

Sostituzioni sull'anello aromatico

Criteri per stabilire l'esistenza di carattere aromatico

1. Il composto deve essere ciclico, planare e deve avere una nuvola ininterrotta di elettroni π sopra e sotto il piano della molecola;
2. La nuvola elettronica deve essere costituita da un numero dispari di coppie di elettroni π

(regola di Huckel: $(4n + 2)$ elettroni π)

Il benzene risponde pienamente a queste caratteristiche

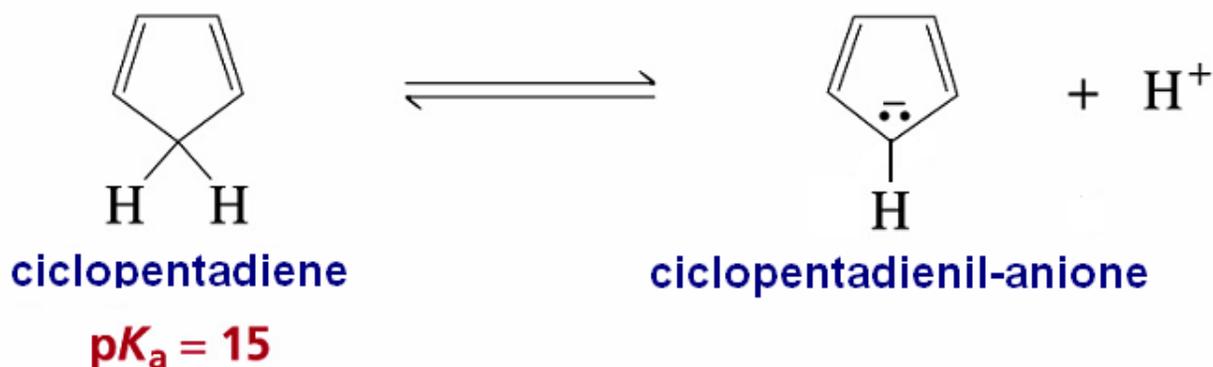
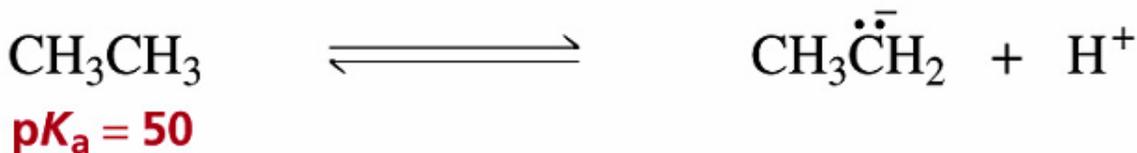


6 elettroni π

La reattività del benzene è fortemente condizionata dal suo carattere aromatico

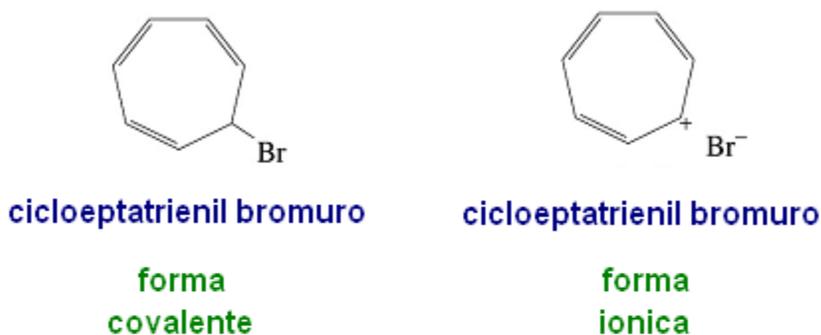
Esempi di influenza dell'aromaticità sulla reattività di alcune specie

Esempio 1



Esempio 2

contributi di risonanza



contributi di risonanza

Il Benzene è un nucleofilo che, in linea di principio, potrebbe reagire con un elettrofilo secondo due modalità:

1. Potrebbe subire una reazione di addizione

2. Potrebbe subire una reazione di sostituzione

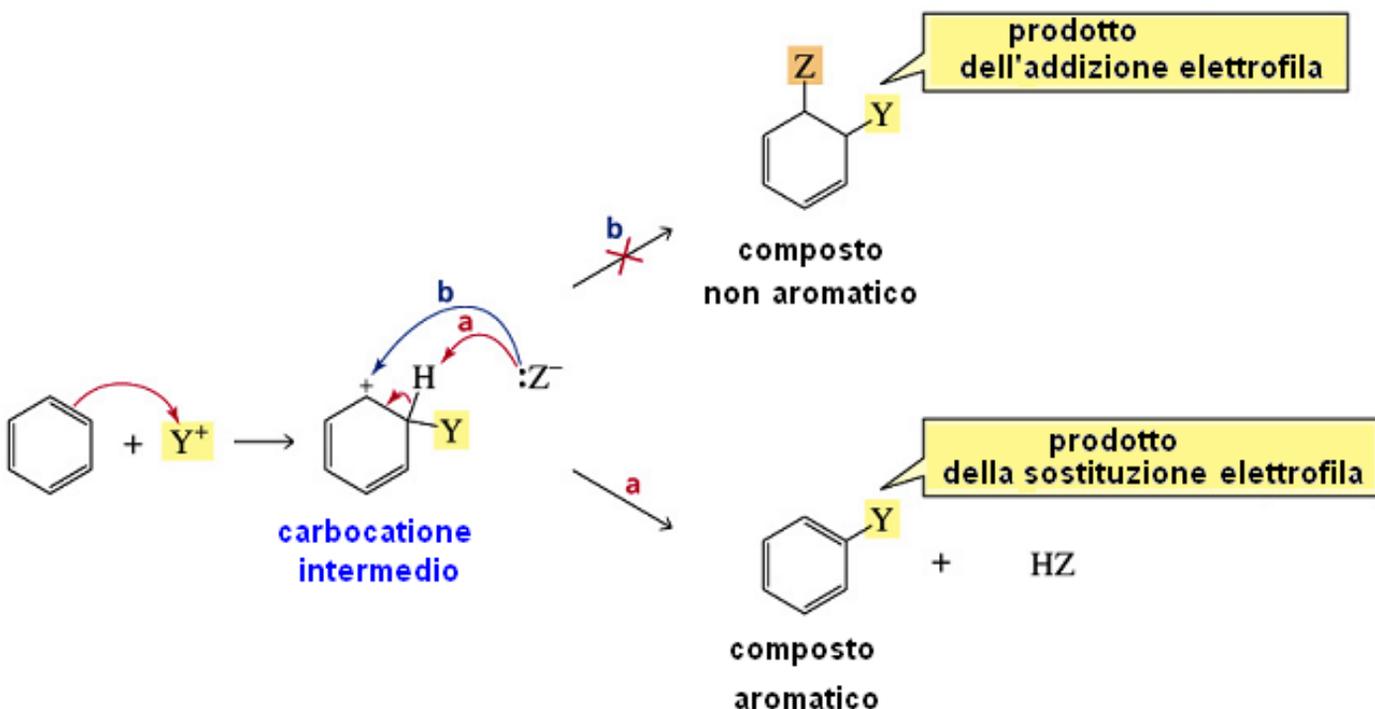
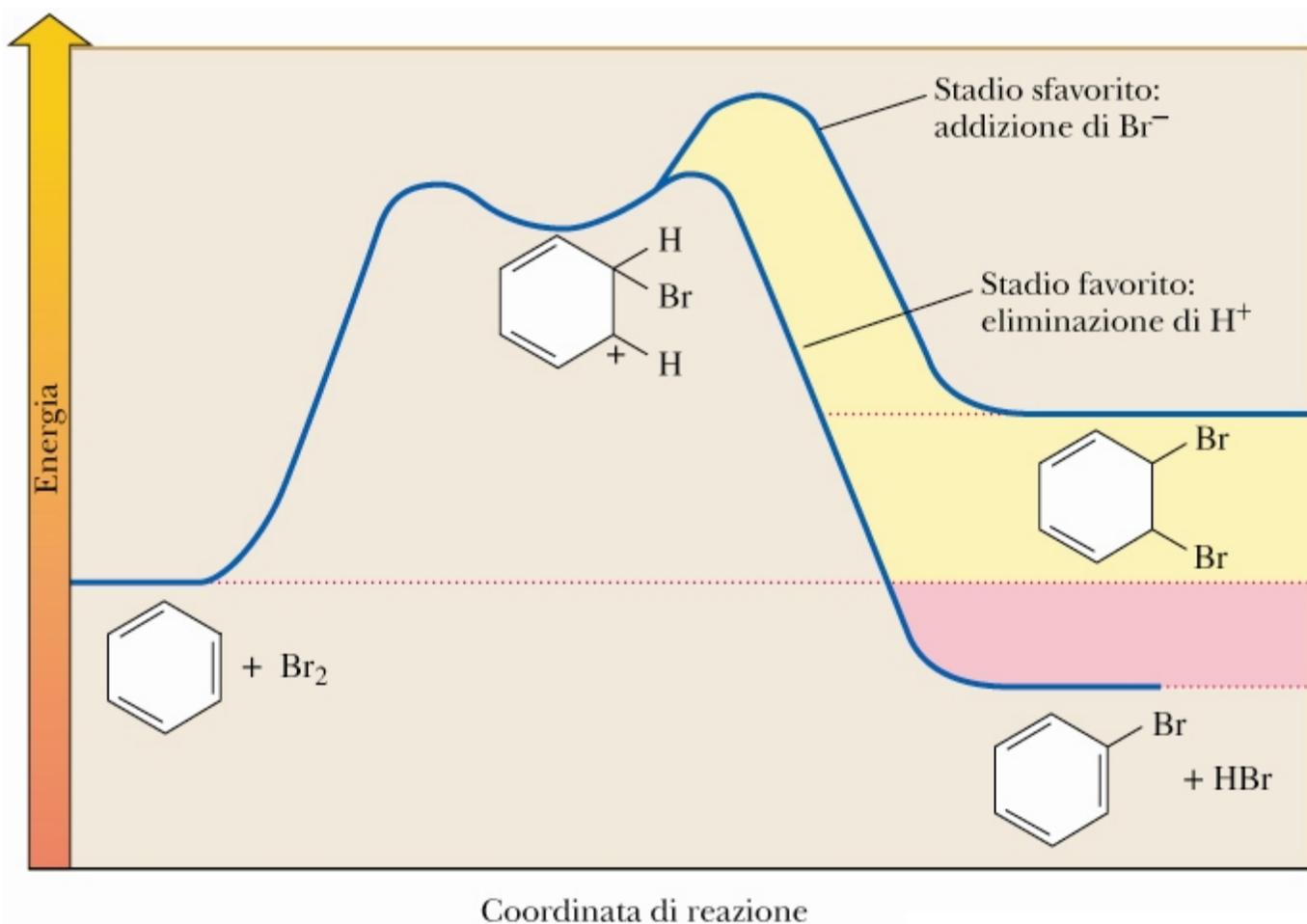
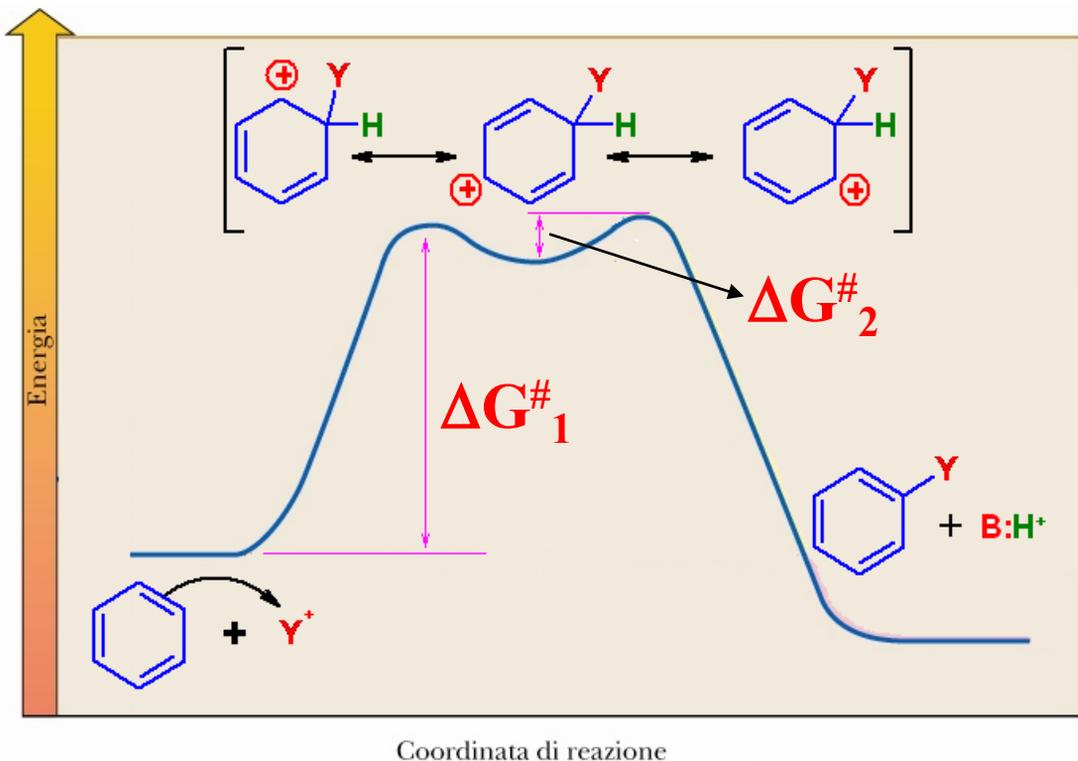
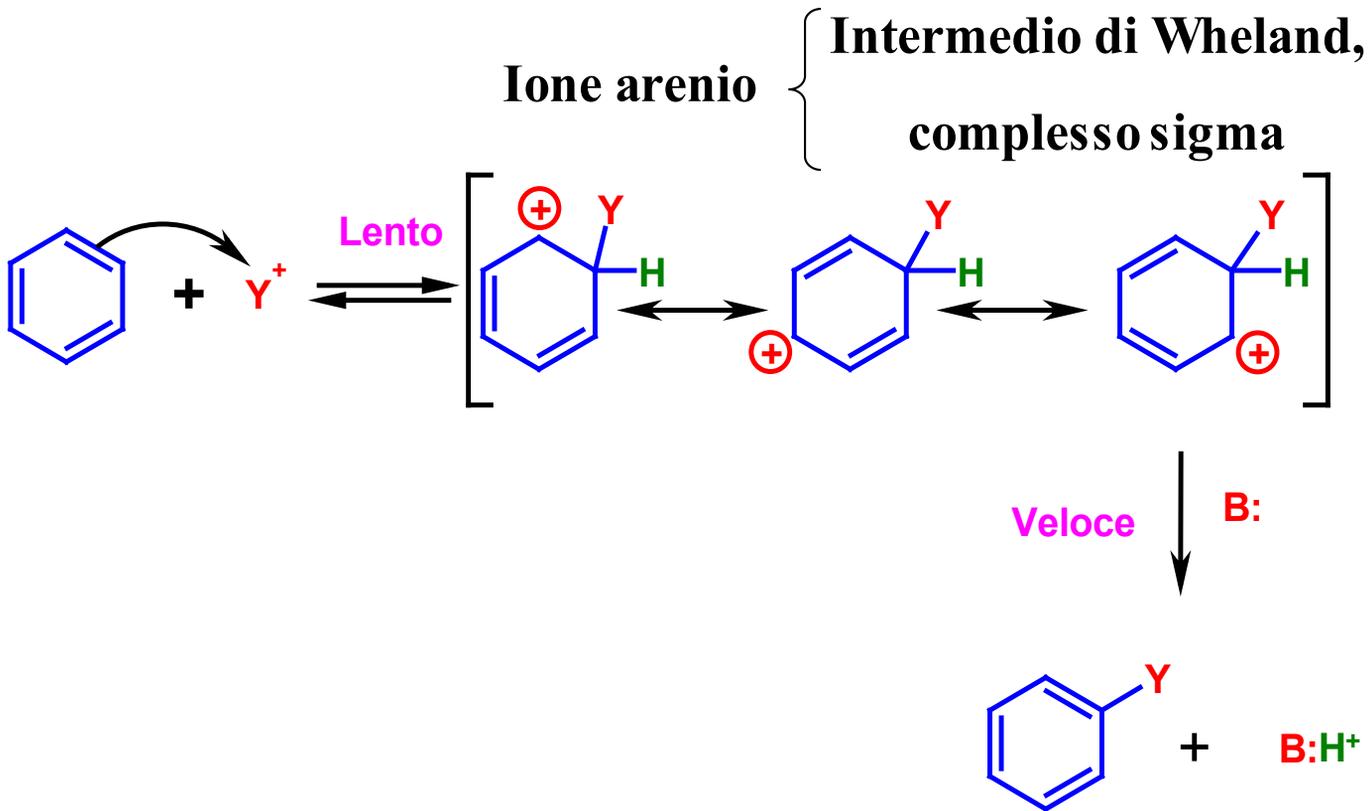


Diagramma della variazione di energia potenziale per le reazioni di addizione e sostituzione di un elettrofilo alla molecola di benzene



Meccanismo generale della reazione di sostituzione elettrofila sulla molecola di benzene da parte del generico elettrofilo Y^+

