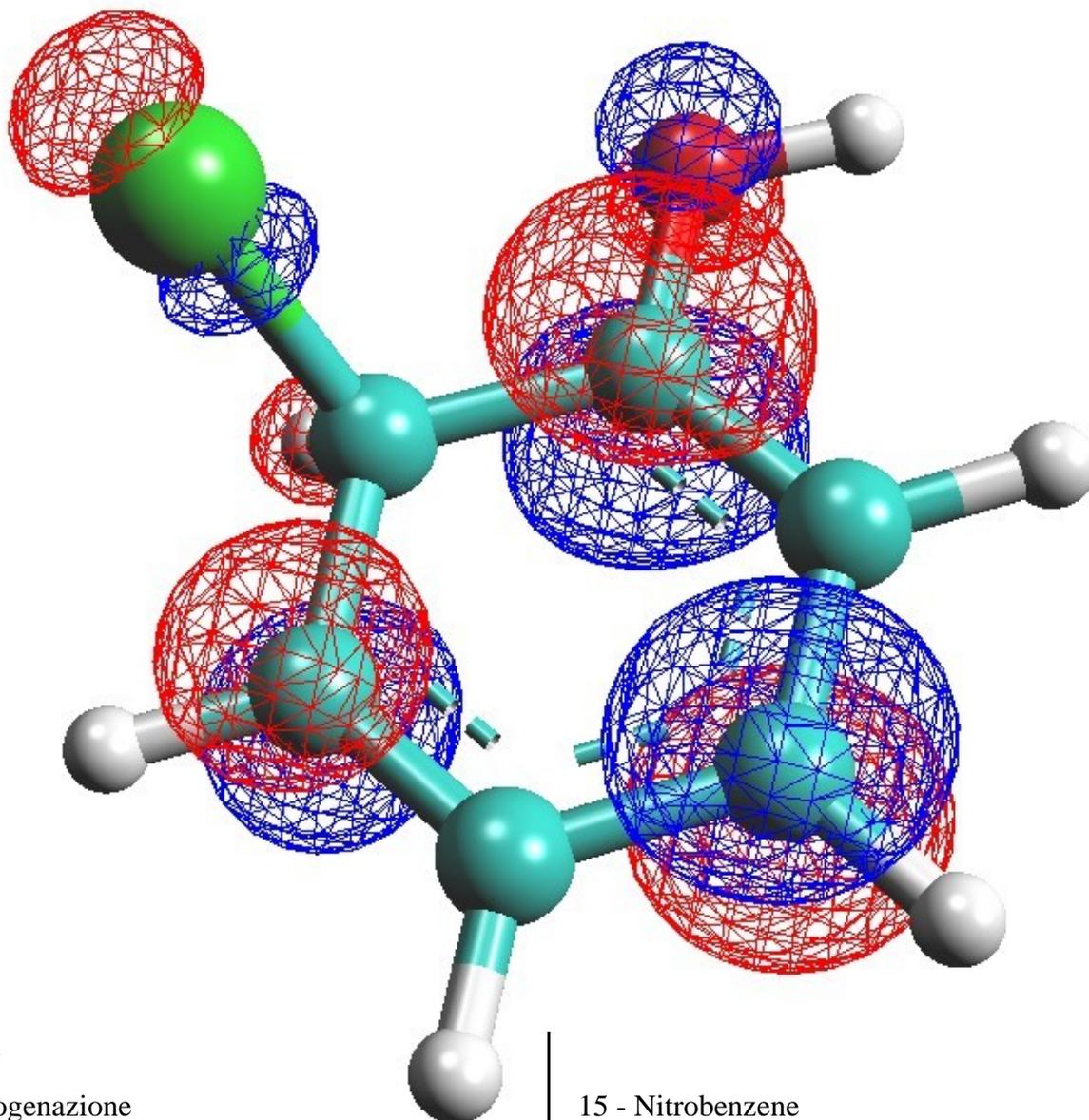


Mauro Tonellato

# Composti aromatici

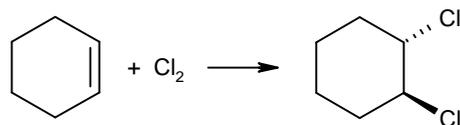


## Indice

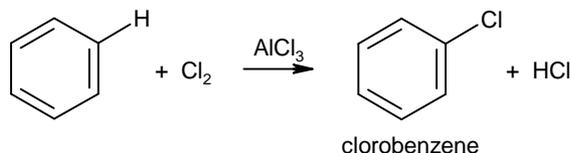
- 2 - Alogenazione
- 3 - Nitrazione
- 4 - Solfonazione
- 5 - Alchilazione di Friedel Crafts
- 6 - Acilazione di Friedel Crafts
- 7 - Sostituenti attivanti e disattivanti
- 9 - Anilina
- 10 - Acetanilide
- 11 - Fenolo
- 12 - Toluene
- 13 - Clorobenzene
- 14 - (Trifluorometil)benzene
- 15 - Nitrobenzene
- 16 - Orientazione in anelli con più sostituenti
- 17 - Anilina e fenolo reagiscono col catalizzatore
- 17 - Sintesi della benzaldeide
- 18 - Sostituzione nucleofila aromatica
- 20 - Reazioni con il benzino come intermedio
- 21 - Sali di diazonio
- 22 - Sostituzione dei sali di diazonio
- 24 - Accoppiamento dei sali di diazonio
- 24 - Ossidazione
- 25 - Riduzione
- 25 - Altre trasformazioni dei derivati del benzene

## Alogenazione

Cominciamo ad esaminare le reazioni del benzene dalla alogenazione. Dato che possiede tre doppi legami, ci si potrebbe attendere che il benzene, come gli alcheni, desse reazioni di addizione elettrofila al doppio legame come l'addizione di cloro al cicloesene che produce trans-1,2-diclorocicloesano.



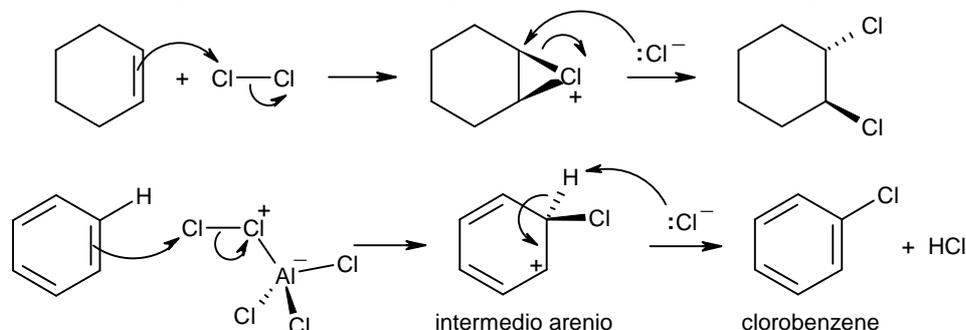
Invece, quando il benzene viene fatto reagire con  $\text{Cl}_2$ , non dà addizione elettrofila, ma **sostituzione elettrofila aromatica**, e richiede la presenza di un acido di Lewis come catalizzatore ( $\text{AlCl}_3$  o  $\text{FeCl}_3$ ).



Se, invece della sostituzione, si realizzasse un'addizione come negli alcheni, uno dei doppi legami sarebbe perso e con questo sarebbe persa l'aromaticità, cioè la speciale coniugazione tra i tre doppi legami dell'anello.

L'aromaticità non è solo un concetto astratto, ma vale ben **36 kcal/mol** che, messe sul piatto del bilancio energetico della reazione, fanno spostare l'equilibrio dall'addizione verso la sostituzione.

Confrontiamo il meccanismo di queste due reazioni, alogenazione del cicloesene e alogenazione del benzene:

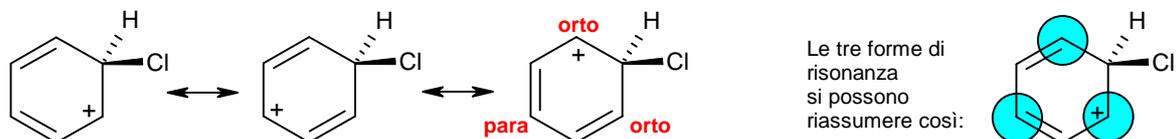


In tutte e due le reazioni, l'intermedio è un carbocatione. Nella prima reazione è stabilizzato dal ponte cloronio, nella seconda è stabilizzato per risonanza dato che si trova in posizione allilica. Nella prima reazione il carbocatione si somma all'anione  $\text{Cl}^-$  formando trans-1,2-diclorocicloesano, nella seconda il carbocatione perde un protone in modo da ricreare il doppio legame e ritrovare l'aromaticità dell'anello.

Si noti inoltre che, con gli alcheni, la reazione avviene con il semplice  $\text{Cl}_2$ , mentre col benzene richiede la presenza di un catalizzatore  $\text{AlCl}_3$  (o  $\text{FeCl}_3$ ) che trasforma  $\text{Cl}_2$  in un complesso reattivo in grado di cedere  $\text{Cl}^+$ .

Il benzene si rivela dunque una molecola poco reattiva che può reagire solo in presenza di elettrofili molto forti.

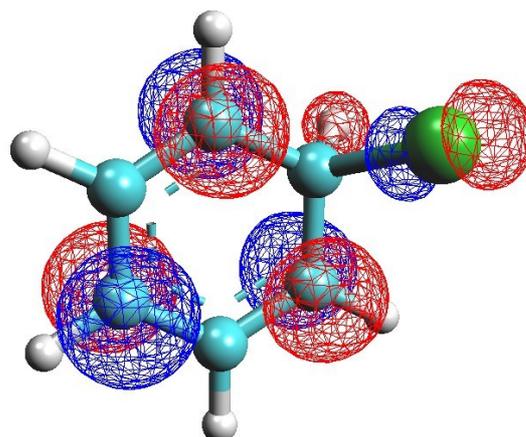
L'intermedio carbocationico della reazione del benzene è chiamato **intermedio arenio**, è un catione di tipo allilico ed è stabilizzato dalle seguenti tre forme di risonanza:



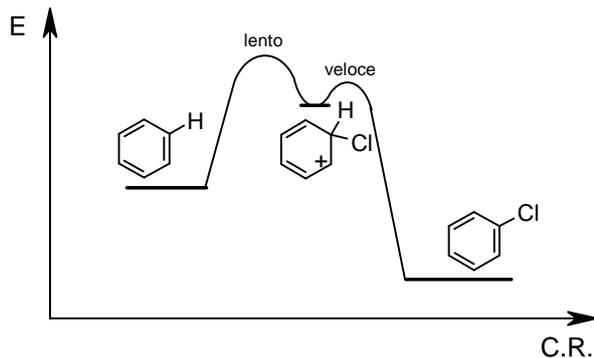
La carica positiva è distribuita, per risonanza, nelle tre posizioni orto e para rispetto al carbonio che sta reagendo. Queste tre forme di risonanza si possono riassumere in una sola formula, mostrata qui a destra in alto, che indica, con dei cerchi, le tre posizioni dove può arrivare la carica positiva, sui carboni dell'anello orto, orto e para.

Questa formula ricorda i lobi dell'orbitale LUMO dell'intermedio arenio, mostrato qui a fianco (LUMO = Lowest Unoccupied Molecular Orbital, il primo degli orbitali di antilegame).

L'orbitale LUMO è quello sul quale si manifesta la carica positiva dell'intermedio.



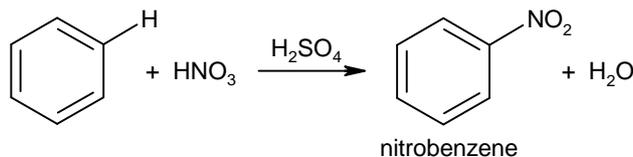
Esaminando il profilo energetico della reazione, si vede che il passaggio lento è la formazione dell'intermedio arenio, mentre il passaggio veloce è lo strappo di  $H^+$  che forma nuovamente il doppio legame.



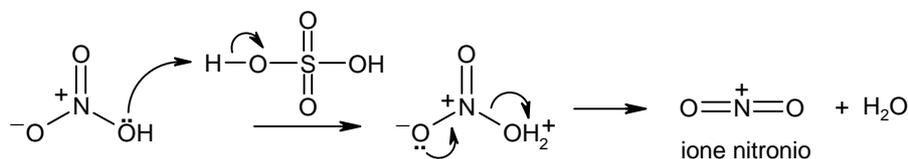
L'alogenazione del benzene funziona sia con  $Cl_2$  che con  $Br_2$ , mentre con  $F_2$  (troppo reattivo) e con  $I_2$  (troppo poco reattivo) si devono utilizzare reazioni diverse, per esempio quelle dei sali di diazonio mostrate più avanti. Qui sotto esaminiamo, nell'ordine, le altre quattro reazioni più importanti del benzene oltre l'alogenazione: nitratura, solfonazione, alchilazione di Friedel Crafts, acilazione di Friedel Crafts.

## Nitratura

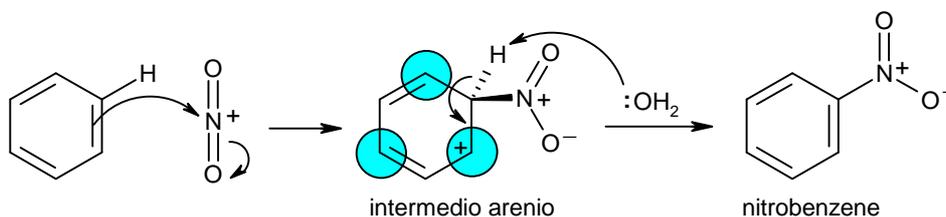
La nitratura del benzene è importante non solo per la sintesi del nitrobenzene, ma anche perché da questo, per riduzione, si può ottenere anilina. Questa reazione non è applicabile ai composti alifatici (non aromatici) nei quali l'azoto viene introdotto piuttosto con reattivi nucleofili come  $NH_3$  e  $CN^-$ . La nitratura del benzene richiede l'utilizzo di una miscela nitrante di acido nitrico e solforico concentrati.



La reazione comincia con la disidratazione dell'acido nitrico ad opera dell'acido solforico che produce il vero agente nitrante, lo ione nitronio  $NO_2^+$  (isoelettronico di  $CO_2$ ).



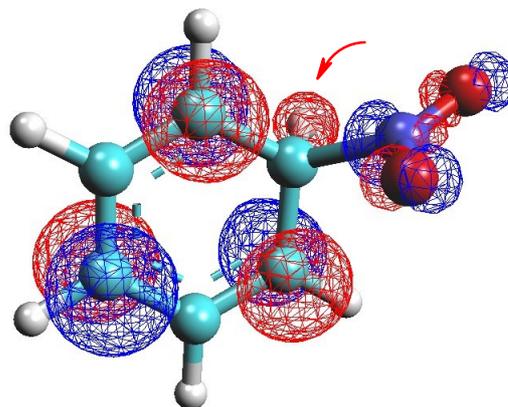
A questo punto il benzene attacca l'azoto positivo di  $NO_2^+$  con una coppia di elettroni  $\pi$  e forma l'intermedio arenio stabilizzato per risonanza. Questo, infine, perde  $H^+$  e ritrova l'aromaticità.



Nella figura qui a lato è mostrato l'orbitale LUMO dell'intermedio arenio. I lobi dell'orbitale LUMO nell'anello si trovano negli stessi punti dove può arrivare la carica positiva per risonanza.

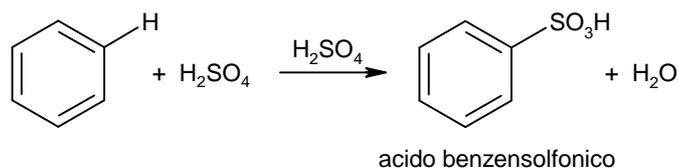
Le due teorie VB e MO fanno la stessa previsione.

Notate, però, che l'orbitale LUMO dell'intermedio arenio ha un piccolo lobo (indicato dalla freccia rossa) anche sull'idrogeno che viene strappato dall'acqua nell'ultimo stadio che ricostruisce l'aromaticità dell'anello.

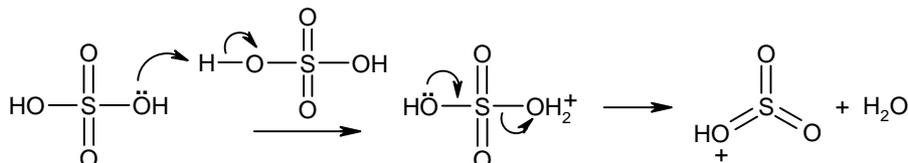


## Solfonazione

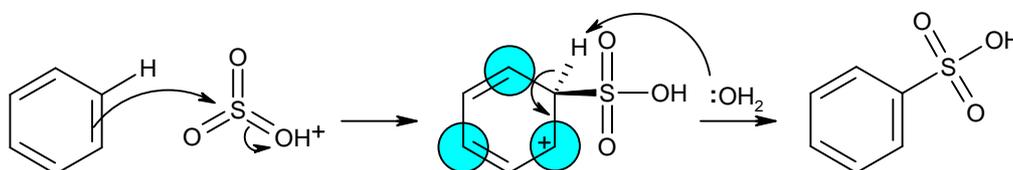
Il benzene reagisce con acido solforico concentrato per dare acido benzenosolfonico.



