

Tema 8. Benceno. La estructura del benceno. Resonancia en los derivados del benceno. Bifenilo y sus derivados. Regla de Hückel. Sistemas de anillos condensados. Compuestos heterocíclicos aromáticos. El mecanismo de la sustitución electrófila aromática: halogenación, nitración, sulfonación. Reacciones de alquilación y acilación de Friedel-Crafts. Efectos activantes de los sustituyentes. Efecto de los sustituyentes en la orientación. Reacciones de oxidación. Reacciones de reducción.

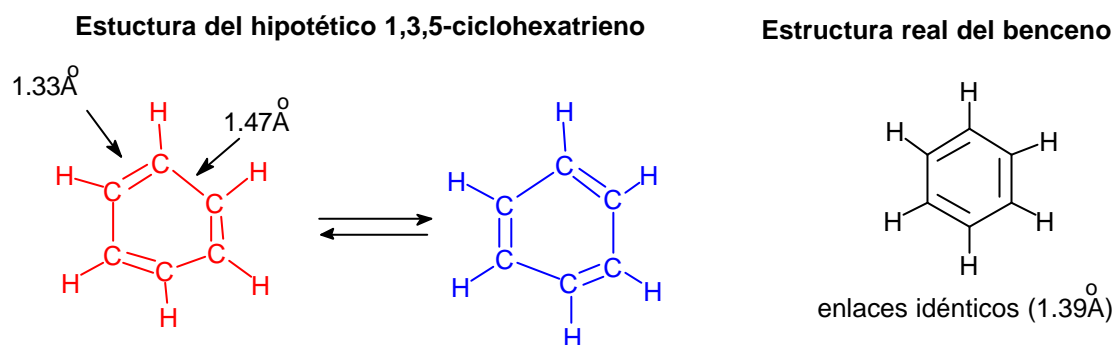
Benceno

El benceno se aisló por primera vez en 1825 por Michael Faraday por condensación de una mezcla aceitosa obtenida del gas del alumbrado. La fórmula empírica del nuevo compuesto era CH. La síntesis de este compuesto se consiguió en 1834 por Eilhard Mitscherlich al calentar ácido benzoico, aislado de la goma de benjuí, en presencia de cal. En inglés benjuí es *benzoin* y como el nuevo compuesto derivaba de la goma de benjuí, que es una resina balsámica obtenida de varias especies de *styrax* (una especie vegetal que se encuentra en la India), al nuevo compuesto se le denominó en inglés *benzene*.

En la última parte del siglo XIX se descubrieron muchos otros compuestos que parecían estar relacionados con el benceno pues tenían bajas relaciones hidrógeno/carbono y aromas agradables y por eso a este grupo de compuestos se les denominó hidrocarburos aromáticos. El término aromático se aplica en la actualidad a una serie de compuestos cuya estabilidad y reactividad es semejante a la del benceno, independientemente de su olor.

La estructura del benceno

La primera estructura para el benceno fue propuesta por el químico alemán Friedrich August Kekulé von Stradonitz (1829-1896) en 1865 y consistía en una mezcla en equilibrio de dos ciclohexatrienos, formados con enlaces sencillos y dobles alternados.



En la estructura de Kekulé los enlaces sencillos serían más largos (1.47 Å) que los enlaces dobles (1.33 Å). Cuando se desarrollaron los métodos físicos de determinación estructural y se pudo medir la distancia de enlace C-C del benceno se encontró que todas las distancias eran iguales y median 1.39 Å, que es un promedio entre la distancia de un enlace doble (1.33 Å) y un enlace simple (1.47 Å).

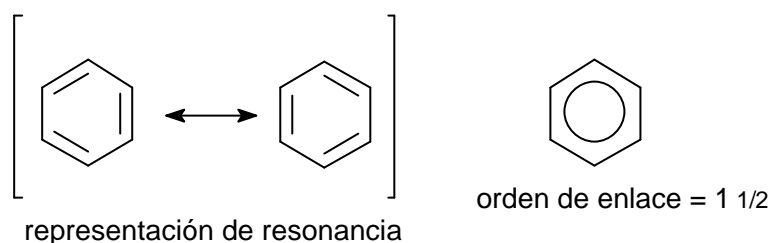
Aparte de las características físicas del benceno, que no resultan explicadas por las estructuras de 1,3,5-ciclohexatrieno, existen una serie de propiedades químicas del benceno que tampoco resultan explicadas por las estructuras de enlaces dobles alternados que propuso Kekulé. Por ejemplo, el benceno no reacciona con halógenos (X_2 , $X=Cl, Br, I$) o con haluros de hidrógeno (HX , $X=Cl, Br, I$) como lo haría un compuesto poliélico (ver tema 7). La hidrogenación del benceno es mucho más lenta

que la de los alquenos y requiere condiciones muy drásticas: alta presión de hidrógeno y empleo de catalizadores muy activos.

El benceno es, en comparación con los alquenos y los polienos, un compuesto más estable y la estructura del 1,3,5-ciclohexatrieno no puede explicar esta estabilidad adicional.

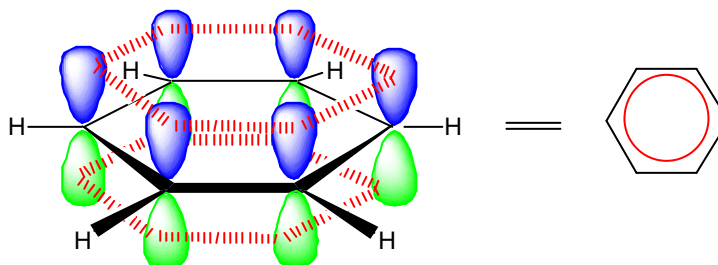
La remarcable estabilidad del benceno se puede explicar si se admite la deslocalización de la densidad electrónica asociada a los orbitales p . Las estructuras resonantes se diferencian en la distribución electrónica pero no en la posición relativa de los átomos que las integran. En realidad el benceno es un híbrido de resonancia cuyos enlaces π están deslocalizados, con un orden de enlace de aproximadamente $1\frac{1}{2}$ entre los átomos de carbono adyacentes. Esto explica que las longitudes de enlace C-C en el benceno sean más cortas que las de los enlaces simples, pero más largas que las de los dobles enlaces. Como los enlaces π están deslocalizados en el anillo a menudo se inscribe un círculo en el hexágono, en lugar de trazar los enlaces dobles localizados.

Diferentes representaciones del benceno



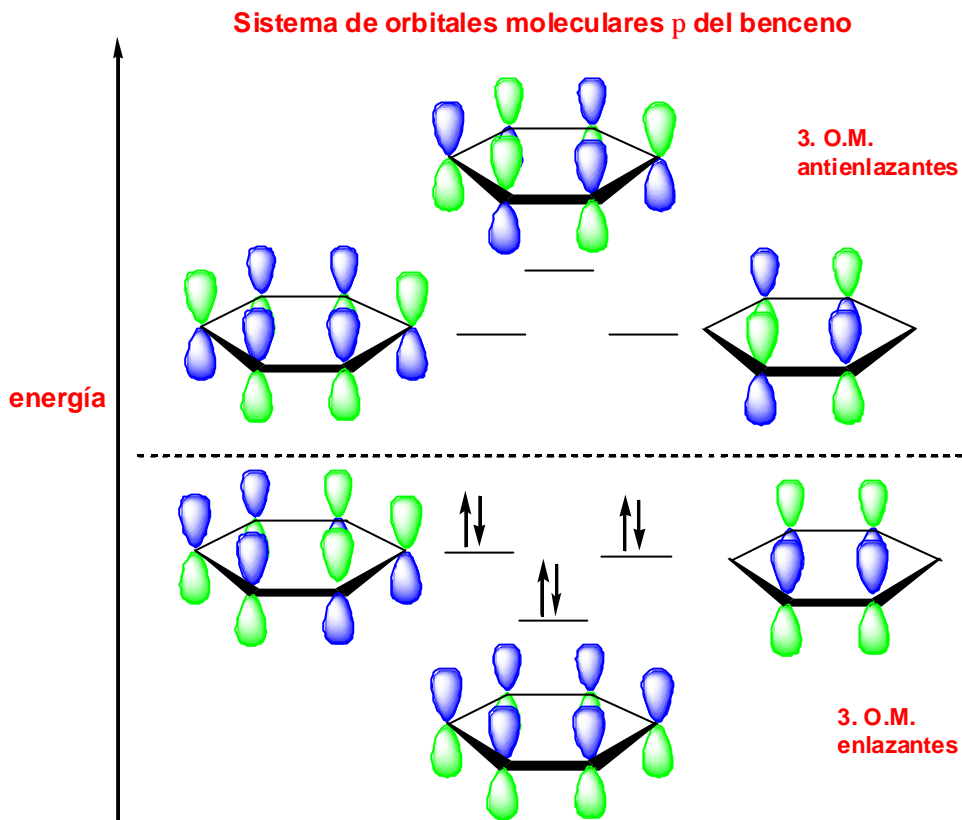
Por tanto, el benceno consiste en un anillo formado por seis átomos de carbono con hibridación sp^2 , enlazados entre sí mediante enlaces σCsp^2-Csp^2 . Cada uno de los átomos de carbono se enlaza además a un átomo de hidrógeno mediante un enlace σCsp^2-H1s . Todos los enlaces C-C tienen la misma longitud y todos los ángulos de enlace son de 120° . Como los átomos de carbono presentan hibridación sp^2 , cada átomo de carbono tiene un orbital p perpendicular al plano del anillo que se solapa con los orbitales p de los carbonos contiguos para formar un círculo de densidad electrónica π por encima y por debajo del plano molecular. La representación del benceno como un hexágono regular con un círculo en el centro evoca el solapamiento cíclico de los seis orbitales $2p$.

Representación de la densidad electrónica p del benceno



Los orbitales moleculares del benceno

El sistema de orbitales π del benceno se forma en realidad por combinación lineal de los seis orbitales $2p$ asociados a los átomos de carbono. Esta combinación lleva a seis orbitales moleculares π de los cuales tres son enlazantes y tres son antienlazantes y son los que se muestran a continuación:

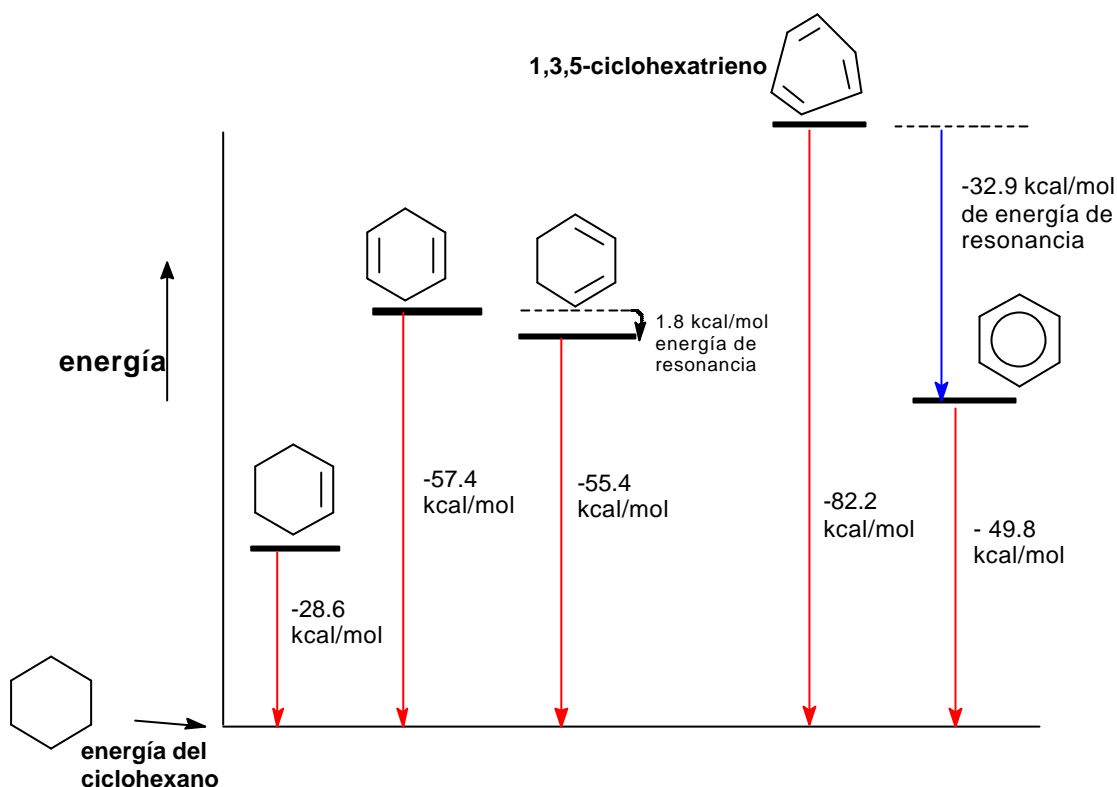


La ocupación de los orbitales enlazantes en el benceno es óptima puesto que no se sitúa ningún electrón en los destructivos orbitales antienlazantes. Se puede afirmar, a la vista del diagrama anterior, que la estabilidad del benceno no se debe a la existencia de estructuras resonantes sino a un grupo de orbitales moleculares de baja energía que son capaces de acomodar de forma altamente eficiente toda la densidad electrónica asociada a los electrones π .

Calores de hidrogenación

Ya se ha visto en el tema anterior cómo la comparación de los calores de hidrogenación permitía cuantificar la estabilidad relativa de los dienos conjugados con respecto a los dienos no conjugados. En el caso del benceno se puede recurrir al mismo método para determinar cuál es la estabilidad adicional asociada a este compuesto en comparación con otros alquenos cíclicos no aromáticos.

En la siguiente gráfica se representan los calores de hidrogenación determinados experimentalmente en la hidrogenación del ciclohexeno, del 1,4-ciclohexadieno, del 1,3-ciclohexadieno y del benceno. También se representa el calor de hidrogenación teórico del hipotético 1,3,5-ciclohexatrieno, un compuesto que no existe.



Cuando el ciclohexeno se hidrogena a ciclohexano se desprenden 28.6 kcal/mol. El 1,4-ciclohexadieno, un dieno con conjugado, libera en la hidrogenación 57.4 kcal/mol, aproximadamente el doble del calor de hidrogenación del ciclohexeno.

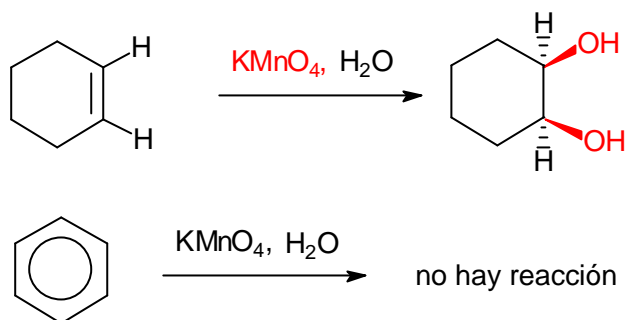
La hidrogenación del 1,3-ciclohexadieno, un dieno conjugado libera 55.4 kcal/mol, aproximadamente 1.8 kcal/mol menos que el doble del valor del ciclohexeno. Una energía de resonancia de 1.8 kcal/mol es típica para un dieno conjugado. Para el hipotético 1,3,5-ciclohexatrieno se puede calcular un calor de hidrogenación de:

$$\Delta H^{\circ} = - (3 \times 28.6 - 2 \times 1.8) \text{ kcal/mol} = - 82.2 \text{ kcal/mol}$$

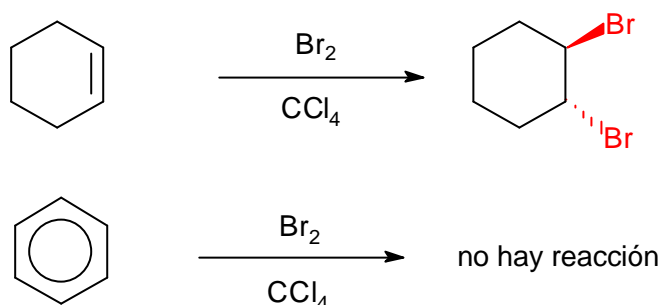
Al contrario que los anteriores alquenos, que se hidrogenan a presión atmosférica, la hidrogenación del benceno necesita de elevadas presiones de hidrógeno y de catalizadores muy activos. Cuando se produce la hidrogenación sólo se liberan 49.8 kcal/mol, aproximadamente 32.9 kcal/mol menos que el hipotético calor de hidrogenación del 1,3,5-ciclohexatrieno. A esta diferencia de energía se le conoce como energía de resonancia del benceno.

Comparación entre la reactividad química del benceno y la de los alquenos

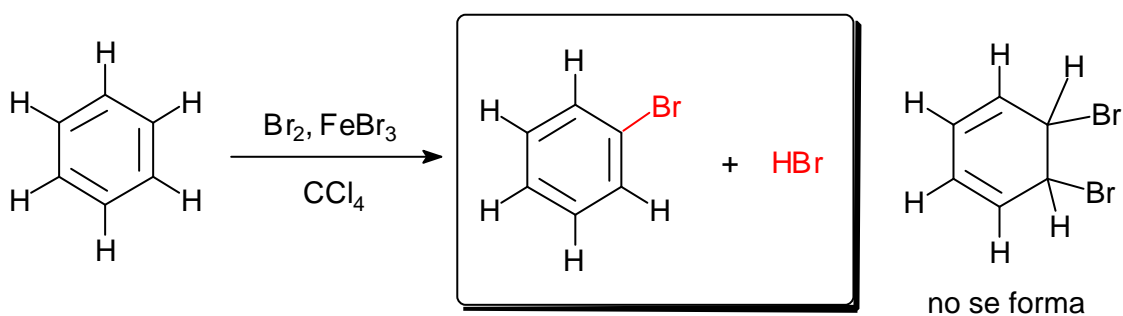
La especial estructura electrónica del benceno no sólo comporta una elevada estabilidad termodinámica, puesta de manifiesto en la comparación de los calores de hidrogenación, sino también una particular reactividad química. Por ejemplo, un alqueno decolora al permanganato de potasio formando un glicol y MnO_2 . Sin embargo, cuando se agrega permanganato al benceno no ocurre ninguna reacción.



La mayor parte de los alquenos decoloran las disoluciones de bromo molecular en tetracloruro de carbono porque el bromo se agrega al doble enlace formando compuestos *trans*-dibromados incoloros. Cuando se agrega bromo al benceno no tiene lugar ninguna reacción y el color rojo del bromo permanece.



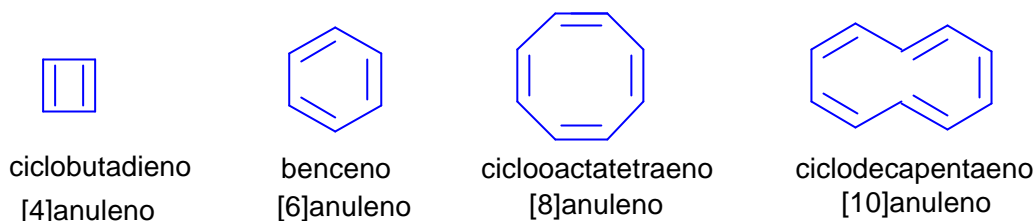
Para que el bromo reaccione con el benceno es necesaria la adición de un catalizador, como bromuro férrico (FeBr_3). Sin embargo, el producto de la reacción no es el producto de adición de los dos átomos de bromo, sino un compuesto en el que se ha sustituido un átomo de hidrógeno por un átomo de bromo, formándose además HBr como subproducto.



Más adelante se explicará el mecanismo de la reacción anterior que se denomina reacción de sustitución electrófila aromática ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$).

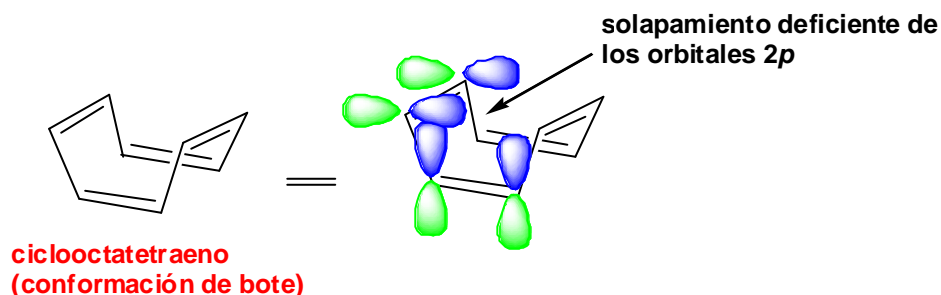
Generalización de la aromaticidad: Regla de Hückel

Durante muchos años se supuso que la gran energía de resonancia del benceno sería común en otros polienos cíclicos con enlaces dobles conjugados. De modo genérico se denominan **anulenos** todos los polienos cíclicos con enlaces simples y dobles alternados. Por ejemplo, el benceno es el anuleno de seis miembros y por tanto se le puede llamar [6]anuleno. El ciclobutadieno es el [4]anuleno y el ciclooctatetraeno es el [8]anuleno.



Sin embargo, no todos los polienos conjugados cíclicos gozan de la excepcional estabilidad termodinámica asociada al benceno. Por ejemplo, el ciclobutadieno ([4]anuleno) nunca se ha aislado o purificado porque experimenta una rápida dimerización de Diels-Alder. Para evitar esta reacción el ciclobutadieno se debe preparar en bajas concentraciones y en fase gaseosa como moléculas individuales, que se atrapan en argón a muy baja temperatura. Este no es el comportamiento que se debería esperar de un compuesto que debería tener, al igual que el benceno, una estabilidad excepcional.

El ciclooctatetraeno ([8]anuleno) se sintetizó en 1911 por Richard Willstätter y se pudo demostrar que no presentaba la química típica de los compuestos aromáticos. Por ejemplo, el bromo se decolora fácilmente en contacto con este compuesto y el permanganato oxida sus dobles enlaces. De hecho, y al contrario que el benceno, el ciclooctatetraeno no es plano. Su conformación más estable es de bote lo que provoca un deficiente solapamiento entre los orbitales $2p$ adyacentes.



Condiciones para la aromaticidad

La conclusión que se deduce de los casos del ciclobutadieno y ciclooctatetraeno es que no todos los anulenos son compuestos aromáticos. Para que un compuesto sea aromático, y por tanto posea una elevada estabilidad termodinámica y una reactividad química diferente de la de los alquenos y polienos conjugados, debe cumplir las siguientes condiciones:

- 1) Su estructura debe ser cíclica y debe contener enlaces dobles conjugados.
- 2) Cada átomo de carbono del anillo debe presentar hibridación sp^2 , u ocasionalmente sp , con al menos un orbital p no hibridizado.

