

## Reattività del Benzene

- **Sostituzione elettrofila aromatica: Il meccanismo generale**
- **Alogenazione, Nitrazione e solfonazione, alchilazione e acilazione di Friedel-Crafts**
- **Benzeni sostituiti, Sostituzione elettrofila aromatica dei benzeni sostituiti**
- **Perché i sostituenti attivano/disattivano un anello benzenico; Effetti di orientamento, Benzeni disostituiti**
- **Sintesi di derivati del benzene**
- **Sostituzione aromatica nucleofila**
- **Alogenazione di alchilbenzeni**
- **Ossidazione e riduzione dei benzeni sostituiti**
- **Sali di diazonio e coloranti azoici**
- **Sintesi multistep**

Il benzene ha sei elettroni  $\pi$  delocalizzati in sei orbitali  $\pi$  che si sovrappongono sopra e sotto il piano dell'anello. Questi elettroni  $\pi$  rendono ricco di elettroni l'anello benzenico, per cui il benzene reagisce con gli elettrofili.

- Poiché i sei elettroni  $\pi$  del benzene soddisfano la regola di Hückel, il benzene è particolarmente stabile. Sono quindi favorite le reazioni che mantengono intatto l'anello aromatico.

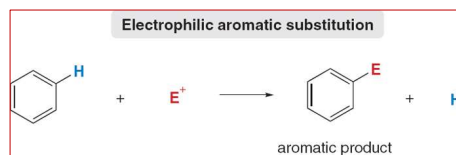
Immagini slides da J.G. Smith,  
Organic Chemistry, V Ed,  
McGrawHill Education

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

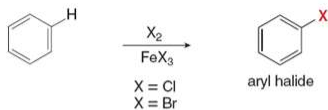
1

1

## Sostituzioni Elettrofile Aromatiche



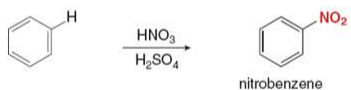
**Reaction**  
[1] Halogenation—Replacement of H by X (Cl or Br)



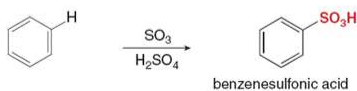
**Electrophile**



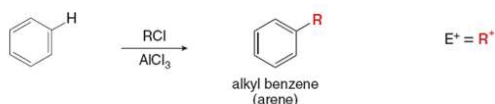
[2] Nitration—Replacement of H by  $\text{NO}_2$



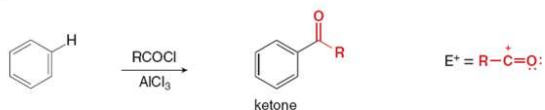
[3] Sulfonation—Replacement of H by  $\text{SO}_3\text{H}$



[4] Friedel-Crafts alkylation—Replacement of H by R



[5] Friedel-Crafts acylation—Replacement of H by RCO

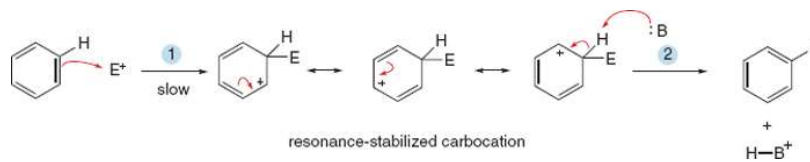


2

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

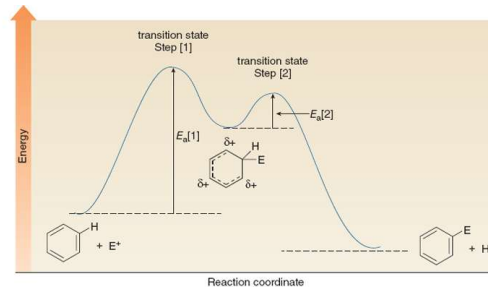
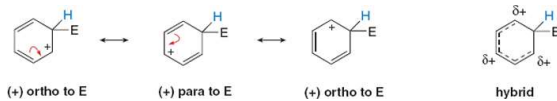
2

## Sostituzioni Elettrofile Aromatiche: meccanismo



- 1 L'aggiunta di  $E^+$  forma un nuovo legame C-E e un carbocatione stabilizzato per risonanza. Questo è il *rate determining step*
- 2 Una base rimuove il protone sul carbonio legato all'elettrofilo, riformando l'anello aromatico.

### Carbocatione stabilizzato per risonanza

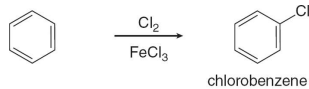


- The mechanism has two steps, so there are two energy barriers.
- Step [1] is rate-determining; its transition state is at higher energy.

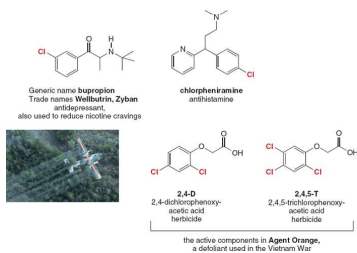
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

3

## Sostituzioni Elettrofile Aromatiche: Alogenazioni



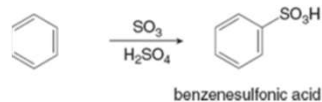
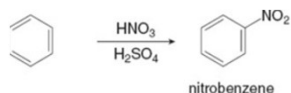
- 1 La reazione acido-base di Lewis di  $Br_2$  con  $FeBr_3$  genera  $Br_2-FeBr_3$
- 2 L'aggiunta dell'elettrofilo forma un nuovo legame C-Br e un carbocatione stabilizzato per risonanza.
- 3  $FeBr_4^-$  rimuove il protone sul carbonio legato all'elettrofilo, riformando l'anello aromatico. Il catalizzatore acido di Lewis  $FeBr_3$  viene rigenerato per un altro ciclo di reazione



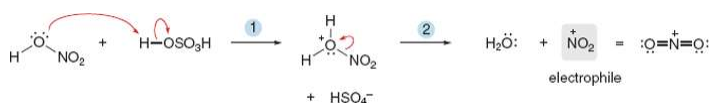
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

4

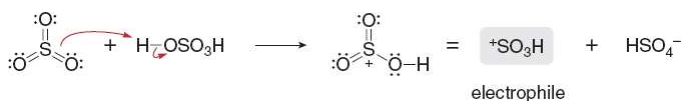
## Sostituzioni Elettrofile Aromatiche: Solfonazioni e Nitrazioni



### Nitrazione: Formazione dello ione nitronio ( $^+\text{NO}_2$ )



### Solfonazione: Formazione dello ione $^+\text{SO}_3\text{H}$



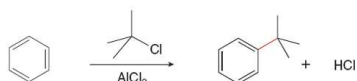
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

5

5

## Sostituzioni Elettrofile Aromatiche: Alchilazione di Friedel-Crafts

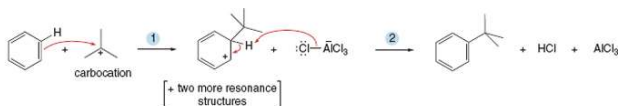
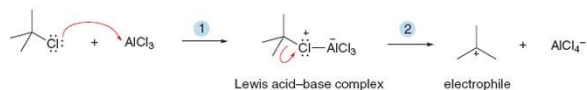
Friedel-Crafts alkylation



Possibility [1] For  $\text{CH}_3\text{Cl}$  and  $1^\circ$  RCl



Possibility [2] For  $2^\circ$  and  $3^\circ$  RCl



- 1 Addition of the carbocation electrophile forms a new carbon-carbon bond.
- 2  $\text{AlCl}_4^-$  removes a proton on the carbon bearing the new substituent to re-form the aromatic ring.

