

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**

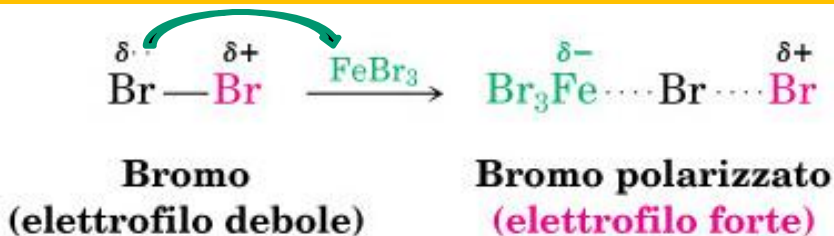
Sostituzione



Addizione



Sostituzione elettrofila aromatica: alogenazione

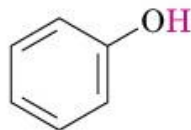
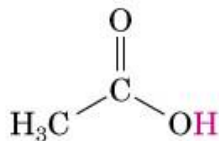


Ione bromonio: Br^+

Gli acidi di Lewis (FeBr_3) favoriscono
la formazione delle specie elettrofile

**Alcuni
acidi di
Lewis**

Alcuni donatori di protoni neutri:



Acido carbossilico

Fenolo

Alcol

Alcuni cationi:



Alcuni composti metallici:



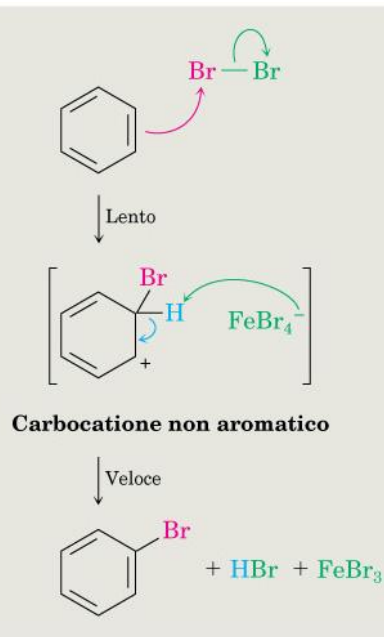
Meccanismo della sostituzione elettrofila aromatica: alogenazione



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

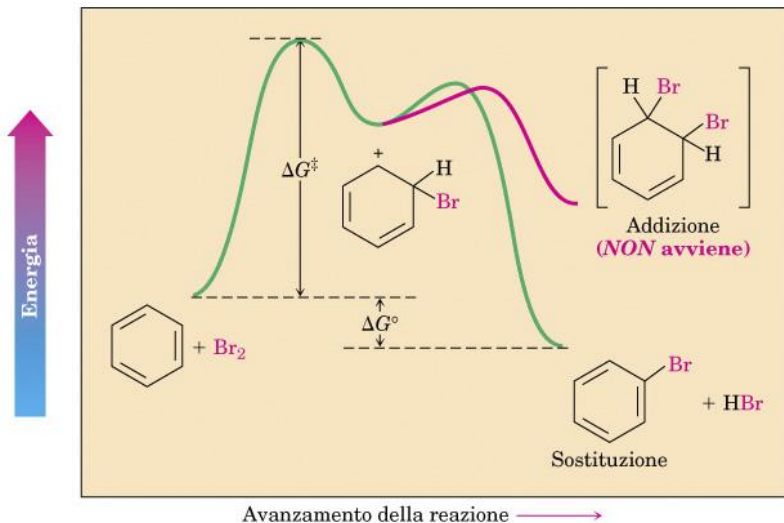
Una coppia di elettroni dell'anello benzenico attacca Br_2 formando un nuovo legame C—Br e lasciando un intermedio carbocationico non aromatico.

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.



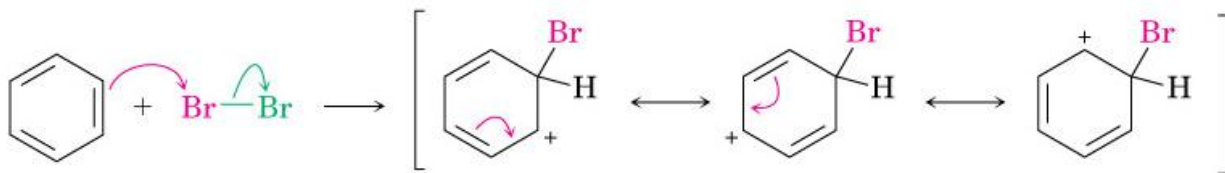
Meccanismo della sostituzione elettrofila aromatica