3) Los orbitales p deben solaparse para formar un anillo continuo de orbitales paralelos. La estructura debe ser plana o casi plana para que el solapamiento de los orbitales p sea efectivo.

4) Además debe cumplir la regla de Hückel cuyo enunciado es el siguiente:

Para que un compuesto sea aromático el número de electrones p en el sistema cíclico tiene que ser $4n+2$, siendo n un número entero.

Si el número de electrones p en el sistema cíclico es $4n$, siendo n un número entero, el compuesto es antiaromático.

Al emplear la regla de Hückel se debe estar seguro que el compuesto bajo consideración cumple con los criterios de un sistema aromático o antiaromático, es decir debe tener un anillo continuo de orbitales p que se solapan en una conformación plana.

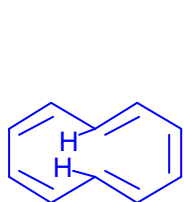
El benceno es un [6]anuleno con un anillo continuo de orbitales p que se solapan. En el benceno hay seis electrones π de modo que es un sistema $4n+2$ con $n=1$. La regla de Hückel predice que el benceno será **aromático**.

El ciclobutadieno es un [4]anuleno con un anillo continuo de orbitales p que se solapan pero tiene cuatro electrones π . Como es un sistema $4n$ con $n=1$, la regla de Hückel predice que el ciclobutadieno será **antiaromático**.

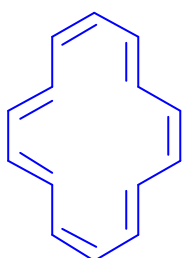
El ciclooctatetraeno es un [8]anuleno con ocho electrones π . Al aplicar la regla de Hückel al ciclooctatetraeno se predice que este compuesto debe ser antiaromático: $4n$ electrones π con $n=2$. Sin embargo, este compuesto no muestra la alta inestabilidad asociada a los compuestos antiaromáticos, como el ciclobutadieno. Por otra parte, su reactividad tampoco es la de un compuesto aromático puesto que su comportamiento químico es el de un alqueno. El ciclooctatetraeno, al contrario que el benceno no es plano y por lo tanto no puede presentar un solapamiento continuo de orbitales p , que es una característica fundamental de los compuestos aromáticos. La regla de Hückel no se puede aplicar a este anuleno. El compuesto es **no aromático**.

El [14]anuleno y el [18]anuleno son sistemas con $4n+2$ electrones π (siendo $n=3$ y 4 respectivamente) y son compuestos aromáticos.

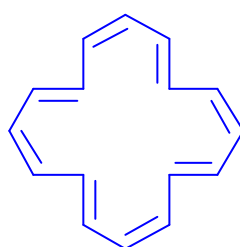
El [16]anuleno, con $4n$ electrones π ($n=4$) debería ser un compuesto antiaromático. Sin embargo, la falta de planaridad del compuesto hace que se comporte como un polieno parcialmente conjugado. El compuesto por tanto es no aromático.



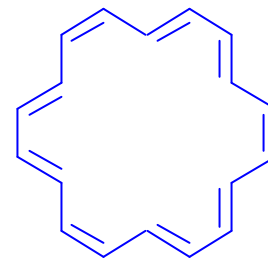
[10]anuleno
(no aromático)



[14]anuleno
(aromático)



[16]anuleno
(no aromático)

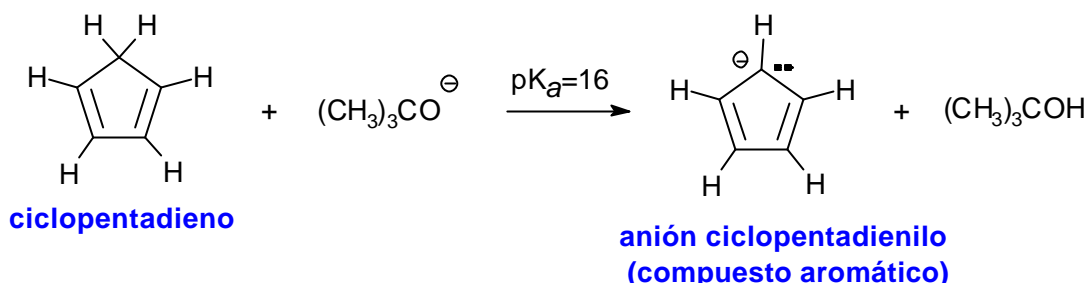


[18]anuleno
(aromático)

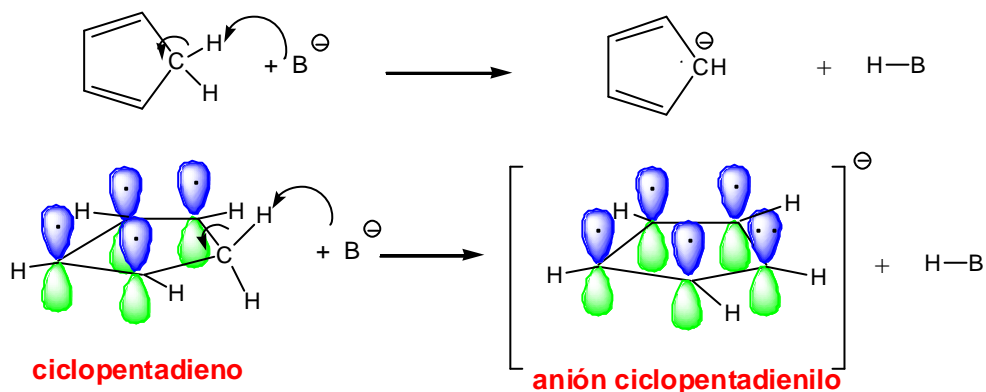
El [10]anuleno es un compuesto con $4n+2$ electrones π y por tanto debería ser

aromático. Sin embargo, los dos átomos de hidrógeno centrales del anillo impiden que el sistema adquiera la planaridad y en consecuencia se interrumpe el solapamiento continuo de orbitales p , por tanto el compuesto es no aromático.

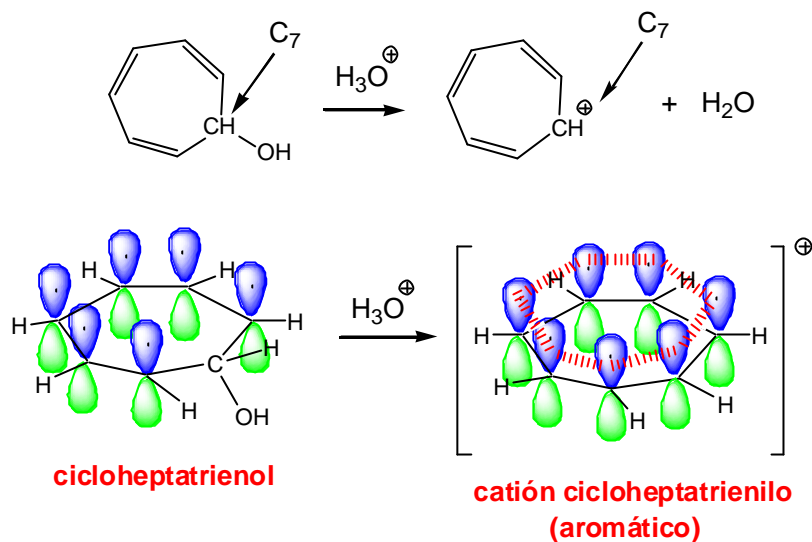
Los conceptos de aromaticidad y antiaromaticidad también permiten predecir el comportamiento químico y la estabilidad de compuestos con carga. Por ejemplo, el ciclopentadieno es más ácido de lo esperado porque la pérdida de un protón convierte al dieno, que es un compuesto no aromático, en el anión ciclopentadienilo aromático.



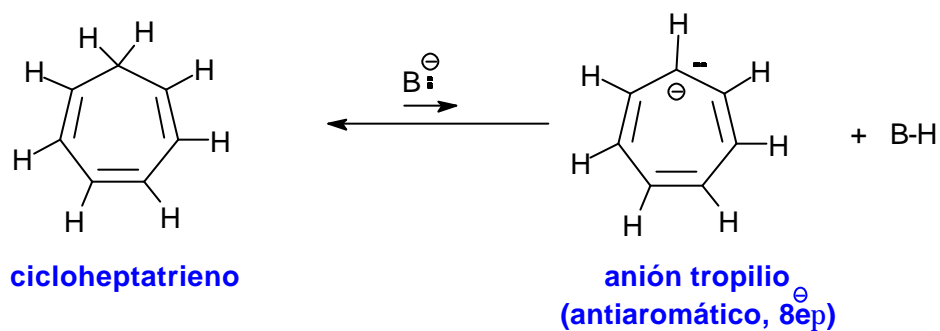
El ciclopentadieno contiene un átomo de carbono sp^3 (C_5) de modo que no puede haber un sistema continuo de orbitales p que se solapen. La pérdida de un protón del C_5 deja un orbital ocupado con un par de electrones. El carbono C_5 pasa a tener una hibridación sp^2 en el anión ciclopentadienilo situando un par de electrones en un orbital p . De esta forma el anión ciclopentadienilo consigue la planaridad y la total conjugación de los orbitales p . Como contiene 6 electrones π el compuesto es aromático. Por tanto, la estabilidad asociada a la aromaticidad es la que explica la fácil ionización del ciclopentadieno.



Cuando el cicloheptatrienol se trata con H_2SO_4 acuoso diluido se forma fácilmente el catión cicloheptatrienilo, denominado catión trolilio. Algunas sales de trolilio se puede aislar y almacenar durante meses sin que se descompongan. El carbono sp^3 (C_7) que está unido al grupo hidroxilo cambia su hibridación a sp^2 cuando se ioniza. El orbital p vacío permite el solapamiento continuo del sistema de orbitales p del catión trolilio. El número de electrones π deslocalizados cumple la regla de Hückel para los compuestos aromáticos ($4n+2$ electrones π , $n=1$).



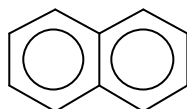
En contraste con el catión tropilio, el anión tropilio es difícil de preparar. De hecho el cicloheptatrieno tiene una acidez similar a la del propeno ($pK_a = 43$). El anión tropilio es muy reactivo lo que concuerda con la predicción de Hückel que indica que el anión tropilio es antiaromático con un total de 8 electrones π ($4n$, $n=2$).



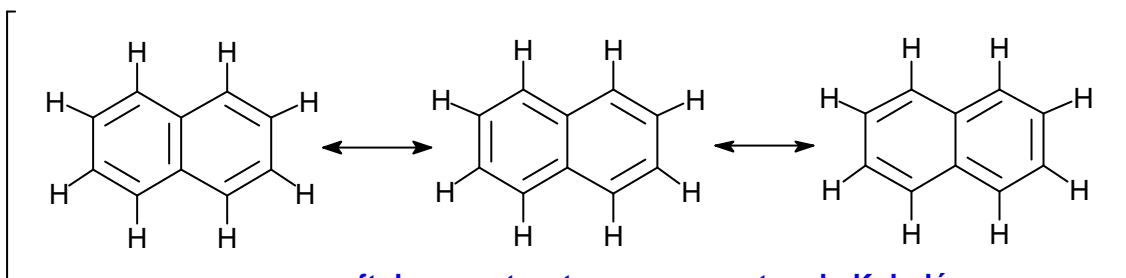
Sistemas de anillos condensados

Los anillos fusionados son aquellos que comparten dos átomos de carbono y un enlace entre ellos. Los compuestos formados por dos o más anillos de benceno fusionados se denominan hidrocarburos aromáticos polinucleares.

El **naftaleno** es el hidrocarburo aromático polinuclear más simple. Consta de dos anillos de benceno fusionados. El naftaleno se representa empleando una de las tres estructuras resonantes de Kekulé o bien mediante la notación de círculo para los anillos aromáticos.



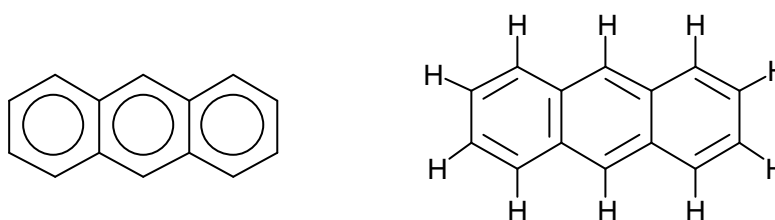
naftaleno



naftaleno: estructuras resonantes de Kekulé

En el naftaleno hay dos anillos aromáticos que contienen un total de 10 electrones π . Dos anillos aromáticos aislados podrían contener 6 electrones π cada uno haciendo un total de 12. Debido a la menor densidad electrónica, el naftaleno tiene una energía de resonancia de 60 kcal/mol, o 30 kcal/mol por anillo aromático. Este valor es menor que la energía de resonancia del benceno, que es de 32.9 kcal/mol.

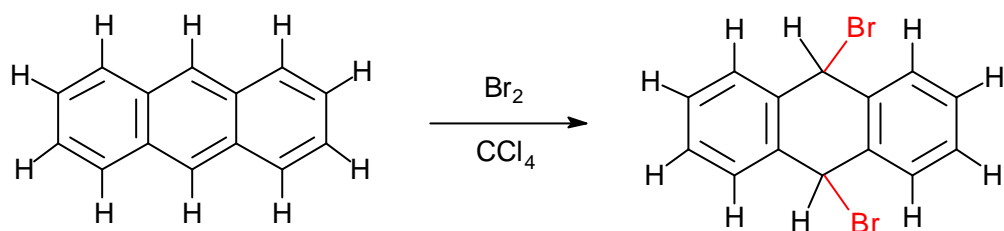
El **antraceno** es un hidrocarburo polinuclear tricíclico. A medida que aumenta el número de anillos aromáticos fusionados, continúa decreciendo la energía de resonancia por anillo y los compuestos se hacen más reactivos.



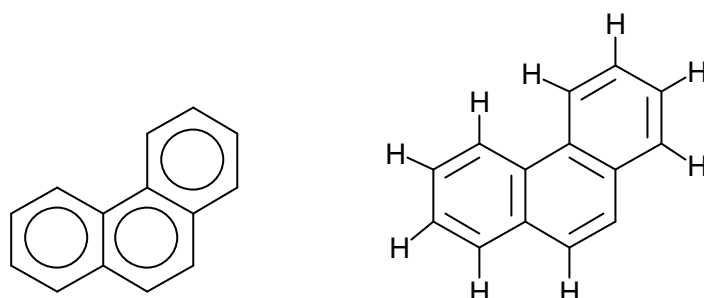
antraceno

El antraceno tiene una energía de resonancia de 84 kcal/mol, o sea 28 kcal/mol por anillo aromático. El antraceno tiene 14 electrones π , en comparación con 18 electrones π que tendrían tres anillos aromáticos aislados. El antraceno, al tener menos energía de resonancia que el benceno, participa con frecuencia en reacciones de adición, que son características de los compuestos poliénicos no aromáticos.

Por ejemplo, el antraceno decolora al bromo formando el compuesto dibromado que se indica a continuación:

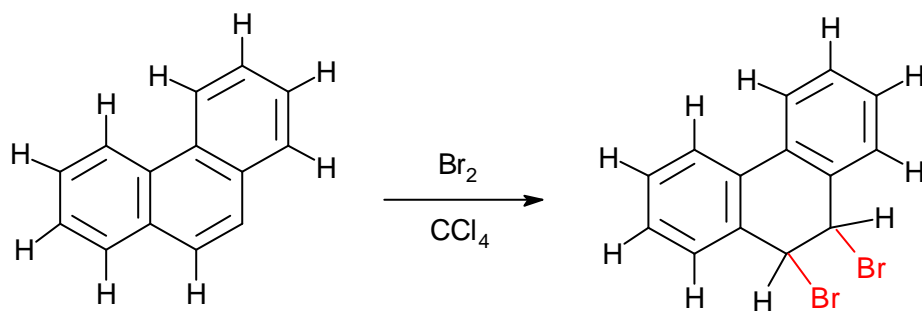


El **fenantreno** es también un hidrocarburo polinuclear tricíclico. Su energía de resonancia es de 91 kcal/mol, 30.3 kcal/mol por anillo aromático, ligeramente mayor que la del naftaleno.



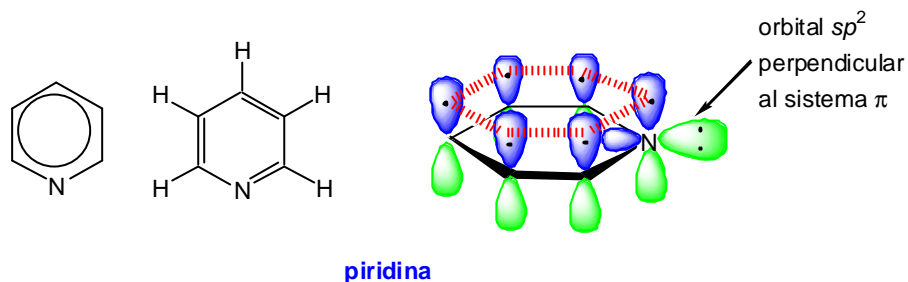
fenantreno

El fenantreno experimenta una adición 1,2 en las posiciones 9 y 10 para dar un producto con dos anillos completamente aromáticos.

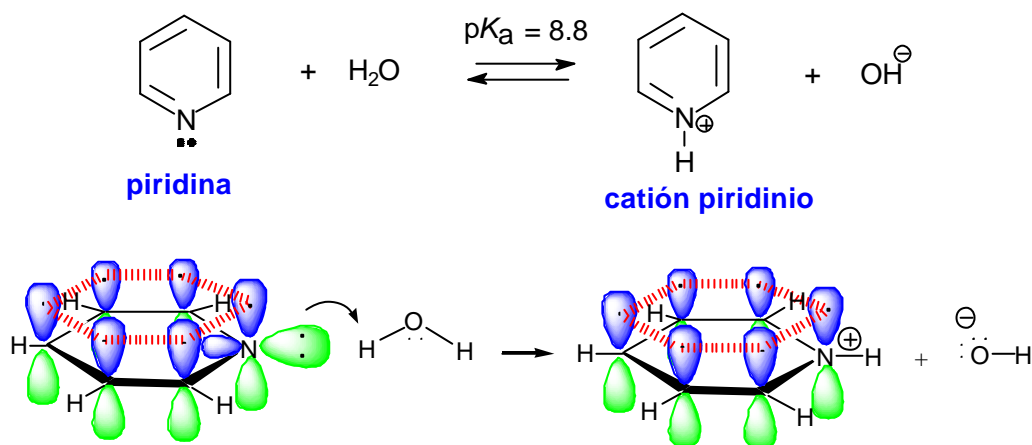


Compuestos heterocíclicos aromáticos

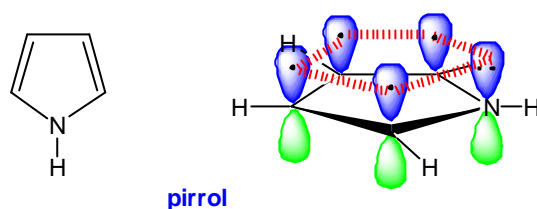
La piridina. En Química Orgánica todos los átomos distintos al carbono y al hidrógeno reciben la denominación genérica de heteroátomos. Cuando se sustituye una unidad CH del benceno por un átomo de nitrógeno se obtiene un compuesto aromático heterocíclico denominado piridina. El par no enlazante de electrones del nitrógeno se encuentra en un orbital híbrido sp^2 situado en el plano del anillo aromático. La densidad electrónica asociada a este orbital no puede entrar en resonancia con el sistema de orbitales p deslocalizados porque se encuentra situado perpendicular a éstos.



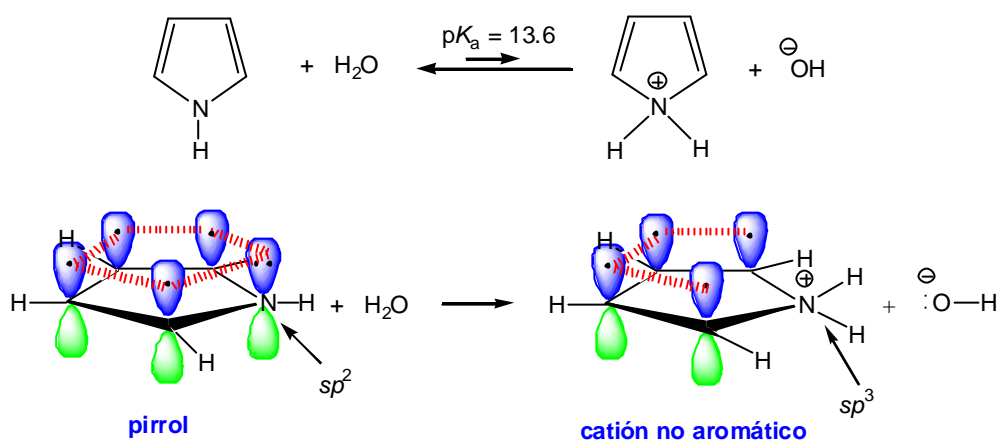
Las reacciones de la piridina son las propias de los compuestos aromáticos. Tiene una energía de resonancia de 26 kcal/mol y participa en reacciones de sustitución y no de adición. La piridina es básica y en disolución acuosa ácida el protón se une al par electrónico no enlazante generando un catión piridinio que continúa conservando la aromaticidad porque contiene 6 electrones π ($4n+2$, $n=1$).



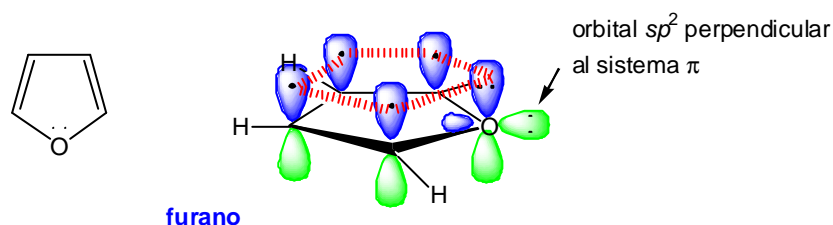
El pirrol es un heterociclo aromático de cinco eslabones formado por cuatro átomos de carbono y uno de nitrógeno. El nitrógeno presenta una hibridación sp^2 , pero al contrario de lo que ocurre en la piridina, el par electrónico libre del nitrógeno ocupa un orbital p y participa en el solapamiento con los orbitales p de los átomos de carbono adyacentes formando un anillo continuo de densidad electrónica. Los dos electrones del nitrógeno y los cuatro electrones π de los enlaces dobles C-C completan el sexteto electrónico.