1 Con  $\text{CH}_3\text{Cl}$  e RCl primari, il complesso acido-base di Lewis stesso funge da elettrofilo per la sostituzione aromatica elettrofila.

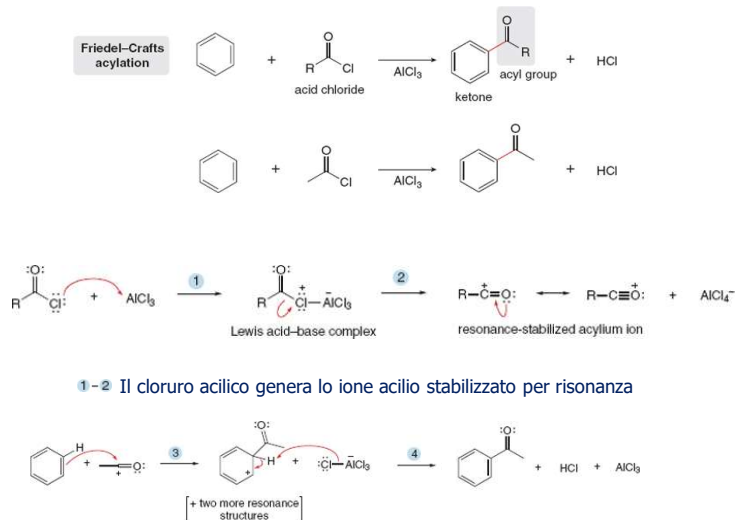
2 Con RCl secondari e terziari, il complesso acido-base di Lewis reagisce ulteriormente per fornire un carbocatione, che funge da elettrofilo. La formazione di carbocatione si verifica solo con cloruri alchilici secondari e terziari

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

6

6

## Sostituzioni Elettrofile Aromatiche: Acilazioni di Friedel-Crafts



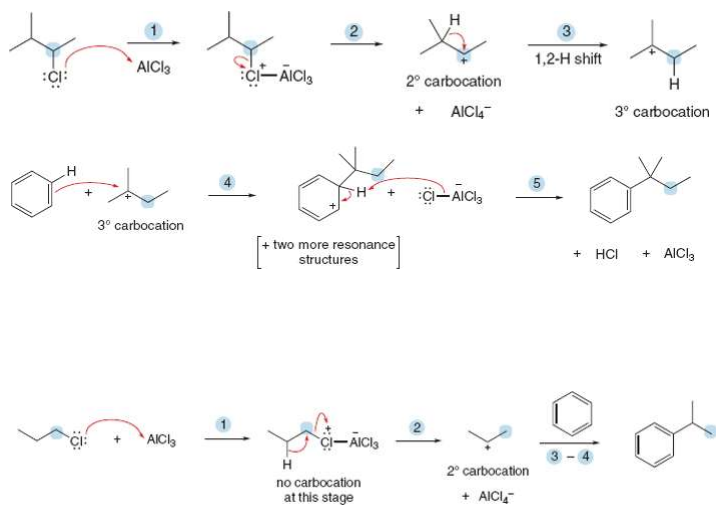
3 4 Lo ione acilio è l'elettrofilo, genera l'intermedio stabilizzato per risonanza, che poi evolve a prodotto.

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

7

7

## Alchilazione di Friedel-Crafts e riarrangiamenti

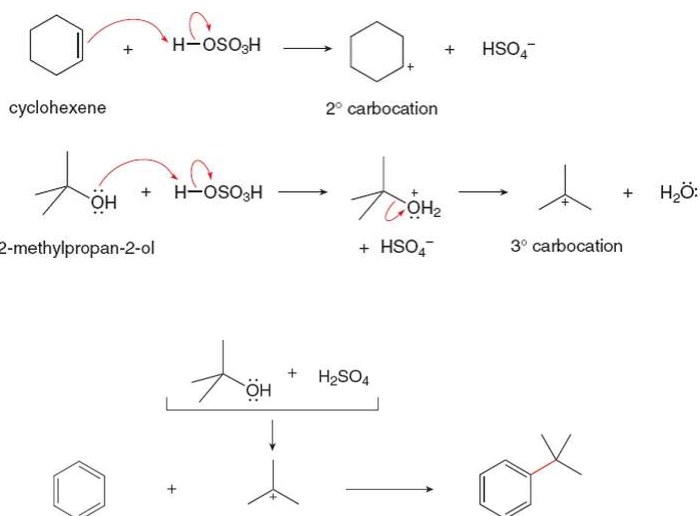


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

8

8

## Alchilazione di Friedel-Crafts con altri reagenti alcoli/alcheni

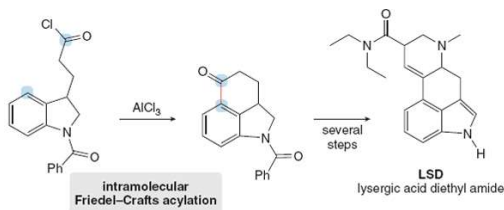
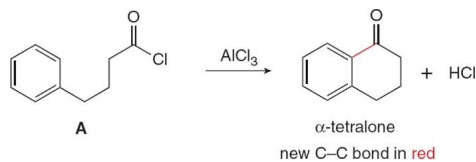


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

9

9

## Acilazione di Friedel-Crafts intramolecolari



- Intramolecular Friedel-Crafts acylation at the labeled carbons formed a product containing a new six-membered ring, which was converted to LSD in several steps.
- LSD was first prepared by Swiss chemist Albert Hoffman in 1938 from a related organic compound isolated from the ergot fungus that attacks rye and other grains. Ergot has a long history as a dreaded poison, affecting individuals who become ill from eating ergot-contaminated bread. The hallucinogenic effects of LSD were first discovered when Hoffman accidentally absorbed a small amount of the drug through his fingertips.



Ergot-infected grain, the source of lysergic acid

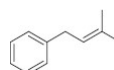
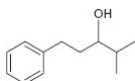
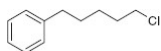
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

10

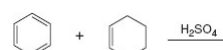
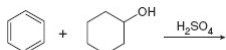
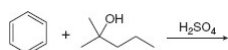
10

## Esercizi

Disegna il prodotto di alchilazione intramolecolare formato da ciascuno dei seguenti reagenti. (Attenzione ai riarrangiamenti!)



Scrivere il prodotti delle seguenti reazioni:



Quali dei seguenti alogenuri non è reattivo nei confronti della reazione di alchilazione di Friedel-Crafts?



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

11

11

## Sostituzione elettrofile aromatiche: benzeni sostituiti

### Effetto dei sostituenti:

**Effetti induttivi:** Gli atomi più elettronegativi del carbonio, inclusi N, O e X, allontanano la densità elettronica dal carbonio e mostrano quindi un effetto induttivo di ritiro degli elettroni (electron withdrawing inductive effect)

**I gruppi alchilici polarizzabili donano densità di elettroni e quindi mostrano un effetto induttivo di donazione di elettroni (electron-donating inductive effect).**

**Effetti di risonanza:** Un effetto di risonanza è la donazione di elettroni quando le strutture di risonanza inseriscono una carica negativa sui carboni dell'anello benzenico (EDG)

**Un effetto di risonanza è il ritiro degli elettroni quando le strutture di risonanza inseriscono una carica positiva sui carboni dell'anello benzenico (EWG)**

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

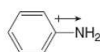
12

12

## Sostituzione elettrofila aromatica: benzeni sostituiti

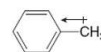
### Effetti induttivi:

Electron-withdrawing inductive effect



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

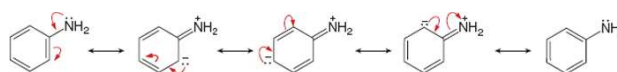
Electron-donating inductive effect



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

### Effetti di risonanza:

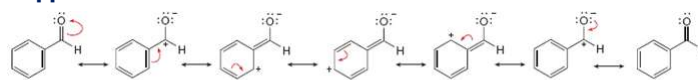
#### Gruppi elettron-donatori



aniline

Three resonance structures place a (-) charge on atoms in the ring.

