

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

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

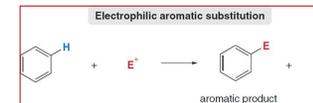
Immagini slides da J.G. Smith, Organic Chemistry, V Ed, McGrawHill Education

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

1

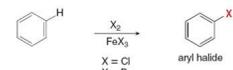
1

Sostituzioni Elettrofile Aromatiche



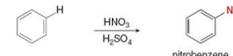
Reaction Electrophile

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



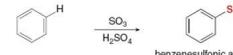
$E^+ = Cl^+$ or Br^+

[2] Nitration—Replacement of H by NO_2



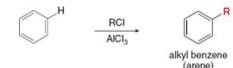
$E^+ = NO_2^+$

[3] Sulfonation—Replacement of H by SO_3H



$E^+ = SO_3H^+$

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



$E^+ = R^+$

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



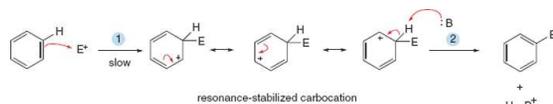
$E^+ = R-C^+=O$

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

2

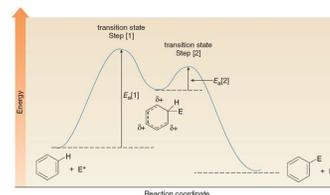
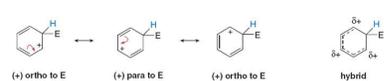
2

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



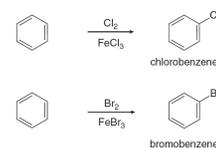
- The mechanism has two steps, so there are two energy barriers.
- Step [1] is rate-determining; its transition state is at higher energy.

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

1

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

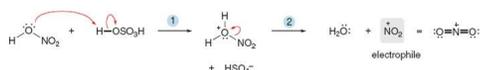
4

4

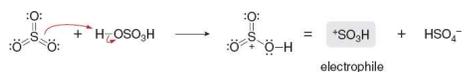
Sostituzioni Elettrofile Aromatiche: Solfonazioni e Nitrazioni



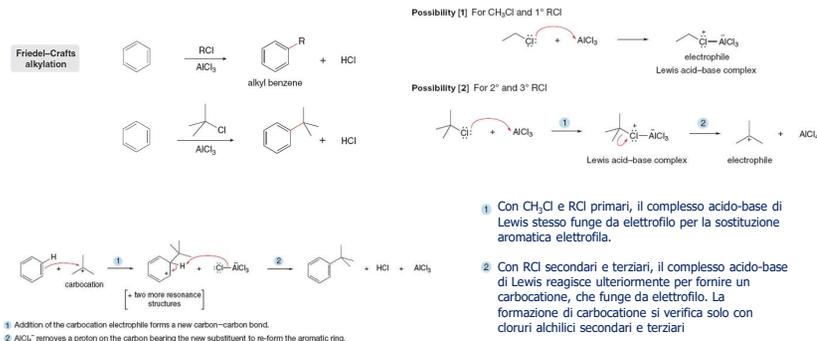
Nitrazione: Formazione dello ione nitronio (NO_2^+)



Solfonazione: Formazione dello ione SO_3H^+

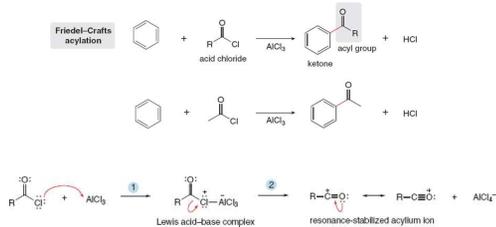


Sostituzioni Elettrofile Aromatiche: Alchilazione di Friedel-Crafts



1. Addition of the carbocation electrophile forms a new carbon-carbon bond.
 2. AlCl_4^- removes a proton on the carbon bearing the new substituent to re-form the aromatic ring.