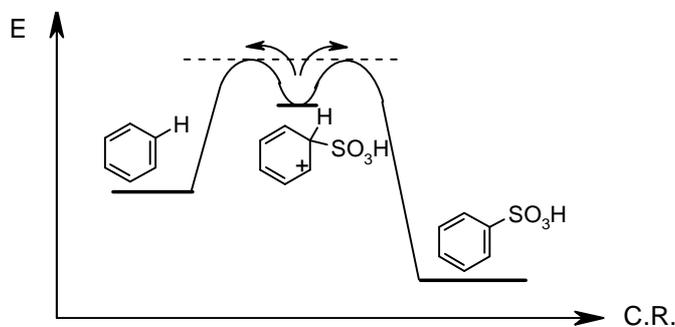
L'elettrofilo forte, anidride solforica  $\text{SO}_3$  o anidride solforica protonata  $\text{SO}_3\text{H}^+$ , si ottiene con la protonazione di una molecola di acido solforico, per opera di una seconda molecola di acido solforico, seguita dalla perdita di una molecola di acqua. Questi passaggi sono del tutto identici a quelli appena visti per la nitrurazione.



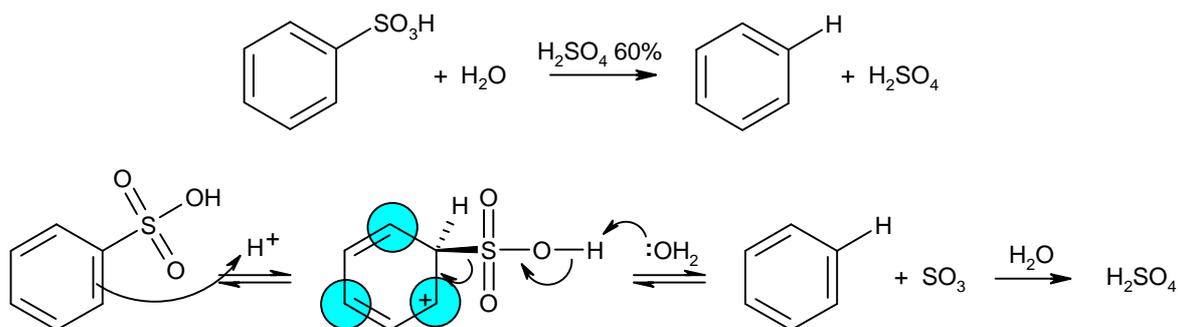
A questo punto, in modo analogo alla clorurazione e alla nitrurazione, il benzene attacca l'elettrofilo  $\text{SO}_3\text{H}^+$  formando l'intermedio arenio, che poi perde  $\text{H}^+$  per ricreare l'aromaticità dell'anello.



Tra reazioni del benzene, la sola che può essere invertita in condizioni blande è la solfonazione. Questo dipende dal fatto che, nella solfonazione, le due colline di potenziale che l'intermedio arenio può attraversare, verso destra o verso sinistra, sono circa uguali e questo implica un'uguale velocità di reazione nei due versi. La reazione può quindi essere spostata a destra o a sinistra con la legge di azione di massa. Nella sintesi dell'acido benzenosolfonico si usa acido solforico concentrato, quindi l'assenza di acqua spinge la reazione verso destra.

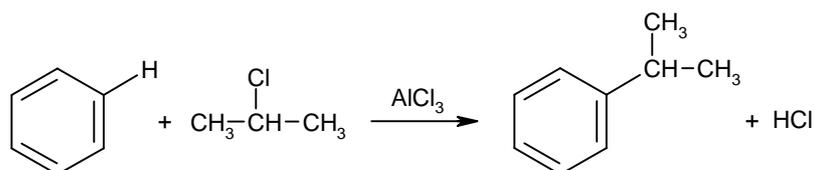


Nella desolfonazione si usa acido solforico al 60%, questo significa 40% di acqua e assenza di  $\text{SO}_3$  e quindi la reazione è spinta verso sinistra, verso la sintesi di benzene.

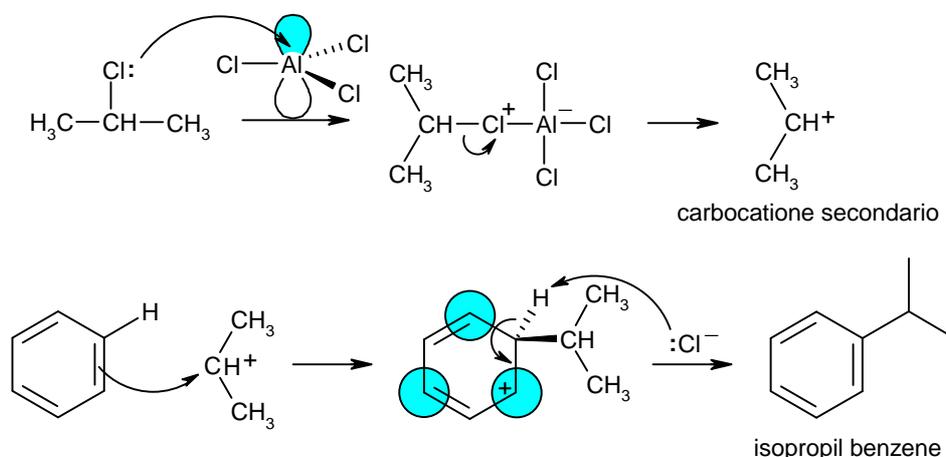


## Alchilazione di Friedel Crafts

Le tre reazioni esaminate fin qui hanno permesso di legare al benzene tre diversi eteroatomi, cloro, azoto e zolfo. Ora consideriamo due reazioni che legano al benzene una catena di atomi di carbonio.

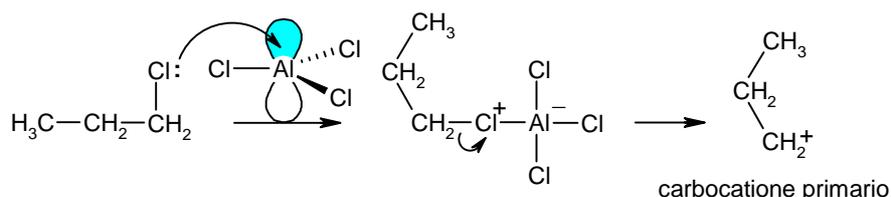


In questa prima reazione, detta alchilazione di Friedel Crafts, il benzene reagisce con un alogenuro alchilico in presenza di un acido di Lewis,  $\text{AlCl}_3$ , per formare un alchilbenzene. L'acido di Lewis strappa l'alogeno formando un carbocatione che è l'elettrofilo forte che induce il benzene a reagire. Il carbocatione può essere solo 1°, 2° o 3°, (vinilico e arilico sono troppo instabili). Dato che i carbocationi hanno la tendenza a trasporre, si devono usare quelli che non possono trasporre, in questo caso usiamo un carbocatione sec-propilico che può essere preparato dal 2-cloropropano con un acido di Lewis come  $\text{AlCl}_3$  o dal 2-propanolo con acido solforico.



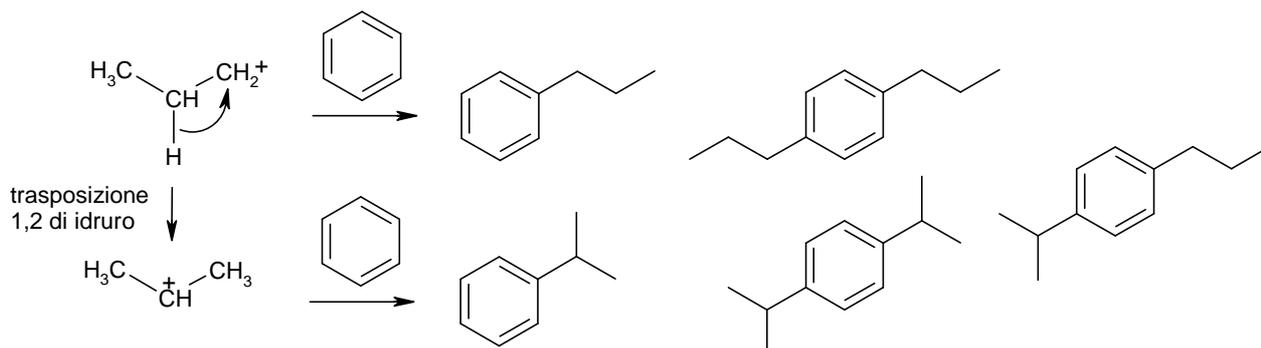
Questa reazione, oltre alle **trasposizioni** del carbocatione, che ne limitano il campo di applicazione, ha anche un secondo difetto, può dare **polialchilazioni** dato che il prodotto finale, l'alchilbenzene, è più reattivo del benzene e può alchilarsi ancora. Per questo motivo spesso si preferisce utilizzare l'acilazione di Friedel Crafts.

Per esempio, se facessimo reagire il benzene con 1-cloropropano in presenza di  $\text{AlCl}_3$ , si formerebbe inizialmente il carbocatione primario:



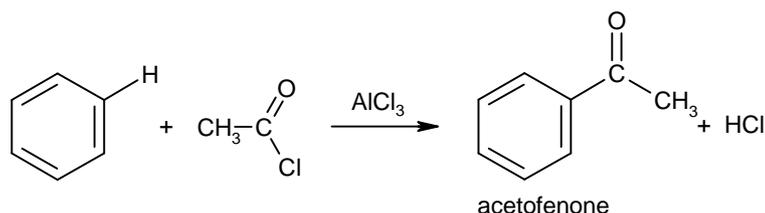
Il carbocatione primario, però, è instabile e può trasporre formando il carbocatione secondario più stabile.

La velocità della trasposizione, però non è molto diversa da quella della reazione del carbocatione col benzene, quindi, entrambi i carbocationi possono reagire col benzene formando due diversi prodotti, propilbenzene e isopropilbenzene. Inoltre si avrebbero prodotti di polialchilazione come quelli mostrati qui sotto.

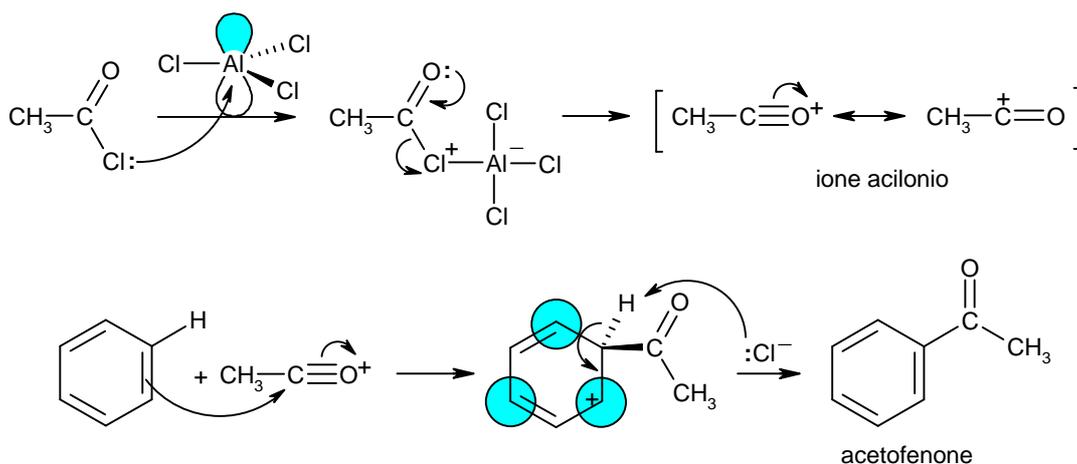


## Acilazione di Friedel Crafts

Questa reazione è una variante dell'alchilazione di Friedel Crafts che non presenta i due problemi visti prima di trasposizione e polialchilazione. Si realizza facendo reagire il benzene con un cloruro acilico in presenza di  $\text{AlCl}_3$  come catalizzatore e si ottengono chetoni aromatici. Qui vediamo, per esempio, la sintesi di acetofenone.



La reazione comincia con la formazione dello ione acilonio, stabilizzato per risonanza, che si ottiene per strappo di  $\text{Cl}^-$  dal cloruro acilico ad opera di  $\text{AlCl}_3$ .



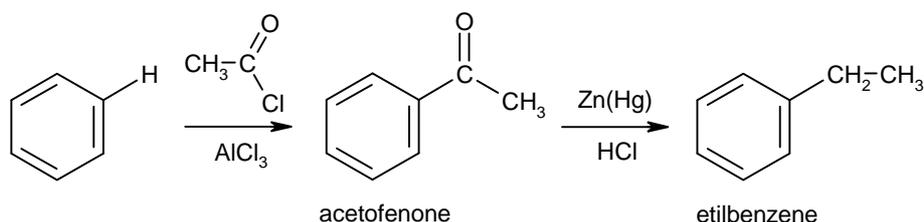
La **trasposizione** non si verifica perché il carbocatione acilonio è stabilizzato per risonanza dall'ossigeno e così, oltre a essere più facile da formare, non si sposta su un altro carbonio perché è già nella posizione più stabile.

La **polialchilazione** non si verifica perché il prodotto finale della reazione è un chetone aromatico che, essendo meno reattivo del benzene, non può reagire prima che tutto il benzene abbia finito di reagire.

Se si vuole evitare la polialchilazione nella sintesi degli alchilbenzeni, si può eseguire una acilazione seguita da una riduzione del chetone aromatico.

A seconda dei casi, si possono usare tecniche di riduzione diverse:

- idrogenazione catalitica ( $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ ),
- riduzione di Clemmensen ( $\text{Zn}$  in amalgama di mercurio e  $\text{HCl}$ ),
- riduzione di Wolff-Kishner (idrazina/ $\text{OH}^-$ /calore).



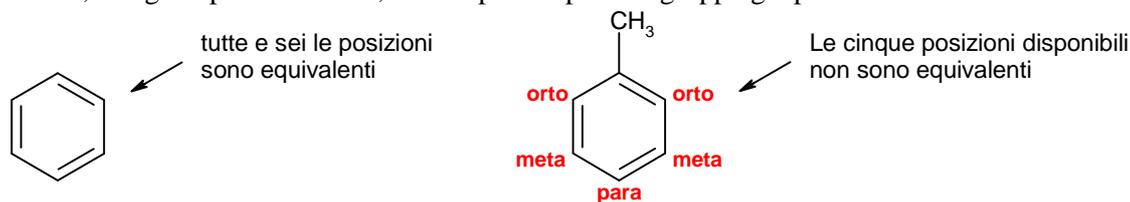
Per concludere, bisogna osservare che le due reazioni di Friedel Crafts (alchilazione e acilazione) non funzionano con i derivati del benzene più disattivati del clorobenzene.

Non funzionano nemmeno con l'anilina, che legandosi all'acido di Lewis, diventa ione ammonio positivo e anche questo non reagisce perché è fortemente disattivato.

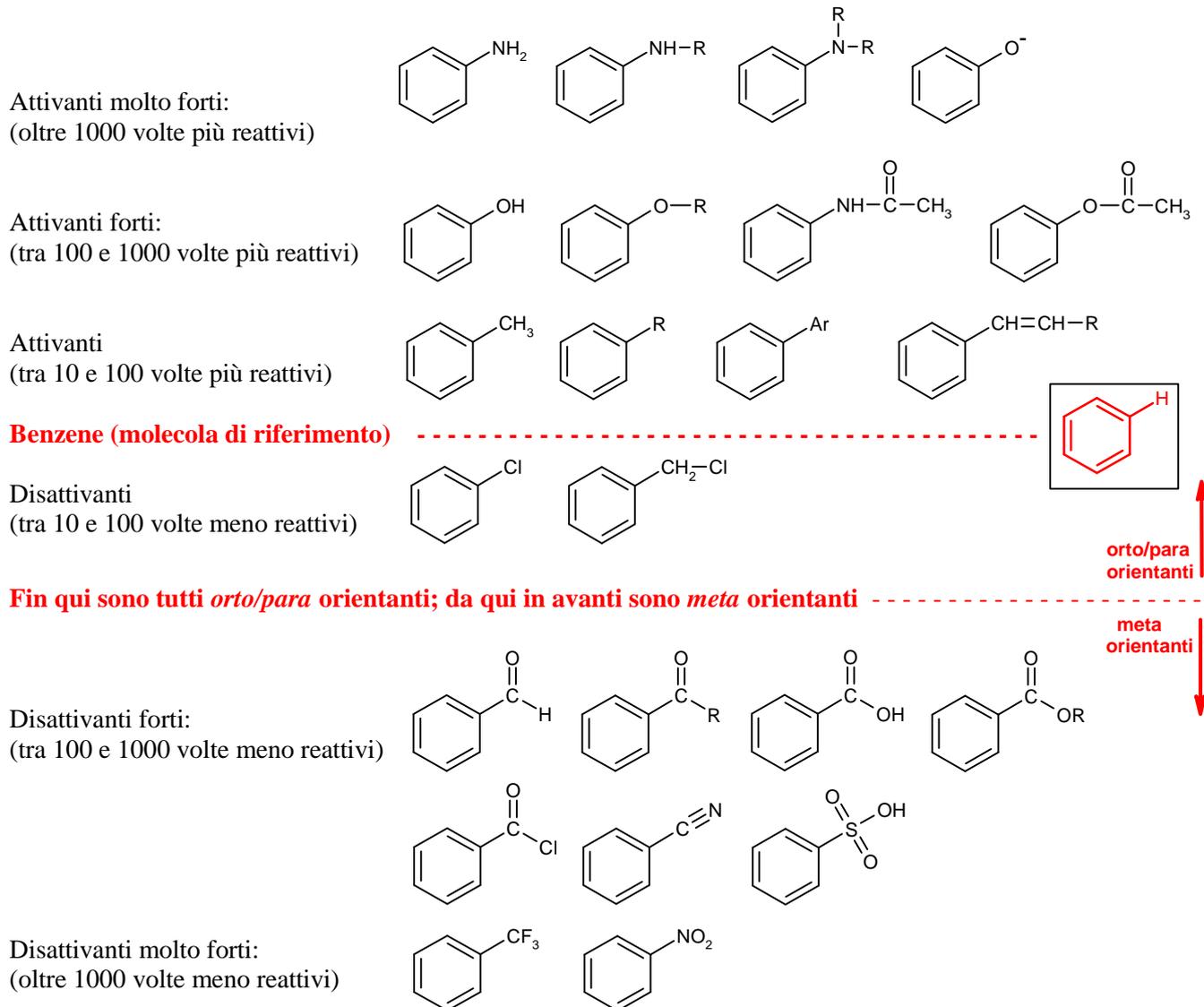
## Sostituenti attivanti e disattivanti

Le reazioni viste finora possono introdurre un sostituto in tutte e sei le posizioni dell'anello dato che nel benzene i sei idrogeni sono del tutto equivalenti.

