

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

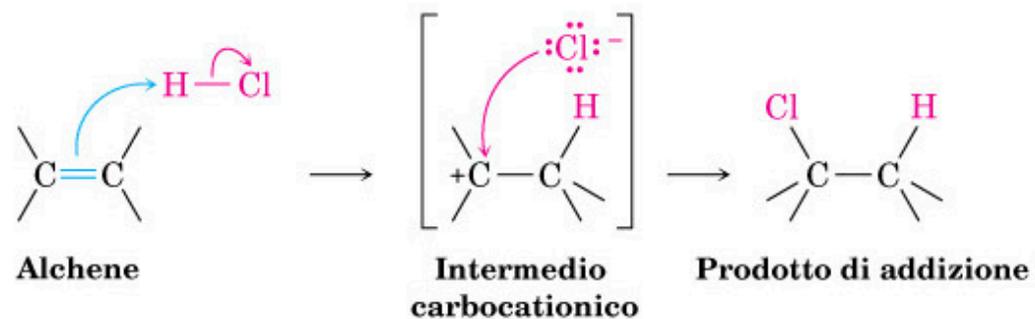


Nel benzene non avviene l'addizione elettrofila nelle condizioni sperimentali utilizzate per gli alcheni. Si ha invece sostituzione elettrofila aromatica ma solo in condizioni molto drastiche

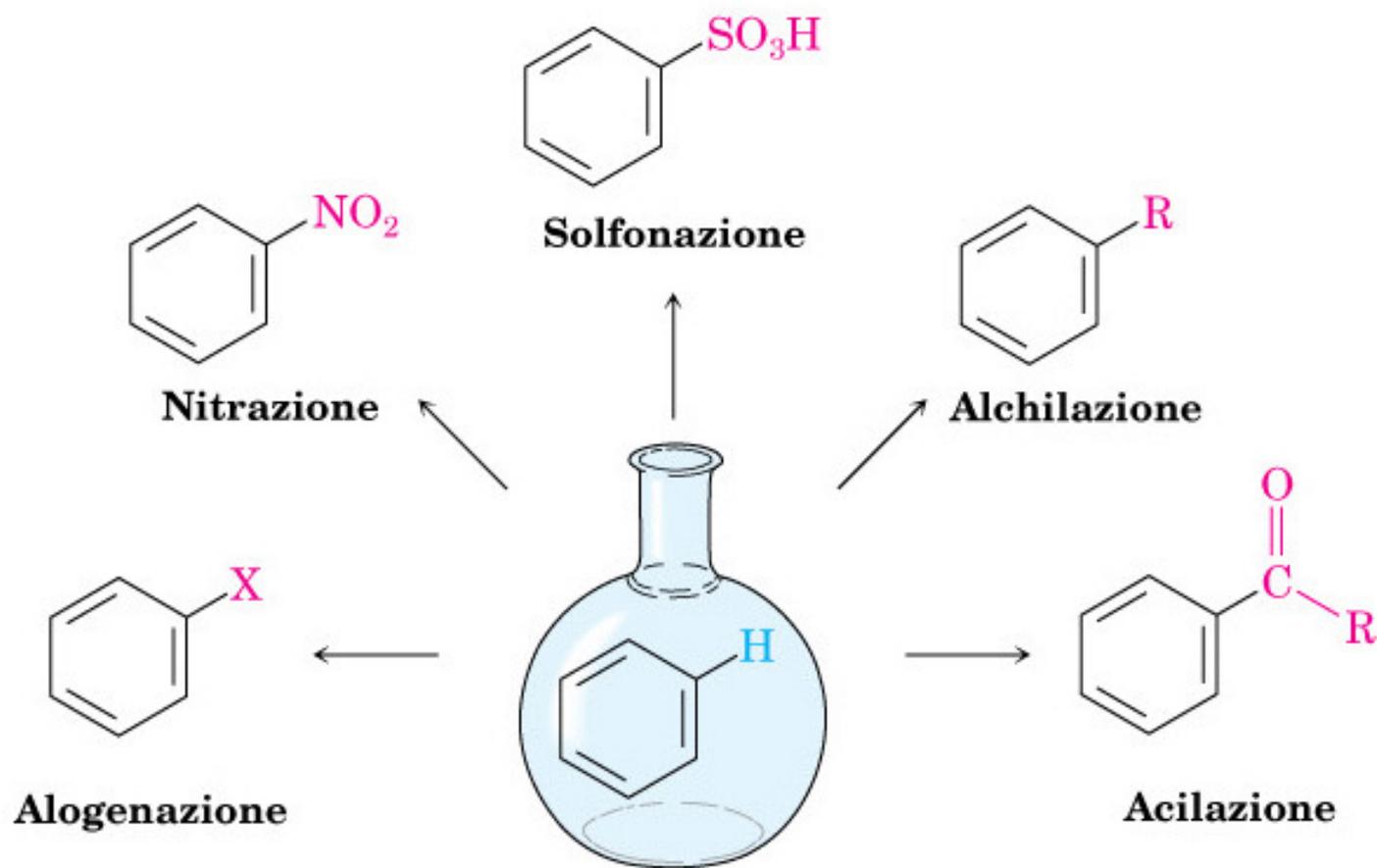
Sostituzione

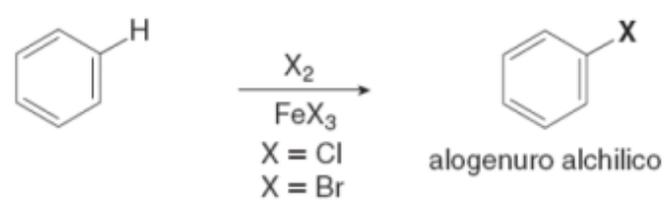
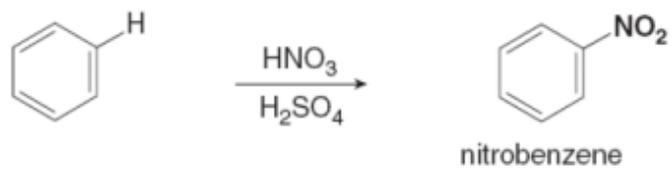
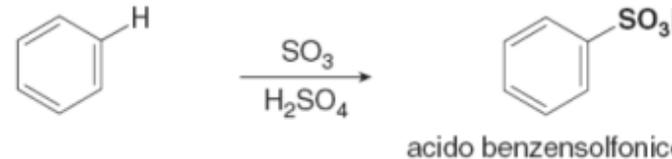
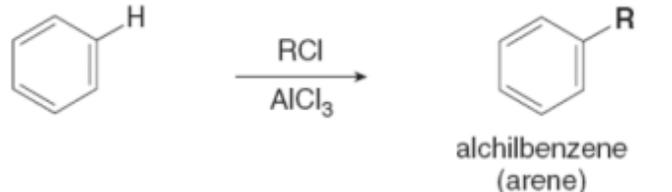


