

QUIMICA ORGÂNICA TEÓRICA 2B

Substituição Nucleofílica Aromática

Prof. Gustavo Pozza Silveira

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

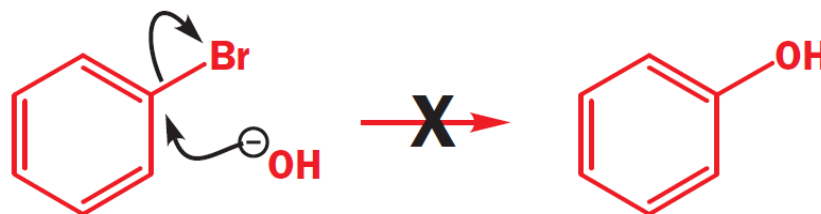
Sala 211 (43133)



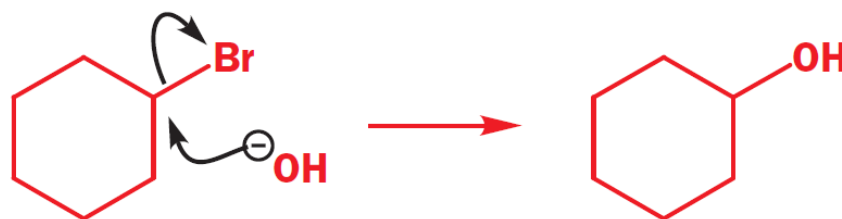
biolab

Substituição Aromática Nucleofílica

A simples substituição de brometo por íons hidróxido não ocorre. Por que?



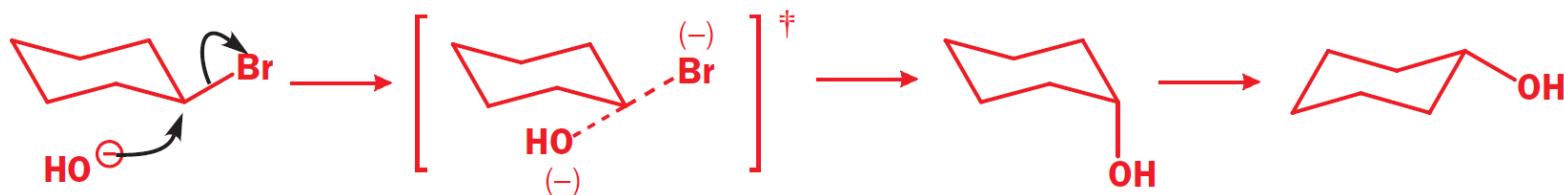
No entanto, substituição de $-\text{OH}$ via $\text{S}_{\text{N}}2$ pode ser realizada utilizando-se bromocicloexano. Portanto, pode-se concluir que a reatividade dos sistemas é diferente.



Substituição Nucleofílica S_N2

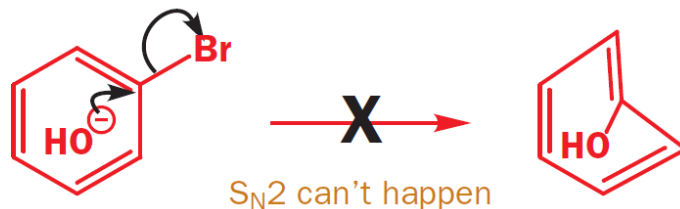
(relembrando)

O ataque do nucleófilo ocorre no orbital anti-ligante σ . Isto é perfeitamente possível no anel alifático.



A linha de ataque está
fora do plano do anel

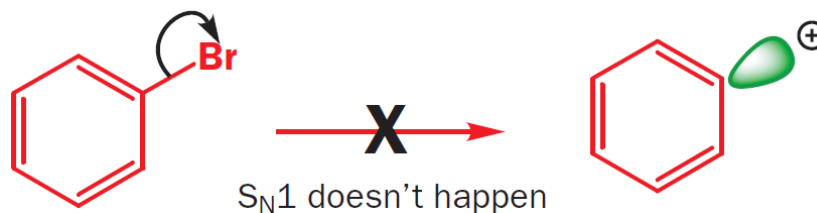
Por sua vez, para que a reação proceda por este mesmo mecanismo, a aproximação do nucleófilo deveria ocorrer no plano do anel aromático.



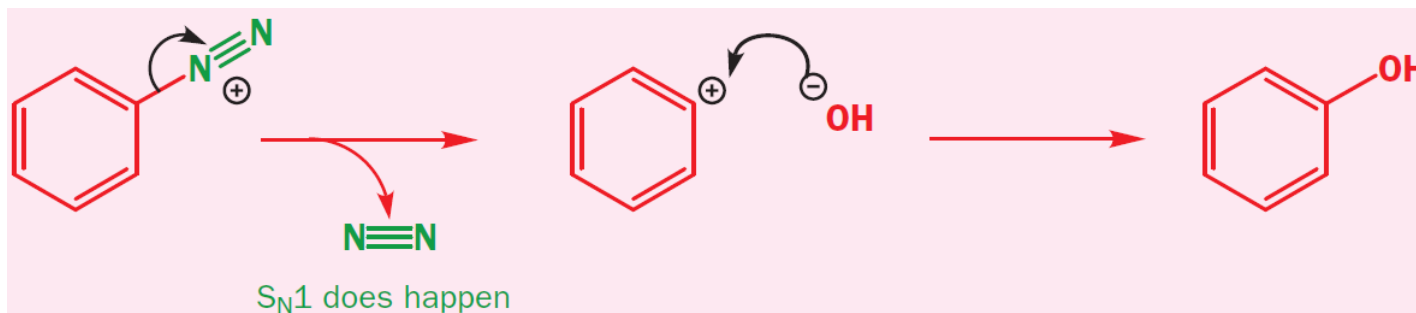
Substituição Nucleofílica S_N1

(relembrando)

A formação de um carbocátion (mecanismo S_N1) é muito desfavorável. Carbocátions são trigonais e o orbital vazio é o p. Neste caso o orbital p está envolvido na ressonância do anel e o carbocátion a ser formado estaria no orbital sp².



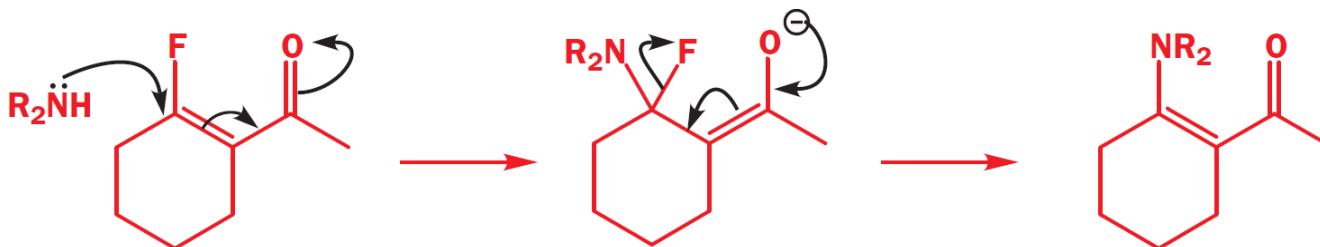
Excessão: sais de diazônio. N₂ gasoso é o melhor grupo de saída conhecido e permite a formação de tal carbocátion inesperado.



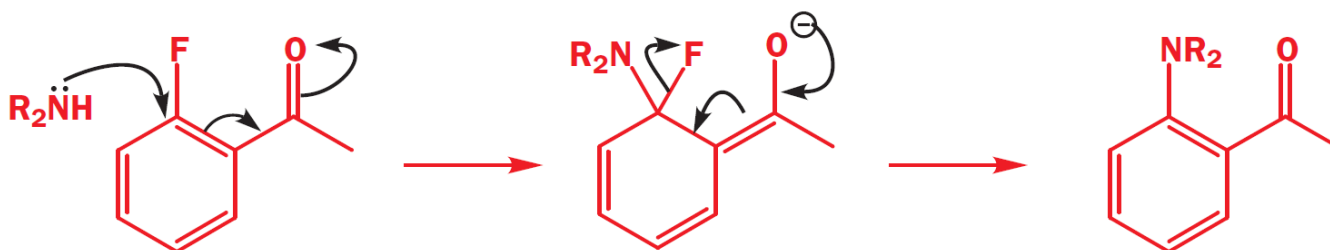
Mecanismo de Adição seguido de Eliminação

O mecanismo mais importante para S_NAr envolve uma reação de substituição conjugada (veremos mais a fundo esta reação na segunda área da disciplina).

Para entendê-lo, considere a adição conjugada de uma amina secundária, seguida de eliminação de fluoreto.

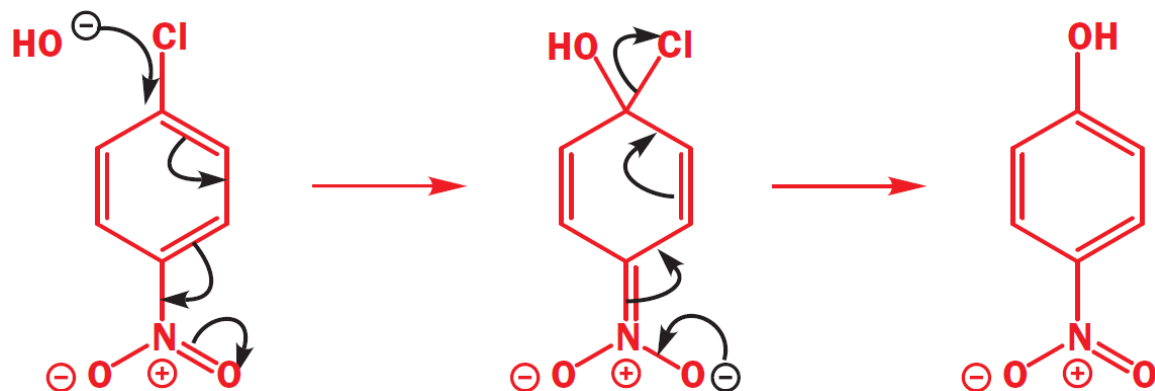


O mecanismo de S_NAr é bastante semelhante, basta considerarmos mais duas ligações π no anel.



Mecanismo Adição-Eliminação

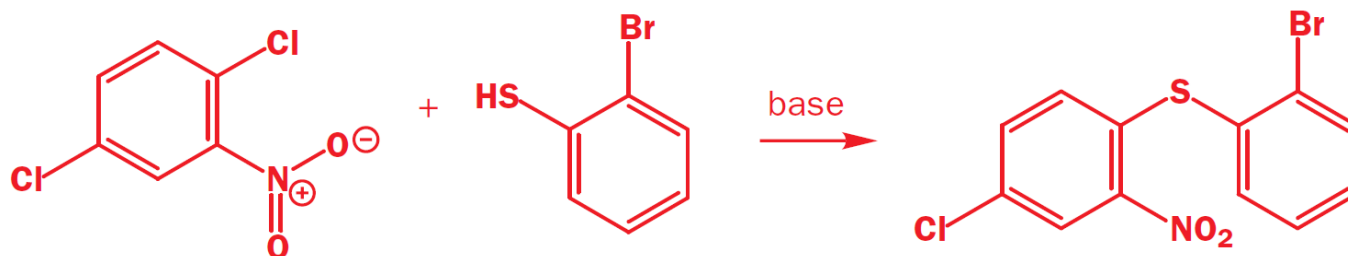
Portanto, o mecanismo S_NAr envolve sempre uma reação de adição do nucleófilo (OH⁻, neste caso), seguido da eliminação do grupo de saída (Cl⁻, neste exemplo).



