

REATTIVITA' DEL BENZENE

Reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (S.E.A.)

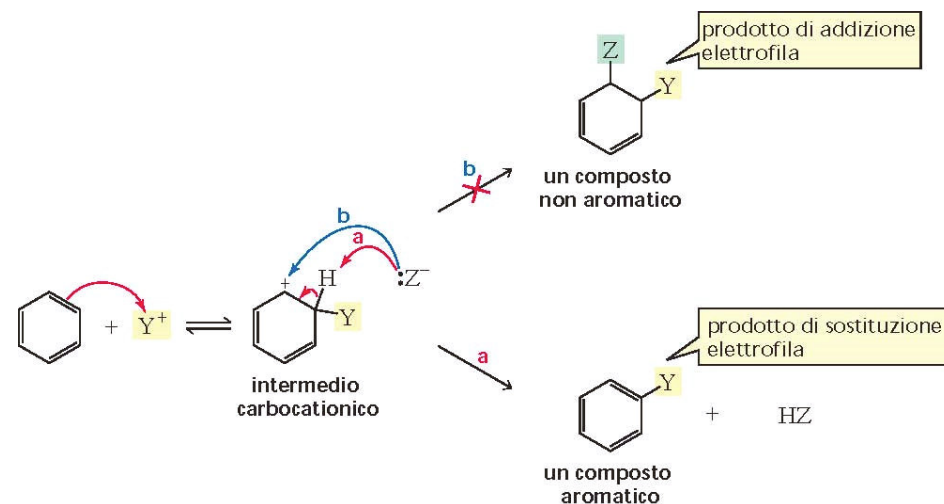
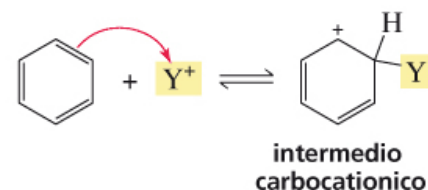
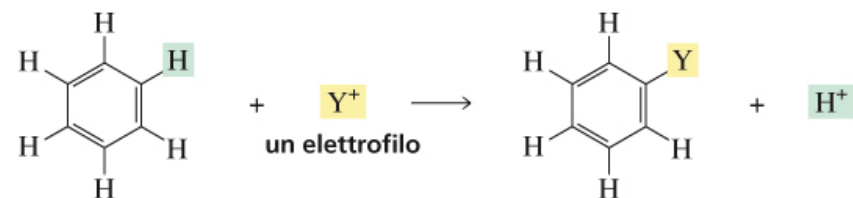
A causa della presenza di elettroni π al disopra e al disotto del piano dell'anello, **il benzene è un nucleofilo**; pertanto, esso reagirà con un elettrofilo (Y^+).

In una reazione di sostituzione un elettrofilo sostituisce uno degli atomi di idrogeno dell'anello benzenico.

Quando l'elettrofilo si lega all'anello benzenico, si forma un intermedio carbocationico.

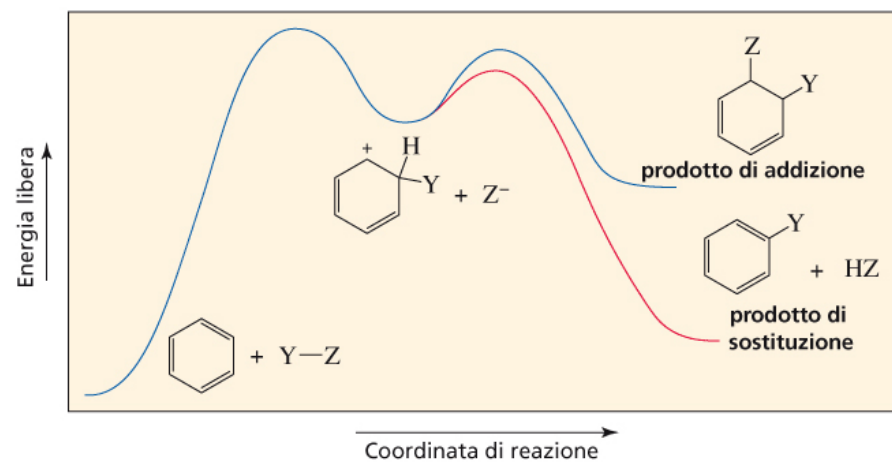
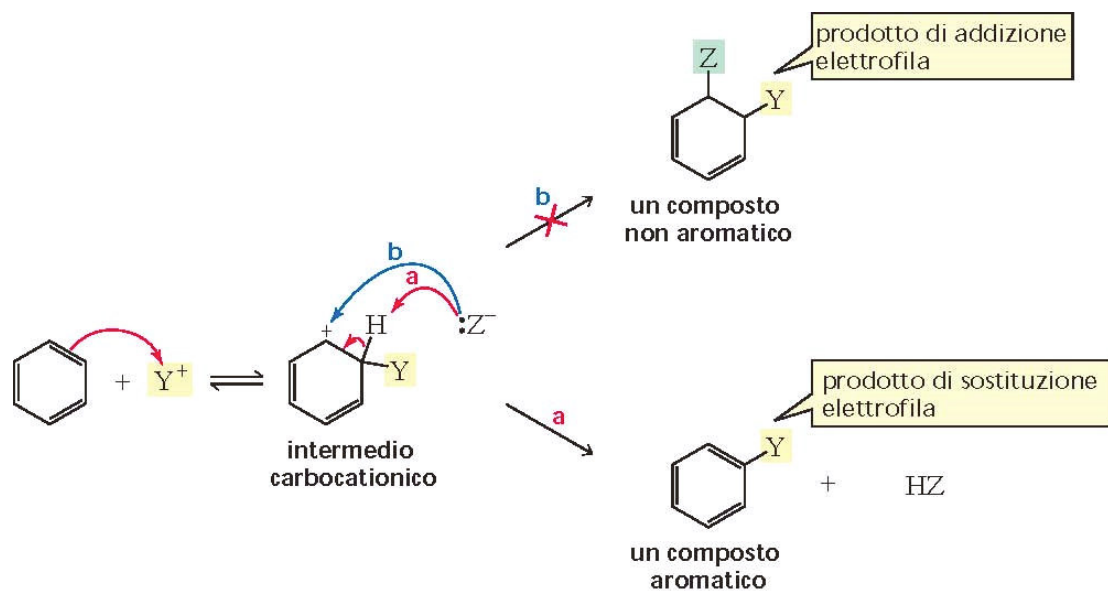
Se l'intermedio carbocationico, reagisse con un nucleofilo nello stesso modo delle addizioni elettrofile al doppio legame, si otterrebbe un prodotto di addizione non aromatico.

Se, invece, il carbocatione perde un protone dal carbonio che ha subito l'attacco del nucleofilo (l'evento *a* nella Figura), viene ripristinata l'aromaticità dell'anello benzenico.



Reazioni di sostituzione elettrofila aromatica

Il prodotto aromatico è molto più stabile del prodotto di addizione non aromatico, la reazione globale non è una reazione di addizione elettrofila, bensì **una reazione di sostituzione elettrofila aromatica**.