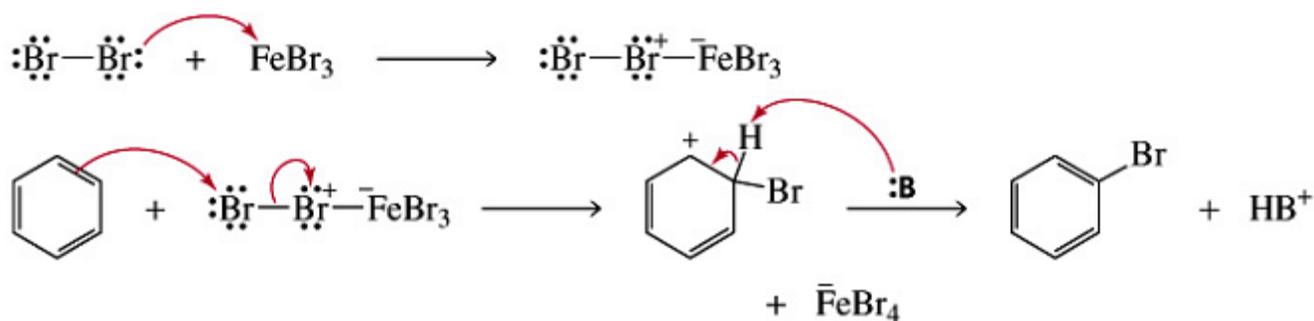


Alogenazione della molecola di benzene

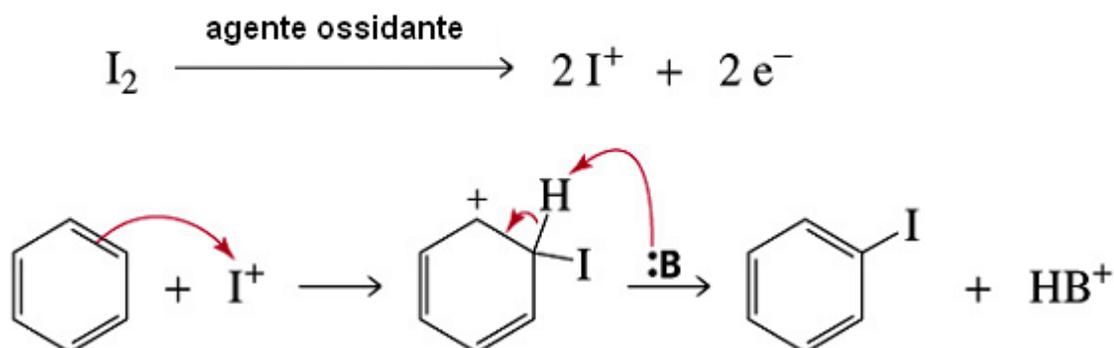
bromurazione



meccanismo della bromurazione

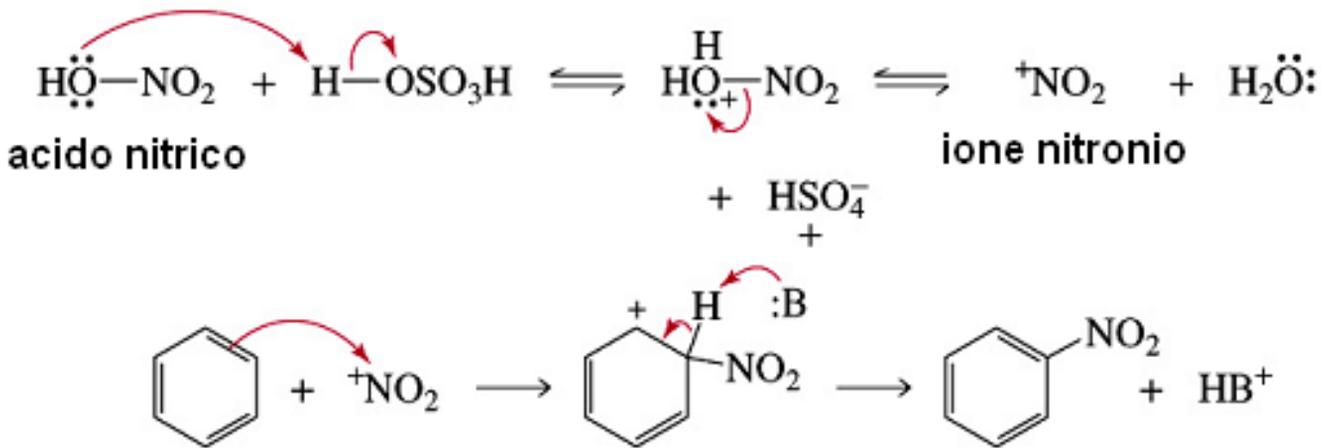


meccanismo per la iodurazione

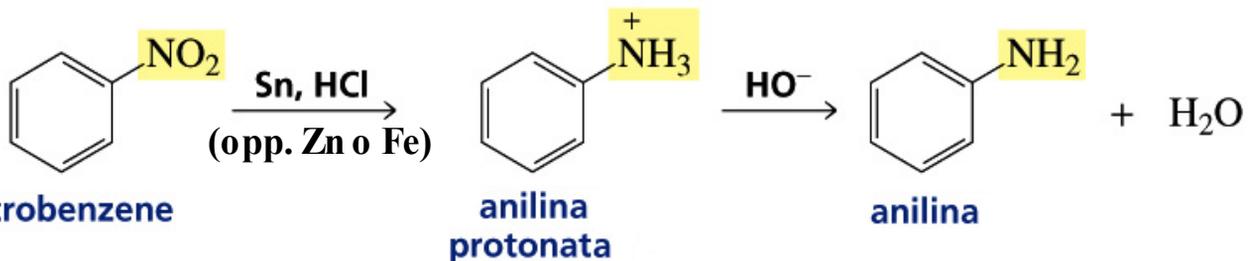
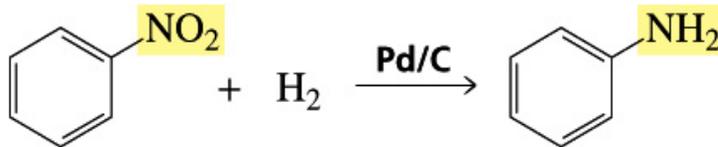


Nitrazione del benzene

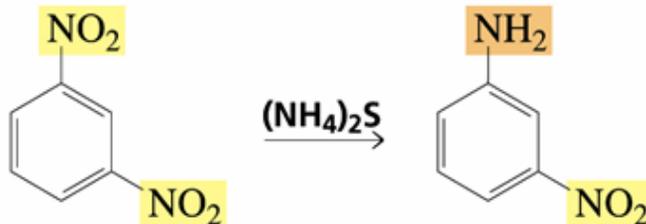
meccanismo della nitrazione



La nitrazione è di particolare importanza perché il nitrogruppo in un secondo momento può essere ridotto a gruppo amminico

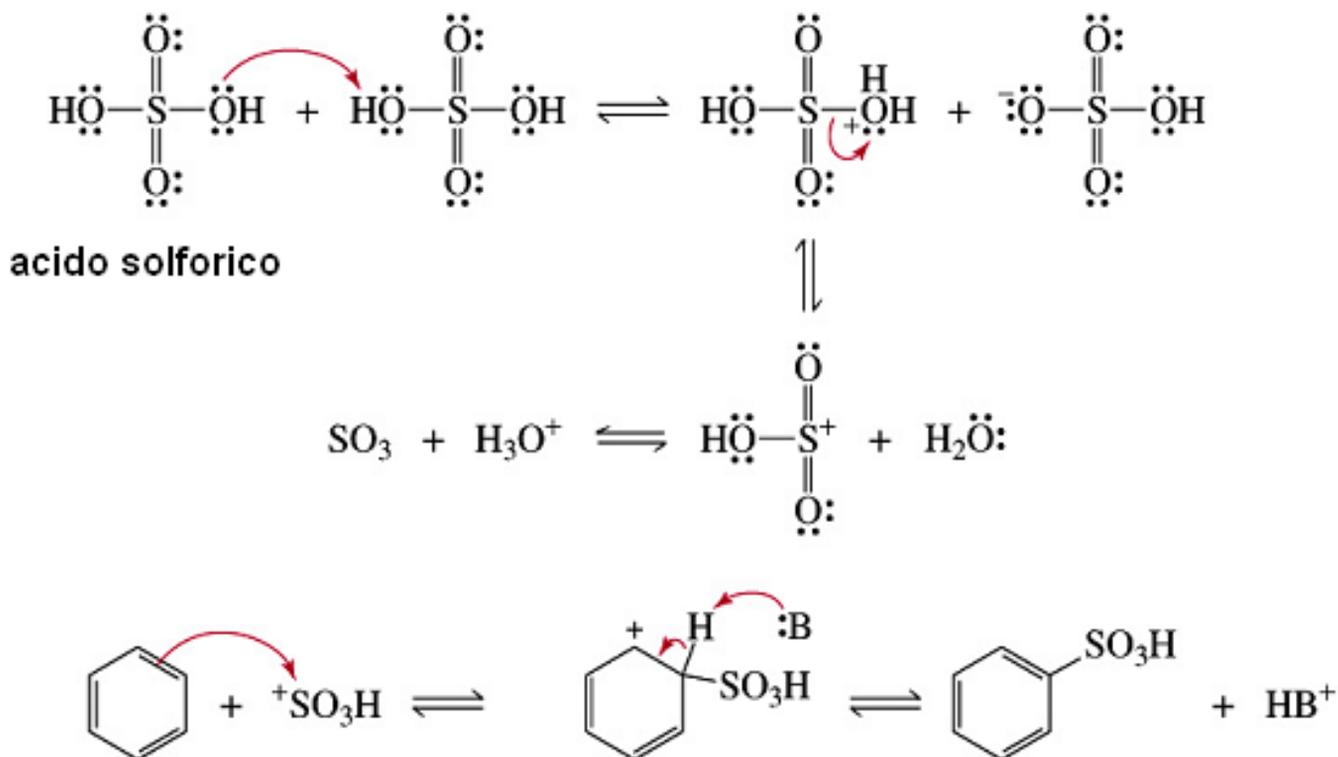


E' anche possibile ridurre in modo selettivo un solo nitrogruppo usando come reattivo il solfuro d'ammonio



Solfonazione del benzene

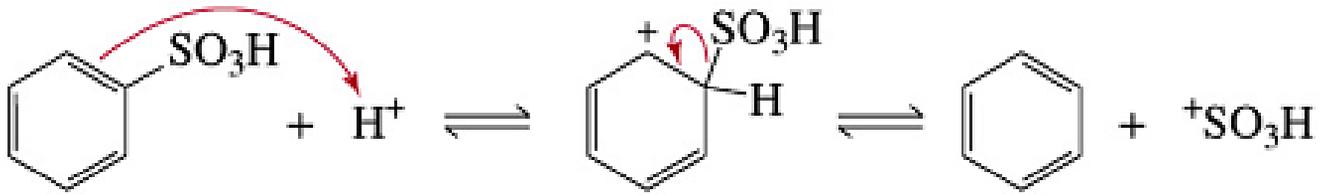
meccanismo della solfonazione



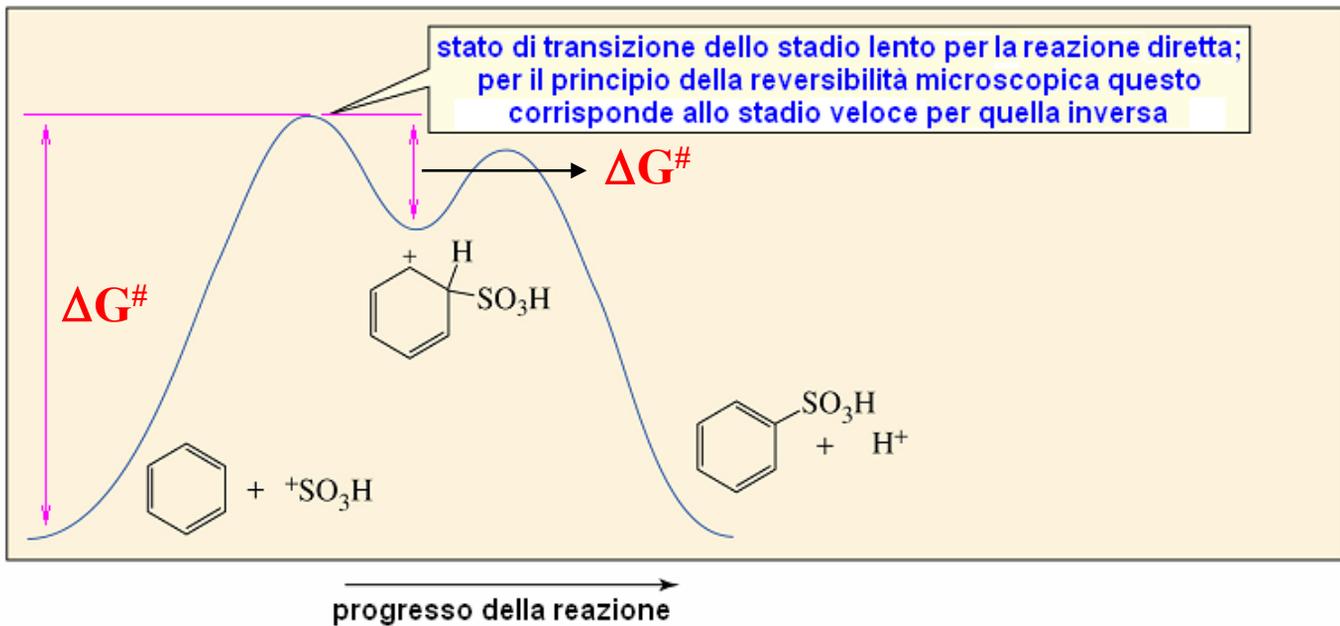
A differenza delle altre reazioni di sostituzione elettrofila aromatica, la solfonazione è reversibile

Meccanismo di desolfonazione

meccanismo della desolfonazione



E' favorita dall'uso di alte temperature e soluzioni di acido solforico meno concentrate

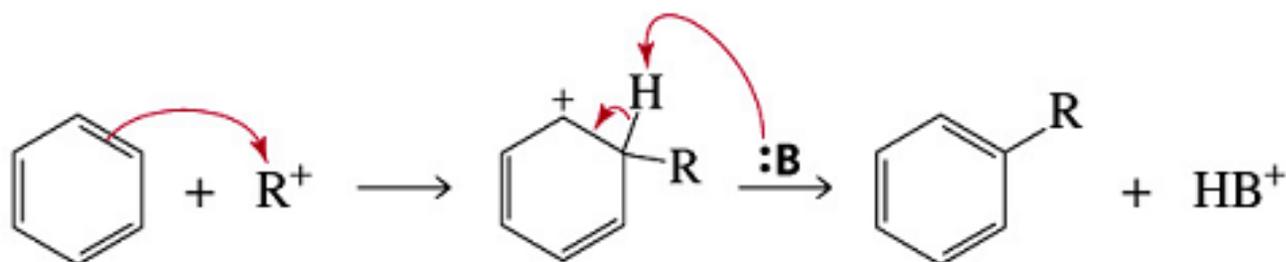
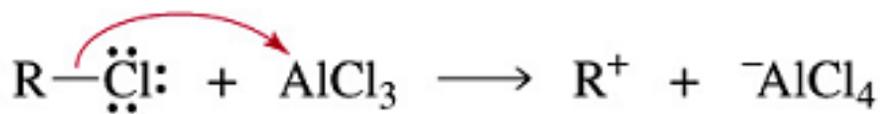


Principio della reversibilit  microscopica

In una reazione reversibile il meccanismo osservato lungo una delle due direzioni dell'equilibrio   esattamente l'inverso di quello osservato lungo l'altra

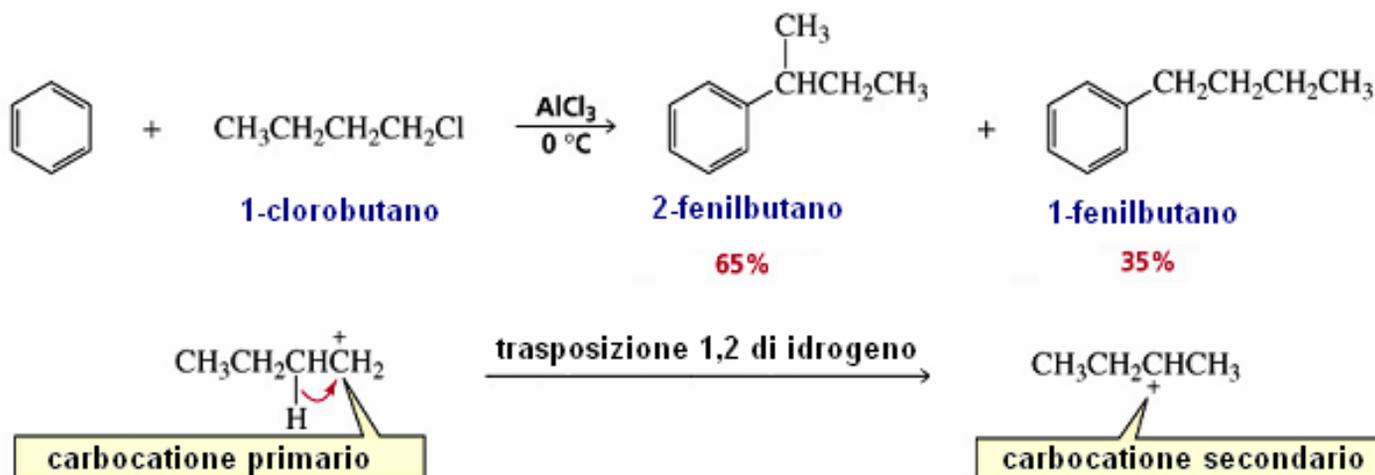
Alchilazione di Friedel-Crafts

meccanismo della alchilazione di Friedel-Crafts

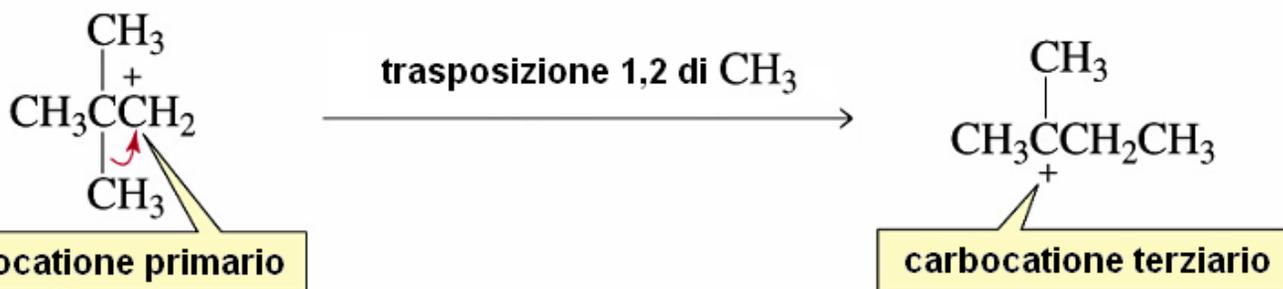


Se possibile il carbocatione subirà riarrangiamento per formarne uno più stabile

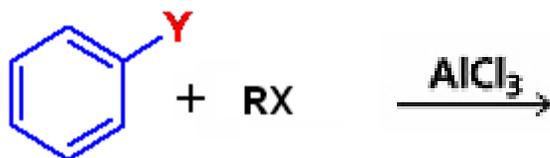
Esempio 1



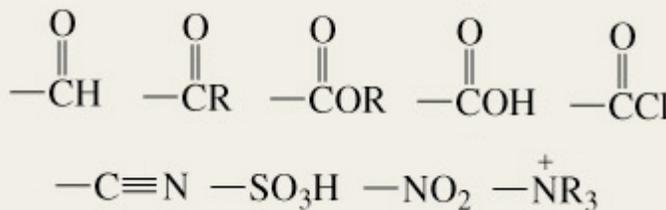
Esempio 2



L'alchilazione di Friedel-Crafts non decorre nel caso in cui il benzene sia sostituito con gruppi fortemente elettron-attrattori

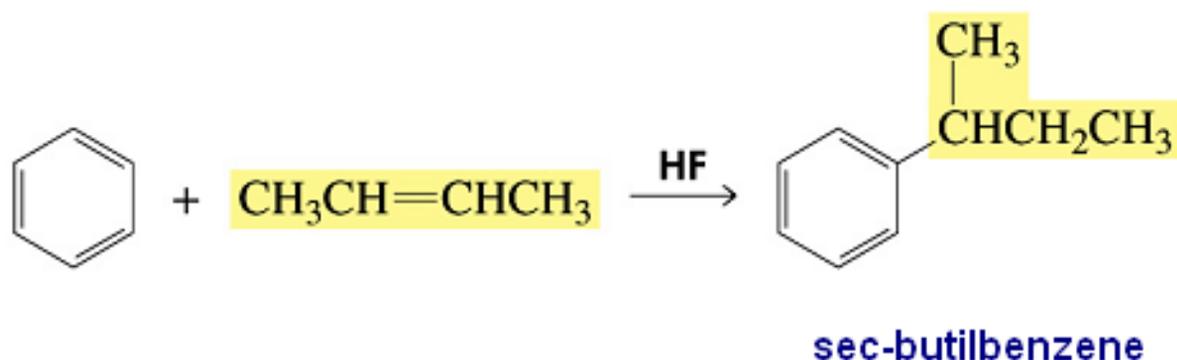


Nessuna reazione se Y è uno dei gruppi sotto riportati:

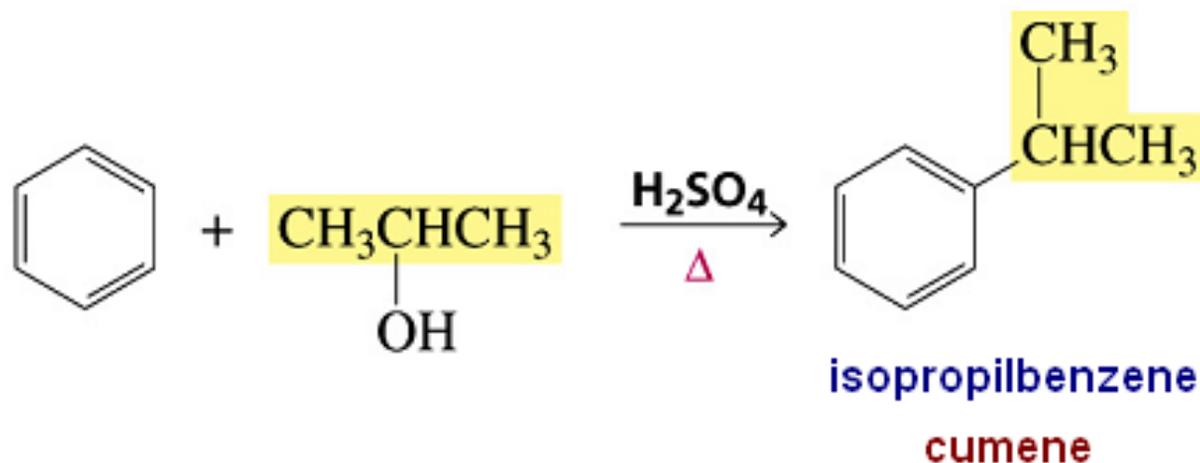


Alchilazione del benzene con substrati diversi dagli alogenuri alchilici

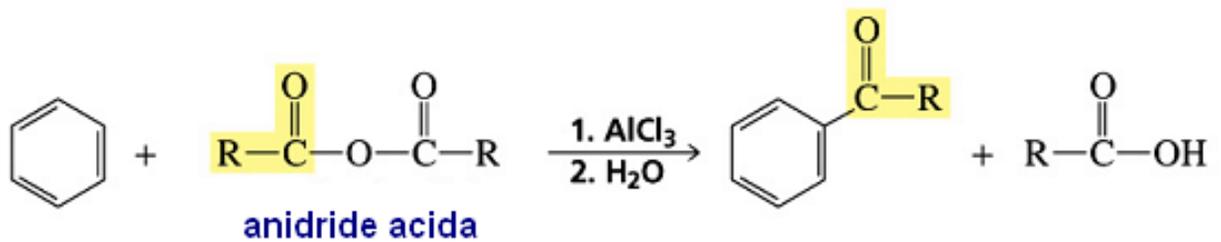
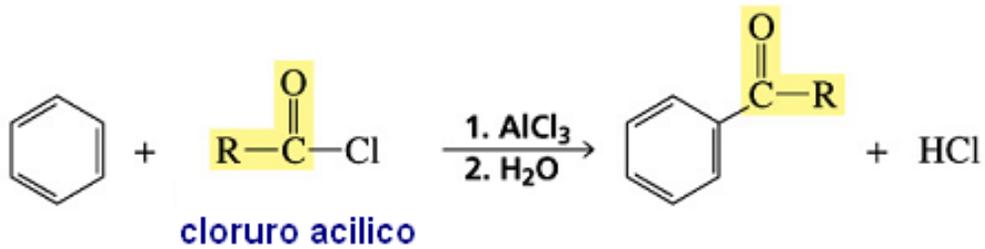
alchilazione a partire da un alchene



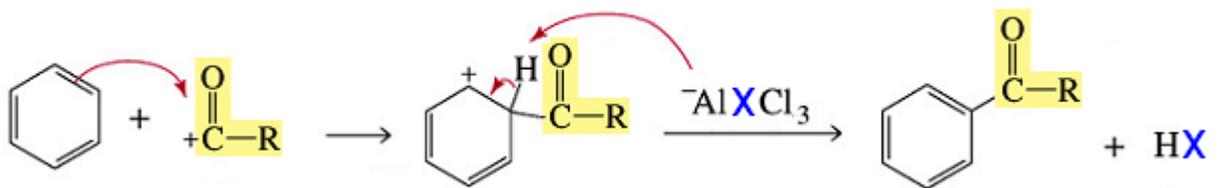
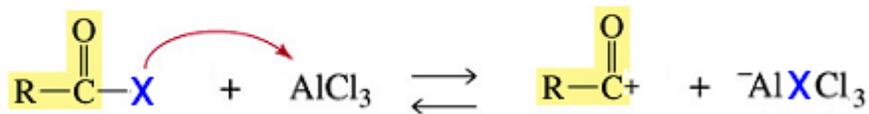
alchilazione a partire da un alcool



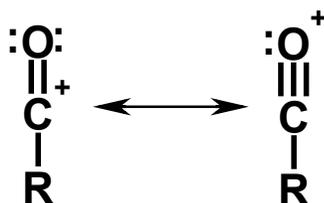
Acilazione di Friedel–Crafts



meccanismo



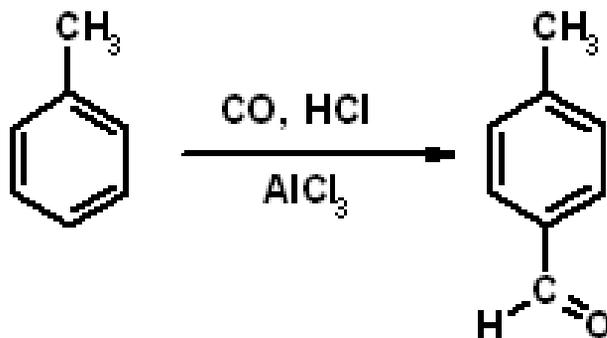
Deve essere condotta in eccesso di AlCl3



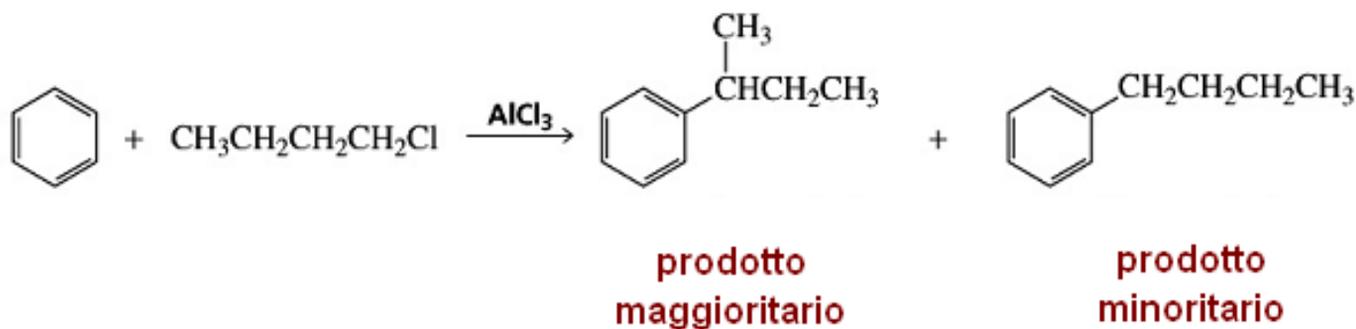
Forma risonante più importante perché tutti gli atomi hanno l'ottetto completo

Acilazione di Gatterman-Koch

(equivalente ad una acilazione con cloruro di formile)



Non è possibile ottenere buone rese di alchilbenzeni contenenti catene lineari mediante alchilazioni di Friedel-Crafts

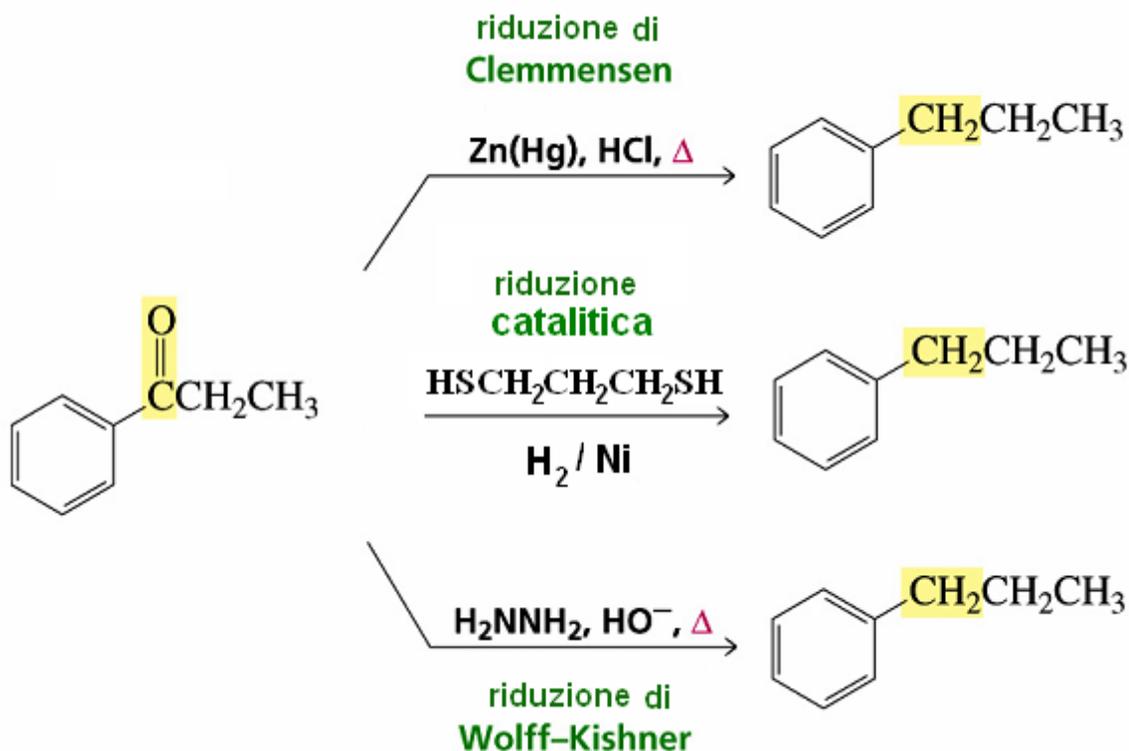


Lo scopo, invece, può essere raggiunto ricorrendo ad acilazioni di Friedel-Crafts seguite da un successivo stadio di riduzione



In aggiunta, questo metodo evita il ricorso all'uso di larghi eccessi di benzene, necessari a minimizzare reazioni di polialchilazione (effetto attivante dei gruppi alchilici)

Metodologie utilizzabili per lo stadio della riduzione



La scelta del metodo deve essere basata sull'analisi del tipo di gruppi funzionali presenti nel substrato aromatico da derivatizzare

Clemmensen
(ambiente acido)

Wolff-Kishner
(ambiente basico)

Presenza di gruppi $-\text{OH}$:

Inadatta
(trasposizioni, eliminazioni, sostituzioni)

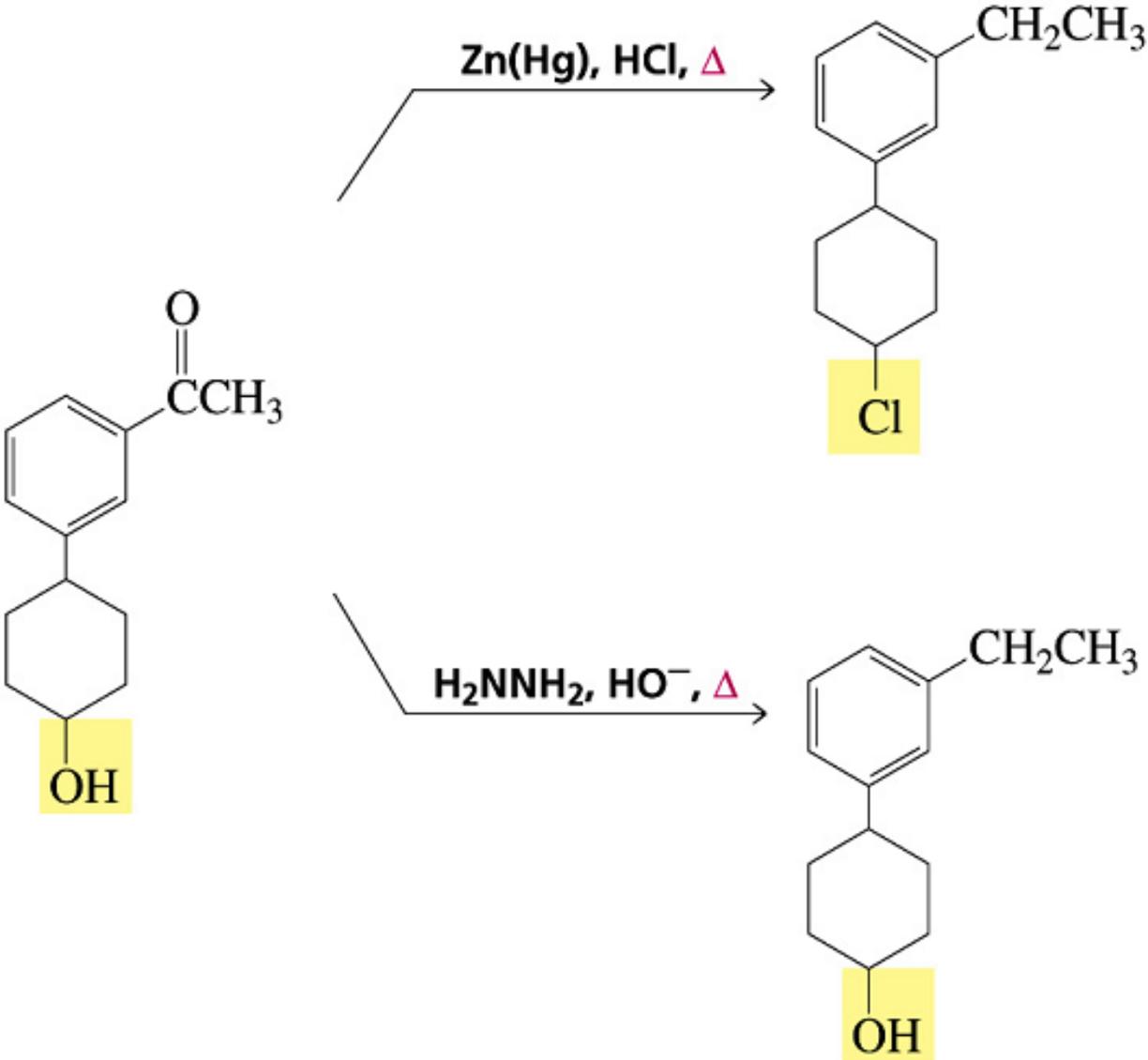
adatta

Presenza di atomi di alogeno:

adatta

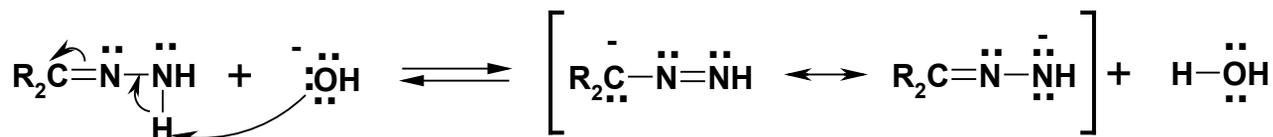
Inadatta
(eliminazioni)

Esempio

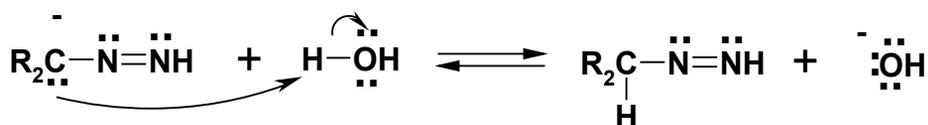


Meccanismo della riduzione di Wolff-Kishner

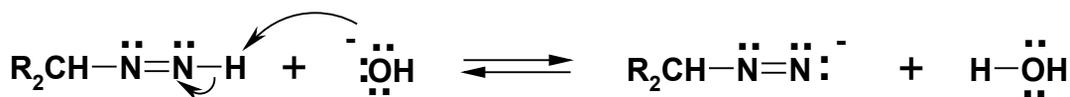
stadio 1



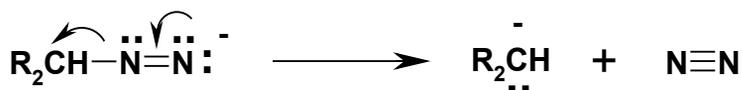
stadio 2



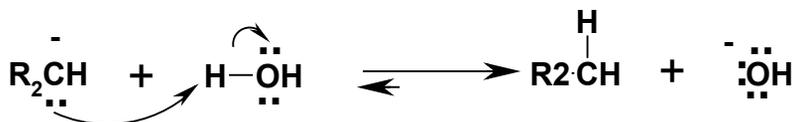
stadio 3



stadio 4



stadio 5



Lo stadio 4 in pratica è irreversibile a causa dello sviluppo di azoto gassoso, molecola caratterizzata da grande stabilità energetica

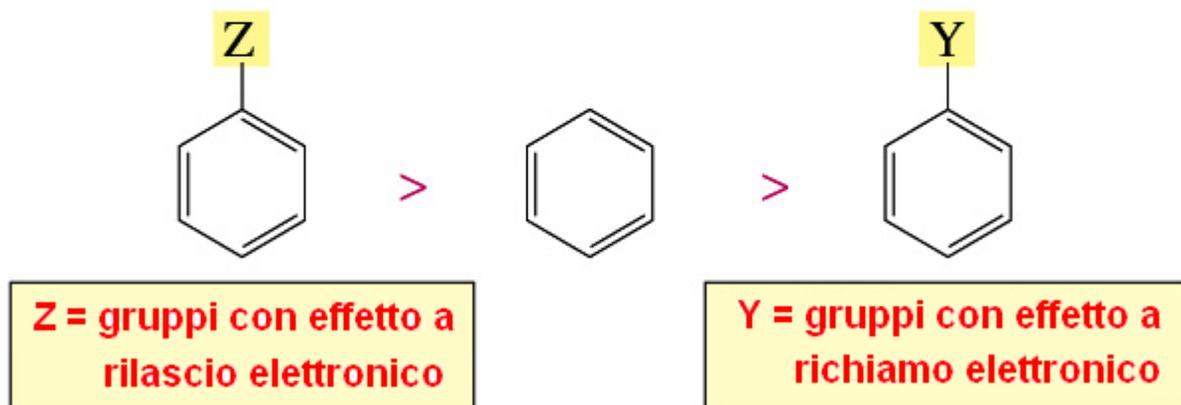
Poli-sostituzioni: effetto del gruppo già presente su una ulteriore sostituzione

Il o i sostituenti già presenti sull'anello aromatico influenzano profondamente:

1. La velocità dell'ulteriore sostituzione
2. La regioselettività dell'ulteriore sostituzione

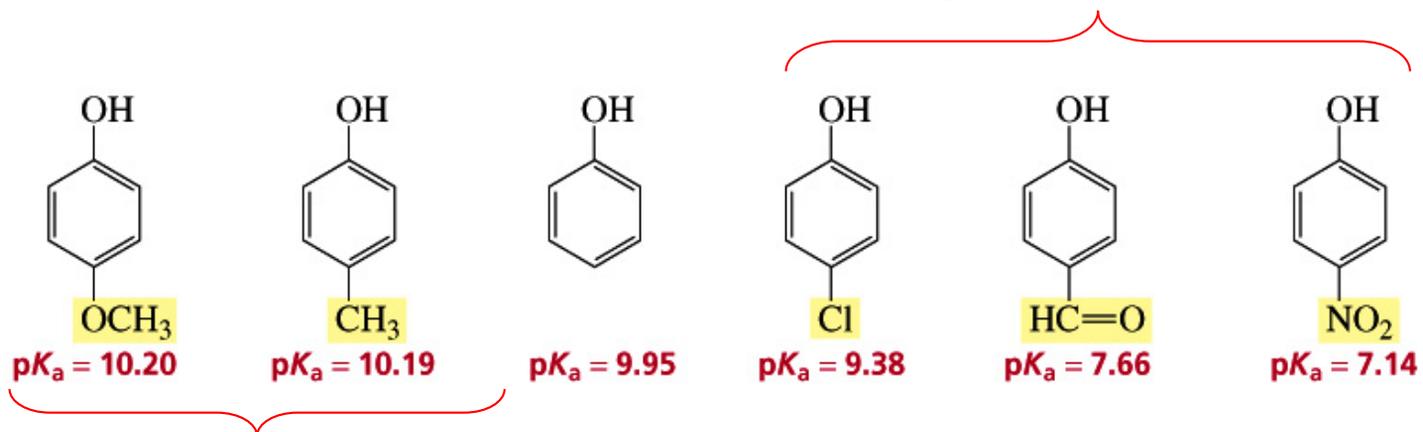
Effetto attivante o disattivante del gruppo sostituente

velocità relative della sostituzione elettrofila in
funzione dell'azione esercitata dal gruppo sostituente

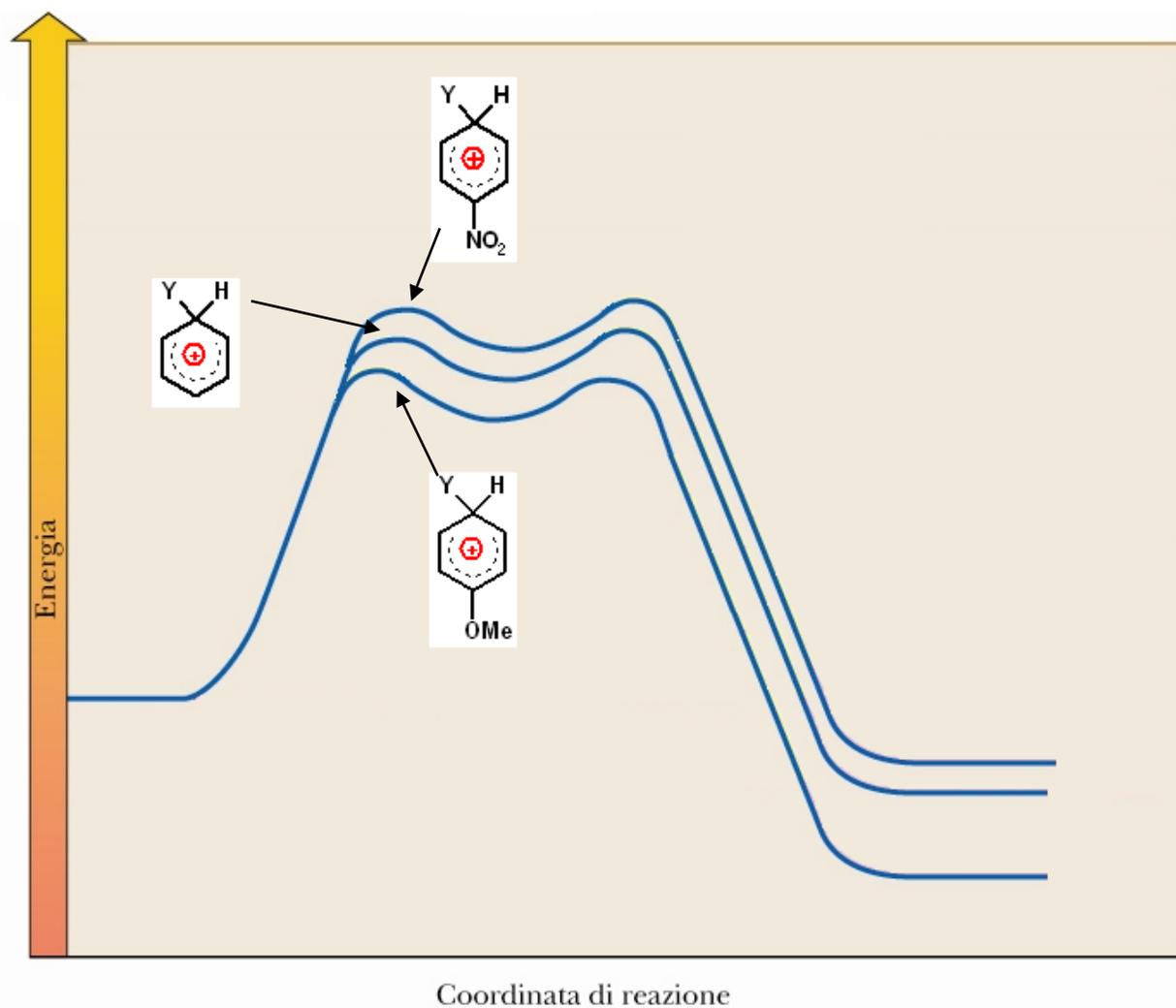


L'effetto è generalmente determinato dal
bilancio di contributi **induttivi** e **mesomerici**

Nei fenoli sotto riportati i gruppi a rilascio elettronico aumentano la reattività verso la sostituzione elettrofila e riducono l'acidità della specie

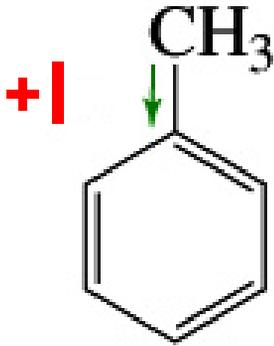


Allo stesso tempo i gruppi a richiamo elettronico riducono la reattività verso la sostituzione elettrofila e aumentano l'acidità della specie

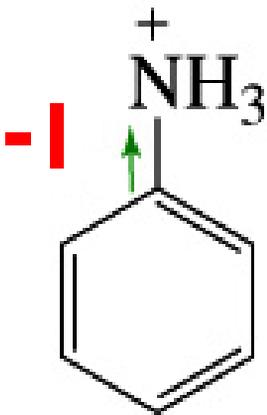


Effetti induttivi

Riguardano il richiamo o la cessione parziale di elettroni realizzata attraverso legami σ



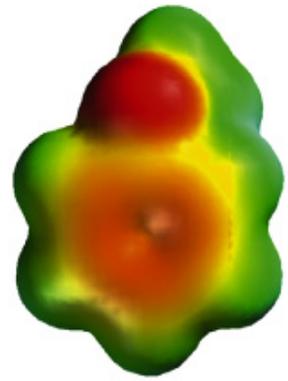
Rispetto ad un idrogeno un gruppo alchilico è elettrondonatore per effetto induttivo (ibridazione sp^3-sp^2 degli atomi alchilico-benzenico ed **effetto iperconiugativo** esercitato dal gruppo alchilico)



Un gruppo ammonio è più elettronegativo di un idrogeno

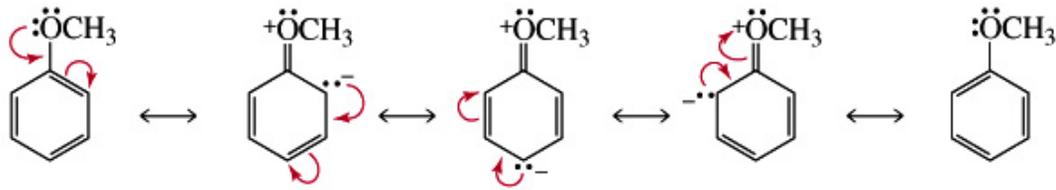
Effetti mesomerici

donazione di elettroni per delocalizzazione di lone-pairs dell'atomo direttamente legato al ciclo

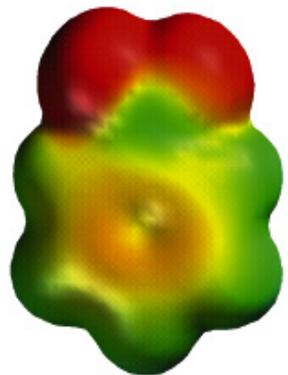


anisolo

donazione di elettroni al ciclo benzenico per effetto mesomerico

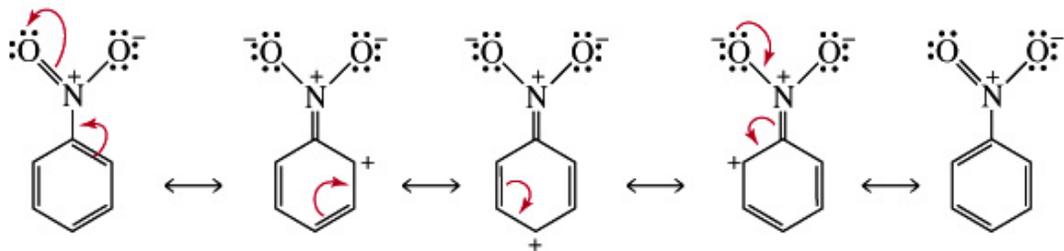


Richiamo di elettroni π dal ciclo benzenico verso l'atomo direttamente legato

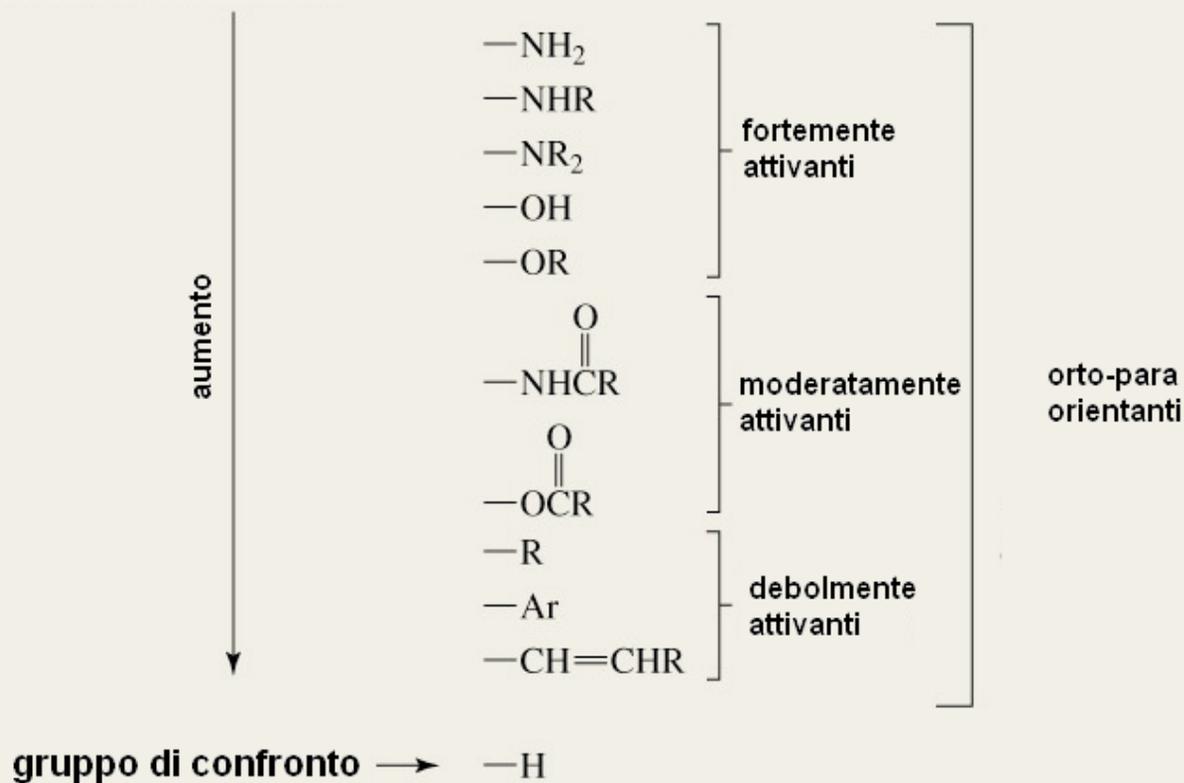


nitrobenzene

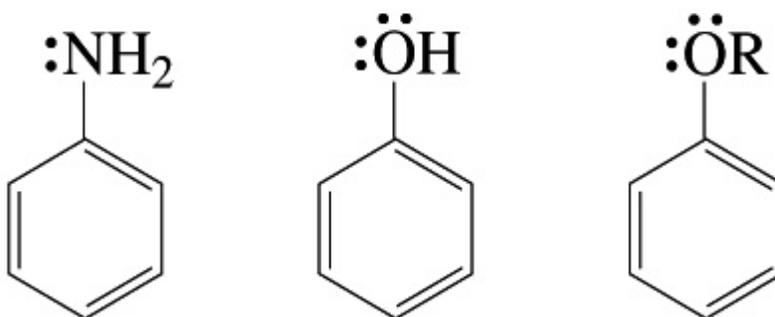
richiamo di elettroni dal ciclo benzenico per effetto mesomerico



Sostituenti attivanti

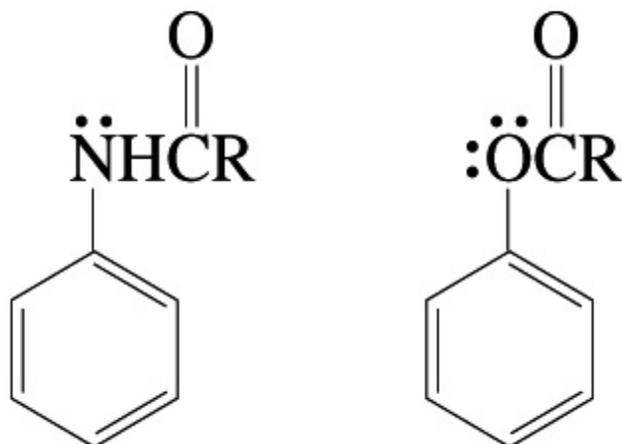


gruppi fortemente attivanti

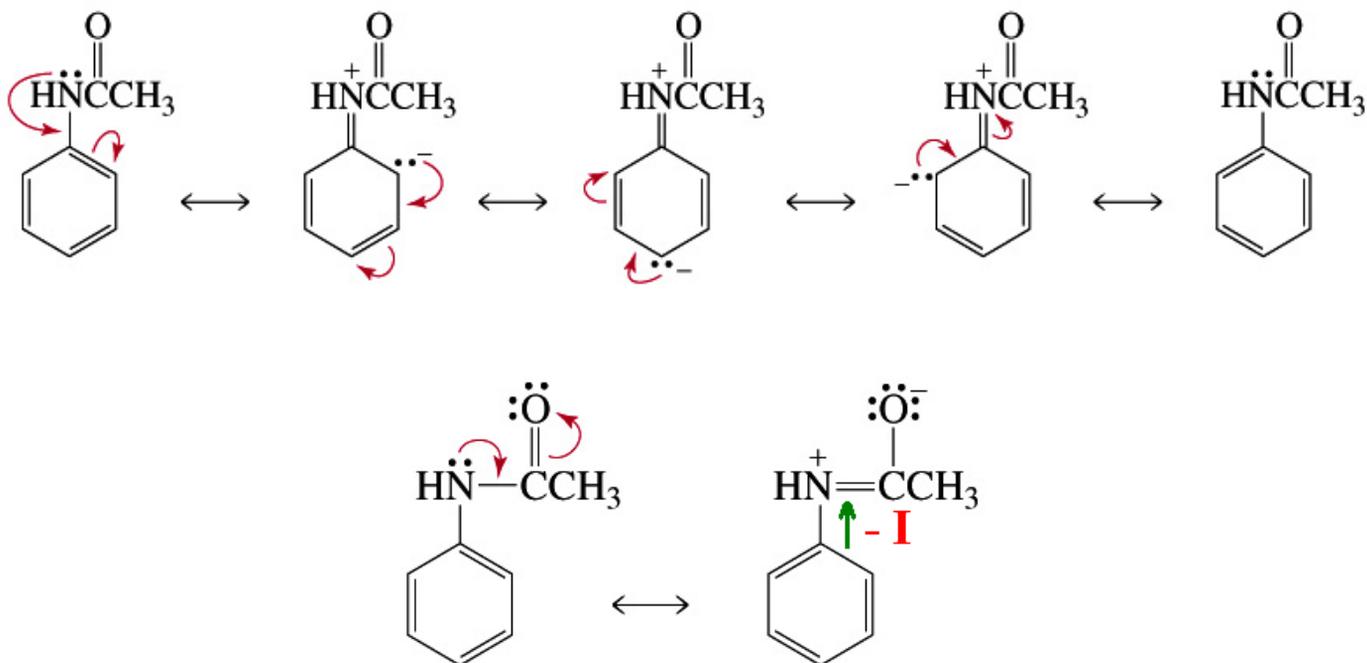


Rilasciano elettroni per risonanza e richiamano elettroni per effetto induttivo però l'effetto risonante è fortemente dominante

gruppi moderatamente attivanti

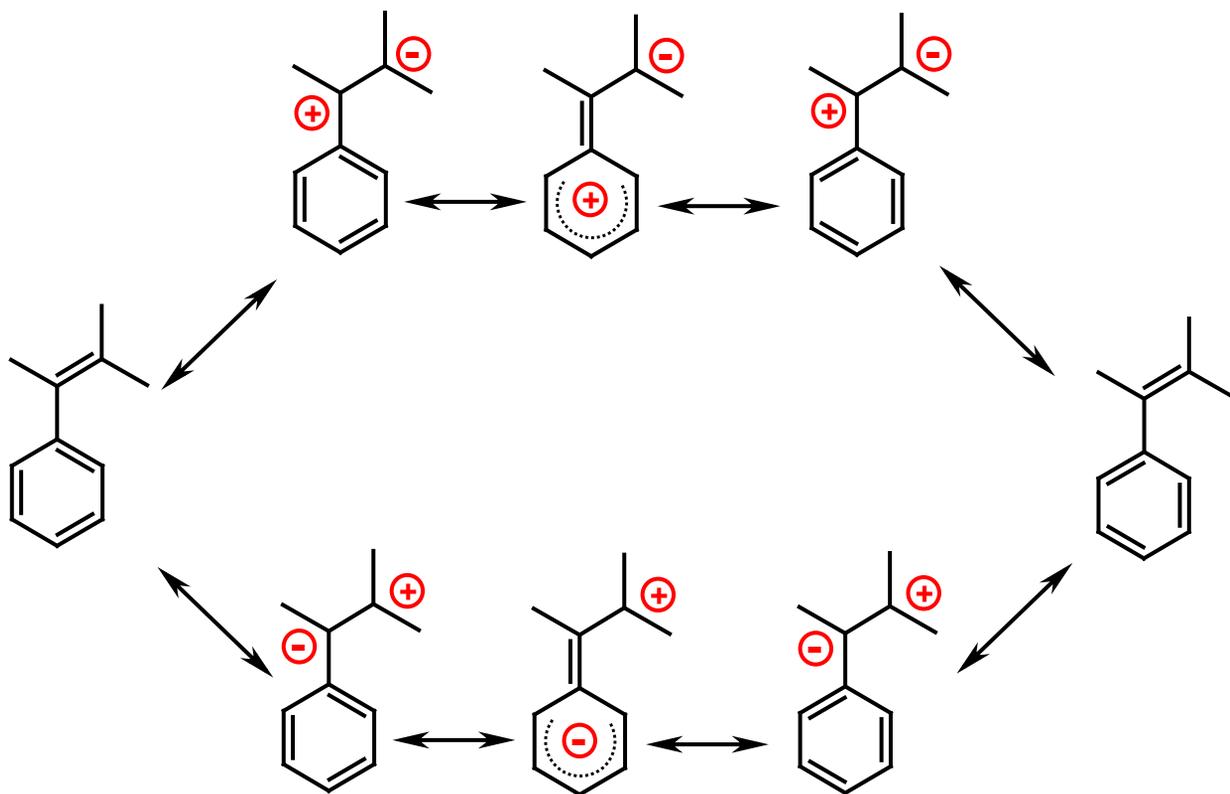
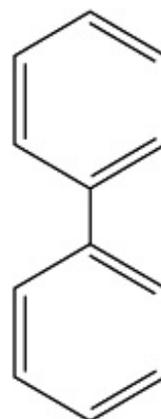
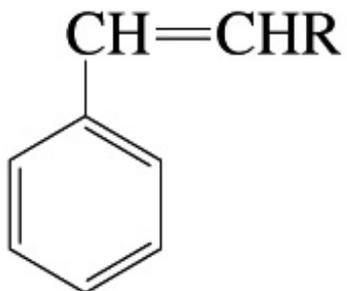
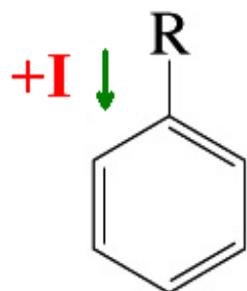


Rilasciano elettroni per risonanza (+M) sia verso il ciclo che verso la funzione carbonilica. Inoltre richiamano elettroni per effetto induttivo (-I).

