

**La reattività del benzene è diversa da quella degli alcheni: il benzene è molto stabile a causa dell'aromaticità.**



Nel benzene **non avviene l'addizione elettrofila** nelle condizioni sperimentali utilizzate per gli alcheni. Si ha invece **sostituzione elettrofila aromatica** ma solo in **condizioni molto drastiche**

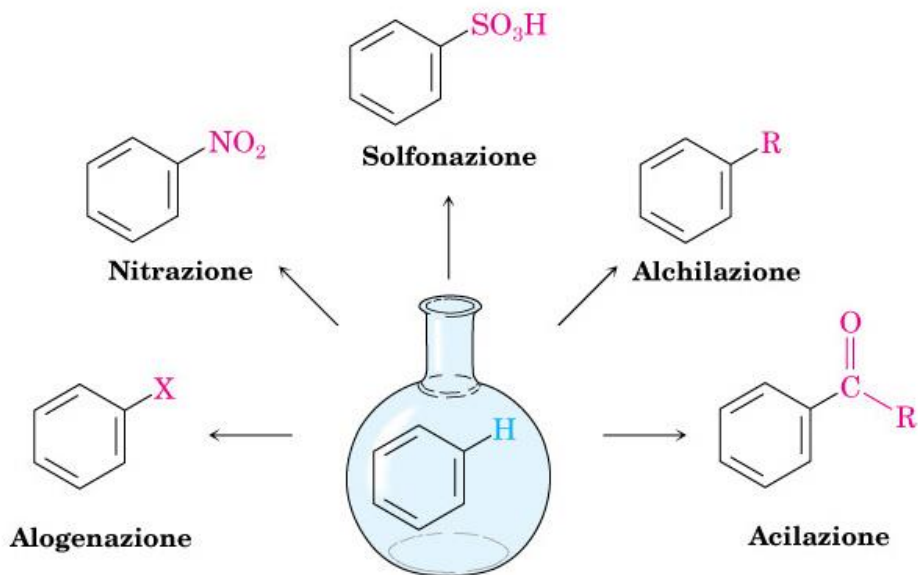
# Sostituzione



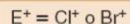
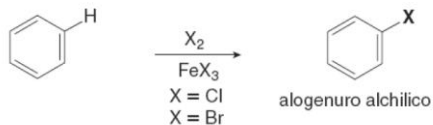
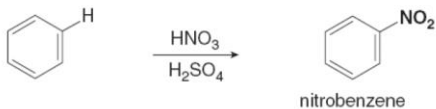
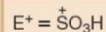
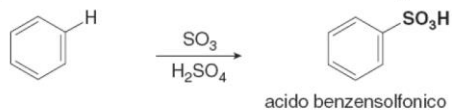
# Addizione



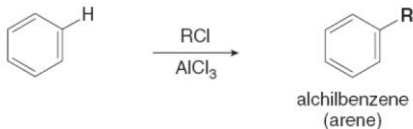
# Sostituzione elettrofila aromatica: applicazioni sintetiche



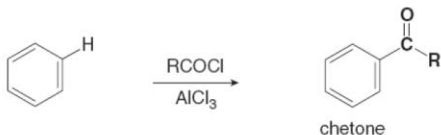
## [1] Alogenazione – Sostituzione di H con X (Cl o Br)

[2] Nitrazione – Sostituzione di H con NO<sub>2</sub>[3] Solfonazione – Sostituzione di H con SO<sub>3</sub>H

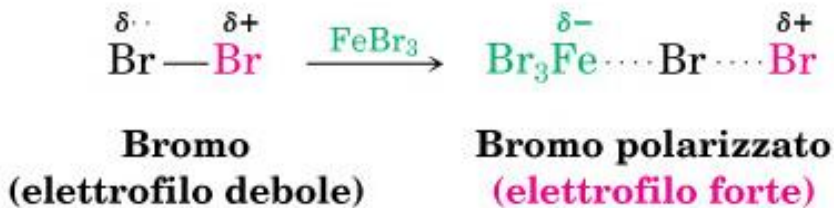
## [4] Alchilazione di Friedel-Crafts – Sostituzione di H con R



## [5] Acilazione di Friedel-Crafts-Sostituzione di H con RCO



# Sostituzione elettrofila aromatica: alogenazione



Gli acidi di Lewis favoriscono la  
formazione delle specie elettrofile

Alcune  
basi di  
Lewis



Alcol



Cloruro di  
un acido



Ammine



Etere



Acido  
carbossilico



Solfuro



Aldeide



Estere



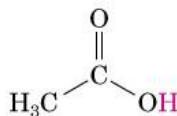
Chetone



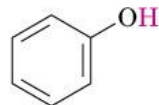
Ammide

Alcuni  
acidi di  
Lewis

Alcuni donatori di protoni neutri:



Acido carbossilico



Fenolo



Alcol

Alcuni cationi:



Alcuni composti metallici:

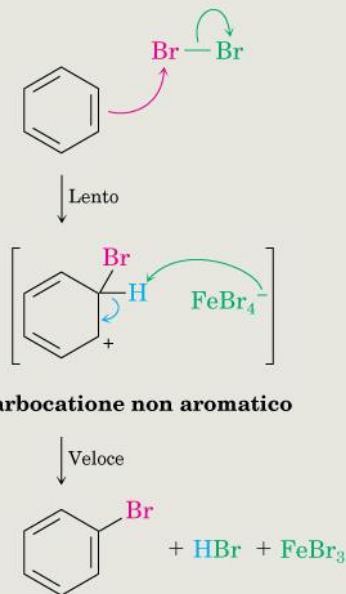


# Meccanismo della sostituzione elettrofila aromatica: alogenazione

**FIGURA 16.3 MECCANISMO:** Bromurazione elettrofila del benzene. La reazione avviene in due stadi e coinvolge un intermedio carbocationico stabilizzato per risonanza.

