

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**

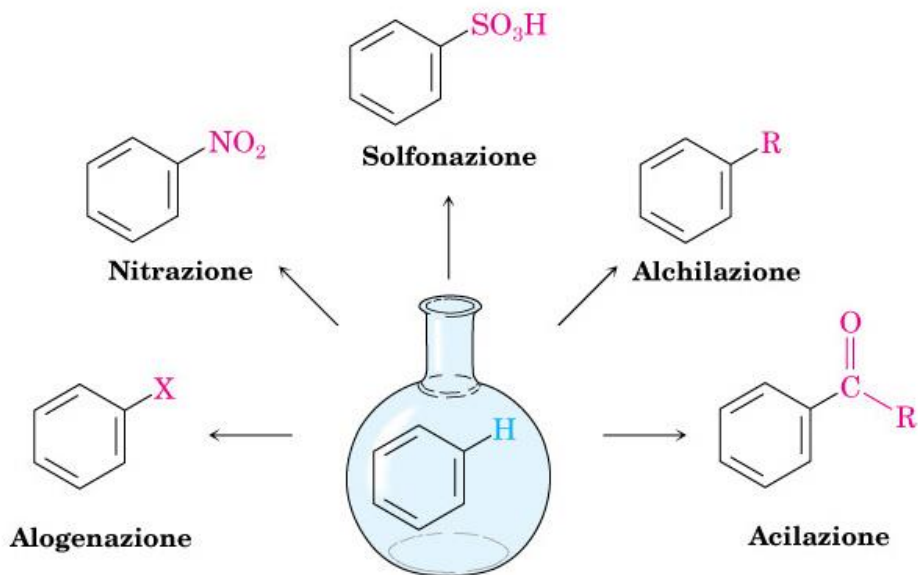
Sostituzione



Addizione



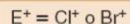
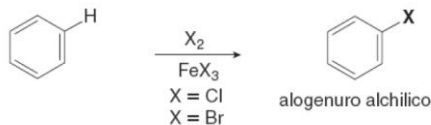
Sostituzione elettrofila aromatica: applicazioni sintetiche



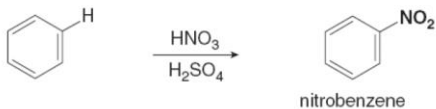
Reazione

Elettrofilo

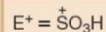
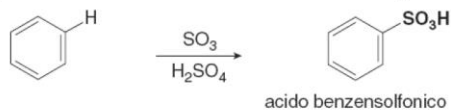
[1] Alogenazione – Sostituzione di H con X (Cl o Br)



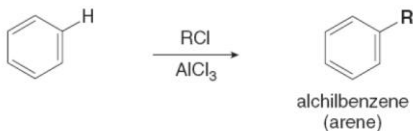
[2] Nitrazione – Sostituzione di H con NO₂



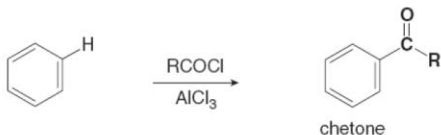
[3] Solfonazione – Sostituzione di H con SO₃H



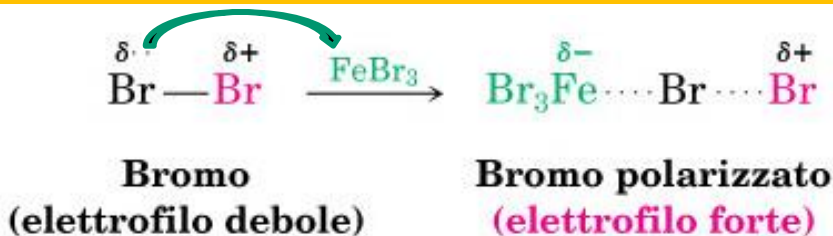
[4] Alchilazione di Friedel-Crafts – Sostituzione di H con R



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



Sostituzione elettrofila aromatica: alogenazione



Ione bromonio: Br⁺

Gli acidi di Lewis (FeBr₃) favoriscono
la formazione delle specie elettrofile

Alcune
basi di
Lewis



Alcol



Cloruro di
un acido



Ammine



Etere



Acido
carbossilico



Solfuro



Aldeide



Estere



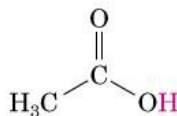
Chetone



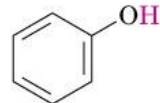
Ammide

Alcuni
acidi di
Lewis

Alcuni donatori di protoni neutri:



Acido carbossilico



Fenolo



Alcol

Alcuni cationi:



Alcuni composti metallici:



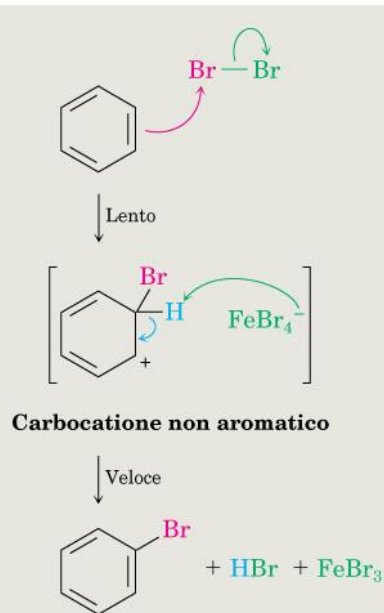
Meccanismo della sostituzione elettrofila aromatica: alogenazione



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

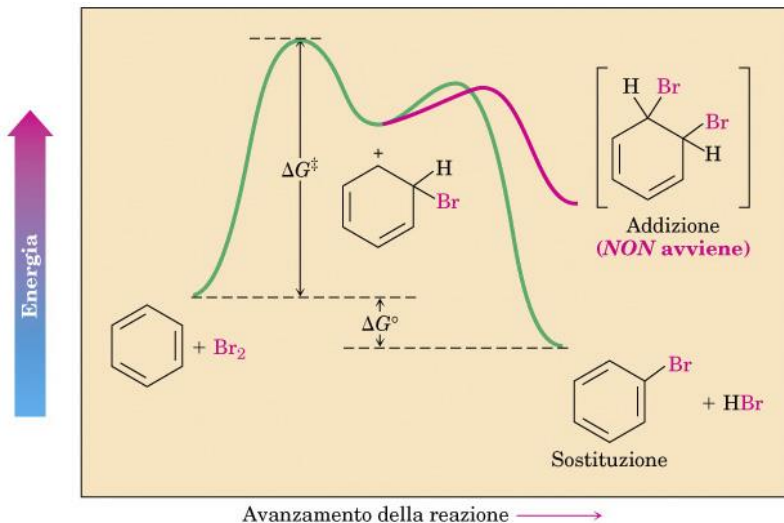
Una coppia di elettroni dell'anello benzenico attacca Br_2 formando un nuovo legame C—Br e lasciando un intermedio carbocationico non aromatico.

