

# CURSO: Nivelamento

## QUÍMICA ORGÂNICA CONTEÚDO 5

### Adição Eletrofílica Aromática

Prof. Gustavo Pozza Silveira  
gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

# Adição Eletrofílica a Alcenos

## Recordando

Tratamento do cicloexeno com um ácido peracético leva a formação do respectivo epóxido pela transferência eletrofílica de oxigênio.



Por sua vez, esse mesmo alceno quando tratado com bromo molecular gera o íon bromônio intermediário o qual é atacado pelo nucleófilo fraco brometo  $\text{Br}^-$ .

# Adição Eletrofílica Aromática

Por sua vez, ao tentar realizar as mesmas reações utilizando-se benzeno, ao invés de um alceno, nenhum produto é observado.



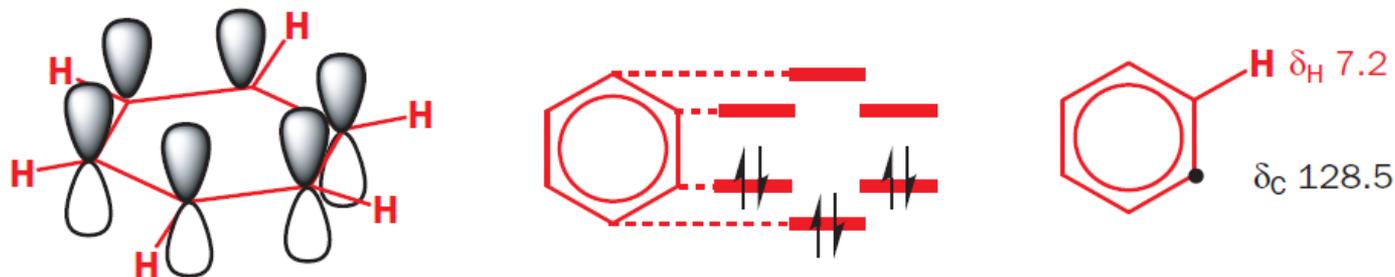
Torna-se evidente que existe uma diferença de reatividade entre ligações  $\pi$  em alcenos e ligações  $\pi$  em sistemas aromáticos.

Quebra de aromaticidade envolve a necessidade de energia extra. Assim, faz-se necessária a utilização de um catalisador. Desta forma, reação de benzeno com bromo, na presença de cloreto de alumínio como catalisador, leva ao bromobenzeno.



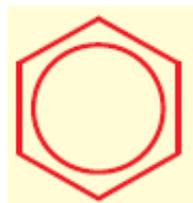
# Estabilidade do Benzeno

Benzeno é uma molécula planar bastante estável a qual possui todos os C  $sp^2$ . Os seis elétrons  $\pi$  estão igualmente deslocalizados em 3 orbitais moleculares.

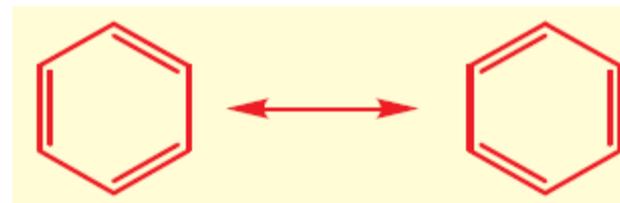


## Desenhando a molécula do benzeno

Benzeno é simétrico e um círculo em seu centro é o que melhor representa esta simetria das duplas. Porém, a melhor forma de se desenhar mecanismos é utilizando-se as estruturas de *Kekulé*.



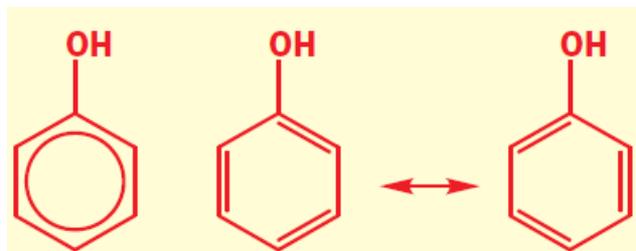
representação dos 6  $e^-$   $\pi$



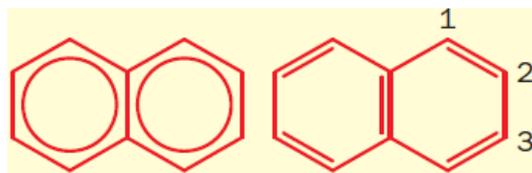
Estrutura de Kekulé – setas curvas

# Desenhando Anéis Aromáticos

Para moléculas contendo substituintes no anel aromático como o fenol, as ligações não possuem exatamente o mesmo comprimento, porém ainda é possível de se utilizar qualquer uma das representações.

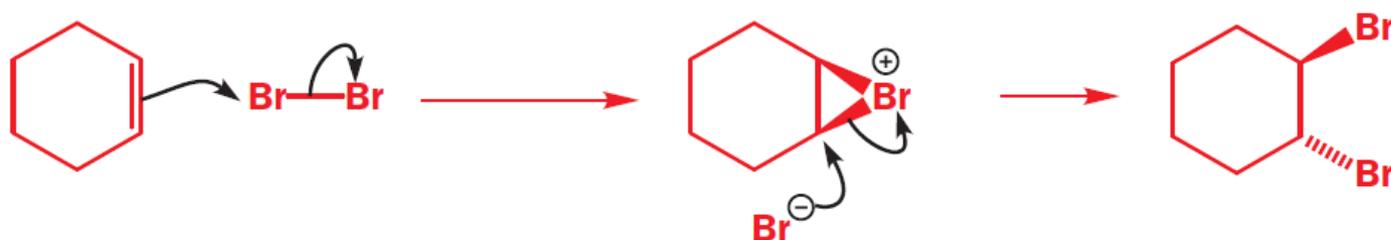


É encontrado algumas divergências em relação ao emprego da representação de aromaticidade para moléculas como naftaleno. No entanto, em termos mecanísticos, utiliza-se a estrutura de kekulé mostrando a ligação central sendo a menor além de C1–C2 mais curta que C2–C3.

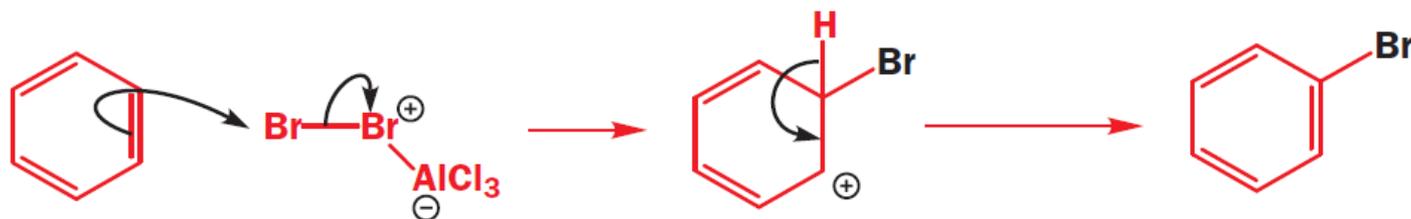


# Mecanismos de Adição de Bromo – Setas Curvas

O mecanismo de bromação de alcenos é diferente da bromação do benzeno, apesar de ambos formarem cátions como intermediários. Em alcenos ocorre a adição eletrofílica seguido de ataque nucleofílico ao íon bromônio formado.

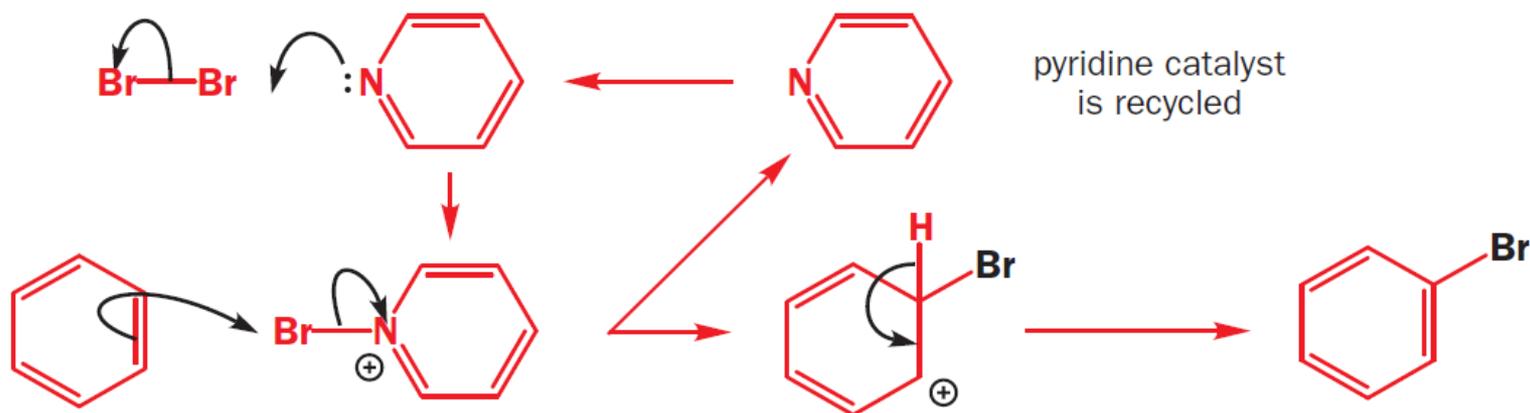


Por sua vez, a halogenação do benzeno ocorre a partir da substituição eletrofílica, catalisada por um ácido de Lewis, seguida de eliminação.



# Piridina como Catalisador

Piridina é utilizada como catalisador alternativo a ácidos de Lewis na bromação do benzeno.



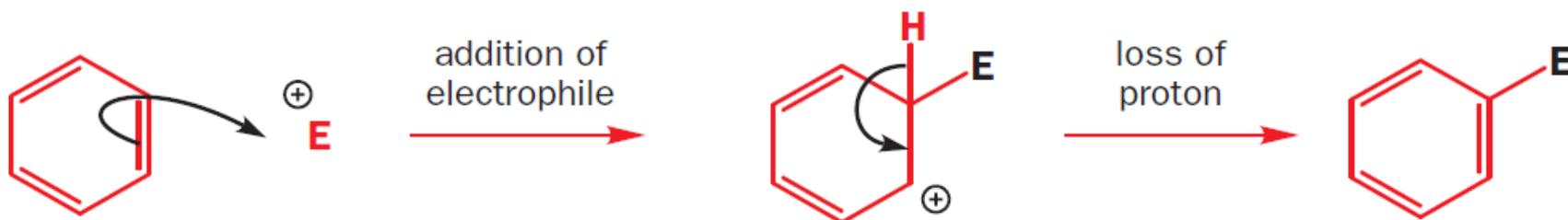
Como visto, apesar de bromo molecular ser bastante eletrofílico e, portanto, reativo, este não reage com benzeno. Assim, tem-se uma idéia da estabilidade deste composto.

# Reatividade do Benzeno

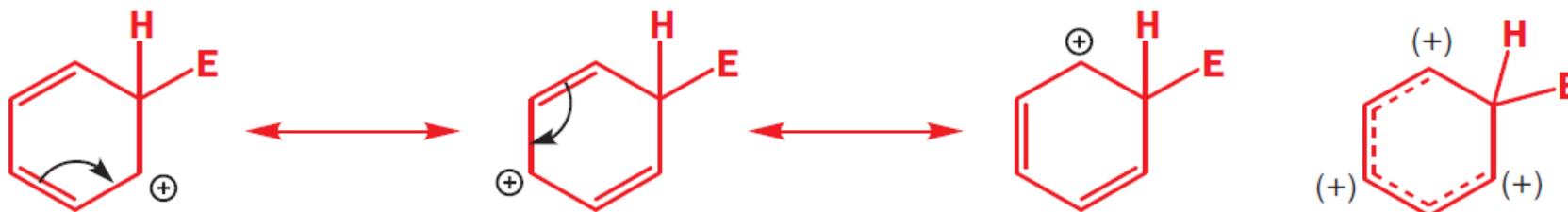
A reatividade do benzeno é muito baixa sendo que este geralmente reage na presença de eletrófilos catiônicos muito fortes. Os produtos são apenas de substituição e não de adição.

# Mecanismo Geral SEAr

O mecanismo geral da SEAr ocorre pelo ataque eletrofílico para formação do carbocátion seguido de perda de próton a fim de retomar a aromaticidade do anel.

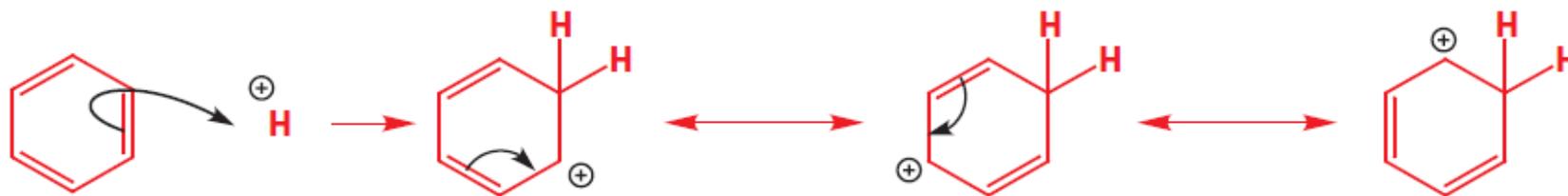


A etapa limitante deste mecanismo é a formação do carbocátion o qual é bastante estável devido a desclocação da carga positiva entre suas formas canônicas.

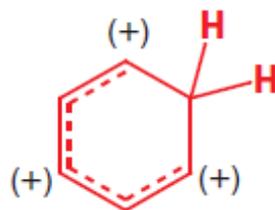


# Preparação de $C_6D_6$

Em solução fortemente ácida, o eletrófilo será  $H_3O^+$  e assim a adição levará a troca de prótons do anel com o meio. Se o ácido for  $D_3O^+$  tem-se a formação de  $C_6D_6$  o qual é um solvente bastante utilizado RMN.

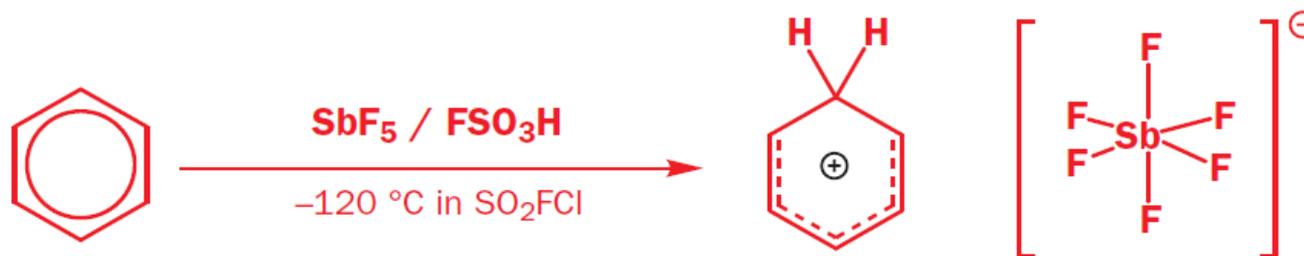


## Intermediário



# Distribuição de Carga no Anel

Uma forma de “traiar” o carbocátion intermediário é utilizar  $\text{SbF}_6^-$  como contra íon, em meio fortemente ácido, uma vez que este é muito pouco nucleofílico.

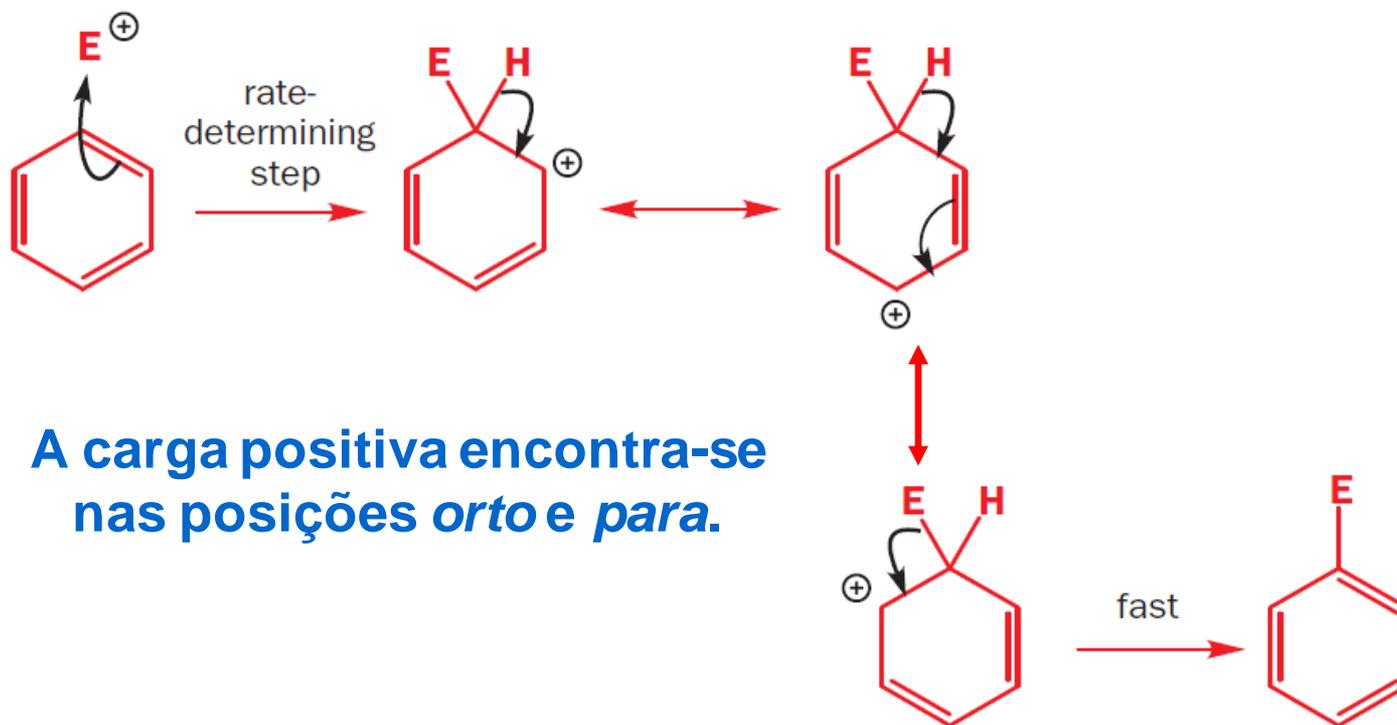


O RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  mostra a grande desblindagem da posição *orto* e *para*. Através destes resultados pode-se também calcular a distribuição de cargas.