Addizione

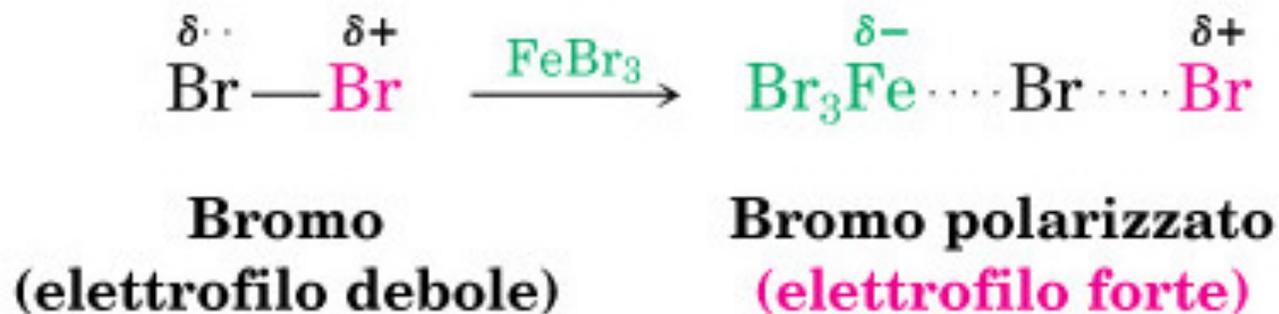


Sostituzione elettrofila aromatica: applicazioni sintetiche



Reazione	Elettrofilo
<p>[1] Alogenazione – Sostituzione di H con X (Cl o Br)</p>  <p style="text-align: center;">alogenuro alchilico</p>	$E^+ = Cl^+ \text{ o } Br^+$
<p>[2] Nitrazione – Sostituzione di H con NO₂</p>  <p style="text-align: center;">nitrobenzene</p>	$E^+ = \overset{+}{N}O_2$
<p>[3] Solfonazione – Sostituzione di H con SO₃H</p>  <p style="text-align: center;">acido benzensolfonico</p>	$E^+ = \overset{+}{S}O_3H$
<p>[4] Alchilazione di Friedel-Crafts – Sostituzione di H con R</p>  <p style="text-align: center;">alchilbenzene (arene)</p>	$E^+ = R^+$
<p>[5] Acilazione di Friedel-Crafts-Sostituzione di H con RCO</p>  <p style="text-align: center;">chetone</p>	$E^+ = R\overset{+}{C}O$

Sostituzione elettrofila aromatica: alogenazione



accettori di e^-

Gli *acidi di Lewis* favoriscono la formazione delle specie elettrofile

Alcune
basi di
Lewis



Alcol



Etere



Aldeide



Chetone



Cloruro di
un acido



Acido
carbossilico



Estere



Ammide



Ammina



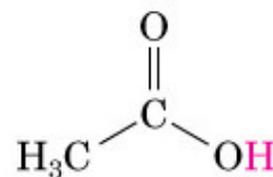
Solfuro

accettori di e^-

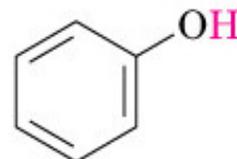
donatori di e^-

Alcuni
acidi di
Lewis

Alcuni donatori di protoni neutri:



Acido carbossilico



Fenolo



Alcol

Alcuni cationi:



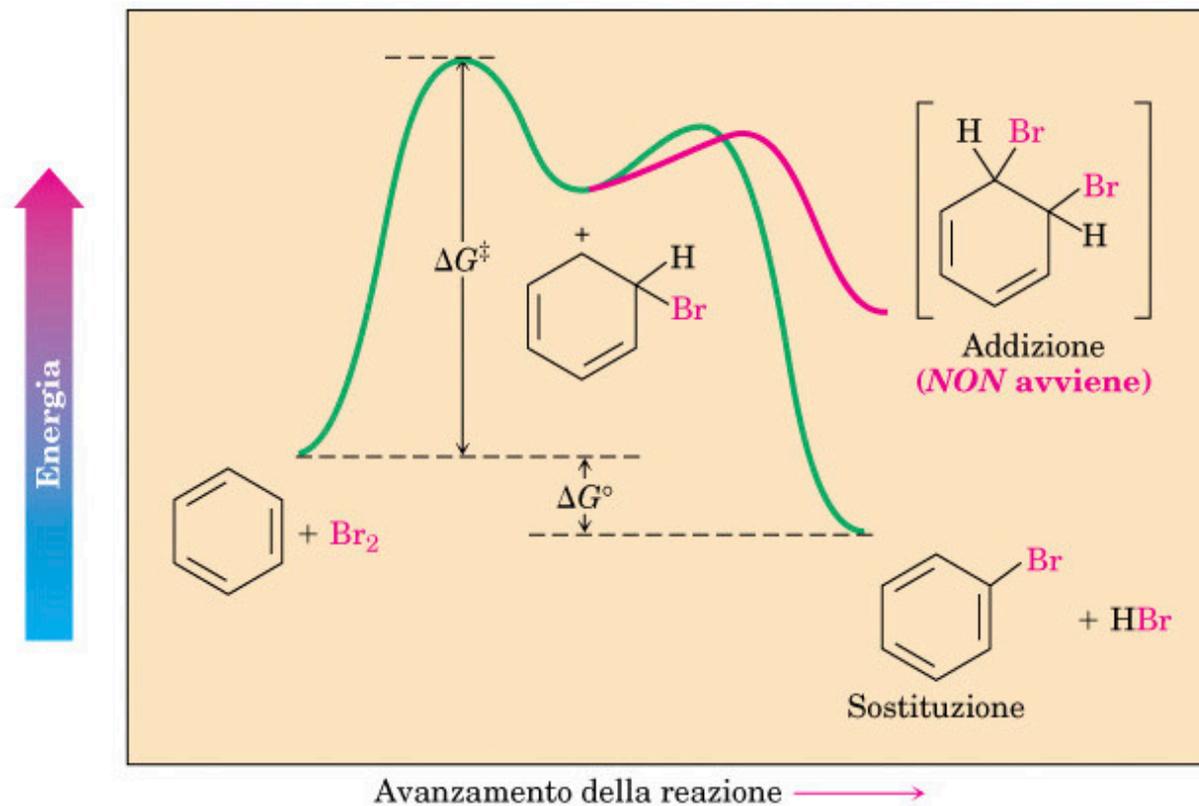
Alcuni composti metallici:



Meccanismo della sostituzione elettrofila aromatica: alogenazione

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

cioè libera energia

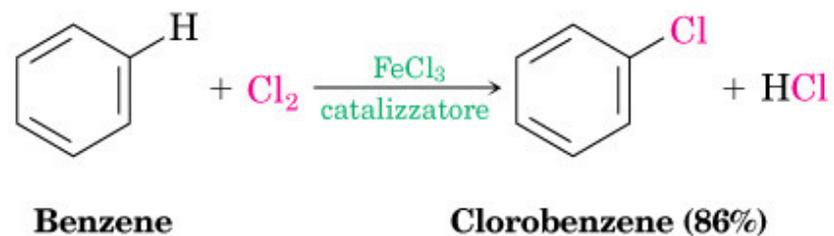


- Reazione a 2 stadi con formazione di intermedio carbocationico
- La «*driving force*» è il ripristino dell'aromaticità

Il carbocatione è stabilizzato per risonanza: la velocità dell'intera reazione dipende dalla stabilità del carbocatione, più stabile è e più veloce è la reazione.

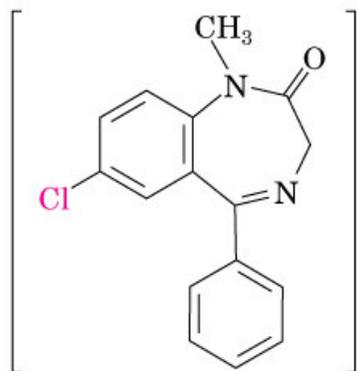
Esercizio

Senza guardare le slide precedenti, prova a scrivere il meccanismo della seguente sostituzione elettrofila aromatica per la sintesi del Clorobenzene.



Esercizio

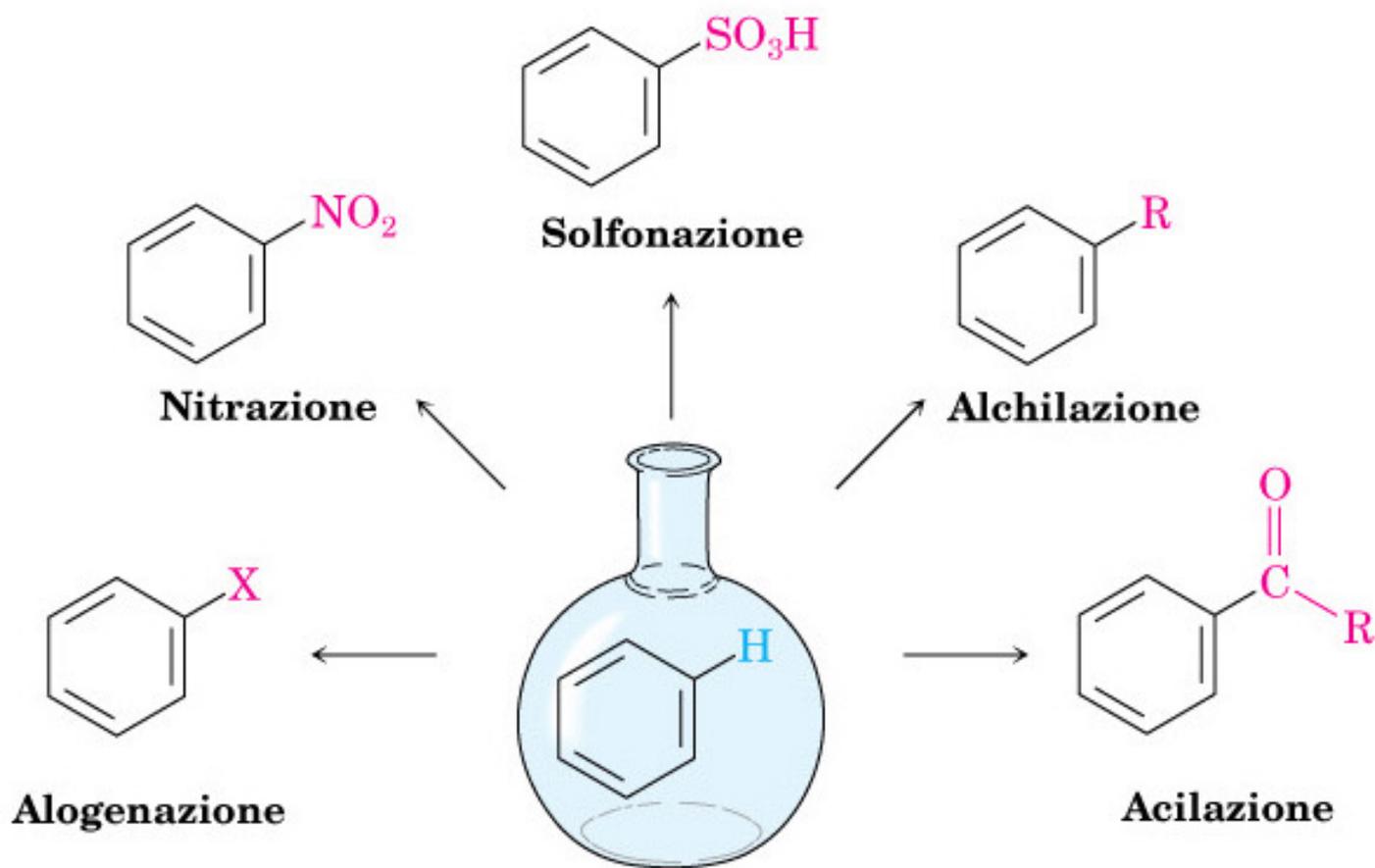
Senza guardare le slide precedenti, prova a scrivere il meccanismo della seguente sostituzione elettrofila aromatica per la sintesi del Clorobenzene.