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

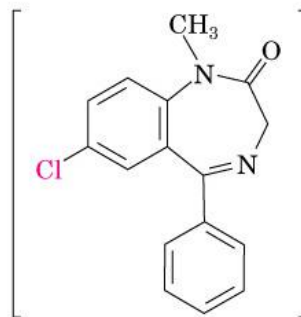
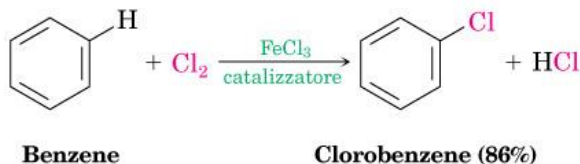


2 stadi e formazione di
intermedio carbocationico

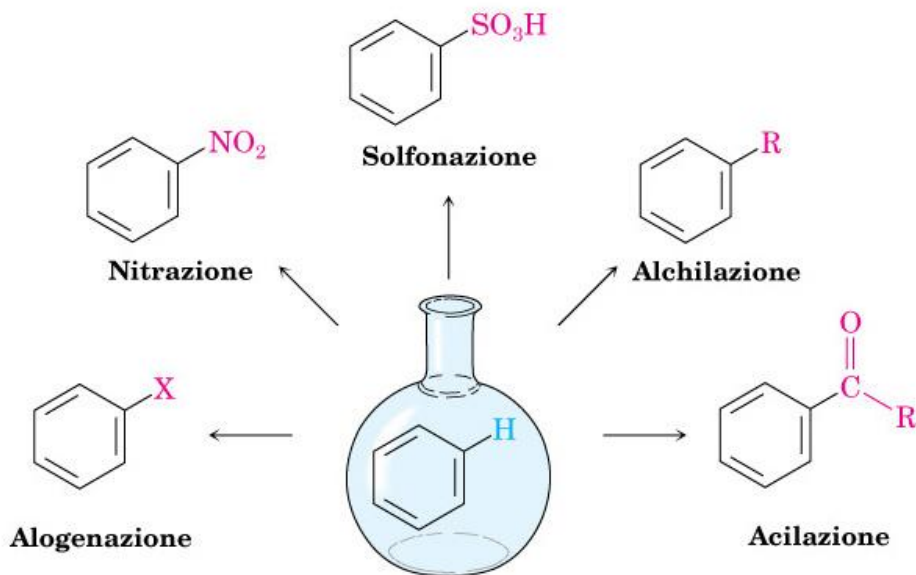
Il carbocatione è stabilizzato per risonanza: la velocità dell'intera reazione dipende dalla stabilità del carbocatione



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



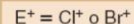
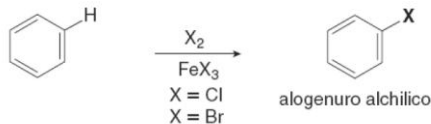
Il meccanismo delle ulteriori sostituzioni elettrofile aromatiche rimane lo stesso, cambia solo l'elettrofilo



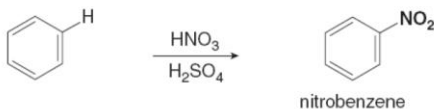
Reazione

Elettrofilo

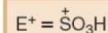
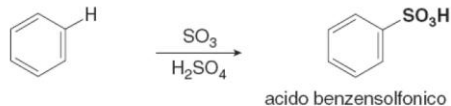
[1] Alogenazione – Sostituzione di H con X (Cl o Br)



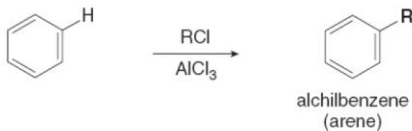
[2] Nitrazione – Sostituzione di H con NO₂



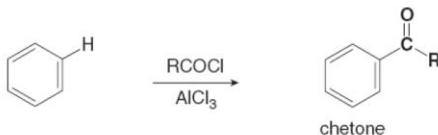
[3] Solfonazione – Sostituzione di H con SO₃H



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



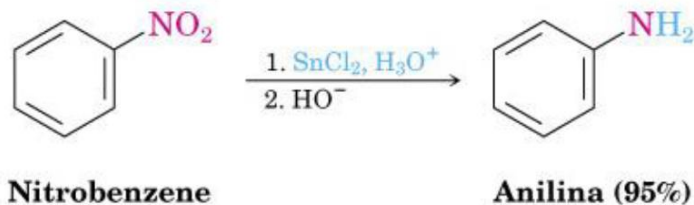
[5] Acilazione di Friedel-Crafts-Sostituzione di H con RCO



