

# **FCF-1012020 - Química Orgânica II (2022)**

**Massuo Jorge Kato (Bloco 11 T, sala 1124, 3091-1886/3813,  
majokato@iq.usp.b);**

10 e 13 de maio de 2024

**Reações de substituição  
eletrofílica aromática**

ATLÉTICA FARMA USP APRESENTA:

# AROMÁTICOS

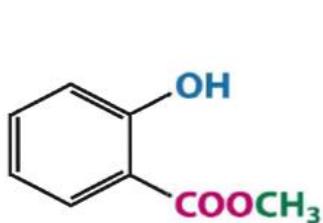
*we're all mad here*

PLOW  
PRODUTORA LIVRE S/A

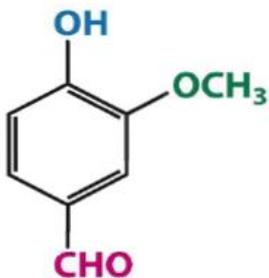


<https://blacktag.com.br/eventos/1973/aromaticos-we-are-all-mad-here>

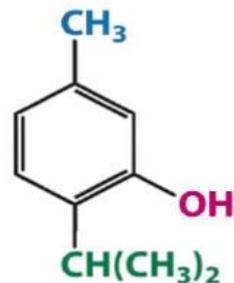
# Definição inicial de compostos aromaticos: compostos que tinham odor



**Methyl 2-hydroxy-  
benzoate**  
(Methyl salicylate,  
oil of wintergreen flavor)



**4-Hydroxy-3-methoxy-  
benzaldehyde**  
(Vanillin, vanilla flavor)



**5-Methyl-2-(1-methyl-  
ethyl)phenol**  
(Thymol, thyme flavor)



***Gaultheria procumbens***  
(Ericaceae)

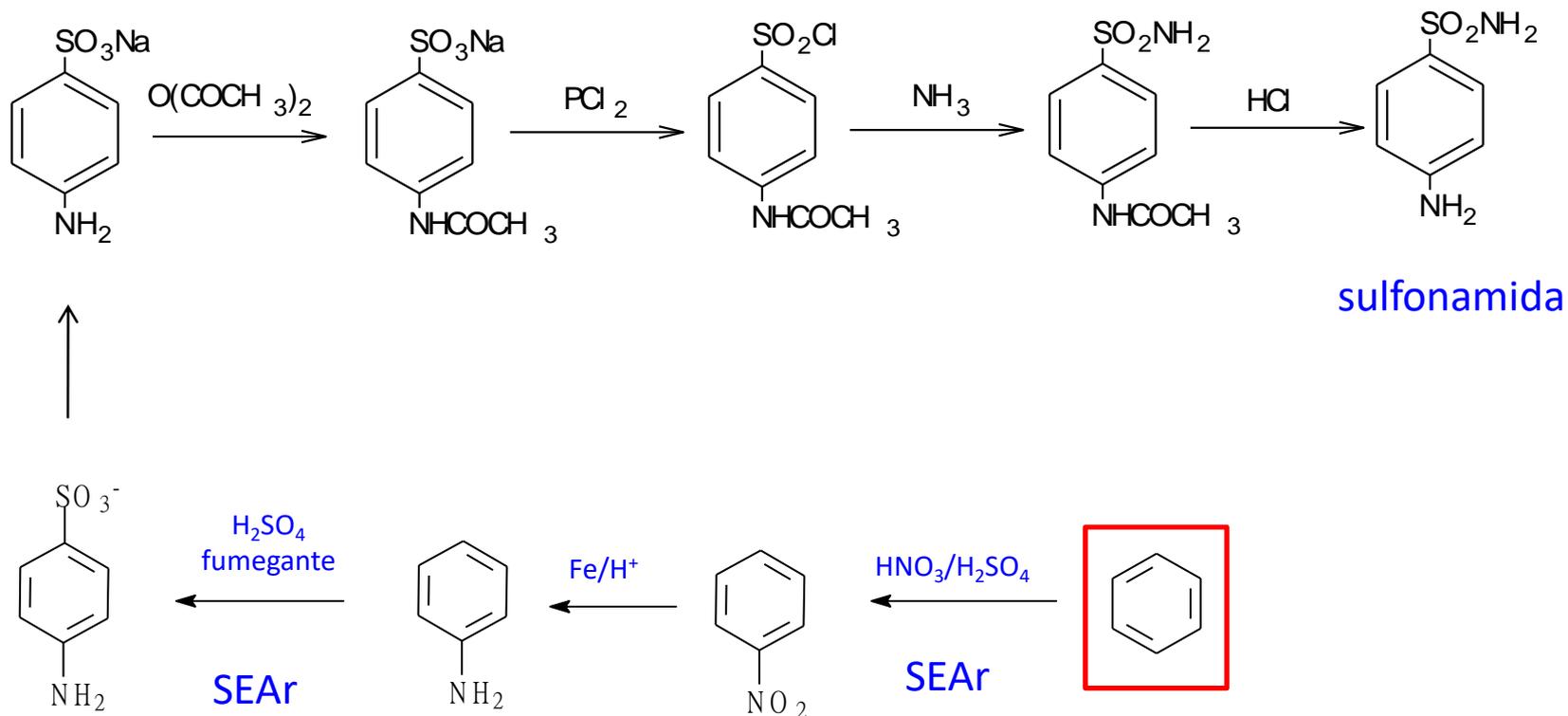


***Vanilla planifolia***  
(Orchidaceae)

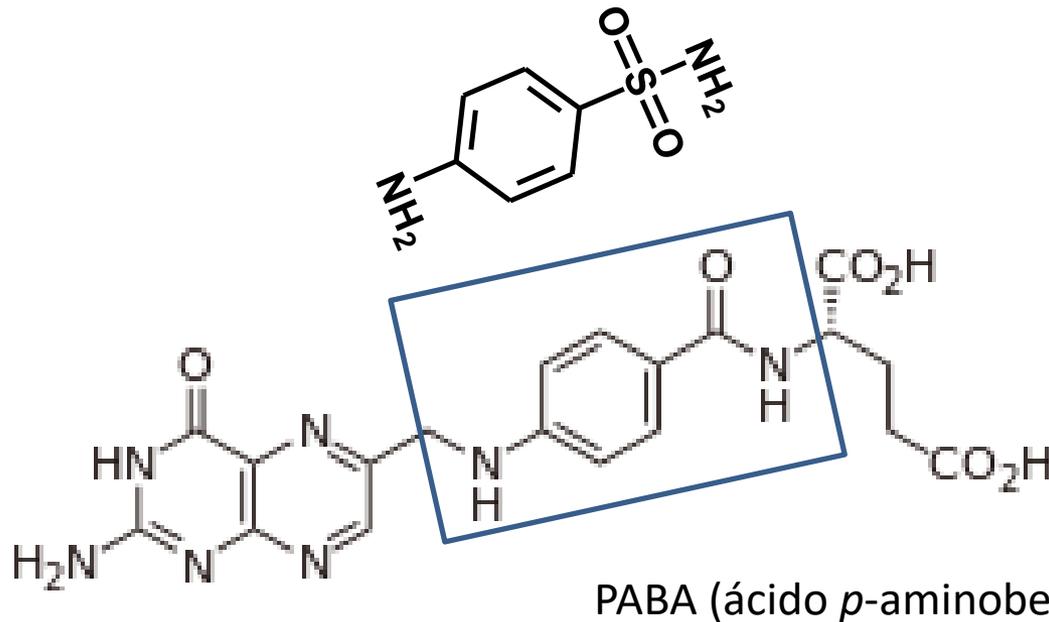
O tomilho (*Thymus vulgaris*) trata-se de um subarbusto aromático cultivado do Oeste da Europa ao Sudeste da Itália. Seu nome vem do grego, em que Thymus significa "oferecer através da queima" e vulgaris "de presença frequente".

# Reações de substituição eletrofílica aromática (SEAr)

## Síntese de sulfamidas (sulfonamidas) (Gelmo, 1908)



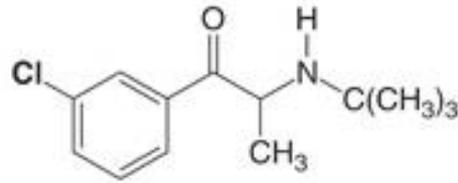
# Modo de ação das sulfonamidas (sulfas) em bactérias



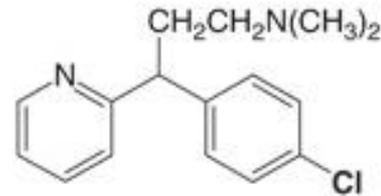
**Ácido fólico** (do Latin *folium* (folha)).  
São fatores de crescimento de bactérias.

As sulfas são incorporadas no lugar do PABA (envolvidos na biossíntese do ácido fólico) em bactérias. Animais não são afetados porque não fazem tal biossíntese e incorporam o ácido fólico através da ingestão de alimentos.

# Aplicações das reações de substituição eletrofílica aromática



Generic name: **bupropion**  
 Trade names: **Wellbutrin, Zyban**  
 antidepressant,  
 also used to reduce nicotine cravings

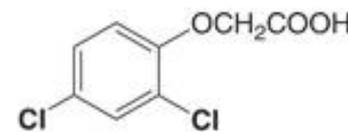


**chlorpheniramine**  
 antihistamine

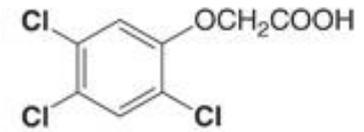
Herbicides were used extensively during the Vietnam War to defoliate dense jungle areas. The concentration of certain herbicide by-products in the soil remains high today.



Aerial herbicide spray missions in southern Viet Nam, 1965 to 1971  
 (Source: U.S. Dept. of the Army).

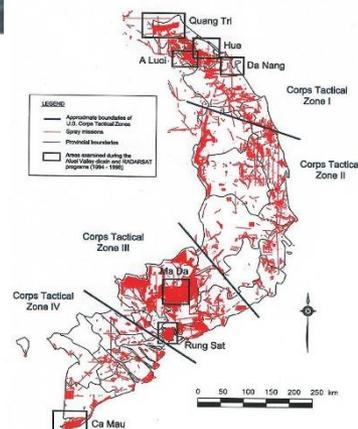


**2,4-D**  
 2,4-dichlorophenoxyacetic acid  
 herbicide



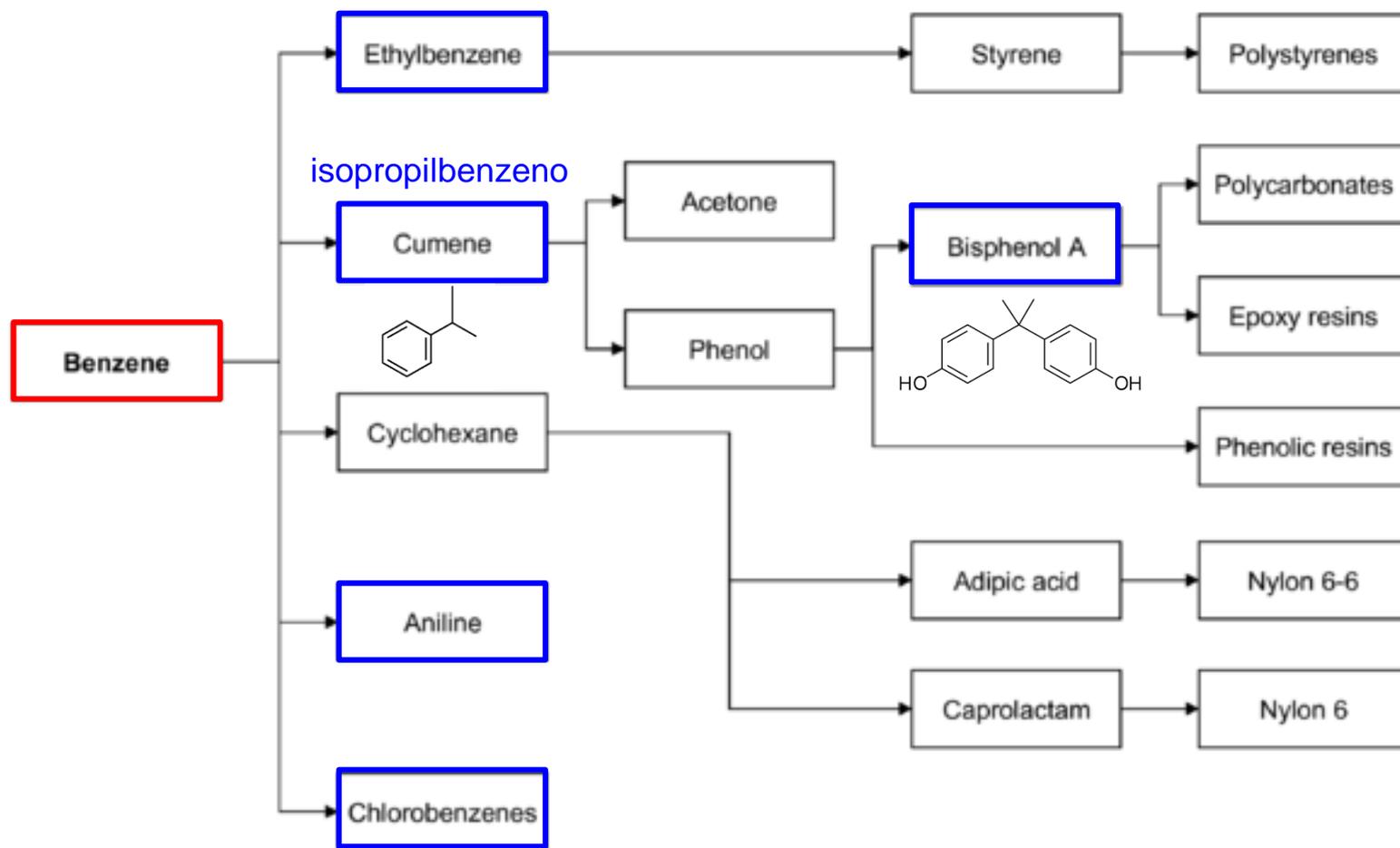
**2,4,5-T**  
 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid  
 herbicide

the active components in **Agent Orange**,  
 a defoliant used in the Vietnam War



Guerra do Vietnam  
 1 de nov. de 1955 – 30 de abr. de 1975

# Produtos intermediários e polímeros derivados do benzeno

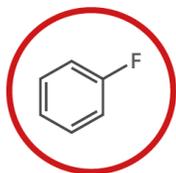


= envolvem SEAr (reações de substituição eletrofílica aromática)

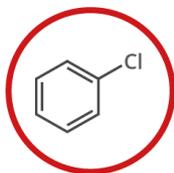
# BENZENE DERIVATIVES IN ORGANIC CHEMISTRY

A WIDE VARIETY OF IMPORTANT ORGANIC COMPOUNDS ARE DERIVED FROM BENZENE, BY REPLACING ONE OF THE HYDROGENS WITH A DIFFERENT FUNCTIONAL GROUP. THEY CAN HAVE BOTH COMMON & SYSTEMATIC NAMES, WHICH CAN BE CONFUSING; HERE, COMMON NAMES ARE SHOWN PRIMARILY, WITH SYSTEMATIC NAMES SHOWN IN ITALICS.

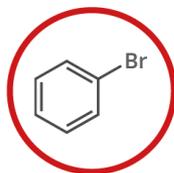
● HALOGEN-CONTAINING ● HYDROCARBON DERIVATIVES ● OXYGEN-CONTAINING ● NITROGEN-CONTAINING ● SULFUR-CONTAINING ● POLYAROMATICS



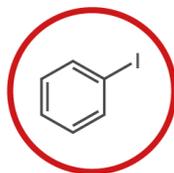
**FLUOROBENZENE**  
*Fluorobenzene*  
 $C_6H_5F$



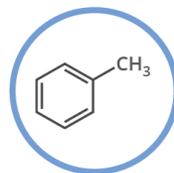
**CHLOROBENZENE**  
*Chlorobenzene*  
 $C_6H_5Cl$



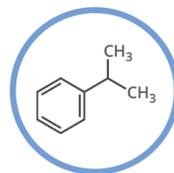
**BROMOBENZENE**  
*Bromobenzene*  
 $C_6H_5Br$



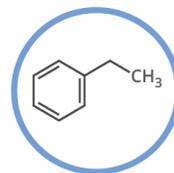
**IODOBENZENE**  
*Iodobenzene*  
 $C_6H_5I$



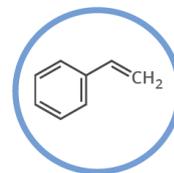
**TOLUENE**  
*Methylbenzene*  
 $C_7H_8$



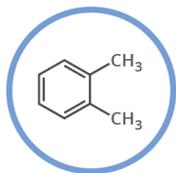
**CUMENE**  
*Isopropylbenzene*  
 $C_9H_{12}$



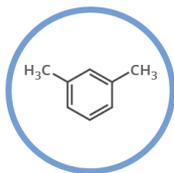
**ETHYLBENZENE**  
*Ethylbenzene*  
 $C_8H_{10}$



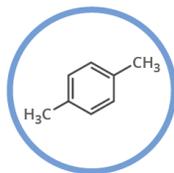
**STYRENE**  
*Vinylbenzene*  
 $C_8H_8$



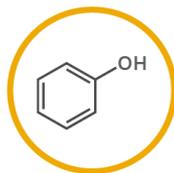
**ORTHO-XYLENE**  
*1,2-dimethylbenzene*  
 $C_8H_{10}$



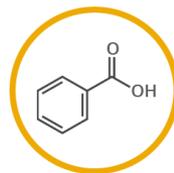
**META-XYLENE**  
*1,3-dimethylbenzene*  
 $C_8H_{10}$



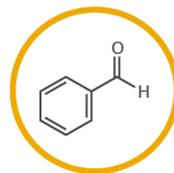
**PARA-XYLENE**  
*1,4-dimethylbenzene*  
 $C_8H_{10}$



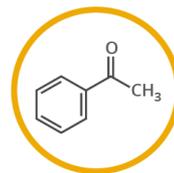
**PHENOL**  
*Hydroxybenzene*  
 $C_6H_5OH$



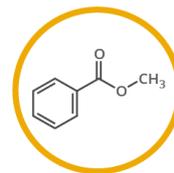
**BENZOIC ACID**  
*Benzenecarboxylic Acid*  
 $C_6H_5COOH$



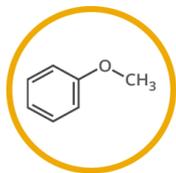
**BENZALDEHYDE**  
*Benzenecarbaldehyde*  
 $C_6H_5CHO$



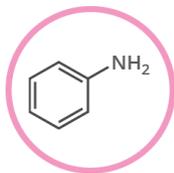
**ACETOPHENONE**  
*1-phenylethanone*  
 $C_6H_5COCH_3$