Quando, invece, realizziamo queste reazioni su un derivato del benzene come quelli mostrati qui sotto, il gruppo che introduciamo non si lega in modo indifferente ad una qualsiasi delle cinque posizioni rimaste libere, ma, a seconda dei casi, si lega in posizione orto, meta o para rispetto al gruppo già presente.



Per prevedere l'andamento delle reazioni sui benzeni sostituiti bisogna, prima, classificare i vari sostituenti in base alla loro capacità di donare o sottrarre elettroni all'anello. Poiché questo si traduce in una capacità di accelerare o rallentare le reazioni sull'anello, classificheremo i vari sostituenti come attivanti o disattivanti.



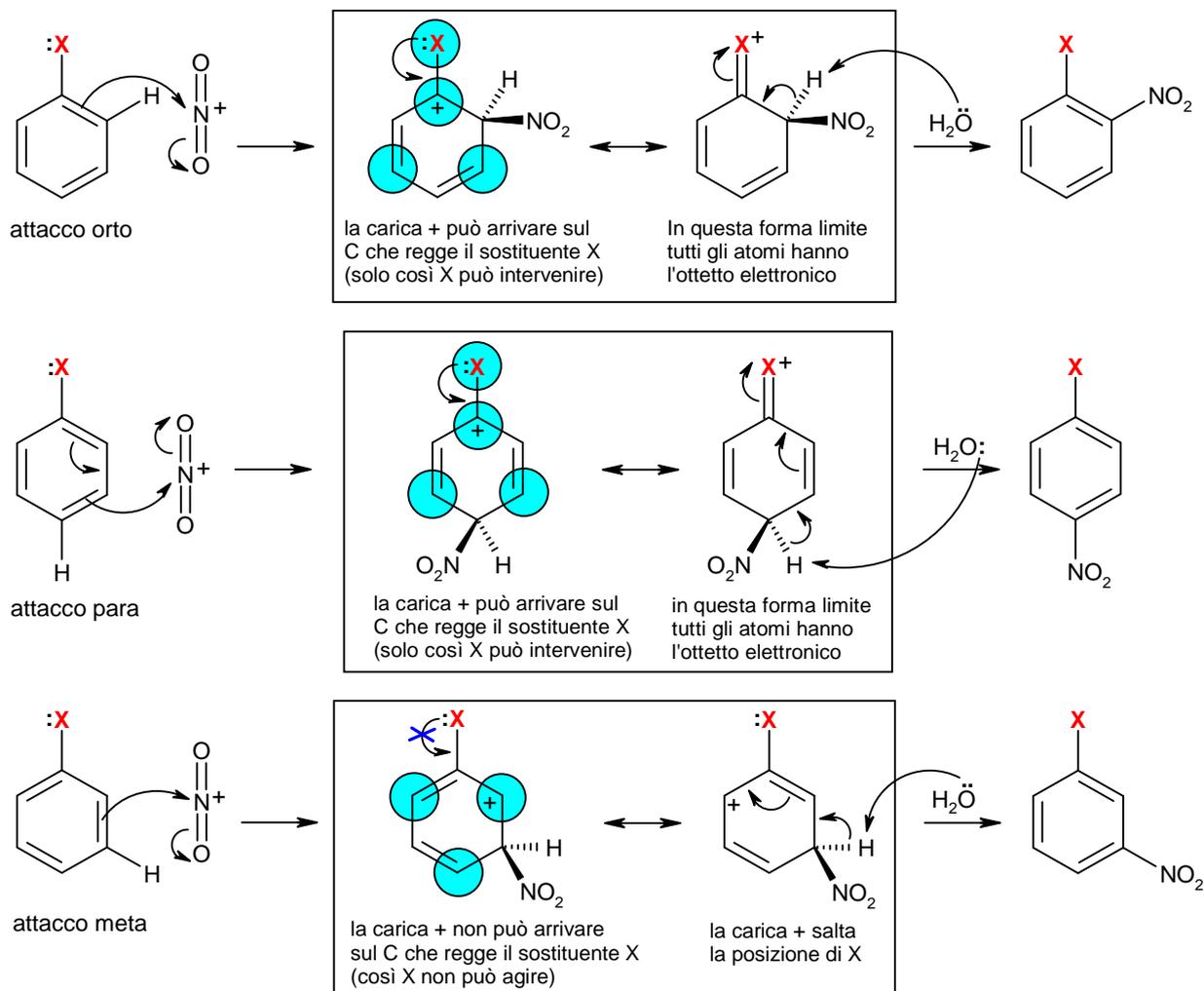
E' indispensabile ricordare a memoria questa tabella, ma non c'è da spaventarsi, è un compito molto facile se si capiscono le ragioni chimiche che giustificano le posizioni delle varie molecole nella tabella.

I sostituenti sono classificati come attivanti o disattivanti a seconda di come influenzano la reazione di sostituzione elettrofila aromatica.

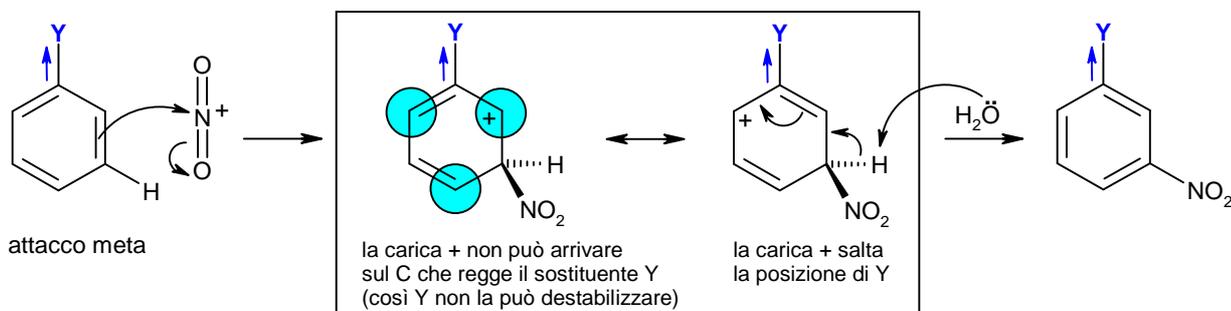
Un sostituito X è attivante se è in grado di donare elettroni, infatti così aumenta la densità elettronica della nuvola  $\pi$  del benzene che, quindi, diventa più reattivo verso gli elettrofili. La donazione di elettroni, inoltre, stabilizza la carica + dell'intermedio arenio, e questo abbassa l'energia di attivazione e accelera la reazione.

Come si vede nella figura qui sotto, però, la donazione di elettroni verso la carica positiva dell'intermedio arenio è possibile solo se la carica + arriva sul carbonio che regge il sostituente. Questo si verifica solo se l'attacco è avvenuto in posizione **orto** o **para** rispetto al sostituente. Quindi i gruppi attivanti possono donare elettroni all'anello per risonanza solo in caso di attacco orto o para, per questo sono orto-para orientanti.

Se l'attacco avviene in posizione **meta**, invece, la carica positiva dell'intermedio arenio non può mai arrivare sul carbonio che regge il sostituente. Se questo è attivante, non può donare elettroni per risonanza, quindi l'attacco meta non è avvantaggiato.

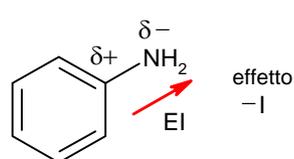


I sostituenti disattivanti, invece, sottraggono elettroni all'anello, lo rendono meno reattivo e inoltre destabilizzano la carica + dell'intermedio arenio. Questo effetto destabilizzante è più forte se la reazione avviene in orto o para, perché la carica positiva arriva a ridosso del sostituente. Se l'attacco avviene in meta, come è mostrato qui sotto, il sostituente Y non è mai a ridosso della carica + e non la può destabilizzare. Quindi, con i sostituenti disattivanti, la sola reazione possibile è in meta, dove si produce un intermedio arenio **meno destabilizzato**.

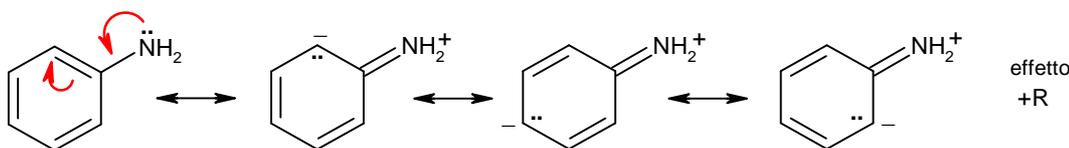


Nelle prossime pagine esamineremo i principali derivati del benzene, dal più reattivo al meno reattivo, per capire come, nelle varie molecole, l'effetto induttivo e la risonanza influenzano la reattività dell'anello aromatico.

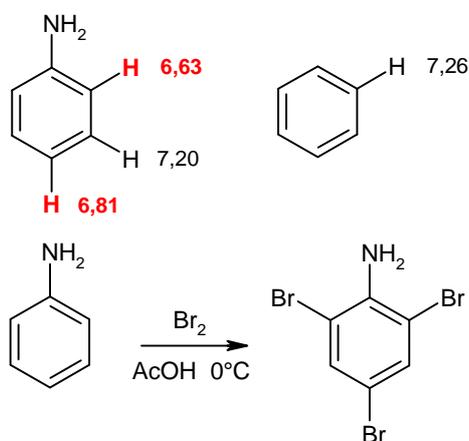
## Anilina



Nell'anilina, il legame C-N è polarizzato verso l'azoto a causa della differenza di elettronegatività tra C (2,5) e N (3,0). Vi è quindi un effetto induttivo  $-I$  che tende a impoverire l'anello di elettroni e quindi a renderlo meno reattivo. (il segno  $-$  rispecchia la carica elettrica assunta dal sostituente)



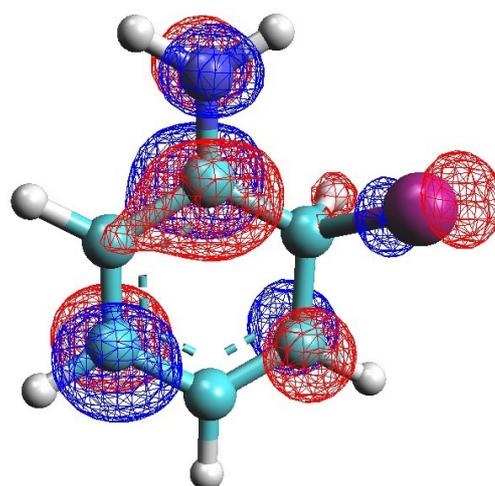
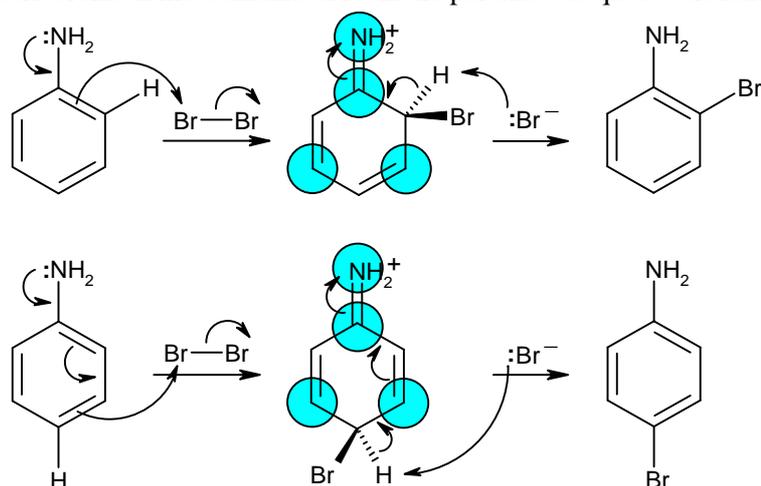
Il sostituente  $\text{NH}_2$  dona elettroni all'anello per risonanza (effetto  $+R$ ). L'anello risulta più ricco di elettroni nelle posizioni orto e para rispetto al sostituente. I due effetti,  $-I$  e  $+R$ , sono in contrasto tra loro, ma dato che l'effetto di risonanza è dominante rispetto a quello induttivo, l'anello risulta più ricco di elettroni rispetto al benzene. L'anilina è il derivato del benzene più reattivo, infatti è  $10^{14}$  volte più reattivo del benzene nella reazione di bromurazione.



La maggior densità elettronica nelle posizioni orto e para dell'anilina può essere dimostrata con la spettroscopia HNMR. Lo spettro NMR dell'anilina mostra, per gli idrogeni dell'anello, i valori riportati qui a fianco. Uno spostamento chimico di 6,63 e 6,81 ppm per gli idrogeni in orto e para, indica una grande densità elettronica su questi carboni che scherma gli idrogeni dal campo magnetico applicato e li fa risuonare a frequenze eccezionalmente basse rispetto ai 7,26 ppm del benzene. Il valore trovato qui di 6,63 ppm è il più basso tra i derivati del benzene.

La grande reattività dell'anilina è evidente nella reazione di bromurazione. A differenza del benzene, l'anilina reagisce con  $\text{Br}_2$  anche senza catalizzatore  $\text{AlCl}_3$ . La reazione è violenta e non può essere fermata a livello della monoalogenazione, nemmeno usando una sola mole di  $\text{Br}_2$  e operando a bassa temperatura, infatti si ottiene sempre 2,4,6-tribromoanilina. Questa particolare violenza della reazione è

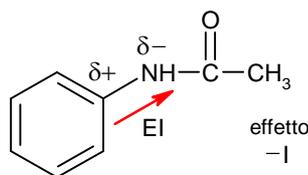
dovuta al fatto che l'orbitale che porta l'attacco al  $\text{Br}_2$ , l'orbitale HOMO dell'anilina, non è il solito orbitale  $\pi$  dell'anello, ma è un orbitale di non legame dell'azoto, molto più reattivo. Per tenere conto di questo fatto, scriveremo il meccanismo di reazione partendo da questo orbitale.



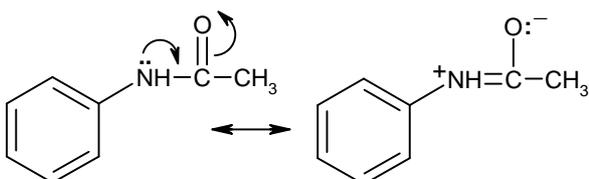
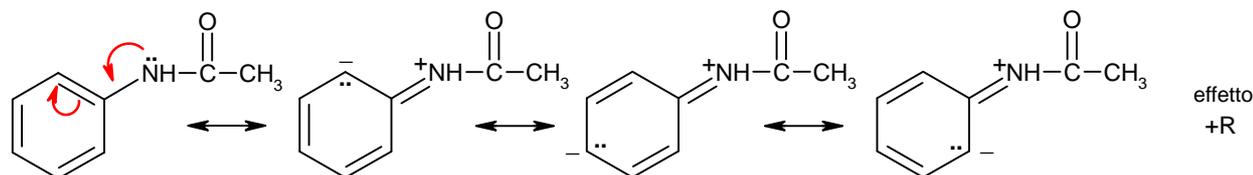
Qui sono mostrati i due meccanismi di reazione per l'attacco orto e para. Essi sono del tutto equivalenti per quanto riguarda la distribuzione della carica positiva nell'intermedio arenio. Questa è distribuita sui 4 atomi evidenziati con dei cerchi nella figura qui sopra (come si può verificare disegnando le 4 forme di risonanza dell'intermedio), quindi nelle posizioni orto e para rispetto al carbonio che sta reagendo, e inoltre sul sostituente  $\text{NH}_2$ , dato che è legato ad uno dei carboni che può portare la carica  $+$ . Queste 4 posizioni corrispondono ai 4 lobi dell'orbitale LUMO, quello nel quale si manifesta la carica positiva, mostrato qui sopra a destra (ArgusLab).