Non sono in programma

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

- 1) nitratura;**
- 2) riduzione**

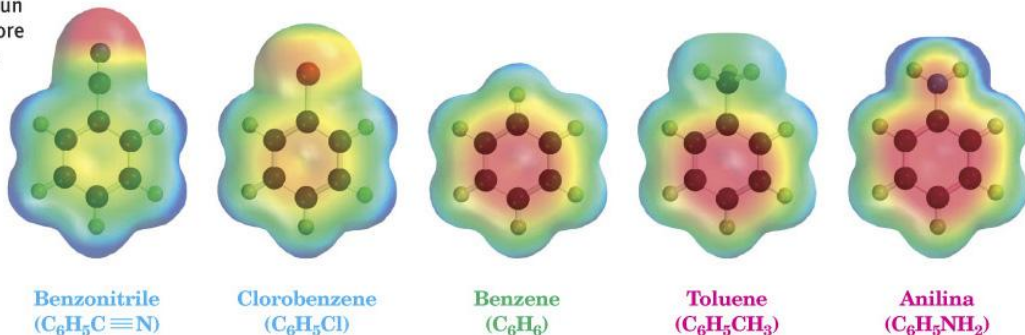


**Come procedono le sostituzioni
elettrofile aromatiche nel caso
in cui l'anello del benzene
presenti dei sostituenti?**

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).

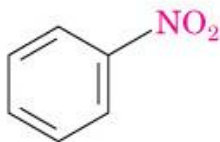


Anello povero di elettroni

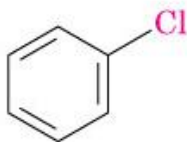
Anello ricco di elettroni

La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene

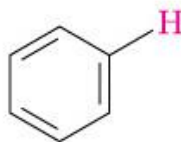
- diminuita da gruppi elettron attrattori (disattivanti)
- aumentata da gruppi elettron donatori (attivanti)



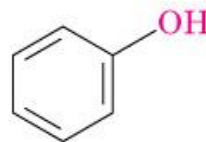
6×10^{-8}



0.033



1

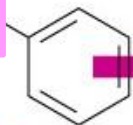


1000

Velocità relativa
della reazione
della nitrurazione



EWG



EWG

I gruppi elettron-attrattori (EWG)

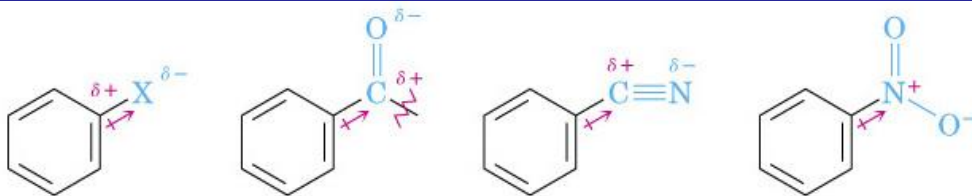
EDG



EDG

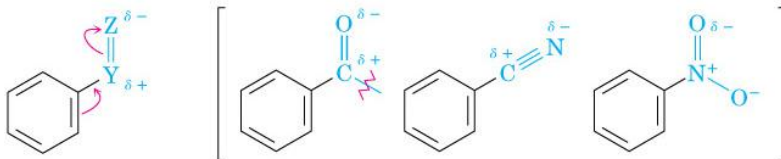
I gruppi elettron-donatori (EDG)

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



(X = F, Cl, Br, I)

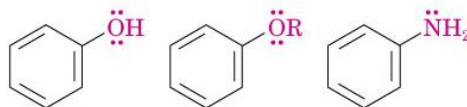
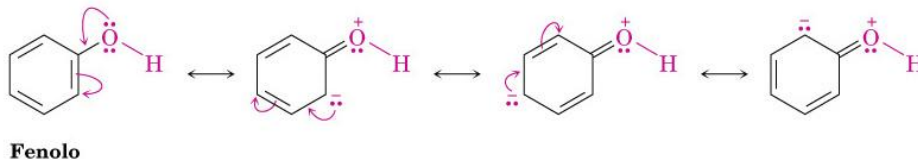
I sostituenti legati all'anello aromatico sono gruppi elettron-attrattori per effetto induttivo, a causa della polarità dei loro legami.



