

Tema 8 Reacciones de Sustitución Aromática.

REPASO DE LA REGLA DE HÜCKEL.

Regla de Aromaticidad. “ $4n+2$, siendo $n= 0, 1, 2, 3, \dots$ ”

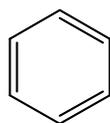
Las moléculas aromáticas pueden ser neutras o cargadas.

Los carbocationes interaccionan con el orbital “p” vacante.

Los carbaniones interaccionan con un orbital “p” doblemente ocupado.

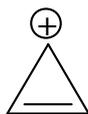
Los heterociclos interaccionan con un orbital del heteroátomo.

Requisito: La aproximación de orbitales moleculares se producirá, si los átomos del sistema conjugado son coplanares para permitir el máximo recubrimiento de los orbitales “p”.



benceno

$$4n + 2 = 6$$
$$n = 1$$



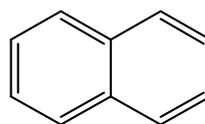
cation
ciclopropenilo

$$4n + 2 = 6$$
$$n = 0$$



cation
cicloheptatrienilo

$$4n + 2 = 6$$
$$n = 1$$



naftaleno

$$4n + 2 = 10$$
$$n = 2$$



pirrol

$$4n + 2 = 6$$
$$n = 1$$



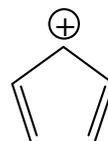
anion
ciclopropenilo

$$4n + 2 = 4$$
$$n \neq 0, 1, 2, \dots$$



ciclobutadieno

$$4n + 2 = 4$$
$$n \neq 0, 1, 2, \dots$$

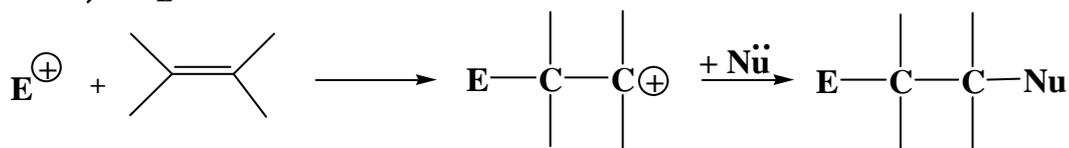


cation
ciclopentadienilo

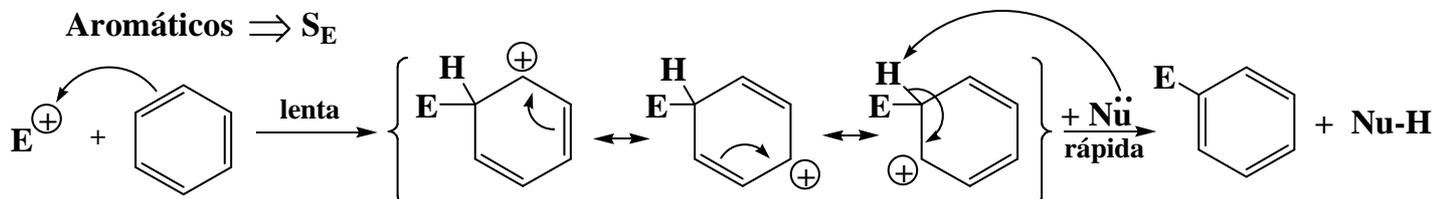
$$4n + 2 = 4$$
$$n \neq 0, 1, 2, \dots$$

8.1 REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA (S_EAR).

Alquenos \Rightarrow Ad_E



Aromáticos \Rightarrow S_E



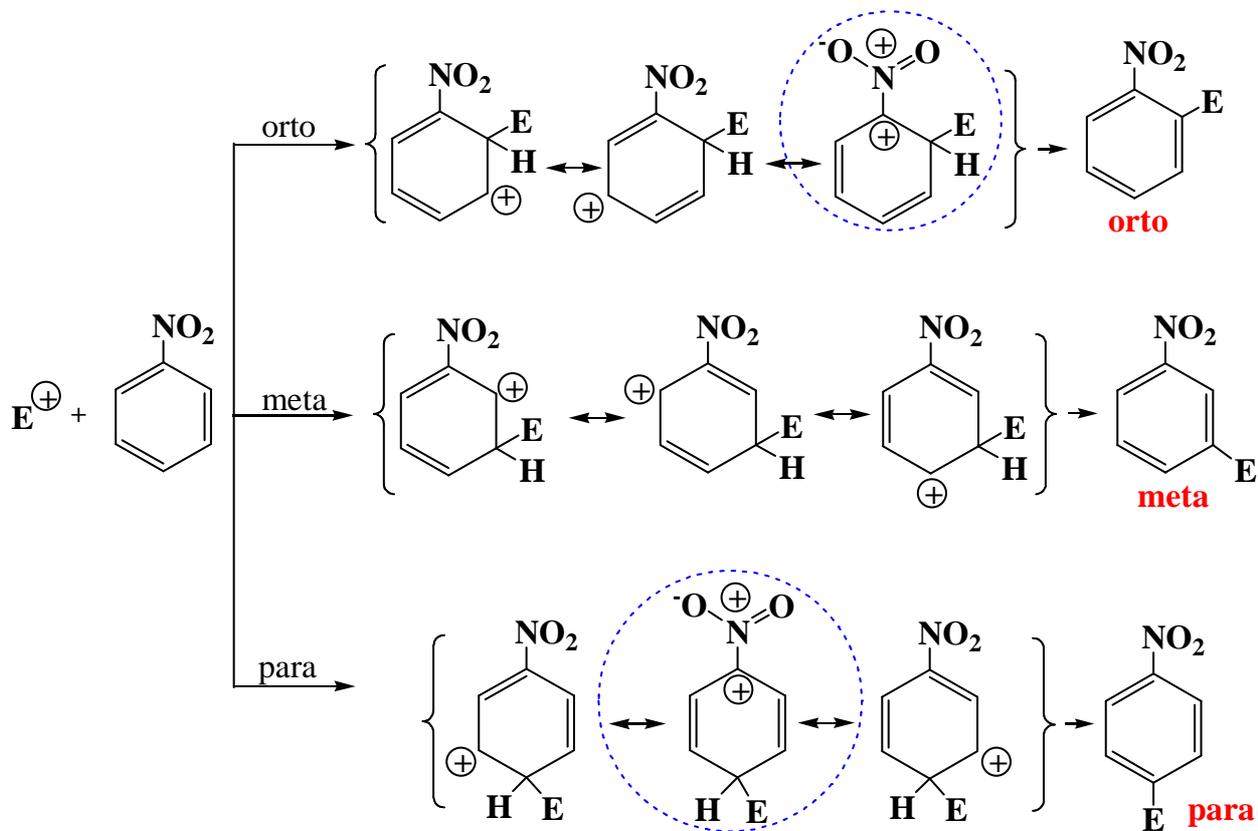
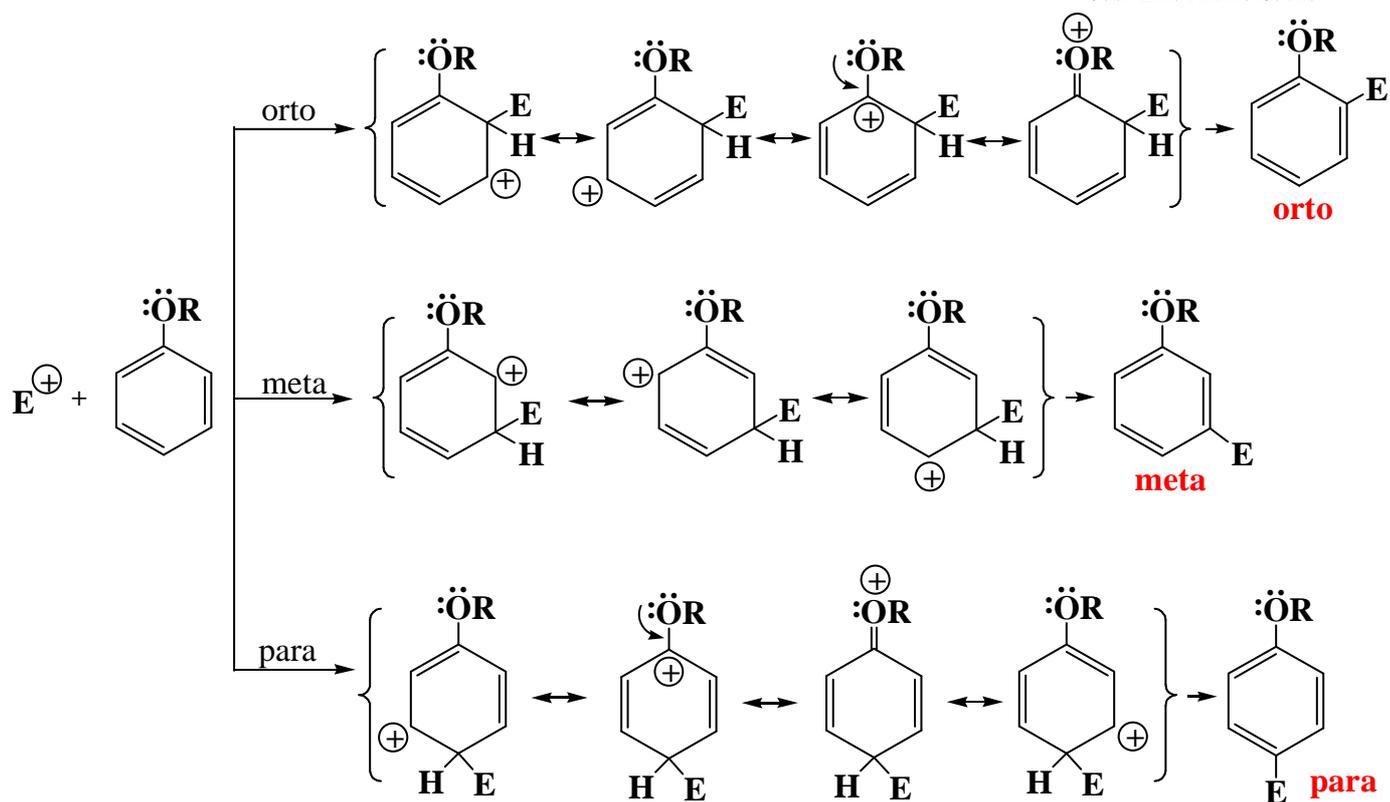
Velocidad:

Los sustituyentes electrón-donantes, por resonancia, o en menor medida la presencia de grupos alquilo, por efecto inductivo e hiperconjugación, son grupos activantes.