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



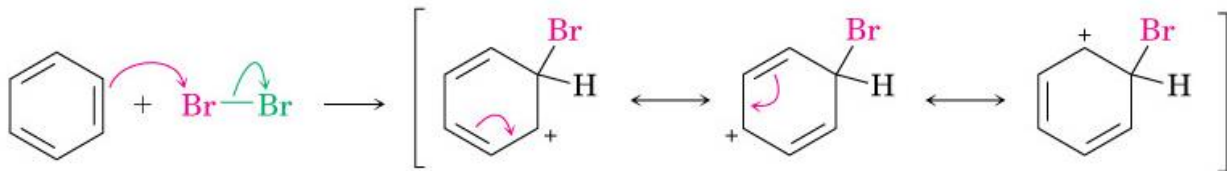
Meccanismo della sostituzione elettrofila aromatica

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

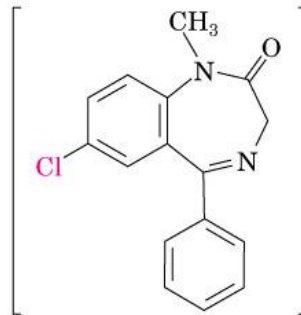
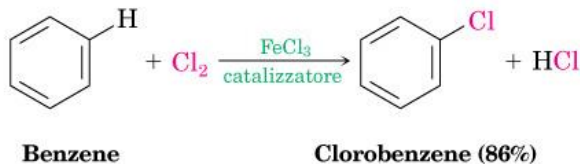


2 stadi e formazione di
intermedio carbocationico

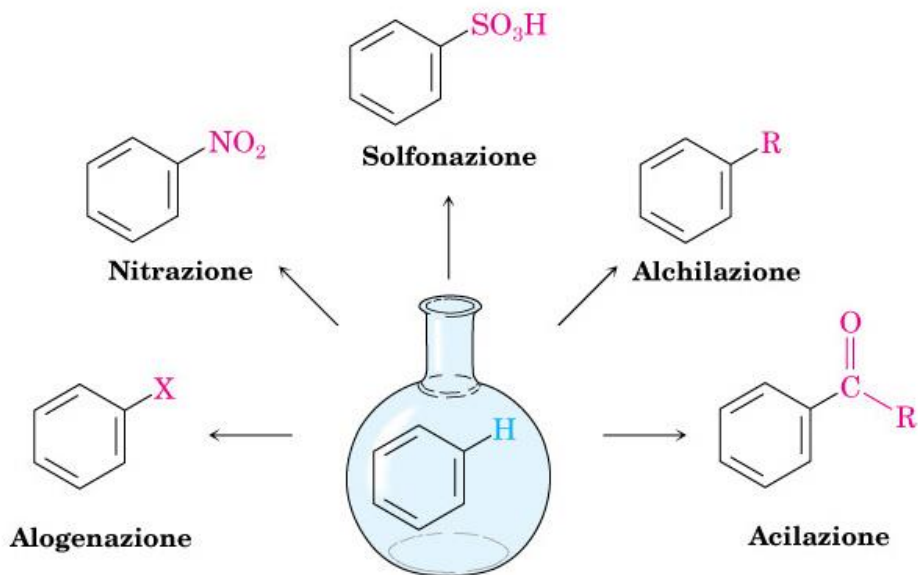
Il carbocatione è stabilizzato per risonanza: la velocità dell'intera reazione dipende dalla stabilità del carbocatione



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

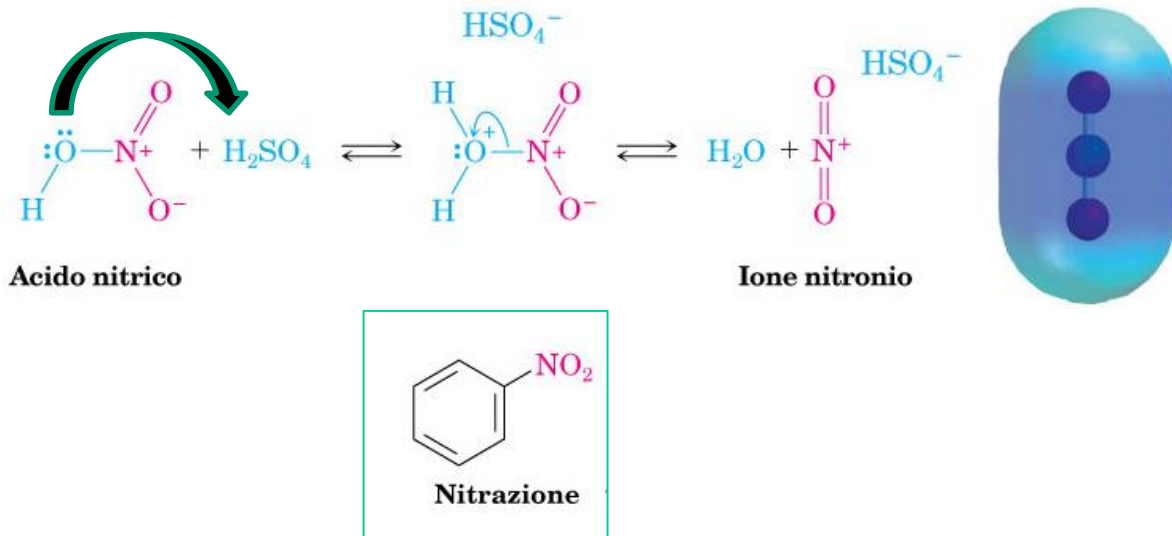


Il meccanismo delle ulteriori sostituzioni elettrofile aromatiche rimane lo stesso, cambia solo l'elettrofilo



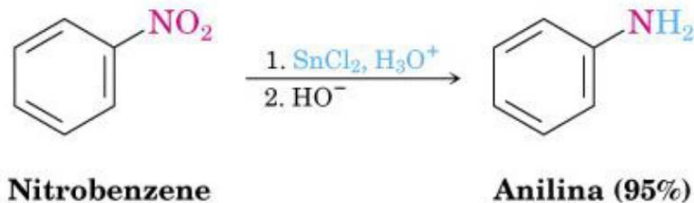
Sostituzione elettrofila aromatica: nitrazione

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



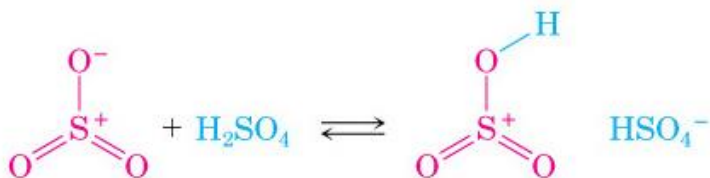
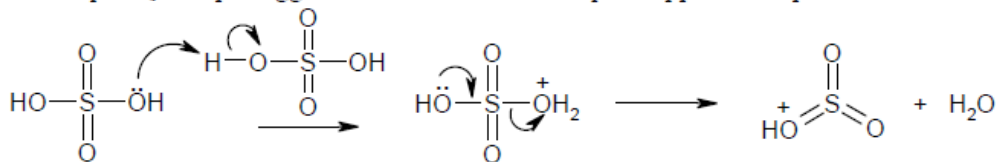
L'introduzione del gruppo nitro viene sfruttata per sintetizzare l'anilina:

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

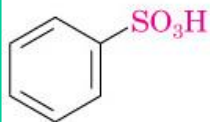


Sostituzione elettrofila aromatica: solfonazione

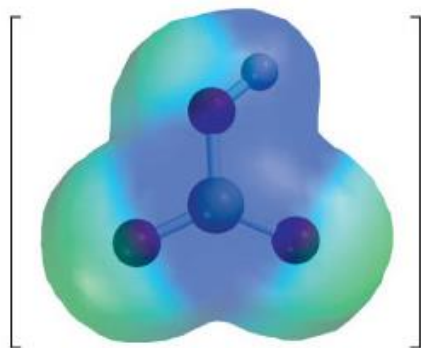
L'elettrofilo forte, anidride solforica SO_3 o anidride solforica protonata SO_3H^+ , si ottiene con la protonazione di una molecola di acido solforico, per opera di una seconda molecola di acido solforico, seguita dalla perdita di una molecola di acqua. Questi passaggi sono del tutto identici a quelli appena visti per la nitrazione.