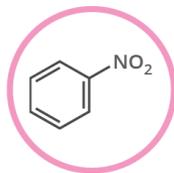
**METHYL BENZOATE**  
*Methyl Benzoate*  
 $C_8H_8O_2$



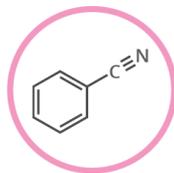
**ANISOLE**  
*Methoxybenzene*  
 $C_6H_5OCH_3$



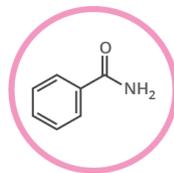
**ANILINE**  
*Aminobenzene*  
 $C_6H_5NH_2$



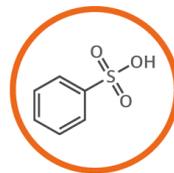
**NITROBENZENE**  
*Nitrobenzene*  
 $C_6H_5NO_2$



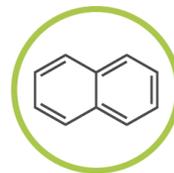
**BENZONITRILE**  
*Benzonitrile*  
 $C_6H_5CN$



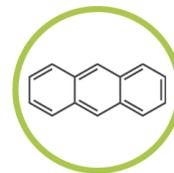
**BENZAMIDE**  
*Benzamide*  
 $C_6H_5CONH_2$



**BENZENESULFONIC ACID**  
*Benzenesulfonic Acid*  
 $C_6H_5SO_3H$

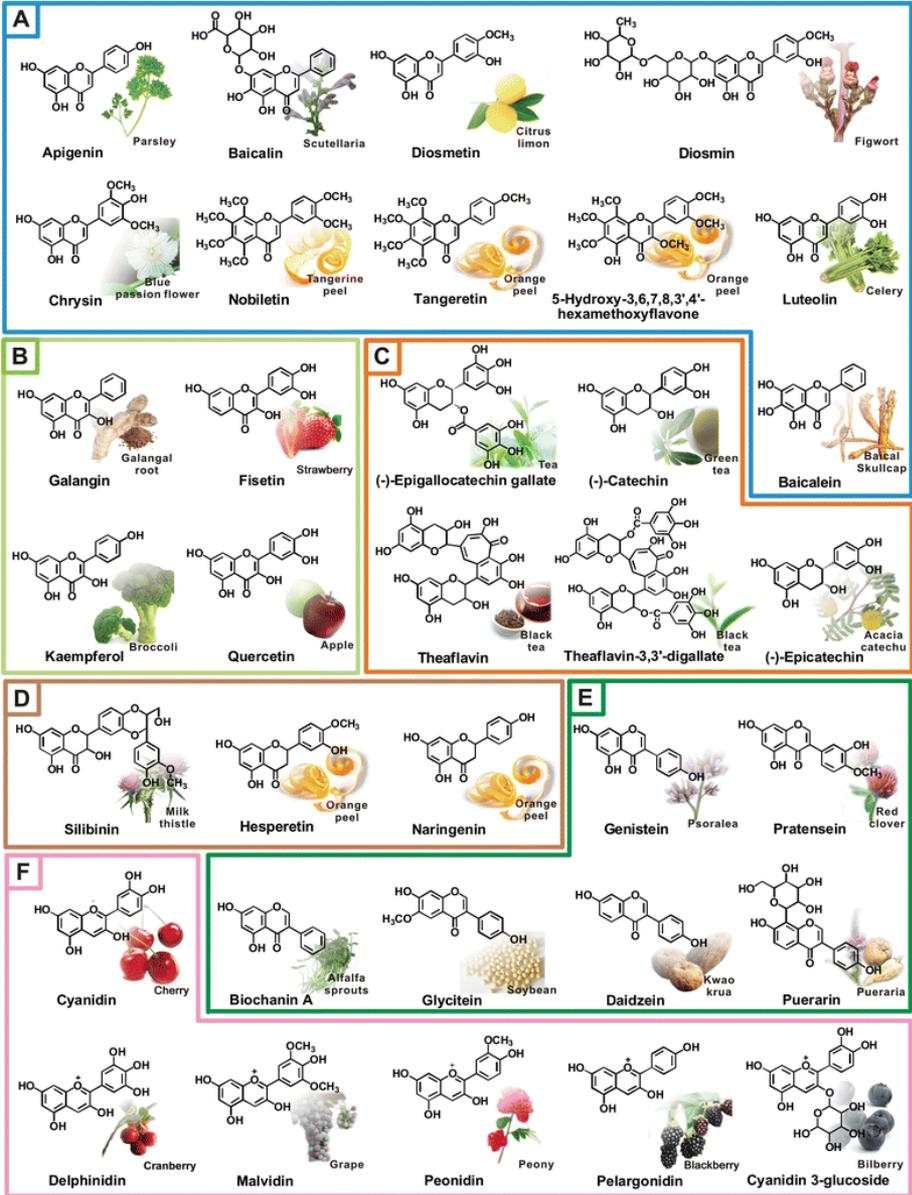


**NAPHTHALENE**  
*Naphthalene*  
 $C_{10}H_8$



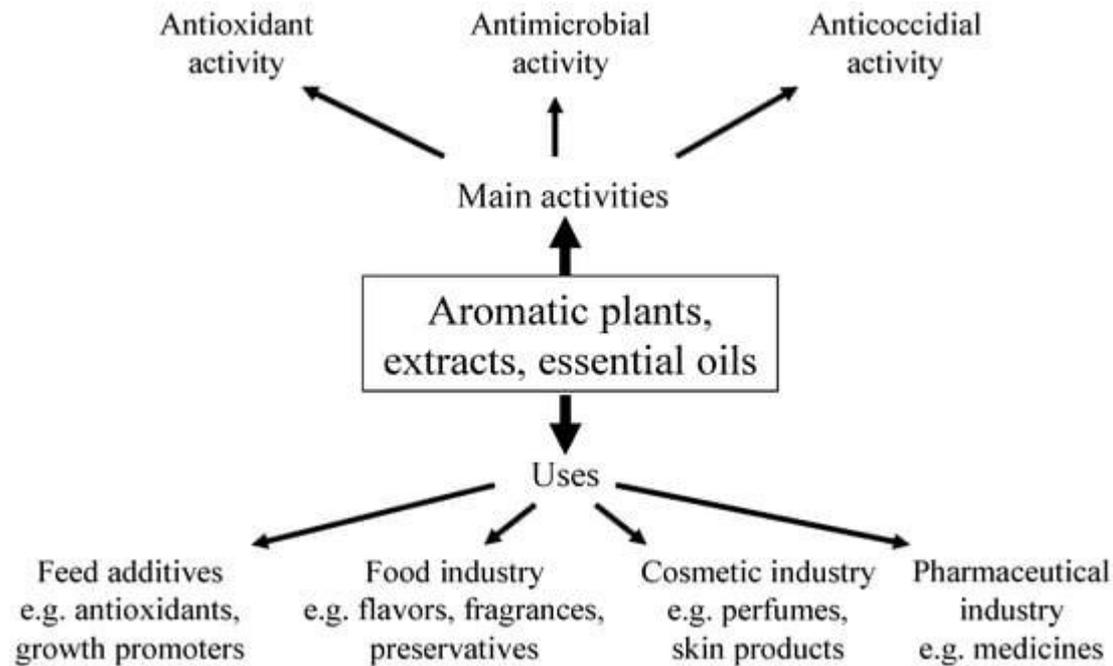
**ANTHRACENE**  
*Anthracene*  
 $C_{14}H_{10}$

# Aromatic compounds in Nature: Flavonoids





# Aplicações de óleos essenciais contendo compostos aromáticos (benzenoícos e terpenoídicos)



# PERIGO!

A GASOLINA CONTÉM  
**BENZENO**-SUBSTÂNCIA  
CANCERÍGENA.

RISCO À SAÚDE. (Artigo 13.1).

Portaria MTPS Nº 1109 DE 21/09/2016 - Anexo 2



## EFEITOS DO **BENZENO** NO ORGANISMO

### SISTEMA NERVOSO

Depressão, insônia, dor de cabeça, variações de atenção, percepção, memória, habilidades motoras e funções de raciocínio lógico

### OLHOS

Pode causar danos ao córtex visual, como discriminação de cores

### OUVIDOS

Redução de audição, zumbidos, vertigens e dificuldades de processamento de sons

### MEDULA

Pode atingir as células da medula óssea, causando diminuição de leucócitos

### PELE E MUCOSAS

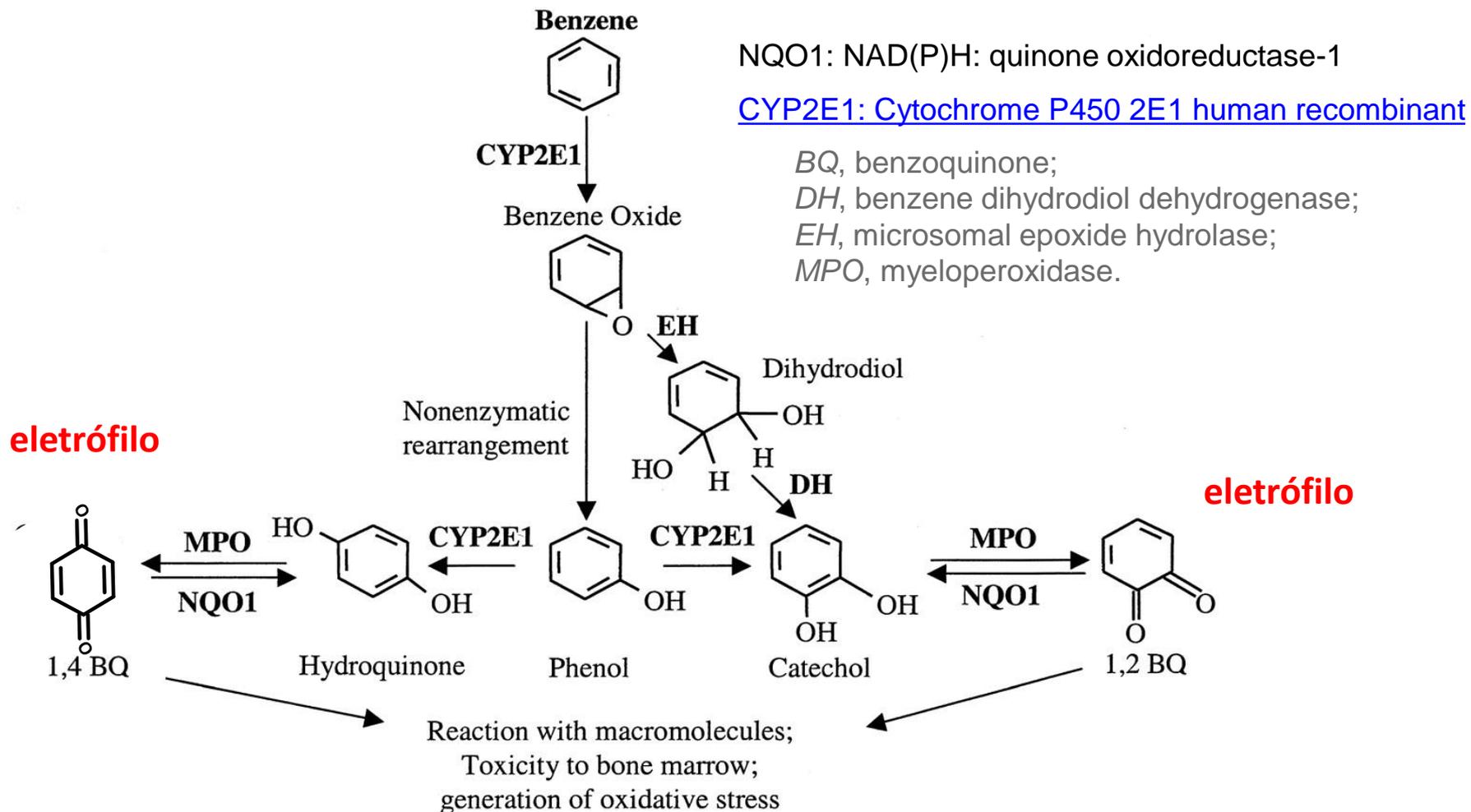
Pode causar eritema e dermatite irritativa



Fonte Arte: Revista Galileu

Conselho Regional de Química da 5ª Região

# Metabolismo do benzeno no fígado e na medula óssea



NQO1: NAD(P)H: quinone oxidoreductase-1

[CYP2E1: Cytochrome P450 2E1 human recombinant](#)

BQ, benzoquinone;

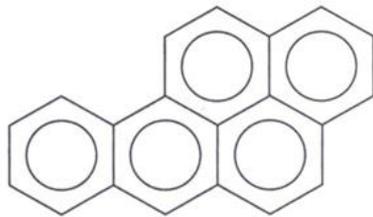
DH, benzene dihydrodiol dehydrogenase;

EH, microsomal epoxide hydrolase;

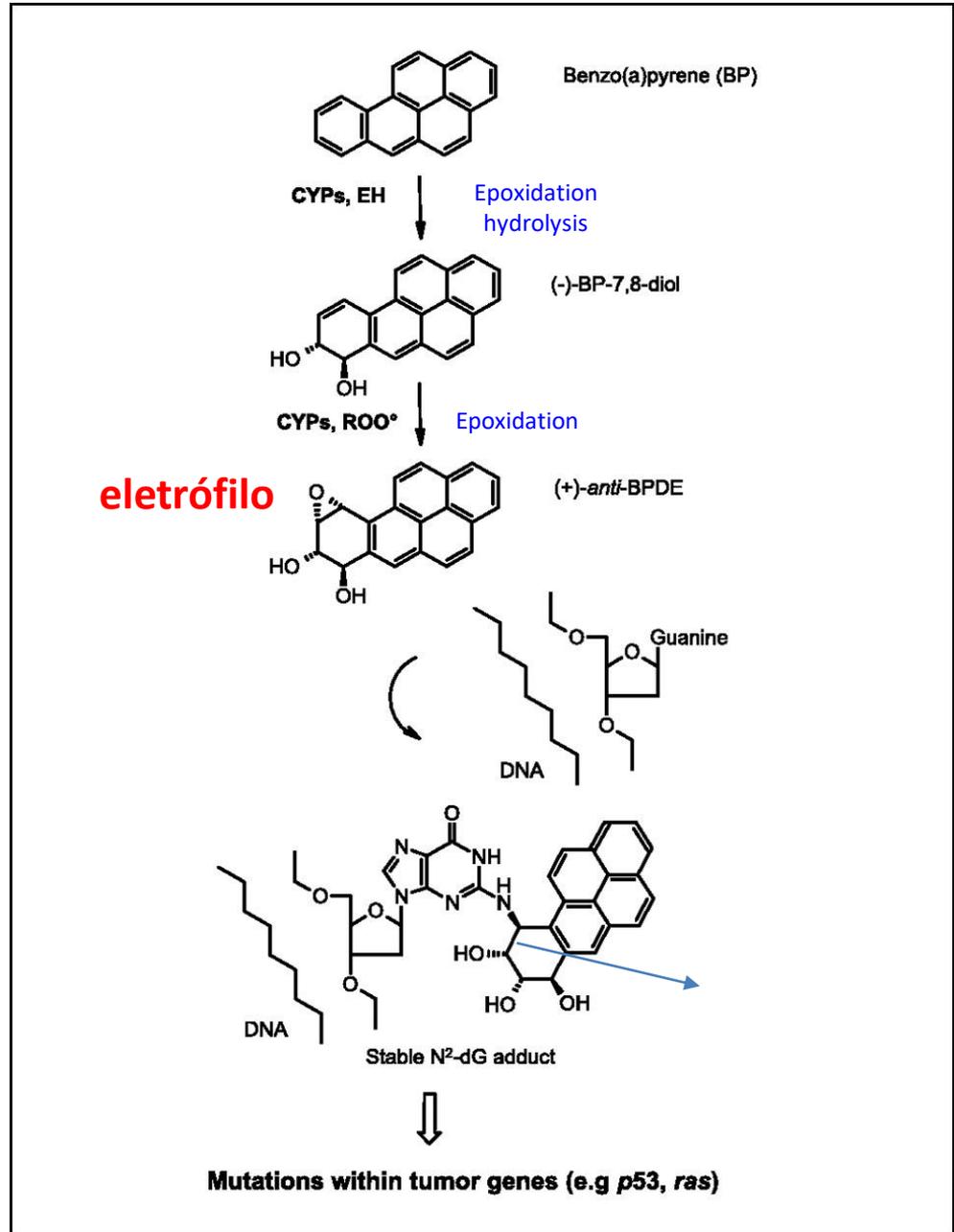
MPO, myeloperoxidase.

Smith M. T. The mechanism of benzene-induced leukemia: a hypothesis and speculations on the causes of leukemia. *Environ. Health Perspect.*, **104(Suppl. 6)**: 1219-1225, 1996.

# O alcatrão é uma mistura de mais de 4000 substâncias



**Benzopireno**  
(um dos constituintes do alcatrão)



# Reações de substituição eletrofílica aromática

**O que você deve recapitular para esse tópico (1-3):**

1) Ocorrência de compostos aromáticos

2) Noções de nomenclatura

**3) Estabilidade de compostos aromáticos**

**(compostos aromáticos, não-aromáticos e antiaromáticos)**

## Literatura

- 1) Paula Bruice, Chapter 6, Electron delocalization and resonance, p. 266.
- 2) Solomons e Fryhe, 8a edição, Capítulo 14, compostos aromáticos;
- 3) Vollhard e Schore, 6ª edição, Capítulo 15, benzeno e aromaticidade.
- 4) McMurry, 5ª ed. Chapter 15, benzene and aromaticity.
- 5) Clayden, Greeves, Warren and Wothers, 2001, Chapter 7, Delocatization and conjugation (pg 174).

# Reações de substituição eletrofílica aromática

**O que você deve aprender (4-5):**

**4) Reações de substituição eletrofílica aromática**

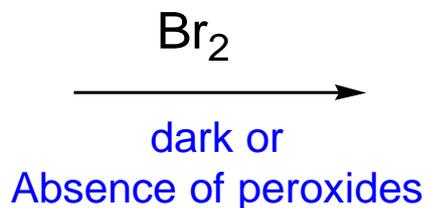
**5) Efeitos de ativação-desativação e efeitos dirigentes (o, p e meta) de benzenos monosubstituídos**

## **Literatura**

- 1) Paula Bruice, Chapter 15, Reactions of substituted benzenes, p. 627
- 2) Solomons e Fryhe, 8a edição, Capítulo 15, Reações de compostos aromáticos.
- 3) Vollhard e Schore, 6ª edição, Cap. 16, Ataque eletrofílico nos derivados do benzeno.
- 4) McMurry, 5ª ed. Chapter 16, Electrophilic Aromatic Substitution, p. 547.
- 5) Clayden, Greeves, Warren and Wothers, 2001, Chapter 22, Electrophilic Aromatic Substitution, p. 581.