	1	5.6	52.2	
	2, 6	9.7	186.6	
	3, 5	8.6	136.9	
	4	9.3	178.1	
benzene		7.33	129.7	

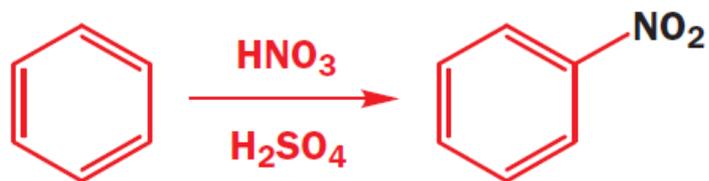
# Distribuição de Cargas por Setas Curvas

Setas curvas também podem ser utilizadas para calcular-se a distribuição de cargas nas diversas posições do anel.

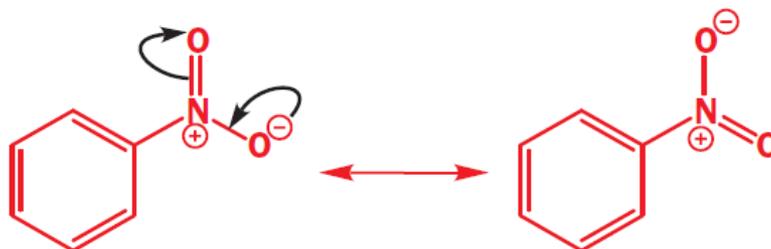


# Nitração do Benzeno

Esta talvez seja a SEAr mais importante, uma vez que da possibilidade de preparação de compostos aromáticos nitrogenados. Esta reação não é empregada para compostos alifáticos, visto que estes são preparados por substituição a partir de N nucleofílico.

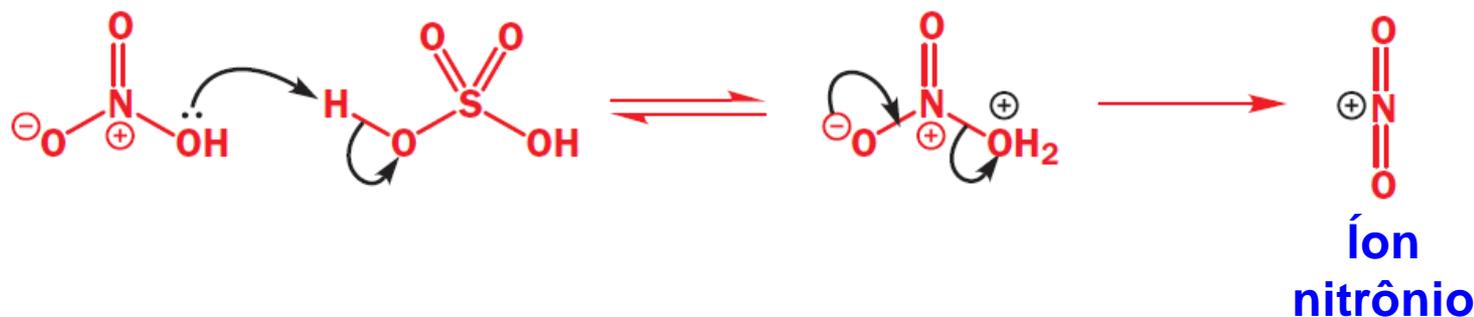


## Formas canônicas para o grupo nitro

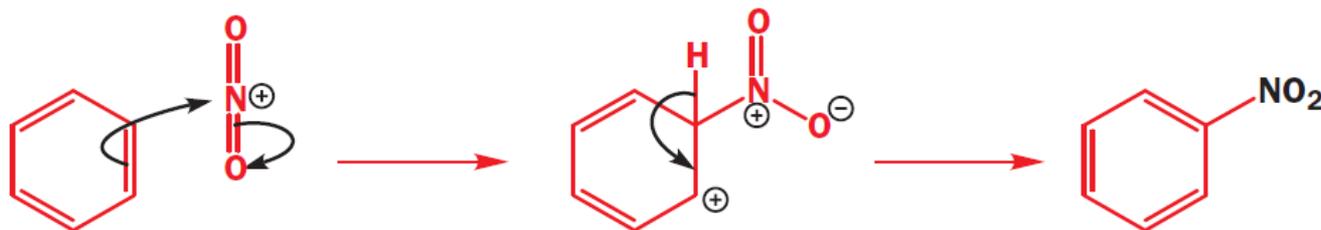


# Nitração do Benzeno

A nitração do benzeno ocorre a partir da utilização de reagentes bastante reativos. Ácido sulfúrico é um ácido mais forte do que o ácido nítrico. Assim,  $\text{HNO}_3$  age como base desprotonando o  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . O poderoso eletrófilo  $\text{NO}_2^+$  é formado por subsequente perda de água.

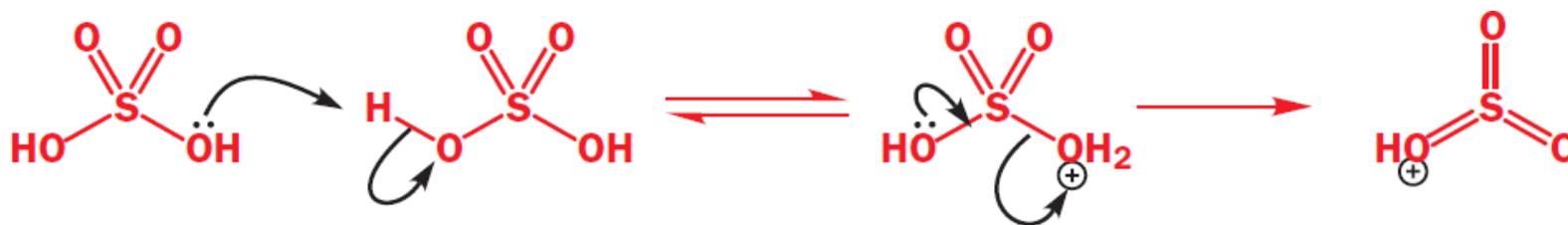


O íon nitrônio adiciona-se ao benzeno pelo mecanismo visto anteriormente: adição seguido de eliminação de próton para regeneração da aromaticidade.

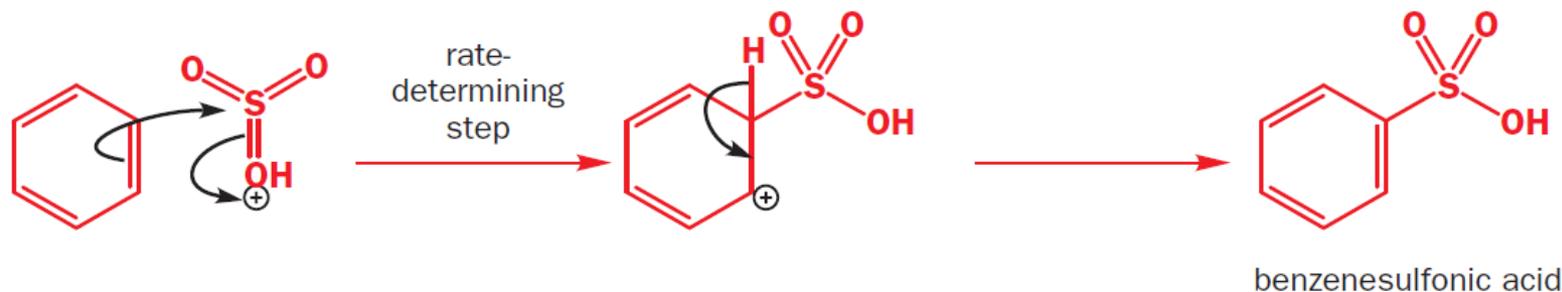


# Sulfonação do Benzeno

Sulfonação ocorre por processo semelhante ao mostrado para nitração, porém a reação é mais lenta. O cátion sulfônio reativo é obtido por desitração do ácido sulfúrico.

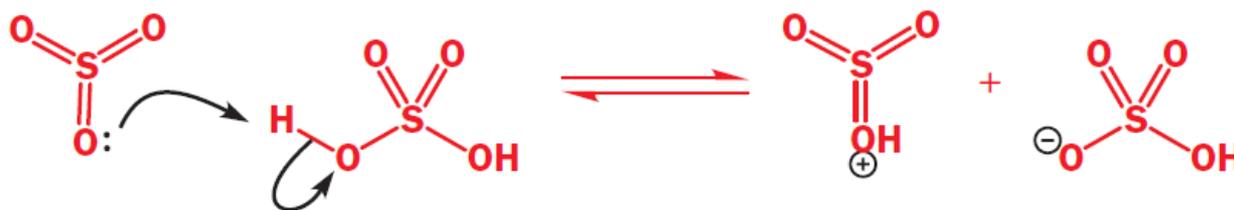


O cátion super reativo formado combina-se com benzeno pelo mesmo mecanismo apresentado para sua bromação e nitração.

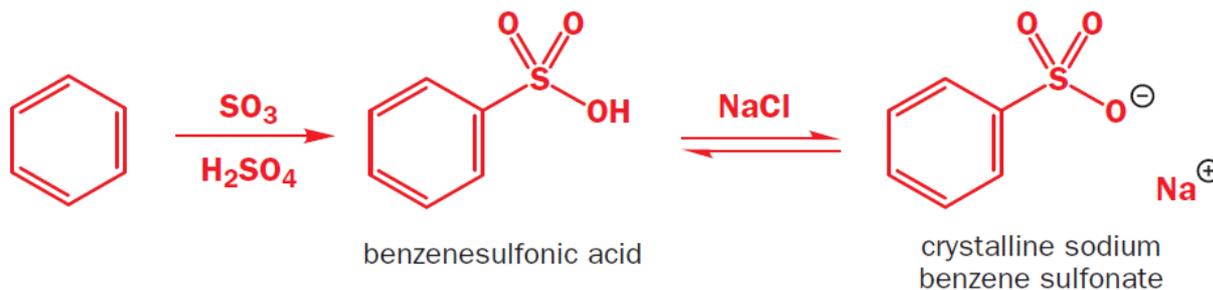


# Sulfonação do Benzeno

Alternativamente, pode-se formar o cátion intermediário pela reação trióxido sulfúrico com ácido sulfúrico concentrado. Essa mistura é conhecida como *oleum* e bastante utilizada na indústria.

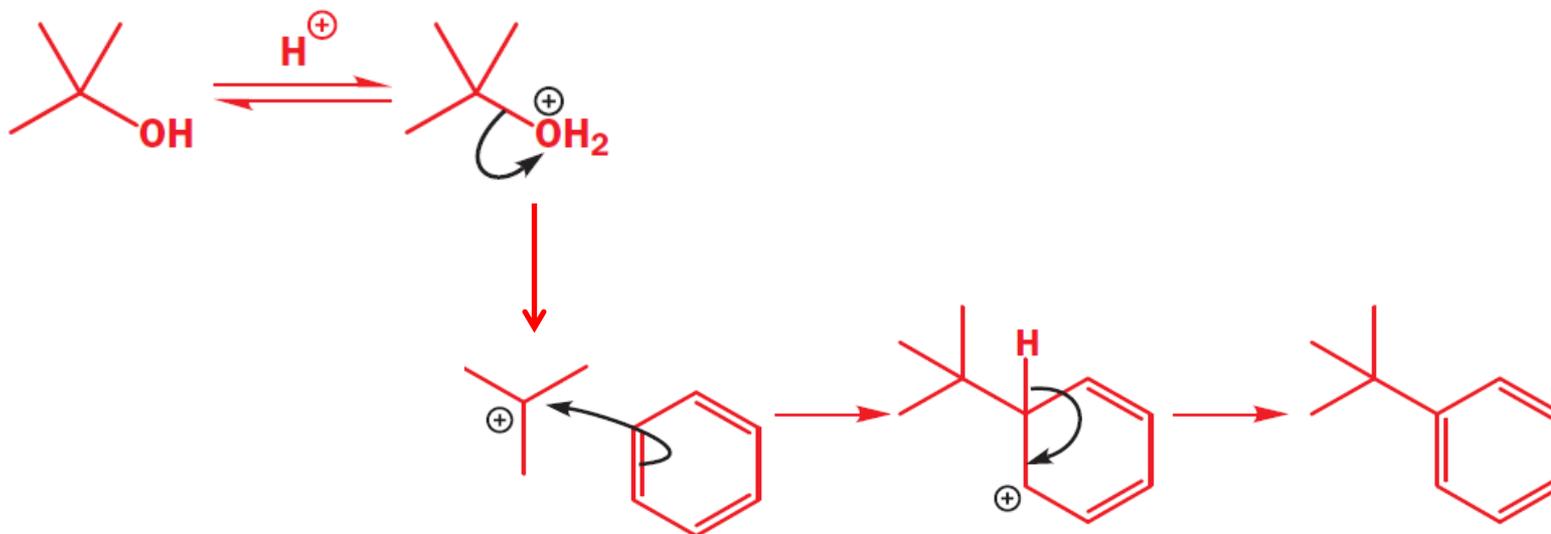


Ácidos aril sulfônicos são ácidos tão fortes quanto ácido sulfúrico e ainda mais fortes que HCl. Desta forma, ácidos arilsulfônicos reagem com NaCl para formar os respectivos derivados sólidos.



# Alquilação de Friedel-Crafts

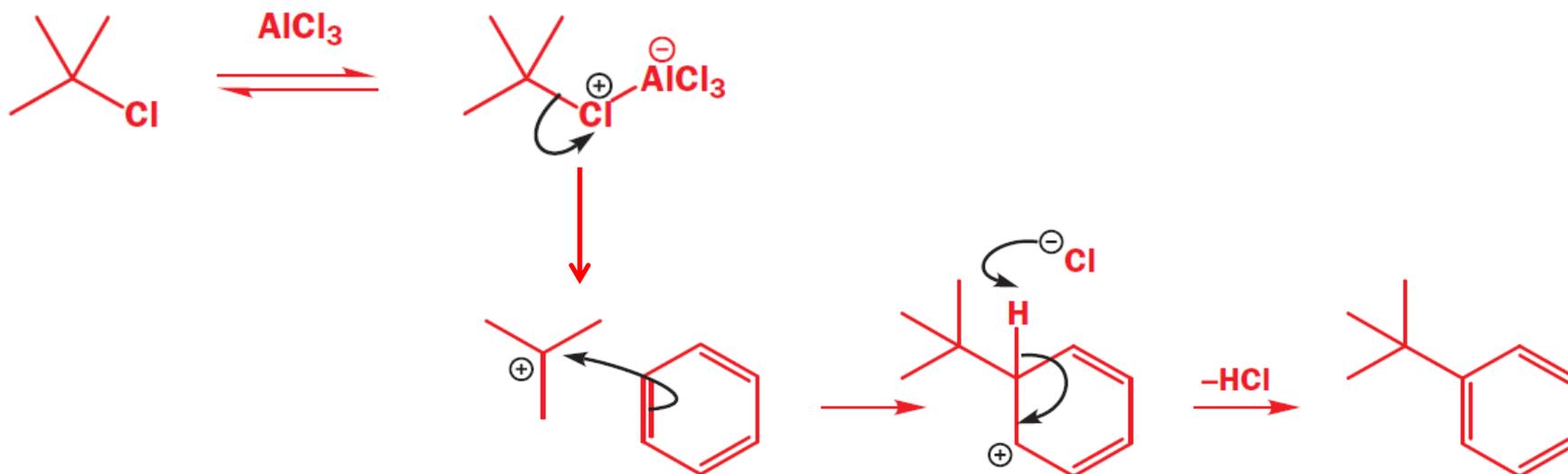
Adicionar carbono eletrofílico ao benzeno requer a necessidade de carbocátions. Assim como numa  $S_N1$ , *t*-butanol gera carbocátion terciário o qual pode ser adicionado a benzeno.



Esta não é uma forma usual de se adicionar carbocátions a anéis aromáticos. Formação de múltiplas substituições no anel.

# Alquilação de Friedel-Crafts

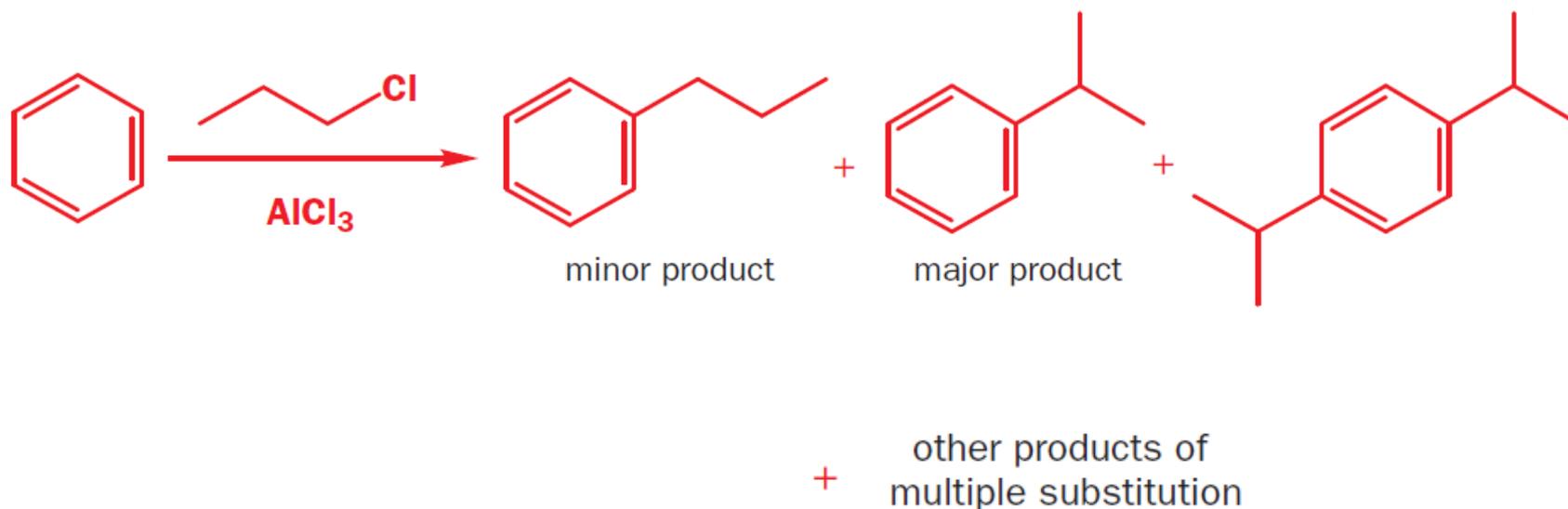
Alternativamente, esta reação é realizada a partir de cloreto de *t*-butila na presença de um ácido de Lewis como  $\text{AlCl}_3$ , o qual remove cloreto do haleto a fim de formar o carbocátion reativo.