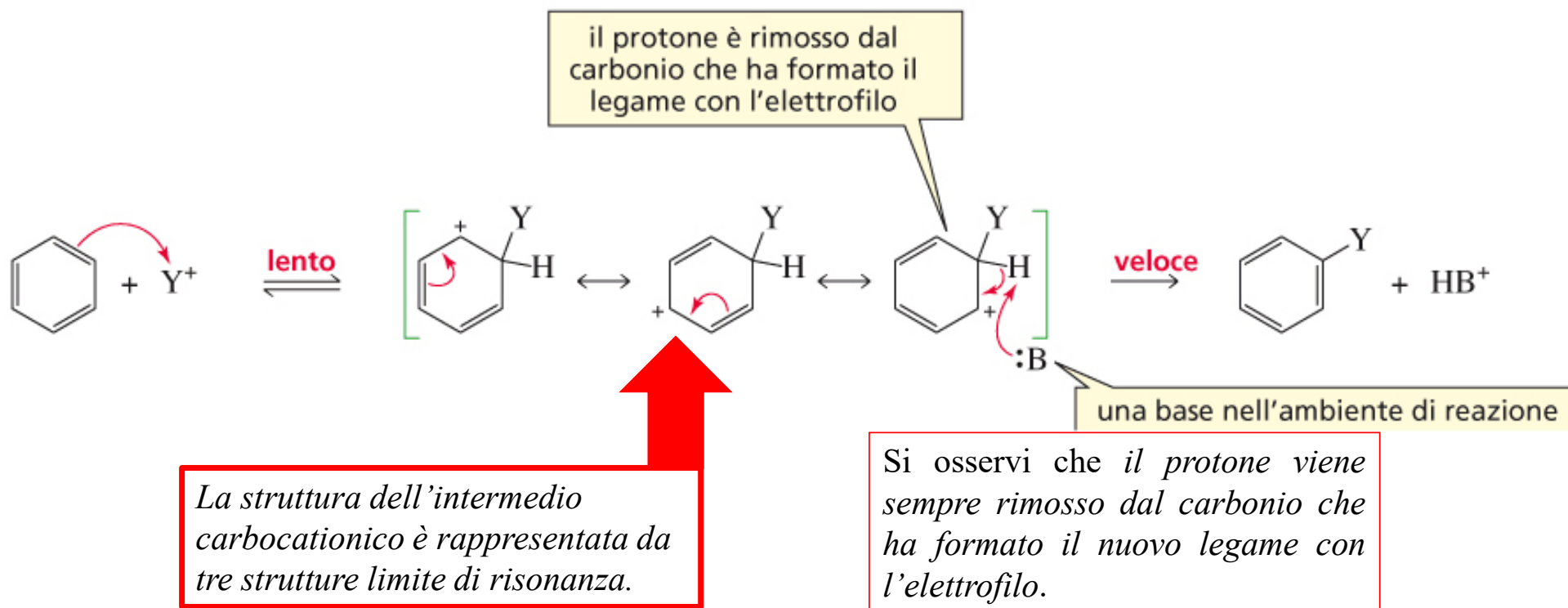


Meccanismo della SEA

I° stadio: il benzene reagisce con un elettrofilo (Y^+), formando un intermedio carbocationico.

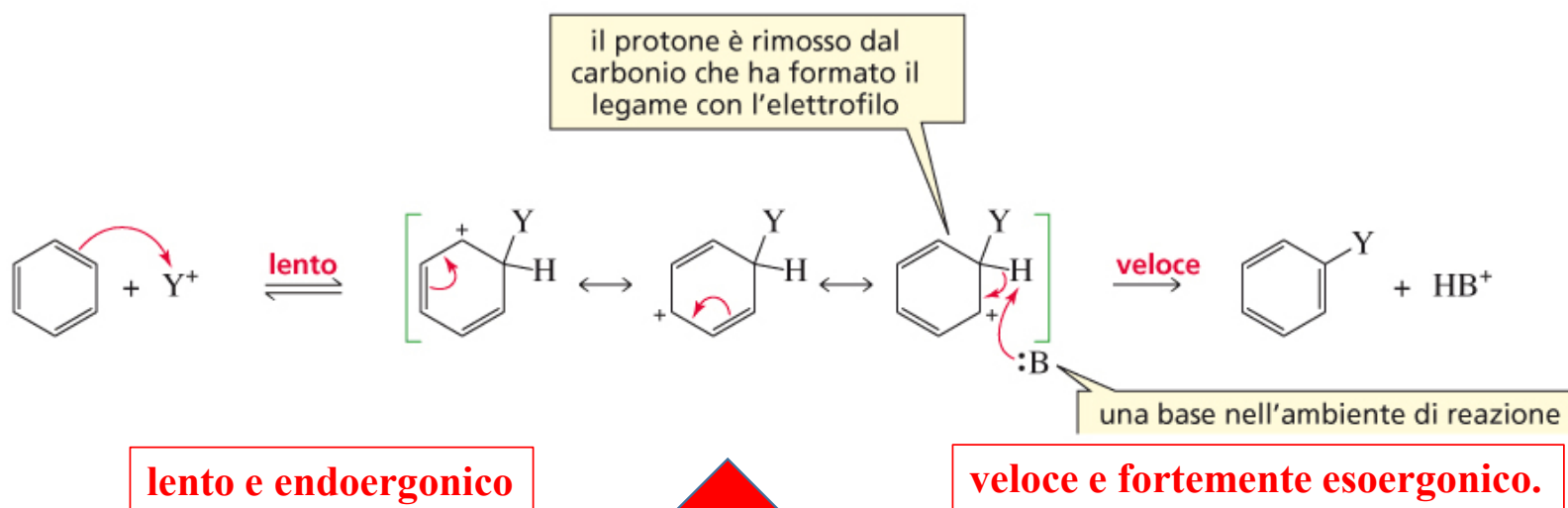
II° stadio: una base presente nella miscela di reazione strappa un protone dall'intermedio carbocationico, e gli elettroni che legavano il protone vanno a ripristinarne l'aromaticità.

MECCANISMO GENERALE DELLA SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA



Meccanismo della SEA

MECCANISMO GENERALE DELLA SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA



