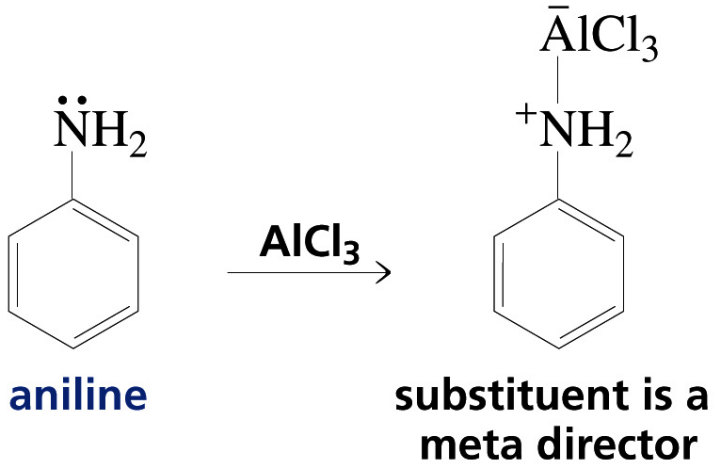
Reação ocorre sem catalisador



Grupos metóxi e hidróxi são ativadores tão fortes que a halogenação pode ser feita sem ácido de Lewis; com catalisador ocorre trihalogenação.

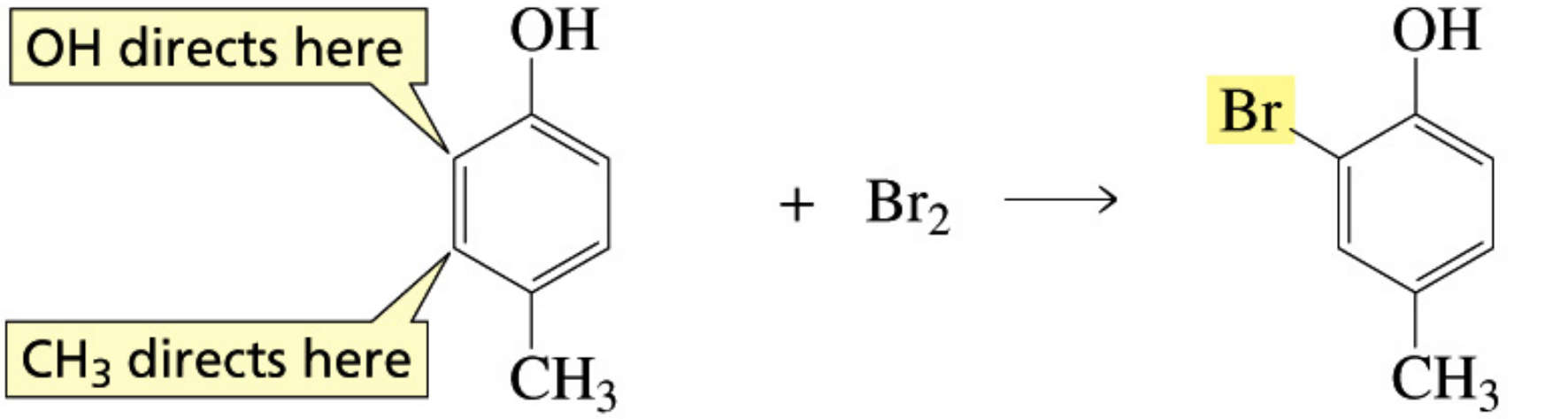
Efeito de Substituintes sobre a S_EAr: Anilinas

Anilina e anilinas *N*-substituídas não sofrem reação de Friedel–Crafts.



Anilina não pode ser nitrada, pois ocorre oxidação, mas aminas terciárias aromáticas podem, pois não se oxidam tão facilmente.

Efeito Dirigente de Substituintes sobre a S_EAr: Reação de Benzenos dissubstituidos

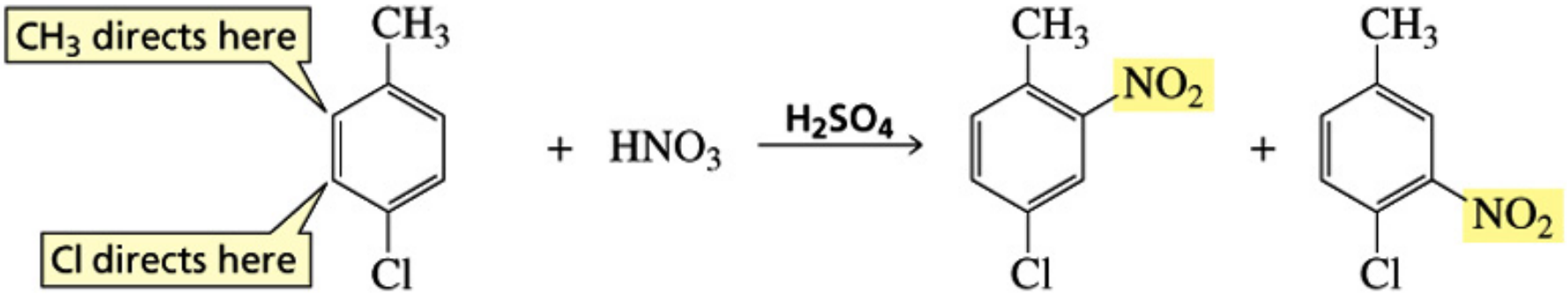


p-metilfenol

2-bromo-4-metilfenol
Produto principal

Um grupo ativador forte prevalece frente um ativador fraco ou um desativador.

Efeito Dirigente de Substituintes sobre a S_EAr: Reação de Benzenos dissubstituidos



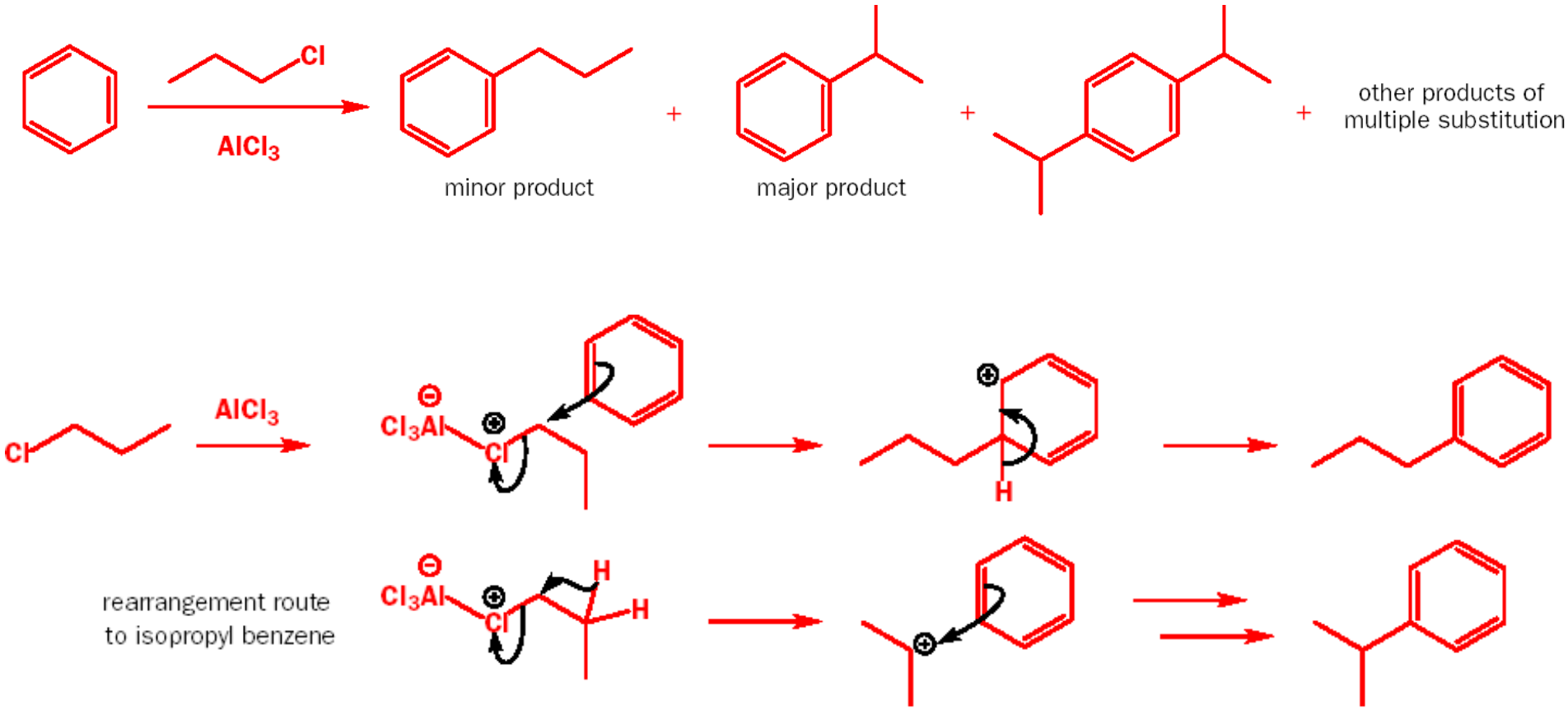
p-clorotolueno

4-cloro-2-nitrotolueno **principal**

4-cloro-3-nitrotolueno **secundário**

Se dois grupos têm propriedades ativadoras similares, ocorre formação de ambos produtos.