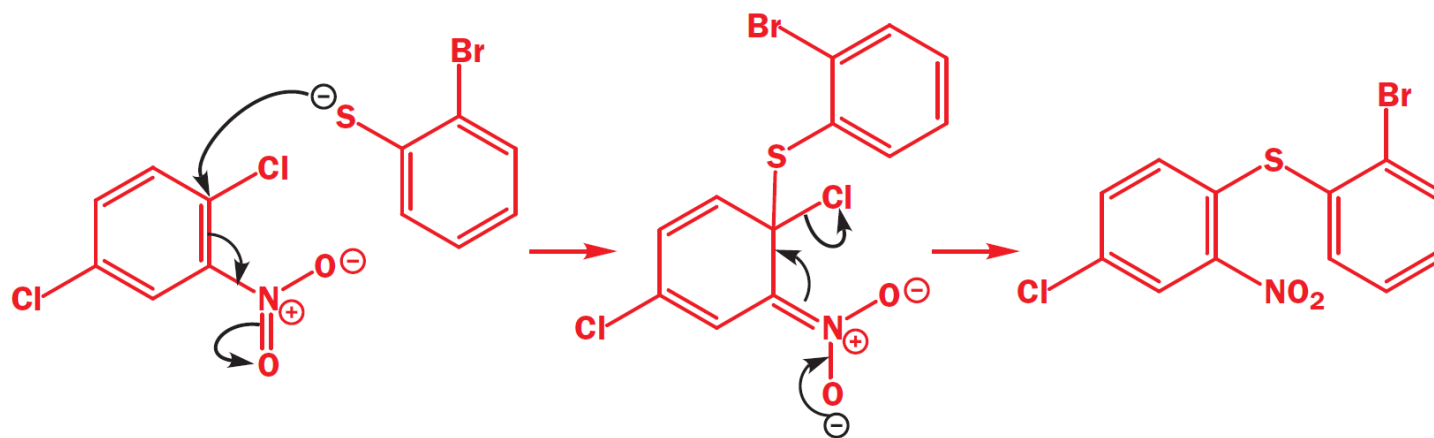
Para possibilitar a reação utiliza-se um grupo retirador de elétrons. Neste exemplo, foi utilizado o grupo nitro em *para*.

Regiosseletividade - Exemplo

No exemplo abaixo, a molécula possui dois grupos cloro. Porém a adição ocorre apenas no cloro *orto* ao grupo nitro.

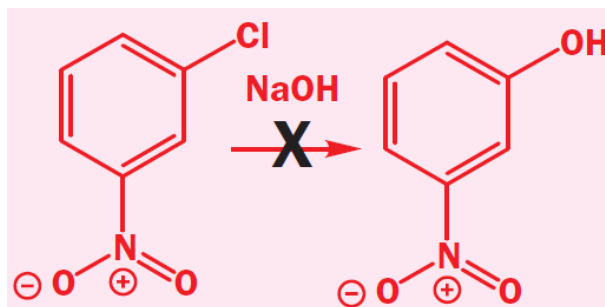


Mecanismo: a adição conjugada só é possível com o grupo em *orto*.



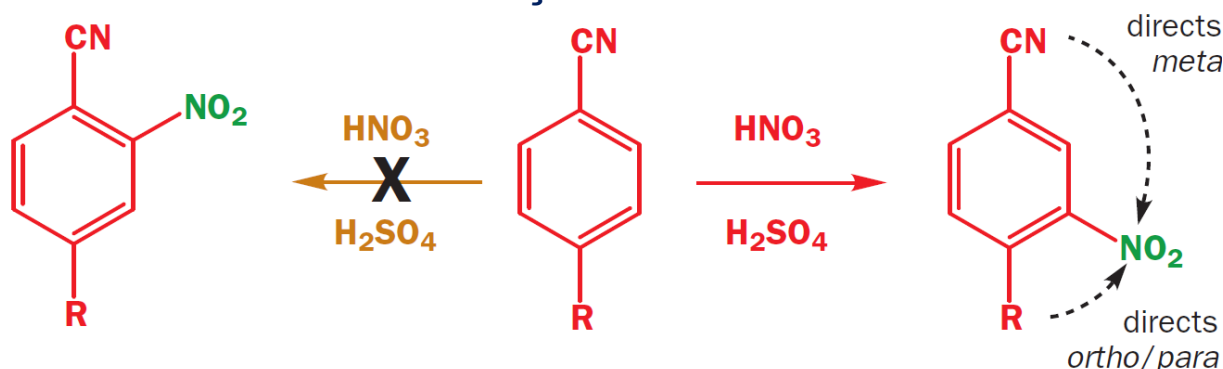
Exercício

A mesma reação não seria possível caso o grupo nitro estivesse em *meta*. Explique esse resultado através do desenho dos intermediários a serem formados.

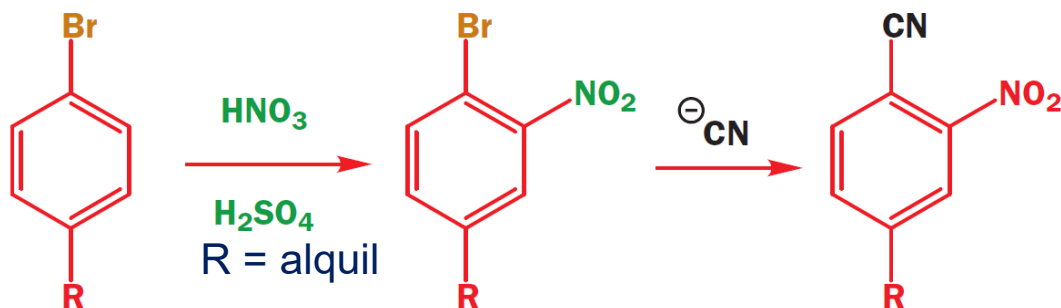


Regiosseletividade

Como adicionar o grupo nitro *orto* à CN? Grupos retiradores de elétrons como o cianeto são desativantes do anel e dirigem a nitração em *meta*. A regiosseletividade é ainda intensificada pelo grupo alquila o qual dirige a nitração em *orto*.

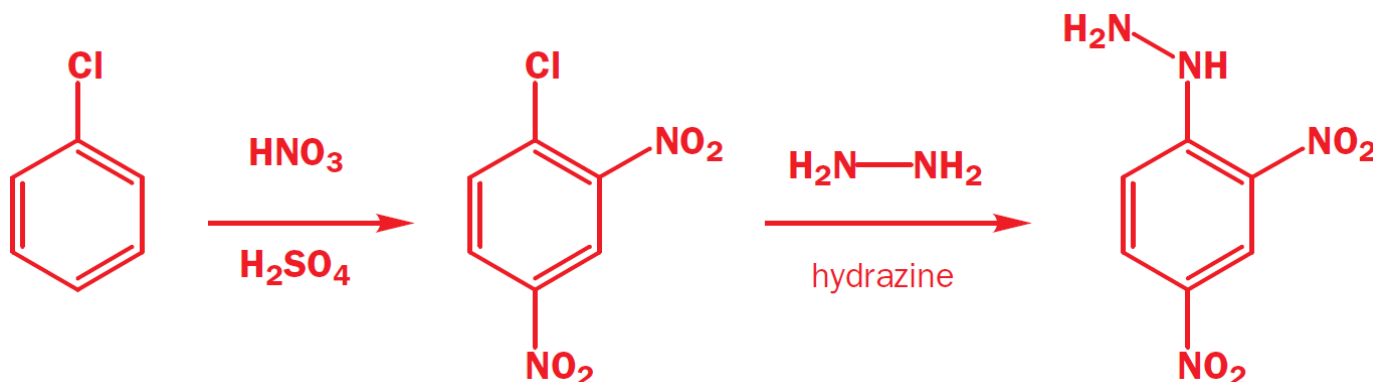


O grupo nitro é adicionado ao anel aromático por SEAr. Perceba que existe uma lógica para a adição deste grupamento. Haletos dirigem a nitração em *orto*, *para*.



Preparação DNPH

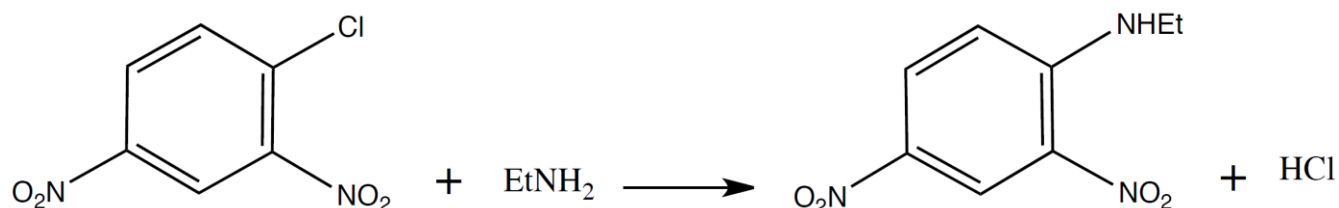
A presença de um segundo grupo nitro no anel aromático em posição *orto* ou *para* torna o cloro ainda mais propenso à reação por meio do mecanismo de adição-eliminação.



Hidrazina é um reagente comumente empregado na identificação de compostos carbonílicos, como aldeídos e cetonas. Ela promove a formação das hidrazonas correspondentes, que são compostos conhecidos por sua coloração distintiva.

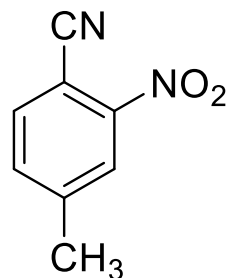
Exercício

Proponha um mecanismo para a reação abaixo:



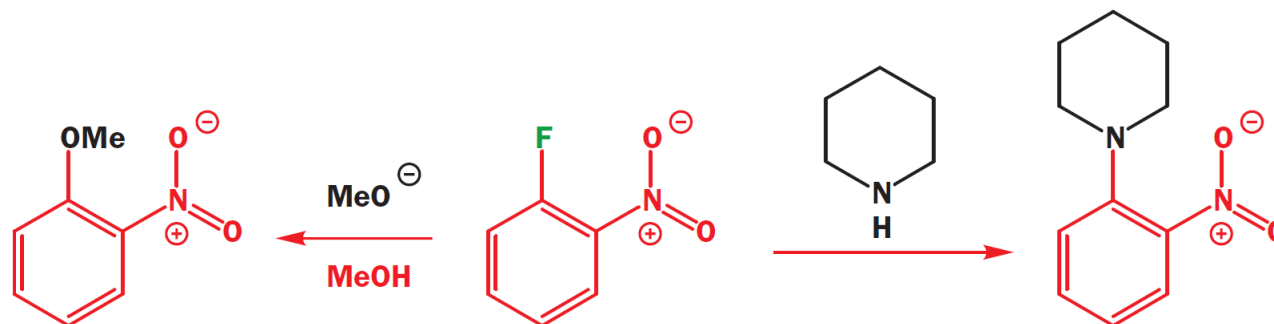
INDIQUE uma forma “coerente” de preparar o composto abaixo a partir do tolueno, JUSTIFICANDO A SEQUÊNCIA DE REAÇÕES;

Mostre os respectivos mecanismos das etapas propostas.

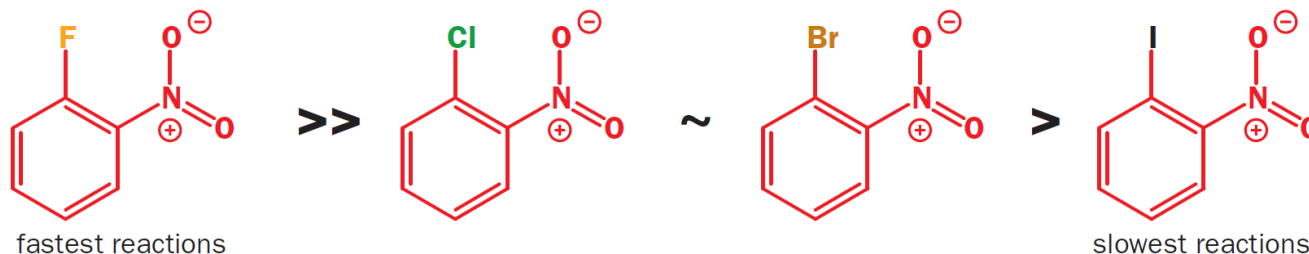


Grupo de Saída

Os fluoretos são altamente eficazes em reações de substituição nucleofílica aromática, apresentando velocidades reacionais significativamente superior em comparação com os outros haletos.



