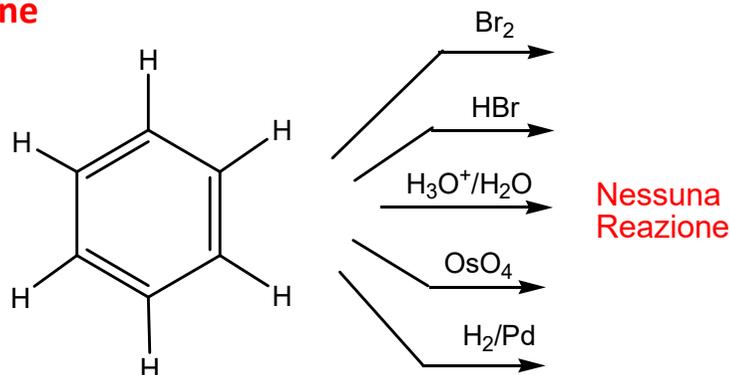


# Il Benzene e i Composti Aromatici

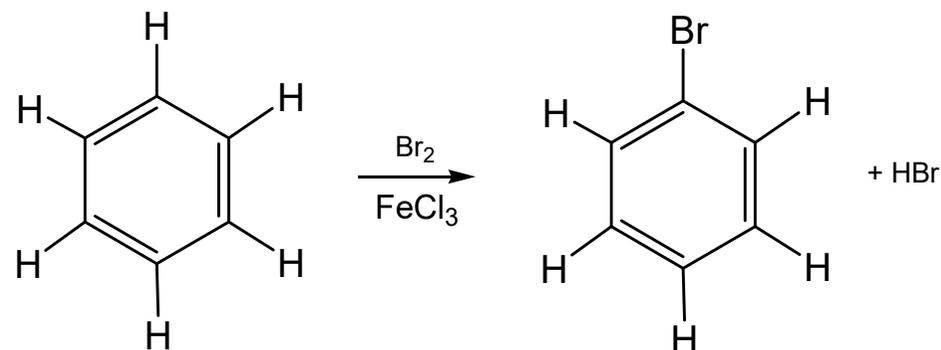
Sono idrocarburi ciclici, insaturi e con un comportamento molto diverso dagli alcheni.

Il **benzene**  $C_6H_6$ , uno di questi, è un ciclo a 6 atomi di carbonio con tre doppi legami C=C.

## Benzene

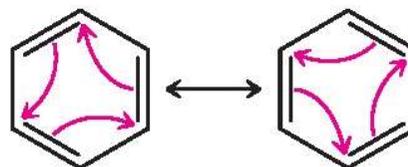


Benzene NON da nessuna delle reazioni tipiche degli alcheni. Molto meno reattivo.



Benzene quando reagisce dà la **sostituzione** invece dell'addizione (in presenza di un acido di Lewis).

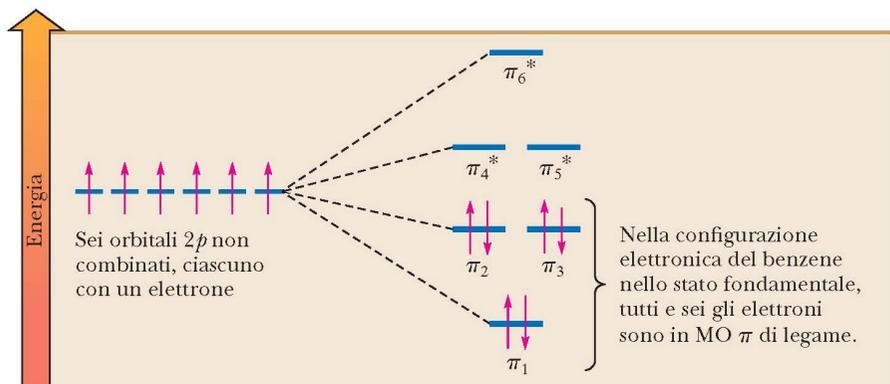
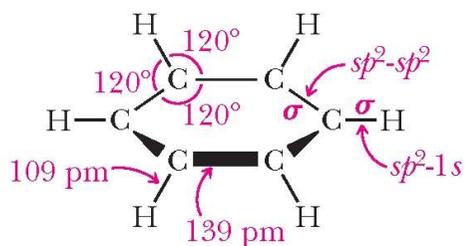
Tutti i legami C-H sono equivalente e tutti i C-C sono lunghi uguali. Dopo diversi modelli proposti, Kekulé nel 1865 propose una struttura ciclica con tre doppi legami coniugati in **equilibrio** con una analoga. In realtà, la struttura del Benzene deve essere interpretata come **un ibrido tra due strutture** di risonanza, anche se una descrizione corretta prevede l'uso degli Orbitali Molecolari.



**FIGURA 18.4** Il benzene come ibrido di due strutture limite equivalenti.

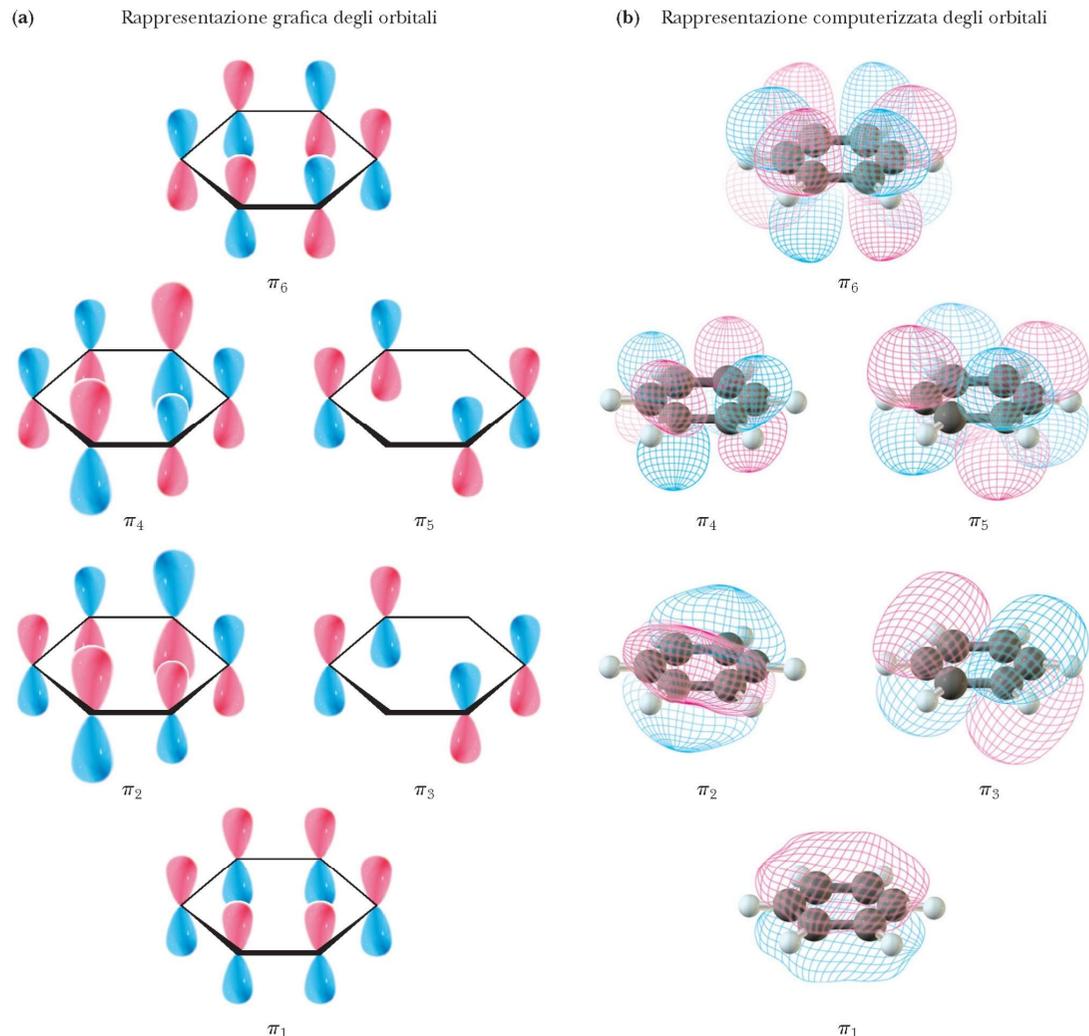
Come mai allora non reagisce come alcheni?

# Modello dell'Orbitale Molecolare



Secondo teoria MO, i sei elettroni del benzene occupano i tre orbitali di legame  $\pi$  del benzene che sono a livello energetico inferiore rispetto all'energia dei 6 elettroni negli orbitali atomici  $p$  non combinati. Di qui la ragione della stabilità del benzene.

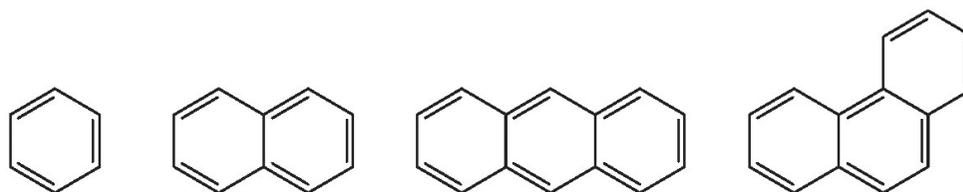
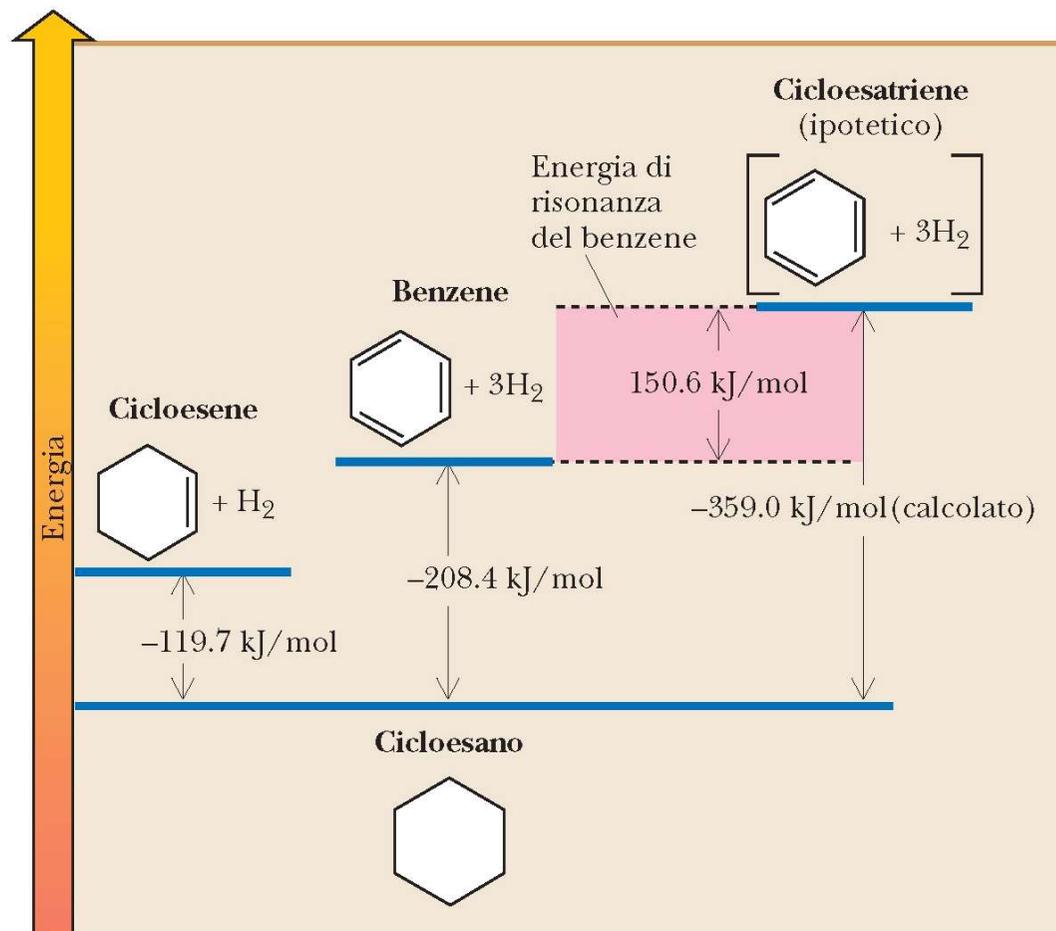
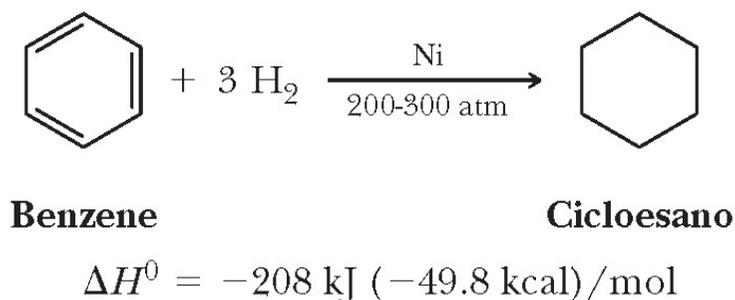
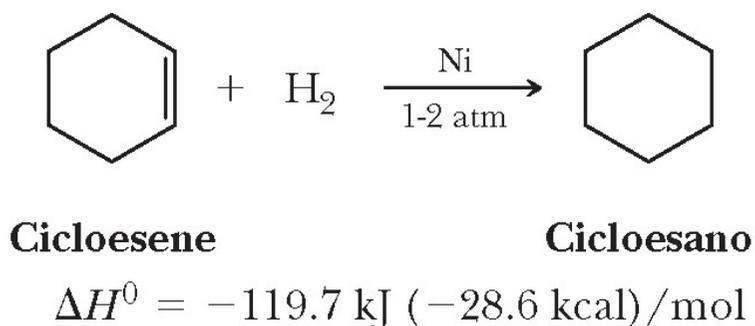
Agli orbitali molecolari della nuvola  $\pi$  del benzene, solitamente si associa la forma a toroide dell'orbitale molecolare  $\pi_1$ .



**FIGURA 18.3** Orbitali del sistema  $\pi$  del benzene. (a) Rappresentazione dei sei orbitali calcolati usata abitualmente dai chimici. Questa rappresentazione mette in evidenza come le varie combinazioni di orbitali  $2p$  paralleli portino al sistema  $\pi$  del benzene. (b) Rappresentazione grafica computerizzata degli orbitali. I tre orbitali a energia più bassa sono occupati dai sei elettroni (vedi Figura 18.2). L'orbitale a energia più bassa corrisponde all'immagine che normalmente viene proposta per il sistema  $\pi$  del benzene: un toroide di densità elettronica sopra e sotto il piano dell'anello.

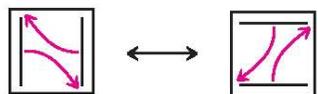
## Energia di risonanza dei sistemi aromatici

Quindi, sperimentalmente, si osserva che la struttura del benzene è sensibilmente più stabile rispetto a quella di una ipotetica molecola in cui non vi sia risonanza. Ma quanto più stabile?

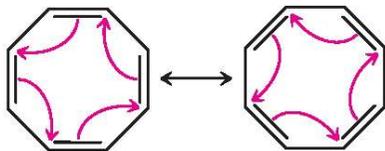


	Benzene	Naftalene	Antracene	Fenantrene
Energia di risonanza [kJ (kcal)/mol]	151 (36)	255 (61)	347 (83)	381 (91)

NON tutti i sistemi ciclici e coniugati sono aromatici. Per esempio



Il **ciclobutadiene** come ibrido di due strutture di risonanza equivalenti



Il **cicloottatetraene** come ibrido di due strutture di risonanza equivalenti

Questi sono molto reattivi e instabili (contrario al concetto di aromaticità)

## Criteri di Hückel per l'aromaticità

Tutti devono essere soddisfatti contemporaneamente

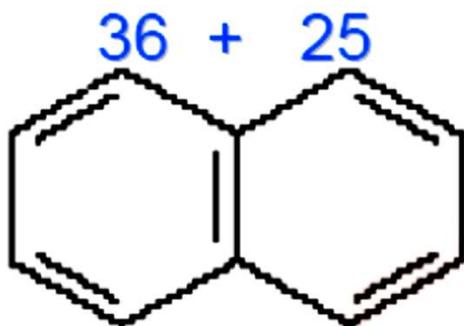
1. Essere **ciclico**
2. Avere **un orbitale 2p** per ogni atomo dell'anello
3. Essere **planare** (per favorire la sovrapposizione orbitali 2p)
4. Avere **(4n+2) elettroni  $\pi$**  distribuiti su tutto l'anello

Sono invece **antiaromatici** i sistemi cicli **planari** che possiedono solo **4n elettroni  $\pi$** .

Sono molto reattivi

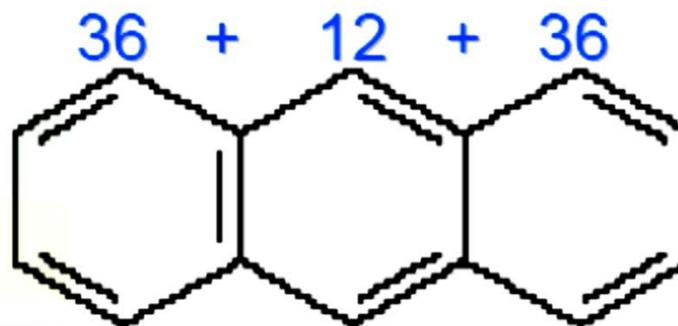
# Composti aromatici policiclici

$$E_{\text{ris}} = 61 \text{ kcal/mol}$$

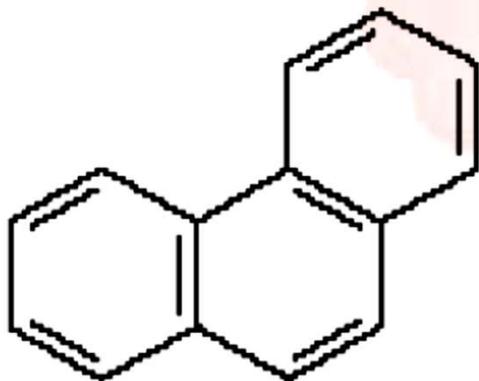


naftalene

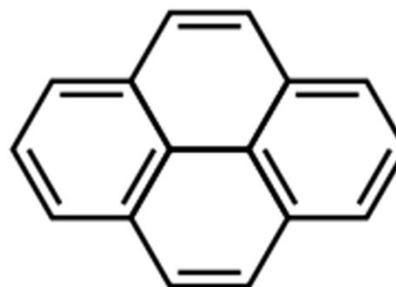
$$E_{\text{ris}} = 84 \text{ kcal/mol}$$



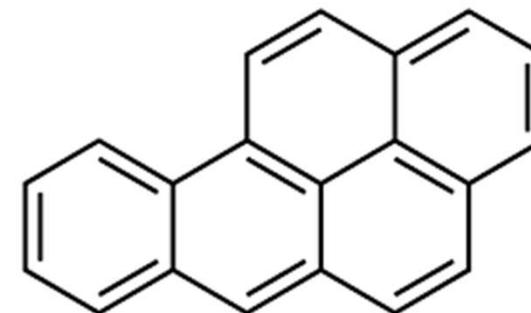
antracene



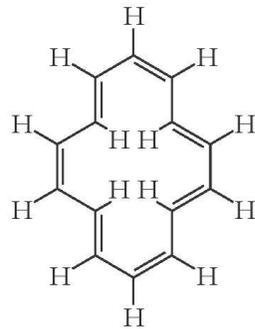
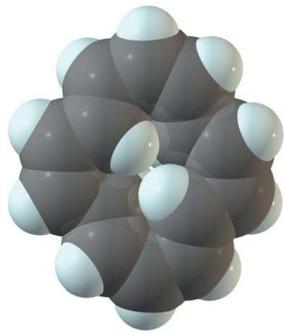
fenantrene



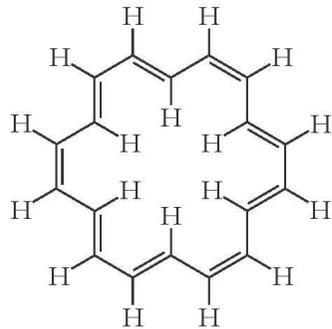
pirene



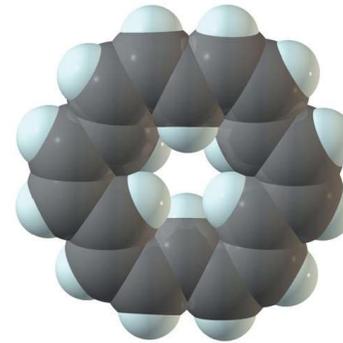
benzo[a]pirene



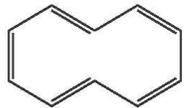
[14]Annulene  
(aromatico)



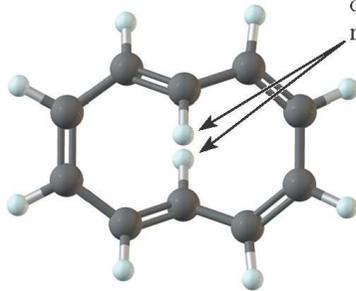
[18]Annulene  
(aromatico)



«Quasi planari» sono  
**aromatici**



[10]Annulene



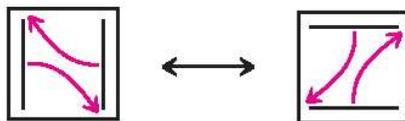
Vista dall'alto

La repulsione tra questi due idrogeni  
 costringe l'anello in una conformazione  
 non planare

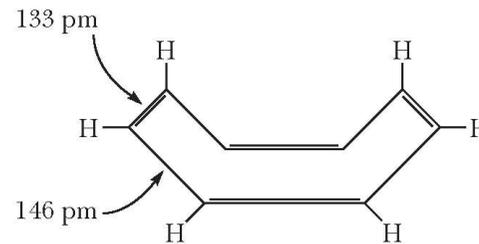


Vista da un vertice

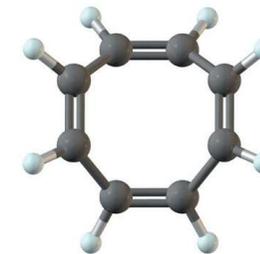
Molto lontano dalla  
 planarità. Anche se ha 10  
 elettroni  $\pi$ , **NON aromatico**.  
 E infatti reagisce come  
 alcheni



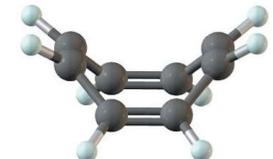
«Quasi planari»,  $4n$  elettroni  $\pi$ ,  
**ANTIaromatico**



1,3,5,7-Cicloottatetraene  
 (conformazione a vasca con legami  
 singoli e doppi alternati)