Aspectos Sintéticos da S_EAr
Rearranjo na Alquilação de Friedel-Crafts



Alquilação de Friedel-Crafts

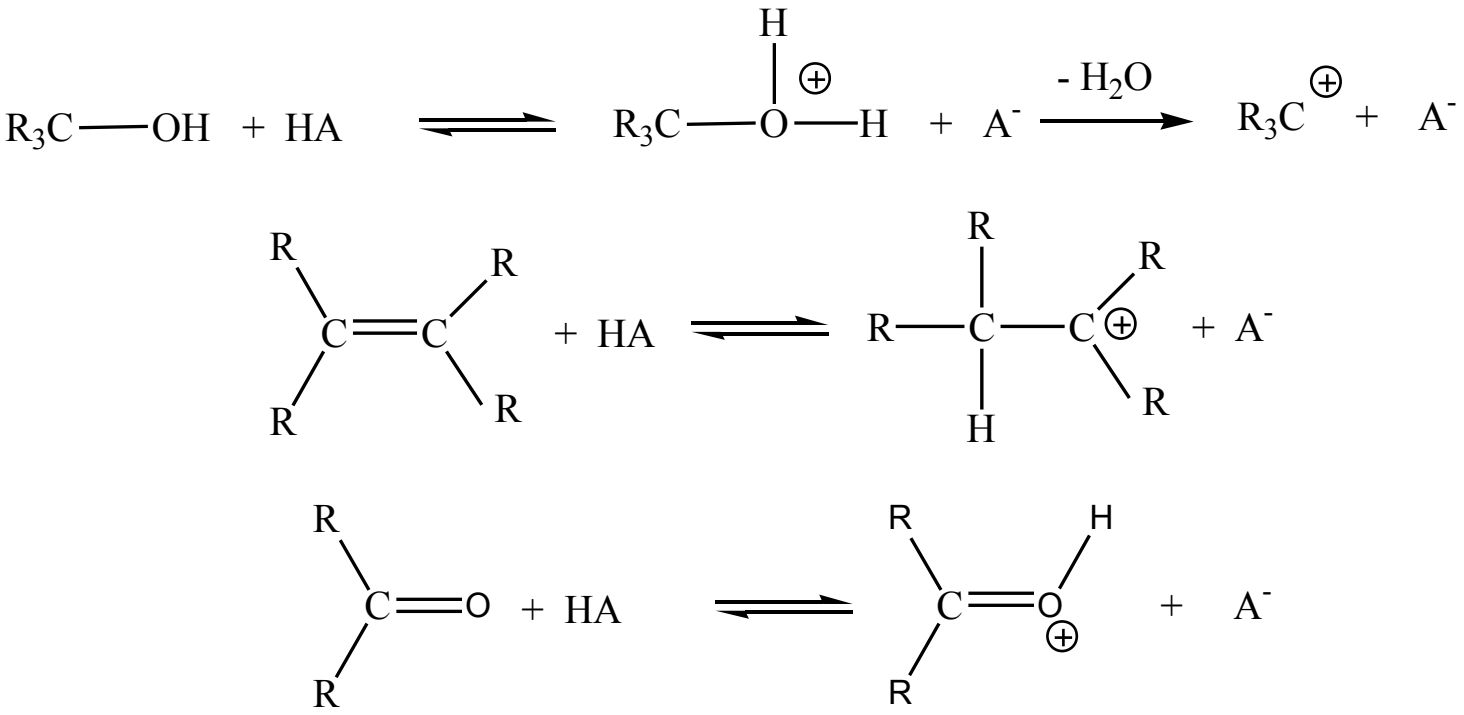
Problemas:

(i) reação ocorre só com ArH ativados (benzeno e mais reativos);

(ii) ocorrência de poli-alquilação (produto mais reativo que reagente);

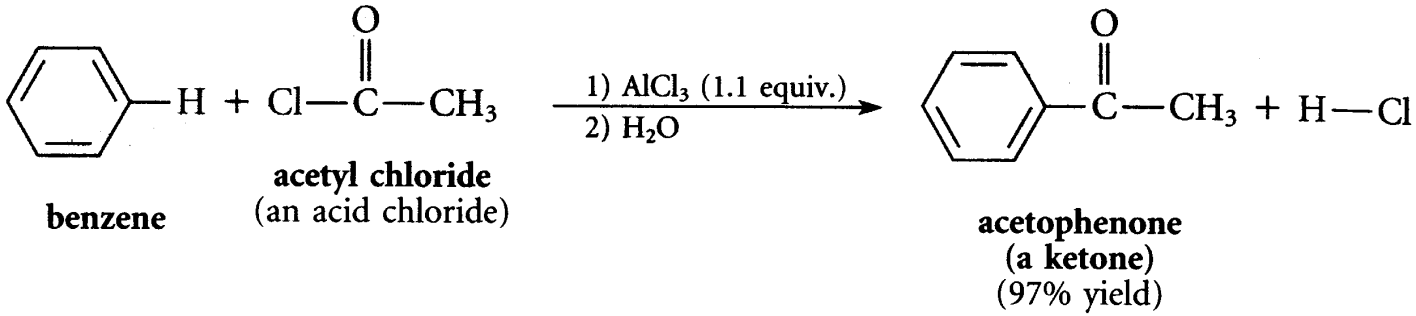
(iii) ocorrência de rearranjos e isomerização.

Métodos alternativos de geração do carbocátion:



Acilação de Friedel-Crafts

Rearranjos e polialquilações não são um problema em reações de acilação. Porque?



benzene

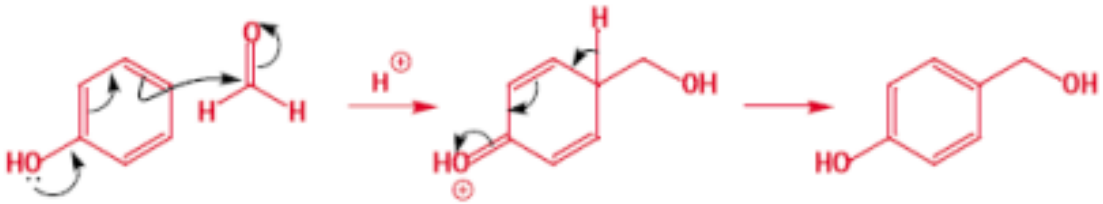
acetyl chloride
(an acid chloride)

acetophenone
(a ketone)
(97% yield)

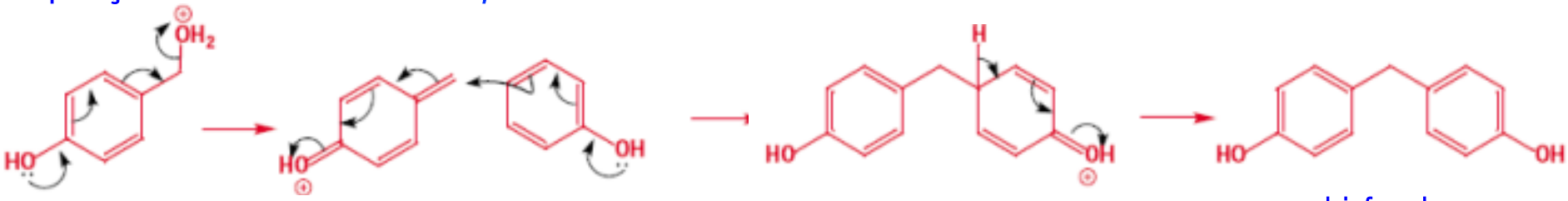
O produto da acilação de FC pode ser transformado no correspondente alqueno. Como?
Utilização sintética. Orientação?

Aplicação da alquilação de Friedel-Crafts

Alquilação de FC de Fenol com Formaldeído:

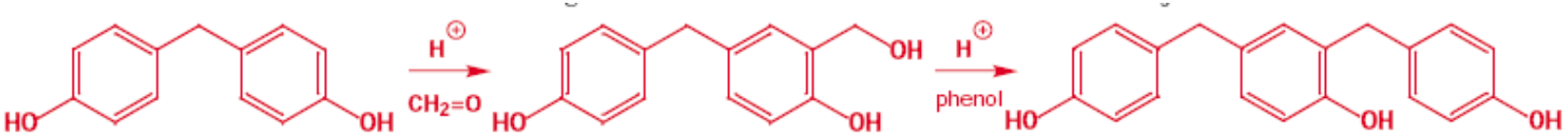


Alquilação de FC de fenol com *p*-Hidroxibenzilálcool:



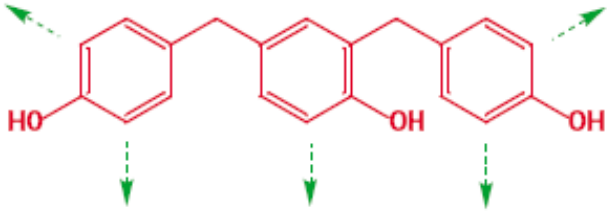
bisfenol

Repetição da sequência com o bisfenol:

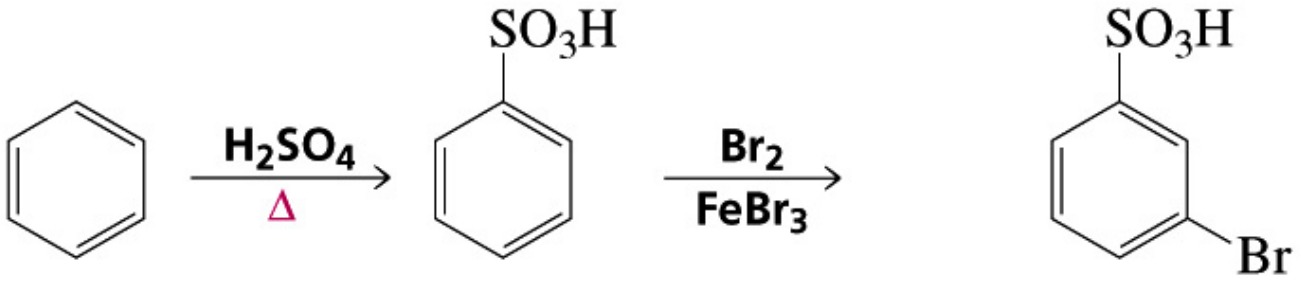


"trisfenol"

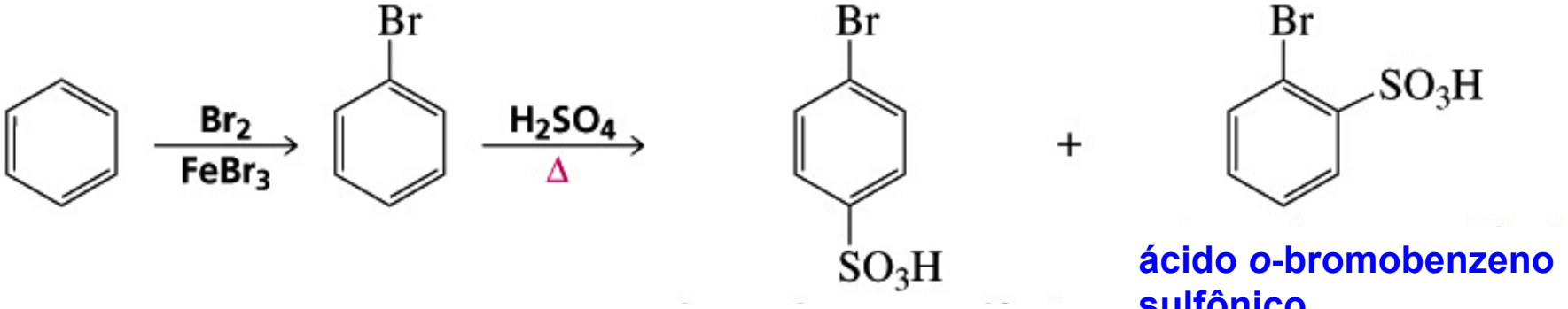
O produto "trisfenol" pode reagir com formaldeído nos vários pontos indicados (orto ao grupo hidroxila), levando à resina baquelite.



Síntese de Benzenos Substituidos: Planejamento de Sequência de Reação



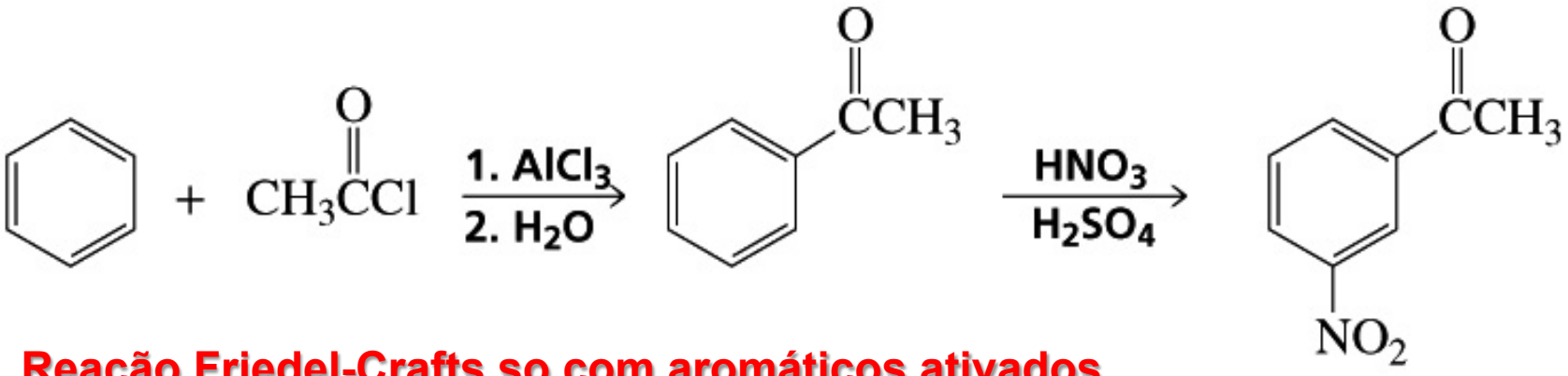
ácido *m*-bromobenzenosulfônico



ácido *p*-bromobenzeno sulfônico

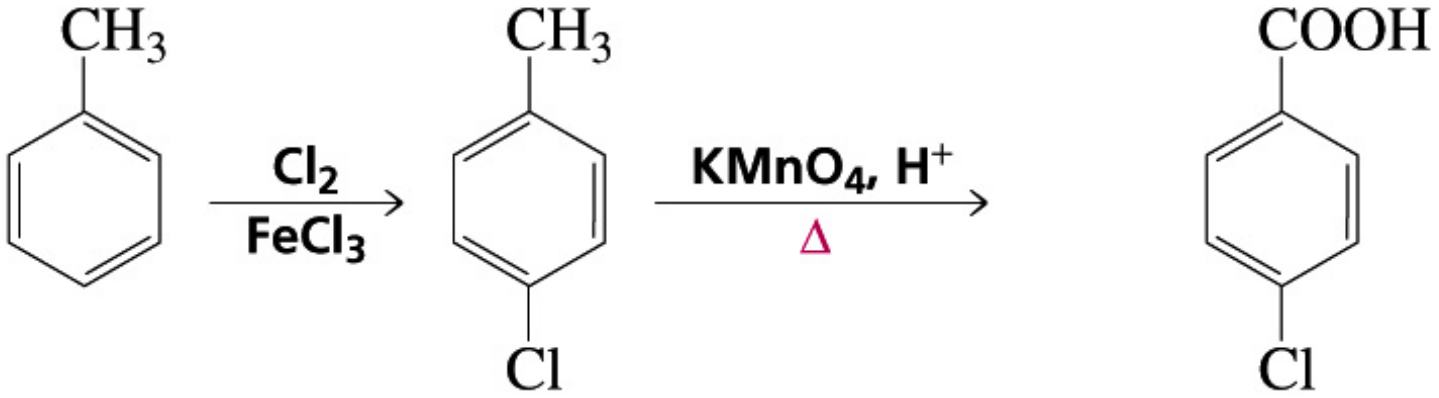
ácido *o*-bromobenzeno sulfônico

Síntese de Benzenos Substituidos: Planejamento de Sequência de Reação



Reação Friedel-Crafts so com aromáticos ativados

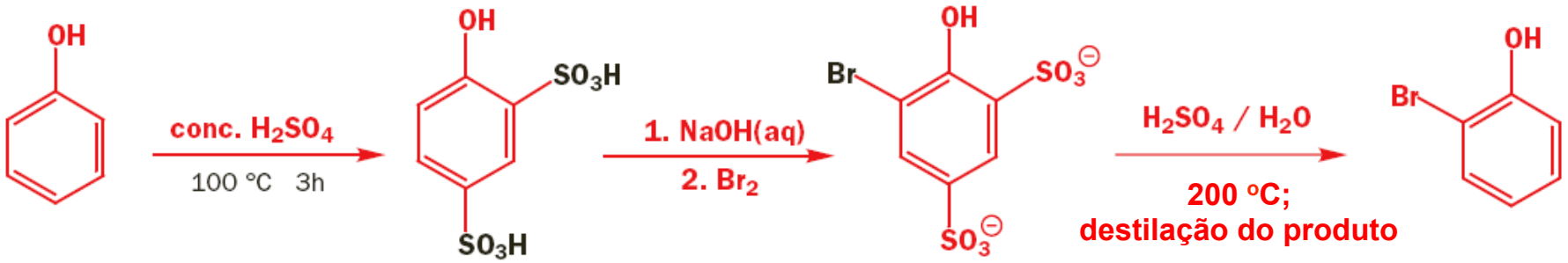
***m*-nitroacetofenona**



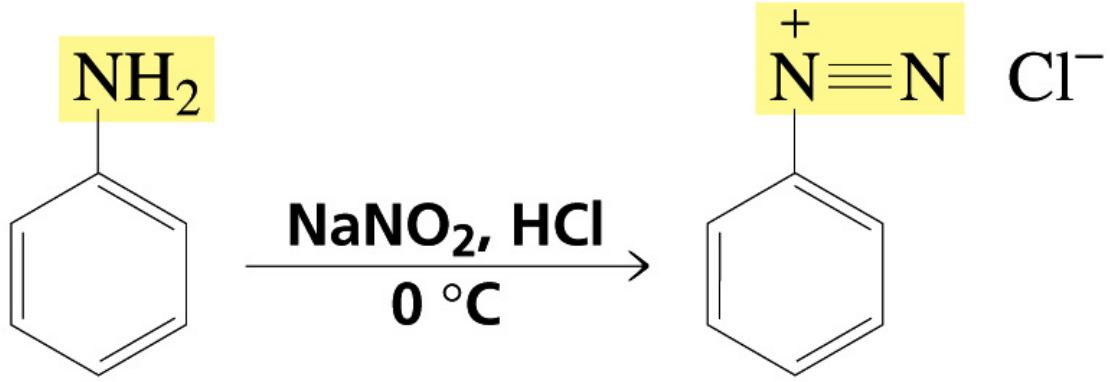
ácido *p*-clorobenzóico

Síntese de Benzenos Substituidos:
Utilização da Sulfonação com Grupo de "Proteção"