#### Gruppi elettron-attrattori



benzaldehyde

Three resonance structures place a (+) charge on atoms in the ring.

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

13

13

## Sostituzione elettrofila aromatica: effetti induttivi/risonanza

Per prevedere se un benzene sostituito è più o meno ricco di elettroni del benzene stesso, dobbiamo considerare il bilancio netto sia degli effetti induttivi che di risonanza.

**Un gruppo alchile è un gruppo donatore di elettroni e un alchilbenzene è più ricco di elettroni del benzene**



Z = N, O, X

Induction and resonance have opposite effects.

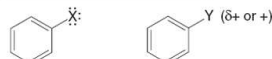
- Z inductively **withdraws** electron density.
- Z **donates** electron density by resonance.

Electron-donating groups

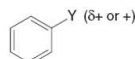


R = alkyl

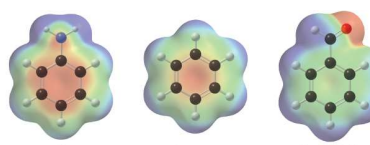
Electron-withdrawing groups



X = halogen



Y ( $\delta+$  or +)



Increasing electron density in the benzene ring

- The  $\text{NH}_2$  group donates electron density, making the benzene ring more electron rich (redder), whereas the  $\text{CHO}$  group withdraws electron density, making the benzene ring less electron rich (greener).

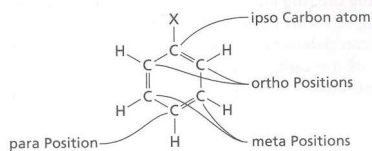
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

14

14

## Sostituzioni elettrofile aromatiche di benzene derivati

Per i derivati del benzene le posizioni non sono più equivalenti e quindi la sostituzione elettrofila aromatica porta ad ottenere miscele di isomeri costituzionali.



Alcuni sostituenti **attiveranno** e altri **disattiveranno** il substrato, oltre a dirigere in specifiche posizioni la sostituzione. L'influenza dipende da tre fattori principali:

**Effetti sterici:** è più importante per gli orto/para attivatori e favoriscono la formazione del prodotto para-sostituito

**Effetti induttivi:** la maggior parte degli eteroatomi sono più elettronegativi del carbonio, rimuovono densità di carica dal benzene e lo disattivano nei confronti degli elettrofili

**Effetti di risonanza:** stabilizzano il sistema  $\Pi$  o possono stabilizzare o destabilizzare l'intermedio carbocationico

15

2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

15

Reactivity profiles of toward electrophilic aromatic substitution.

Section	X	Reactivity effect of X versus X = H <sup>a</sup>	Position of substitution	Electronic factors influencing reactivity
17.3b	—alkyl	Activating	ortho/para	Inductive only
17.3c	 (Y = H, alkyl, aryl, —COR)	Activating	ortho/para	Resonance > inductive
17.3d	—X (X = Cl, Br, I)	Deactivating	ortho/para	Inductive > resonance
17.3e	 (Y = H, OH, OR, alkyl, aryl)	Deactivating	meta	Resonance = inductive
17.3e	 (R = H, alkyl, aryl)	Deactivating	meta	Inductive only

<sup>a</sup>A substituted benzene derivative with an activating group will react faster than benzene. A derivative with a deactivating group will react more slowly.

16

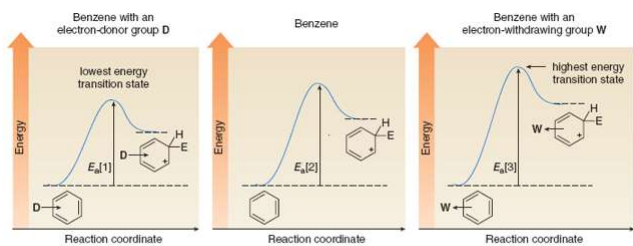
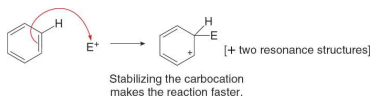
2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

16



**La presenza di sostituenti rende il derivato del benzene più o meno reattivo del benzene stesso: perché? La reazione di sostituzione avviene in posizioni particolari dell'anello?**

**Più stabile è il carbocatione, minore sarà l'energia dello stato di transizione che lo forma e più veloce sarà la reazione (Postulato di Hammond).**



- Electron-donor groups D stabilize the carbocation intermediate, lower the energy of the transition state, and increase the rate of reaction.
- Electron-withdrawing groups W destabilize the carbocation intermediate, raise the energy of the transition state, and decrease the rate of reaction.

**I gruppi donatori di elettroni stabilizzano il carbocatione e attivano un anello benzenico verso l'attacco elettrofilo. Tutti gli attivatori sono gruppi R o hanno un atomo di N o O con una coppia solitaria legata direttamente all'anello benzenico**

**I gruppi elettron attrattori destabilizzano il carbocatione e disattivano l'anello benzenico verso l'attacco elettrofilo. Tutti i gruppi disattivanti sono alogeni o hanno un atomo con una carica positiva totale o parziale legata direttamente all'anello benzenico.**

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

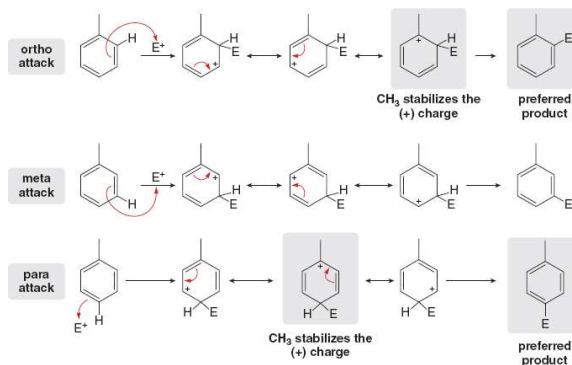
17

17

## Effetti orientanti (orto/para o meta)

**Gruppi direttori orto e para:** gruppi R o con una coppia di elettroni non legati sull'atomo legato all'anello benzenico.  
**Gruppi meta direttori:** gruppi con una carica positiva totale o parziale sull'atomo legato all'anello benzenico.