El pirrol ($pK_b = 13.6$) es una base mucho más débil que la piridina ($pK_b = 8.8$). Para enlazar el protón el pirrol necesita usar uno de los pares electrónicos del sexteto aromático. Cuando se protona el pirrol el átomo de nitrógeno cambia su hidridación de sp^2 a sp^3 y se interrumpe el anillo continuo de densidad electrónica. El pirrol pierde su aromaticidad al protonarse y por lo tanto la estabilidad asociada a los compuestos aromáticos, lo que explica la baja constante de equilibrio del proceso.

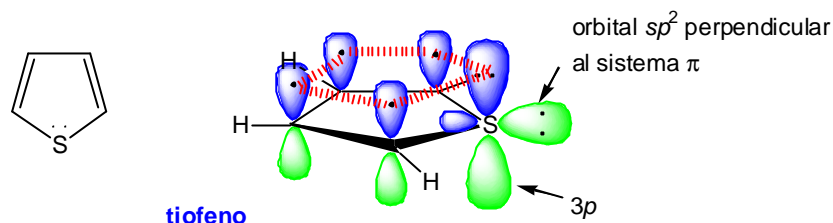


El furano es un heterociclo aromático de cinco eslabones, como el pirrol, pero con el oxígeno como heteroátomo en lugar del nitrógeno. El átomo de oxígeno presenta una hibridación sp^2 de manera que uno de los pares de electrones solitarios ocupa uno de los orbitales sp^2 . Los otros dos orbitales sp^2 se emplean en la formación de los enlaces σ con los átomos de carbono adyacentes. El otro par de electrones no compartidos ocupa el orbital p no hidridizado que se solapa con los orbitales p de los átomos de carbono contiguos para formar el sexteto de electrones, que son los responsables de las aromaticidad del furano.



El tiofeno es un hidrocarburo heterocíclico aromático semejante al furano pero con un átomo de azufre en lugar de uno de oxígeno. El átomo de azufre del tiofeno presenta hibridación sp^2 . Los tres orbitales híbridos sp^2 se forman con la combinación de los orbitales s y p del tercer nivel cuántico. Dos de los orbitales sp^2 se emplean en la formación de enlaces σ Csp^2-Ssp^2 . En el tercer híbrido sp^2 se coloca un par de

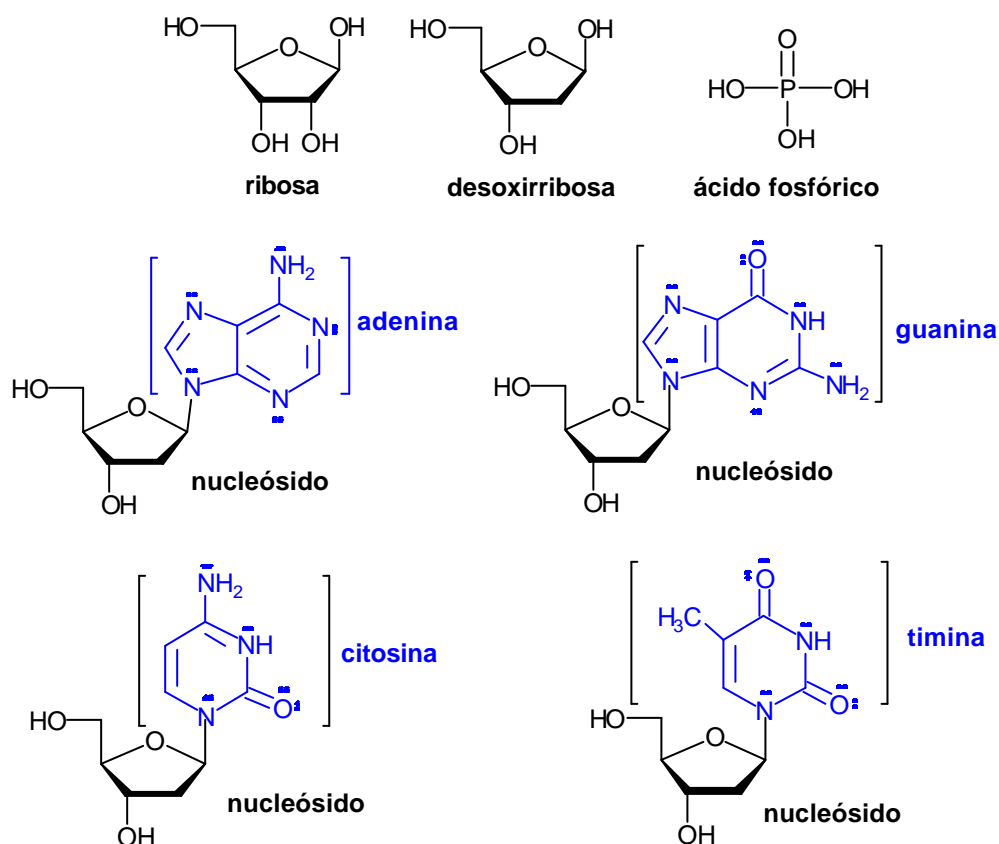
electrones no enlazantes. El segundo par de electrones no compartidos se sitúa en el orbital no hibridizado $3p$ y se solapa con los orbitales $2p$ de los átomos de carbono contiguos para formar el sexteto de electrones aromáticos. La energía de resonancia del tiofeno no es tan grande como la del furano debido a la diferencia de tamaño entre los orbitales $2p$ y $3p$ que ocasiona un solapamiento menos efectivo.



Los hidrocarburos aromáticos, el tabaco y el cáncer

El ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN) son enormes biomoléculas encargadas de la transmisión del mensaje genético en los organismos vivos. Tanto el ADN como el ARN no son más que largas secuencias de nucleótidos que están unidos por puentes fosfato. Un nucleótido es un compuesto que consta de un azúcar (desoxirribosa en el caso del ADN y ribosa en el caso del ARN) y una base heterocíclica (adenina, guanina, timina o citosina). En la siguiente figura se indican las unidades químicas constituyentes del ADN y del ARN. En el caso de las bases heterocíclicas nitrogenadas se indica también el átomo de nitrógeno de la base que está unido al azúcar.

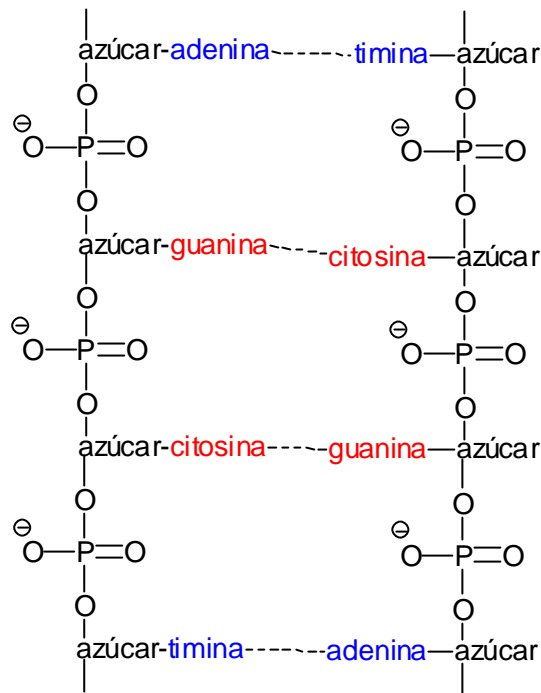
Unidades constituyentes del ADN y del ARN



En la siguiente figura se representa esquemáticamente un fragmento de ADN que está constituido por dos cadenas complementarias que se mantienen unidas por

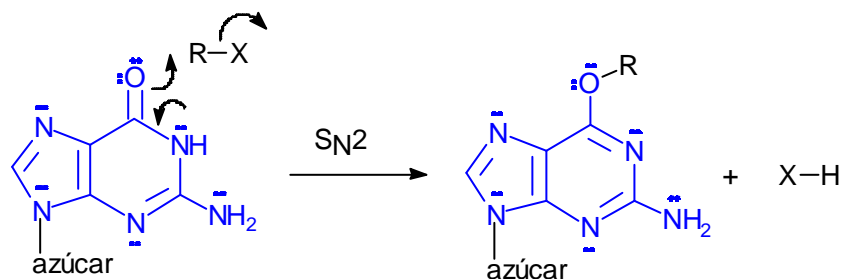
los puentes de hidrógeno que se establecen entre las bases adenina-timina y guanina-citosina.

Representación esquemática de un fragmento de ADN



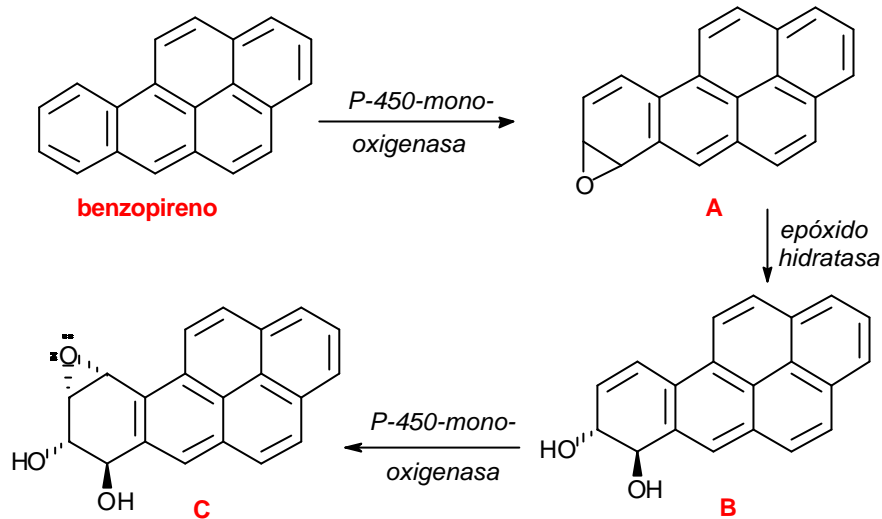
Cuando se produce la división celular las dos cadenas complementarias que constituyen el ADN se separan y cada una de ellas da lugar a una nueva molécula de ADN idéntica a la original porque la base adenina se empareja con la timina (o viceversa) y la guanina con la citosina (o viceversa).

Las bases que forman parte del ADN y del ARN contienen átomos nucleofílicos que pueden participar en procesos S_N2 . A continuación se indica un proceso de este tipo en el que el oxígeno carbonílico de la guanina, ayudado nucleofílicamente por el grupo NH contiguo, ataca mediante un mecanismo S_N2 a un sustrato RX que contiene un grupo saliente.

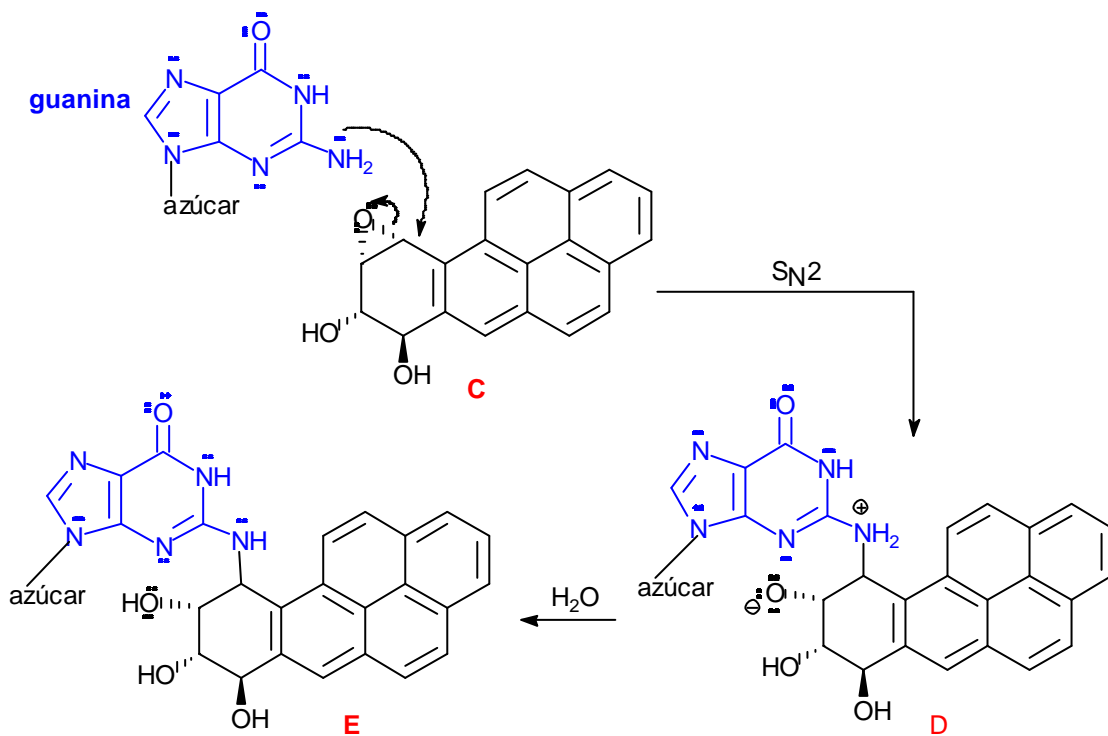


Si un proceso como el anterior ocurre se provoca un cambio en el tamaño y la forma de la base nitrogenada. Este cambio puede interferir en el proceso de unión por puentes de hidrógeno entre adenina-timina y guanina-citosina y puede llevar a errores en el proceso de transcripción genética que pueden desembocar en mutaciones celulares. Algunas de estas mutaciones pueden llevar a un proceso de división celular incontrolado que resulte finalmente en un tumor cancerígeno.

El benzopireno es un hidrocarburo aromático constituyente, entre otros centenares de compuestos, del humo del tabaco. El benzopireno mismo no es cancerígeno pero cuando se inhala el humo del tabaco y penetra en el organismo resulta oxidado por determinadas enzimas, como la *P-450-mono-oxigenasa*, que lo convierte en el epóxido A. Este compuesto es hidrolizado por el enzima *epóxido-hidratasa* al diol B. Una segunda epoxidación enzimática del compuesto B por la *P-450-mono-oxigenasa* lleva al epoxidol C.



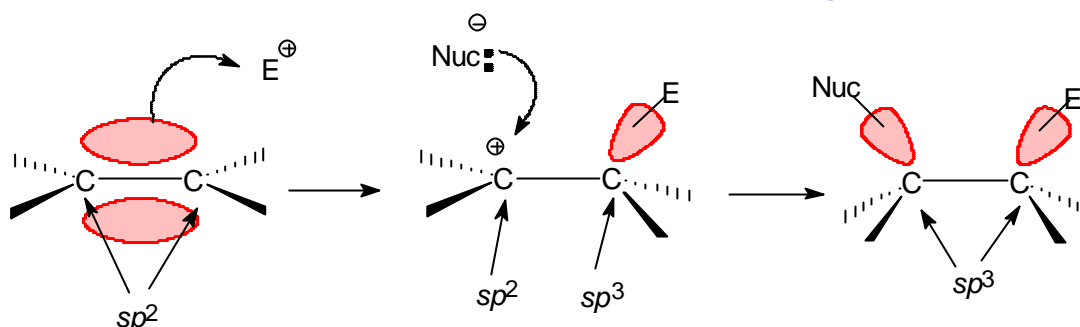
Si el compuesto C reacciona con la guanina del ADN se forma el compuesto E. Cuando se produce la división celular esta parte de guanina que se ha convertido en el compuesto E no puede emparejarse con la citosina lo que lleva a una transcripción errónea del mensaje genético que puede desembocar en última instancia en una división celular incontrolada.



El mecanismo de la sustitución aromática electrófila

Los alquenos reaccionan como especies nucleofílicas atacando a los electrófilos para dar productos de adición. Los electrones π de los alquenos están enlazados con menor firmeza a los núcleos que los electrones σ , y atacan a los electrófilos para generar un carbocatión que a continuación es atacado por un nucleófilo para dar finalmente el producto que resulta de la adición al doble enlace.

Mecanismo de la adición electrofílica a un alqueno

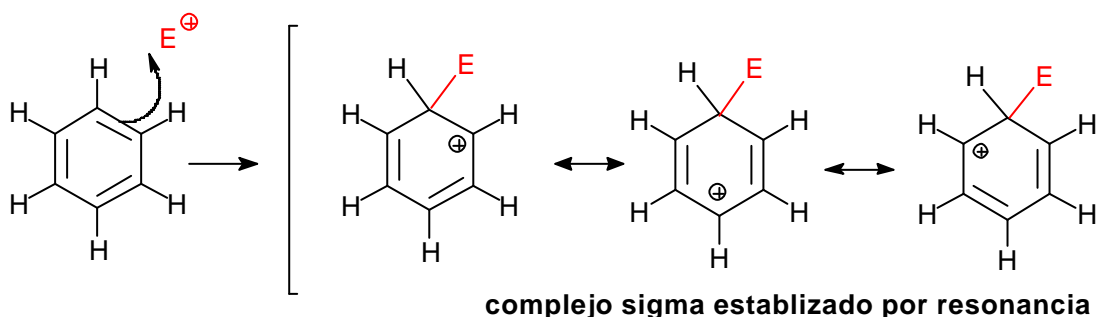


El benceno, al igual que un alqueno, tiene nubes electrónicas π por arriba y por debajo del plano molecular que forman los enlaces σ . Aunque los electrones π del benceno forman parte de un sistema aromático estable pueden atacar a un electrófilo fuerte y generar un carbocatión que está relativamente estabilizado por deslocalización de la carga positiva. Este carbocatión ciclopentadienilo se denomina **complejo sigma**, porque el electrófilo está unido al anillo bencénico por un nuevo enlace sigma. El complejo sigma no es aromático porque el átomo de carbono unido al electrófilo presenta una hibridación sp^3 e interrumpe el anillo de orbitales p . Esta pérdida de aromaticidad del complejo sigma contribuye a que el ataque del electrófilo sea muy endotérmico. El complejo sigma puede recuperar la aromaticidad por inversión del primer paso, volviendo a los reactivos, o por la pérdida de un protón en el átomo de carbono sp^3 ocasionado por el ataque de una base al complejo sigma.

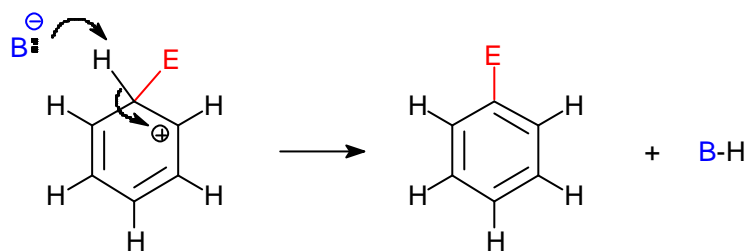
El producto final es formalmente el producto de sustitución de uno de los hidrógenos del anillo aromático por un electrófilo y por tanto a este mecanismo se le denomina **Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr)**.

Mecanismo de la Sustitución Electrofílica Aromática

1º. Adición del electrófilo al anillo aromático



2º. Pérdida de protón en el complejo sigma y recuperación de la aromaticidad

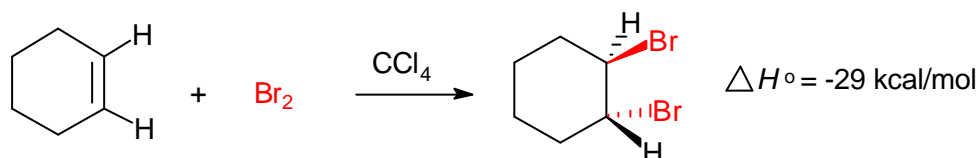


ataque de la base al complejo sigma

Reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática

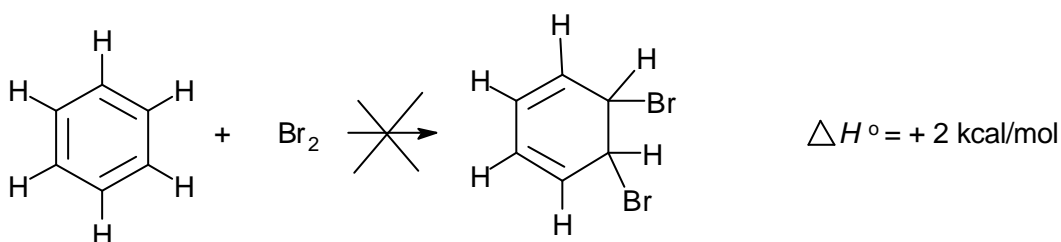
Halogenación

Bromación del benceno. Los alquenos reaccionan rápidamente con el bromo para dar productos 1,2-dibromados. Por ejemplo, el ciclohexeno reacciona con bromo disuelto en tetracloruro de carbono para formar el *trans*-1,2-dibromociclohexano. Esta reacción es exotérmica en 29 kcal/mol.



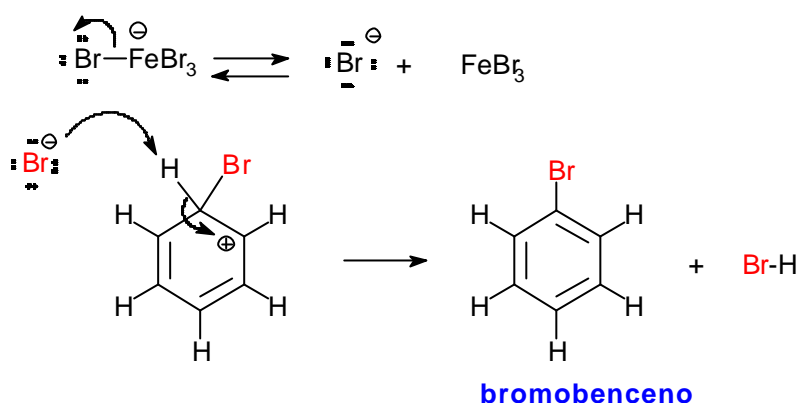
Al contrario que el ciclohexeno, el benceno no reacciona con bromo para formar un producto dibromado. Se ha calculado que la adición de bromo al benceno sería una reacción endotérmica en 2 kcal/mol debido a la pérdida de aromaticidad que supondría este proceso.