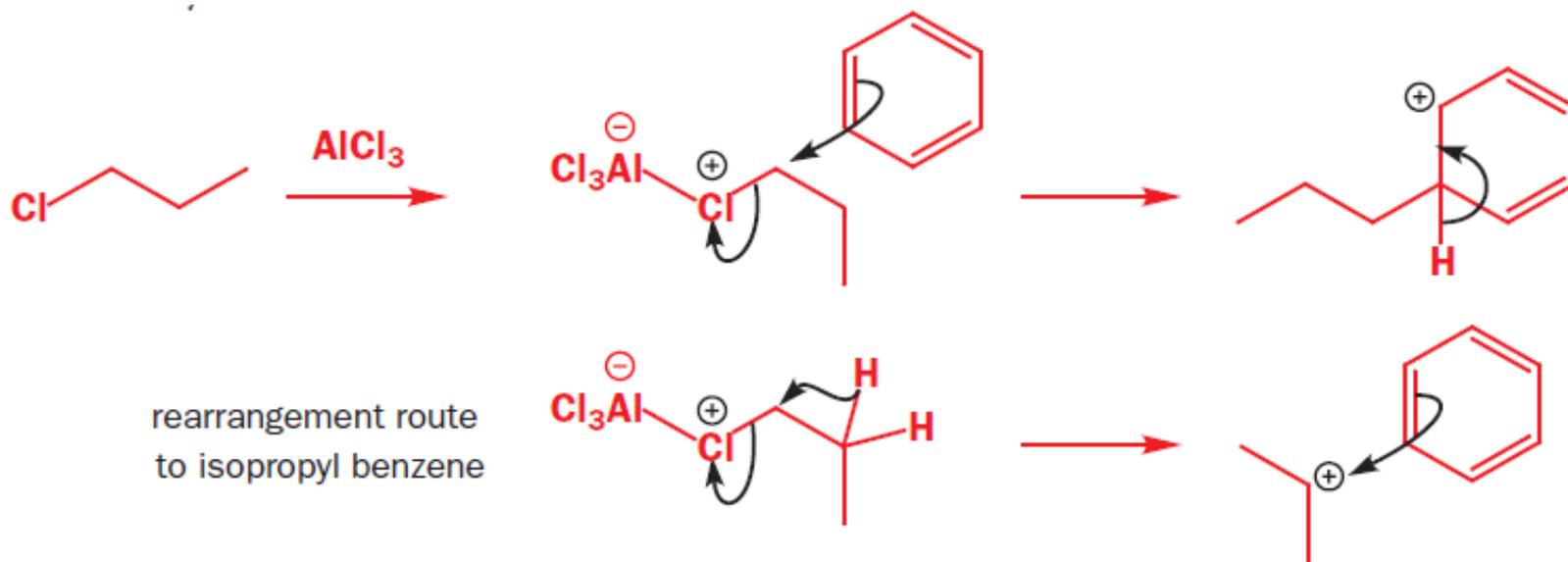
Perceba que mesmo  $\text{Cl}^-$ , o qual é uma base fraquíssima, é capaz de remover o próton do anel liberando  $\text{HCl}$  e restituindo a aromaticidade do sistema. Como visto no slide anterior, o produto formado é mais reativo do que o reagente inicial.

# Alquilação de Friedel-Crafts

Alquilação de Friedel-Crafts não pode ser utilizada com carbonos primários, pois leva a formação de vários produtos.

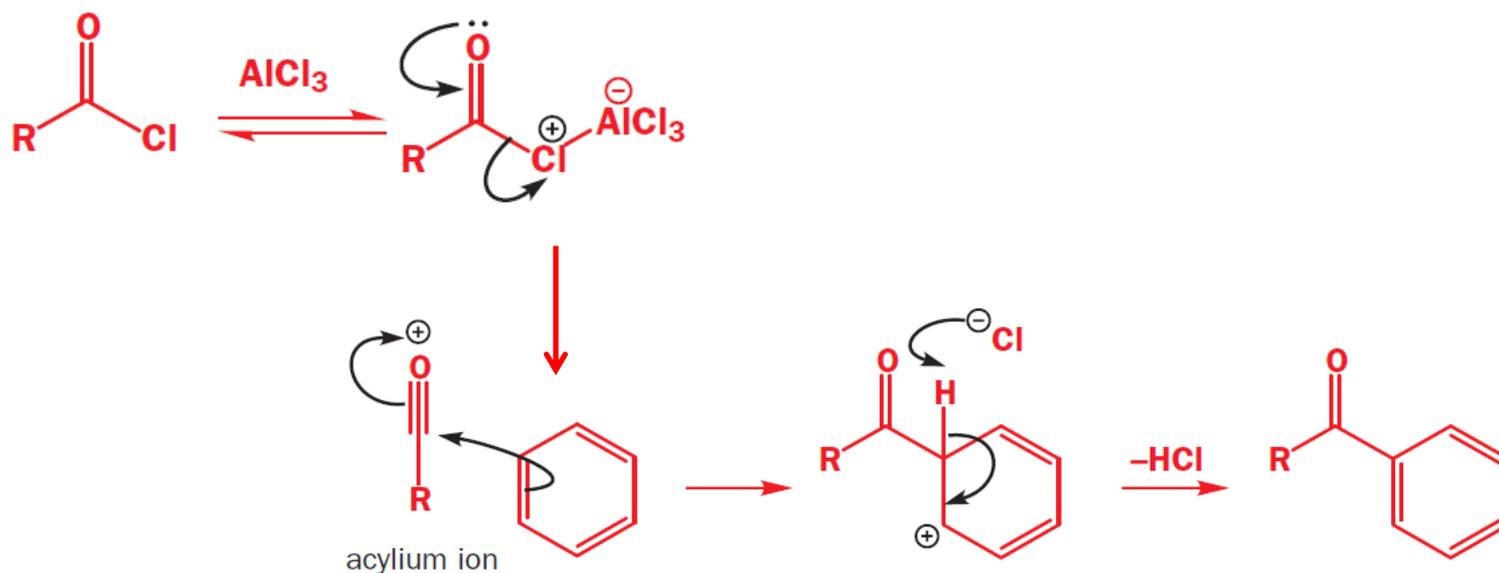


# Alquilação de Friedel-Crafts



# Acilação de Friedel-Crafts

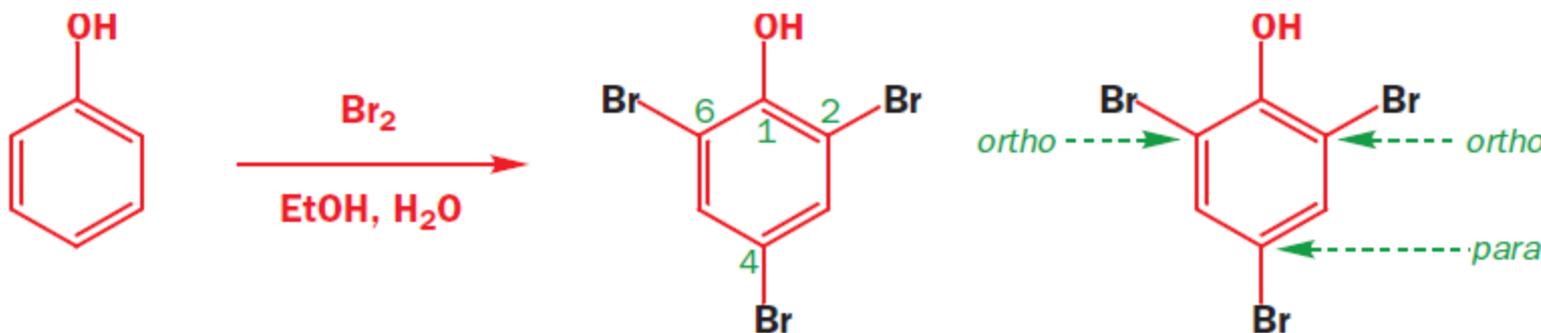
Porém, a adição de carbonos ao anel não é geralmente realizada por alquilação de Friedel-Crafts, mas sim pela acilação. Para tanto, utiliza-se um cloreto de acila que na presença do ácido de Lewis gera o íon acílio reativo o qual após reação com o grupo arila produz uma aril cetona.



As alquilações de Friedel-Crafts se restringem a haletos de alquila os quais possam gerar carbocátions estáveis. Já as acilações podem ser realizadas a partir de uma vasta gama de diferentes grupos R.

# SEAr em Fenóis

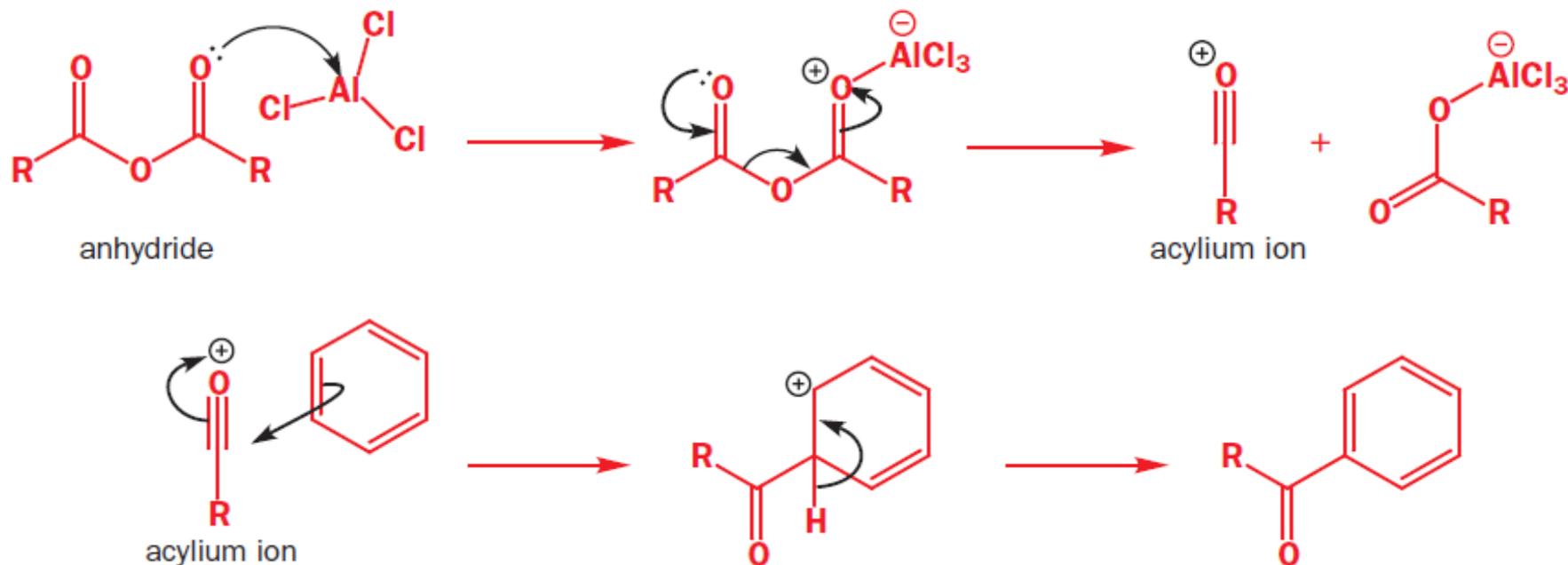
Fenóis são muito mais reativos em SEAr do que o benzeno. Desta forma, tratamento de fenol com bromo molecular em etanol aquoso leva a substituição nas posições *orto* e *para*.



A substituição no fenol é 3x mais rápida do que no benzeno e não é necessário a utilização de um ácido de Lewis.

**Como explicar tamanha diferença em reatividade?**

# Acilação de Friedel-Crafts

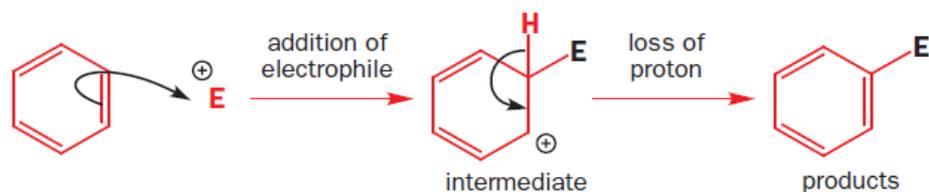


## Vantagens

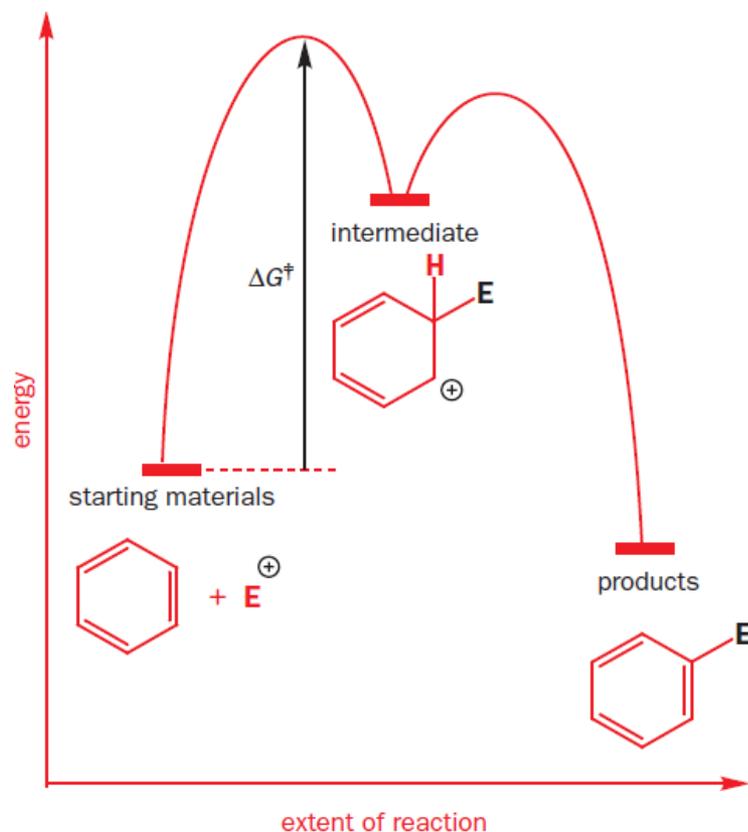
Sem perigo de rearranjos

Composto carbonílico desativa o anel

# Resumo SEAr no Benzeno

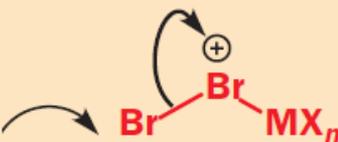
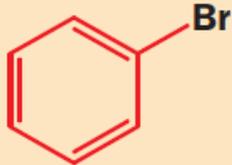
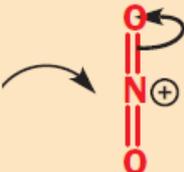
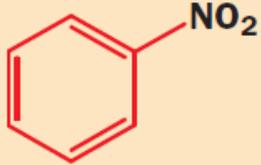
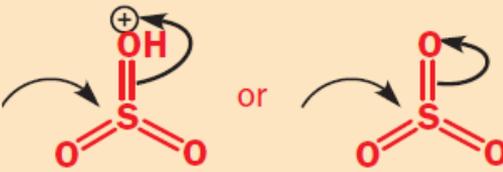
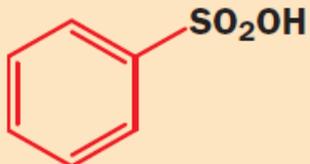
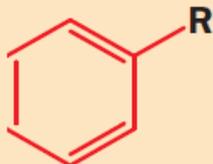
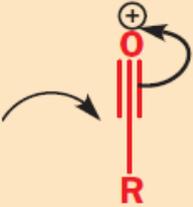
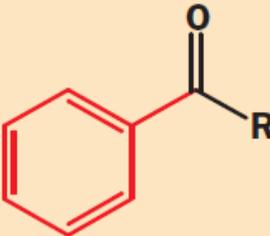


A etapa determinante da reação é a quebra da aromaticidade do sistema



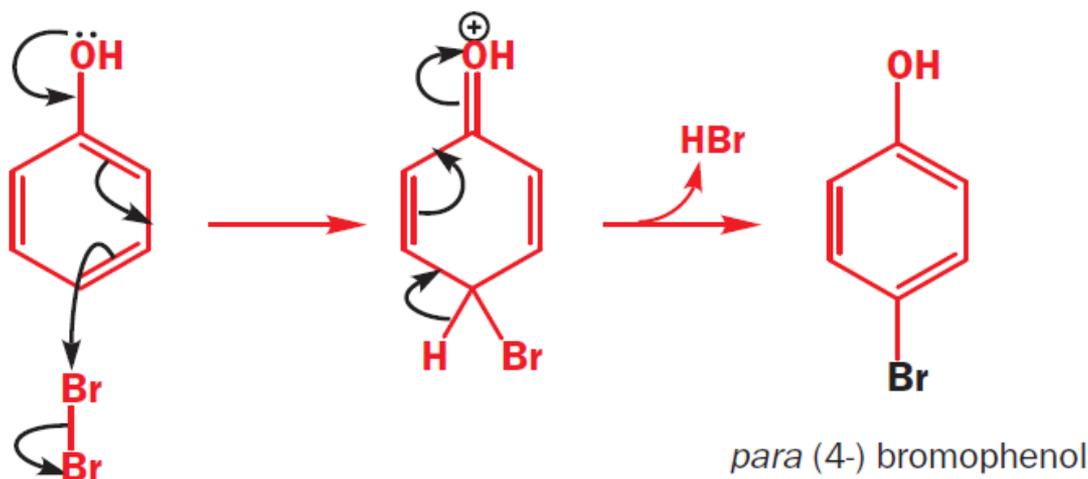
## Postulado de Hammond

Estruturas próximas em energia as quais se transformam entre si também são similares em estrutura

Reaction	Reagents	Electrophile	Products
bromination	Br <sub>2</sub> and Lewis acid, e.g. AlCl <sub>3</sub> , FeBr <sub>3</sub> , Fe powder		
nitration	HNO <sub>3</sub> + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		
sulfonation	concentrated H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> or H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + SO <sub>3</sub> (oleum)		
Friedel-Crafts alkylation	RX + Lewis acid usually AlCl <sub>3</sub>		
Friedel-Crafts acylation	RCOCl + Lewis acid usually AlCl <sub>3</sub>		

# SEAr em Fenóis

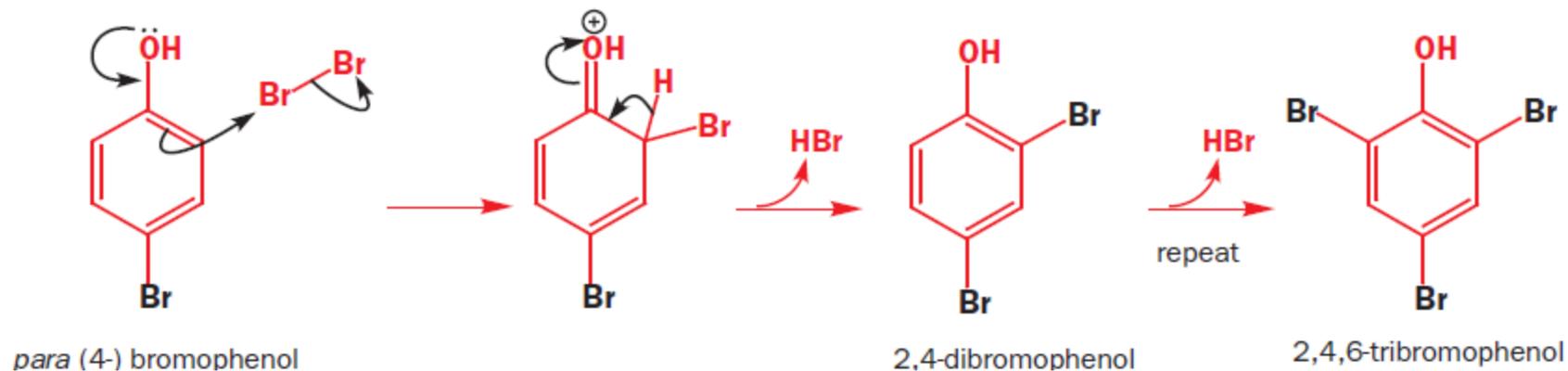
O HOMO do fenol possui uma energia muito superior ao do benzeno, uma vez que os elétrons de maior energia não são mais os do anel aromático, mas sim os pares não ligantes do oxigênio.