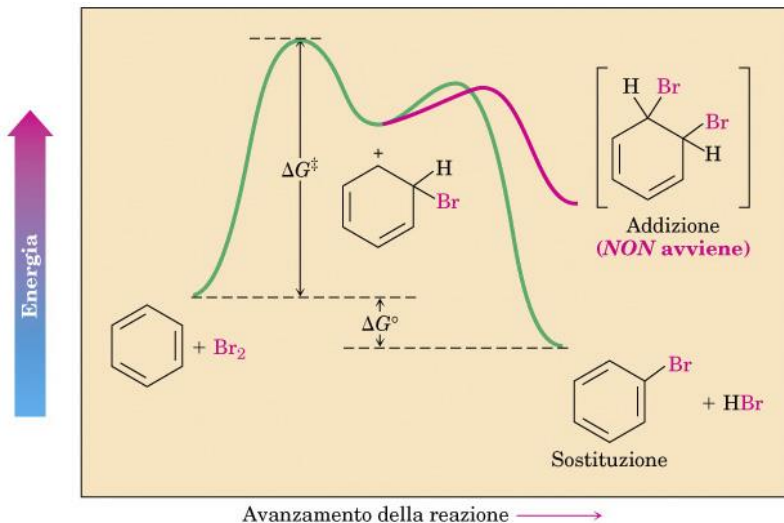
Una coppia di elettroni dell'anello benzenico attacca  $\text{Br}_2$  formando un nuovo legame C—Br e lasciando un intermedio carbocationico non aromatico.

L'intermedio carbocationico perde  $\text{H}^+$ , e si forma il prodotto di sostituzione neutro, mentre i due elettroni del legame si spostano per rigenerare l'anello aromatico.



# Meccanismo della sostituzione elettrofila aromatica

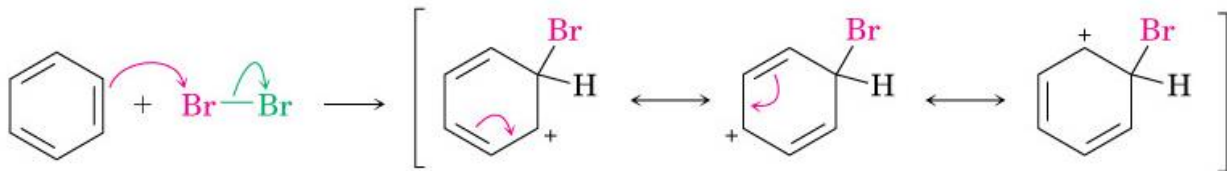
**FIGURA 16.4** Profilo energetico della reazione di bromurazione del benzene. Il processo globale è esoergonico.



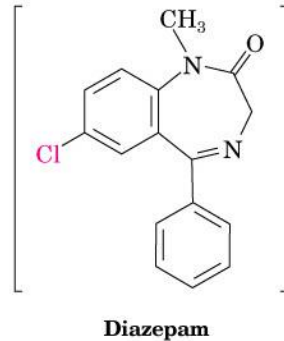
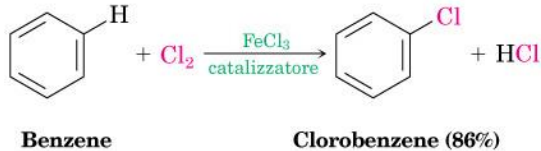
2 stadi e formazione di  
intermedio carbocationico



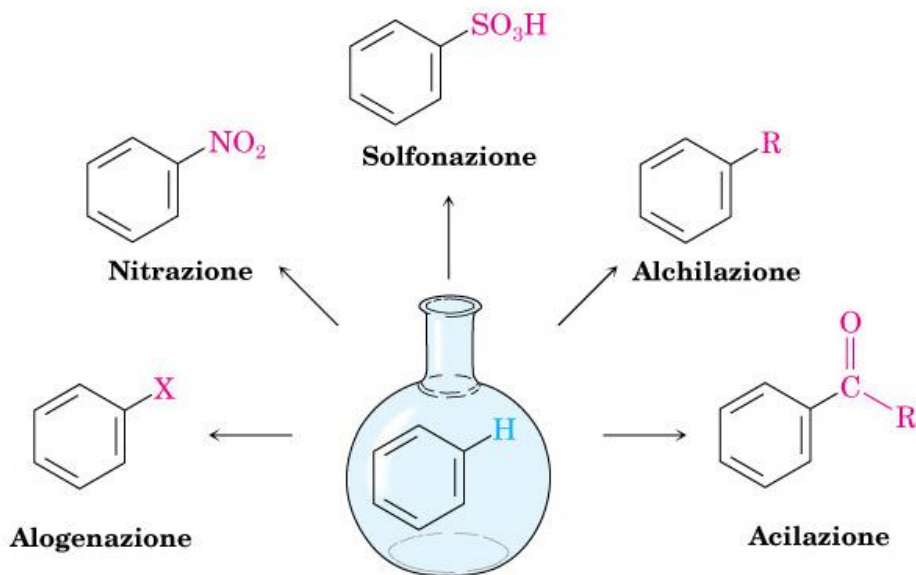
**Il carbocatione è stabilizzato per risonanza: la velocità dell'intera reazione dipende dalla stabilità del carbocatione**



# Sostituzione elettrofila aromatica: Esempio di alogenazione per la sintesi di benzodiazepine (ansiolitici)

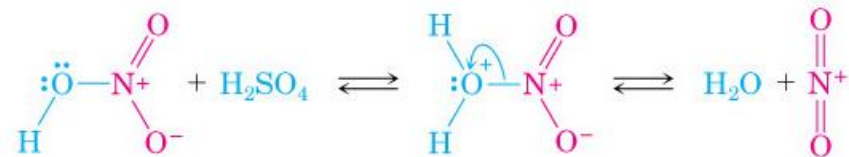


**Il meccanismo delle ulteriori sostituzioni elettrofile aromatiche rimane lo stesso, cambia solo l'elettrofilo**



# Sostituzione elettrofila aromatica: nitratura

L'acido forte protona l'acido nitrico formando la specie elettrofila: ione nitronio