La grande reattività dell'anilina è evidente anche nella reazione di nitrurazione. L'anilina è così reattiva che l'acido nitrico, invece di nitrare l'anello, lo ossida portando ad una serie di prodotti non controllabili. Per questo motivo la nitrurazione diretta dell'anilina non è praticabile.

## Acetanilide

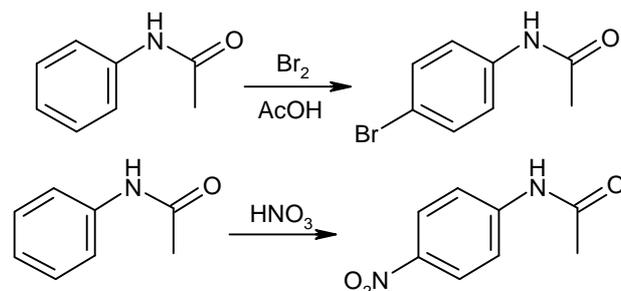


L'acetanilide, o acetilanilina, è un'amide dell'acido acetico. Come nell'anilina, l'azoto N è più elettronegativo del C, ma qui la differenza di elettronegatività è aumentata per l'effetto elettronegativo del carbonile, quindi l'effetto induttivo  $-I$  è maggiore rispetto all'anilina e questo contribuisce a renderla meno reattiva.

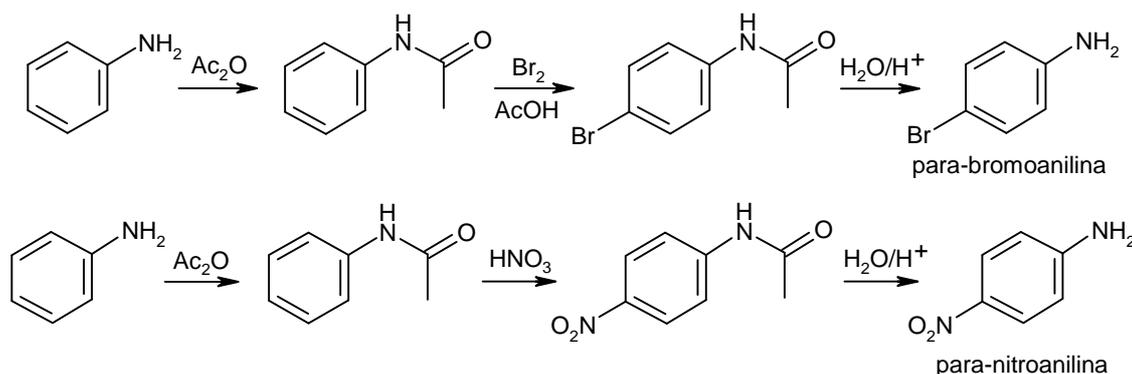


Anche nell'acetanilide, come nell'anilina, l'azoto può donare elettroni all'anello per risonanza (effetto  $+R$ ), ma qui la donazione è minore perchè l'azoto partecipa anche ad un'altra risonanza col carbonile. L'attivazione dell'anello, quindi, è più moderata e l'acetanilide è solo circa 100 volte più reattiva del benzene.

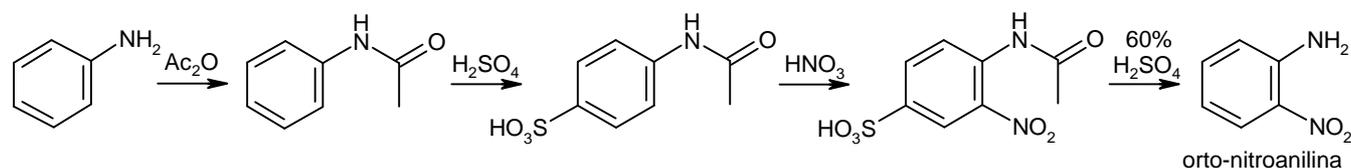
La sua reattività più moderata consente di realizzare le due reazioni che, come abbiamo visto prima, non sono possibili con l'anilina: la monoalogenazione e la nitratura.



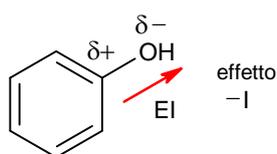
Entrambe le reazioni vanno quasi esclusivamente in posizione para a causa dell'ingombro sterico del gruppo acetile. L'acetanilide si può quindi utilizzare per realizzare le reazioni che l'anilina non può dare.



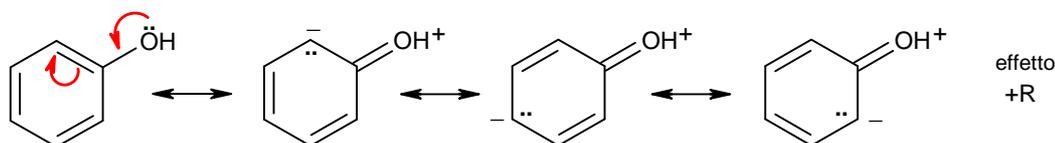
Se si vuole ottenere orto-nitroanilina, invece di para-nitroanilina, bisogna occupare la posizione para (più reattiva) con un gruppo solfonico che alla fine della reazione può essere eliminato. Quando la posizione para è occupata, l'acetanilide reagisce con  $HNO_3$  in posizione orto, nonostante l'ingombro sterico, producendo 2-nitro-4-sulfacetanilide. Alla fine questa molecola può essere desolfonata con  $H_2SO_4$  60%, ma, in queste condizioni, si rompe pure il legame ammidico formando orto-nitroanilina.



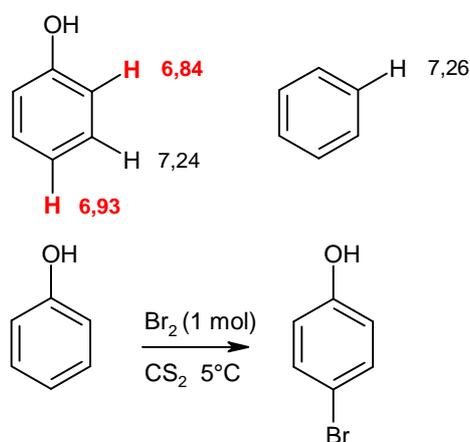
## Fenolo



Nel fenolo, il legame C-O è molto polarizzato verso l'ossigeno a causa della grande differenza di elettronegatività tra C (2,5) e O (3,5). Vi è quindi un forte effetto induttivo  $-I$  che tende a impoverire l'anello di elettroni e renderlo meno reattivo.



Il sostituito OH dona elettroni all'anello per risonanza (effetto  $+R$ ). L'anello risulta più ricco di elettroni nelle posizioni orto e para rispetto al sostituito. I due effetti,  $-I$  e  $+R$ , sono in contrasto, ma dato che l'effetto di risonanza è dominante rispetto a quello induttivo, l'anello risulta più ricco di elettroni rispetto al benzene. Il fenolo, dopo l'anilina, è il derivato del benzene più reattivo, infatti è  $10^9$  volte più reattivo del benzene nella reazione di bromurazione.

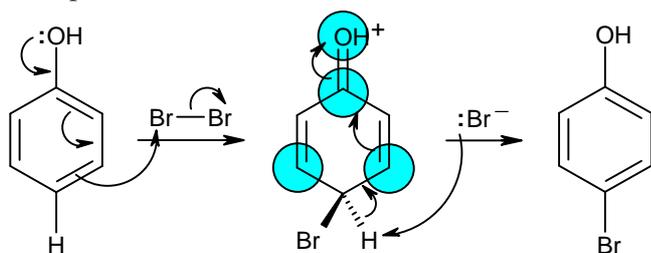


La spettroscopia NMR permette di indagare la densità elettronica dei composti aromatici nelle varie posizioni dell'anello. Lo spettro NMR del fenolo mostra i valori riportati qui a fianco. Uno spostamento chimico di 6,84 e 6,93 ppm per gli idrogeni orto e para, indica una grande densità elettronica che scherma questi idrogeni dal campo magnetico applicato e li fa risuonare a frequenze molto più basse rispetto ai 7,26 ppm del benzene. Questi valori sono tra i più bassi nei derivati del benzene e sono secondi solo a quelli dell'anilina.

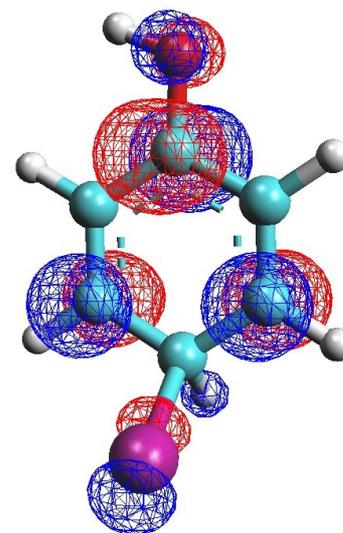
La grande reattività del fenolo è evidente se esaminiamo la reazione di bromurazione. Il fenolo reagisce con  $Br_2$  anche senza catalizzatore  $AlCl_3$ , ma, a differenza dell'anilina, qui la reazione può essere fermata alla monoalogenazione usando una sola mole di  $Br_2$  e operando a bassa temperatura: si ottiene prevalentemente 4-bromofenolo (85%). La maggiore reattività in posizione para rispetto alla posizione orto, forse,

è dovuta al fatto che gli orbitali  $\pi$  nell'intermedio arenio sono paralleli tra loro. La reazione comincia con l'attacco degli elettroni dell'orbitale HOMO del fenolo che sono gli elettroni di non legame dell'ossigeno. Per tenere conto di questo fatto, scriveremo il meccanismo di reazione partendo da questo orbitale.

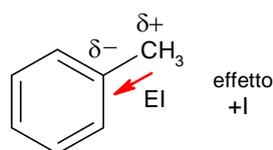
Attacco para:



Nell'intermedio arenio, la carica positiva è distribuita nelle tre posizioni orto e para dell'anello (rispetto al C che sta reagendo) ed inoltre sull'OH sostituito, come si può verificare disegnando le 4 forme di risonanza dell'intermedio. Queste 4 posizioni corrispondono ai 4 lobi dell'orbitale LUMO (mostrato qui a destra), quello che manifesta la carica positiva perchè è il più stabile degli orbitali vuoti ed è qui che giungono gli attacchi da parte delle basi o dei nucleofili.

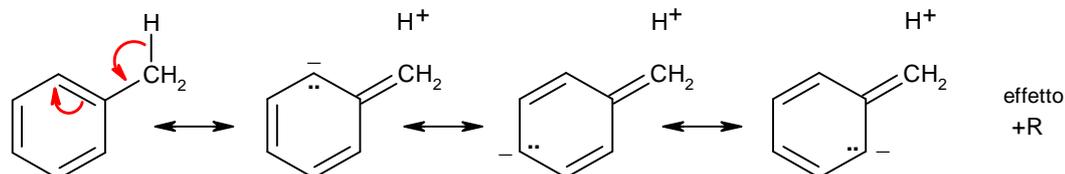


## Toluene



Nel toluene il legame tra l'anello e il CH<sub>3</sub> è lievemente polarizzato verso l'anello a causa della piccola differenza di elettronegatività tra il carbonio sp<sup>2</sup> dell'anello e il carbonio sp<sup>3</sup> del CH<sub>3</sub>.

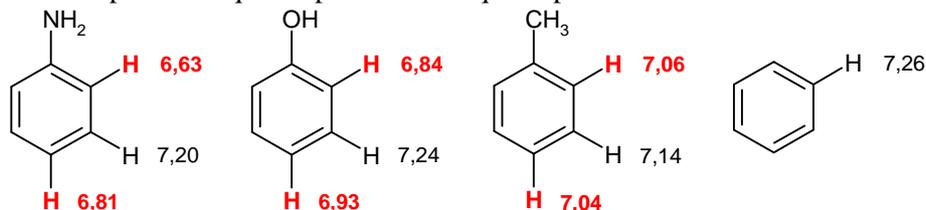
Il CH<sub>3</sub>, quindi, dona elettroni all'anello per effetto induttivo (effetto +I) e questo aumenta di poco la reattività rispetto al benzene.



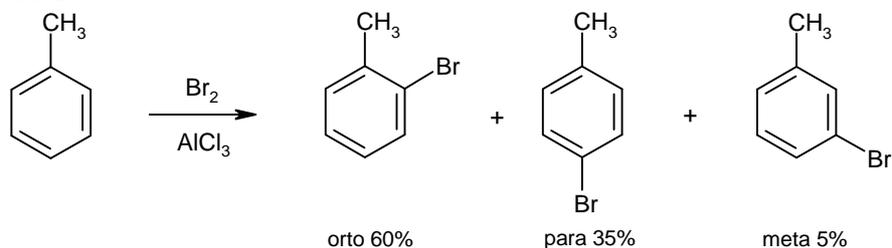
Nel toluene non si può realizzare una normale risonanza, perché il CH<sub>3</sub> non ha elettroni  $\pi$  di non legame da mettere in comune con l'anello. Dato che il CH<sub>3</sub> è comunque orto-para orientante, la teoria VB ha postulato una risonanza anomala, chiamata coniugazione  $\sigma$  (o **iperconiugazione**), nella quale si ha la condivisione di elettroni sp<sup>3</sup> (del legame sigma CH) con il sistema  $\pi$  dell'anello. La sovrapposizione tra orbitale  $\sigma$  (sp<sup>3</sup>) e  $\pi$  (2p) è scarsa, ma comunque può spiegare l'effetto di risonanza +R che fa del CH<sub>3</sub> un gruppo leggermente attivante e orto-para orientante (il toluene è circa 20 volte più reattivo del benzene, 4000 volte nella reazione di bromurazione).

Lo spettro NMR del toluene conferma questa leggera attivazione delle posizioni orto e para. Qui sono mostrati i valori dei chemical shift per gli idrogeni dell'anello di anilina, fenolo, toluene e benzene.

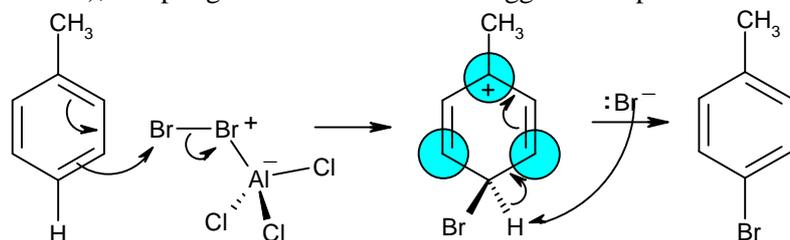
Si noti che il valore è tanto più basso quanto più è attivata quella posizione dell'anello.



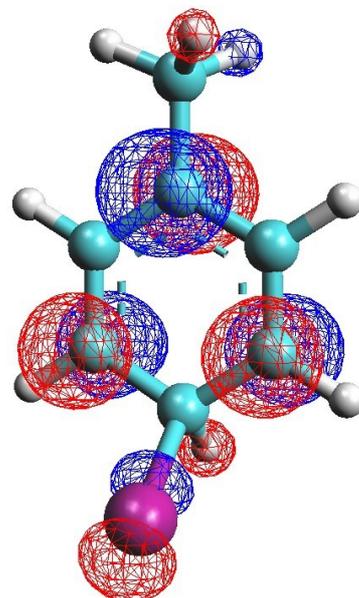
Nel toluene, anche se le posizioni orto e para sono le più reattive (ognuna produce circa il 30% di prodotto), una piccola parte delle reazioni, circa il 5%, va in meta. Essendo due le posizioni orto, per la bromurazione abbiamo quindi i seguenti prodotti.



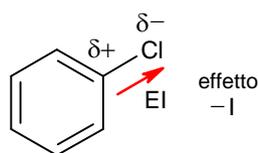
In assenza di doppietti di non legame, il toluene porta l'attacco nucleofilo con gli elettroni  $\pi$  dell'anello (orbitale HOMO), che per gli effetti +I e +R sono leggermente più reattivi rispetto al benzene. Attacco para:



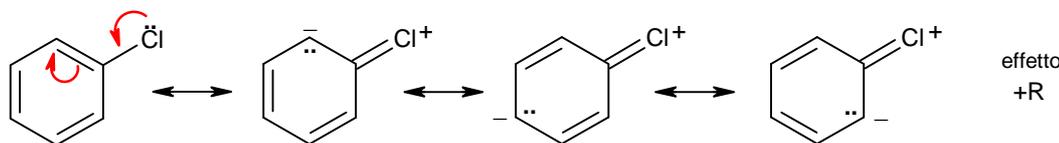
Nell'intermedio arenio, la carica positiva può andare nelle tre posizioni dell'anello orto e para rispetto al carbonio che sta reagendo, evidenziate con dei cerchi nella figura qui sopra. La posizione della carica positiva disegnata in figura è quella più stabile, a ridosso del sostituito CH<sub>3</sub>. Questo carbonio infatti è terziario (oltre che allilico) e la carica positiva è stabilizzata anche per coniugazione  $\sigma$ , come nei carbocationi terziari. Questi dettagli si possono osservare anche nell'orbitale LUMO dell'intermedio arenio, mostrato qui a destra. Dei tre lobi nell'anello, il maggiore è quello a ridosso del CH<sub>3</sub>, inoltre si notano i piccoli lobi sugli idrogeni del CH<sub>3</sub>, che quindi riescono a sovrapporsi col sistema di orbitali  $\pi$  dell'anello, in accordo con le previsioni della coniugazione  $\sigma$ .