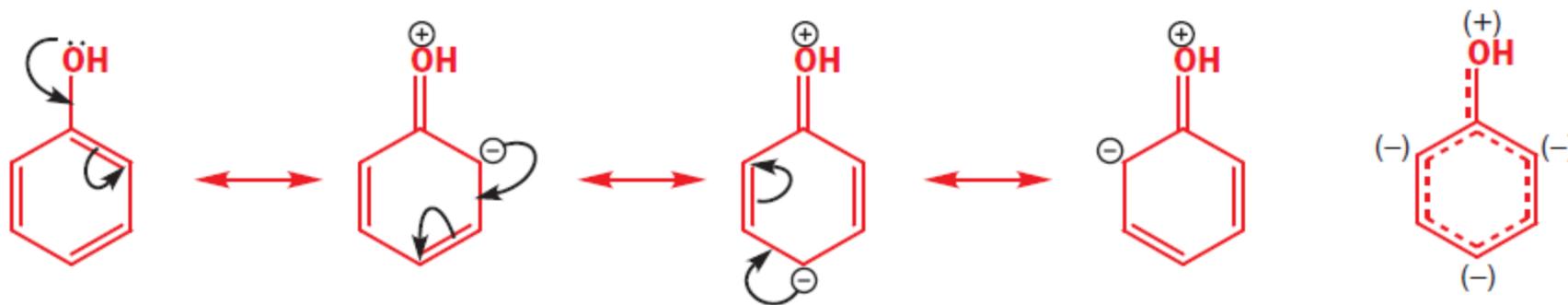
Os pares de elétrons não ligantes são dirigidos para o anel de modo a possibilitar o ataque na posição *para*.

# SEAr em Fenóis

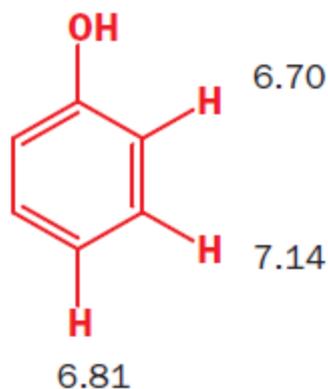
Repetindo-se a reação, porém com mais 2 equivalentes de bromo, tem-se a di-substituição nas posições *orto*.



Por que não há substituição na posição *meta*?



# SEAr em Fenóis - RMN



proton NMR shifts in phenol  
(benzene, 7.26 p.p.m.)

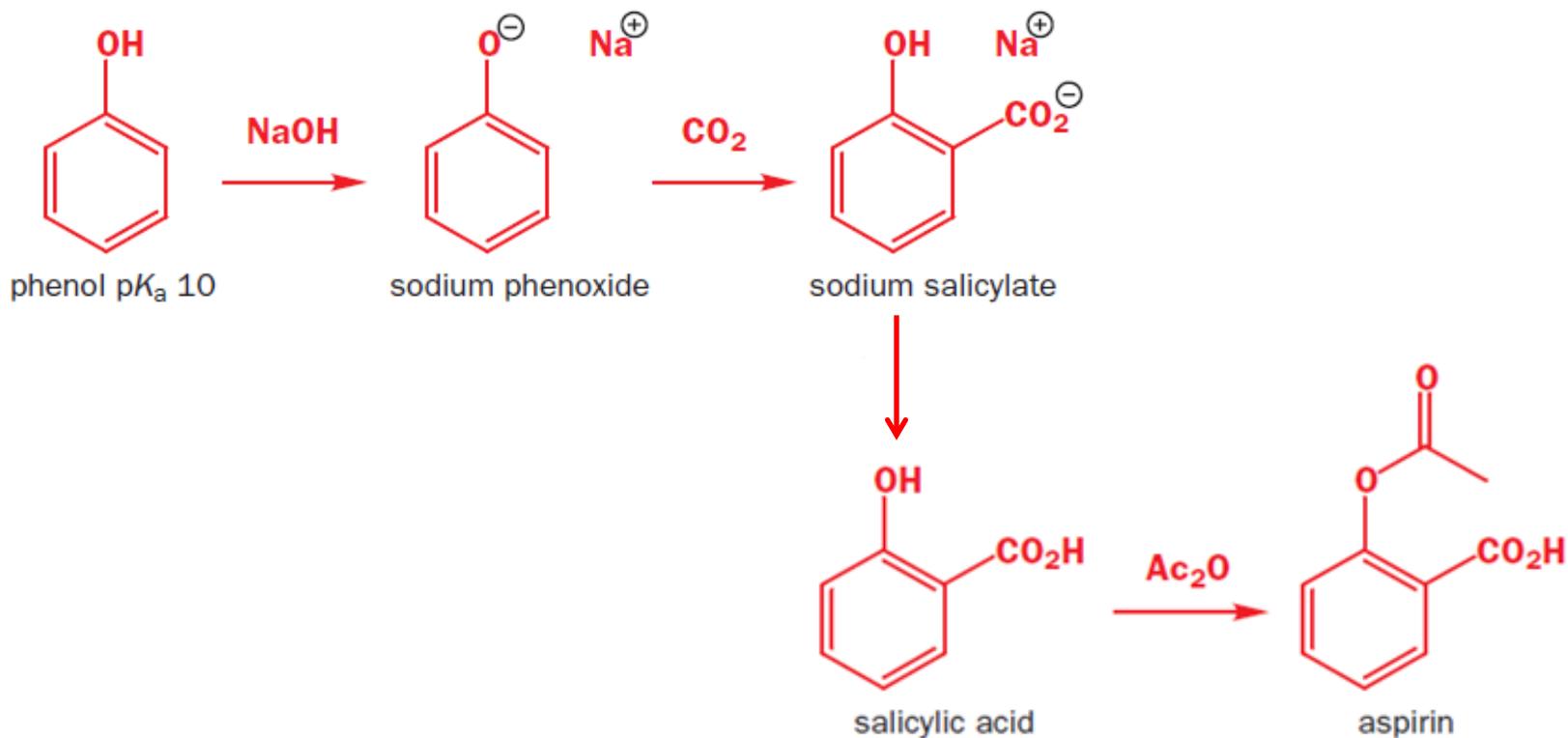
A análise de RMN-<sup>1</sup>H mostra os deslocamentos referentes aos prótons *orto*, *meta* e *para*. Os prótons *orto* e *para* encontram-se bastante blindados com relação aos prótons do benzeno (7,26 ppm) em virtude da alta densidade de cargas nessas posições. Já a posição *meta* sofre pequena modificação com relação ao benzeno.

A mono bromação do fenol pode ser realizada utilizando-se 1 equivalente de bromo, a - 5°C, em CS<sub>2</sub> como solvente.



# Fenolatos

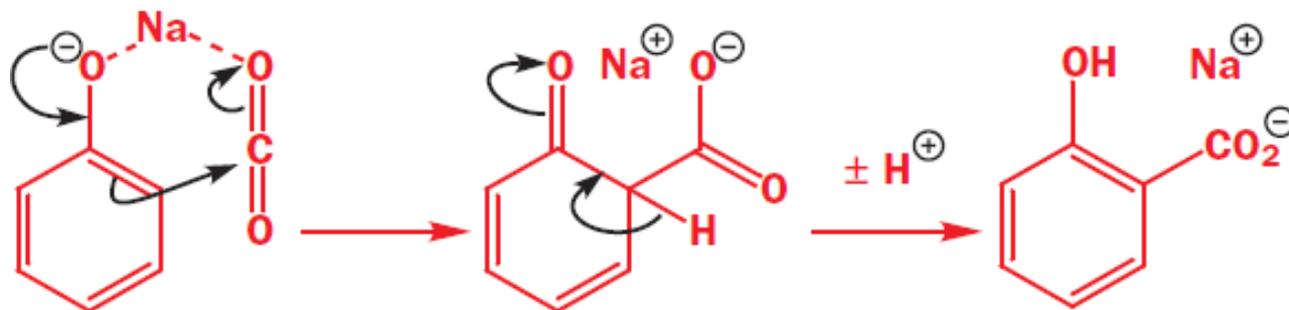
Fenolatos são ainda mais reativos do que fenóis e podem reagir até mesmo com eletrófilos fracos como  $\text{CO}_2$  – Reação de Kolbe-Schmitt.



A rota sintética acima é a utilizada na preparação do AAS.

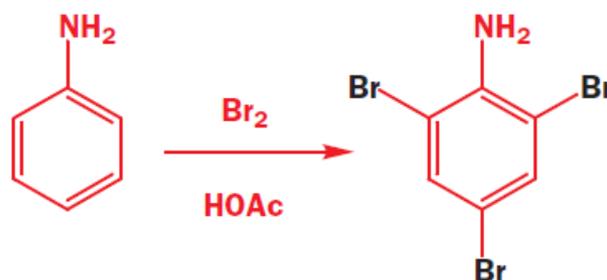
# Fenolatos

O ataque eletrofílico ocorre apenas na posição orto, em virtude da complexação entre o íon fenolato-sódio-oxigênio do  $\text{CO}_2$ .

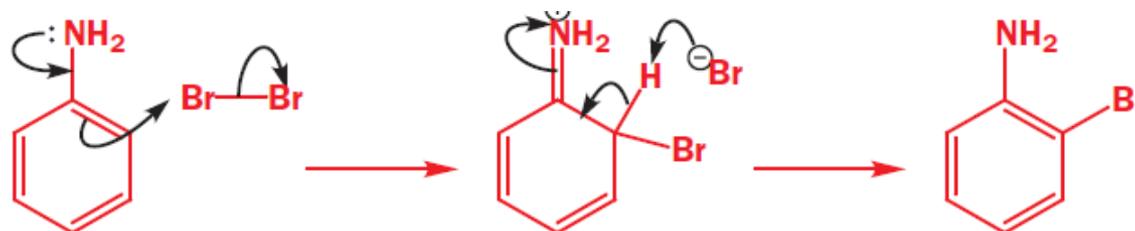


# SEAr em Anilinas

Anilinas são ainda mais reativas do que fenóis, pois os pares de elétrons não ligantes são menos eletronegativos podendo conjugar mais facilmente com a nuvem  $\pi$  do anel.

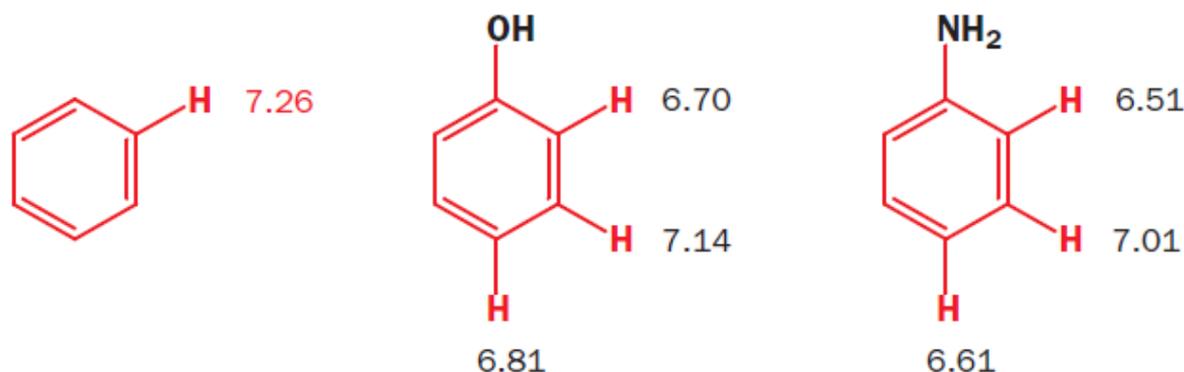


O mecanismo de bromação é bastante similar ao apresentado para bromação de fenóis.



# SEAr em Anilinas - RMN

Observando-se os deslocamentos químicos dos prótons *orto* e *para* para anilina e comparando-os com os respectivos deslocamentos para o fenol e benzeno, pode-se perceber que a densidade eletrônica é ainda maior nessas posições.

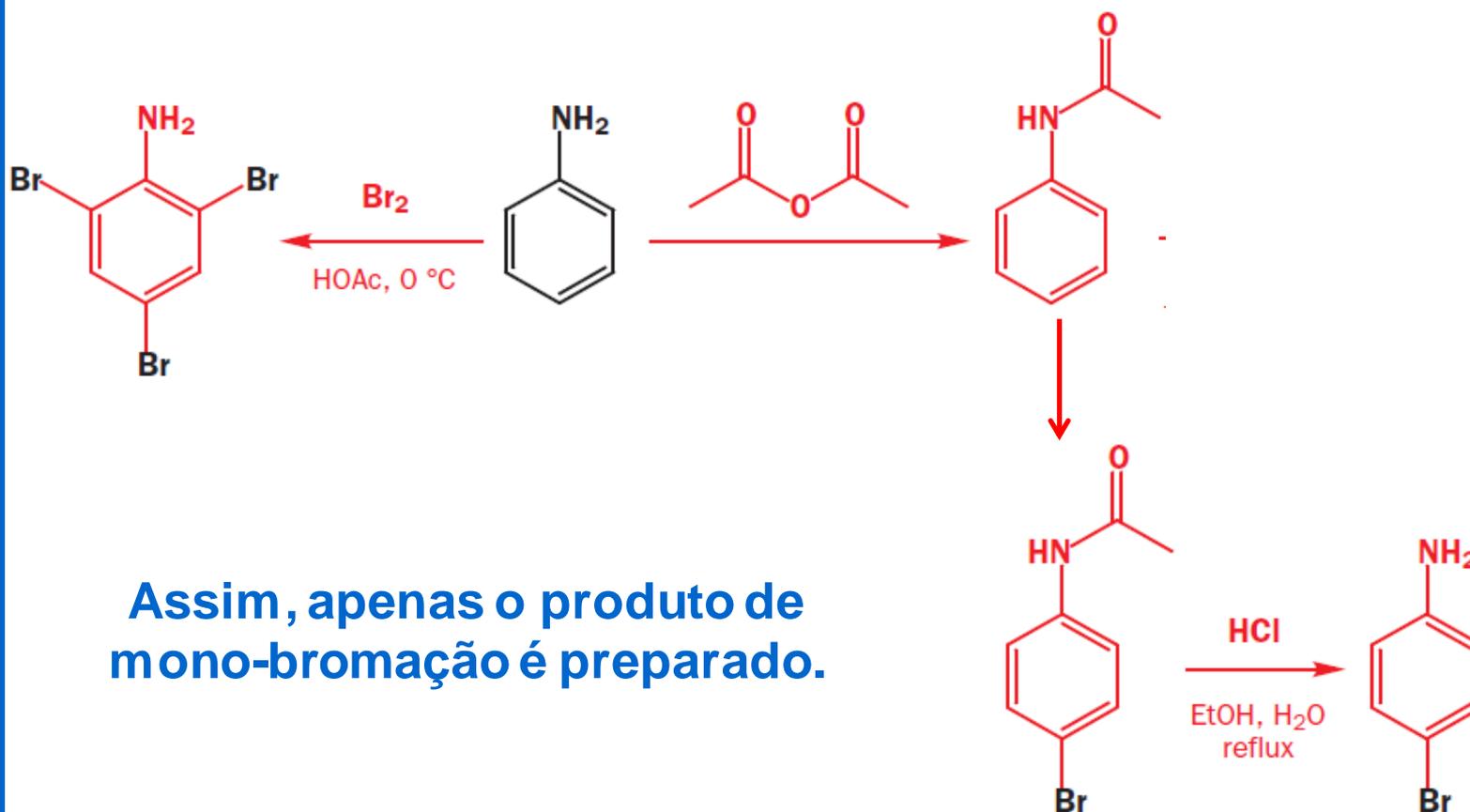


Como consequência, a velocidade de bromação da *N,N*-dimetil-anilina é 100 000 X mais rápida do que a do anisole.

