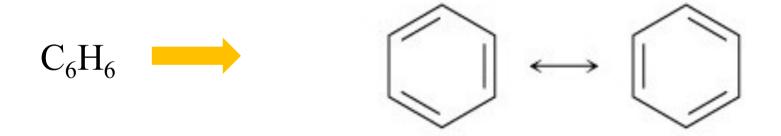
Benzene ed aromaticità

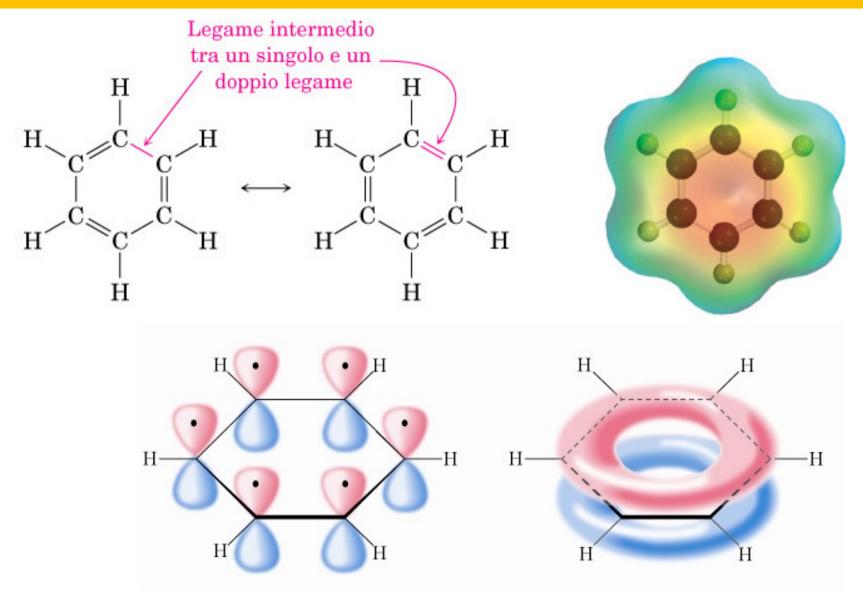
Breve storia del benzene

- Benzene isolato da Michael Faraday da residui oleosi degli impianti a gas (1825)
- Modello di August Kekule' (1872)



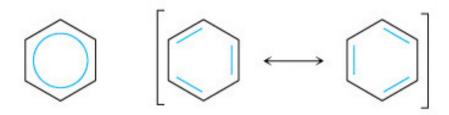
• Struttura risolta negli anni '30 grazie a teoria di ibridazione degli orbitali atomici e teoria di risonanza

Doppi legami coniugati nel benzene



Risonanza del benzene

Teoria della risonanza: «Quando una molecola o ione può essere rappresentata da 2 o più strutture, essa non può essere rappresentata adeguatamente da nessuna delle singole strutture.»



Rappresentazioni alternative del benzene. La rappresentazione con il cerchio deve essere usata con attenzione dal momento che non indica in numero degli elettroni π nell'anello.

Aromaticità e la regola di Huckel

- Molecola ciclica
- Planare (o quasi planare)
- Orbitale 2p su ciascun atomo dell'anello
- Sistema coniugato continuo di elettroni contenete 4n+2 (n numero intero positivo) elettroni π negli orbitali 2p.

Idrocarburi policiclici aromatici

Aromaticità e la regola di Huckel

- Molecola ciclica
- Planare (o quasi planare)
- Orbitale 2p su ciascun atomo dell'anello
- Sistema coniugato continuo di elettroni contenete 4n+2 (n numero intero positivo) elettroni π negli orbitali 2p.

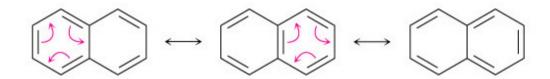
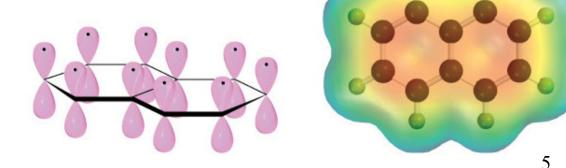
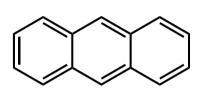


FIGURA 15.12 Il disegno degli orbitali e la mappa di potenziale elettrostatico del naftalene mostrano che i dieci elettroni π sono completamente delocalizzati su entrambi gli anelli.