Reação de sulfonação / desulfonação para a síntese de *orto*-bromofenol:

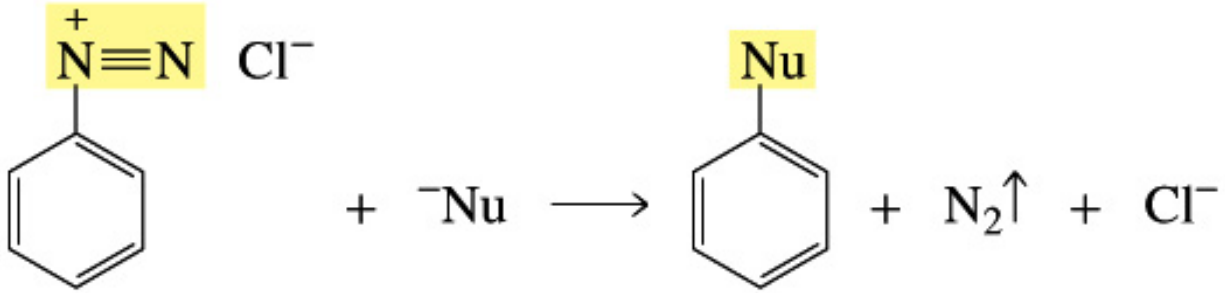


Síntese de Benzenos Substituidos: Utilização de Sais de Diazônio



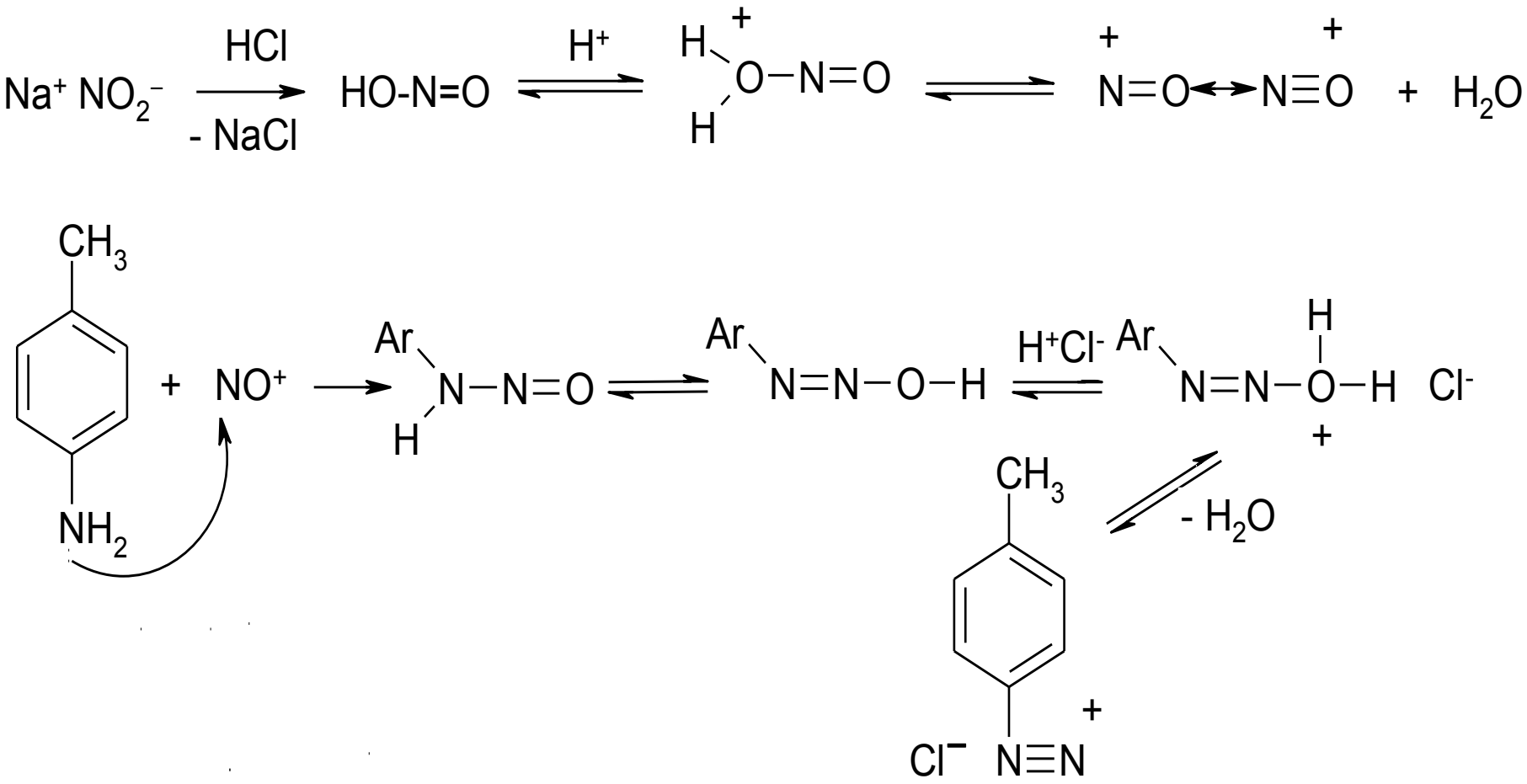
cloreto de benzenodiazônio

Íon benzeno-diazônio



cloreto de benzenodiazônio

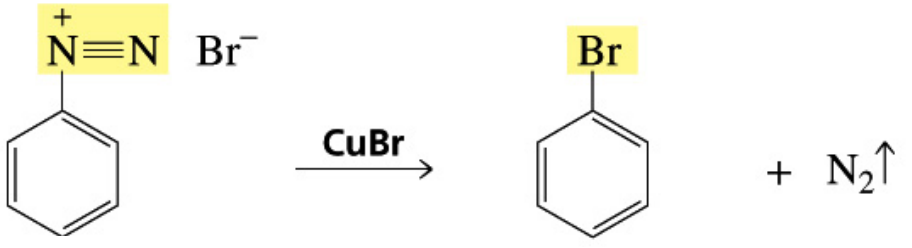
Formação de sais de diazônio: Mecanismo



Preparação e Reações de Sais de Diazônio

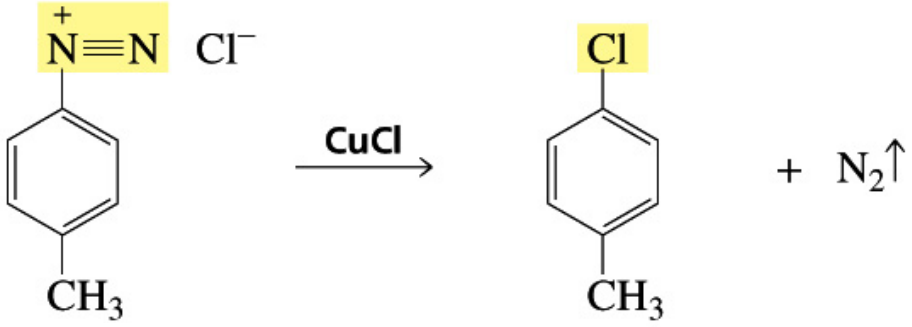
sal de diazônio,
estável em T < 5 °C

Reação de Sandmeyer



brometo de
benzenodiazônio

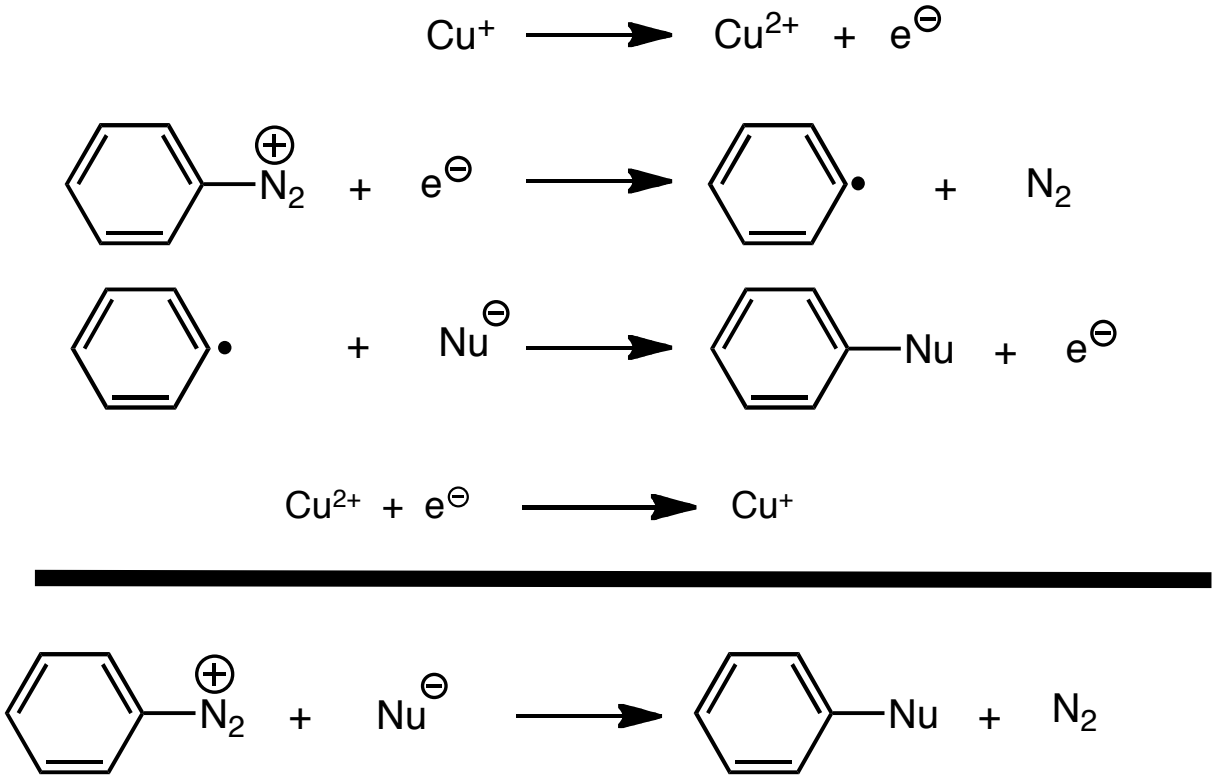
bromobenzeno



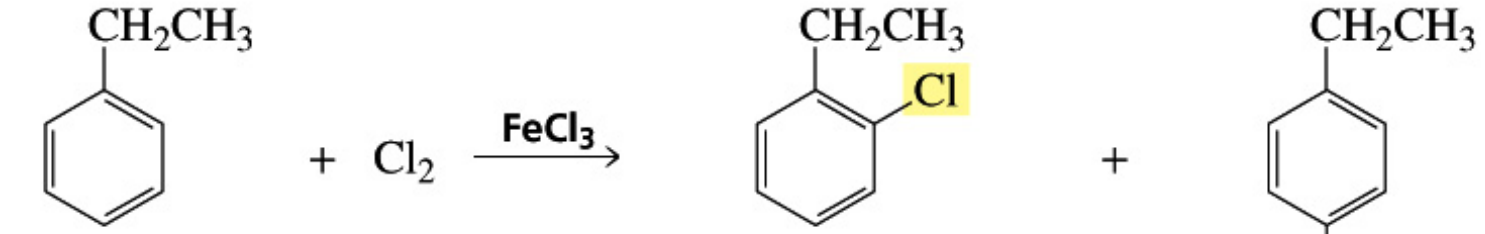
cloreto de
toluenodiazônio

4-clorotolueno

Substituição Radicalar-Nucleofílica Aromática ($S_{RN}1$)



