

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**

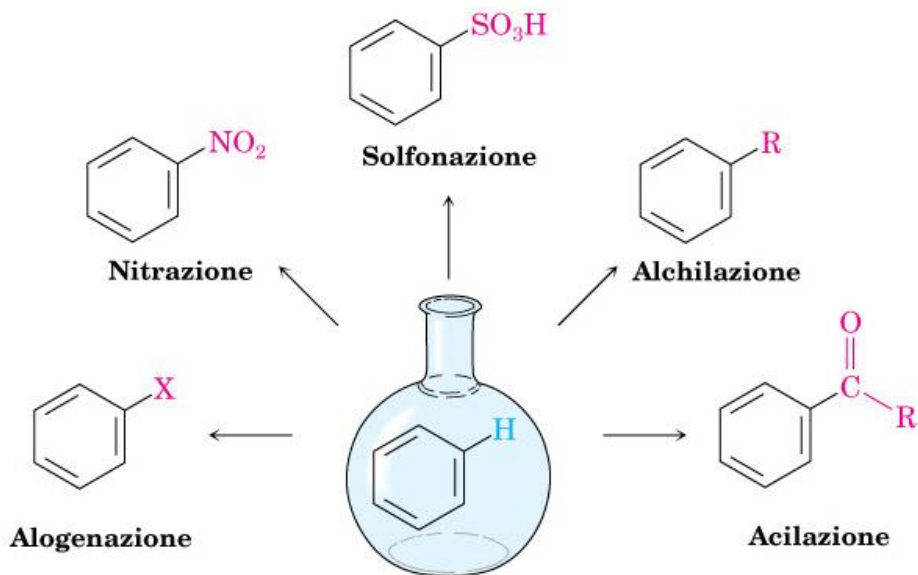
Sostituzione



Addizione



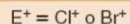
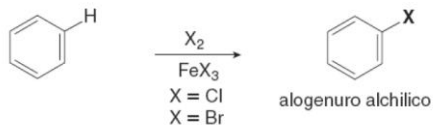
Sostituzione elettrofila aromatica: applicazioni sintetiche



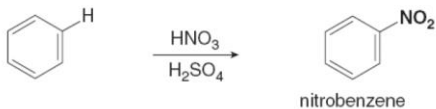
Reazione

Elettrofilo

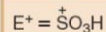
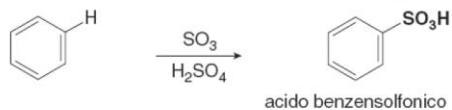
[1] Alogenazione – Sostituzione di H con X (Cl o Br)



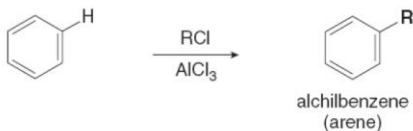
[2] Nitrazione – Sostituzione di H con NO₂



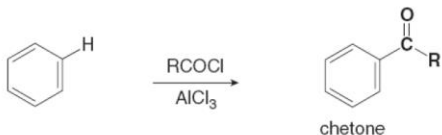
[3] Solfonazione – Sostituzione di H con SO₃H



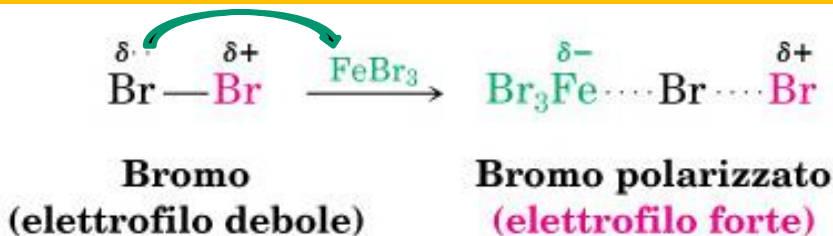
[4] Alchilazione di Friedel-Crafts – Sostituzione di H con R



[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



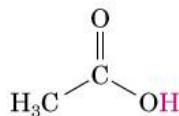
Chetone



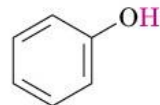
Ammide

Alcuni
acidi di
Lewis

Alcuni donatori di protoni neutri:



Acido carbossilico



Fenolo



Alcol

Alcuni cationi:



Alcuni composti metallici:



Meccanismo della sostituzione elettrofila aromatica: alogenazione

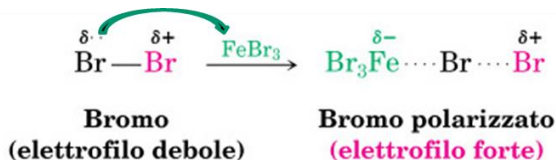
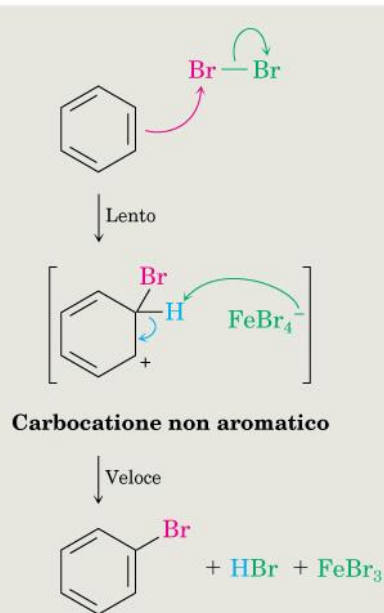


FIGURA 16.3 MECCANISMO:
Bromurazione elettrofila del benzene. La reazione avviene in due stadi e coinvolge un intermedio carbocationico stabilizzato per risonanza.

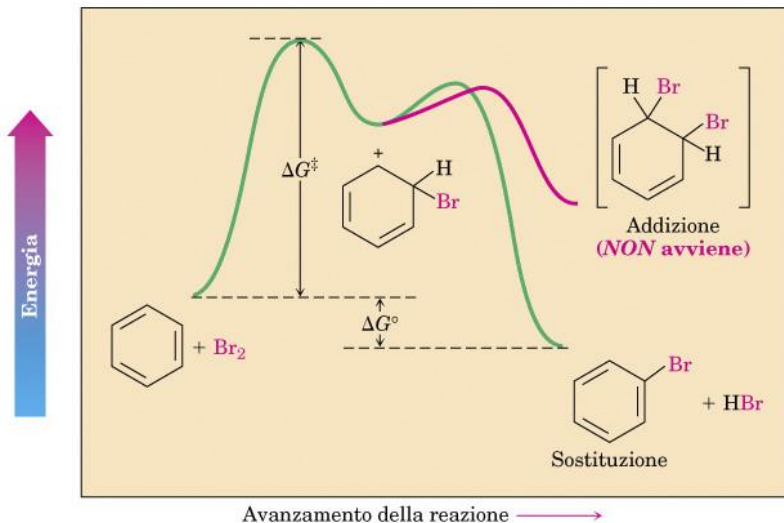
Una coppia di elettroni dell'anello benzenico attacca Br_2 formando un nuovo legame C—Br e lasciando un intermedio carbocationico non aromatico.

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.



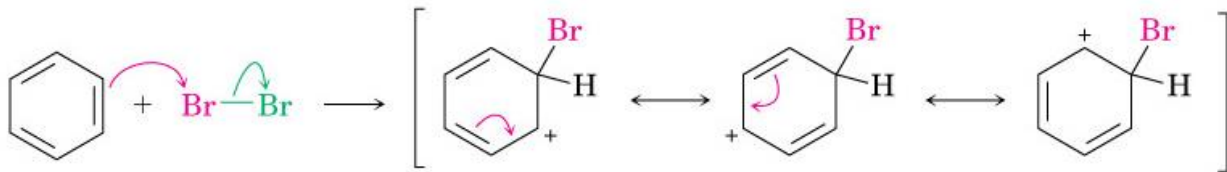
Meccanismo della sostituzione elettrofila aromatica

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

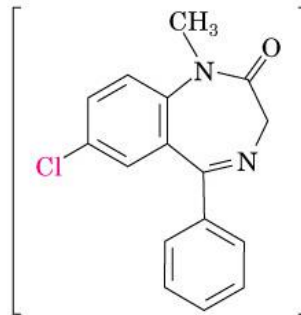
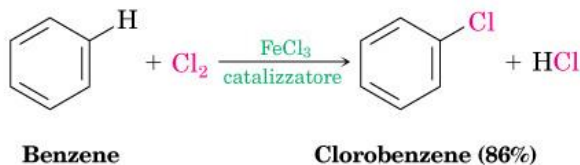