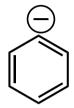


Esercizio

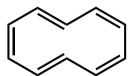
Applicando i criteri appena appresi, stabilisci se i seguenti composti sono aromatici o non aromatici.

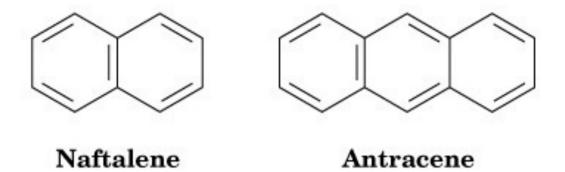










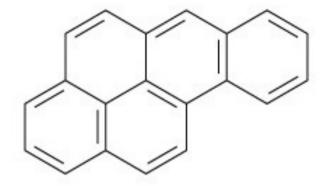


Naftalene:

Ottenuto per distillazione del catrame o del carbone.

Antracene:

utilizzato nell'industria dei coloranti e come conservante nell'industria del legname, grazie alle sue proprietà insetticide. Non cancerogeno ma persistente, bioaccumulabile e tossico per gli organismi acquatici



Benzo[a]pirene

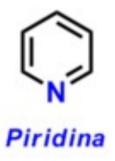
Benzopireni:

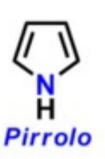
contenuti nel catrame, e negli scarti di combustione di molecole ad alto MW. Si formano nella cottura dei cibi alla griglia.

Contenuti nel fumo di sigaretta e negli scarichi dei motori Diesel. Cancerogeni.

Alcuni eterocicli aromatici

Queste molecole sono aromatiche?

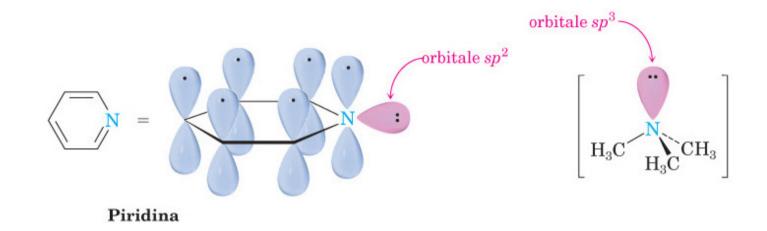








Piridina: eterociclo aromatici a sei termini

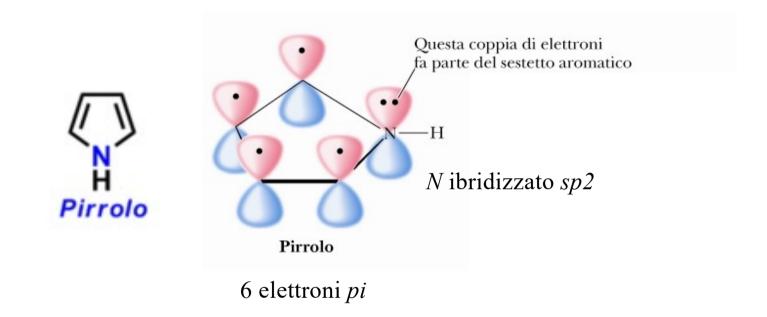


Aromaticità e la regola di Huckel

- Molecola ciclica
- Planare (o quasi planare)
- Orbitale 2p su ciascun atomo dell'anello
- Sistema coniugato continuo di elettroni contenete 4n+2 (n numero intero positivo) elettroni π negli orbitali 2p.