Los sustituyentes electrón-atractores tanto por efecto de resonancia o inductivo, estos serán desactivantes.

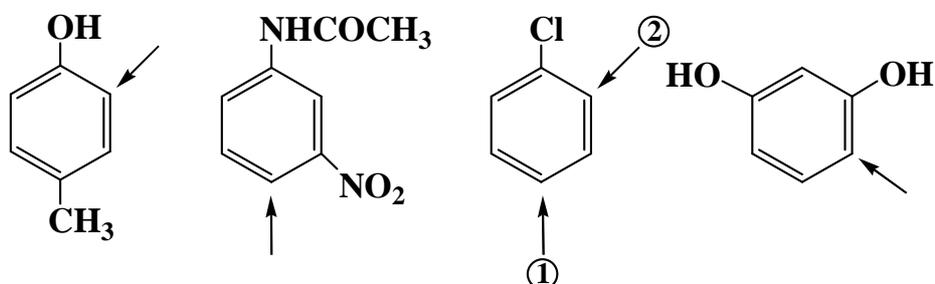
	Orden decreciente de velocidad	Efecto electrónico	Orientación
Activantes	$\left. \begin{array}{l} -NR_2, -OR, -OH, -O^-, \\ -NHCOR, -OR, -OCOR, \end{array} \right\}$	Dador por resonancia	Orto, para
	$\left. \begin{array}{l} -Ar \\ -R \end{array} \right\}$	Donantes	
-----	$-H$	Estándar	-----
Desactivantes	$-X$	Dador por resonancia, efecto inductivo atractor	Orto, para
	$\left. \begin{array}{l} -NR_3^{\oplus}, -SR_2^{\oplus}, -CX_3^{\oplus} \end{array} \right\}$	Efecto inductivo atractor	Meta
	$\left. \begin{array}{l} -C=O, -C\equiv N, -SO_2, -NO_2 \end{array} \right\}$	Atractor por resonancia	

Orientación:



En el caso de los halógenos son menos reactivos que el benceno por efecto inductivo, sin embargo orientan en “orto” y “para” probablemente debido al débil efecto resonante.

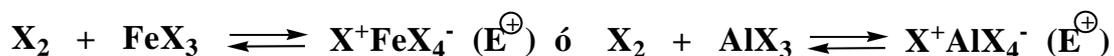
Si existe más de un sustituyente en el anillo, el sustituyente más activante controla el lugar de la sustitución.



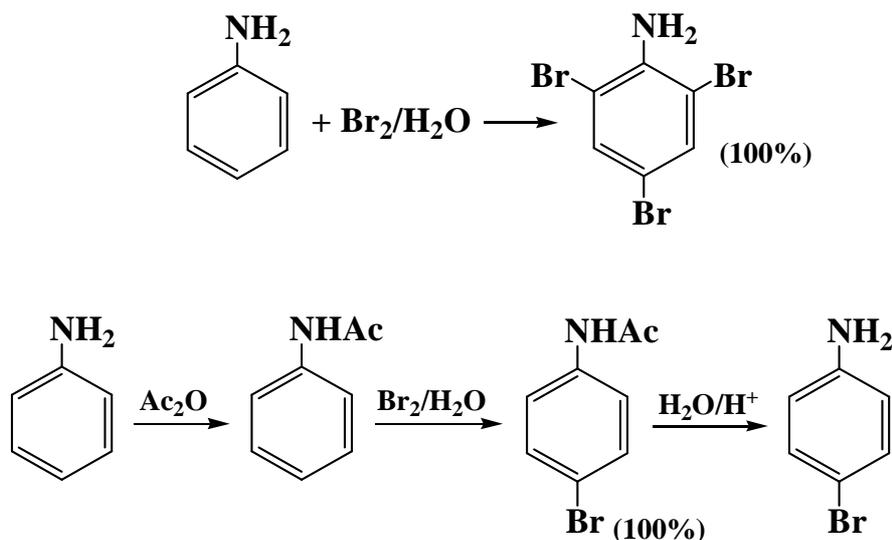
8.2 FORMACIÓN DE ENLACES AR-X, AR-N Y AR-S.

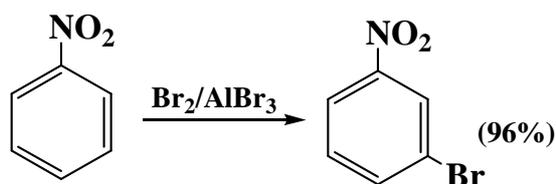
a) Ar-X.

Los reactivos más usados son: Cl_2 , Br_2 e I_2 en presencia de un ácido de Lewis como catalizador: AlX_3 ó FeX_3 :



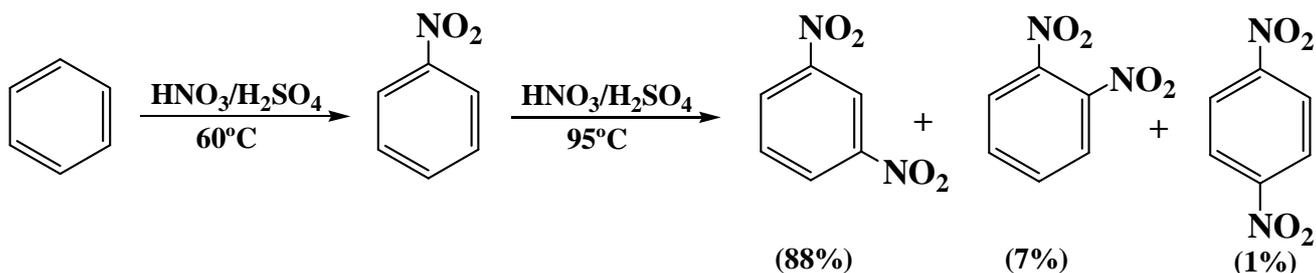
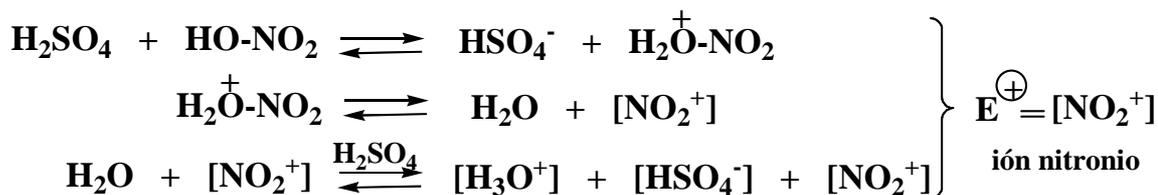
Los anillos activados sufren sustitución electrofílica de halógenos fácilmente, pero los menos activados necesitan ser catalizados por ácidos de Lewis.



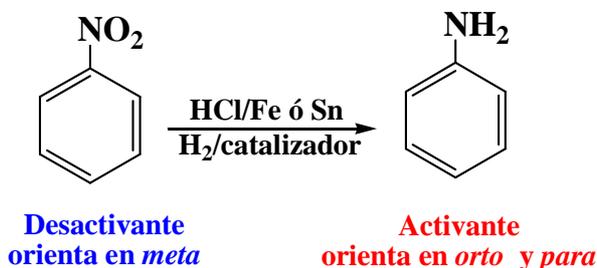


b) Ar-N.

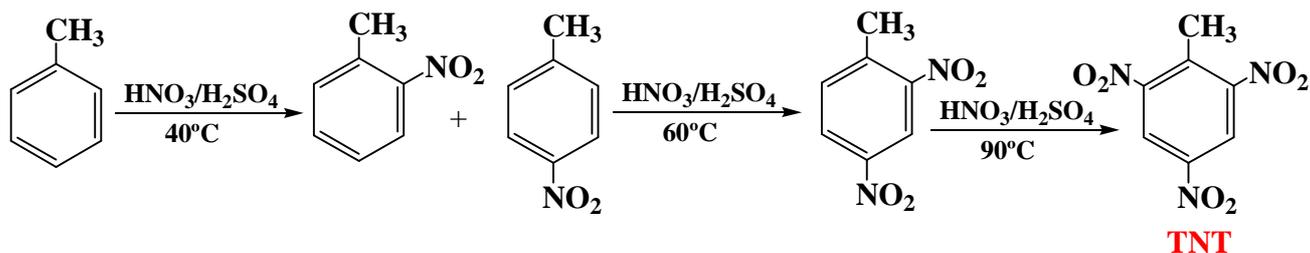
Reacción de gran utilidad sintética. La reacción de Sandmeyer permite reemplazar el grupo –NH₂ por otros muchos. Generalmente se lleva a cabo mediante una mezcla de HNO₃/H₂SO₄



Generalmente se mononitra, y solo se obtienen productos polinitrados si forzamos las condiciones.