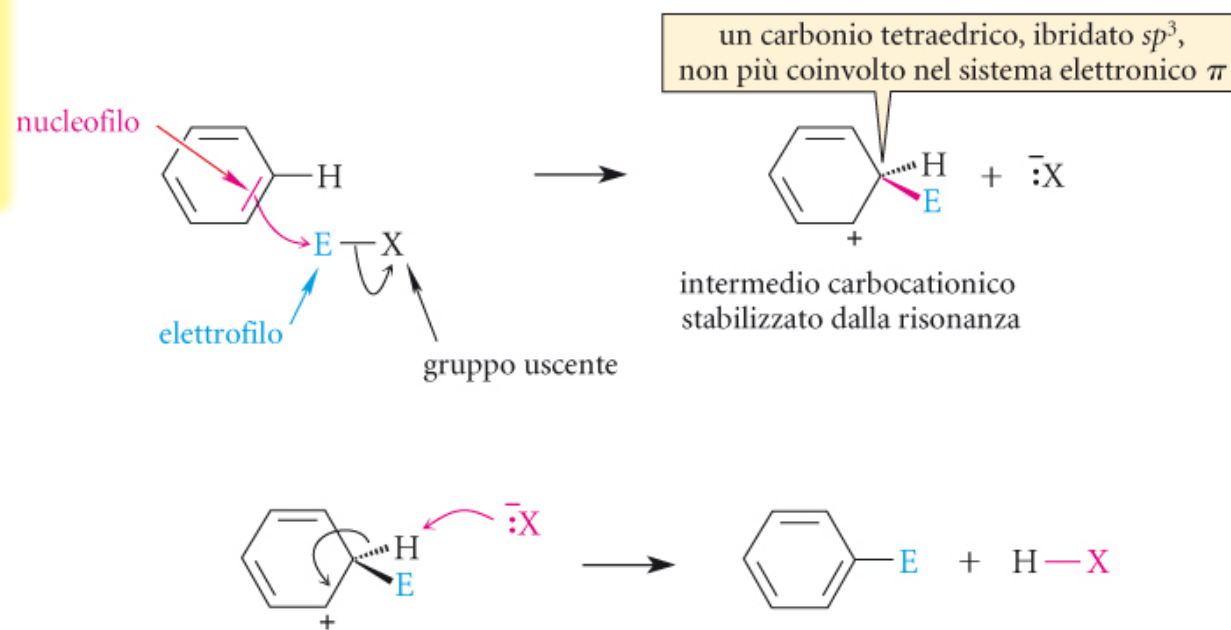
L'intermedio carbocationico si forma perché è stabilizzato per risonanza!!!

Cinque reazioni di sostituzione elettrofila aromatica :

1. **Alogenazione:** Un idrogeno è sostituito da un atomo di bromo (Br), cloro (Cl) o iodio (I).
2. **Nitrazione:** Un idrogeno è sostituito da un gruppo nitro (NO₂).
3. **Solfonazione:** Un idrogeno è sostituito da un gruppo solfonico (SO₃H).
4. **Acilazione di Friedel-Crafts:** Un idrogeno è sostituito da un gruppo acile (RC=O).
5. **Alchilazione di Friedel-Crafts:** Un idrogeno è sostituito da un gruppo alchile (R).

con

- a) **formazione dell'elettrofilo**
- b) **attacco nucleofilo del benzene**
- c) **deprotonazione dell'intermedio carbocationico**

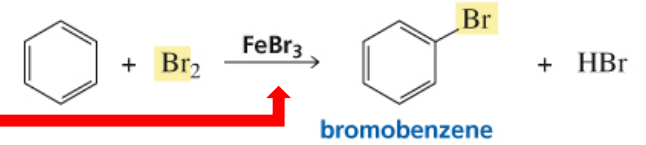


Alogenazione

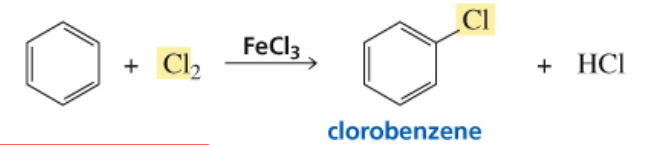
Catalizzatore: acido di Lewis

?

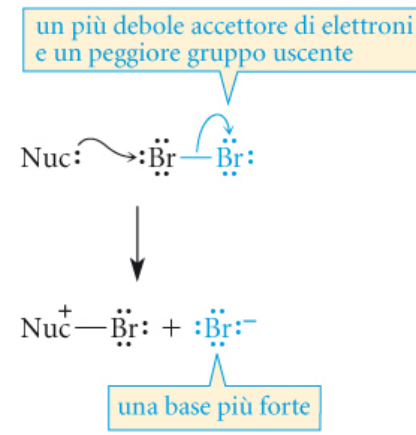
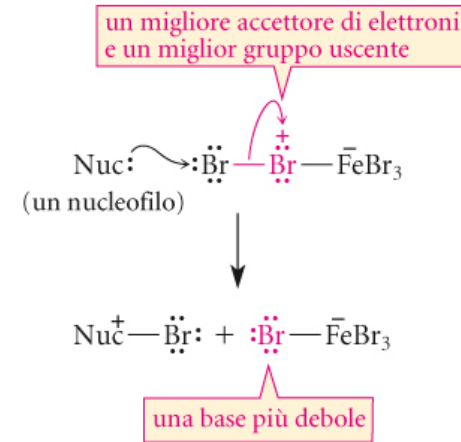
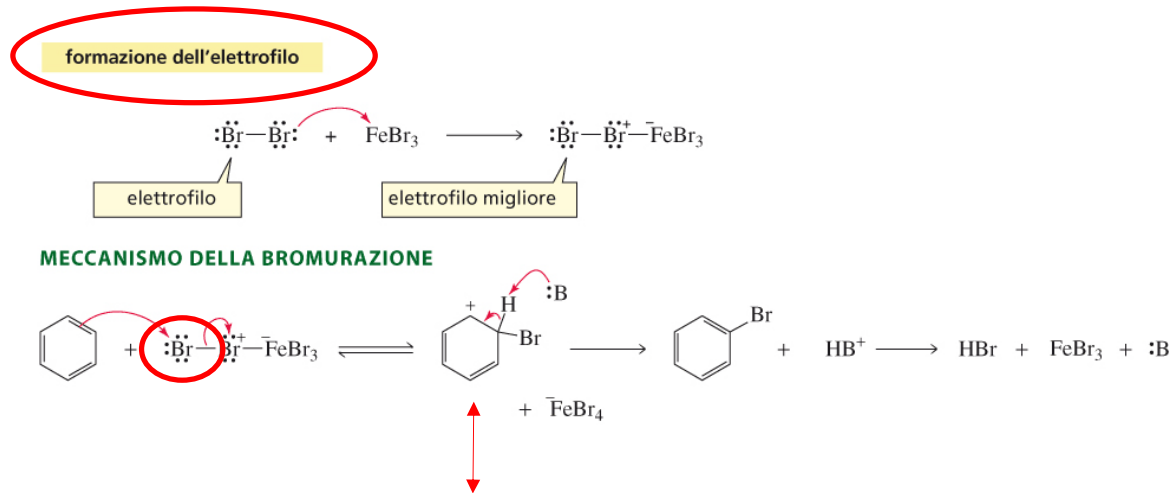
bromurazione