Zolfo triossido

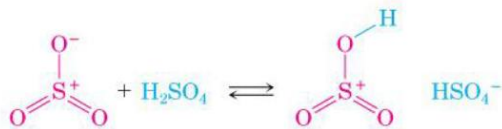


Solfonazione

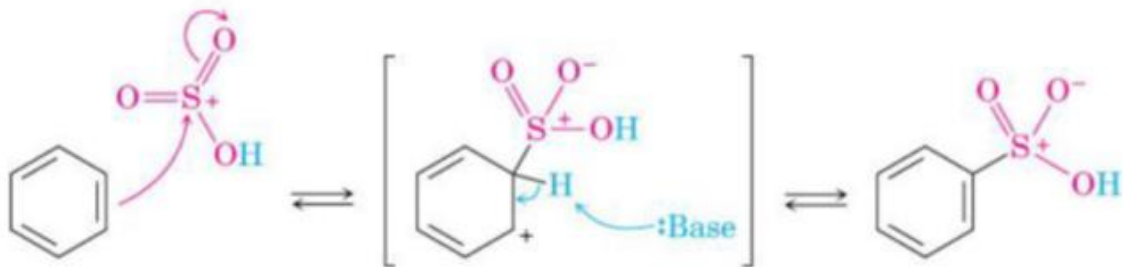
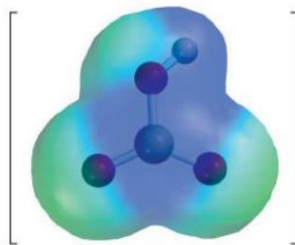


Sostituzione elettrofila aromatica: solfonazione

FIGURA 16.6 Meccanismo della solfonazione elettrofila di un anello aromatico. Una mappa di potenziale elettrostatico del reagente elettrofilo HOSO_2^+ mostra che zolfo e idrogeno sono gli atomi più positivi (blu).



Zolfo triossido



Acido benzensolfonico

Sostituzione elettrofila aromatica: Alchilazione di Friedel Crafts

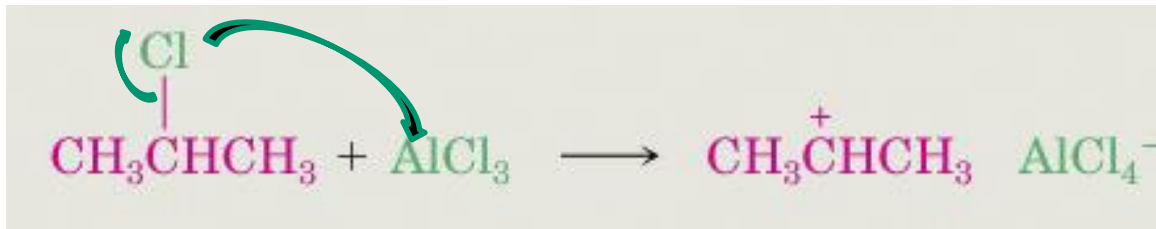


FIGURA 16.7 MECCANISMO: La reazione di alchilazione di Friedel-Crafts. L'elettrofilo è un carbocatione generato dalla dissociazione di un alogenuro alchilico assistita da AlCl_3 .

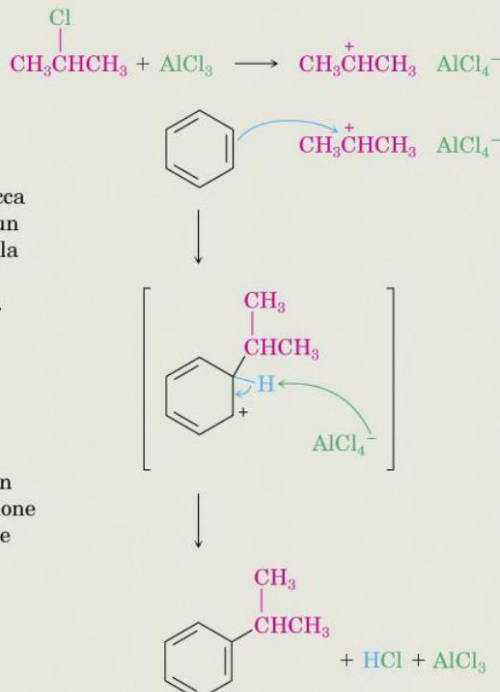


Sostituzione elettrofila aromatica: Alchilazione di Friedel Crafts

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 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

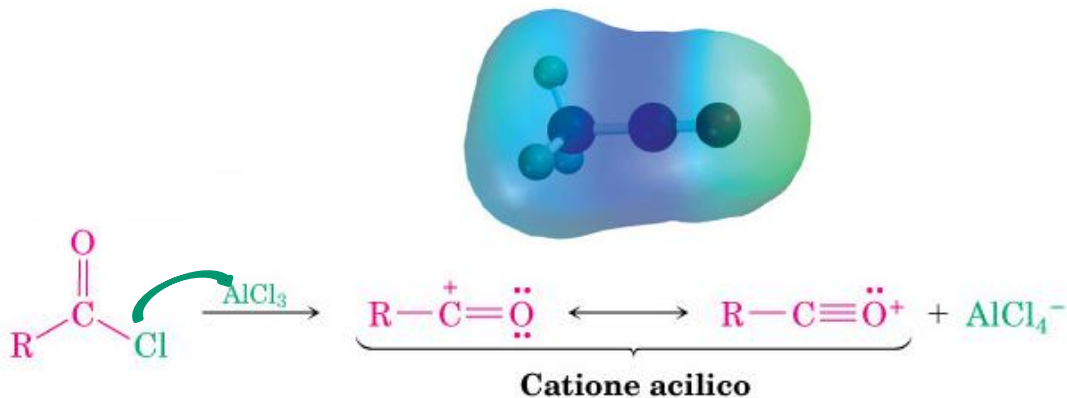


FIGURA 16.9 Meccanismo della reazione di acilazione di Friedel-Crafts. L'elettrofilo è un catione acilico stabilizzato per risonanza, la cui mappa di potenziale elettrostatico indica che il carbonio è l'atomo più positivo (blu).

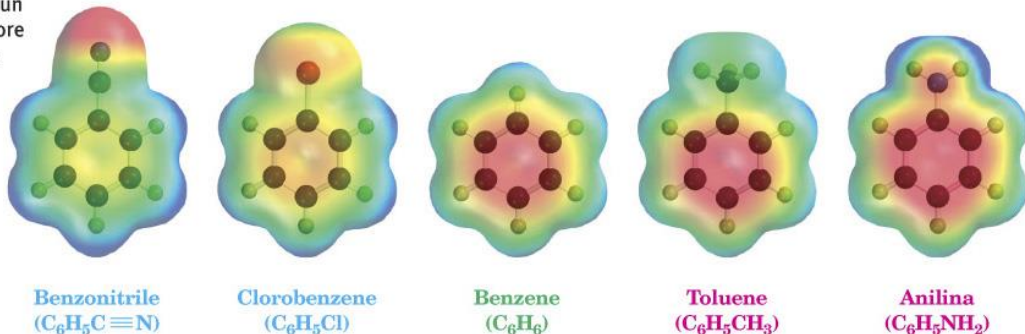


**Come procedono le sostituzioni
elettrofile aromatiche nel caso
in cui l'anello del benzene
presenti dei sostituenti?**

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).

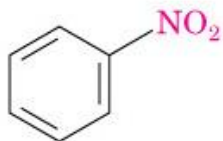


Anello povero di elettroni

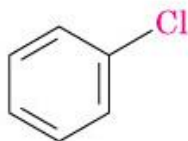
Anello ricco di elettroni

La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene

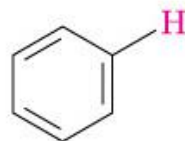
- diminuita da gruppi elettron attrattori (disattivanti)
- aumentata da gruppi elettron donatori (attivanti)