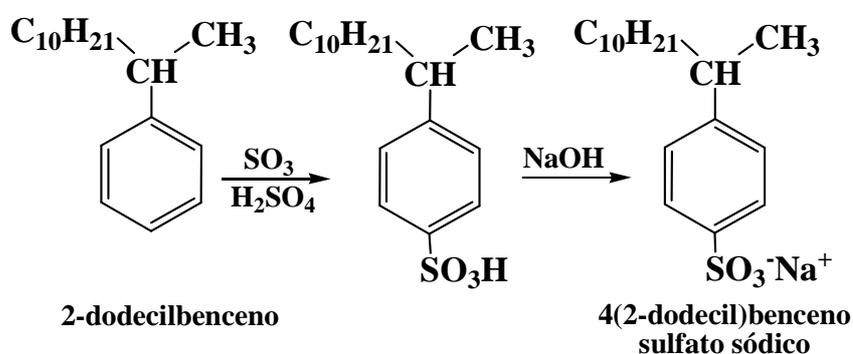


Para obtener el TNT, debemos emplear al final H₂SO₄/HNO₃ fumantes.



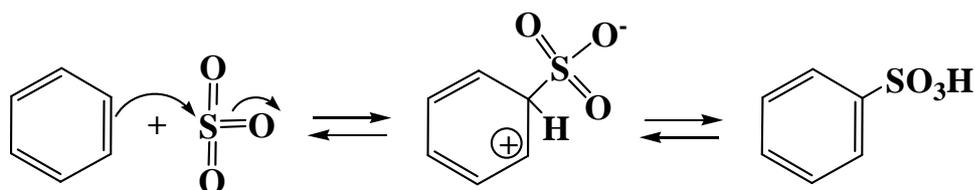
c) Ar-S.

Se utiliza en la industria de detergentes.



Agente electrofílico usado es el SO_3 , cuya fuente es el ácido sulfúrico concentrado o fumante.

Mecanismo:



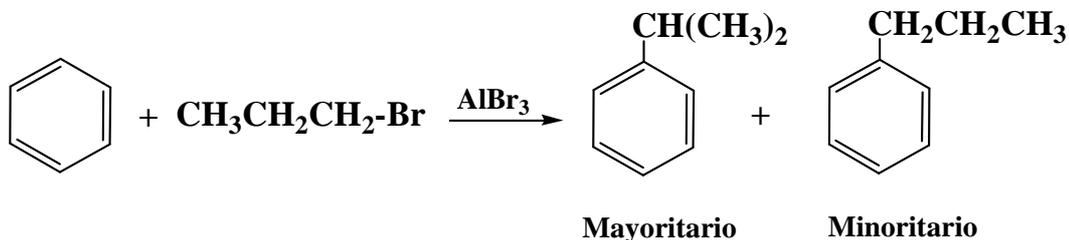
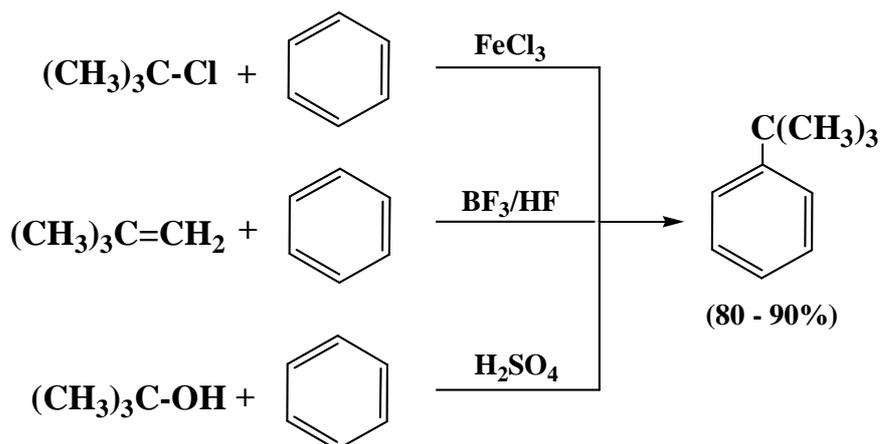
Es una reacción reversible a temperaturas elevadas, en presencia de ácido sulfúrico acuoso al 60%.

Introducir dos grupos sulfónicos es muy difícil, al ser este un grupo fuertemente atractor, y por lo tanto desactivante del anillo, hay que forzar mucho las condiciones.

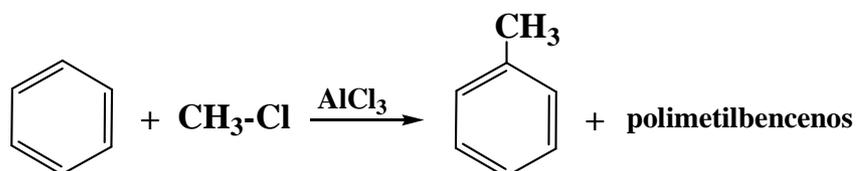
8.3 FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO.

a) Alquilación de Fridel-Crafts.

El electrófilo es un carbocatión a partir de halogenuros de alquilo, alcoholes o dobles enlaces. Los catalizadores más usados son el AlCl_3 (anhidro), FeCl_3 , F_3B , si el reactivo es un halogenuro de alquilo. Para alcoholes y dobles enlaces, se utiliza de catalizador: H_3PO_4 , H_2SO_4 , o HF .



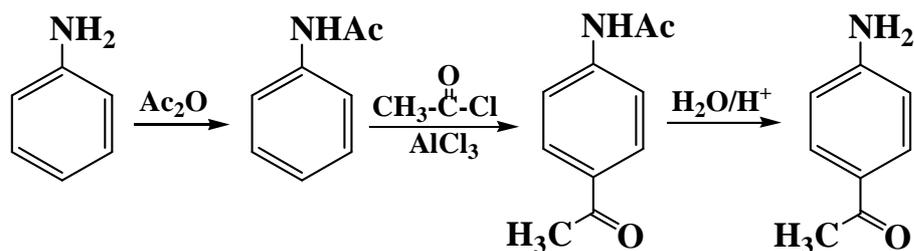
Cuando el grupo “R” es activante, una vez introducido uno, aumenta la reactividad, y por tanto, la secuencia continúa hasta dar polialquilación.



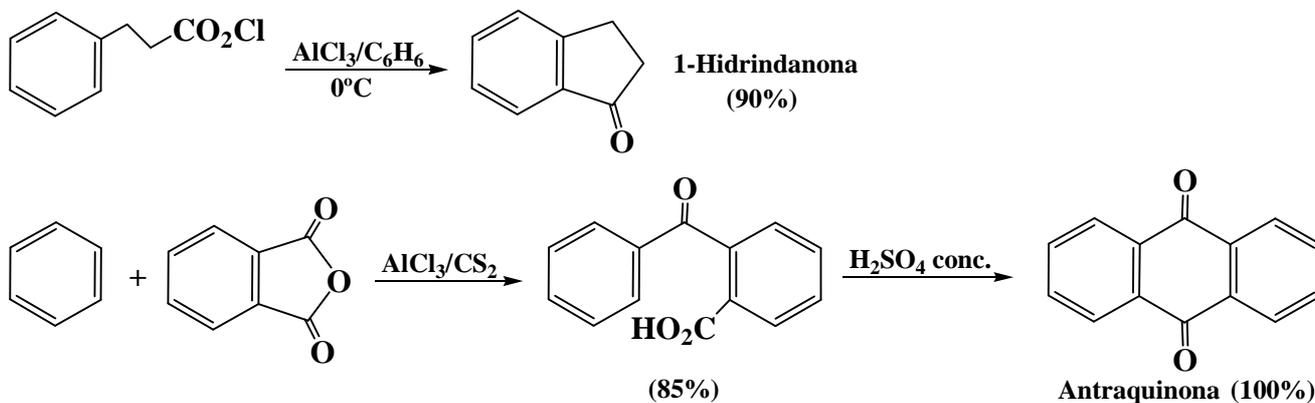
La alquilación de Fridel-Crafts es reversible y se favorece la formación del producto termodinámicamente más estable.

- Al introducir el primer grupo (catión acilio) desactiva el anillo para posteriores acilaciones.
- No hay transposiciones.
- La formación de mezclas es mínima, debido a que predomina la sustitución “para”, la causa es el tamaño del complejo “acilo-catalizador”.

El problema radica en que la reacción no ocurre en anillos desactivados.

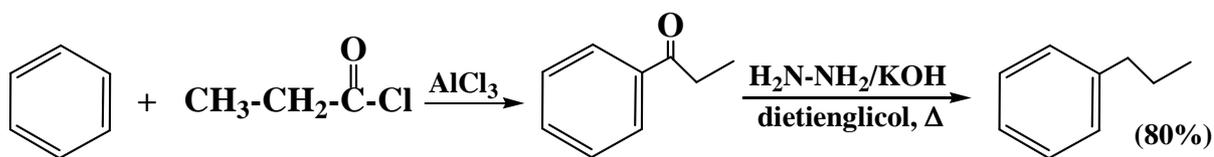


También es posible producir ciclaciones por acilación. Los halogenuros de β - y γ -aril acilo es una vía de acceso muy útil a compuestos policíclicos.