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

Gruppi e- donatori, attivanti

Esiste un effetto induttivo ma anche un effetto di risonanza che prevale



Teoria dell'orientamento

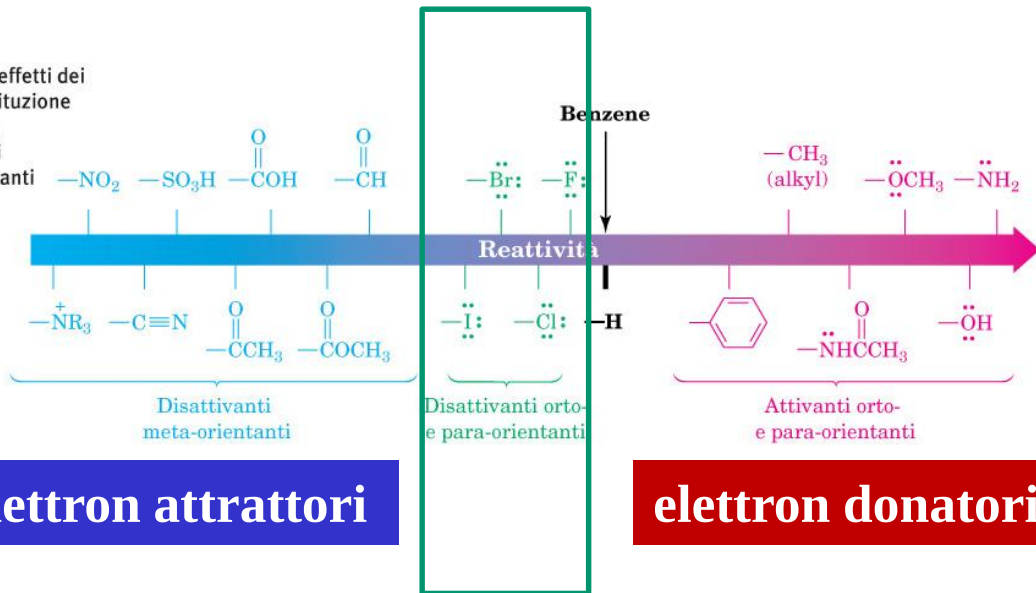
La velocità delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica viene

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

FIGURA 16.10

Classificazione degli effetti dei sostituenti nella sostituzione elettrofila aromatica.

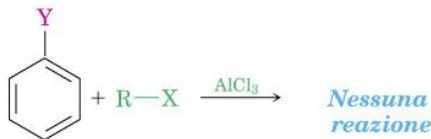
Tutti i gruppi attivanti sono orto-para orientanti e tutti i gruppi disattivanti, ad eccezione degli alogeni, sono meta-orientanti. Gli alogeni hanno un comportamento singolare, essendo disattivanti, ma orto-para orientanti.



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

Se l'anello aromatico è sostituito da un gruppo elettron 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 sostituyente 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 $\text{Y} = -\overset{+}{\text{N}}\text{R}_3, -\text{NO}_2, -\text{CN},$
 $-\text{SO}_3\text{H}, -\text{CHO}, -\text{COCH}_3,$
 $-\text{CO}_2\text{H}, -\text{CO}_2\text{CH}_3$
 $(-\text{NH}_2, -\text{NHR}, -\text{NR}_2)$

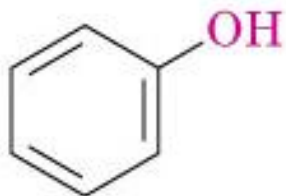
Esempi di sostituzione elettrofila aromatica su benzeni sostituiti

**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

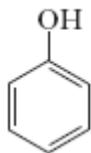
	Acido	Formula	pK_a	Base coniugata	
Acido più debole  Acido più forte	Etano	CH_3CH_3	51	$CH_3CH_2^-$	Base forte  Base debole
	Etilene	$CH_2=CH_2$	44	$CH_2=CH^-$	
	Ammoniaca	NH_3	38	NH_2^-	
	Idrogeno	H_2	35	H^-	
	Acetilene	$HC \equiv CH$	25	$HC \equiv C^-$	
	Etanolo	CH_3CH_2OH	15.9	$CH_3CH_2O^-$	
	Acqua	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 cloridrico	HCl	-7	Cl^-	
	Acido bromidrico	HBr	-8	Br^-	
	Acido iodidrico	HI	-9	I^-	

Fenolo

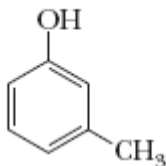


Fenolo: p.e. = 181.7°C

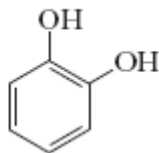
Derivati del Fenolo



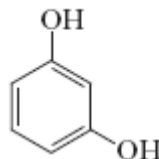
Fenolo



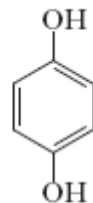
3-Metilfenolo
(*m*-Cresolo)



1,2-Benzendiolo
(Catecolo)

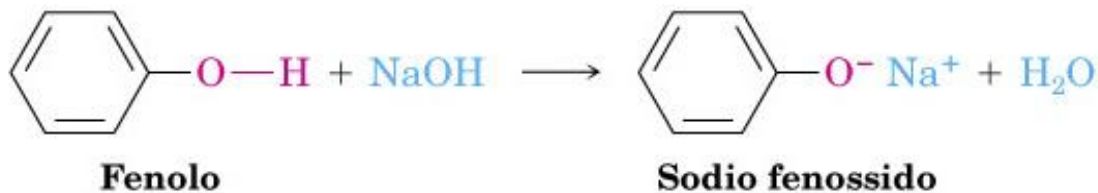


1,3-Benzendiolo
(Resorcinolo)