clorurazione

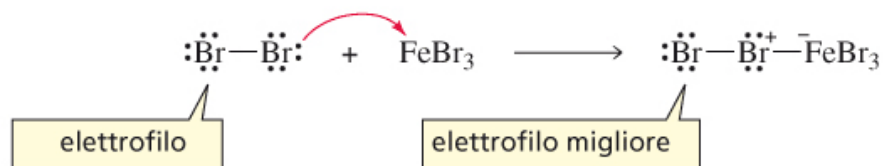


Il benzene è un composto aromatico stabile e perciò meno reattivo di un alchene

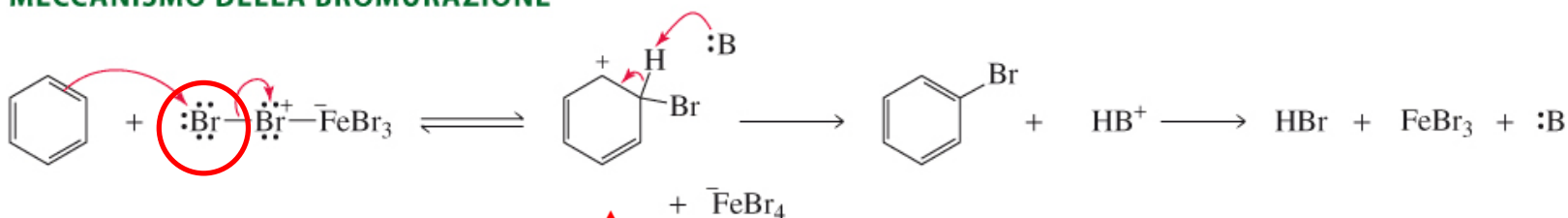


Alogenazione

formazione dell'elettrofilo



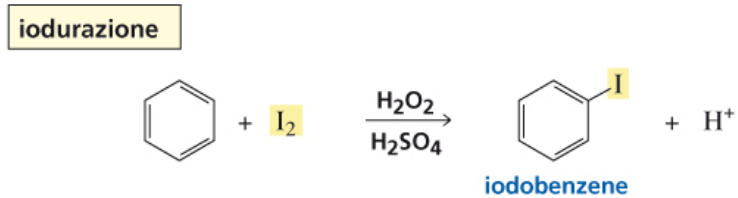
MECCANISMO DELLA BROMURAZIONE



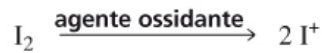
Nell'ultimo stadio della reazione, una base (:B), presente nella miscela di reazione, rimuove un protone dall'intermedio carbocationico ed il catalizzatore viene rigenerato.

NOTA Poiché il bromuro ferrico e il cloruro ferrico reagendo rapidamente con l'aria si inattivano come catalizzatori, essi non vengono aggiunti come tali alla miscela di reazione, bensì vengono generati nella miscela di reazione (in situ) per aggiunta di ferro, finemente suddiviso, e bromo o cloro al miscuglio di reazione.

Iodurazione



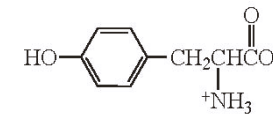
formazione dell'elettrofilo



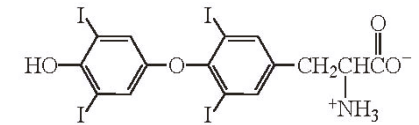
L'elettrofilo I^+ è ottenuto facendo reagire lo I_2 con un agente ossidante come il perossido di idrogeno.

La tiroxina è un ormone tiroideo che regola il metabolismo aumentando la velocità con la quale i grassi, i carboidrati e le proteine sono metabolizzati.

L'enzima iodoperossidasi è in grado di convertire lo ione I^- , introdotto con la dieta, nell'elettrofilo I^+ , necessario per introdurre un sostituente iodio sull'anello benzenico.

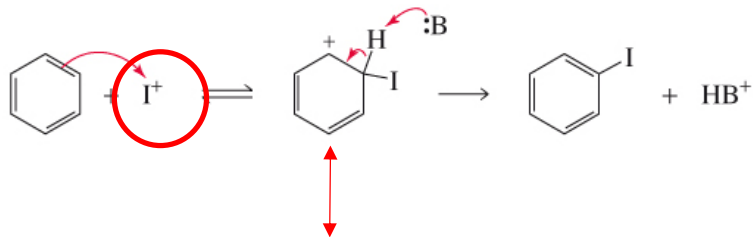


tirosina



tiroxina

MECCANISMO DELLA IODURAZIONE

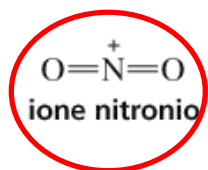


Quando i livelli di tiroxina sono bassi causano un ingrossamento della ghiandola tiroidea, ovvero una patologia conosciuta come gozzo.

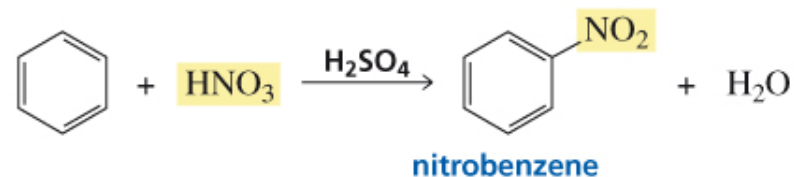
Nitrazione

Il processo di formazione dell'elettrofilo **ione nitronio** comporta la protonazione dell'acido nitrico ad opera dell'acido solforico e la conseguente perdita di una molecola di acqua dall'acido nitrico protonato.

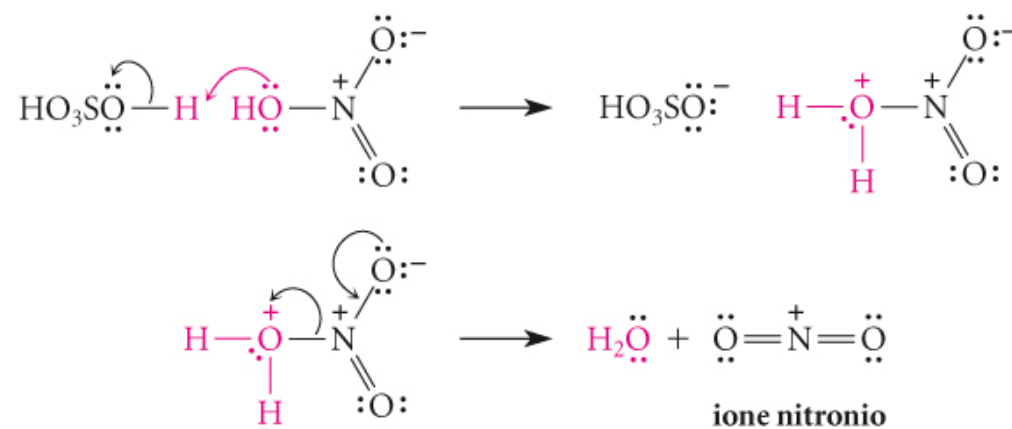
Si ricordi che una qualsiasi base (:B) presente nella miscela di reazione (H_2O , HSO_4^- , il solvente) può rimuovere il protone nel secondo stadio della reazione.