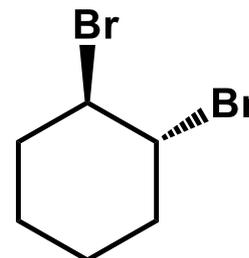
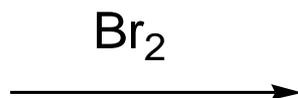
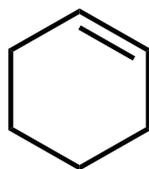
# Reações de adição de bromo ao ciclohexano, ciclohexeno e benzeno

Reações  
radicalares



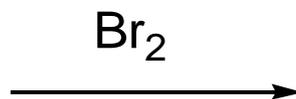
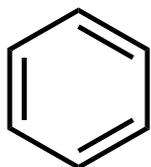
**Não reage**

Reações  
de adição  
eletrofílica

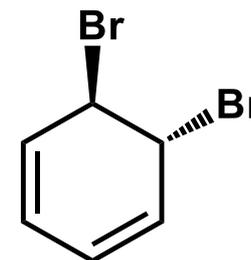
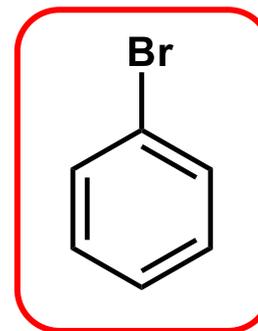
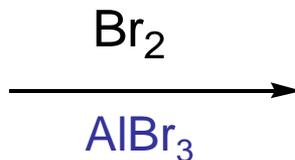
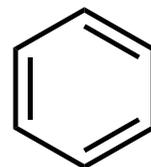


Reação rápida

Reações  
de substituição  
Eletrofílica  
aromática

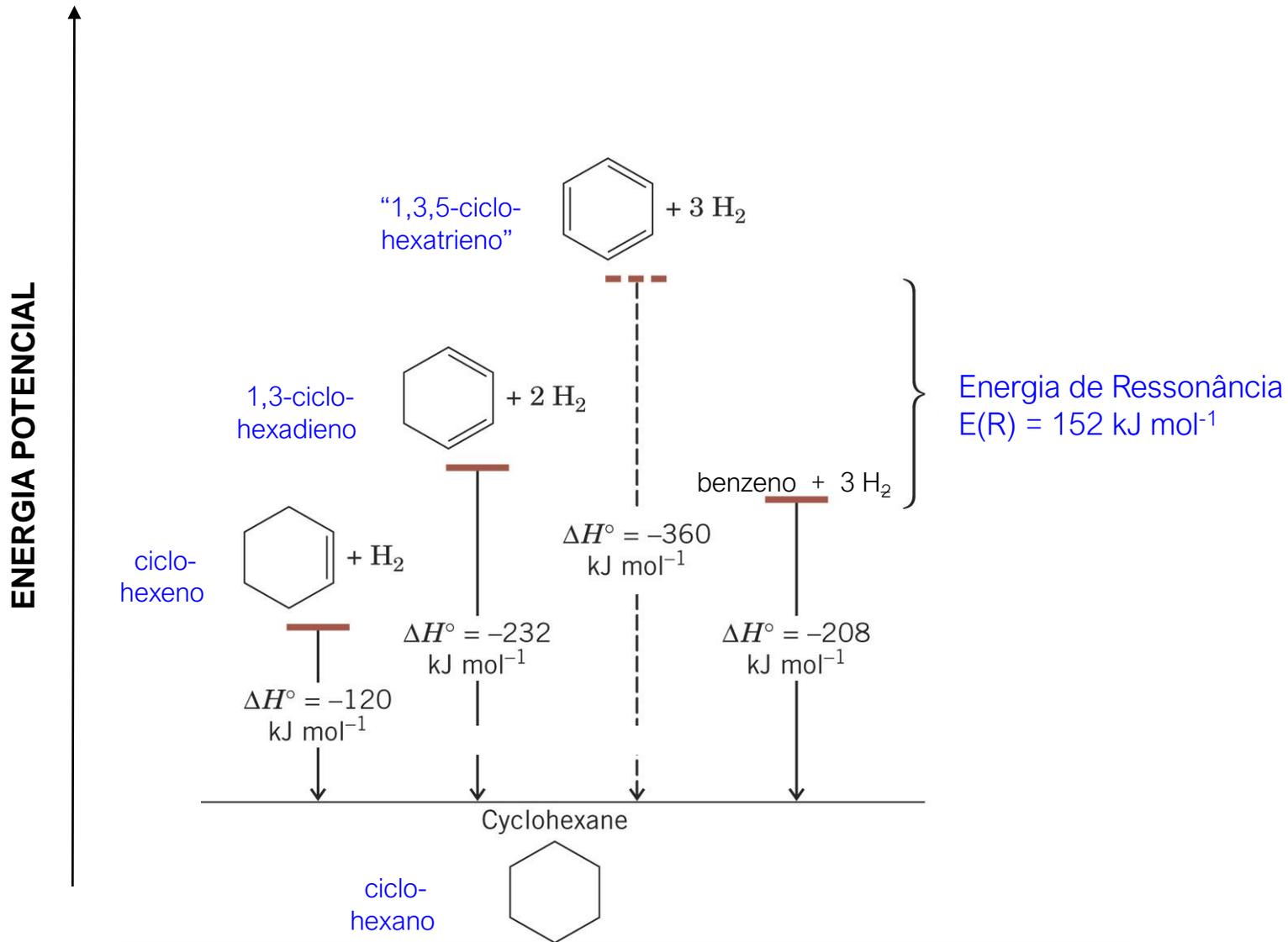


**Não reage**

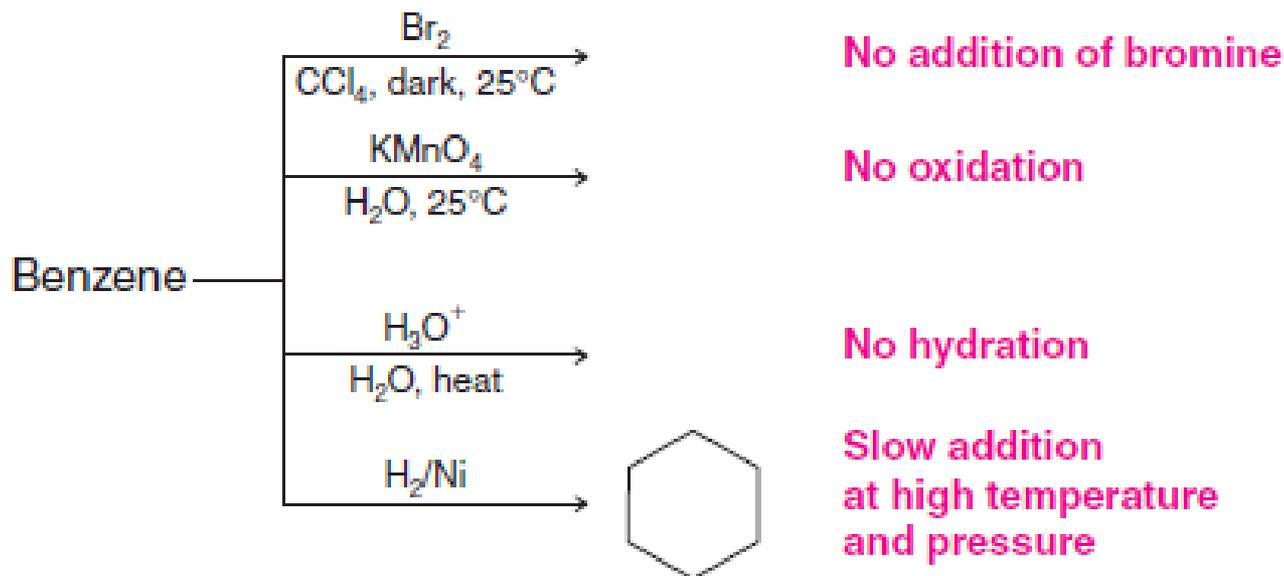


**Não forma o produto  
de adição**

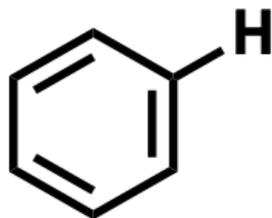
# Aromaticidade - estabilidade



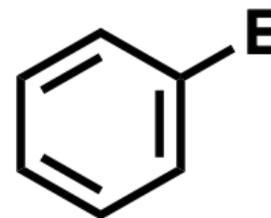
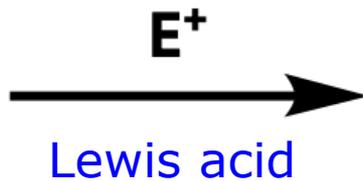
# Reatividade do benzeno



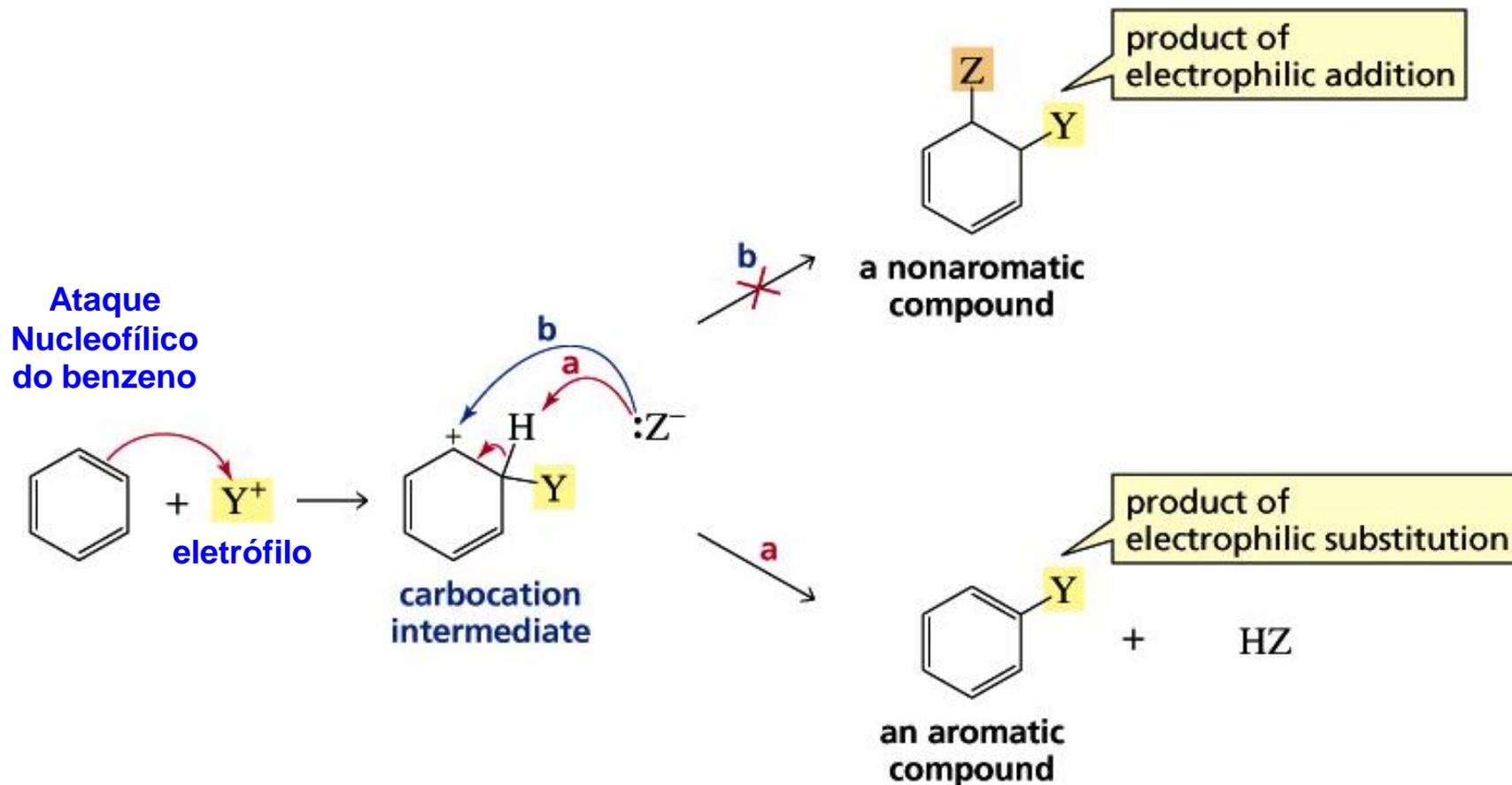
# Reações de substituição eletrofílica aromática



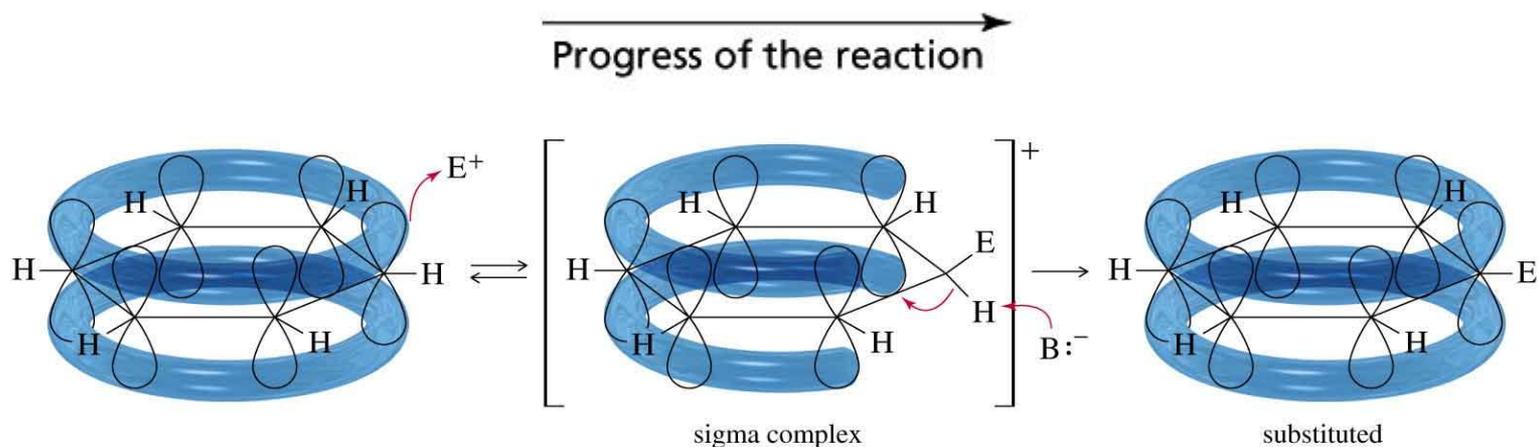
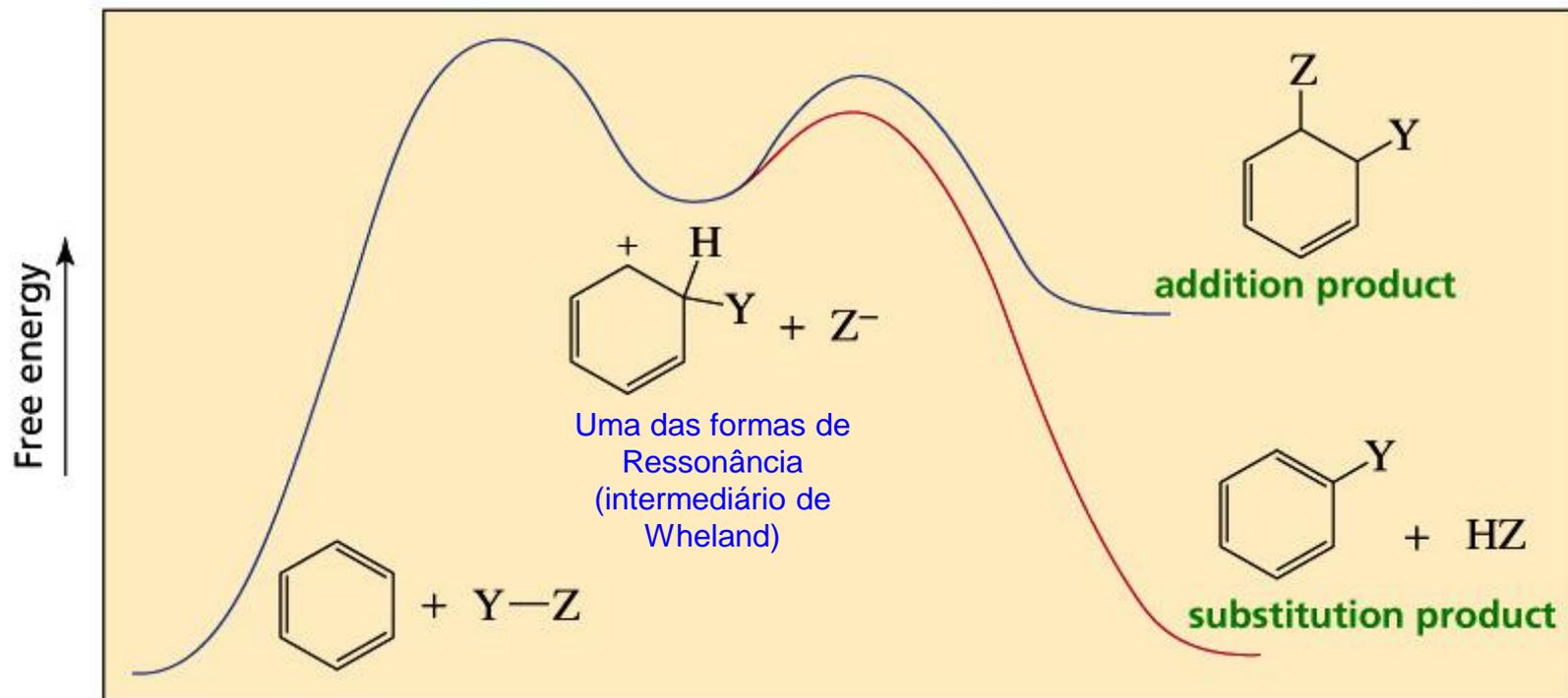
Nucleófilo



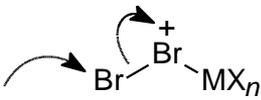
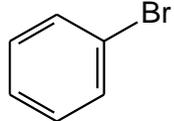
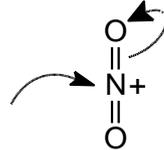
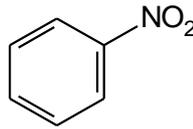
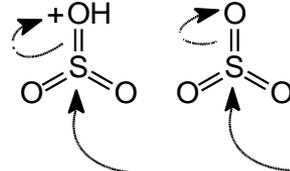
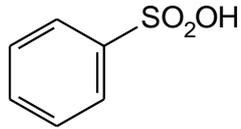
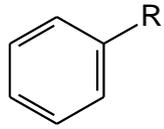
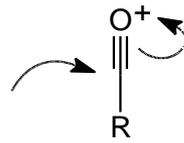
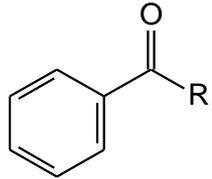
# Reação geral de SEAr para o benzeno