**Gruppi alchilici:**  
**orto/para direttori**



**Il gruppo CH<sub>3</sub> dirige l'attacco elettrofilo orto e para a se stesso perché l'effetto induttivo elettron-donatore stabilizza l'intermedio carbocationico**

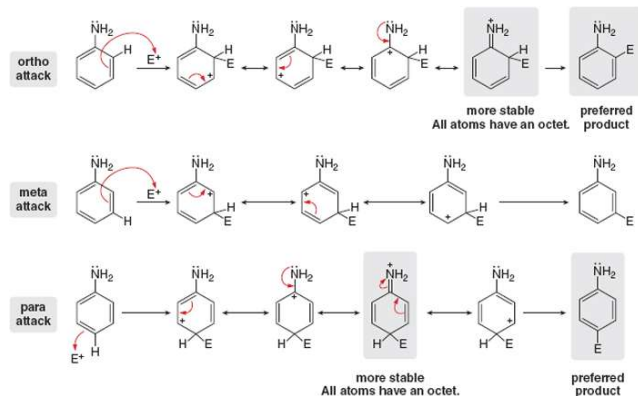
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

18

18

## Effetti orientanti (orto/para o meta)

**Gruppi ammino (-NH<sub>2</sub>): orto/para direttori**



**Il gruppo -NH<sub>2</sub> dirige l'attacco elettrofilo in orto e para a se stesso perché l'intermedio carbocationico viene stabilizzato ulteriormente per risonanza**

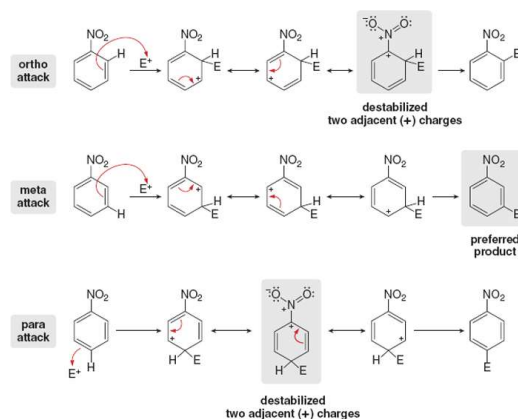
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

19

19

## Effetti orientanti (orto/para o meta)

**Gruppo nitro (-NO<sub>2</sub>): meta direttori**



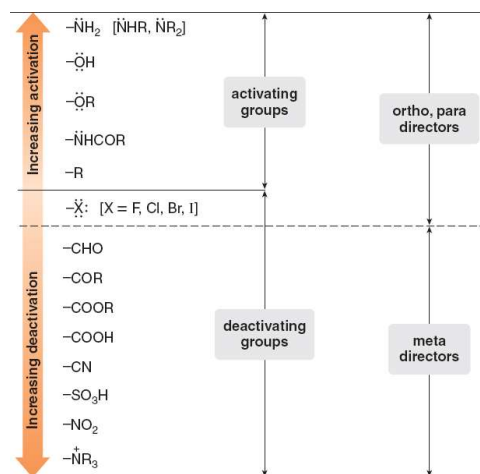
**Il gruppo -NO<sub>2</sub> dirige l'attacco elettrofilo in meta a se stesso perché l'attacco in posizione orto/meta destabilizza l'intermedio carbocationico. Questo vale per tutti i gruppi meta direttori**

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

20

20

## Reattività e effetti direzionali dei più comuni benzeni sostituiti



In summary:

[1] All ortho, para directors except the halogens activate the benzene ring.

[2] All meta directors deactivate the benzene ring.

[3] The halogens deactivate the benzene ring.

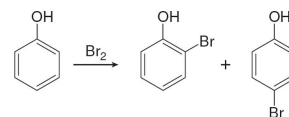
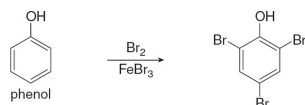
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

21

21

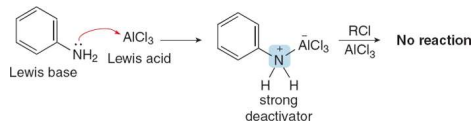
## Limitazioni della sostituzione elettrofila aromatica

### Alogenazione benzeni attivati:

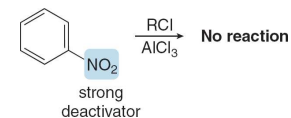


### Reazioni di Friedel-Crafts:

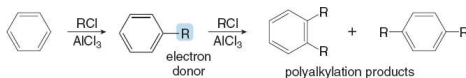
#### Aniline



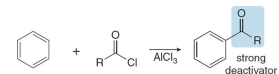
#### Nitro derivati (fortemente disattivati)



#### Poli-alchilazione:



#### Poli-acilazione:



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

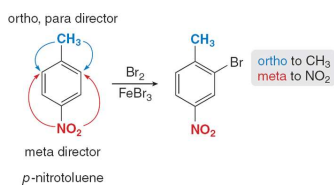
22

22

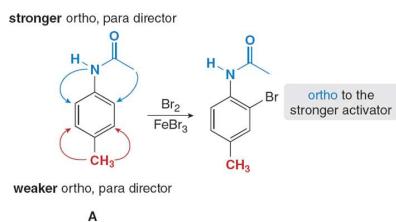
## Benzeni disostituiti

I sostituenti presenti controllano la terza sostituzione :

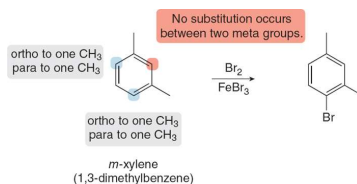
I due sostituenti attivano la stessa posizione



I due sostituenti attivano posizioni diverse: prevale l'attivatore più forte



Effetti sterici:



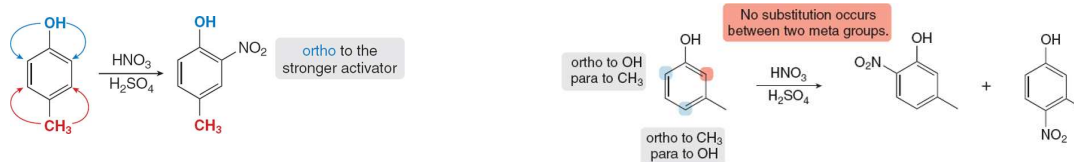
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

23

23

## Benzeni disostituiti

Scrivere i prodotti di nitratura del meta e para metilfenolo



Che prodotti si ottengono quando trattiamo i seguenti composti con HNO<sub>3</sub> 2 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>?



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

24

24

## Sintesi dei derivati del benzene

Proporre delle sintesi per il p-bromonitrobenzene a partire dal benzene

### Sintesi 1



### Sintesi 2



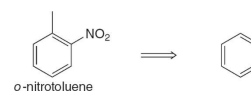
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

25

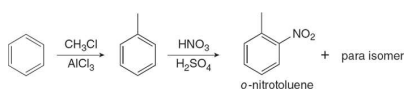
25

## Sintesi dei derivati del benzene

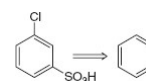
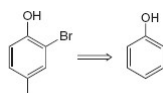
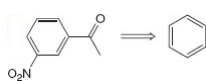
Proporre delle sintesi per l'orto-nitrotoluene a partire dal benzene



### Sintesi 1



Proporre delle vie sintetiche per i seguenti composti



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

26

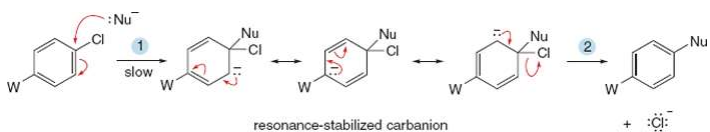
26

## Sostituzioni Nucleofile Aromatiche

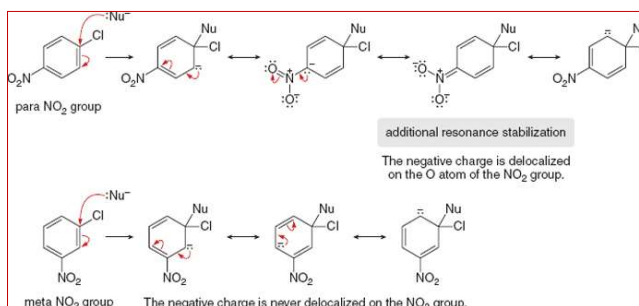


X = F, Cl, Br, I  
A = H or electron-withdrawing group

### Meccanismo:



- 1 Addizione del nucleofilo, formazione di un carbanione stabilizzato per risonanza e un nuovo legame C-Nu. Questo è il *rate determining step*
- 2 Perdita del gruppo uscente e formazione dell'anello aromatico