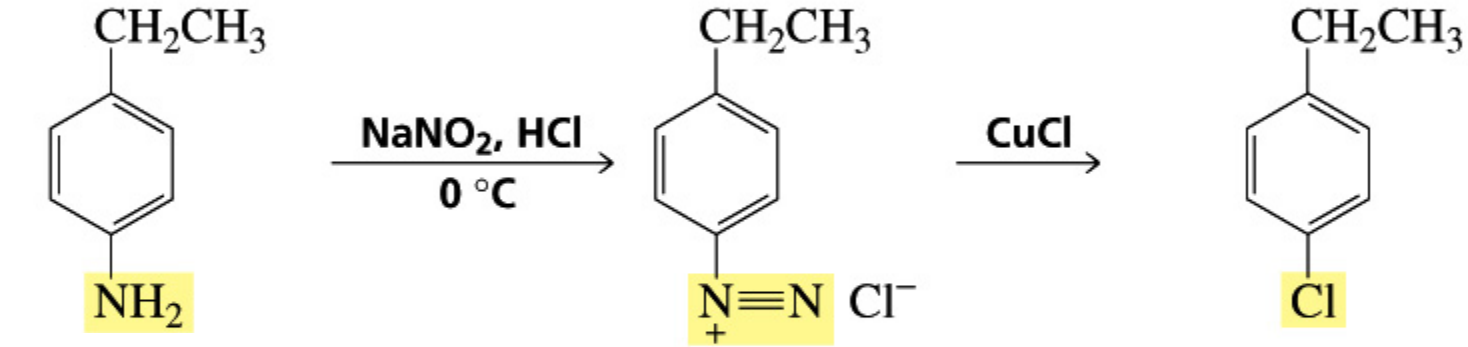
Utilização da Reação de Sandmeyer: Preparação de *p*-Cloroetilbenzeno.



etilbenzeno

2-cloroetilbenzeno

4-cloroetilbenzeno



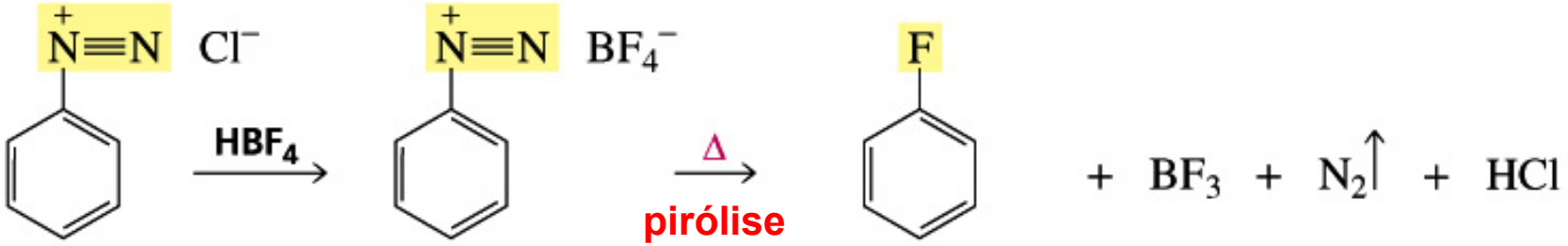
p-etilanilina

cloreto de 4-etilbenzenodiazônio

4-cloroetilbenzeno

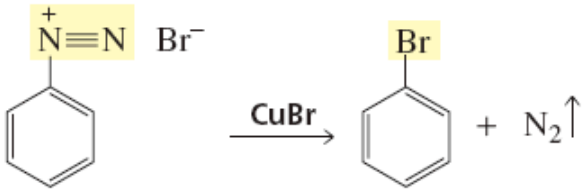
Utilização da Reação de Sandmeyer: Preparação de fluorobenzenos.

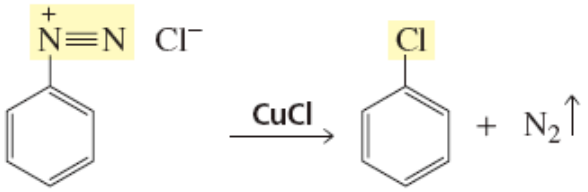
Reação de Schiemann:

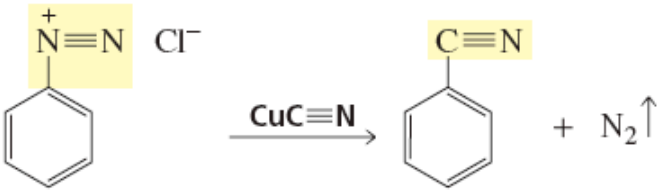


fluorobenzeno

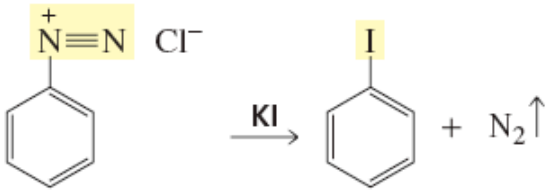
Preparação de Benzenos Substituídos





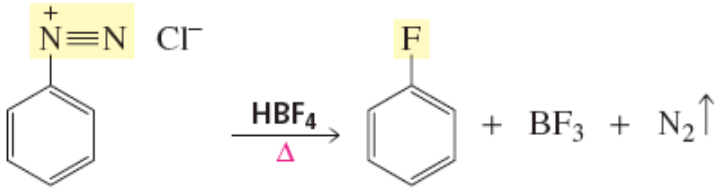


Não pode ser introduzido diretamente

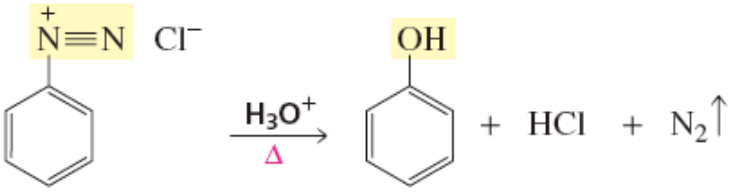


Não pode ser introduzido diretamente

Reação de Schliemann:

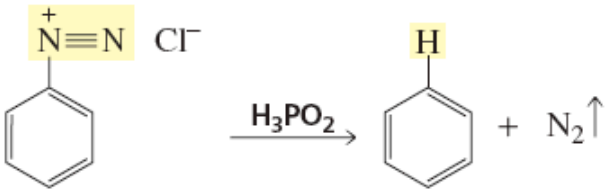


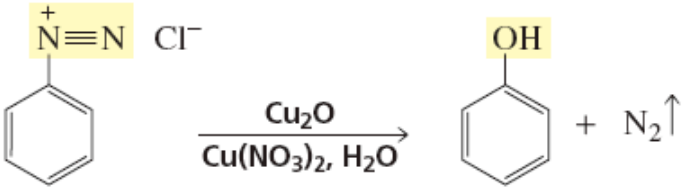
Não pode ser introduzido diretamente



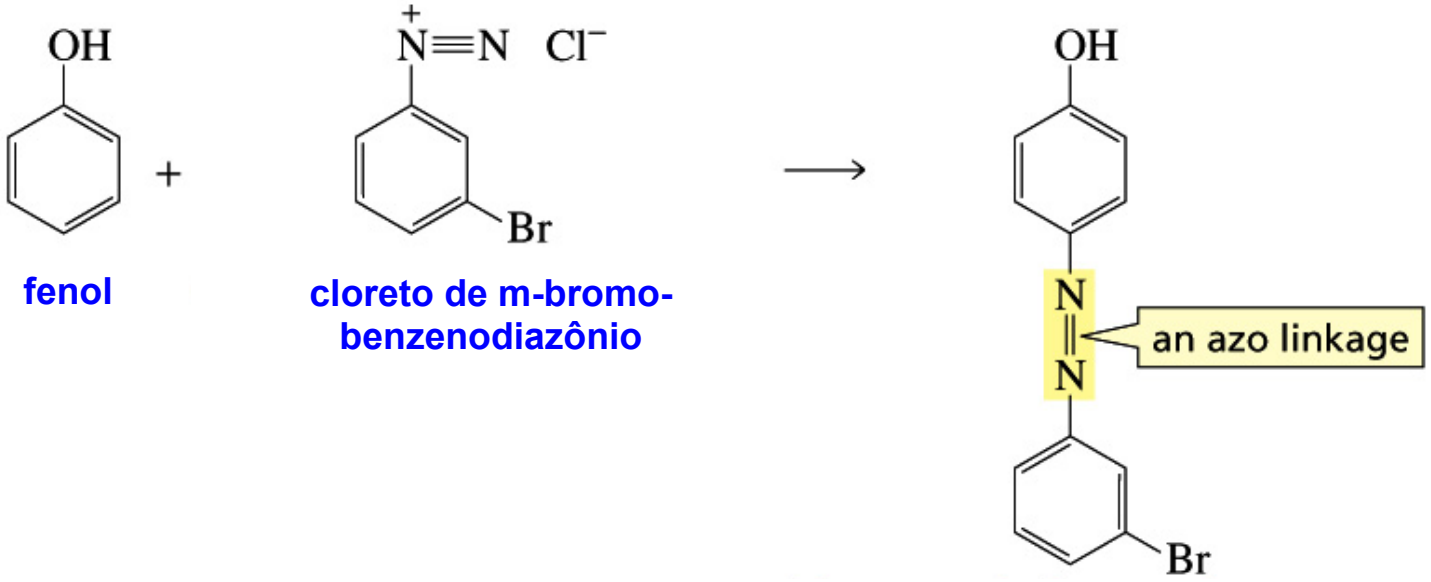
Fenois ocorrem sempre como produtos laterais.
Hidróxido não pode ser introduzido diretamente.

Grupo de Proteção:





Íons Arenodiazônio como Eletrófilos



fenol

cloreto de m-bromo-benzenodiazônio

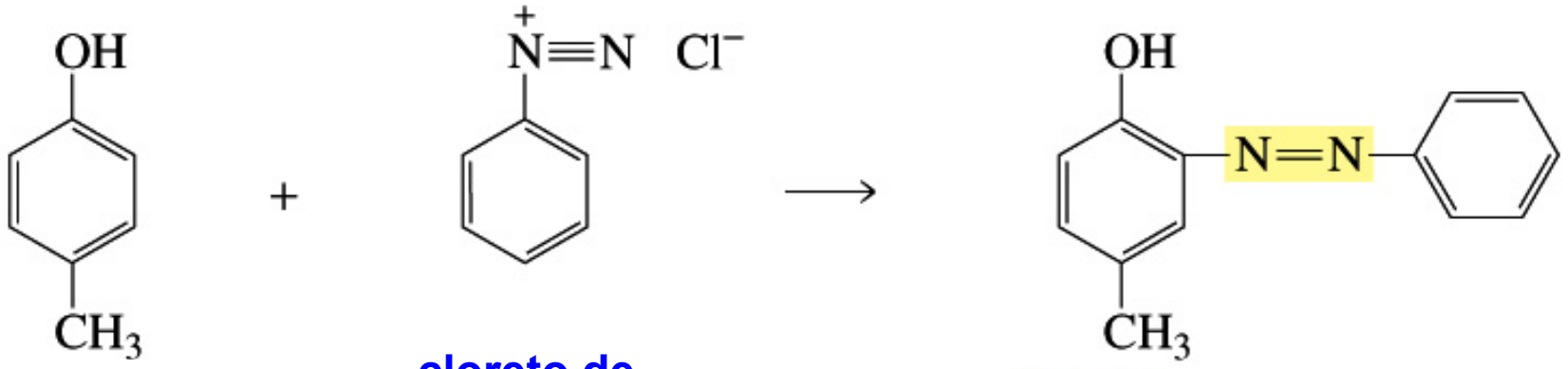
3-bromo-4´hidróxi-Azobenzeno
um composto "azo"

Somente benzenos fortemente ativados (como fenois e anilinas) sofrem este tipo de reação.

A substituição ocorre preferencialmente na posição *para*; quando esta estiver ocupada, ocorre substituição *orto*.

Íons Arenodiazônio como Eletrófilos

Reação de *p*-metilfenol por substituição *orto*:

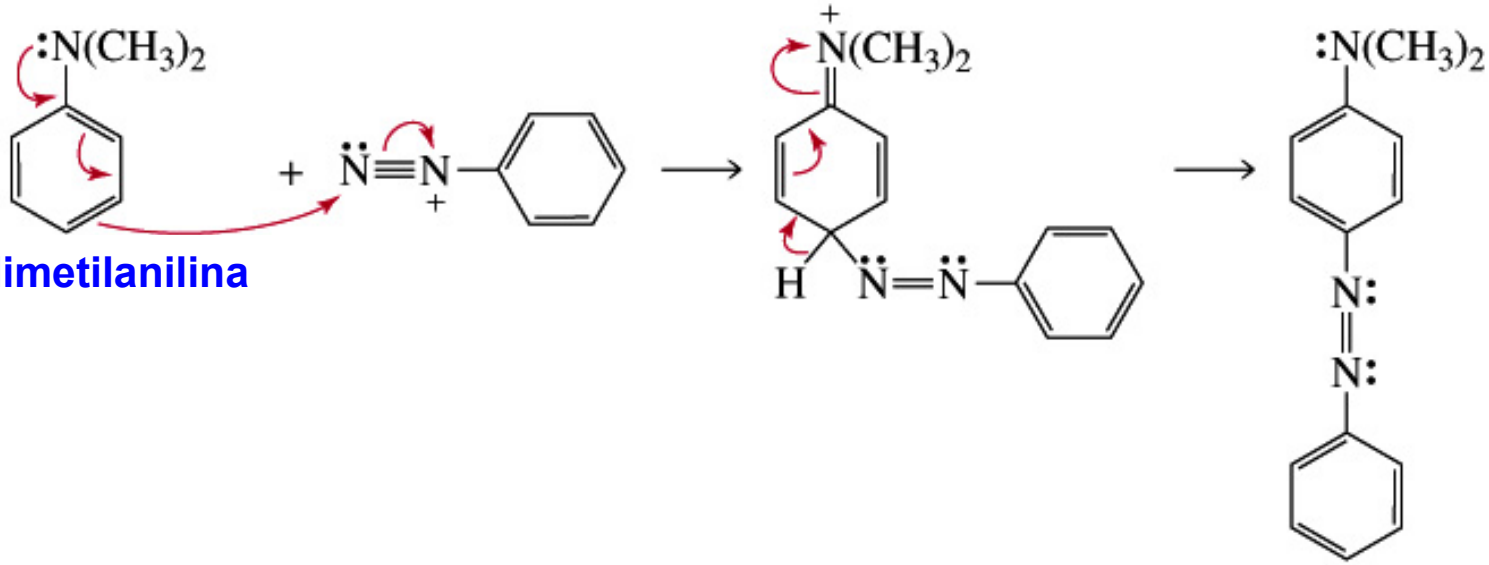


***p*-metilfenol**

cloreto de benzenodiazônio

2-hidróxi-5-metilazobenzeno

Mecanismo da S_EAr com Íons Arenodiazônio

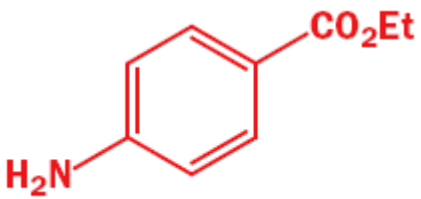


N,N-dimetilanilina

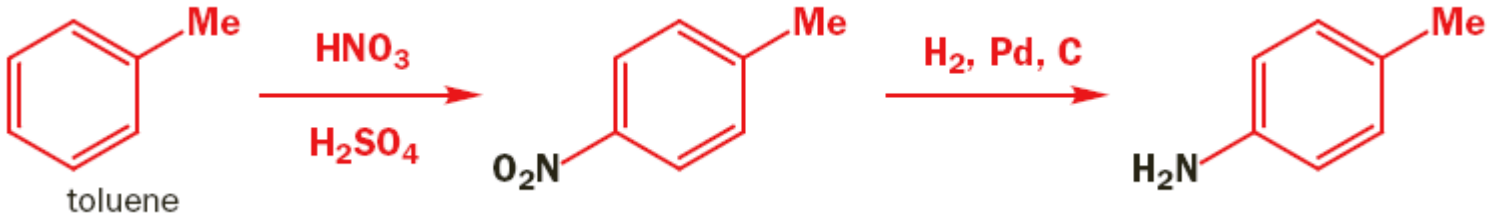
p-N,N-dimetilaminoazobenzeno

Exemplos de Sequências Sintéticas com S_EAr

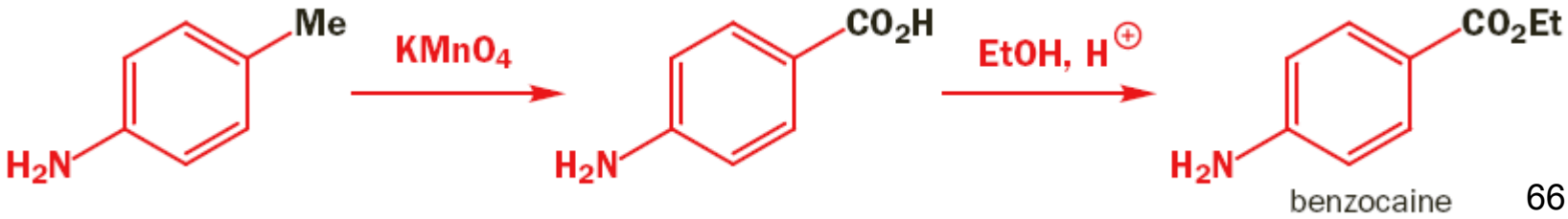
Benzocaína



benzocaine

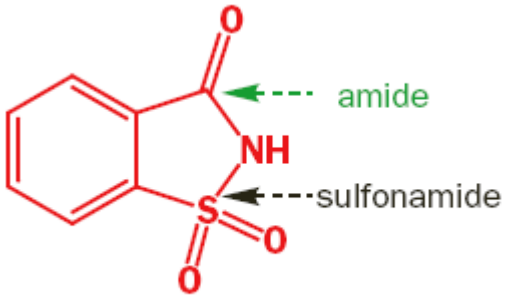


toluene

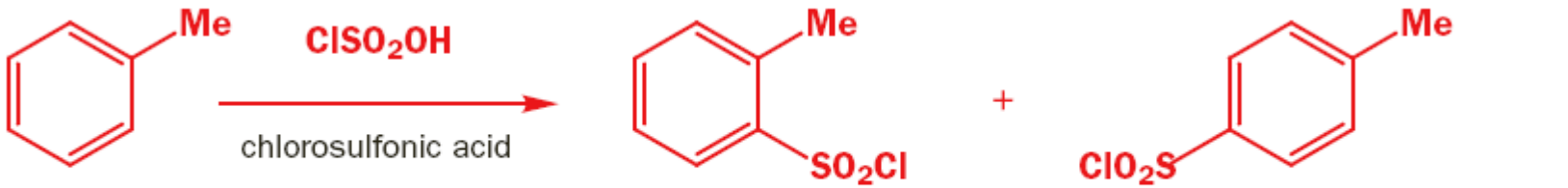


benzocaine

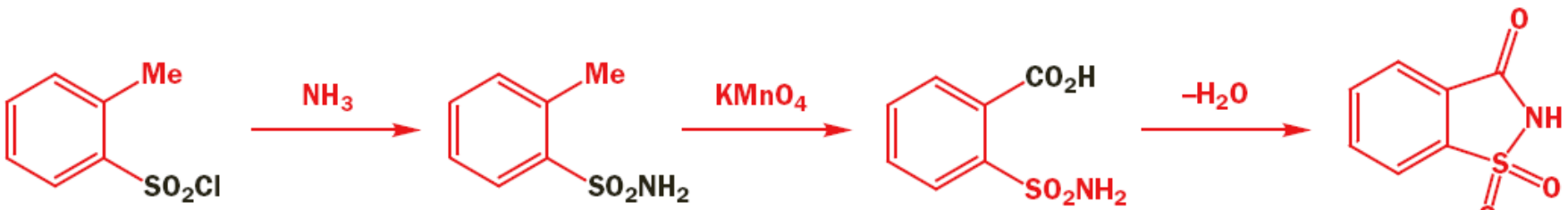
Sacarina



saccharin

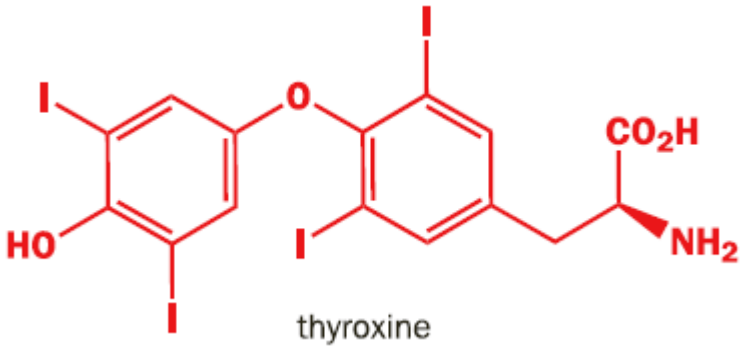


ortho-toluenesulfonyl chloride *para*-toluenesulfonyl chloride = TsCl

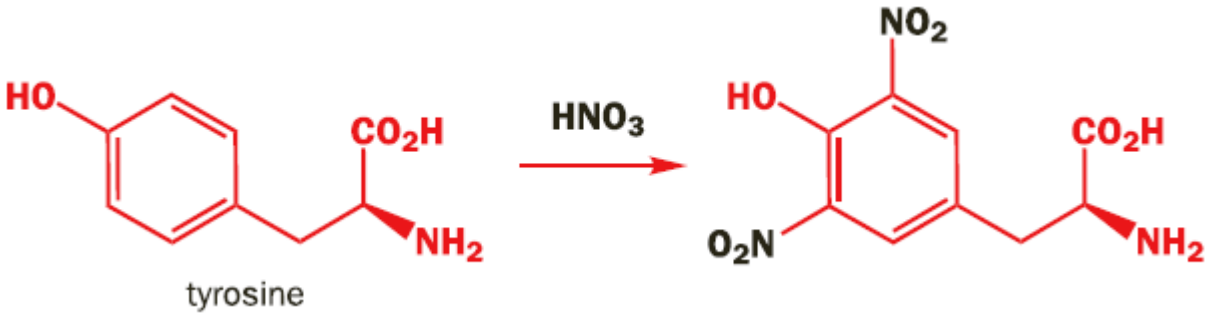


saccharin

Tiroxina



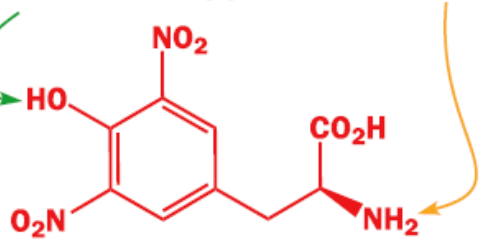
thyroxine



tyrosine

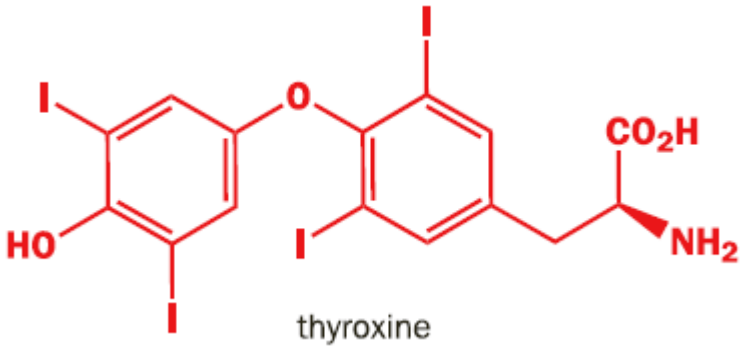
we need to substitute this OH—
maybe as a tosylate leaving group