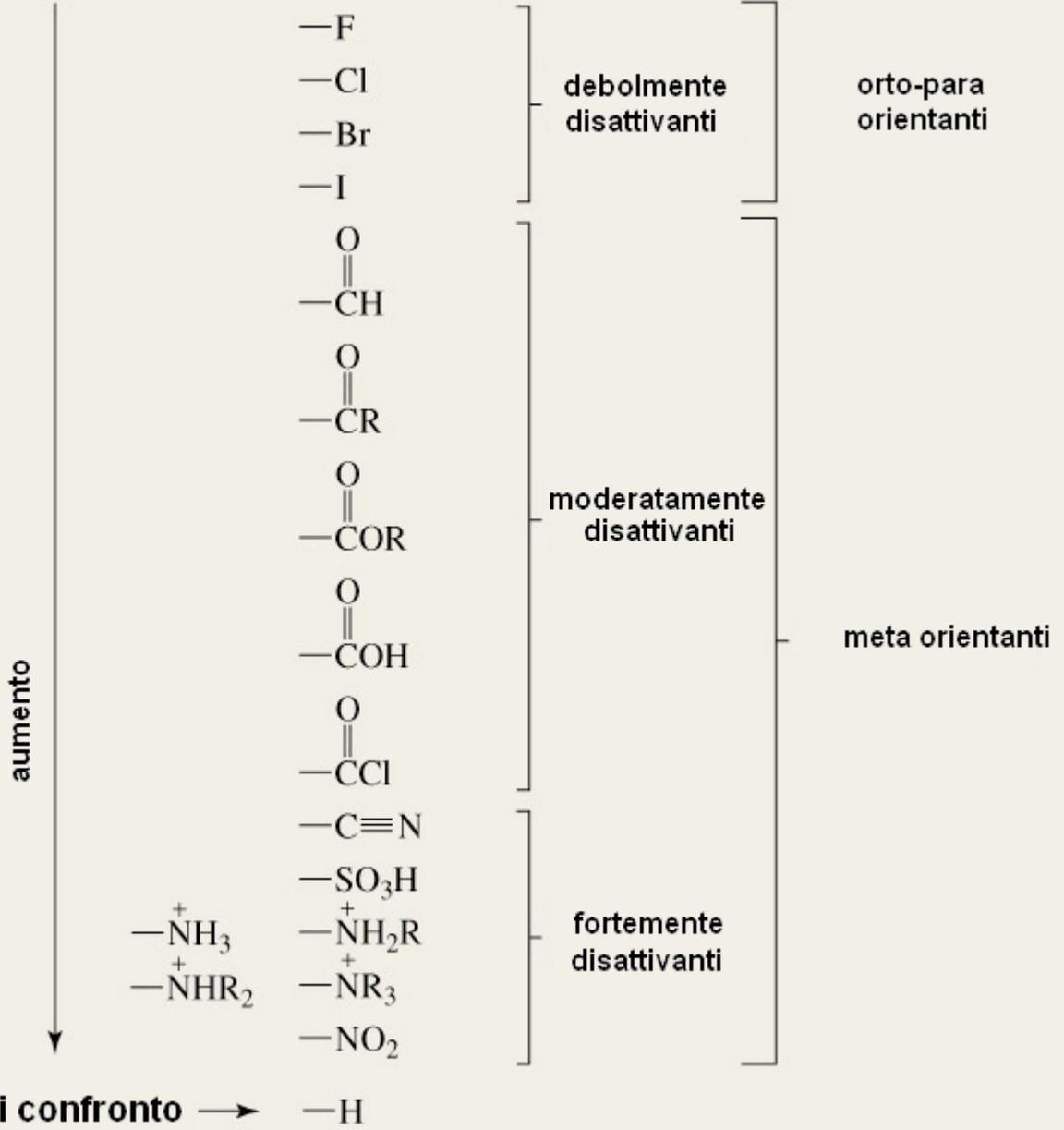


Nel complesso comunque l'effetto risonante +M prevale su quello induttivo -I

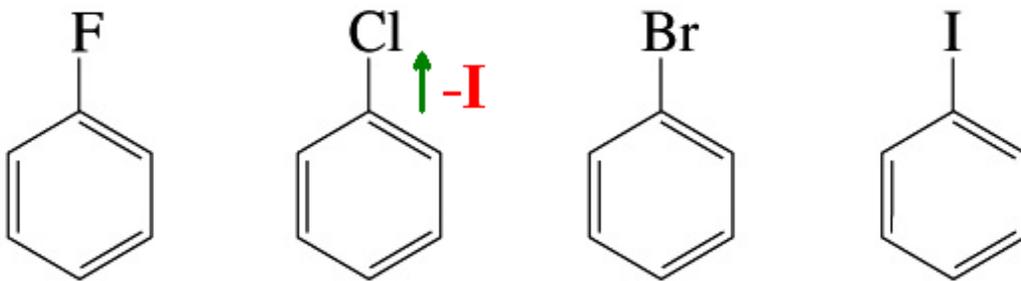
gruppi debolmente attivanti



Sostituenti disattivanti

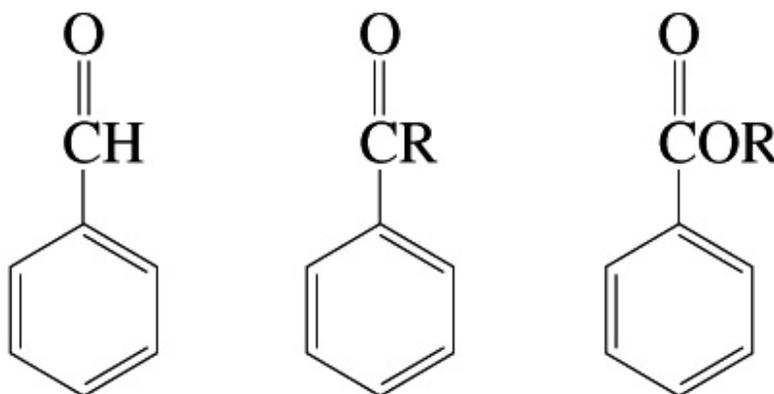


gruppi debolmente disattivanti

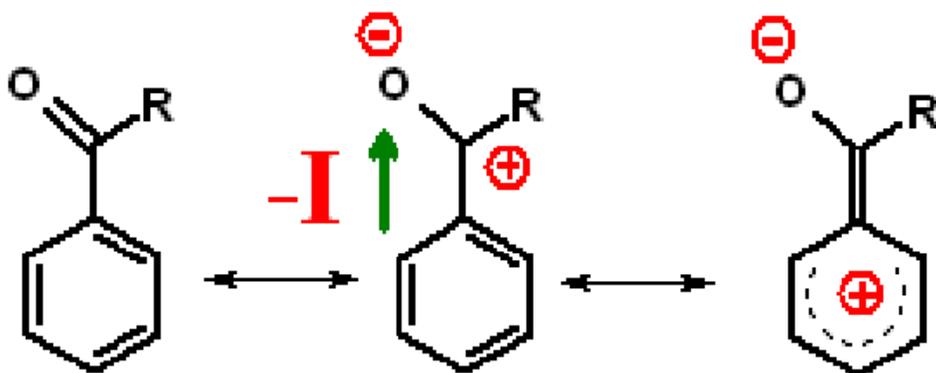


Rilasciano elettroni per risonanza e richiamano elettroni per effetto induttivo, però l'effetto induttivo prevale

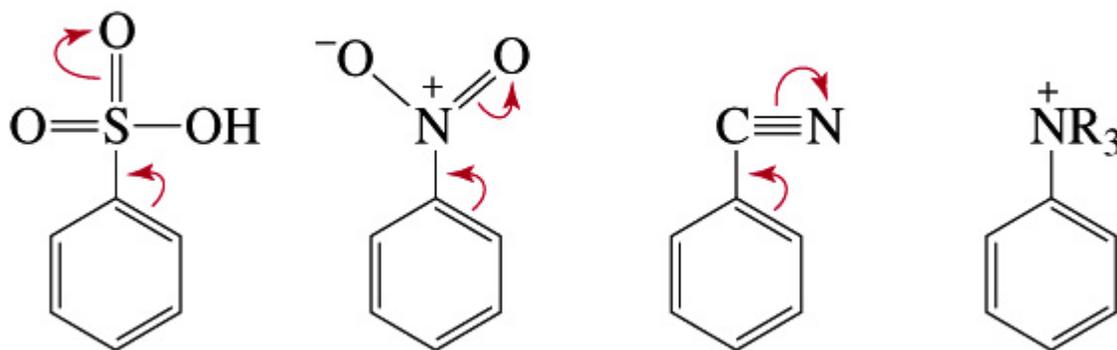
gruppi moderatamente disattivanti



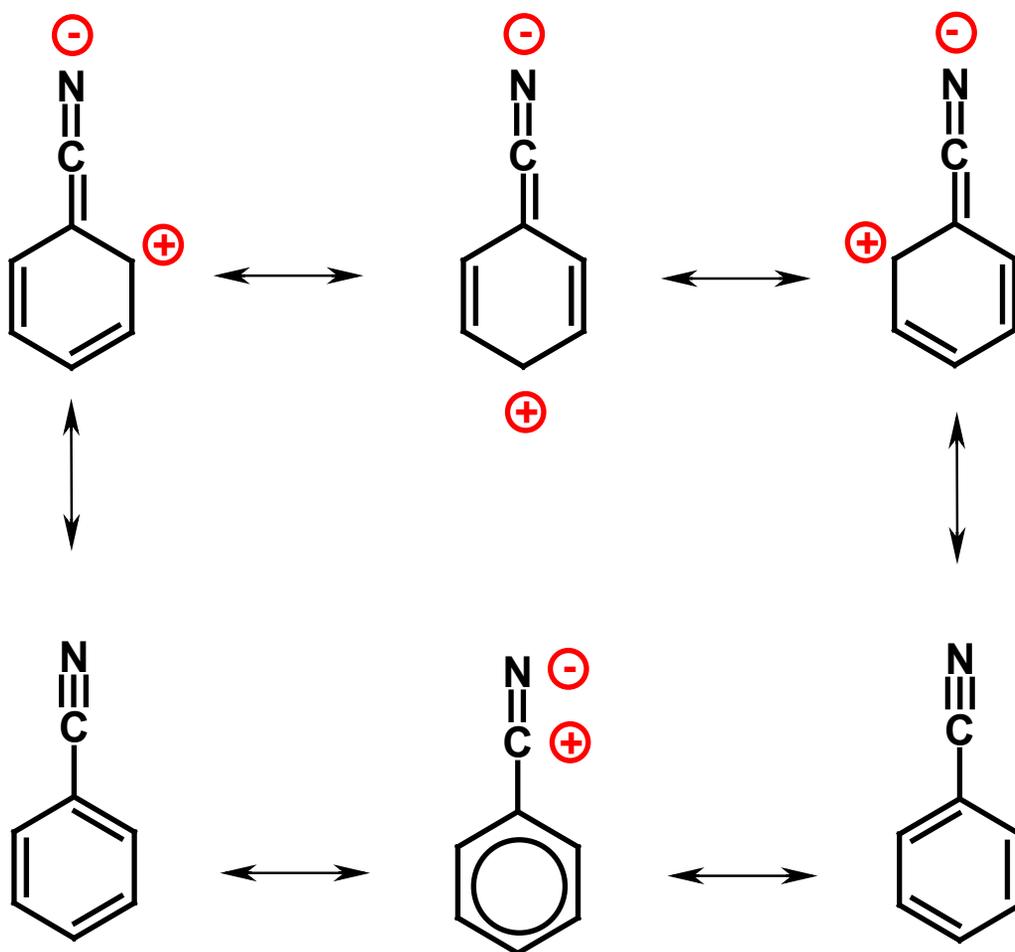
Richiamano elettroni sia per effetto induttivo che per risonanza



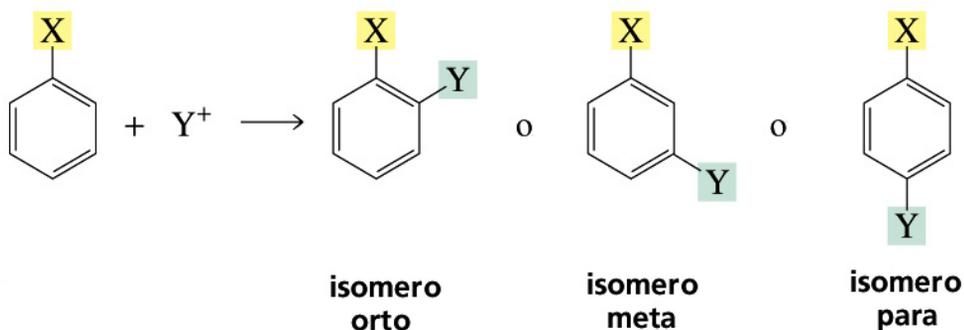
gruppi fortemente disattivanti



Richiamano elettroni sia per effetto induttivo che per risonanza. L'effetto disattivante è amplificato dall'atomo legato al ciclo, il quale è particolarmente elettronepovero e può delocalizzare la carenza elettronica sul ciclo

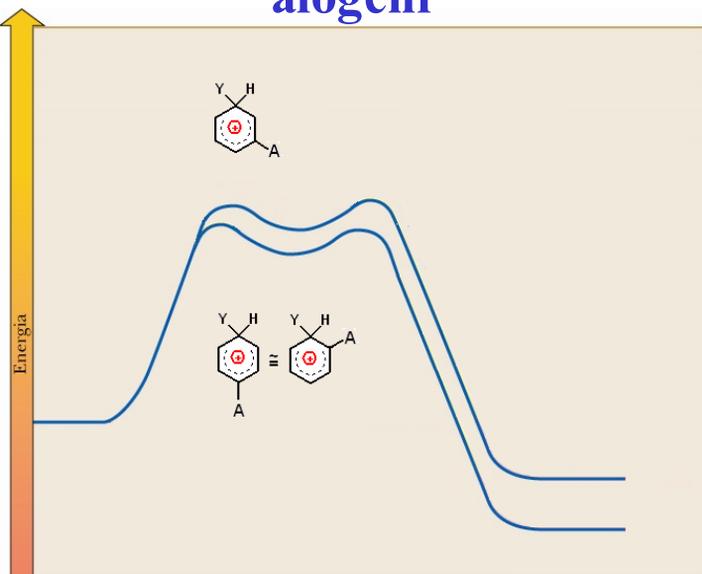


Effetto orientante del gruppo sostituente



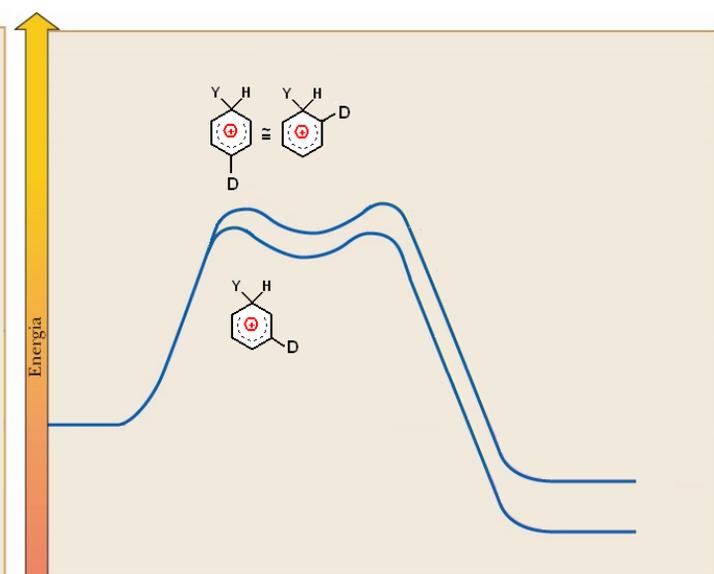
- 1. Tutti i sostituenti attivanti e gli alogeni che sono deboli disattivanti sono orto-para orientanti;**
- 2. Tutti i sostituenti disattivanti, tranne gli alogeni, sono meta orientanti**