Diazepam

La clorinazione del benzene è uno dei passaggi chiave per la sintesi di Benzodiazepine (ansiolitici)

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

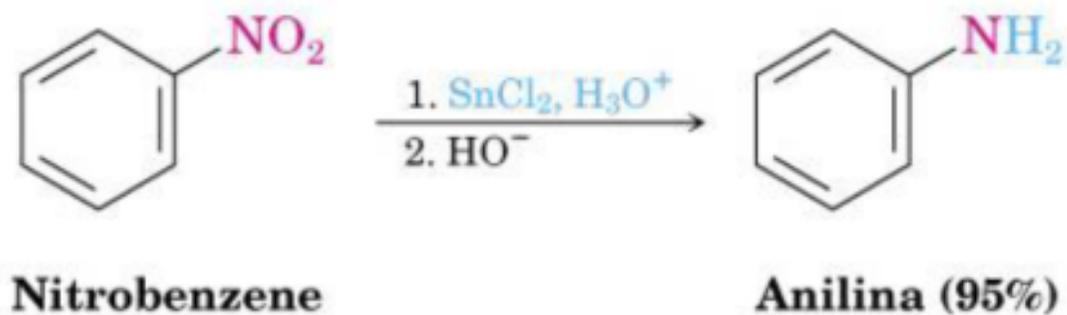


Sostituzione elettrofila aromatica: nitratura

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

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

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



Sostituzione elettrofila aromatica: solfonazione

L'elettrofilo, lo ione solfonio o anidride solforosa protonata (SO_3H^+), si ottiene con la protonazione di una molecola di acido solforico ad opera di una seconda molecola di acido solforico, seguita dalla perdita di una molecola d'acqua.

Sostituzione elettrofila aromatica: solfonazione

Sostituzione elettrofila aromatica: Alchilazione di Friedel Crafts

L'elettrofilo è un carbocatione generato dalla dissociazione di un alogenuro alchilico assistita dal cloruro di alluminio (AlCl_3).

Riarrangiamento 1,2 per generare un carbocatione secondario più stabile.

Sostituzione elettrofila aromatica: Alchilazione di Friedel Crafts

Sostituzione elettrofila aromatica con il carbocatione alchilico.

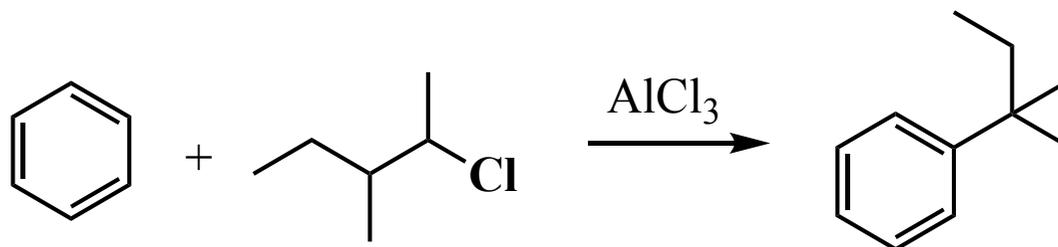
Sostituzione elettrofila aromatica: Acilazione di Friedel Crafts

L'elettrofilo è un catione acilico stabilizzato per risonanza.

Sostituzione elettrofila aromatica con lo ione acilonio.

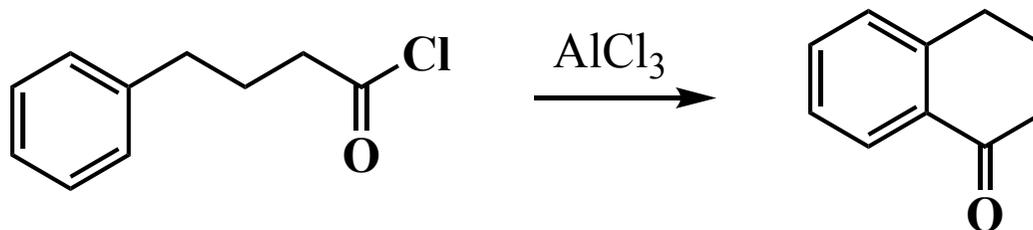
Esercizio

Senza guardare le slide precedenti, prova a scrivere il meccanismo della seguente **alchilazione** di Friedel Craft.



Esercizio

Senza guardare le slide precedenti, prova a scrivere il meccanismo della seguente **acilazione** di Friedel Craft.

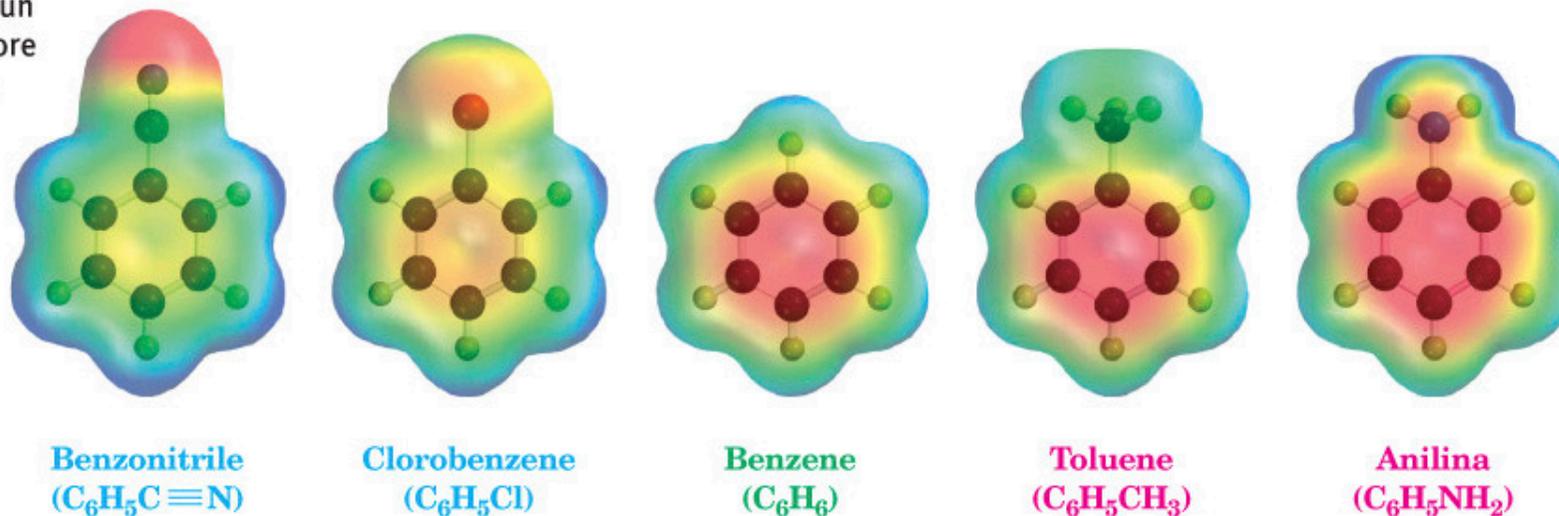


Come procedono le sostituzioni elettrofile aromatiche nel caso in cui l'anello del benzene presenti dei sostituenti?

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).