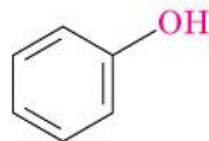
6×10^{-8}



0.033

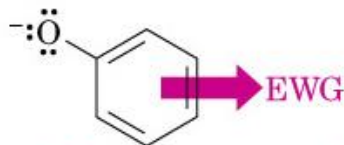


1

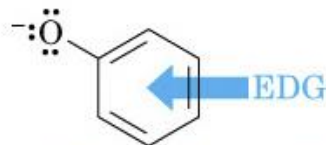


1000

Velocità relativa
della reazione
della nitrurazione



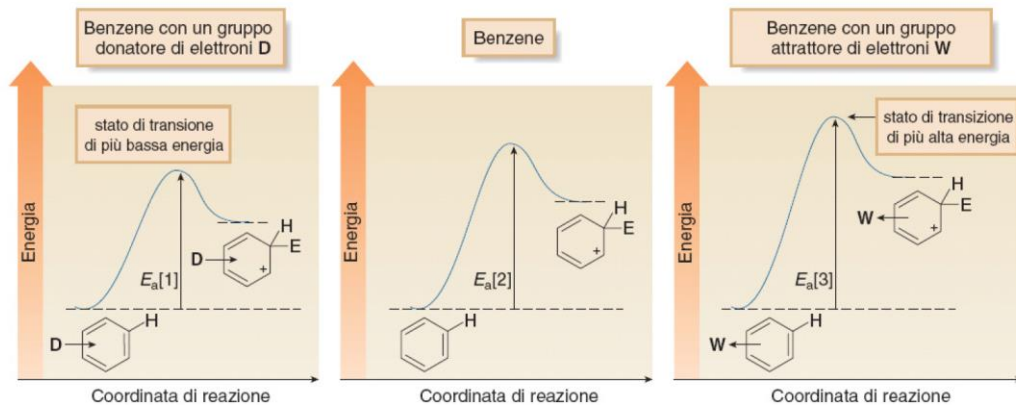
I gruppi elettron-attrattori (EWG)



I gruppi elettron-donatori (EDG)

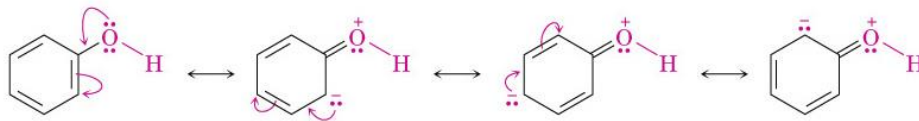
Figura 18.6

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

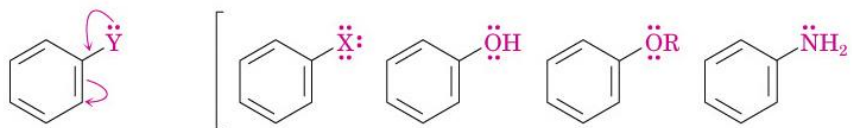


- I gruppi donatori di elettroni **D** stabilizzano l'intermedio carbocationico, abbassano l'energia dello stato di transizione e aumentano la velocità di reazione.
- I gruppi attrattori di elettroni **W** destabilizzano l'intermedio carbocationico, alzano l'energia dello stato di transizione e diminuiscono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

Gruppi e- donatori, attivanti



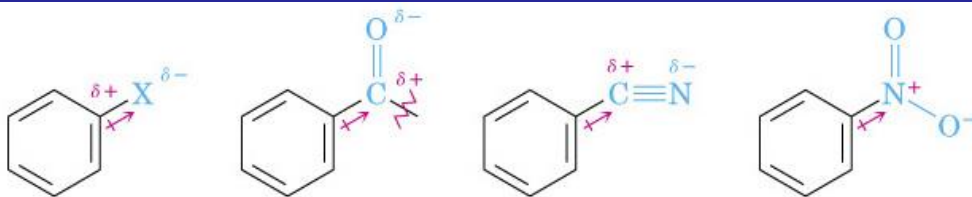
Fenolo



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

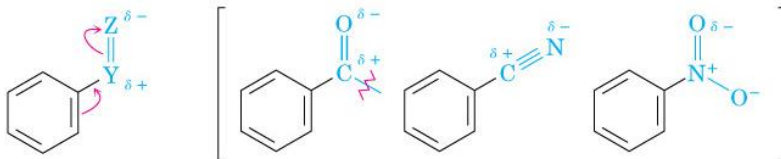
X = Alogeno

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.



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

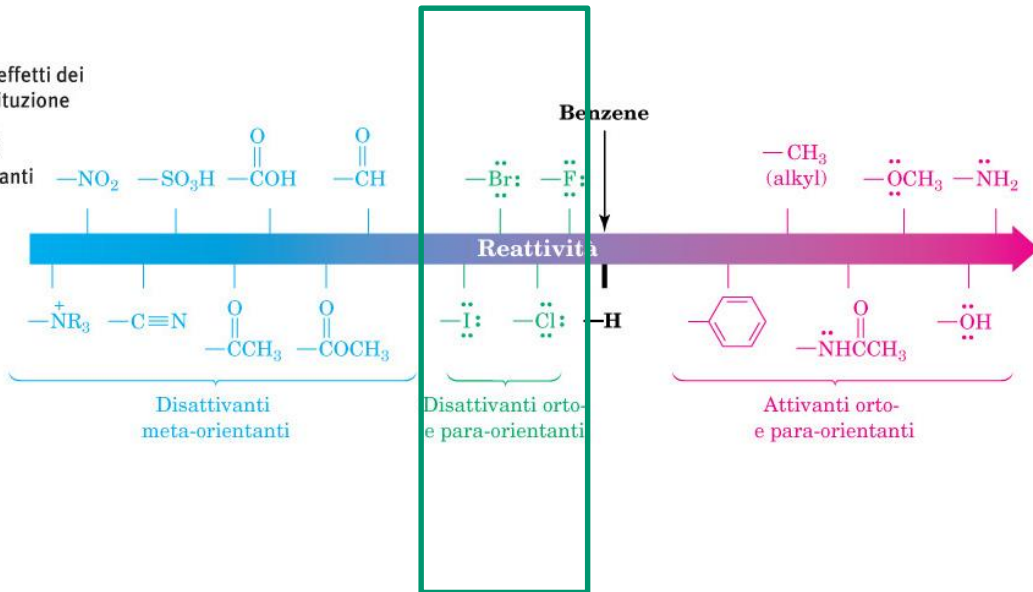
Teoria dell'orientamento

Quadro riassuntivo: teoria dell'orientamento

FIGURA 16.10

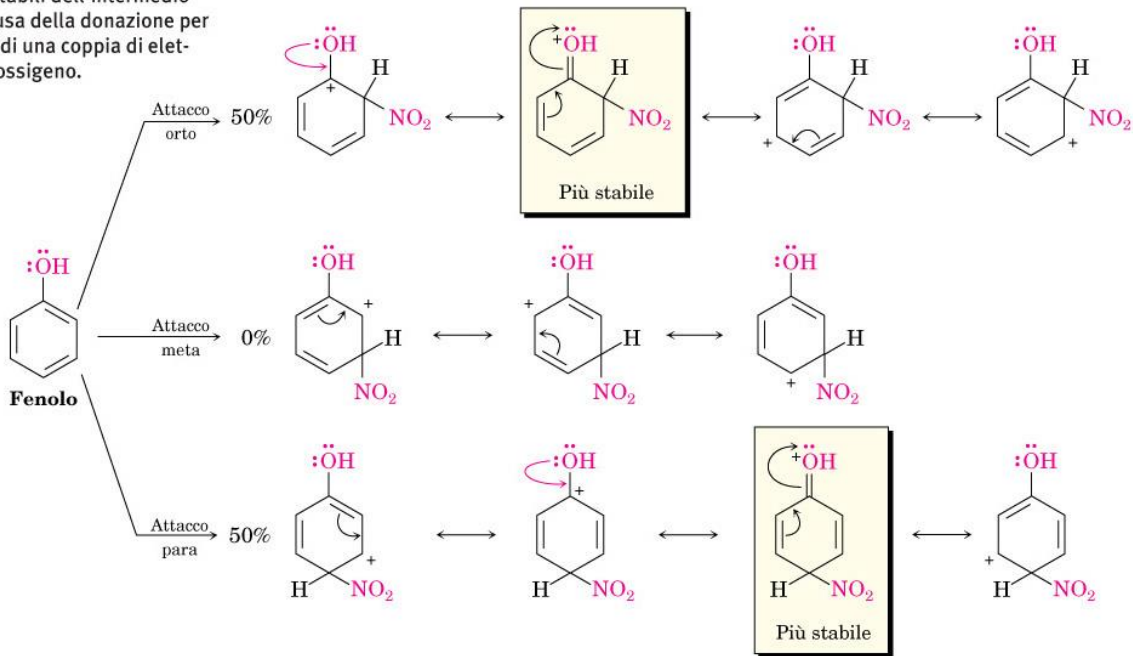
Classificazione degli effetti dei sostituenti nella sostituzione elettrofila aromatica.

