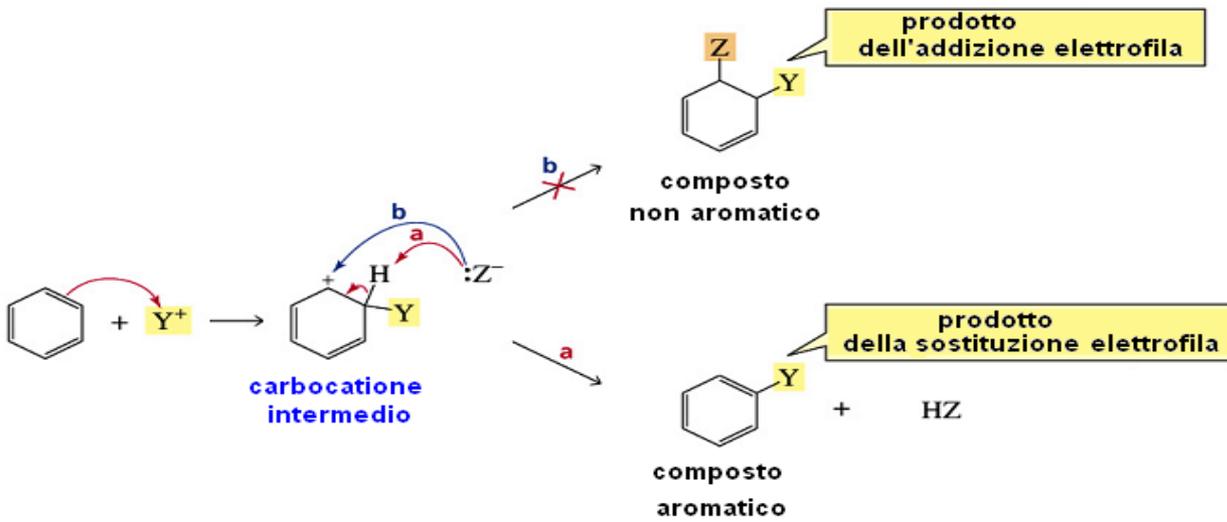


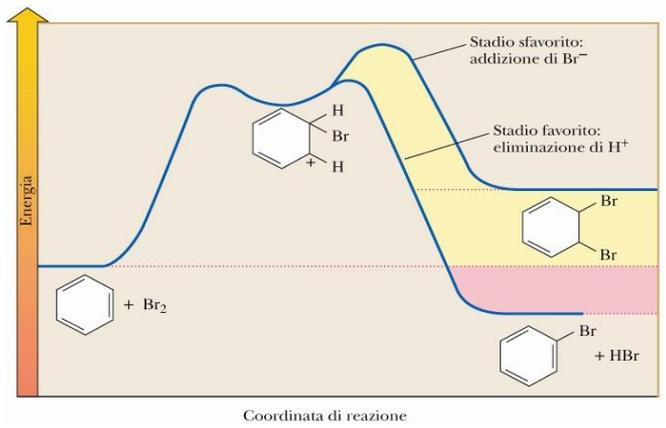
Sostituzione elettrofila aromatica

Il Benzene può essere considerato come una specie nucleofila e in principio, può reagire con un elettrofilo secondo due modalità:

- 1. Via una reazione di addizione
- 2. Via una reazione di sostituzione

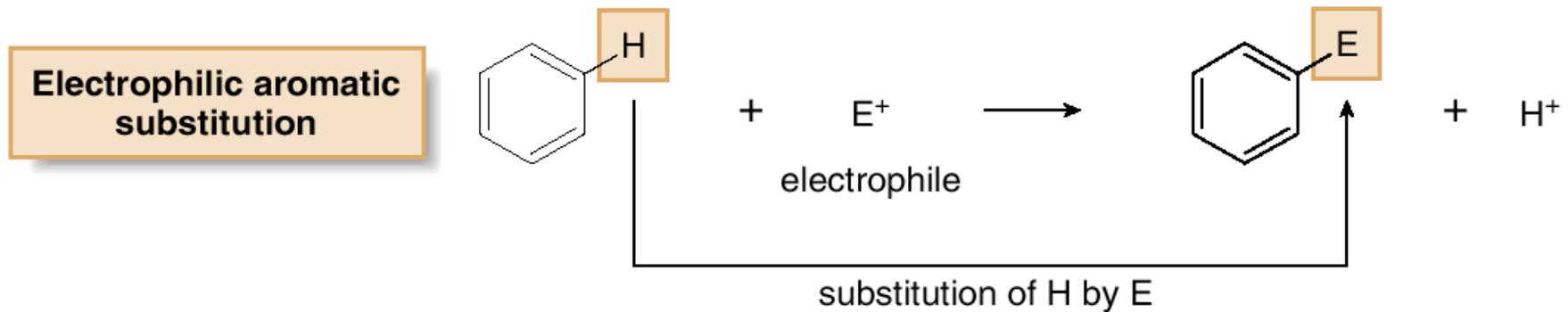


L'andamento energetico delle due reazioni può essere così riassunto:

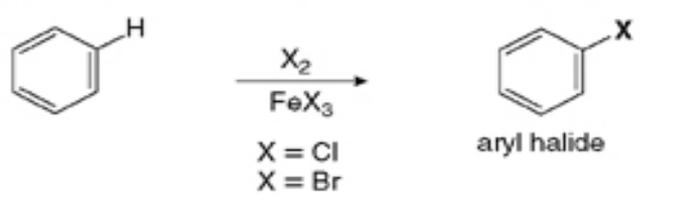
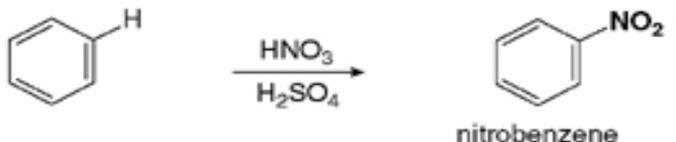
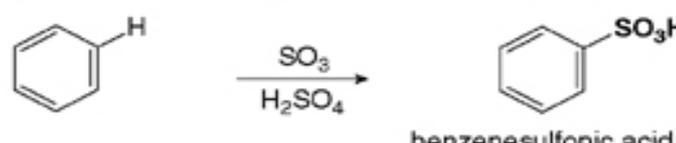
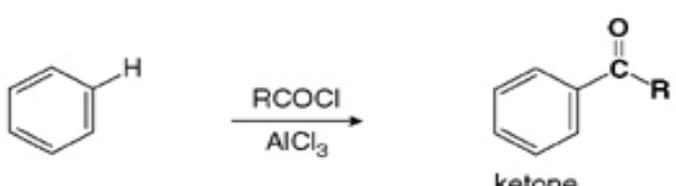


Sostituzione elettrofila aromatica

- Il benzene è elettrone ricco, particolarmente stabile e reagisce con elettrofili
- La reazione caratteristica del benzene è la **sostituzione elettrofila aromatica**, in cui un atomo di idrogeno è sostituito da un elettrofilo.



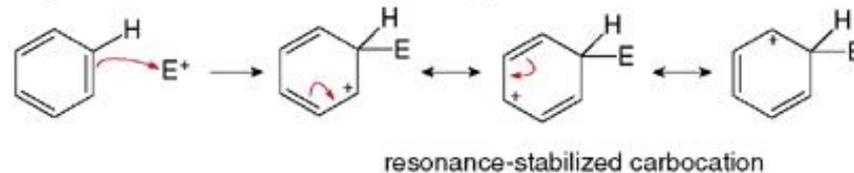
Vediamo cinque esempi specifici di sostituzione elettrofila aromatica.

Reaction	Electrophile
<p>[1] Halogenation—Replacement of H by X (Cl or Br)</p>  <p style="text-align: center;"> $\text{C}_6\text{H}_6 \xrightarrow[\text{FeX}_3]{\text{X}_2} \text{C}_6\text{H}_5\text{X}$ $\text{X} = \text{Cl}$ $\text{X} = \text{Br}$ </p> <p style="text-align: center;">aryl halide</p>	$\text{E}^+ = \text{Cl}^+ \text{ or } \text{Br}^+$
<p>[2] Nitration—Replacement of H by NO₂</p>  <p style="text-align: center;"> $\text{C}_6\text{H}_6 \xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4]{\text{HNO}_3} \text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ </p> <p style="text-align: center;">nitrobenzene</p>	$\text{E}^+ = \overset{+}{\text{N}}\text{O}_2$
<p>[3] Sulfonation—Replacement of H by SO₃H</p>  <p style="text-align: center;"> $\text{C}_6\text{H}_6 \xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4]{\text{SO}_3} \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ </p> <p style="text-align: center;">benzenesulfonic acid</p>	$\text{E}^+ = \overset{+}{\text{S}}\text{O}_3\text{H}$
<p>[4] Friedel–Crafts alkylation—Replacement of H by R</p>  <p style="text-align: center;"> $\text{C}_6\text{H}_6 \xrightarrow[\text{AlCl}_3]{\text{RCl}} \text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ </p> <p style="text-align: center;">alkyl benzene (arene)</p>	$\text{E}^+ = \text{R}^+$
<p>[5] Friedel–Crafts acylation—Replacement of H by RCO</p>  <p style="text-align: center;"> $\text{C}_6\text{H}_6 \xrightarrow[\text{AlCl}_3]{\text{RCOCl}} \text{C}_6\text{H}_5\text{COR}$ </p> <p style="text-align: center;">ketone</p>	$\text{E}^+ = \overset{+}{\text{C}}\text{O}\text{R}$

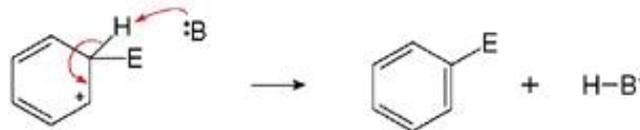
Il meccanismo generale

- Indipendentemente dall'elettrofilo usato, tutte le reazioni di sostituzione elettrofila aromatica avvengono con un **meccanismo a due stadi**: **addizione dell'elettrofilo E^+** per formare un carbocatione stabilizzato per risonanza, seguita da **deprotonazione con una base**, come mostrato di seguito:

Step [1] Addition of the electrophile (E^+) to form a carbocation



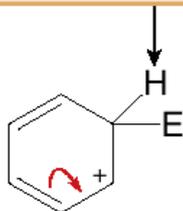
Step [2] Loss of a proton to re-form the aromatic ring



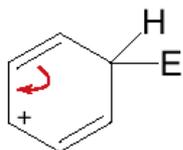
- Il primo stadio nella sostituzione elettrofila aromatica forma un carbocatione, per il quale possono essere disegnate tre strutture di risonanza.

**Intermedio di Wheland
Complesso sigma
Ione Arenio**

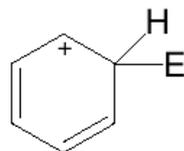
Always draw in the H atom at the site of electrophilic attack.



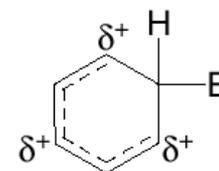
(+) ortho to E



(+) para to E

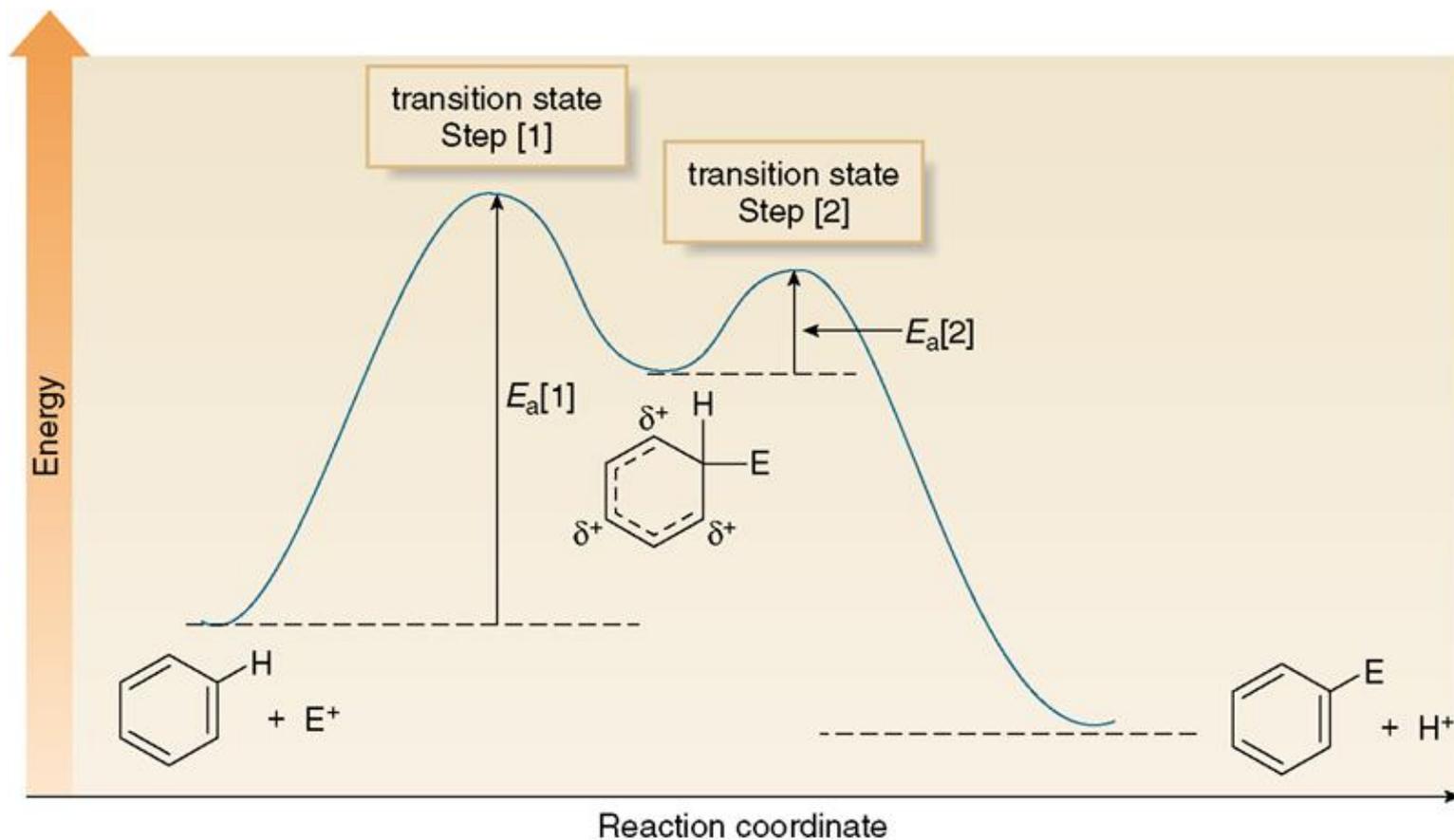


(+) ortho to E



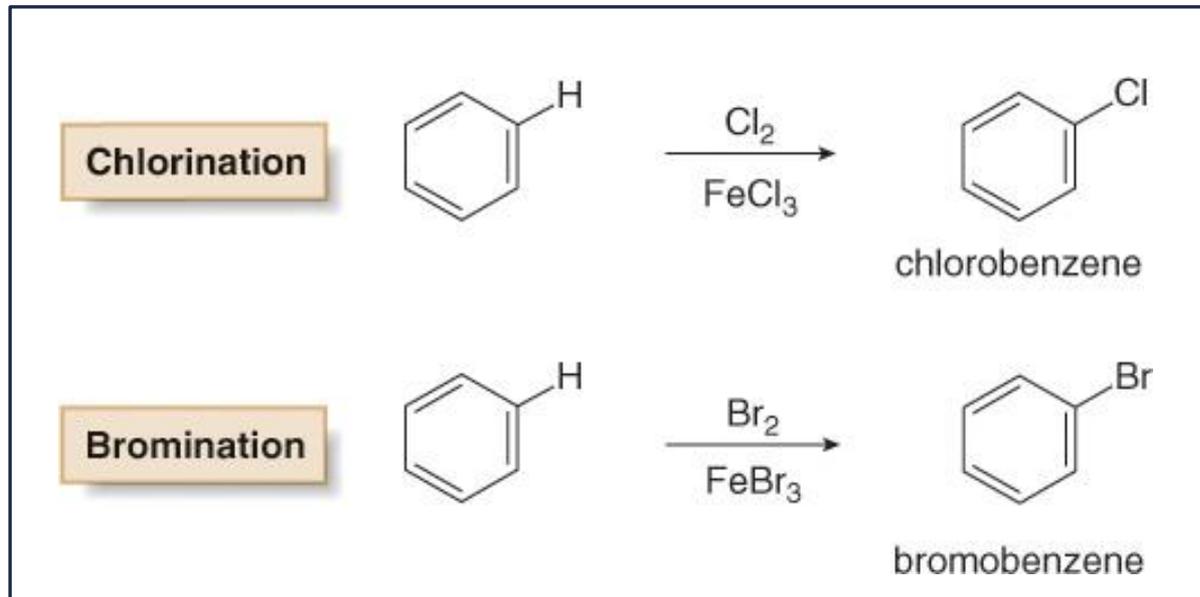
hybrid

- Le differenze di energia nella sostituzione elettrofila aromatica sono mostrate di seguito:

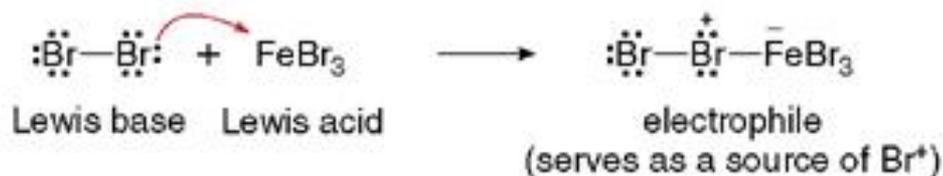


Alogenazione

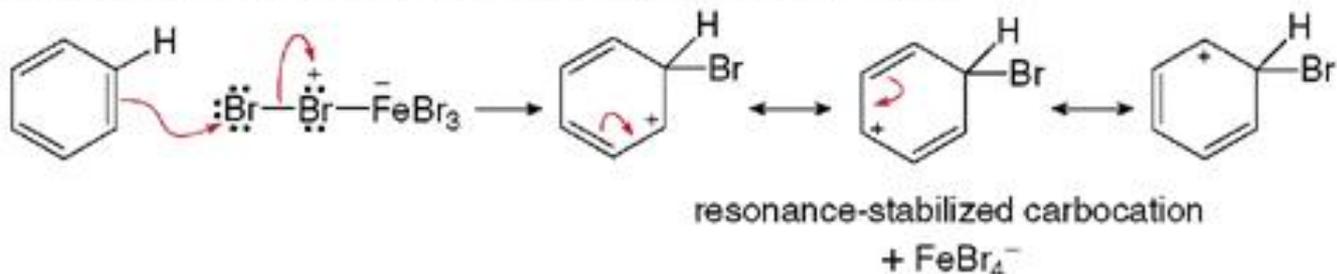
- Nell'**alogenazione**, il benzene reagisce con Cl_2 o Br_2 in presenza di un acido di Lewis come catalizzatore, come FeCl_3 o FeBr_3 , e dà rispettivamente gli alogenuri arilici clorobenzene o bromobenzene.
- Reazioni analoghe con I_2 e F_2 non sono sinteticamente utili perchè I_2 è troppo poco reattivo e F_2 reagisce troppo violentemente.



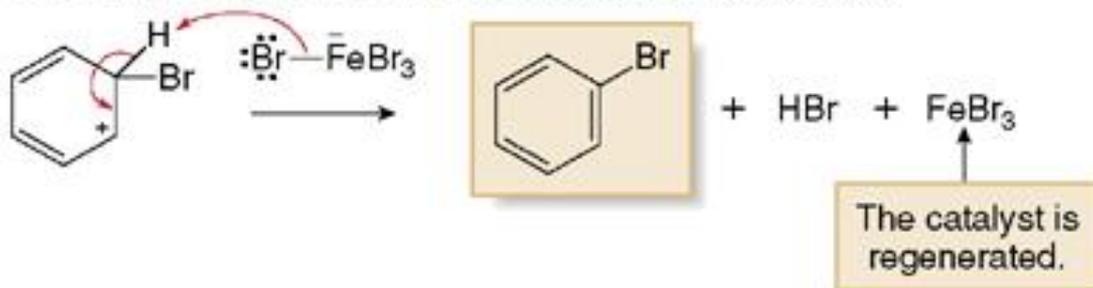
Step [1] Generation of the electrophile



Step [2] Addition of the electrophile to form a carbocation

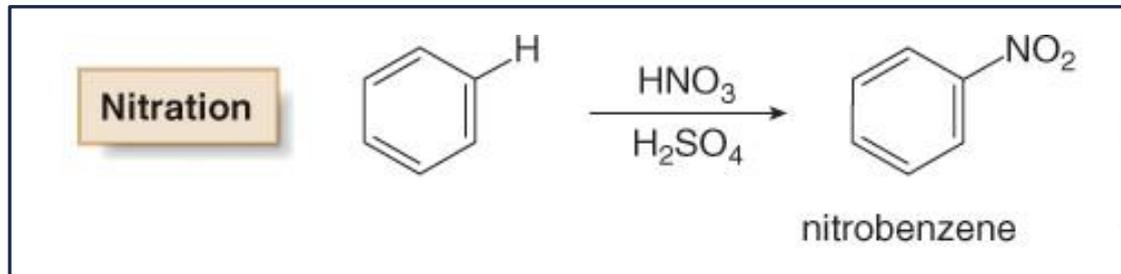


Step [3] Loss of a proton to re-form the aromatic ring

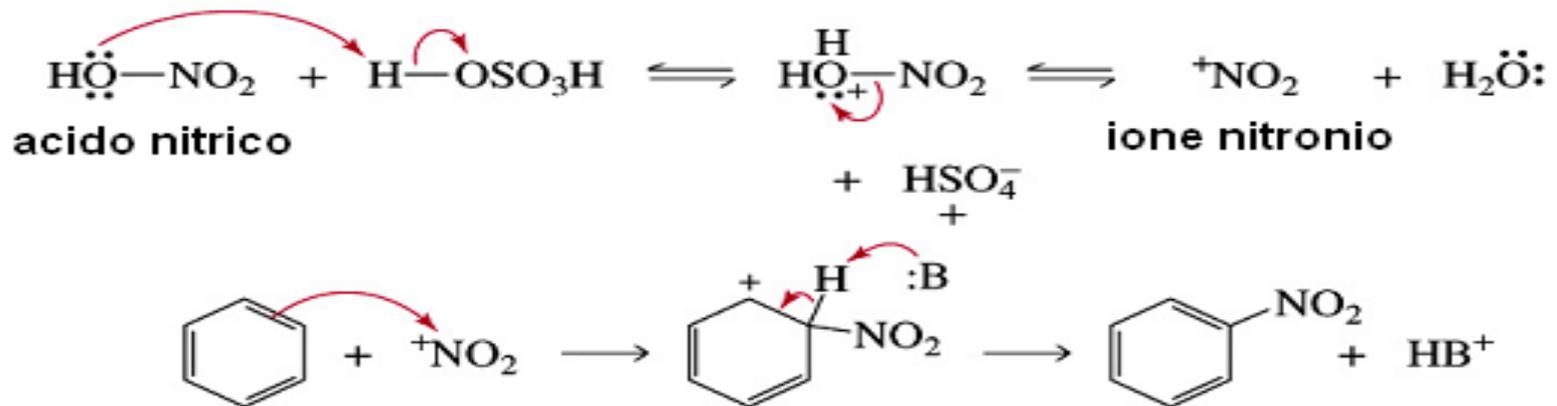


- *La clorurazione procede con un meccanismo simile.*

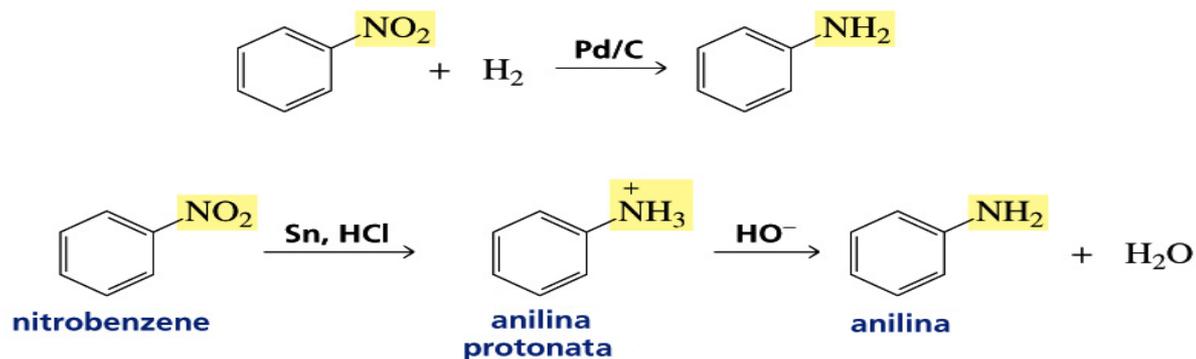
Nitrazione



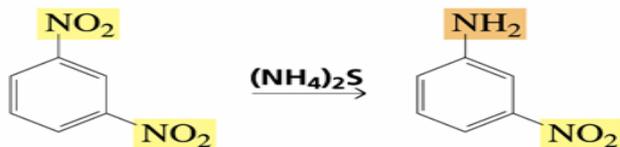
meccanismo della nitrazione



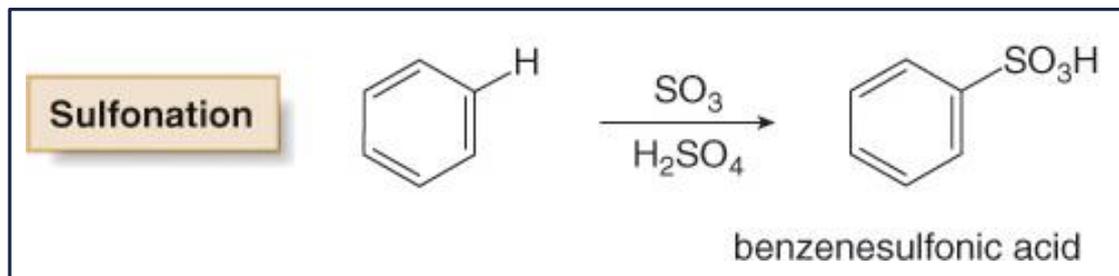
La nitrazione è di particolare importanza perché il nitrogruppo in un secondo momento può essere ridotto a gruppo amminico.



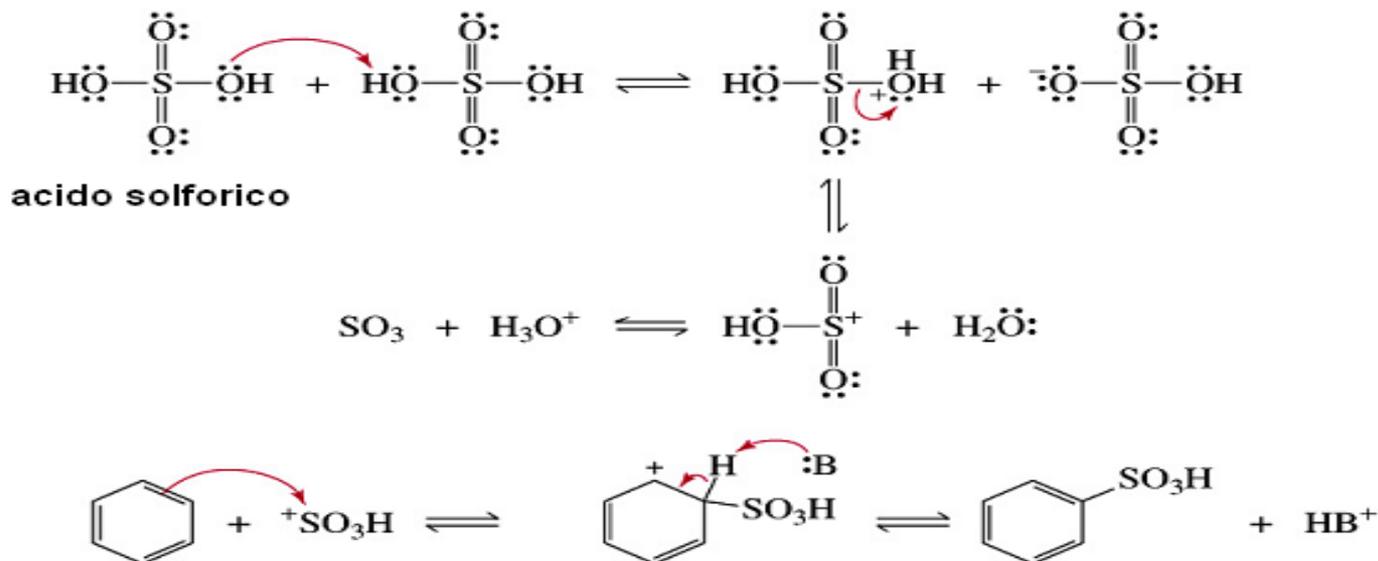
E' anche possibile ridurre in modo selettivo un solo nitrogruppo usando come reattivo il solfuro d'ammonio.



Solfonazione



meccanismo della solfonazione

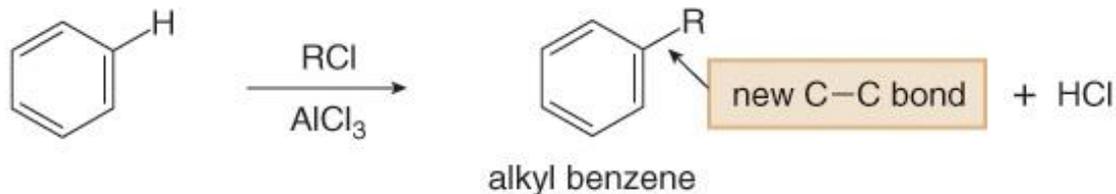


A differenza delle altre reazioni di sostituzione elettrofila aromatica, la solfonazione è reversibile.

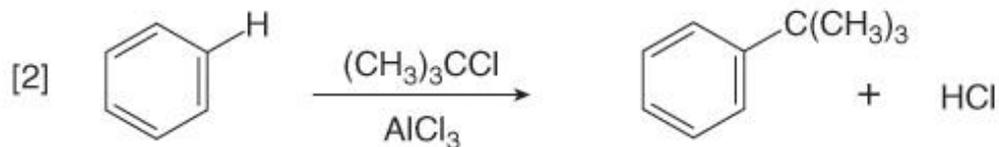
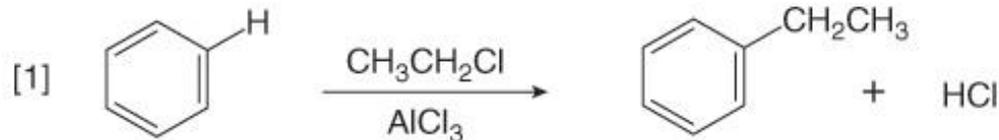
Alchilazione di Friedel-Crafts

Nell'alchilazione di Friedel-Crafts, il trattamento del benzene con un alogenuro alchilico e un acido di Lewis (AlCl_3) forma un alchilbenzene.