## Clorobenzene

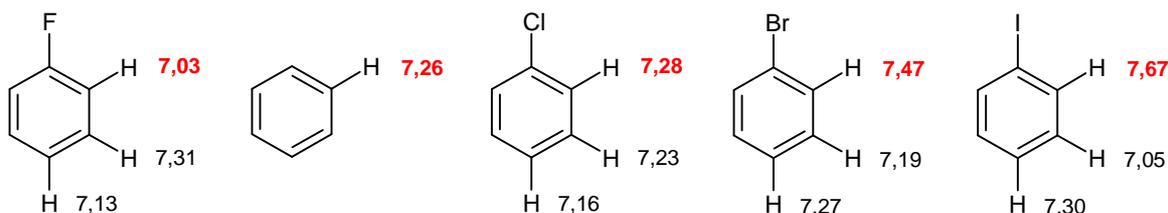


Nel clorobenzene, il legame C-Cl è polarizzato verso il cloro a causa della differenza di elettronegatività tra C (2,5) e Cl (3,0). Vi è quindi un effetto induttivo  $-I$  che tende a impoverire l'anello di elettroni e quindi a renderlo meno reattivo.

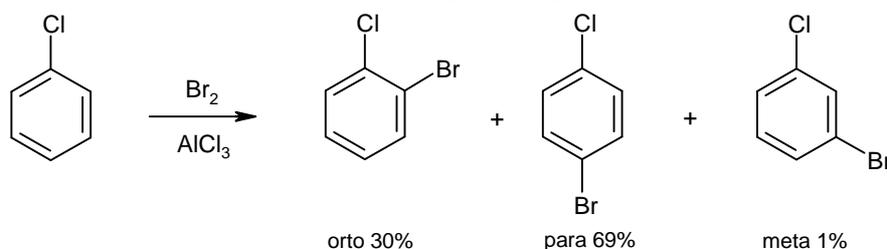


Il sostituito Cl dona elettroni all'anello per risonanza (effetto  $+R$ ). Dato, però, che il cloro è un elemento del terzo periodo, ha orbitali più grandi (3p) rispetto al carbonio (2p) e questa differenza di dimensioni rende la risonanza debole. Questo è ancora più vero con gli altri alogeni Br e I che hanno orbitali 4p e 5p.

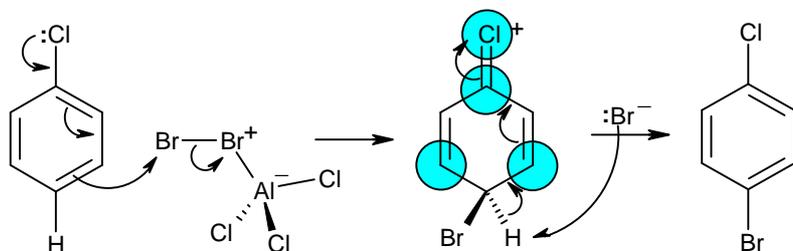
Nel clorobenzene, quindi, l'effetto induttivo ( $-I$ ) e di risonanza ( $+R$ ) sono in opposizione, ma quello induttivo è più forte e la molecola risulta lievemente meno reattiva del benzene. La risonanza però, anche se debole, rende un po' più reattive le posizioni orto e para rispetto alle meta, inoltre stabilizza la carica  $+$  dell'intermedio arenio se questa viene a contatto col cloro, e anche questo favorisce l'attacco orto-para. In conclusione il cloro è leggermente disattivante, ma è orto-para direttore. Lo stesso discorso vale anche per bromobenzene e iodobenzene. Il fluorobenzene ha i due effetti induttivo e di risonanza entrambi più intensi, ma sempre in opposizione tra loro. L'effetto induttivo, però, si affievolisce con la distanza, quindi nel fluorobenzene la posizione para è poco sfavorita dall'effetto induttivo e favorita dalla risonanza. Questa caratteristica diventa sempre meno marcata passando da fluorobenzene (molta risonanza, reagisce il 90% in para) a iodobenzene (poca risonanza, reagisce il 55% in para). I dati NMR fanno pensare che il fluorobenzene sia un po' più reattivo del benzene. Questo è vero solo in alcune reazioni (acilazione), mentre in altre (nitrazione) è meno reattivo come gli altri alogenobenzeni.



Nella reazione di bromurazione del clorobenzene si ottengono i seguenti prodotti:

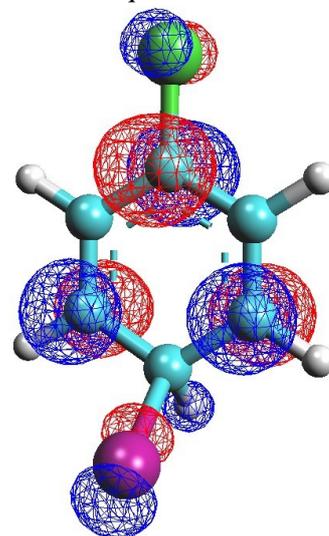


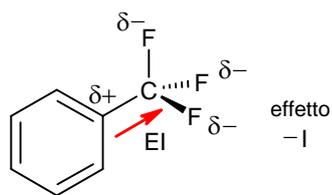
L'orbitale HOMO, l'orbitale pieno di più alta energia, è l'orbitale di non legame del cloro e quindi, nel meccanismo di reazione, faremo partire da qui l'attacco nucleofilo. Attacco para:



La carica positiva, nell'intermedio arenio, è distribuita nelle 4 posizioni indicate dai cerchi nella figura qui sopra, quindi è sui carboni orto e para rispetto al carbonio che sta reagendo, e inoltre sul sostituito Cl esterno all'anello che può donare elettroni per risonanza dato che si può trovare a ridosso della carica positiva.

La forma limite con la carica positiva sul cloro ha l'ottetto elettronico su ogni atomo. Nella figura qui a lato è mostrato l'orbitale LUMO dell'intermedio arenio.



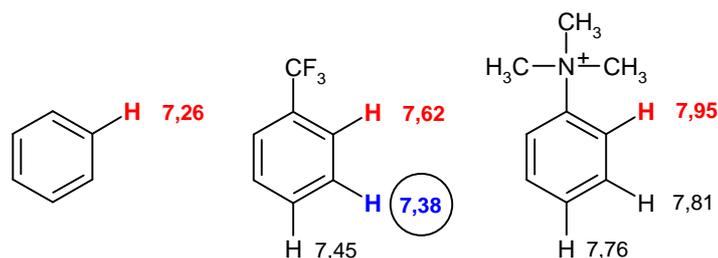
**(Trifluorometil)benzene**

Nel (trifluorometil)benzene il legame tra l'anello e il  $\text{CF}_3$  è polarizzato verso il  $\text{CF}_3$  (effetto  $-I$ ) a causa della forte elettronegatività dei tre atomi di fluoro che si ripercuote in cascata sui carboni dell'anello e quindi è più intensa sulla posizione orto e meno forte sulla posizione para. L'anello, impoverito di elettroni, è meno reattivo verso gli attacchi elettrofili.

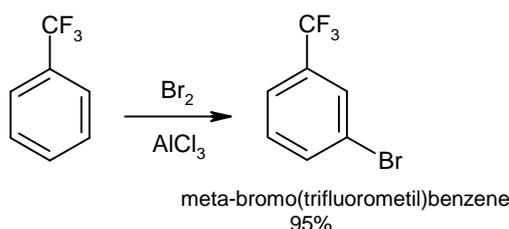
Con il (trifluorometil)benzene il trasferimento di elettroni per risonanza tra sostituito e anello non avviene anche se, in teoria, il gruppo  $\text{CF}_3$  potrebbe cedere elettroni all'anello per coniugazione  $\sigma$  come il  $\text{CH}_3$ . In questo caso, però, data la forte elettronegatività degli atomi di fluoro, questa donazione di elettroni non avviene.

Il gruppo  $\text{CF}_3$ , quindi, è disattivante a causa del forte effetto induttivo  $-I$  e, poiché non vi è risonanza, è anche meta orientante, perché, nell'attacco meta, la carica  $+$  non va a contatto col sostituito elettroneattrattore.

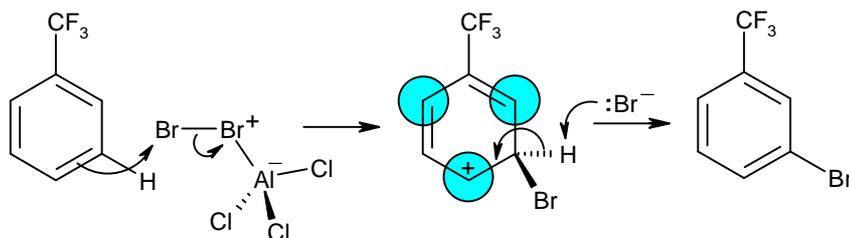
Questa stessa discussione si può applicare anche ad altri sostituenti disattivanti solo per effetto induttivo come il gruppo trimetilammonio  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ . Questo effetto disattivante è dimostrato anche dai dati NMR:



Il (trifluorometil)benzene reagisce quasi esclusivamente in posizione meta (95%) e in minima parte in para (5%).



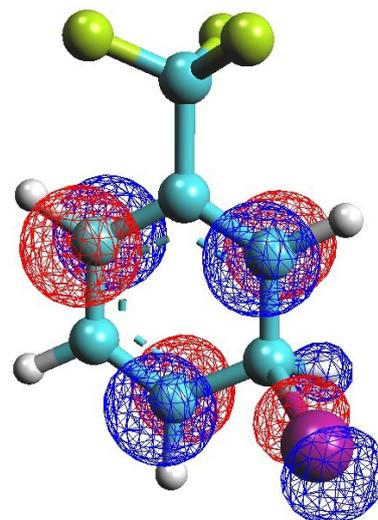
L'attacco nucleofilo è fatto dagli elettroni dell'orbitale HOMO che in questo caso sono gli elettroni  $\pi$  dell'anello, quindi è da qui che faremo partire l'attacco nel nostro meccanismo.



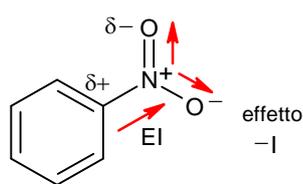
La carica positiva, nell'intermedio arenio, è distribuita nelle tre posizioni orto e para rispetto al carbonio che sta reagendo, che sono indicate con dei cerchi nella figura qui sopra.

Notate che, con l'attacco in meta, la carica  $+$  non è mai a ridosso del gruppo disattivante  $\text{CF}_3$ .

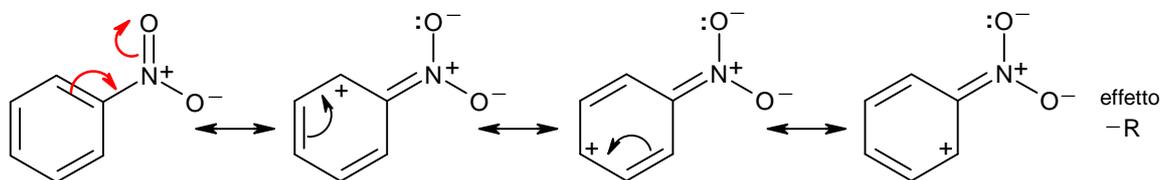
Nella figura qui a lato è mostrato l'orbitale LUMO dell'intermedio arenio.



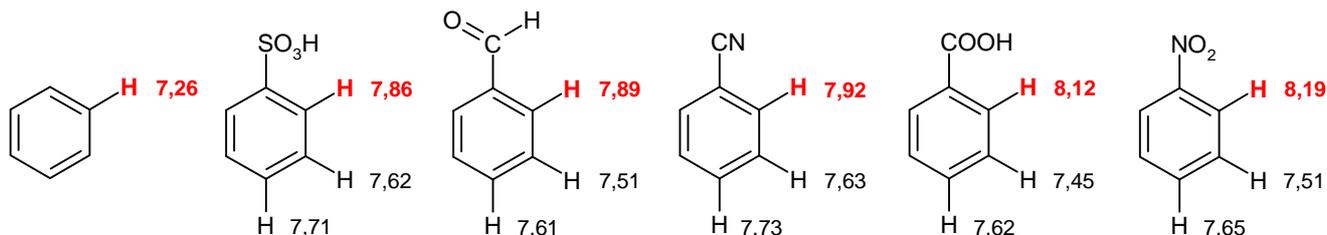
## Nitrobenzene



Nel nitrobenzene, il legame C-N è polarizzato verso l'azoto sia a causa della differenza di elettronegatività tra C (2,5) e N (3,0), ma soprattutto per l'effetto elettronattrattore dei due ossigeni. Vi è quindi un forte effetto induttivo  $-I$  che tende a impoverire l'anello di elettroni rendendolo molto meno reattivo.

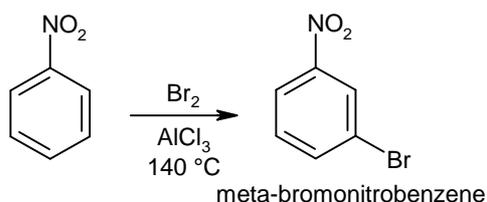


Il sostituito  $\text{NO}_2$  non può portare elettroni in anello per risonanza, ma, al contrario, gli elettroni  $\pi$  dell'anello possono giungere fino ai due atomi di ossigeno di  $\text{NO}_2$  (effetto  $-R$ ). Nell'anello si forma una carica positiva distribuita nelle posizioni orto e para rispetto al sostituito. I due effetti,  $-I$  e  $-R$ , si sommano tra loro provocando una vistosa diminuzione di reattività dell'anello soprattutto nelle posizioni orto e para. Il nitrogruppo è quindi disattivante e meta orientante dato che la posizione meta è quella meno disattivata. Ci sono altre molecole che, come il nitrobenzene, sono disattivate sia per effetto induttivo che per risonanza: acetofenone, acido benzenosofonico, benzaldeide, benzonitrile, acido benzoico. Questa disattivazione è dimostrata anche dai dati NMR:

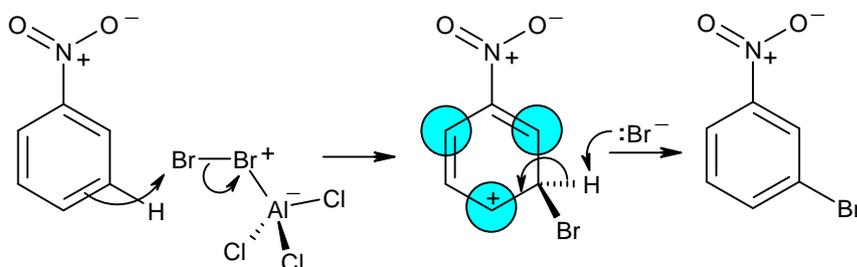


In queste molecole la posizione orto è quella a frequenze maggiori, infatti è la più povera di elettroni a causa della vicinanza col sostituito elettronattrattore. La posizione meta, invece è quella a frequenze più basse, cioè leggermente meno povera di elettroni, e quindi è la posizione più reattiva verso un elettrofilo.

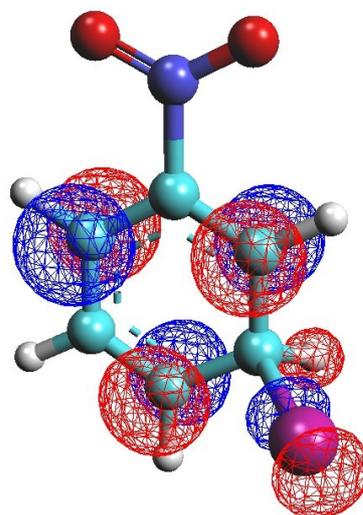
La bromurazione del nitrobenzene procede a  $140^\circ\text{C}$  producendo meta-bromonitrobenzene con buone rese.



L'orbitale HOMO, che porta l'attacco al  $\text{Br}_2$  legato al catalizzatore  $\text{AlCl}_3$ , è un orbitale  $\pi$  dell'anello e quindi è da questo orbitale che iniziamo a tracciare il meccanismo di reazione:



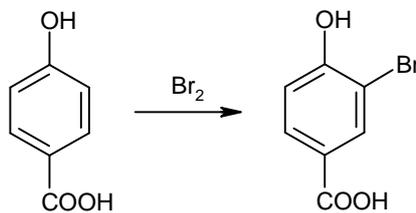
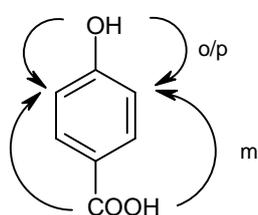
La carica positiva, nell'intermedio arenio, è distribuita solo nelle tre posizioni orto e para rispetto al carbonio che sta reagendo, che sono indicate con dei cerchi nella figura qui sopra. La carica positiva non è mai a ridosso del nitrogruppo, che, essendo elettronattrattore la renderebbe ancora più instabile. Nella figura qui a lato è mostrato l'orbitale LUMO dell'intermedio arenio.