Effetto
sostituenti attivanti e
alogeni



Coordinata di reazione

Effetto
sostituenti disattivanti

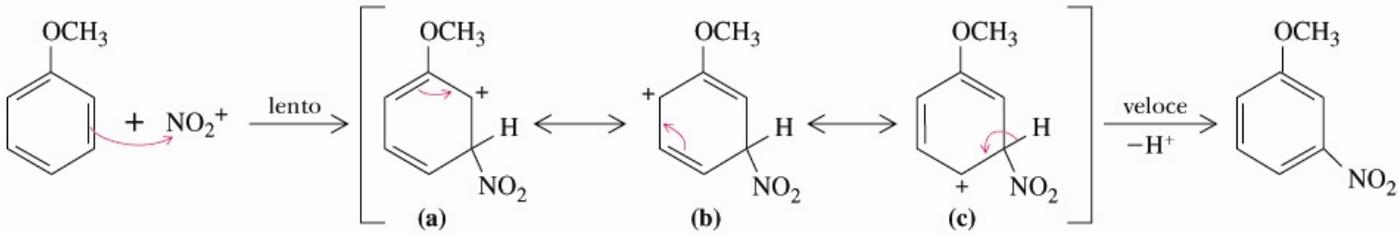


Coordinata di reazione

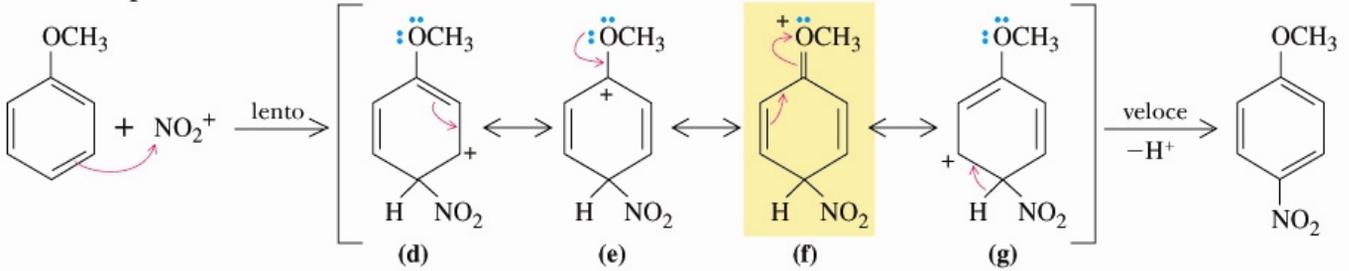
La regioselettività dipende dalla stabilizzazione che il gruppo già presente nel ciclo è in grado di esercitare sul primo intermedio della reazione di addizione dell'elettrofilo

nitrazione dell'anisolo

attacco in meta

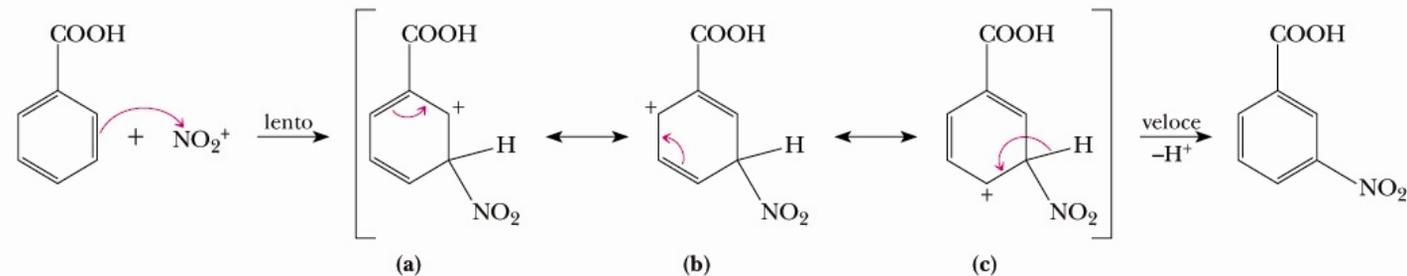


attacco in para

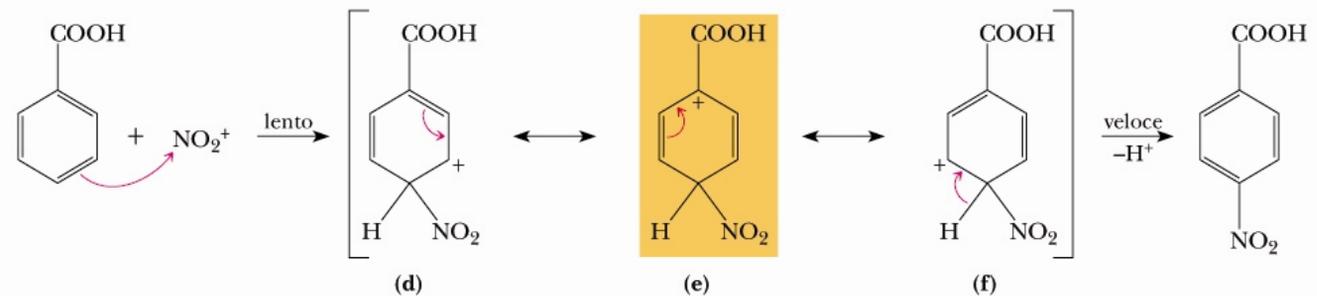


nitrazione dell'acido benzoico

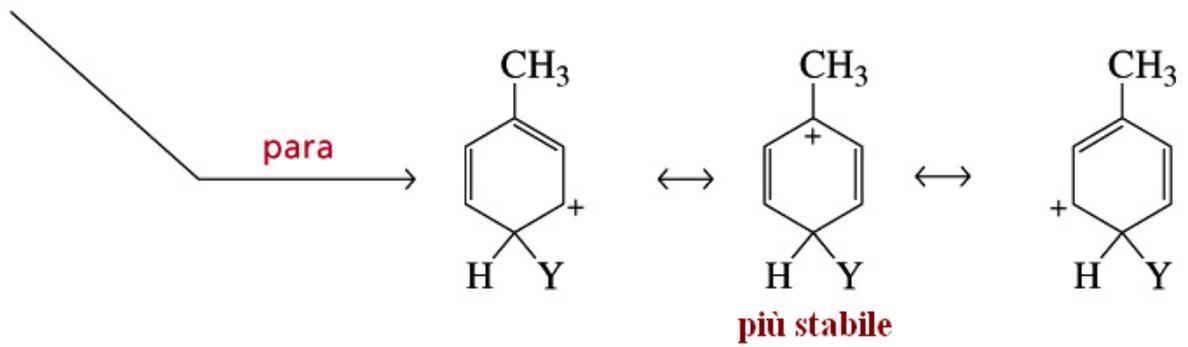
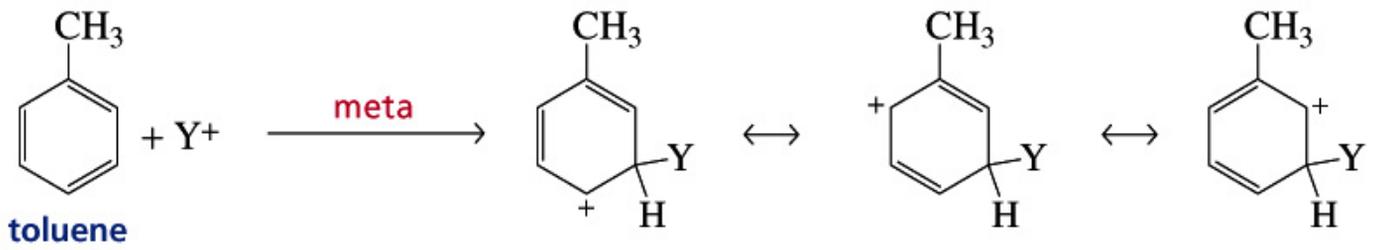
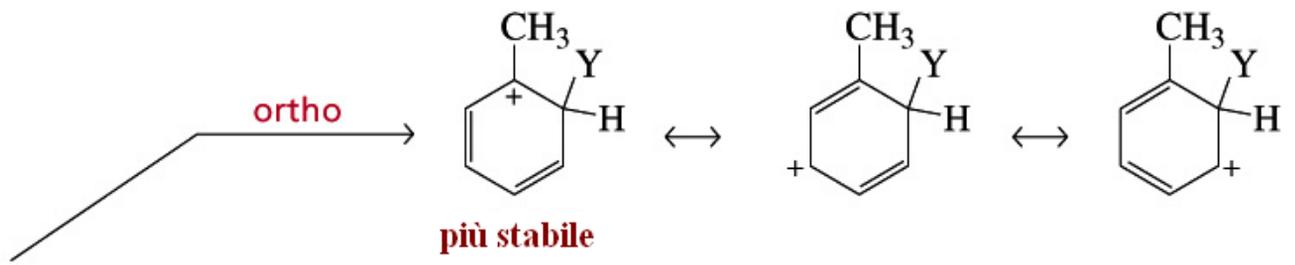
attacco in meta

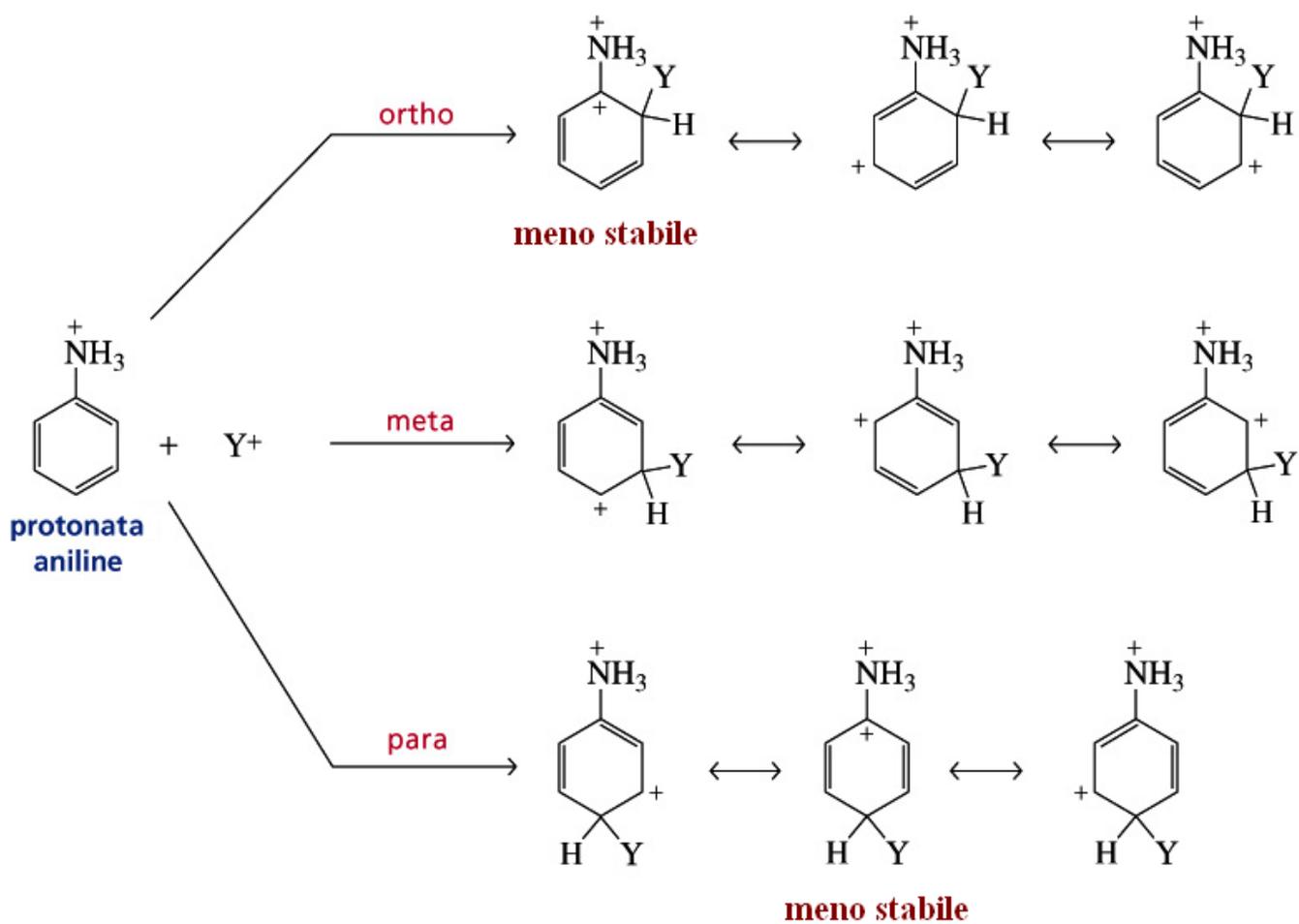


attacco in para



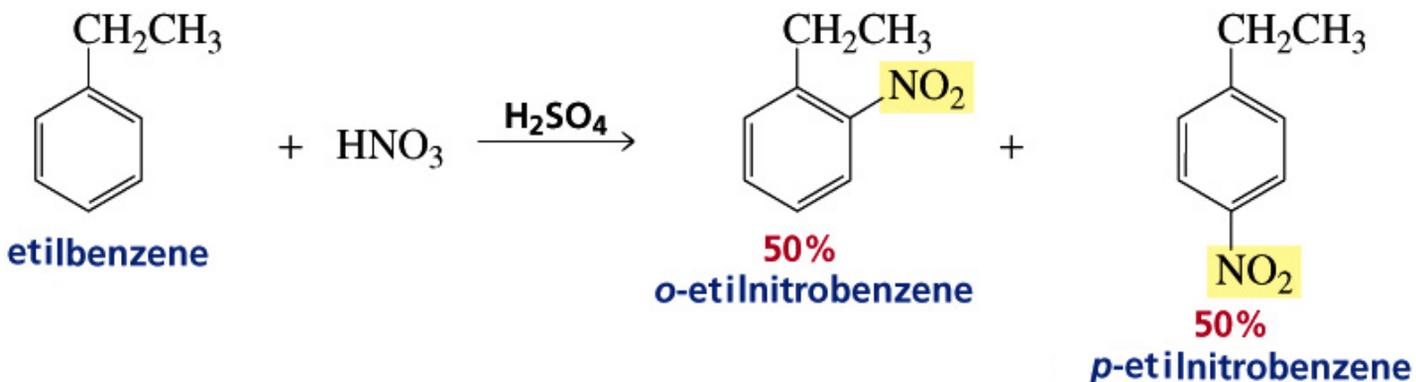
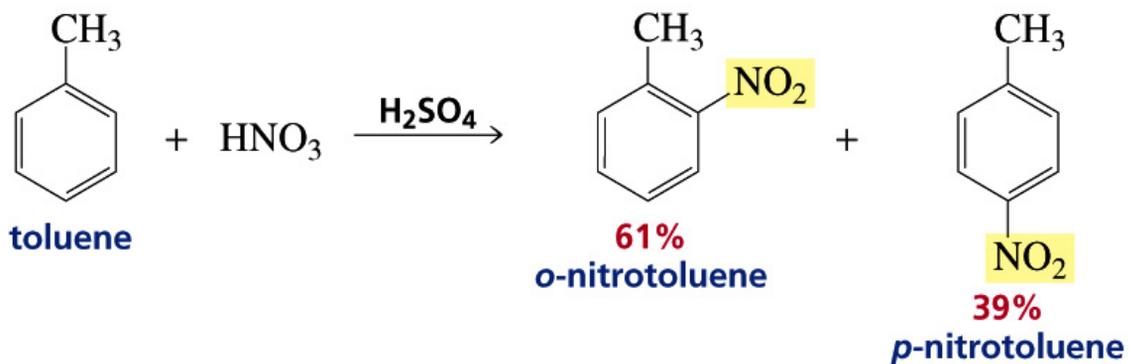
La struttura contribuyente più sfavorita



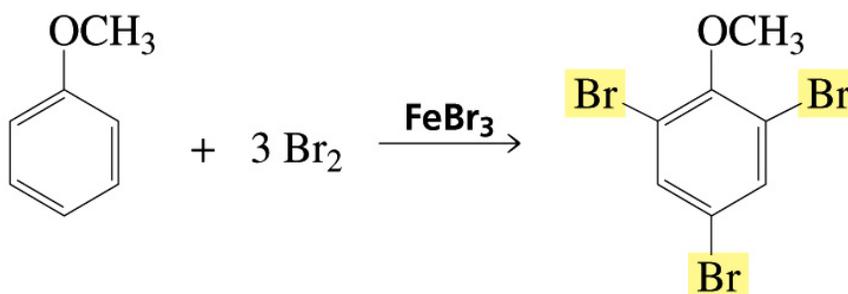
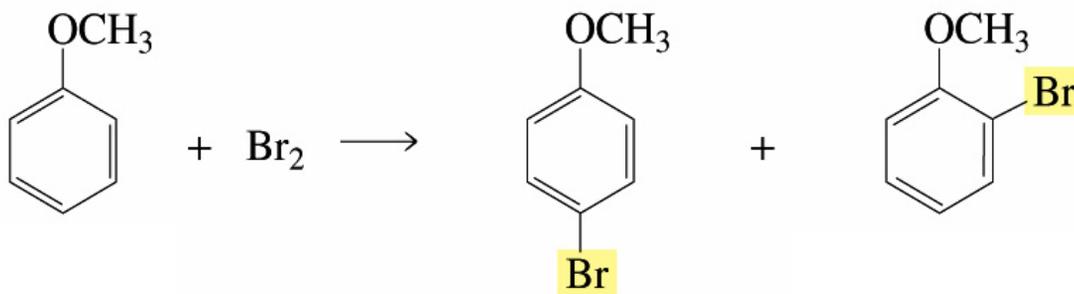


Effetti di ingombro sterico nelle posizioni orto

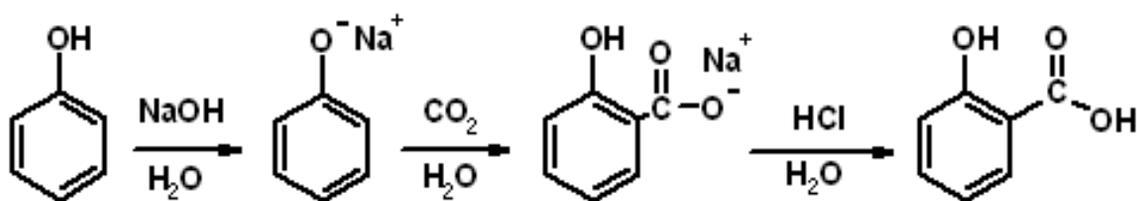
Il rapporto orto/para tra i prodotti diminuisce all'aumentare delle dimensioni del sostituente del ciclo



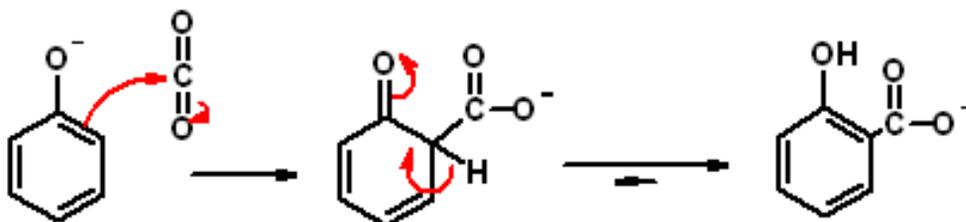
I gruppi -OR e -OH sono così attivanti che, nelle reazioni di alogenazione non è richiesto l'uso dell'acido di Lewis FeCl_3



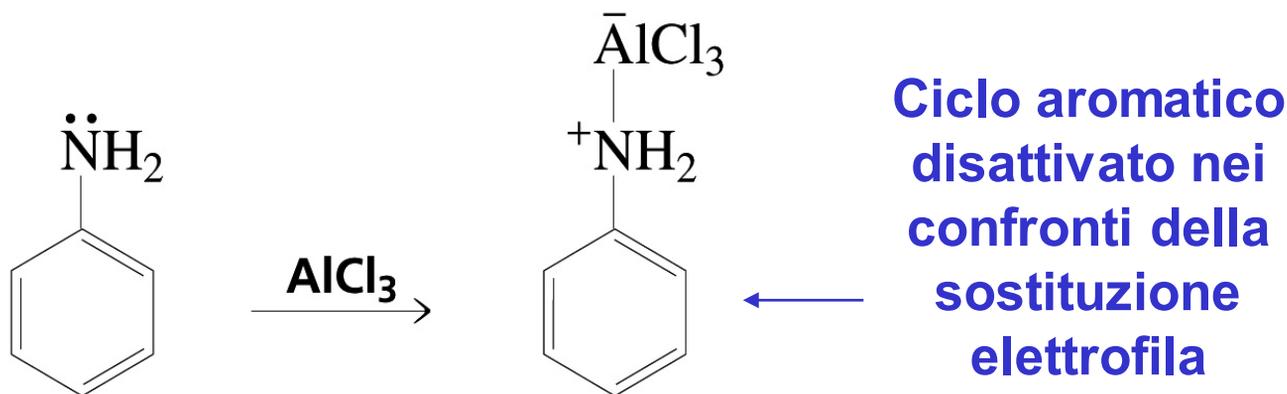
Reazione di Kolbe: sintesi dell'acido salicilico