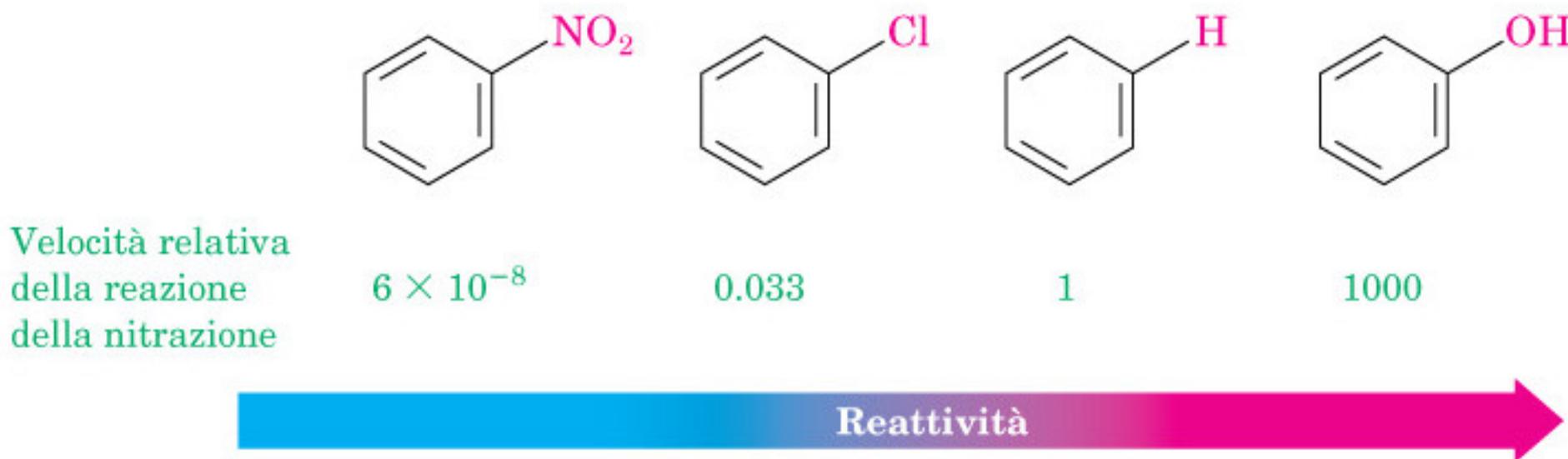


Anello povero di elettroni

Anello ricco di elettroni

La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene

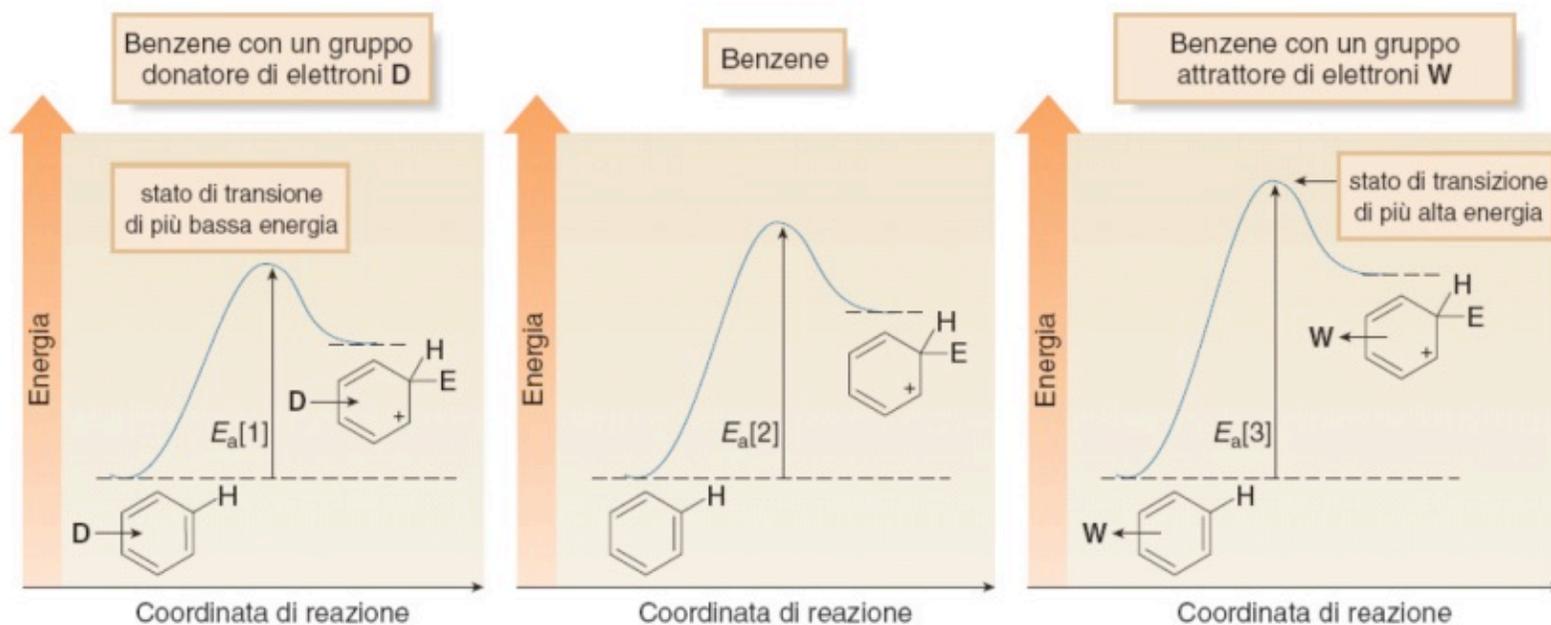
- diminuita da gruppi elettron-attrattori (disattivanti)
- aumentata da gruppi elettron-donatori (attivanti)



I gruppi elettron-donatori stabilizzano l'intermedio carbocationico e rendono più veloce la reazione.

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.

Teoria dell'orientamento

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

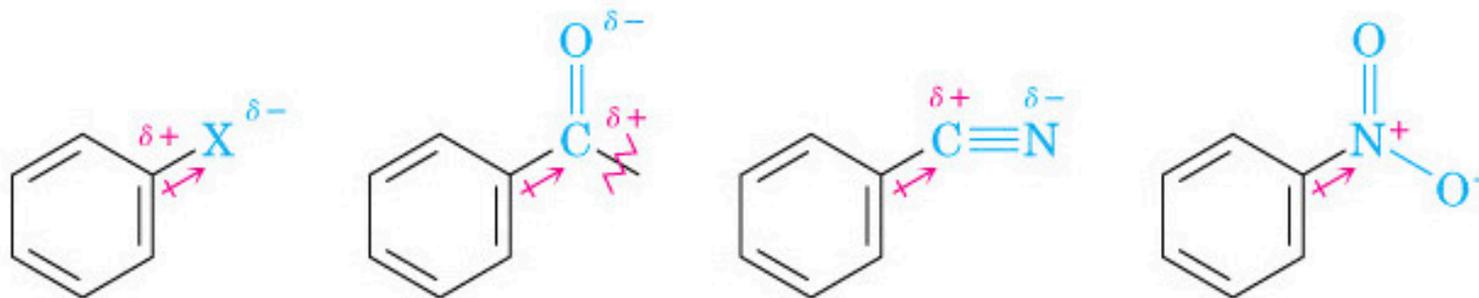
Carbocationi terziari in orto e in para

Nel benzeni sostituiti con gruppi alchilici gli intermedi di sostituzione orto e para sono più stabili perché nelle strutture di risonanza la carica positiva può essere messa su un carbonio terziario piuttosto che secondario.