La reacción de adición de Br₂ al benceno no tiene lugar



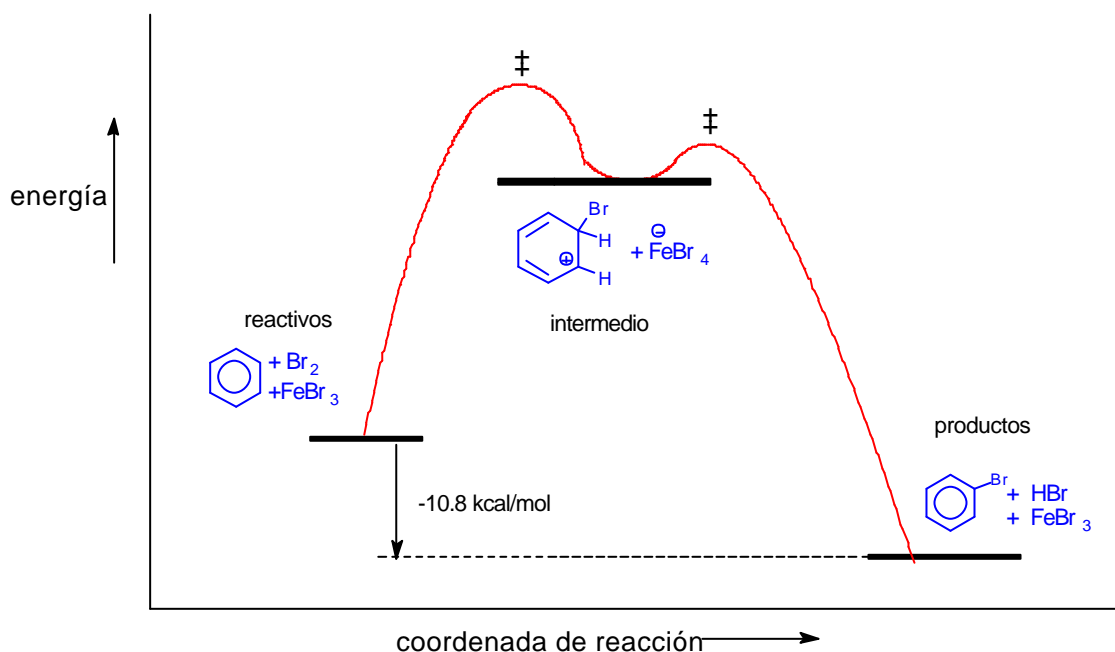
Para que el benceno reaccione con el bromo el proceso se debe efectuar en presencia de un ácido de Lewis, como el tribromuro de hierro (FeBr₃), y el producto de la reacción es un producto de sustitución: el bromobenceno. La reacción es exotérmica y desprende 10.8 kcal/mol.

2º. Ataque de la base y recuperación de la aromaticidad

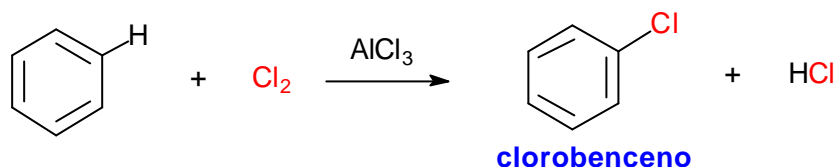


En el esquema anterior se pone de manifiesto que el FeBr_3 no se consume en la reacción y por tanto actúa de catalizador del proceso.

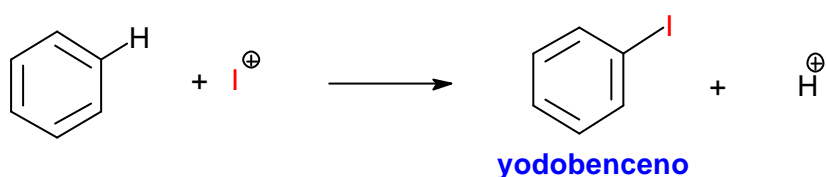
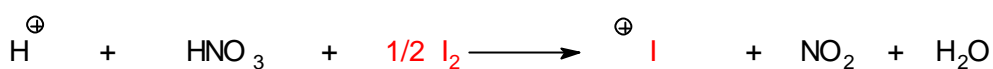
La formación del complejo sigma determina la velocidad y el estado de transición que conduce a su formación ocupa el punto máximo en el diagrama de energía. Este primer paso del proceso es muy endotérmico debido a que se forma un carbocatión no aromático. El segundo paso, el ataque de la base al carbocatión, es exotérmico porque se recupera la aromaticidad del sistema. La reacción general es exotérmica y libera 10.8 kcal/mol.



Cloración del benceno. La cloración del benceno se lleva a cabo de modo parecido a la bromación, excepto que se emplea como ácido de Lewis el AlCl_3 .

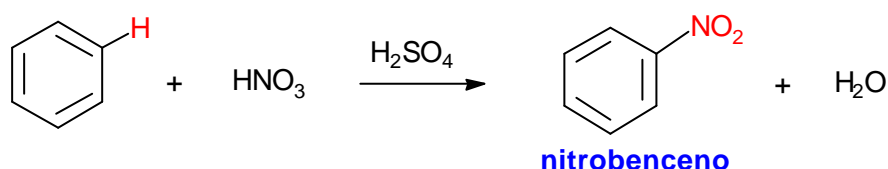


Yodación del benceno. La reacción de yodación se lleva a cabo con yodo en presencia de HNO_3 como agente oxidante. El HNO_3 se consume en la reacción y por tanto no es un catalizador. La misión del HNO_3 es oxidar al yodo y generar el ion yodonio (I^+) que es el electrófilo que resulta atacado por el benceno.



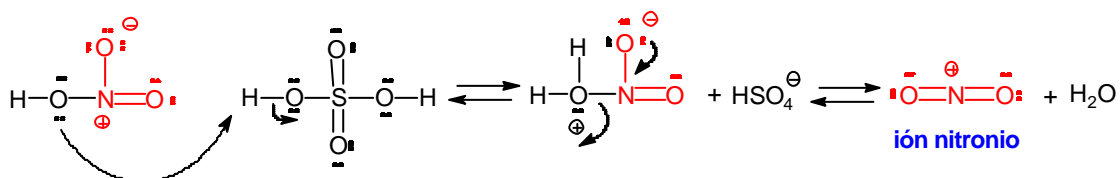
Nitración del benceno

El benceno reacciona con ácido nítrico concentrado y caliente dando nitrobenceno. La reacción presenta dos inconvenientes: es lenta y además el ácido nítrico concentrado y caliente puede oxidar cualquier compuesto orgánico mediante una reacción explosiva. Un procedimiento más seguro consiste en emplear una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico. El ácido sulfúrico actúa como catalizador, permitiendo que la reacción se lleve a cabo más rápidamente y a menores temperaturas.



El ácido sulfúrico reacciona con el ácido nítrico generando el ion nitronio ($^+\text{NO}_2$), que es el electrófilo de la reacción de sustitución electrofílica aromática.

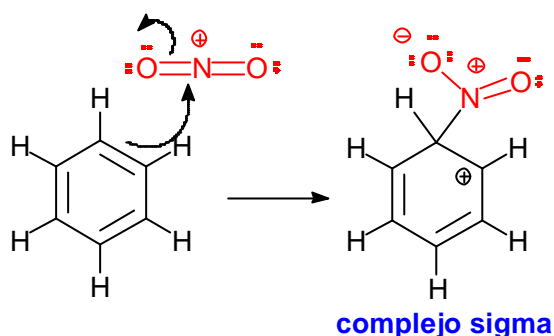
1º. Generación del ión nitronio



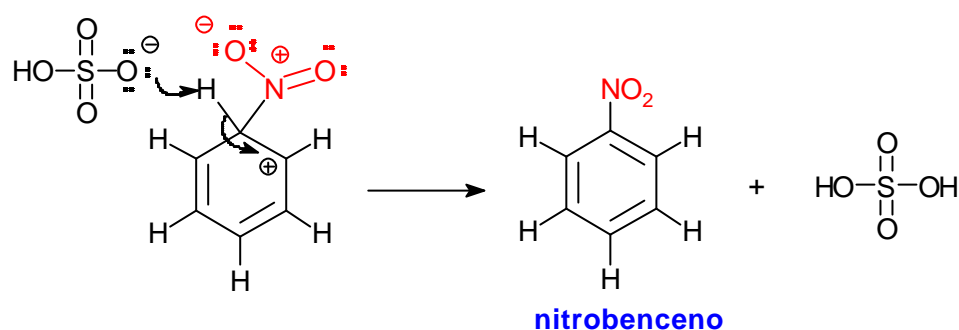
El ion nitronio reacciona con el benceno formando el complejo sigma, que a continuación pierde un protón para dar lugar al nitrobenceno.

Reacción de nitración

1º. Ataque del anillo aromático al ión nitronio

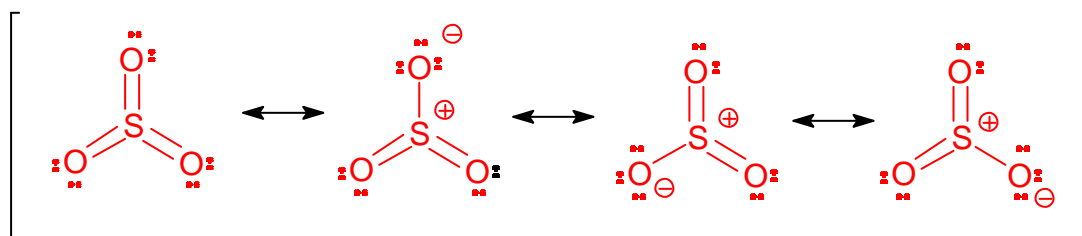


2º. Pérdida de próton y formación del nitrobeneno



Sulfonación

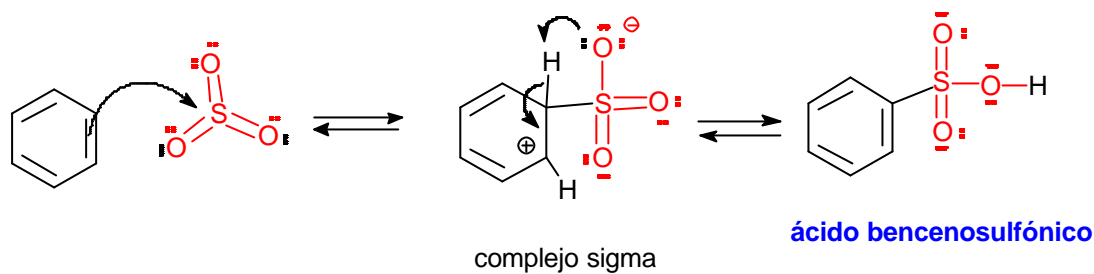
La sulfonación de anillos aromáticos proporciona ácidos arilsulfónicos. Esta reacción se lleva a cabo empleando ácido sulfúrico fumante, que es el nombre de una disolución al 7% de trióxido de azufre (SO_3) en H_2SO_4 . El trióxido de azufre es el anhídrido del ácido sulfúrico, lo que significa que al agregar agua al SO_3 se produce H_2SO_4 . El SO_3 es un electrófilo fuerte, puesto que los tres enlaces sulfonilo ($\text{S}=\text{O}$) atraen la densidad electrónica y la retiran del átomo de azufre. A continuación se indican las estructuras resonantes del SO_3 . Aunque la más importante es la estructura de la izquierda, porque no comporta separación de cargas, las otras tres estructuras resonantes, son las que ponen de manifiesto el carácter electrofílico de este átomo porque en ellas el átomo de azufre soporta una carga positiva.



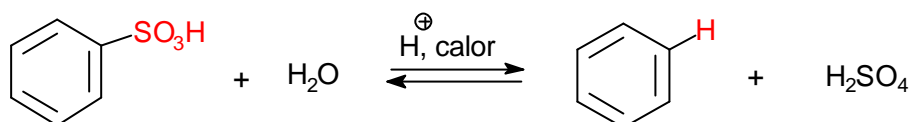
estructuras resonantes del trióxido de azufre

El benceno ataca al SO_3 formando el complejo sigma. La pérdida de un próton produce el ácido bencenosulfónico.

Mecanismo de la reacción de sulfonación

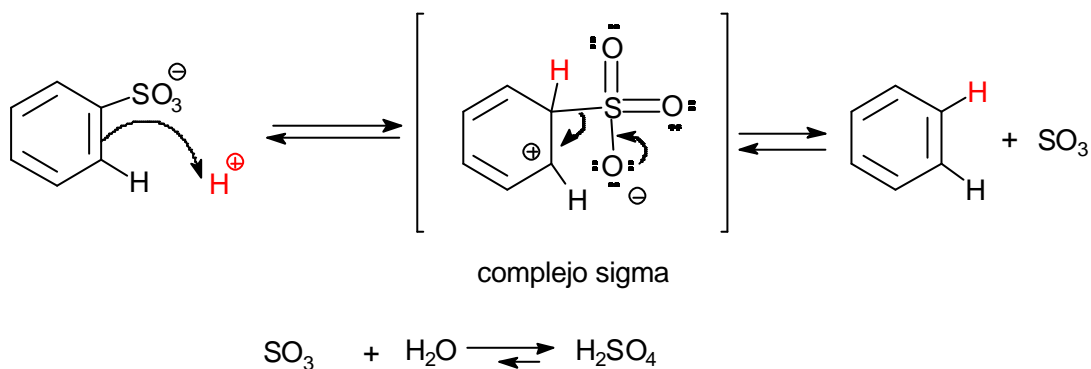


La reacción de sulfonación es reversible y se puede eliminar el grupo SO_3H calentando el ácido bencenosulfónico en ácido sulfúrico diluido.



La desulfonación sigue el mecanismo general de las reacciones $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$. El protón es el electrófilo del proceso y el grupo saliente es el SO_3 .

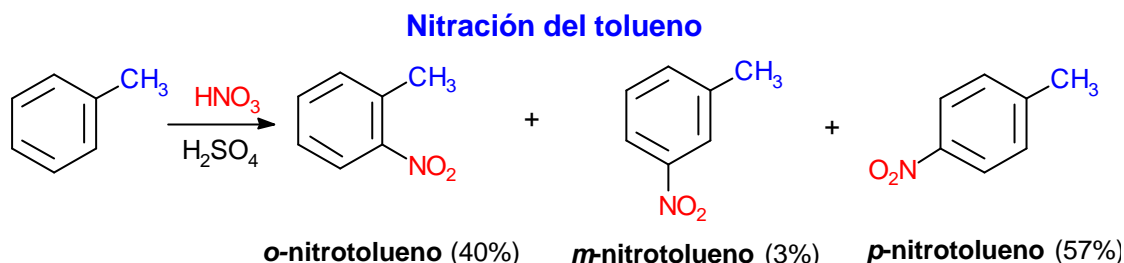
Mecanismo de la reacción de desulfonación



Efecto orientador de los sustituyentes en las reacciones S_EAr

Las reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática son 25 veces más rápidas con el tolueno que con el benceno y por ello se dice que el tolueno está activado, respecto del benceno, frente a la reacción de sustitución electrofílica aromática.

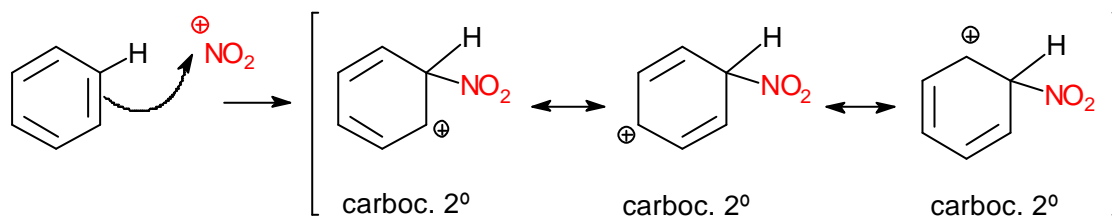
La nitración del tolueno da una mezcla de productos, en la que los mayoritarios son los que resultan de la sustitución en las posiciones *orto* y *para*. Se dice que el grupo metilo del tolueno es *orto* y *para* dirigente.



Las relaciones de los productos indican que la orientación de la sustitución no es al azar. Si cada posición fuera igualmente reactiva habría cantidades iguales de producto *orto* y *meta* y la mitad de producto *para* debido a que hay dos posiciones *orto*, dos *meta* y una *para*.

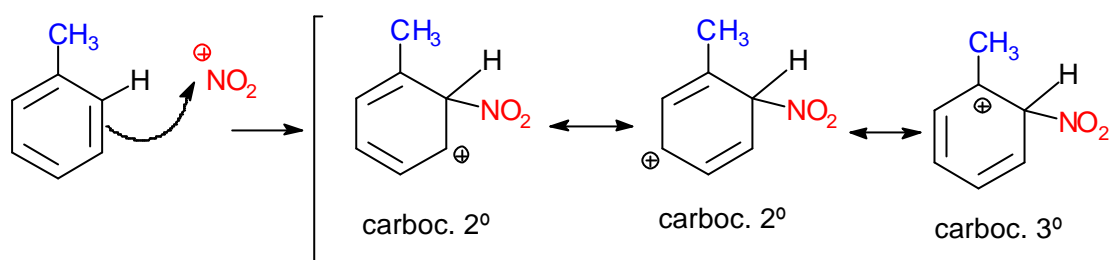
El paso que determina la velocidad de la reacción es el primer paso, que corresponde a la formación del complejo sigma. Este es también el paso en el que el electrófilo se enlaza al anillo, determinando el tipo de sustitución. La formación del complejo sigma es una reacción endotérmica y por tanto la estructura del estado de transición que conduce al complejo sigma se asemeja al producto de la reacción (postulado de Hammond). Por tanto, se puede justificar el empleo de las estabilidades de los complejos sigma como indicadores de las energías de los estados de transición que conducen a su formación.

Cuando el benceno reacciona con el catión nitronio, el complejo sigma tiene la carga positiva distribuida sobre tres átomos de carbono secundarios:

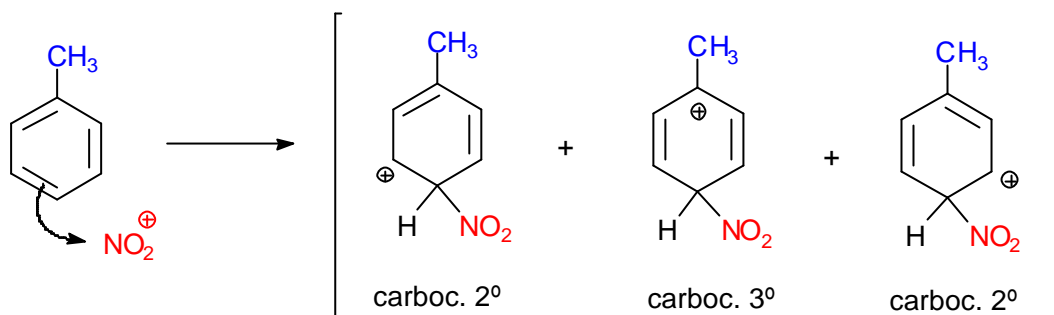


No obstante, en el caso de la sustitución *orto* o *para* del tolueno, la carga positiva está repartida sobre dos átomos de carbono secundarios y uno terciario.

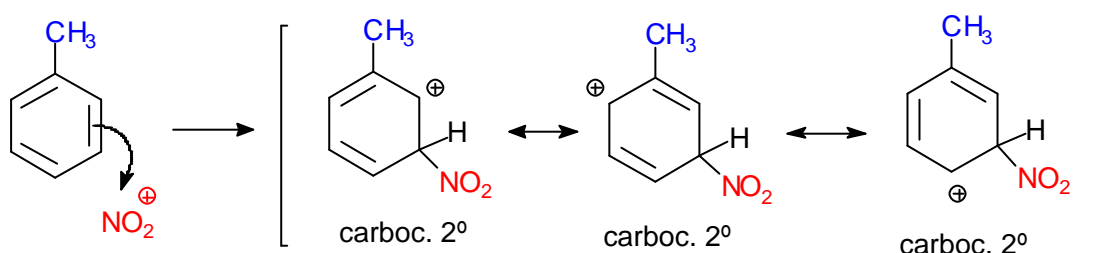
Ataque orto en la nitración del tolueno



Ataque para en la nitración del tolueno



Ataque meta en la nitración del tolueno

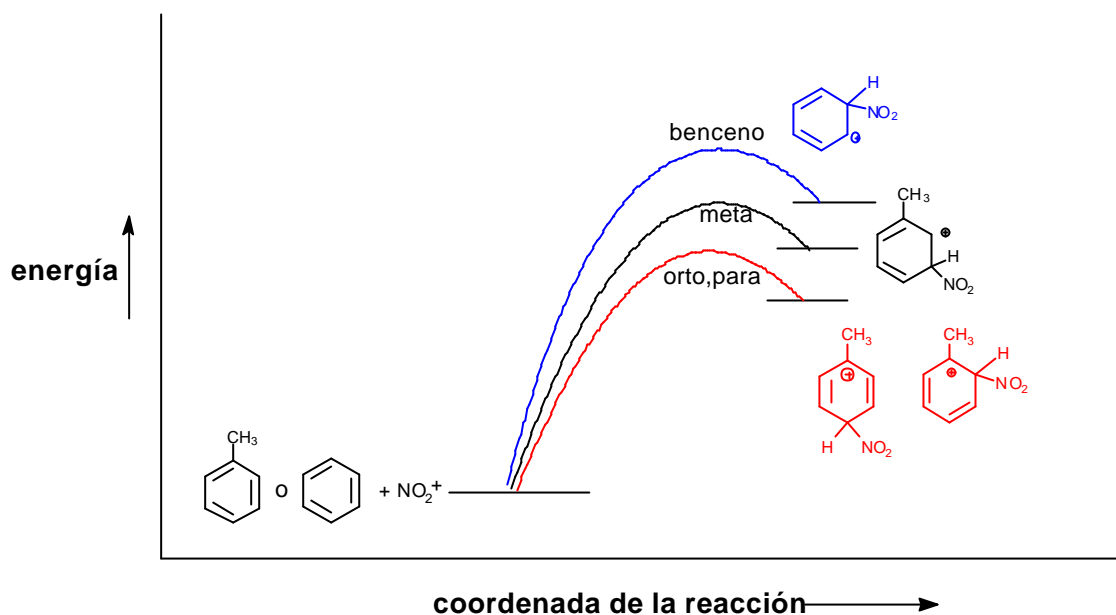


Los complejos sigma que se generan como consecuencia del ataque a las posiciones *orto* y *para* del tolueno se describen adecuadamente mediante la contribución de tres estructuras resonantes: dos son de tipo carbocatión secundario y una de tipo carbocatión terciario. Esta última estructura es la que explica la mayor estabilización del catión ciclohexadienilo, en comparación con el catión ciclohexadienilo que se genera en la nitración del benceno, que se describe mediante tres estructuras resonantes de carbocatión secundario.