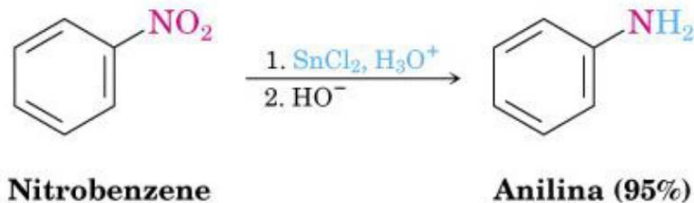
Acido nitrico

Ione nitronio



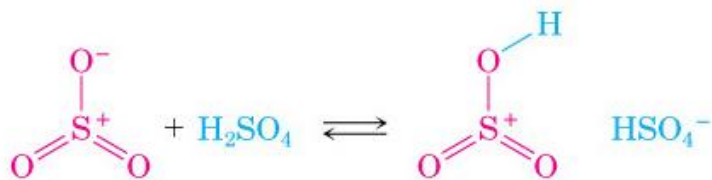
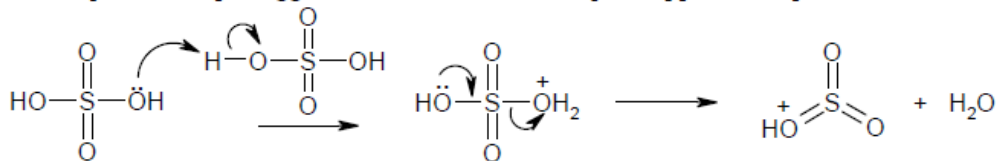
**L'introduzione del gruppo nitro viene sfruttata per sintetizzare l'anilina:**

- 1) nitrazione;**
- 2) riduzione**

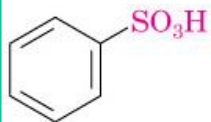


# Sostituzione elettrofila aromatica: solfonazione

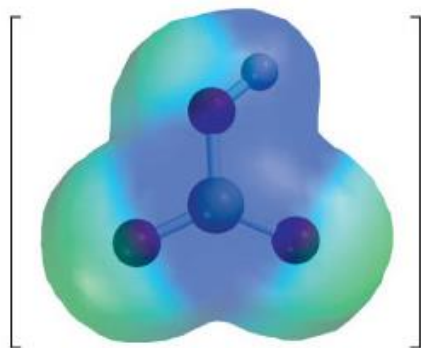
L'elettrofilo forte, anidride solforica  $\text{SO}_3$  o anidride solforica protonata  $\text{SO}_3\text{H}^+$ , si ottiene con la protonazione di una molecola di acido solforico, per opera di una seconda molecola di acido solforico, seguita dalla perdita di una molecola di acqua. Questi passaggi sono del tutto identici a quelli appena visti per la nitrazione.



**Zolfo triossido**

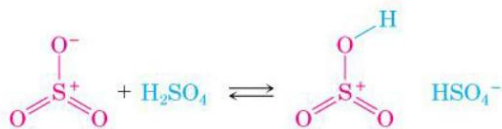


**Solfonazione**

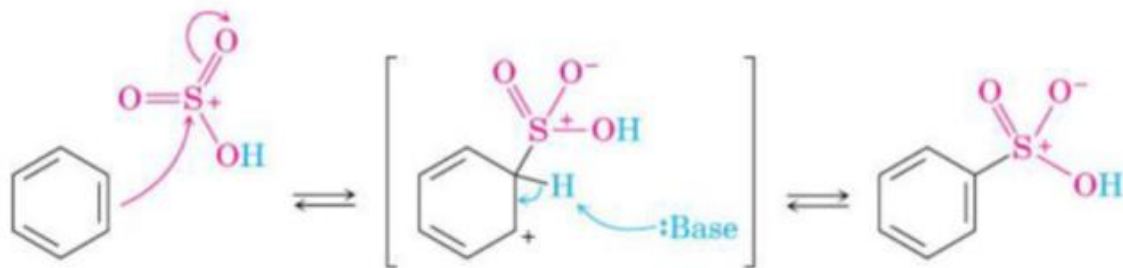
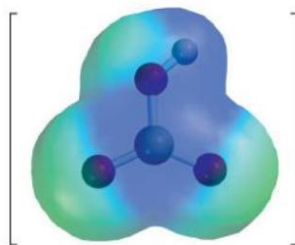


# Sostituzione elettrofila aromatica: solfonazione

**FIGURA 16.6** Meccanismo della solfonazione elettrofila di un anello aromatico. Una mappa di potenziale elettrostatico del reagente elettrofilo  $\text{HOSO}_2^+$  mostra che zolfo e idrogeno sono gli atomi più positivi (blu).



Zolfo triossido



Acido benzensolfonico

# Sostituzione elettrofila aromatica: Alchilazione di Friedel Crafts



**FIGURA 16.7 MECCANISMO:** La reazione di alchilazione di Friedel-Crafts. L'elettrofilo è un carbocatione generato dalla dissociazione di un alogenuro alchilico assistita da  $\text{AlCl}_3$ .