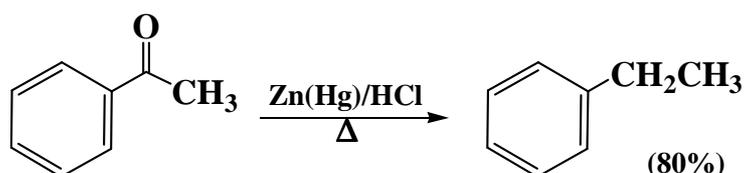


También es posible la alquilación vía acilación y luego producir una reducción: Existen dos métodos de reducción:

- ✓ **Reducción de Wolf-Kishner:** Consiste en la formación de la hidrazona y tratamiento posterior con base fuerte.

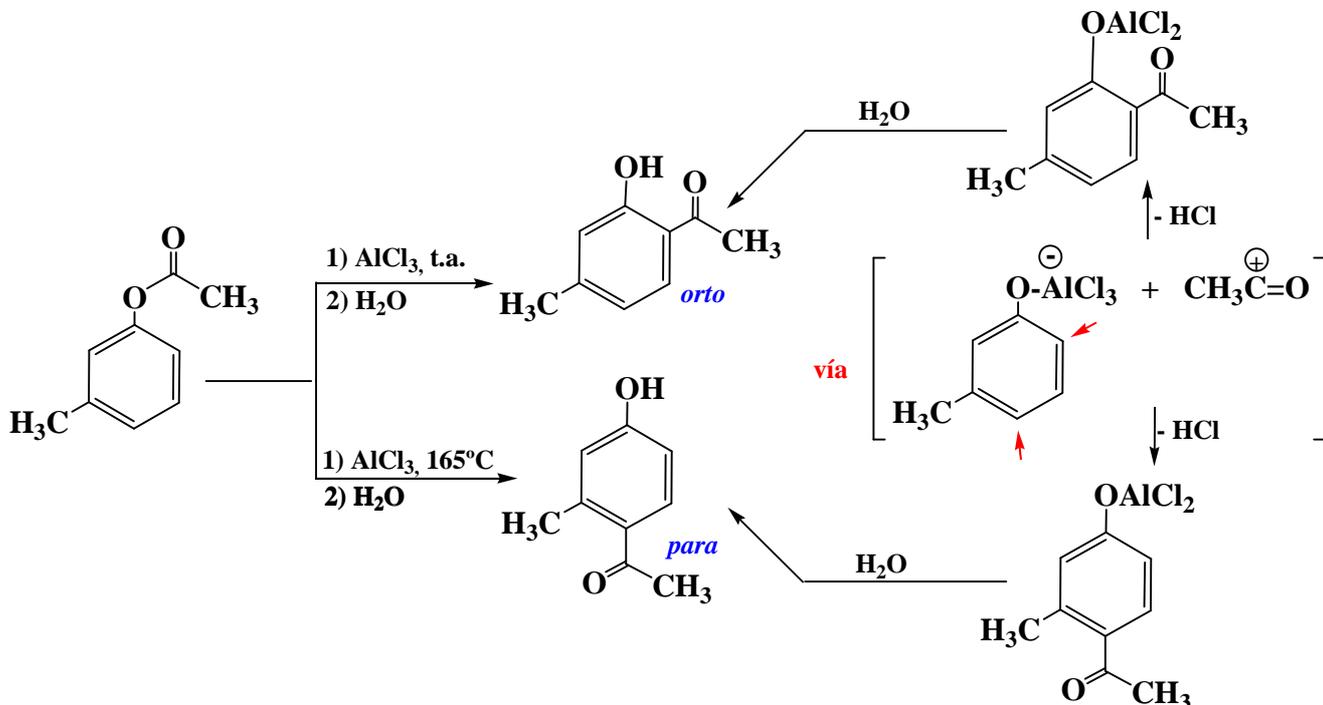


- ✓ **Reducción de Clemmensen:** La reacción se realiza en medio fuertemente ácido y se utiliza una amalgama de Zinc (aleación de Zn y Hg) (Zn metálico y una sal de Hg) en presencia de HCl/AcOH.

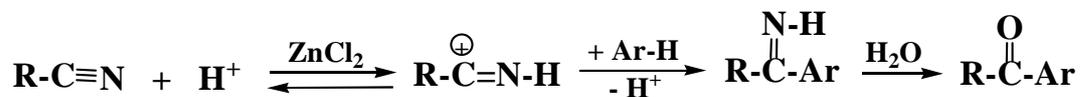


c) **Otros métodos de síntesis de aldehidos y cetonas.**

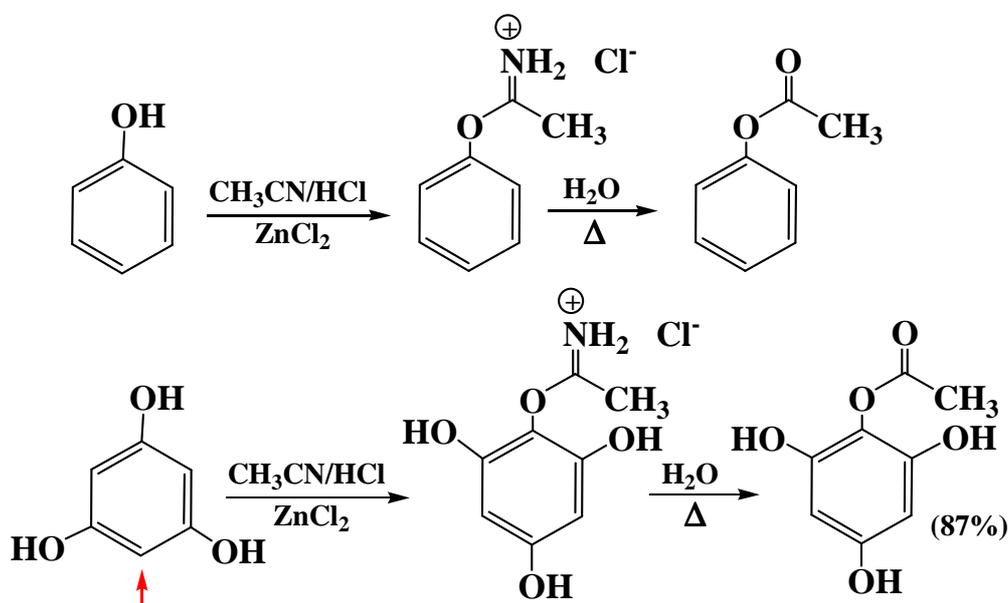
- **Reagrupamiento de Fries.** Es una auto-acilación interna de cetonas sencillas. A baja temperatura predomina el isómero “para”, y a altas temperaturas el isómero “orto”.



- **Reacción de Hoesch.** Es una variación del reagrupamiento anterior. Se forma en primer lugar una imina, la cual se hidroliza durante el aislamiento.

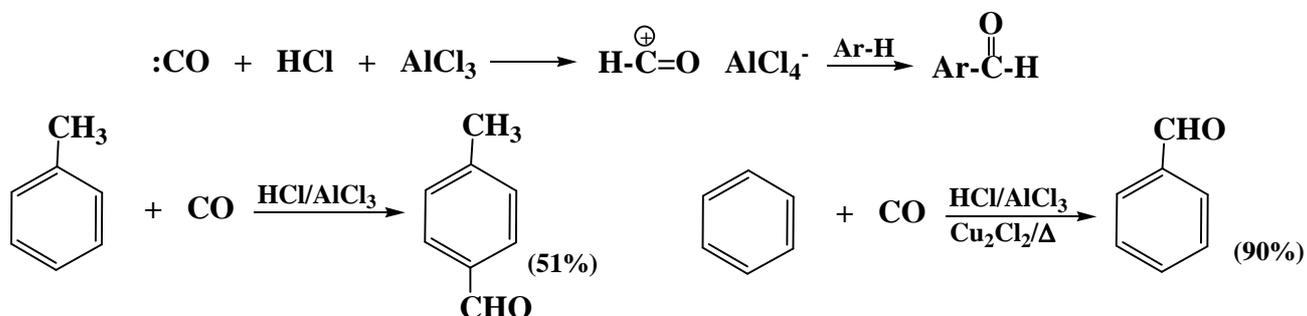


Los rendimientos de la reacción no son muy buenos. Solo funciona con anillos aromáticos muy reactivos.