Sostituzioni Elettrofile Aromatiche: Acilazioni di Friedel-Crafts

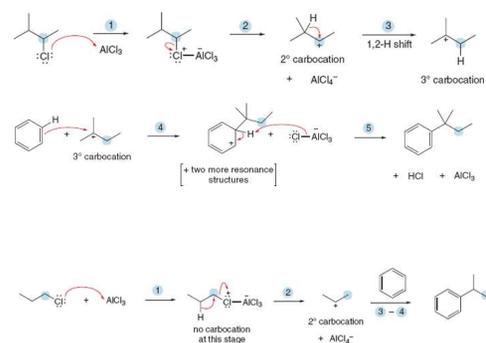


1-2 Il cloruro acilico genera lo ione acilio stabilizzato per risonanza

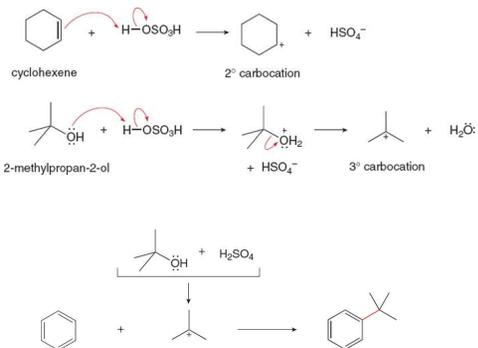


3-4 Lo ione acilio è l'elettrofilo, genera l'intermedio stabilizzato per risonanza, che poi evolve a prodotto.

Alchilazione di Friedel-Crafts e riarrangiamenti



Alchilazione di Friedel-Crafts con altri reagenti alcoli/alcheni

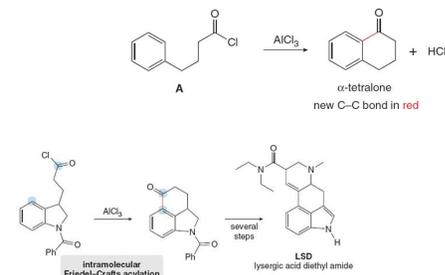


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata.

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

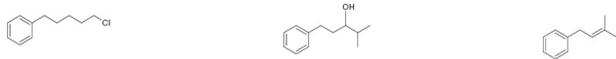
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata.

10

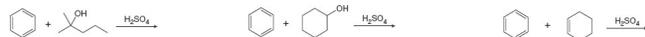
10

Esercizi

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



Scrivere i 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 elettrofila aromatica: 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)

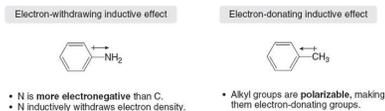
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata.

12

12

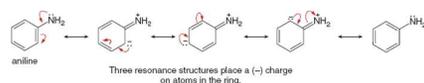
Sostituzione elettrofila aromatica: benzeni sostituiti

Effetti induttivi:

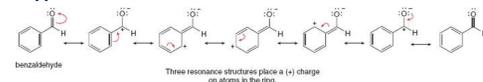


Effetti di risonanza:

Gruppi electron-donatori



Gruppi electron-attrattori



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

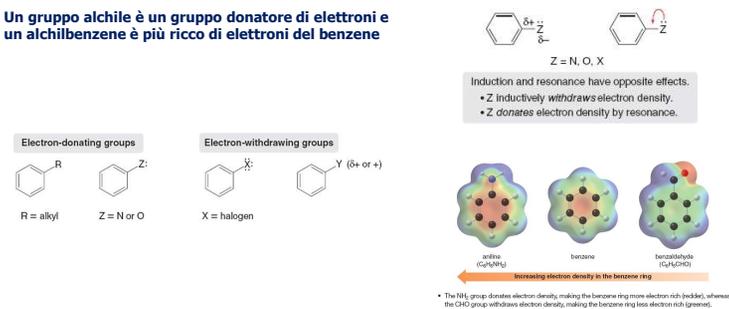
13

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



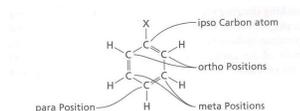
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

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 II o possono stabilizzare o destabilizzare l'intermedio carbocationico

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

15

15

Reactivity profiles of c1ccccc1X toward electrophilic aromatic substitution.

Section	X	Reactivity effect of X versus X = H ^a	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

^aA substituted benzene derivative with an activating group will react faster than benzene. A derivative with a deactivating group will react more slowly.