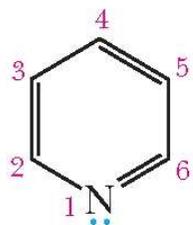
Vista dall'alto



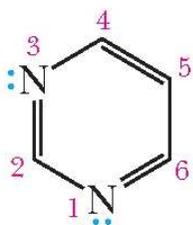
Vista da un vertice

$4n$  elettroni  $\pi$ , ma **NON è PLANARE**  
**NON aromatico**

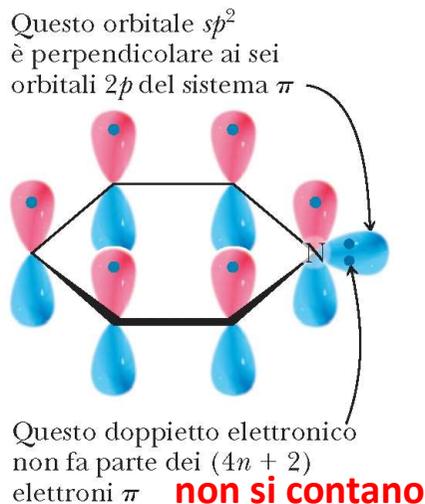
# Composti eterociclici



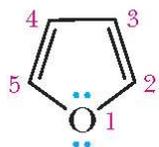
**Piridina**



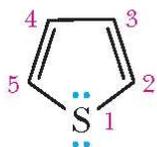
**Pirimidina**



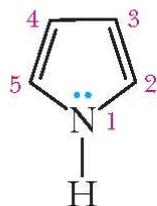
1. Essere **ciclico**
2. Avere **un orbitale 2p** per ogni atomo
3. Essere **planare**
4. Avere  **$(4n+2)$  elettroni  $\pi$**



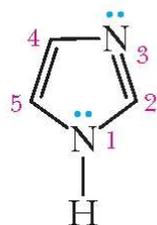
**Furano**



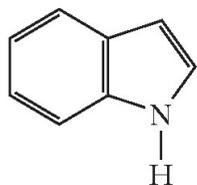
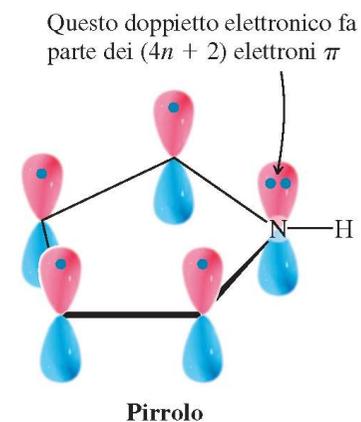
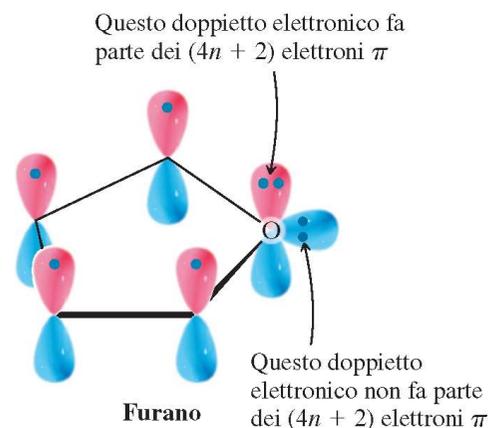
**Tiofene**



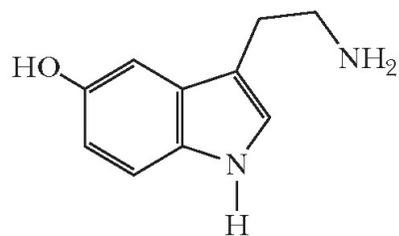
**Pirrolo**



**Imidazolo**



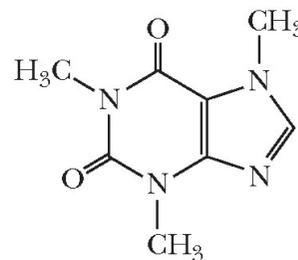
**Indolo**



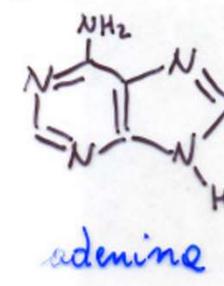
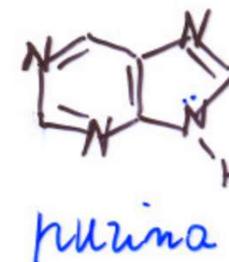
**Serotonina**  
(un neurotrasmettitore)



**Purina**



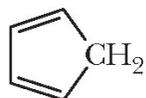
**Caffeina**



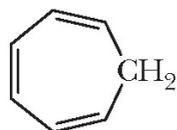
## Ioni di idrocarburi ciclici



Ciclopropene



Ciclopentadiene

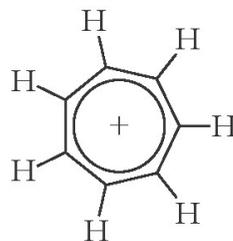
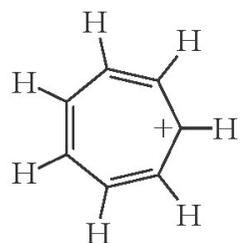


Cicloeptatriene

### NON aromatici

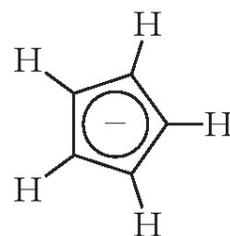
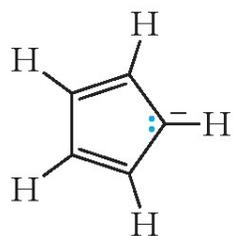
C sp<sup>3</sup> non ha orbitale 2p

### Catione tropilio

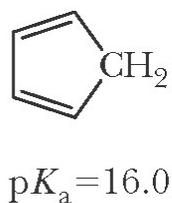


Catione cicloeptatrienilico

### Anione ciclopentadienile



Anione ciclopentadienilico



+ NaOH

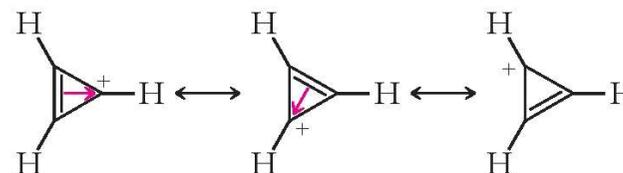


+ H<sub>2</sub>O

pK<sub>a</sub>=15.7

$$pK_{eq} = -0.3$$

$$K_{eq} = 0.50$$



Catione ciclopropenilico

(ibrido di tre strutture di risonanza equivalenti)

### aromatici

C sp<sup>2</sup>, planare con orbitale 2p vuoto

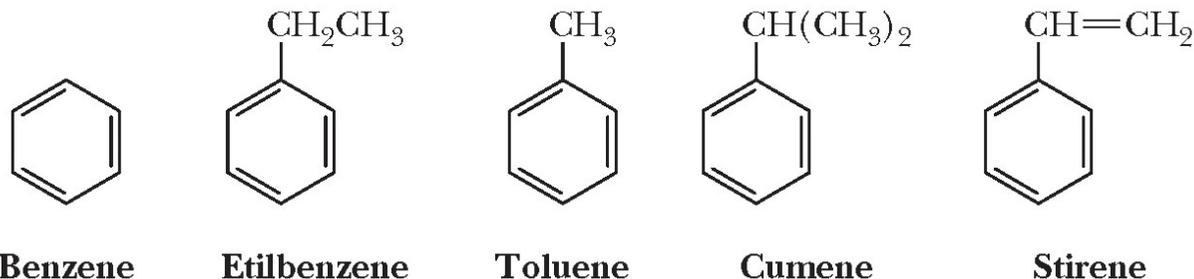
### aromatici

C sp<sup>2</sup>, planare con orbitale 2p vuoto  
4n+2 elettroni

### aromatici

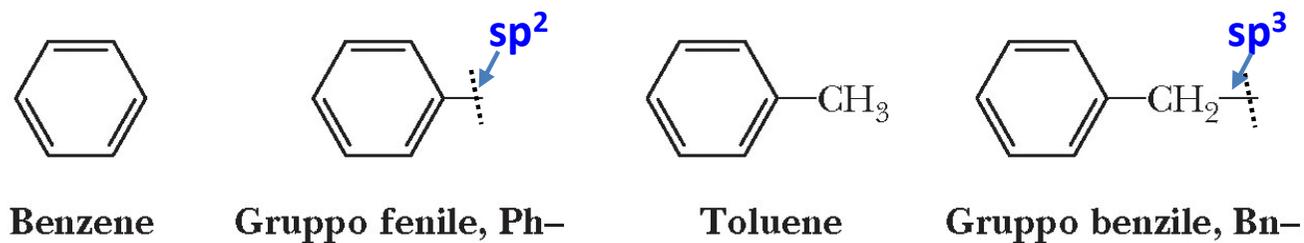
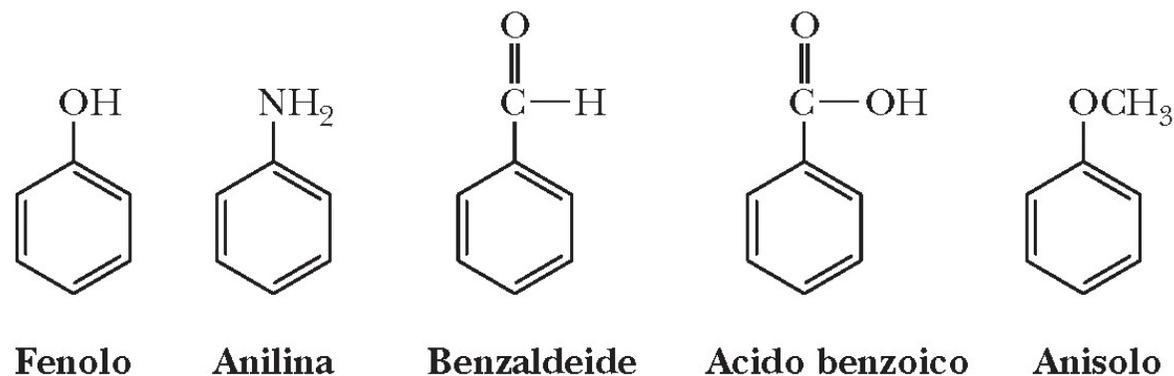
C sp<sup>2</sup>, planare con orbitale 2p con 2 e<sup>-</sup>  
4n+2 elettroni

# NOMENCLATURA: la IUPAC mantiene molti nomi comuni



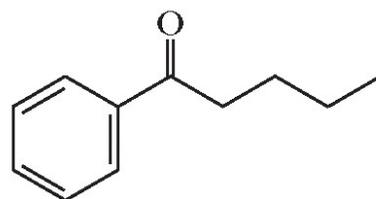
## Alchilbenzeni

## Benzeni sostituiti

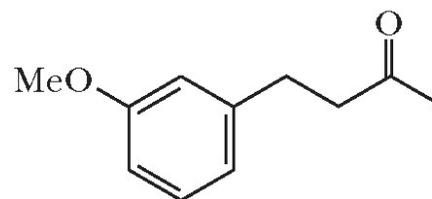


## Sostituenti con benzene

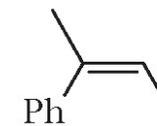
## Esempi



1-Fenil-1-pentanone



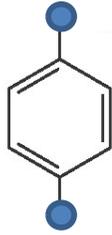
4-(3-Metossifenil)-2-butanone



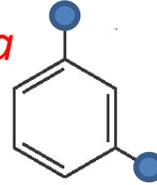
(Z)-2-Fenil-2-butene

# Benzeni disostituite

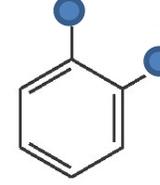
1,2-di  
*orto-*  
*o-*



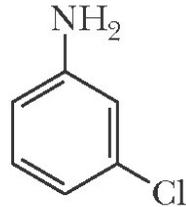
1,3-di  
*Meta*  
*m-*



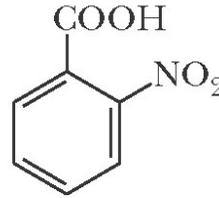
1,4-di  
*Para*  
*p-*



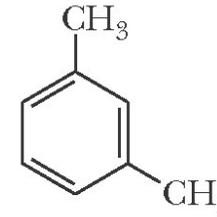
**4-Bromotoluene**  
(*p*-Bromotoluene)



**3-Chloroanilina**  
(*m*-Cloroanilina)



**Acido 2-nitrobenzoico**  
(Acido *o*-nitrobenzoico)



***m*-Xilene**



**1-Cloro-4-etilbenzene**  
(*p*-Cloroetilbenzene)



**1-Bromo-2-nitrobenzene**  
(*o*-Bromonitrobenzene)

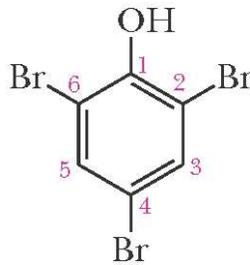


**1,3-Dinitrobenzene**  
(*m*-Dinitrobenzene)

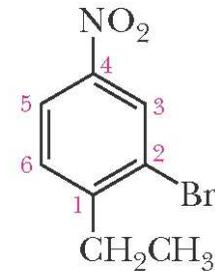
## Benzeni polisostituiti



**4-Cloro-2-nitrotoluene**



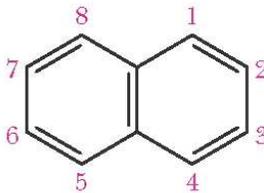
**2,4,6-Tribromofenolo**



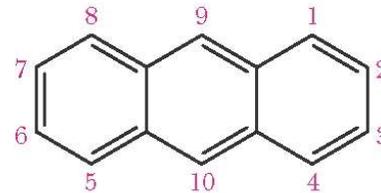
**2-Bromo-1-etil-4-nitrobenzene**

se uno dei sostituenti definisci  
un aromatico «notevole»

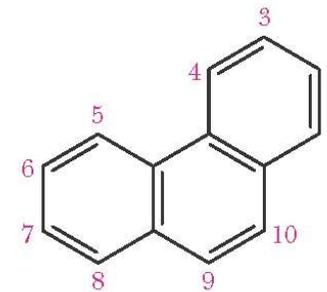
## Idrocarburi policiclici aromatici



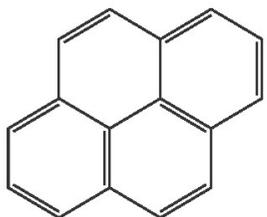
**Naftalene**



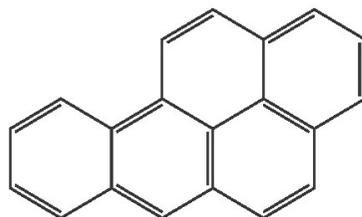
**Antracene**



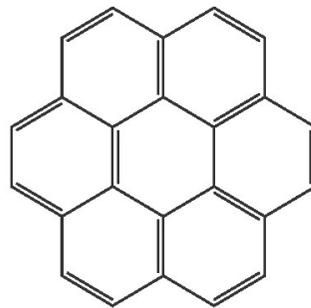
**Fenantrene**



**Pirene**

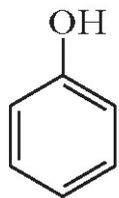


**Benzo[a]pirene**

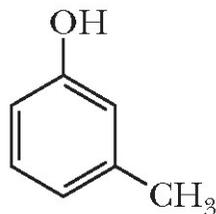


**Coronene**

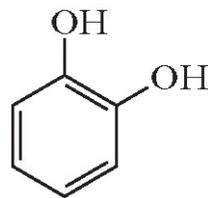
# Fenoli: particolarmente importanti come intermedi



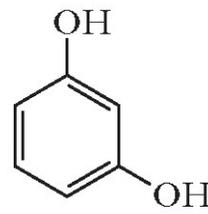
Fenolo



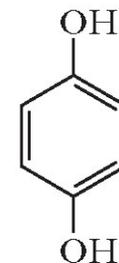
3-Metilfenolo  
(*m*-Cresolo)



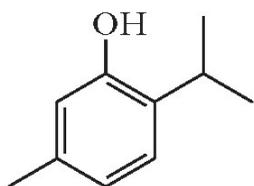
1,2-Benzendiolo  
(Catecolo)



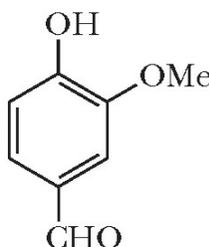
1,3-Benzendiolo  
(Resorcinolo)



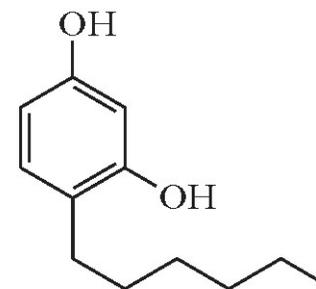
1,4-Benzendiolo  
(Idrochinone)



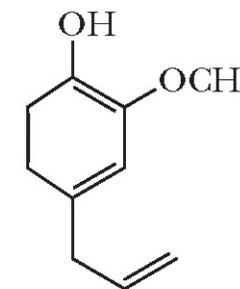
2-Isopropil-5-metilfenolo  
(Timolo)



4-Idrossi-3-metossibenzaldeide  
(Vanillina)



Esiresorcinolo

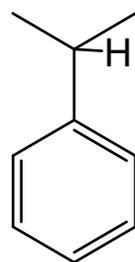
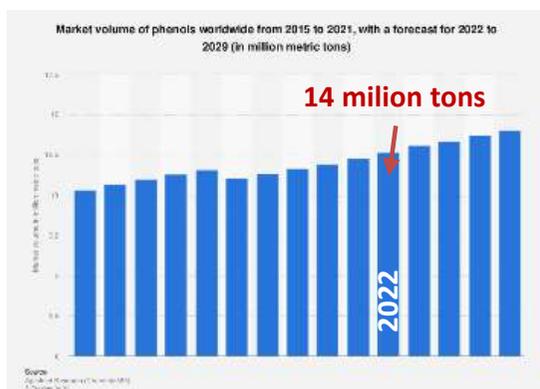


Eugenolo

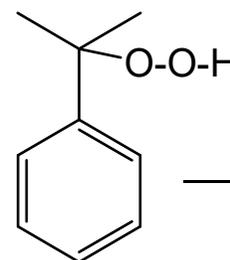
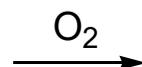
Oli essenziali  
 Antisettici e analgesici

Oli essenziali  
 Antisettici e analgesici

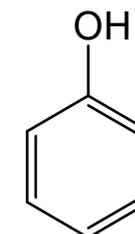
## Sintesi industriale



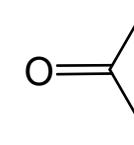
cumene



idroperossido cumene

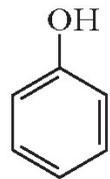
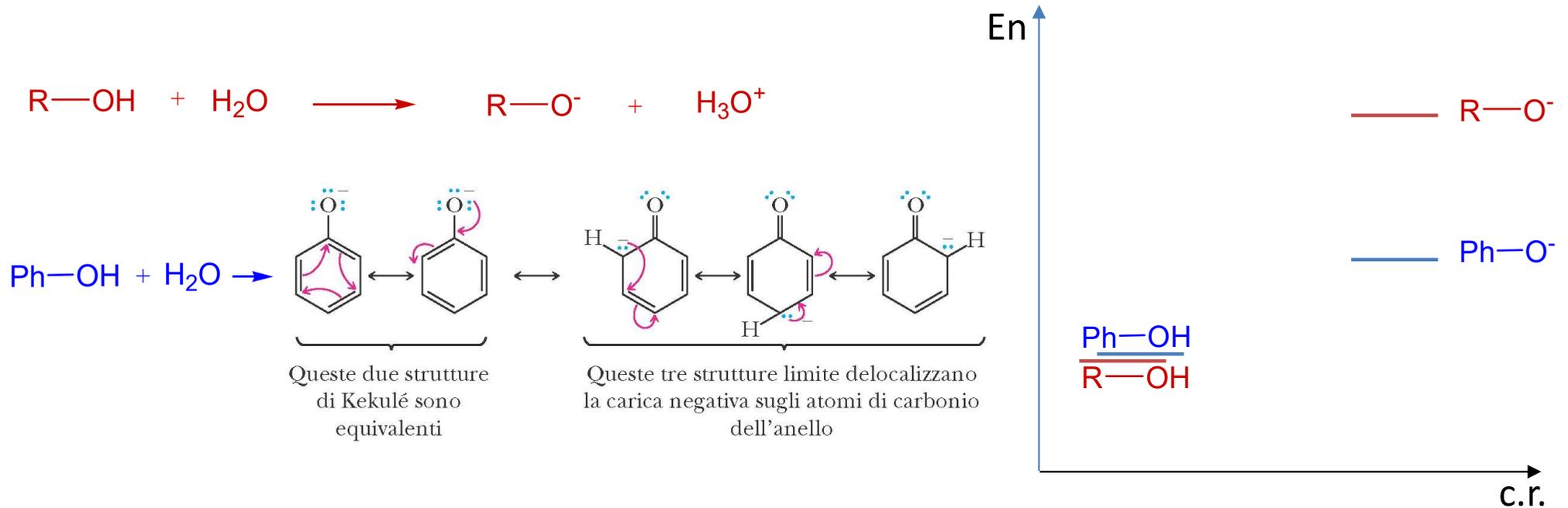
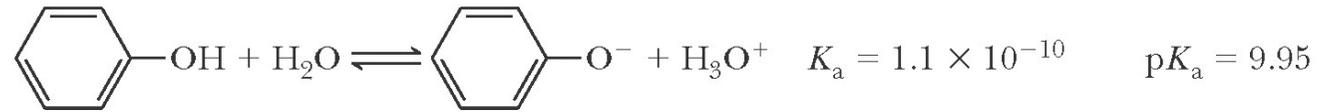


fenolo

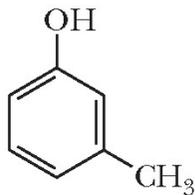


acetone

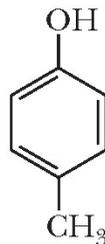
# ACIDITA' dei FENOLI



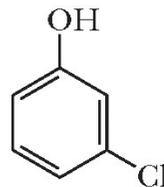
**Fenolo**  
pK<sub>a</sub> 9.95



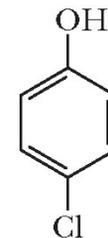
**m-Cresolo**  
pK<sub>a</sub> 10.01



**p-Cresolo**  
pK<sub>a</sub> 10.17



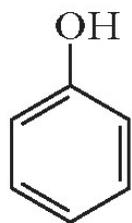
**m-Clorofenolo**  
pK<sub>a</sub> 8.85



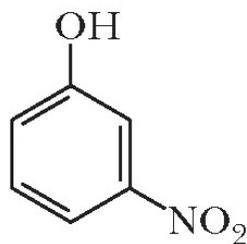
**p-Clorofenolo**  
pK<sub>a</sub> 9.18

Gruppi **EA** aumentano acidità  
Gruppi **ED** diminuiscono acidità

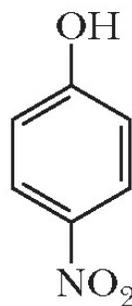
Più importanti sono gli effetti di risonanza