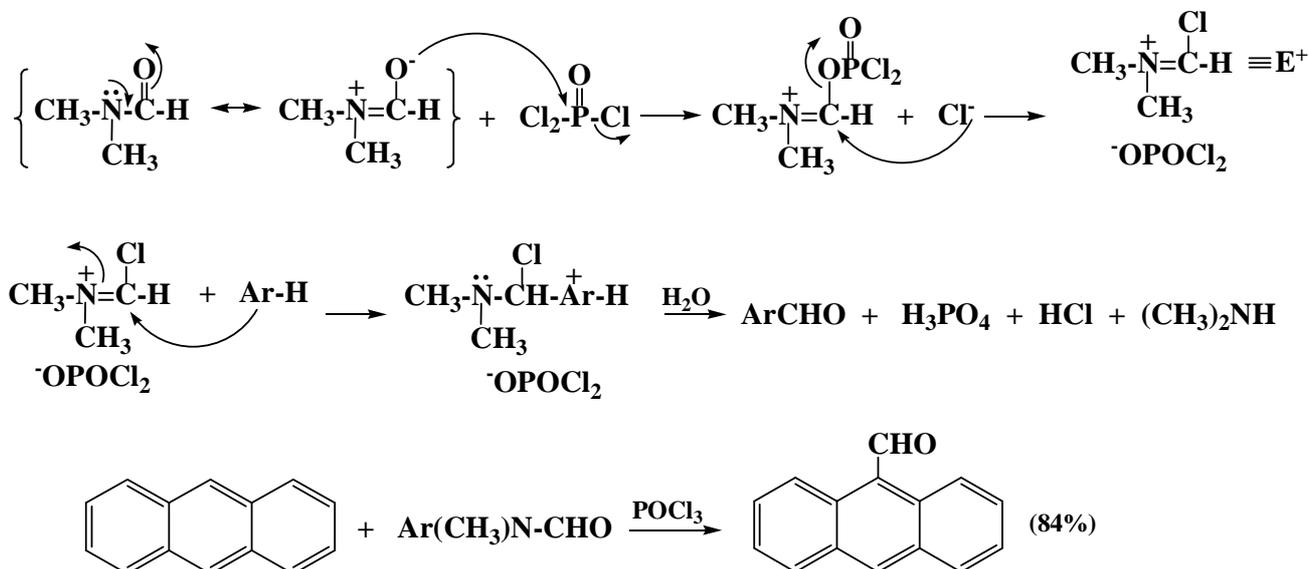


La gran utilidad sintética de los aldehídos aromáticos, ha atraído un considerable interés sobre la reacción de formilación, aunque la mayoría de los métodos presentan sus limitaciones.

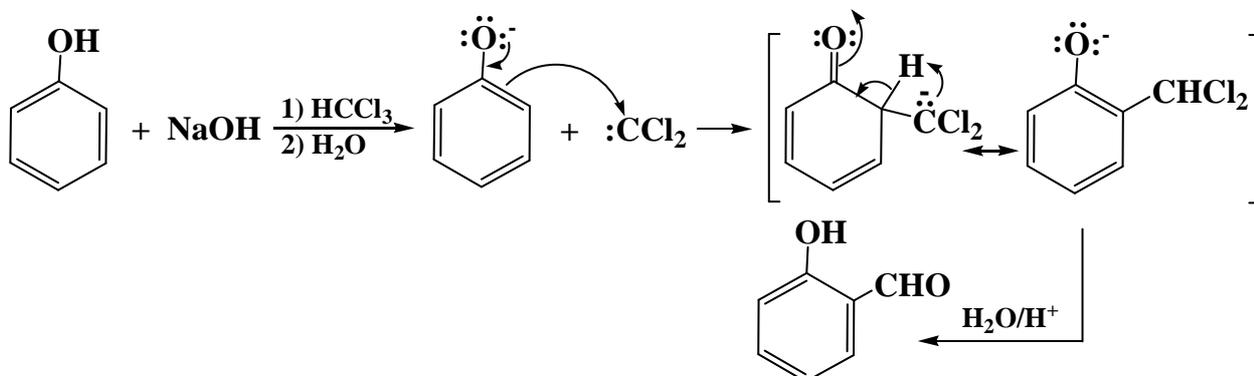
- **Reacción de Gattermann-Koch.** Los reactivos utilizados son: CO/HCl a alta presión se utiliza industrialmente, en el laboratorio, utilizamos Cl_2Cu_2 en presencia de AlCl_3 en vez de alta presión.



- **Reacción de Vilsmeier.** Se halla limitado a anillos activados, aunque es una reacción eficaz. Se utiliza DMF y oxiclورو de fósforo para generar el electrófilo activo que sería un derivado de formilo.

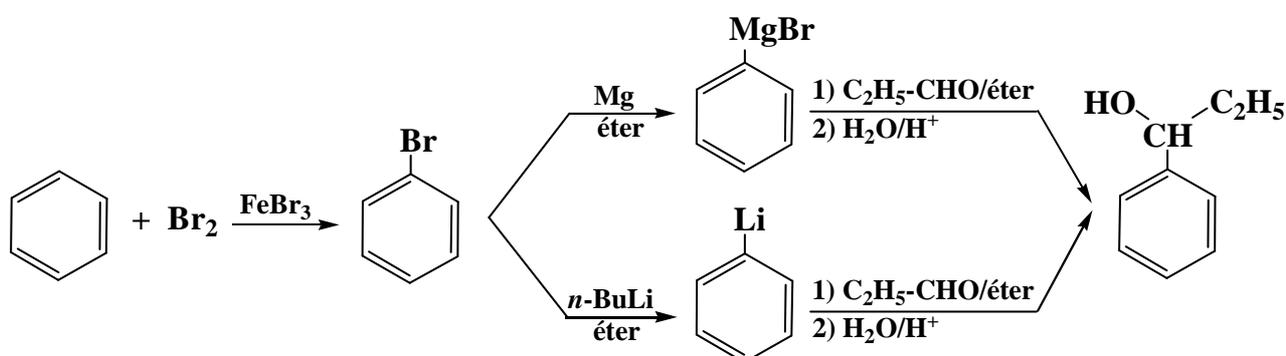


- **Reacción de Reimer-Tiemann.** Los fenoles reaccionan con HCCl_3 en presencia de base fuerte para dar R-CHO aromáticos, transcurre con rendimientos moderados, pero es interesante ya que el electrófilo es un diclorocarbeno ($:\text{CCl}_2$).

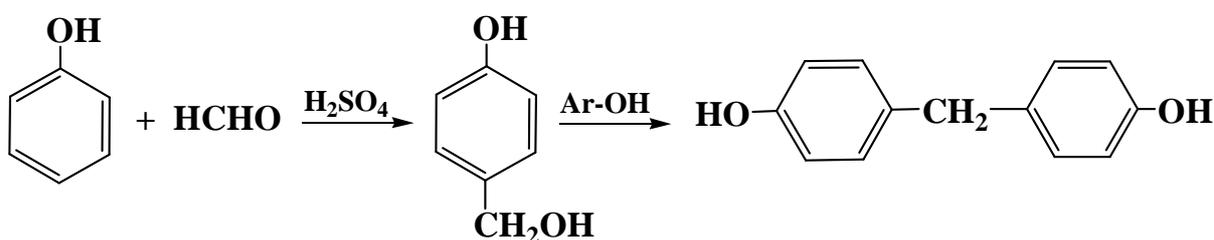


8.4 OTRAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA.

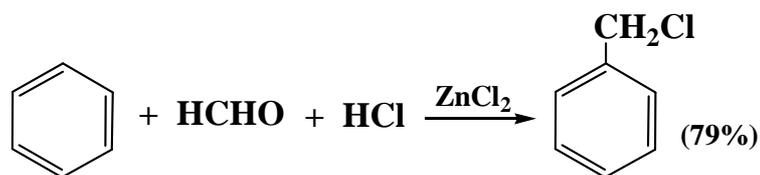
- Los compuestos organometálicos son excelentes reactivos para formar enlaces “C-Ar”.



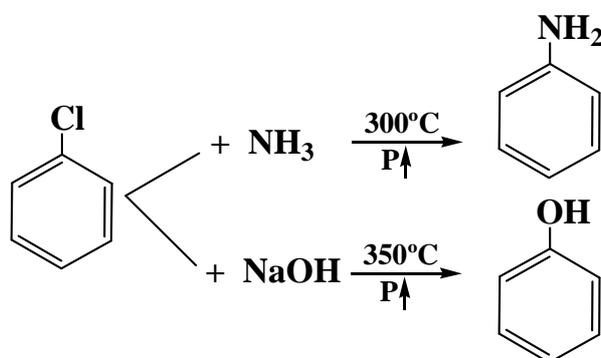
- Los anillos aromáticos se adicionan a aldehidos o cetonas, de manera similar a la adición aldólica, si bien promovido por ácido. El proceso se llama “hidroxialquilación”, tiene como limitación que el producto obtenido esta activado y continúa reaccionando.



- Una variante es la halogeno-alkilación.



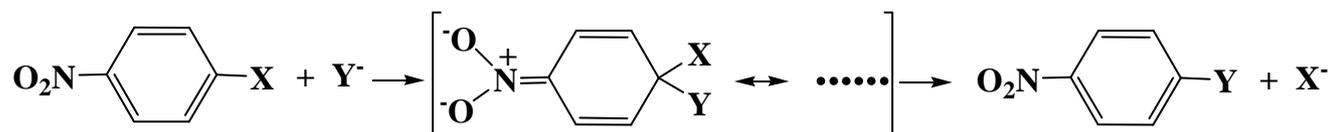
8.5 REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA.



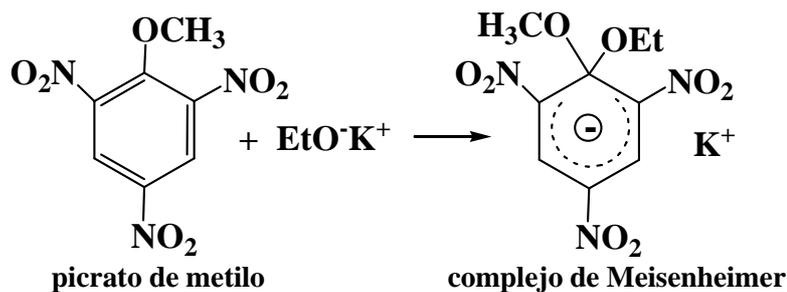
Existen tres posibilidades mecanísticas: adición-eliminación, eliminación-adición y procesos de transferencia electrónica o radicalaria.

a) Mecanismo de Adición-eliminación.