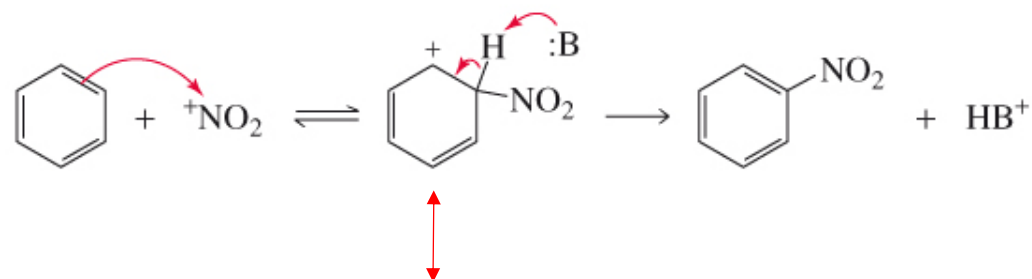
nitrazione



formazione dell'elettrofilo

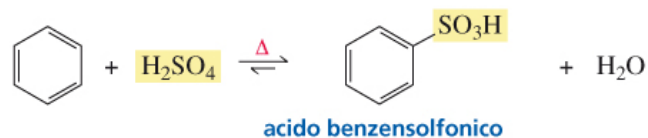


MECCANISMO DELLA NITRAZIONE

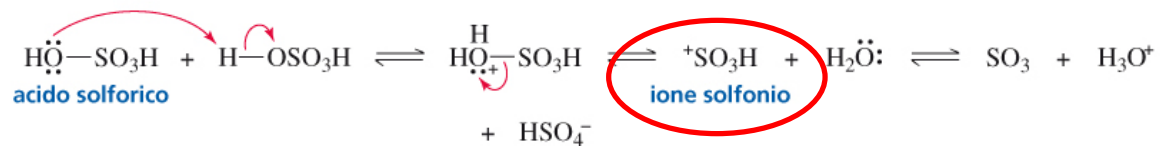


Solfonazione

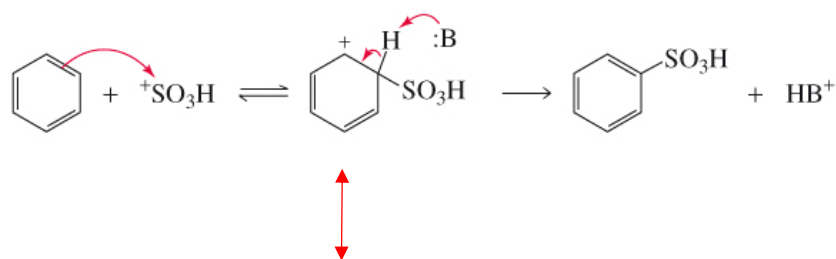
solfoazione



formazione dell'elettrofilo

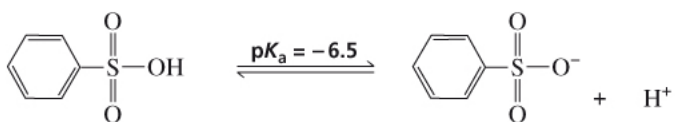
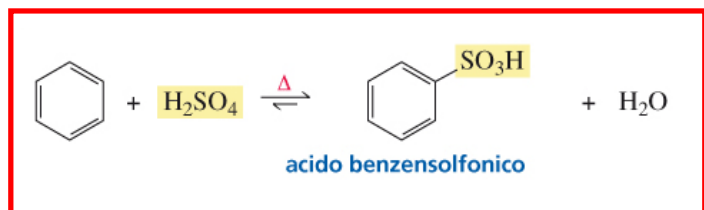


MECCANISMO DELLA SOLFOAZIONE



Quando l'acido solforico concentrato viene riscaldato (40-100°C in assenza d'acqua), si forma una quantità apprezzabile di triossido di zolfo (SO₃) in seguito alla perdita di un protone da parte dell'elettrofilo ⁺SO₃H.

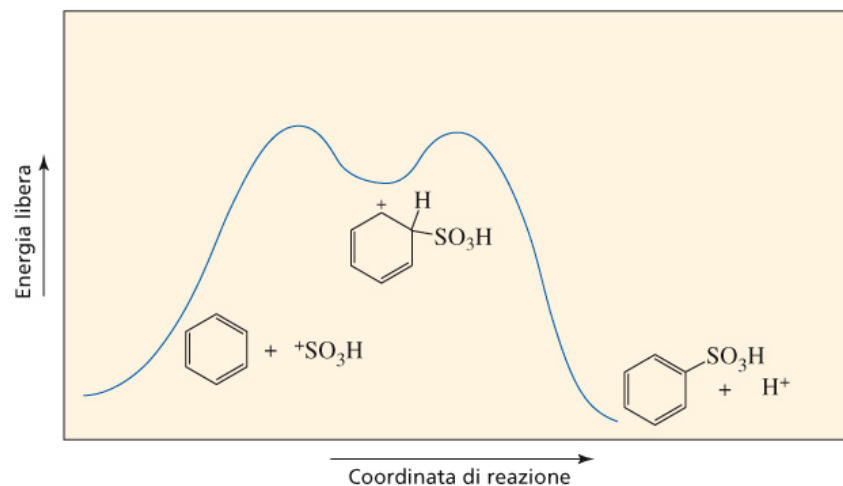
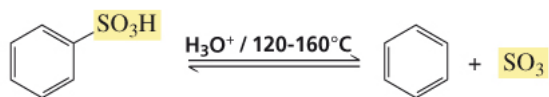
Solfonazione: un processo reversibile



acido benzensolfonico

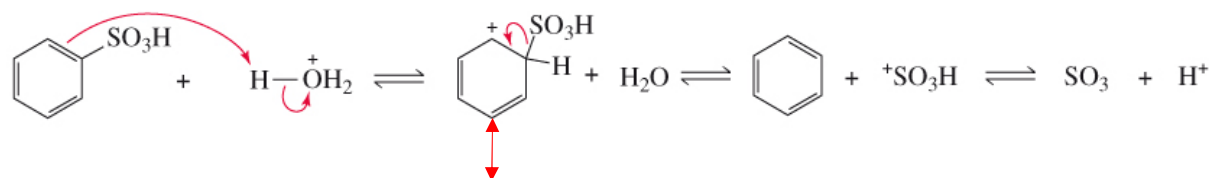
ione benzensolfonato

Un acido solfonico è un acido forte a causa della presenza di tre atomi di ossigeno elettrone-attrattori e della stabilità della sua base coniugata: quando viene rimosso un protone gli elettroni del legame vengono condivisi dai tre atomi di ossigeno



Il **principio della reversibilità microscopica** stabilisce che il meccanismo di una reazione in direzione inversa deve ricalcare, a livello microscopico, ogni stadio del meccanismo della reazione diretta ovvero la reazione diretta e la reazione inversa devono avere gli stessi intermedi e i massimi di energia, determinanti la velocità di reazione, devono essere gli stessi per entrambe le direzioni.

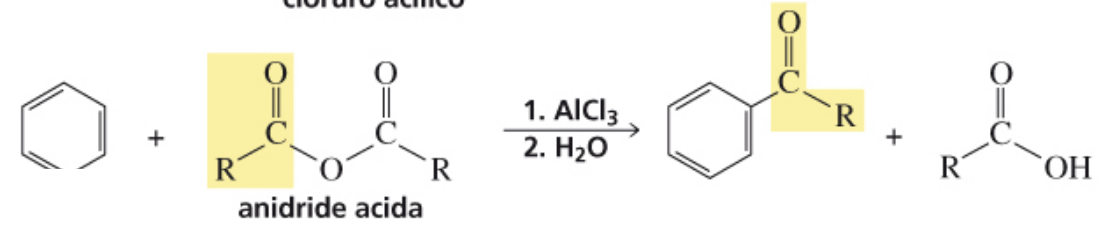
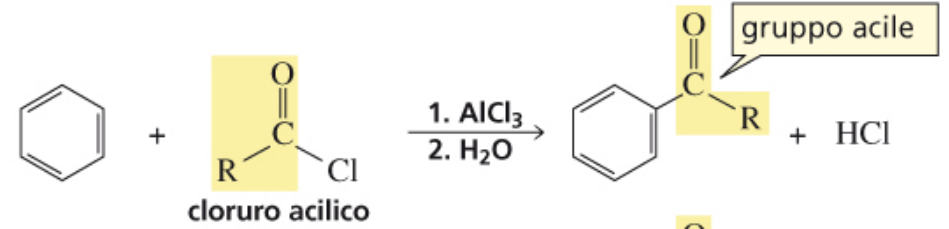
Se l'acido benzensolfonico viene riscaldato (**120-160°C**) **in soluzione acida diluita ed allontanamento del prodotto**, la reazione di desolfonazione procede.