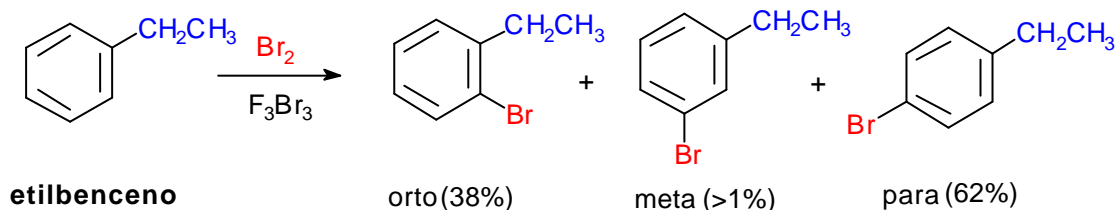
Por otra parte, el complejo sigma que resulta del ataque *meta* tiene la carga positiva repartida sobre tres carbonos secundarios. Este intermedio tiene energía semejante al intermedio que se genera en la reacción de nitración del benceno.

Por tanto, cuando el ataque del electrófilo se produce en las posiciones *orto* o *para*, el grupo metilo del tolueno estabiliza al complejo sigma, y en igual medida al estado de transición que lo genera. En consecuencia, el tolueno reacciona con más rapidez que el benceno y lo hace preferentemente en las posiciones *orto* y *para*.

A continuación se comparan los perfiles de energía de las reacciones de nitración del tolueno y del benceno.



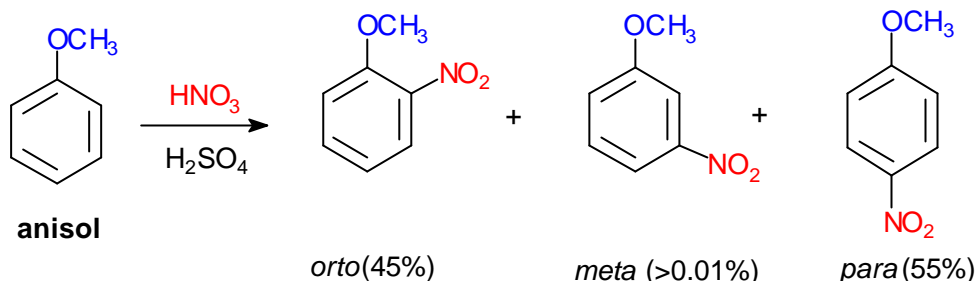
Los resultados que se observan con el tolueno son generales para cualquier alquilbenceno que sufre una reacción de Sustitución Electrofílica Aromática. En el siguiente esquema se indican las proporciones de isómeros obtenidos en la reacción de bromación del etilbenceno.



Se observa que los productos mayoritarios de la reacción $S_{\text{E}}\text{Ar}$ sobre el etilbenceno son los isómeros *orto* y *para*. Además, la reacción de bromación es más rápida que la misma reacción sobre el benceno debido al efecto estabilizante que ejerce el grupo etilo sobre el catión ciclohexadienilo. En general, los grupos alquilo son activantes y *orto* y *para* dirigentes.

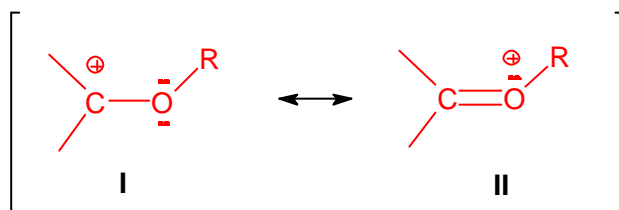
Orientación en compuestos aromáticos con sustituyentes donadores p

El anisol (metoxibenceno) experimenta la reacción de nitración a una velocidad aproximadamente 10.000 veces mayor que el benceno y unas 400 veces mayor que el tolueno, y además los productos de la reacción son los que resultan mayoritariamente del ataque del electrófilo en las posiciones *orto* y *para*:



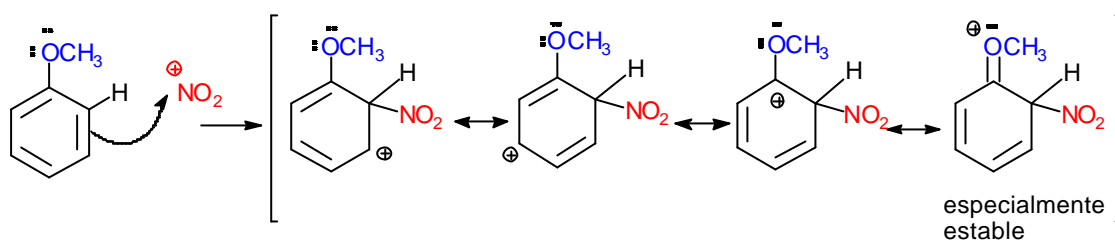
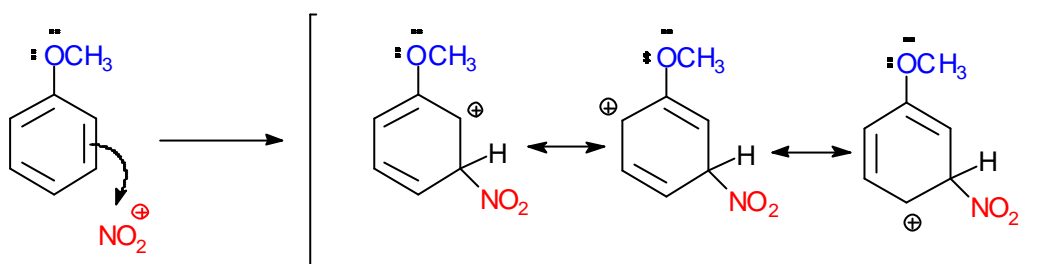
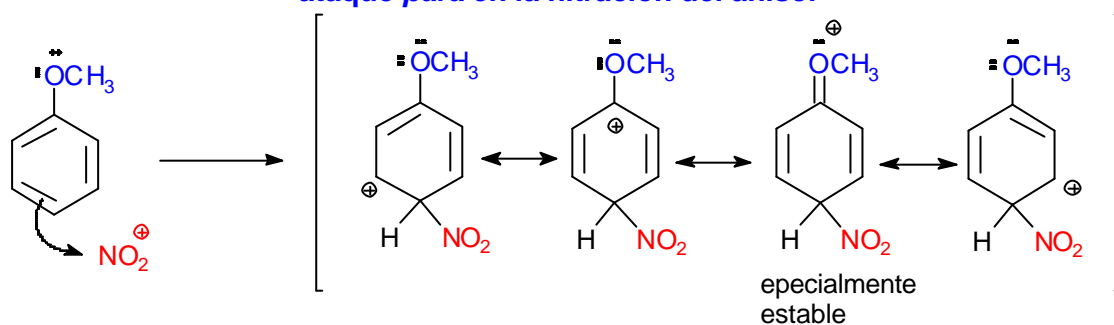
Este resultado parecerá extraño porque el oxígeno es un átomo muy electronegativo y sin embargo es capaz de ceder densidad electrónica para estabilizar el estado de transición y por tanto el complejo sigma. Esto ocurre porque los electrones no enlazantes del átomo de oxígeno adyacente a un carbocatión estabilizan la carga positiva mediante resonancia.

En la siguiente figura se indican las dos estructuras resonantes de un carbocatión con la carga positiva contigua a un átomo de oxígeno.

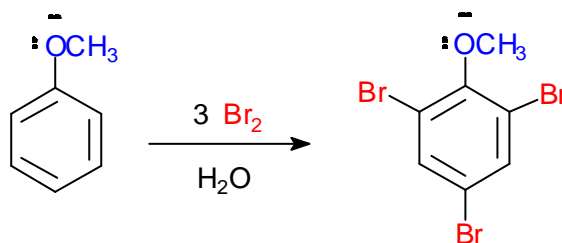


La estructura resonante más importante, la que se parece más al híbrido de resonancia, es la II a pesar de que la carga positiva está situada sobre el átomo de oxígeno. Esta estructura resonante tiene más enlaces covalentes que la I y además los átomos de carbono y de oxígeno tienen sus octetos completos. Se dice que el átomo de oxígeno es un donador π porque cede densidad electrónica mediante un enlace π en una de las estructuras de resonancia.

¿Cuál es el efecto del grupo metoxi en la reacción de nitración del anisol? Cuando se produce el ataque en *orto*, el catión ciclohexadienilo se puede describir mediante la intervención de cuatro estructuras resonantes. En la cuarta estructura resonante el oxígeno comparte la carga positiva. Esta estructura resonante también existe en el ataque en *para* pero no el ataque en *meta*. Por tanto, los estados de transición que se forman como consecuencia de los ataques a las posiciones *orto* y *para* son más estables que el estado de transición del ataque a la posición *meta*. El resultado será una reacción $S_{\text{E}}\text{Ar}$ más rápida en *orto* y *para* que en *meta*. Se dice, por tanto, que el grupo metoxi es un grupo activante y *orto/para* dirigente.

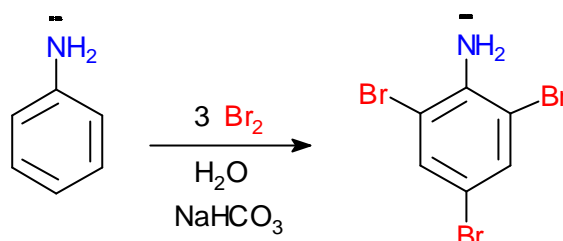
ataque *orto* en la nitración del anisolataque *meta* en la nitración del anisolataque *para* en la nitración del anisol

El grupo metoxi es un potente activante de las posiciones *orto/para* y la reacción del bromación del anisol se puede efectuar rápidamente en agua y en ausencia de catalizador. Si la reacción se efectúa en presencia de un exceso de bromo la reacción continúa hasta formar el compuesto tribromado:



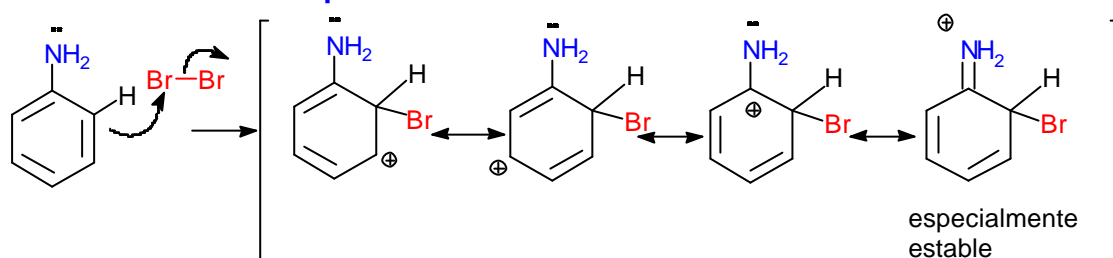
El grupo amino

La anilina experimenta una reacción semejante a la del anisol. El átomo de nitrógeno contiene un par de electrones no enlazantes y puede estabilizar el catión ciclohexadienilo (y el estado de transición asociado) mediante resonancia. La anilina se puede bromar con un exceso de bromo en agua, sin necesidad de catalizador, para formar el correspondiente compuesto tribromado. La reacción se efectúa en presencia de NaHCO_3 para neutralizar al HBr que genera la reacción y evitar de este modo la protonación del grupo amino, que es básico.

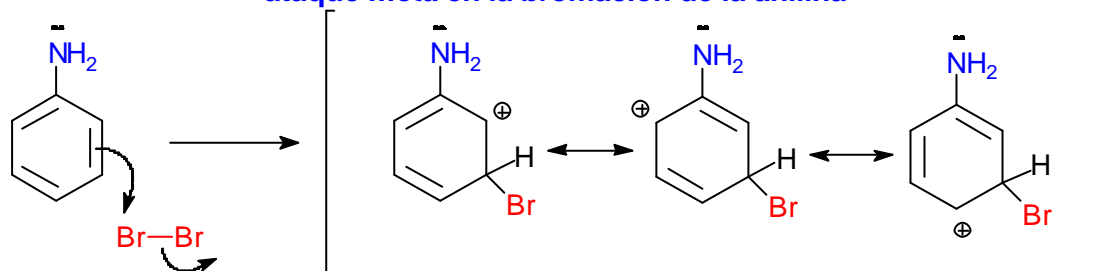


Los electrones no enlazantes del nitrógeno estabilizan al complejo sigma si el ataque se lleva a cabo en las posiciones *orto* y *para*.

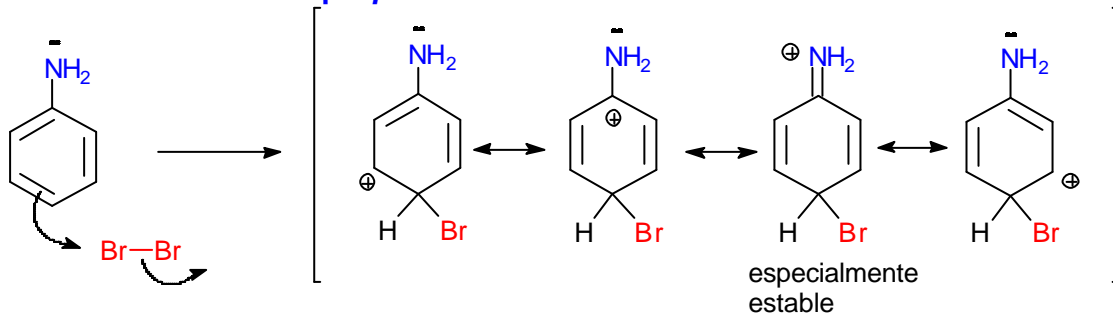
ataque *orto* en la bromación de la anilina



ataque *meta* en la bromación de la anilina



ataque *para* en la bromación de la anilina



Muchos sustituyentes con pares de electrones no compartidos pueden estabilizar por resonancia al complejo sigma. Todos son poderosos activantes del anillo aromático hacia el proceso de Sustitución Electrofílica Aromática y orientan la entrada del electrófilo hacia las posiciones *orto* y *para*.

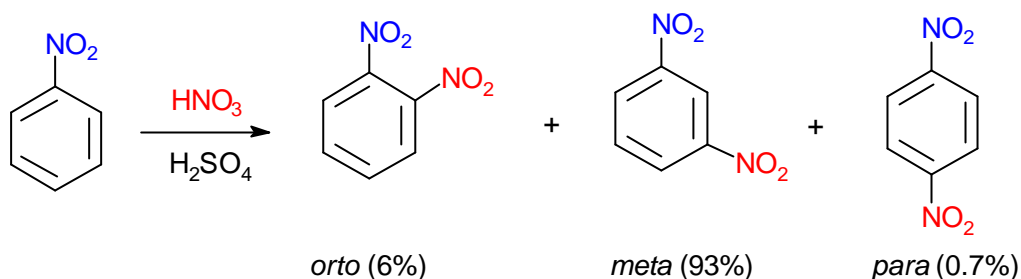
A continuación se reúnen en una tabla los sustituyentes activantes que son al mismo tiempo *orto* y *para* dirigentes.

Grupos activantes y dirigentes *orto-para*

fenóxidos	anilinas	fenoles	éteres de fenilo	anilidas	alquilbencenos

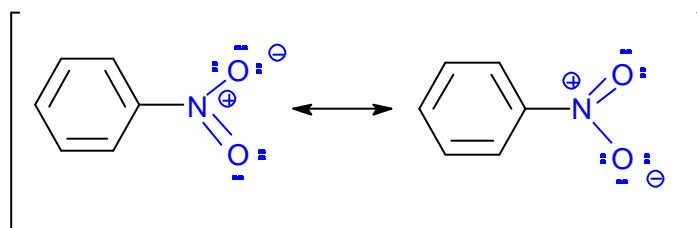
Sustituyentes desactivantes, directores meta

Las reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática del nitrobenceno son unas 100.000 veces más lentas que las del benceno. Por ejemplo, para conseguir la nitración del benceno se necesita emplear una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrados y temperaturas de reacción de más de 100°C. El producto mayoritario del proceso es el isómero *meta*.



El grupo nitro es un potente desactivante del proceso S_EAr porque su fuerte efecto inductivo electrón-atrayente provoca una importante disminución de la densidad electrónica del anillo aromático y hace que el anillo sea menos nucleofílico que el anillo del benceno.

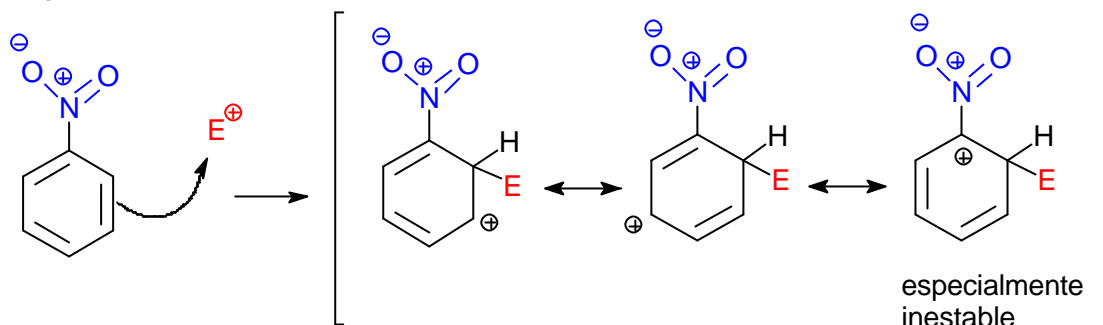
¿Cuál será la posición atacada por el electrófilo en las reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática del nitrobenceno? El grupo nitro se describe adecuadamente mediante dos estructuras resonantes equivalentes en las cuales siempre aparece una carga formal positiva sobre el átomo de nitrógeno.



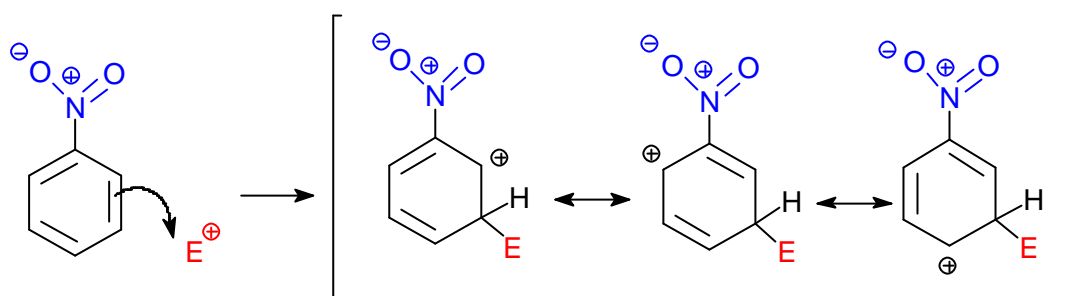
El ataque a las posiciones *orto*, *meta* o *para* del nitrobenceno forma tres cationes ciclohexadienilo que tienen la carga positiva repartida por tres átomos de carbono. Sin embargo, en los ataques *orto* y *para* una de las estructuras resonantes contiene dos cargas positivas en átomos contiguos. Como las cargas son de igual signo se repelen y se produce una importante desestabilización de los intermedios de ataque *orto* y *para*. Una estructura resonante que contenga las dos cargas positivas en átomos contiguos no se da en el ataque *meta* y por tanto es esta posición la favorecida.

Estructuras resonantes en la reacción S_EAr del nitrobenceno

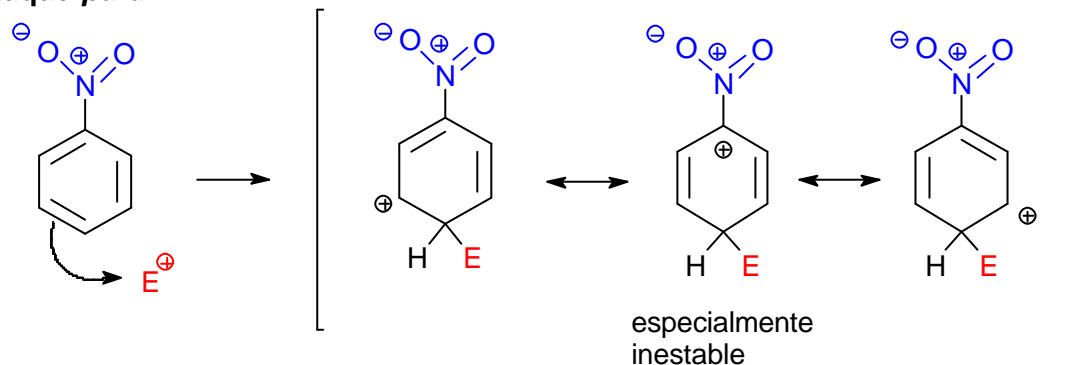
ataque *orto*



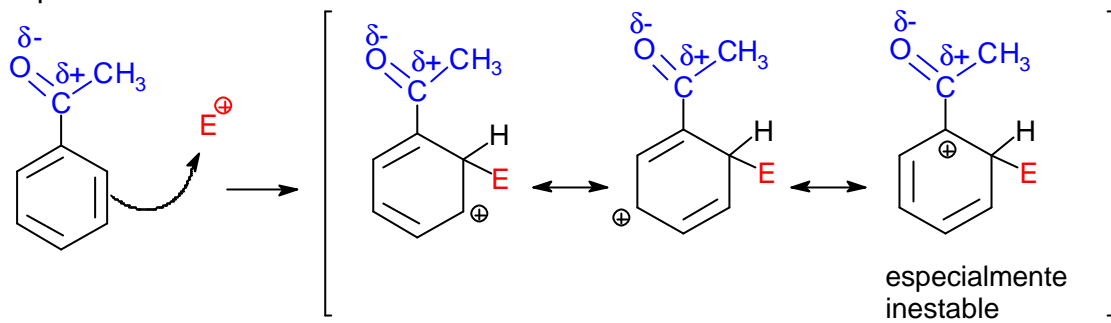
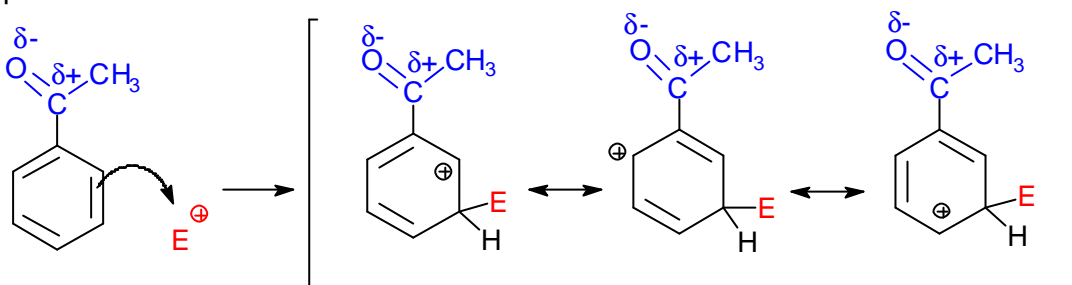
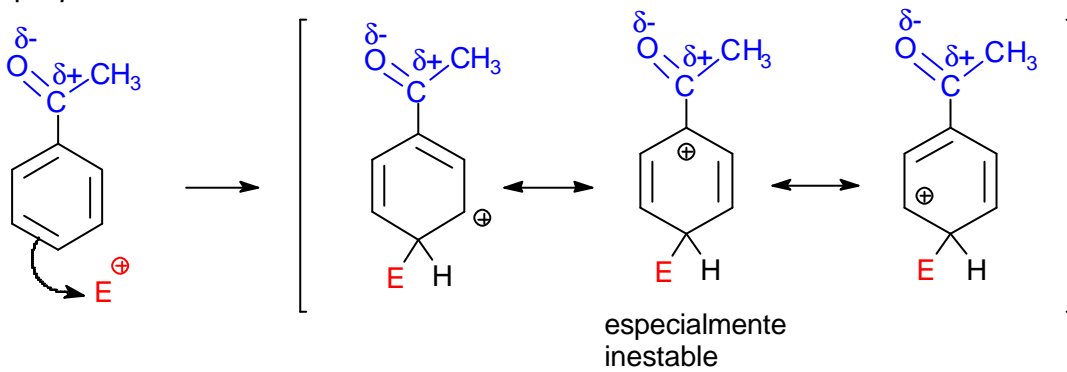
ataque *meta*