# Reação de Substituição *versus* Adição

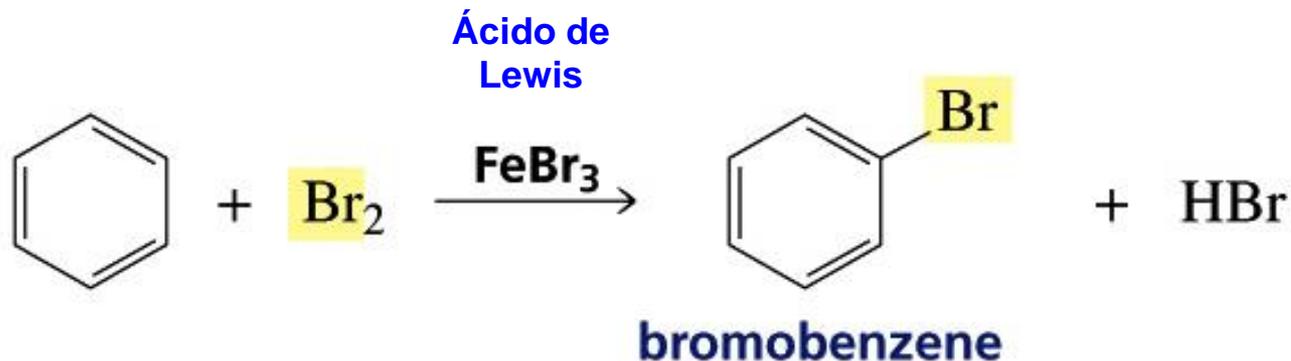


# Resumo das Reações de S<sub>E</sub>Ar

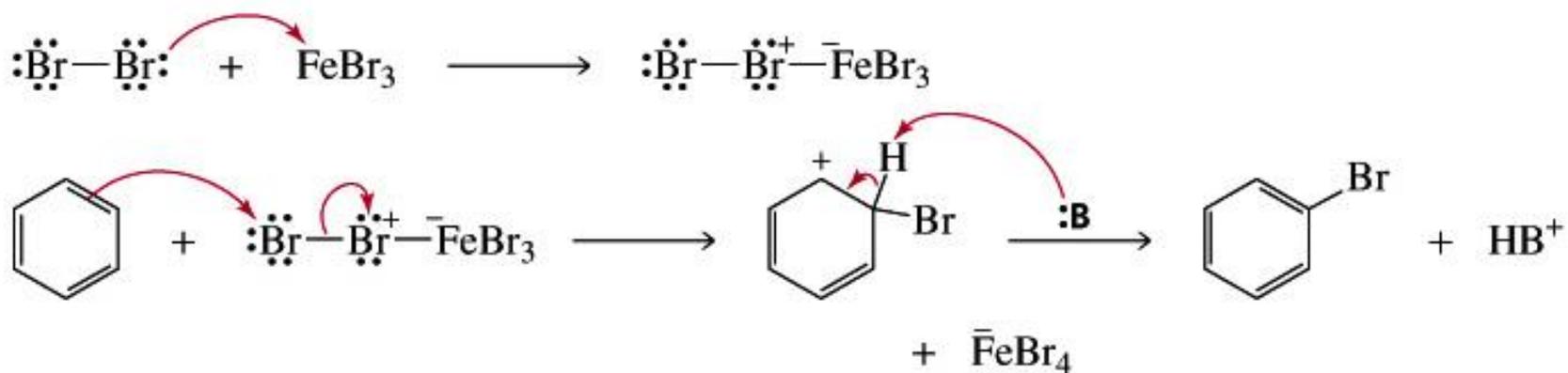
Reação	Reagente	Eletrófilo	Produto
Bromação	Br <sub>2</sub> + ácido de Lewis		
Nitração	HNO <sub>3</sub> + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		
Sulfonação	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (conc.) ou H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + SO <sub>3</sub>		
Alquilação de Friedel-Crafts	RX + ácido de Lewis		
Acilação de Friedel-Crafts	RCOCl + ácido de Lewis		

# Reações de S<sub>E</sub>Ar: Halogenação do Benzeno

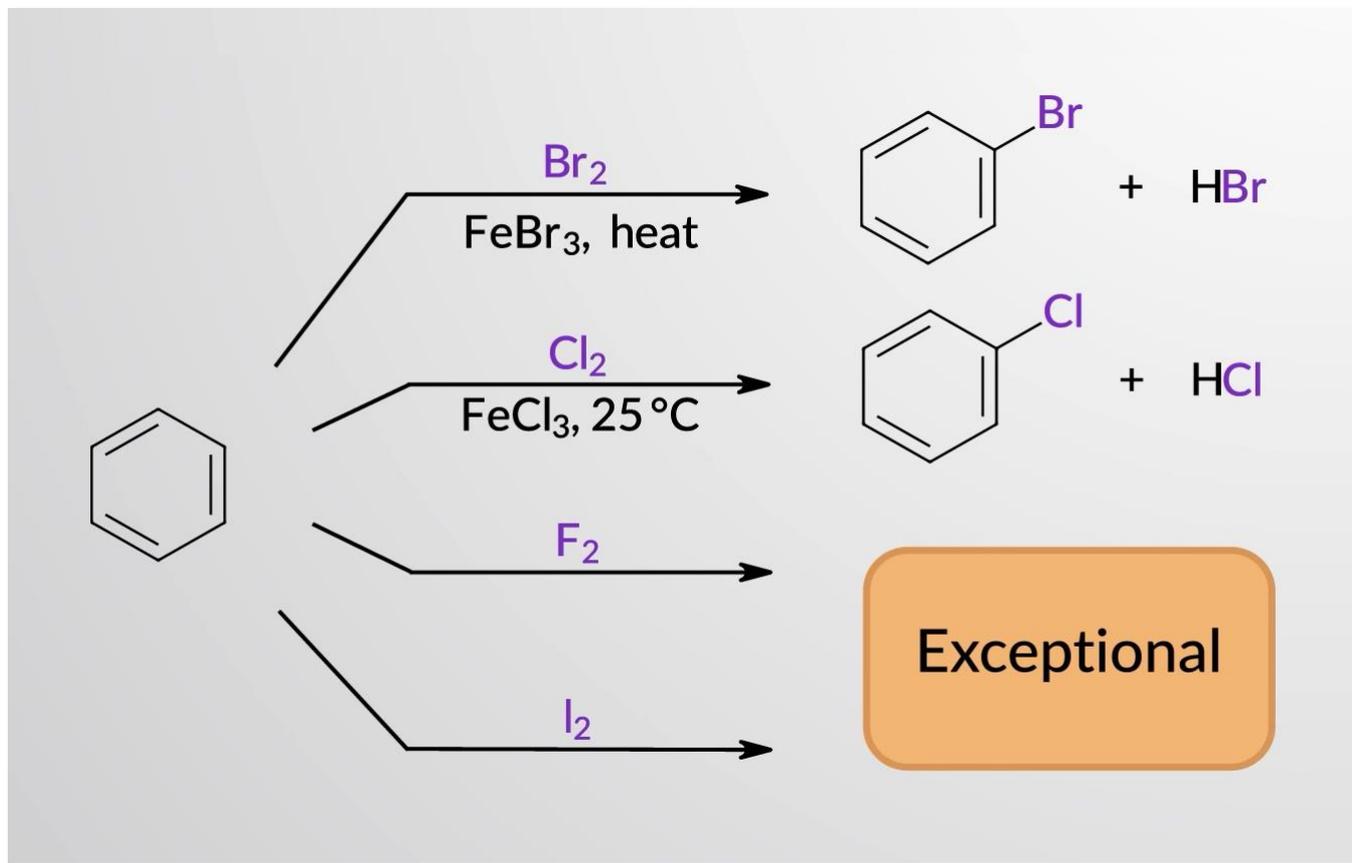
Bromação:



Mecanismo da Bromação:



# Reações de S<sub>E</sub>Ar: Halogenação do Benzeno

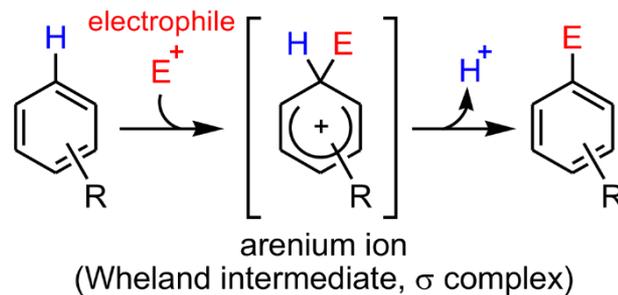
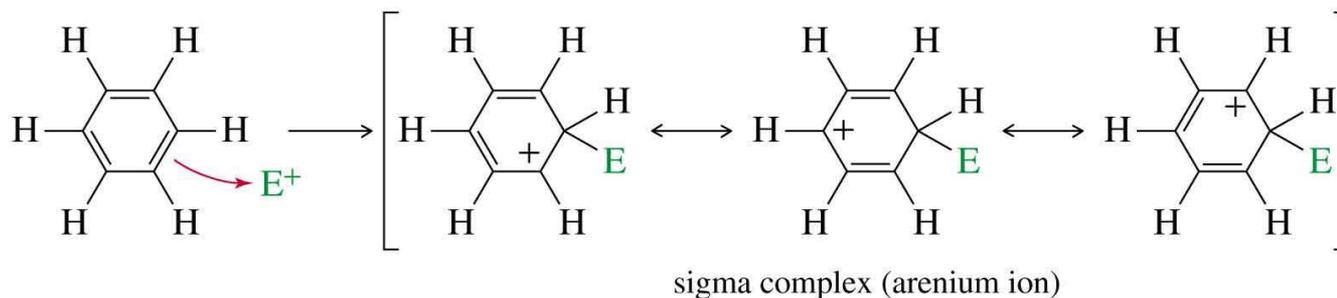


A fluoração possui pouca aplicação sintética pela dificuldade em controlar a reação (explosive)

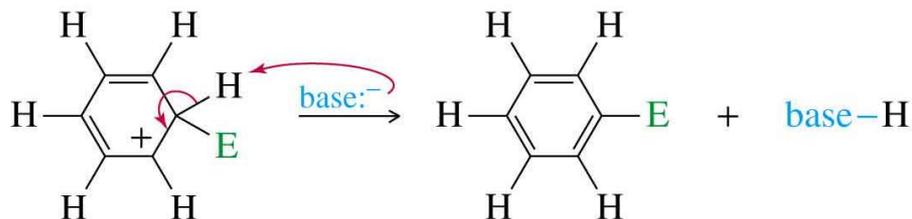
A iodação é possível mediante o uso de um agente oxidante como  $\text{HNO}_3$ .

# Mecanismo da SEAr

*Step 1: Attack on the electrophile forms the sigma complex.*



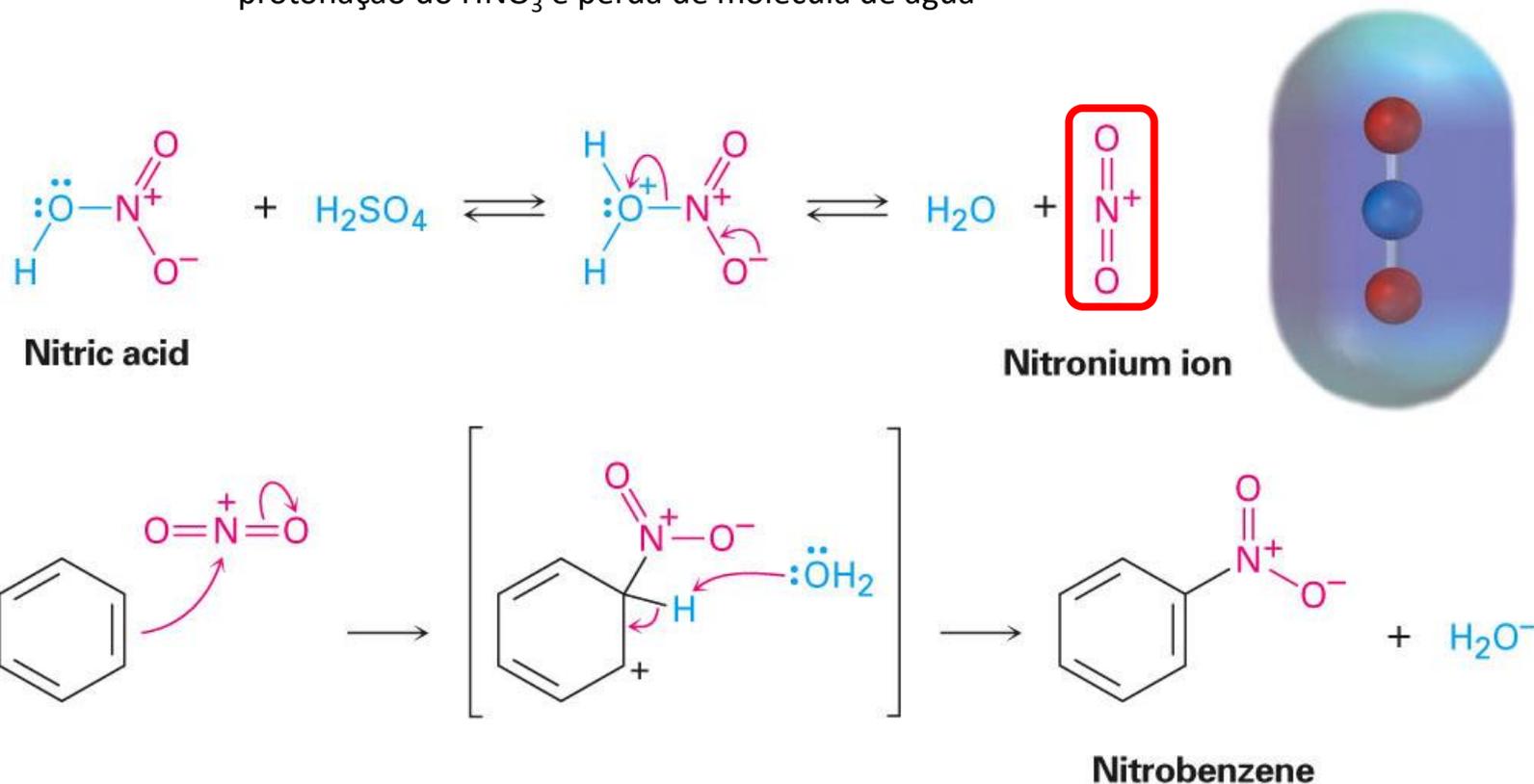
*Step 2: Loss of a proton gives the substitution product.*



# Reações de S<sub>E</sub>Ar: nitração

O benzeno pode ser nitrado através de uma mistura de ácidos nítricos e sulfúrico concentrados.

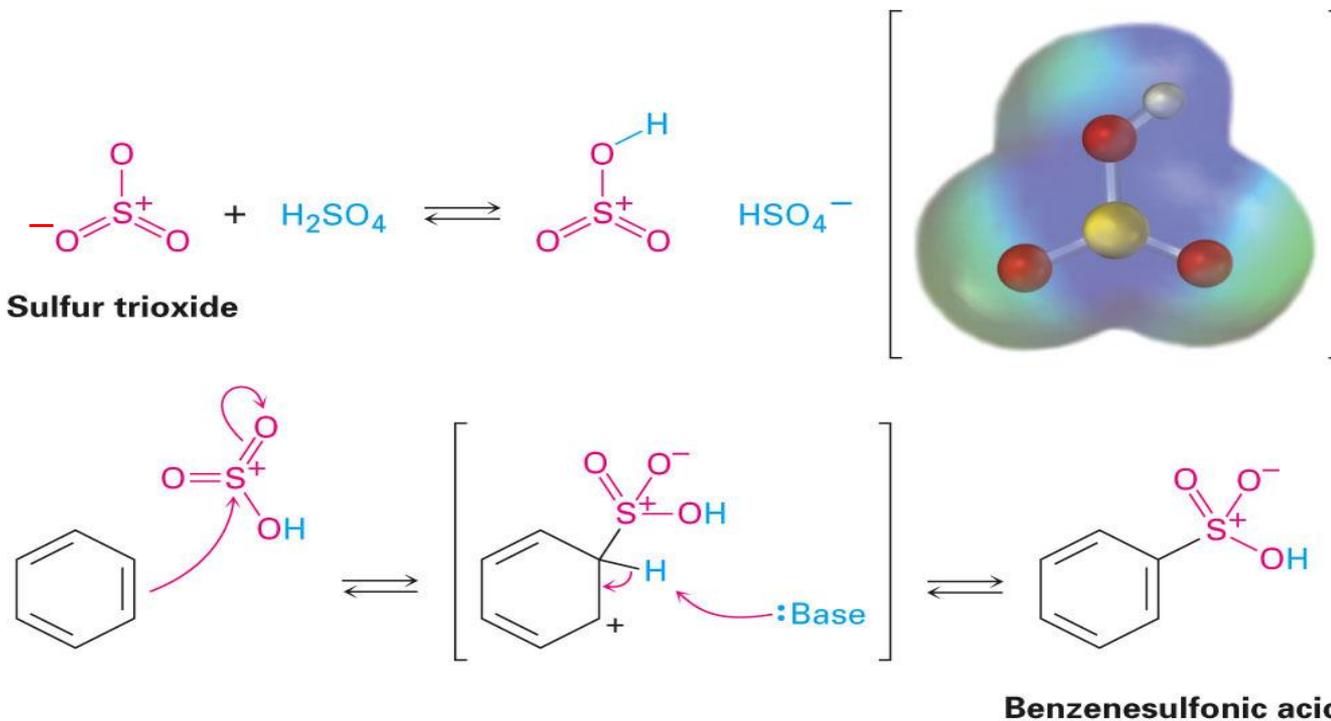
O eletrófilo gerado é o íon **nitrônio**, NO<sup>2+</sup> pela protonação do HNO<sub>3</sub> e perda de molécula de água



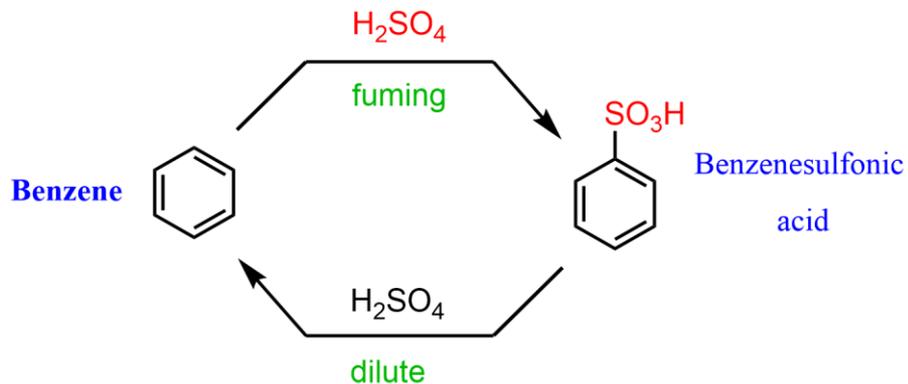
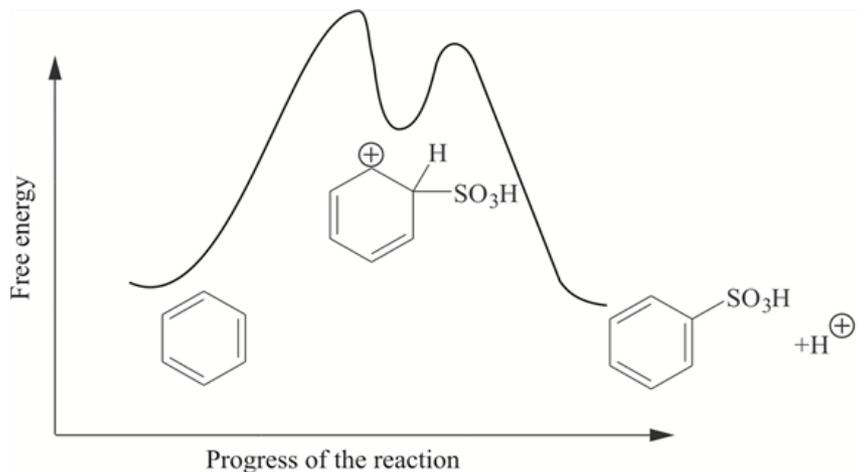
O íon nitrônio reage com o benzeno gerando um carbocátion intermediário que perde H<sup>+</sup> voltando a se aromatizar na forma do nitrobenzene.