Compound	Rate of bromination relative to benzene	
Benzene	1	 R = H; benzene R = OMe; anisole R = NMe <sub>2</sub> ; <i>N,N</i> -dimethylaniline
Methoxybenzene (anisole)	10 <sup>9</sup>	
<i>N,N</i> -dimethylaniline	10 <sup>14</sup>	

# Reatividade da Anilina

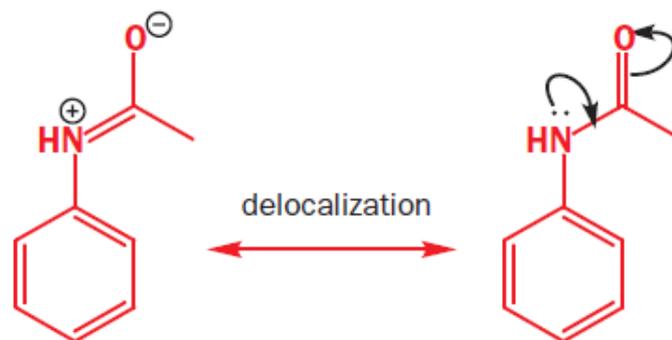
Uma vez que é muito difícil controlar a reatividade da anilina em SEAr, torna-se necessário promover sua acetilação para posteriormente proceder a bromação como mostrado no esquema abaixo.



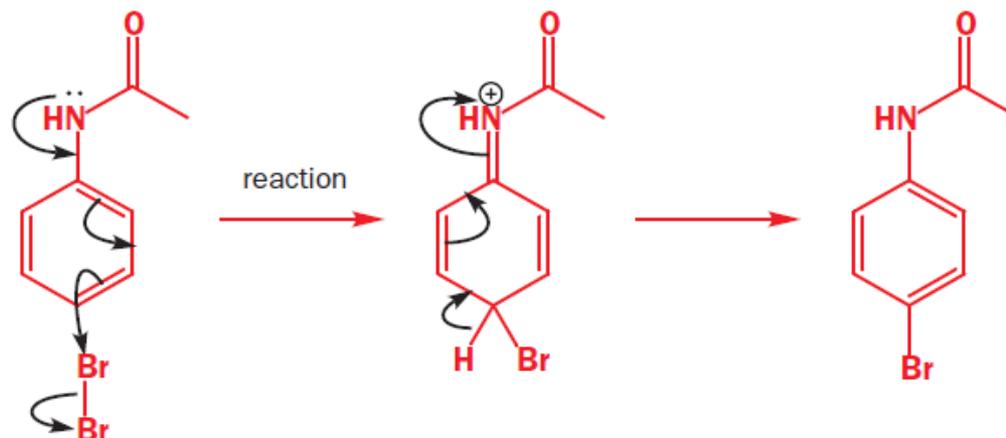
Assim, apenas o produto de mono-bromação é preparado.

# Reatividade da Anilina

A acetilação faz com que o par de elétrons não ligante do nitrogênio fique menos disponível para conjugação com o anel, sendo criada as duas formas canônicas abaixo:

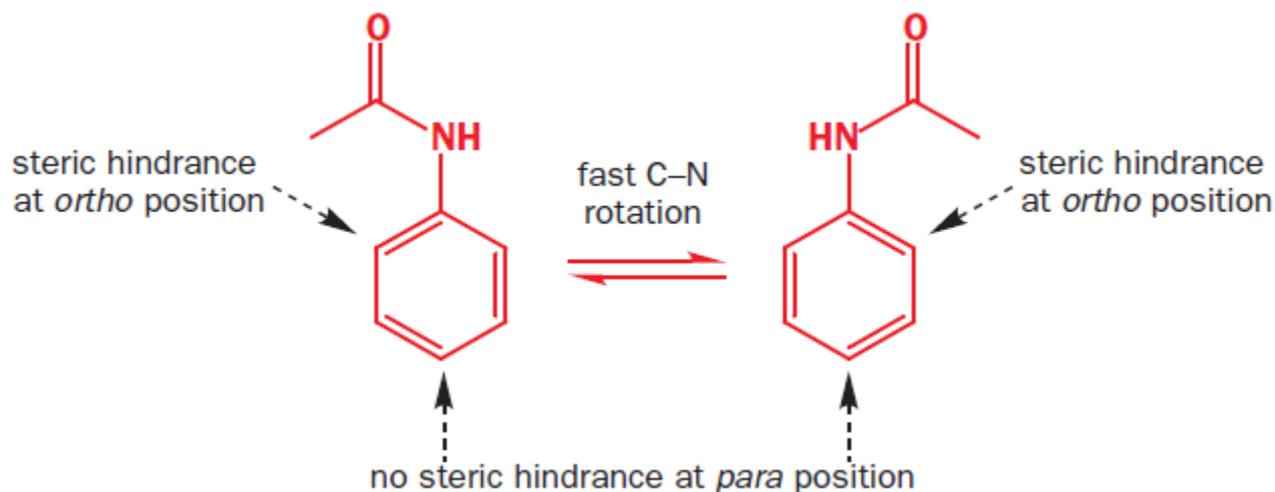


Porém, este par de elétrons pode ainda conjugar com o anel, mas a monobromação é realizada em *para* como único produto.

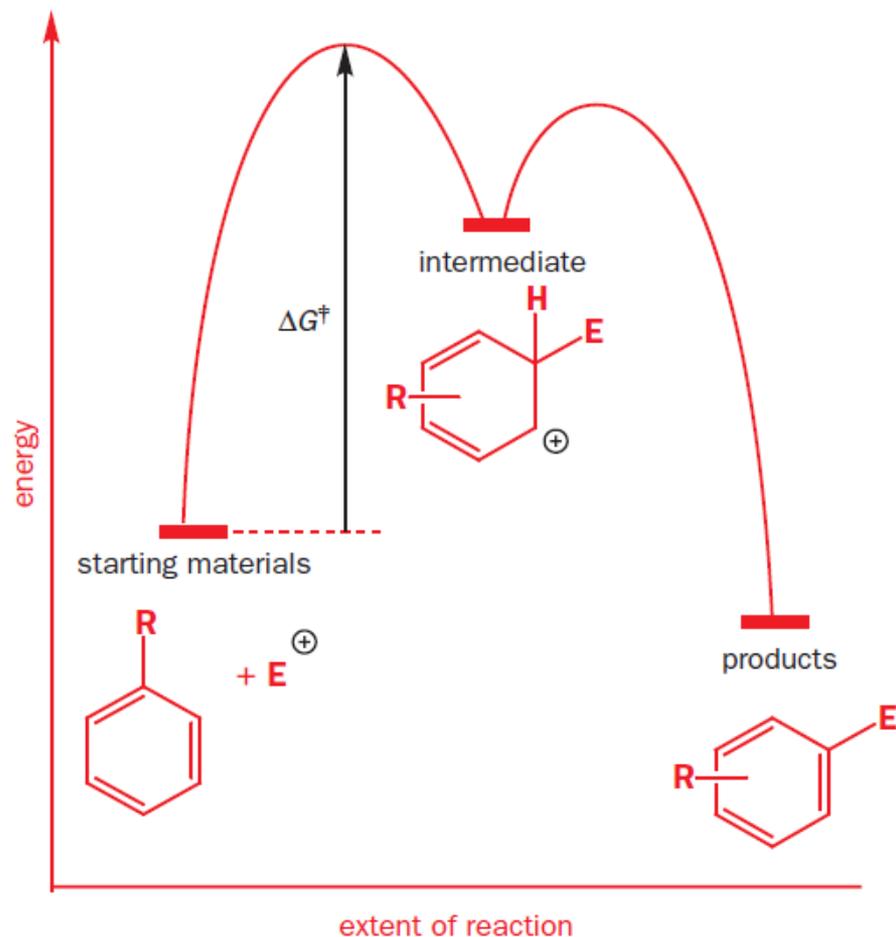


# Orto vs Para

A bromação no exemplo anterior ocorreu exclusivamente em *para* em decorrência do menor impedimento estérico nesta posição.

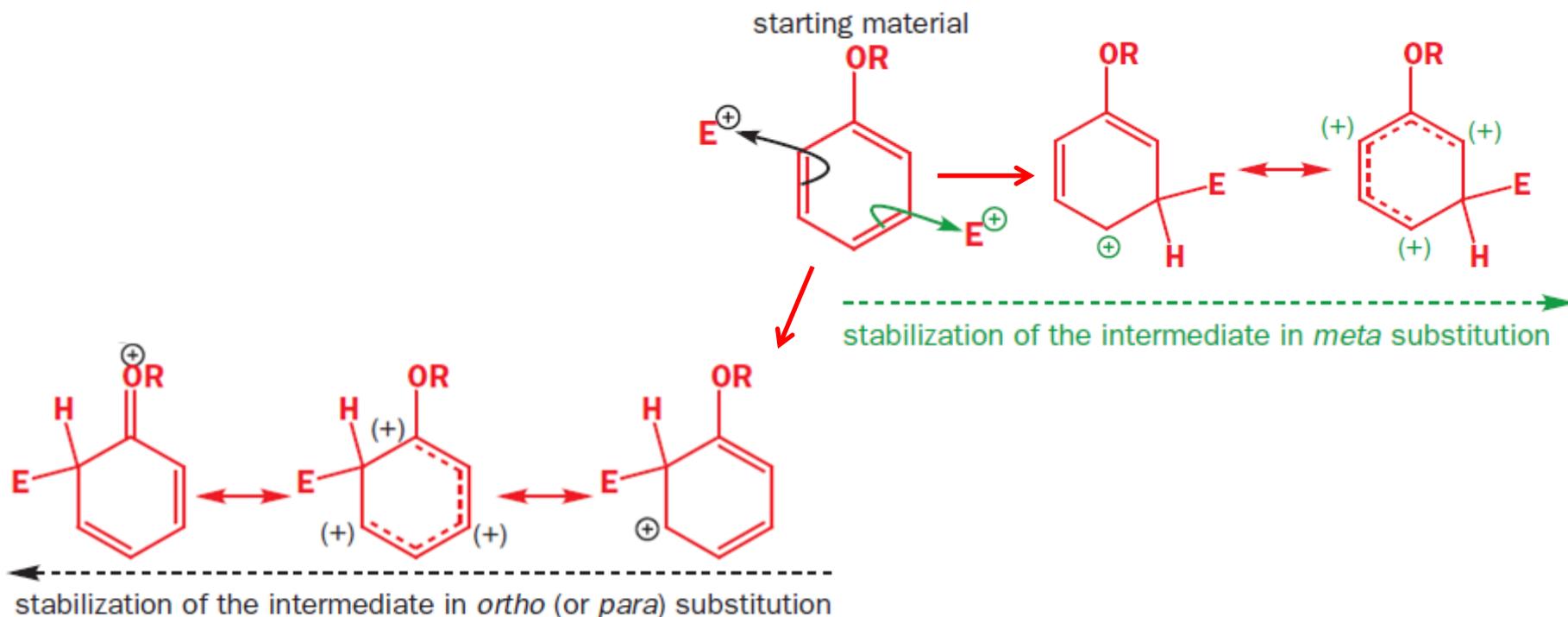


# Observando o ET



Adição eletrofílica em orto, meta ou para a doadores de elétrons ao anel resulta em diferentes valores de  $\Delta G^*$ . A estrutura do ET não é possível de ser determinada, porém pode-se assumir que se assemelhe ao do intermediário formado (postulado de Hammond).

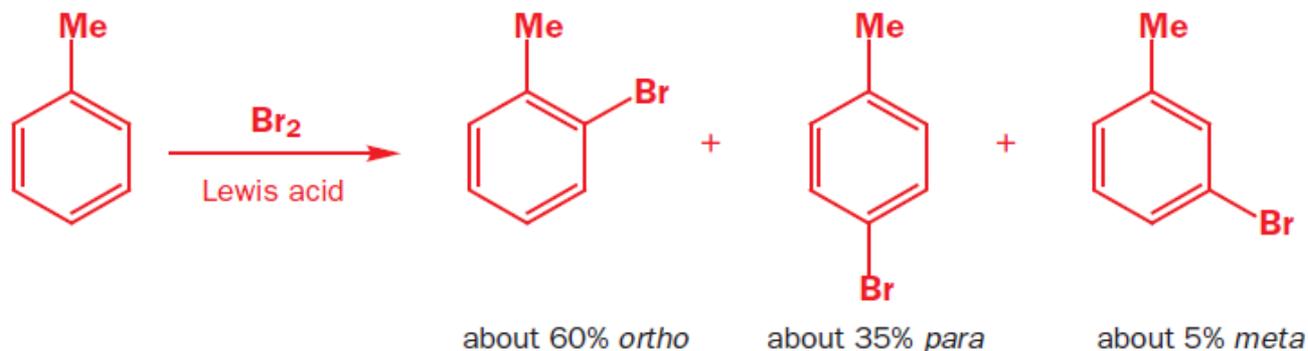
# Observando o ET



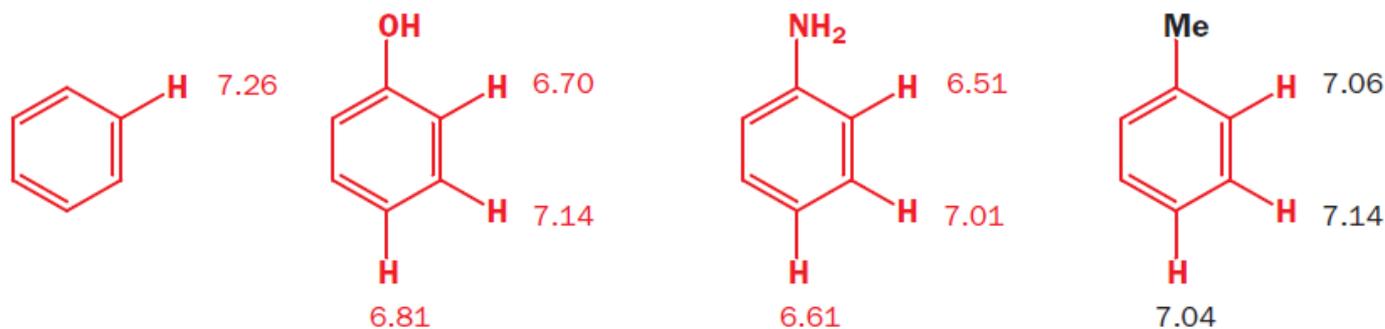
Quando o grupo doador está em *orto* (*para* é o mesmo) observa-se uma estabilização extra. Esta mesma estabilização não é observada quando o grupo doador está em *meta*. Portanto, a energia de ativação para formação do ET em *meta* será muito maior do que em *orto*.

# Substituintes Doadores $\sigma$

A velocidade de bromação do tolueno é 4000 X mais rápida do que a do benzeno e orienta a substituição basicamente em *orto* e *para*.

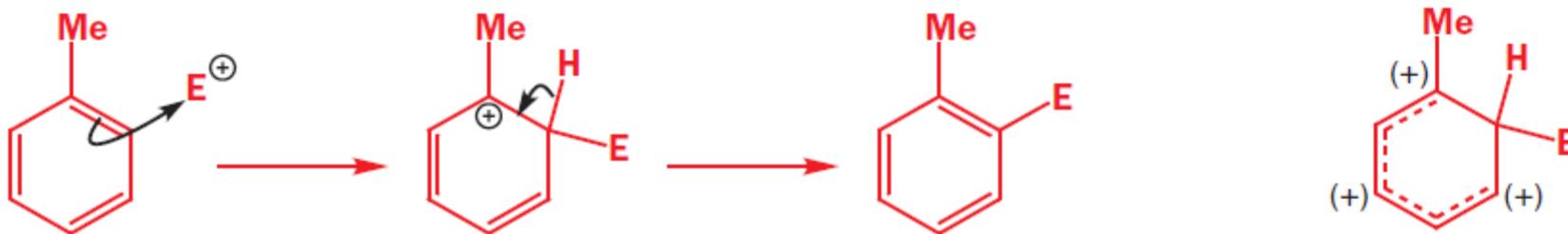


Os deslocamentos no RMN-<sup>1</sup>H para o tolueno mostram uma pequena blindagem nas posições *orto* e *para*. Em virtude desta pequena diferença, observa-se ainda a substituição em *meta*.

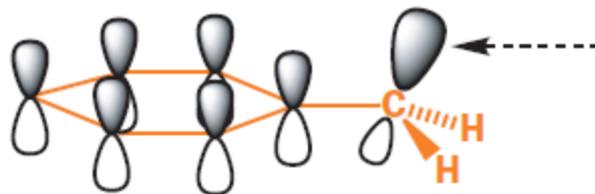


# Doadores $\sigma$ *orto* & *para*

Assim como fenóis e anilinas, grupos alquila ligados ao anel doam elétrons por hiperconjugação em alquil benzenos.

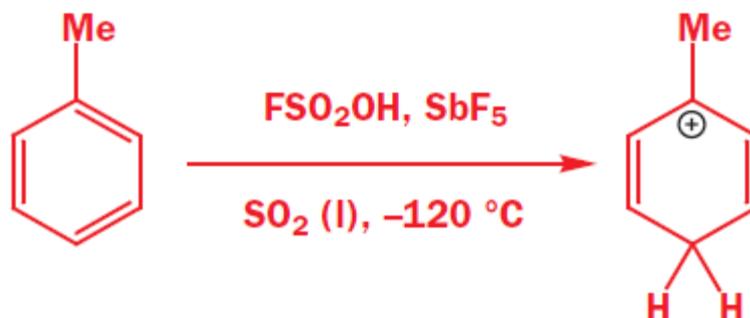


O efeito  $\sigma$  é decorrente da possibilidade de emparelhamento dos orbitais  $sp^3$  com os orbitais p do anel.

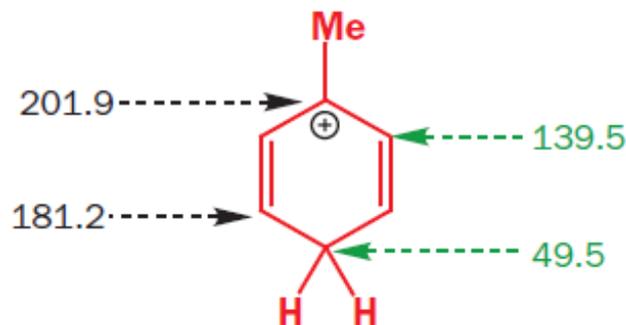


# Doadores $\sigma$ RMN- $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$

A carga positiva é deslocalizada sobre 3 carbonos e estudos de RMN- $^1\text{H}$  mostram que a protonação ocorre em para.