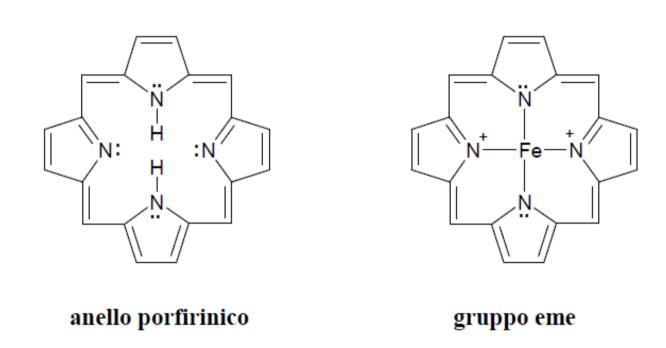
Il doppietto spaiato dell'azoto non partecipa all'aromaticità, quindi ha reattività basica

Aromaticità del pirrolo



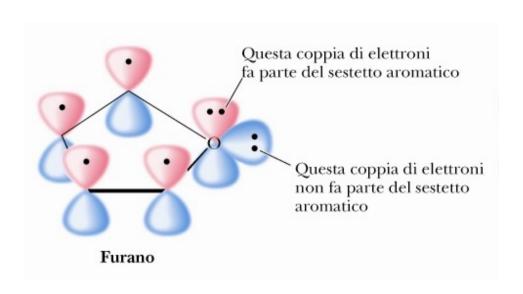
Il doppietto spaiato dell'azoto partecipa all'aromaticità: non ha reattività basica

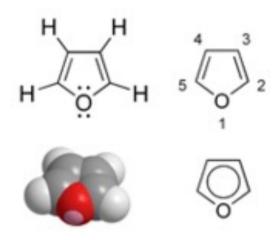
Il pirrolo gioca un ruolo fondamentale nei sistemi biologici che sono in grado di «chelare» metalli quali le *porfirine*:



Il sistema a base di queste strutture è la *porfina*, un sistema coniugato planare a 18 elettroni

Aromaticità del furano

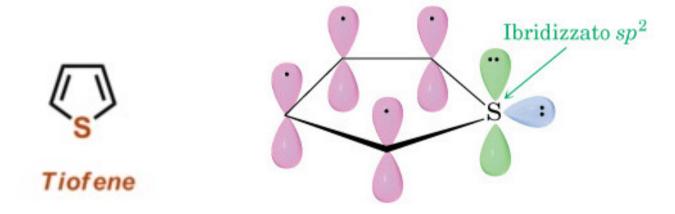




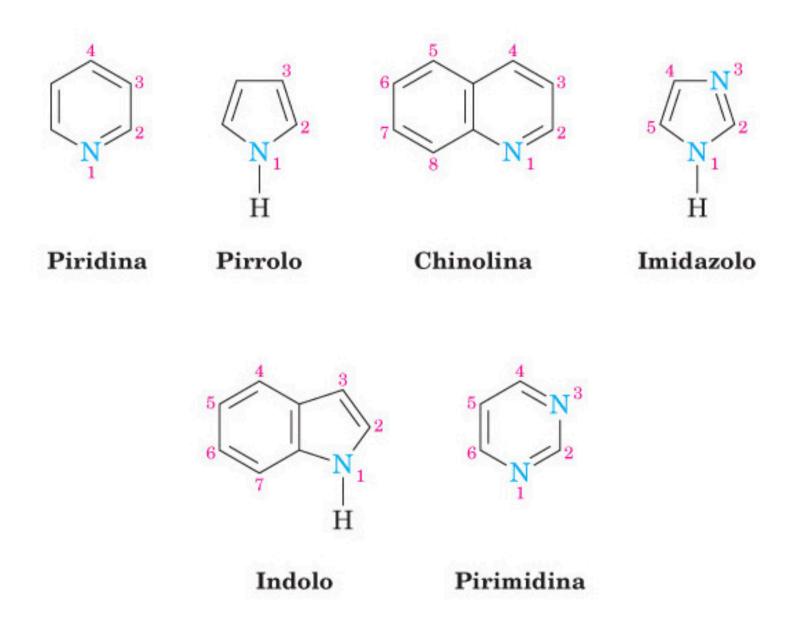
Aromaticità e la regola di Huckel

- Molecola ciclica
- Planare (o quasi planare)
- Orbitale 2p su ciascun atomo dell'anello
- Sistema coniugato continuo di elettroni contenete 4n+2 (n numero intero positivo) elettroni π negli orbitali 2p.