Friedel-Crafts alkylation—
General reaction



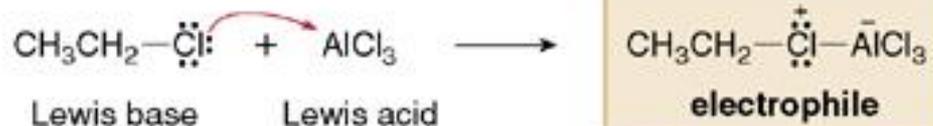
Examples



Meccanismo

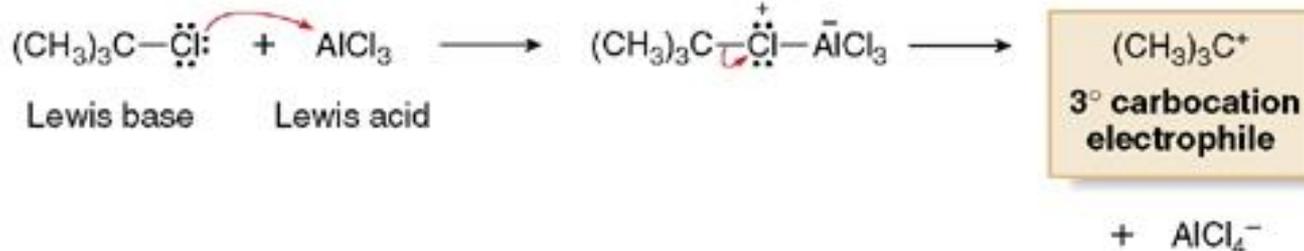
Stadio 1

For CH_3Cl and 1°RCl :

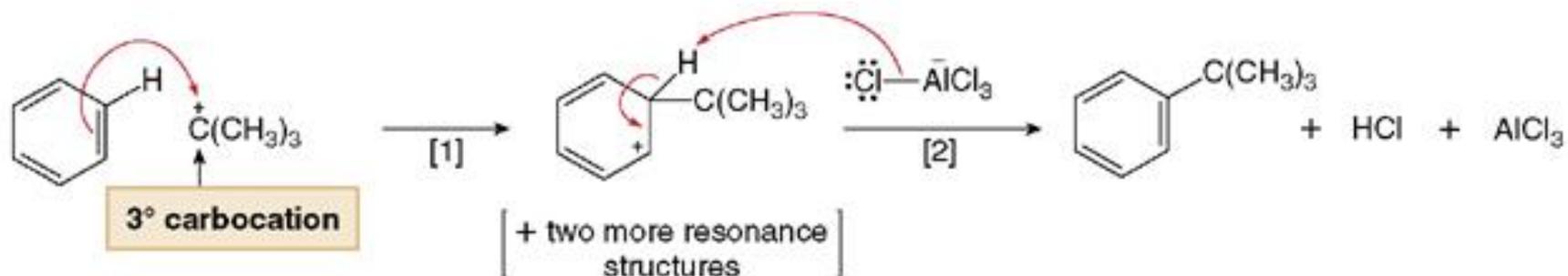


Lewis acid-base complex

For 2° and 3°RCl :

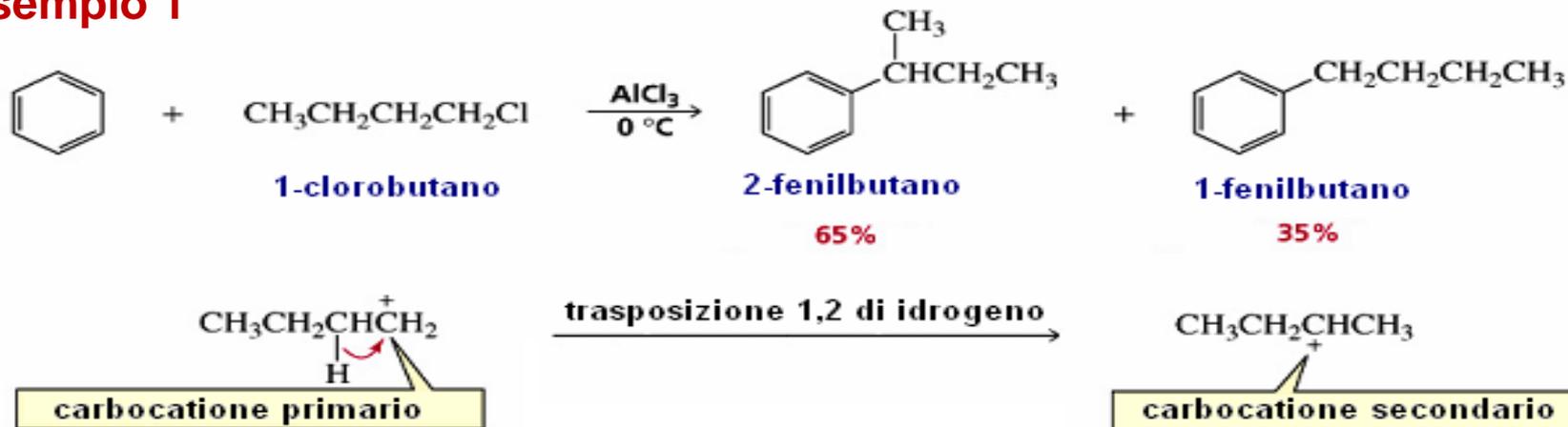


Stadio 2

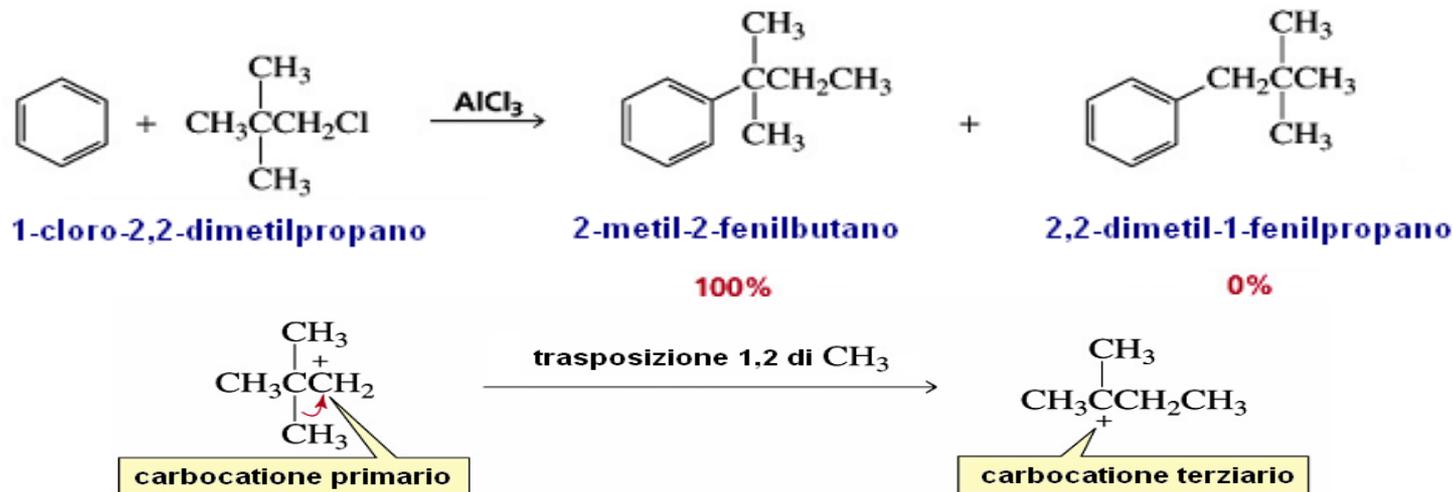


Se possibile il **carbocatione** subirà riarrangiamento per formarne uno più stabile

Esempio 1



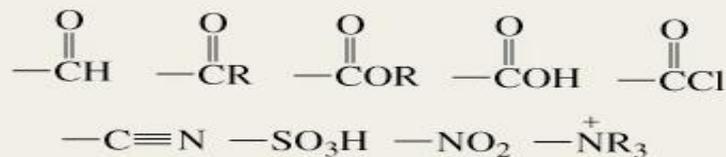
Esempio 2



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

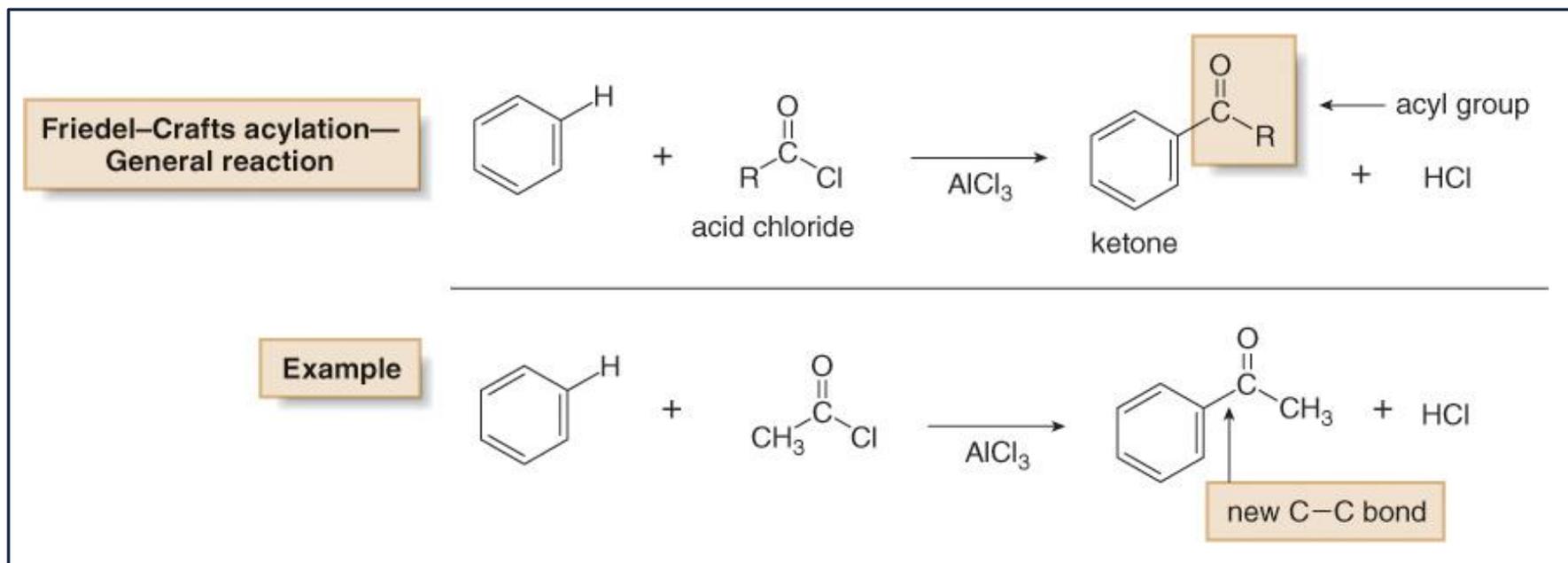


Nessuna reazione se Y è uno dei gruppi sotto riportati:

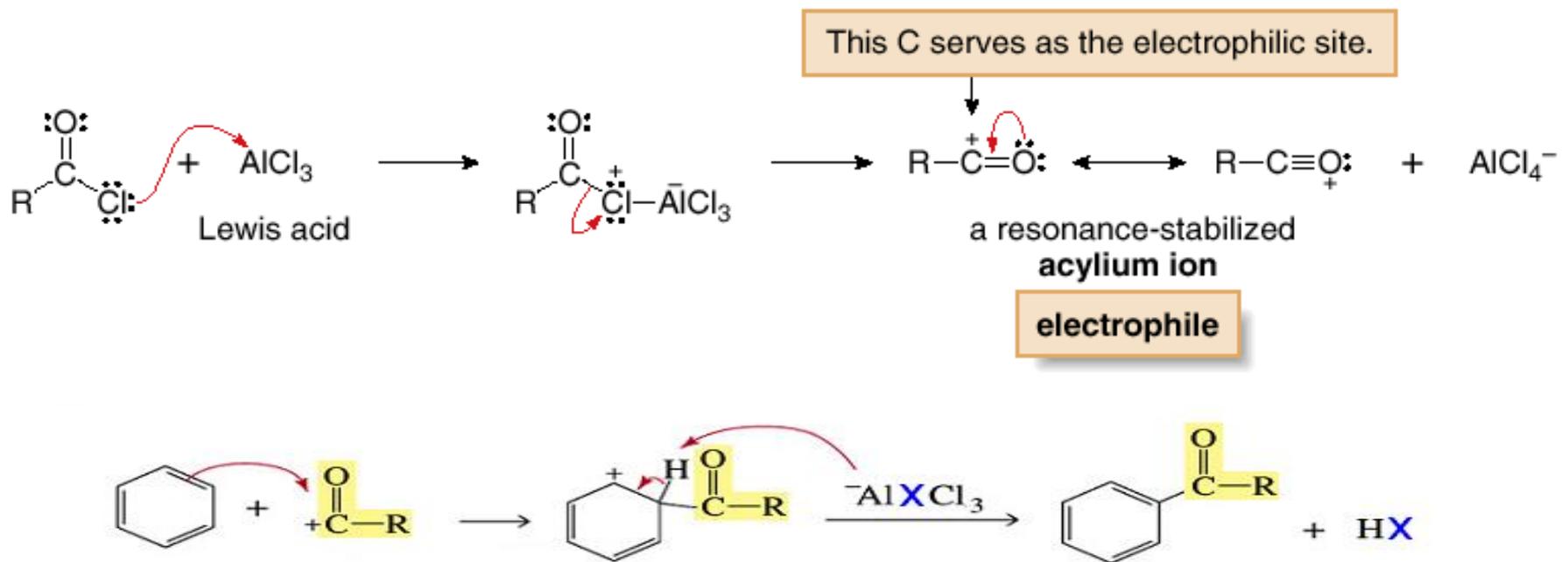


Acilazione di Friedel-Crafts

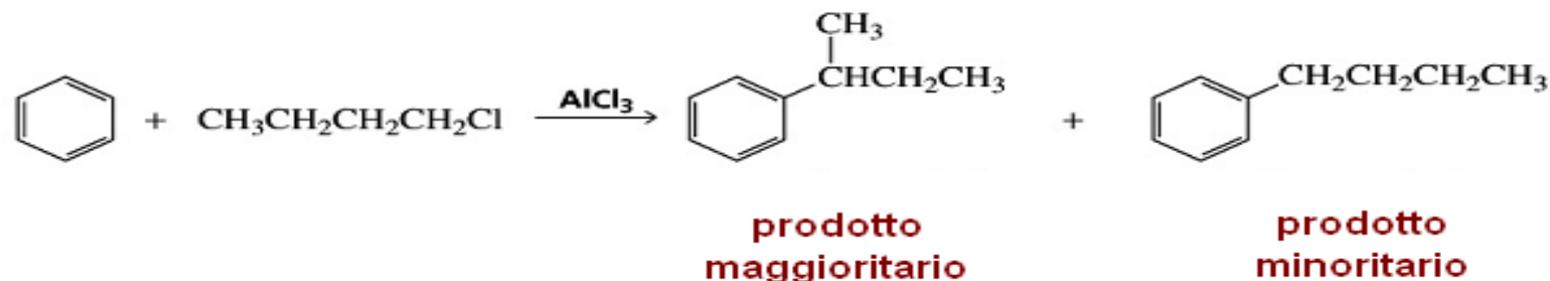
- Nell'**acilazione di Friedel-Crafts**, un anello benzenico è trattato con un cloruro acilico (**RCOCl**) e AlCl_3 per formare un chetone.
- Poichè il nuovo gruppo legato all'anello benzenico è chiamato **gruppo acilico**, il trasferimento del gruppo acilico da un atomo a un altro è chiamato acilazione.