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

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

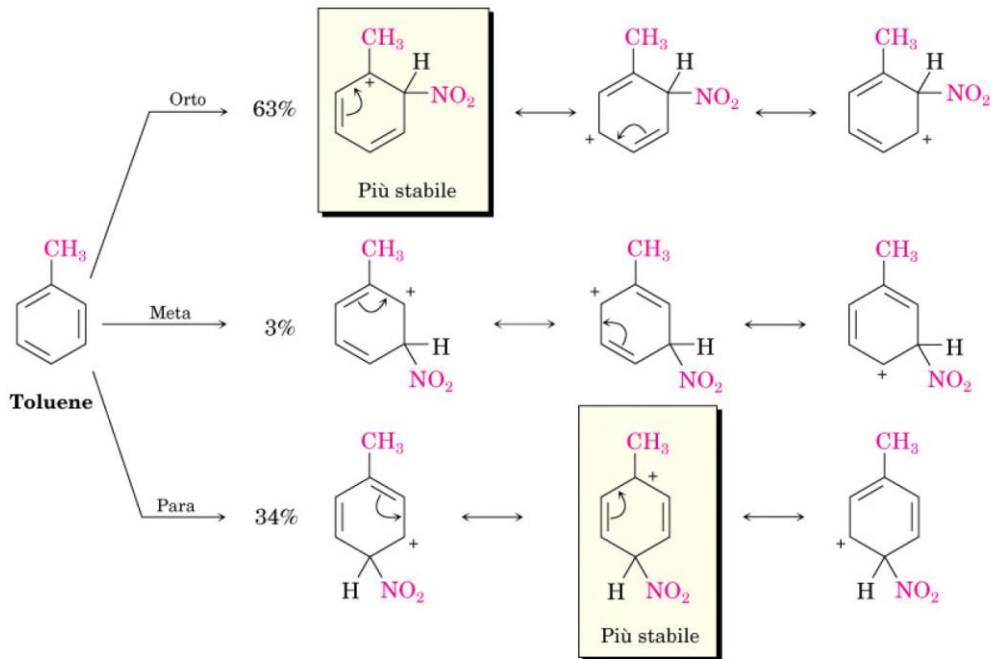
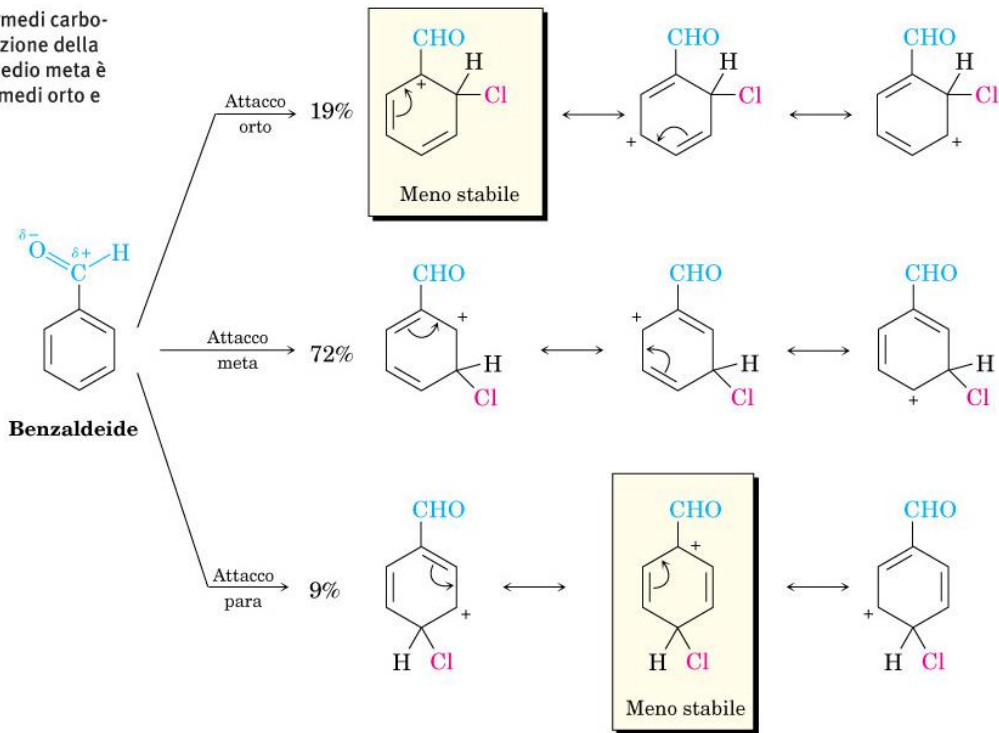
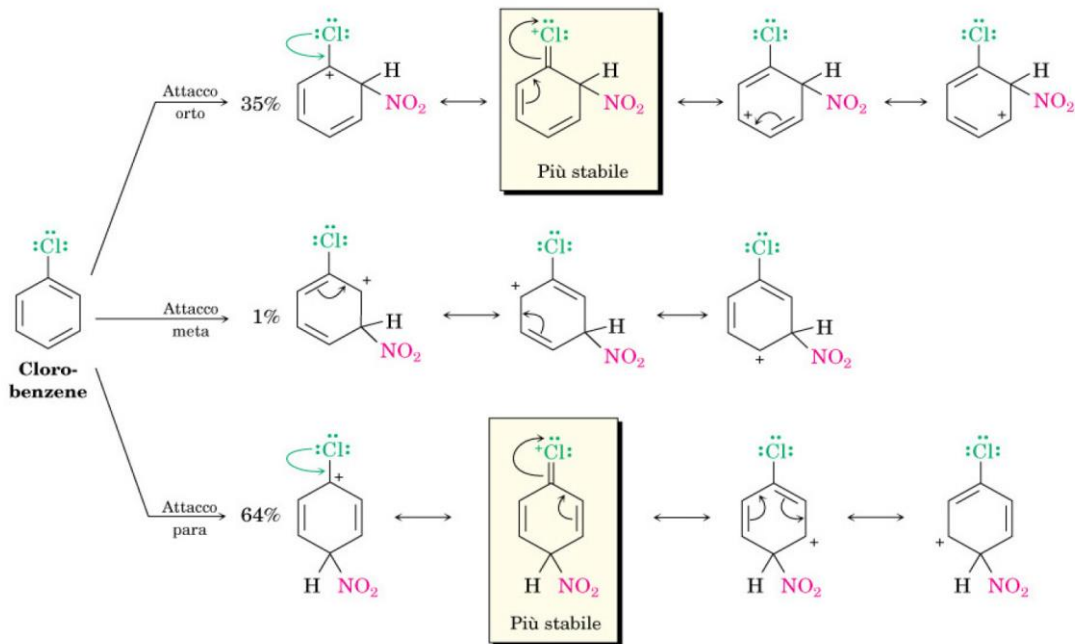


FIGURA 16.15 Intermedi carbocationici nella clorurazione della benzaldeide. L'intermedio meta è più stabile degli intermedi orto e para.