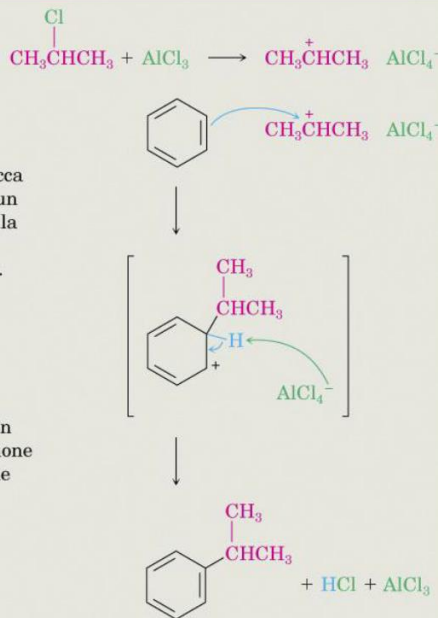


## Sostituzione elettrofila aromatica: Alchilazione di Friedel Crafts

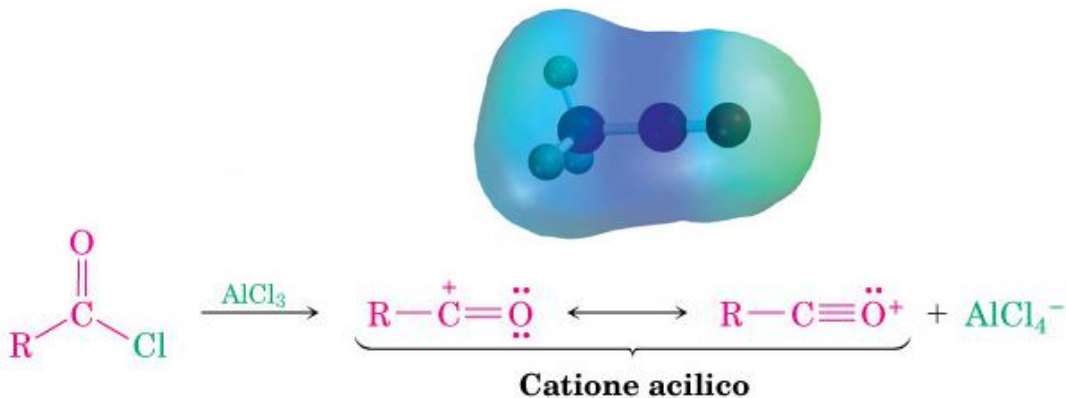
**FIGURA 16.7 MECCANISMO:** La reazione di alchilazione di Friedel-Crafts. L'elettrofilo è un carbocatione generato dalla dissociazione di un alogenuro alchilico assistita da  $\text{AlCl}_3$ .

Una coppia di elettroni dell'anello aromatico attacca il carbocatione formando un legame C-C e portando alla formazione di un nuovo intermedio carbocationico.

La successiva perdita di un protone porta alla formazione del prodotto di sostituzione alchilato e neutro.



# Sostituzione elettrofila aromatica: Acilazione di Friedel Crafts



**FIGURA 16.9** Meccanismo della reazione di acilazione di Friedel-Crafts. L'elettrofilo è un catione acilico stabilizzato per risonanza, la cui mappa di potenziale elettrostatico indica che il carbonio è l'atomo più positivo (blu).

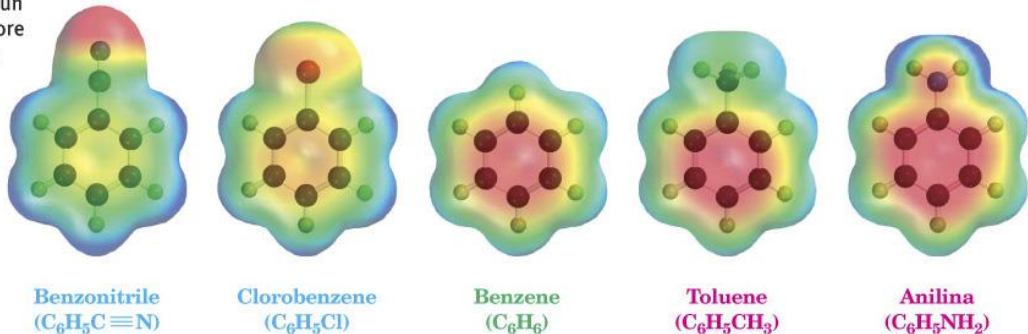


**Come procedono le sostituzioni  
elettrofile aromatiche nel caso  
in cui l'anello del benzene  
presenti dei sostituenti?**

# La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene

- **diminuita da gruppi elettron attrattori (disattivanti)**
- **aumentata da gruppi elettron donatori (attivanti)**

**FIGURA 16.11** Le mappe di potenziale elettrostatico del benzene e di alcuni benzeni sostituiti mostrano che un gruppo elettron-attrattore ( $-\text{CN}$  o  $-\text{Cl}$ ) rende l'anello più elettron-povero (giallo-verde), mentre un gruppo elettron-donatore ( $-\text{CH}_3$  o  $-\text{NH}_2$ ) rende l'anello più elettron-ricco (rosso).

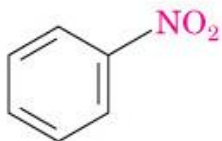


Anello povero di elettroni

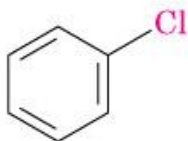
Anello ricco di elettroni

## La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene

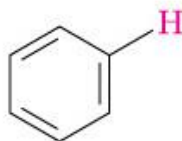
- diminuita da gruppi elettron attrattori (disattivanti)
- aumentata da gruppi elettron donatori (attivanti)



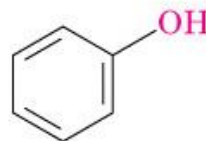
$6 \times 10^{-8}$



0.033



1



1000

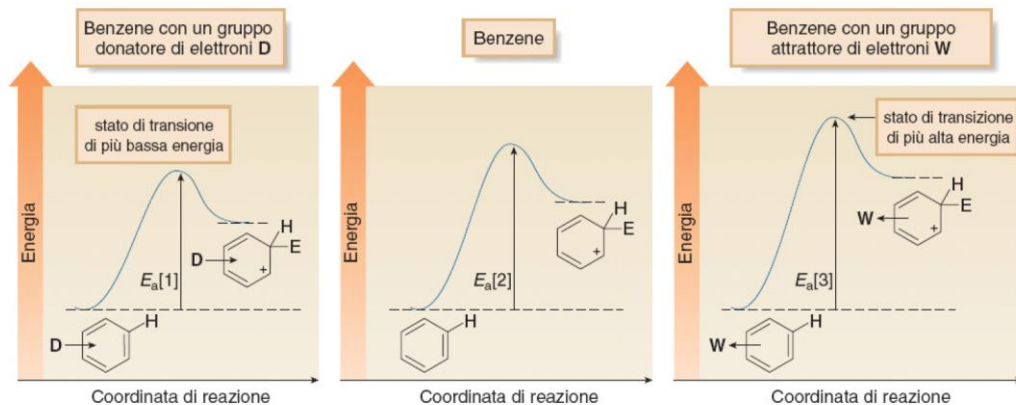
Velocità relativa  
della reazione  
della nitrurazione

Reattività



**Figura 18.6**

Diagrammi di energia effettuati paragonando le velocità della sostituzione elettrofila aromatica su benzeni sostituiti

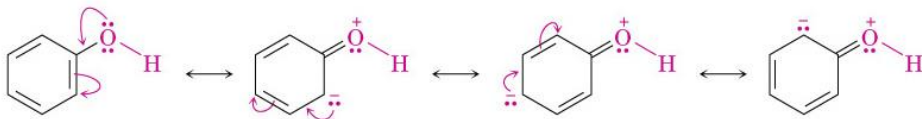


- I gruppi donatori di elettroni **D** stabilizzano l'intermedio carbocationico, abbassano l'energia dello stato di transione e aumentano la velocità di reazione.
- I gruppi attrattori di elettroni **W** destabilizzano l'intermedio carbocationico, alzano l'energia dello stato di transione e diminuiscono la velocità di reazione.