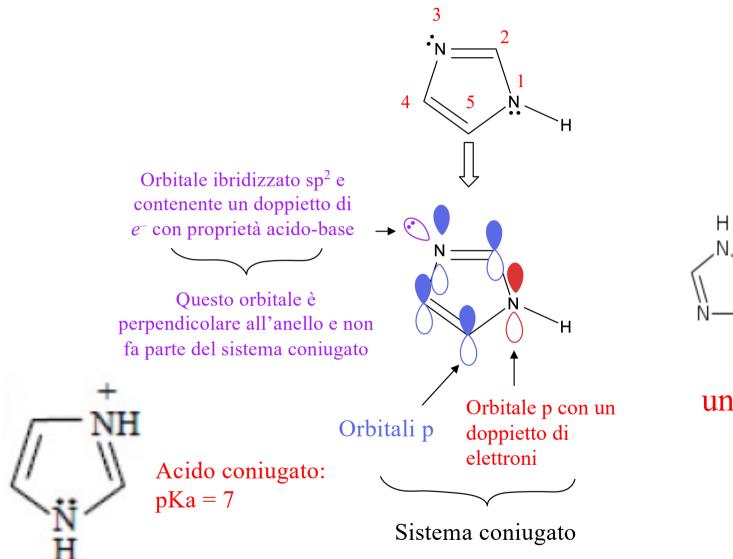
Aromaticità del tiofene

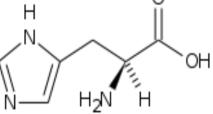


Eterocicli aromatici contenenti azoto



L'imidazolo





Istidina: un amminoacido

L'indolo

$$H_2N$$
 H

Triptofano (amminoacido)

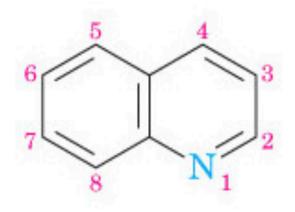
Indometacina (antinfiammatorio non steroideo¹)⁷



Claviceps purpurea è un ascomicete parassita delle graminacee il cui nome comune è ergot. Genera nelle piante infette degli sclerozi a forma di corna o speroni. Questi sono i corpi fruttiferi del fungo in cui sono contenuti diversi alcaloidi tra cui l'acido lisergico. Questi hanno vari tipi di effetti su persone e animali che li assumono. Sono vasocostrittori e interagiscono con il sistema nervoso centrale in particolare con i recettori della serotonina.

dietilamide dell'acido lisergico

La chinolina

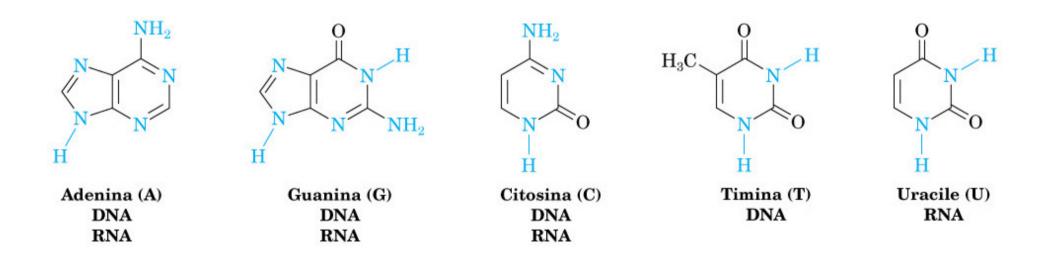


Chinino: alcaloide antimalarico

Basi azotate degli acidi nucleici

Esercizio:

- 1) Le basi azotate che compongono il DNA sono aromatiche? Perché?
- 2) Quali azoti sono aromatici e quali hanno proprietà acido base e perché?



Nomenclatura dei derivati del benzene

Benzeni sostituiti

La nomenclatura IUPAC prevede l'utilizzo del nome del sostituente seguito da «benzene».