**Fenolo**  
 $pK_a$  9.95



***m*-Nitrofenolo**  
 $pK_a$  8.28



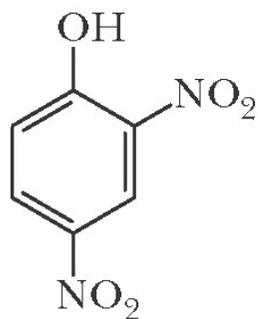
***p*-Nitrofenolo**  
 $pK_a$  7.15

La sostituzione orto e para hanno effetti più marcati del meta

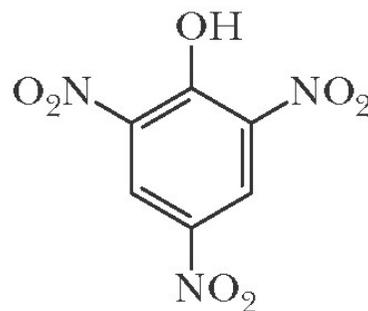
Aumento n. gruppi EA -> aumenta acidità



***p*-Nitrofenolo**  
 $pK_a$  7.15



**2,4-Dinitrofenolo**  
 $pK_a$  3.96



**2,4,6-Trinitrofenolo  
(Acido picrico)**  
 $pK_a$  0.38



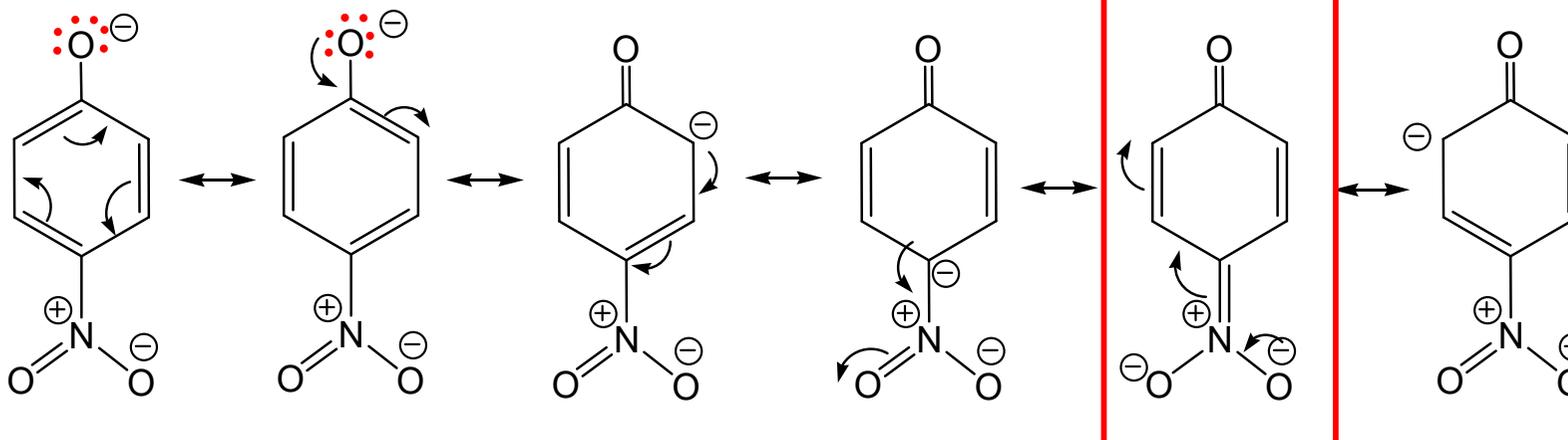
**Acido fosforico**  
 $pK_a$  2.1



**Ione idrogenosolfato**  
 $pK_a$  1.92

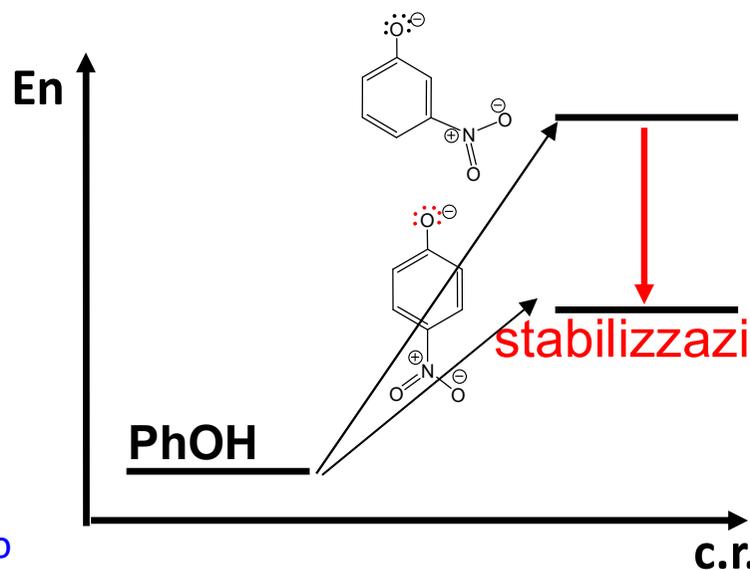
# Effetto della posizione dei sostituenti nei fenoli

Più importante: maggior coniugazione e carica su O



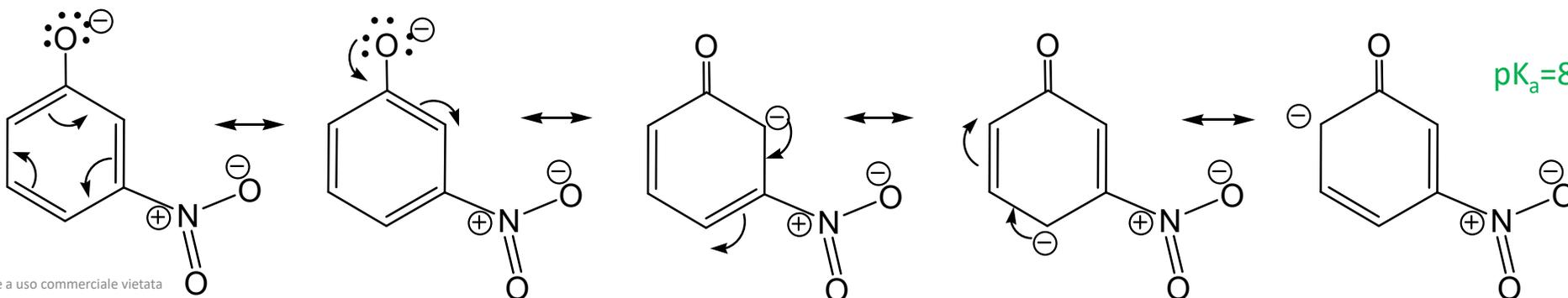
$pK_a = 7.15$

6 strutture nel p-nitrofenolo  
 Una delle quali extrastabilizzante



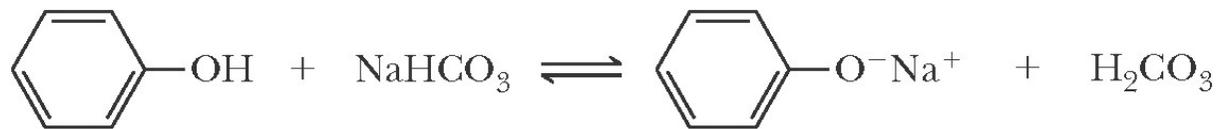
La stabilizzazione della base coniugata  $PhO^-$ , rende l'acido più forte

Solo 5 strutture nella m-nitrofenolo  
 Manca la extrastabilizzante



$pK_a = 8.28$

# Reazioni acido-basse

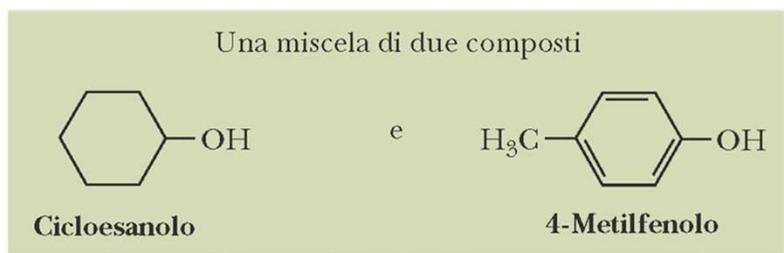


**Fenolo**  
 $pK_a$  9.95  
 (acido più debole)

**Bicarbonato  
 di sodio**

**Fenossido  
 di sodio**

**Acido carbonico**  
 $pK_a$  6.36  
 (acido più forte)



Sciogliere in etere dietilico

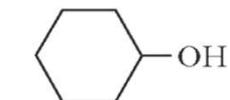
Mescolare con NaOH 0.1 M

Strato etero contenente  
 il cicloesanol

Strato acquoso contenente  
 il fenossido di sodio

Distillare l'etere

Acidificare con HCl 0.1 M



**Cicloesanol**



**4-Metilfenolo**

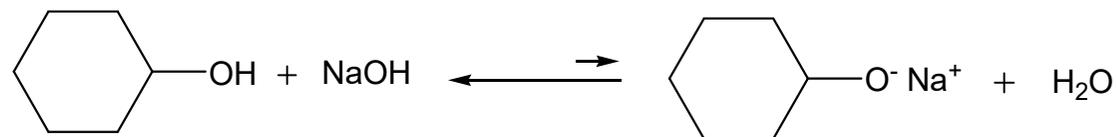


**Fenolo**  
 $pK_a$  9.95  
 (acido più forte)

**Idrossido  
 di sodio**

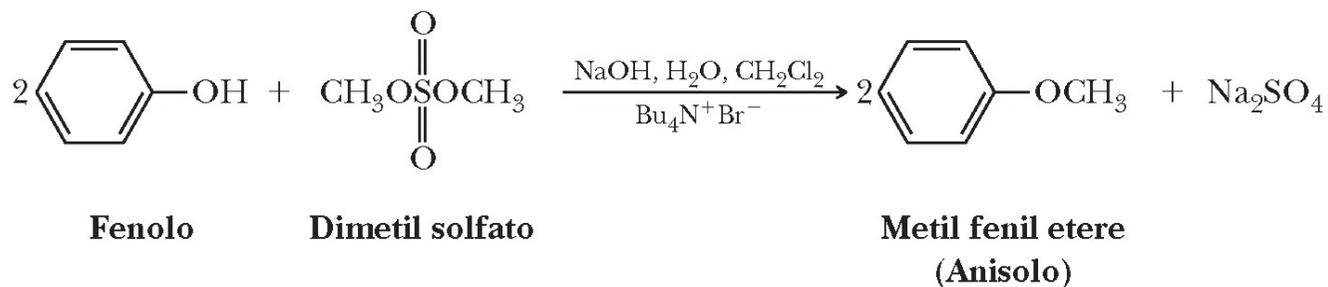
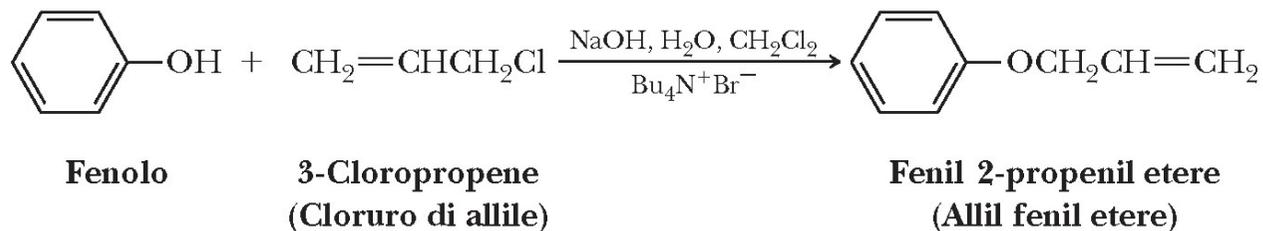
**Fenossido  
 di sodio**

**Acqua**  
 $pK_a$  15.7  
 (acido più debole)

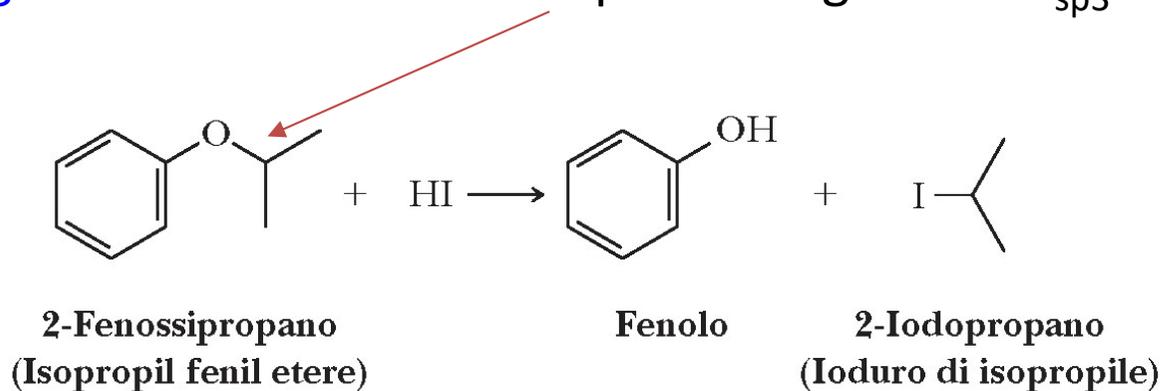


# Alchilazione dei fenoli – Preparazione degli aril alchil eteri

## Fenossido + RX

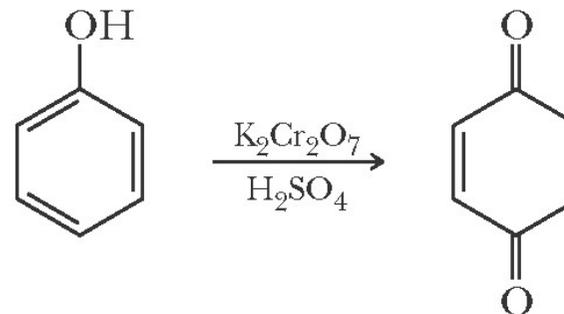


## Scissione degli alchil aril eteri – si rompe solo legame O-C<sub>sp3</sub>



# Ossidazione dei fenoli a chinoni

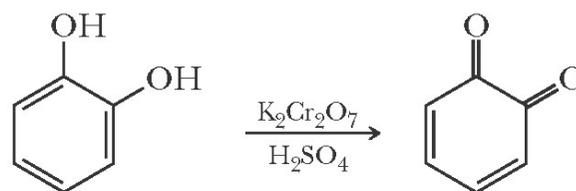
Contrariamente ad altri aromatici, il gruppo OH elettrondonatore consente l'ossidazione dell'aromatico a chinone. Occorrono comunque ossidanti forti



Fenolo

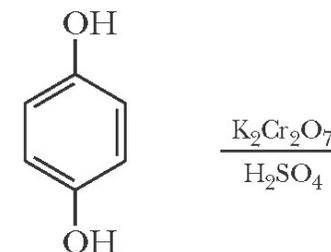
1,4-Benzochinone  
(*p*-Chinone)

I chinoni si possono anche più agevolmente ottenere dal catecolo o dall'idrochinone



1,2-Benzendiolo  
(Catecolo)

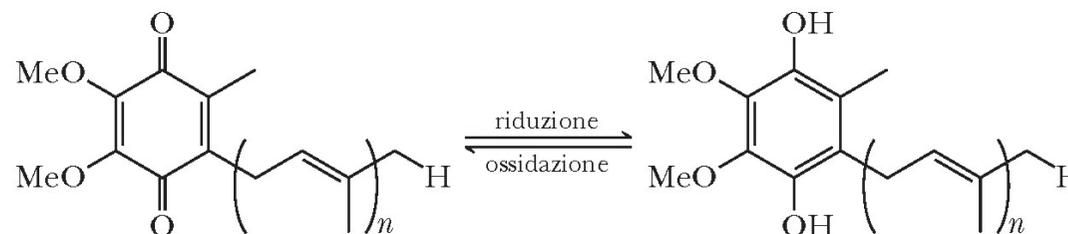
1,2-Benzochinone  
(*o*-Chinone)



1,4-Benzendiolo  
(Idrochinone)

1,4-Benzochinone  
(*p*-Chinone)

Chinoni e idrochinoni interconvertono l'uno nell'altro agevolmente con blandi riducenti o ossidanti, rispettivamente



Coenzima Q  
(forma ossidata)

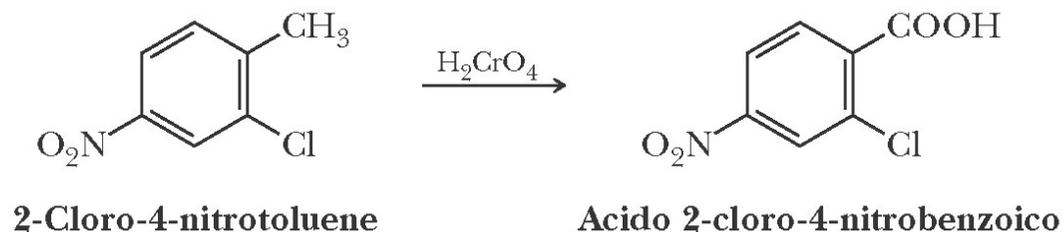
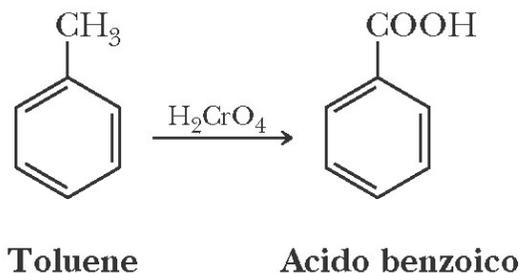
Coenzima Q  
(forma ridotta)

# Ossidazione Benzilica

La posizione benzilica è molto sensibile alle ossidazioni.

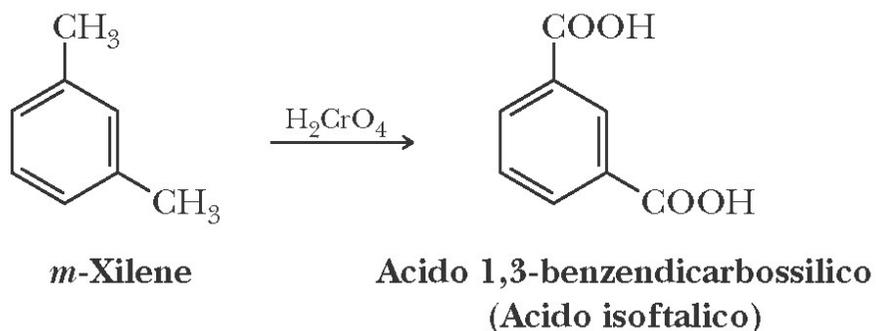
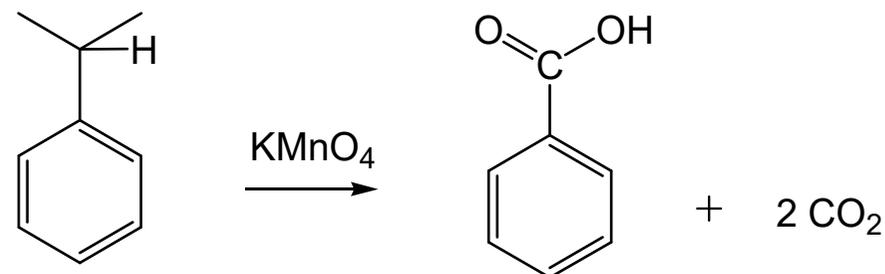
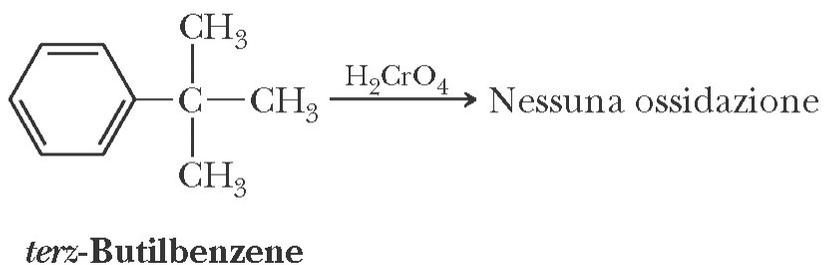


Forti ossidanti come  $\text{H}_2\text{CrO}_4$  o  $\text{KMnO}_4$  trasformano la posizione benzilica in  $-\text{COOH}$



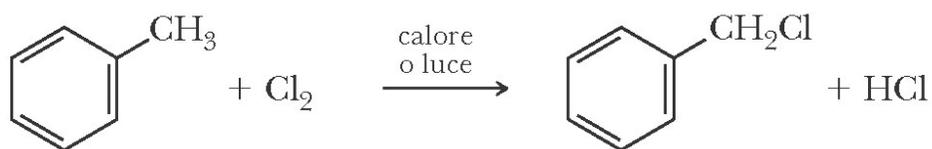
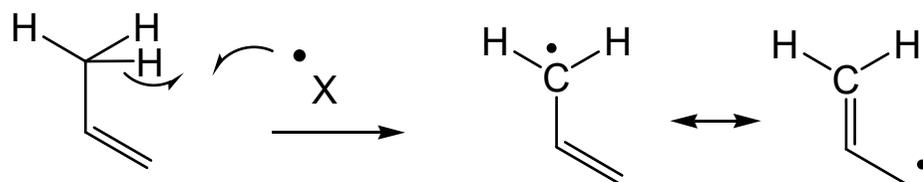
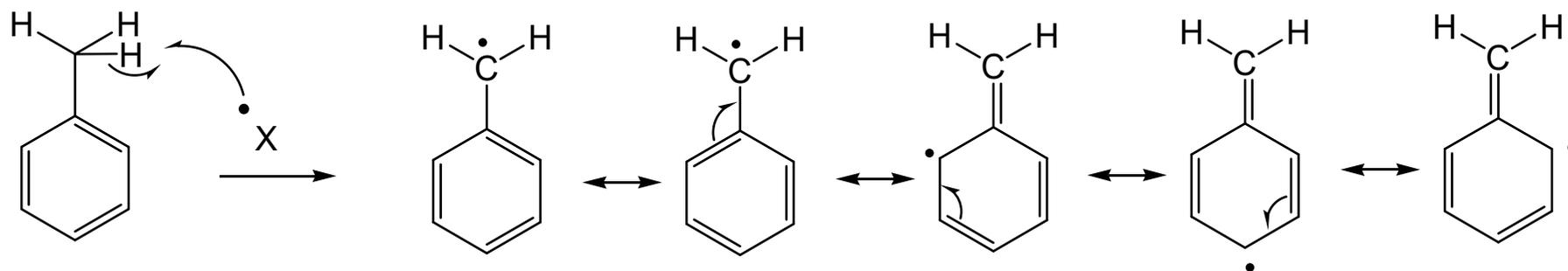
Necessario almeno un H benzilico altrimenti la reazione non avviene.