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



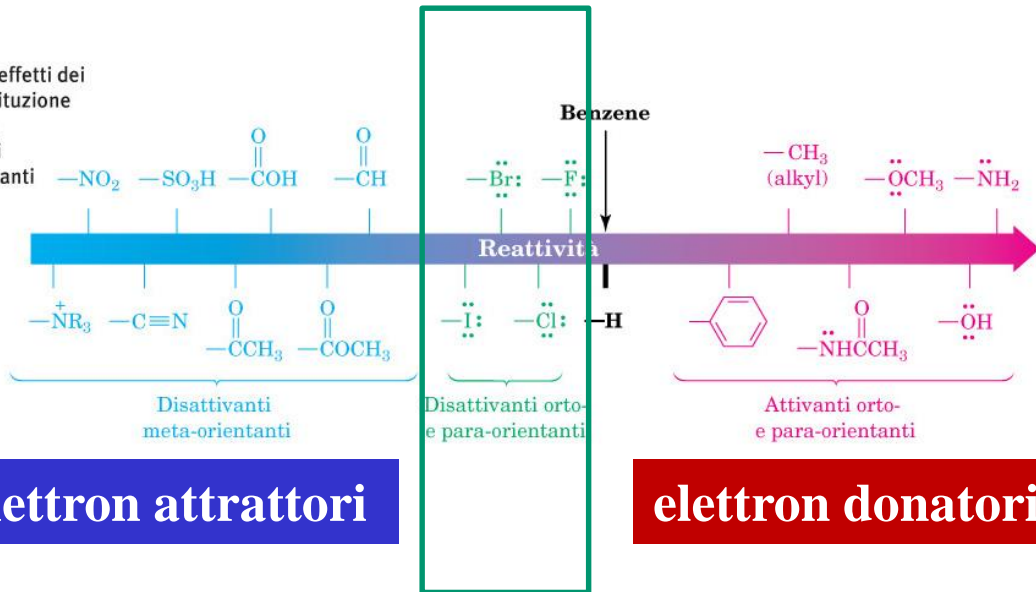
La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene

- 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.



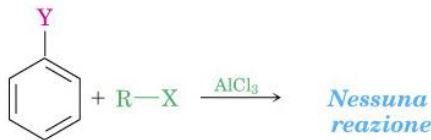
elettron attrattori

elettron donatori

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 AlCl_3 in una reazione acido-base.

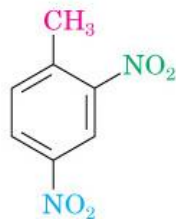


dove $\text{Y} = -\overset{+}{\text{N}}\text{R}_3, -\text{NO}_2, -\text{CN},$
 $-\text{SO}_3\text{H}, -\text{CHO}, -\text{COCH}_3,$
 $-\text{CO}_2\text{H}, -\text{CO}_2\text{CH}_3$
 $(-\text{NH}_2, -\text{NHR}, -\text{NR}_2)$

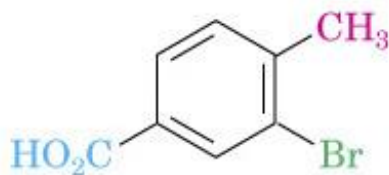
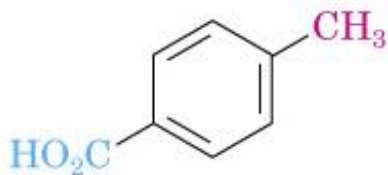
Esempi di sostituzione elettrofila aromatica su benzeni sostituiti



p-Nitrotoluene

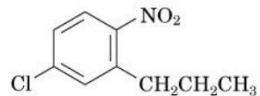


2,4-Dinitrotoluene

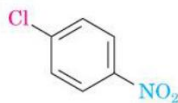


Acido *p*-metilbenzoico

Acido 3-bromo-4-metilbenzoico

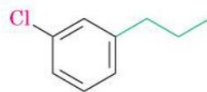


4-Cloro-1-nitro-2-propilbenzene

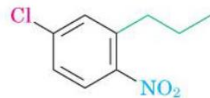


***p*-Cloronitrobenzene**

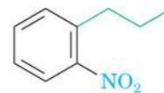
(Questo anello disattivato non subisce la reazione di Friedel-Crafts.)



***m*-Cloropropilbenzene**



4-Cloro-1-nitro-2-propilbenzene

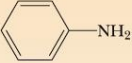




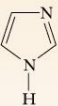


***o*-Nitropropilbenzene**

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



**Come l'aromaticità del
benzene influisce sulla
reattività dei gruppi
funzionali legati all'anello
aromatico**

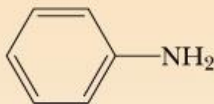
Ammina	Struttura	pK _a <i>Acido coniugato</i>
Ammoniaca	NH ₃	9.26
Ammine primarie		
metilammina	CH ₃ NH ₂	10.64
etilammina	CH ₃ CH ₂ NH ₂	10.81
cicloesilammina	C ₆ H ₁₁ NH ₂	10.66
Ammine secondarie		
dimetilammina	(CH ₃) ₂ NH	10.73
dietilammina	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	10.98
Ammine terziarie		
trimetilammina	(CH ₃) ₃ N	9.81
triethylammina	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	10.75
Ammine aromatiche		
anilina		4.63
4-metilammina		5.08
4-cloroanilina		4.15
4-nitroanilina		1.0
Ammine eterocicliche aromatiche		
piridina		5.25
imidazolo		6.95

* Per ciascuna ammina, pK_a + pK_b = 14.00.

Le ammine aromatiche sono basi più deboli rispetto alle ammine alifatiche

Ammine aromatiche

anilina



4-metilnilina



4-cloroanilina



4-nitroanilina



pK_a
acido coniugato

4.63

5.08

4.15

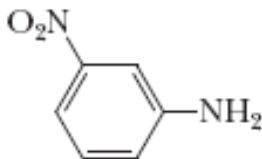
1.0

Perché l'anilina è una base più debole rispetto alle ammine alifatiche?

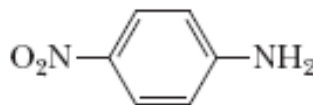


Il gruppo nitro è elettron attrattore e attira il doppietto dell' N dell'anilina.

L'effetto del gruppo nitro (elettron attrattore) è massimo quando è in posizione *p*: Massima stabilizzazione del doppietto elettronico, scarsa reattività basica



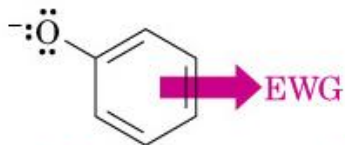
3-Nitroanilina
 pK_a 2.47



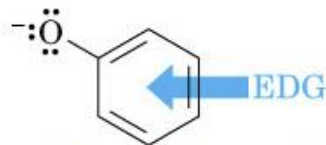
4-Nitroanilina
 pK_a 1.0

Acidità degli Acidi coniugati

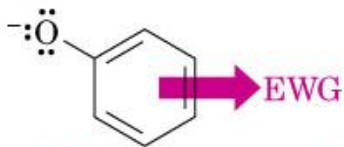
- **Gruppi elettron attrattori stabilizzano il doppietto elettronico e diminuiscono la reattività basica**
- **Gruppi elettron donatori destabilizzano la base e la rendono più reattiva**



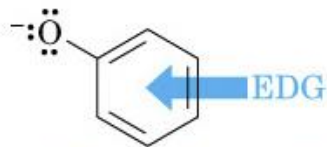
I gruppi elettron-attrattori (EWG)



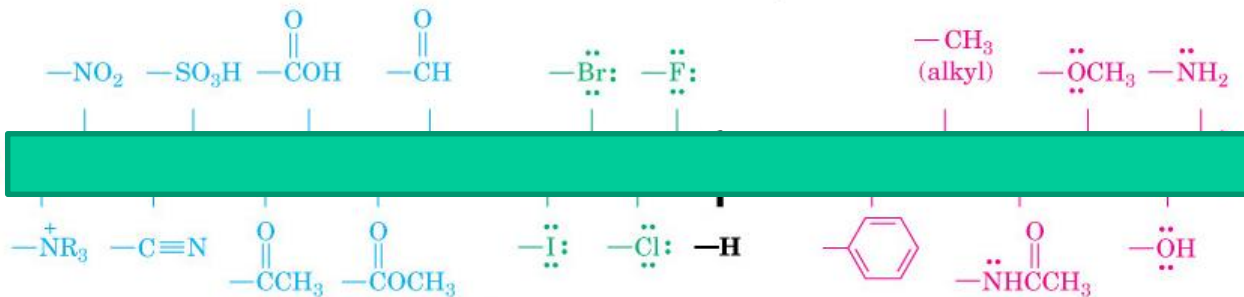
I gruppi elettron-donatori (EDG)