Esercizio

Assegna il nome alle seguenti strutture molecolari.

$$CH_3$$
 OH Br

Benzene come sostituente

Il gruppo sostituente fenilico

- Gruppo funzionale di formula C₆H₅-
- Viene abbreviato come Ph

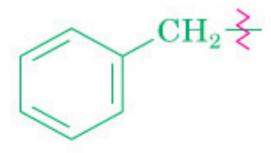
Acido fenilacetico



Gruppo fenilico

Il gruppo sostituente benzilico

- Gruppo funzionale di formula C₆H₅-CH₂-
- Viene abbreviato come Ph-CH₂- o Bn-



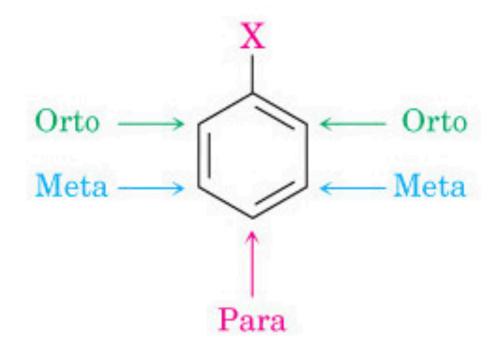
Gruppo benzilico

Priorità	Composto base	Nome base	Priorità	Composto base	Nome base
	Соон	acido benzoico			
	COOR	alchil benzoato		— ОН	fenolo
	\sim	acido benze <u>n</u> solfonico			
	COX $X = Cl, Br$	benzoil alogenuro		\sim NH ₂	anilina
	NHCOCH ₃	acetanilide			
	CONH ₂	benzammide		€ H ₃	toluene
	СНО	benzaldeide			benzene
	CN	benzonitrile			25

Composto base

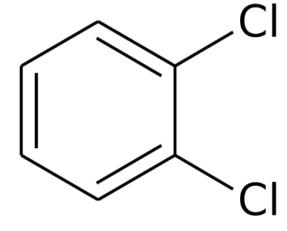
Nome base

Benzeni disostituiti

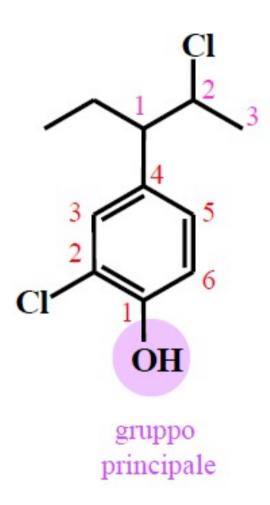


1,2-diclorobenzene oppure

o-diclorobenzene



Esempio



Numerare gli altri carboni nella direzione che permetta il più basso set di numeri

A parità di numeri, vince il sostituente con iniziale più bassa nell'ordine alfabetico

1. Gruppo principale: OH

Fenolo

- 2. Numerazione anello:
- 3. Sostituente complesso:

(2-cloro-1-etilpropil)

4. Assemblaggio:

2-cloro-4-(2-cloro-1-etilpropil)fenolo

Esempi di nomenclatura dei derivati del benzene

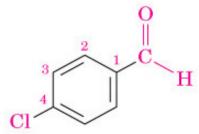
2,6-Dibromofenolo

Acido m-clorobenzoico

orto-Diclorobenzene 1,2 disostituto

$$\begin{array}{c|c} H_3C & {\color{red} {3}} \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} {\color{red} {2}} \\ \hline \end{array} \begin{array}{c} CH_3 \\ \hline \end{array}$$

meta-Xilene 1,3 disostituito



para-Clorobenzaldeide 1,4 disostituto

Esercizio

Come l'aromaticità del benzene influisce sulla reattività dei gruppi funzionali legati all'anello: il fenolo e l'anilina

Il fenolo

Fenolo: p.e. = 181.7° C

Derivati del Fenolo

Il fenolo è un acido più forte degli alcol

Etanolo: $pK_a = 15.9$

Fenolo: $pK_a=9.95$

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

Il fenolo è un acido più forte degli alcol

Y

Fenolo
$$pK_a = 9.95$$

Ione fenossido Idronio
$$pK_a = -1.74$$

L'equilibrio favorisce sempre il lato con l'acido più debole

Base coniugata stabile per risonanza

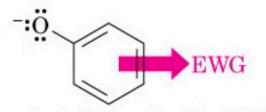
Gruppi elettron-attrattori stabilizzano la base coniugata e aumentano l'acidità del fenolo

La forma dissociata viene stabilizzata!