Eventuali gruppi R presenti sul C benzilico vengono ossidati a  $\text{CO}_2$



## Alogenazione Benzilica (e allilica)

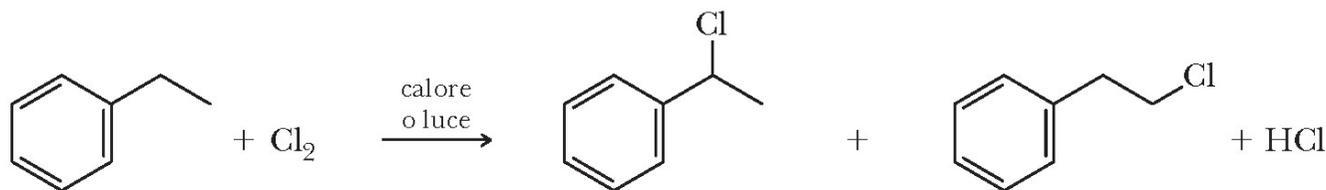
La posizione benzilica e allilica sono simili, poiché in entrambi i casi i radicali sono fortemente stabilizzati.



**Toluene**

**Clorometilbenzene  
(Cloruro di benzile)**

Cloro molto reattivo poco selettivo

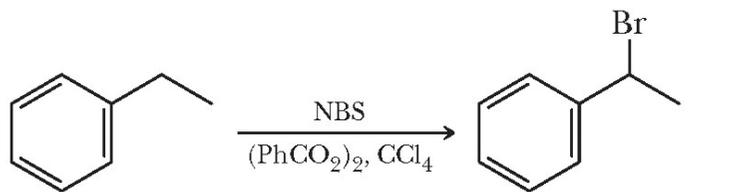


**Etilbenzene**

**1-Cloro-1-feniletano  
(90%)  
(miscela racemica)**

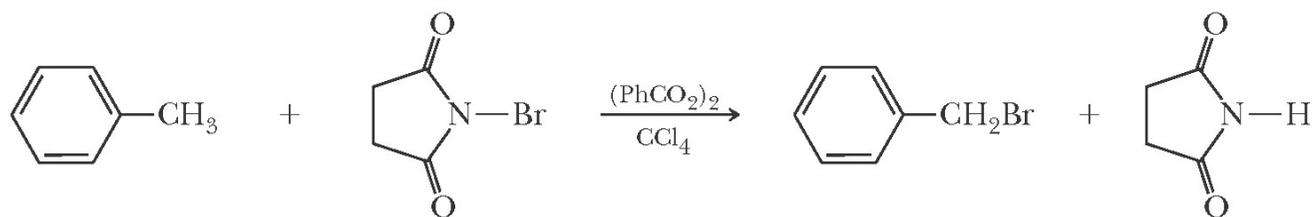
**1-Cloro-2-feniletano  
(10%)**

# Meglio è la bromurazione. Più Selettiva e più agevole generazione del Br<sub>2</sub> «in situ» con NBS



**Etilbenzene**

**1-Bromo-1-feniletano**  
(miscela racemica)



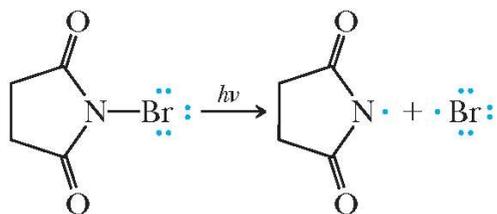
**Toluene**

**N-Bromosuccinimide (NBS)**

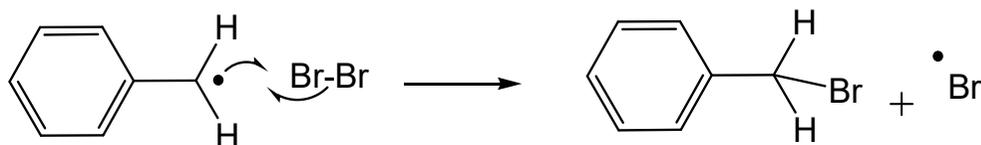
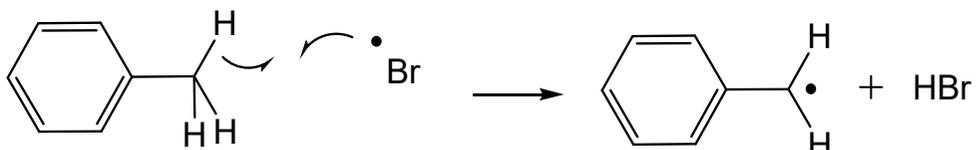
**Bromometilbenzene (Bromuro di benzile)**

**Succinimide**

**Inizio**



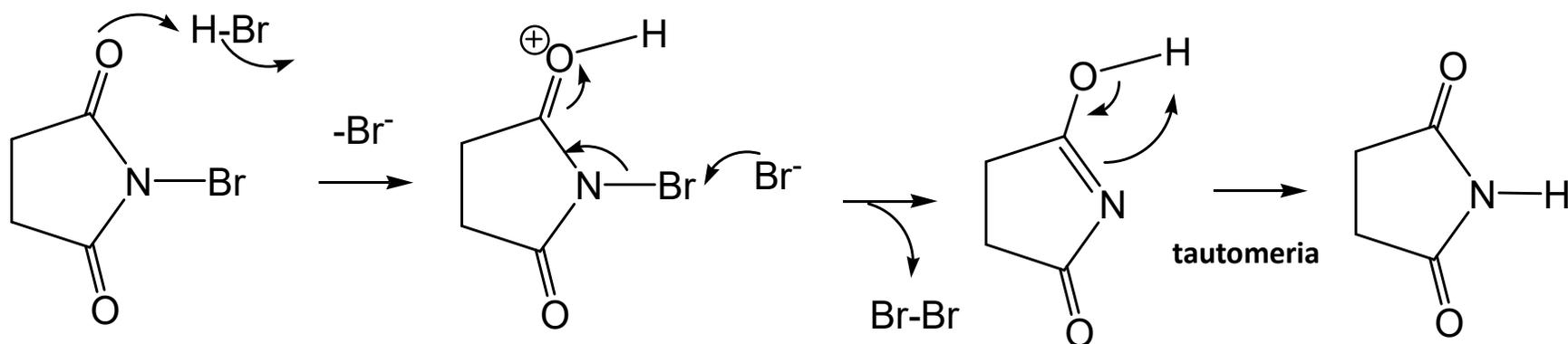
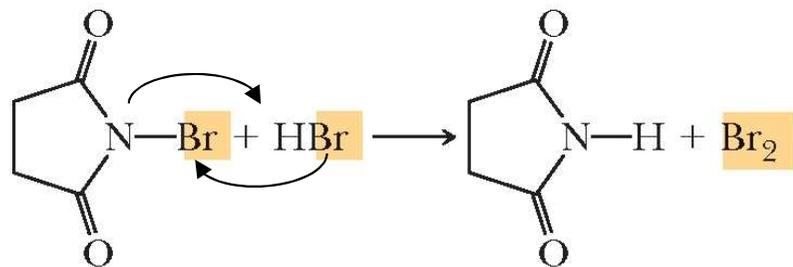
**Propag.**



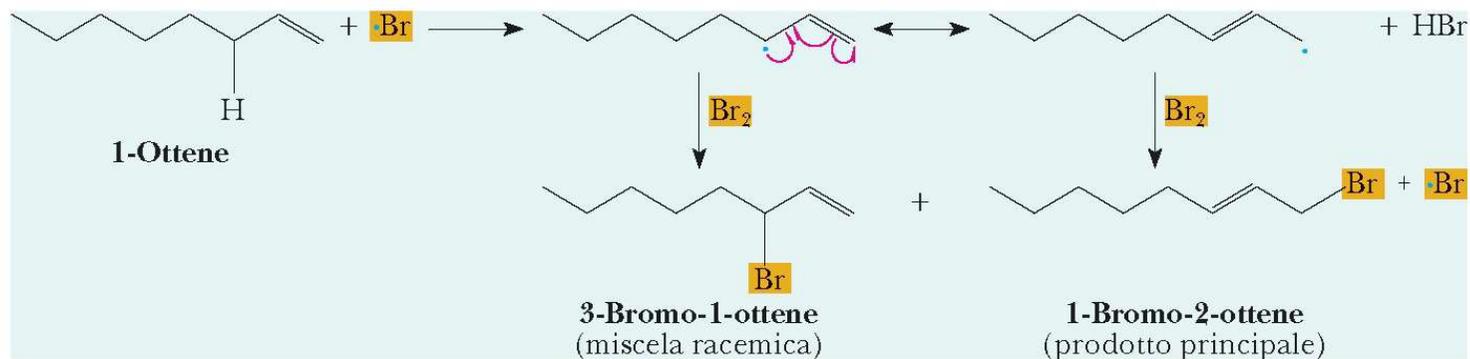
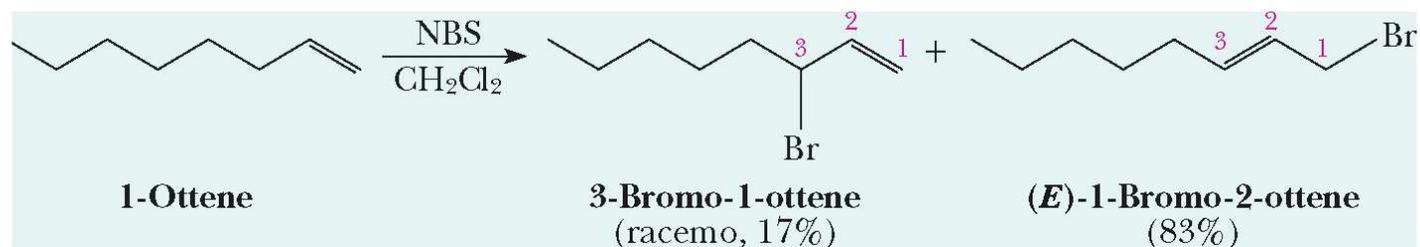
## Come si forma il Br<sub>2</sub> da NBS?

Viene lentamente rilasciato in seguito a questo doppio scambio. Molto comodo perché:

1. Non si maneggia Br<sub>2</sub> che essendo ossidante e bassobollente è PERICOLOSO!
2. Il Br<sub>2</sub> viene liberato lentamente ed evita grossi rischio di polialogenazione

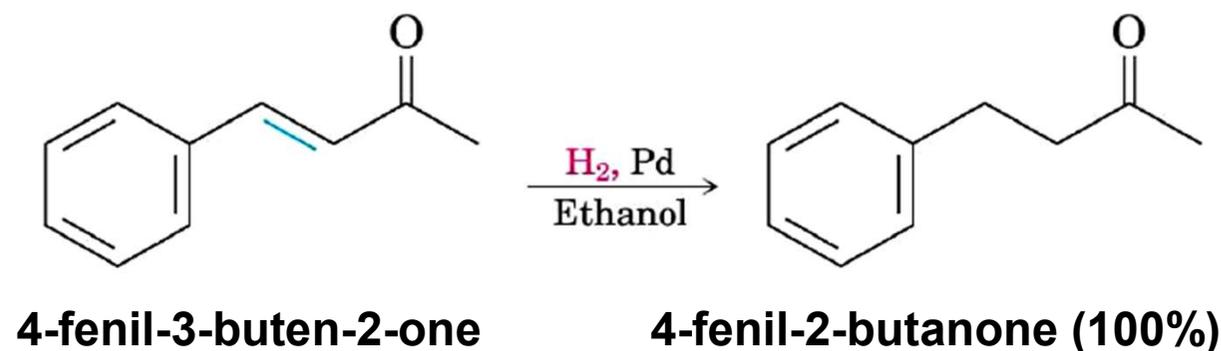


## Similmente avviene anche la bromurazione Allilica

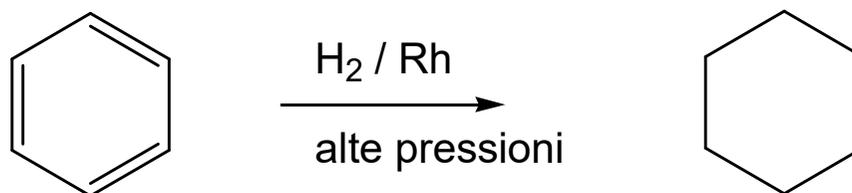


## Riduzione degli anelli aromatici

- L'anello aromatico è inerte rispetto alla idrogenazione catalitica nelle condizioni di riduzione degli alcheni, a causa della energia di risonanza (aromaticità)
- Si può quindi ridurre selettivamente un alchene in presenza di un anello aromatico. Anche il C=O non si riduce in queste condizioni.



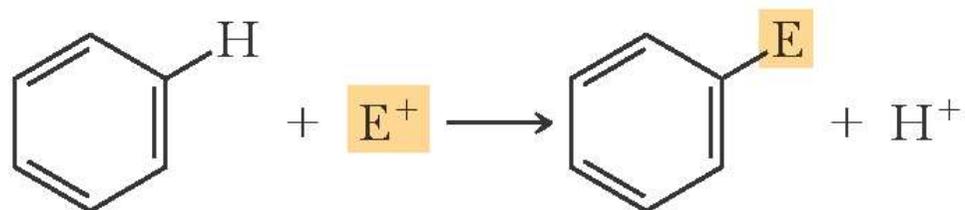
- La riduzione di un anello aromatico può avvenire, ma richiede condizioni più drastiche (alta pressione e/o catalizzatori di Rodio o Nichel)



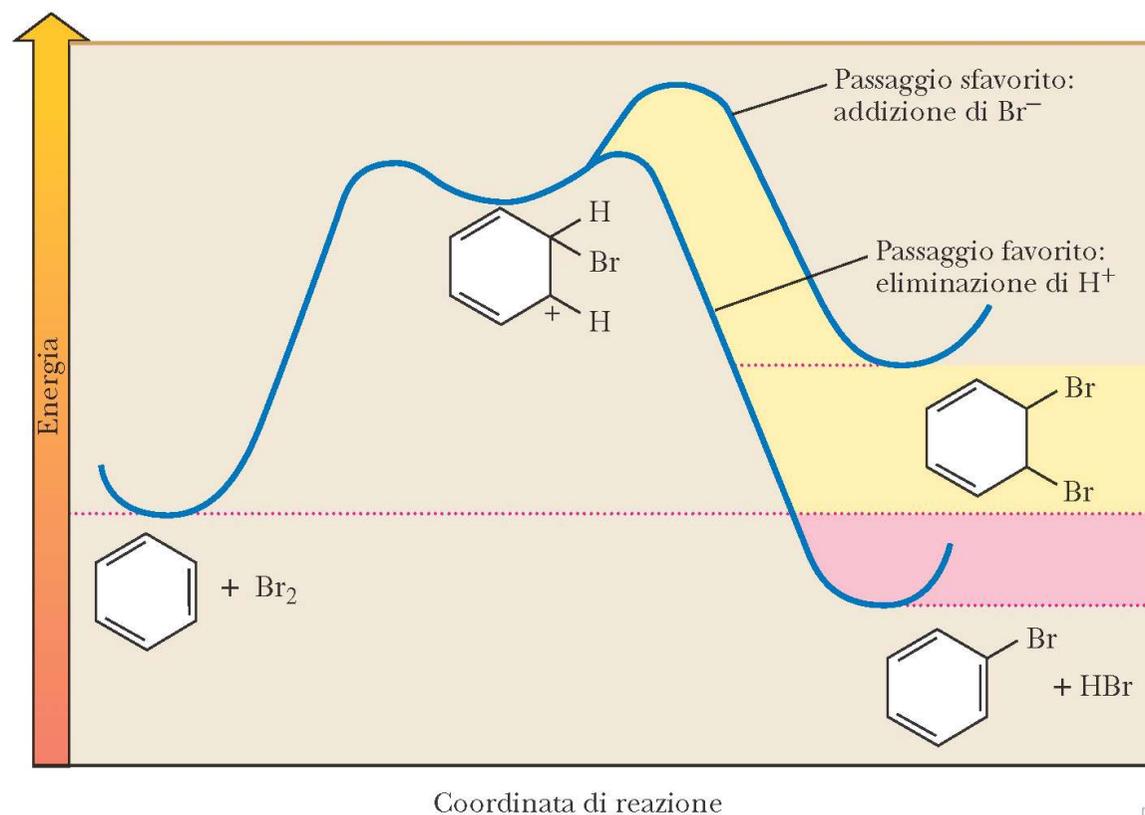
# SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA $S_{EAr}$

Gli aromatici NON danno reazione di addizione ai doppi legami come gli alcheni ma danno reazione di sostituzione elettrofila aromatica.

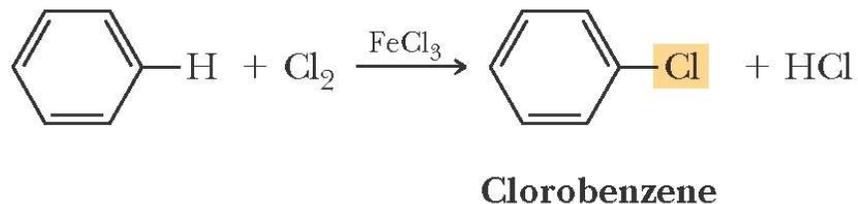
Entra un Elettrofilo  $E^+$  ed esce  $H^+$  (generalmente)



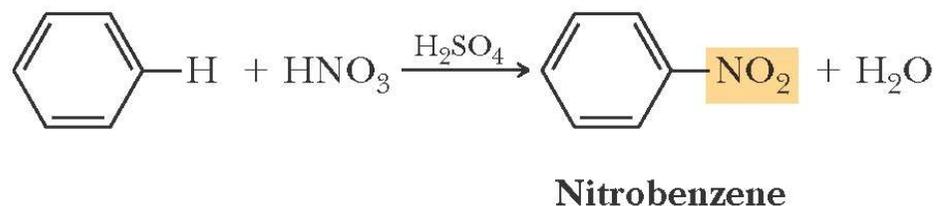
**FIGURA 19.1** Diagramma di energia potenziale per la reazione del benzene con il bromo. La formazione del prodotto di addizione comporta la perdita della stabilizzazione per risonanza dell'anello aromatico. La formazione di un prodotto di sostituzione rigenera l'anello aromatico stabilizzato per risonanza.



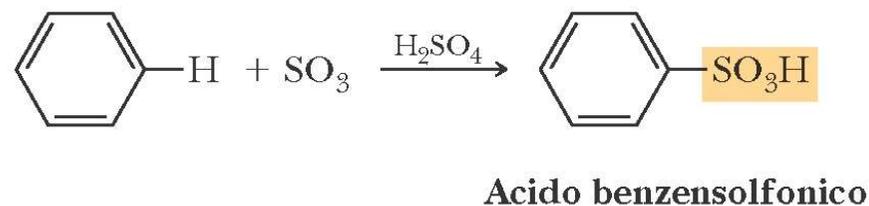
## Alogenazione



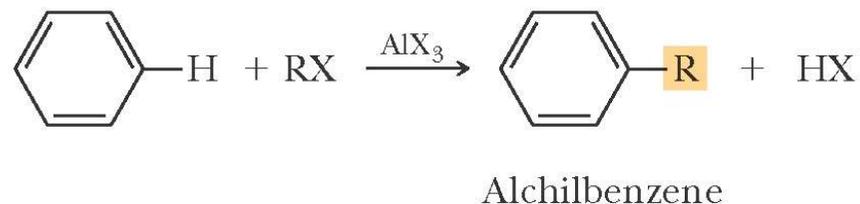
## Nitrazione



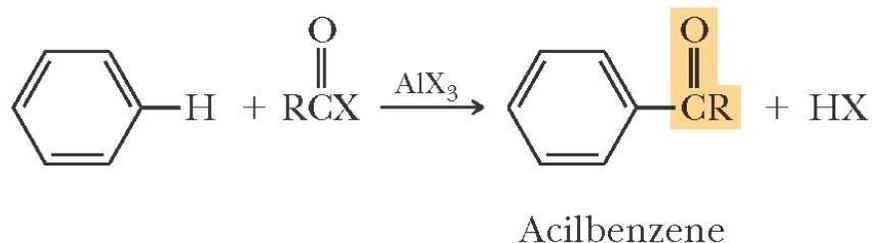
## Solfonazione



## Alchilazione



## Acilazione



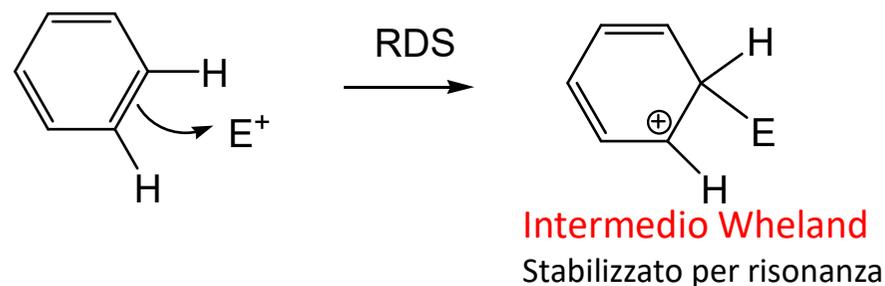
## Tipologie di sostituzioni Elettrofile Aromatiche

Seguono tutte lo **stesso identico meccanismo** a due stadi e differiscono solo per il modo in cui viene generato l'elettrofilo  $E^+$

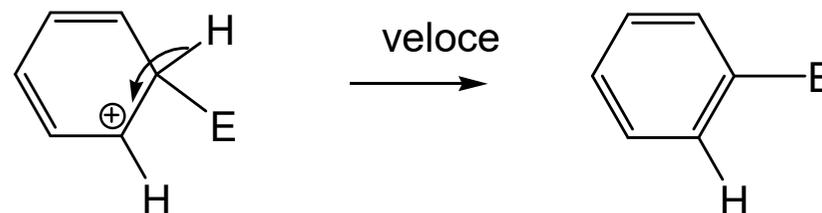
Il benzene quindi reagisce come Nucleofilo.