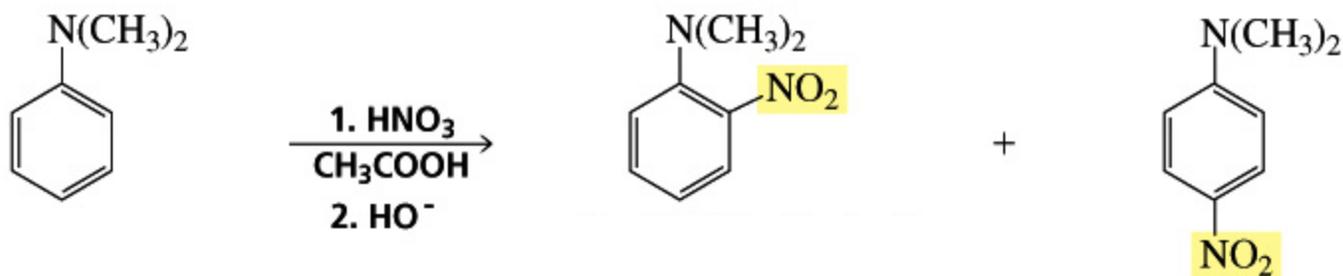
meccanismo



Le aniline non subiscono la reazione di Friedel-Crafts a causa della coordinazione dell'azoto con l'acido di Lewis



Analogamente, le aniline primarie e secondarie non subiscono la nitratura, mentre le terziarie si (effetto +I dei gruppi alchilici che compensa l'effetto disattivante $-I$ dell'azoto protonato)

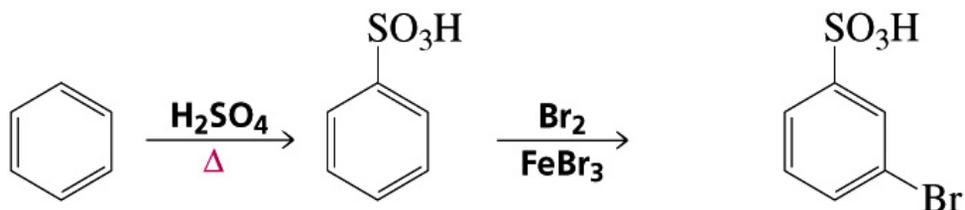


Nel progettare benzeni polisostituiti è importante considerare l'ordine con cui realizzare le sostituzioni

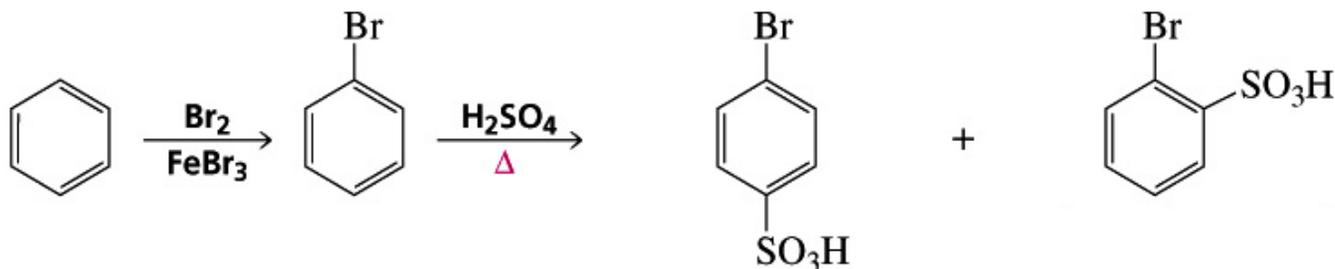
Esempio:

Quali prodotti sono ottenibili concatenando le reazioni di bromurazione e solfonazione?

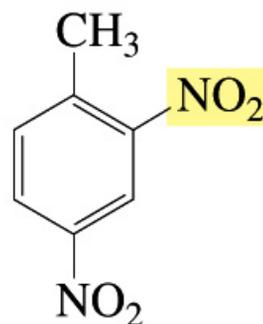
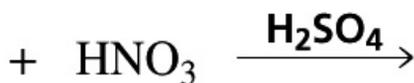
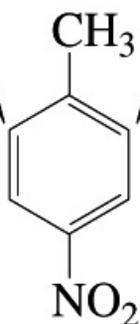
Iniziando con la solfonazione si ottiene:



Iniziando con la bromurazione si ottiene:

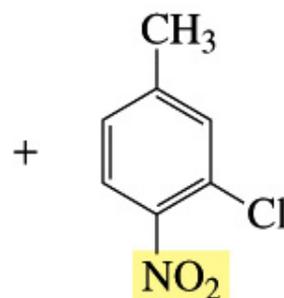
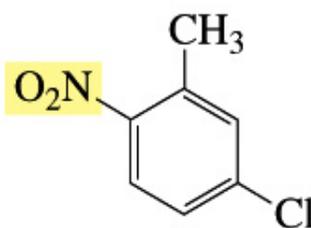
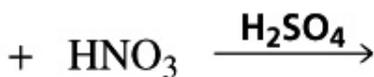
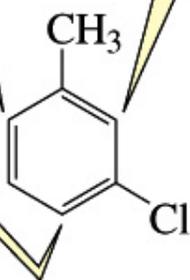


entrambi i sostituenti dirigono la sostituzione
nelle posizioni indicate



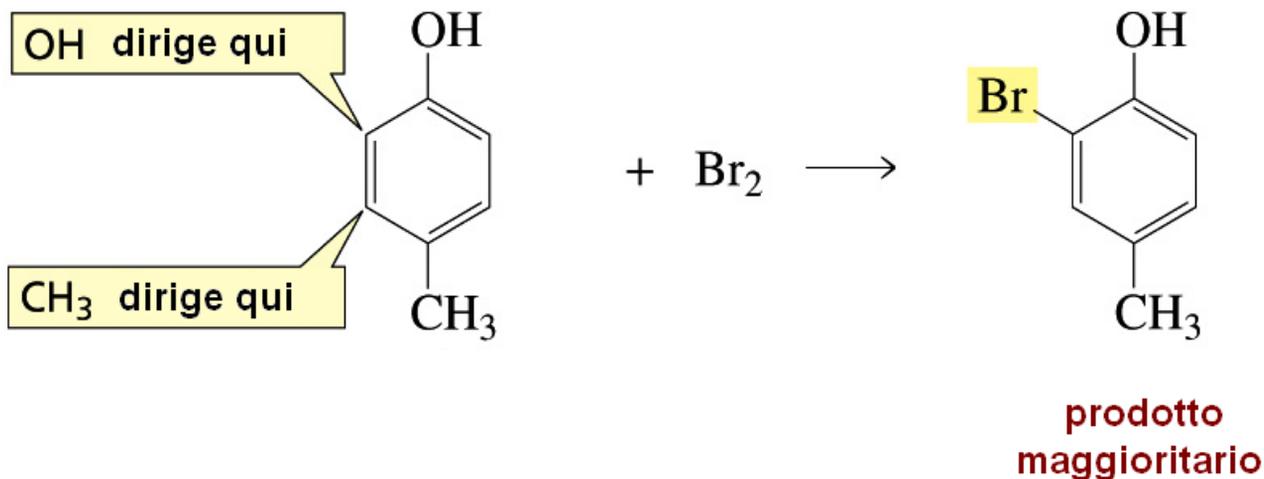
**Quando l'effetto dei sostituenti è concorde
non nascono problemi nella previsione della
regioselettività seguita dalla reazione**

metile e cloro indirizzano la sostituzione nelle
posizioni indicate

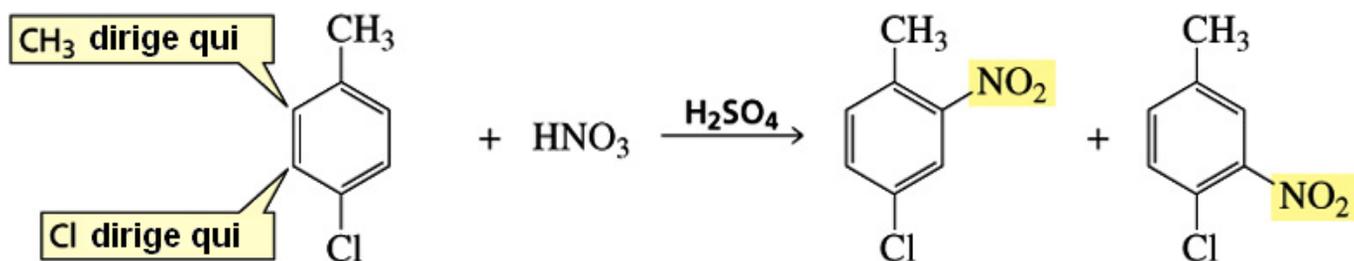


**Però, come nel caso sopra riportato, è
generalizzabile che la sostituzione
contemporaneamente in orto a due sostituenti è
troppo ingombrata stericamente e pertanto non
ha luogo**

Se l'effetto dei gruppi è contrastante allora la regioselettività è governata da quello dei due che ha maggiore potere attivante o disattivante



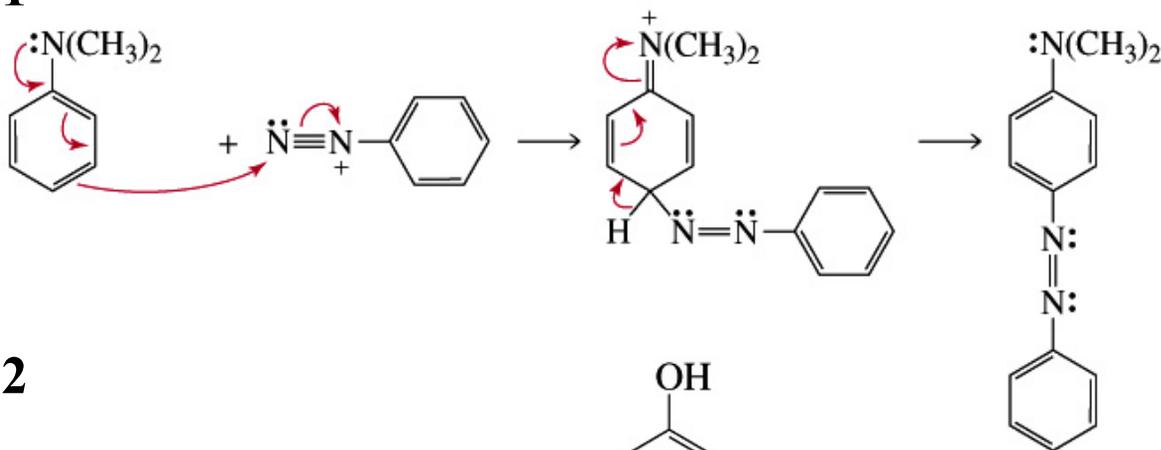
Se poi l'effetto dei gruppi è contrastante ma la loro azione attivante o disattivante è simile allora nessuno di essi dominerà e il risultato sarà la formazione dei diversi possibili regioisomeri in quantità non dissimili



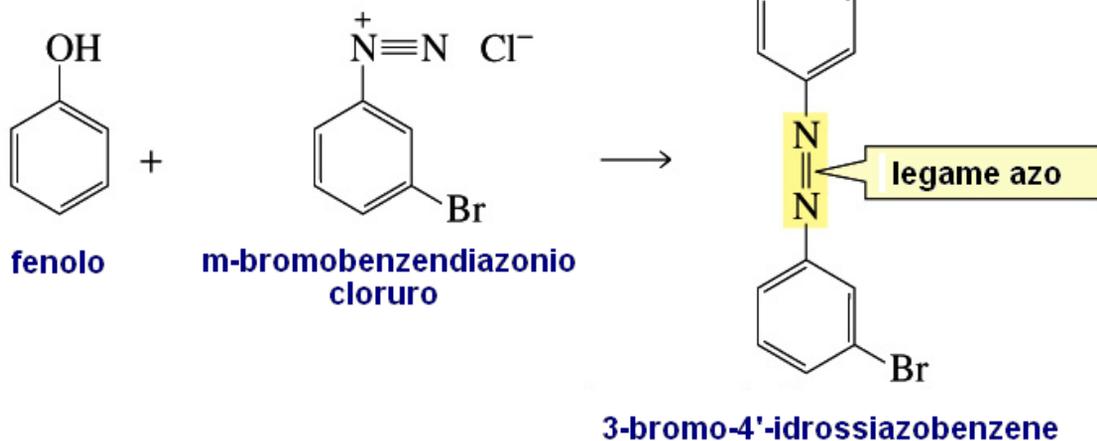
Reazioni di copulazione

In queste reazioni l'elettrofilo è costituito da uno ione aril-diazonio, mentre il substrato deve essere un aromatico fortemente attivato (in pratica specie fenoliche o aniliniche)

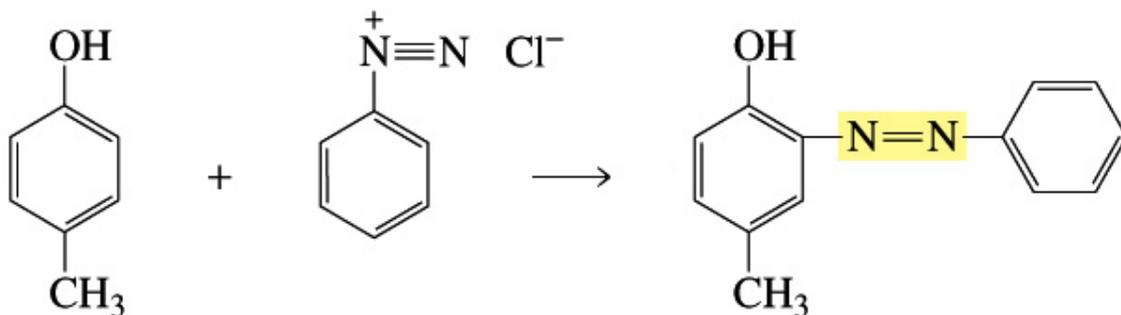
Esempio 1



Esempio 2



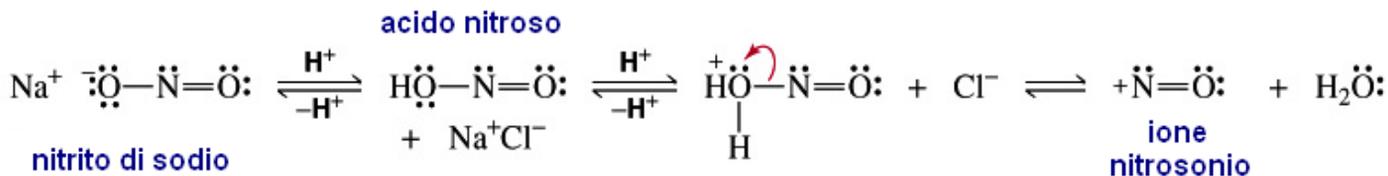
Se disponibile, la posizione para è la preferita, altrimenti.....



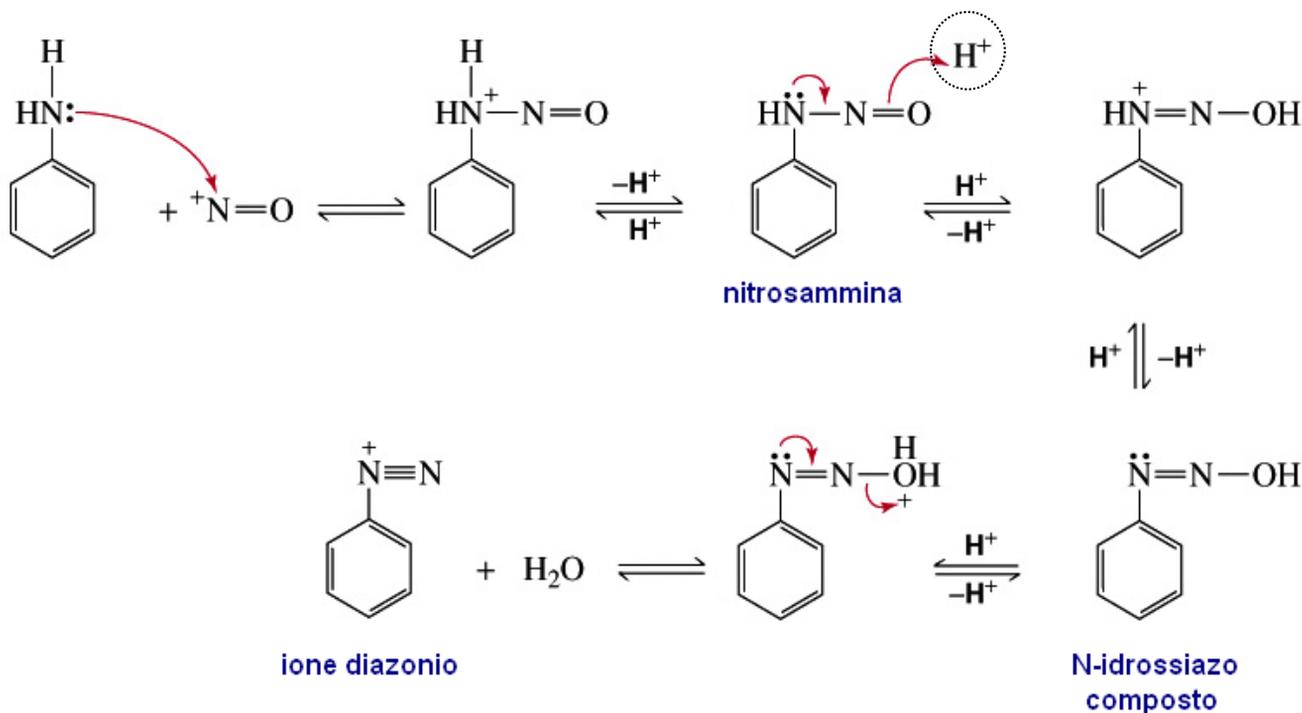
Preparazione di sali di diazonio:

reazione di un'ammina primaria con acido nitroso
(diazotazione)

Step 1: formazione dello ione nitrosonio

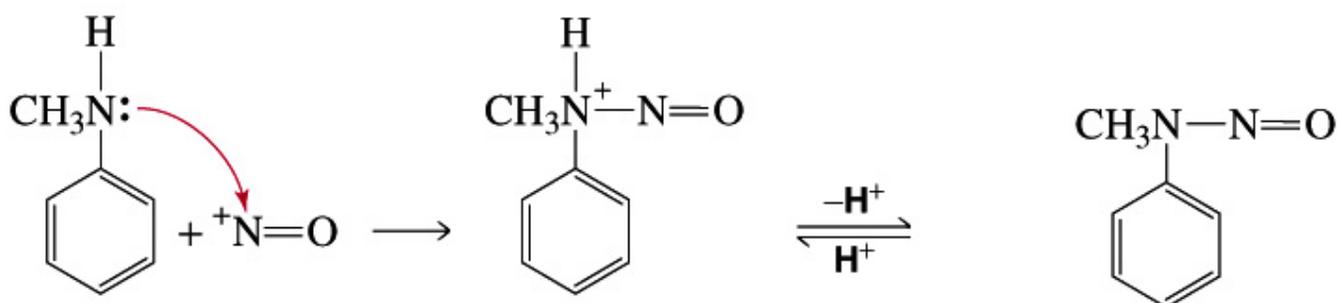


Step 2 e successivi: attacco dello ione nitrosonio all'ammina e serie di equilibri acido-base con uscita finale di una molecola d'acqua