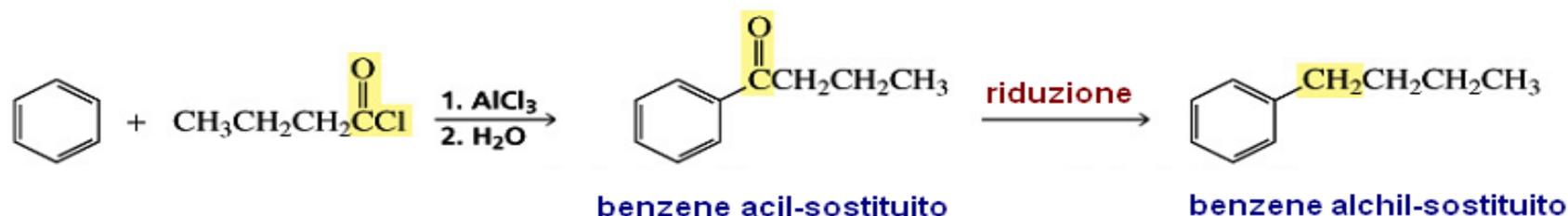
- Nell'acilazione di Friedel-Crafts, l'acido di Lewis AlCl_3 ionizza il legame carbonio-alogeno nel cloruro acilico, formando un elettrofilo costituito da un carbonio carico positivamente, chiamato **ione acilio**, stabilizzato per risonanza.
- Il carbonio carico positivamente nello ione acilio reagisce con il benzene nel meccanismo a due stadi della sostituzione elettrofila aromatica.



La *reazione di alchilazione di FC* non presenta una grande interesse sintetico sia perchè il prodotto di reazione principale è quello di polialchilazione del benzene (effetto attivante dei gruppi alchilici), sia perchè con alogenuri alchilici lineari sono possibili reazioni di trasposizione del carbocatione intermedio.

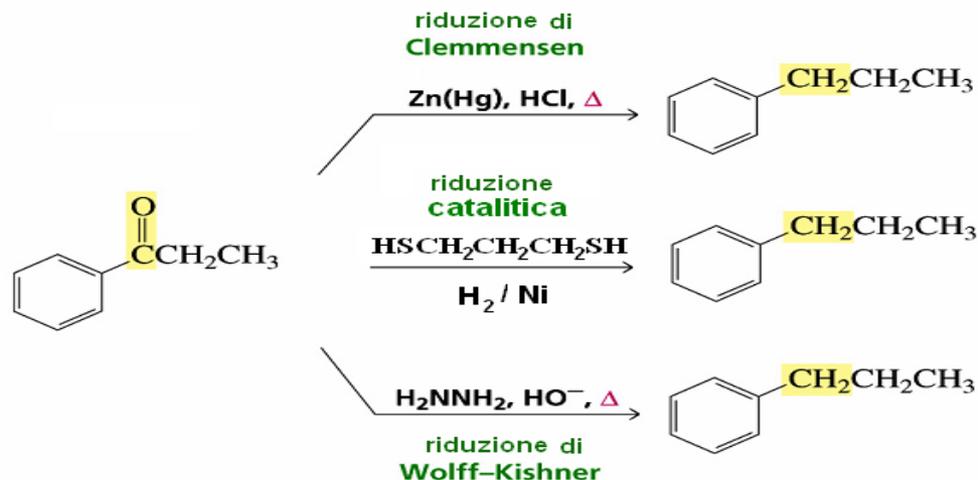


Lo stesso scopo, invece, può essere raggiunto ricorrendo ad acilazioni di Friedel–Crafts seguite da un successivo stadio di riduzione

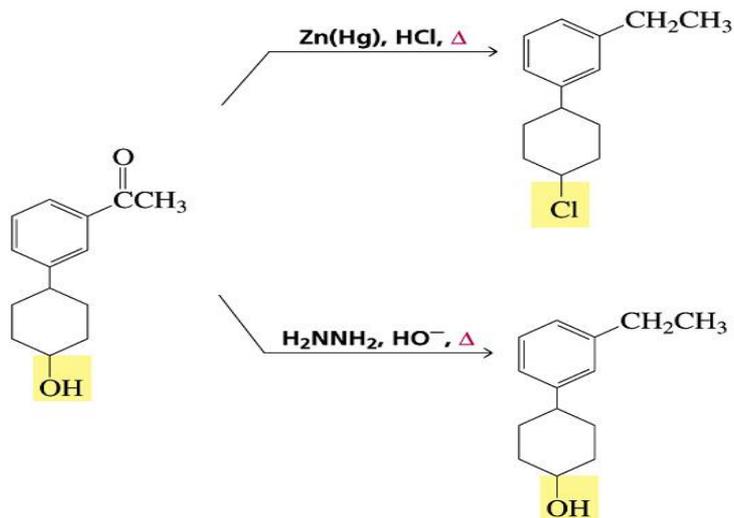


L'utilizzo della reazione di acilazione di FC evita il ricorso all'uso di larghi eccessi di benzene, necessari a minimizzare reazioni di polialchilazione

Metodologie utilizzabili per la reazione di riduzione



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



Benzeni sostituiti

Molti anelli benzenici sostituiti danno la sostituzione elettrofila aromatica. Questi sostituenti aumentano o diminuiscono la densità elettronica sull'anello benzenico, e modificano perciò il corso della sostituzione elettrofila aromatica.

Cosa rende un sostituente donatore o attrattore di elettroni?

- Effetto induttivo
- Effetto mesomerico o di risonanza

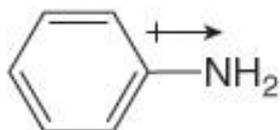
Effetti induttivi

Gli effetti induttivi derivano dall'elettronegatività degli atomi dei sostituenti e dalla polarizzabilità del sostituente

- Atoms more electronegative than carbon—including N, O, and X—pull electron density away from carbon and thus exhibit an electron-withdrawing inductive effect.
- Polarizable alkyl groups donate electron density, and thus exhibit an electron-donating inductive effect.

Considerando solo gli effetti induttivi, il gruppo NH_2 attrae densità elettronica e CH_3 dona densità elettronica.

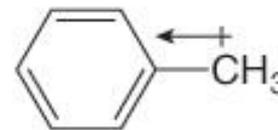
Electron-withdrawing inductive effect



- N is **more electronegative** than C.
- N inductively withdraws electron density.

Effetto -I

Electron-donating inductive effect



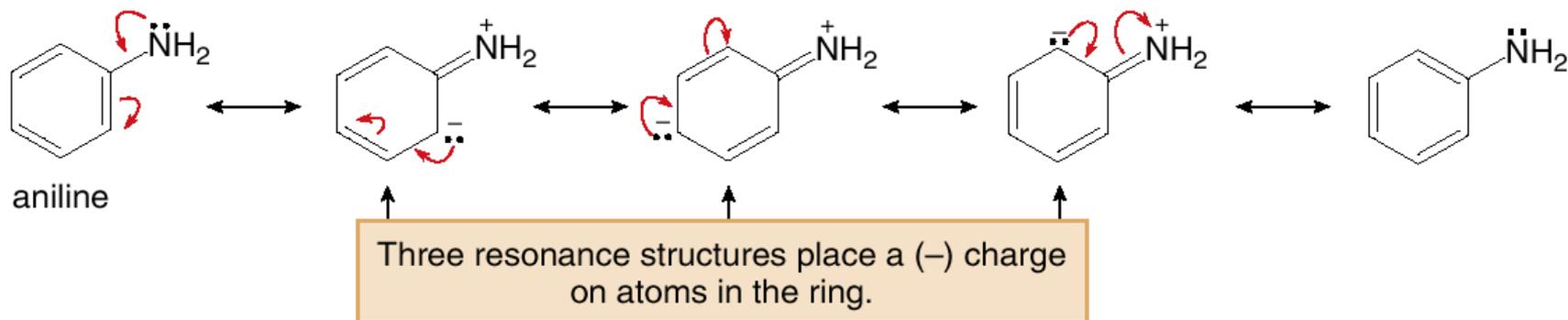
- Alkyl groups are **polarizable**, making them electron-donating groups.

Effetto +I

Effetti di risonanza

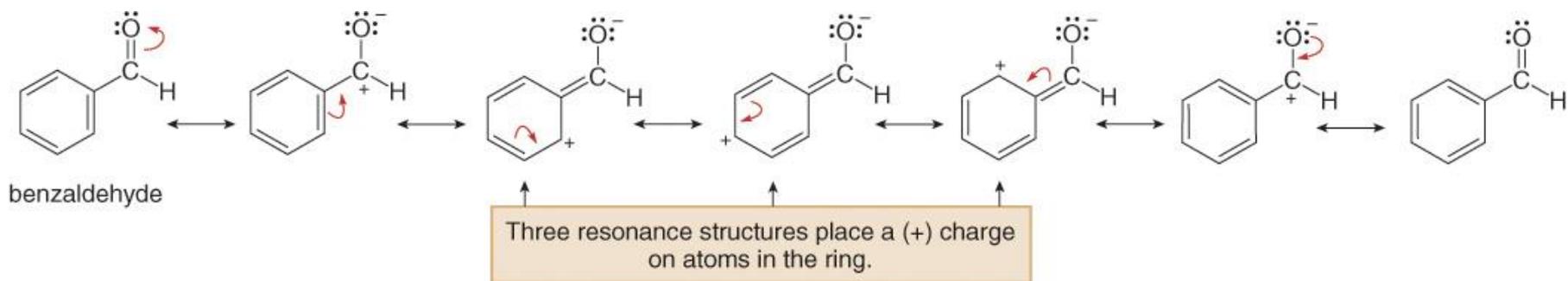
Gli effetti di risonanza sono osservati solo con sostituenti che hanno doppietti elettronici o legami π .

L'effetto di risonanza di donazione di elettroni si osserva quando un atomo Z, con un doppietto elettronico, è direttamente legato all'anello benzenico.



Effetto +R

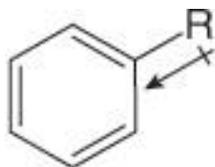
- Si osserva un effetto di risonanza di attrazione di elettroni nei benzeni sostituiti di struttura generale $C_6H_5-Y=Z$, dove Z è più elettronegativo di Y.
- Si possono scrivere sette strutture di risonanza per la **benzaldehyde** (C_6H_5CHO). Poichè in tre di queste la carica positiva è collocata su un atomo di carbonio dell'anello benzenico, il gruppo CHO attrae densità elettronica dall'anello benzenico per effetto di risonanza.



Effetto -R

Considerare sia gli effetti induttivi sia gli effetti di risonanza

- Per predire se un benzene sostituito è più o meno ricco di elettroni del benzene stesso, si deve considerare il bilancio totale dell'effetto induttivo e dell'effetto di risonanza.
- Per esempio, **gruppi alchilici** donano elettroni per effetto induttivo, ma non hanno effetto di risonanza perchè non hanno doppietti elettronici di non legame o legami π . Quindi, gli anelli benzenici alchil-sostituiti sono più ricchi di elettroni del benzene stesso.



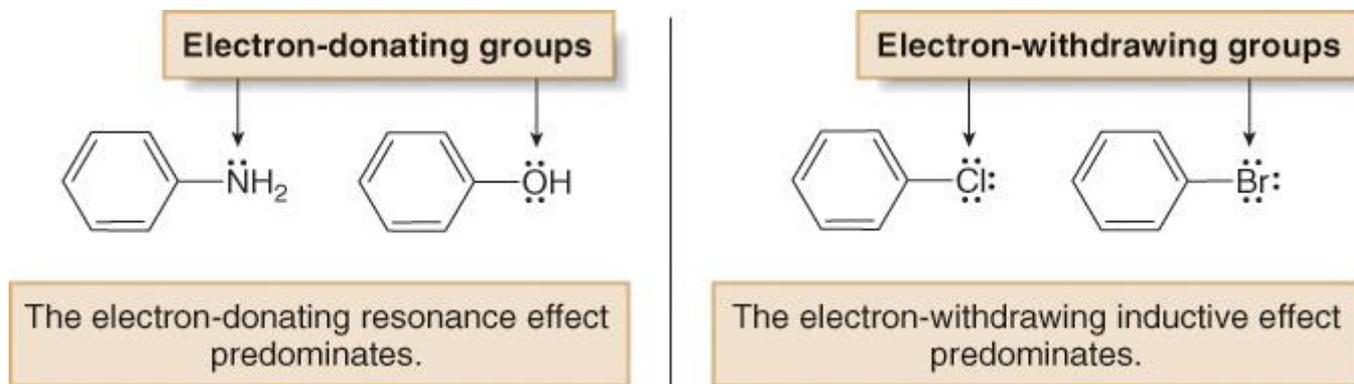
- R donates electrons by an inductive effect.
- R has no resonance effect.

Alkyl benzenes are more electron rich than benzene.

- **Atomi elettronegativi come N, O e alogeni** attraggono densità elettronica per effetto induttivo, ma hanno anche un doppietto solitario e quindi donano densità elettronica per risonanza. **L'effetto totale dipende dal bilancio di questi due opposti effetti.**

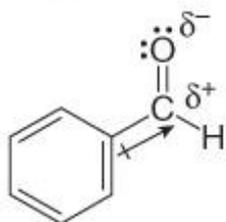
• Quando un atomo neutro N o O è direttamente legato all'anello benzenico, l'effetto di risonanza domina e l'effetto totale è di donazione di elettroni +R

• Quando un alogeno X è direttamente legato all'anello benzenico, l'effetto induttivo domina e l'effetto totale è di attrazione di elettroni -I



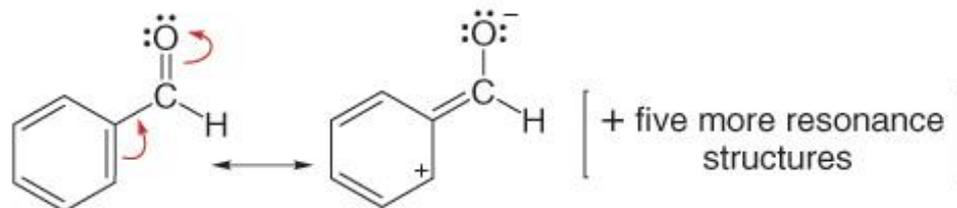
- Gli effetti induttivi e di risonanza in **composti di struttura generale $C_6H_5-Y=Z$** (con Z più elettronegativo di Y) sono ambedue di attrazione di elettroni.

With a $-CHO$ group, the inductive and resonance effects reinforce:



benzaldehyde

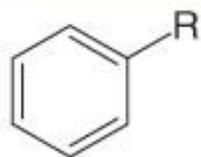
The polar $C-O$ bond withdraws electron density from the ring inductively.



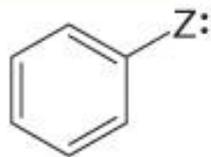
Resonance removes electron density as well.

- Questi composti sono esempi delle caratteristiche strutturali generali dei sostituenti elettron-donatori e elettron-attrattori.

Electron-donating groups



R = alkyl

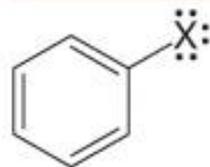


Z = N or O

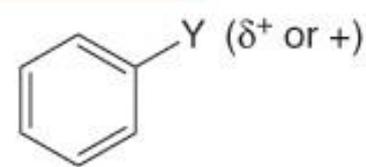
Common electron-donating groups:

- Alkyl groups
- Groups with an N or O atom bonded to the benzene ring; N or O must have a lone pair.

Electron-withdrawing groups



X = halogen



Common electron-withdrawing groups:

- Halogens
- Groups with an atom Y bearing a positive charge (δ^+ or $+$) bonded to the benzene ring.