1,4-Benzendiolo
(Idrochinone)

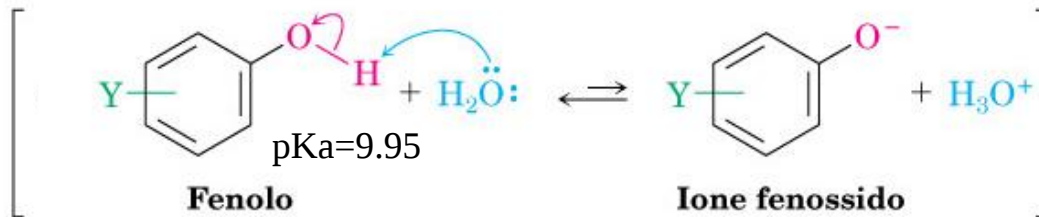
Il fenolo è un acido più forte degli alcol



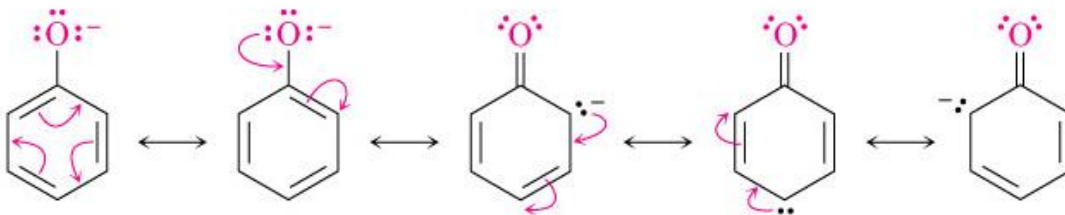
pK_a=9.95

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

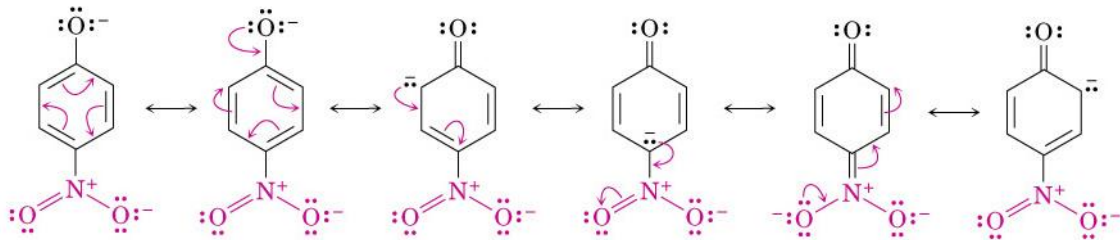
Il fenolo è un acido più forte degli alcol



Base coniugata
stabile per
risonanza



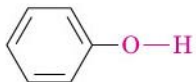
Gruppi elettron attrattori stabilizzano la base coniugata e aumentano l'acidità del fenolo



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

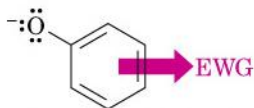
Perciò il *p*-nitro fenolo ($\text{pK}_a=7.15$)
è un acido più forte del fenolo

$\text{pK}_a=9.95$



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**

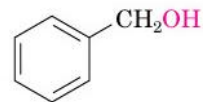


I gruppi elettron-attrattori (EWG)
stabilizzano lo ione fenossido,
determinando così un aumento
dell'acidità del fenolo



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

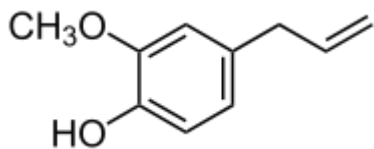
pKa



Alcol benzilico
(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

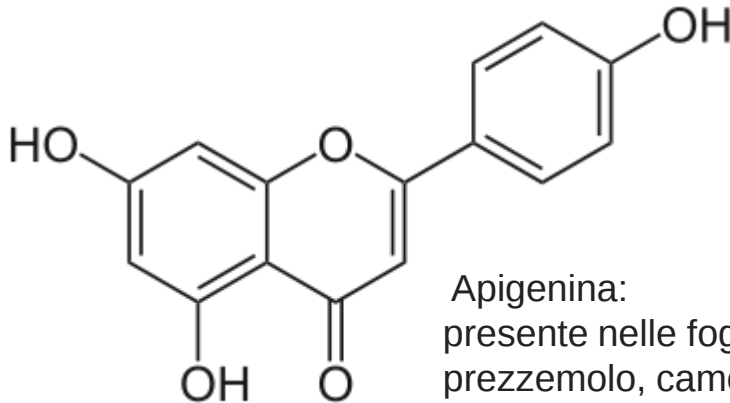
Derivati del fenolo nelle sostanze naturali