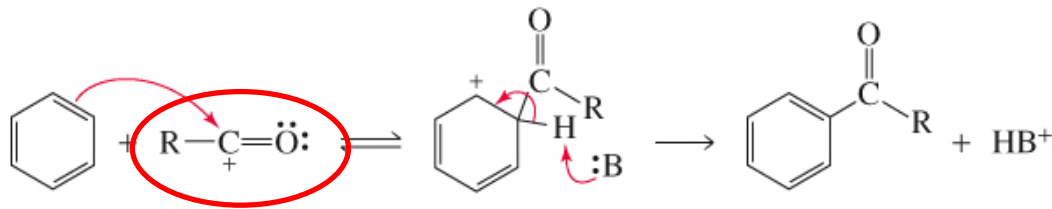
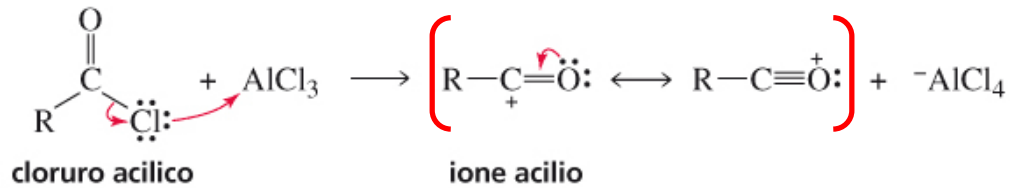
Acilazione di Friedel-Crafts



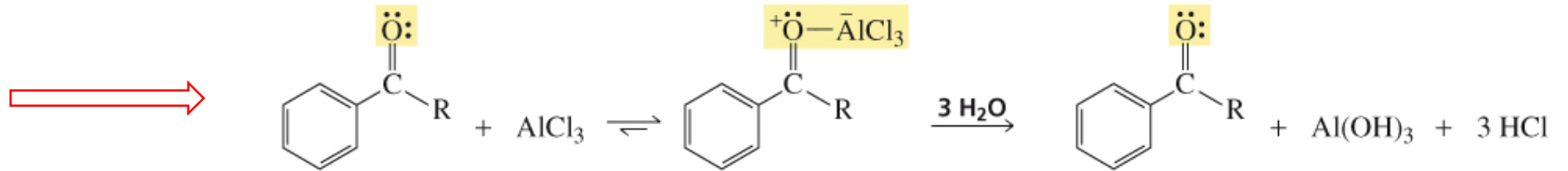
acilazione di Friedel-Crafts



formazione dell'elettrofilo

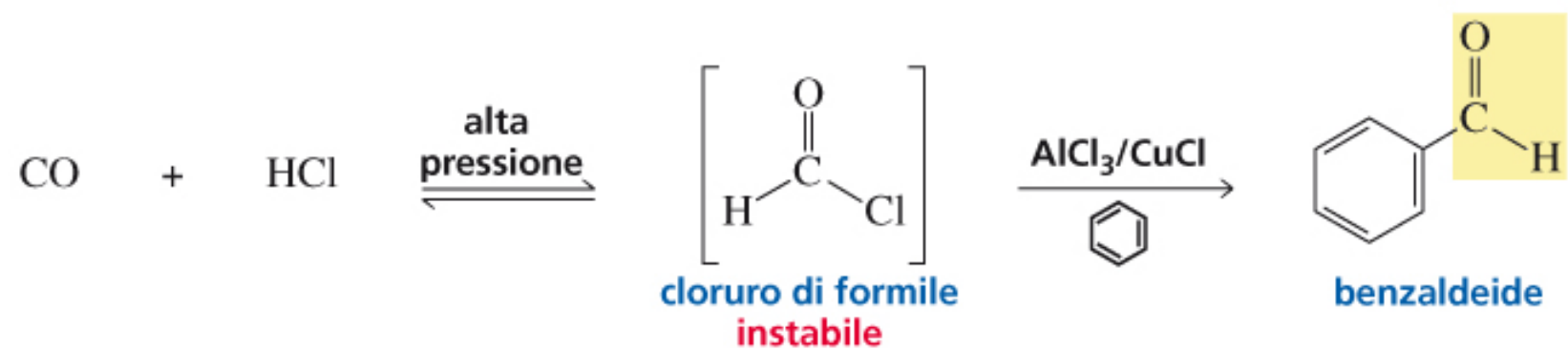


2 equivalenti di AlCl_3
poi si aggiunge acqua per
liberare il prodotto dal
complesso