ataque *para*

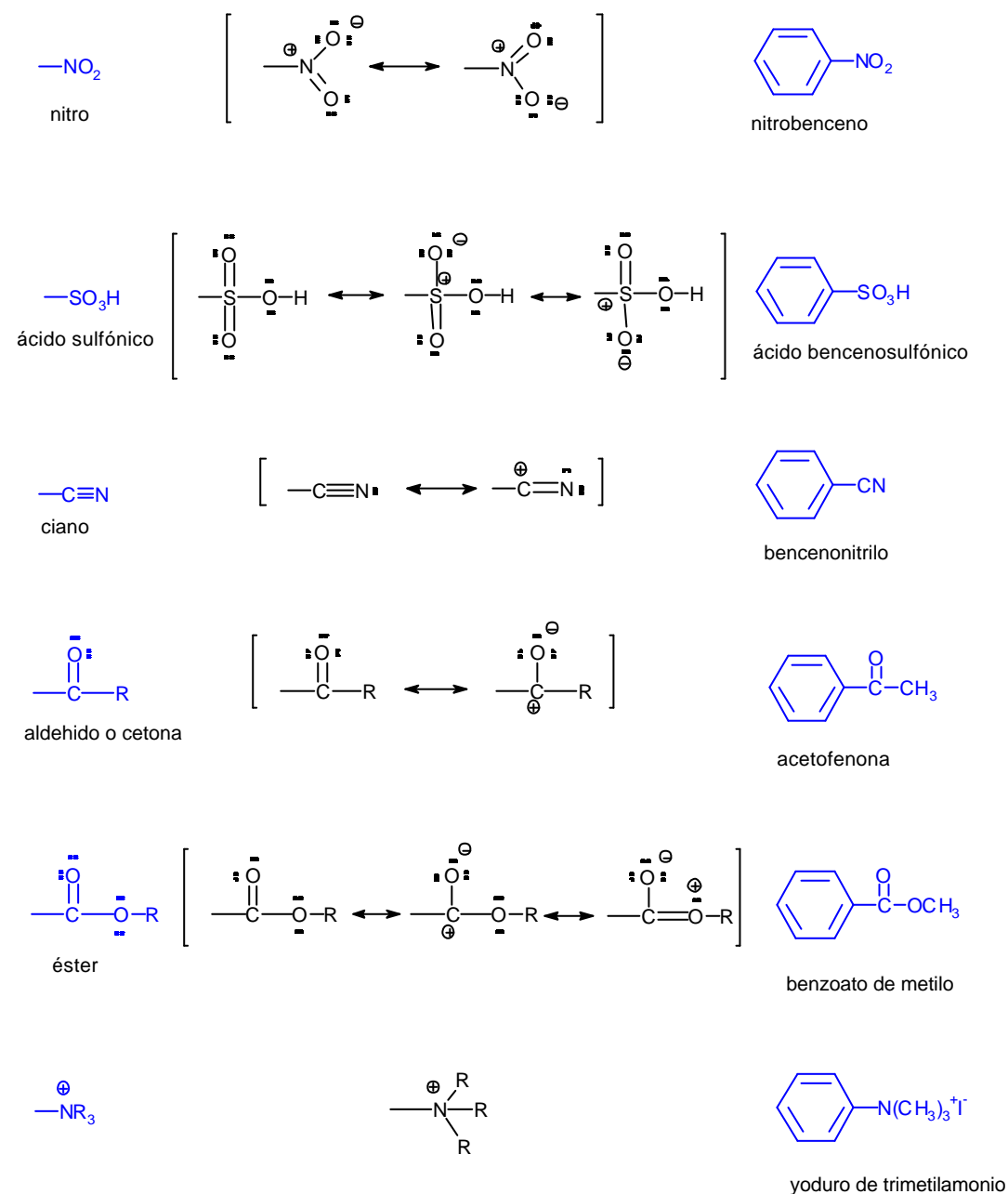


La mayor parte de los grupos desactivantes son *meta* dirigentes. Por ejemplo, el grupo acetilo de la acetofenona provoca el ataque mayoritario del electrófilo en la posición *meta*. En este caso, los cationes ciclohexadienilo correspondientes a los ataques *orto* y *para* presentan una estructura resonante que coloca la carga positiva al lado del carbono carbonílico, que contiene una carga parcial positiva. Esta es una situación desfavorable que no se da cuando el electrófilo ataca a la posición *meta*, que es por esta razón el isómero mayoritario en las reacciones S_EAr de la acetofenona.

Estructuras resonantes en la reacción S_EAr de la acetofenonaataque *orto*ataque *meta*ataque *para*

Por lo general, y con la sola excepción de los halógenos, que se verá más adelante, los grupos electrón-atrayentes son desactivantes y *meta* dirigentes. Estos grupos se reúnen en la tabla que se indica a continuación.

Grupos desactivantes y *meta* dirigentes



Sustituyentes halogenados: grupos desactivantes pero *orto/para* dirigentes

Los halógenos son grupos desactivantes pero sin embargo dirigen el ataque del electrófilo a las posiciones *orto* y *para*. Esta aparente contradicción se explica porque:

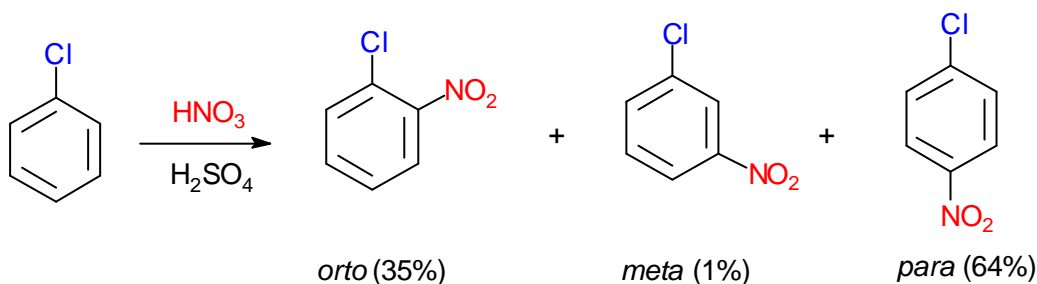
a) Los halógenos son muy electronegativos y por tanto el enlace carbono-halógeno está muy polarizado de manera que el carbono soporta la parte positiva del dipolo. Esta polarización provoca una disminución de la densidad electrónica del anillo aromático y por tanto una disminución de la velocidad de la reacción S_EAr .



menos rico en electrones

b) Por otra parte, los halógenos tienen electrones no enlazantes que pueden donar su densidad electrónica mediante la formación de un enlace π . Esta cesión de densidad electrónica les permite estabilizar cargas positivas adyacentes haciendo que los isómeros mayoritarios de la reacción S_EAr sean los *orto/para*.

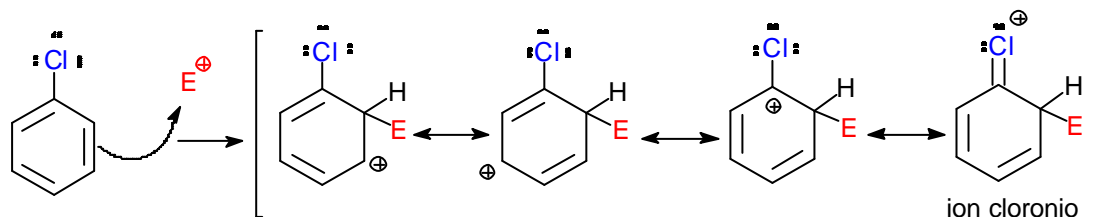
Por ejemplo, la reacción de nitración del clorobenceno proporciona la siguiente mezcla de isómeros:



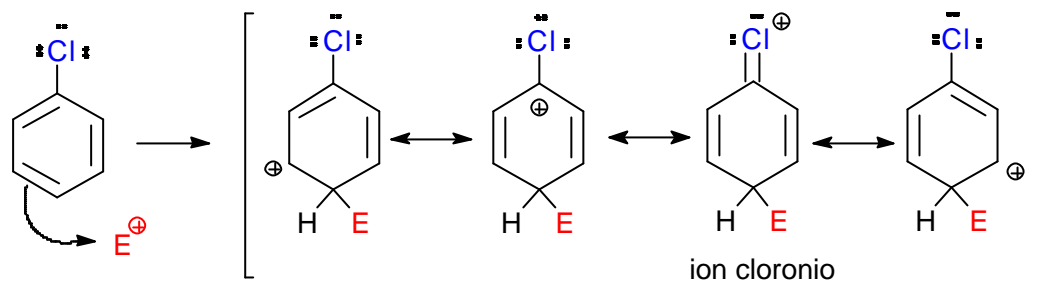
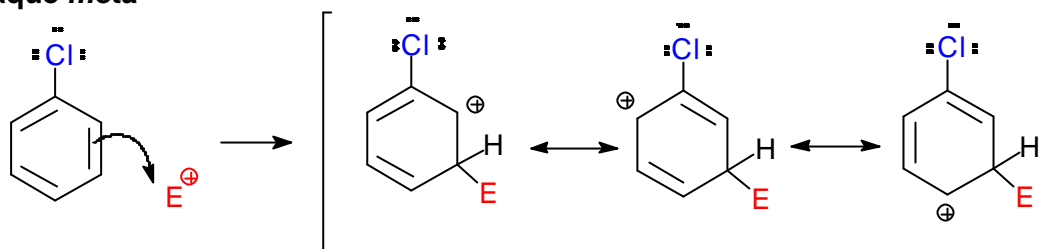
Cuando el electrófilo ataca al clorobenceno en la posición *orto* el catión ciclohexadienilo se puede describir mediante cuatro estructuras resonantes. En una de ellas, los electrones no enlazantes del cloro ayudan a deslocalizar la carga positiva sobre el átomo de cloro mediante una estructura de ión cloronio. El mismo efecto de deslocalización de la carga positiva se observa en el ataque *para*.

Estructuras resonantes para la reacción S_EAr del clorobenceno

ataque *orto*



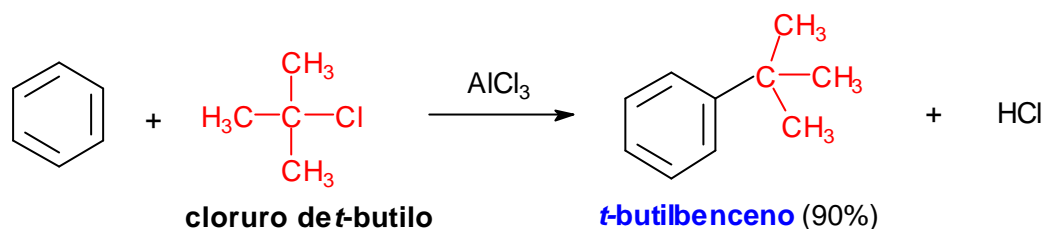
ataque *para*

**ataque *meta***

Cuando el electrófilo ataca la posición *meta* del clorobenceno el catión ciclohexadienilo sólo se describe mediante tres estructuras resonantes. La reacción en la posición *meta* da un complejo sigma cuya carga positiva no está deslocalizada por la estructura del ion cloronio. Por tanto, los ataques *orto* y *para* son los mayoritarios porque generan un catión ciclohexadienilo más estable que el que resulta del ataque *meta*.

La reacción de alquilación de Friedel-Crafts

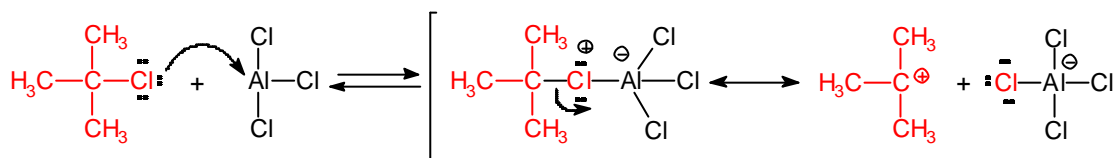
Los carbocationes son electrófilos muy interesantes desde el punto de vista sintético porque la reacción S_EAr con estos reactivos forma un nuevo enlace carbono-carbono. Charles Friedel, un químico francés y su compañero estadounidense James Crafts estudiaron por primera vez las reacciones de los carbocationes con los compuestos aromáticos en 1877. Estos dos químicos descubrieron que el benceno reaccionaba con halogenuros de alquilo, en presencia de ácidos de Lewis como el tricloruro de aluminio ($AlCl_3$) o el cloruro férrico ($FeCl_3$), para dar alquibencenos. Desde entonces este tipo de reacciones se conocen con el nombre de reacciones de alquilación de Friedel-Crafts. A continuación se indica una reacción de este tipo:



Mecanismo de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts

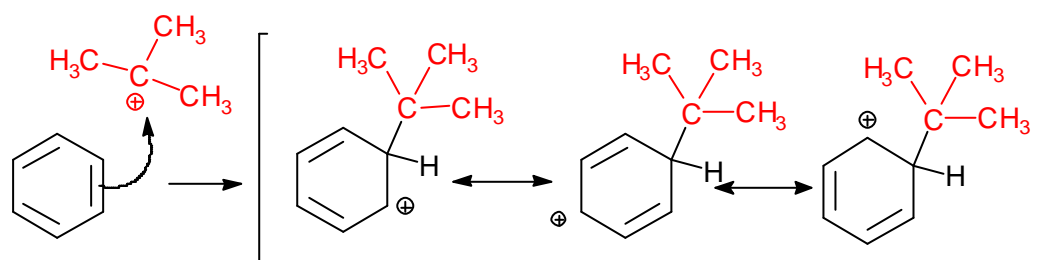
1º. Formación del carbocatión *t*-butilo

El catión *t*-butilo es el electrófilo del proceso y se genera mediante la reacción entre el cloruro de *t*-butilo (base de Lewis) y el $AlCl_3$ (ácido de Lewis):

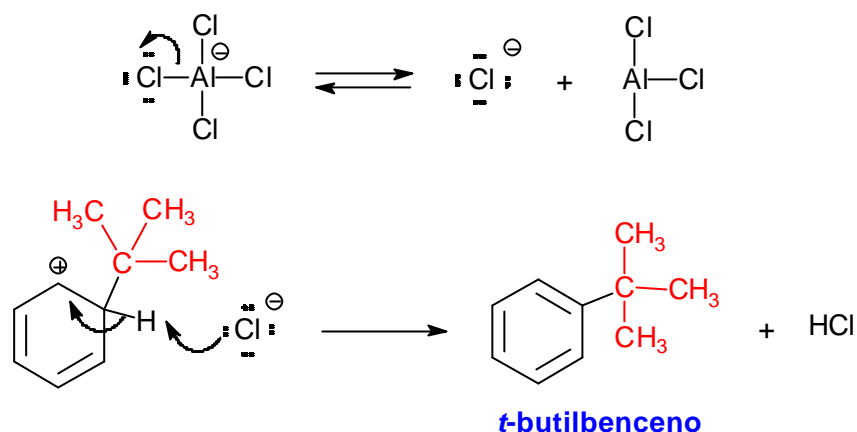


2º Reacción S_EAr entre el catión *t*-butilo y el benceno

El catión *t*-butilo, un potente electrófilo, reacciona con el benceno para formar el complejo sigma



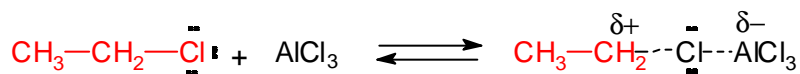
La pérdida del protón en el catión ciclohexadienilo lleva al producto de sustitución. El catalizador $AlCl_3$ se regenera en el último paso.



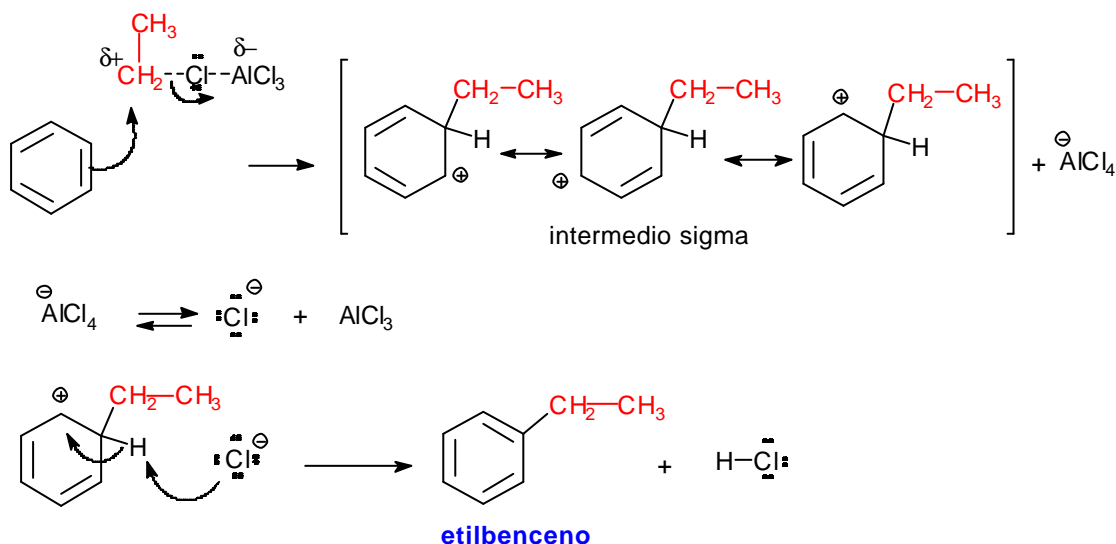
En la reacción de alquilación de Friedel-Crafts se emplea una amplia variedad de halogenuros secundarios y terciarios que son sustratos que generan carbocationes relativamente estables. Si se emplean halogenuros primarios no se llega a formar el carbocatión primario porque es demasiado inestable. En su lugar, el electrófilo del proceso es el complejo que resulta de la coordinación entre el cloruro de aluminio y el halogenuro de alquilo. En este complejo, el enlace carbono-halógeno se debilita concentrándose una carga positiva muy considerable sobre el átomo de carbono.

Mecanismo de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts con un halogenuro primario

1º. Formación del intermedio electrofílico



2º Reacción S_EAr entre el intermedio electrofílico y el benceno



La reacción de alquilación de Friedel-Crafts tiene algunas limitaciones:

1. Sólo se lleva a cabo con benceno, halobencenos o derivados activados del benceno. Con compuestos muy desactivados como el nitrobenzono, los ácidos

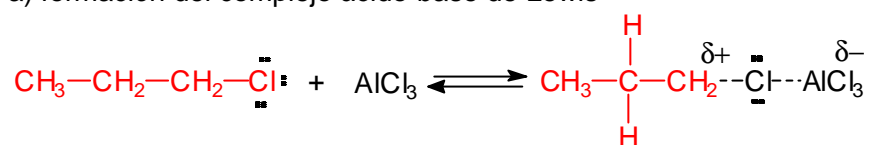
bencenosulfónicos o las fenilcetonas la reacción no funciona.

2. Como en la reacción de alquilación de Friedel-Crafts participan carbocationes es posible la formación de productos resultantes de reacciones de transposición de estos intermedios. Por ejemplo, la reacción de alquilación de Friedels-Craft del benceno con cloruro de *n*-propilo no proporciona el *n*-propilbenceno sino el isopropilbenceno, por que el complejo ácido-base de Lewis que se genera entre el cloruro de *n*-propilo y el AlCl_3 experimenta un proceso de transposición que lleva a la formación del carbocatión isopropilo, que es un carbocatión secundario.