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

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

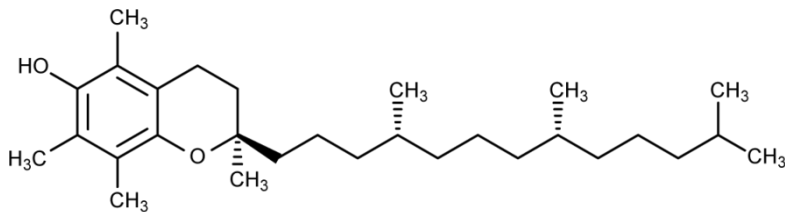
FLAVONOIDI (metaboliti secondari delle piante)



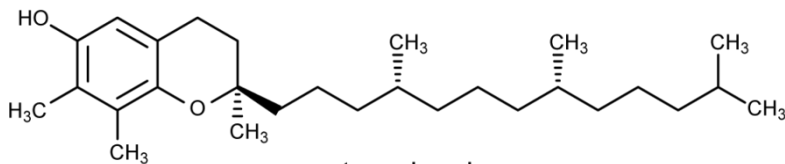
Apigenina:
presente nelle foglie di sedano,
prezzemolo, camomilla. Proprietà
spasmolitiche.

Derivati fenolici come antiossidanti

- Tocoferoli (Vitamina E)



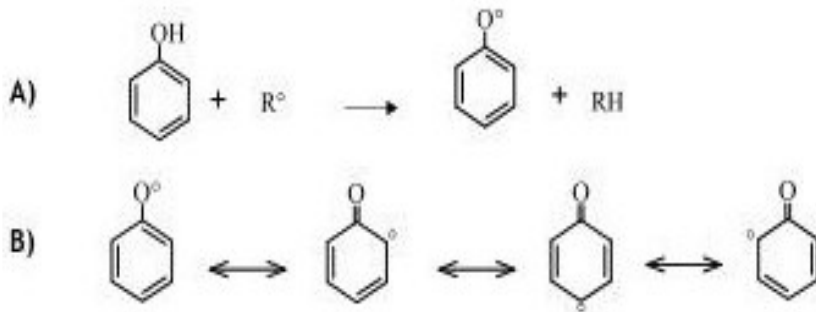
α -tocopherol



γ -tocopherol

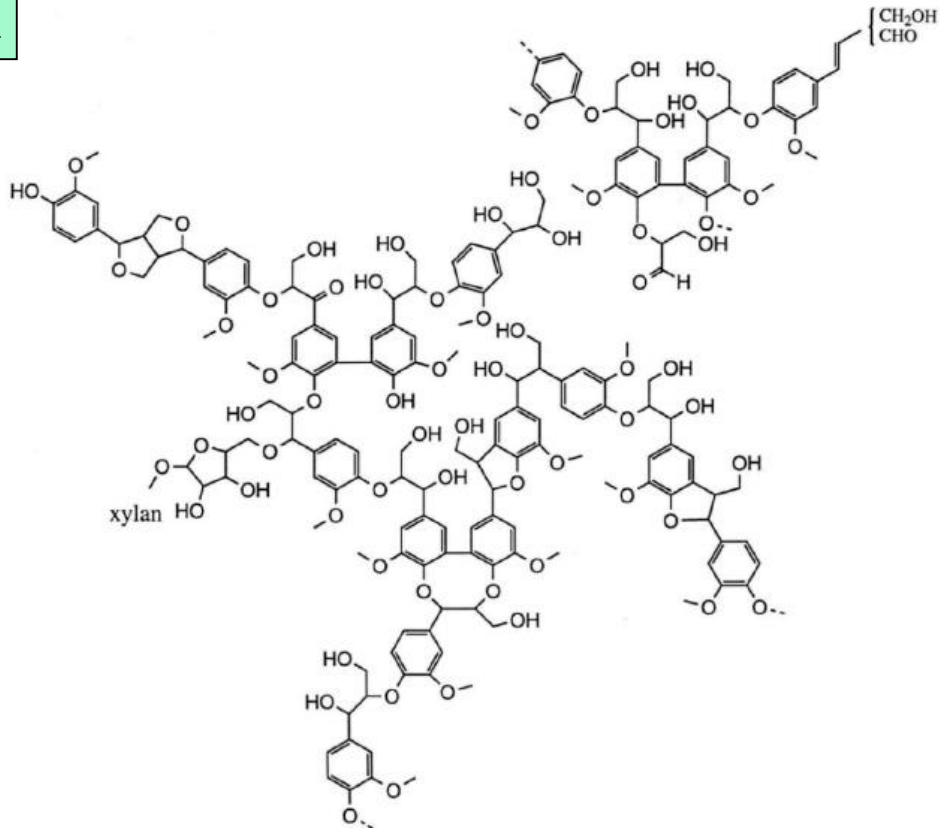
Derivati fenolici come antiossidanti

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.