## Orientazione in anelli con più sostituenti

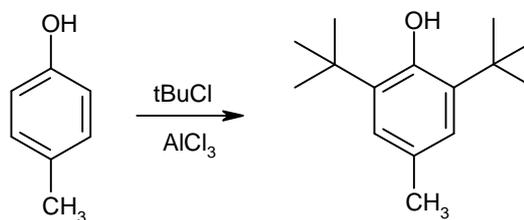
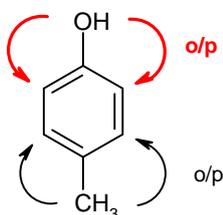
Ora cerchiamo di capire come si può prevedere dove sarà diretta la sostituzione in un anello benzenico che è legato a più di un sostituto. Si tratta di capire come si combinano gli effetti di orientazione dei sostituenti.

Il caso più semplice si ha quando sono presenti due sostituenti che cooperano tra loro dirigendo la reazione negli stessi posti. Nell'esempio seguente il gruppo OH (o/p direttore) e il carbossile (m direttore) guidano l'attacco entrambi nelle stesse posizioni.



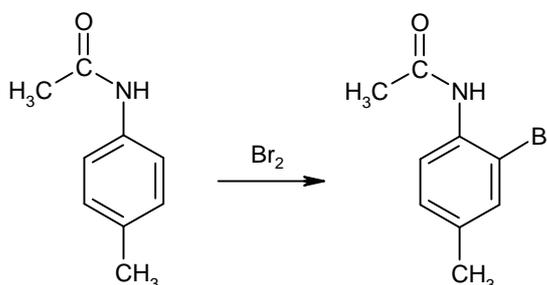
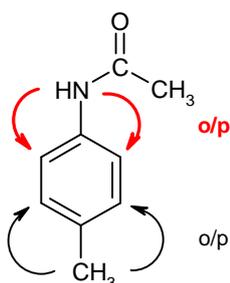
acido 3-bromo-4-idrossibenzoico

Se i due sostituenti orientano in posizioni diverse, quello che decide l'orientazione è il **più fortemente attivante per risonanza**. Nell'esempio seguente, la sintesi del noto conservante BHT, il gruppo più attivante è l'OH ed è questo che decide l'ingresso dei gruppi terzbutilici.

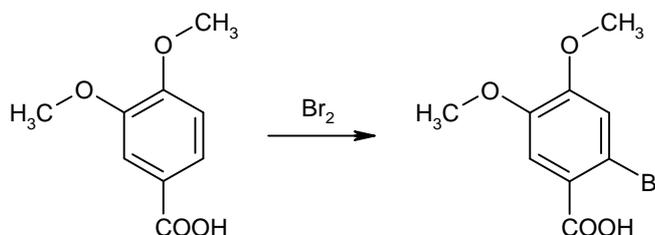
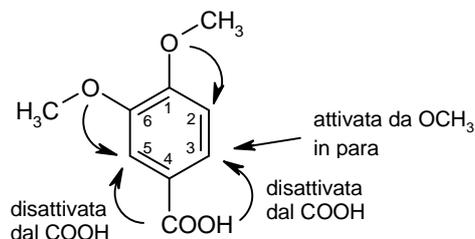


3,5-diterzbutil-4-idrossitoluene (BHT)

In questo esempio, anche se l'azoto amidico non è fortemente attivante, possiede un doppietto di non legame con cui fa una buona risonanza con l'anello e quindi vince il confronto con il gruppo CH<sub>3</sub> che fa iperconiugazione.



Nei casi in cui vi è incertezza tra più posizioni che si equivalgono per l'effetto elettronico di risonanza, si deve considerare anche l'ingombro sterico. Nell'esempio qui sotto, tutte e tre le posizioni disponibili sono attivate dai gruppi OCH<sub>3</sub>. A prima vista può sembrare più conveniente l'attacco alla posizione 2 che è attivata dall'OCH<sub>3</sub> in posizione 1 e non è disattivata dal COOH. Invece va considerato l'ingombro sterico: l'attacco in posizione 2 porterebbe alla presenza in anello di tre gruppi consecutivi, mentre l'attacco alla posizione 3 risulta meno ingombrato, quindi l'attacco avviene in posizione 3.

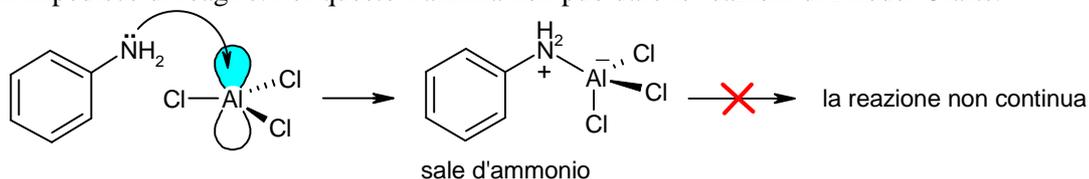


## Anilina e fenolo reagiscono col catalizzatore

Nelle reazioni di alogenazione, l'anilina reagisce direttamente con l'alogeno e non richiede l'aggiunta di un catalizzatore  $\text{AlCl}_3$ , anzi abbiamo visto che questa reazione è vigorosa e non controllabile.

Le reazioni di Friedel Crafts, invece, non procedono senza un catalizzatore acido di Lewis che è necessario per generare l'elettrofilo cationico che innesca la reazione.

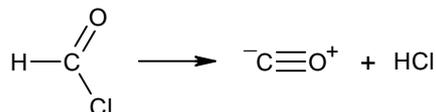
Poiché l'anilina è leggermente basica ( $\text{pK}_a$  4,6) e ha un doppietto di non legame, reagisce col catalizzatore  $\text{AlCl}_3$  formando il corrispondente sale d'ammonio. Questo ha una carica positiva sull'azoto e disattiva fortemente l'anello e gli impedisce di reagire. Per questo l'anilina non può dare le reazioni di Friedel Crafts.



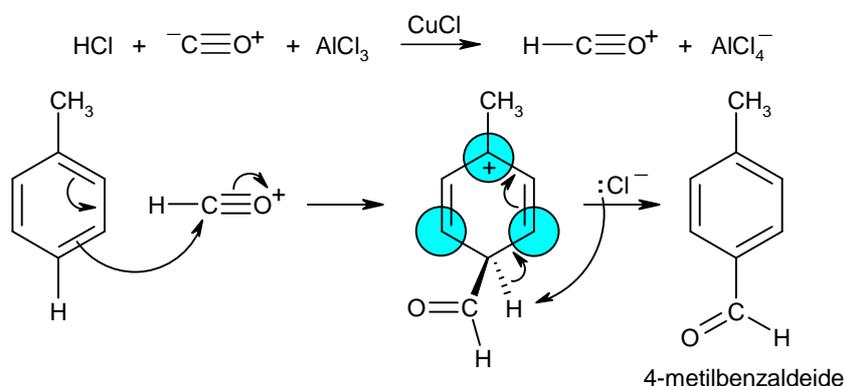
Il fenolo è meno basico dell'anilina e quindi si lega meno fortemente all'acido di Lewis, ma questo è sufficiente a renderlo meno reattivo al punto che reagisce alla stessa velocità del benzene non sostituito.

## Sintesi della benzaldeide

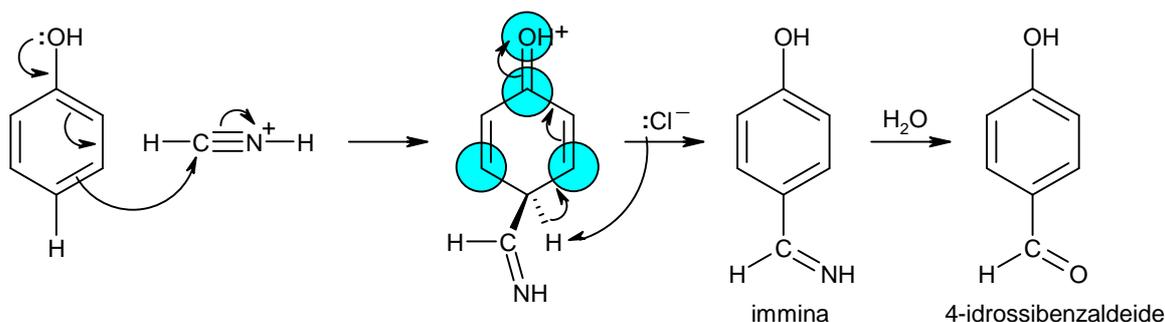
Il più piccolo chetone aromatico, ottenibile con l'acilazione di Friedel Crafts, è acetofenone che si ottiene col cloruro dell'acido acetico. Per la sintesi della benzaldeide si dovrebbe usare il cloruro dell'acido formico, ma questo è instabile perché si decompone in monossido di carbonio e  $\text{HCl}$ .



La benzaldeide può essere sintetizzata con la reazione di Gatterman-Kock, con una miscela di  $\text{CO}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{AlCl}_3$  e un co-catalizzatore  $\text{CuCl}$ . In queste condizioni si forma l'elettrofilo  $\text{HCO}^+$  per l'acilazione dell'anello.



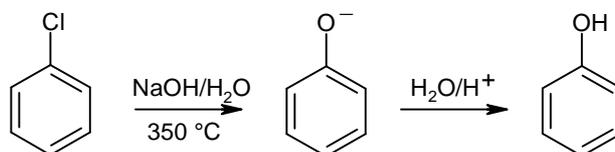
Con anelli attivati come il fenolo, si usa la reazione di Gatterman, cioè un acido di Lewis più blando come  $\text{ZnCl}_2$  e acido cianidrico protonato (al posto del  $\text{CO}$  protonato) generato con la seguente reazione:



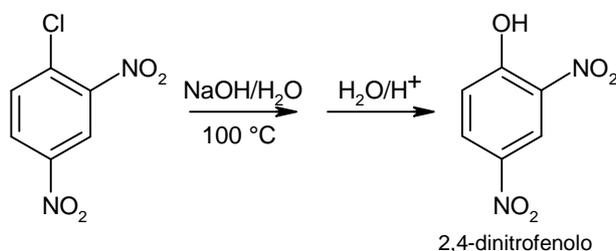
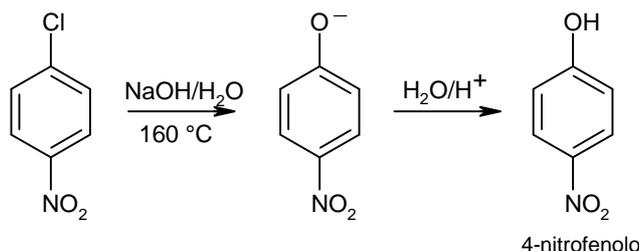
L'immina che si forma inizialmente viene facilmente idrolizzata ad aldeide.

## Sostituzione nucleofila aromatica

Finora abbiamo analizzato le reazioni di sostituzione elettrofila sugli anelli aromatici e abbiamo visto che avvengono con relativa facilità. Le reazioni opposte, di sostituzione nucleofila, invece, non avvengono sul benzene se non in condizioni estreme di temperatura. La seguente sintesi del fenolo avviene a 350°C ed è chiamata fusione alcalina.



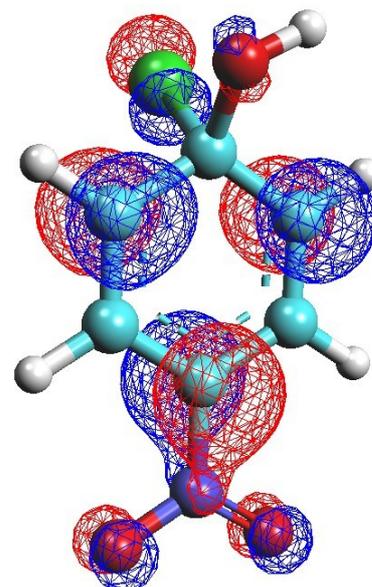
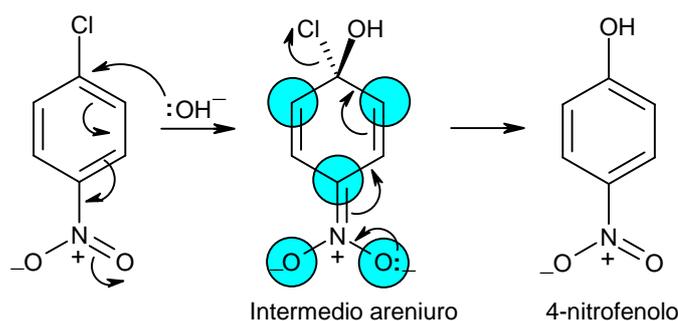
Questa reazione diventa più facile se il benzene è sostituito con gruppi elettronattrattori come il nitrogruppo.



La reazione è tanto più facile quanti più sono i gruppi elettronattrattori nelle posizioni orto e para, infatti, la sintesi del 2,4,6-trinitrofenolo avviene anche a temperatura ambiente.

Il meccanismo della reazione non è SN2, dato che non è possibile attaccare da dietro il legame C-Cl a causa dell'ingombro sterico dell'anello. Non può nemmeno essere SN1 a causa dell'instabilità della carica positiva sull'orbitale sp<sup>2</sup> fenilico (vedremo più avanti che il meccanismo SN1 si può realizzare solo nei sali di diazonio dove il gruppo uscente N<sub>2</sub> è super stabile).

Il meccanismo di queste reazioni è di addizione-eliminazione e si può realizzare più facilmente se il gruppo sostituito è elettron-attrattore e consente agli elettroni di uscire dall'anello per risonanza.

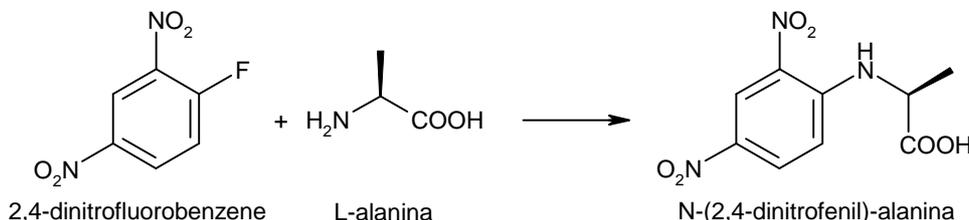


La **carica negativa** extra dell'intermedio areniuro è distribuita per risonanza nelle posizioni orto e para rispetto al C che sta reagendo ed inoltre si può trovare sui due ossigeni del nitrogruppo. Queste 5 posizioni sono evidenziate nella figura qui sopra con dei cerchi, inoltre coincidono con i lobi dell'orbitale HOMO, l'orbitale pieno di più alta energia, mostrato qui a fianco.

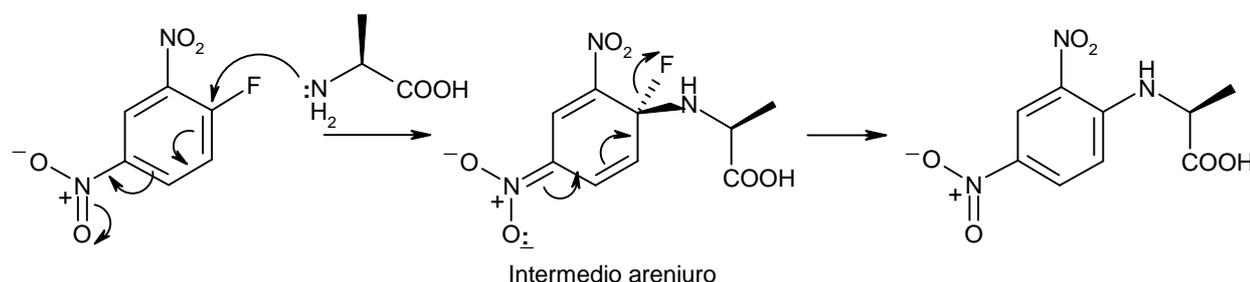
La carica negativa è stata disegnata nella posizione più stabile: sull'ossigeno del nitrogruppo.

Il nucleofilo, oltre all'idrossido, può essere un alcossido, un'ammina o cianuro. Il sostituito, oltre al nitrogruppo, può essere il carbonile di aldeidi e chetoni o un nitrile e deve essere in posizione orto o para rispetto all'alogeno che viene sostituito.

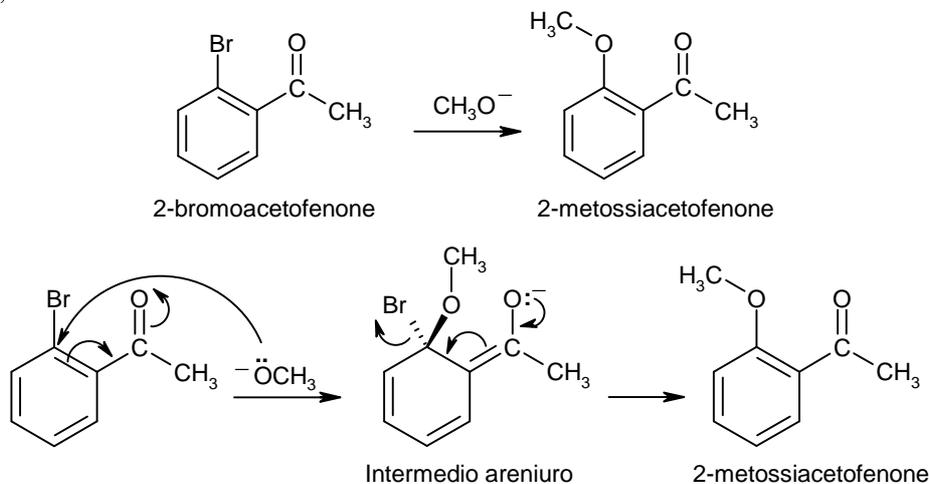
Il gruppo uscente deve essere un alogenuro, e il fluoro è di gran lunga il migliore seguito da cloro, bromo e iodio. Il fluoro è favorito perché facilita il primo passaggio (lento) a causa della sua forte elettronegatività. Nelle reazioni SN2, invece, il fluoro non è un buon gruppo uscente a causa della non grande stabilità di F<sup>-</sup> (HF non è un acido forte, ha pK<sub>a</sub> 3,2). Nelle reazioni SN2, l'alogenuro deve uscire nel passaggio lento della reazione. A questo proposito va ricordata la reazione di Sanger che con 2,4-dinitrofluorobenzene lega 2,4-dinitrobenzene al gruppo amminico dell'amminoacido N-terminale di una proteina. Questa strategia ha permesso a Sanger di individuare la sequenza completa di amminoacidi dell'insulina. Qui vediamo la reazione di Sanger applicata all'amminoacido L-alanina.