but TsCl would also react
with the amino group

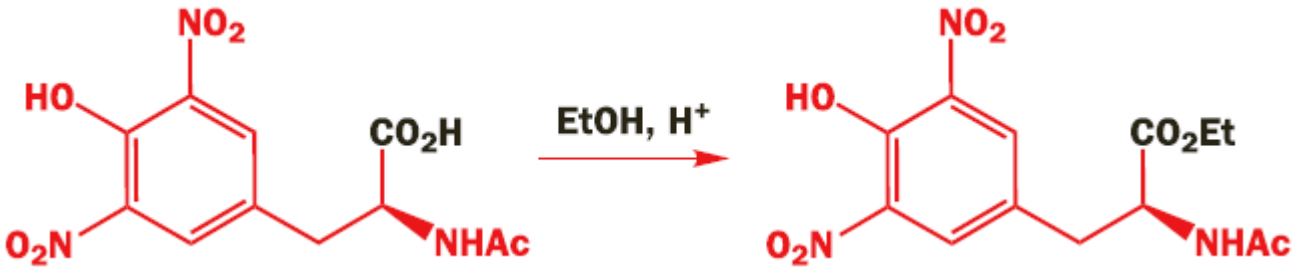


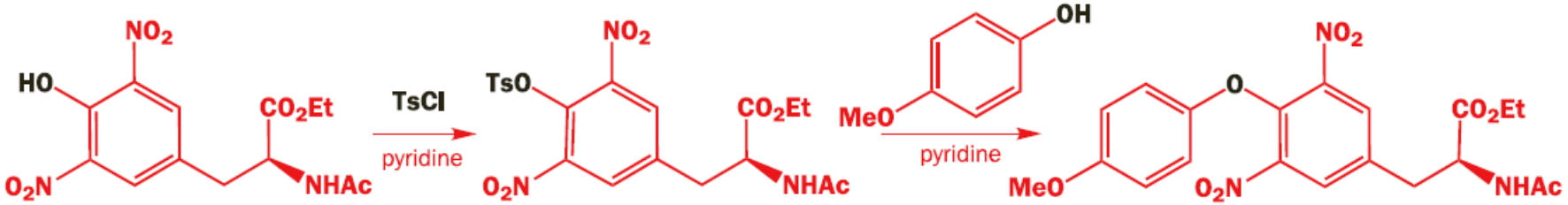
solution: protect the amino group as an amide

Tiroxina

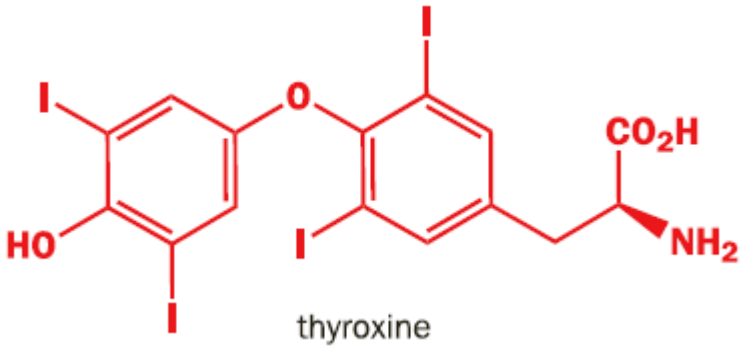


thyroxine

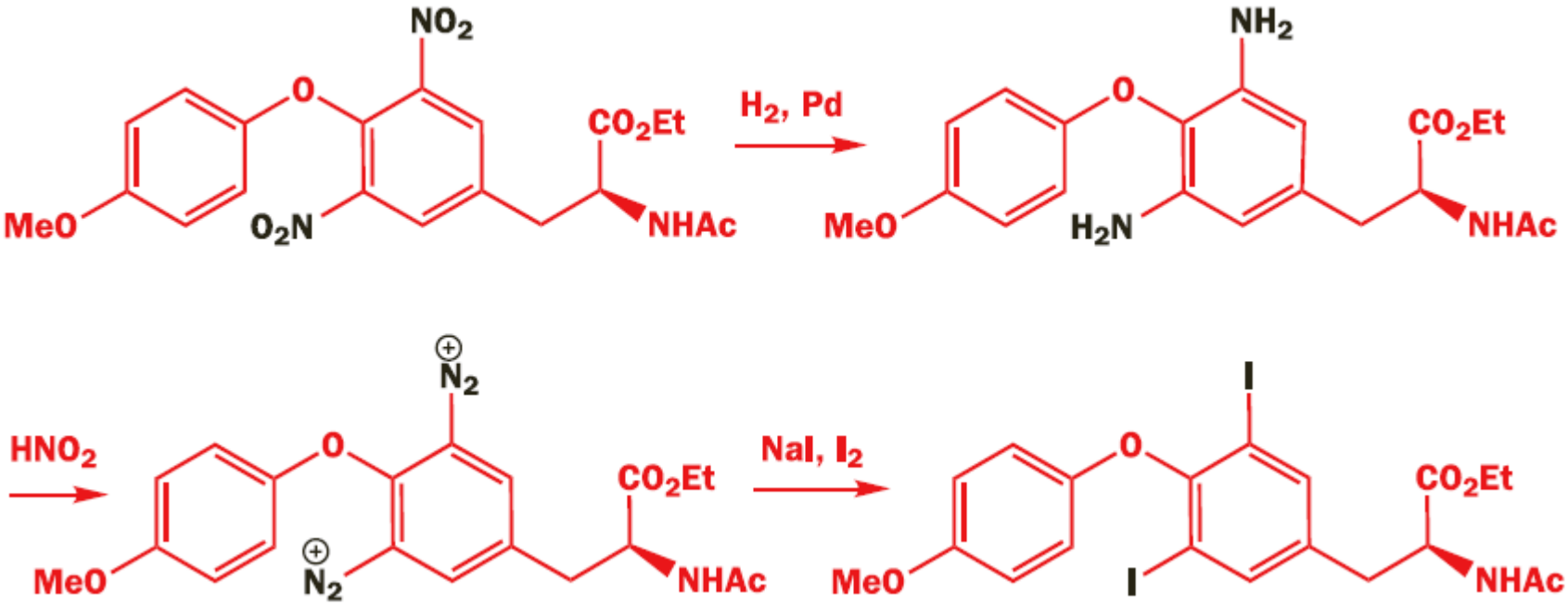




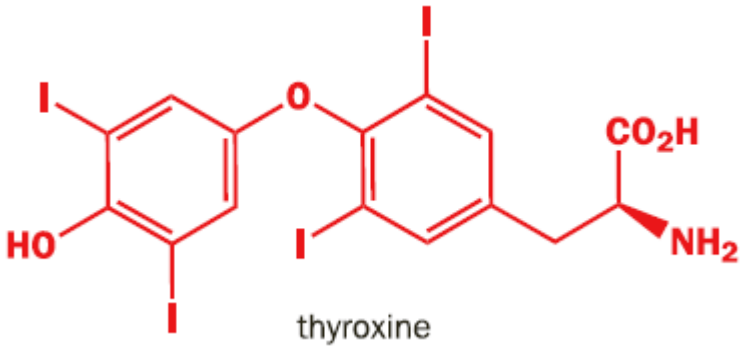
Tiroxina



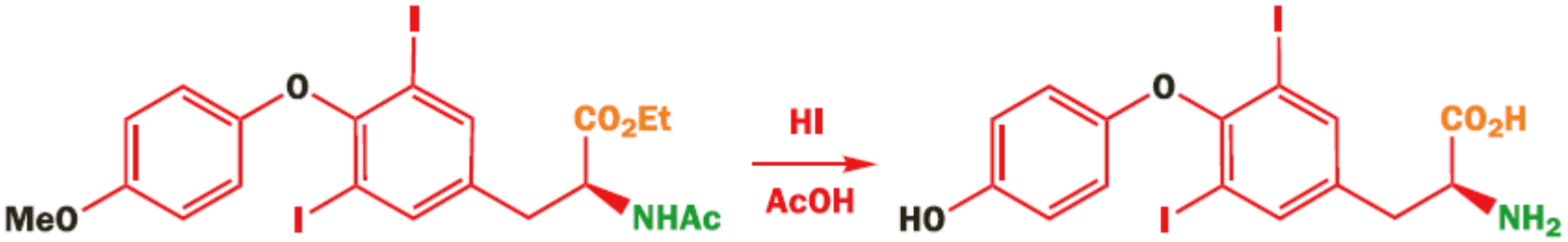
thyroxine

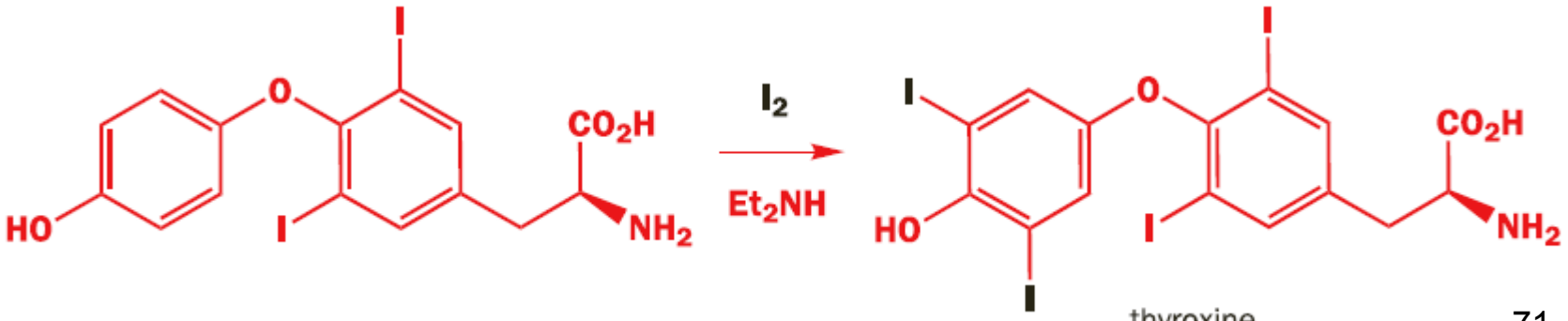


Tiroxina



thyroxine





thyroxine