# Reação de sulfonação do benzeno

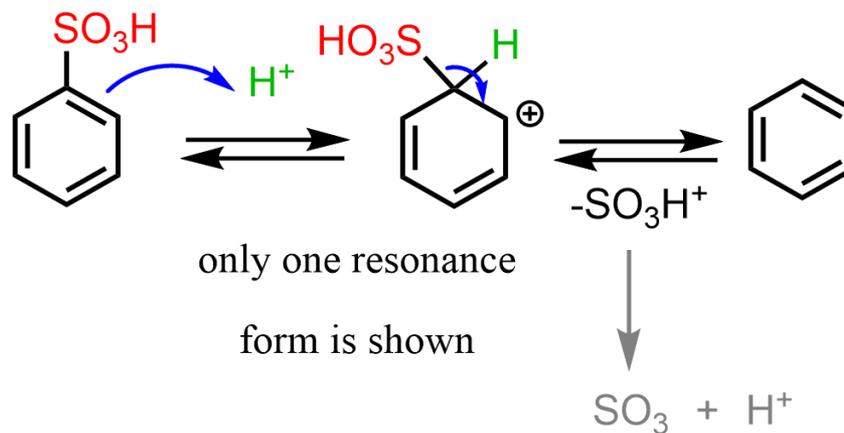
O ácido sulfúrico fumegante (mistura de trióxido de enxofre,  $\text{SO}_3$ , com ácido sulfúrico concentrado) gera o eletrófilo  $\text{HSO}_3^+$ .



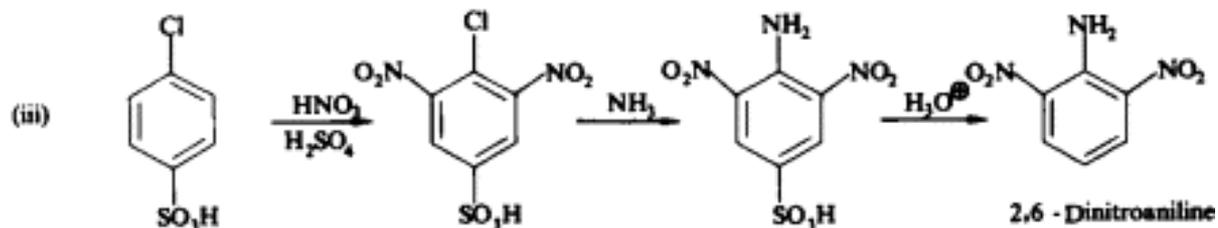
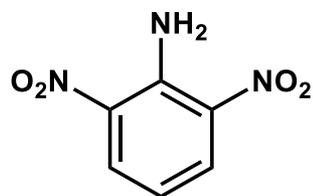
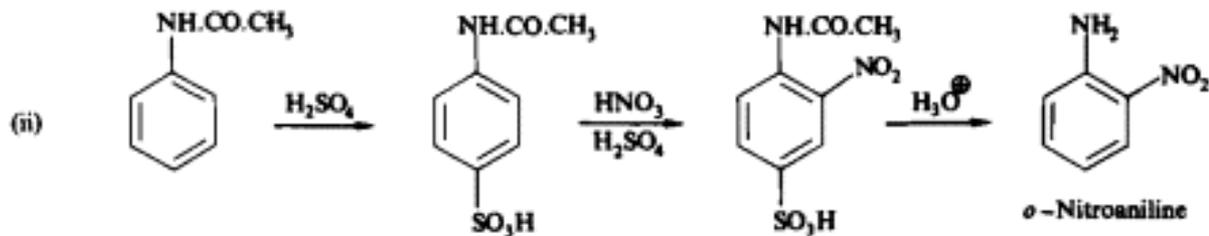
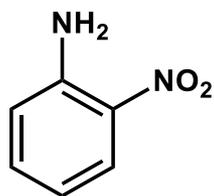
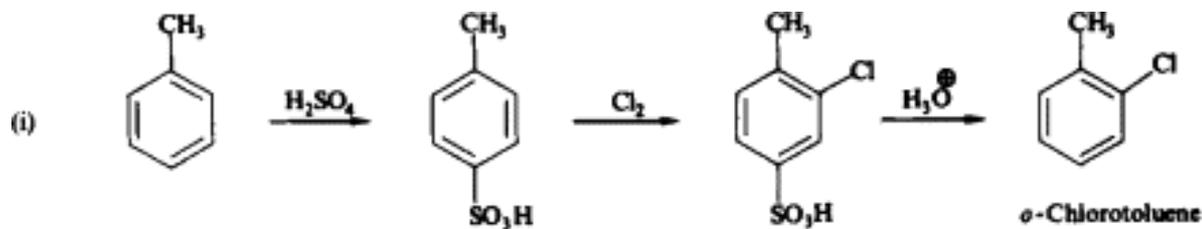
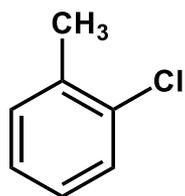
# Reação de sulfonação do benzeno



**Mecanismo da reação de dessulfonação do ácido benzenosulfônico**



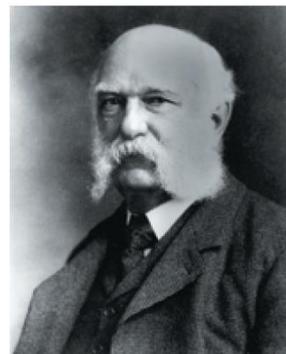
# Exemplo de usos da reação de sulfonação-desulfonação do benzeno



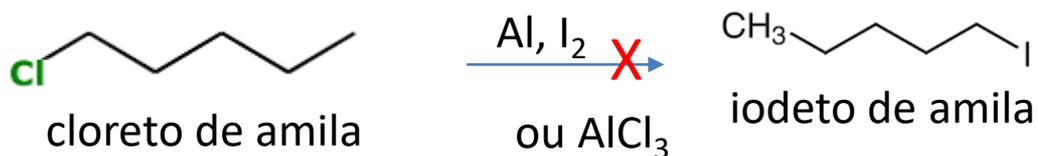
# Acilação e Alquilação de Friedel-Crafts (1877)



Charles Friedel (1832–1899)



James Mason Crafts (1839–1917)



*Tentativa de se obter iodeto de amila pelo tratamento de cloreto de amila com alumínio e iodo: **obtiveram hidrocarbonetos (base para gasolinas sintéticas)***

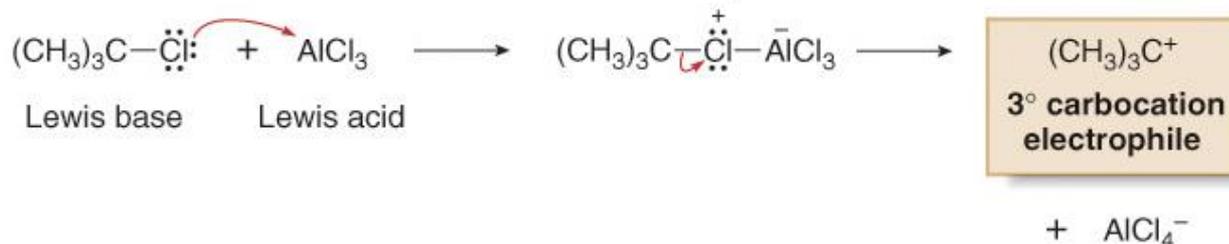
# Reação de alquilação de Friedel-Crafts

For  $\text{CH}_3\text{Cl}$  and  $1^\circ \text{RCl}$ :



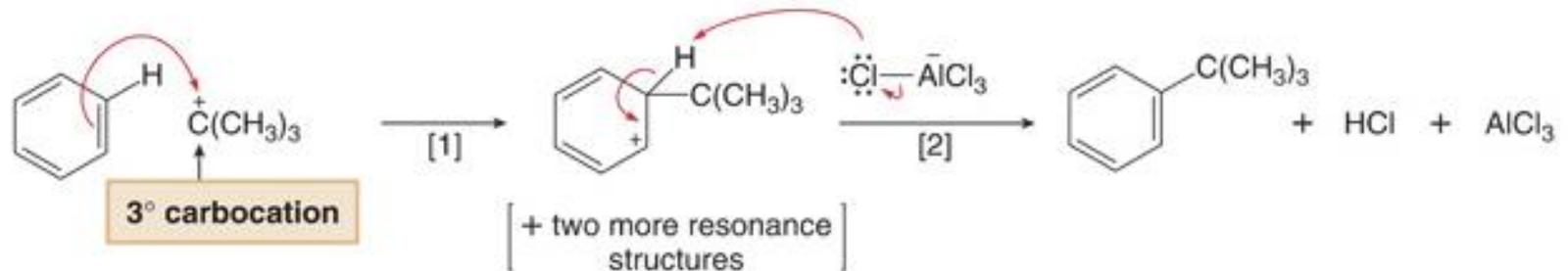
Lewis acid–base complex

For  $2^\circ$  and  $3^\circ \text{RCl}$ :



- ◆ For  $\text{CH}_3\text{Cl}$  and  $1^\circ \text{RCl}$ , the Lewis acid–base complex itself serves as the electrophile for electrophilic aromatic substitution.
- ◆ With  $2^\circ$  and  $3^\circ \text{RCl}$ , the Lewis acid–base complex reacts further to give a  $2^\circ$  or  $3^\circ$  carbocation, which serves as electrophile. Carbocation formation occurs only with  $2^\circ$  and  $3^\circ$  alkyl chlorides, because they afford more stable carbocations.

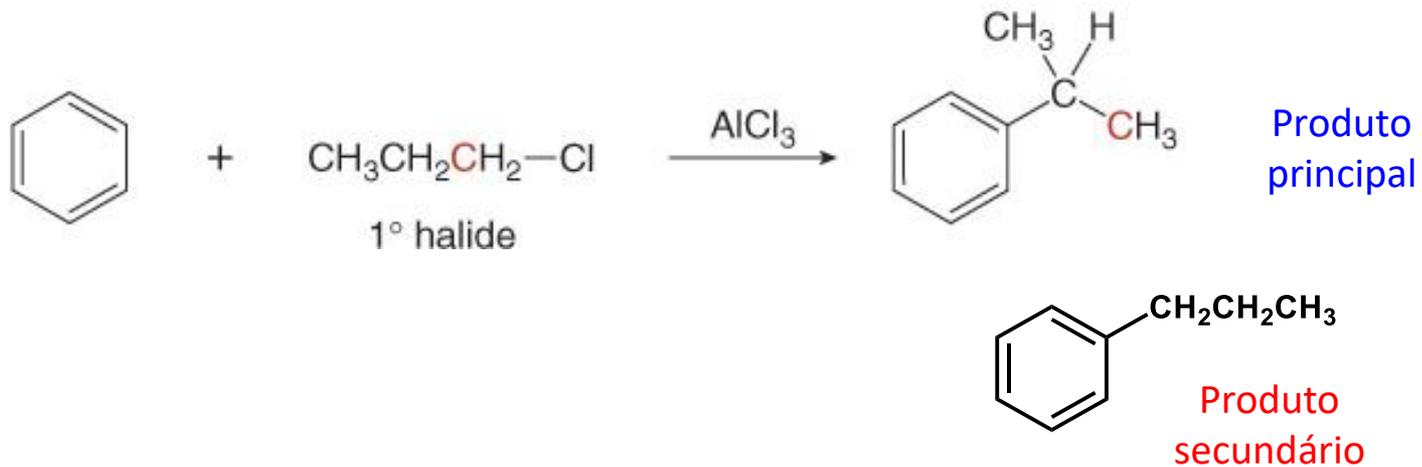
# Reação de alquilação de Friedel-Crafts com haletos que geram carbocátions terciários



- ◆ Addition of the electrophile (a  $3^\circ$  carbocation) forms a new carbon-carbon bond in Step [1].
- ◆  $\text{AlCl}_4^-$  removes a proton on the carbon bearing the new substituent, thus re-forming the aromatic ring in Step [2].

# As reações de alquilação de Friedel-Crafts não se aplicam para haletos primários

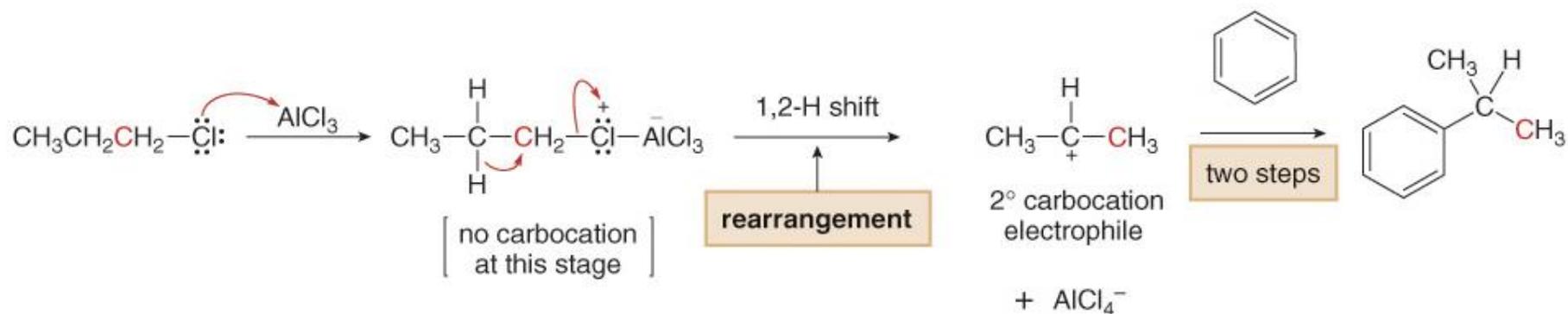
Rearranjos com a formação de carbocátions mais estáveis.



Os rearranjos são uma das limitações das reações das reações de Friedel-Crafts!!!

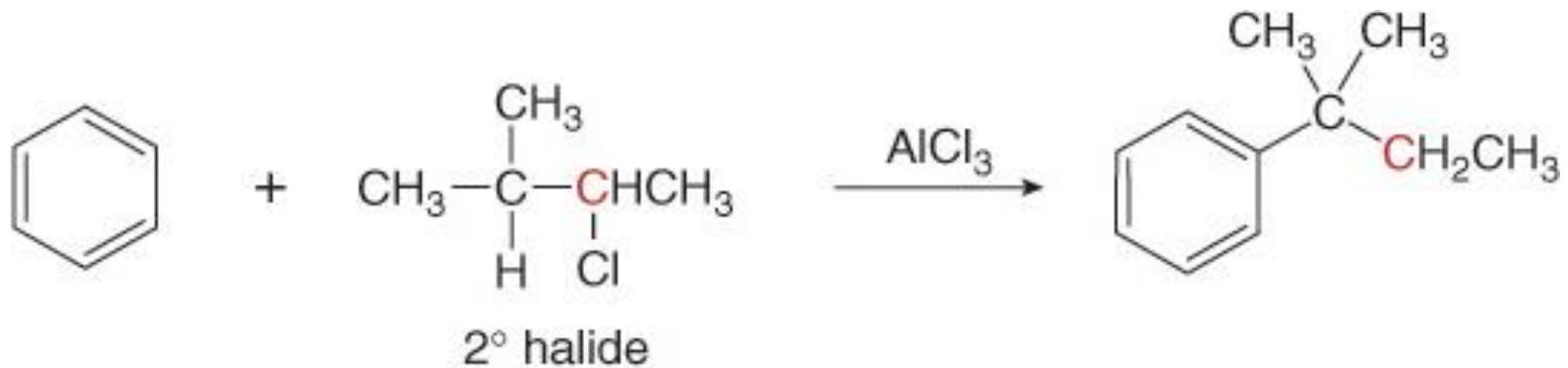
# Reação de alquilação de Friedel-Crafts

Rearranjos com a formação de carbocátions mais estáveis.



# As reações de alquilação de Friedel-Crafts não se aplicam para haletos primários

Rearranjos com a formação de carbocátions mais estáveis.

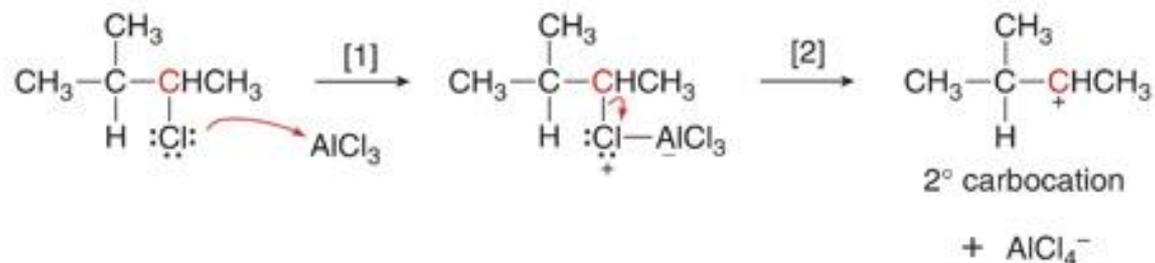


Os rearranjos são uma das limitações das reações das reações de Friedel-Crafts!!!