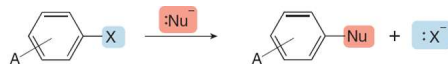


27

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

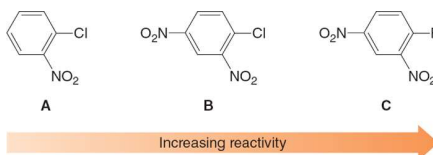
27

## Sostituzioni Nucleofile Aromatiche

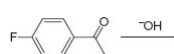
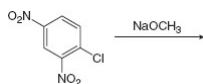


X = F, Cl, Br, I  
A = H or electron-withdrawing group

### Reattività:



Scrivere i prodotti delle seguenti reazioni:

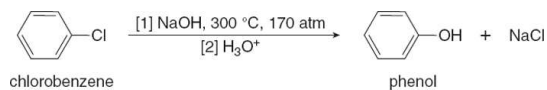


28

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

28

## Sostituzioni Nucleofile Aromatiche via eliminazione/addizione



### Meccanismo di eliminazione-addizione, intermedio benzino:



1 - 2 Eliminazione di HCl da atomi adiacenti, si forma l'intermedio **benzino**

3 - 4 Attacco nucleofilo e protonazione per dare il prodotto di formale sostituzione

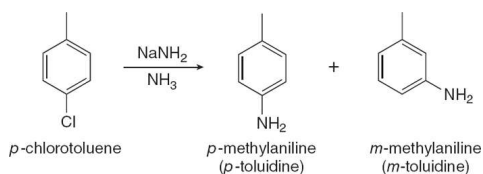
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

29

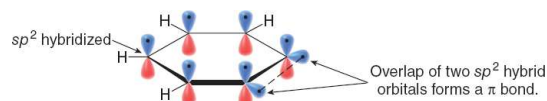
29

## Sostituzioni Nucleofile Aromatiche via benzino

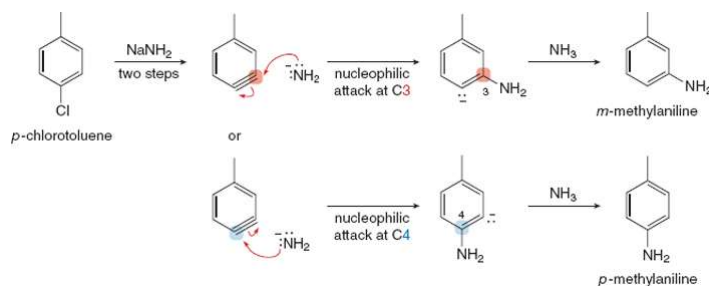
### Reazione non selettiva



### intermedio benzino:



### Meccanismo di eliminazione-addizione, intermedio benzino:

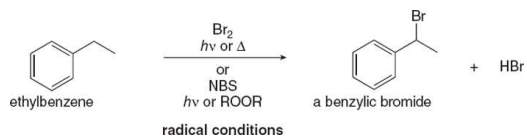


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

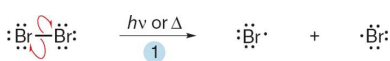
30

30

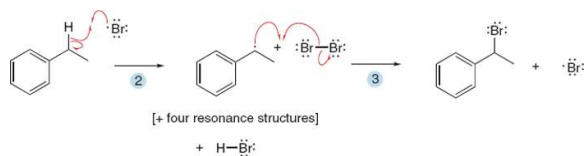
## Alogenazione di alchil benzeni



### Iniziazione



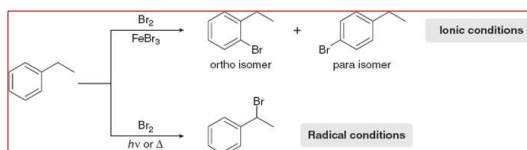
### Propagazione



### Terminazione



### Reazione di Br<sub>2</sub> con alchil benzeni



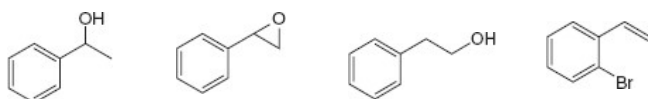
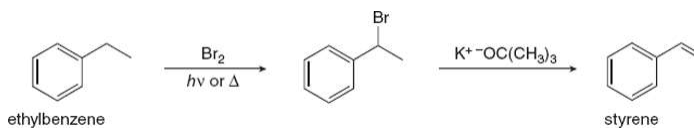
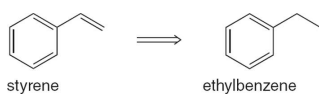
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

31

31

## Esercizi:

Proporre una sintesi partendo dall'etilbenzene per i seguenti composti:

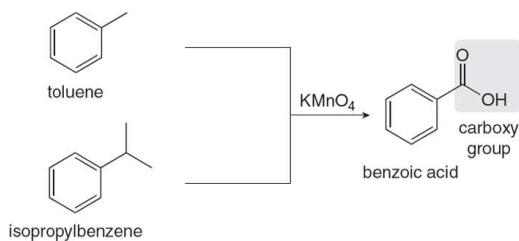


32

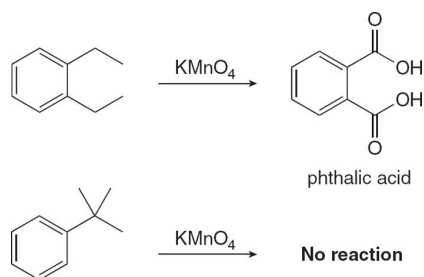


## Ossidazioni di benzeni sostituiti

In presenza di legami C-H benilici il trattamento con  $\text{KMnO}_4$  fornisce l'ossidazione ad acido carbossilico



### Doppia ossidazione



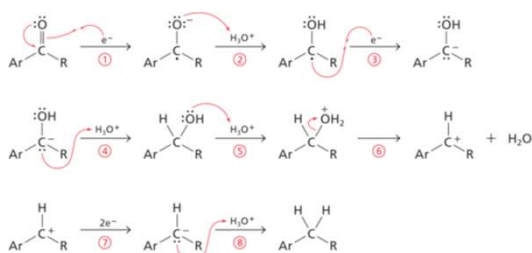
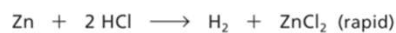
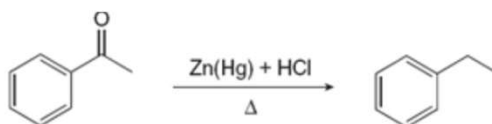
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

33

33

## Riduzioni di benzeni sostituiti: riduzione di Clemmensen o Wolff-Kishner

Clemmensen reduction



- Sulla superficie dello Zn si forma  $\text{Zn(Hg)}$  (Zinco amalgama)
- Lenta reazione con  $\text{HCl}$  dello  $\text{Zn(Hg)}$
- Meccanismo non perfettamente chiarito:
- Serie di trasferimenti di protone e mono-elettronici
- Aril chetoni più reattivi