2 stadi e formazione di
intermedio carbocationico

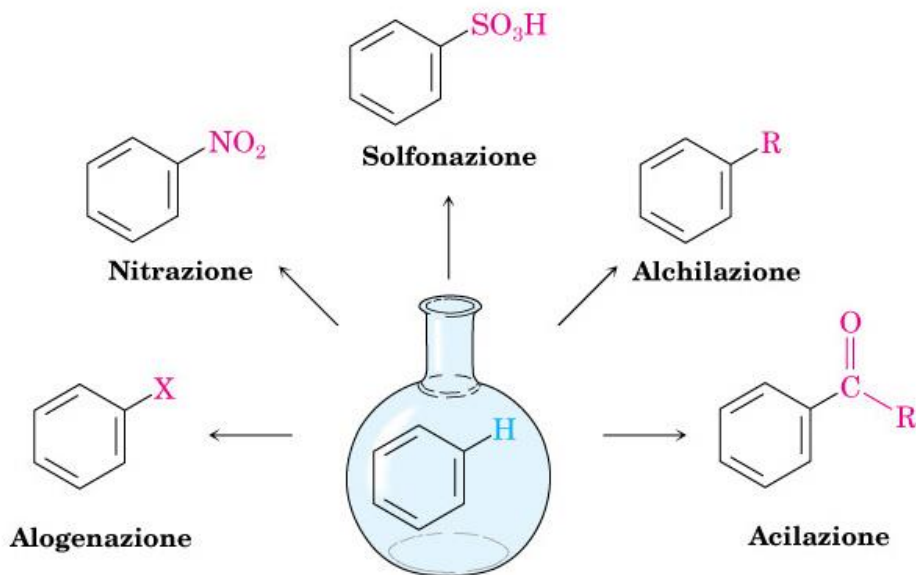
Il carbocatione è stabilizzato per risonanza: la velocità dell'intera reazione dipende dalla stabilità del carbocatione



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

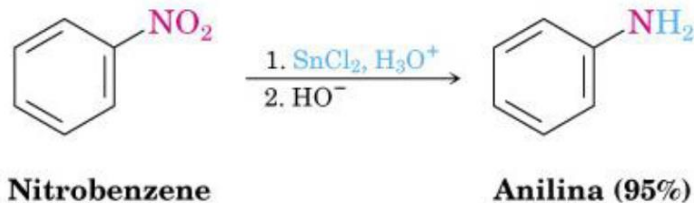


Il meccanismo delle ulteriori sostituzioni elettrofile aromatiche rimane lo stesso, cambia solo l'elettrofilo



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

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

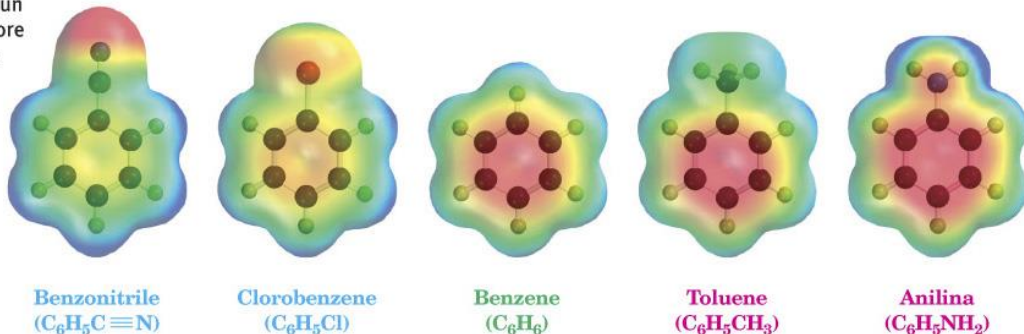


**Come procedono le sostituzioni
elettrofile aromatiche nel caso
in cui l'anello del benzene
presenti dei sostituenti?**

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).

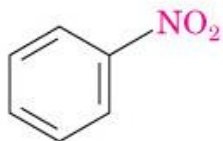


Anello povero di elettroni

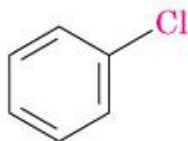
Anello ricco di elettroni

La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene

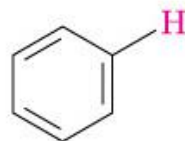
- diminuita da gruppi elettron attrattori (disattivanti)
- aumentata da gruppi elettron donatori (attivanti)



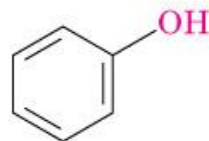
6×10^{-8}



0.033

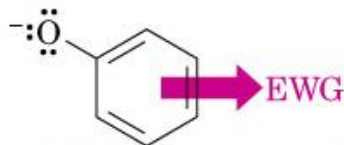


1

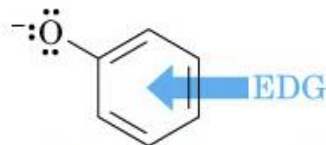


1000

Velocità relativa
della reazione
della nitrurazione

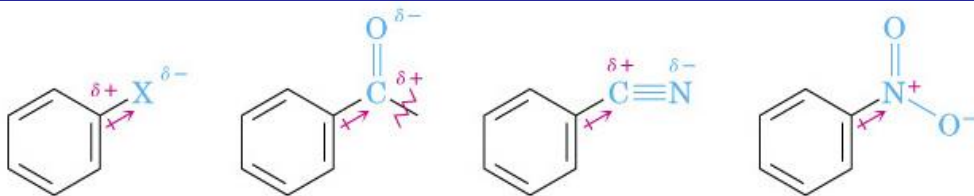


I gruppi elettron-attrattori (EWG)