I gruppi elettron-attrattori (EWG)



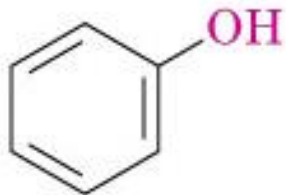
I gruppi elettron-donatori (EDG)



elettron attrattori

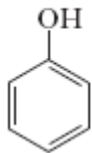
elettron donatori

Fenolo

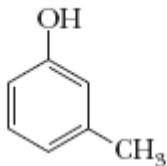


Fenolo: p.e. = 181.7°C

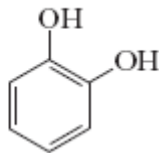
Derivati del Fenolo



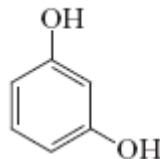
Fenolo



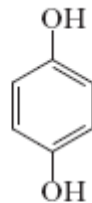
3-Metilfenolo
(*m*-Cresolo)



1,2-Benzendiolo
(Catecolo)

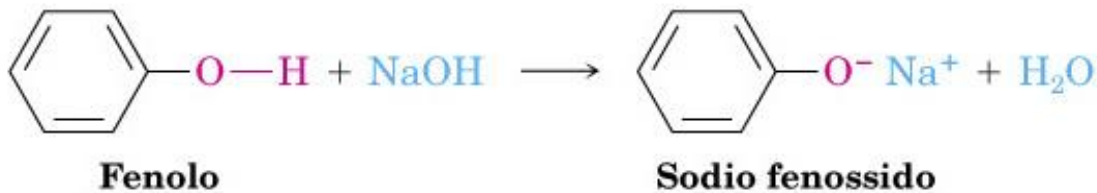


1,3-Benzendiolo
(Resorcinolo)



1,4-Benzendiolo
(Idrochinone)

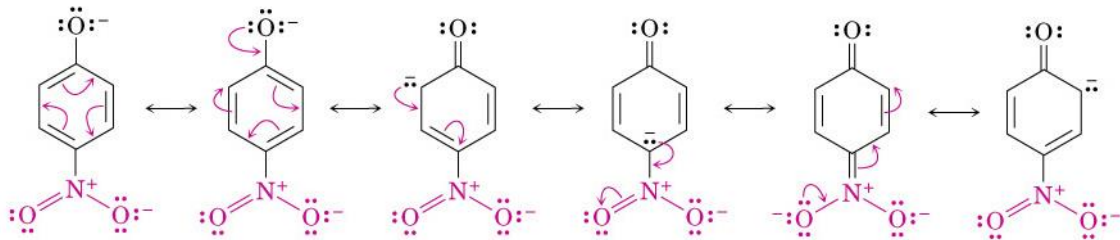
Il fenolo è un acido più forte degli alcol



pKa=9.95

Il fenolo è un acido sufficientemente forte da poter formare sali se trattato con NaOH

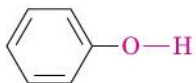
Gruppi elettron attrattori stabilizzano la base coniugata e aumentano l'acidità del fenolo



Il gruppo nitro stabilizza la base coniugata del p-nitro fenolo

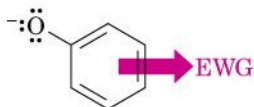
Perciò il *p*-nitro fenolo (pKa=7.15)
è un acido più forte del fenolo

pKa=9.95

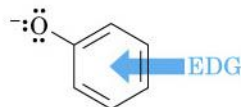


Fenolo

- **Gruppi elettron attrattori stabilizzano la base coniugata e aumentano l'acidità dei fenoli**
- **Gruppi elettron donatori destabilizzano la base coniugata e diminuiscono l'acidità dei fenoli**



I gruppi elettron-attrattori (EWG)
stabilizzano lo ione fenossido,
determinando così un aumento
dell'acidità del fenolo

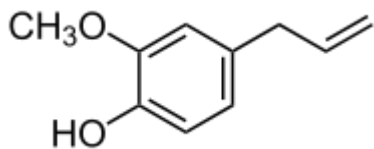


I gruppi elettron-donatori (EDG)
destabilizzano lo ione fenossido,
determinando così una diminuzione
dell'acidità del fenolo

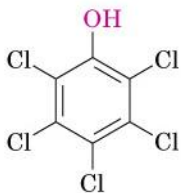
pKa

- **Alcol benzilico** 16-18
- Fenolo 9.95
- 4-clorofenolo 9.18
- 2-nitrofenolo 7.17
- 4-nitrofenolo 7.15
- 3-nitrofenolo 8.4
- 2,4-dinitrofenolo 3.96

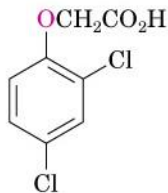
Derivati del fenolo nelle sostanze naturali



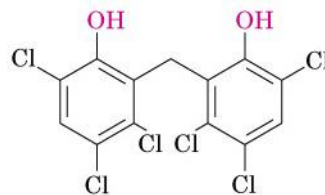
Eugenolo (componente principale olio aromatico chiodi di garofano, noce moscata, cannella)



Pentaclorofenolo
(conservante del legno)



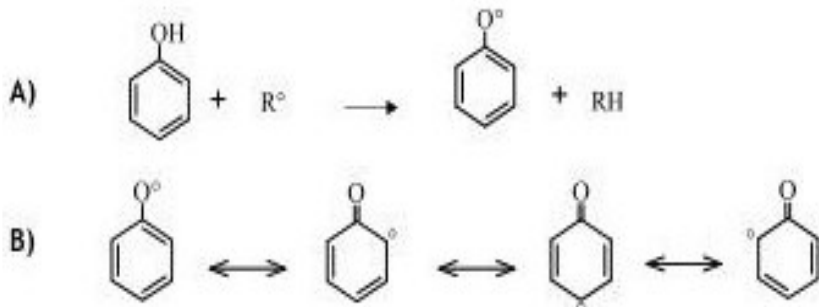
Acido 2,4-diclorofenossiacetico,
2,4-D (erbicida)



Esaclorofene
(antisettico)

Derivati fenolici come antiossidanti

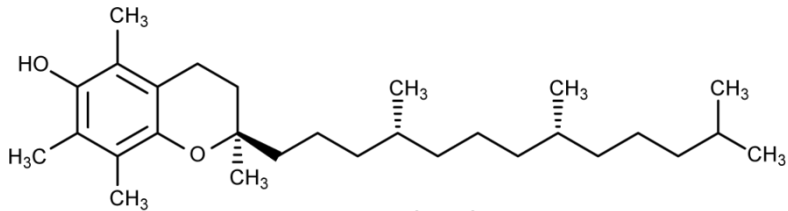
MECCANISMO ANTIOSSIDANTE



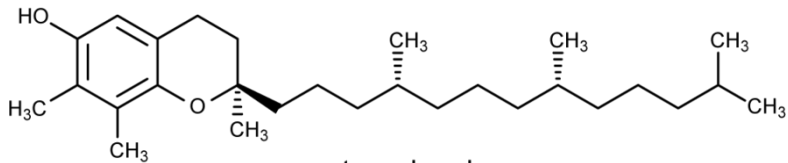
- Attraverso la rottura omolitica del legame, il gruppo fenolico cede l'atomo di idrogeno con l'elettrone spaiato al radicale, inattivandolo.
- L'elettrone spaiato del fenossiradicale formato si delocalizza sull'anello aromatico, stabilizzando la molecola e rendendola meno reattiva.