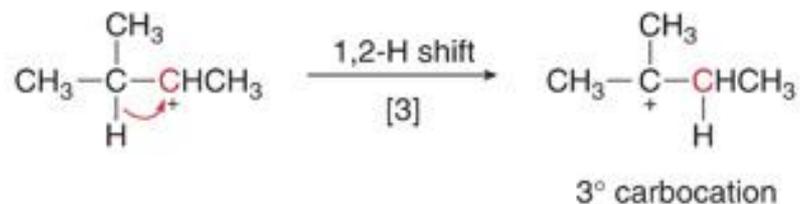
# Reação de alquilação de Friedel-Crafts

Rearranjos com a formação de carbocátions mais estáveis.

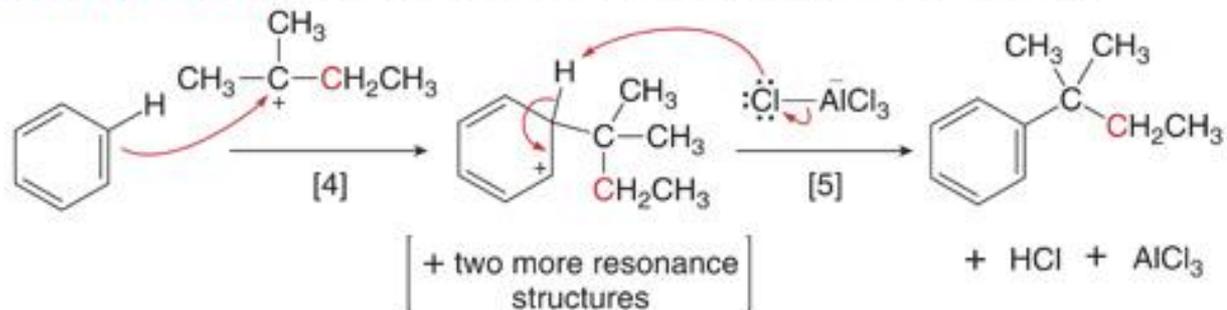
## Steps [1] and [2] Formation of a 2° carbocation



## Step [3] Carbocation rearrangement



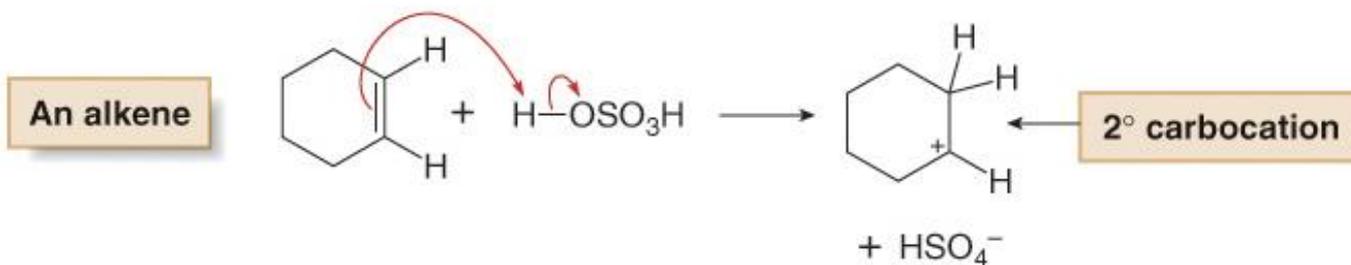
## Steps [4] and [5] Addition of the carbocation and loss of a proton



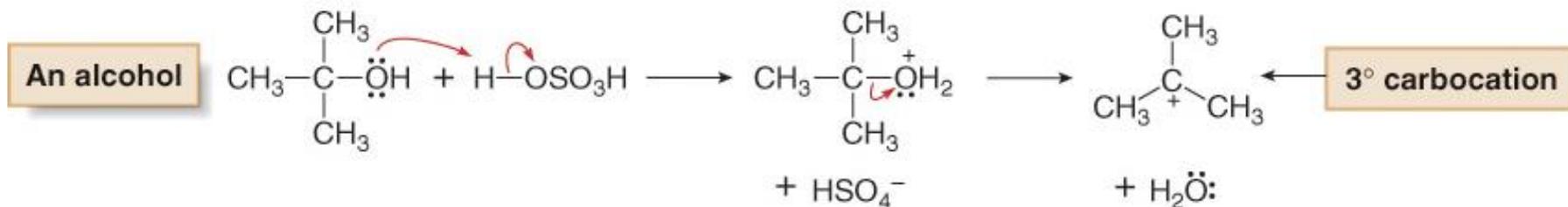
# Reação de alquilação de Friedel-Crafts

Outras funções orgânicas podem levar a formação de carbocátions que podem reagir com benzenos pela reação de SEAr.

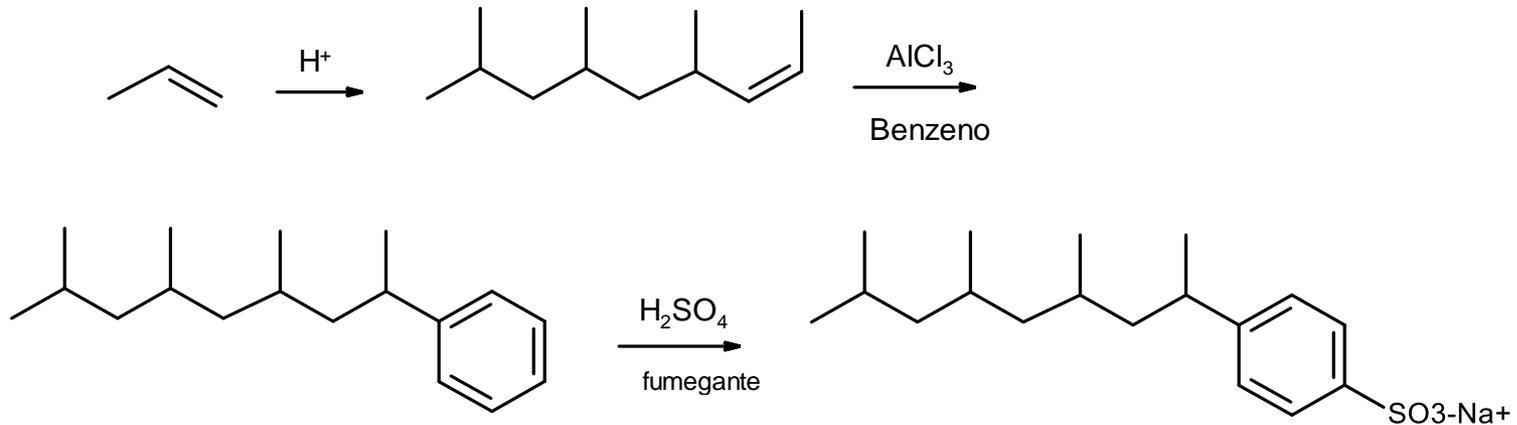
## Protonação de olefinas



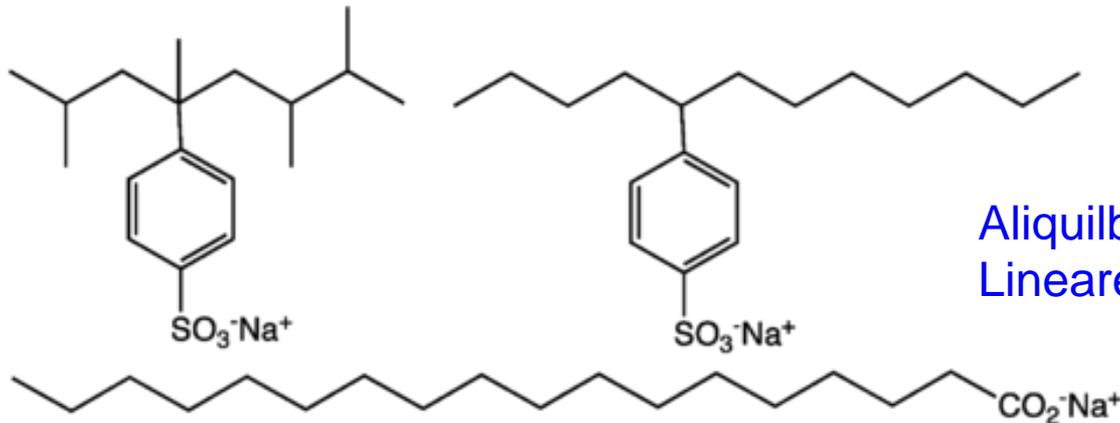
## Protonação de álcoois e desidratação



# Preparação de alquilsulfonatos (detergentes aniônicos)



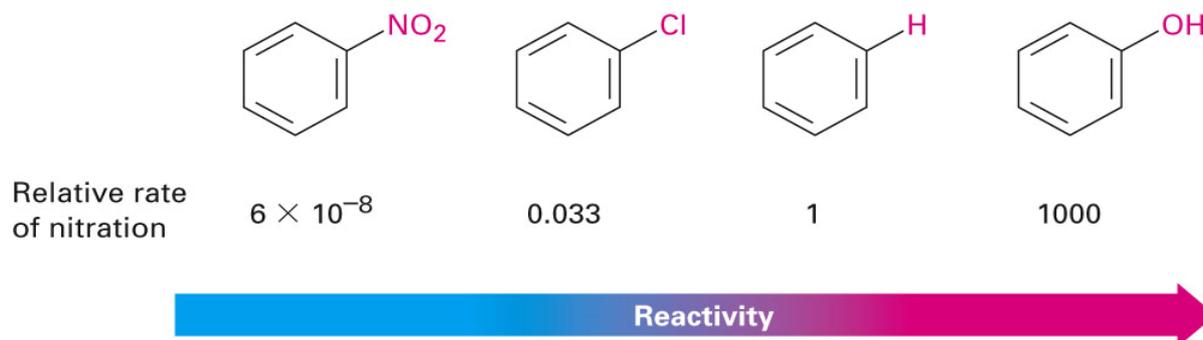
Os alquilsulfonatos ramificados não são biodegradáveis.



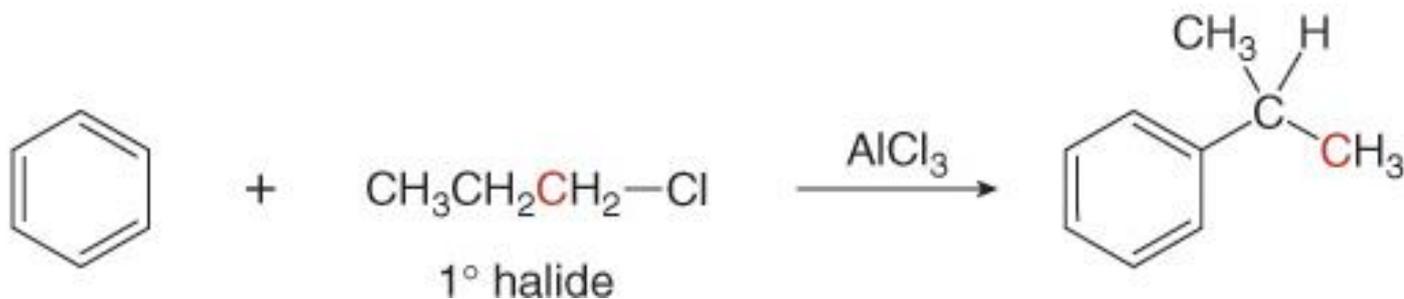
Alquilbenzenosulfonatos  
Lineares (biodegradáveis)

# Limitações das reações de alquilação de Friedel-Crafts

1) A reação não funciona se o benzeno possui um substituinte mais desativante do que um halogênio.



2) Possibilidade de rearranjos de carbocátions. Ex. A reação do benzeno com cloreto de *n*-propila e  $\text{AlCl}_3$  produz o iso-propilbenzeno.

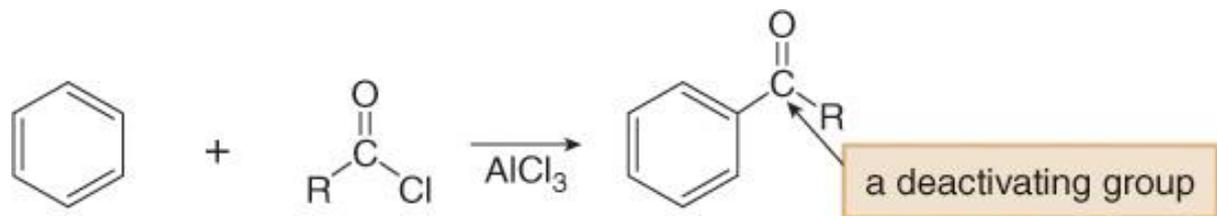


# Limitações das reações de alquilação de Friedel-Crafts

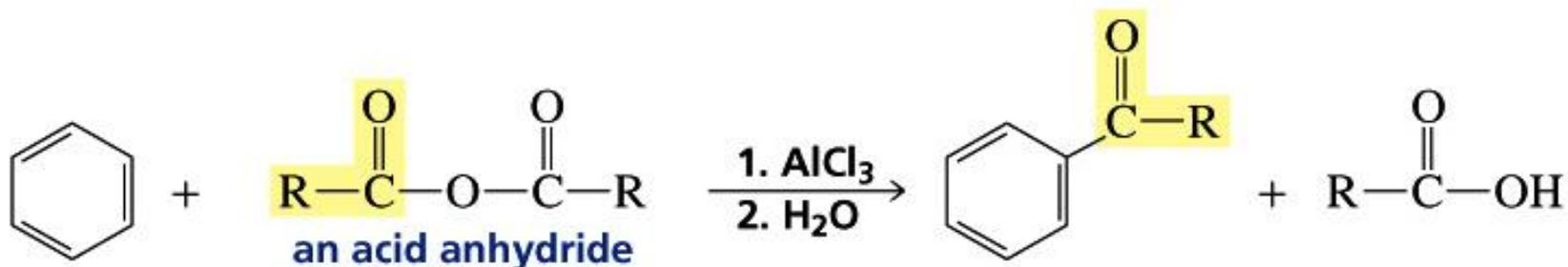
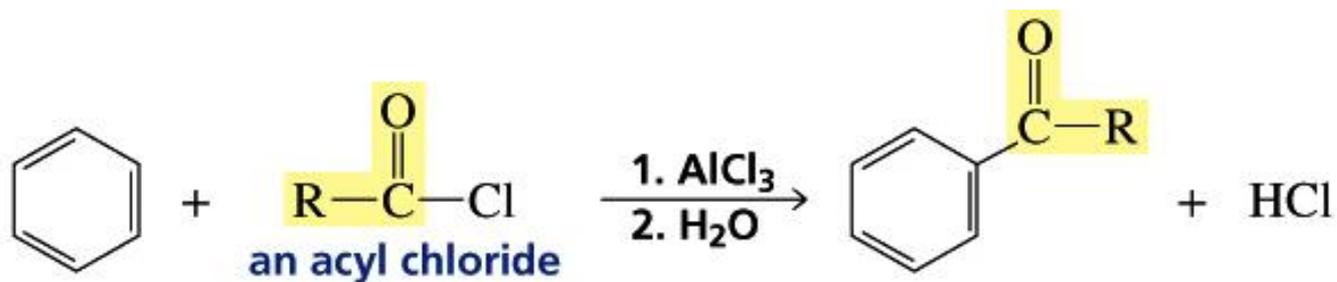
3) O alquilbenzeno produzido é mais reativo do que o benzeno e resulta em polialquilações.



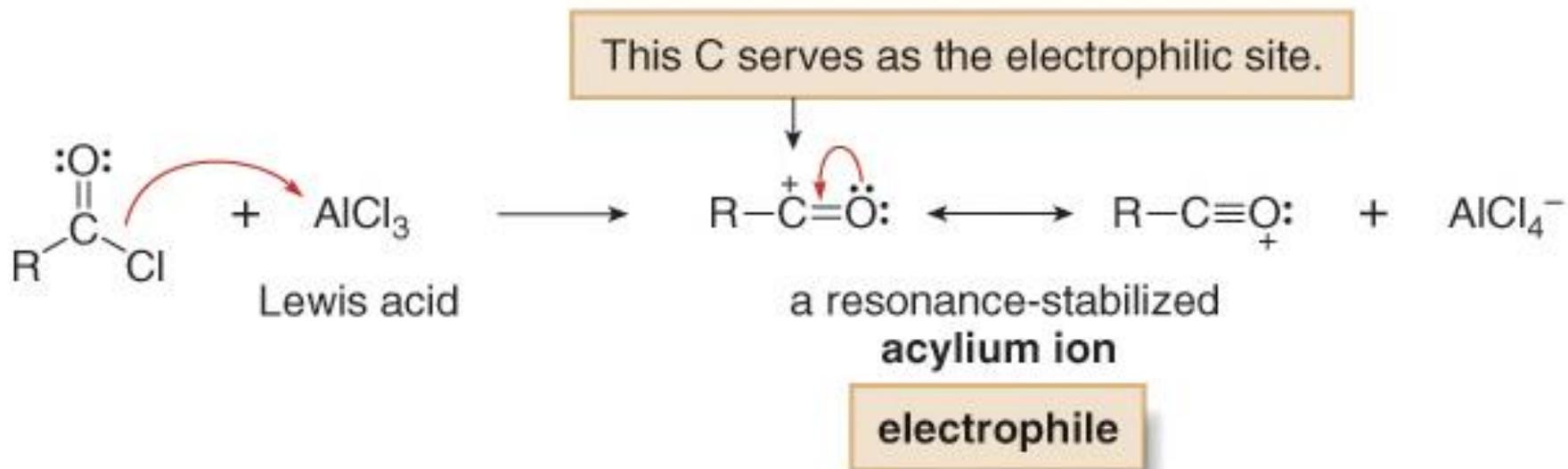
**Solução: reação de acilação de Friedel-Crafts**