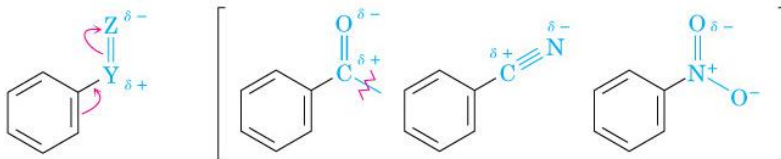


I gruppi elettron-donatori (EDG)

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



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

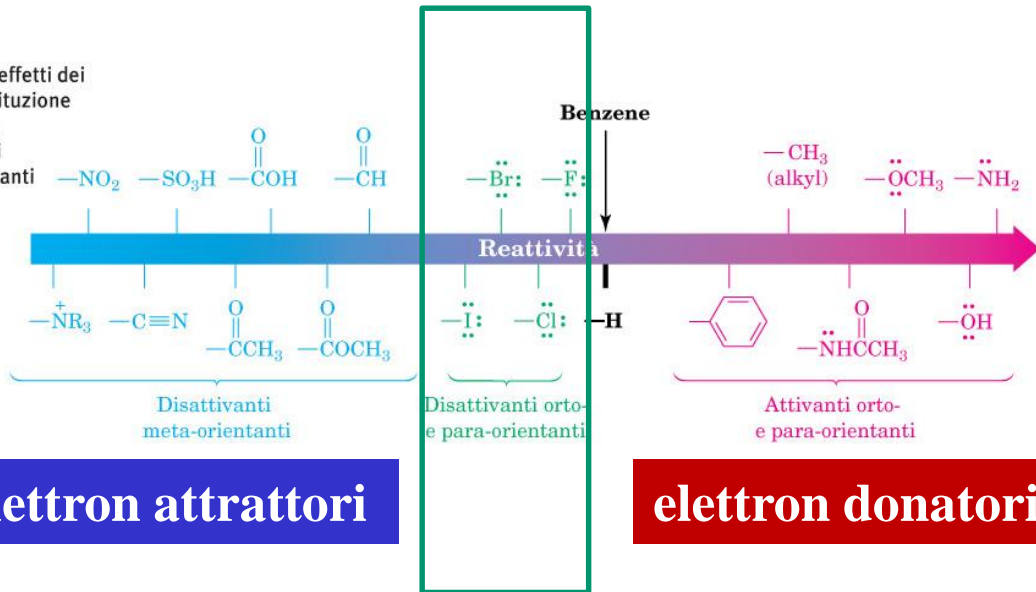
La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene

- 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.



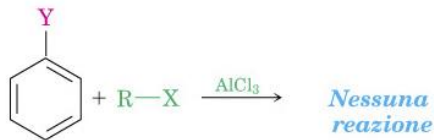
elettron attrattori

elettron donatori

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

Se l'anello aromatico è sostituito da un gruppo elettrone attrattore l'alchilazione di Friedel Crafts 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 elettrone-attrattore o un gruppo amminico (—NH₂, —NHR, —NR₂). L'effetto dei gruppi amminici è dovuto al fatto che essi reagiscono con il catalizzatore AlCl₃ in una reazione acido-base.

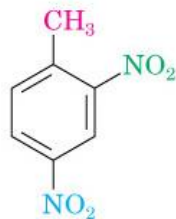


dove Y = — $\overset{+}{N}R_3$, —NO₂, —CN,
—SO₃H, —CHO, —COCH₃,
—CO₂H, —CO₂CH₃
(—NH₂, —NHR, —NR₂)

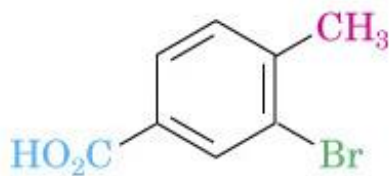
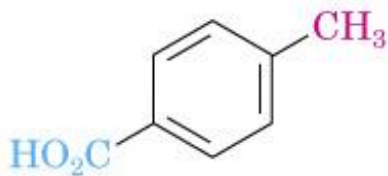
Esempi di sostituzione elettrofila aromatica su benzeni sostituiti