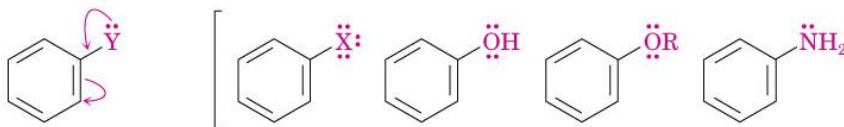
# Teoria dell'orientamento

# Gruppi e- donatori, attivanti

Le formule di risonanza indicano che le posizioni orto e para sono le più ricche di elettroni



Fenolo

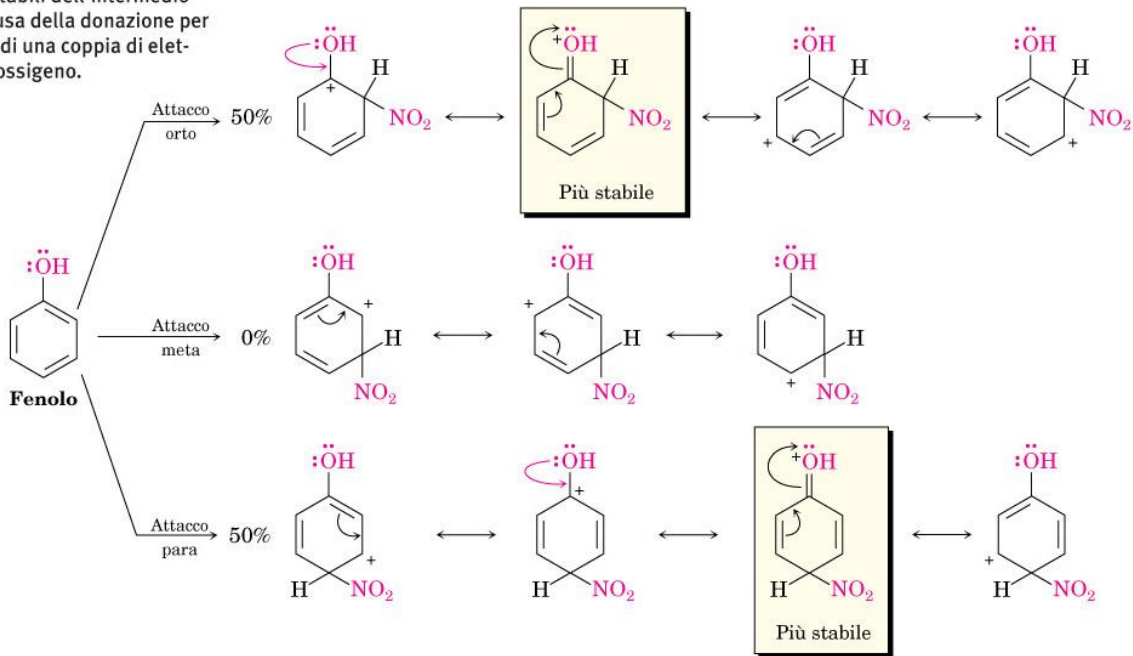


X = Alogeno

Gli anelli sostituiti con un gruppo elettron-donatore per effetto di risonanza hanno questa struttura generale.

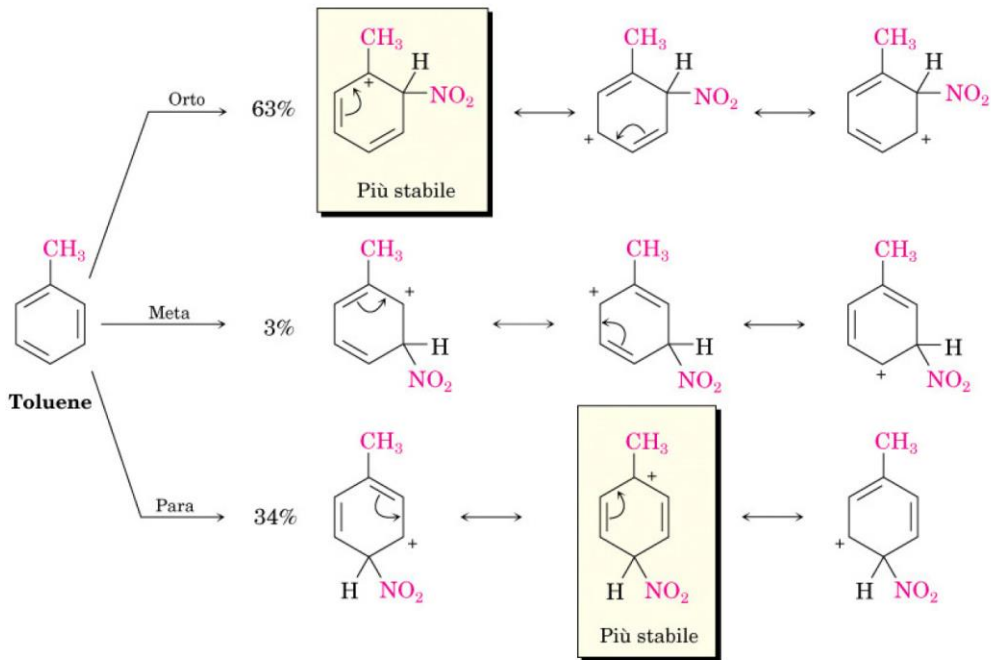


**FIGURA 16.13** Intermedi carbo-cationici nella nitrazione del fenolo. Gli intermedi orto e para sono più stabili dell'intermedio meta a causa della donazione per risonanza di una coppia di elettroni dall'ossigeno.