© Copyright 2006, University Science Books

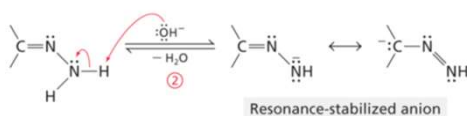
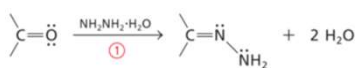
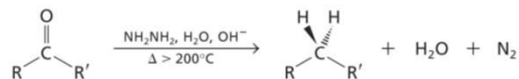
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

34

34

## Riduzioni di benzeni sostituiti: riduzione di Clemmensen o Wolff-Kishner

### The Wolff-Kishner reaction



- Reazione 'one-pot'
- Formazione di un idrazone
- Equilibri acido base in soluzioni fortemente basiche
- Formazioni di carbanioni
- Eliminazione di N<sub>2</sub> gassoso
- Efficace con chetoni alifatici e aromatici, meno con aldeidi

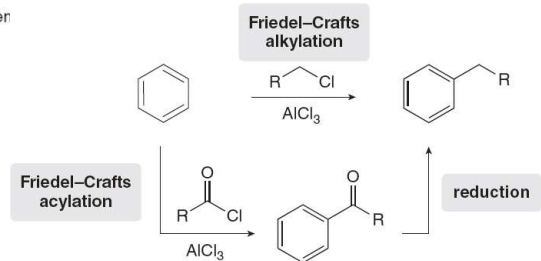
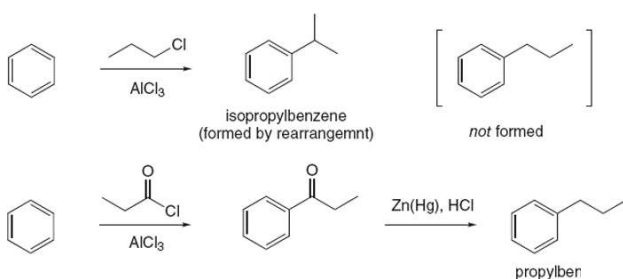


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

35

35

## Sintesi di benzen-alchili lineari (acilazione Friedel-Crafts/riduzione)

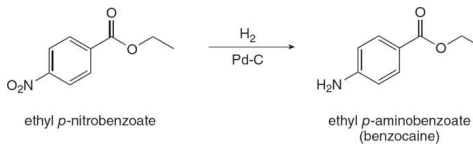
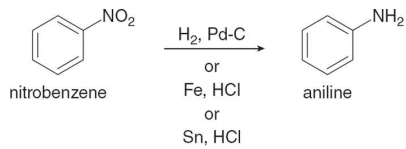


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

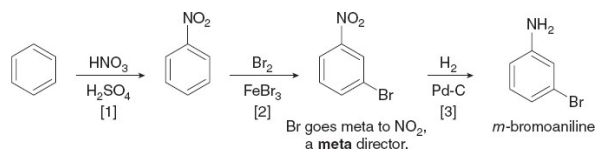
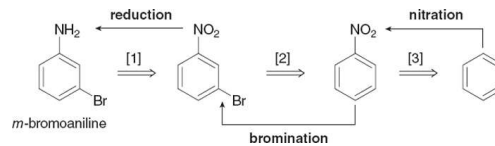
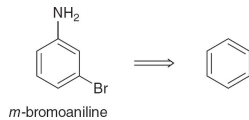
36

36

## Riduzioni di gruppi nitro ad ammine



Come posso sintetizzare la *m*-bromoanilina dal benzene?

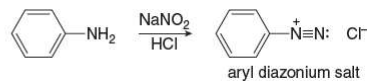
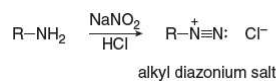


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

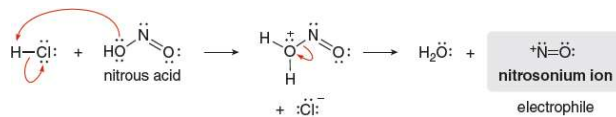
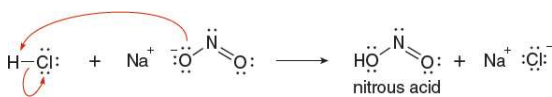
37

37

## Sali di Diazonio: sintesi e reattività



### Sintesi dello ione nitrosonio <sup>+</sup>NO, un elettrofilo (NaNO<sub>2</sub>/HCl)



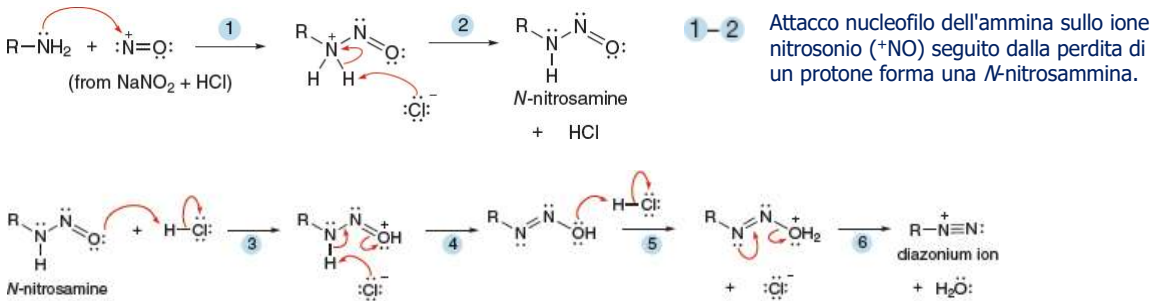
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

38

38

## Sali di Diazonio: sintesi e reattività

### Sintesi di sali di diazonio da ammine primarie



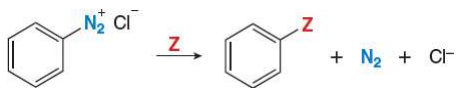
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

39

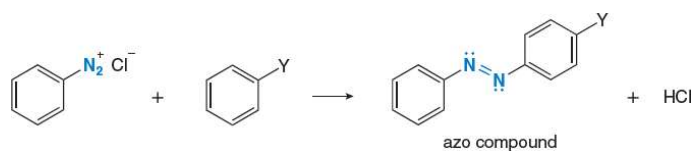
39

## Sali di aril diazonio: reazioni di sostituzione o coupling

### Reazioni di sostituzione: sintesi di benzeni sostituiti



### Reazioni di coupling: sintesi di azo composti



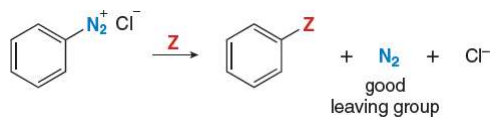
$\text{Y} = \text{NH}_2, \text{NHR}, \text{NR}_2, \text{OH}$  (a strong electron-donor group)

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

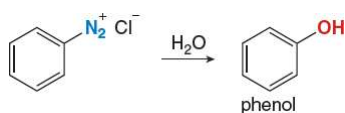
40

40

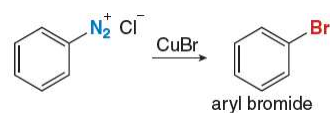
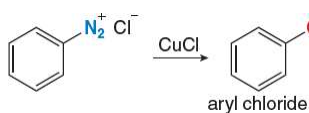
## Sali di aril diazonio: reazioni di sostituzione