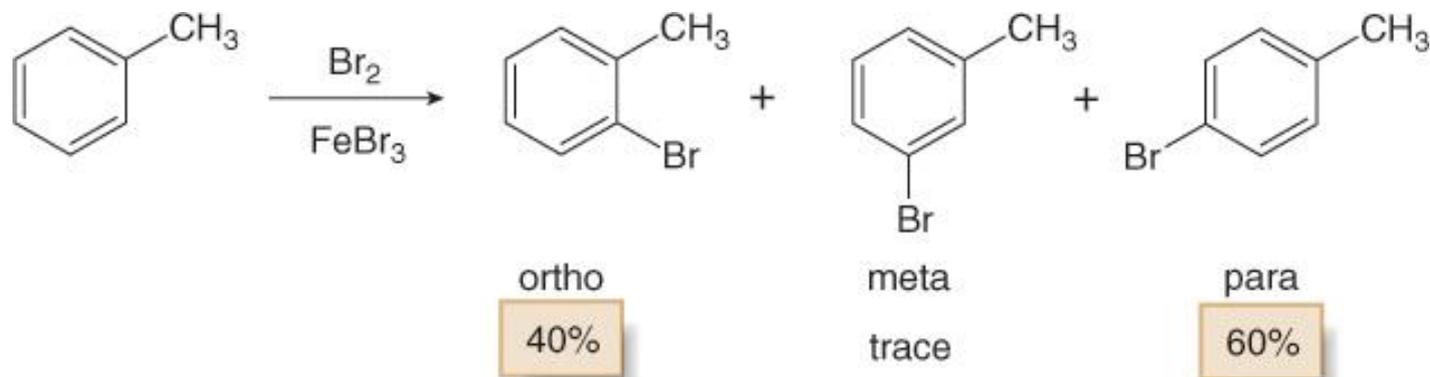
Sostituzione elettrofila aromatica dei benzeni sostituiti

- La sostituzione elettrofila aromatica è una reazione generale per tutti i composti aromatici, inclusi gli idrocarburi policiclici aromatici, gli eterocicli e i derivati sostituiti del benzene.
- Un sostituyente influenza due aspetti della sostituzione elettrofila aromatica :
 1. La **velocità di reazione**: un benzene sostituito reagisce più velocemente o più lentamente del benzene stesso.
 2. L'**orientamento**: il nuovo gruppo è collocato in orto, meta, o para rispetto al sostituyente pre-esistente. L'identità del sostituyente pre-esistente determina la posizione del sostituyente introdotto.

Vediamo due esempi: il toluene e il nitrobenzene

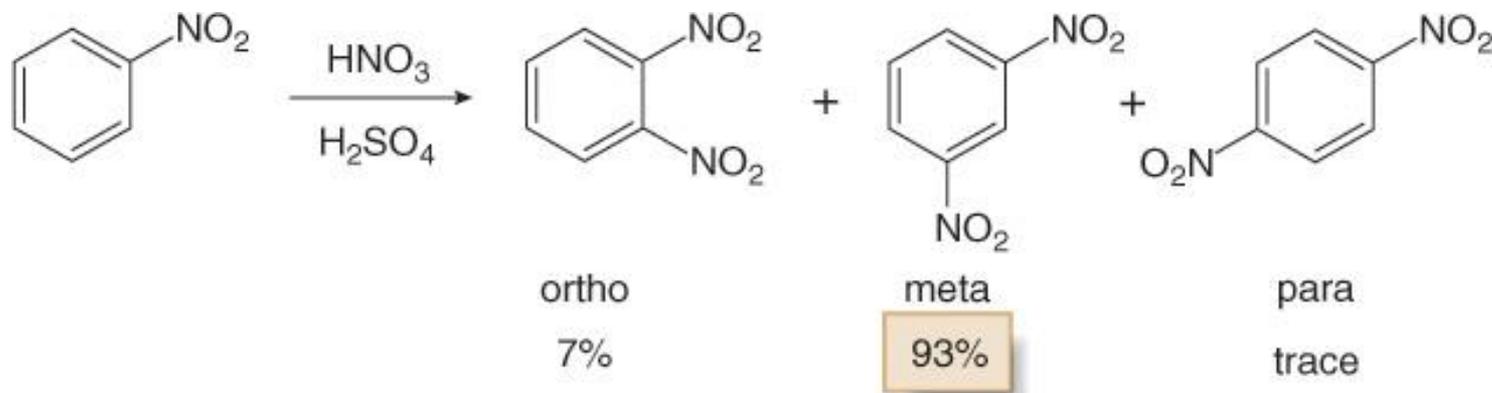
Il toluene

- Considerando il toluene, questo reagisce più velocemente del benzene in tutte le reazioni di sostituzione.
- **Il gruppo CH₃, elettrone-donatore, attiva l'anello benzenico per l'attacco elettrofilo.**
- **I prodotti orto e para sono i predominanti.**
- **Il gruppo CH₃ è quindi chiamato orto, para orientante.**



Il nitrobenzene

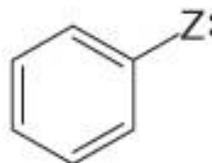
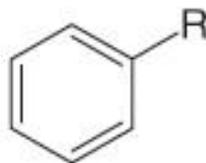
- Considerando il nitrobenzene, questo reagisce più lentamente del benzene in tutte le reazioni di sostituzione.
- **Il gruppo NO₂, attrattore di elettroni, disattiva l'anello benzenico all'attacco elettrofilo.**
- **Il prodotto meta è predominante.**
- Il gruppo NO₂ è chiamato **meta orientante**.



Tutti i sostituenti possono essere suddivisi in tre tipi generali:

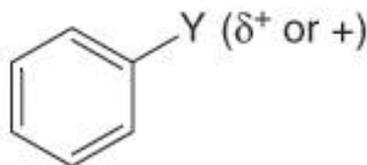
- Attivanti orto/para orientanti (-R-; -Z:)
- Disattivanti orto/para orientanti (alogeni)
 - Disattivanti in meta (-Y con $\delta+$ o +)

Ortho, para directors

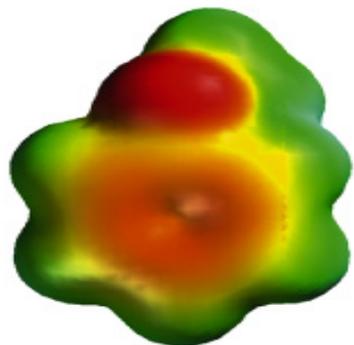


Z = N, O, or X

Meta directors

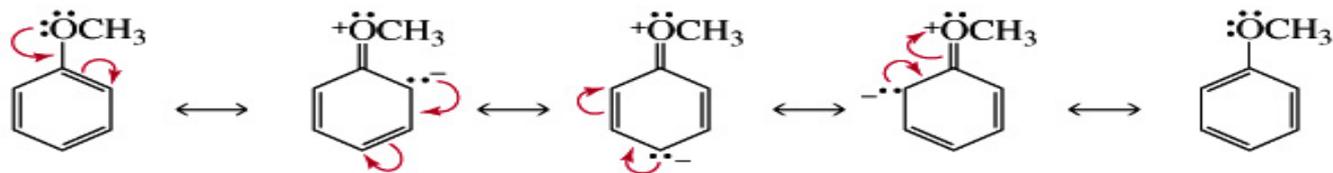


✓ per delocalizzazione di lone-pairs dell'atomo direttamente legato al ciclo

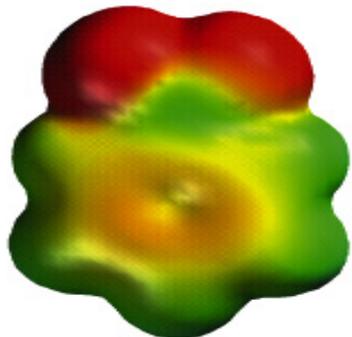


anisolo

donazione di elettroni al ciclo benzenico per effetto mesomerico

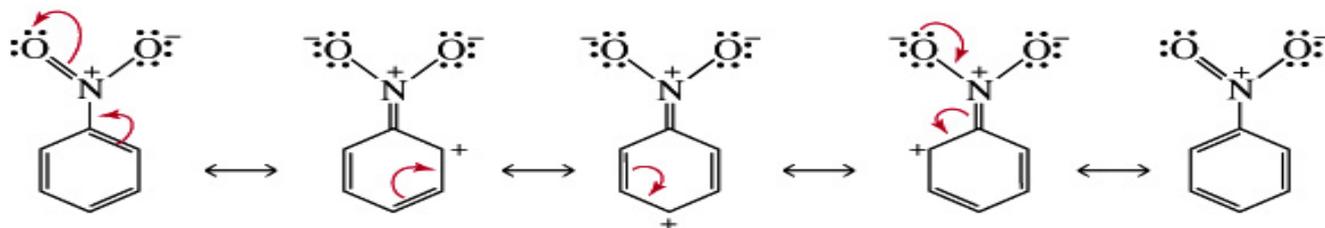


✓ per richiamo di elettroni π dal ciclo benzenico verso l'atomo direttamente legato



nitrobenzene

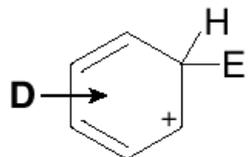
richiamo di elettroni dal ciclo benzenico per effetto mesomerico



Perché i sostituenti attivano o disattivano l'anello benzenico

- I principi degli effetti induttivo e di risonanza possono essere usati per predire la stabilità del carbocatione.

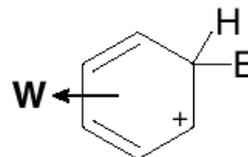
D = electron-donor group



more stable carbocation

Substitution is **faster**.
The ring is **activated**.

W = electron-withdrawing group

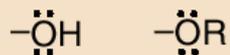


less stable carbocation

Substitution is **slower**.
The ring is **deactivated**.

- In other words, electron-donating groups activate a benzene ring and electron-withdrawing groups deactivate a benzene ring towards electrophilic attack.

For example:

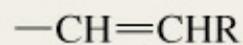
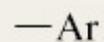
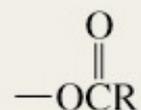
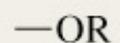
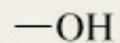
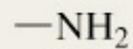


For example:



Sostituenti attivanti

aumento
↓



fortemente
attivanti

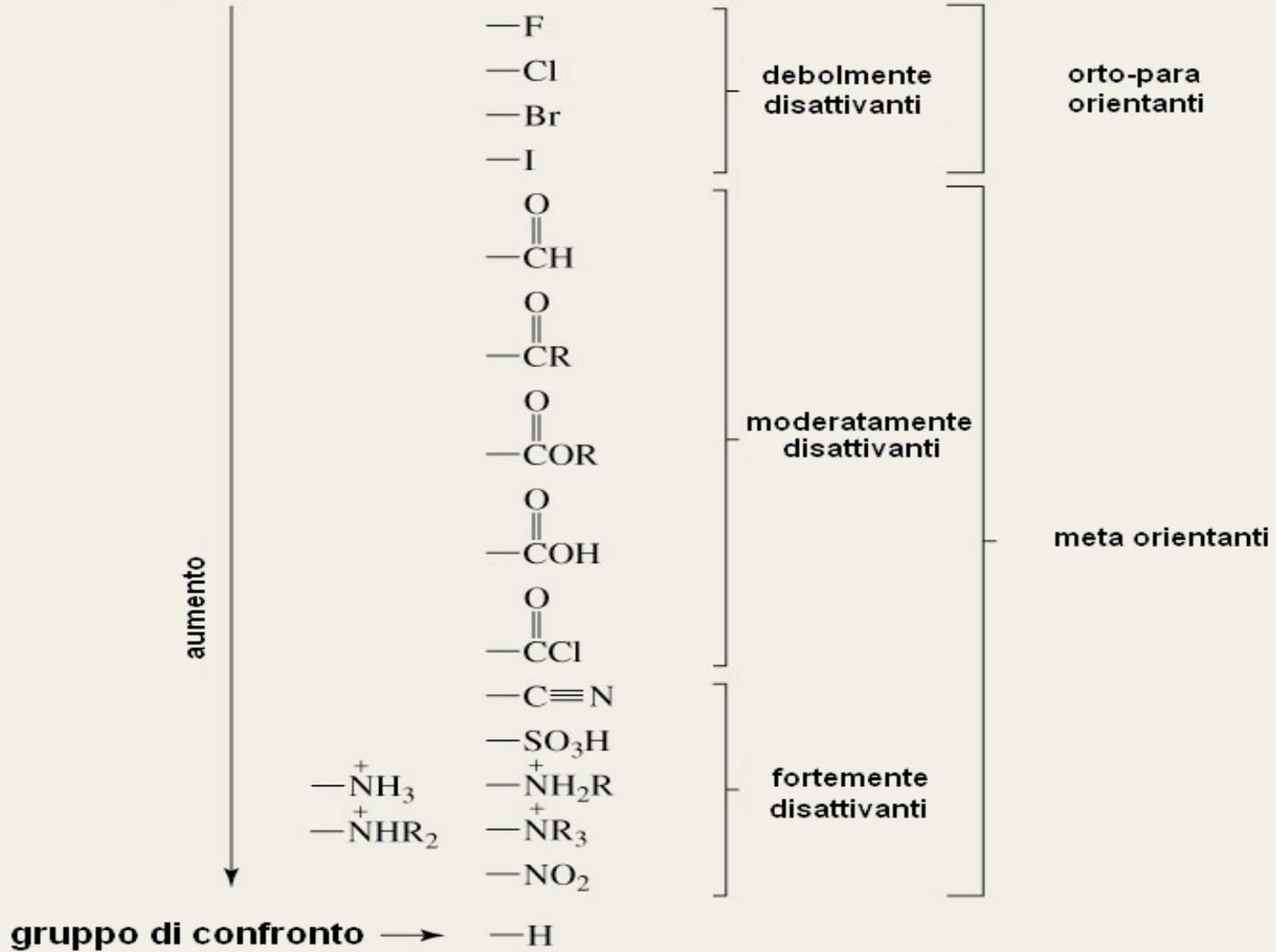
moderatamente
attivanti

debolmente
attivanti

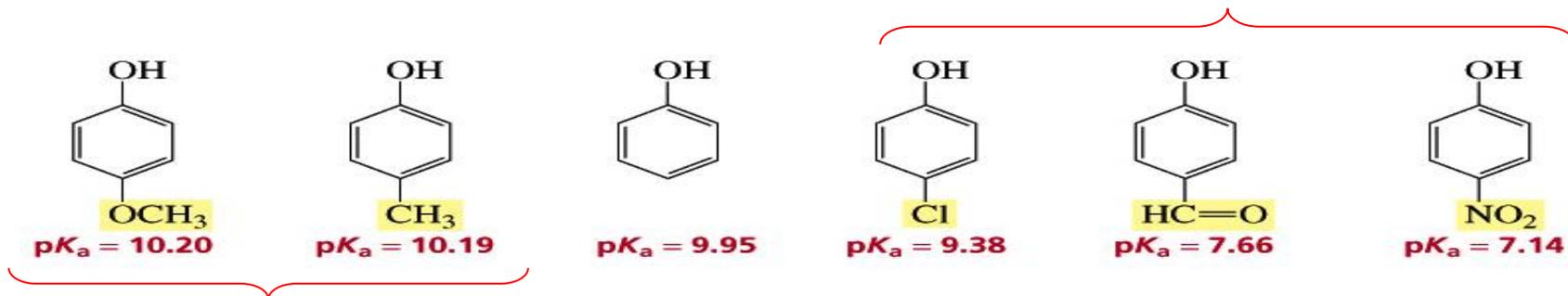
orto-para
orientanti

gruppo di confronto → $-\text{H}$

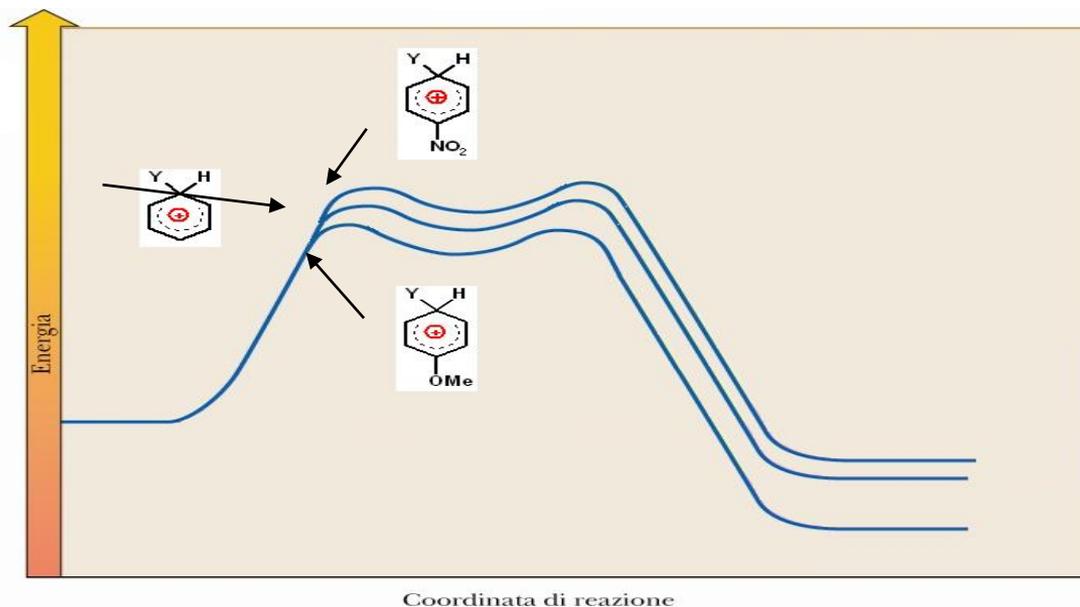
Sostituenti disattivanti



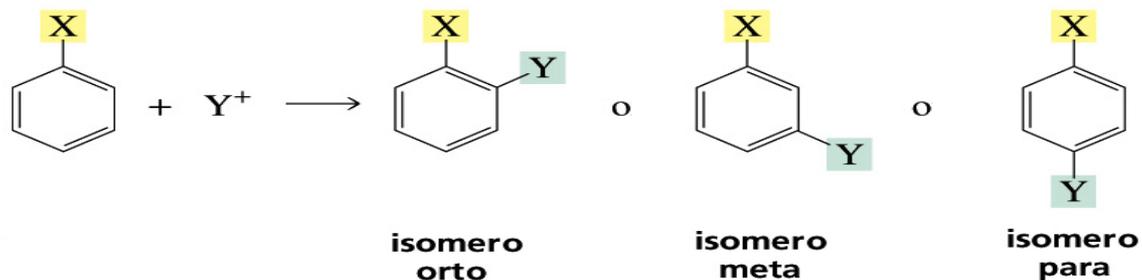
Nei fenoli sotto riportati i gruppi a rilascio elettronico aumentano la reattività verso la sostituzione elettrofila e riducono l'acidità della specie



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

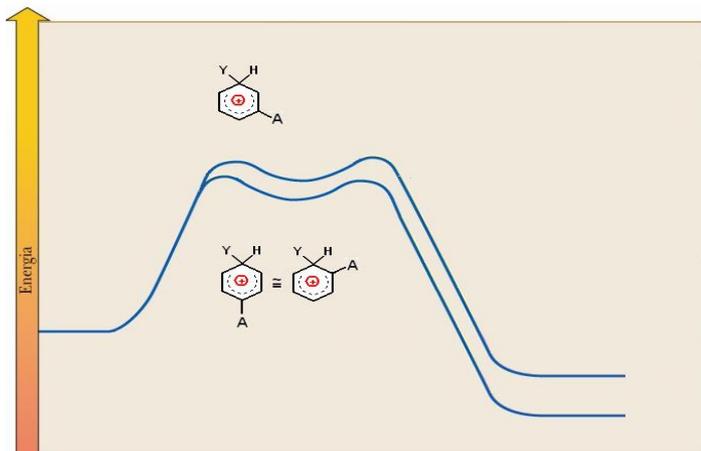


Effetto orientante del gruppo sostituente

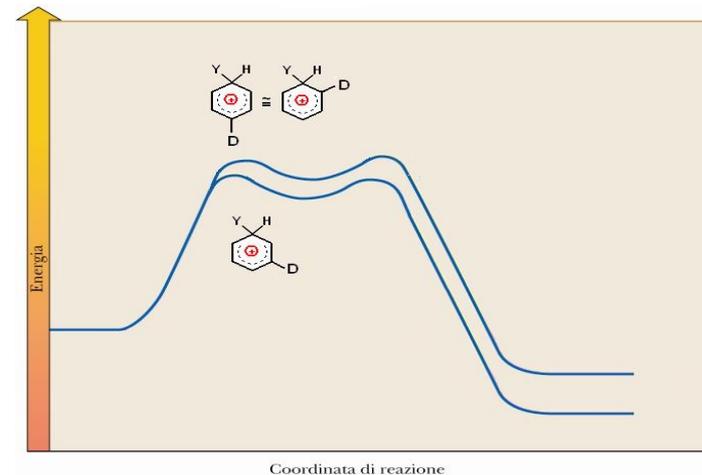


1. Tutti i sostituenti *attivanti* e gli *alogeni*, che sono deboli *disattivanti*, sono *orto-para orientanti*;
2. Tutti i sostituenti *disattivanti*, tranne gli *alogeni*, sono *meta orientanti*

Effetto sostituenti attivanti e alogeni

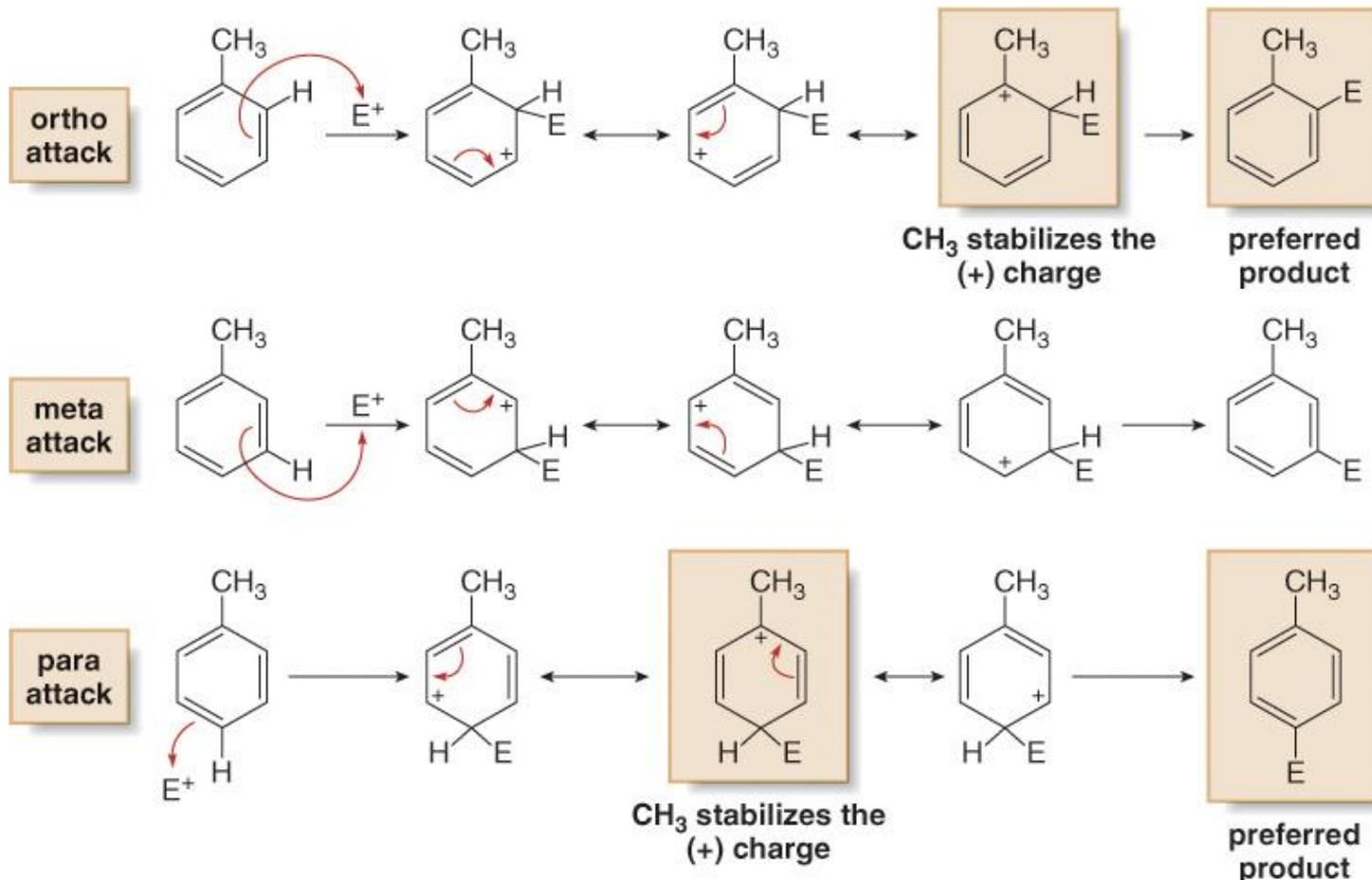


Effetto sostituenti disattivanti



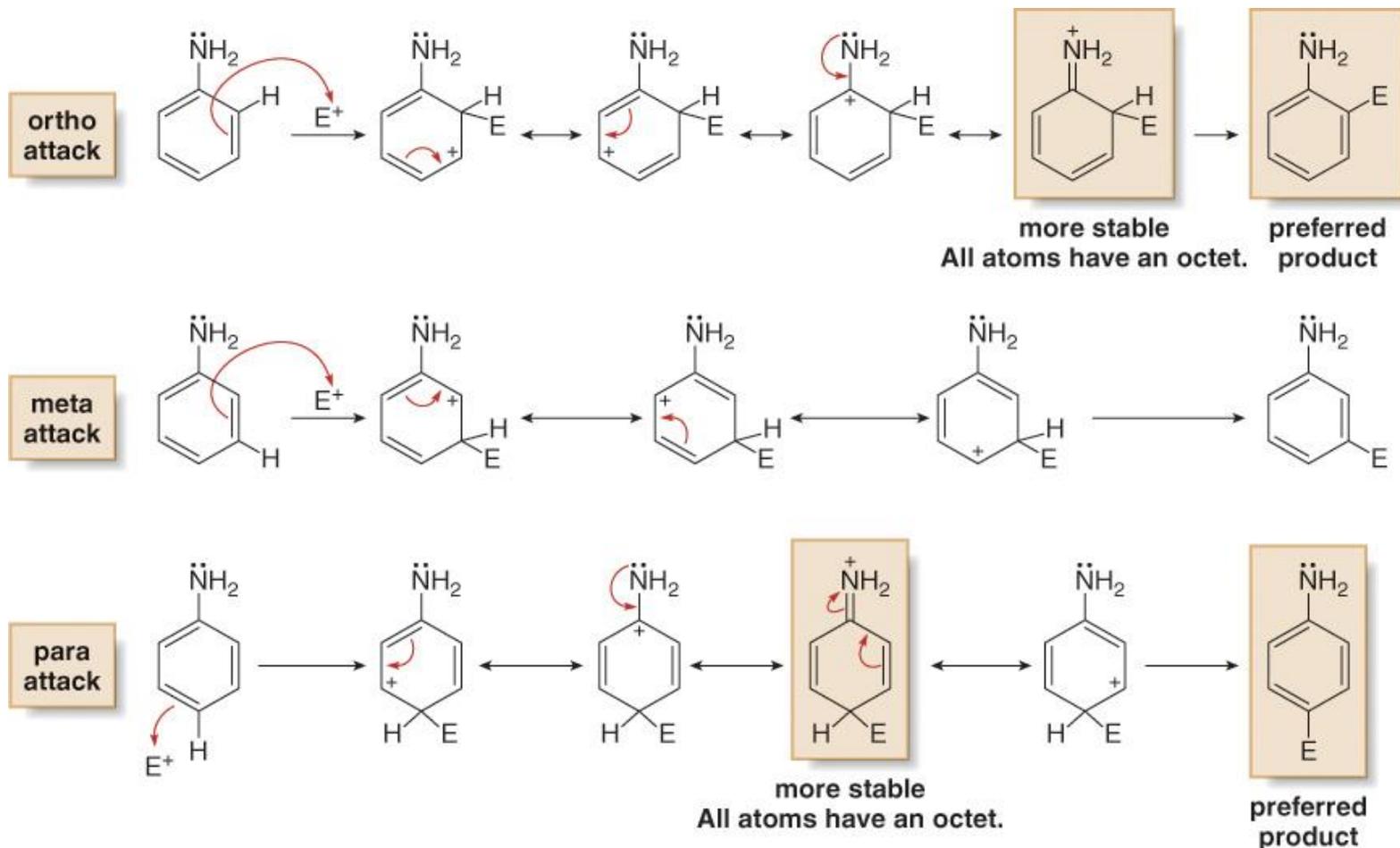
Il gruppo CH_3 – Un gruppo orto, para orientante

- Il gruppo CH_3 orienta l'attacco elettrofilo in posizione orto e para perchè un effetto induttivo di donazione elettronica stabilizza l'intermedio carbocationico.



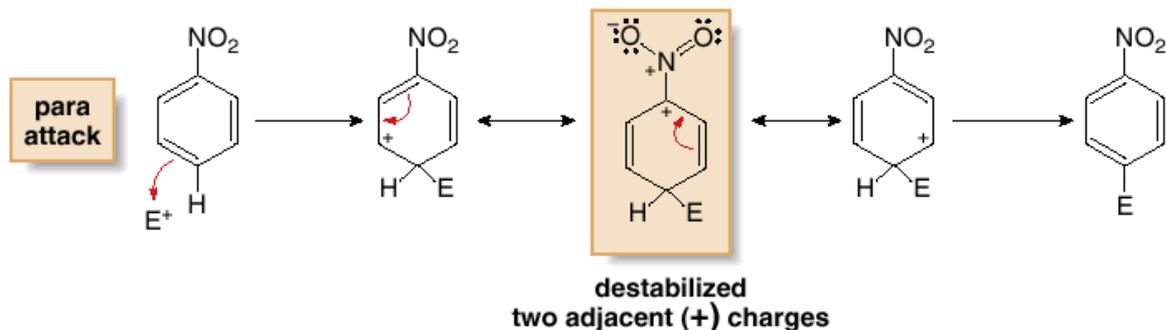
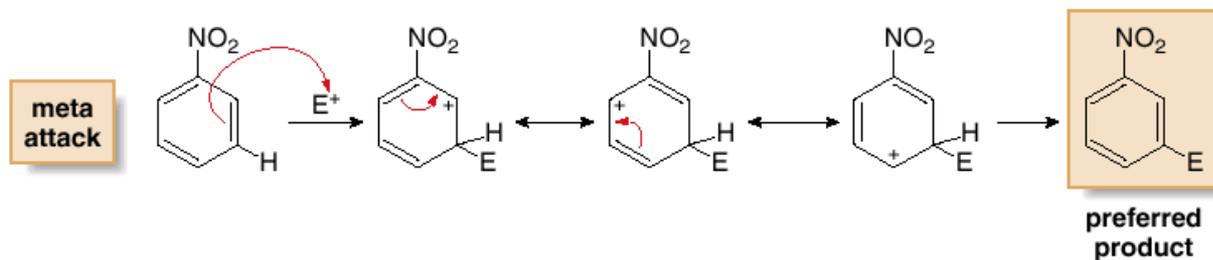
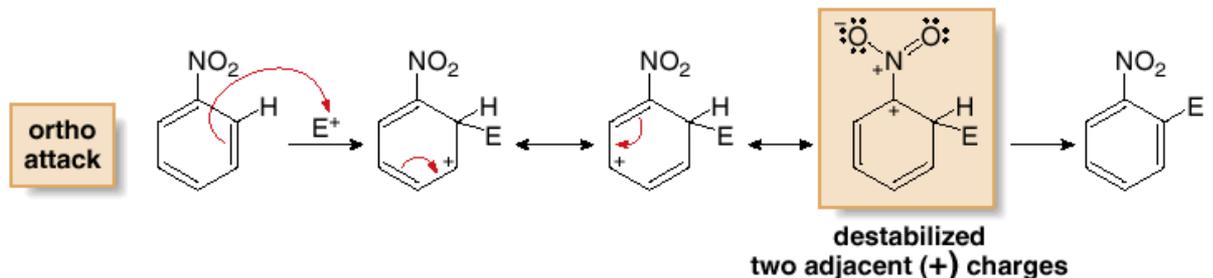
Il gruppo NH_2 – Un gruppo orto, para orientante

- Il gruppo NH_2 orienta l'attacco elettrofilo in posizione orto e para perché l'intermedio carbocationico ha una ulteriore stabilizzazione per risonanza.