p-Nitrotoluene

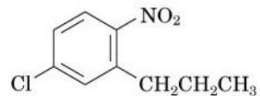


2,4-Dinitrotoluene

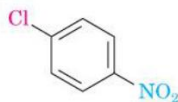


Acido *p*-metilbenzoico

Acido 3-bromo-4-metilbenzoico

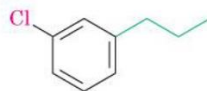


4-Cloro-1-nitro-2-propilbenzene

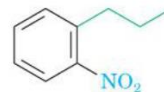


***p*-Cloronitrobenzene**

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

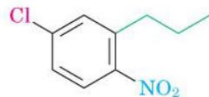


***m*-Cloropropilbenzene**



***o*-Nitropropilbenzene**



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



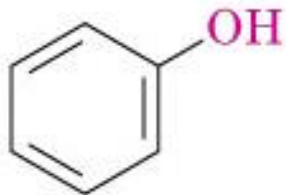
4-Cloro-1-nitro-2-propilbenzene

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

Tabella 4.1 Valori di pK_a di alcuni acidi organici ed inorganici

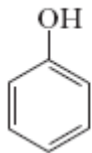
	Acido	Formula	pK_a	Base coniugata			
Acido più debole	Etano	CH_3CH_3	51	$CH_3CH_2^-$	Base forte		
	Etilene	$CH_2=CH_2$	44	$CH_2=CH^-$			
	Ammoniaca	NH_3	38	NH_2^-			
	Idrogeno	H_2	35	H^-			
	Acetilene	$HC \equiv CH$	25	$HC \equiv C^-$			
	Etanolo	CH_3CH_2OH	15.9	$CH_3CH_2O^-$			
	Acqua	H_2O	15.7	HO^-			
	Ione metilammonio	$CH_3NH_3^+$	10.64	CH_3NH_2			
	Ione bicarbonato	HCO_3^-	10.33	CO_3^{2-}			
	Fenolo	C_6H_5OH	9.95	$C_6H_5O^-$			
	Ione ammonio	NH_4^+	9.24	NH_3			
	Idrogeno solforato	H_2S	7.04	HS^-			
	Acido carbonico	H_2CO_3	6.36	HCO_3^-			
	Acido acetico	CH_3CO_2H	4.76	$CH_3CO_2^-$			
	Acido benzoico	$C_6H_5CO_2H$	4.19	$C_6H_5CO_2^-$			
	Acido fluoridrico	HF	3.2	F^-			
	Acido fosforico	H_3PO_4	2.1	$H_2PO_4^-$			
	Ione idrossonio	H_3O^+	-1.74	H_2O			
	Acido solforico	H_2SO_4	-5.2	HSO_4^-			
	Acido più forte	Acido cloridrico	HCl	-7		Cl^-	Base debole
		Acido bromidrico	HBr	-8		Br^-	
		Acido iodidrico	HI	-9		I^-	

Fenolo

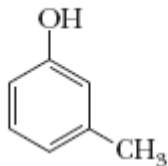


Fenolo: p.e. = 181.7°C

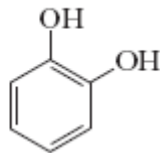
Derivati del Fenolo



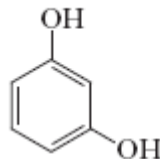
Fenolo



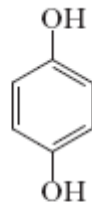
3-Metilfenolo
(*m*-Cresolo)



1,2-Benzendiolo
(Catecolo)

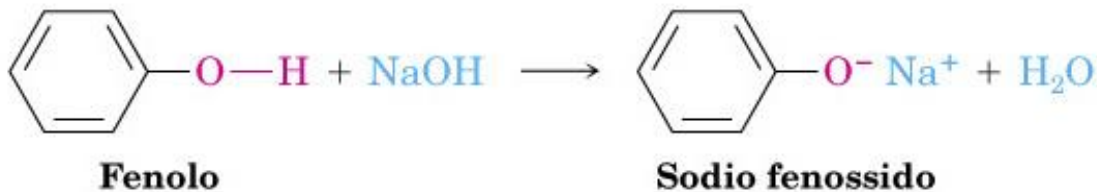


1,3-Benzendiolo
(Resorcinolo)



1,4-Benzendiolo
(Idrochinone)

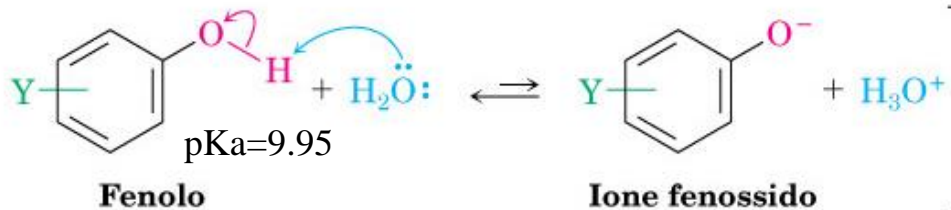
Il fenolo è un acido più forte degli alcol