Il meccanismo è un meccanismo a due stadi con formazione di un intermedio carbocationico detto **intermedio di Wheland**

1° stadio: addizione dell' $E^+$

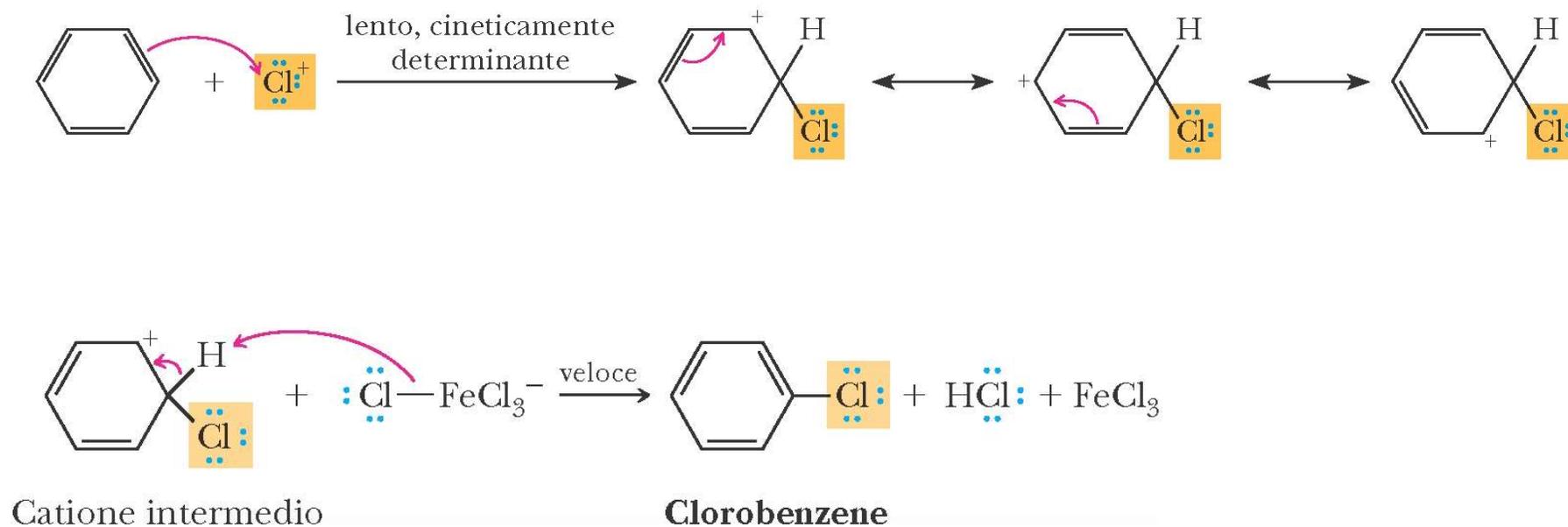
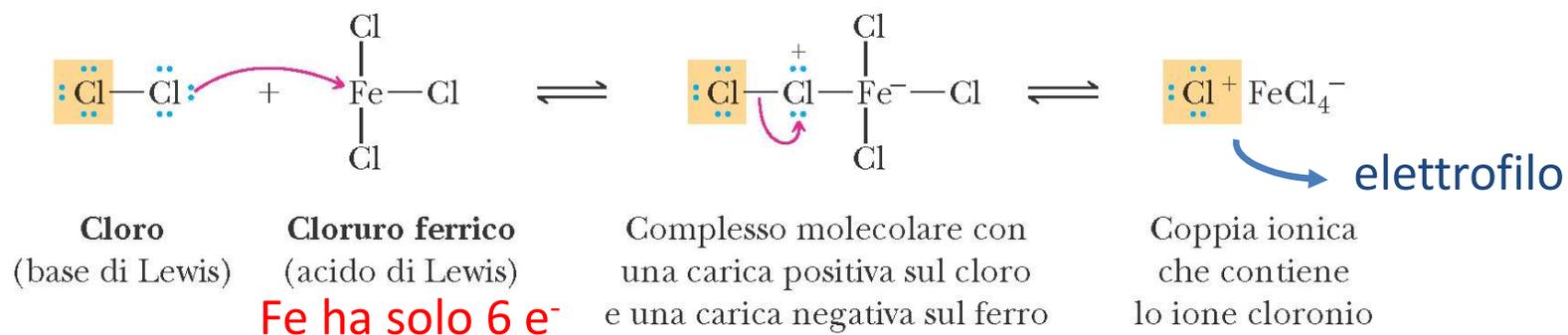


2° stadio: eliminazione del  $H^+$



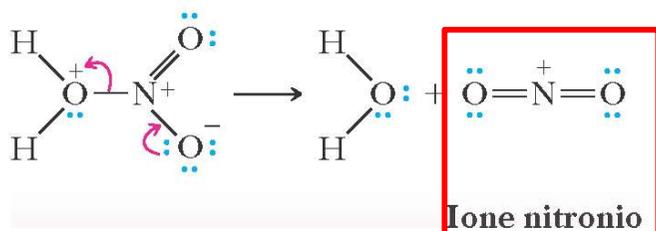
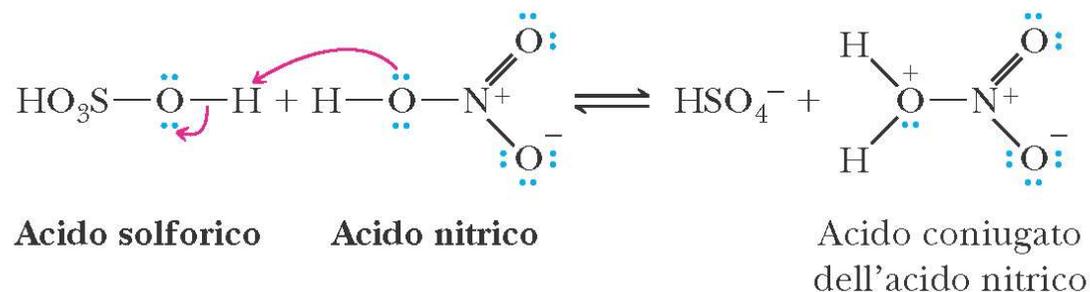
## Alogenazione: Clorurazione e Bromurazione

E' necessaria l'utilizzo di un **acido di Lewis** ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  ...) che attraverso una serie di reazioni **acido-base di Lewis** genera l'elettrofilo  $\text{Br}^+$  o  $\text{Cl}^+$

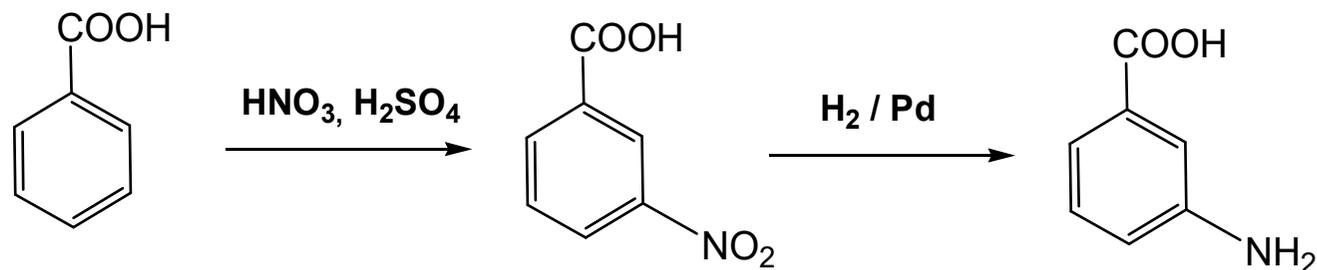


# Nitrazione

L'elettrofilo è lo ione nitronio  $\text{NO}_2^+$ , elettrofilo molto forte



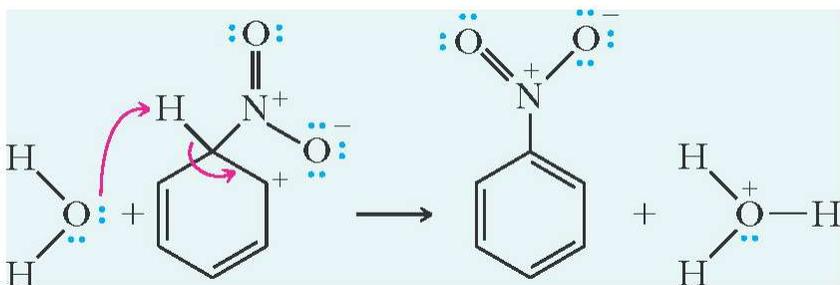
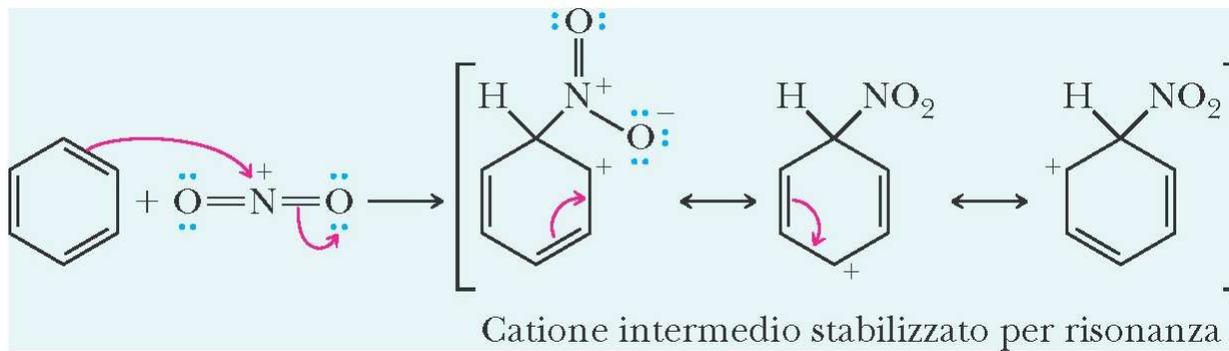
La nitrazione, seguita da riduzione del gruppo  $-\text{NO}_2$  a  $-\text{NH}_2$  è un ottimo metodo per preparare le aniline sostituite



Ottimi metodi per ridurre il gruppo nitro  $-\text{NO}_2$  ad ammina  $-\text{NH}_2$  :

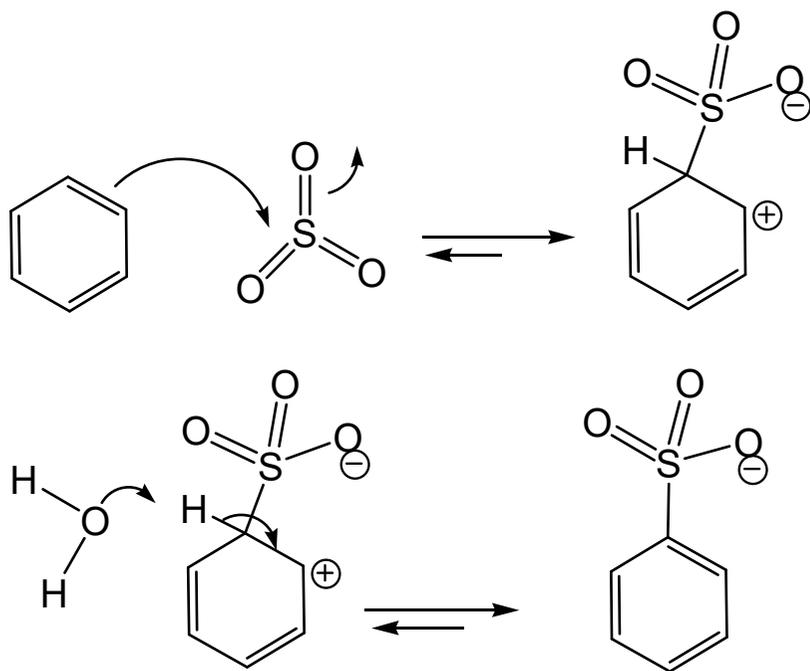
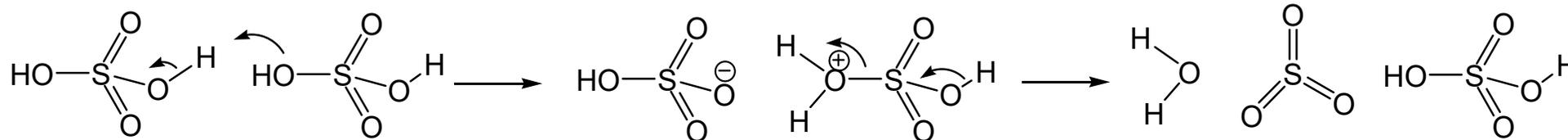
- $\text{H}_2/\text{Pd}$ ,  $\text{H}_2/\text{Pt}$ ....
- $\text{Fe} + \text{HCl}$

Sono selettivi e non riducono altri gruppi funzionali presenti ( $\text{C}=\text{O}$ )

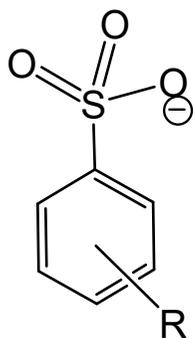


# Solfonazione

L'elettrofilo è  $\text{SO}_3$ , elettrofilo molto forte



Questa è l'unica  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  che ad alte T e in ambiente acido, è **reversibile**. Si dissocia il gruppo  $\text{SO}_3$  e si riforma il benzene



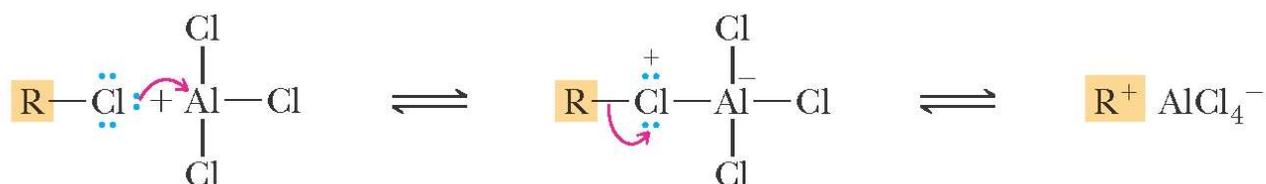
Gli acidi solfonici che si formano sono generalmente ben solubili in acqua avendo il gruppo  $\text{SO}_3^-$  fortemente idrofilo

## Alchilazione di Friedel-Crafts

L'elettrofilo, un carbocatione  $R^+$ , può essere generato in diversi modi (l'alchilazione di F-C è però SOLO quella con  $RX$  e  $AlCl_3$ )

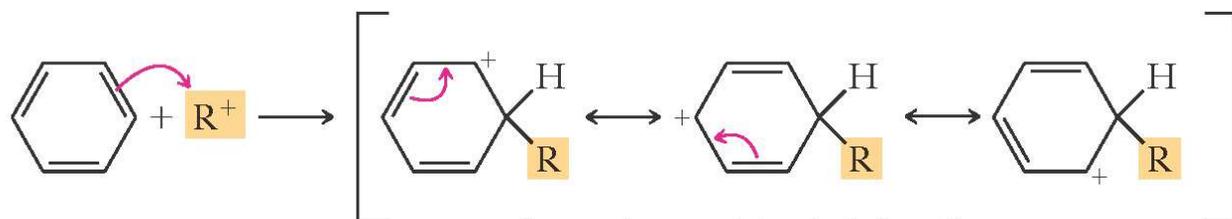
- $R-X + AlCl_3$

(Altri metodi di generare carbocationi:  $R-OH + H_3O^+$  oppure Alchene +  $H_3O^+$  non si possono chiamare alchilazioni di F-C)

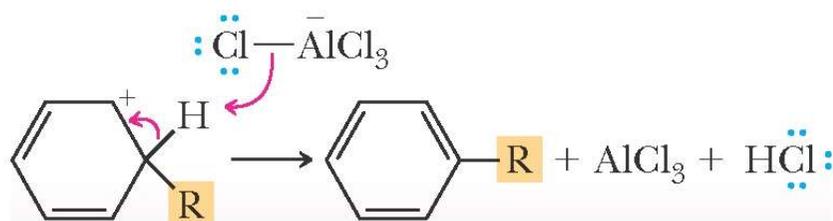


Complesso molecolare con una carica positiva sul cloro e una carica negativa sull'alluminio

Coppia ionica contenente un carbocatione

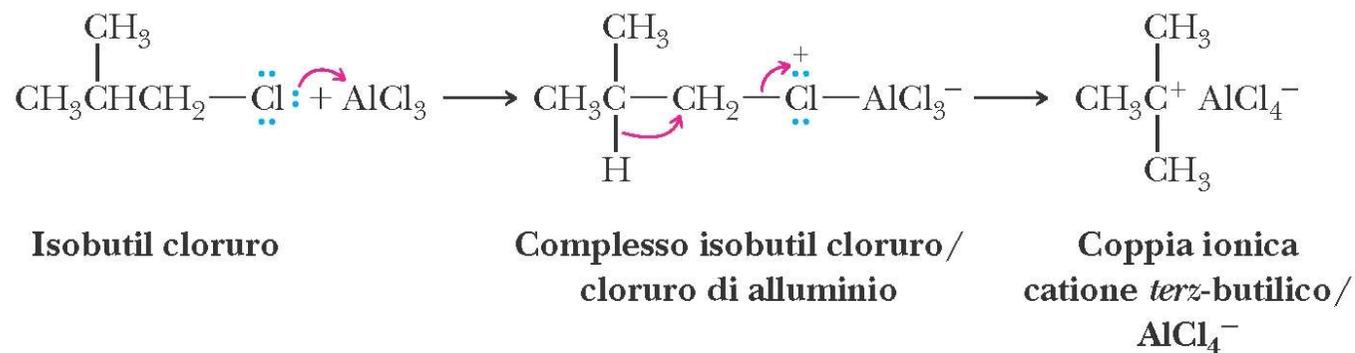
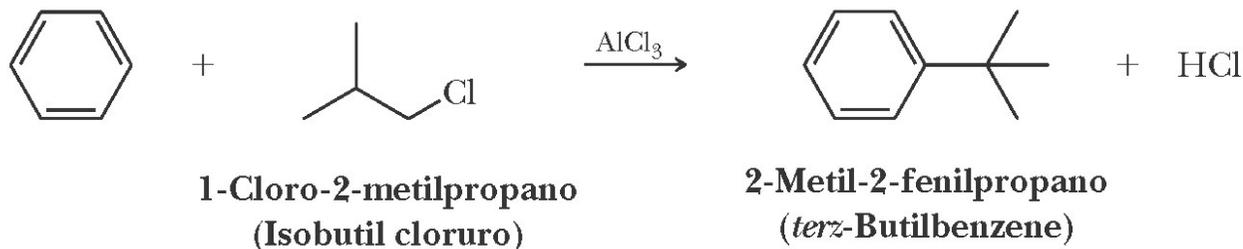


La carica positiva è delocalizzata sui tre atomi dell'anello



ATTENZIONE!!!

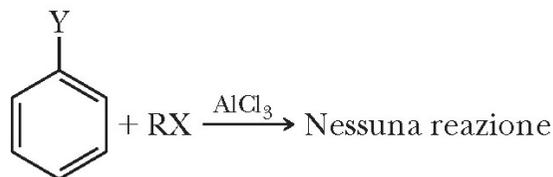
1° limitazione alchilazioni di F-C: Si può avere **trasposizione dei carbocationi**



È questo il carbocatione più stabile. È lui che si attacca sull'aromatico

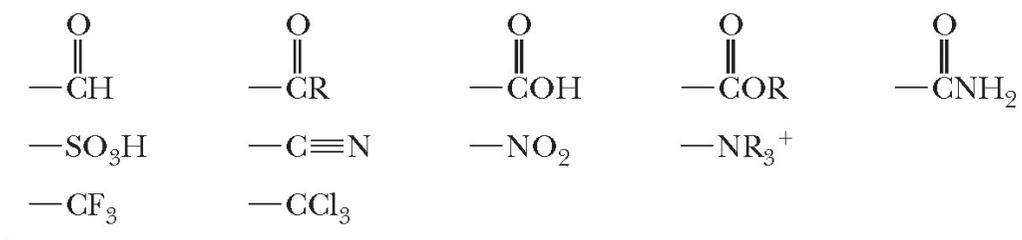
Quindi, di solito, si evitano alogenuri primari che danno sempre trasposizione.

**2° limitazione alchilazioni di F-C:** la presenza di **gruppi elettronattrattori** già presenti sull'anello aromatico, **impediscono la reazione**. Attrando elettroni dal benzene non lo rendono sufficientemente nucleofilo da reagire con  $R^+$ , che sono elettrofili NON troppo forti.

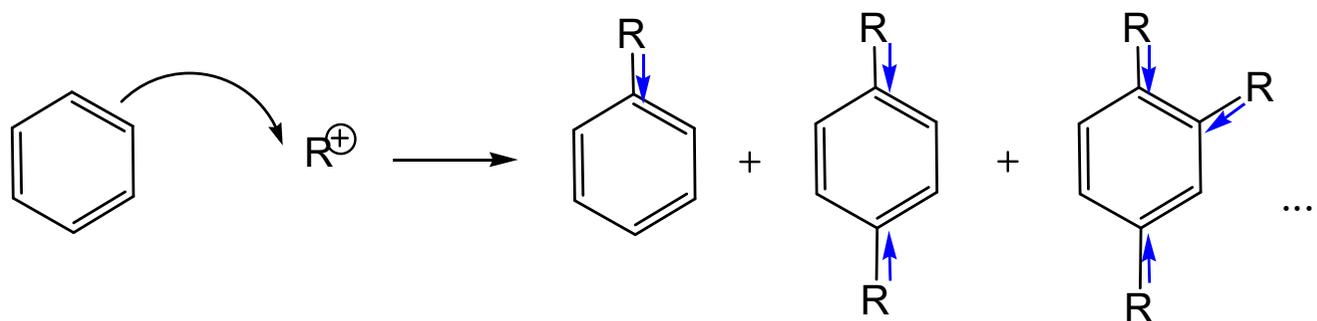


Tutti questi gruppi **elettronattrattori** sono detti **DISATTIVANTI**

Quando Y è uno qualsiasi di questi gruppi, l'anello benzenico non subisce l'alchilazione di Friedel-Crafts