Reatividade de 2-halo-1-nitrobenzenos em S_{ArN} :

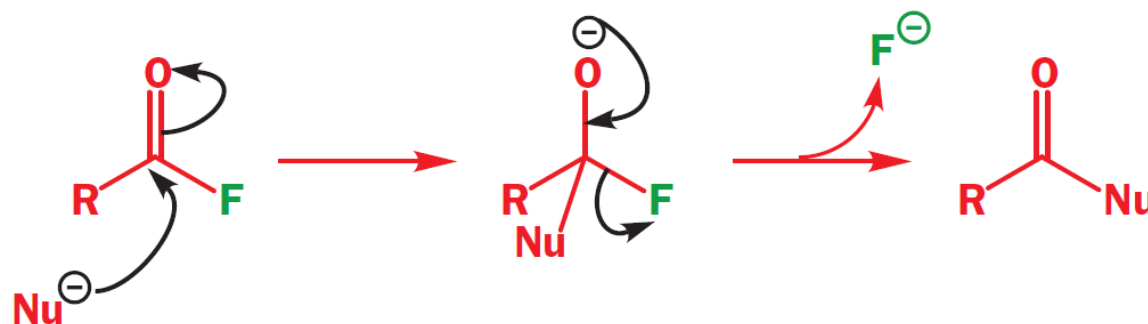


Como explicar esse comportamento?

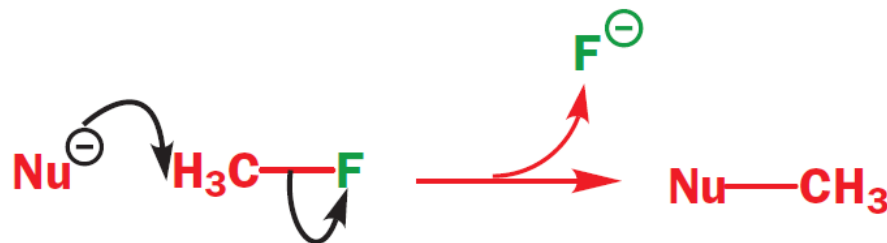
Adição à Carbonila e S_N2

(relembrando)

Adição de nucleófilos a fluoretos ácidos não é realizada. Ao invés, são empregados os respectivos cloretos ácidos.



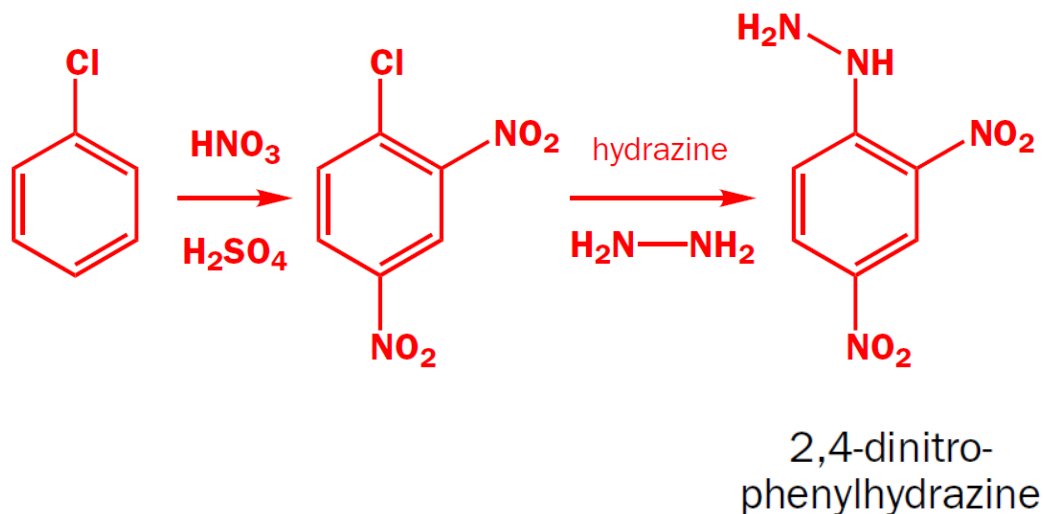
A ligação C—F é a mais forte na série, sendo a mais difícil a ser quebrada.



Cl, Br, ou I são utilizados, sendo que I é o melhor.

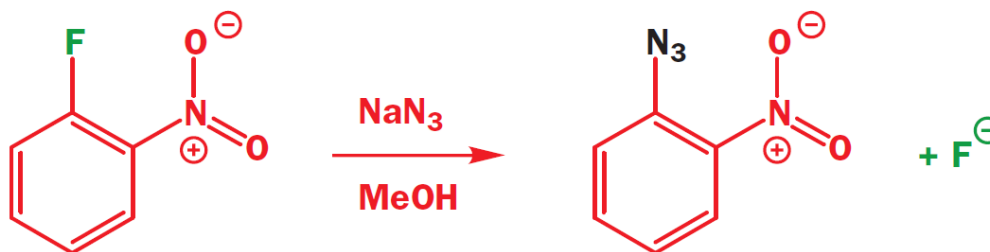
Exercício

Sugira mecanismos para todas as etapas de formação da di-nitro-fenilidrazina

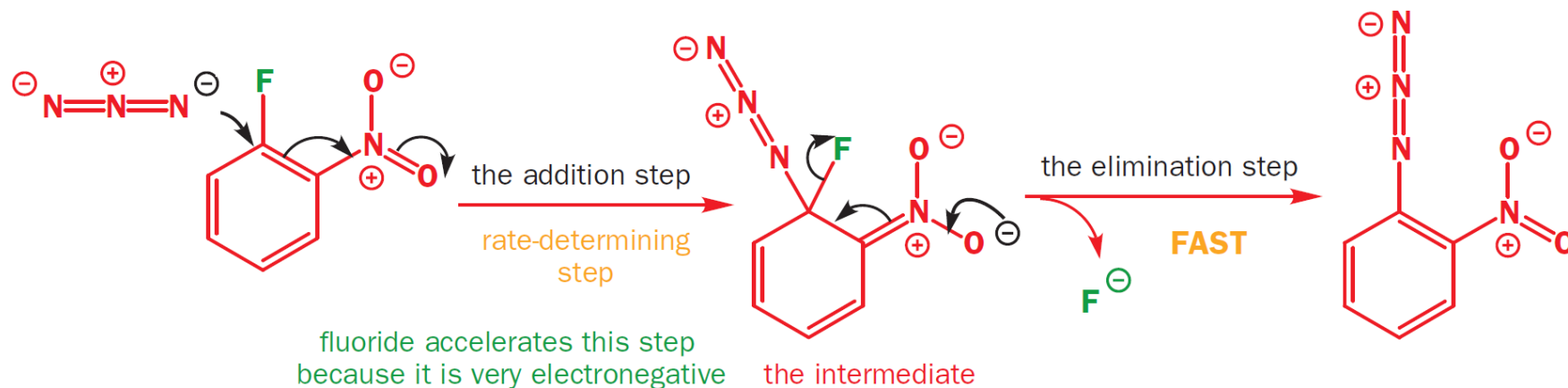


Fluoretos em S_NAr

Por que fluoretos são preferidos nessas reações? Fluoretos continuam não sendo bons grupos de saída (GS). Porém, a etapa limitante desta reação é a adição do nucleófilo e não a eliminação do GS.

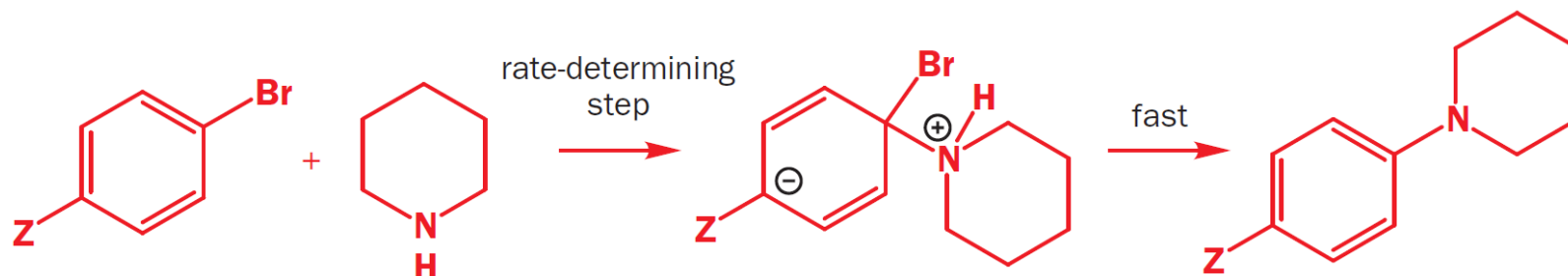


Mecanismo

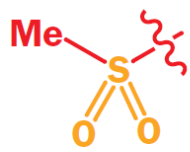


Substituintes que aceleram S_NAr

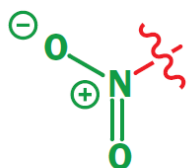
Outros grupos retiradores podem estabilizar o ânion após a etapa de adição nucleofílica.



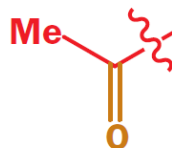
Z =



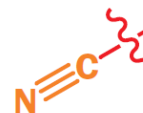
$$k_{\text{rel}} = 0.053$$



$$k_{\text{rel}} = 1.0$$



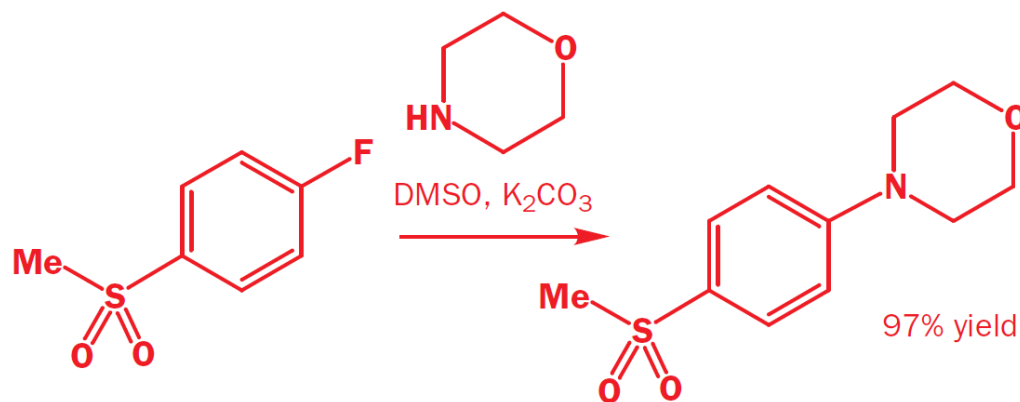
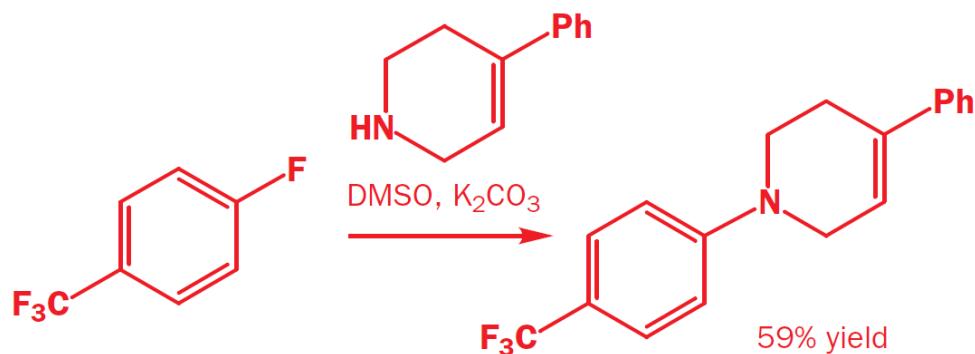
$$k_{\text{rel}} = 0.013$$



$$k_{\text{rel}} = 0.031$$

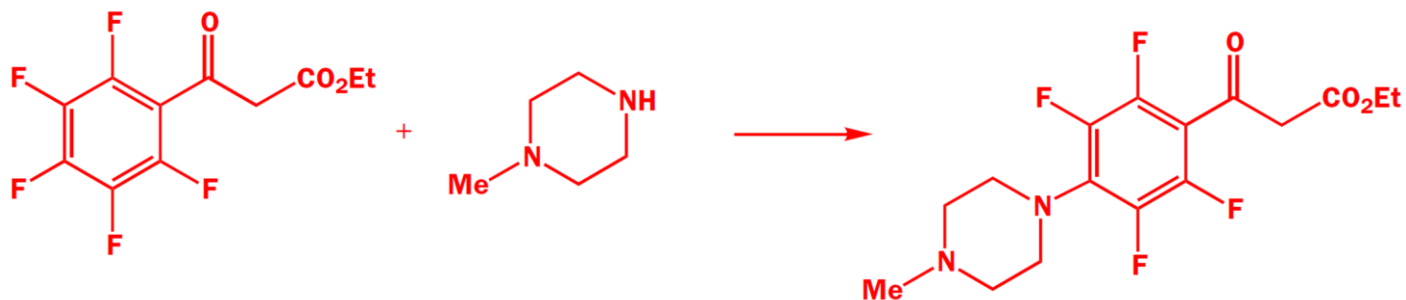
Outros Exemplos

Perceba que mesmo o grupo CF_3 pode estabilizar o intermediário por efeito indutivo retirador.