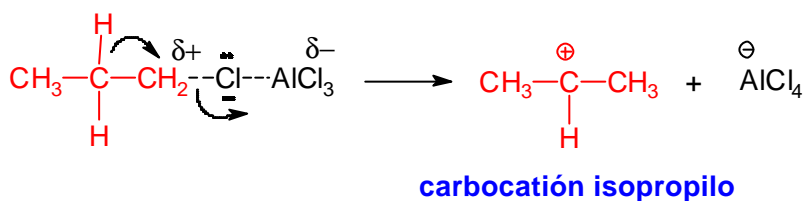
Mecanismo de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts con transposición de la especie electrofílica

1º. Formación del intermedio electrofílico mediante un proceso de transposición 1,2 de hidruro

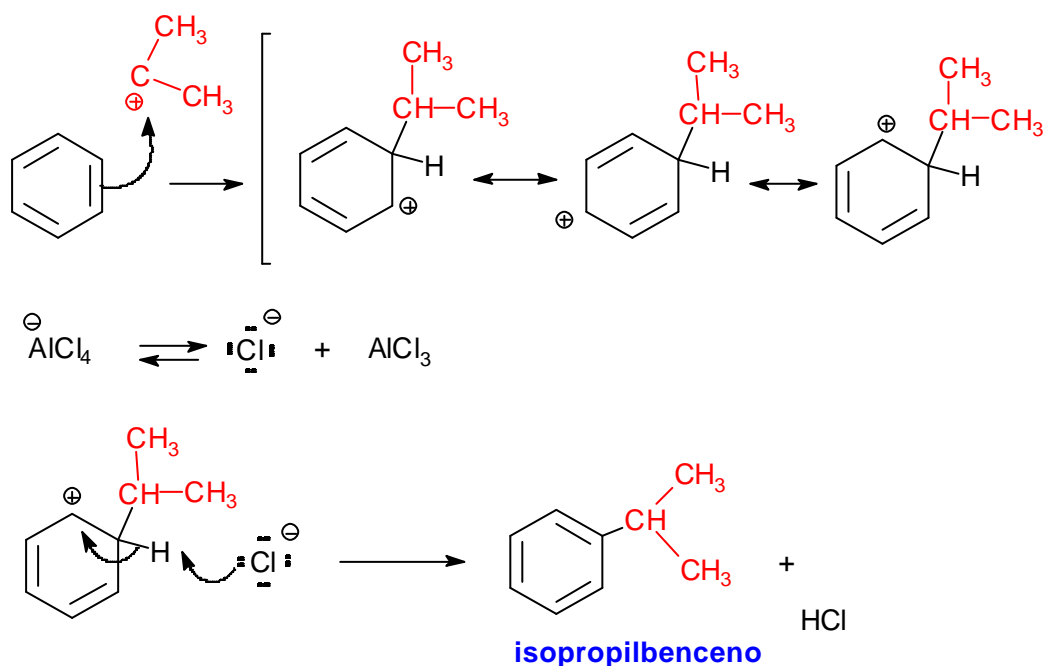
a) formación del complejo ácido-base de Lewis



b) transposición por migración 1,2 de hidruro



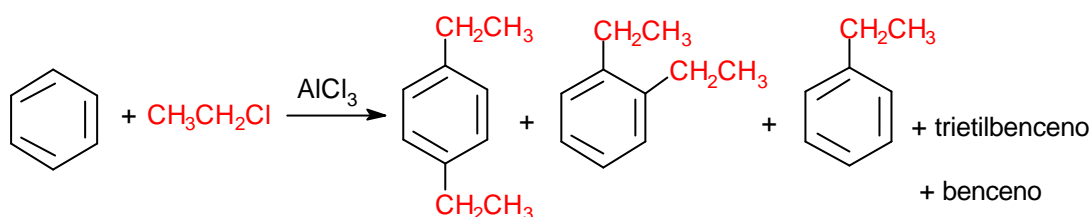
2º Reacción $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ entre el carbocatión secundario y el benceno



Como consecuencia del proceso de transposición se obtiene el isopropilbenceno

en lugar del *n*-propilbenceno

3. Otro de los inconvenientes de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts deriva de la capacidad activante de los grupos alquilo, que hacen que el producto de la reacción sea más reactivo que el material de partida y por lo tanto que sea difícil evitar las alquilaciones múltiples. Por ejemplo, la reacción de 1 mol benceno con 1 mol de cloruro de etilo, en presencia de una cantidad catalítica de AlCl_3 , genera una mezcla de dietilbencenos, una pequeña cantidad de etilbenceno, trietilbenceno y algo de benceno de partida. ¿Cómo se explica la aparición de los productos dialquilados? El benceno va formando etilbenceno como consecuencia del proceso $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$, pero el etilbenceno es más reactivo que el propio benceno porque posee el grupo etilo que es un sustituyente activante. El etilbenceno compite con el benceno en el ataque al electrófilo y como es más reactivo forma el *orto*-dietilbenceno y el *para*-dietilbenceno.



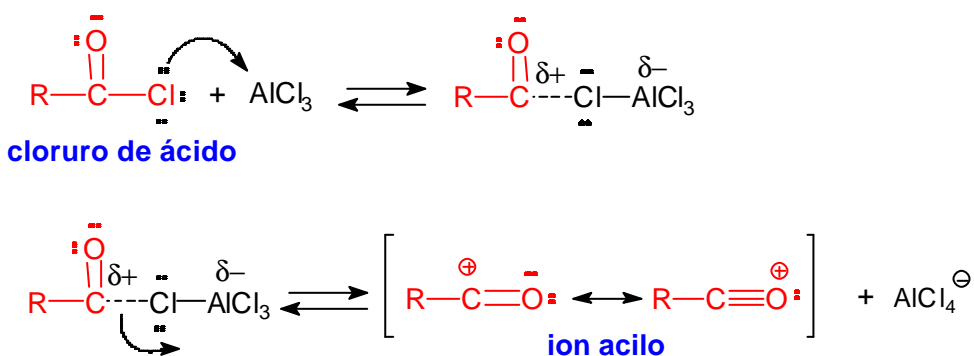
Acilación de Friedel-Crafts

Los principales inconvenientes que presenta la reacción de alquilación de Friedel-Crafts se pueden evitar empleando la reacción de acilación de Friedel-Crafts. En este proceso la especie electrofílica es un carbocatión acilo, que se genera mediante la reacción entre un cloruro de ácido y un ácido de Lewis.

Mecanismo de la reacción de acilación de Friedel-Crafts

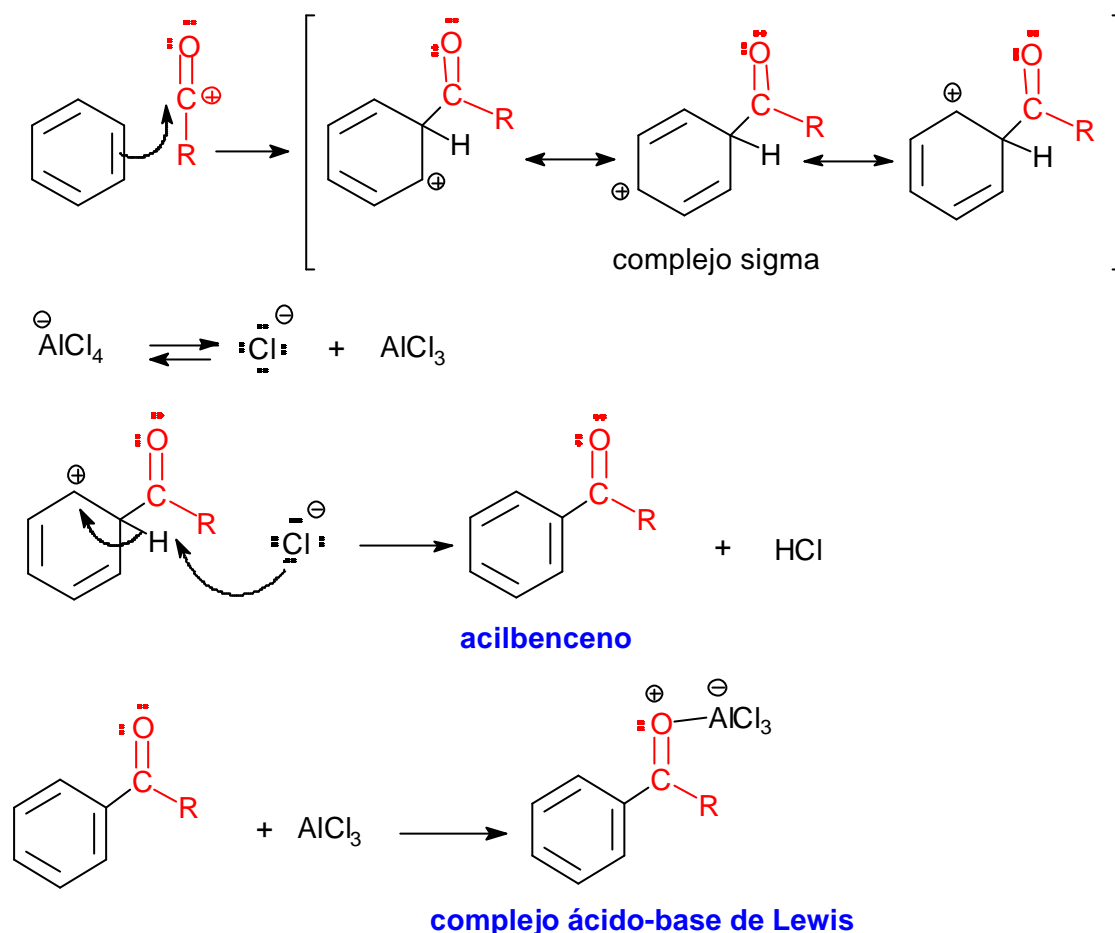
1º. Formación del intermedio electrofílico

El mecanismo de la reacción de acilación se asemeja al de la reacción de alquilación. El primer lugar, el cloruro de ácido reacciona con el catalizador AlCl_3 formando un intermedio ácido-base de Lewis, que se rompe heterolíticamente para formar un catión acilo estabilizado por resonancia.



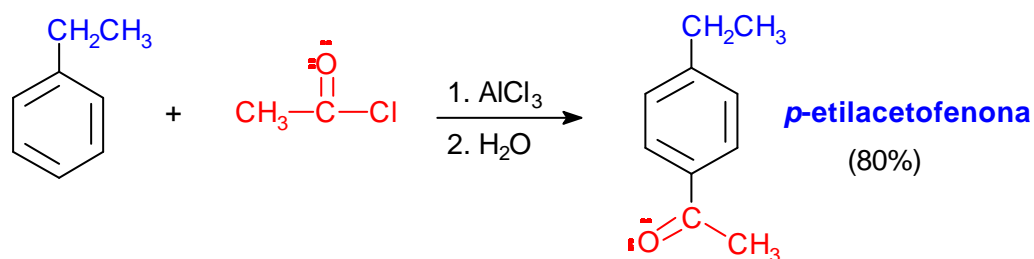
2. Rección $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ entre el benceno y el catión acilo

El ión acilo es un electrófilo potente y reacciona con el benceno para formar un catión ciclohexadienilo que pierde el protón para dar lugar a un acilbenceno.



El producto de la reacción de acilación es una acilbenceno (una alquil fenil cetona). El grupo carbonilo de la cetona tiene electrones no enlazantes que se complejan con el catalizador AlCl_3 , lo cual hace que se necesite 1 equivalente de AlCl_3 en la reacción de acilación. Agregando agua se hidroliza el complejo cetona- AlCl_3 y se obtiene el acilbenceno libre.

El electrófilo de la reacción de acilación es un complejo grande y voluminoso, probablemente R-C=O-AlCl_4 . Si se efectúa la reacción de acilación $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ sobre un benceno que presente un sustituyente *orto-para* dirigente se obtiene predominantemente el isómero *para*, debido a que el electrófilo es muy voluminoso y la posición *orto* está estéricamente bloqueada por la presencia del grupo activante.

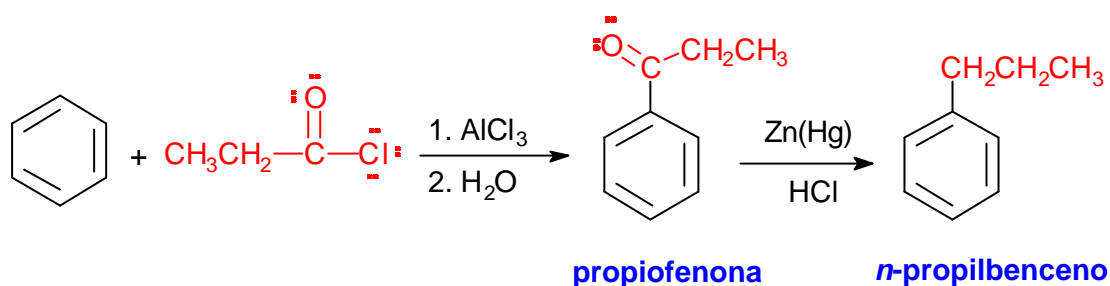


El producto de la reacción de acilación está desactivado en relación con el benceno que lo genera, debido al efecto inductivo electrón-atrayente del grupo acilo. Debido a este efecto inductivo la reacción de acilación, al contrario que la reacción de alquilación, se detiene después de una sola sustitución.

La reacción de acilación supera dos de las tres limitaciones de la reacción de alquilación: los cationes acilo no sufren transposiciones, al contrario que los carbocationes, y el producto de la reacción se desactiva de modo que no se producen reacciones posteriores. Sin embargo, al igual que la reacción de alquilación, la reacción de acilación no puede efectuarse sobre anillos aromáticos muy desactivados.

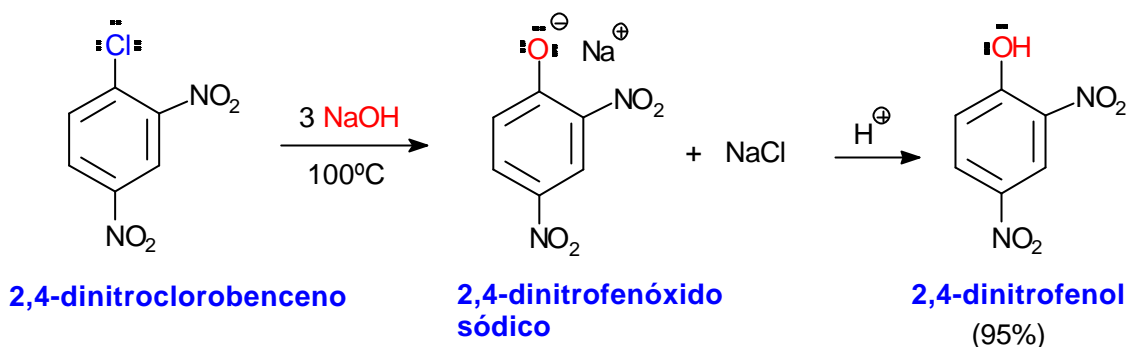
La transformación de los acilbencenos en alquilbencenos se puede conseguir mediante la denominada reducción de Clemmensen. La reducción se consigue tratando al correspondiente acilbenceno con zinc amalgamado con mercurio (zinc tratado con sales de mercurio) en HCl.

Esta secuencia de dos pasos permite obtener muchos alquilbencenos que no se pueden obtener directamente por alquilación directa. Por ejemplo, el *n*-propilbenceno se obtiene por acilación del benceno con cloruro de propanoilo seguida de reducción de la propiofenona:



Reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática

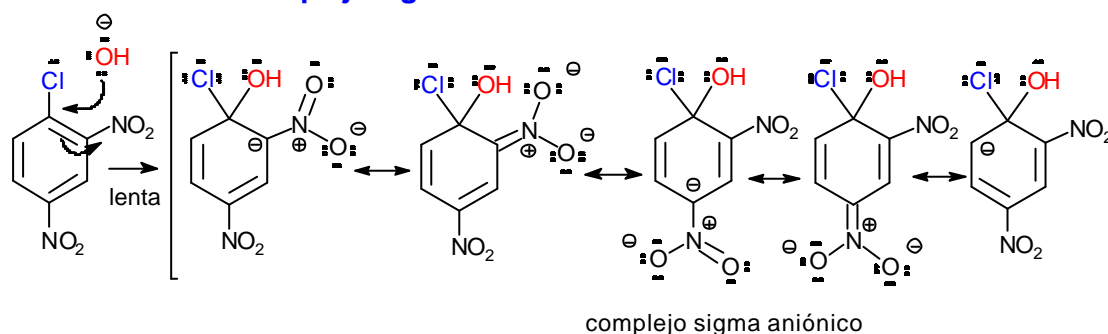
Los nucleófilos pueden efectuar reacciones de sustitución sobre un anillo aromático si el anillo aromático presenta, en posición *orto* o *para*, grupos fuertemente electrón-atrayentes. En el siguiente ejemplo, el átomo de cloro del 2,4-dinitroclorobenceno es sustituido por el grupo hidroxilo mediante la reacción del compuesto aromático con hidróxido sólido a elevada temperatura:



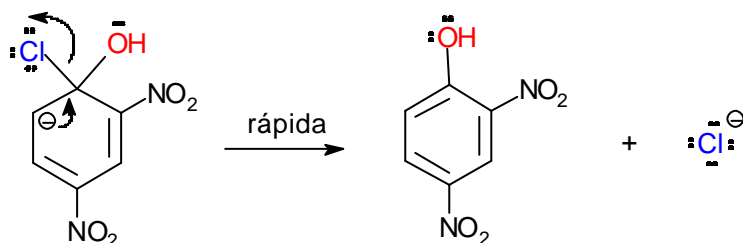
El mecanismo de esta reacción se explica mediante el ataque nucleofílico del anión hidróxido al carbono del anillo aromático que soporta al grupo saliente. Esta reacción genera un complejo sigma aniónico. La carga negativa está deslocalizada sobre los carbonos *orto* y *para* y en estos carbonos se encuentran los grupos nitro que ayudan a deslocalizar a la carga negativa por efecto inductivo y resonante. La pérdida del ion cloruro en el complejo sigma produce el 2,4-dinitrofenol.

Mecanismo de la reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática

1º. Formación del complejo sigma aniónico



2º. Eliminación del cloruro y formación del producto de sustitución

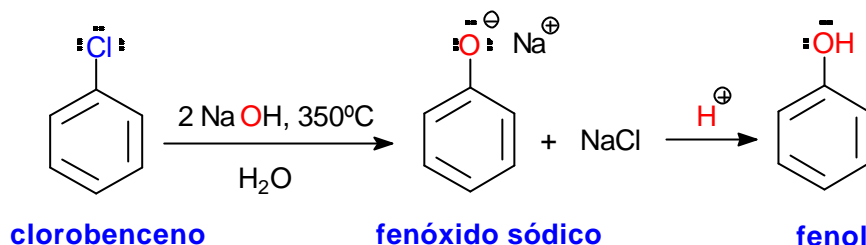


Si no hay grupos electrón-atrayentes en las posiciones *orto* y *para* no es posible la estabilización del intermedio aniónico sigma y la reacción de sustitución nucleofílica

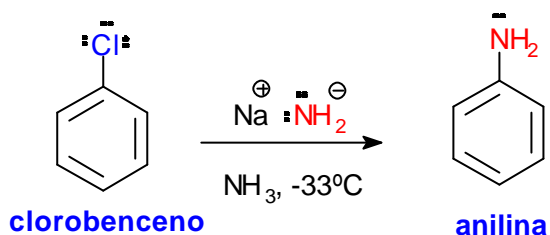
aromática no tiene lugar.

El mecanismo del benceno: eliminación-adición

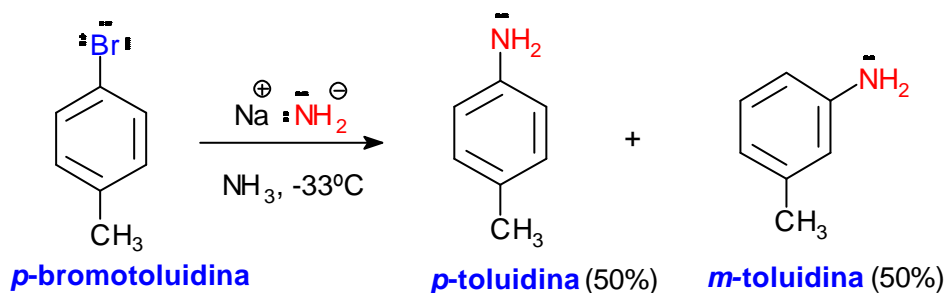
El mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica aromática requiere de la presencia de sustituyentes electrón-atrayentes en el anillo aromático. Sin embargo, bajo condiciones extremas, los halobencenos no activados reaccionan con bases fuertes para dar productos de sustitución nucleofílica. Por ejemplo, la síntesis comercial del fenol (proceso Dow) se efectúa mediante la reacción del clorobenceno con NaOH y una pequeña cantidad de agua en un reactor a presión a 350°C.



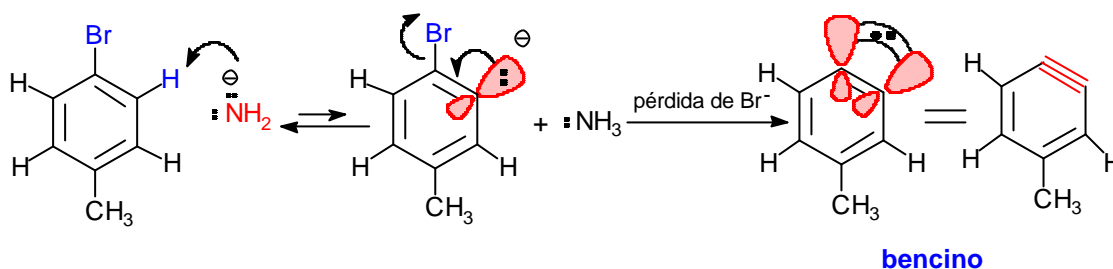
De igual manera el clorobenceno reacciona con el amiduro sódico (NaNH₂) para dar lugar a la anilina (PhNH₂).



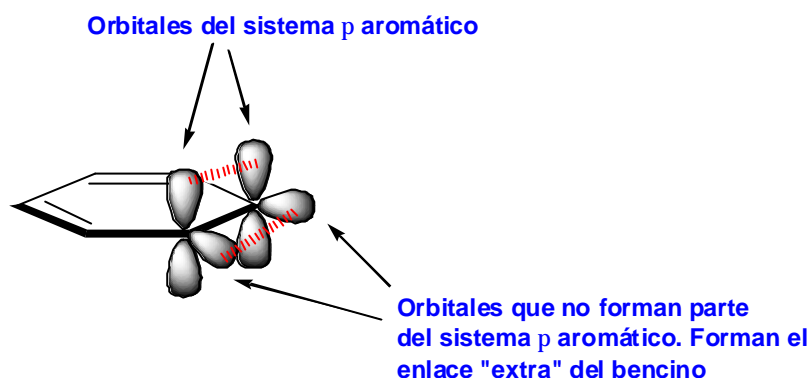
La sustitución nucleofílica de derivados desactivados del benceno se lleva a cabo mediante un mecanismo diferente al de adición-eliminación que se acaba de explicar en la síntesis del 2,4-dinitrofenol. De hecho, cuando el *p*-bromotolueno reacciona con amiduro sódico se obtiene una mezcla 50:50 de *meta*-toluidina y de *para*-toluidina.



El mecanismo de la reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática no puede explicar la formación de la *meta*-toluidina en la reacción anterior. Los dos productos se explican por un mecanismo de eliminación-adición que se denomina el mecanismo del **benceno**, debido al intermedio poco usual que implica. El amiduro de sodio (o el hidróxido de sodio en el proceso Dow) reacciona como una base, sustrayendo un protón del anillo aromático. El producto es un carbanión, con una carga negativa y un par de electrones no enlazantes localizado en el orbital sp^2 que antes formaba el enlace C-H.