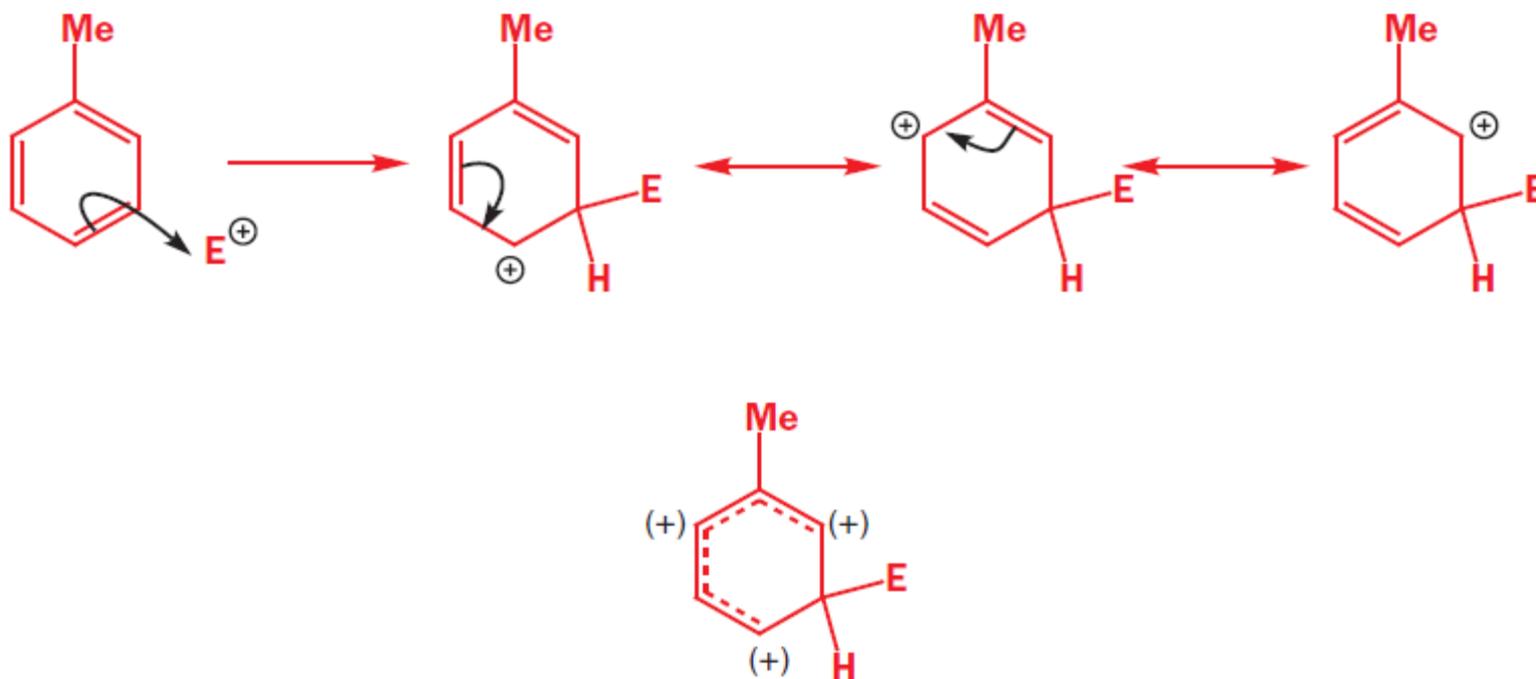


As posições *ipso* (conjugação  $\sigma$  – carbocátion mais estável) e *meta* apresentam grande desblindagem como consequência do carbocátion intermediário formado.



# Doadores $\sigma$ *meta*

Quando o ataque do eletrófilo ocorre em *meta*, o carbocátion terciário mais estável não é formado em *ipso*.



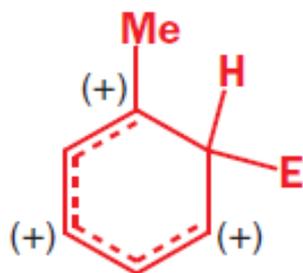
Híbrido de ressonância meta substituído

# Resumo doadores $\sigma$

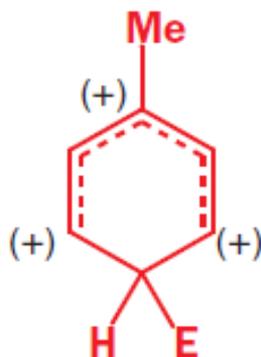
As substituições em *orto* e *para* levam a formação do carbocátion mais estável em *ipso*. A mesma situação não é observada quando a substituição ocorre em *meta*.

favourable intermediates for

*ortho* substitution

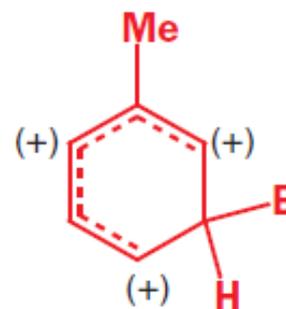


*para* substitution



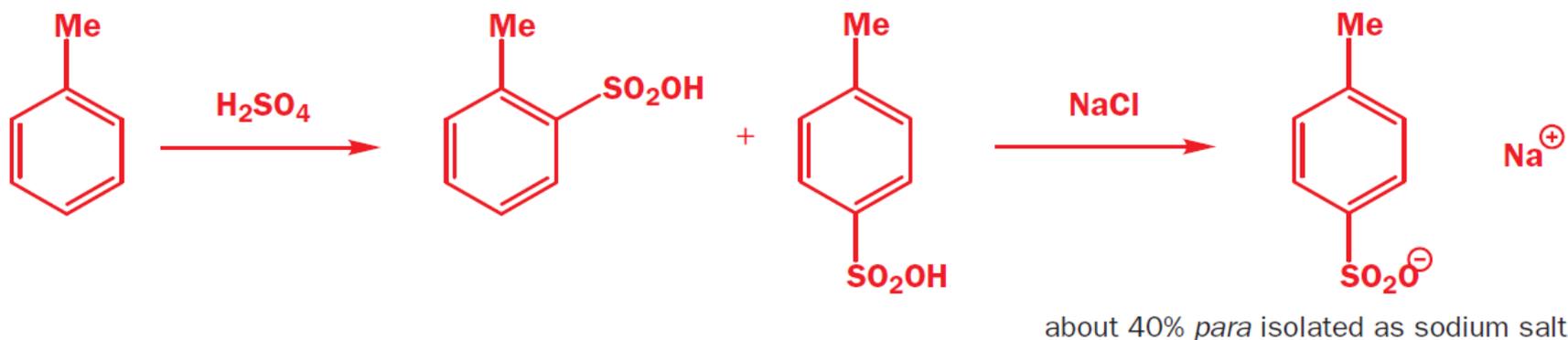
unfavourable intermediate for

*meta* substitution



# Sulfonação do Tolueno

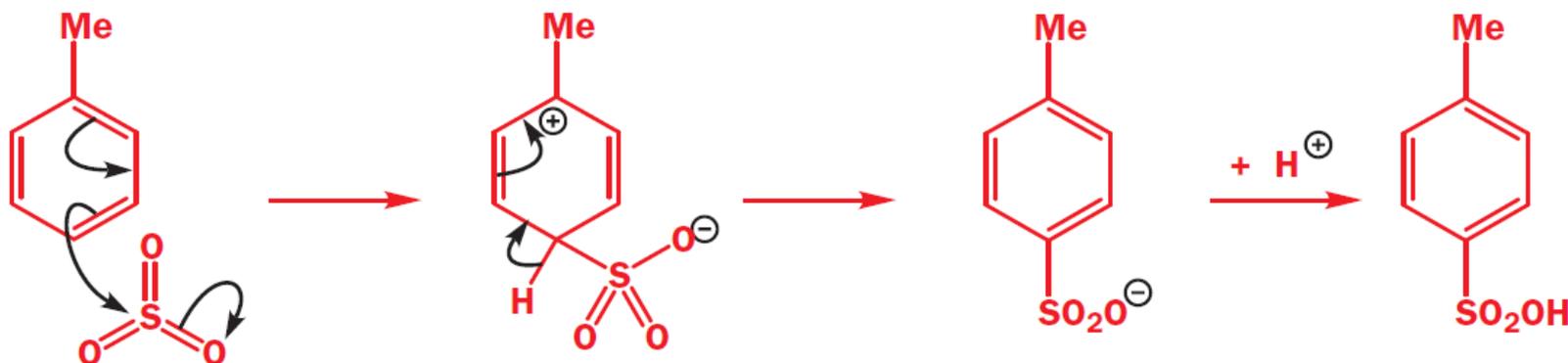
A sulfonação do tolueno leva a uma mistura dos produtos *orto* & *para* monossubstituídos. O ácido *p*-tolueno sulfonil (*p*-TsOH) reage com cloreto de sódio para formar um produto sólido.



O *p*-TsOH é bastante utilizado em síntese orgânica em reações que necessitem um ácido forte como catalisador uma vez que por ser sólido é facilmente manipulável e menos corrosivo que o ácido sulfúrico.

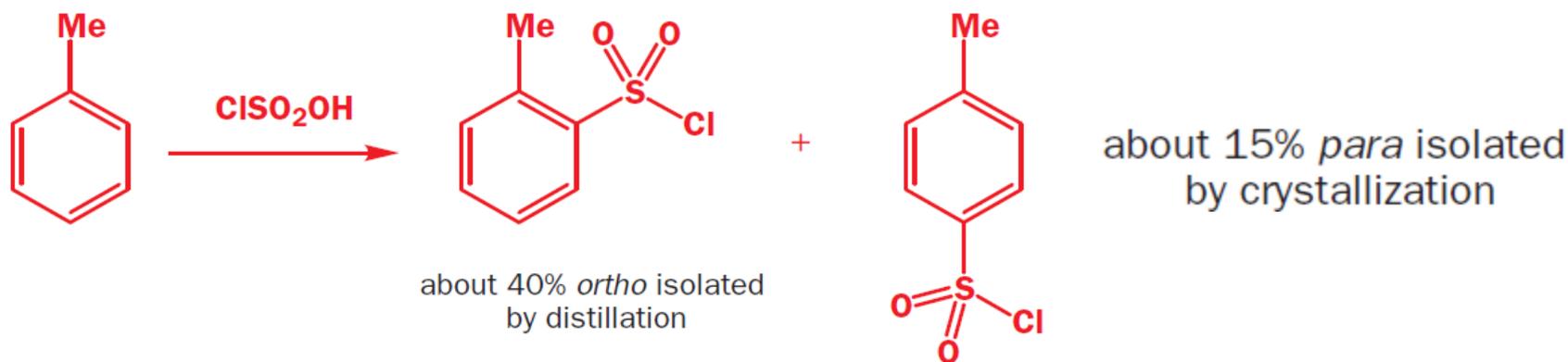
# Sulfonação do Tolueno

Considerando  $\text{SO}_3$  como eletrófilo, pode-se demonstrar a formação do carbocátion intermediário estabilizado em *ipso* pelo ataque em *para*.



# Sulfonação do Tolueno

Alternativamente, pode-se utilizar ácido clorosulfônico nestas reações. Todavia, neste caso, o produto majoritário será obtido em *ortho*.

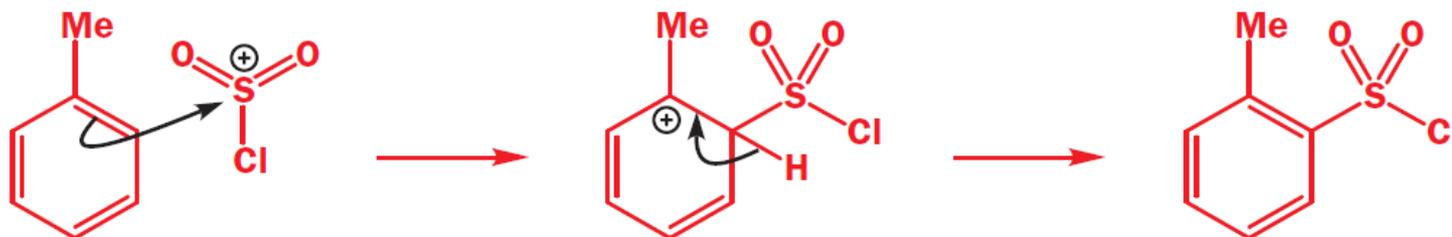


Não há necessidade de utilização de ácidos de Lewis. Veja que o GS aqui é o OH (na forma de  $\text{H}_2\text{O}$ ) e não o cloreto. Assim, tem-se a clorossulfonação ao invés de sulfonação.



# Sulfonação do Tolueno

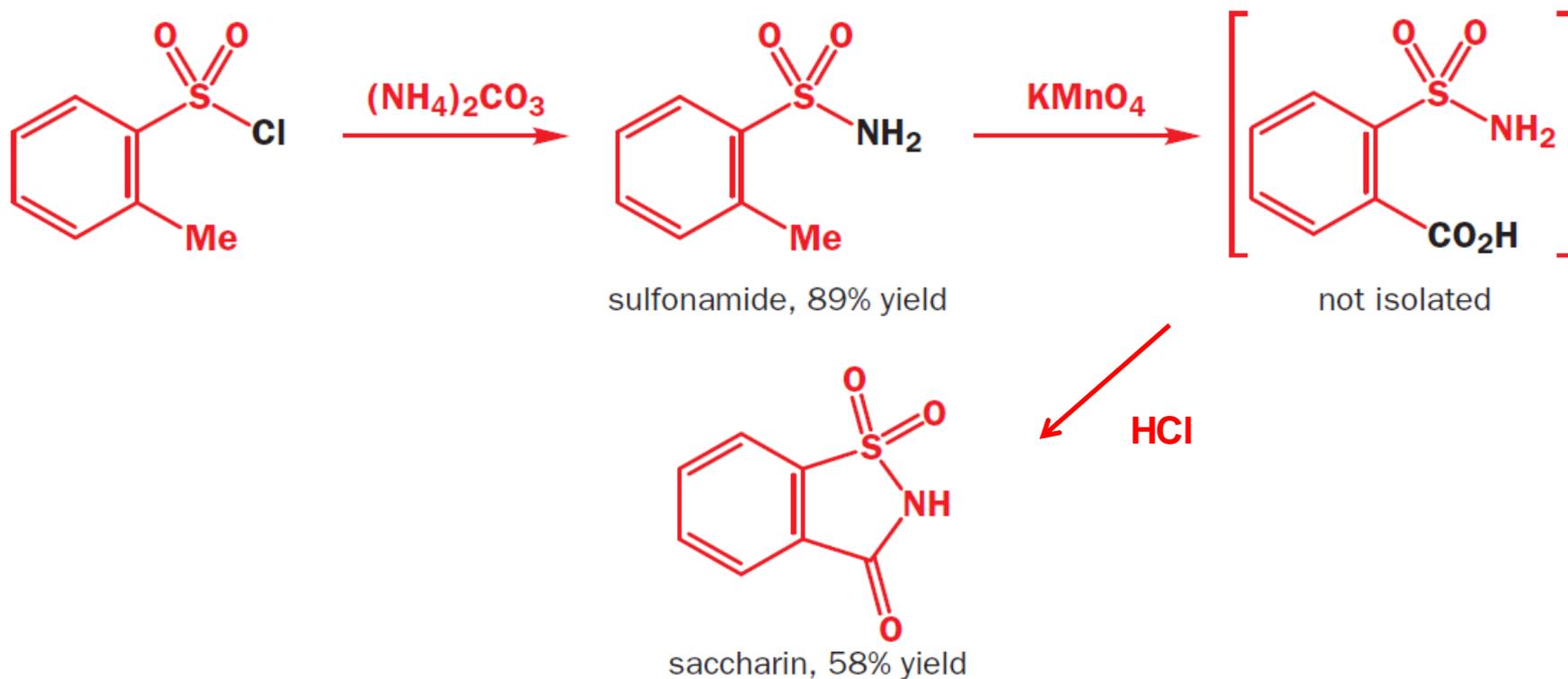
Ao desenhar o mecanismo coloca-se a carga positiva em *ipso*. Neste caso, não há tratamento com NaCl e o produto é purificado por destilação.



A preferência pela substituição em *para* na **sulfonação** e em *orto* para clorossulfonação é um indicativo que estas reações sejam **reversíveis**.

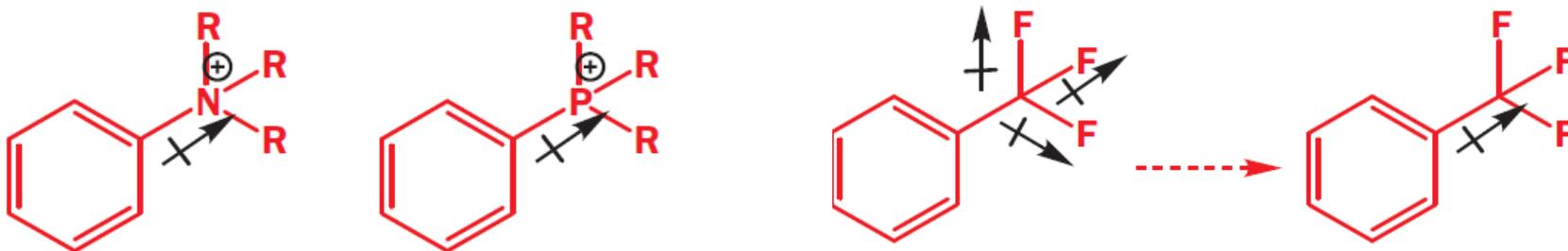
# Síntese da Sacarina

A regiosseletividade dessas sulfonações pode ser explorada para síntese do adoçante sacarina.



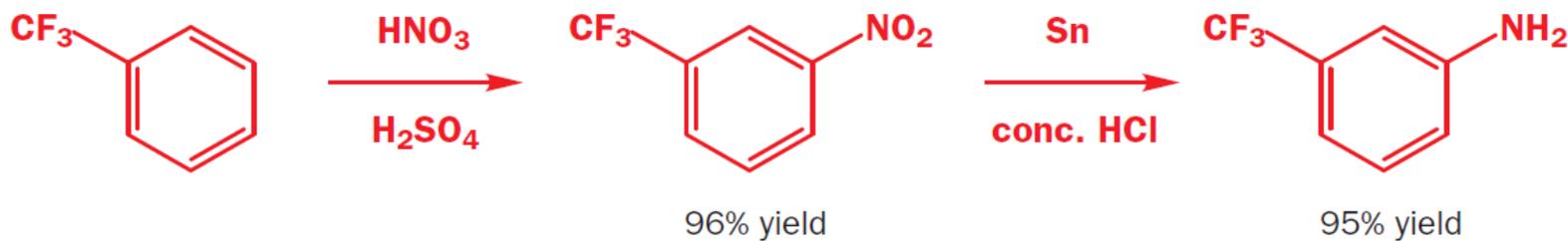
# Substituintes eletronegativos: *meta*

Substituintes retiradores de elétrons diminuem a densidade eletrônica no anel aromático diminuindo a reatividade frente a substituição eletrofílica.