Exercício

Dê o mecanismo para reação abaixo explicando o porquê da seletividade observada.

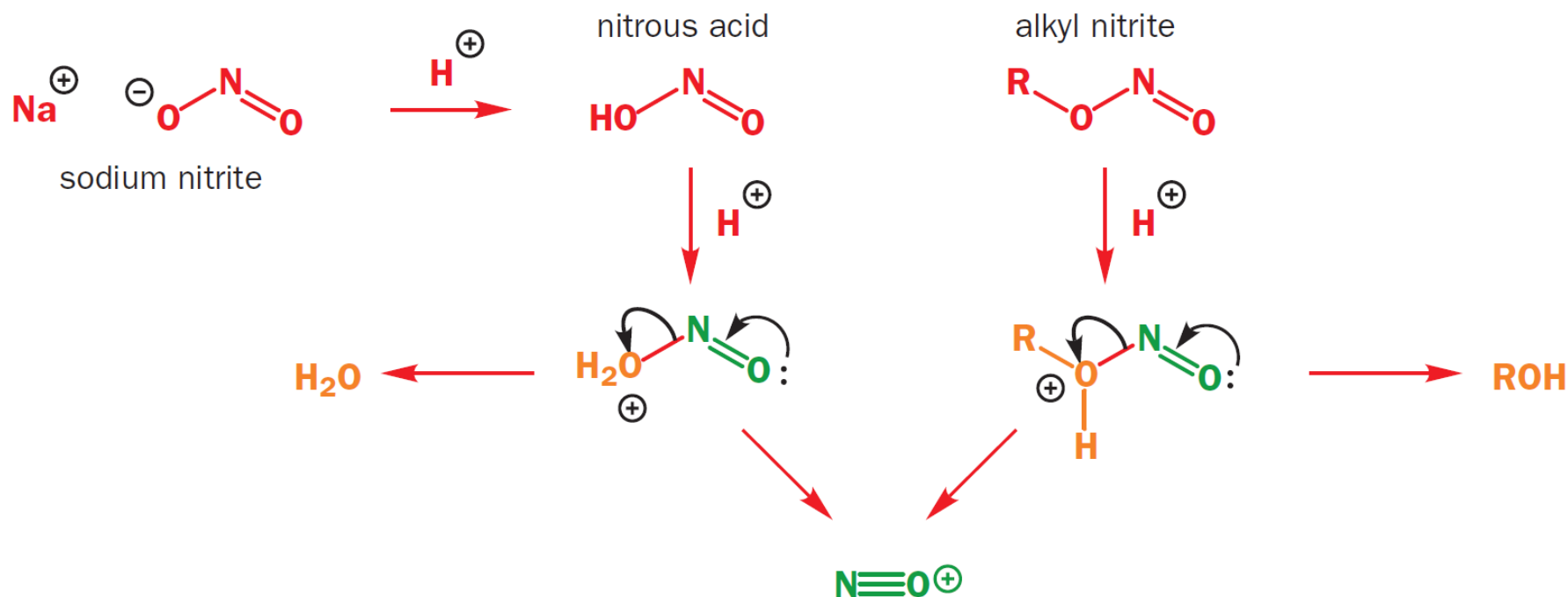


Resumo

Qualquer grupo retirador de elétrons na posição *orto* ou *para* em relação a um grupo de saída em potencial pode ser utilizado para possibilitar a reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr).

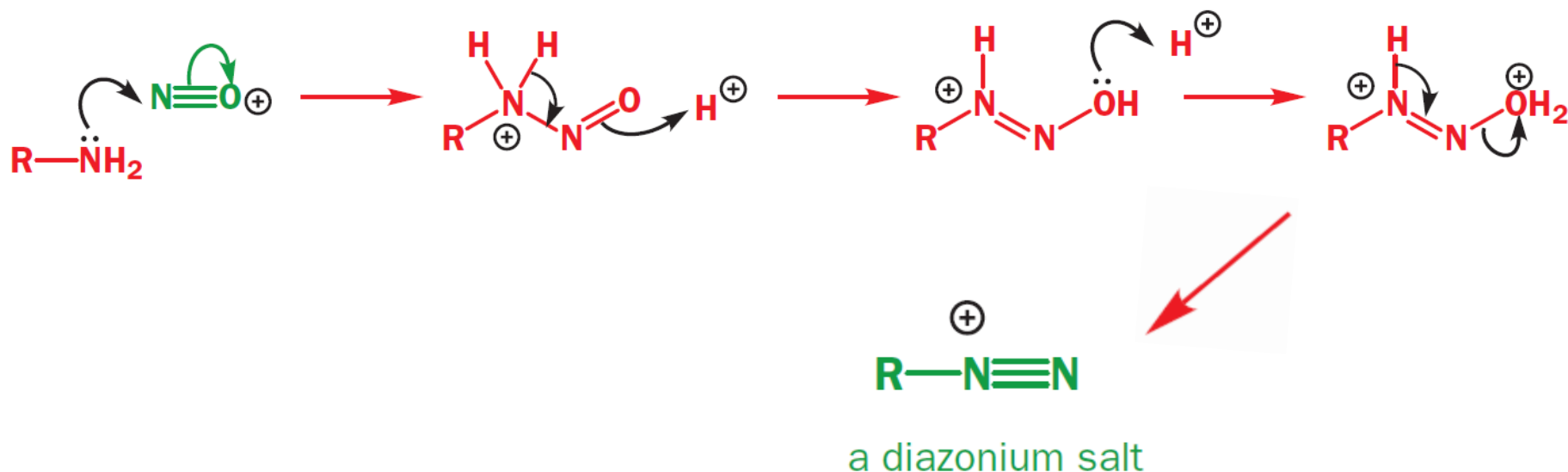
Sais de Diazônio

A formação da espécie reativa NO^+ (íon nitrosônio) ocorre pela reação de nitrito de sódio, ou alquil nitrito, em meio ácido seguido de desidratação.



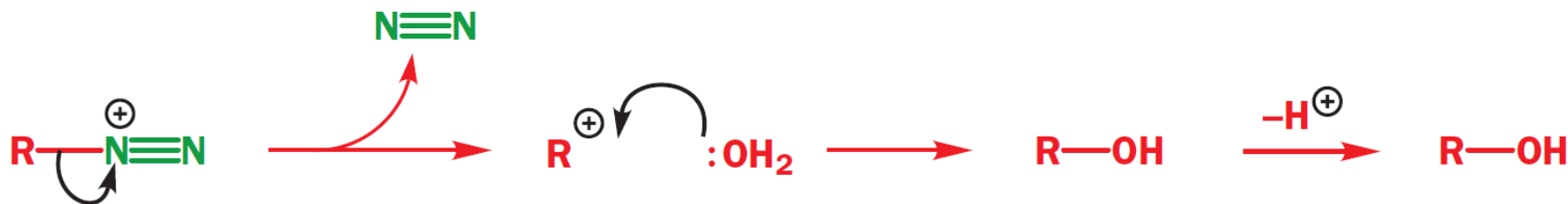
Sais de Diazônio

O íon nitrosônio é alvo de ataque por um par de elétrons de uma amina, desencadeando uma série de transferências de prótons e desidratação que culminam na formação do sal de diazônio.

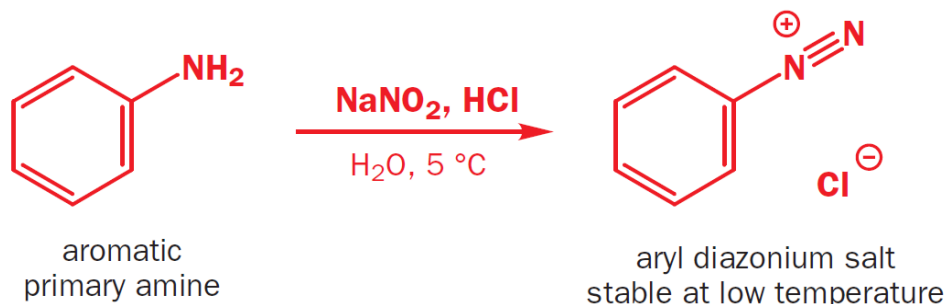


Sais de Diazônio

A natureza do grupo R ligado ao grupo diazo pode levar a diferentes transformações. Se R for terciário, a perda de N_2 será facilitada, levando à formação do carbocátion estável. Esse carbocátion pode ser atacado por um nucleófilo, como a água, seguindo um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$. Se R possuir um hidrogênio ácido, a eliminação pode ocorrer.

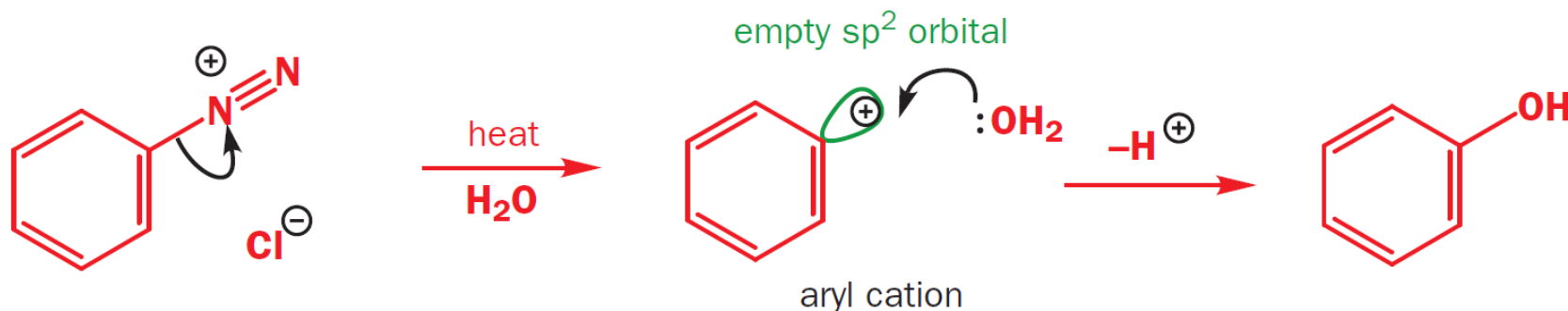


Se R for um grupo arila, a estabilidade do sal de diazônio é aumentada devido à conjugação com o anel aromático, o que permite seu isolamento.