**Z=OH: sintesi di fenoli**



**Z=Cl, Br: sintesi di cloro o bromo benzeni**

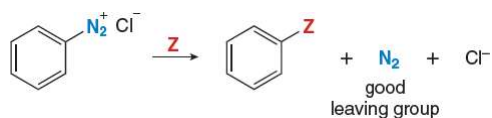


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

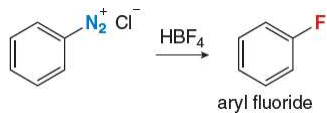
41

41

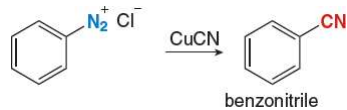
## Sali di aril diazonio: reazioni di sostituzione



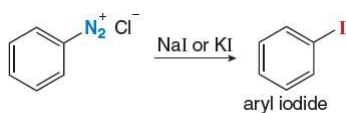
**Z=F: sintesi di fluoro benzeni**



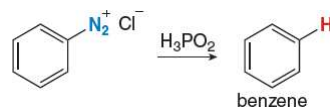
**Z=CN: sintesi di benzonitrili**



**Z=I: sintesi di ioduro benzeni**



**Z=H: sintesi di benzeni**



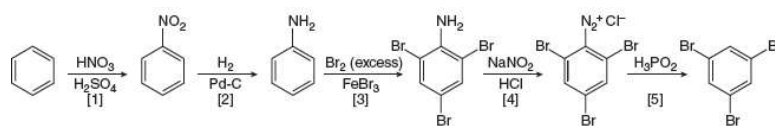
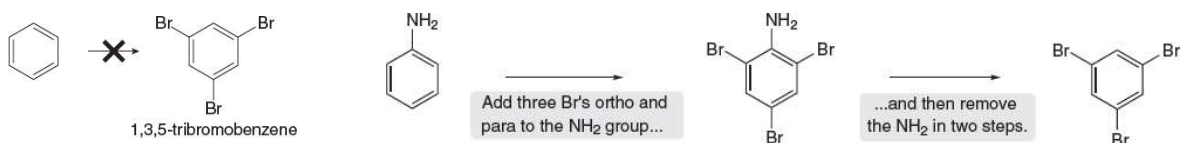
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

42

42

## Sali di aril diazonio: reazioni di sostituzione Z=H

### Sintesi del 1,3,5-tribromobenzene



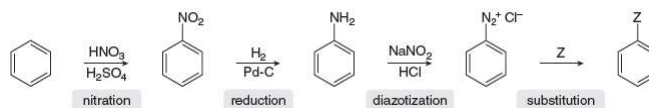
- Nitration followed by reduction forms aniline (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>) from benzene (Steps [1] and [2]).
- Bromination of aniline yields the tribromo derivative in Step [3].
- The NH<sub>2</sub> group is removed by a two-step process: diazotization with NaNO<sub>2</sub> and HCl (Step [4]), followed by substitution of the diazonium ion by H with H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>.

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

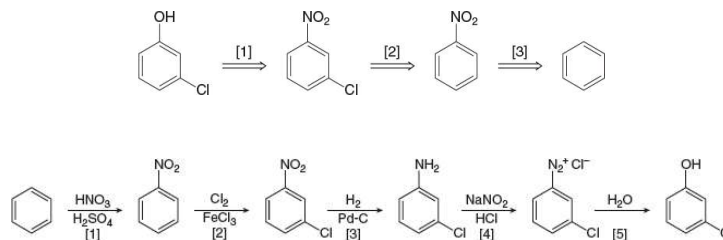
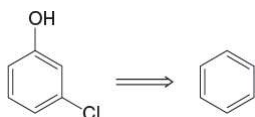
43

43

## Sali di aril diazonio in sintesi organica



### Sintesi del meta-cloro fenolo

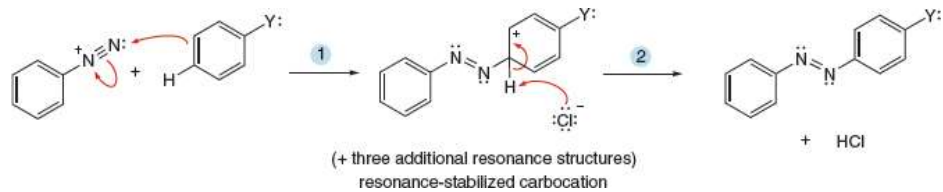
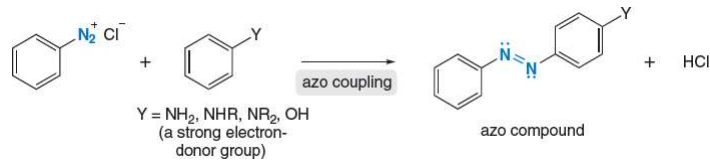


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

44

44

## Sali di aril diazonio: sintesi di azo-composti



- 1 il sale di diazonio reagisce con l'anello benzenico generando un carbocatione, stabilizzato per risonanza
- 2 la perdita di protoni rigenera l'anello benzenico

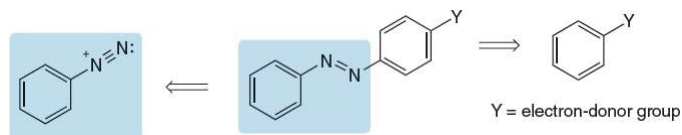
**Y = NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, o OH:** gruppi attivanti elettron-donatori, sostituzione in para favorita  
**ArN<sub>2</sub><sup>+</sup>:** elettrofilo debole

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

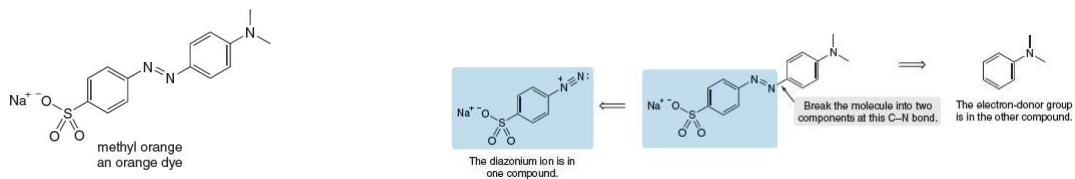
45

45

## Sintesi di azo-composti



## Sintesi del metil arancio, un colorante



2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

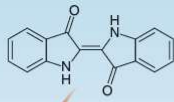
46

46

## Coloranti naturali



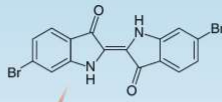
*Indigofera tinctoria*



indigo  
(blue)



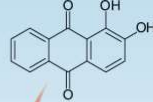
indigo plant



tyrian purple  
(dark purple)



Mediterranean sea snail shell



alizarin  
(bright red)



madder



*Rubia tinctorum*



*Murex*

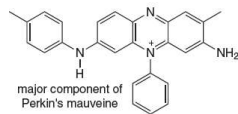
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

47

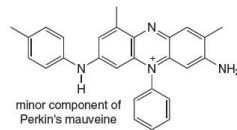
47

## Coloranti sintetici

Sir William Henry Perkin (Londra, 12 marzo 1838 – Harrow, 14 luglio 1907). Di umili origini, inizia a studiare chimica a 15 anni presso il Royal College of Chemistry, Londra. Nel 1856 scopre la mauveina, un colorante viola, che brevetta. La scopre per caso mentre cercava di sintetizzare chinino, farmaco antimalaria. La mauveine (porpora di anilina) è una miscela di due composti che differiscono per la presenza di un solo gruppo metilico su uno degli anelli aromatici. Nel 1906 viene nominato baronetto.