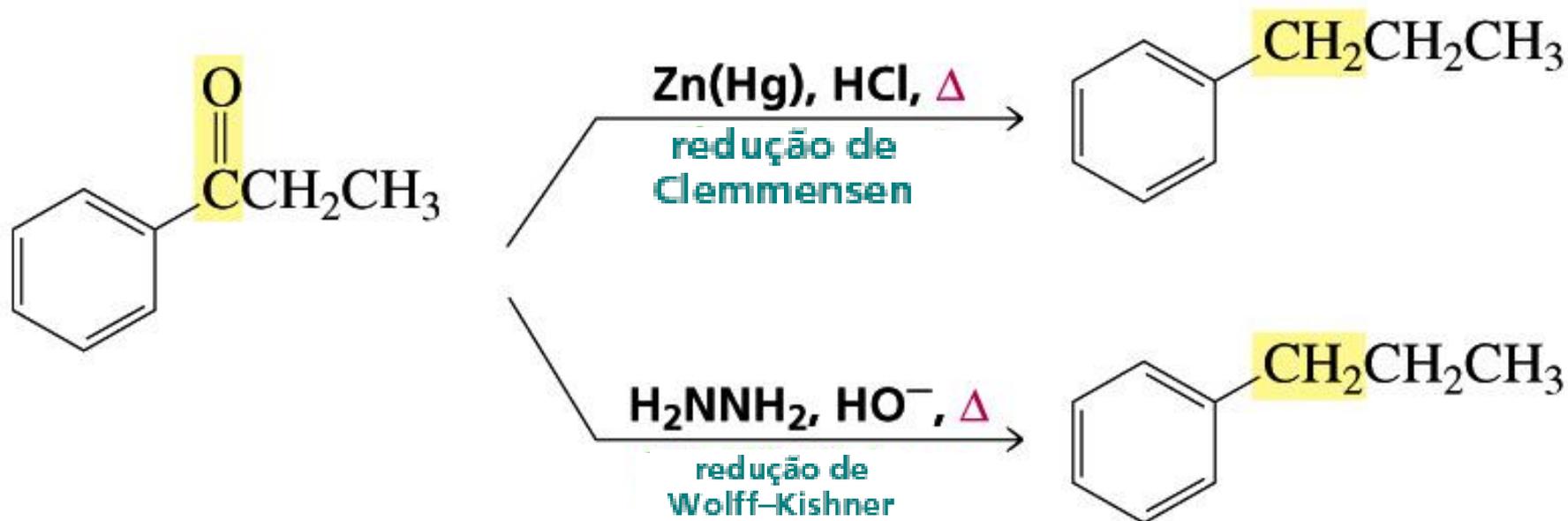
# Reação de acilação de Friedel–Crafts



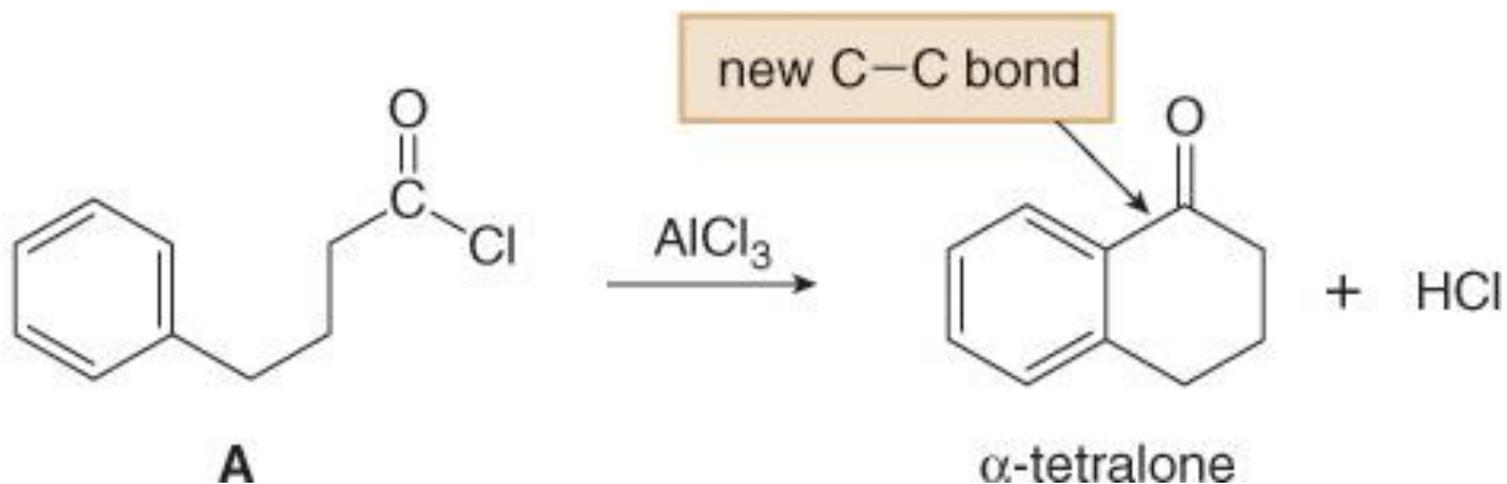
# Reação de acilação de Friedel-Crafts



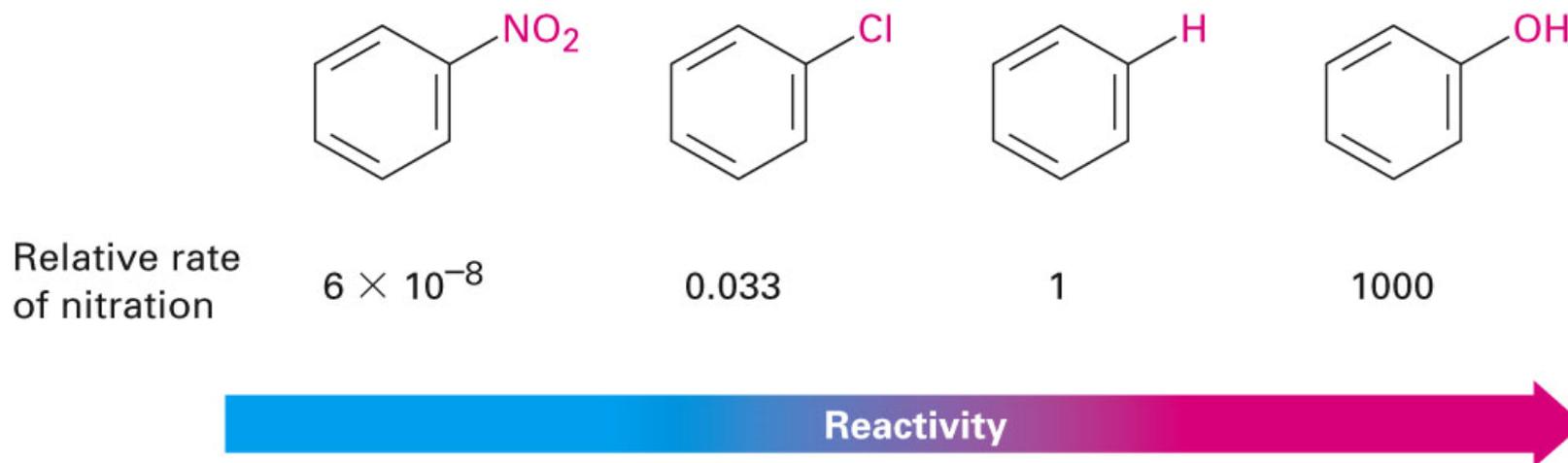
Após a reação de acilação,  
pode-se reduzir o acilbenzeno para alquilbenzeno



# Reação de acilação intramolecular de Friedel-Crafts

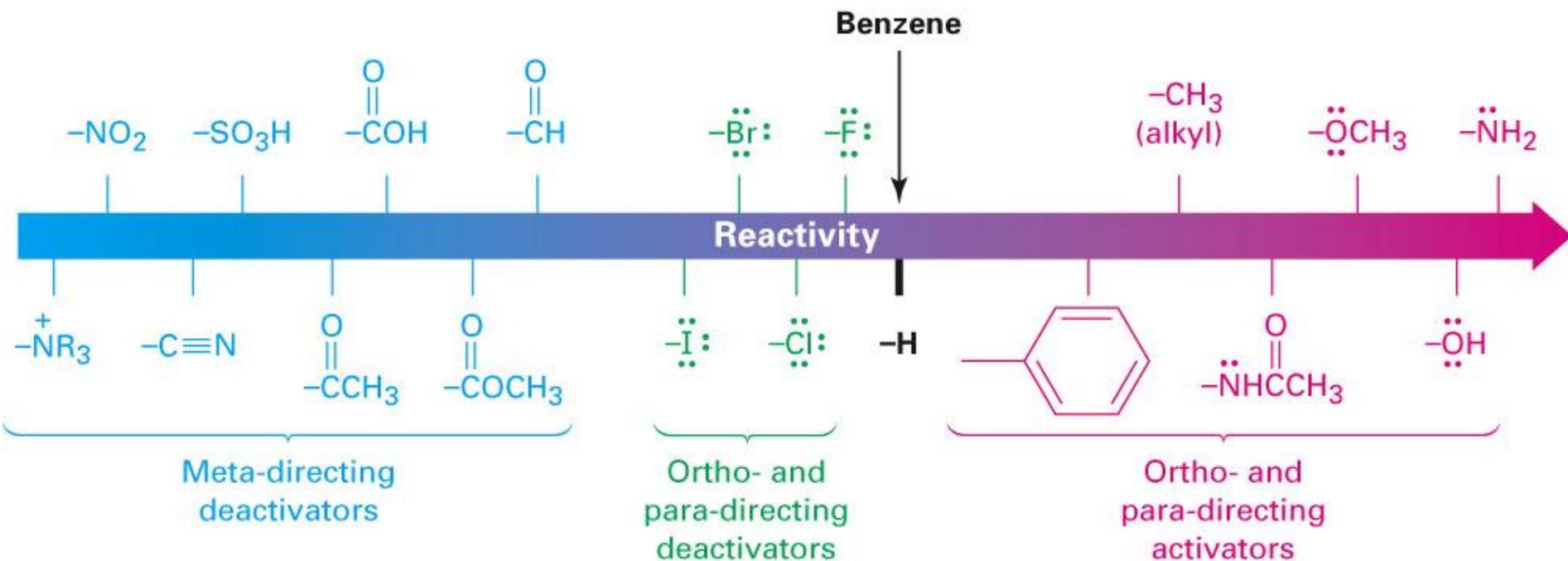


# Reações do benzeno monossustituído face uma segunda reação de SEAr



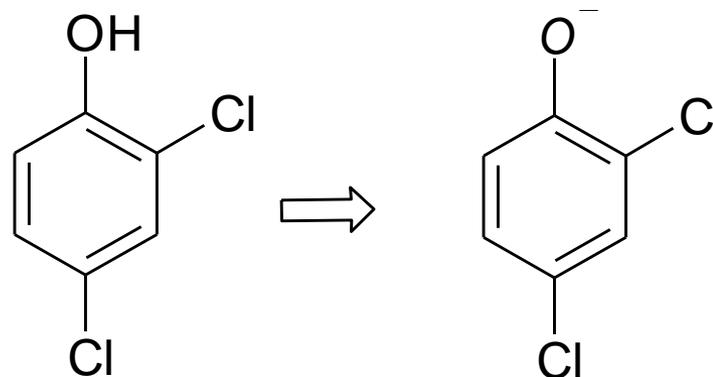
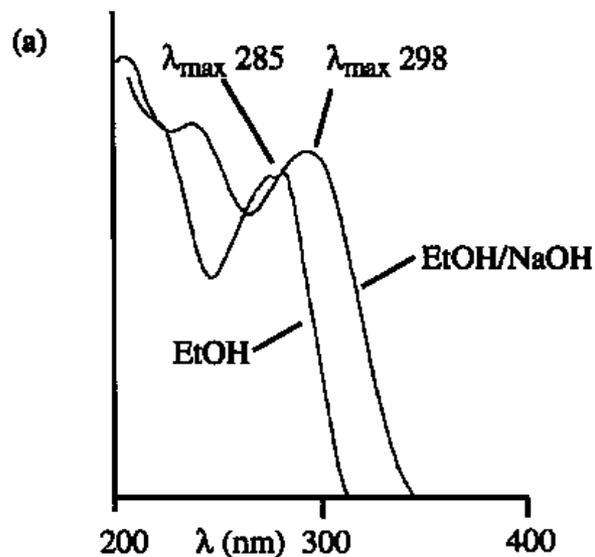
Ressonância e efeitos de ativação e orientação dos grupos substituintes afetam a reatividade e a orientação nas posições de substituição.

# Efeitos de ativação e de orientação de substituintes sobre uma segunda reação do benzeno monossustituído



## Efeito de substituintes na banda de absorção no UV de fenois

Substituent	Primary		Secondary	
	$\lambda_{\max}$	$\epsilon$	$\lambda_{\max}$	$\epsilon$
-H	203.5	7,400	254	204
-OH	211	6,200	270	1,450
-O <sup>-</sup>	235	9,400	287	2,600



Bathochromic shift (increase in  $\lambda$ )  
Hyperchromic effect (increase in absorptivity)

2,4-dichlorophenol

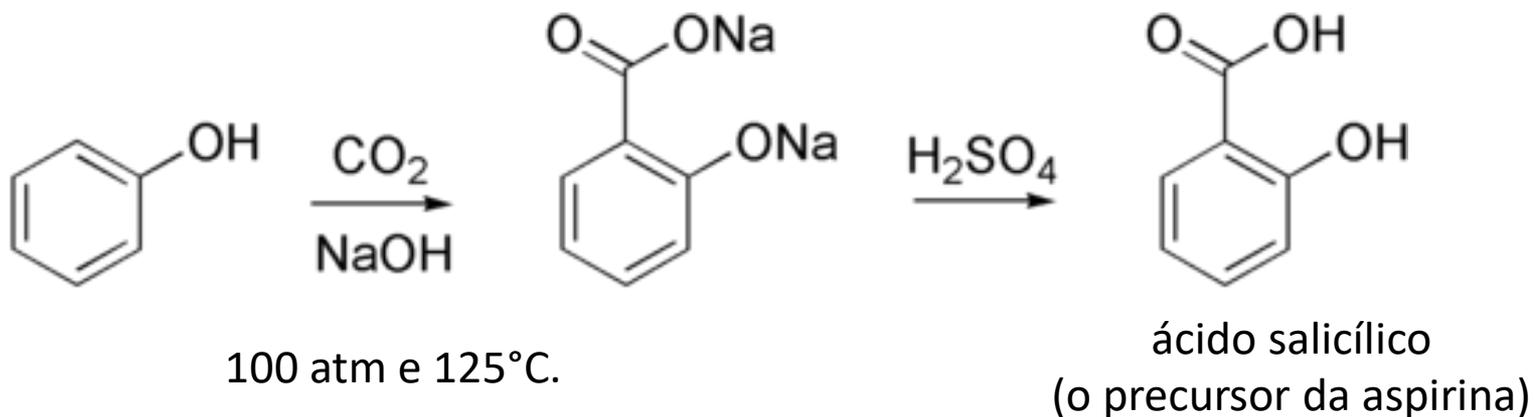
O deslocamento batocrômico demonstra que o anel aromático torna-se mais rico em elétrons, ou seja a reação de SEAr é facilitada.

# Reações do fenol

## A reação Kolbe-Schmitt

(Adolph Wilhelm Hermann Kolbe e Rudolf Schmitt)

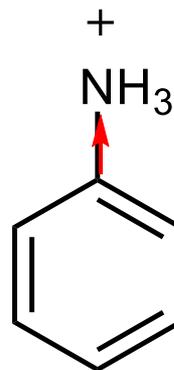
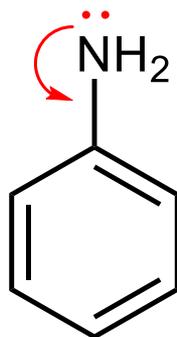
É uma reação envolvendo o aquecimento do fenolato de sódio com dióxido de carbono sob pressão. O produto resultante é tratado com ácido sulfúrico.



## Efeito do pH sobre a banda de absorção no espectro no UV de anilina

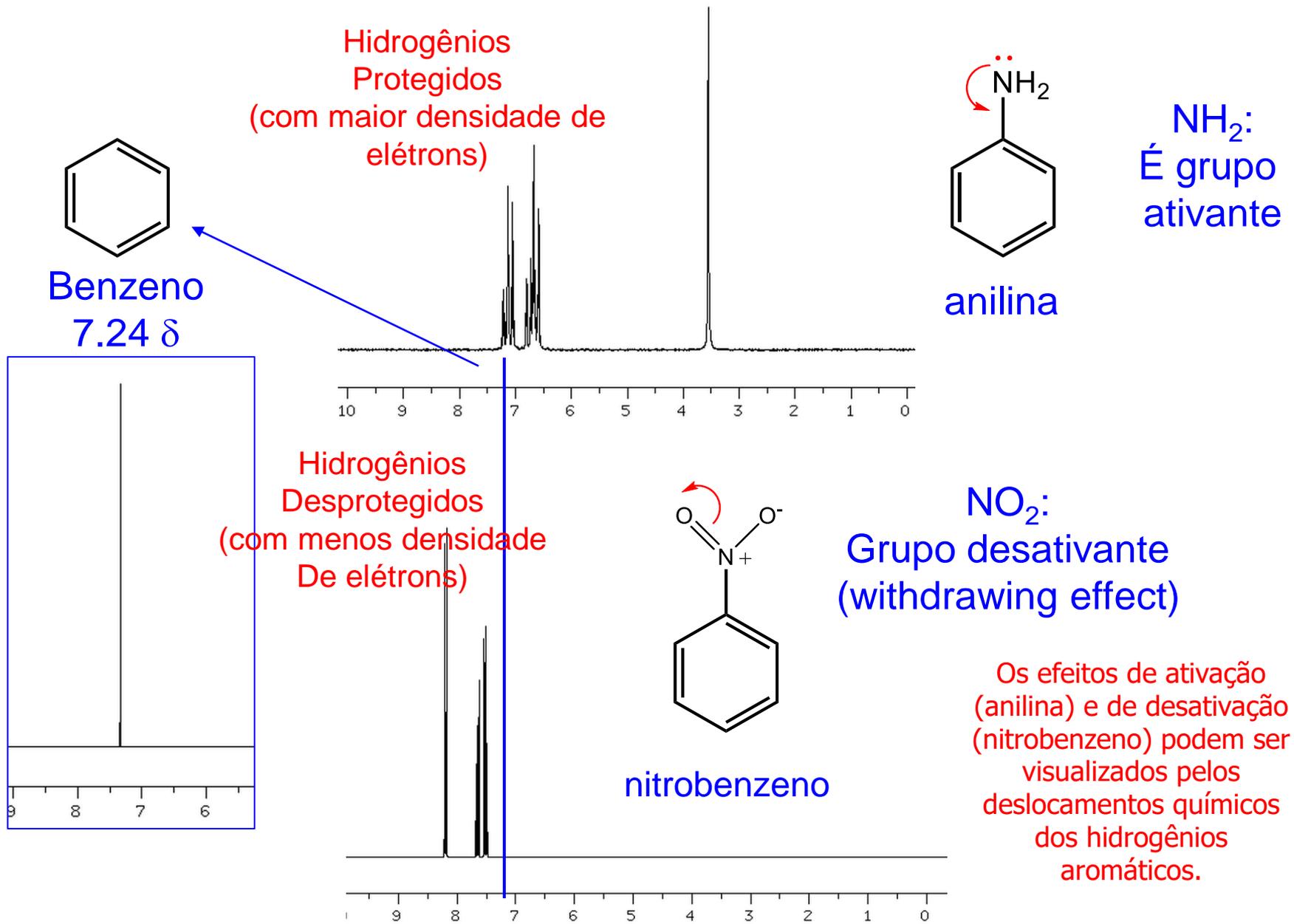
Substituent (Ar-)	Primary		Secondary	
	$\lambda_{\max}$	$\epsilon$	$\lambda_{\max}$	$\epsilon$
-NH <sub>2</sub>	230	8,600	280	1,430
-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	203	7,500	254	169
-H	203	7,400	254	204

benzeno



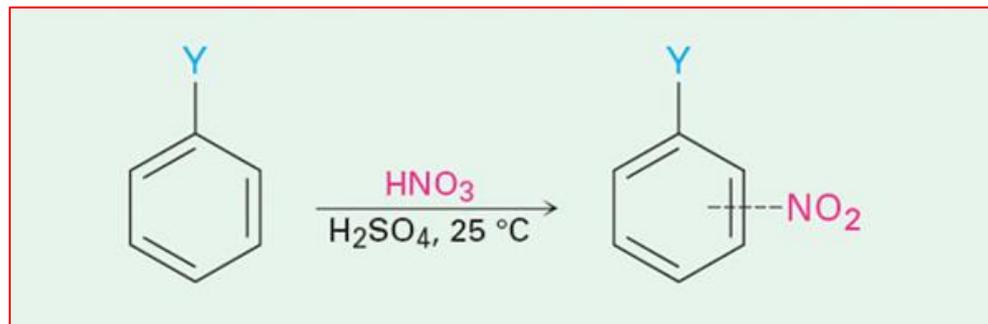
As absorções do anilônio ficam muito semelhantes ao do benzeno. Nesse caso, o par de elétrons do grupo amino não pode ser cedido por ressonância ao anel aromático.