Sais de Diazônio

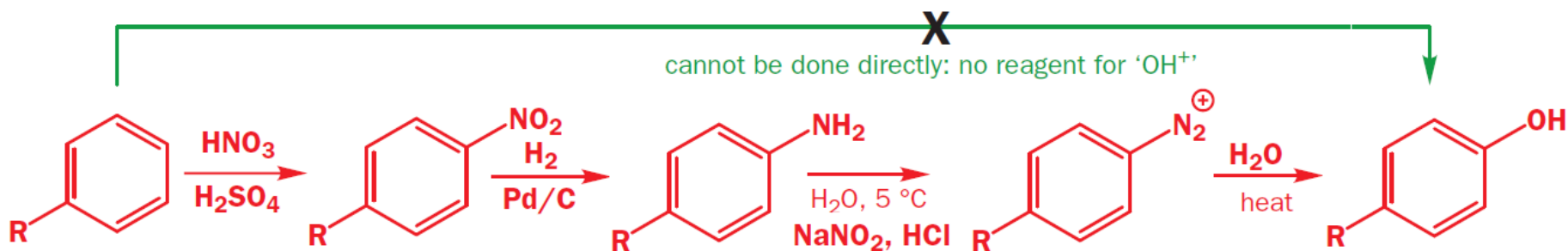
No entanto, quando a temperatura é elevada acima de 5°C, ocorre a eliminação de nitrogênio gasoso e, em seguida, um ataque nucleofílico inesperado em um orbital sp^2 .



A única maneira de promover a formação de um carbocátion em um orbital sp^2 é através do uso do melhor grupo de saída possível, que é o N_2 . Esse método pode ser empregado na preparação de fenol a partir da anilina.

Sais de Diazônio

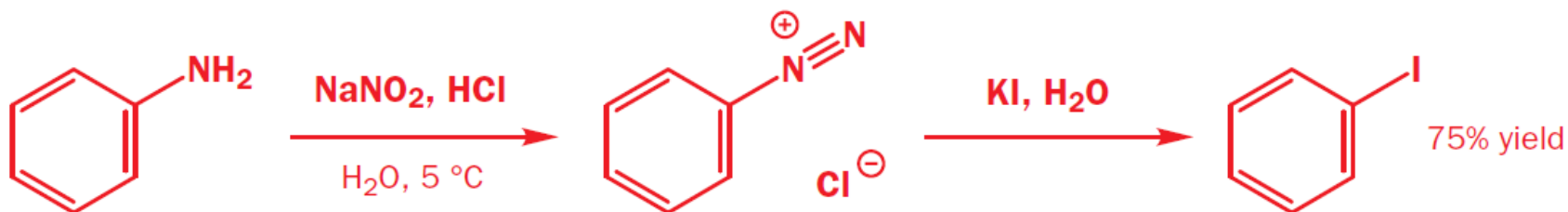
A adição de uma amina no anel aromático (preparação de anilinas) pode ser realizada através da nitração seguido de redução por hidrogenação empregando-se paládio sob carbono como catalisador. A formação de fenol a partir do benzeno é mais complexa visto que não existem reagentes acessíveis para gerar ^+OH .



Uma maneira eficiente de preparar fenóis ocorre pela preparação do sal de diazônio seguido de reação com água.

Outros Nucleófilos - Iodetos

De maneira semelhante, sal de aril-diazônio pode ser tratado com iodeto de potássio para gerar iodo-benzeno.

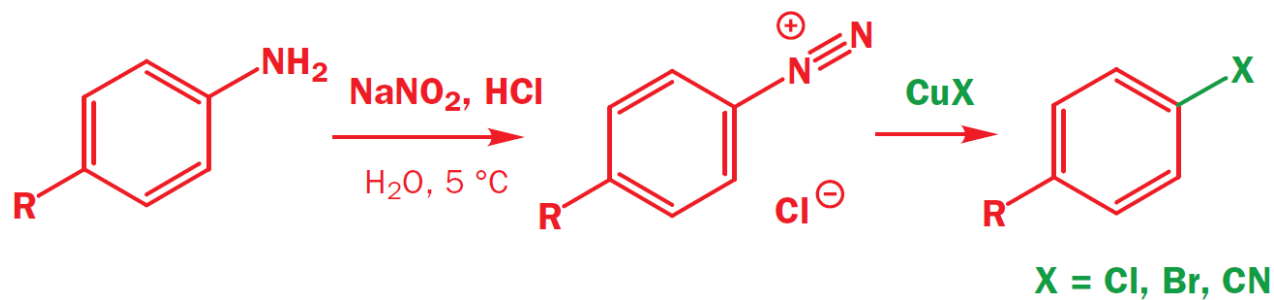


Esta metodologia se mostra muito interessante visto que iodetos de arilas são muito importantes atualmente em química envolvendo Pd como reação de Heck. E ainda, considerando-se que iodetos são dificilmente preparados por SEAr a partir do benzeno.

Outros Nucleófilos – Cl, Br, CN

(Reação de Sandmeyer)

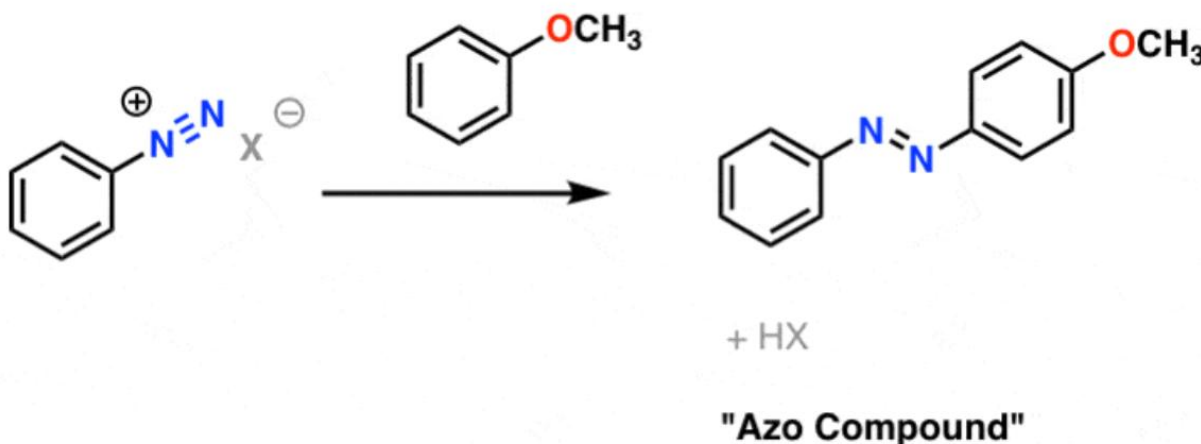
De modo semelhante, outros nucleófilos podem ser utilizados nesta reação. Porém, a substituição envolve mecanismo radicalar sendo os nucleófilos mais eficientemente adicionados na presença de Cu^{1+} .



Esta rota sintética garante que não haverá substituição competitiva.

Acoplamento diazo

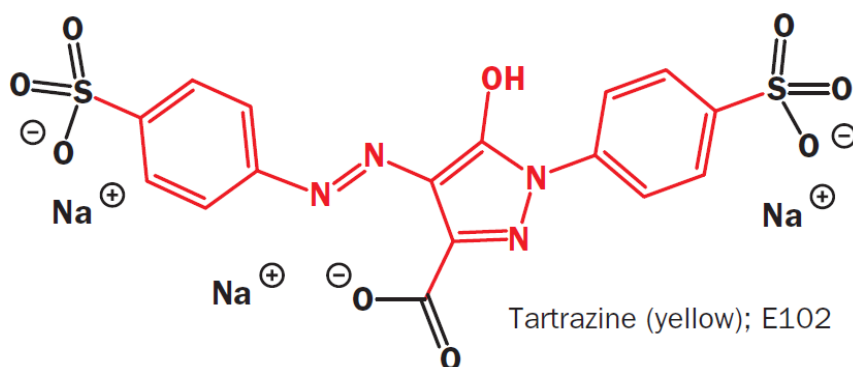
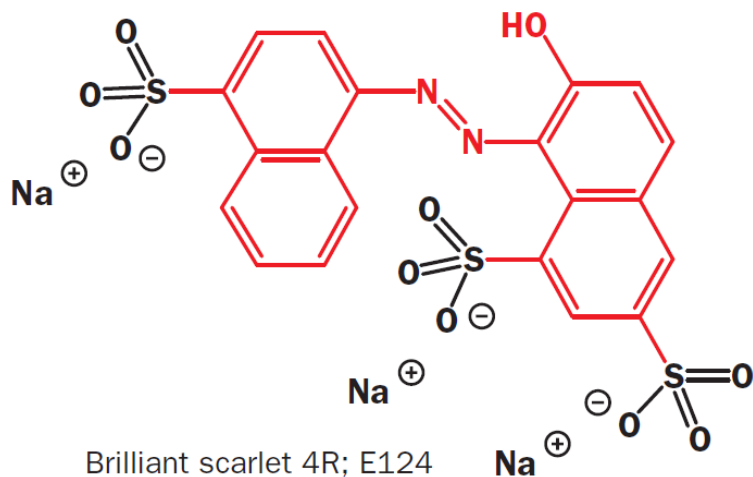
Sais de diazônio podem ainda sofrer acoplamento através de reagentes aromáticos ricos em elétrons.



Estas reações só funcionam quando o reagente aromático é rico em elétrons.

Corantes

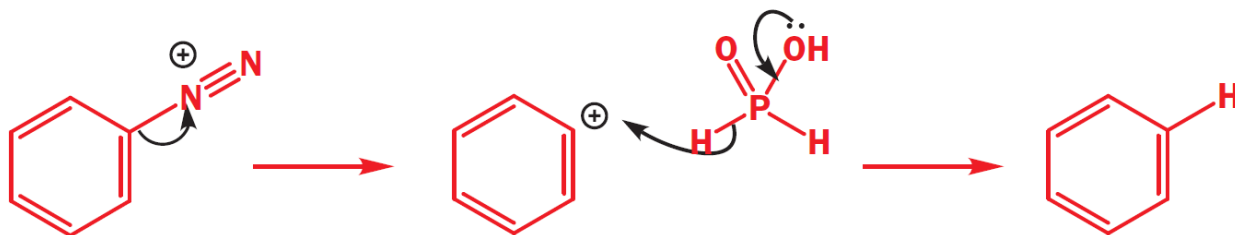
Corantes são moléculas altamente conjugadas. Esses compostos podem ser preparados a partir de acomplamento diazo através de um composto aromático rico em elétrons e um sal de diazônio aromático.



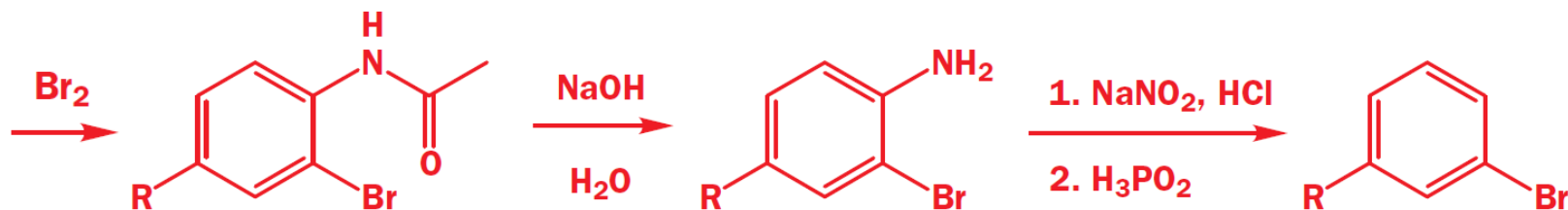
Exercício: preparar composto **f** do exercício do slide 30.

Redução de Sal de Diazônio

Tratamento do sal de diazônio com H_3PO_2 permite a substituição do sal de diazônio N_2^+ por H.



Esta reação parece não fazer muito sentido. Porém, pode-se utilizar o grupo amino para dirigir a bromação em *orto* e em seguida removê-lo para gerar o respectivo *m*-bromo-aquilbenzeno.