Il meccanismo della reazione è il seguente:

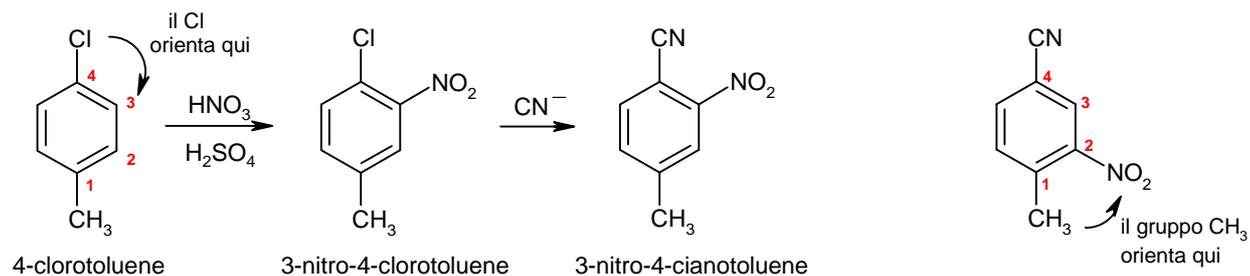


In quest'altro esempio vediamo un diverso gruppo elettronattrattore, il gruppo acetile, e un diverso nucleofilo, il gruppo metossido, che realizzano la reazione di sostituzione nucleofila aromatica.



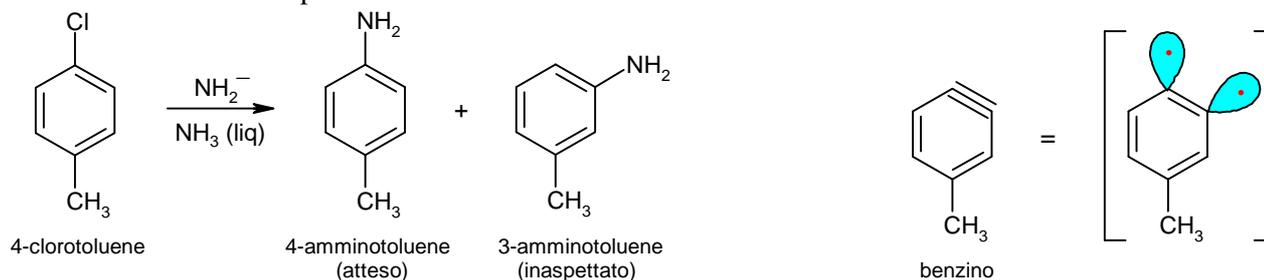
Un altro esempio interessante è mostrato nella seguente reazione con la quale si ottiene la sintesi di un composto, 3-nitro-4-cianotoluene, che non è sintetizzabile per nitratura diretta a partire dal 4-cianotoluene dato che questo orienterebbe la nitratura in posizione 2 per l'influenza del gruppo CH<sub>3</sub> orto-para orientante.

L'attacco alla posizione 3 dell'anello è reso possibile da un atomo di cloro, un orto-para orientante più forte del metile, che alla fine viene sostituito dal gruppo ciano con una reazione di sostituzione nucleofila aromatica.



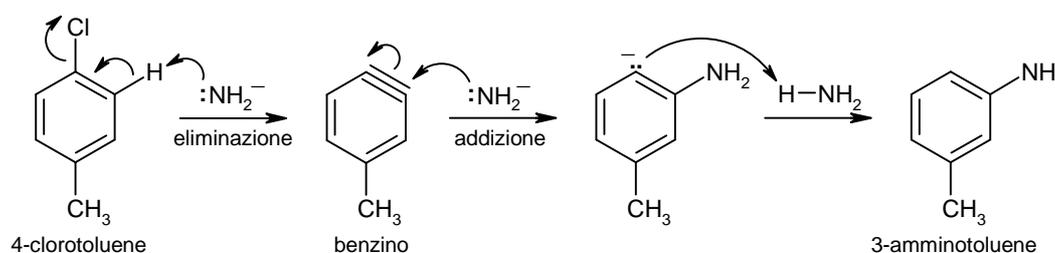
## Reazioni con il benzino come intermedio

Quando un alogenuro aromatico non viene messo a reagire con un nucleofilo, ma con una base molto forte, come la sodioamide, lo ione *terz*butossido o un carbanione, si ottiene, oltre al normale prodotto di sostituzione nucleofila aromatica, **anche un prodotto inaspettato**, che ci fa capire che la reazione procede con un meccanismo diverso dal precedente.

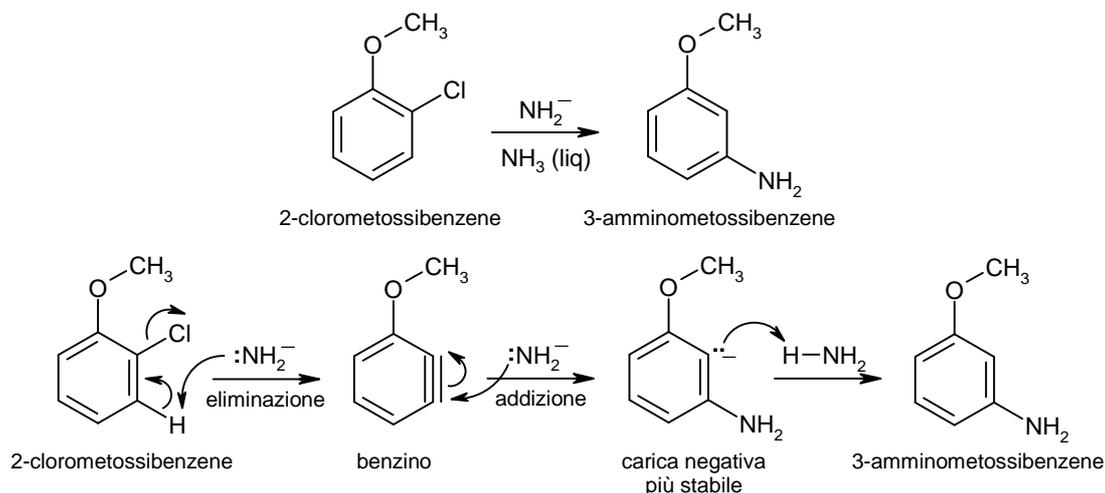


Il meccanismo di reazione che spiega come si formano i prodotti osservati è di eliminazione-addizione.

Per prima cosa la sodioamide  $\text{NH}_2^-$ , grazie alla sua grande forza basica ( $\text{pK}_a$  36), strappa  $\text{H}^+$  ed elimina  $\text{HCl}$  formando un intermedio con un triplo legame che per questo è chiamato benzino. Il triplo legame del benzino è molto instabile (vedi figura qui sopra) perchè è realizzato dai lobi  $\text{sp}^2$  semipieni di due carboni adiacenti che si sovrappongono molto poco. Nella seconda parte della reazione  $\text{NH}_2^-$  attacca il triplo legame appena formato e si somma indifferentemente ad uno dei due carboni del triplo legame. Qui sotto è mostrato l'attacco al carbonio di destra che porta al prodotto inaspettato, 3-amminotoluene. Se, invece,  $\text{NH}_2^-$  attacca l'altro carbonio del triplo legame si forma il prodotto atteso, 4-amminotoluene.



Se i due capi del triplo legame sono diversi, come nell'esempio seguente, la reazione può riservare ulteriori sorprese, infatti non si forma il prodotto atteso, 2-amminometossibenzene, ma solo 3-amminometossibenzene.



La reazione procede in questo modo sia per motivi elettronici che sterici.

La prima molecola di sodioamide elimina  $\text{HCl}$  formando il benzino.

La seconda molecola di sodioamide attacca il benzino in posizione **meta** perchè così la carica negativa si forma in orto e può essere stabilizzata per effetto induttivo grazie all'elettronegatività dell'ossigeno adiacente.

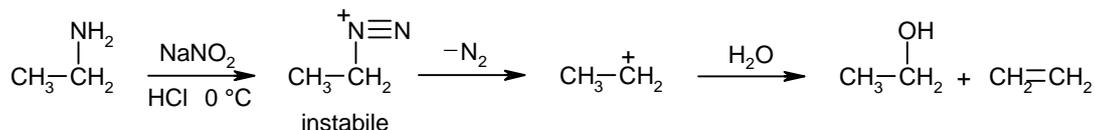
La seconda sodioamide attacca il benzino in **meta** anche perchè l'attacco in orto è disturbato dall'ingombro sterico del gruppo  $\text{OCH}_3$ .

Questa reazione è interessante perchè forma un prodotto con due gruppi orto-para orientanti che si trovano in posizione meta. Per ottenere lo stesso risultato si sarebbe dovuta usare una via più complessa di reazioni che coinvolge i sali di diazonio.

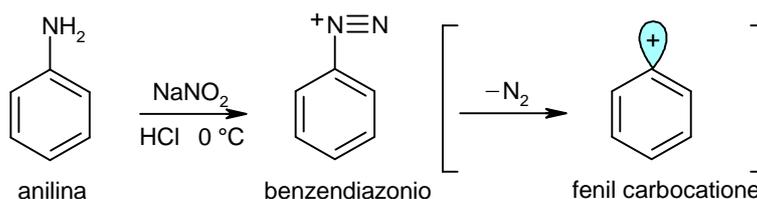
## Sali di diazonio

I sali di diazonio si formano per trattamento di un'ammina con acido nitroso in ambiente acido tra 0° e 5 °C.

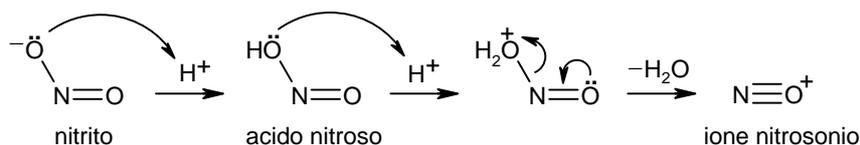
**I sali di diazonio alchilici** sono instabili, perdono spontaneamente N<sub>2</sub> formando un carbocatione che in acqua diventa un alcol (SN1) o un alchene (E1).



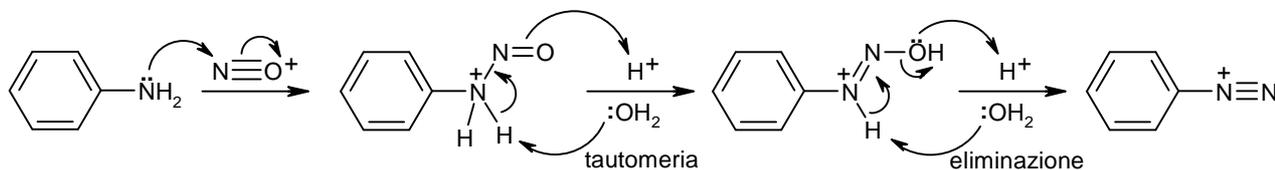
**I sali di diazonio aromatici** sono leggermente più stabili a causa di un parziale doppio legame tra azoto e anello e perchè il carbocatione fenilico che formerebbero perdendo N<sub>2</sub> è molto instabile, dato che ospita la carica + su un orbitale sp<sup>2</sup>. I sali di diazonio non possono essere isolati perchè, a secco, sono esplosivi (la perdita di N<sub>2</sub> provoca un forte aumento di volume), quindi vengono fatti reagire direttamente nello stesso ambiente di reazione.



Questa reazione è promossa dallo ione nitrosonio NO<sup>+</sup> (isoelettronico di N<sub>2</sub>, CO e CN<sup>-</sup>) che si forma per disidratazione dell'acido nitroso.



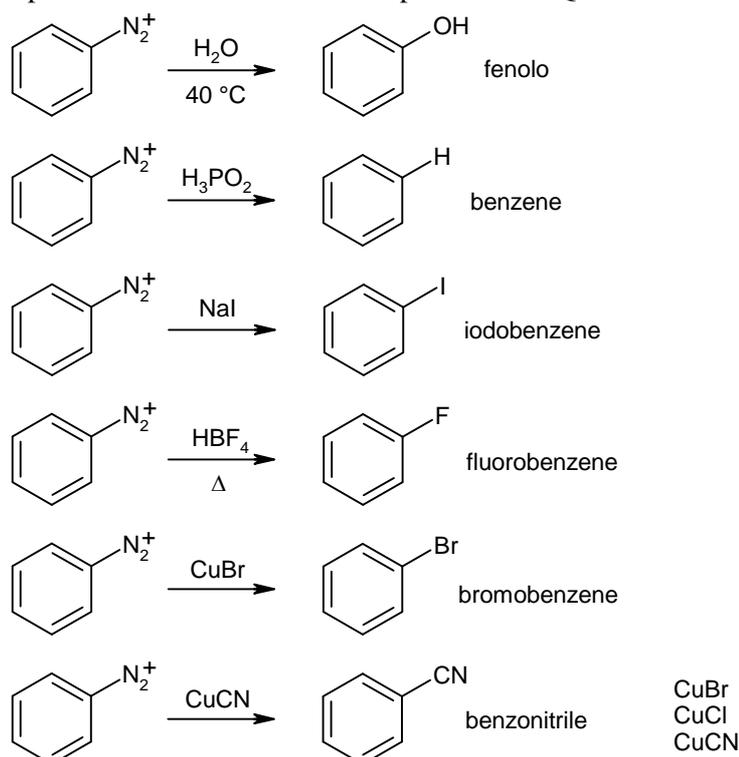
Lo ione nitrosonio reagisce con l'azoto dell'anilina producendo un composto che dopo una tautomeria perde acqua formando il sale di diazonio.



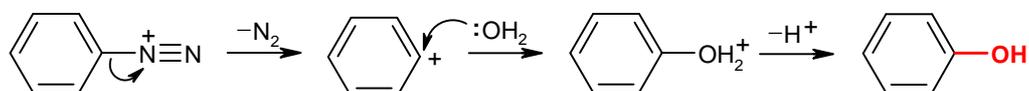
Il sale di diazonio può dare due tipi di reazioni, sostituzione dell'azoto o accoppiamento con anelli aromatici molto reattivi che produce azocomposti colorati.

## Sostituzione dei sali di diazonio

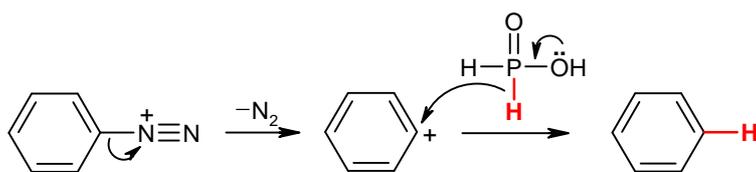
L'azoto  $N_2$  dei sali di diazonio può essere sostituito in molti modi diversi e questo permette di ottenere una serie di prodotti difficilmente ottenibili per altra via. Qui elenchiamo le principali reazioni.



La più semplice reazione di sostituzione dei sali di diazonio è quella con acqua, che si ottiene per semplice riscaldamento della miscela di reazione, e produce fenolo. Il meccanismo della reazione è  $S_N1$ , cioè l'uscita di azoto forma il catione fenilico e poi questo reagisce con acqua.



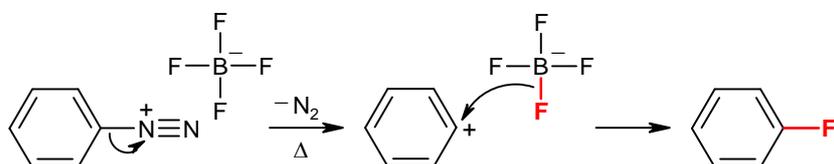
Nella seconda reazione, l'azoto  $N_2$  viene sostituito da un atomo di idrogeno per reazione con  $\text{H}_3\text{PO}_2$  acido ipofosforoso, una molecola blandamente riducente capace di cedere ioni idruro  $\text{H}^-$  al catione fenilico.



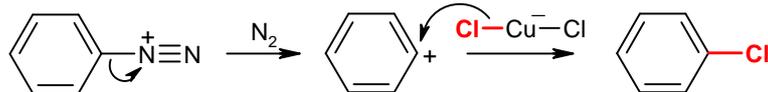
La sintesi di iodobenzene si ottiene per reazione con uno ioduro  $\text{NaI}$  sfruttando il buon carattere nucleofilo di  $\text{I}^-$ . Data la poca reattività di  $\text{I}_2$  nelle normali reazioni di sostituzione elettrofila aromatica, lo iodobenzene è sintetizzato con questa reazione anche a livello industriale.