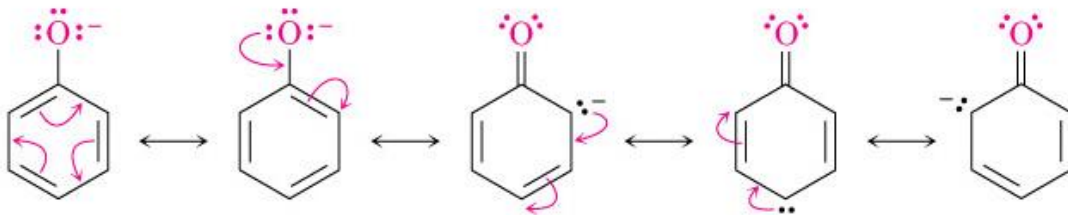
pKa=9.95

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

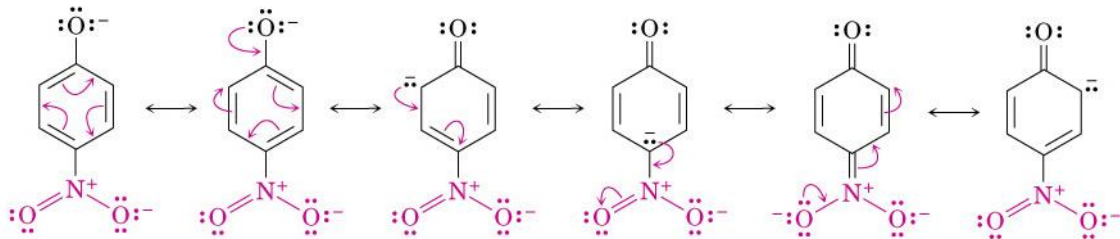
Il fenolo è un acido più forte degli alcol



Base coniugata
stabile per
risonanza



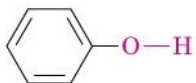
Gruppi elettron attrattori stabilizzano la base coniugata e aumentano l'acidità del fenolo



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

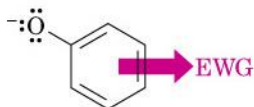
Perciò il *p*-nitro fenolo (pK_a=7.15)
è un acido più forte del fenolo

pK_a=9.95

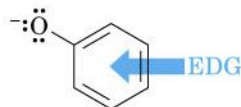


Fenolo

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

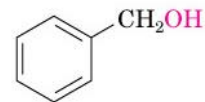


I gruppi elettrone-attrattori (EWG)
stabilizzano lo ione fenossido,
determinando così un aumento
dell'acidità del fenolo



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

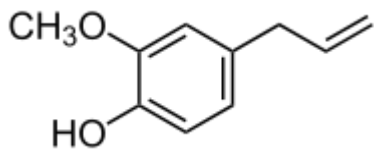
pKa



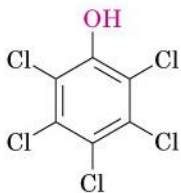
Alcol benzilico
(Fenil metanolo)

- **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

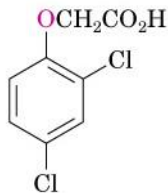
Derivati del fenolo nelle sostanze naturali



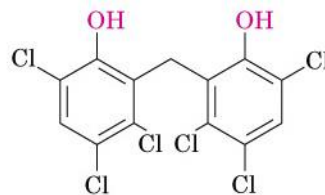
Eugenolo (componente principale olio aromatico chiodi di garofano, noce moscata, cannella)



Pentaclorofenolo
(conservante del legno)



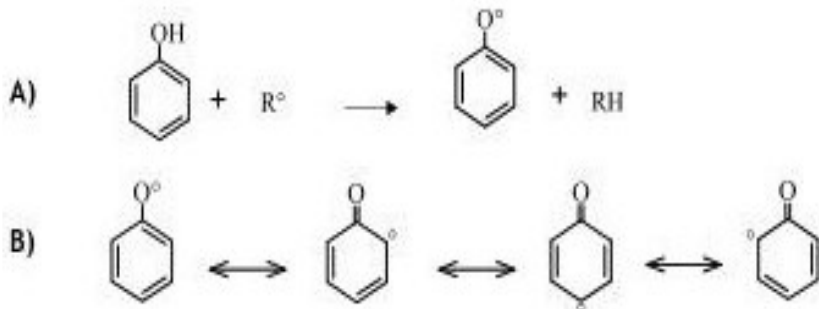
Acido 2,4-diclorofenossiacetico,
2,4-D (erbicida)



Esaclorofene
(antisettico)