Exercício

Mostre como você sintetizaria os composto **a-e** abaixo à partir da anilina:

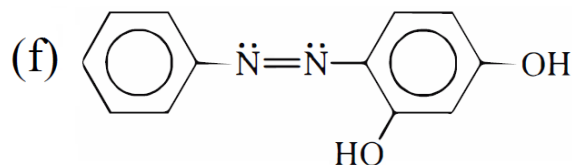
(a) Fluorbenzeno

(b) Fenol

(c) Bromobenzeno

(d) Iodobenzeno

(e) benzonitrila

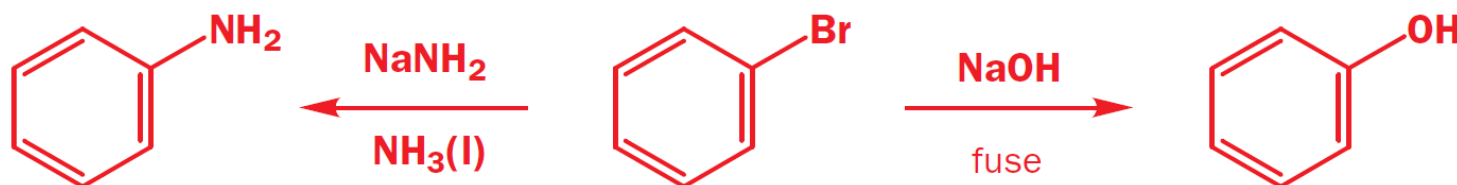


Apêndice

Benzino

Mecanismo Benzino

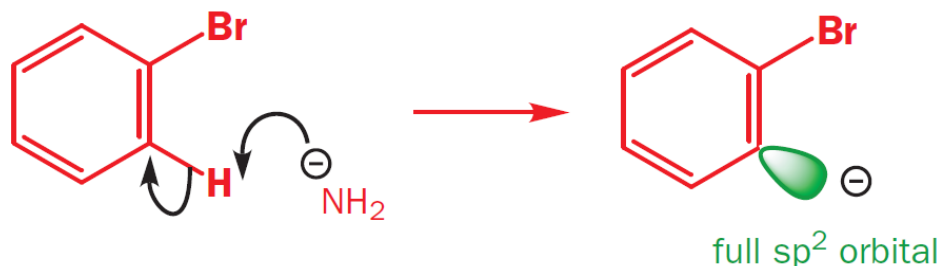
Conforme discutido anteriormente (Slide 2), a substituição via mecanismos S_N2 ou S_N1 em sistemas aromáticos geralmente não é esperada. No entanto, em circunstâncias de condições sintéticas extremamente rigorosas, podem ocorrer reações inesperadas, mas por meio de um mecanismo distinto. Por exemplo, quando o bromobenzeno é tratado com hidróxido de sódio fundido, isso resulta na formação de fenol.



Da mesma forma, a anilina pode ser obtida a partir do bromobenzeno usando amideto de sódio em amônia líquida. No entanto, é importante ressaltar que essa reação não é de execução simples em um laboratório de química convencional.

Mecanismo Benzingo

A primeira pista para tentar compreender o mecanismo pelo qual essas reações ocorrem está relacionada à necessidade de uma base extremamente forte no meio reacional.

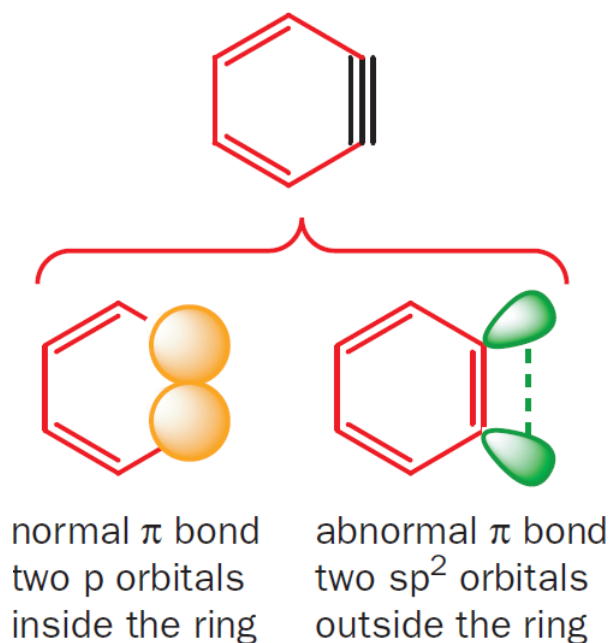
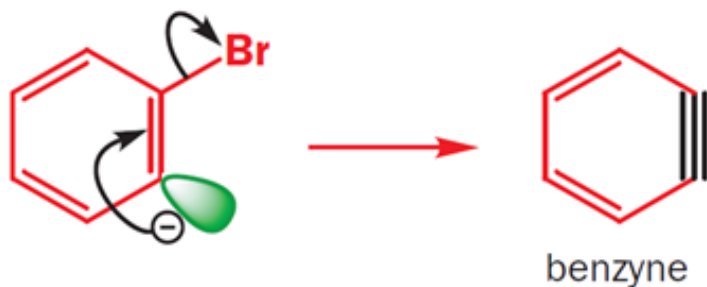


O carbânion é formado no orbital sp^2 . Este carbânion é semelhante ao carbocátion em sp^2 visto no caso dos sais de diazônio. Porém, este carbânion é mais estável que o carbocátion visto que o orbital p, mais energético, está com elétrons, enquanto o sp^2 , estava vazio no caso do carbocátion.



Os orbitais π do benzyne

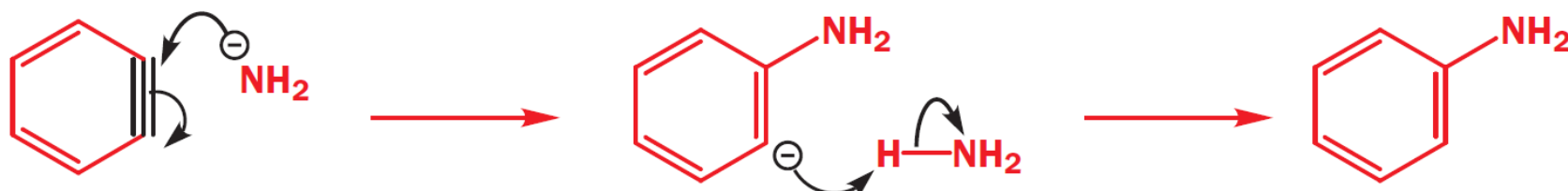
O bromo auxilia na remoção dos elétrons para liberar o próton que está no mesmo plano. No entanto, esse efeito é relativamente fraco, o que implica na necessidade de utilizar uma base forte, como mencionado no slide anterior.



A próxima etapa envolve a remoção do brometo. Embora os orbitais não estejam em uma posição favorável para a eliminação (*sin* periplanar), ela ocorre.

Mecanismo Benzino

O nucleófilo ataca então a ligação π extra.

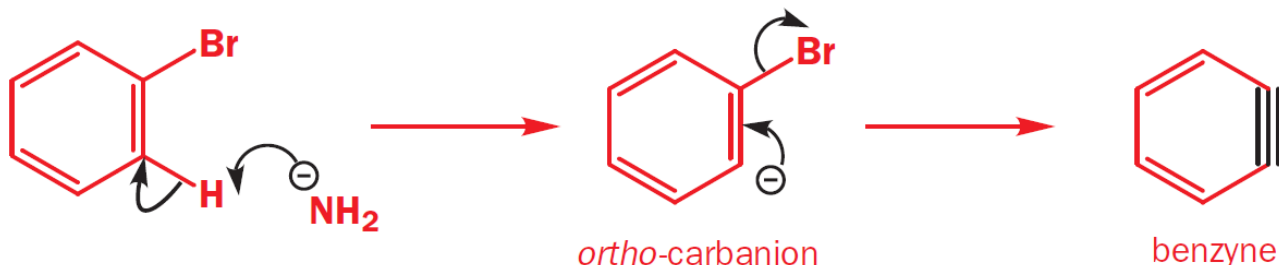


O benzino é formado a partir de um carbânion *orto* e gera um novo carbânion *orto* após o ataque nucleofílico.

Mecanismo Benzino

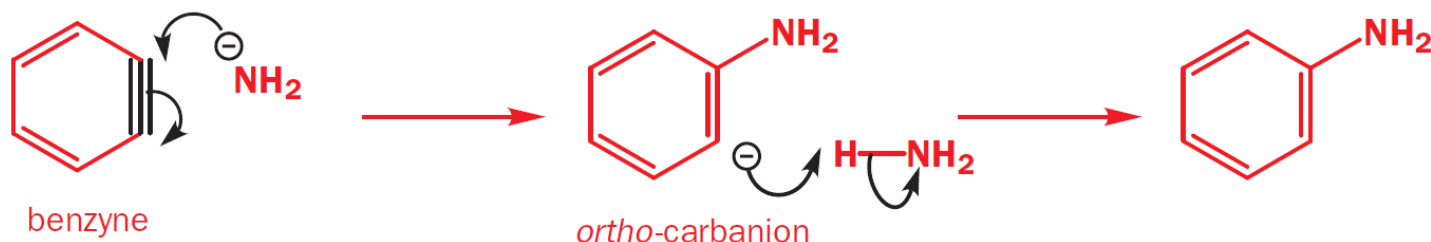
O mecanismo é de certa forma o oposto da S_NAr , visto que tem-se uma primeira etapa de eliminação de próton e o GS para formação do benzino.

Etapa de eliminação



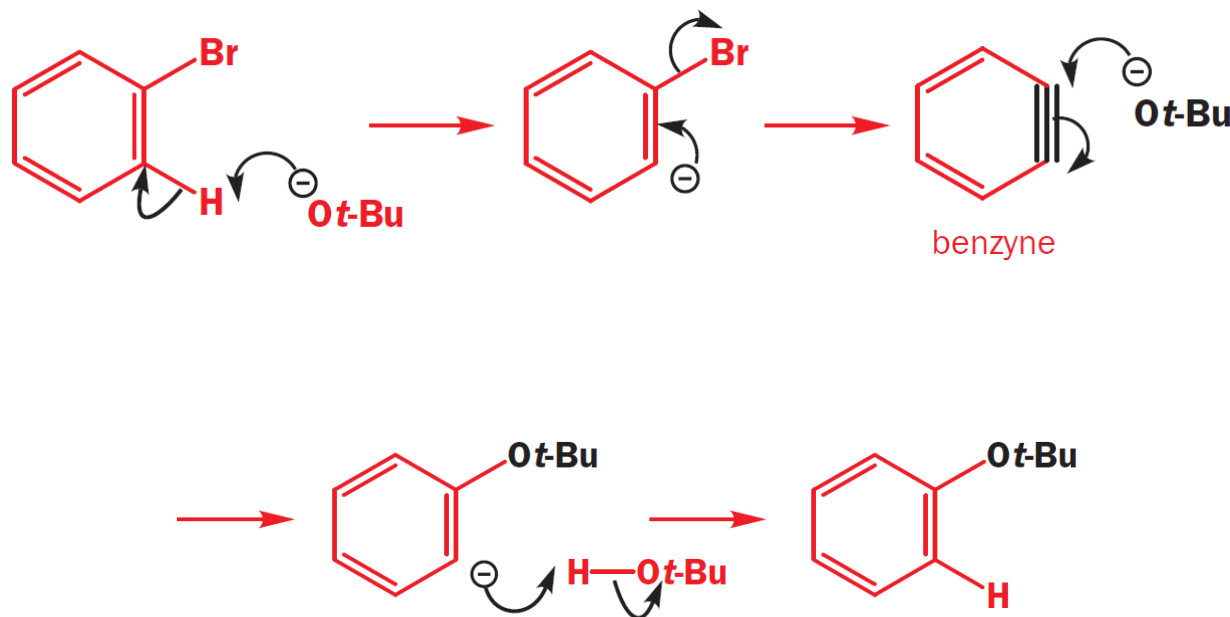
E uma segunda etapa de adição nucleofílica no orbital sp^2 .