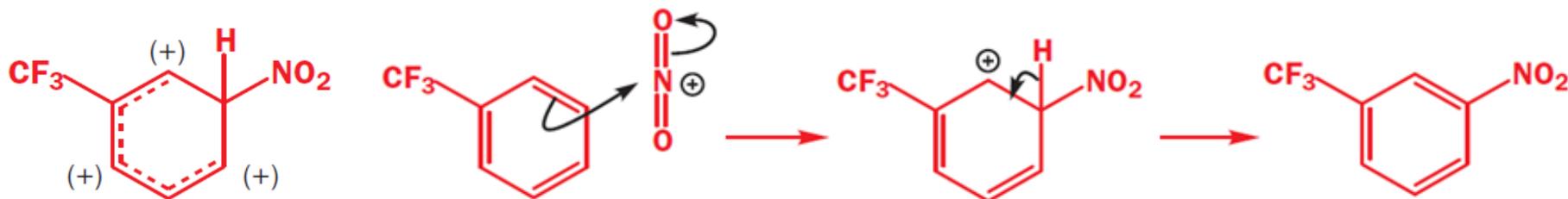


# Substituintes eletronegativos: *meta*

Ao desativar o anel aromático, o forte grupo retirador de elétrons  $\text{CF}_3$  acaba dirigindo a substituição em *meta*. Subsequente redução do nitro leva a anilina com substituinte em *meta*.

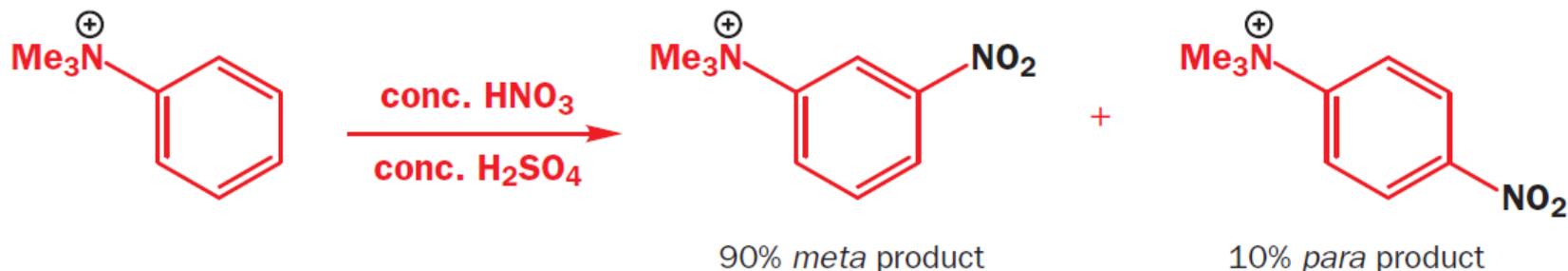


O híbrido de ressonância mostra claramente que as posições *orto* e *para* estão pobres em elétrons levando a substituição em *meta*.



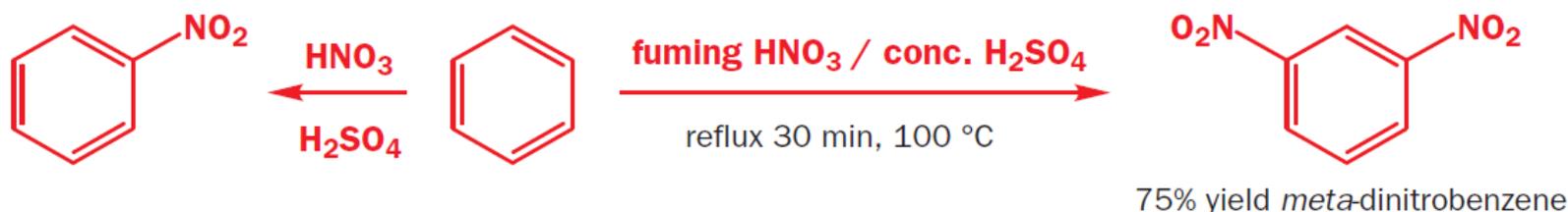
# Substituintes eletronegativos: *meta*

A nitração do feniltrimetilamônio ocorreu quase que exclusivamente em *meta*. Porém, esta reação é  $10^7$  vezes mais lenta que a nitração do benzeno.

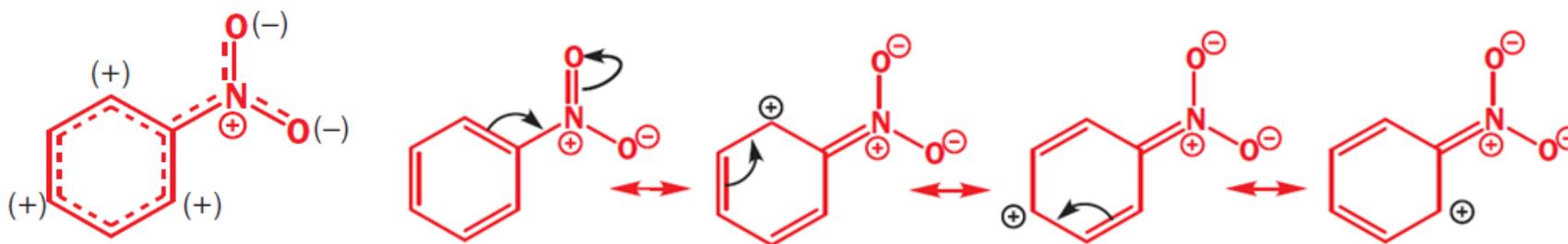


# Retiradores por Conjugação: NO<sub>2</sub>

A adição de um primeiro grupo nitro ao benzeno é realizado a partir de ácido nítrico e ácido sulfúrico. No entanto, a adição do segundo nitro ocorre em condições muito mais drásticas, porém em *meta*.

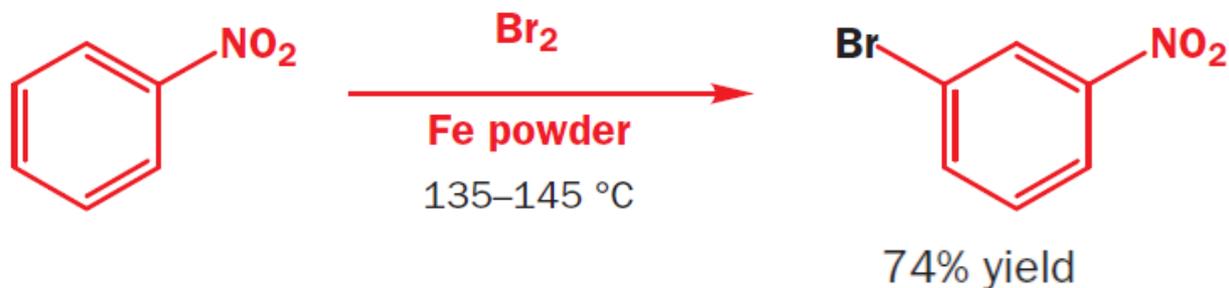


O grupo nitro retira elétrons do anel por conjugação desativando fortemente as posições *orto* e *para*, além de tornar a segunda nitração, mesmo utilizando-se um eletrófilo forte, seja difícil.

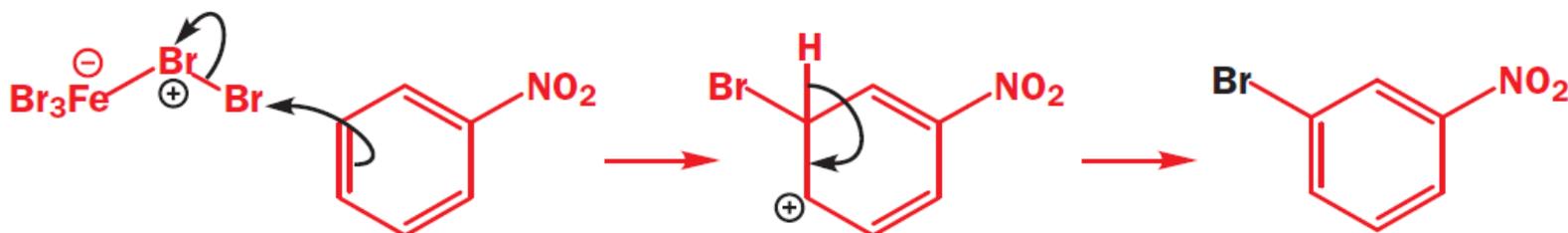


# Retiradores por Conjugação: NO<sub>2</sub>

Reação de nitrobenzeno com bromo molecular, na presença de ferro como catalisador e aquecimento leva ao produto mono-bromado.



## Mecanismo



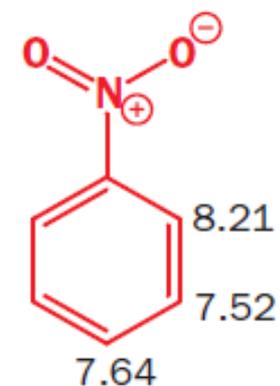
# Retiradores de elétrons RMN-<sup>1</sup>H

## Efeito retirador por ressonância

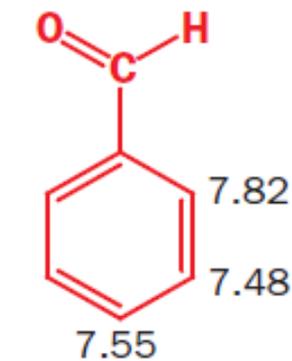


7.26

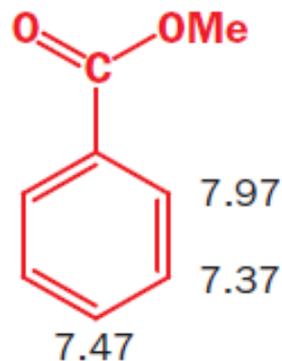
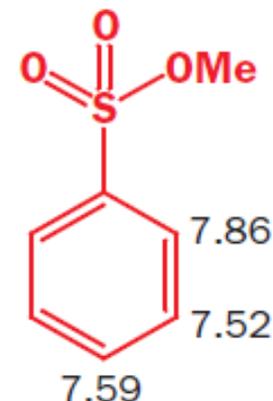
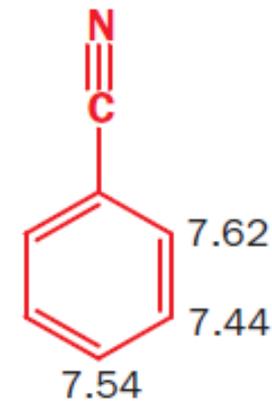
Perceba que os deslocamentos para os hidrogênios em *orto*, *meta* e *para* de todos os derivados abaixo são a campo mais baixo do que os do benzeno. Porém, este efeito é menos pronunciado em meta. Nitro é retirador mais forte.



nitrobenzene



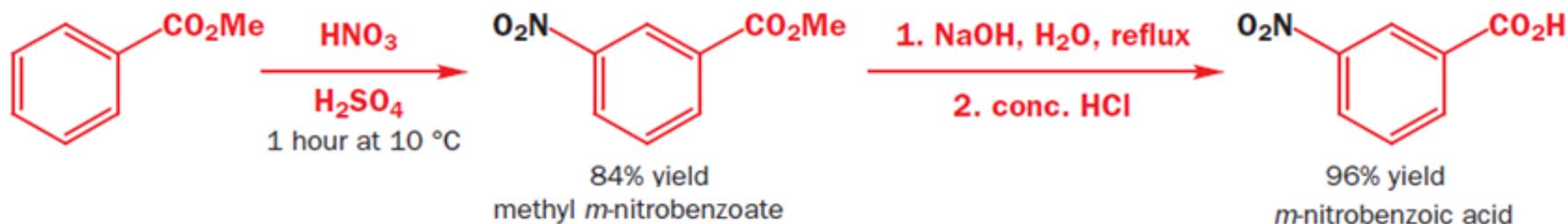
benzaldehyde

methyl  
benzoatemethyl  
benzenesulfonate

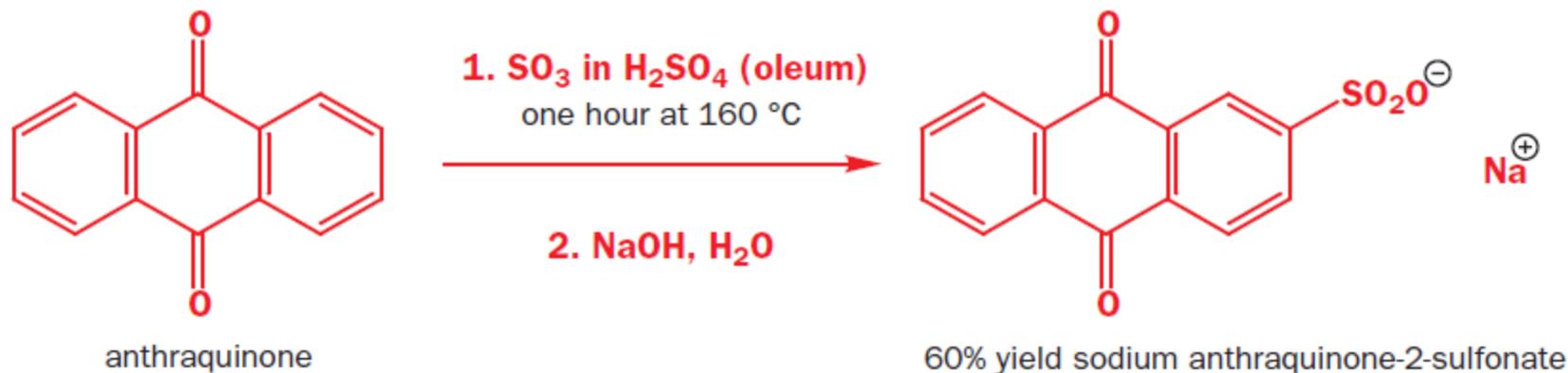
benzonitrile

# Exemplos

Utilizando-se benzoato de metila a nitração ocorre facilmente.  
Subsequente hidrólise leva ao ácido *m*-nitrobenzóico.

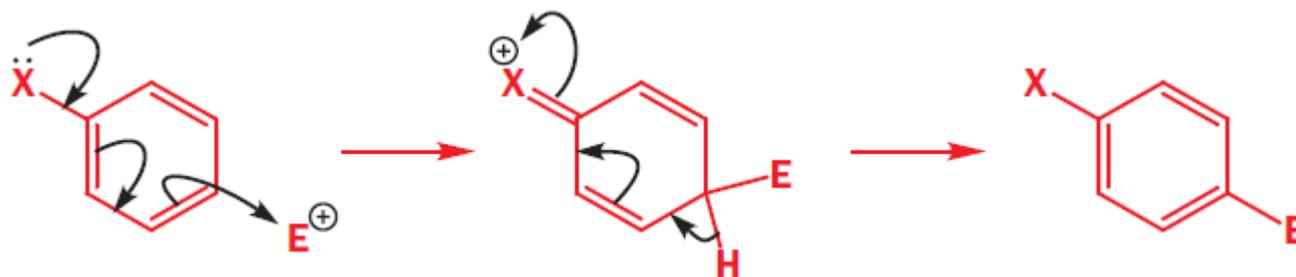


Reação de antraquinona com *oleum* leva a monosubstituição mesmo utilizando-se condições drásticas.



# Halogênios

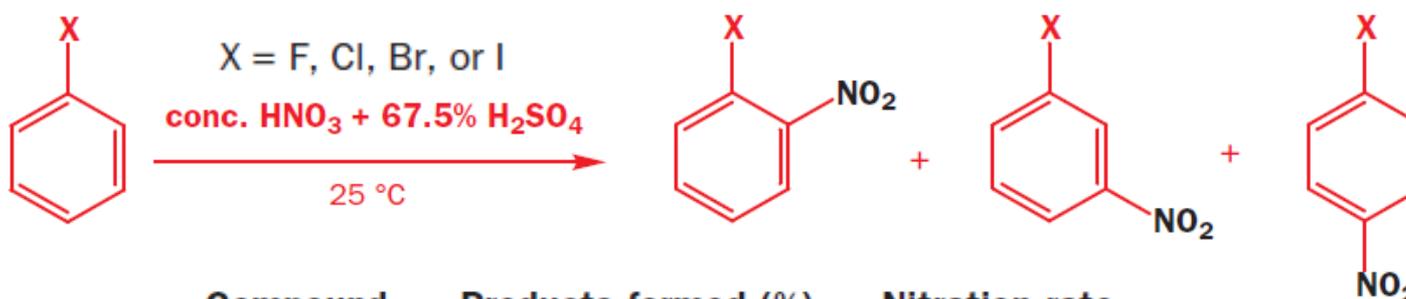
Halogênios são diretores *orto* e *para*, porém são desativantes do anel. Claramente percebe-se que existem efeitos antagônicos ocorrendo: retirada de elétrons devido a eletronegatividade e compartilhamento dos pares de elétrons não ligantes com os orbitais p do anel.



X = F, Cl, Br, or I

# Nitração de fenil halogenetos

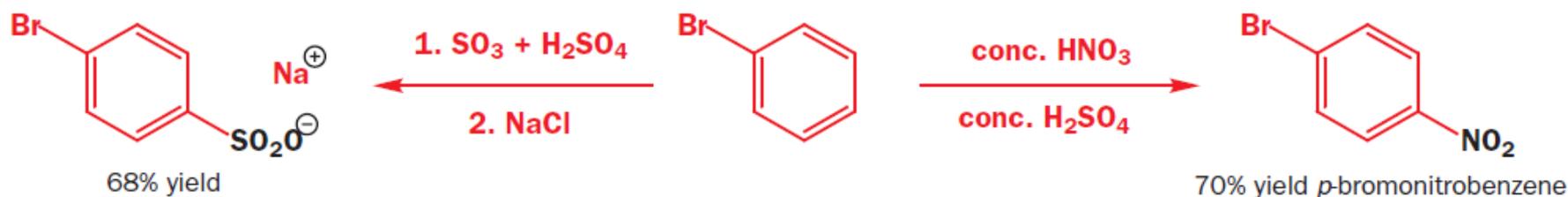
As velocidades de nitração dos fenil halogenados é menor do que a do benzendo, mostrando que estes substituintes desativam o anel. Porém, a substituição em *meta* é mínima em todos os casos. Substituintes mais eletronegativos fazem com que o carbono *orto* sinta mais seu efeito retirador de elétrons. Fluor, por ter os pares não ligantes em orbital 2p consegue maior conjugação com o anel e por isso reage mais rapidamente na série.