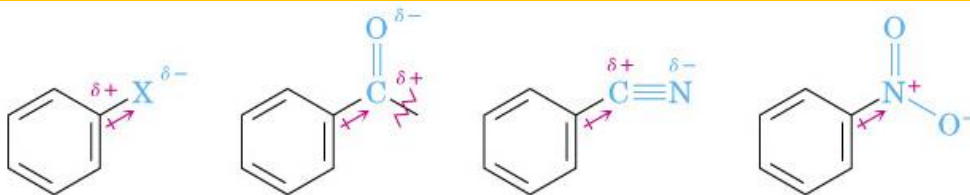


Il gruppo  $-OH$  è attivante: le posizioni o- e p- sono le più attivate.

# I carbocationi in orto e in para sono terziari



# La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene diminuita da gruppi elettron attrattori (disattivanti)



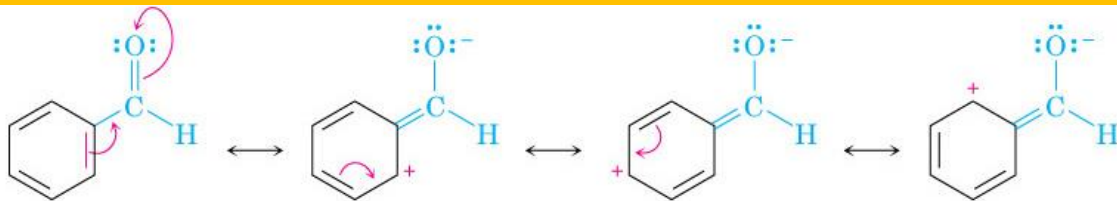
(X = F, Cl, Br, I)

I sostituenti legati all'anello aromatico sono gruppi elettron-attrattori per effetto induttivo, a causa della polarità dei loro legami.

Tipici gruppi elettron attrattori, disattivanti

# Gruppi e- attrattori, disattivanti

Le formule di risonanza indicano che le posizioni orto e para sono le più povere di elettroni:

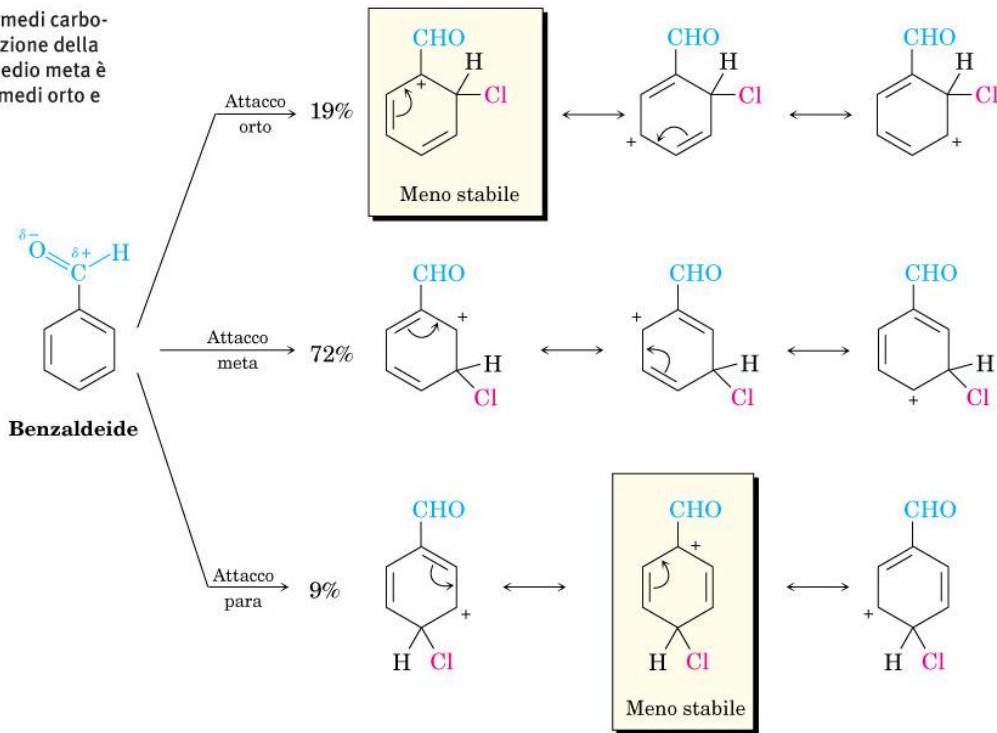


Benzaldeide

**La posizione *m*- è la meno disattivata:**

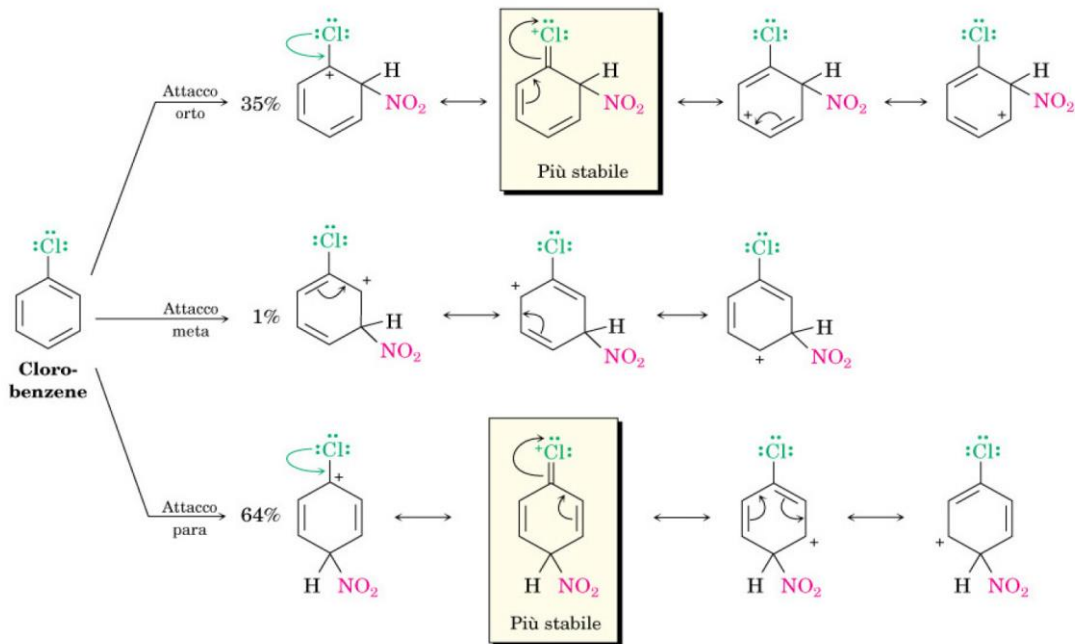
La sostituzione avviene lentamente in tutte le posizioni ma è meno lenta per la posizione *m*-