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

Il primo stadio di reazione coinvolge l'attacco nucleofilo da parte dell'anello benzenico. Pertanto se il sostituente gli sottrae densità elettronica il processo viene altamente ostacolato!

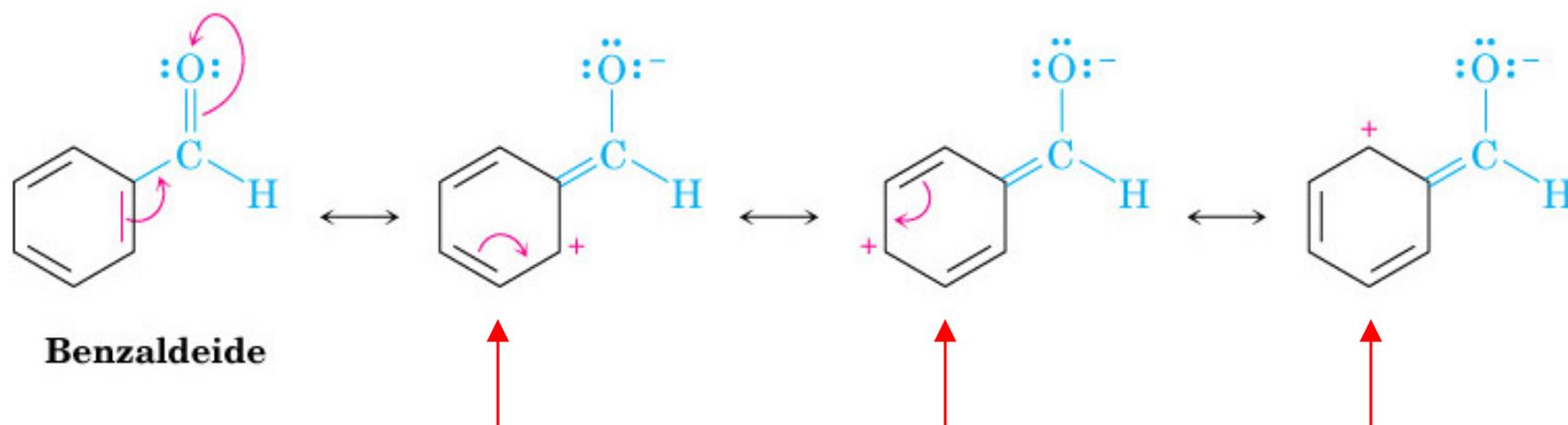
Tipici gruppi elettron-attrattori, disattivanti



(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.

La posizione *meta* è la meno disattivata; è quella con più densità elettronica.



In *m* non c'è mai la carica positiva!

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* e *orto e para orientanti*.

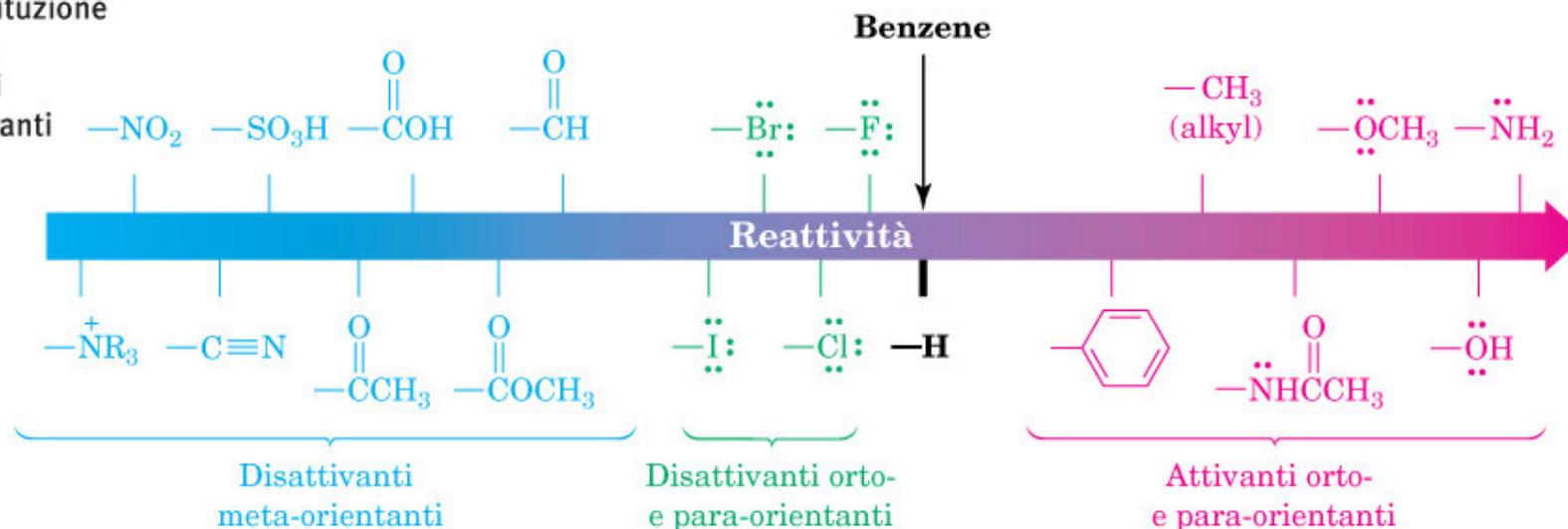
La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene

- 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.