Derivati fenolici come antiossidanti

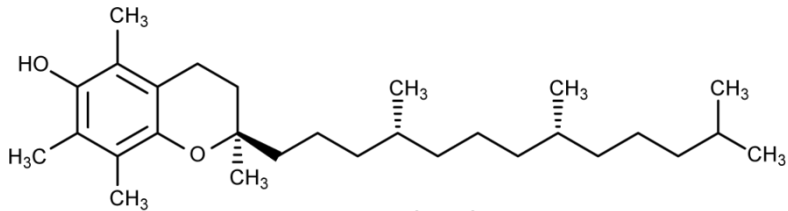
MECCANISMO ANTIOSSIDANTE



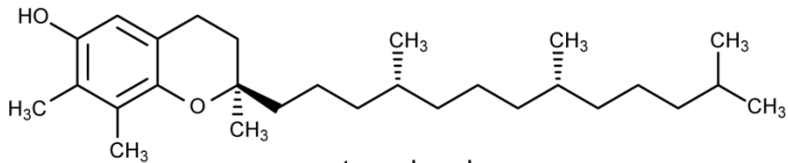
- Attraverso la rottura omolitica del legame, il gruppo fenolico cede l'atomo di idrogeno con l'elettrone spaiato al radicale, inattivandolo.
- L'elettrone spaiato del fenossiradicale formato si delocalizza sull'anello aromatico, stabilizzando la molecola e rendendola meno reattiva.

Derivati fenolici come antiossidanti

- Tocoferoli (Vitamina E)



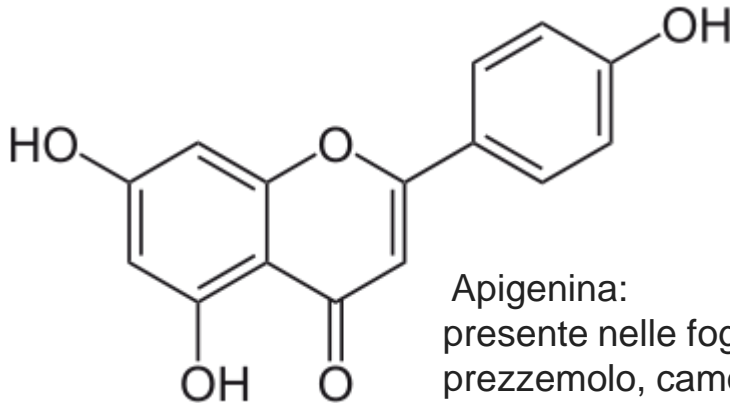
α -tocopherol



γ -tocopherol

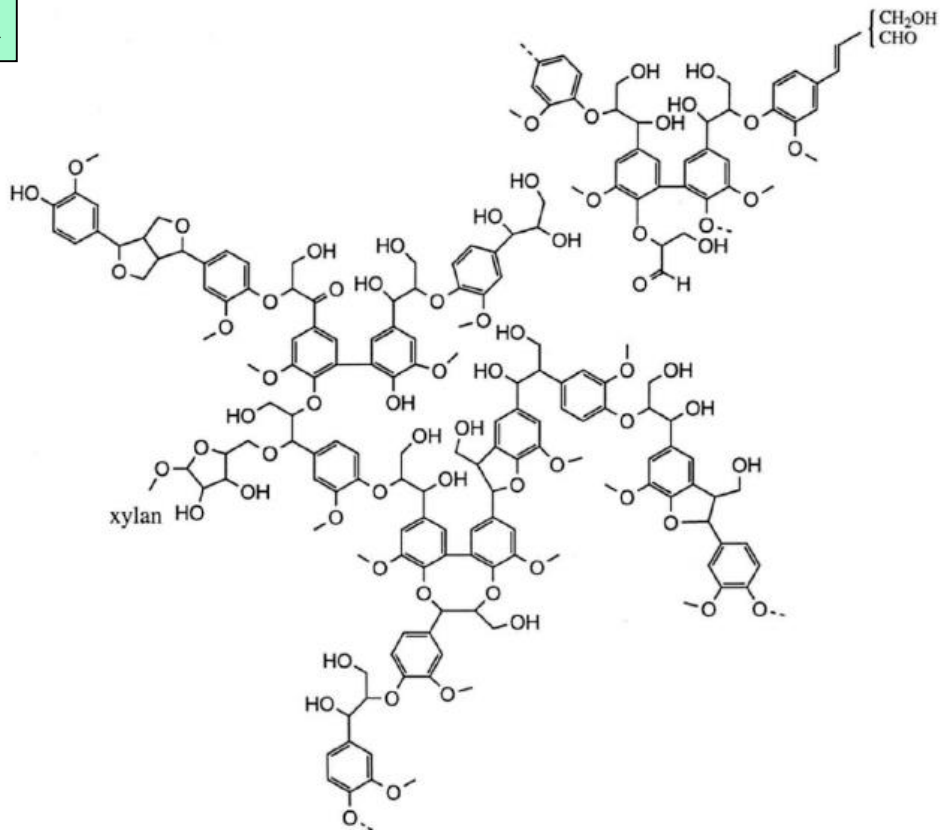
POLIFENOLI: presenti negli alimenti: flavonoidi, acidi fenolici, lignine