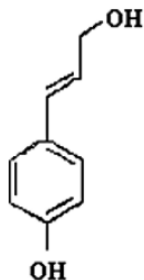
Lignina



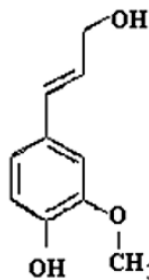
4. A structural model of softwood lignin according to Brunow *et al.*, 1998.

Lignina: precursori

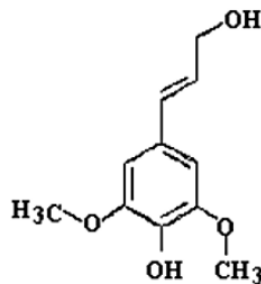
Nella lignina
formano
legami eterei
tramite
reazioni
radicaliche
catalizzate da
enzimi



p-cumaril
alcohol



Coniferil
alcohol

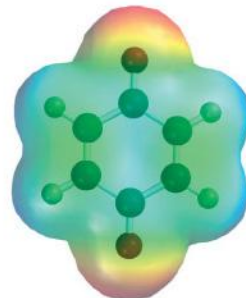
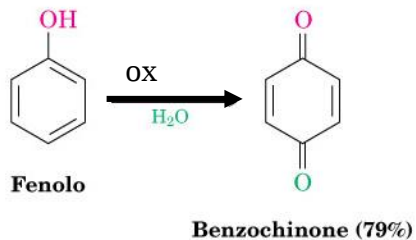


Sinapil
alcohol

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

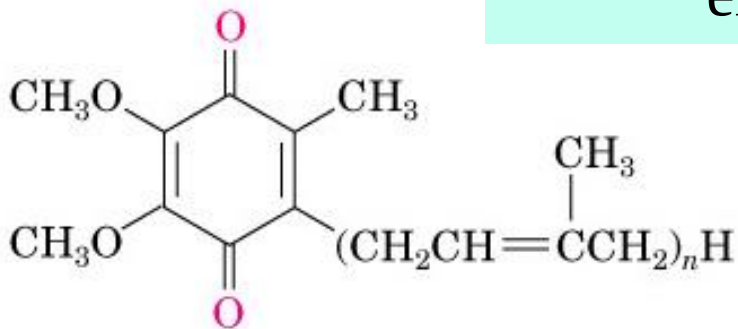
Benzochinoni: scavengers elettronici

I fenoli possono
essere ossidati a
benzochinoni



Ubichinoni: scavengers elettronici

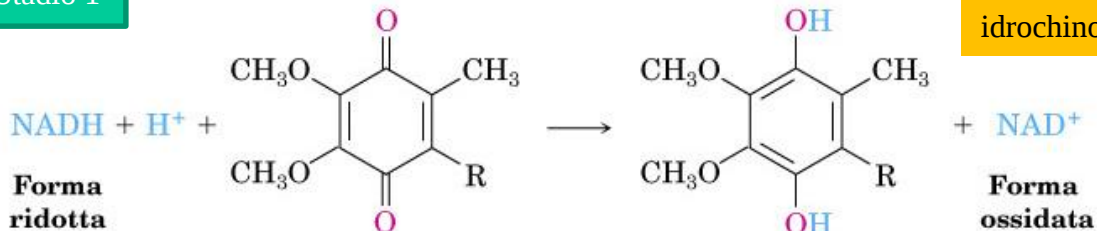
Le forme ossidate e ridotte vengono sfruttate nei sistemi biologici per trasferire elettroni



Ubichinoni ($n = 1-10$)

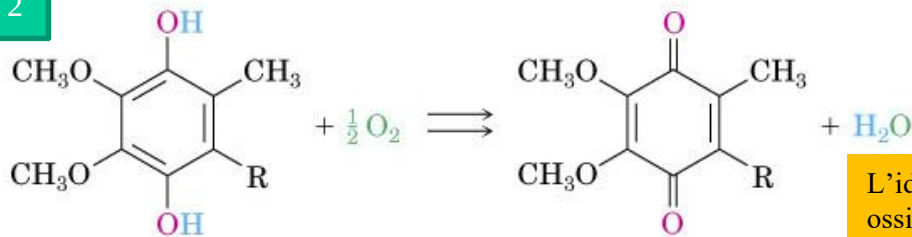
Ubichinoni: scavengers elettronici

Stadio 1



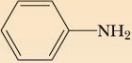
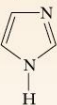
Trasferimento di elettroni dal NADH al benzochinone che si trasforma in idrochinone