Etapa de adição



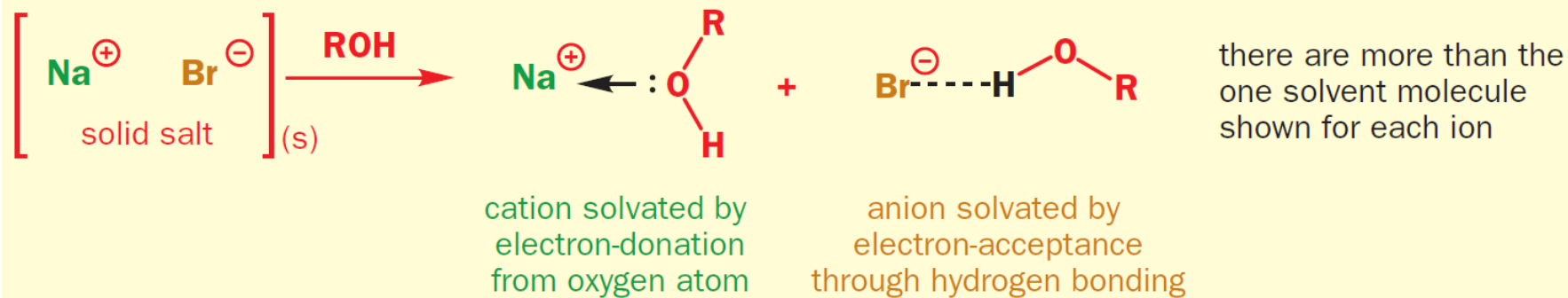
Mecanismo Benzino

Qualquer nucleófilo básico o suficiente para arrancar o próton *orto* ao GS pode ser utilizada nessa reação. São utilizados amidetos (R_2N^-) e carbânios. *t*-Butoxi de potássio reage com bromobenzeno em solvente polar aprótico como DMSO.

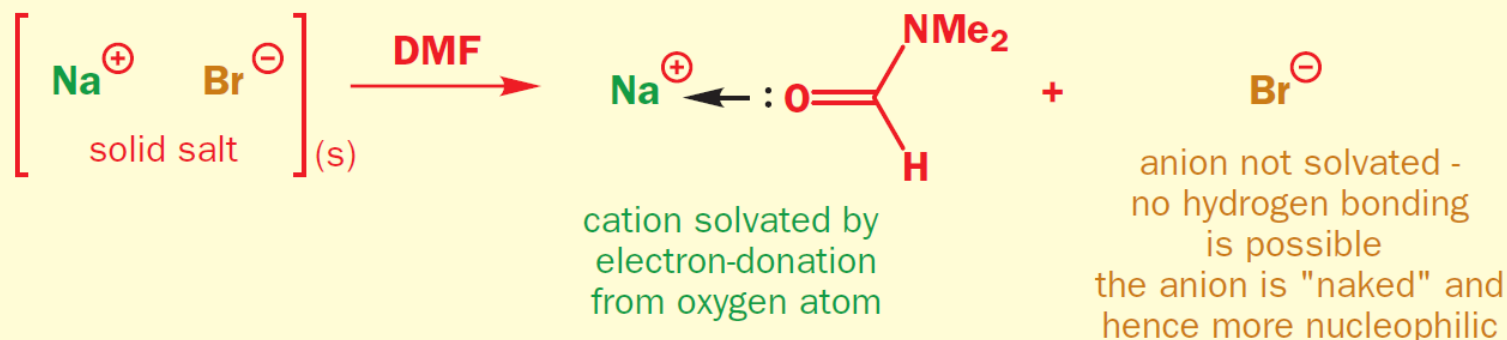


Solvente Polar Aprótico

(relembrando)

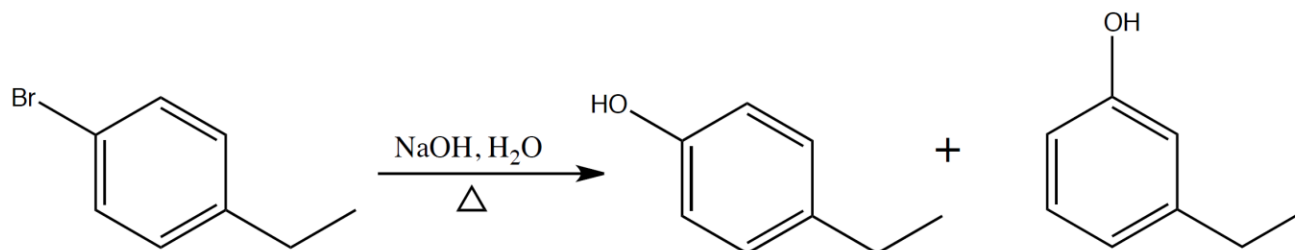


solvation of salts by polar aprotic solvents

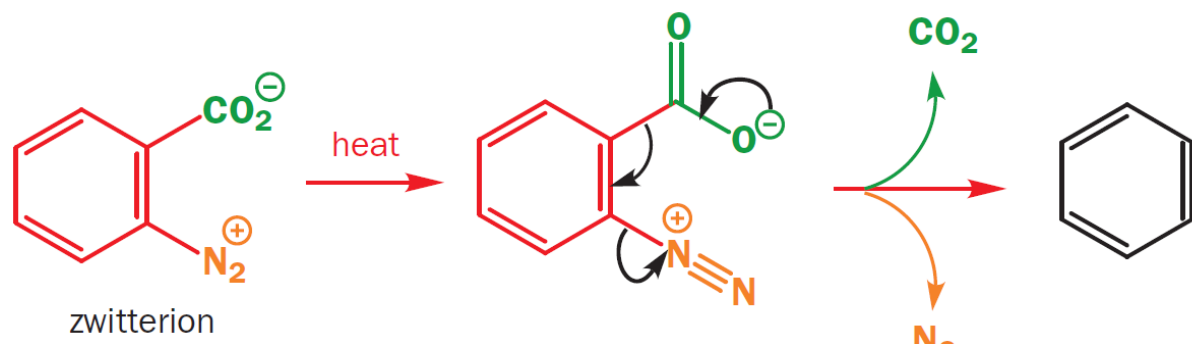


Exercício

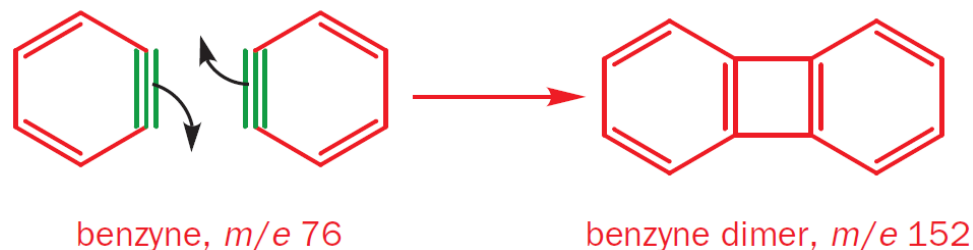
A reação abaixo forneceu dois produtos em proporções, praticamente iguais. Sugira um mecanismo que justifique a formação dos produtos



Evidências para o Benzino



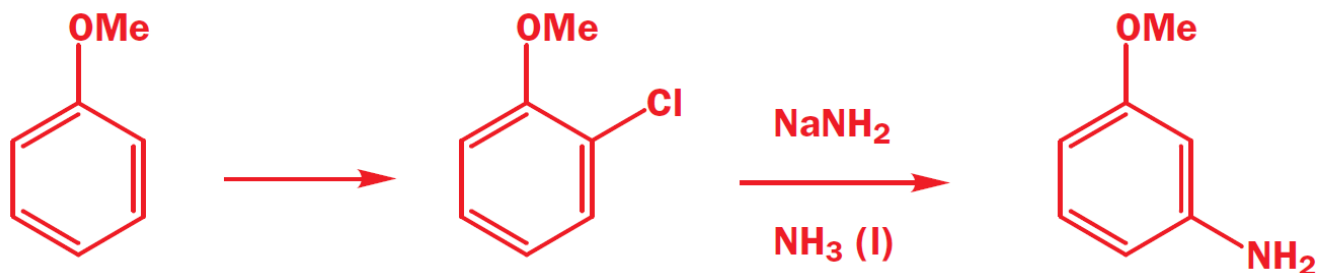
Espectro de massas para o zwitterion mostra um pico forte em m/e 76 relativo ao benzino, além de outro pico intenso em m/e 152 referente ao dímero do benzino.



O tempo de vida de uma partícula no espectro de massas é de aproximadamente 20ns.

Evidências para o Benzino

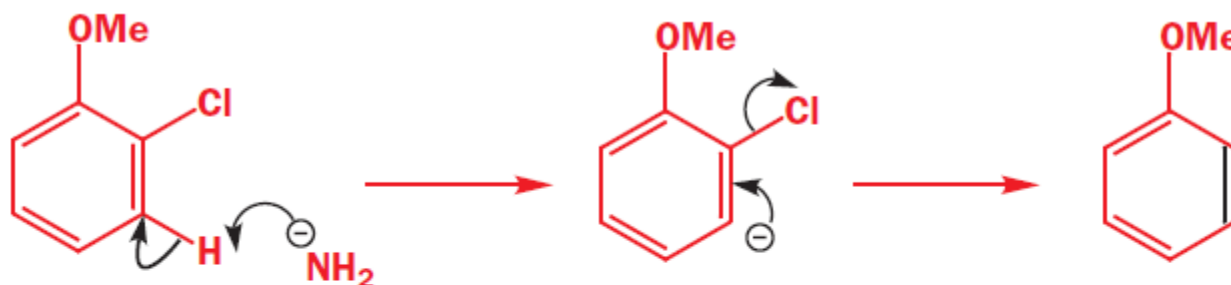
Como explicar o resultado abaixo???



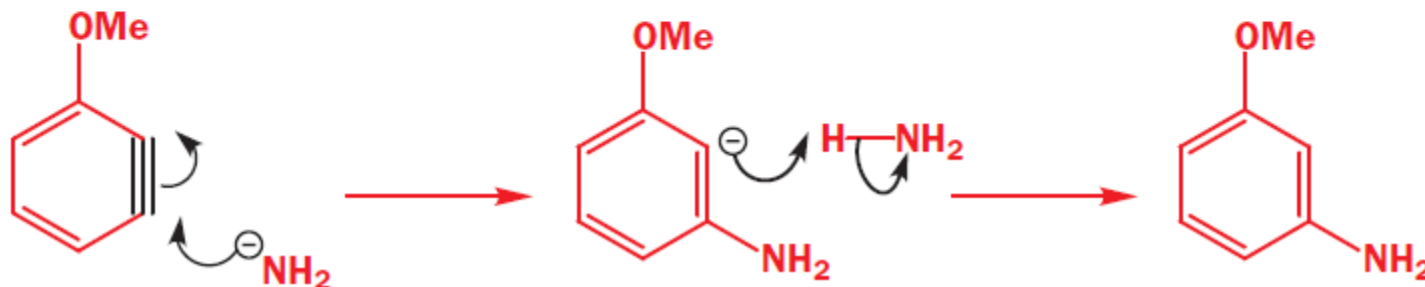
Evidências para o Benzino

O mecanismo procede pelas etapas de eliminação para formação do benzino e ataque do nucleófilo a ligação π formada nos orbitais sp^2 .

the elimination step



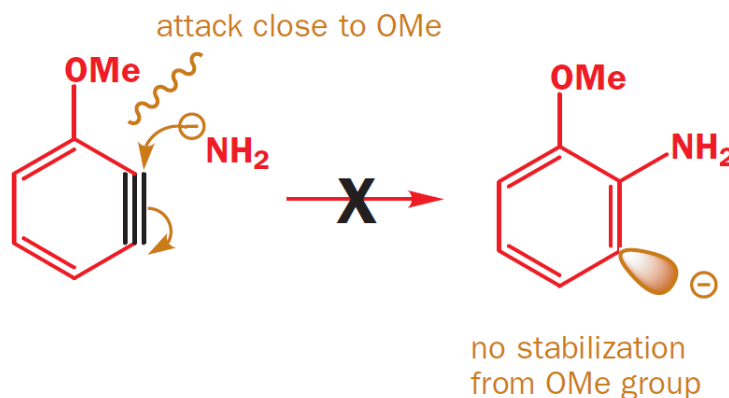
the addition step



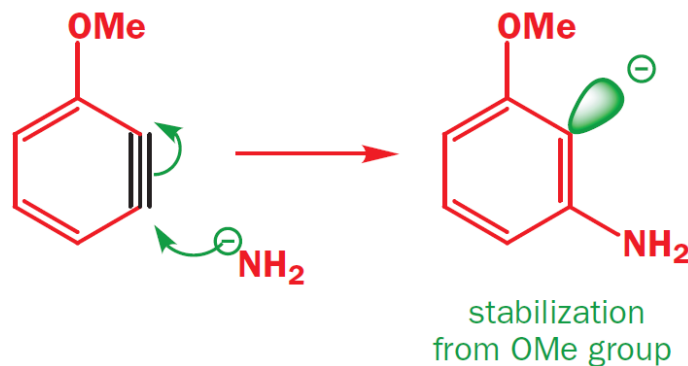
O mecanismo mostra porquê o produto *meta* é formado. Mas, por que o produto *orto* não é formado?