# Efeito de substituintes sobre o benzeno: evidências da RMN de $^1\text{H}$



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de benzenos substituídos

# Efeitos dirigentes de substituintes sobre a nitração do benzeno

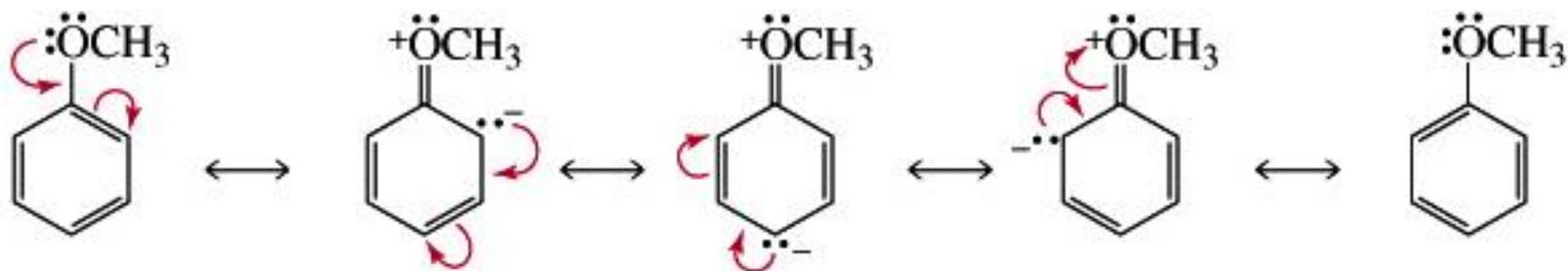


	Product (%)		
	Ortho	Meta	Para
<b>Ortho- and para-directing activators</b>			
-CH <sub>3</sub>	63	3	34
-OH	50	0	50
-NHCOCH <sub>3</sub>	19	2	79
<b>Ortho- and para-directing deactivators</b>			
-F	13	1	86
-Cl	35	1	64
-Br	43	1	56
-I	45	1	54

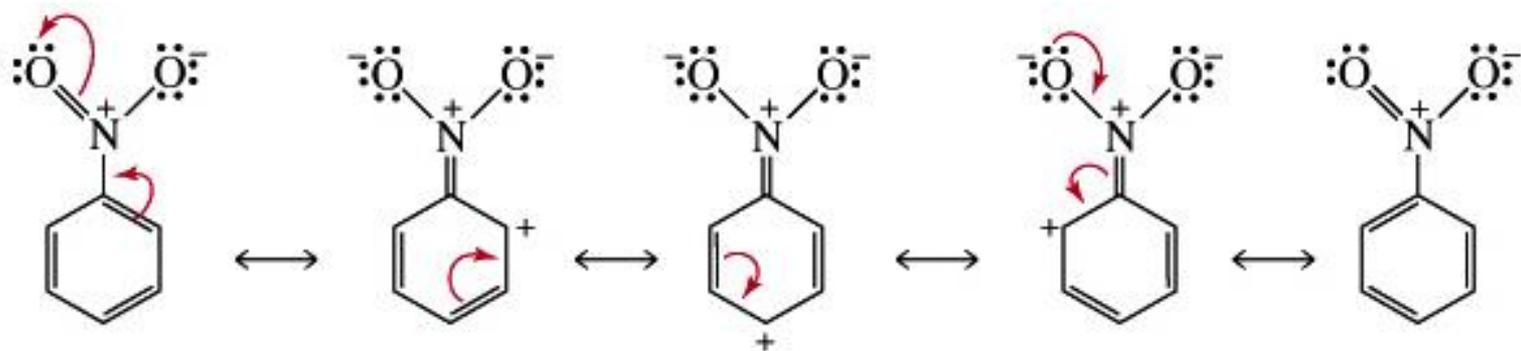
	Product (%)		
	Ortho	Meta	Para
<b>Meta-directing deactivators</b>			
<sup>+</sup> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2	87	11
-NO <sub>2</sub>	7	91	2
-CO <sub>2</sub> H	22	76	2
-CN	17	81	2
-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	28	66	6
-COCH <sub>3</sub>	26	72	2
-CHO	19	72	9

# Efeito de Substituintes: Efeitos de Ressonância

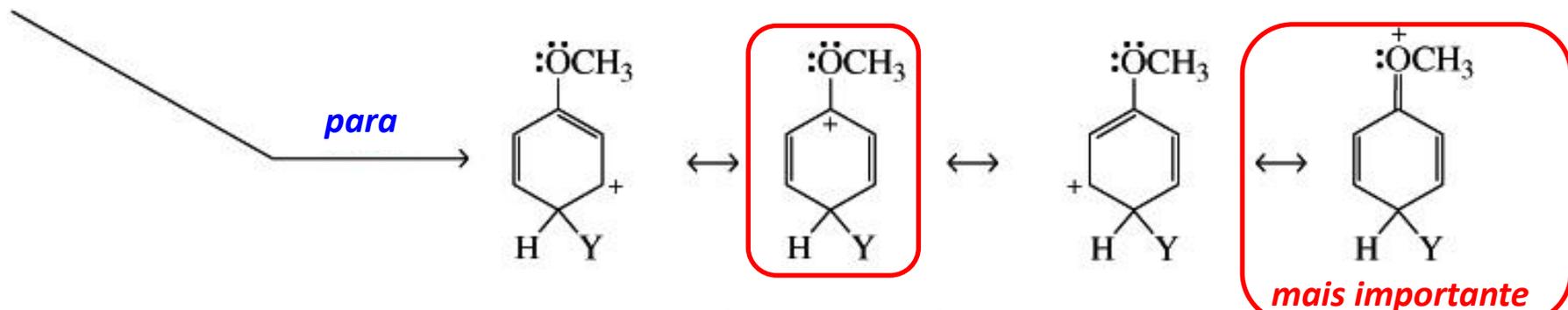
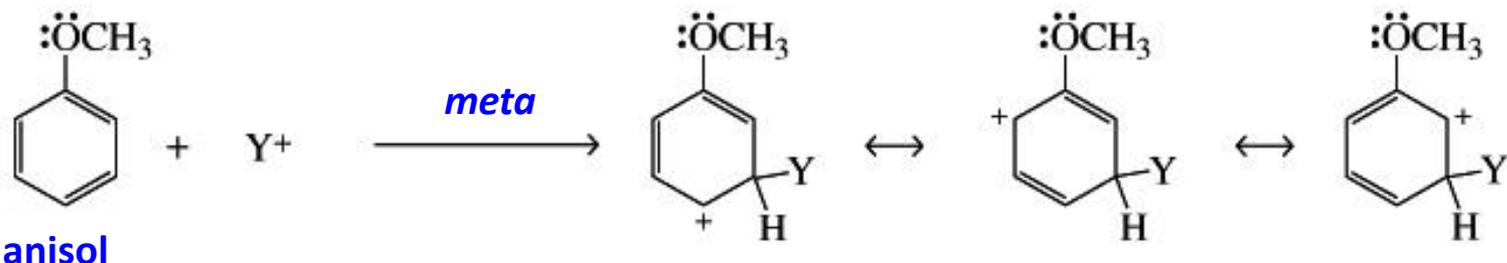
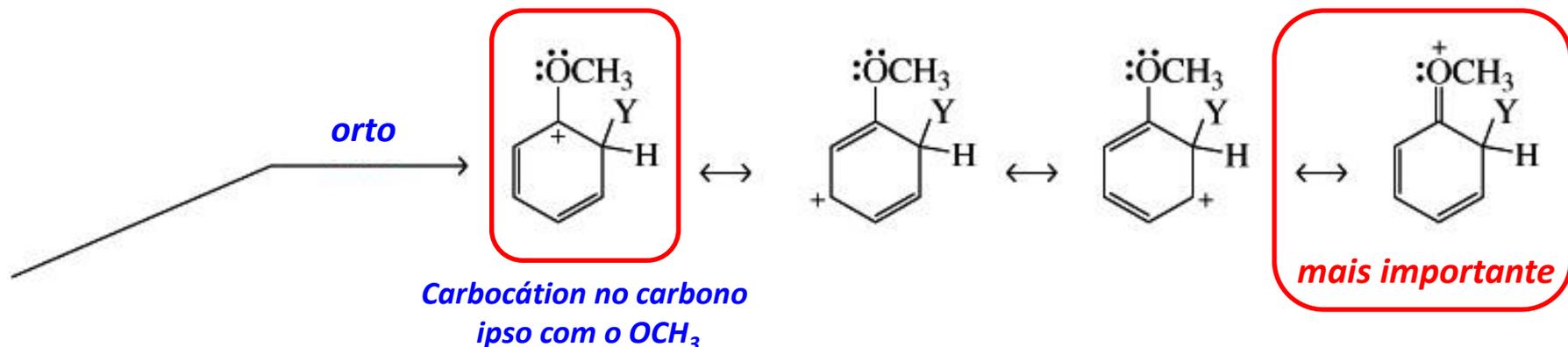
Doação de elétrons pelo efeito de ressonância (mesomérico):  
ativação nas posições *orto* e *para*



Atração de elétrons pelo efeito de ressonância (mesomérico):  
Desativação nas posições *orto* e *para*  
(as posições *meta* são menos desativadas)



# Reação de SEAr no anisol (p-metoxibenzeno)

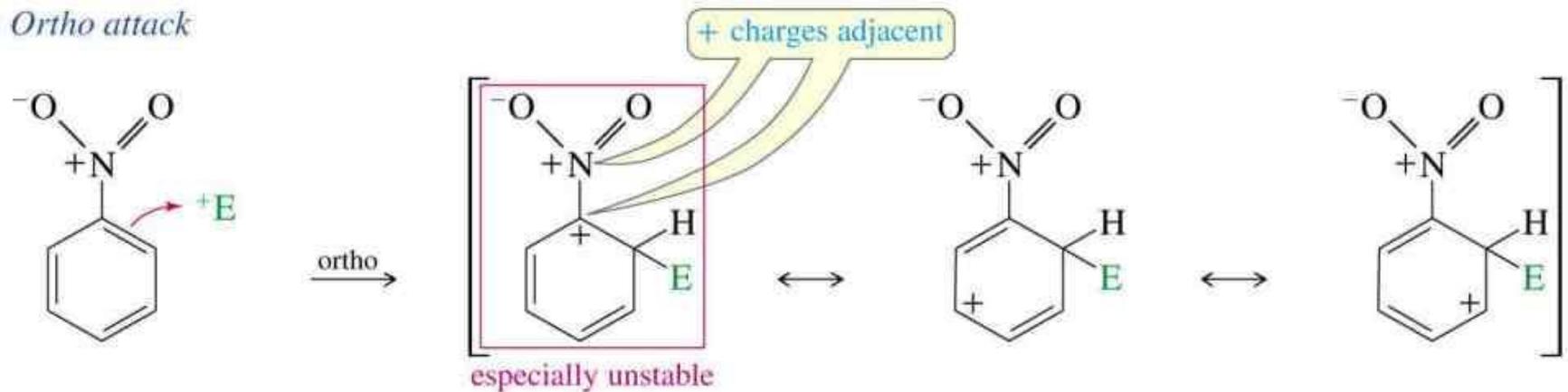


**O efeito +M é o mais importante  
Para demonstrar o efeito de ativação  
Da reação nas posições orto e para.**

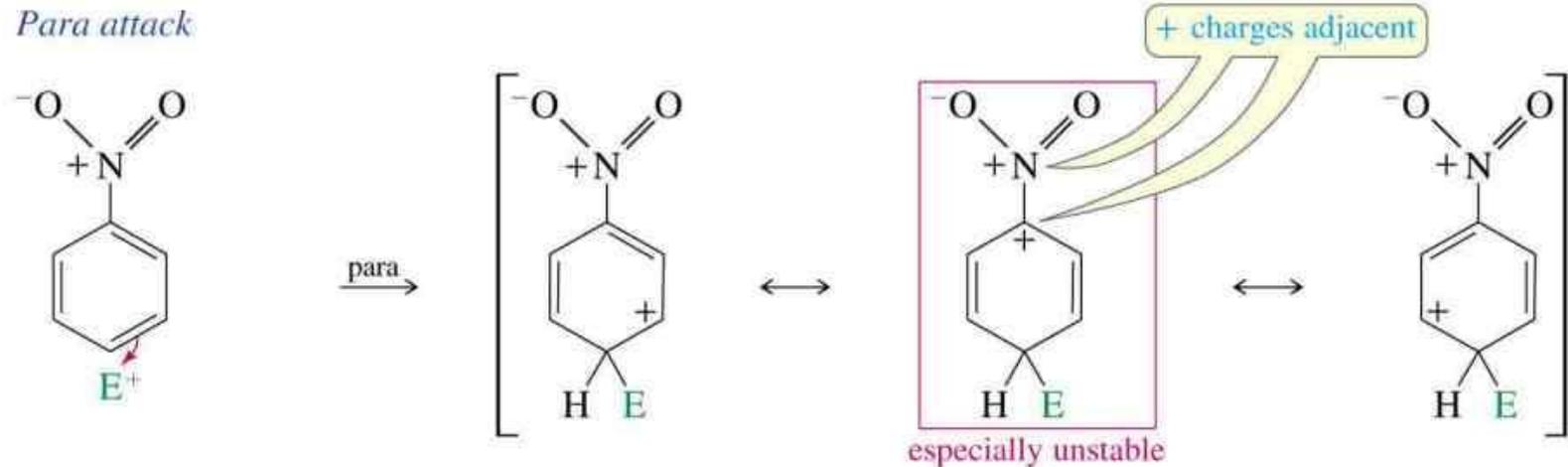
**Carbocátion no carbono ipso com o OCH<sub>3</sub>**

# Reação de SEAr no nitrobenzeno

Se o ataque ocorrer em *orto*

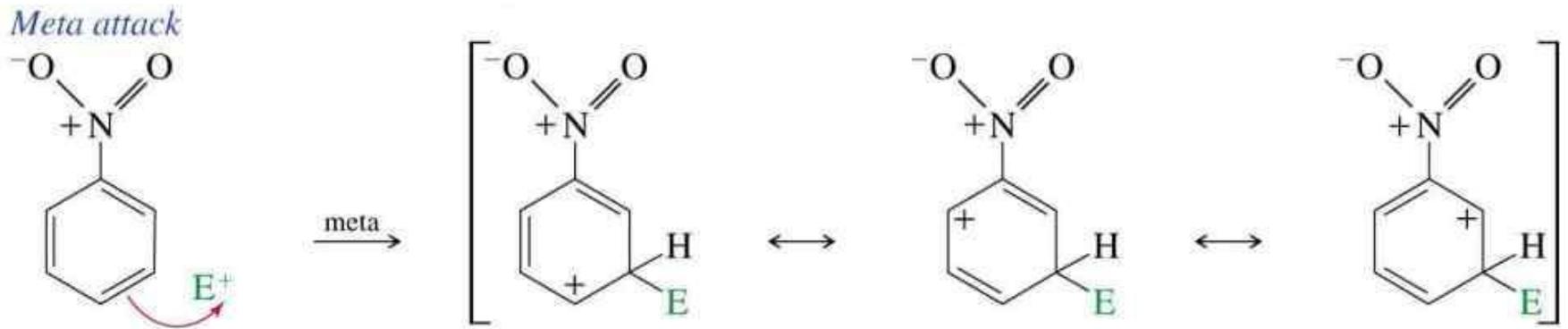


Se o ataque ocorrer em *para*



# Reação de SEAr no nitrobenzeno

Se o ataque ocorrer em *meta*

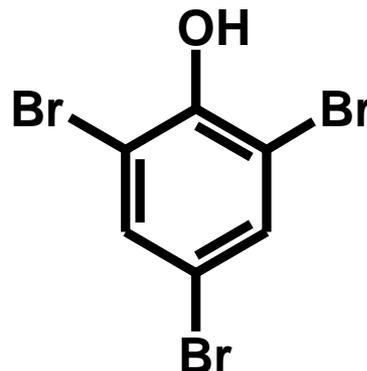
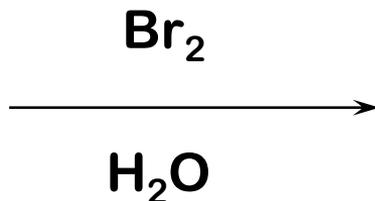
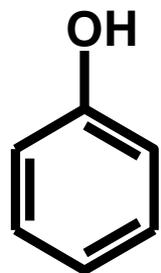


É a única posição que não leva ao cátion no carbono *ipso*.

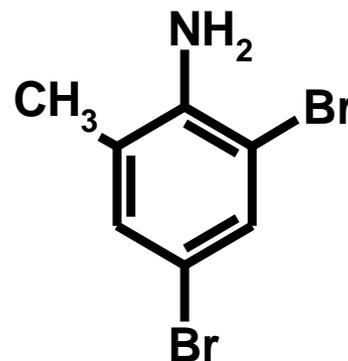
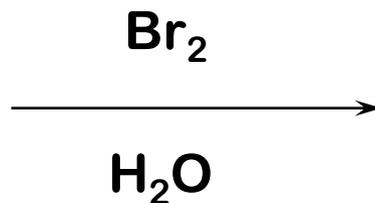
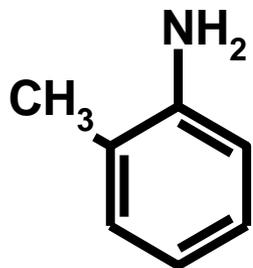
A posição meta é a menos desativada.

# Reações do fenol e da anilina

(os grupos OH e NH<sub>2</sub> são muito ativantes e dispensam o uso de ácidos de Lewis como AlCl<sub>3</sub>)



Todas as posições conjugadas (ativadas) ao OH e NH<sub>2</sub> são substituídas.



O AlCl<sub>3</sub> complexa com o grupo amino diminuindo a reatividade. Ou seja, não se usa o AlCl<sub>3</sub>