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

# Sulfonação & Nitração

Em termos práticos pode-se preparar derivados mono-substituídos na posição *para* como produtos majoritários.



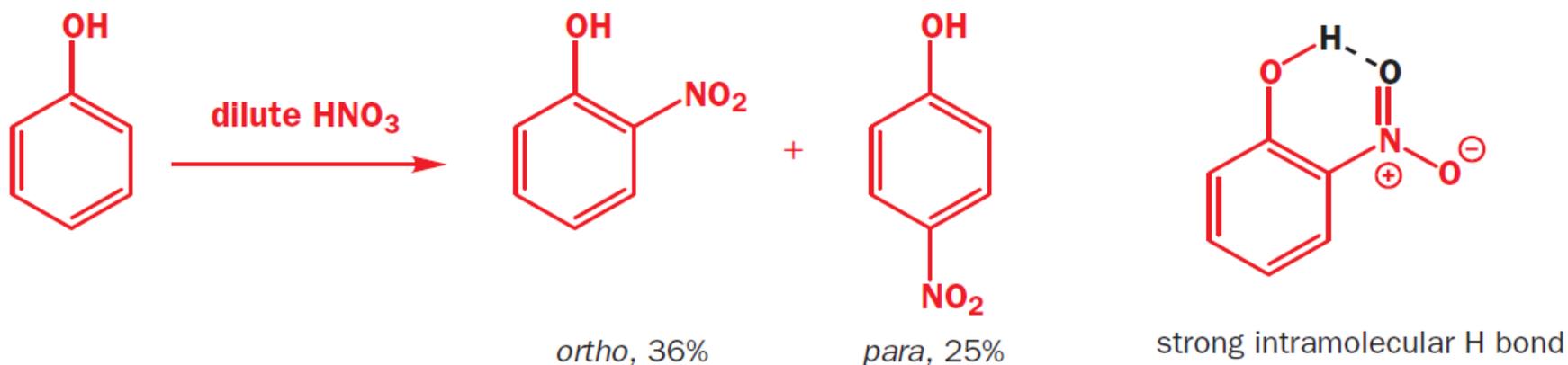
# Resumo

Electronic effect	Example	Activation	Direction
donation by conjugation	$-\text{NR}_2, -\text{OR}$	very activating	<i>ortho, para</i> only
donation by inductive effect	alkyl	activating	mostly <i>ortho, para</i> but some <i>meta</i>
donation by conjugation <i>and</i> withdrawal by inductive effect	F, Cl, Br, and I	deactivating	<i>ortho</i> and (mostly) <i>para</i>
withdrawal by inductive effect	$-\text{CF}_3, -\text{NR}_3^+$	deactivating	<i>meta</i> only
withdrawal by conjugation	$-\text{NO}_2, -\text{CN}, -\text{COR}, -\text{SO}_3\text{R}$	very deactivating	<i>meta</i> only

# Seletividade

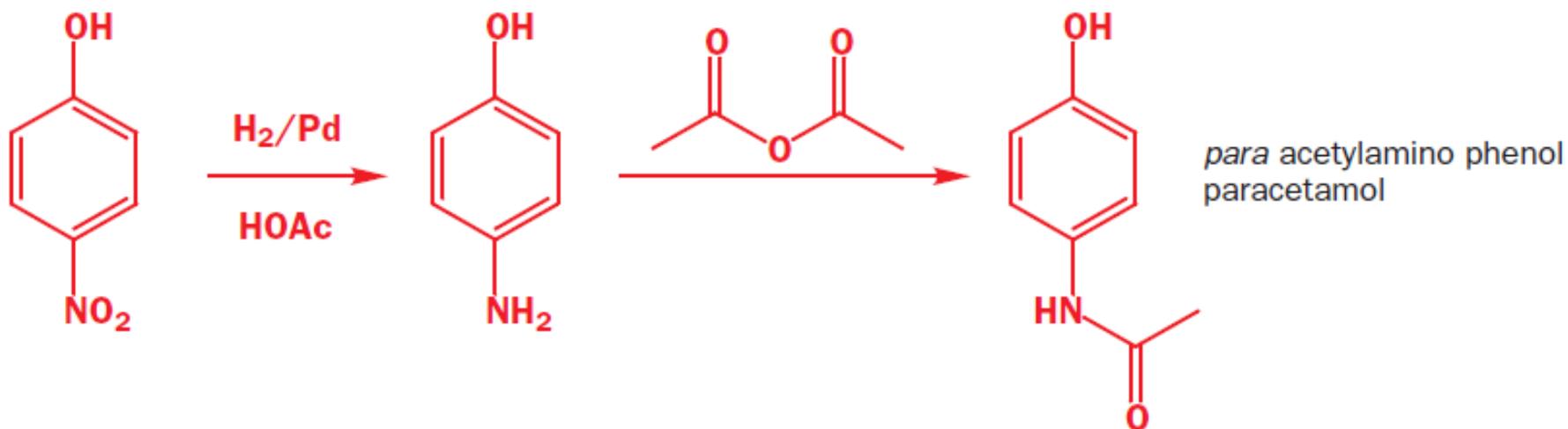
## Como impedir a formação de múltiplos produtos?

Fenol é muito reativo, porém pode-se diminuir sua reatividade utilizando-se ácido nítrico diluído. A concentração de  $\text{NO}_2^+$  baixa não importa visto a grande reatividade desse reagente. O produto *orto*-substituído possui um menor ponto de ebulição devido a ligação de hidrogênio intramolecular e pode ser separado por destilação.



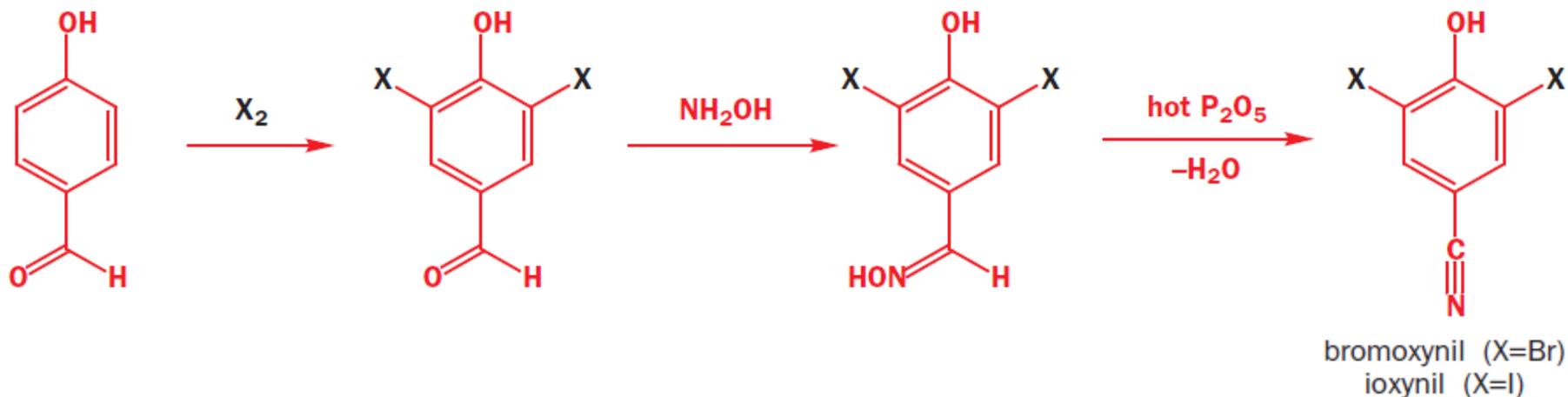
# Síntese do Paracetamol

O isômero para é utilizado para preparação do analgésico paracetamol.

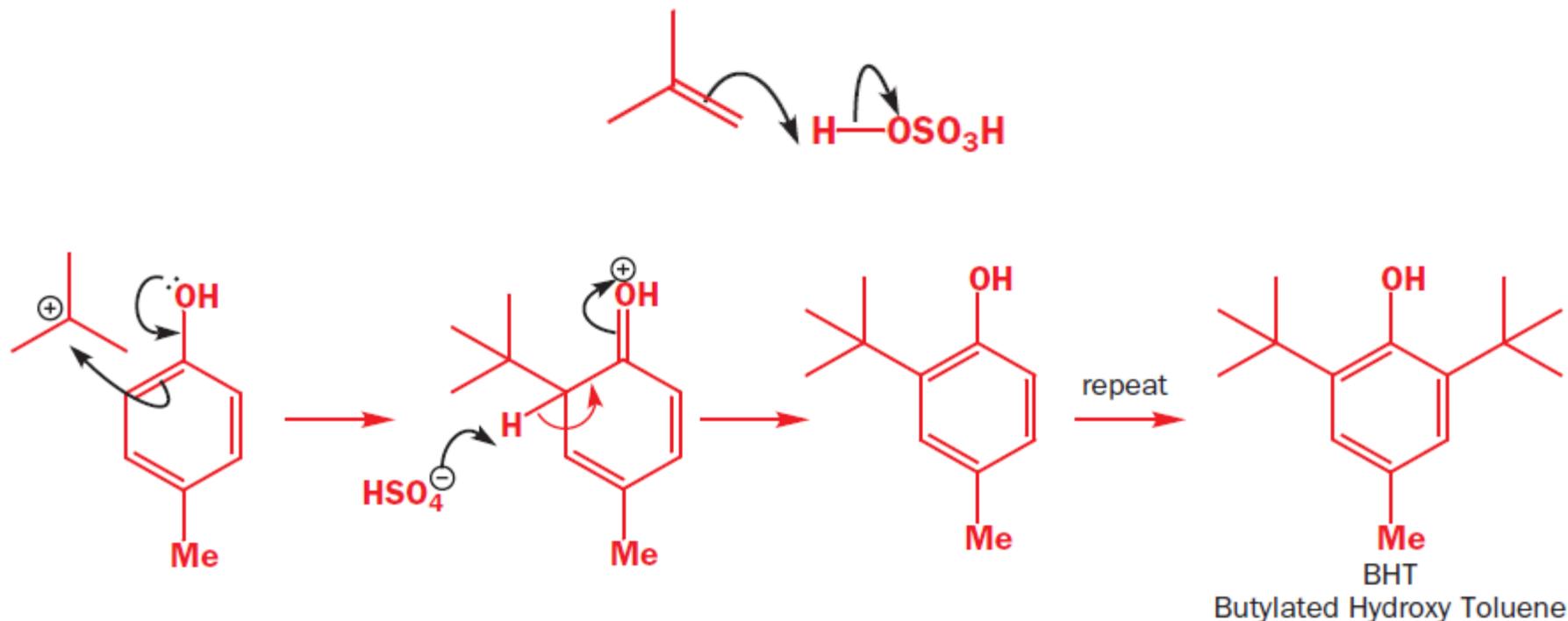


# Competição entre Substituintes

Substituintes podem competir ou cooperar no efeito diretor em novas substituições. O esquema abaixo apresenta a síntese de dois **herbicidas** onde a primeira etapa ocorreu pela cooperação na halogenação da posição *orto* em relação ao fenol e *meta* em relação ao aldeído.



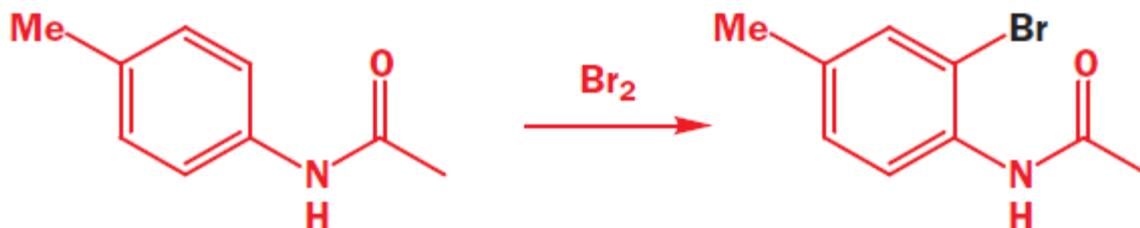
# Competição entre Substituintes



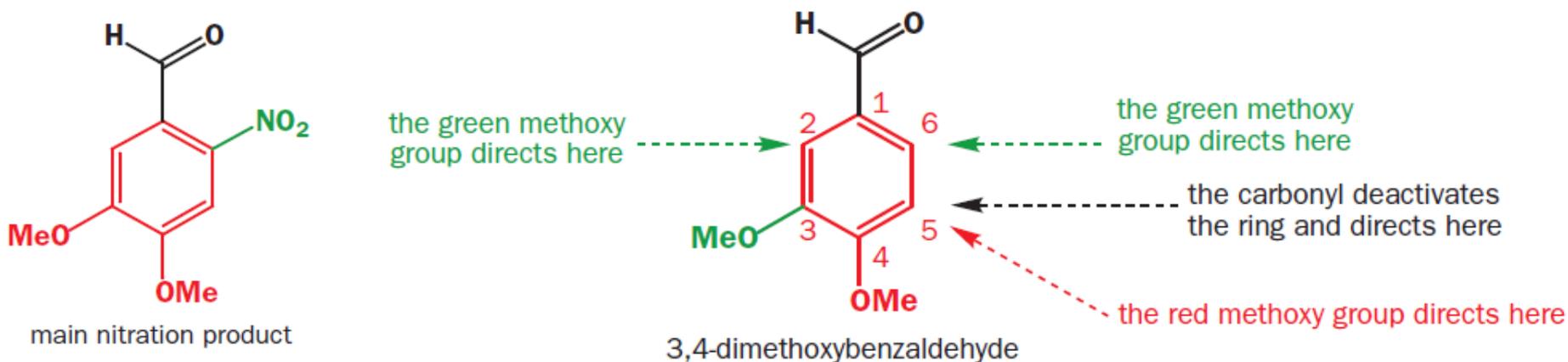
Preparação do conservante de alimentos BHT

# Competição entre Substituintes

A bromação ocorreu em *meta* a metila, pois o nitrogênio, mesmo protegido, é um diretor *orto* muito forte (*para* está impedida pelo Me).



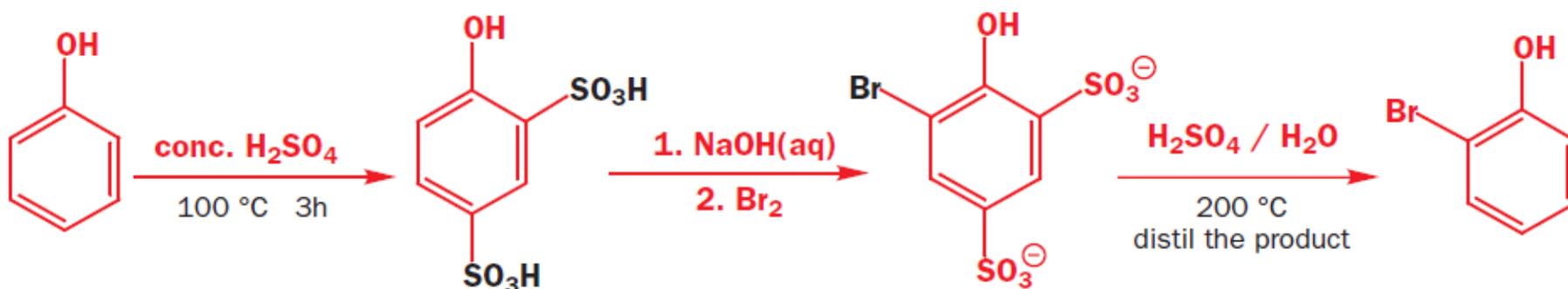
Abaixo, a posição 6 ocorreu principalmente devido ao impedimento estérico. Um dos grupos metoxi ajudou na direção.



# Revisão de métodos & Seletividade

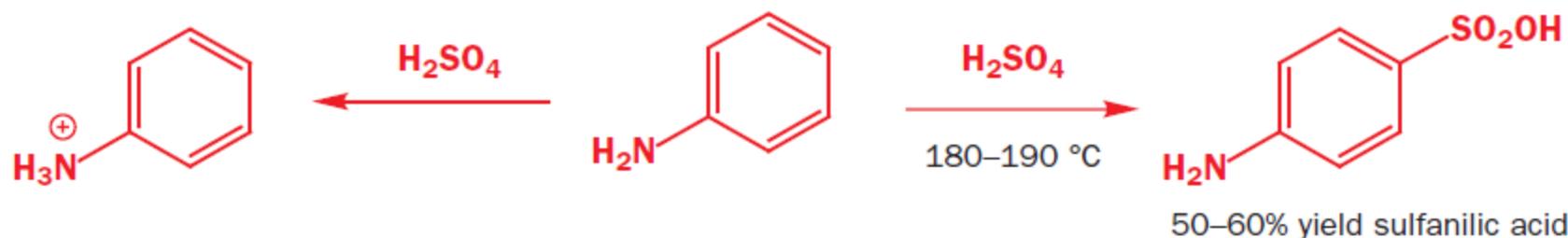
## Sulfonação

Como visto anteriormente, a sulfonação é reversível. Assim, pode-se dirigir a bromação na posição 6 pela sulfonação do fenol seguindo de halogenação e retirada dos grupos  $\text{SO}_3$ .

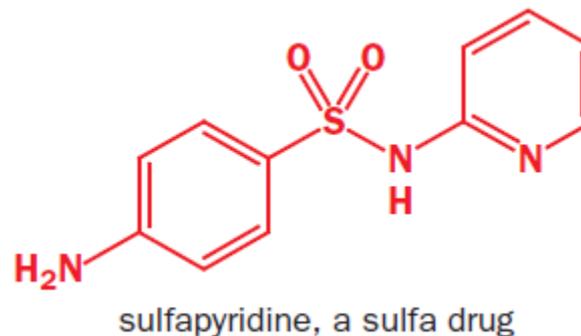
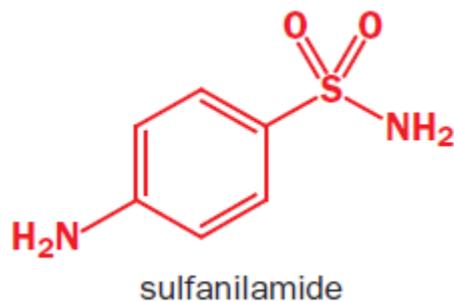


# Revisão de métodos & Seletividade

A sulfonação da anilina é um resultado inesperado, visto que sua protonação é iminente levando ao amônio que dirige em *meta*.



Existem duas explicações para formação do produto observado: pequena quantidade da anilina leva ao produto *para*; reversibilidade da sulfonação leva ao produto estericamente menos impedido (*para*).



**Primeiros antibióticos**

# Sais de Diazônio