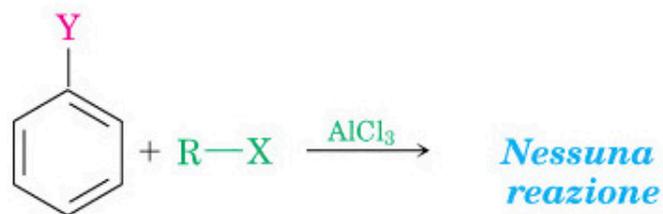
elettron attrattori

elettron donatori

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

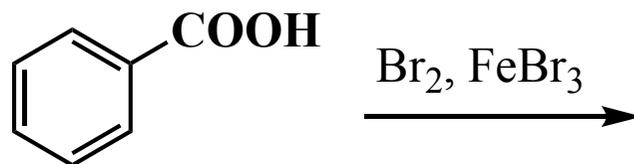
Domanda 1

Quale dei seguenti sostituenti direziona la sostituzione elettrofila aromatica in *meta*?

- A) $-\text{NH}_2$
- B) $-\text{Br}$
- C) $-\text{COOH}$
- D) $-\text{OH}$

Domanda 2

Considera la seguente reazione di sostituzione elettrofila aromatica:

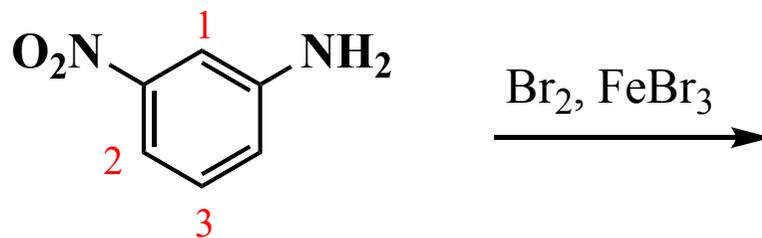


In quale posizione viene diretta la brominazione?

- A) Orto
- B) Meta
- C) Para
- D) Orto e para

Domanda 3

Considera la seguente reazione di sostituzione elettrofila aromatica:



In quale posizione viene diretta la brominazione?

- A) 1
- B) 2
- C) 3
- D) 1 e 2

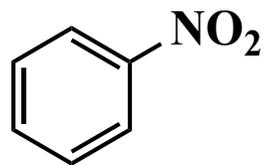
Domanda 4

Quale di questi gruppi e' meta orientante?

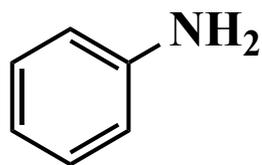
- A) $-\text{NH}_2$
- B) Nessuno di questi
- C) $-\text{OH}$
- D) $-\text{NHCOCH}_3$

Domanda 5

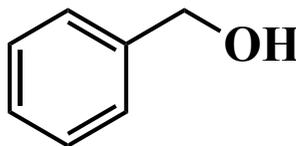
Quali dei seguenti sono sostituenti elettron-attrattori?



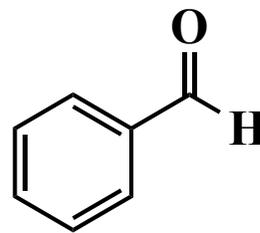
(1)



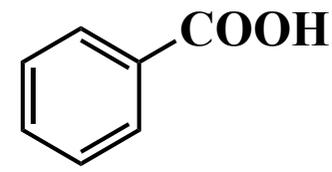
(2)



(3)



(4)



(5)

- A) 4 e 5
- B) 1 e 2
- C) 1, 4 e 5
- D) 3 e 4

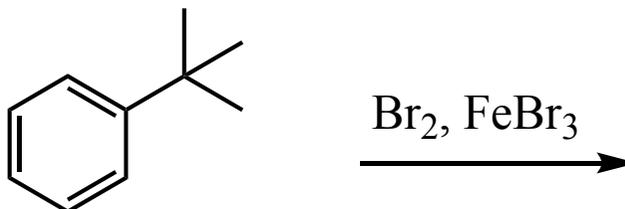
Domanda 6

Perché il gruppo idrossido del fenolo è orto-para orientante?

- A) Presenta strutture di risonanza con cariche negative in posizione orto e para.
- B) Presenta strutture di risonanza con cariche positive in posizione orto e para.
- C) Presenta strutture di risonanza con cariche negative in posizione meta.
- D) Nessuna è corretta.
- E) Presenta strutture di risonanza con cariche positive in posizione meta.

Domanda 7

Considera la seguente reazione di sostituzione elettrofila aromatica:

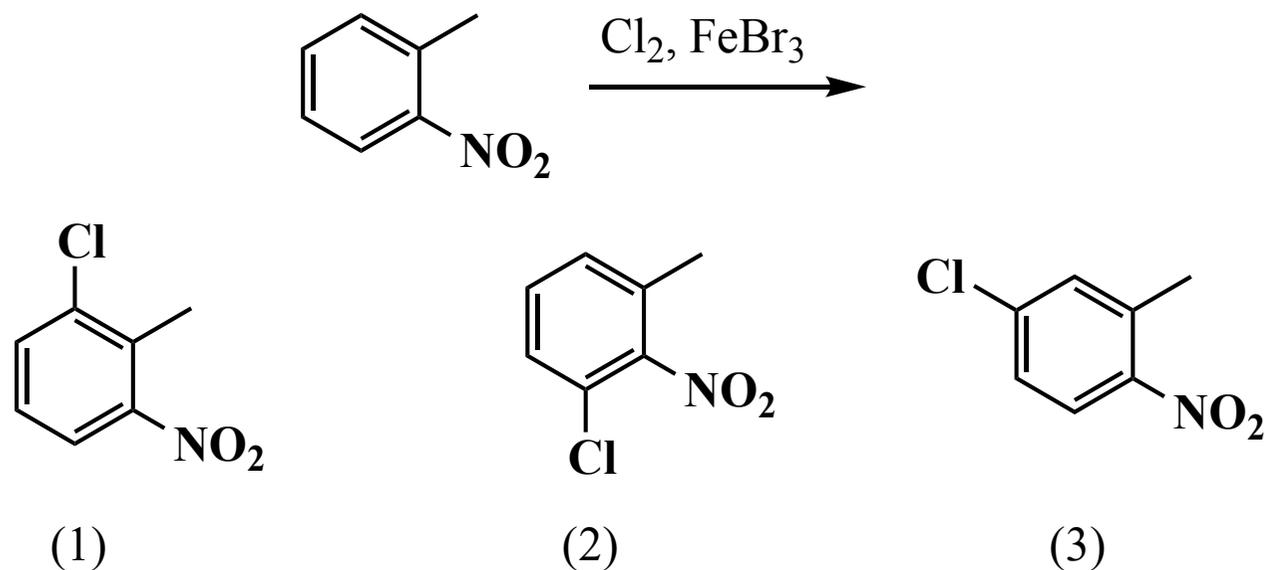


In quale posizione viene diretta la brominazione?