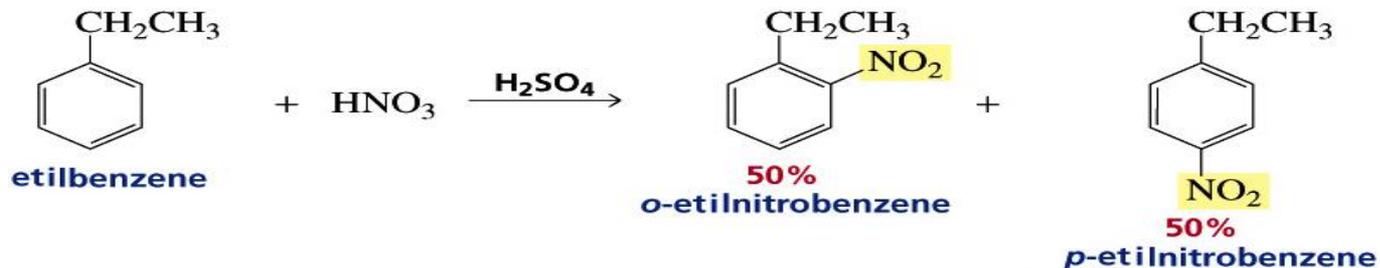
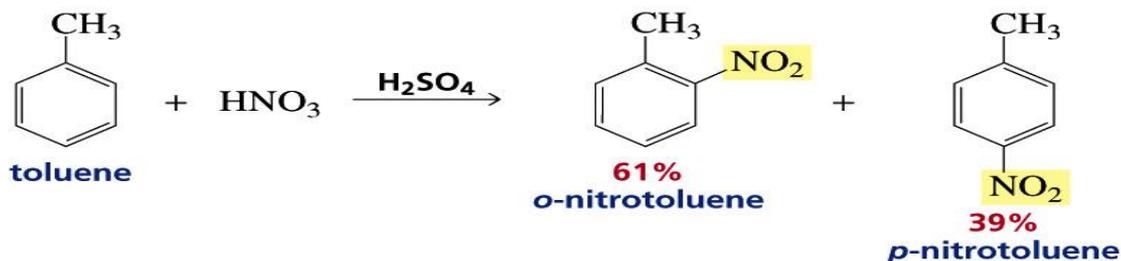
Il gruppo NO_2 – Un gruppo meta orientante

- Con il gruppo NO_2 (e con tutti i meta orientanti) avviene l'attacco in meta perché l'attacco in orto e para dà un intermedio carbocationico destabilizzato.

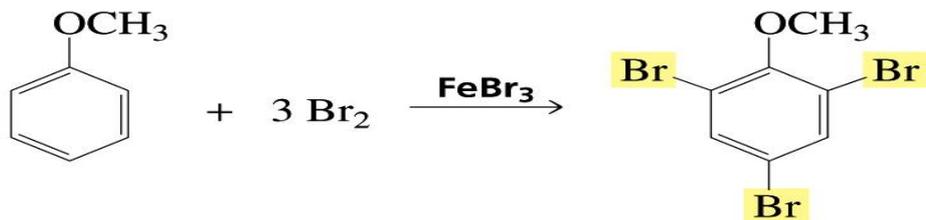
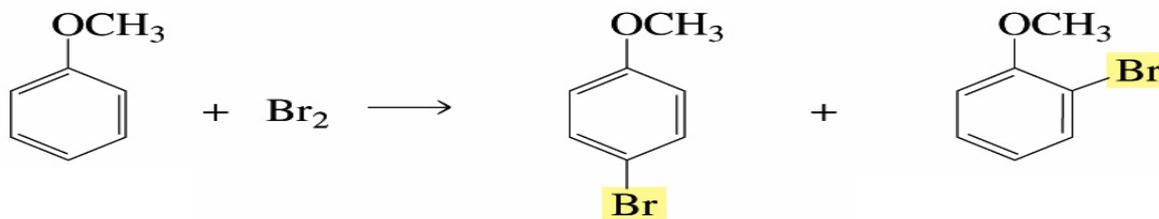


Effetti di ingombro sterico nelle posizioni orto

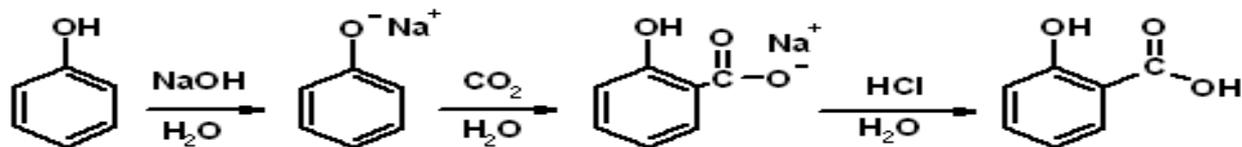
Il rapporto orto/para tra i prodotti diminuisce all'aumentare delle dimensioni del sostituente del ciclo



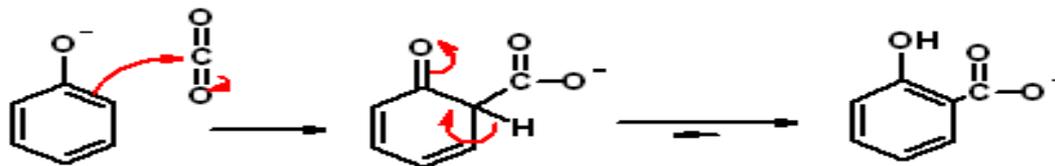
I gruppi -OR e -OH sono così attivanti che, nelle reazioni di alogenazione non è richiesto l'uso dell'acido di Lewis FeCl_3



Reazione di Kolbe: sintesi dell'acido salicilico



meccanismo

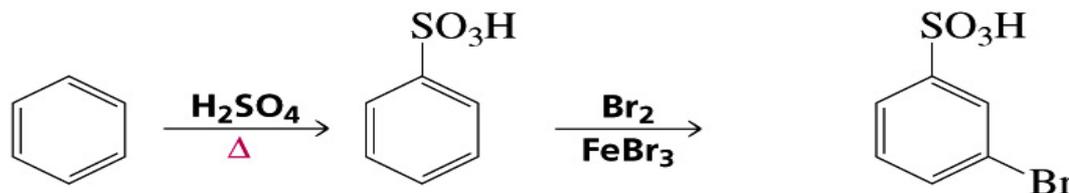


Nel progettare la sintesi di **benzeni polisostituiti** è importante considerare l'ordine con cui realizzare le sostituzioni

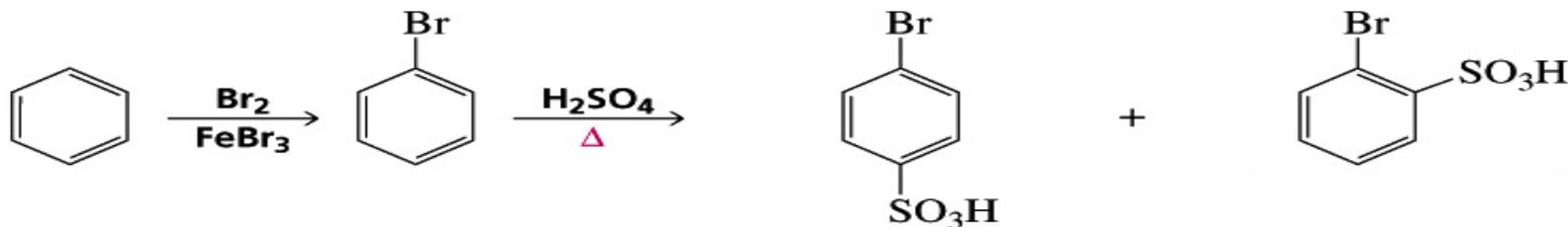
Esempio:

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

Iniziando con la solfonazione si ottiene:

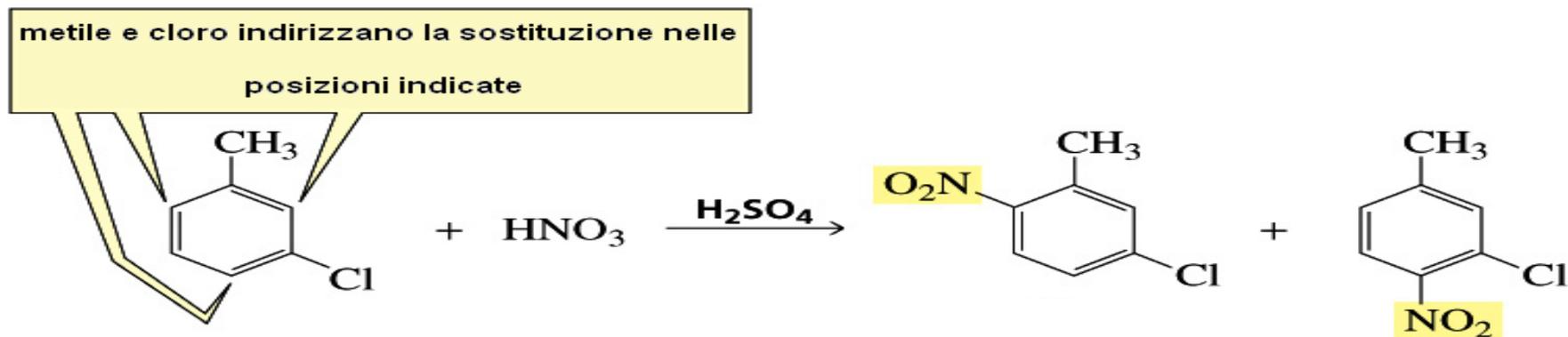


Iniziando con la bromurazione si ottiene:



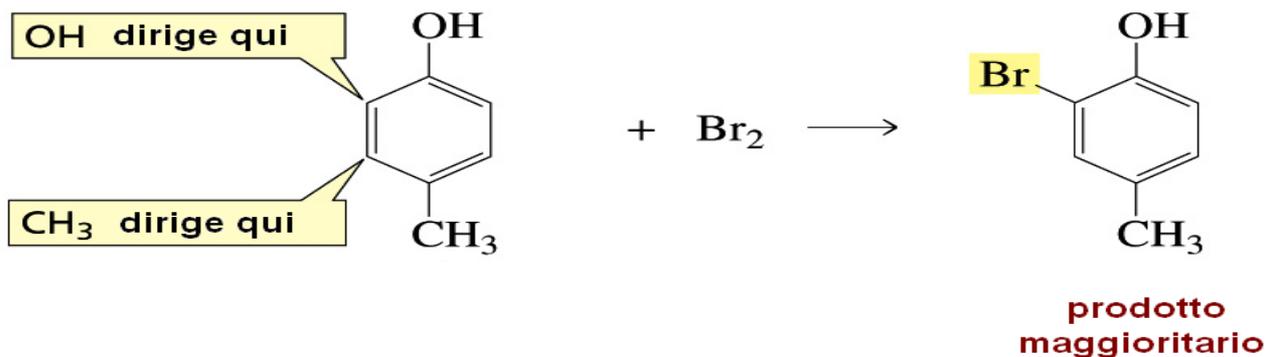


Quando l'effetto dei sostituenti è concorde non nascono problemi nella previsione della regioselettività seguita dalla reazione

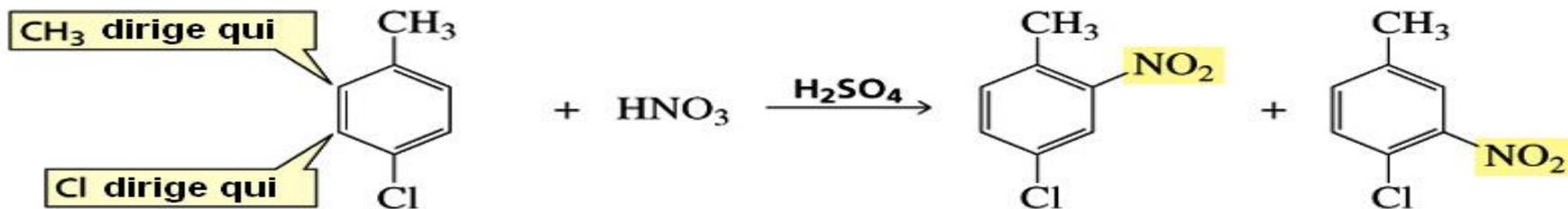


Però, come nel caso sopra riportato, è generalizzabile che la sostituzione contemporaneamente in orto a due sostituenti è troppo ingombrata stericamente e pertanto non ha luogo

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



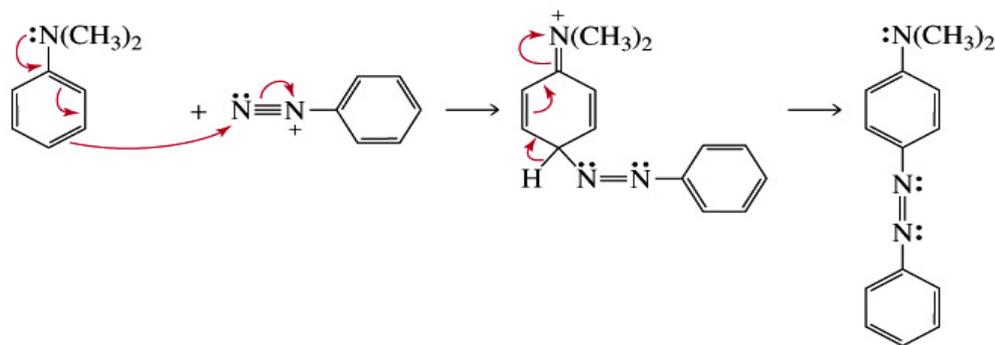
Se l'effetto dei gruppi è **contrastante** ma la loro **azione attivante o disattivante è simile** allora nessuno di essi dominerà e il risultato sarà la formazione dei diversi possibili regioisomeri in quantità non dissimili



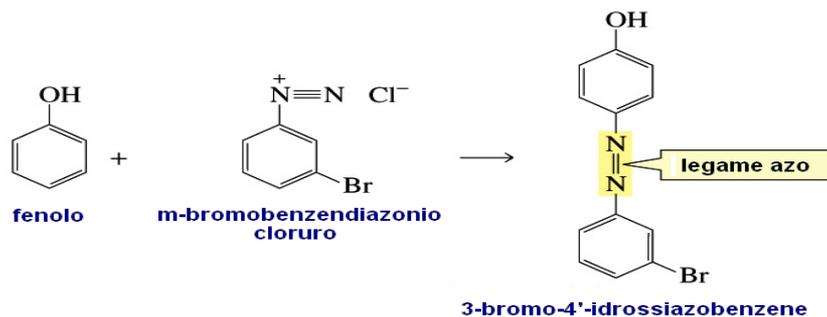
Reazioni di copulazione

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

Esempio 1



Esempio 2

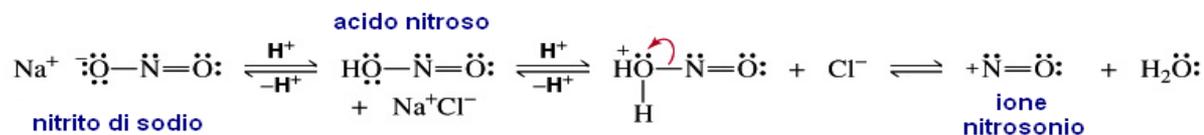


Se disponibile, la posizione para è la preferita.