Evidências para o Benzino

Impedimento estérico causado pelo grupo metoxi.

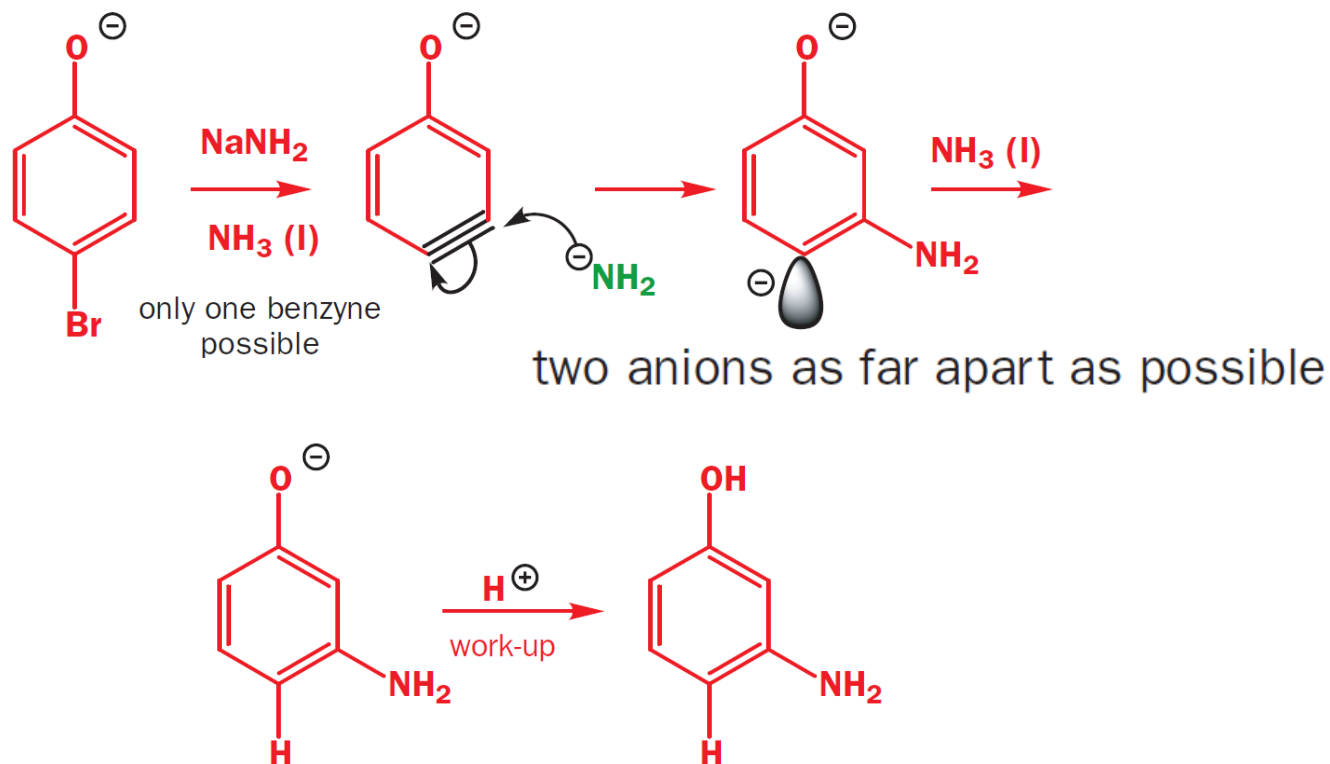


Efeito mais importante: oxigênio retira elétrons dos orbitais sp^2 devido a sua elevada eletronegatividade. O efeito doador de elétrons causado pelos pares não ligantes do oxigênio tem efeito nos orbitais p.



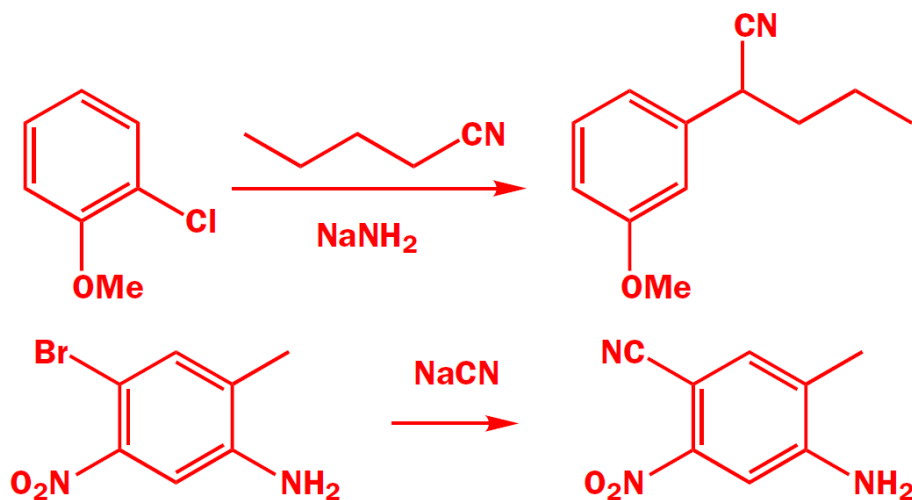
Evidências para o Benzino

Neste caso, só existe a possibilidade de formação do benzino em uma única posição. As cargas negativas precisam ficar o mais distante possível.



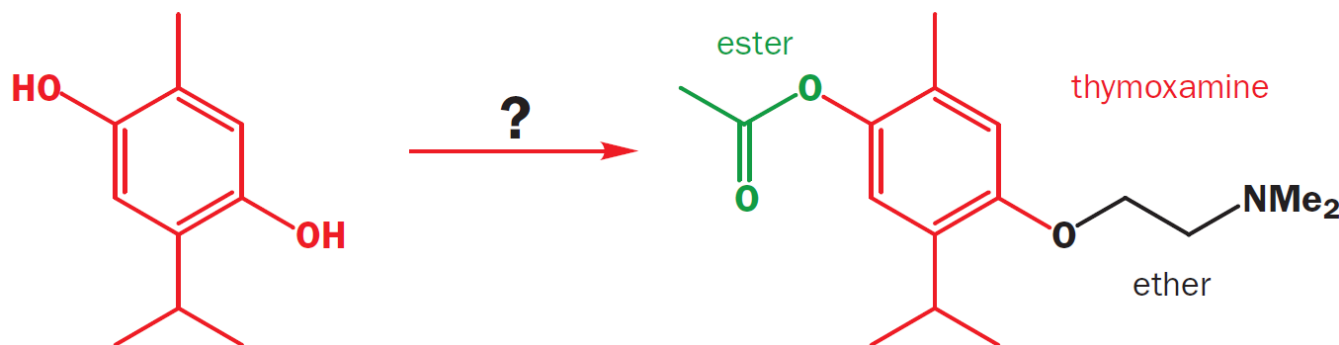
Exercícios

Sugira o mecanismo para essas reações apontando as razões para sua escolha.



Síntese da Timoxamina

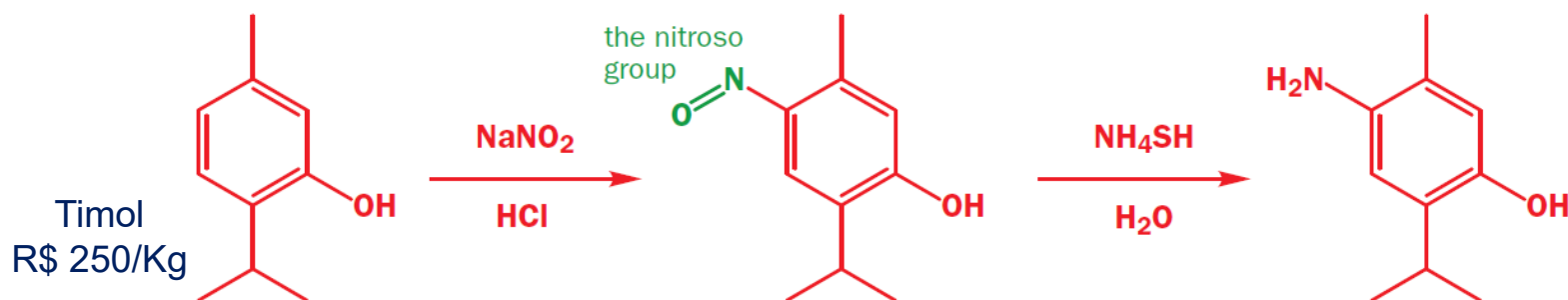
Essa estratégia foi utilizada para preparação do fármaco para tratamento de disfunção erétil timoxamina (moxisilato).



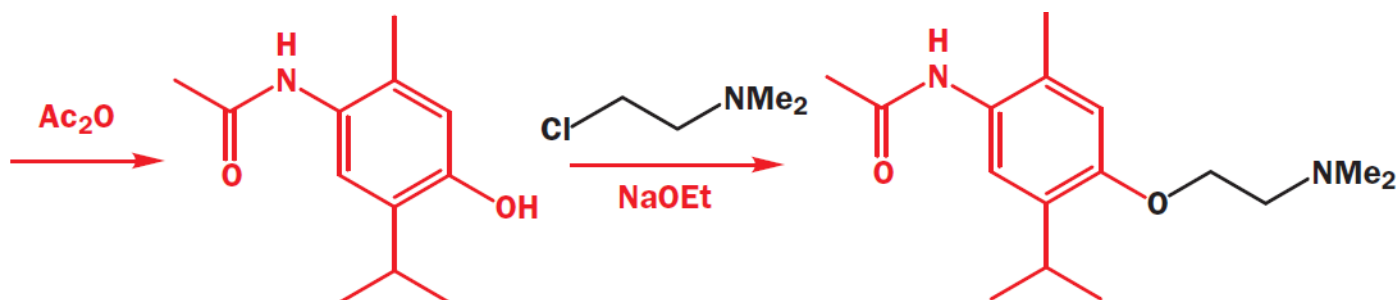
Problemática: como introduzir seletivamente o grupo éster e o grupo éter na molécula alvo?

Síntese da Timoxamina

Assim, a preparação da molécula alvo ocorre a partir da nitrosação do timol, o qual é comercial e barato, seguido de redução com HS^- para gerar a respectiva anilina. O grupo nitroso sofre redução mais facilmente do que o grupo nitro e isto explica sua escolha nesta rota sintética.



Amina é então convertida a amida pela reação com anidro acético diminuindo sua reatividade e permitindo que a reação $\text{S}_{\text{N}}2$ com a cloroetil-*N,N*-dimetilamina ocorra exclusivamente.



Síntese da Timoxamina

Finalmente, hidrólise da amida, seguido de diazotação leva a formação do respectivo fenol o qual é subsequentemente acetilado para gerar a timoxamina.