FLAVONOIDI (metaboliti secondari delle piante)



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

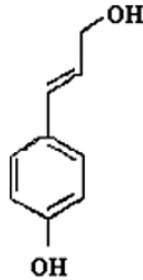
Lignina



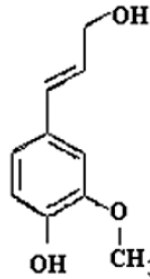
4. A structural model of softwood lignin according to Brunow *et al.*, 1998.

Lignina: precursori

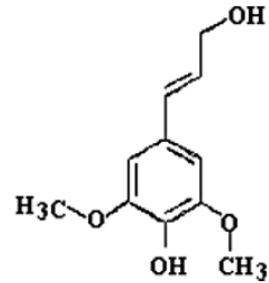
Nella lignina
formano
legami eterei
tramite
reazioni
radicaliche
catalizzate da
enzimi



p-cumaril
alcohol



Coniferil
alcohol

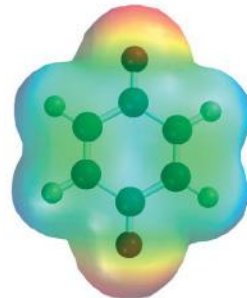
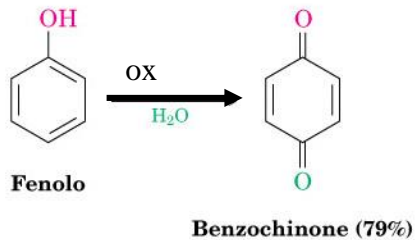


Sinapil
alcohol

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

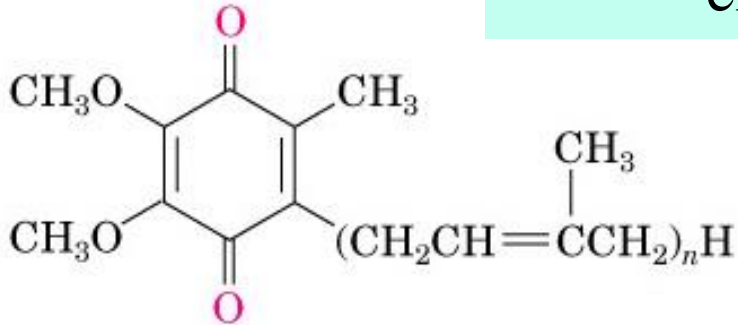
Benzochinoni: scavengers elettronici

I fenoli possono
essere ossidati a
benzochinoni



**Ubichinoni:
scavengers elettronici**

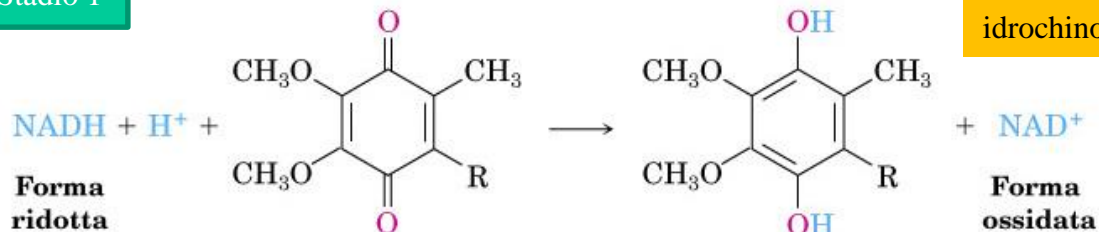
Le forme ossidate e ridotte vengono sfruttate nei sistemi biologici per trasferire elettroni



Ubichinoni ($n = 1-10$)

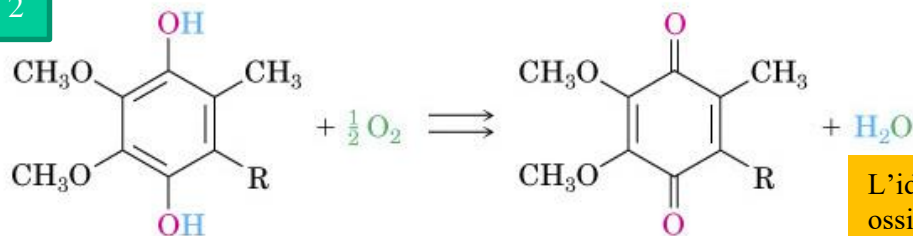
Ubichinoni: scavengers elettronici

Stadio 1



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