Anche la sintesi diretta di fluorobenzene non è possibile con  $\text{F}_2$  (troppo reattivo), quindi la sintesi via sali di diazonio è molto importante. Il sale di tetrafluoroborato può essere essiccato perchè, unico tra i sali di diazonio, non è esplosivo. Un blando riscaldamento del sale anidro produce la sostituzione con fluoro.



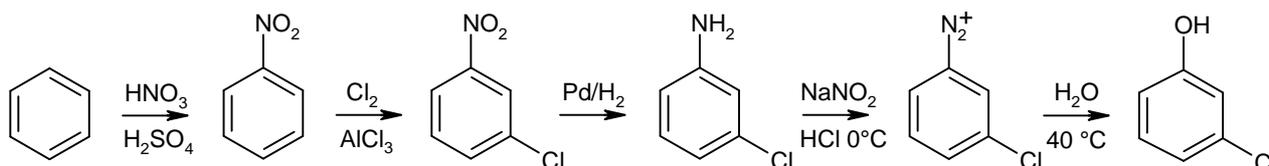
La reazione con i sali rameosi di bromo, cloro, o cianuro è nota come reazione di **Sandmeyer** e permette di introdurre in anello Br, Cl o CN al posto dell'azoto del sale di diazonio. Si pensa che la reazione proceda attraverso un complesso del  $\text{Cu}^+$  con due anioni, cioè formando specie come  $\text{CuCl}_2^-$  in grado di cedere ioni  $\text{Cl}^-$ .



Seguono alcuni esempi di reazioni che possono essere eseguite via sali di diazonio.

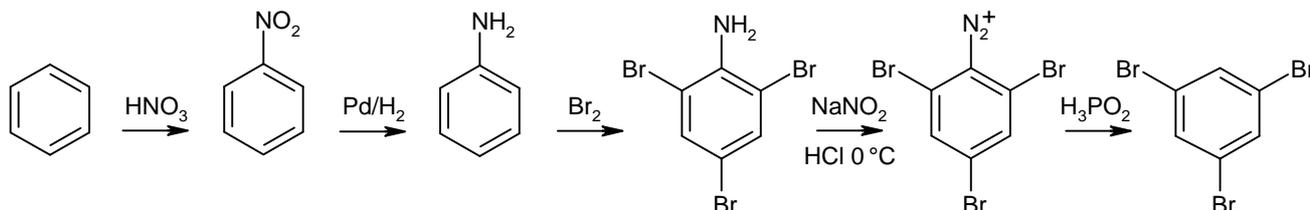
In questa reazione vogliamo trasformare il benzene in 3-clorofenolo, una molecola con i sostituenti in posizione meta che non si può preparare direttamente perchè entrambi i sostituenti sono o/p orientanti.

Per risolvere il problema, si introduce nell'anello un nitrogruppo che orienta in meta la clorurazione, poi, via sali di diazonio, si sostituisce il nitrogruppo con un OH.



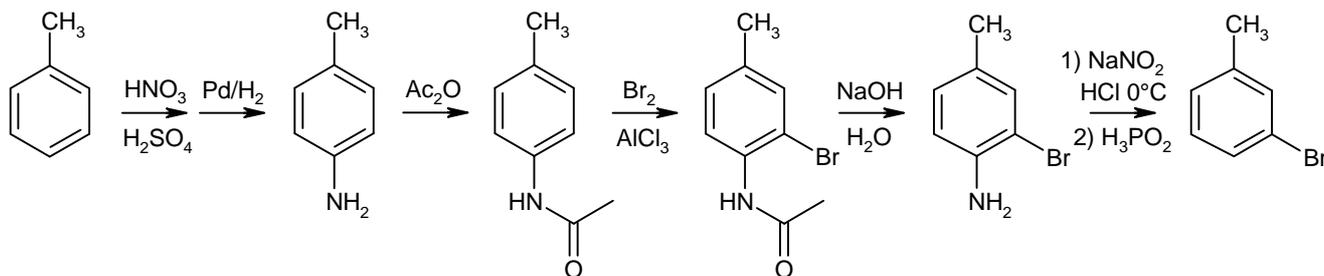
Nella prossima reazione vogliamo trasformare il benzene in 1,3,5-tribromobenzene, anche questa molecola ha i sostituenti in posizione meta e non si può preparare direttamente perchè tutti i sostituenti sono o/p orientanti.

Per risolvere il problema, si introduce nell'anello un gruppo amminico che orienta la bromurazione nelle tre posizioni orto e para. Il gruppo amminico, poi, viene fatto sparire sostituendolo con idrogeno, via sali di diazonio.



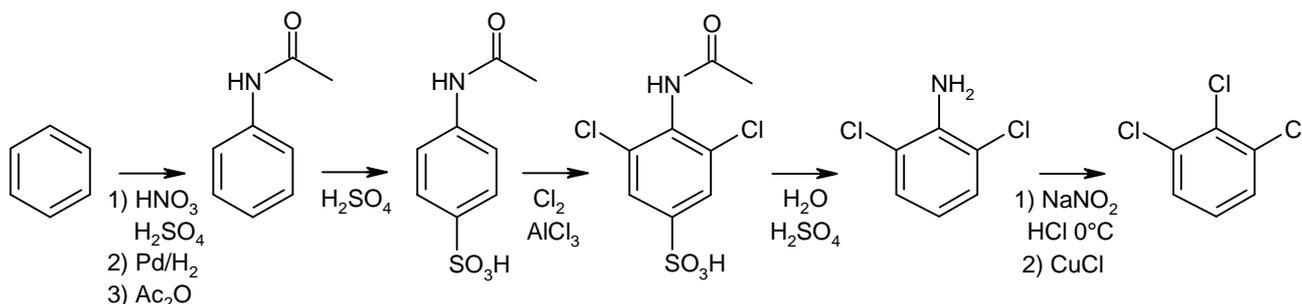
Nella prossima reazione vogliamo trasformare il toluene in 3-bromotoluene. Non si può eseguire una bromurazione diretta perchè il gruppo metilico del toluene è o/p orientante.

Per risolvere il problema, si introduce un gruppo acetilammidico in posizione para. Questo ha un potere di orientazione maggiore del metile e dirige la bromurazione in orto, alla fine viene fatto sparire sostituendo l'azoto con un atomo di idrogeno, via sali di diazonio.



Nella reazione che segue, vogliamo trasformare il benzene in 1,2,3-triclorobenzene. Non si possono eseguire tre clorurazioni dirette perchè gli atomi di cloro sono o/p orientanti.

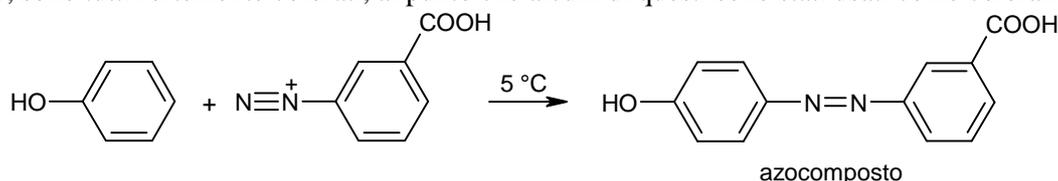
Per risolvere il problema usiamo l'azoto dell'acetammide come gruppo orientante per introdurre i due atomi di cloro in orto rispetto all'azoto. Per evitare la clorurazione in posizione para proteggiamo questa posizione con una solfonazione sapendo che il gruppo solfonico alla fine può essere eliminato. Per concludere la reazione, sostituiamo l'azoto, che ha diretto la reazione di alogenazione, con un cloro, via sali di diazonio.



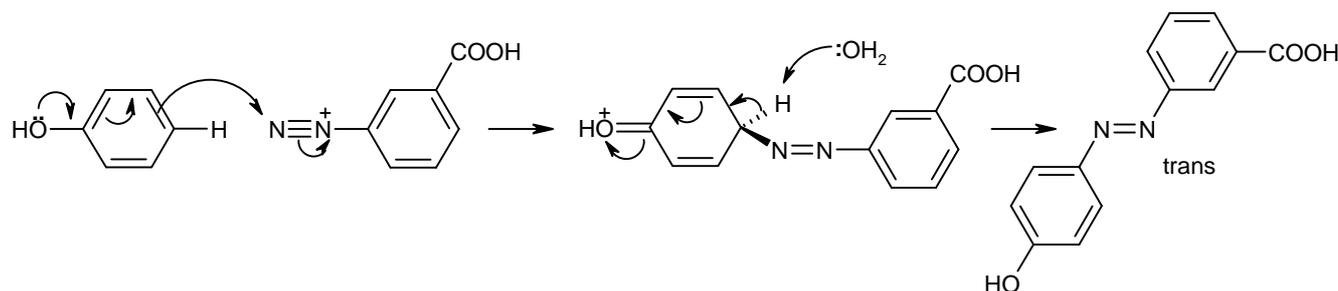
## Accoppiamento dei sali di diazonio

I sali di diazonio sono dei cationi e come tali possono reagire con i composti aromatici per dare reazioni di sostituzione elettrofila aromatica, come le reazioni studiate prima di clorurazione, nitratura, solfonazione, ecc. Dato, però, che i sali di diazonio si decompongono a temperatura ambiente, devono essere fatti reagire a bassa temperatura, appena sopra 0°C. In queste condizioni i sali di diazonio reagiscono solo con i composti aromatici più reattivi come anilina e fenolo.

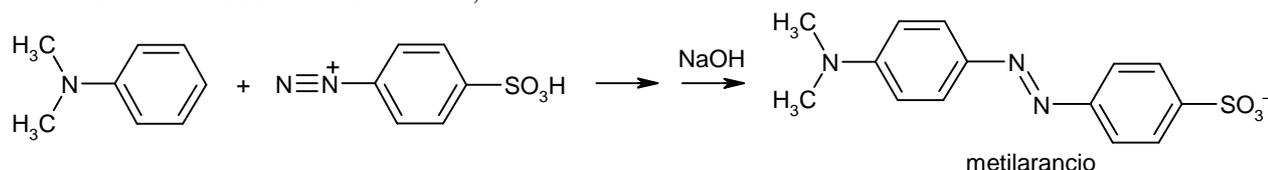
I prodotti della reazione sono chiamati azocomposti, e, poichè possiedono un sistema di elettroni  $\pi$  coniugati molto esteso, sono tutti fortemente colorati, al punto che alcuni di questi sono stati usati come coloranti.



Il fenolo reagisce col sale di diazonio in posizione para e forma in maggior quantità l'isomero trans, più stabile.

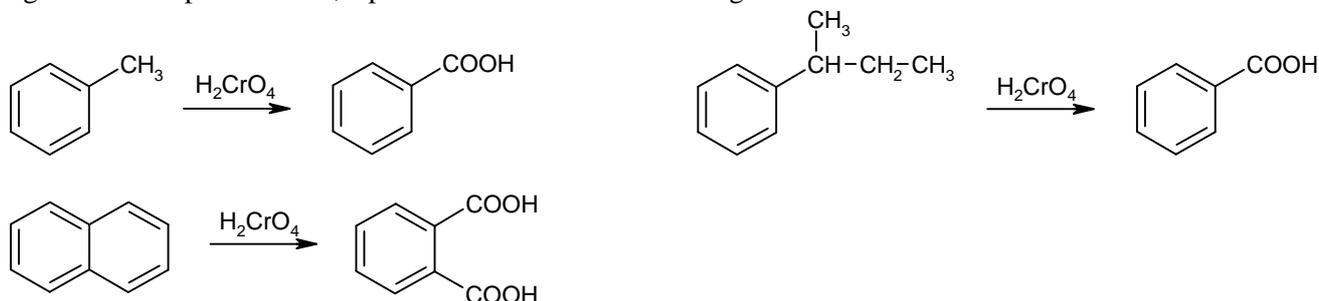


Il metilarancio, il noto indicatore acido-base, viene preparato con una reazione di accoppiamento del sale di diazonio dell'acido solfanilico con la N,N-dimetilanilina.



## Ossidazione

Il benzene non è facilmente ossidabile, per questo, nel tentativo di eliminarlo rendendolo solubile in acqua, il nostro corpo lo trasforma in intermedi molto reattivi che possono reagire con le proteine e anche col DNA. Questa è la ragione dell'azione cancerogena del benzene e di molti suoi derivati non facilmente ossidabili, il più famoso dei quali è il benzo-a-pirene. I derivati alchilati del benzene, invece, si ossidano regolarmente con  $H_2CrO_4$  o  $KMnO_4$  formando residui di acido benzoico. Non importa quale catena sia legata all'anello, questa viene sempre degradata a semplice COOH, a patto che ci sia almeno un idrogeno sul carbonio benzilico.

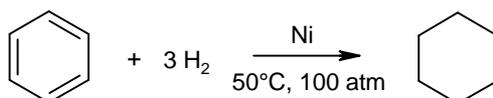


Se il carbonio benzilico è privo di idrogeni, l'ossidazione non ha luogo.

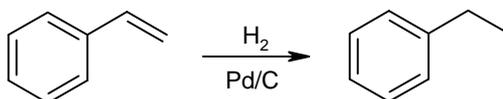


## Riduzione

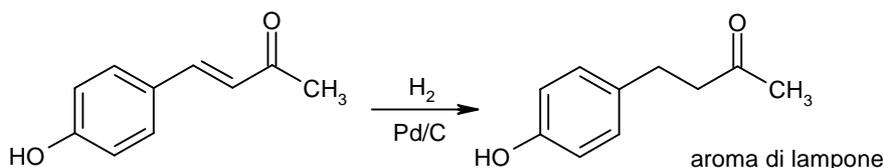
La riduzione del benzene non è facile data la stabilità della molecola e può essere realizzata solo ad alta pressione di idrogeno  $H_2$  e usando catalizzatori come Ni, Pd o Pt.



Per questo motivo, in condizioni più blande, si può ridurre solo il sostituente in modo selettivo senza ridurre l'anello benzenico. Vediamo qui la riduzione dello stirene.

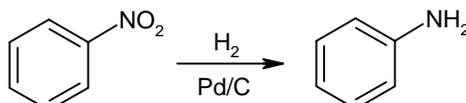


Nell'esempio seguente vediamo la riduzione di un doppio legame coniugato con l'anello e col carbonile. Usando  $H_2/Pd/C$  la riduzione non coinvolge né l'anello aromatico né il chetone.



Un'altra riduzione importante è quella del nitrobenzene per ottenere anilina. Anche qui la riduzione più conveniente è con  $H_2/Pd/C$  dato che alla fine i prodotti possono essere separati per semplice filtrazione.

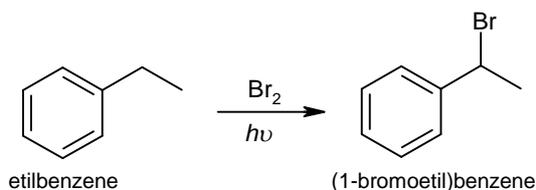
Una via di riduzione alternativa con  $\text{SnCl}_2$  è meno utilizzata per la tossicità dello stagno.



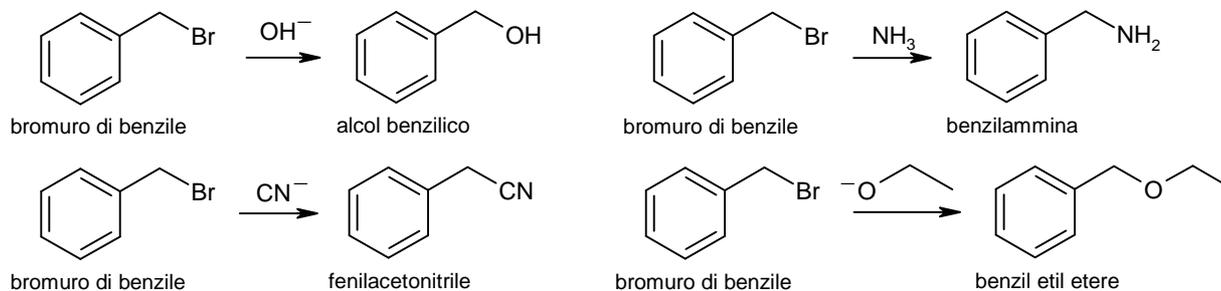
## Altre trasformazioni dei derivati del benzene

Abbiamo visto che per alogenare un anello aromatico, lo si deve far reagire con  $\text{Br}_2/\text{AlCl}_3$ .

Se, invece, si vuole che l'alogenazione vada sulla catena alchilica legata all'anello, si devono utilizzare condizioni radicaliche cioè  $\text{Br}_2/h\nu$  o calore e si avrà alogenazione soprattutto nella posizione benzilica.



Con reazioni di sostituzione nucleofila  $\text{S}_\text{N}2$ , dal bromuro benzilico si possono ottenere una serie di altri prodotti.



Se, invece della sostituzione, si vuole ottenere un'eliminazione, bisogna usare una base forte, ma stericamente ingombrata come lo ione terzbutossido. Lo vediamo in questa sintesi dello stirene.