Il gruppo nitro stabilizza la base coniugata del p-nitrofenolo

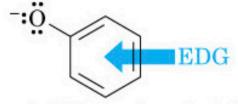
Perciò il *p*-nitrofenolo (p $K_a = 7.15$) è un acido più forte del fenolo (p $K_a = 9.95$)

- 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



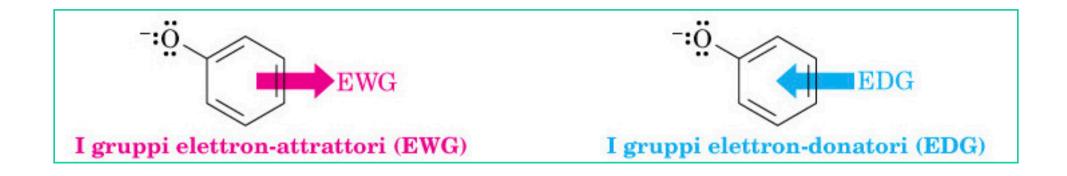
I gruppi elettron-attrattori (EWG) stabilizzano lo ione fenossido,

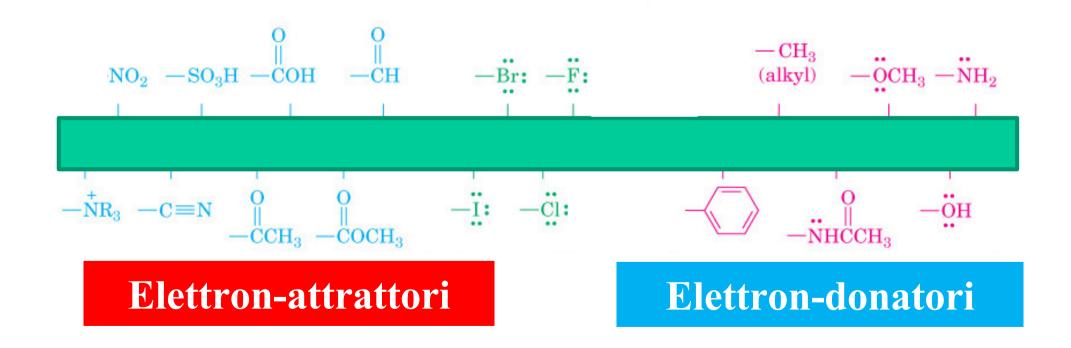
determinando così un aumento dell'acidità del fenolo



I gruppi elettron-donatori (EDG)

destabilizzano lo ione fenossido, determinando così una diminuzione dell'acidità del fenolo





pK_a

- Alcol benzilico
- ОН

16-18

- Fenolo
- OH

9.95

• 4-clorofenolo

OH

9.18

- 2-nitrofenolo
- NO₂

7.17

- 4-nitrofenolo
- OH O₂N

7.15

- 3-nitrofenolo
- NO₂

8.4

• 2,4-dinitrofenolo

NO₂

3.96

Perché il *p*-Nitrofenolo (p $K_a = 7.2$) è più acido del *m*-Nitrofenolo (p $K_a = 8.4$)?

- 1) Scrivete i prodotti dei seguenti equilibri acido-base.
- 2) Basandovi sui valori di pK_a delle differenti specie acide, predite da che parte e' spostato ciascun equilibrio.