**FIGURA 16.15** Intermedi carbocationici nella clorurazione della benzaldeide. L'intermedio meta è più stabile degli intermedi orto e para.



I gruppi carbonilici e acili sono disattivanti: la posizione *m*- è la meno disattivata

Gli intermedi carbocationici in orto e para sono più stabili grazie alla donazione di una coppia di elettroni da parte dell'alogeno: disattivanti orto e para orientanti



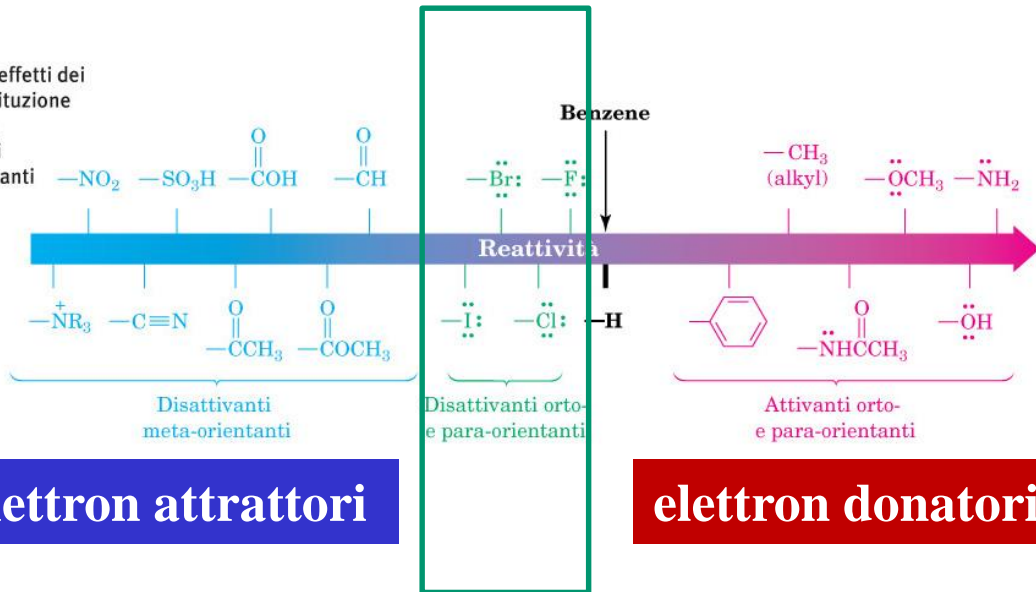
# La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene

- diminuita da gruppi elettron attrattori (disattivanti)
- aumentata da gruppi elettron donatori (attivanti)

FIGURA 16.10

Classificazione degli effetti dei sostituenti nella sostituzione elettrofila aromatica.

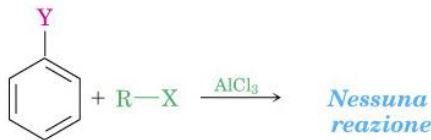
Tutti i gruppi attivanti sono orto-para orientanti e tutti i gruppi disattivanti, ad eccezione degli alogeni, sono meta-orientanti. Gli alogeni hanno un comportamento singolare, essendo disattivanti, ma orto-para orientanti.



Gli alogeni sono disattivanti ma *o*-, *p*- orientanti

Se l'anello aromatico è sostituito da un gruppo elettron attrattore l'alchilazione di F.C. non avviene (anello impoverito di e-)

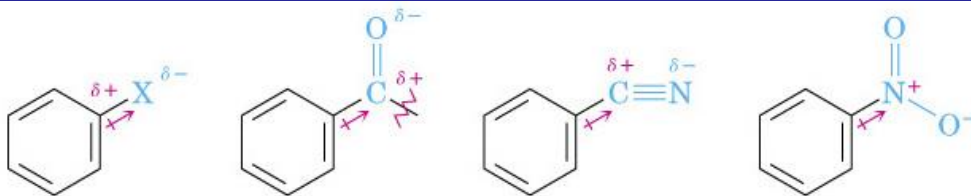
**FIGURA 16.8** Limitazioni del substrato aromatico nelle reazioni di Friedel-Crafts. Non si verifica alcuna reazione se sul substrato sono presenti un sostituito elettron-attrattore o un gruppo amminico ( $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{NR}_2$ ). L'effetto dei gruppi amminici è dovuto al fatto che essi reagiscono con il catalizzatore  $\text{AlCl}_3$  in una reazione acido-base.



dove  $\text{Y} = -\overset{+}{\text{N}}\text{R}_3, -\text{NO}_2, -\text{CN},$   
 $-\text{SO}_3\text{H}, -\text{CHO}, -\text{COCH}_3,$   
 $-\text{CO}_2\text{H}, -\text{CO}_2\text{CH}_3$   
 $(-\text{NH}_2, -\text{NHR}, -\text{NR}_2)$