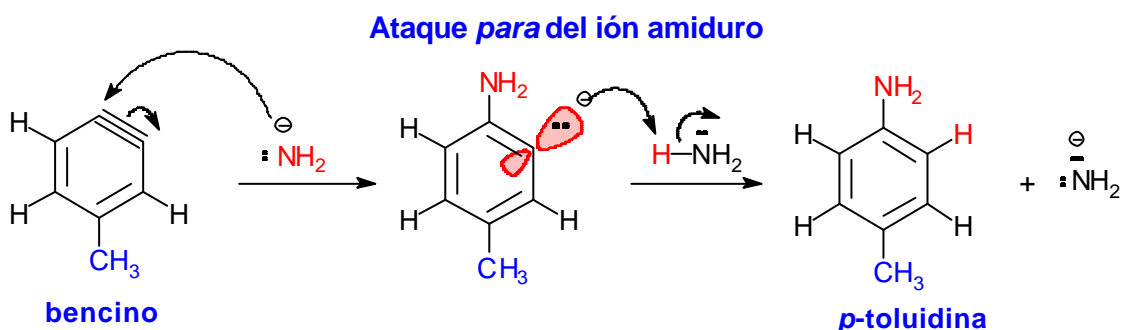


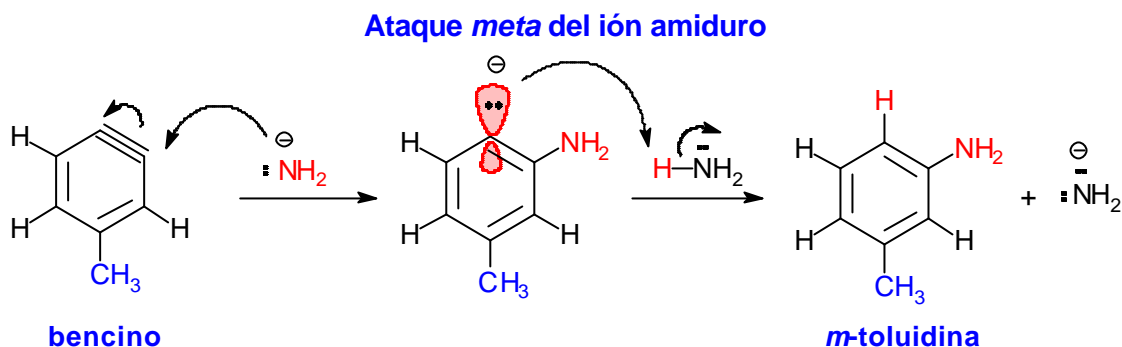
El carbanión expulsa al bromuro para formar una especie neutra. Cuando sale el bromuro con el par de electrones de enlace queda un orbital sp^2 vacío. Este orbital se solapa con el orbital lleno vecino, dando lugar a un enlace adicional entre los dos átomos de carbono.



Los dos orbitales sp^2 están separados 60° de modo que el enlace no es muy efectivo. Al intermedio que resulta de este solapamiento, que es extremadamente reactivo, se le denomina bencino porque es posible simbolizarlo mediante un triple enlace entre los dos átomos de carbono. No obstante, los triples enlaces son lineales, de modo que el triple enlace del bencino está muy tensionado y es por tanto muy reactivo.

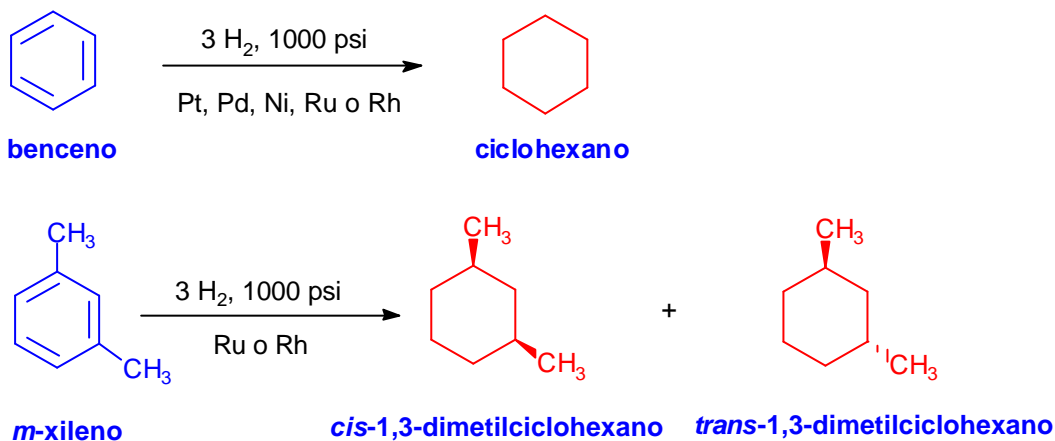
El ion amiduro es un nucleófilo y puede atacar cualquier extremo del reactivo y débil triple enlace del bencino. La protonación subsiguiente produce la toluidina. Aproximadamente la mitad del producto es el resultado del ataque del ión amiduro en el carbono *meta* y la otra mitad del ataque en el carbono *para*.





Hidrogenación de anillos aromáticos

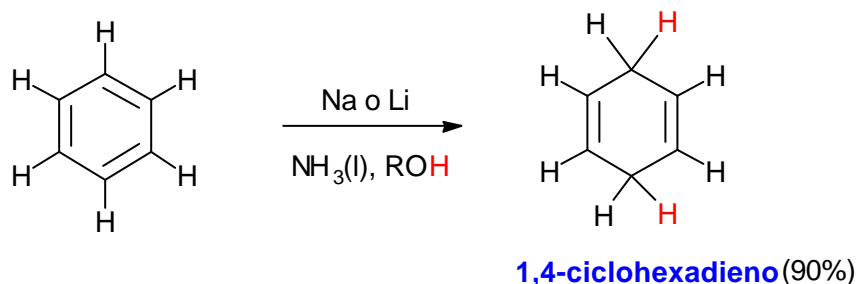
La hidrogenación catalítica de benceno para dar ciclohexano se lleva a cabo a temperaturas y presiones elevadas. Los bencenos sustituidos dan mezclas de isómeros *cis* y *trans*.



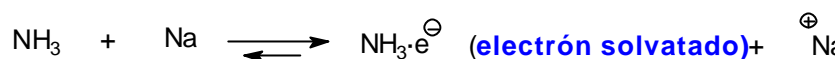
La hidrogenación catalítica del benceno es el método comercial para la producción de ciclohexano y sus derivados sustituidos. La reducción no se puede detener en alguna etapa intermedia, como ciclohexeno o ciclohexadieno, porque estos alquenos se hidrogenan más rápidamente que el propio benceno.

La reducción de Birch

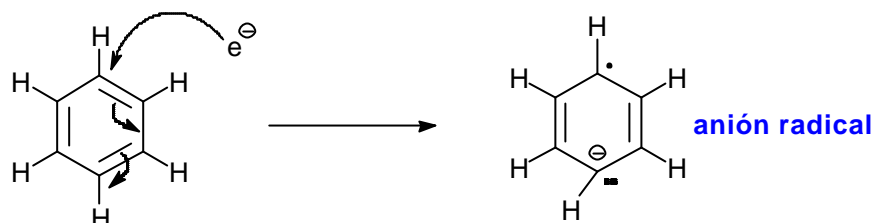
El químico australiano A. J. Birch encontró, en 1944, que los derivados del benceno se reducen para originar 1,4-ciclohexadienos no conjugados, mediante la reacción con sodio en amoníaco líquido y en presencia de un alcohol.



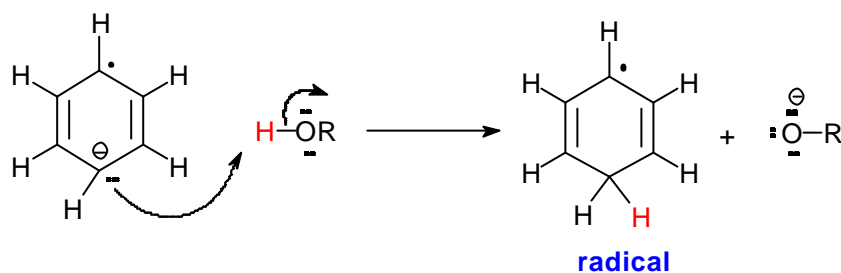
El mecanismo de la reacción de reducción de Birch es semejante a la reducción de alquinos a alquenos *trans* con sodio en amoníaco líquido. La disolución de Na en NH_3 líquido genera una disolución azul de electrones solvatados que son los que inician el mecanismo de reducción generando un anión radical. Este intermedio se protona mediante una reacción ácido-base con el alcohol. A continuación, tiene lugar una nueva etapa reductiva que forma un carbanión que, finalmente, en una etapa ácido-base, se protona por interacción con el alcohol.



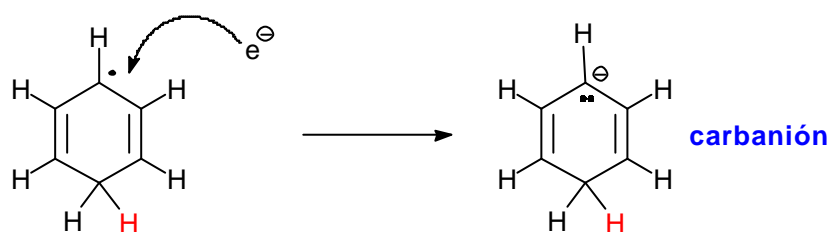
1º. etapa de reducción



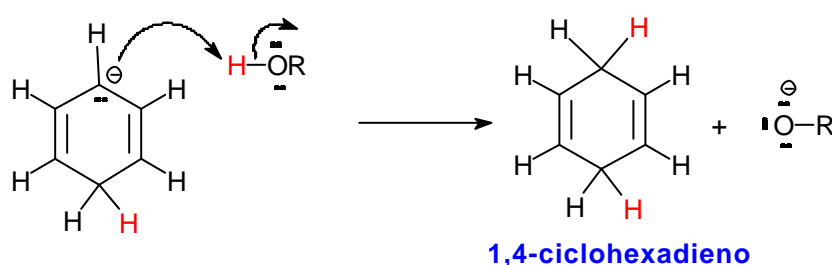
2º. etapa ácido-base



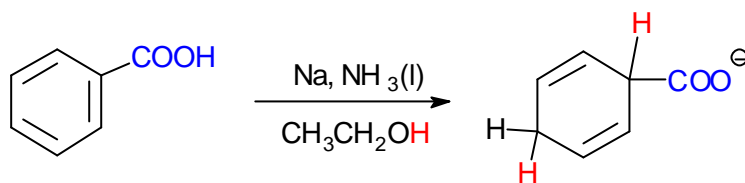
3º. etapa de reducción



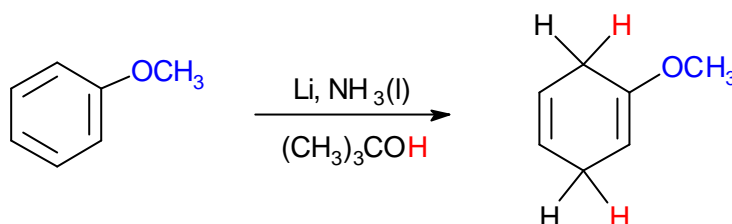
4º. etapa ácido-base



Los dos átomos de carbono que se reducen pasan por intermedios aniónicos. Por tanto, con anillos bencénicos que contengan sustituyentes electrón-atrayentes, que estabilizan a los carbaniones, la reducción de Birch tiene lugar sobre los átomos del anillo bencénico enlazados a estos sustituyentes.

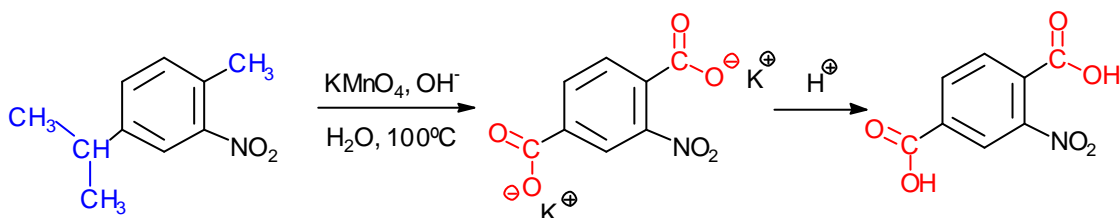


Por el contrario, si el anillo aromático contiene grupos donadores de electrones, la reducción de Birch tiene lugar sobre los átomos de carbono del anillo bencénico que no están enlazados a este tipo de sustituyentes.

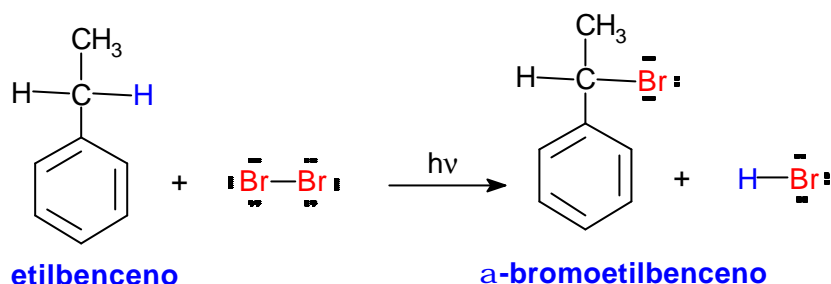


Reacciones de la cadena lateral en los derivados del benceno

a) *Reacciones de oxidación de la cadena lateral.* Un anillo aromático imparte estabilidad adicional al átomo de carbono más cercano de sus cadenas laterales. El anillo aromático y un átomo de carbono de una cadena lateral pueden sobrevivir a una oxidación vigorosa con permanganato para formar una sal de ácido benzoico. Esta reacción es útil para preparar derivados de ácido benzoico si los demás grupos funcionales del anillo aromático son resistentes a la oxidación.

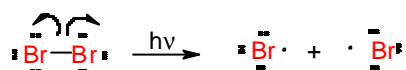


b) *Reacciones de halogenación radicalaria de la cadena lateral.* Los alquilbencenos participan en reacciones de halogenaciones por radicales libres mucho más fácilmente que los alcanos, porque la sustracción de un átomo de hidrógeno de la posición bencílica genera un radical bencilo estabilizado por resonancia. Por ejemplo, el etilbenceno reacciona con bromo, en ausencia de ácidos de Lewis, bajo irradiación fotoquímica para formar el α -bromoetilbenceno.

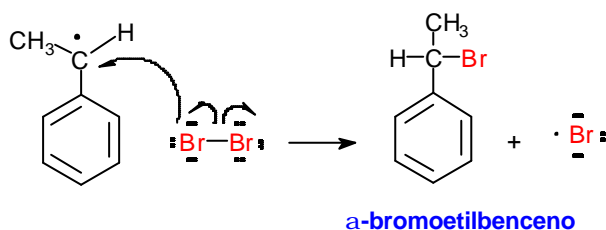
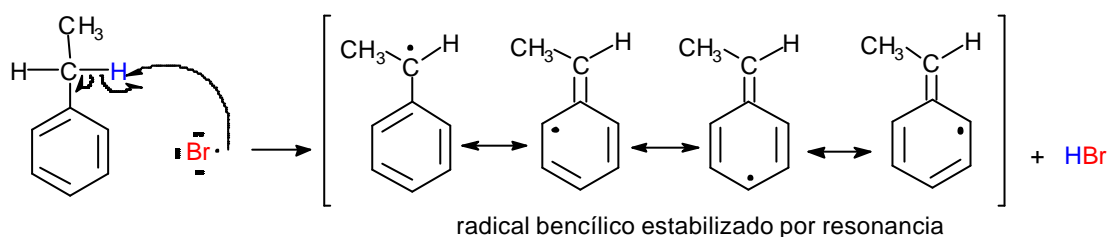


La formación de este compuesto se explica mediante un mecanismo radicalario. En la etapa de iniciación el bromo molecular se escinde homolíticamente para formar dos radicales bromo. En la etapa de propagación el radical bromo abstrae un átomo de hidrógeno de la posición bencílica originando un radical bencílico, que está estabilizado por resonancia con el anillo aromático. El radical bencílico reacciona con el bromo molecular para dar lugar al α -bromoetilbenceno y a un radical bromo que inicia de nuevo el ciclo radicalario.

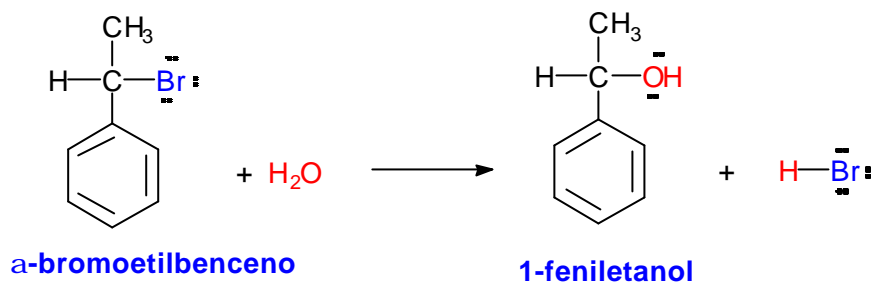
1º. Etapa de iniciación



2º. Etapa de propagación



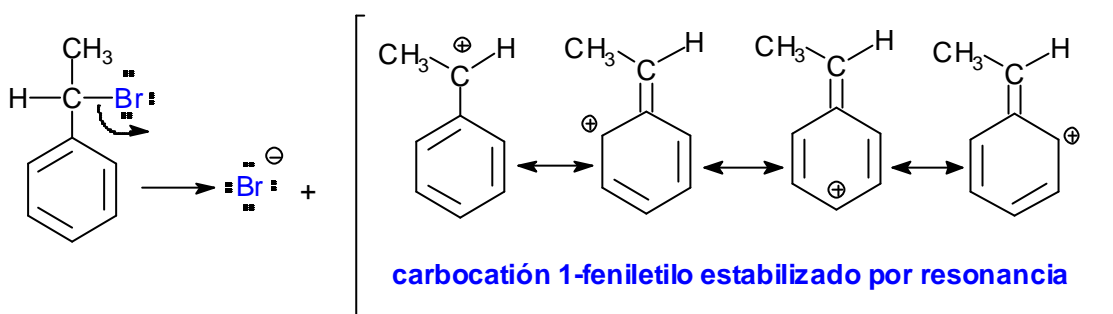
c) *Sustitución Nucleofílica Unimolecular (S_N1) en la posición bencílica.* Las reacciones S_N1 sobre los haluros bencílicos son muy rápidas porque transcurren a través de carbocationes bencílicos estabilizados por resonancia. Por ejemplo, el α -bromoetilbenceno resulta hidrolizado rápidamente para dar lugar al 1-feniletanol.



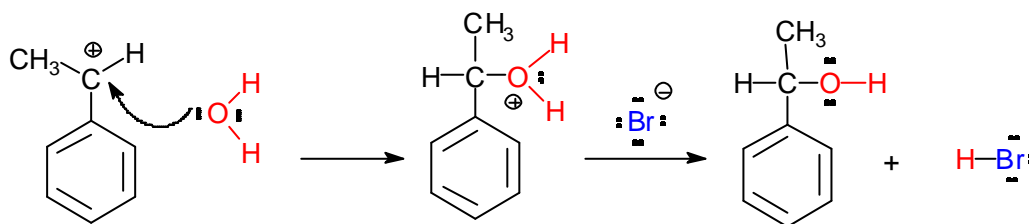
El mecanismo S_N1 que explica la reacción anterior se inicia con la escisión heterolítica del enlace C-Br, lo que provoca la formación del carbocatión 1-feniletilo. Este carbocatión es secundario pero además es capaz de deslocalizar la carga positiva por el anillo aromático, de manera que su estabilidad es similar a la de un carbocatión alquílico terciario. El agua reacciona rápidamente con el catión formando el alcohol.

Mecanismo S_N1 para la formación del 1-feniletanol

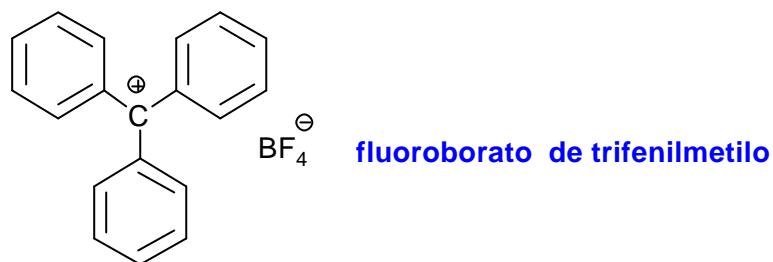
1º. Formación del carbocatión



2º. Ataque nucleofílico del agua

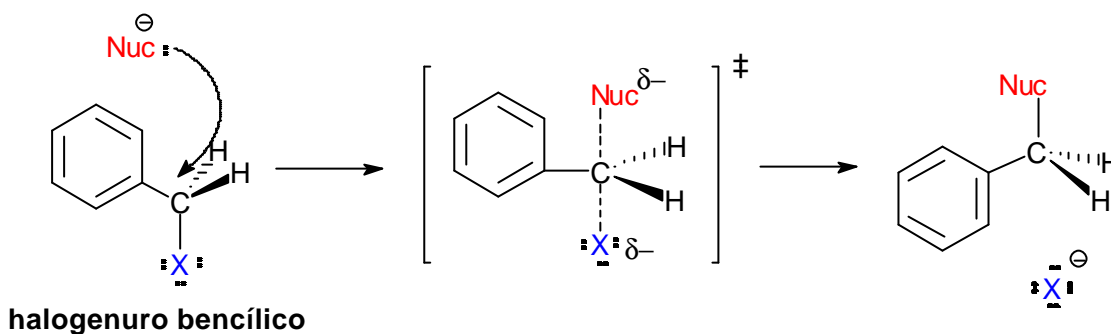


Si un catión bencílico está unido a más de un grupo fenilo aumenta su estabilidad porque los efectos de deslocalización de la carga positiva son aditivos. El catión trifenilmetilo es tan estable que algunas de sus sales, como el fluoroborato de trifenilmetilo se pueden almacenar durante años sin que sufran ninguna descomposición.



c) *Sustitución Nucleofílica Bimolecular (S_N2) en la posición bencílica.* Al igual que los halogenuros alílicos (ver tema 7), los halogenuros bencílicos son unas 100 veces más reactivos que los halogenuros de alquilo primario en reacciones de tipo S_N2 .

Reacción S_N2 sobre un halogenuro bencílico



Cuando un halogenuro bencílico participa en un proceso S_N2 , el orbital p que enlaza parcialmente al nucleófilo y al grupo saliente en el estado de transición, se solapa con los electrones π del anillo aromático. Esta conjugación estabilizadora disminuye la energía del estado de transición aumentando la velocidad de la reacción.

Estado de transición de una reacción S_N2 sobre un halogenuro bencílico