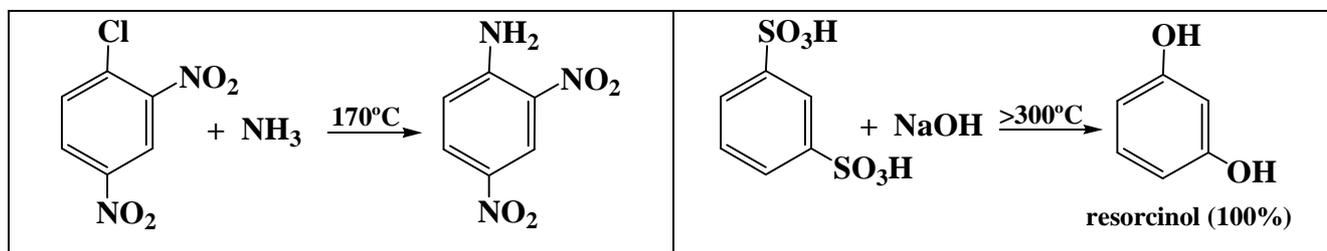
Primero se produce la Adición de un Nucleófilo al anillo aromático y en segundo lugar la eliminación de un grupo saliente.



Estudios cinéticos demuestran que estas reacciones son de segundo orden: primero respecto al sustrato y primero respecto al nucleófilo.

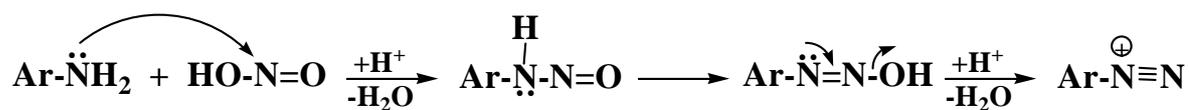


Buenos grupos salientes son: -X y -SO₃H y mal grupo saliente es: -H. Los rendimientos son bajos, debido a que hay que trabajar a temperaturas elevadas.



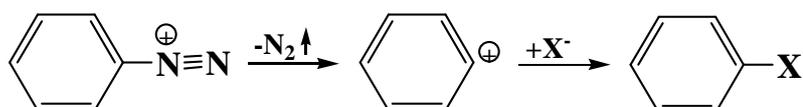
b) **Mecanismo del catión arilo. Sales de diazonio.**

Las etapas de formación de un ión diazonio implican la adición del catión nitrosilo (NO⁺) a un grupo -NH₂ nucleofílico, seguido por eliminación de H₂O.

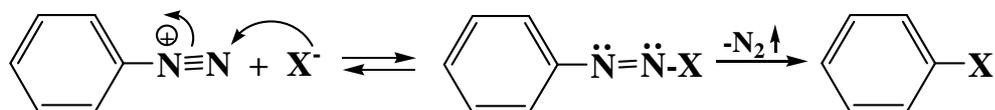


Existen tres posibles mecanismos por los cuales ocurre la sustitución:

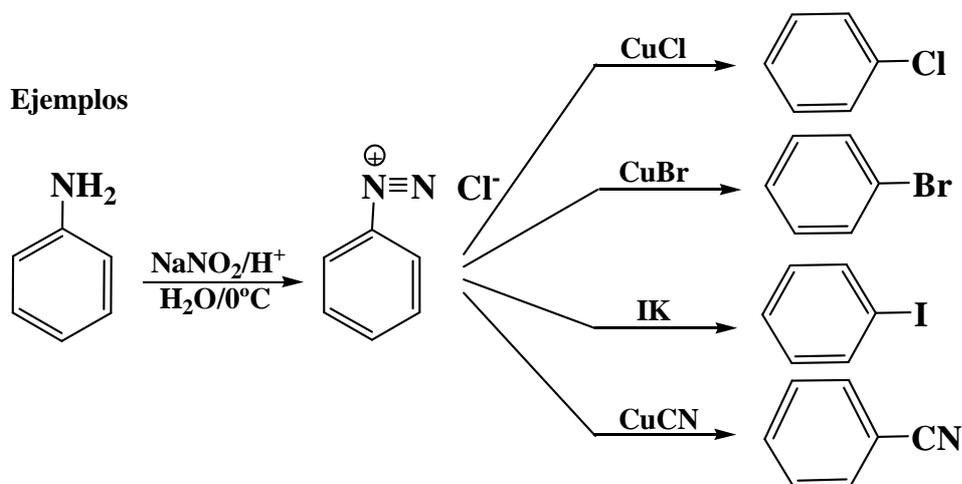
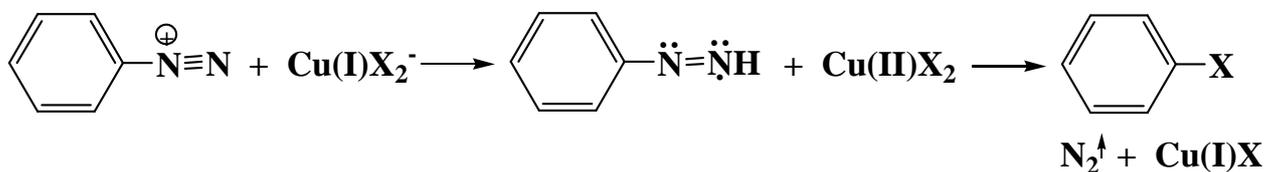
- 1) Descomposición de primer orden de la sal de diazonio, seguido por captura del catión arilo por nucleófilos presentes. Ejemplos: hidrólisis para dar fenoles.



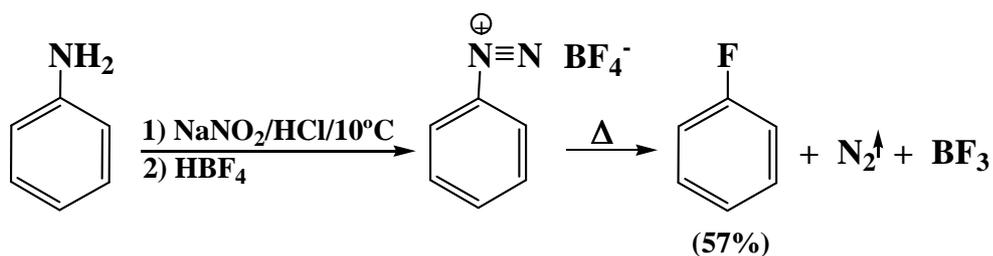
- 2) Se forma un aducto entre el nucleófilo y el ión diazonio, que posteriormente elimina al nitrógeno. Ejemplo: Reacción con azidas para dar acil-azidas.



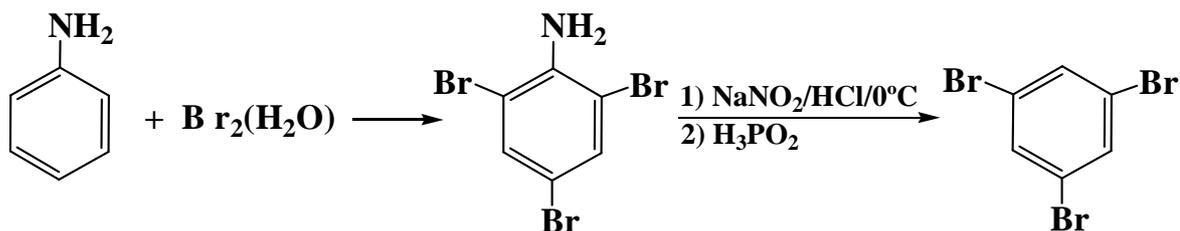
- 3) Vía radicalaria ocurre la sustitución, la cual se inicia por transferencia electrónica. Este mecanismo opera en reacciones catalizadas por cobre. Ejemplo: Reacción de Sandmeyer, envuelven Cl_2Cu_2 y Br_2Cu_2 , para obtener:



La sustitución nucleofílica del "F" no ocurre vía Sandmeyer, sino la descomposición térmica de un tetrafluorobotato de diazonio.

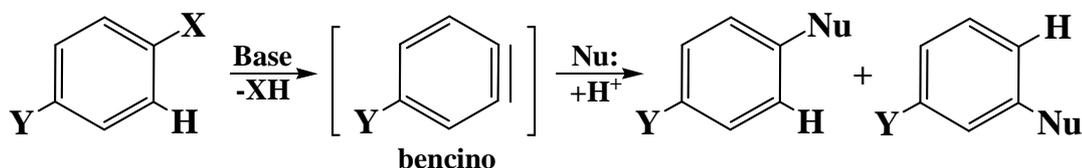


Para sustituir por un átomo de hidrógeno, se utiliza el ácido hipofosforoso o NaBH_4 .

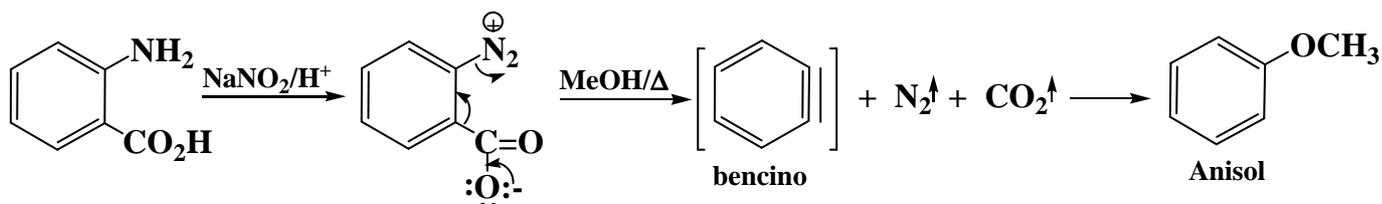


c) **Mecanismo eliminación-adición. Bencino.**

Este mecanismo envuelve un intermedio altamente inestable: dihidrobenceno o bencino.