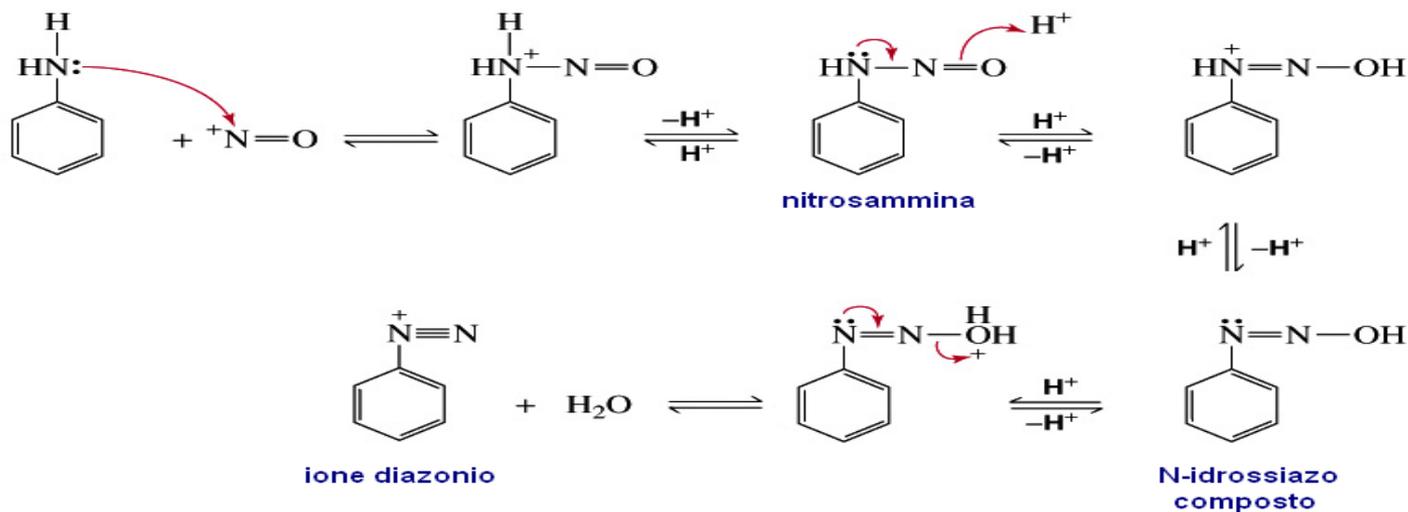
Preparazione di sali di diazonio:

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

Step 1: formazione dello ione nitrosonio



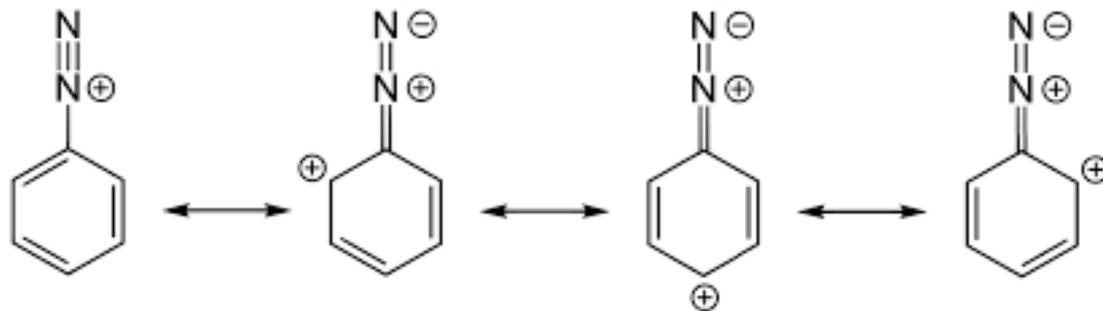
Step 2 e successivi: attacco dello ione nitrosonio all'ammina e serie di equilibri acido-base con uscita finale di una molecola d'acqua



I sali di aren-diazonio

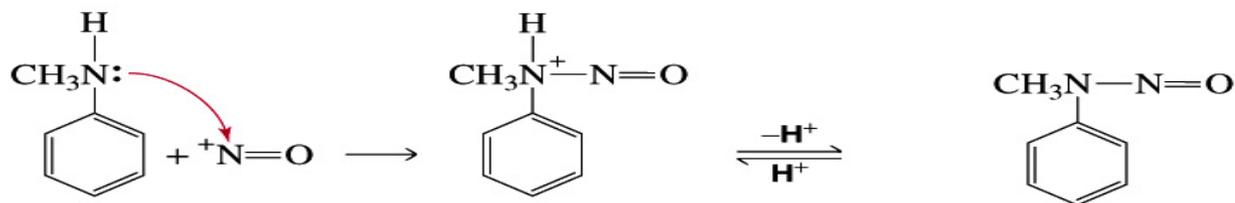
I **sali di aril diazonio** si decompongono a temperature superiori ai 25°C e **sono molto più stabili dei corrispondenti sali di alchil diazonio.**

Questo è dovuto alla capacità degli **elettroni π del triplo legame azoto-azoto di coniugarsi con il sistema π aromatico**, con la conseguenza di aumentare il carattere di doppio legame del legame carbonio-azoto e renderne più difficile la rottura.

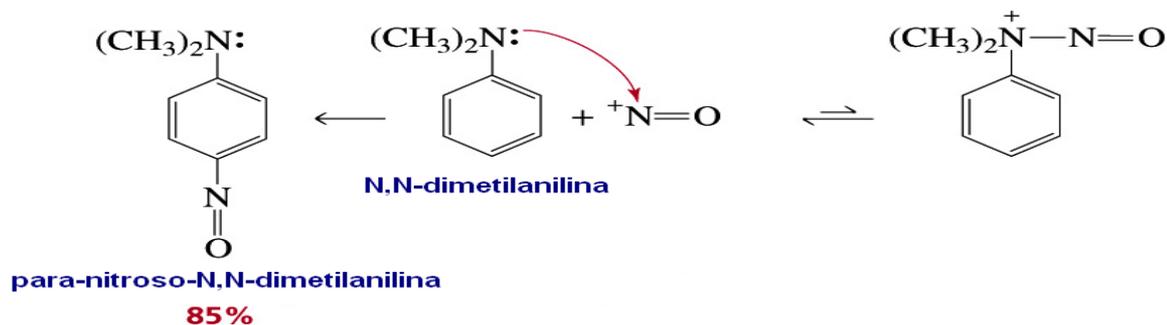


Le **ammine alifatiche** danno la stessa reazione, ma i sali formati si decompongono immediatamente poiché la carica positiva dello ione diazonio non può essere delocalizzata per risonanza.

Le **ammine aromatiche secondarie** formano nitrosaniline



Le **ammine aromatiche terziarie** danno luogo a nitrosazione del ciclo:



Sostituzione del gruppo diazonio

I sali di arenediazonio danno numerose reazioni di sostituzione del gruppo diazonio, cosa che li rende *ottimi substrati* per la preparazione di una vasta gamma di composti organici. Alcune delle reazioni più comuni sono elencate di seguito.



reazione di Schiemann



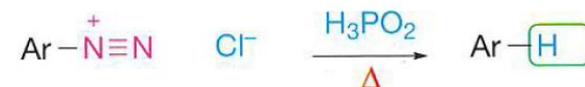
reazione di Sandmeyer



reazione di Sandmeyer



reazione di Sandmeyer



Reazioni di Sostituzione Nucleofila Aromatica

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

Sono possibili 2 meccanismi profondamente differenti:

Addizione – eliminazione;

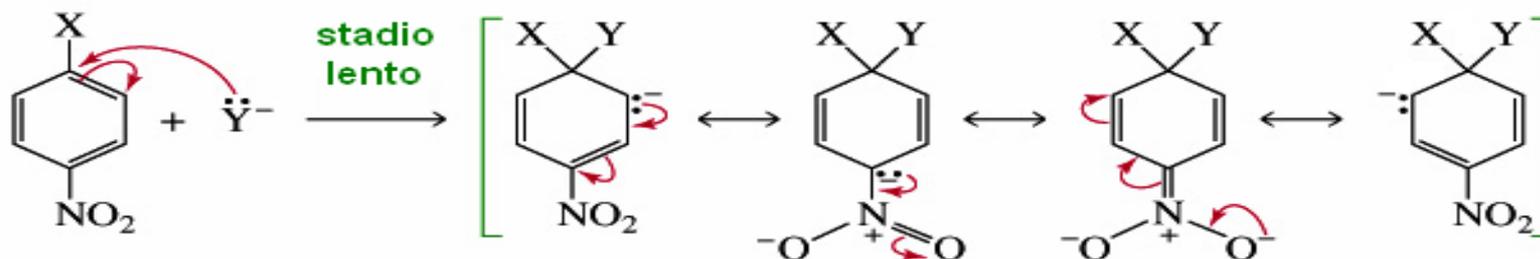
Eliminazione-addizione

(con formazione della specie benzino)

Meccanismo 1: addizione – eliminazione

Step 1: ADDIZIONE

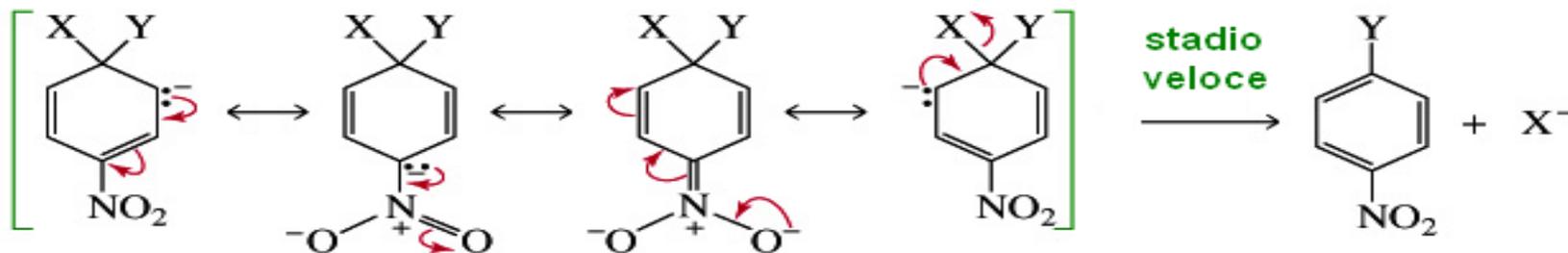
Il sito di attacco del nucleofilo Y^- deve essere in orto o in para ad un gruppo fortemente elettron-attrattore



perdita dell'aromaticità !

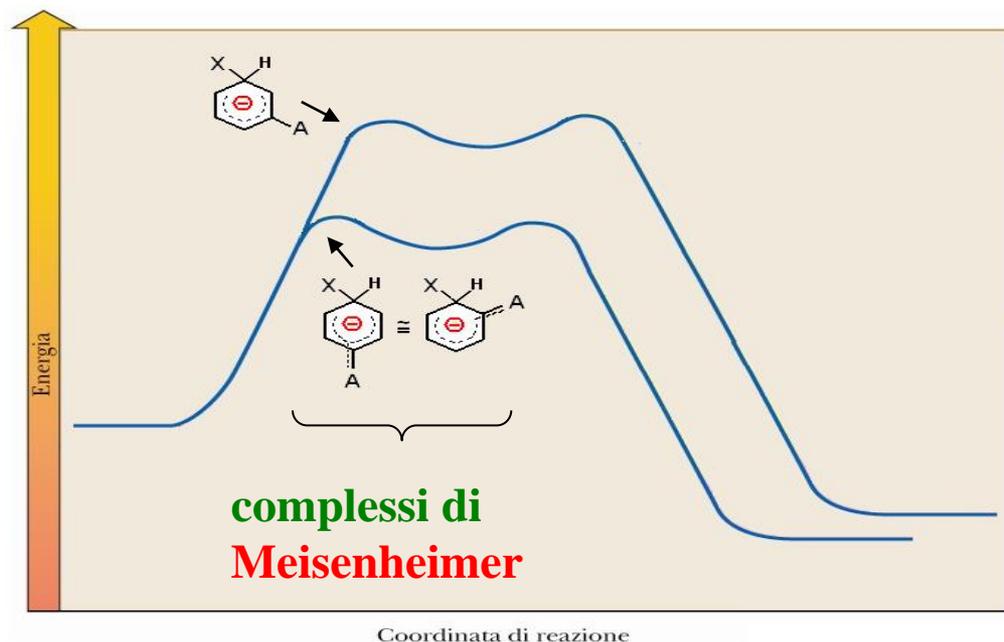
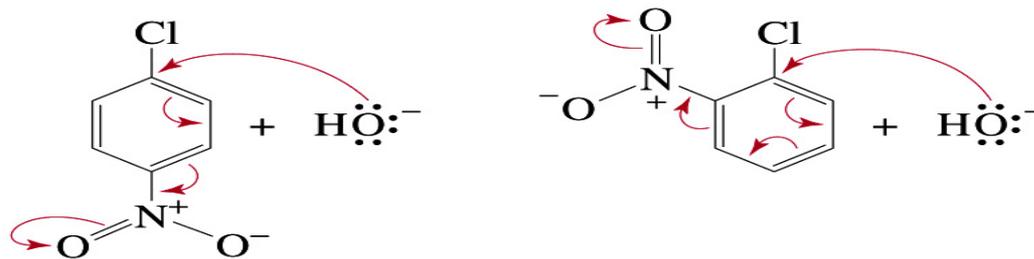
Step 2: Eliminazione

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



ripristino dell'aromaticità !

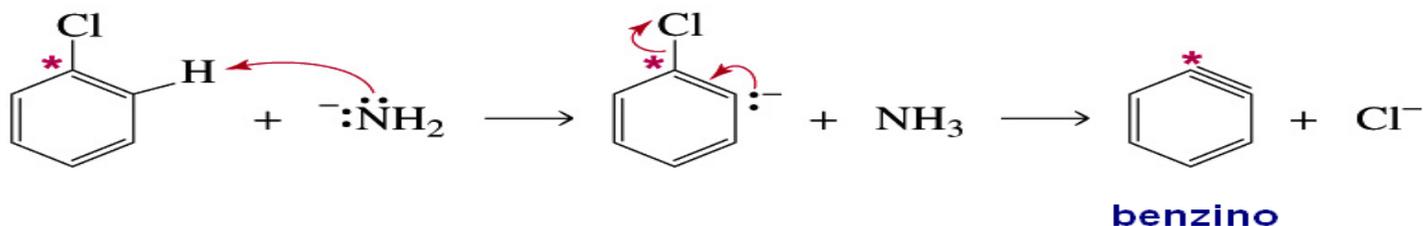
Il gruppo fortemente elettron-attrattore collocato in orto o para rispetto al nucleofilo che attacca è in grado di delocalizzare efficientemente su di se la carica negativa che si genera per l'addizione al ciclo, riducendo in tal modo l'energia dell'intermedio (complesso di Meisenheimer)



Meccanismo 2: 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 addiziona 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.