major component of  
Perkin's mauveine



minor component of  
Perkin's mauveine



<https://blog.sciencemuseum.org.uk/mauve-mania/>

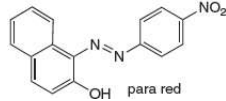
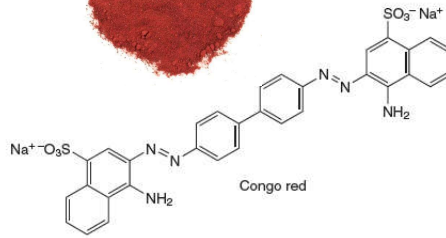
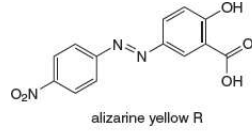
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

48

48



## Coloranti sintetici - coloranti azoici



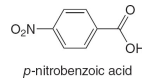
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

49

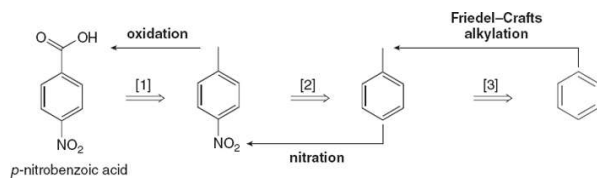
49

## Multistep sintesi

Come posso sintetizzare l'acido p-nitrobenzoico dal benzene?



Analisi retrosintetica

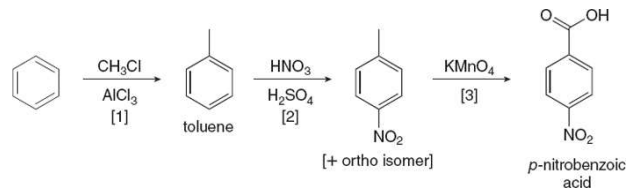


[1] Forma il gruppo COOH mediante ossidazione di un gruppo alchile.

[2] Introdurre il gruppo NO<sub>2</sub> para al gruppo CH<sub>3</sub> (un orto, para direttore) mediante nitrazione.

[3] Aggiungere il gruppo CH<sub>3</sub> mediante alchilazione di Friedel-Crafts.

Sintesi



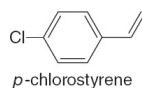
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

50

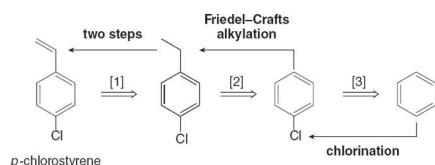
50

## Multistep sintesi

Come posso sintetizzare il p-clorostirene dal benzene?



Analisi retrosintetica

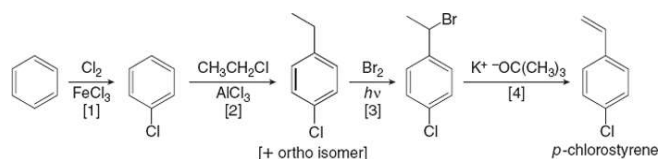


[1] Forma il gruppo vinile mediante alogenazione benzilica e eliminazione

[2] Introdurre il gruppo CH<sub>3</sub> via alchilazione di Friedel-Craft

[3] Aggiungere il gruppo Cl via clorurazione.

Sintesi



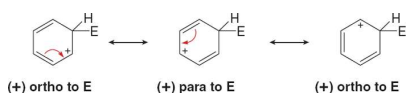
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

51

51

## Sostituzioni elettrofile aromatiche

Meccanismo di addizione eliminazione



[1] Tutti i direttori orto e para eccetto gli alogeni attivano l'anello benzenico  
 [2] Tutti i meta direttori disattivano l'anello benzenico  
 [3] Gli alogeni disattivano l'anello benzenico e direzionano la sostituzione in orto, para.

**Effetto sostituente nelle Sostituzioni Elettrofile Aromatiche**

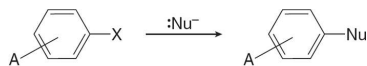
	Substituent	Inductive effect	Resonance effect	Reactivity	Directing effect
[1]	R = alkyl	donating	none	activating	ortho, para
[2]	Z = N or O	withdrawing	donating	activating	ortho, para
[3]	X = halogen	withdrawing	donating	deactivating	ortho, para
[4]	Y (δ+ or +)	withdrawing	withdrawing	deactivating	meta

2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione ai fini commerciali è vietata

52

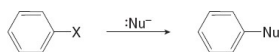
52

## Sostituzioni nucleofile aromatiche



X = F, Cl, Br, I  
A = electron-withdrawing group

- [1] Meccanismo in due passaggi
- [2] Sono richiesti forti gruppi elettron attrattori nelle posizioni orto o para.
- [3] Aumentando il numero di gruppi elettronattrattori aumenta la velocità.
- [4] Aumentando l'elettronegatività dell'alogeno aumenta la velocità.



X = halogen

Le condizioni di reazione molto drastiche  
Procede con una leminazione-addizione. Si forma un intermedio benzino  
La reazione può portare a miscele di prodotti

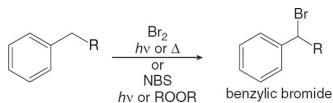
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione ai fini commerciali è vietata

53

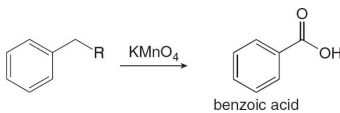
53

## Altre reazioni dei derivati del benzene

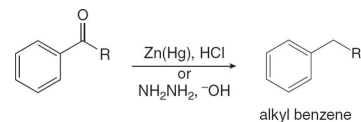
### Alogenazione benzilica



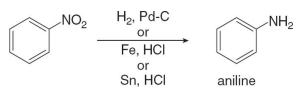
### Ossidazione di alchil benzeni



### Riduzione di chetoni ad alchilbenzeni



### Riduzione di nitro benzeni ad ammine

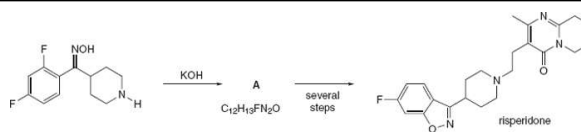


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione ai fini commerciali è vietata

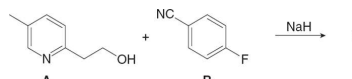
54

54

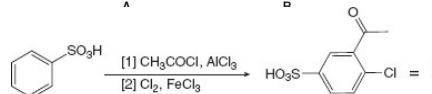
Draw the structure of **A**, an intermediate in the synthesis of the antipsychotic drug risperidone. Explain why three rings in risperidone are considered aromatic..



One step in the synthesis of pioglitazone (trade name Actos), a drug used to treat type 2 diabetes, involves the reaction of A with B in the presence of NaH to afford C. What is the structure of C?

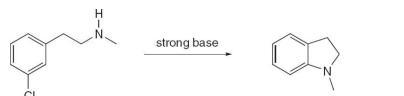


Explain why the following reaction will not form the given product. Then, design a synthesis of **A** from benzene



Rank the compounds in each group in order of increasing reactivity in electrophilic aromatic substitution:  $C_6H_6$ ,  $C_6H_5Cl$ ,  $C_6H_5CHO$ ;

Draw a stepwise mechanism for the following reaction.



Explain the reactivity and orientation effects observed in each heterocycle.

- Pyridine is less reactive than benzene in electrophilic aromatic substitution and yields 3-substituted products
- Pyrrole is more reactive than benzene in electrophilic aromatic substitution and yields 2-substituted products.