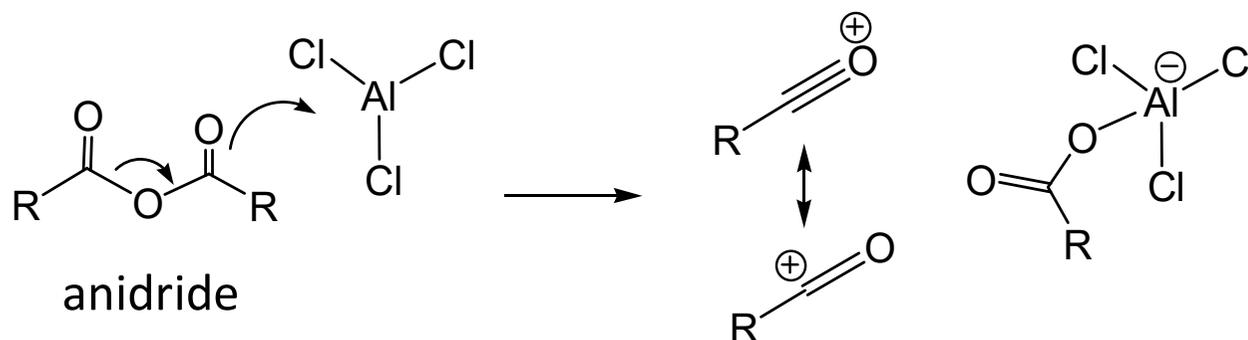
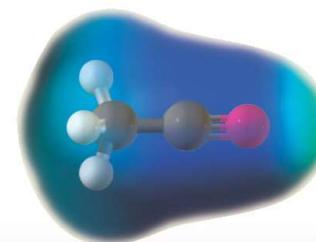
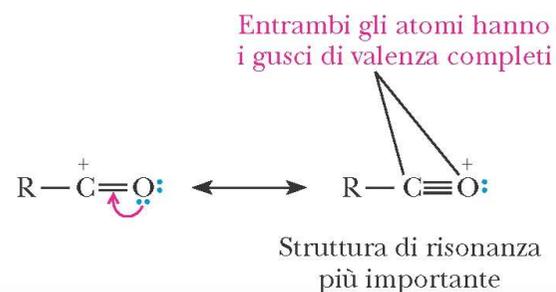
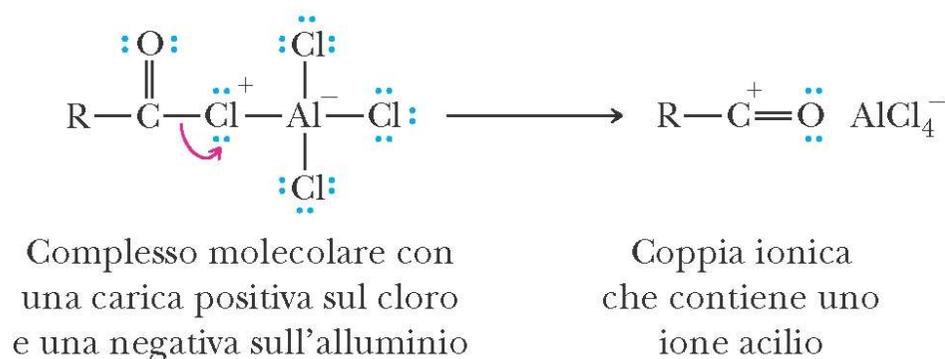
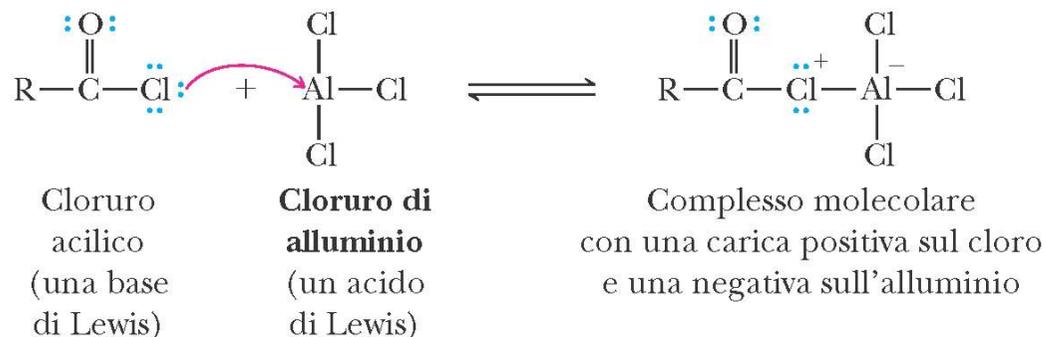


**3° limitazione alchilazioni di F-C:** si ottengono **polisostituzioni**. A mano a mano che vengono inseriti gruppi R (che sono elettrondonatori), aumenta la nucleofilia dell'aromatico

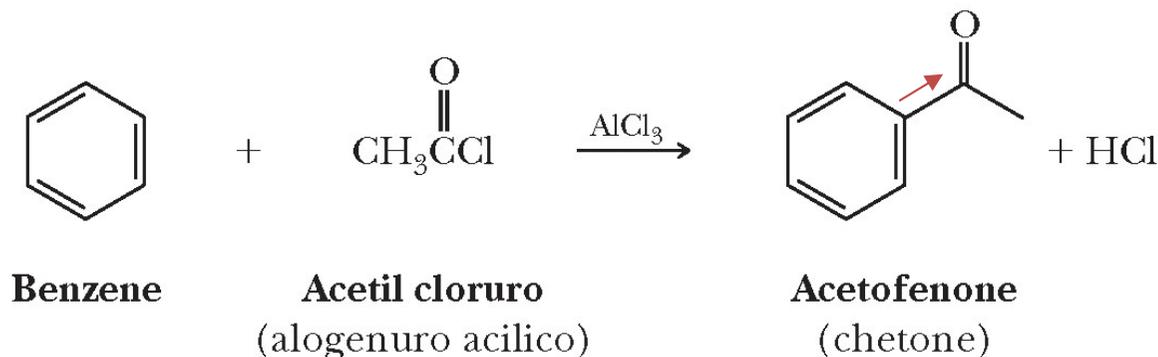


## Acilazioni di Friedel-Crafts

Le anidridi o i cloruri degli acidi carbossilici, in presenza di  $\text{AlCl}_3$ , formano lo ione acilio  $\text{RCO}^+$ .



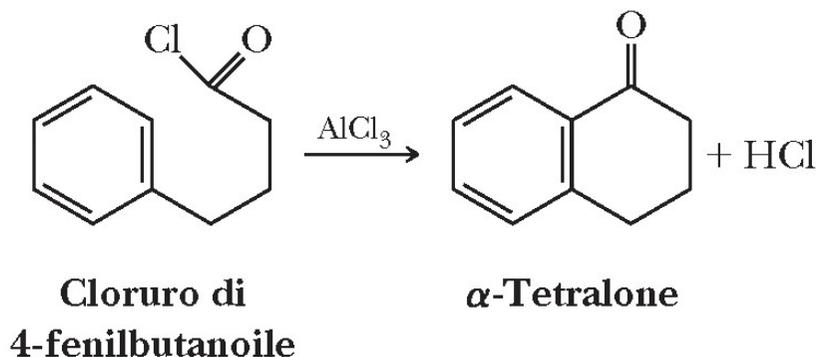
**Vantaggio:** Lo ione **acilio NON traspone**, evitando quindi un importante inconveniente delle alchilazioni di F-C



**Vantaggio:** Gli acilbenzeni che si ottengono sono inoltre **DISATTIVATI** verso ulteriori sostituzione per cui ci si può facilmente fermare alla **monosostituzione**, contrariamente alle alchilazioni di F-C

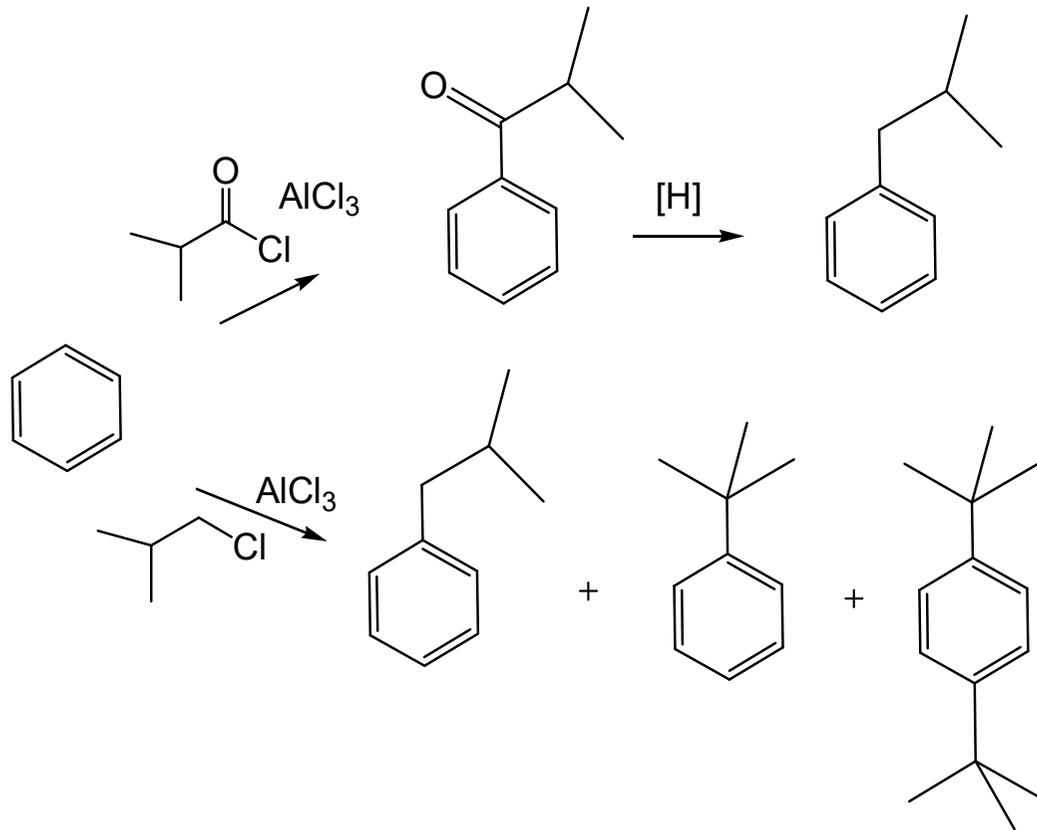
**Limitazione acilazioni di F-C:** la presenza di **gruppi elettronattrattori** (-NO<sub>2</sub>, -CN, C(=O)....) **impediscono la reazione**. Attrahendo elettroni dal benzene non lo rendono sufficientemente nucleofilo da reagire con RCO<sup>+</sup>

Acilazione intramolecolare: si forma un nuovo ciclo



La impossibilità di dare polisostituzioni con la acilazione di F-C viene sfruttata anche per preparare **alchilbenzeni MONOsostituiti**

Si conduce prima una acilazione di F-C e poi si riduce il chetone che si forma ad alcano



Acilazione FC + riduzione

UN SOLO prodotto

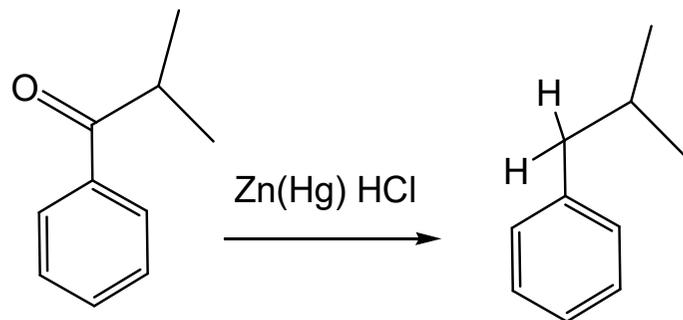
No trasposizioni, No polisostituz.

Alchilazione di FC

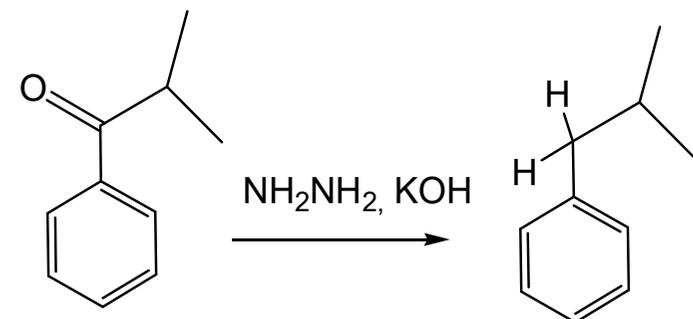
....

Miscela di prodotti trasposti e polisostituiti

Riduzione di Clemmensen



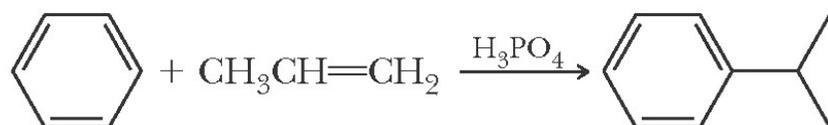
Riduzione di Wolff-Kishner



## Altre Alchilazione elettrofile aromatiche

L'alchilazione di F-C utilizza R-X e  $\text{AlCl}_3$ , ma ci sono altri metodi per generare i carbocationi, come abbiamo già visto. Riassumendo

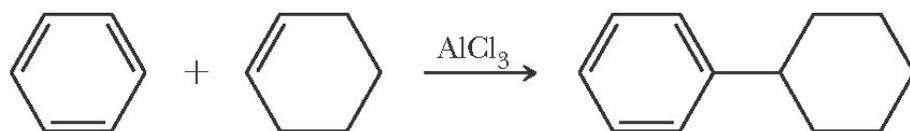
- **(R-X +  $\text{AlCl}_3$  -> Friedel-Crafts)**
- **R-OH +  $\text{H}_3\text{O}^+$**
- **Alchene +  $\text{H}_3\text{O}^+$  ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , HF ...)**
- **Alchene +  $\text{AlCl}_3$**



Benzene

Propene

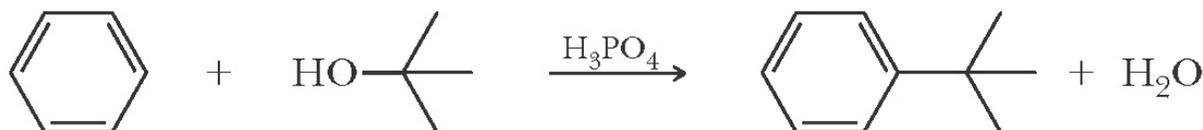
Cumene



Benzene

Cicloesene

Fenilcicloesano



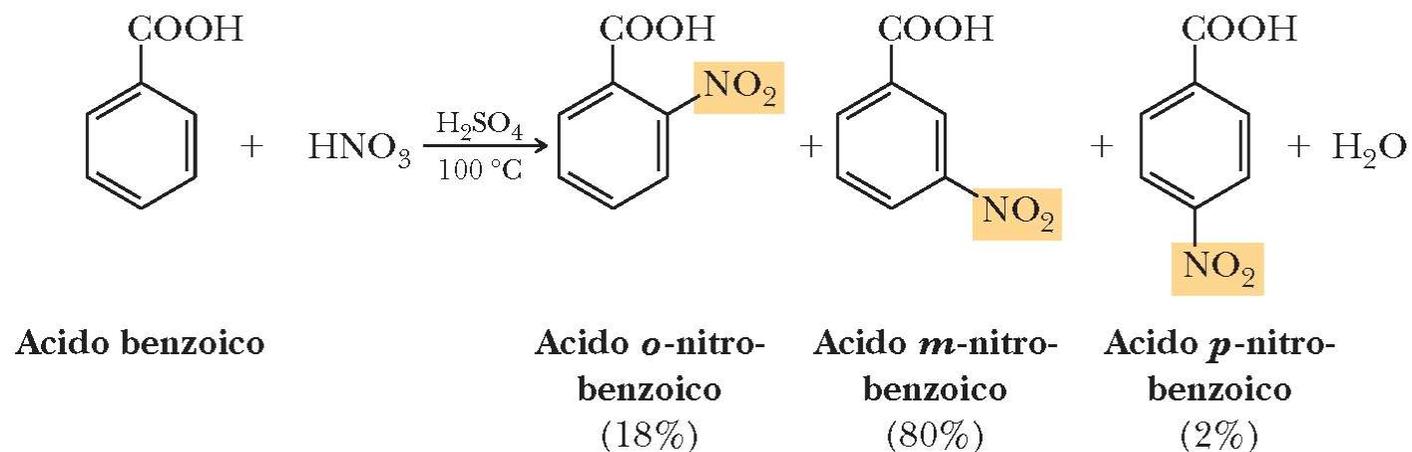
Benzene

2-Metil-2-propanolo  
(Alcol *terz*-butilico)

2-Metil-2-  
fenilpropano  
(*terz*-Butilbenzene)

## Di- e poli-sostituzione

Partendo da un benzene monosostituito si possono ottenere fino a tre differenti prodotti nella successiva reazione di  $S_EAr$  (tre regioisomeri o-, m-, p-).



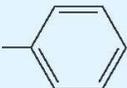
È la natura del sostituente già presente che influenza:

- Velocità della reazione (**attivazione/disattivazione** rispetto al semplice benzene)
- Distribuzione dei prodotti di reazione (si parla di **orientazione** nella  $S_EAr$ )

**Tabella 19.1** Orientazione nella nitratura di benzeni monosostituiti

Sostituente	<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>	<i>orto + para</i>	<i>meta</i>
—OCH <sub>3</sub>	44	—	55	99	tracce
—CH <sub>3</sub>	58	4	38	96	4
—Cl	70	—	30	100	tracce
—Br	37	1	62	99	1
—COOH	18	80	2	20	80
—CN	19	80	1	20	80
—NO <sub>2</sub>	6.4	93.2	0.3	6.7	93.2

**Tabella 19.2** Effetti orientanti dei sostituenti nei confronti di un'ulteriore sostituzione

<i>orto-para orientanti</i>	Fortemente attivanti	$-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$	$-\ddot{\text{N}}\text{HR}$	$-\ddot{\text{N}}\text{R}_2$	$-\ddot{\text{O}}\text{H}$	$-\ddot{\text{O}}\text{R}$	Importanza relativa nel dirigere un'ulteriore sostituzione 		
	Moderatamente attivanti	$-\ddot{\text{N}}\text{H}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$	$-\ddot{\text{N}}\text{H}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CAr}$	$-\ddot{\text{O}}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$	$-\ddot{\text{O}}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CAr}$				
	Debolmente attivanti	$-\text{R}$							
	Debolmente disattivanti	$-\ddot{\text{F}}:$	$-\ddot{\text{Cl}}:$	$-\ddot{\text{Br}}:$	$-\ddot{\text{I}}:$				
<i>meta orientanti</i>	Moderatamente disattivanti	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}$	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COH}$	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNH}_2$		$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{SOH}$	$-\text{C}\equiv\text{N}$
	Fortemente disattivanti	$-\text{NO}_2$	$-\text{NH}_3^+$	$-\text{CF}_3$	$-\text{CCl}_3$				

Per quanto riguarda l'**orientazione**:

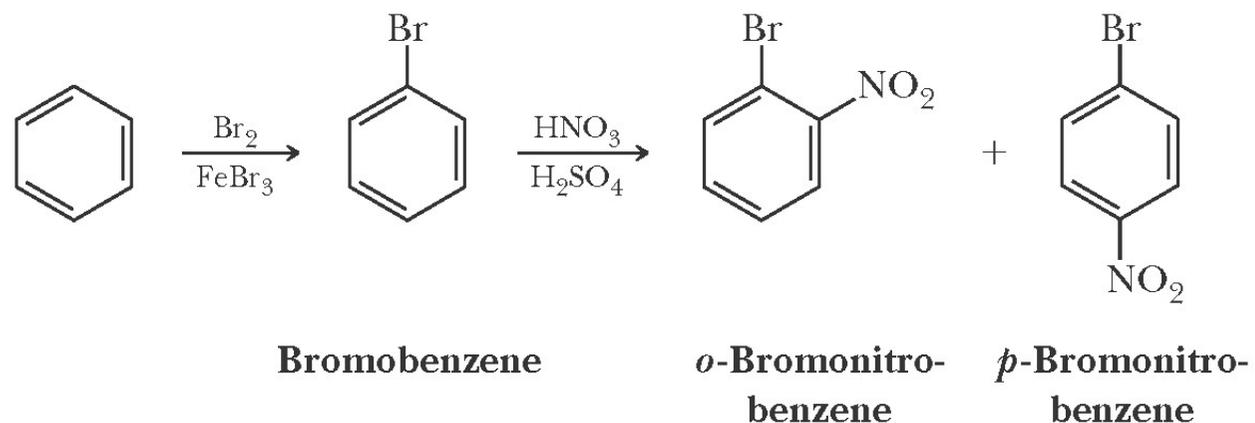
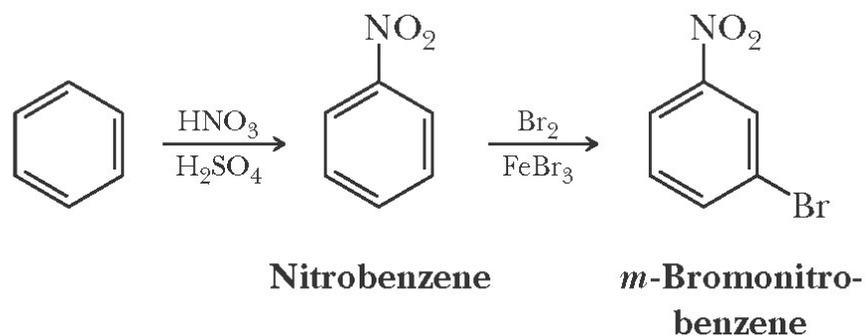
- Tutti i sostituenti che presentano almeno un doppietto di non legame sull'eteroatomo  $-\text{X}$  ( $\text{X} = \text{N}, \text{O}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) legato al benzene o i sostituenti alchilici o fenilici sono **orto-orientanti**.
- Tutti i sostituenti con una carica positiva o un dipolo positivo sull'atomo direttamente attaccato all'aromatico, sono **meta-orientanti**.

Per quanto riguarda la **velocità** della sostituzione:

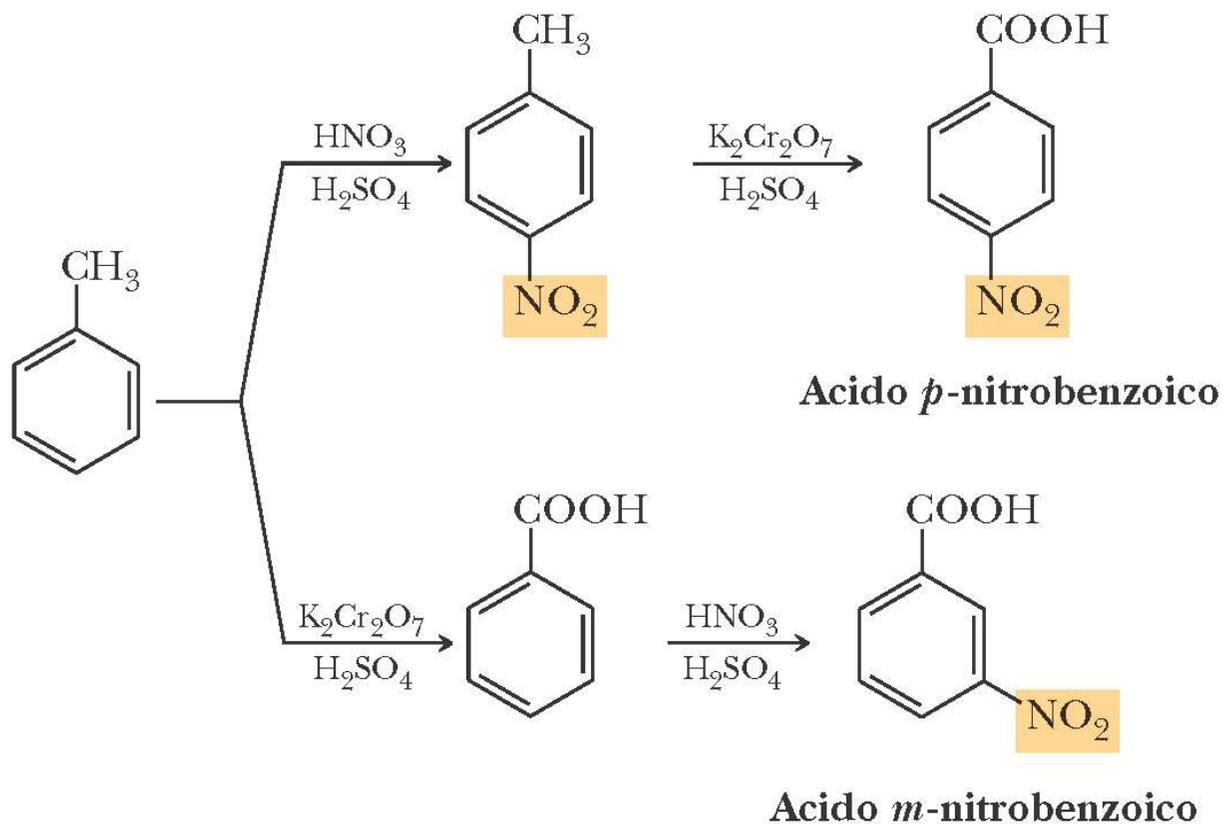
- Tutti i sostituenti orto-orientanti (ad eccezione degli alogeni) sono **attivanti** (accelerano la reazione rispetto al benzene non sostituito)
- I gruppi meta-orientanti sono **disattivanti** (rallentano la reazione rispetto al benzene non sostituito)

**ATTENZIONE:** l'ordine con cui programmo due  $S_EAr$  successive influenza i prodotti che si formano.

Es. devo preparare un Bromo-Nitro benzene: faccio prima la nitratura o prima la bromurazione?