Stadio 2



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

**Le ammine
aromatiche sono
basi più deboli
rispetto alle
ammine alifatiche**

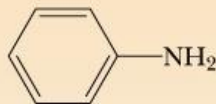
Ammina	Struttura	pK _a <i>Acido coniugato</i>
Ammoniaca	NH ₃	9.26
Ammine primarie		
metilammina	CH ₃ NH ₂	10.64
etilammina	CH ₃ CH ₂ NH ₂	10.81
cicloesilammina	C ₆ H ₁₁ NH ₂	10.66
Ammine secondarie		
dimetilammina	(CH ₃) ₂ NH	10.73
dietilammina	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	10.98
Ammine terziarie		
trimetilammina	(CH ₃) ₃ N	9.81
triethylammina	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	10.75
Ammine aromatiche		
anilina		4.63
4-metilnilina		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 e gli eterocicli aromatici azotati sono basi più deboli rispetto alle ammine alifatiche

Ammine aromatiche

anilina



4-metilanilina



4-cloroanilina



4-nitroanilina



pK_a
acido coniugato

4.63

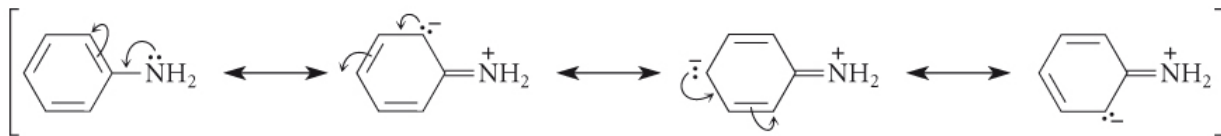
5.08

4.15

1.0

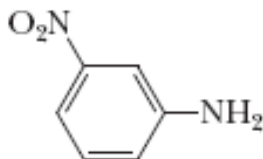
Perché l'anilina è una base più debole rispetto alle ammine alifatiche?

Il doppietto si può delocalizzare all'interno dell'anello e quindi è stabilizzato: base debole

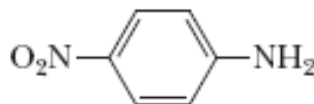


Il gruppo nitro è elettron attrattore e attira il doppietto dell' N dell'anilina.

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



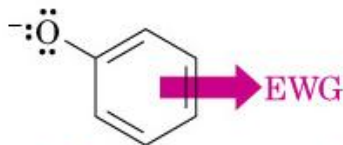
3-Nitroanilina
 pK_a 2.47



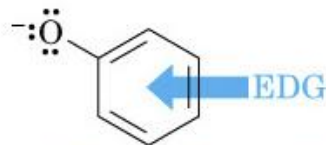
4-Nitroanilina
 pK_a 1.0

Acidità degli Acidi coniugati

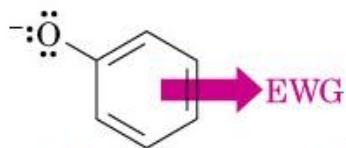
- **Gruppi elettron attrattori stabilizzano il doppietto elettronico e diminuiscono la reattività basica**
- **Gruppi elettron donatori destabilizzano la base e la rendono più reattiva**



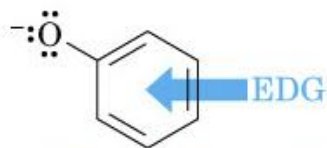
I gruppi elettron-attrattori (EWG)



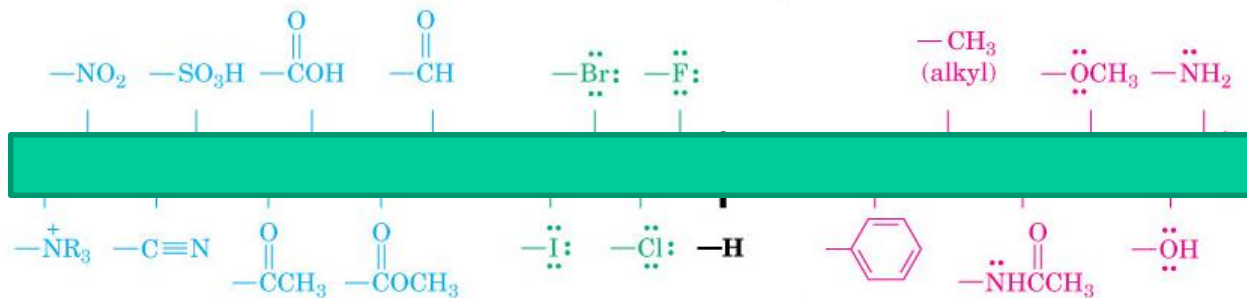
I gruppi elettron-donatori (EDG)



I gruppi elettron-attrattori (EWG)



I gruppi elettron-donatori (EDG)



elettron attrattori

elettron donatori