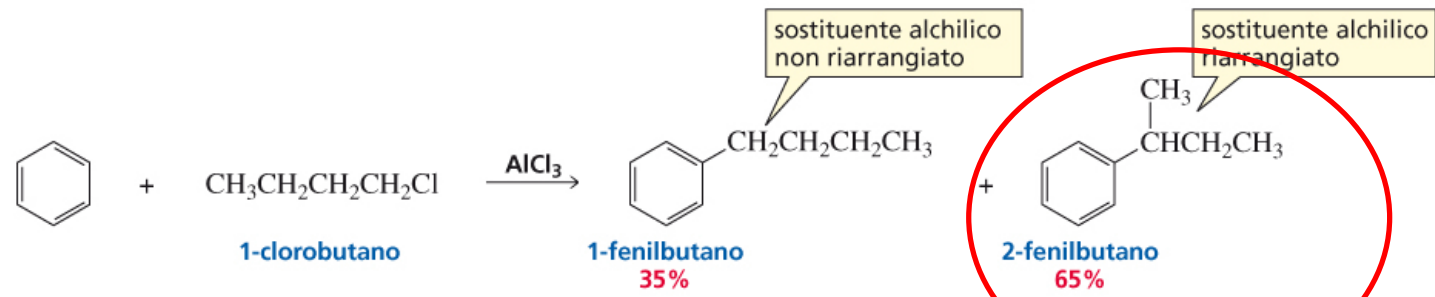


Sintesi della benzaldeide

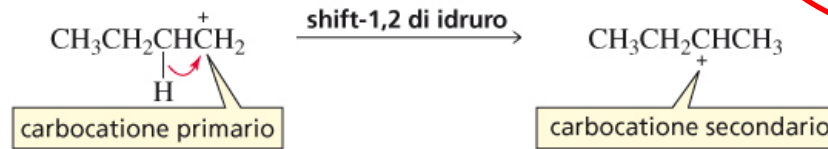
Reazione di Gatterman-Koch



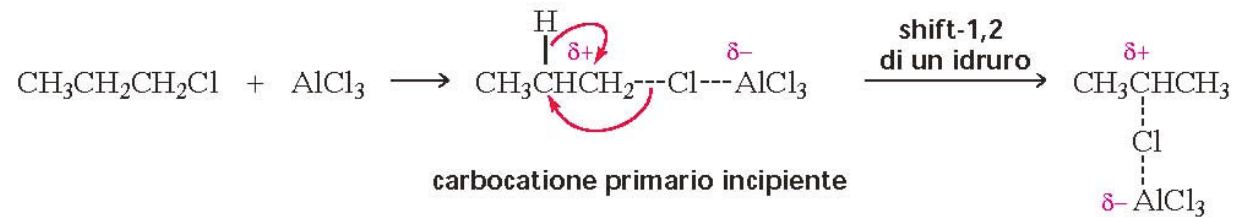
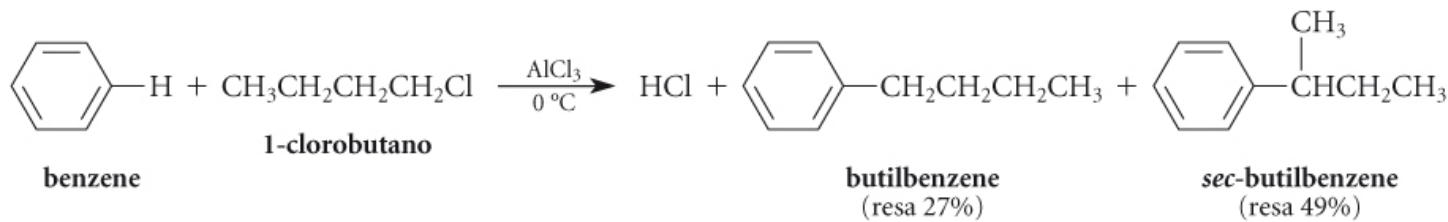
Alchilazione di Friedel-Crafts



trasposizione del carbocatione

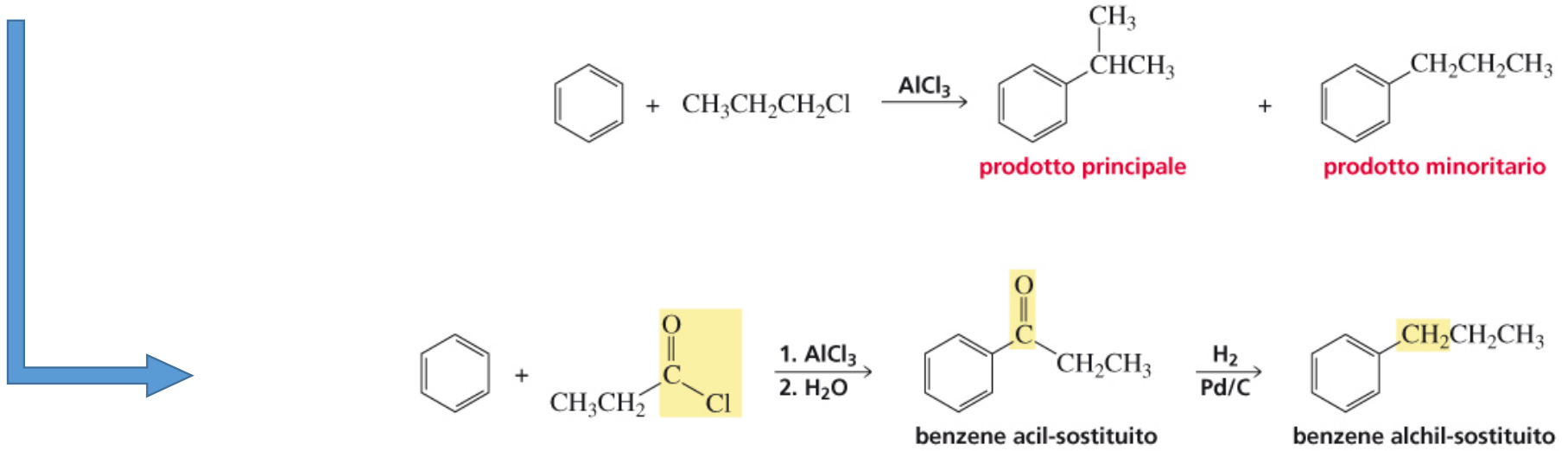


riarrangiamento del gruppo alchilico



Il carbocatione primario instabile forma un complesso con l'acido di Lewis chiamato «carbocatione primario incipiente» che riarrangia.

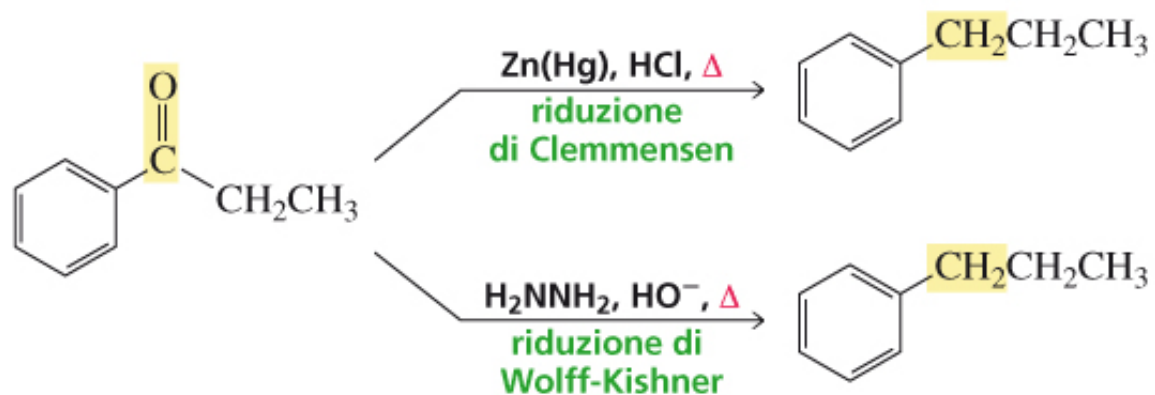
Sintesi degli alchilbenzeni mediante Acilazione+Riduzione



Migliore strategia sintetica!

Sintesi degli alchilbenzeni mediante Acilazione+Riduzione

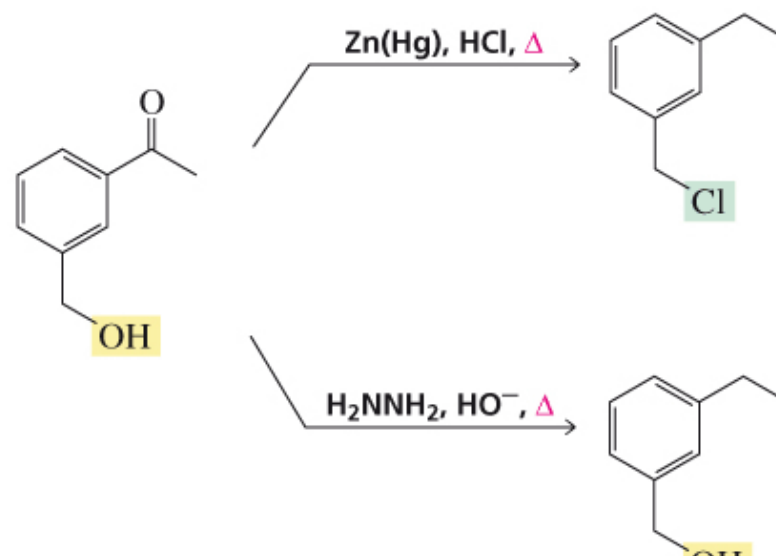
OPPURE:

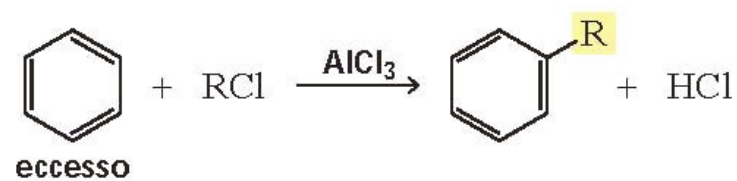
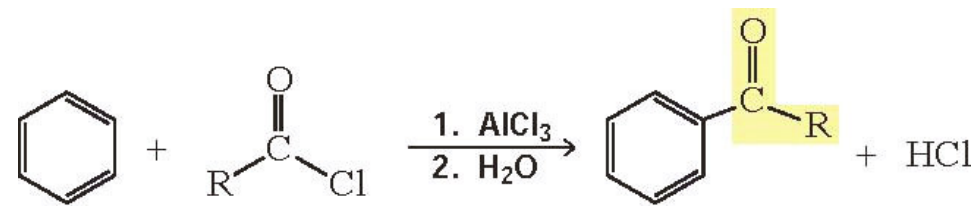
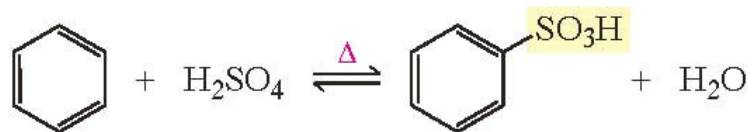
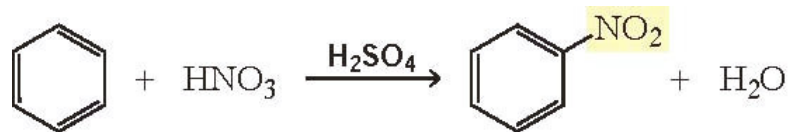
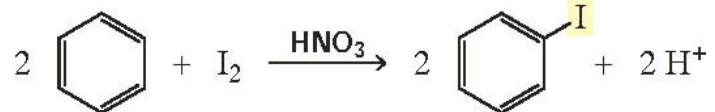
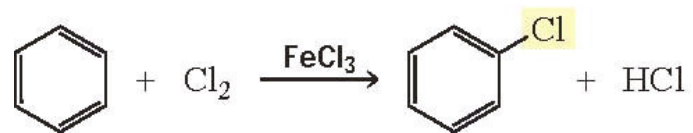
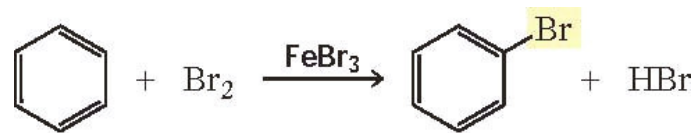


SCEGLIERE la migliore strategia sintetica!

Riduzione di Clemmensen: si utilizza, come agente riducente, una soluzione acida di zinco sciolto in mercurio (amalgama di zinco e mercurio).

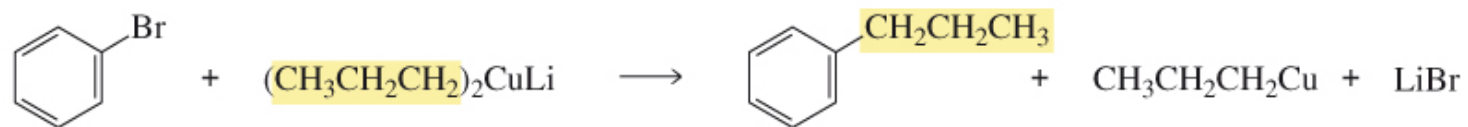
Riduzione di Wolff-Kishner: si utilizza una soluzione basica di idrazina



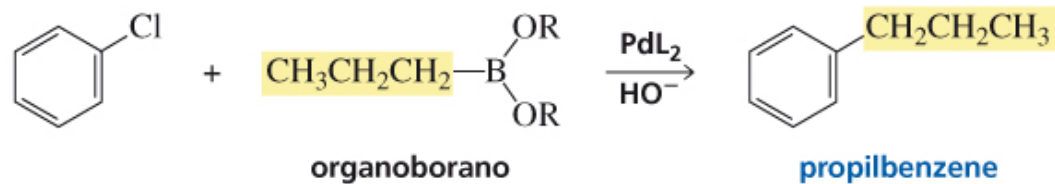


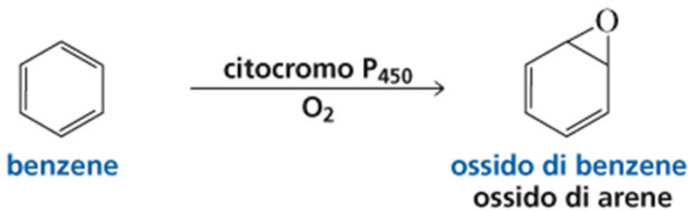
Sintesi degli alchilbenzeni mediante reazioni di accoppiamento

reazione con un reattivo di Gilman



reazione di Suzuki



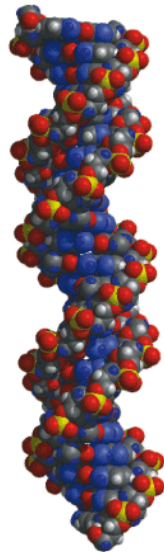
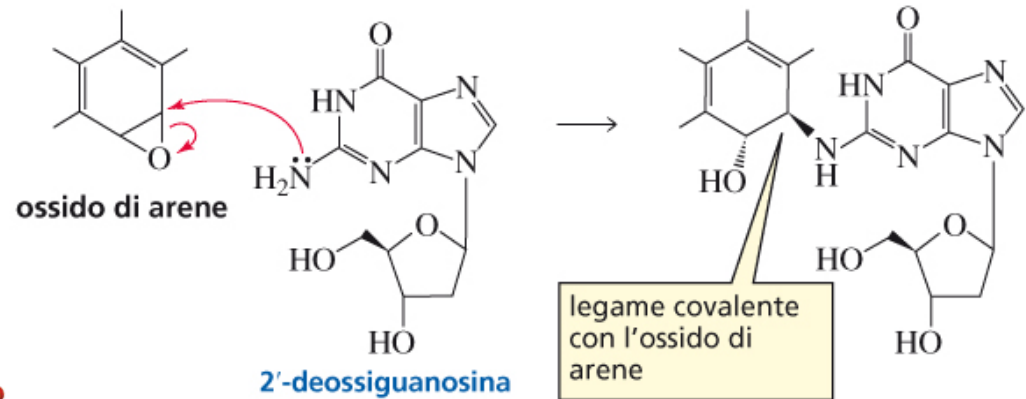


Idrocarburi aromatici sono cancerogeni!

I nucleofili reagiscono con gli epossidi. La 2'-deossiguanosina, un nucleoside del DNA è in grado di reagire con gli ossidi di areni e poi NON È PIÙ IN GRADO DI ADATTARSI ALLA STRUTTURA DELLA DOPPIA ELICA DEL DNA. Il codice genetico NON è più trascritto correttamente.



CANCRO



segmento di DNA