$$\begin{array}{|c|c|c|c|c|}\hline OH & & \stackrel{H}{\stackrel{N}{\longrightarrow}} & & \\ & + & \stackrel{\longleftarrow}{\stackrel{N}{\longrightarrow}} & \\ \hline \end{array}$$

$$\bigcirc OH \qquad + \qquad \bigcirc \bigcirc \bigcirc \bigcirc$$

$$\begin{array}{c|cccc}
\bullet & \bullet & \bullet \\
\bullet & NH & \bullet \\
\end{array}$$

pka Values of Common Species in Organic Chemistry

1				
Inorganic	acids	Carb. Acids	Amines & Amides	Protonated Species
HO-H	F.21	H-C 3.7	H>N-H 36	®O-H Ph-C -7.8 O-H
H >0-H	F.1-	9 11	1	⊕O-H
HS-H	7.0	H ₃ C-C, 0 4.8	Η̈́	R -7.2
H-I	-9.0	Ph-C 4.2	R N H 15	⊕0-H Ph R -6.2
H-Br	-9.0	_	H	
H-a	-8.0	Cl3C-C10-H	Carbonyls	00-H R OCH3
H-F	3.2	F ₃ C-C -0.25	R H 19-20	R −3.8
H-CN	9.2	0-н	R H 22-25	©−H -2.1
H-N ₃	4.7	alcohols & Thiols	R 9.0	
{H-0>500	-3.07	CH ₃ -O-H 15.5	нн	⊕ H 11.3
- 40 to 10		X _{0-H} 17.0	R 11	R-O⊂H -2.2
H-O-P=O	7. 2 12.3	Ph-0-H 10.0 >>> S-H 10.0	0 0 0	ON H 8.5
H-0-N ©		Ph-5-H 7.0	R 13 R 13	—
H-0, Cr (Hydrocarbons	Other	
	6.5	R-C-H 45-60	H-H 35	H ⊕ R−N−H 10.5
MsO-H	-2.6	C=C 40-50	O II H ₃ C S CH ₃ 35	H H
T50-H	-2.8	-C≡C-H 23-26		Ph-N-H 4.6
TfO-H		H 15	H ₃ C-C 8.2	H-C≡N-H -12
H - N - H	9.2	СИ ₃ C−H 25	How to find the K	
H00-H	11. T	N≡C-CH ₂ -H 25	HA+B A ⁰ +H	₽®
{H-O>c=0	6.4 }	O ₂ N-CH ₂ -H 11	K=10PKa(HB®)-P	ka(HA)

The acidic hydrogens are highlighted.

Derivati del fenolo nelle sostanze naturali

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

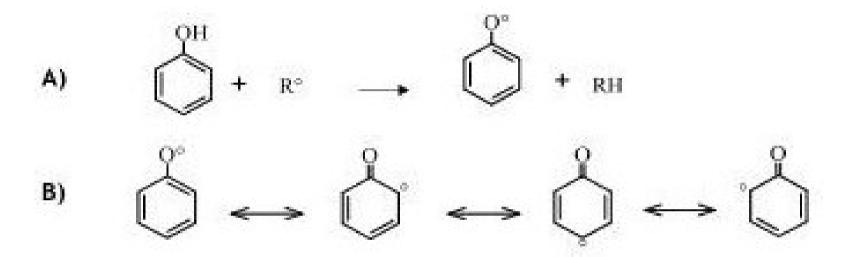
Pentaclorofenolo (conservante del legno)

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.

Tocoferolo (Vitamina E)

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{H}_3\text{C} \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_$$

Polifenoli negli alimenti: flavonoidi, acidi fenolici, lignine

FLAVONOIDI (metaboliti secondari delle piante)

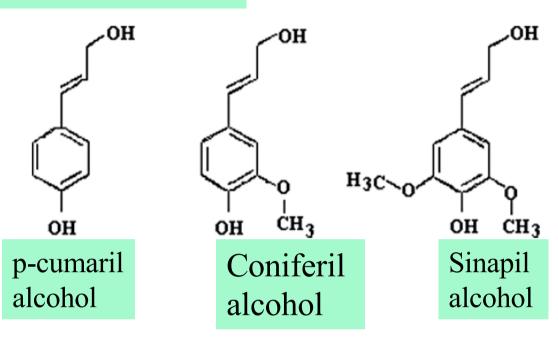
Lignina

47

_ 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



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

$$\begin{array}{c|c}
OH & O \\
\hline
(KSO_3)_2NO \\
\hline
H_2O & Ox
\end{array}$$
Fenolo
Benzochinone (79%)