Otro método de generar este intermedio sin implicar una base fuerte, y por tanto usable con nucleófilos no básicos como sería la descomposición de una sal de diazonio derivada del ácido antranílico.

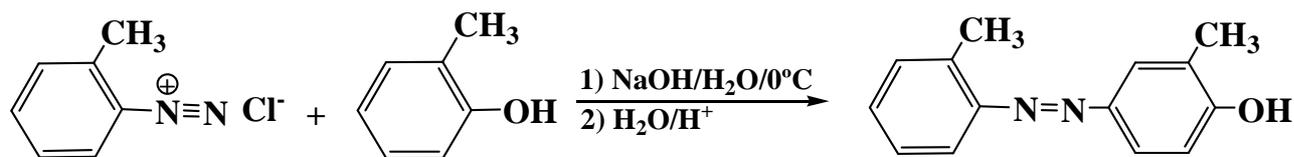


8.6- SÍNTESIS CON COMPUESTOS AROMÁTICOS.

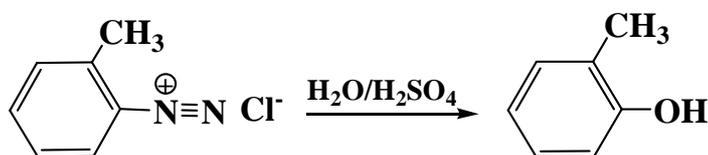
a) **Manipulación de los sustituyentes del anillo.**

La síntesis ideal es la que introduce los sustituyentes con alto rendimiento y sin necesidad de obtener mezclas.

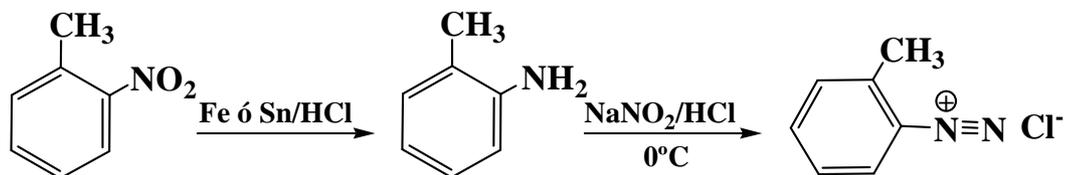
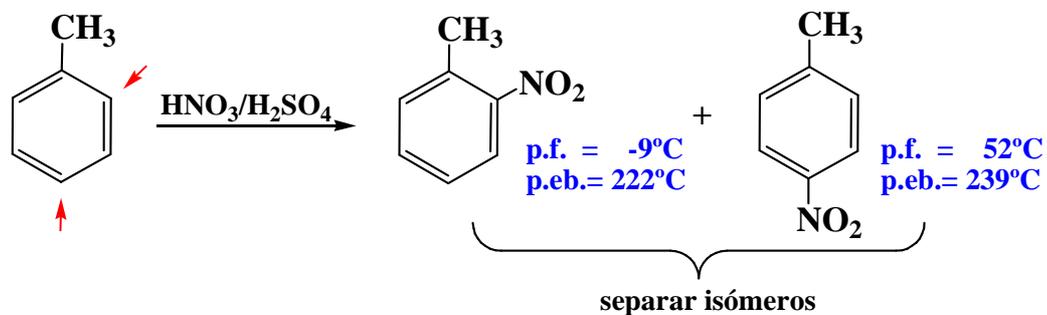
Ejemplo: Objetivo el azo-compuesto (reacción de copulación).



- Como la reacción de acoplamiento azo transcurre, mejor sobre anillos activados, debemos usar la porción fenólica como nucleófilo.

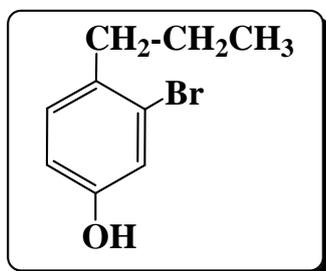


- El fenol podríamos prepararlo de la sal de diazonio, y esta del tolueno, mediante una orto-sustitución.

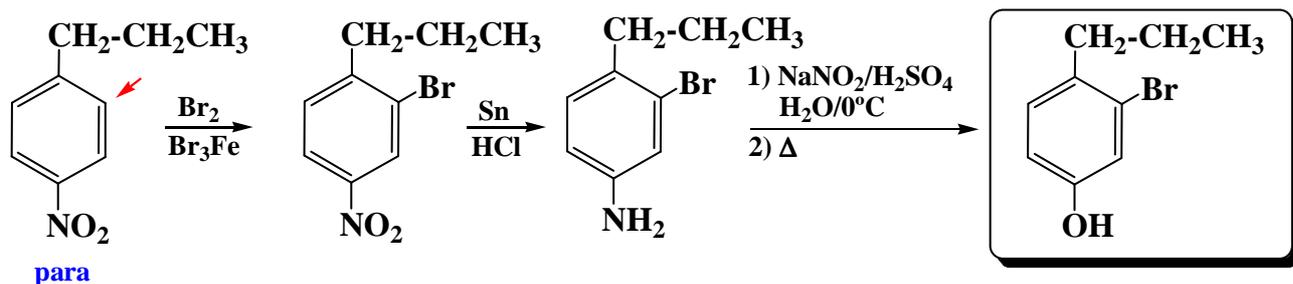
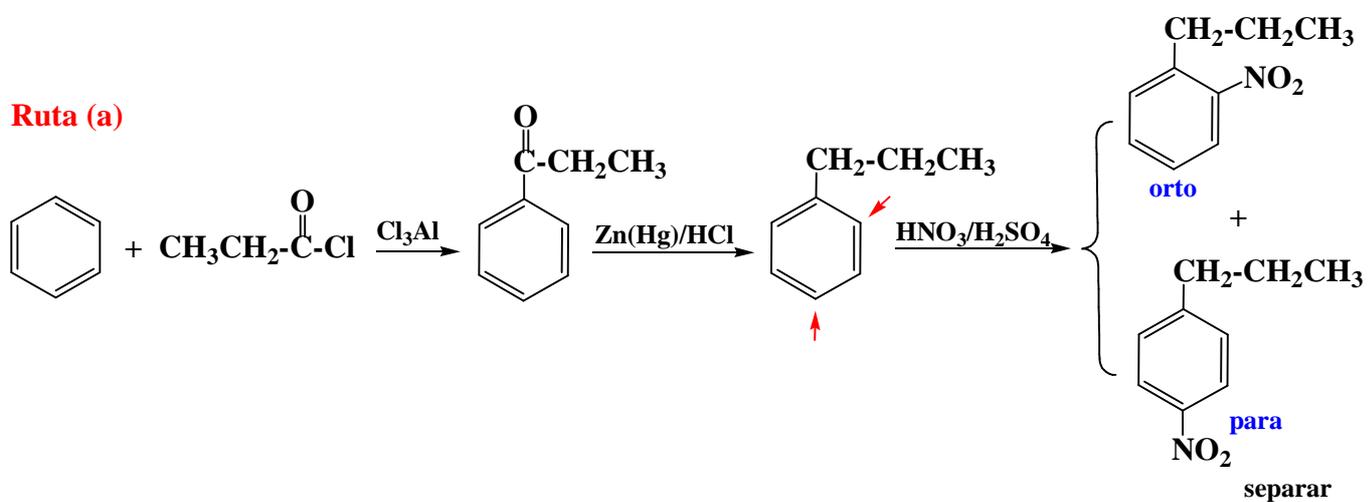


Los isómeros se separan por cristalización fraccionada, ya que existen una gran diferencia en los puntos de fusión.

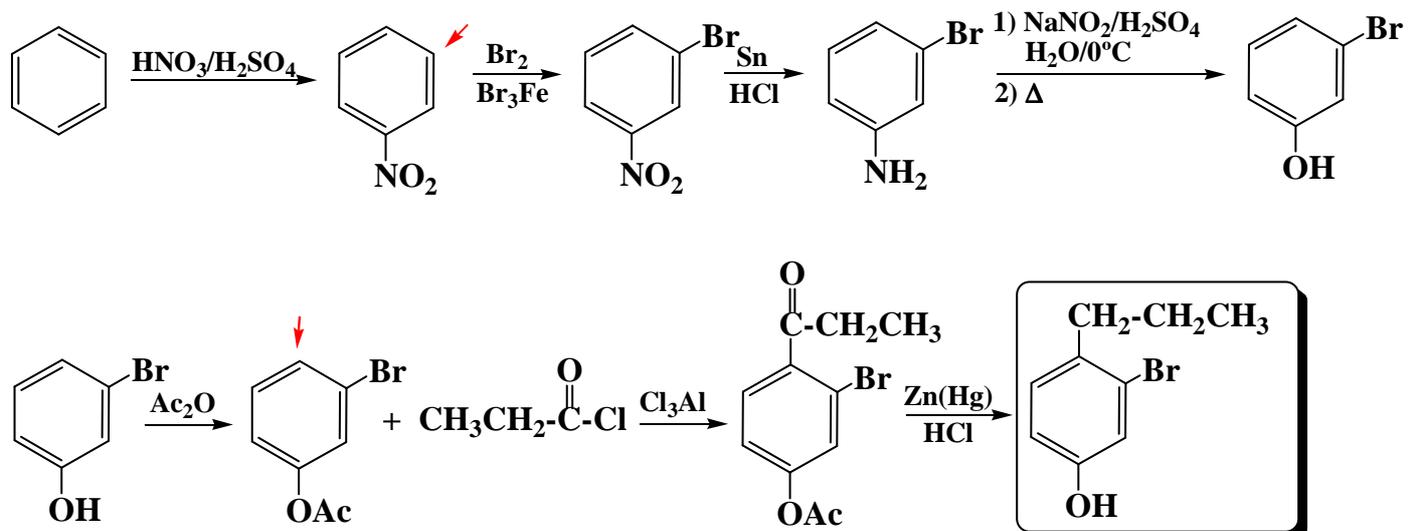
Otro Ejemplo:



A partir del benceno existen dos posibilidades, teniendo en cuenta la reactividad y orientación de los grupos.