In genere, questi due isomeri si riescono a separare (cromatografia, cristallizzazione...)



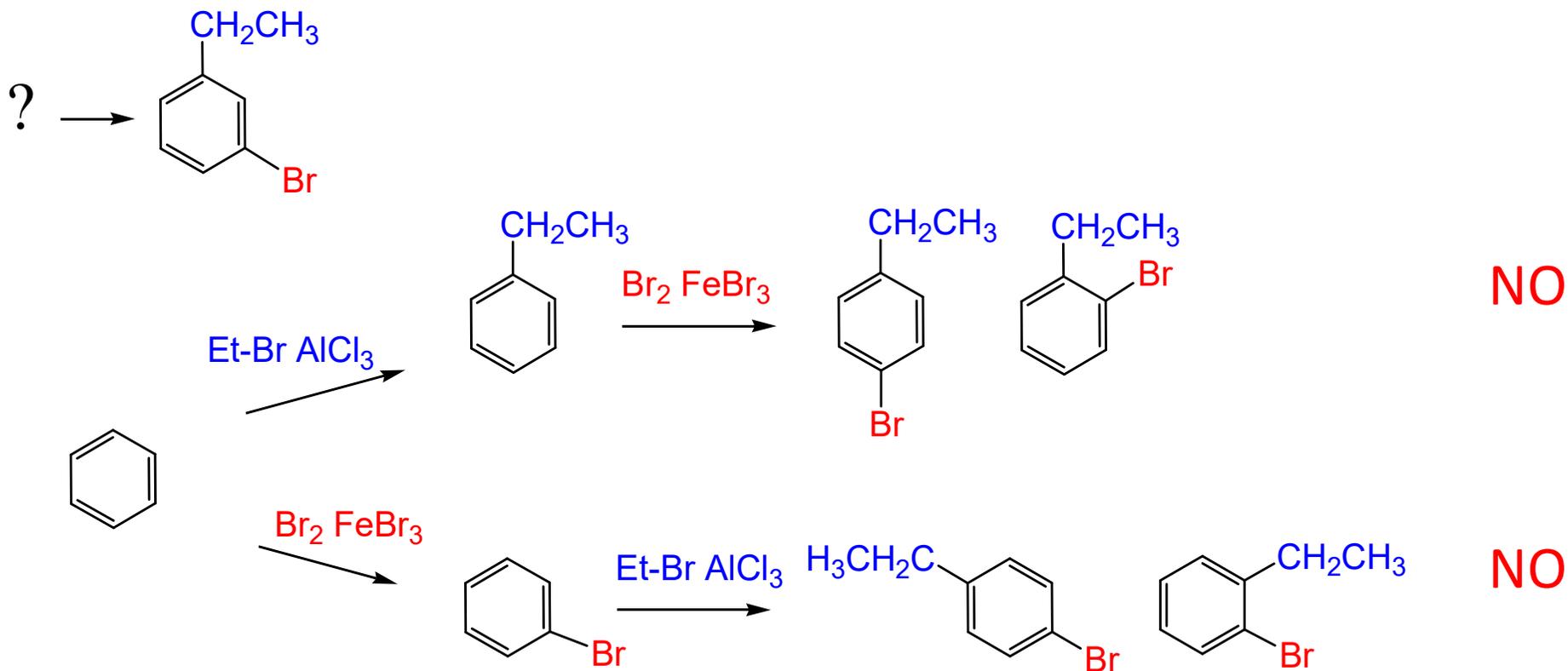
Devo prevedere che qui si formi anche l'isomero orto (che occorrerà separare dal para)

# Come sintetizzare prodotti che abbiano posizione dei gruppi NON in accordo con il loro orientamento??

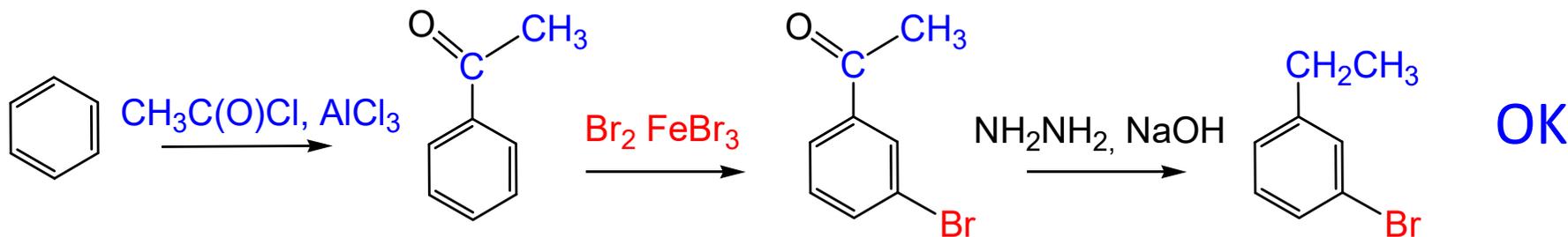
Come si spiega che alcuni gruppi sono orto/para orientanti e altri meta orientanti?

Come mai alcuni gruppi sono attivanti e altri disattivanti?

- Provo ad invertire ordine delle reazioni



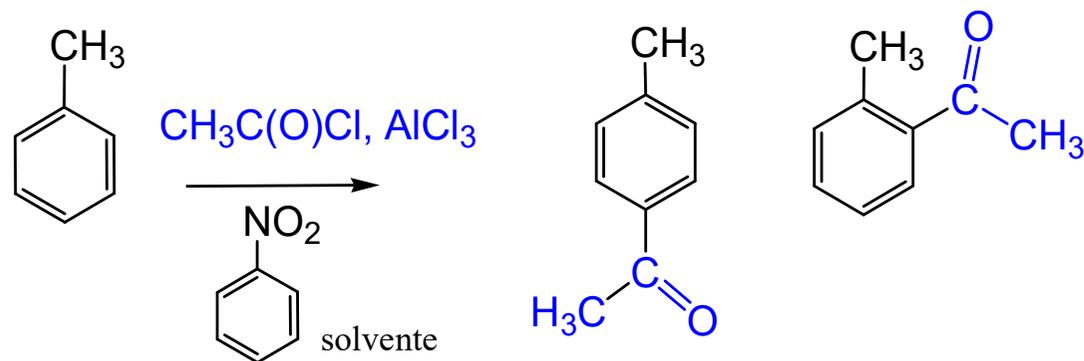
- Provo pensare ad una trasformazione di gruppi funzionali da meta a orto/para o viceversa



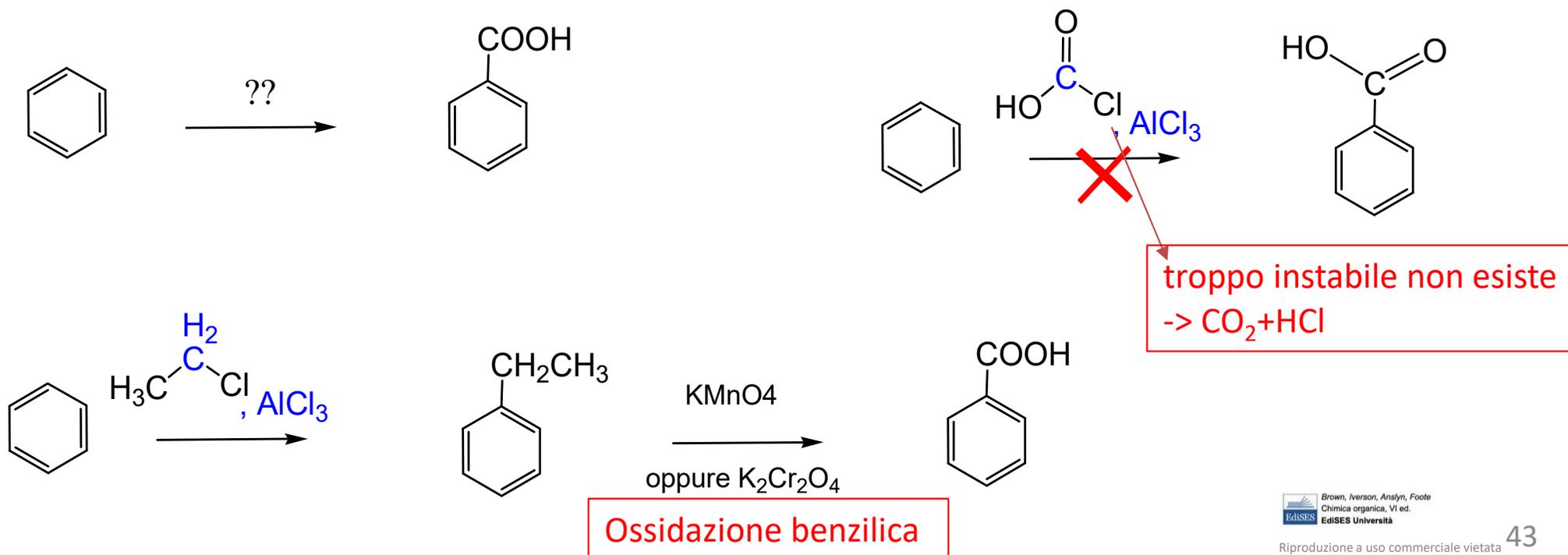
Molto buona anche perché acilazione impedisce la polisostituzione

## Alcune peculiarità

- Il nitrobenze è così disattivato che reagisce SOLO con forti elettrofili ( $\text{SO}_3$ ,  $\text{Br}^+$ ,  $\text{Cl}^+$ ). NON reagisce nelle acilazioni di Friedel-Crafts e per questo viene usato come solvente



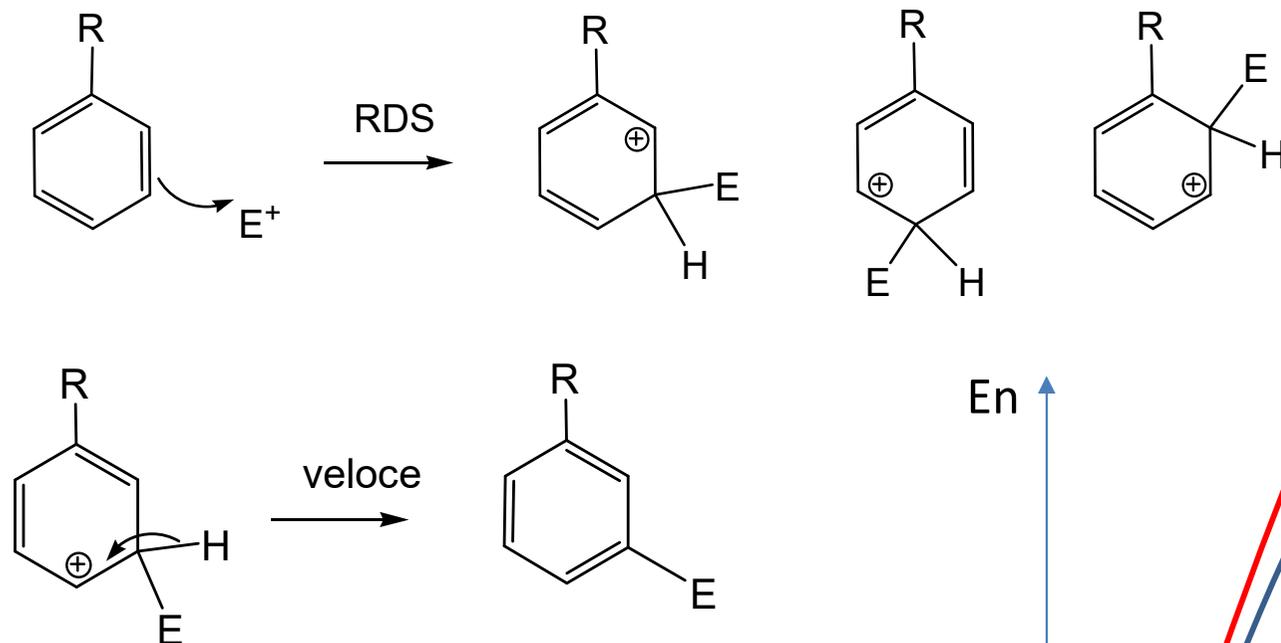
- Elettrofili ad un solo atomo di C sono molto difficili da usare



## Teoria degli effetti orientanti e degli effetti attivanti/disattivanti

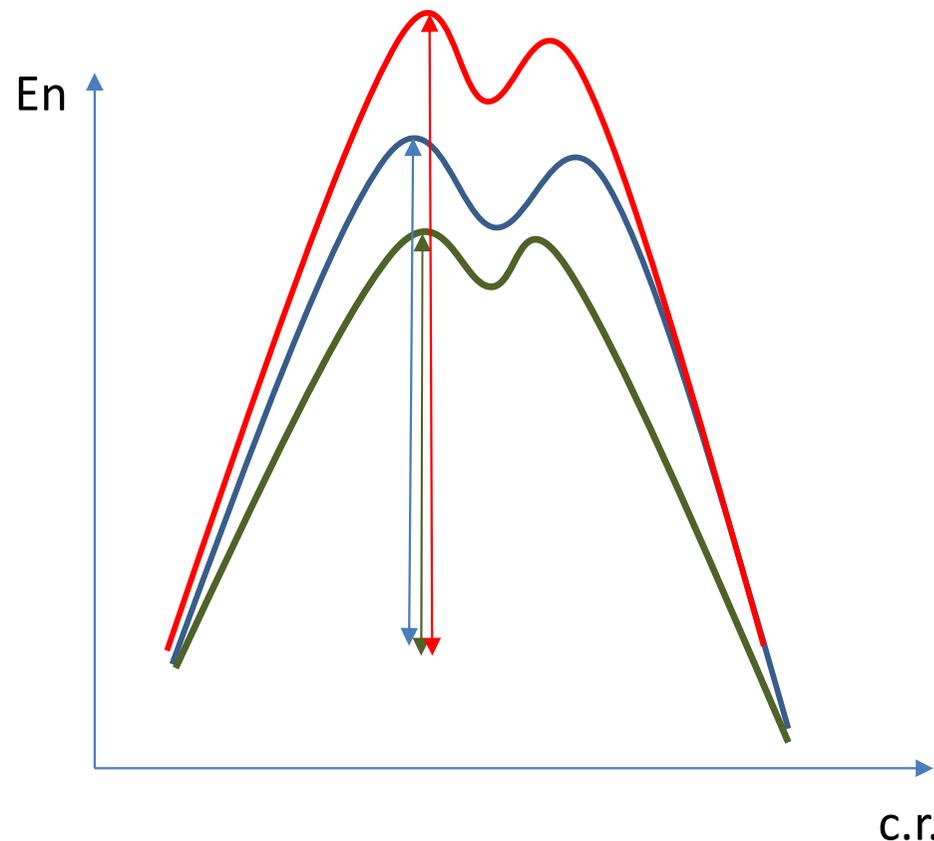
Come si spiega che alcuni gruppi sono orto/para orientanti e altri meta orientanti?

Come mai alcuni gruppi sono attivanti e altri disattivanti?



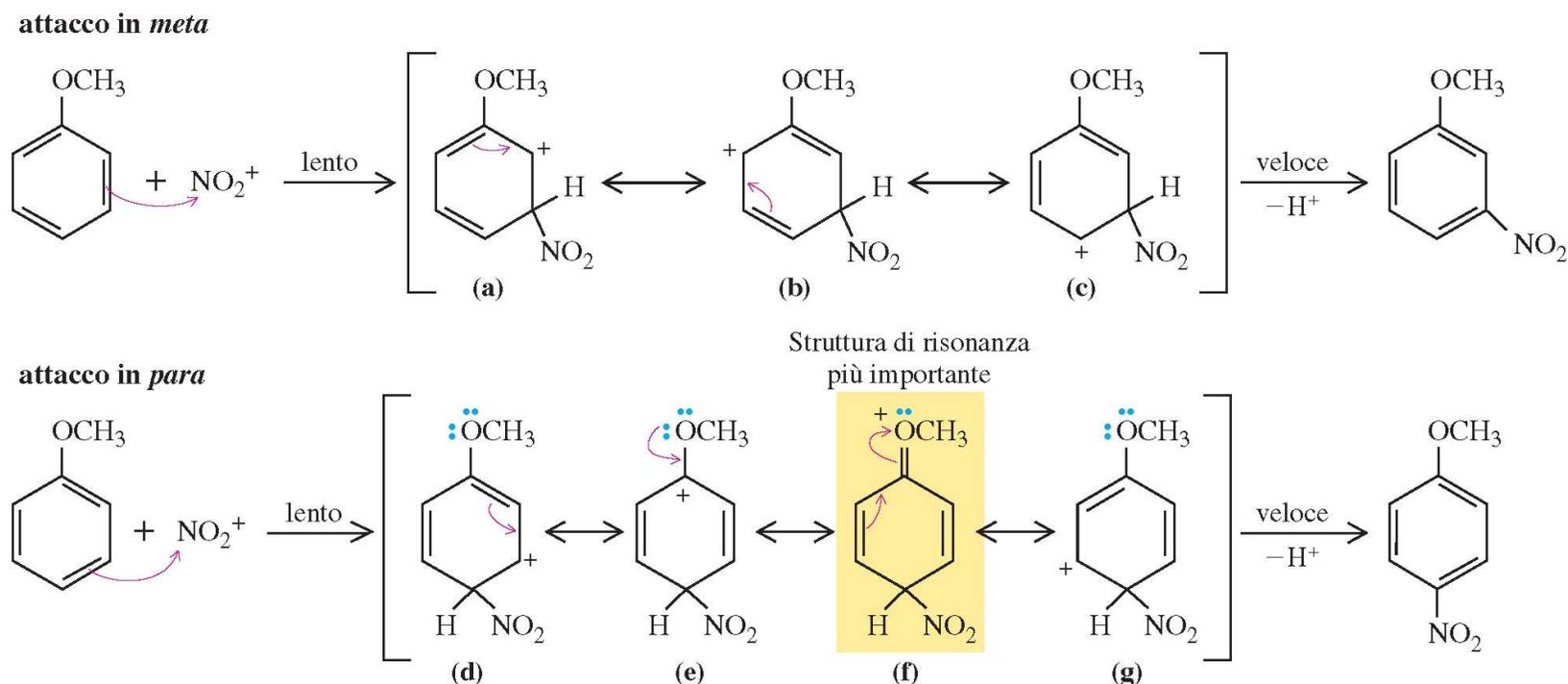
L'intermedio favorito nel RDS (quello con  $E_{att}$  più bassa) sarà quello che si forma più rapidamente e poi evolve verso il prodotto.

Per il Postulato di Hammond possiamo ragionare sugli intermedi in quanto gli ST avranno lo stesso ordine di stabilità.



## S<sub>E</sub>Ar su Anisolo (benzene con gruppo fortemente attivante e orto/para orientante)

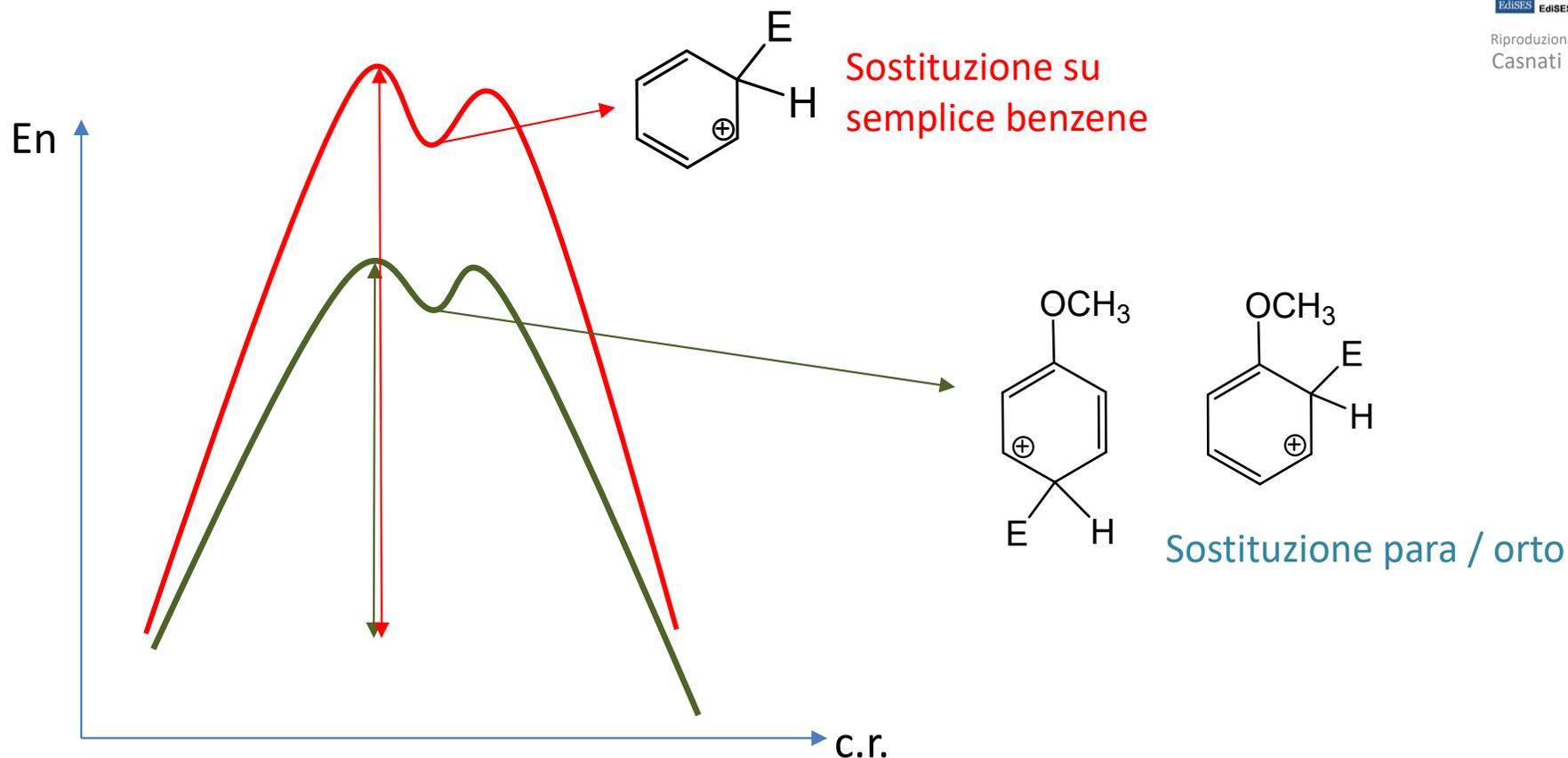
**FIGURA 19.2** Nitrazione dell'anisolo. Attacco elettrofilo in *meta* e in *para* al gruppo metossi.