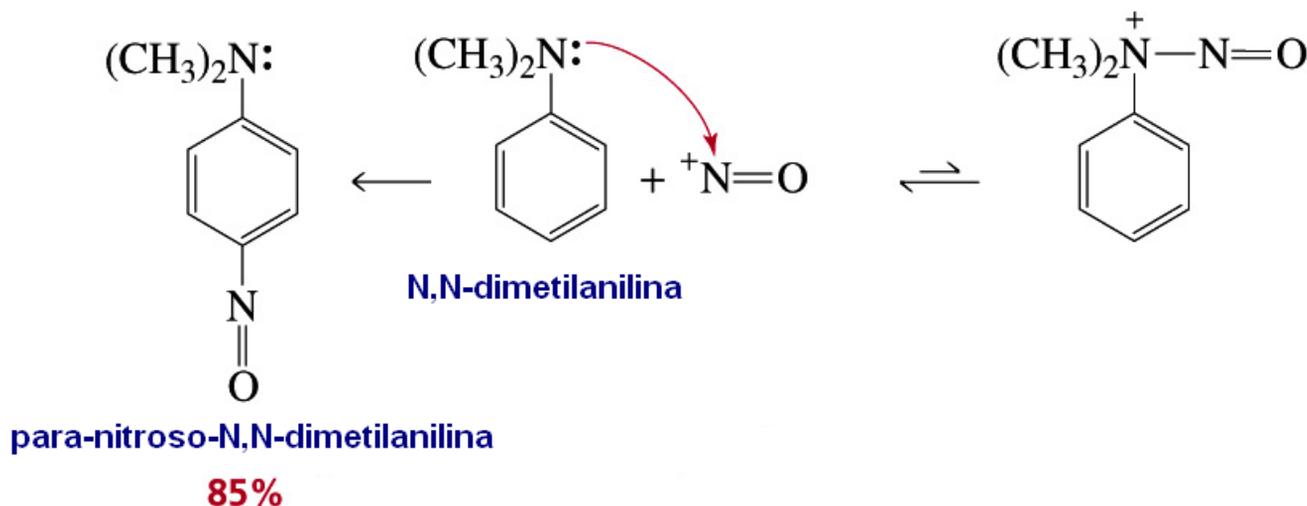


Le ammine alifatiche danno la stessa reazione, ma i sali formati si decompongono immediatamente (la carica positiva dello ione diazonio non può essere delocalizzata per risonanza come avviene nel caso delle specie aromatiche)

Le ammine aromatiche secondarie formano nitrosaniline:

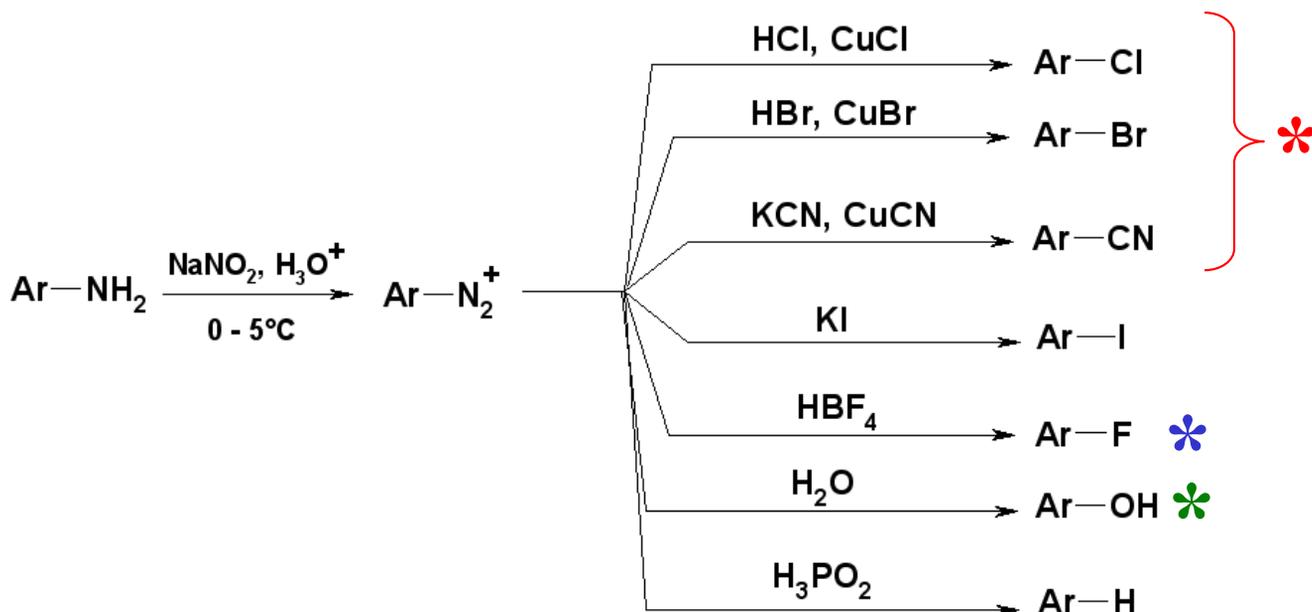


Le ammine aromatiche terziarie possono dare luogo a nitrosazione del ciclo:

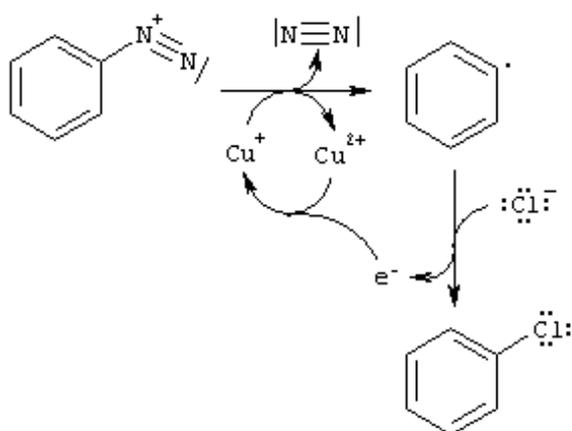


Reazioni dei Sali di aren-diazonio

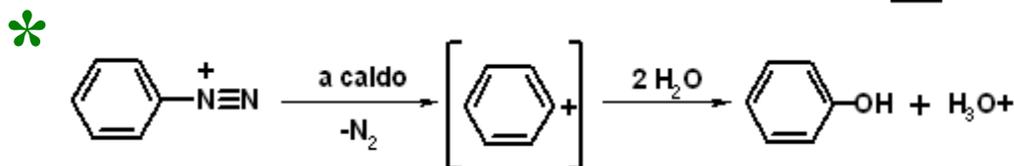
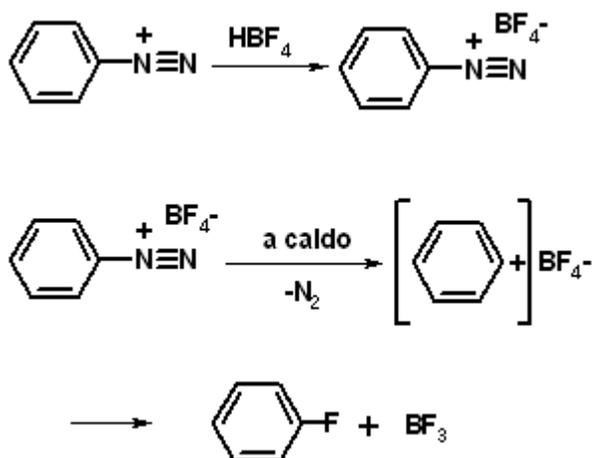
I sali di aren-diazonio possono essere facilmente convertiti in utili derivati del benzene:



* Sandmeyer



* Schiemann



Reazioni di sostituzione nucleofila aromatica

Non sono possibili sulla molecola di benzene tal quale (il gruppo uscente sarebbe lo ione idruro), ma su suoi derivati opportunamente attivati con gruppi a richiamo elettronico.

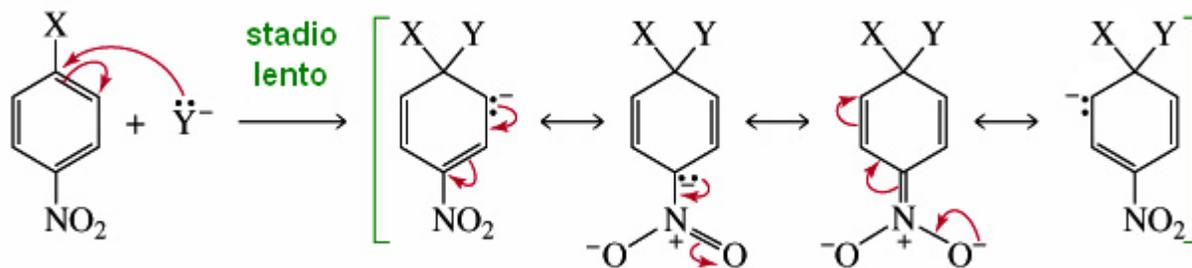
Sono possibili 2 meccanismi profondamente differenti:

1. Addizione –eliminazione;
2. Eliminazione-addizione (formazione della specie denominata benzino)

Meccanismo 1: addizione – eliminazione;

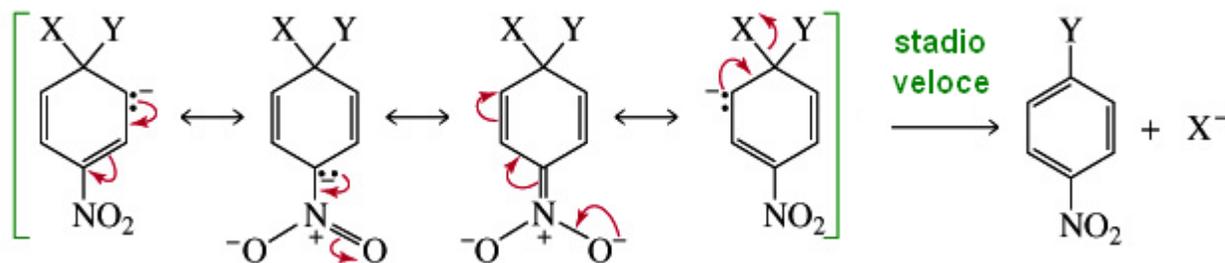
Step 1: Addizione

Il sito di attacco del nucleofilo Y^- deve essere in orto o in para ad un gruppo fortemente elettron-attrattore



perdita dell'aromaticità !

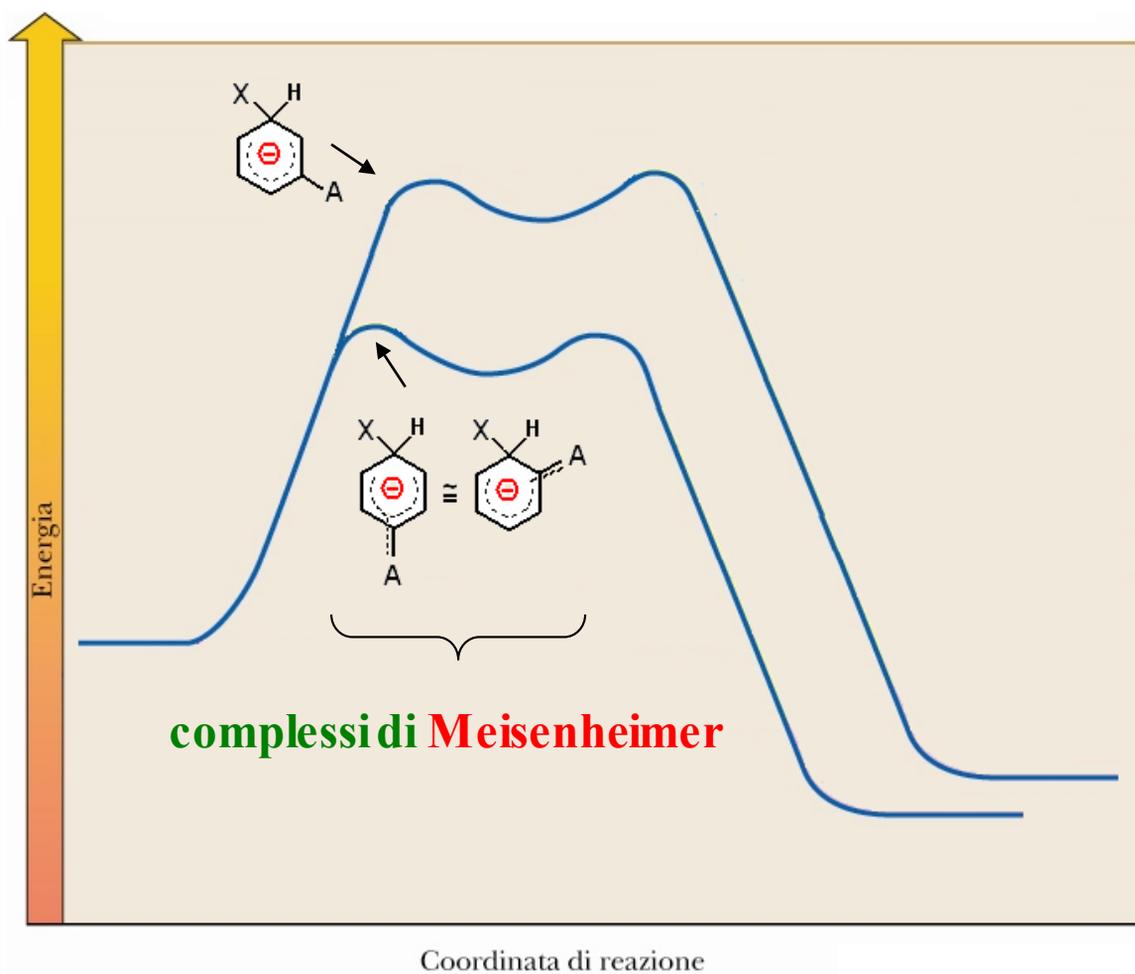
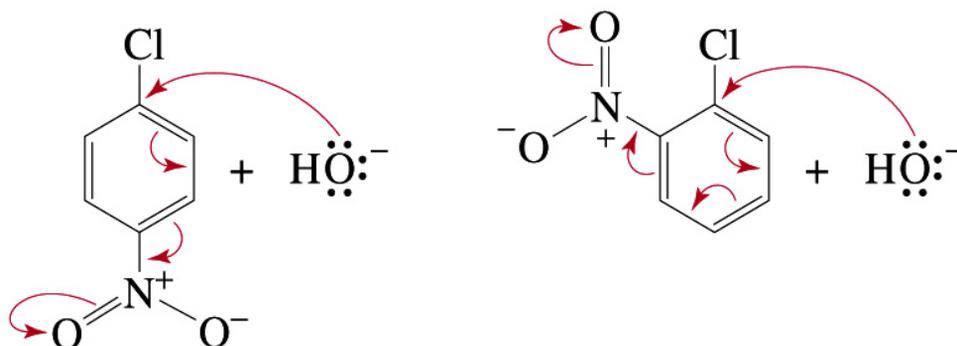
Step 2: Eliminazione



**ripristino
dell'aromaticità !**

Il gruppo uscente deve sopportare bene la carica negativa (base di lewis debole, come ad esempio sono gli ioni alogenuro)

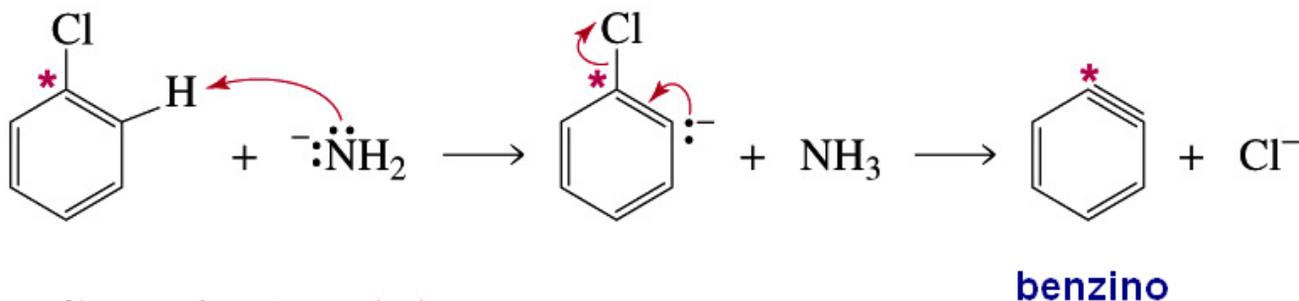
Il gruppo fortemente **elettron-attrattore** collocato in **orto** o **para** rispetto al nucleofilo che attacca è in grado di **delocalizzare** efficientemente su di se la **carica negativa** che si genera per l'addizione al ciclo, riducendo in tal modo l'energia dell'intermedio (**complesso di Meisenheimer**)



Meccanismo 1: eliminazione – addizione;

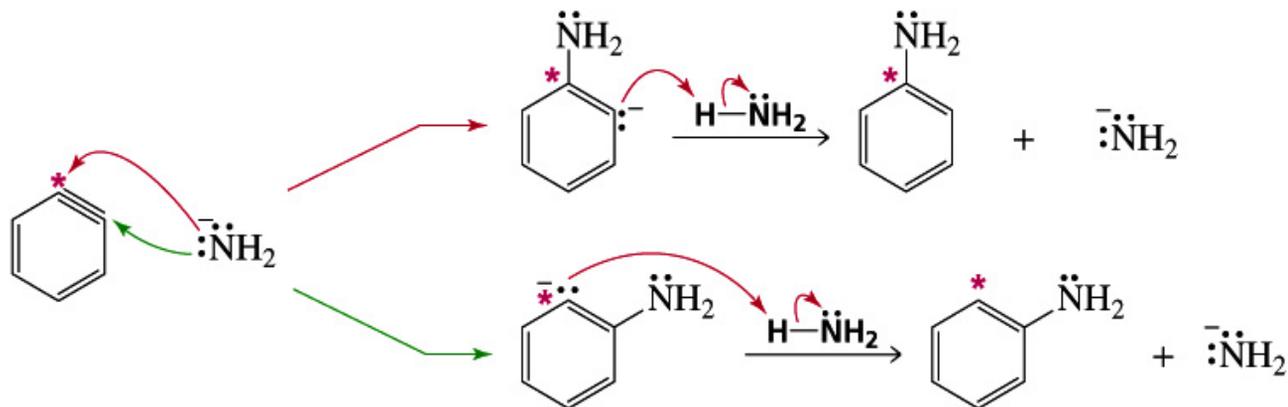
Step 1: Eliminazione

Una base molto forte estrae un protone benzenico attivato da un alogeno in posizione orto; questo determina l'uscita dell'alogeno come anione e la formazione di una specie neutra chiamata **benzino** contenente un triplo legame in grande tensione:

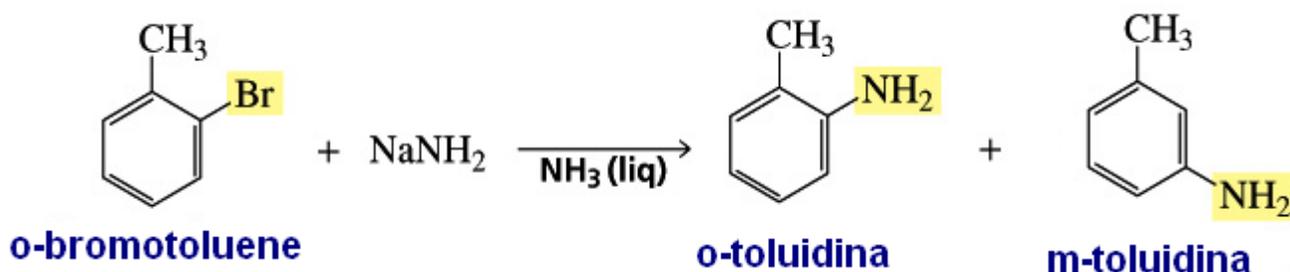


Step 2: Addizione

Il triplo legame aggiunge un nucleofilo, che può inserirsi sulla posizione che era occupata dall'alogeno o sulla posizione da cui era stato estratto il protone, e un protone:



Se l'alogenuro arilico che subisce l'attacco iniziale della base è un derivato disostituito del benzene allora il prodotto della reazione sarà costituito da una miscela di regioisomeri:



Motivo della spiccata reattività del benzino