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

$$CH_3O$$
 CH_3
 CH_3O
 CH_3CH
 CH_2CH
 $CCH_2CH_2O_nH$

Ubichinoni (n = 1-10)

Ubichinoni: scavengers elettronici

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

+ NAD+

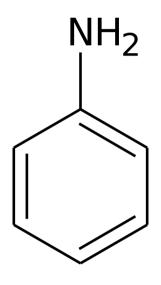
Forma ossidata

Stadio 2 OH
$$CH_3O$$
 CH_3O CH_3O

Reazione complessiva: NADH + $\frac{1}{2}$ O₂ + H⁺ \longrightarrow NAD⁺ + H₂O

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

L'anilina



- Base organica
- Odora da pesce marcio
- Altamente volatile ed infiammabile (ATTENZIONE!)
- Molto importante perché è un precursore di poliuretani, coloranti e farmaci

Questa è la base coniugata!!!

Ammina	Struttura	pK _a
Ammoniaca	NH_3	9.26
Ammine primarie		
metilammina	CH_3NH_2	10.64
etilammina	$CH_3CH_2NH_2$	10.81
cicloesilammina	$C_6H_{11}NH_2$	10.66
Ammine secondarie		
dimetilammina	$(CH_3)_2NH$	10.73
dietilammina	$(CH_3CH_2)_2NH$	10.98
Ammine terziarie		
trimetilammina	$(CH_3)_3N$	9.81
trietilammina	$(CH_3CH_2)_3N$	10.75
Ammine aromatiche		
anilina	\sim NH ₂	4.63
4-metilanilina	H ₃ C—NI	H ₂ 5.08
4-cloroanilina	Cl—NH ₂	4.15
4-nitroanilina	O_2N NI	H ₂
Ammine eterocicliche aroma	atiche	
piridina	N	5.25
imidazolo	N N	
	H	6.95

Questa è la p K_a dell'acido coniugato Cioè: $NH_4^+ + H_2O \rightleftharpoons NH_3 + H_3O^+$

Osservazioni interessanti:

- Le ammine aromatiche sono basi più deboli rispetto alle ammine alifatiche (pK_a più bassa)
- 2) La 4-metilanilina è una base piu' forte dell'anilina (pK_a più alta)
- 3) 4-nitroanilina ha una p K_a bassissima!

^{*} Per ciascuna ammina, $pK_a + pK_b = 14.00$.

Strutture di risonanza dei composti aromatici

Base coniugata stabilizzata per *risonanza*

Il doppietto elettronico viene delocalizzato principalmente in orto e para.

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

L'effetto del gruppo nitro (elettron-attrattore) in para è massimo: Massima stabilizzazione del doppietto elettronico, scarsa reattività basica

Delocalizzazione del doppiatto dell'azoto sugli atomi di ossigeno del gruppo nitro
$$\stackrel{?}{\overset{\circ}{\circ}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\circ}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\circ}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\circ}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\circ}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\circ}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\circ}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\circ}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\circ}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}}} \stackrel{?}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}}} \stackrel{?}{\overset{\overset{\overset{\circ}{\circ}{\circ}}}} \stackrel{?}{\overset{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}}} \stackrel{?}{\overset{\overset{\circ}{\overset{\circ}{\circ}}}} \stackrel{?}{$$

Perché la *p*-Nitroanilina ($pK_a = 1.0$) è più acida della *m*-Nitroanilina ($pK_a = 2,47$)?

La p K_a dell'acido coniugato dell'anilina è 4.63.

$$PH_3^+ + H_2O \longrightarrow NH_2 + H_3O^+$$

$$pK_a = 4.63$$

- a) Calcola il rapporto tra l'anilina ed il suo acido coniugato in soluzione acquosa a pH 7.0.
- b) A quale pH le concentrazioni di Morfolina e ione Morfolinio sono uguali?

Predici il prodotto della seguente reazione acido-base.

$$\left\{\begin{array}{c} \mathbf{H} \\ \mathbf{N} \\ \mathbf{N} \end{array}\right. + \mathbf{H}_{3}\mathbf{O}^{+} \quad \Longrightarrow \quad$$