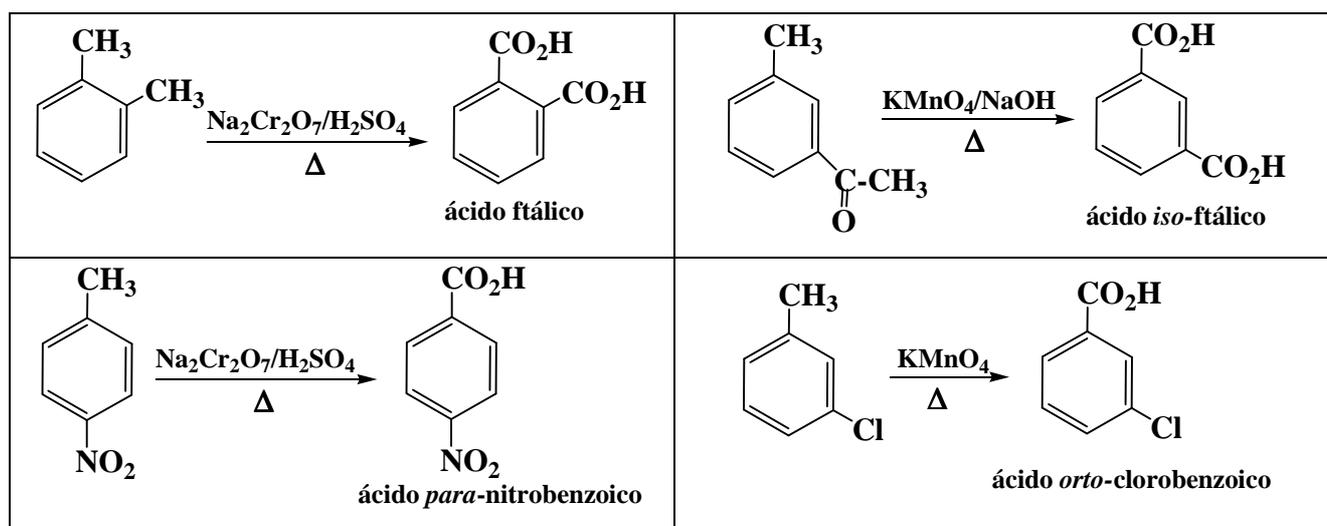


Ruta (b)

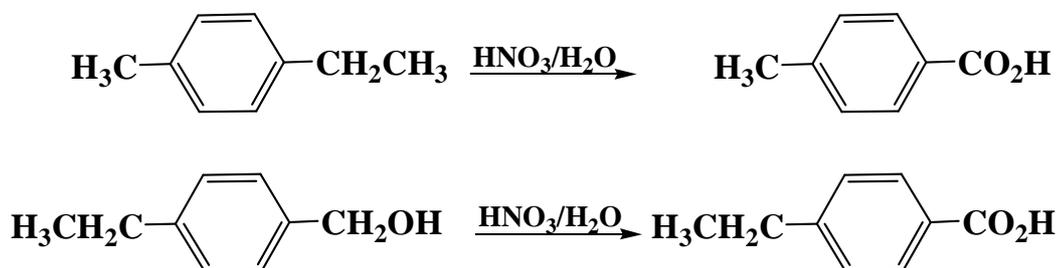


b) Oxidación y reducción de compuestos aromáticos.

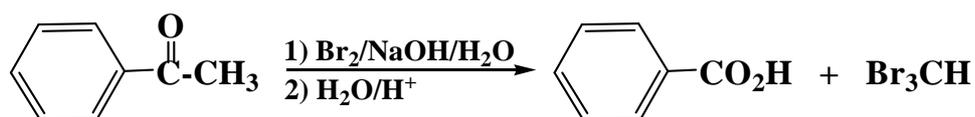
- Los anillos aromáticos son tan estables, que se pueden degradar oxidativamente las cadenas laterales alquílicas, con $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ó KMnO_4 , conduciendo a ácidos arenocarboxílicos (sólidos). Método usado para comprobación estructural antes de existir los métodos espectroscópicos.



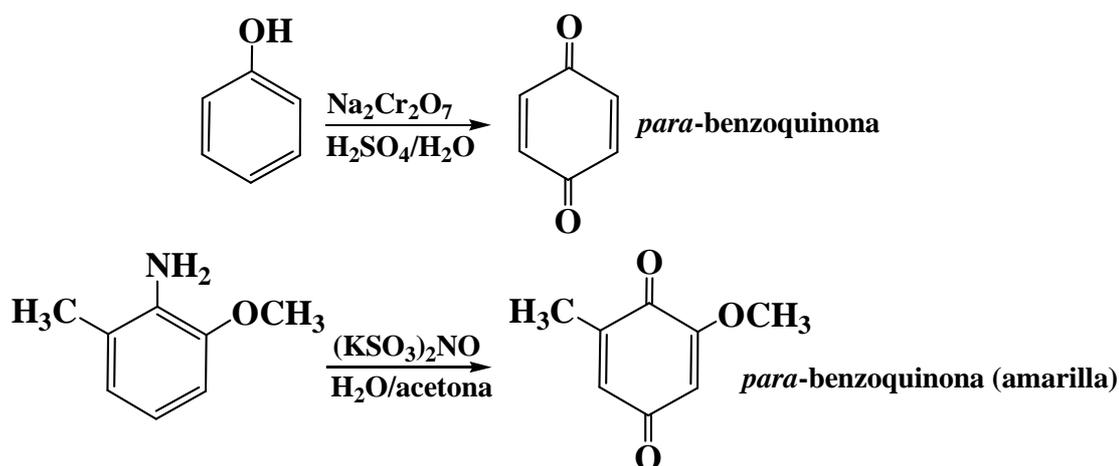
- Oxidaciones selectivas se logran con HNO_3 diluido, se oxida la cadena lateral más larga o el sustituyente con un grupo funcional oxigenado.



- Reacción del haloformo. Es un método selectivo de transformar un acetilo en ácido.

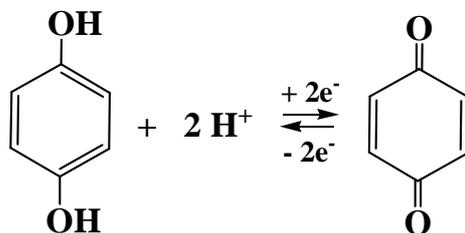


- Oxidación de fenoles y anilinas a quinonas.

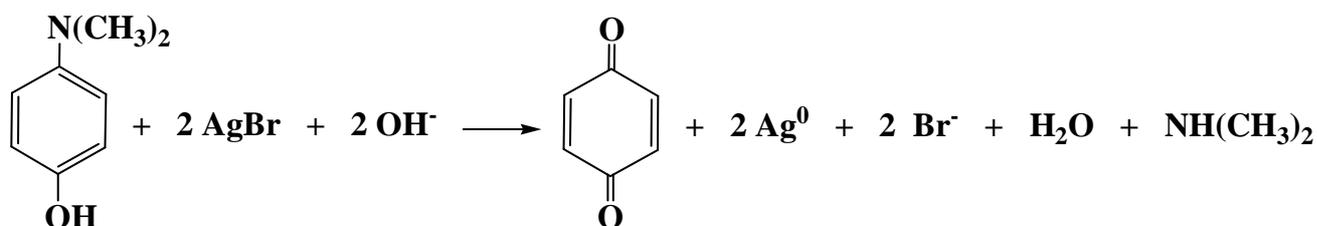


$(\text{KSO}_3)_2\text{NO}$ = nitrosodisulfonato potásico ó sal de Fremy

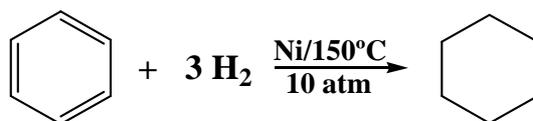
El par quinona-hidroquinona constituye un sistema de oxido-reducción de interés químico y electroquímico.



La química de la fotografía implica quinonas, las p-aminofenoles son oxidados por el bromuro de plata fotoactivado. Cuando lavamos el BrAg no activado con hiposulfito sódico, la plata elemental reducida deja una imagen negra de un negativo fotográfico.



- El anillo aromático es resistente a la mayor parte de los métodos de reducción:
- ✓ Hidrogenación catalítica. Ocurre sólo a altas temperaturas y altas presiones.



- ✓ Reducción de Birch. Tiene lugar con un metal en disolución. Metal alcalino/amoniaco líquido, en presencia de una fuente de protones, ROH. El mecanismo es radicalario, donde el metal es la fuente de electrones.