# La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene diminuita da gruppi elettron attrattori (disattivanti)

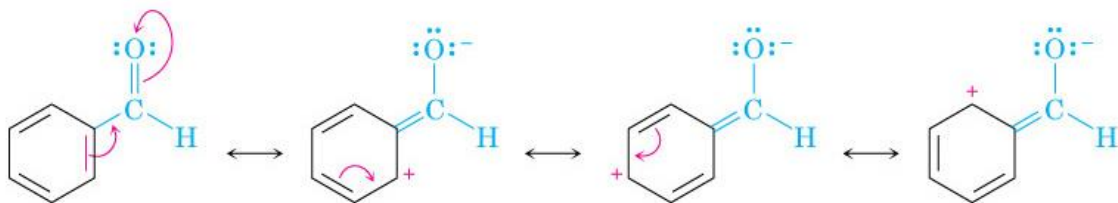


(X = F, Cl, Br, I)

I sostituenti legati all'anello aromatico sono gruppi elettron-attrattori per effetto induttivo, a causa della polarità dei loro legami.

## Tipici gruppi elettron attrattori, disattivanti

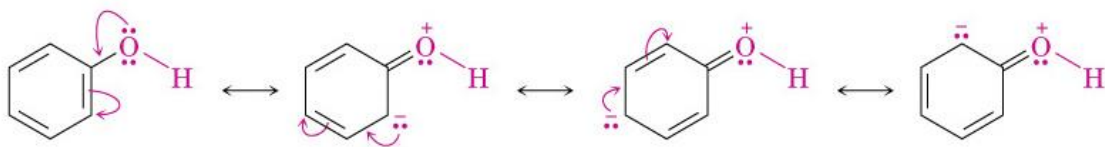
# Gruppi e- attrattori, disattivanti



Benzaldeide

La posizione *m*- è la meno disattivata:

# Gruppi e- donatori, attivanti



Fenolo

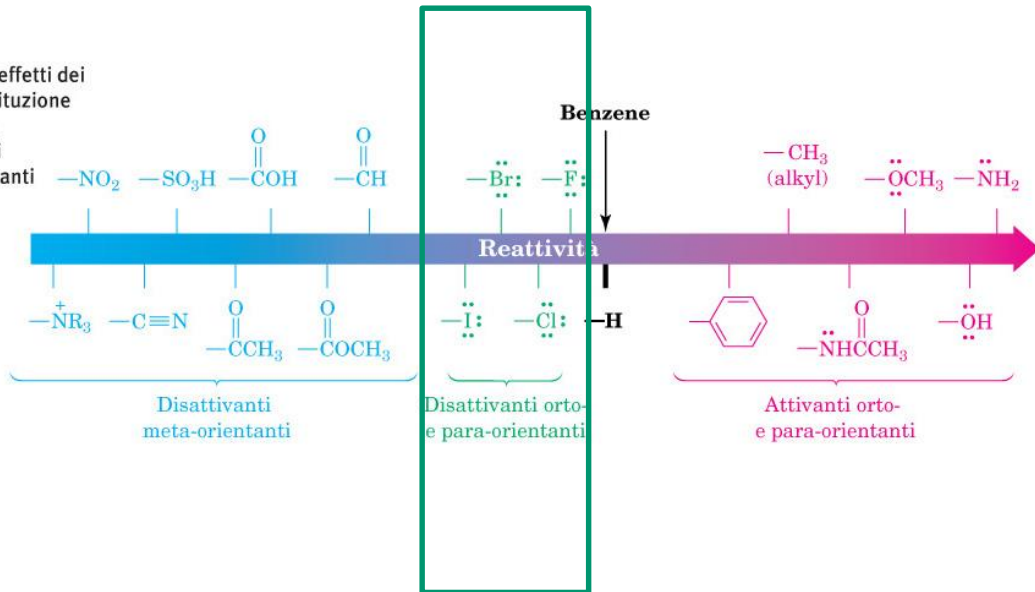
**Le posizioni *o*- , *p*- sono le più attivate:**

# Quadro riassuntivo: teoria dell'orientamento

**FIGURA 16.10**

Classificazione degli effetti dei sostituenti nella sostituzione elettrofila aromatica.

Tutti i gruppi attivanti sono orto-para orientanti e tutti i gruppi disattivanti, ad eccezione degli alogeni, sono meta-orientanti. Gli alogeni hanno un comportamento singolare, essendo disattivanti, ma orto-para orientanti.

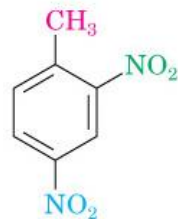


Gli alogeni sono disattivanti ma *o*-, *p*- orientanti

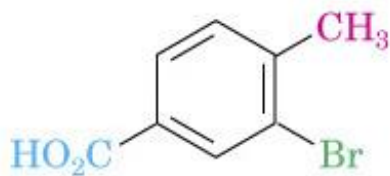
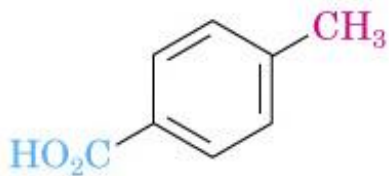
# **Esempi di sostituzione elettrofila aromatica su benzeni sostituiti**



*p*-Nitrotoluene

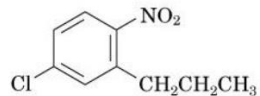


2,4-Dinitrotoluene

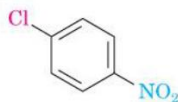


Acido *p*-metilbenzoico

Acido 3-bromo-4-metilbenzoico

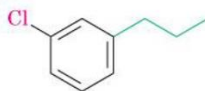


**4-Cloro-1-nitro-2-propilbenzene**

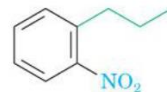


***p*-Cloronitrobenzene**

(Questo anello disattivato non subisce la reazione di Friedel-Crafts.)

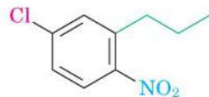


***m*-Cloropropilbenzene**



***o*-Nitropropilbenzene**

(Questa sostanza non fornisce l'isomero corretto a seguito della clorurazione.)



**4-Cloro-1-nitro-2-propilbenzene**