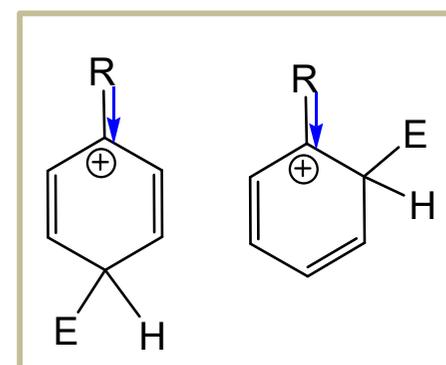
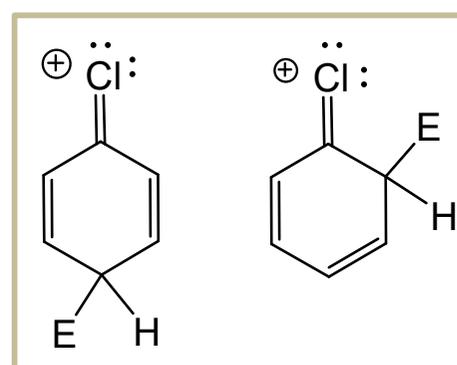
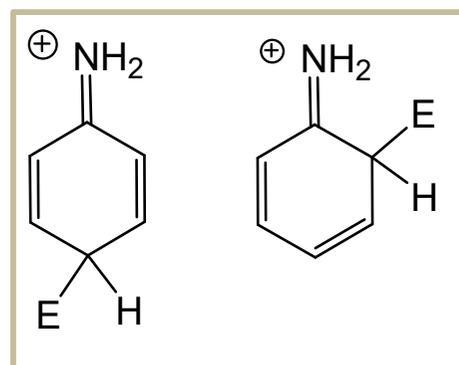
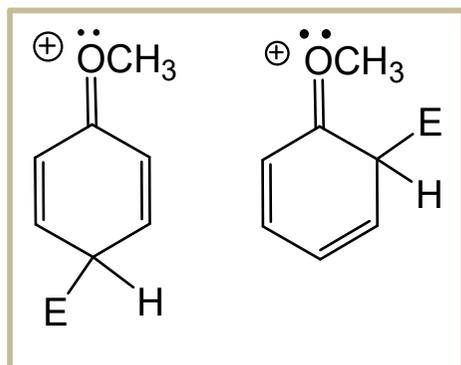
### disegnare le strutture di risonanza per attacco in orto

L'attacco in orto o para stabilizza fortemente l'intermedio (e quindi lo ST) abbassando l' $E_{\text{att}}$  del RDS. Il gruppo già presente **accelera la reazione in orto/para**, rispetto alla posizione meta.

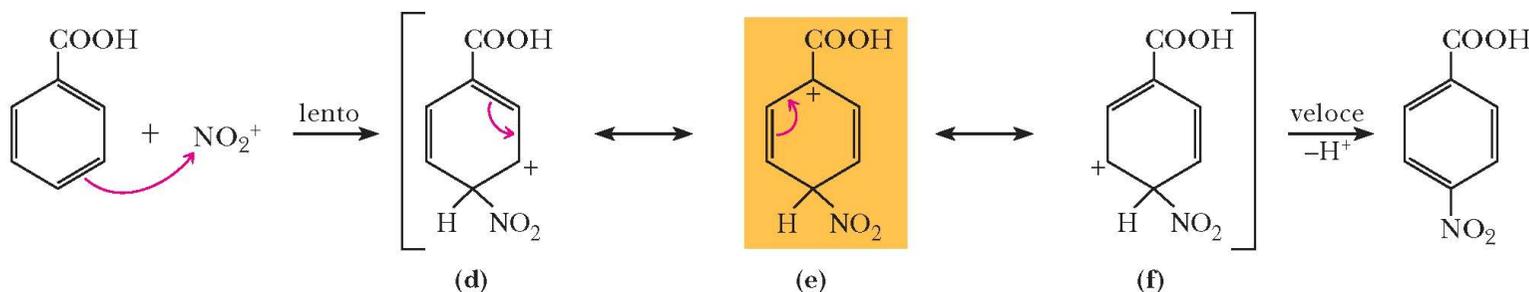
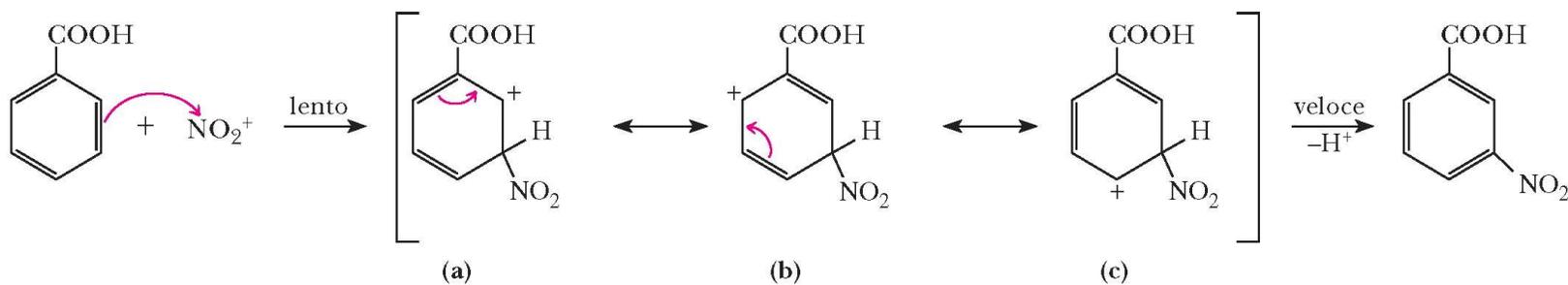
Inoltre, la presenza del gruppo  $-OCH_3$ , e di altri gruppi elettrondonatori, rende il benzene sostituito più nucleofilo e quindi più reattivo rispetto al semplice benzene. Il gruppo è anche **attivante**



Tutti i gruppi che hanno un doppietto di e<sup>-</sup> di non legame sull'atomo attaccato all'anello sono elettrondonatori per effetto mesomero e stabilizzano fortemente la carica +. I gruppi -R sono invece debolmente elettrondonatori per effetto induttivo.

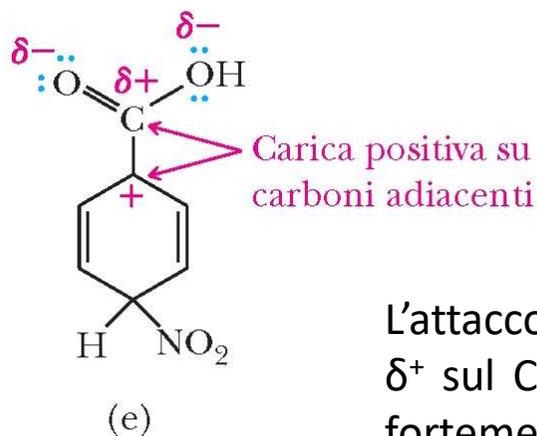


## $S_EAr$ su Acido Benzoico (benzene con gruppo disattivante e meta orientante)



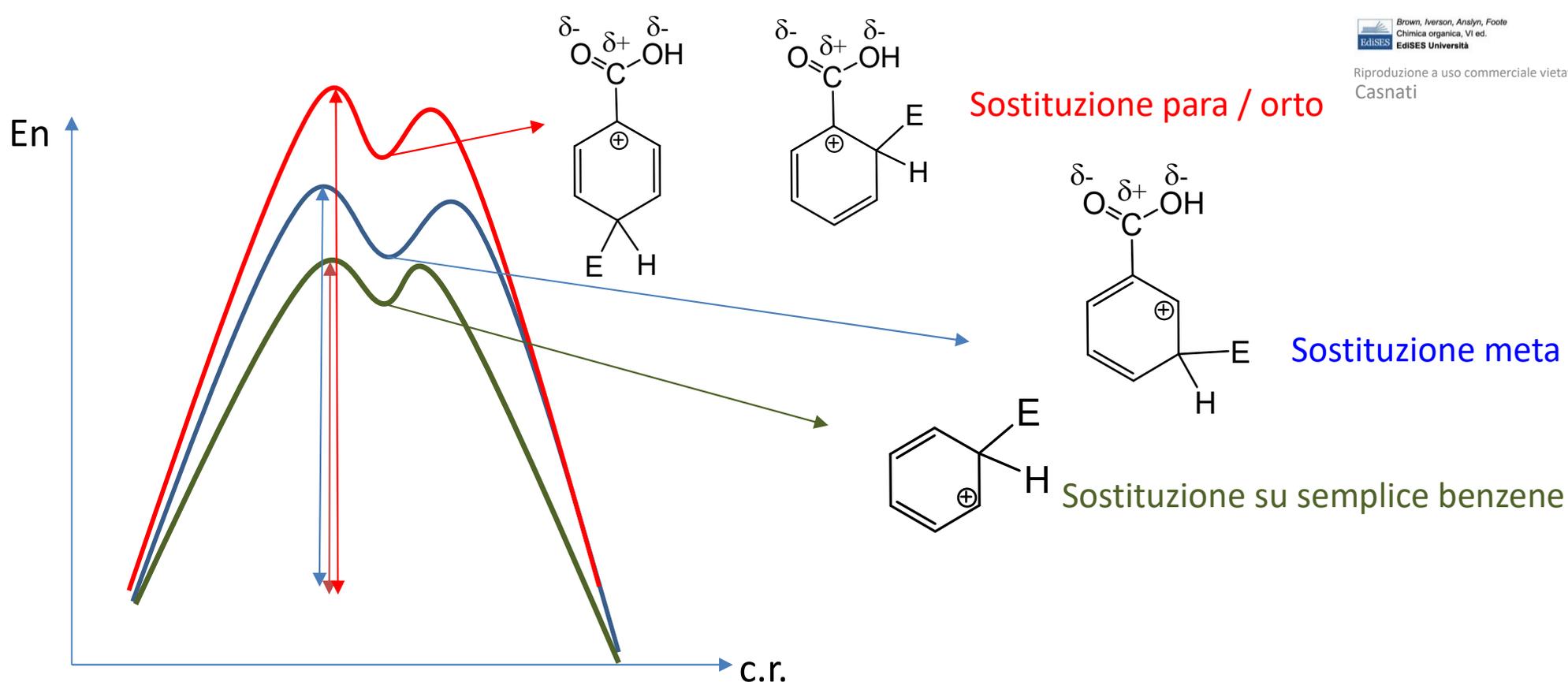
Struttura di risonanza  
più sfavorita

disegnare le strutture di risonanza per attacco in orto



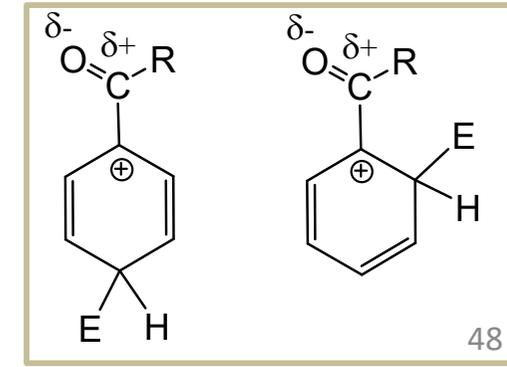
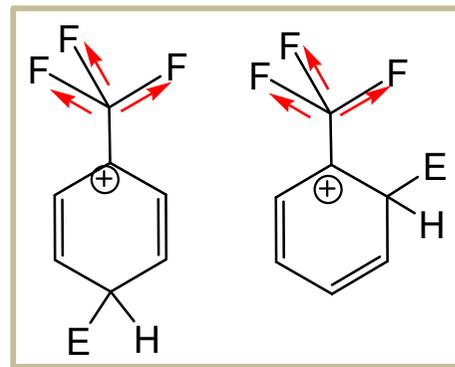
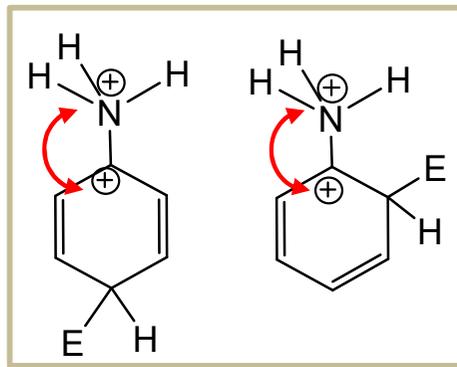
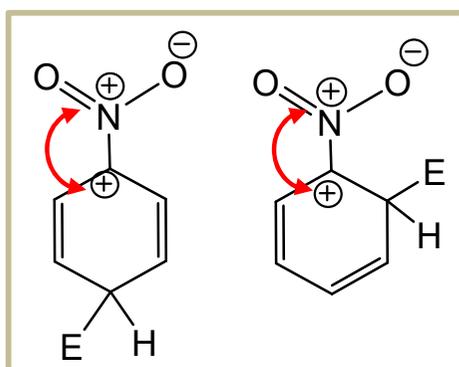
L'attacco in orto / para porta ad una struttura di risonanza in cui sono molto vicini il  $\delta^+$  sul C del  $-\text{COOH}$  e la carica  $+$  dell'intermedio del Wheland. Questo **destabilizza** fortemente l'intermedio (e quindi lo ST) alzando l' $E_{\text{att}}$  del RDS per l'attacco orto/para. L'attacco meta risulta meno destabilizzato e quindi prevale questo isomero.

Inoltre, sempre per la presenza del gruppo  $-\text{COOH}$ , elettroneattrattore, rende il benzene sostituito meno nucleofilo e quindi meno reattivo rispetto al semplice benzene. Il gruppo è anche **disattivante**



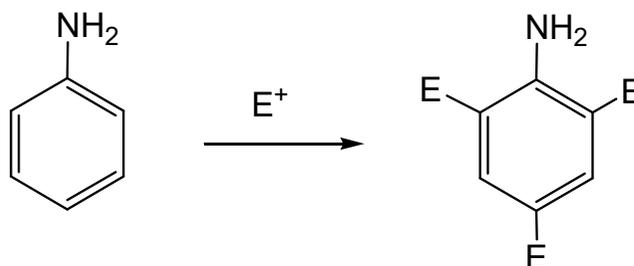
Tutti i gruppi che hanno una carica positiva ( $-\text{NO}_2$ ) o una parziale carica positiva  $\delta^+$  sull'atomo del sostituente attaccato al benzene sono elettronattrattori e destabilizzano la carica + dell'intermedio del Wheland. Orientano quindi in meta, destabilizzano in misura inferiore questa posizione. Sono disattivanti.

Gruppi disattivanti e meta orientanti (intermedi fortemente destabilizzati)

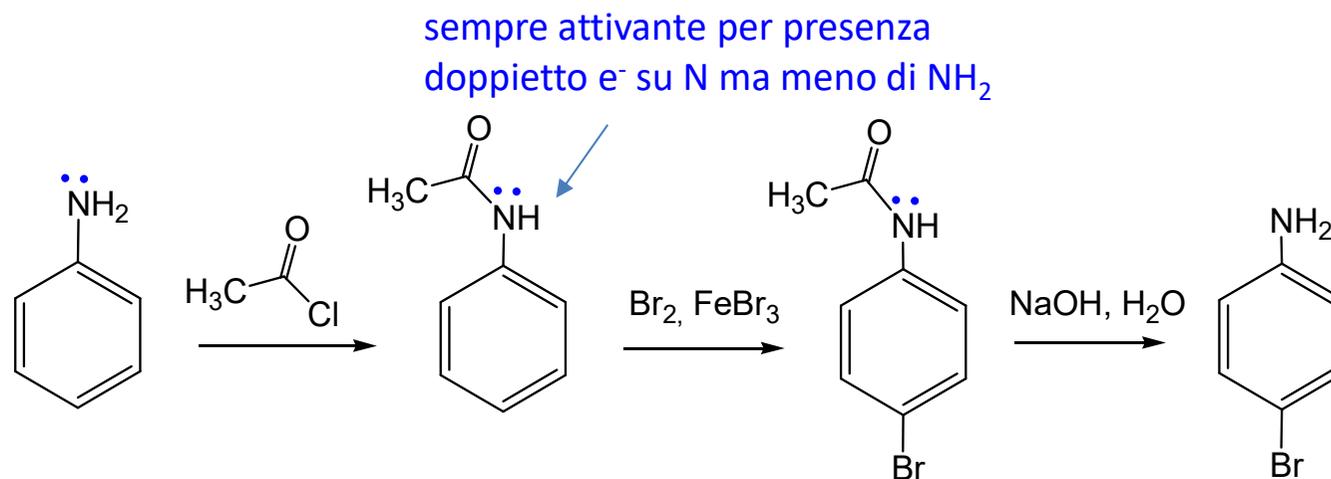


## Sostituzione elettrofila sull'anilina

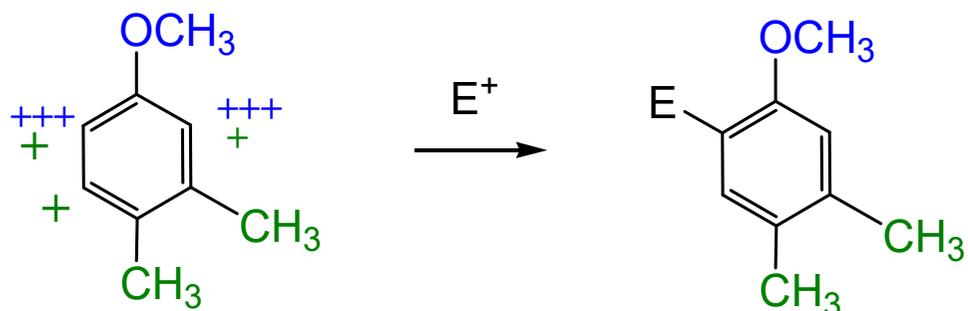
- $\text{-NH}_2$  è un forte attivante, orto, para orientante (TROPPO ATTIVANTE)
- Anche usando quantità controllate di  $\text{E}^+$  si hanno di- e trisostituzione ed è complicato fermarsi alla monosostituzione



- Inoltre, nelle reazioni di clorurazione e bromurazione, dove si forma  $\text{HCl}$  e  $\text{HBr}$ , questi protonano  $\text{-NH}_2$  trasformandolo in  $\text{-NH}_3^+$  fortemente disattivante e meta-orientante!!!
- Anche gli acidi di Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$  ...) si coordinano all'N e disattivano l'anello
- Quindi, per funzionalizzare l'anilina **OCCORRE** «proteggere» il gruppo  $\text{-NH}_2$  come  $\text{NHCOCH}_3$  (sempre attivante ma molto meno). Dopo la reazione di sostituzione elettrofila, si può rimuovere (deproteggere) il gruppo  $\text{CH}_3\text{CO-}$ , per idrolisi

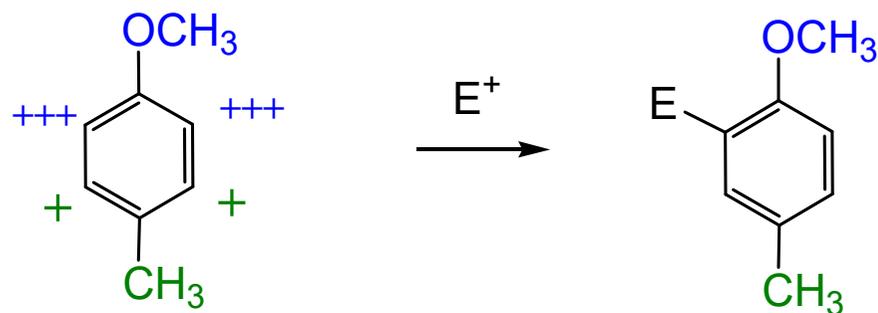


# Polisostituzione: few tips....



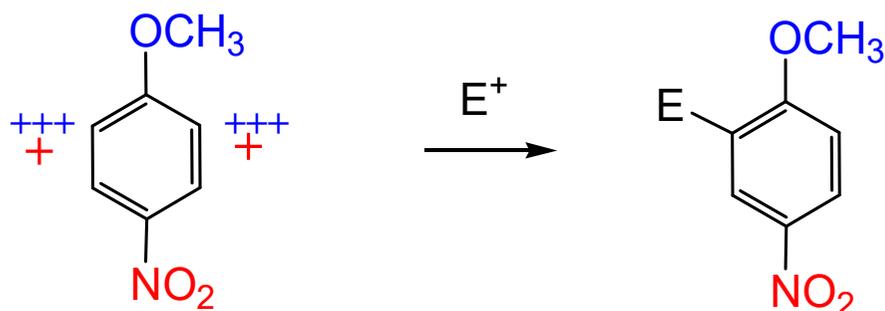
Effetti attivanti sono concordi, si addizionano

- Prevalgono gli effetti del gruppo maggiormente attivante
- Le posizioni orto a due gruppi sono stericamente impedito



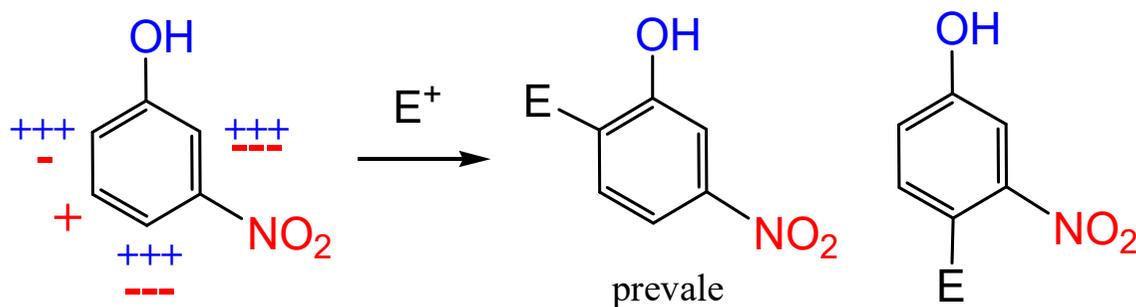
Effetti attivanti concordi, orientanti discordi.

- Prevalgono gli effetti del gruppo maggiormente attivante
- Le posizioni orto a due gruppi sono stericamente impedito



Effetti attivanti discordi, orientanti concordi

- Prevalgono gli effetti del gruppo maggiormente attivante



Effetti attivanti discordi e orientanti discorsi

- Prevalgono gli effetti del gruppo maggiormente attivante
- In orto tra due gruppi NO
- In orto a NO<sub>2</sub>, poco, per effetti induttivi