- A) Meta e para
- B) Meta
- C) Orto e para
- D) Para

Domanda 8

Considera la seguente reazione di sostituzione elettrofila aromatica:

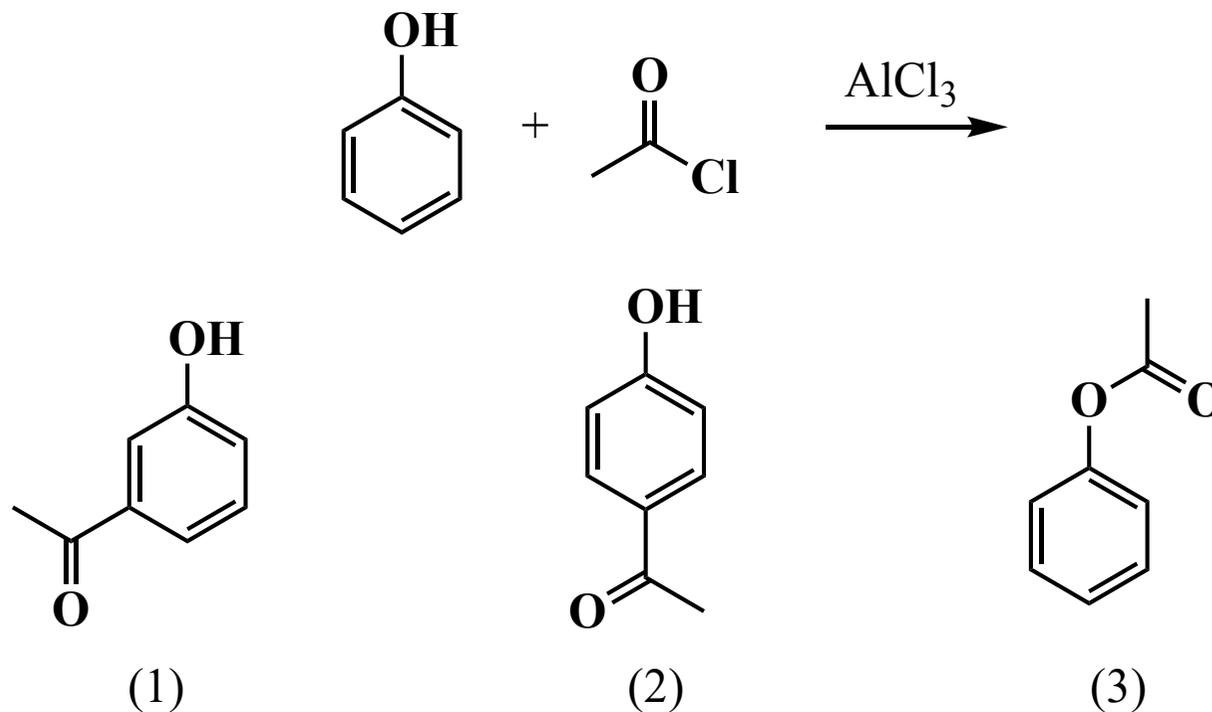


In quale posizione viene diretta la sostituzione?

- A) Solo 2
- B) 2 e 3
- C) Solo 2
- D) Solo 3

Domanda 9

Considera la seguente reazione di sostituzione elettrofila aromatica:

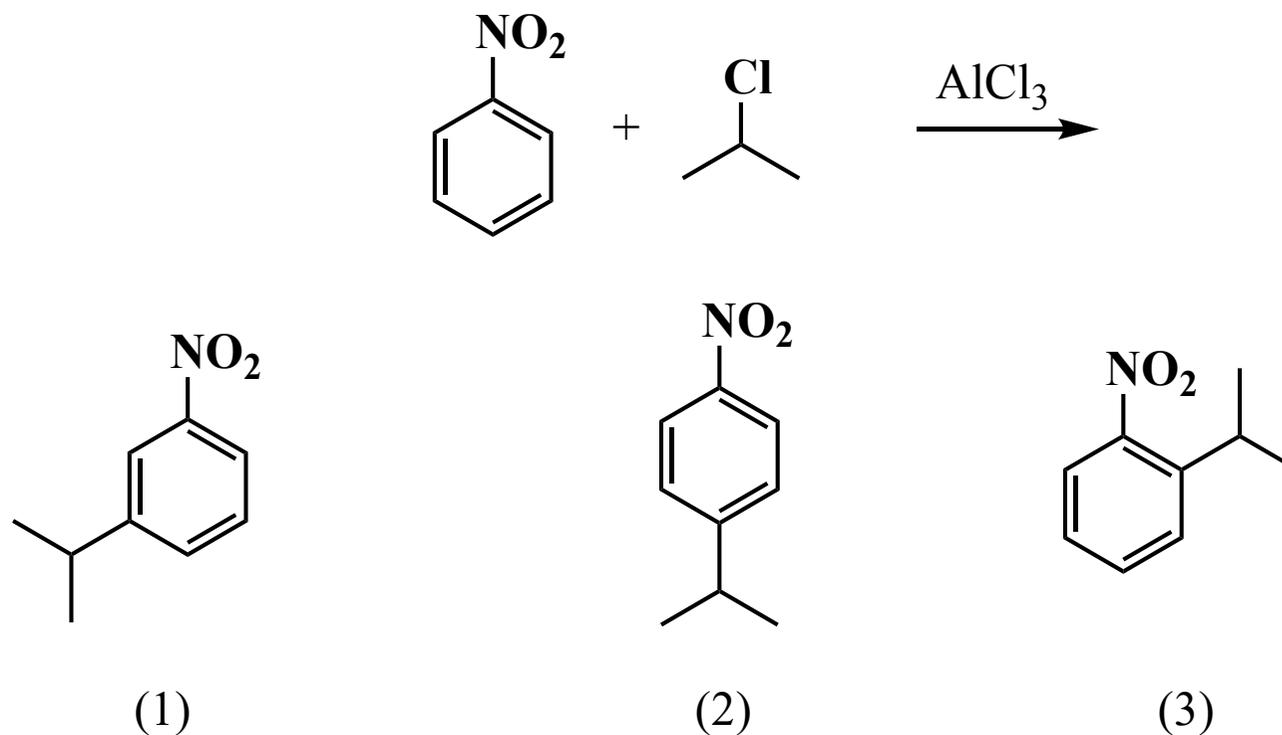


In quale posizione viene diretta la sostituzione?

- A) Solo 3
- B) Solo 2
- C) 1 e 2
- D) Solo 1

Domanda 10

Considera la seguente reazione di sostituzione elettrofila aromatica:



In quale posizione viene diretta la sostituzione?

- A) Solo 1
- B) Solo 2
- C) Nessuna di queste
- D) 2 e 3