Derivati fenolici come antiossidanti

- Tocoferoli (Vitamina E)



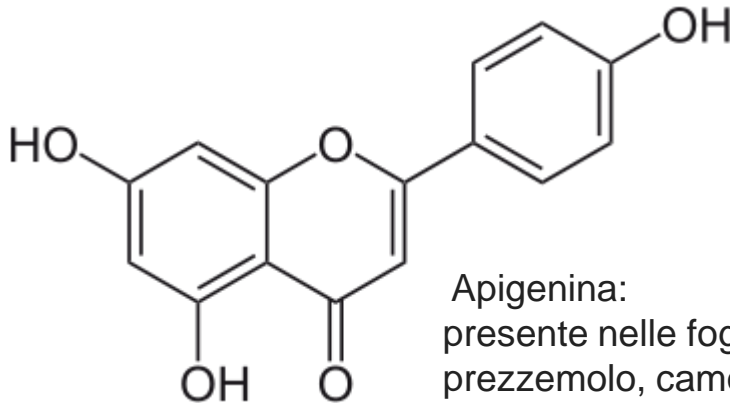
α -tocopherol



γ -tocopherol

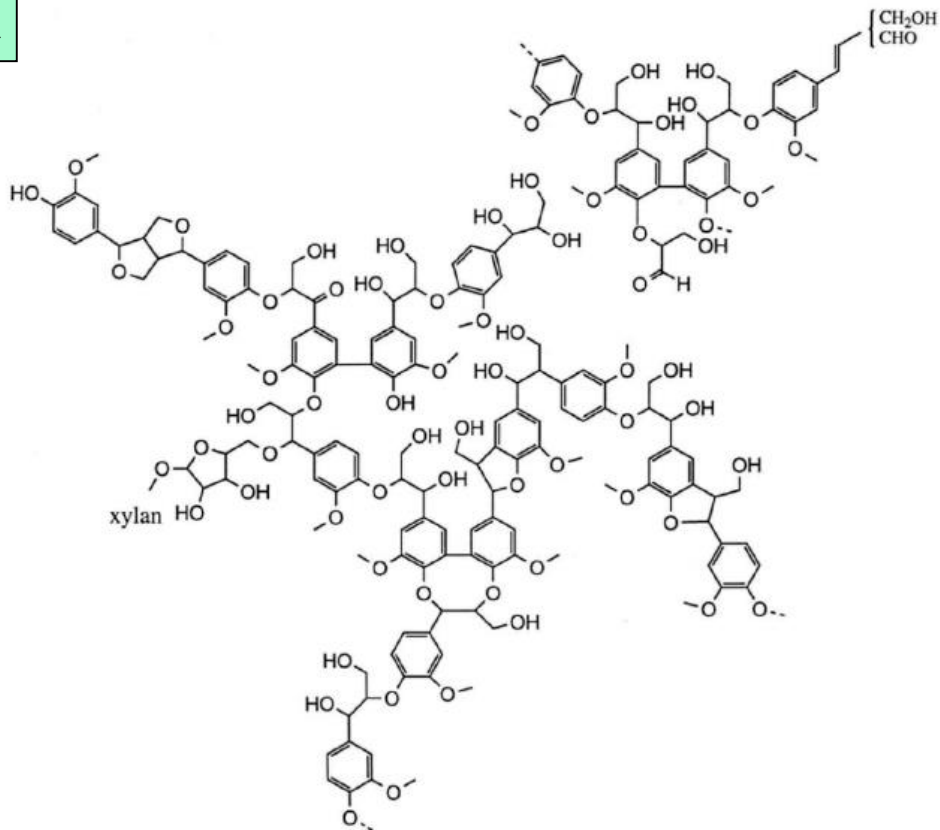
POLIFENOLI: presenti negli alimenti: flavonoidi, acidi fenolici, lignine

FLAVONOIDI (metaboliti secondari delle piante)



Apigenina:
presente nelle foglie di sedano,
prezzemolo, camomilla. Proprietà
spasmolitiche.

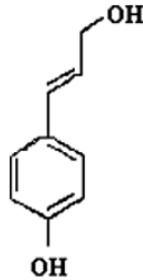
Lignina



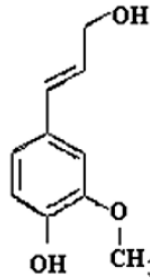
4. A structural model of softwood lignin according to Brunow *et al.*, 1998.

Lignina: precursori

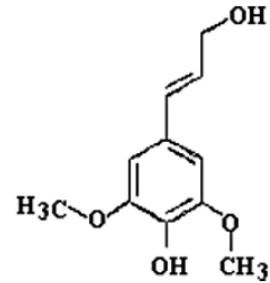
Nella lignina
formano
legami eterei
tramite
reazioni
radicaliche
catalizzate da
enzimi



p-cumaril
alcohol



Coniferil
alcohol

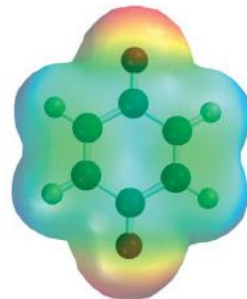
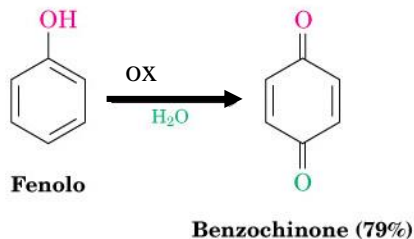


Sinapil
alcohol

**Nei sistemi biologici i fenoli possono
essere facilmente ossidati a
benzochinoni che funzionano da
«scambiatori di elettroni»**

Benzochinoni: scavengers elettronici

I fenoli possono
essere ossidati a
benzochinoni

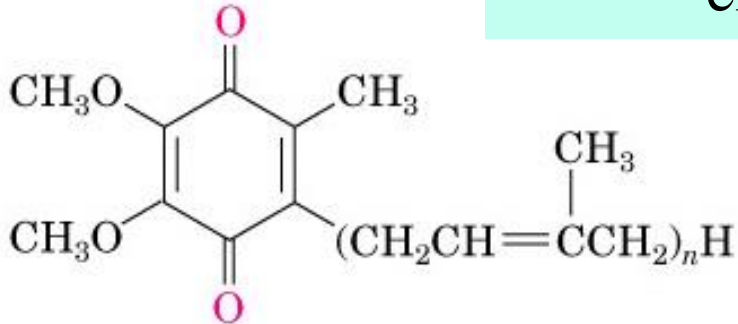


Un prodotto di
(parziale)
riduzione dei
benzochinoni
sono gli
idrochinoni



**Ubichinoni:
scavengers elettronici**

Le forme ossidate e ridotte vengono sfruttate nei sistemi biologici per trasferire elettroni



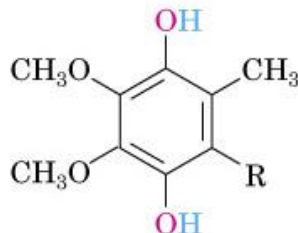
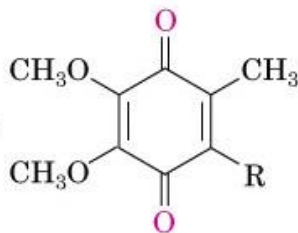
Ubichinoni ($n = 1-10$)

Ubichinoni: scavengers elettronici

Stadio 1



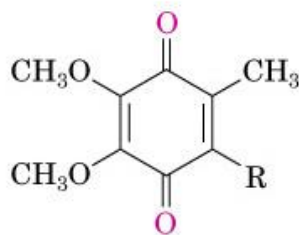
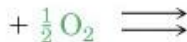
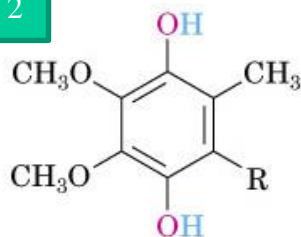
**Forma
ridotta**



**Forma
ossidata**

Trasferimento di
elettroni dal
NADH al
benzochinone che
si trasforma in
idrochinone

Stadio 2



L'idrochinone viene
ossidato dall'ossigeno
e trasferisce e- con
formazione di acqua