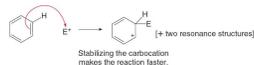
2010 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

16

16

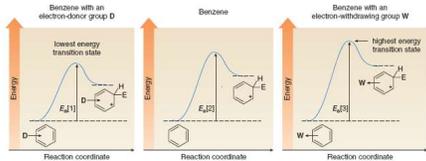
La presenza di sostituenti rende il derivato del benzene più o meno reattivo del benzene stesso: perché? La reazione di sostituzione avviene in posizioni particolari dell'anello?

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).



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 elettroni 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.

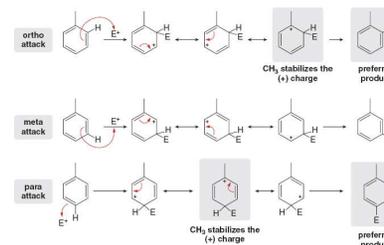


- Electron-donor groups D stabilize the carbocation intermediate, lower the energy of the transition state, and increase the rate of reaction.
- Electron-withdrawing groups W destabilize the carbocation intermediate, raise the energy of the transition state, and decrease the rate of reaction.

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.

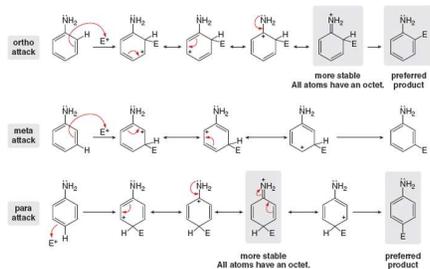
Gruppi alchilici: orto/para direttori



Il gruppo CH₃ dirige l'attacco elettrofilo orto e para a se stesso perché l'effetto induttivo elettrone-donatore stabilizza l'intermedio carbocationico

Effetti orientanti (orto/para o meta)

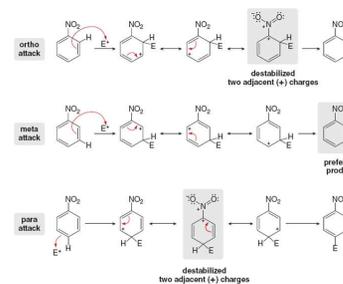
Gruppi ammino (-NH₂): orto/para direttori



Il gruppo -NH₂ dirige l'attacco elettrofilo in orto e para a se stesso perché l'intermedio carbocationico viene stabilizzato ulteriormente per risonanza

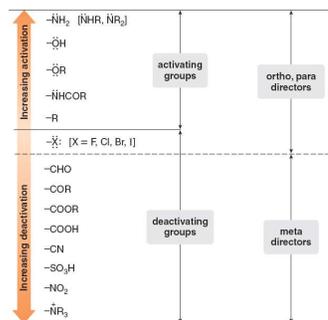
Effetti orientanti (orto/para o meta)

Gruppo nitro (-NO₂): meta direttori



Il gruppo -NO₂ 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

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

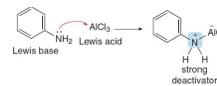
Limitazioni della sostituzione elettrofila aromatica

Alogenazione benzeni attivati:



Reazioni di Friedel-Crafts:

Anilina



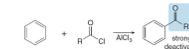
Nitro derivati (fortemente disattivati)



Poli-alchilazione:



Poli-acilazione:



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

22

22

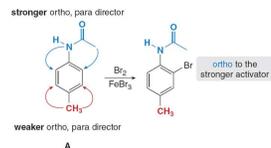
Benzeni disostituiti

I sostituenti presenti controllano la terza sostituzione :

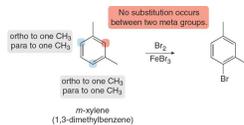
I due sostituenti attivano la stessa posizione



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



Effetti sterici:



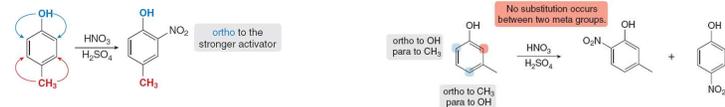
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

23

23

Benzeni disostituiti

Scrivere i prodotti di nitrazione del meta e para metilfenolo



Che prodotti si ottengono quando trattiamo i seguenti composti con HNO₃ 2 H₂SO₄?



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

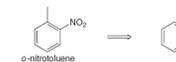
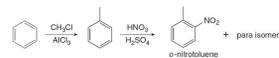
25

25

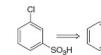
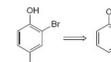
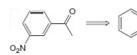
Sintesi dei derivati del benzene

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

Sintesi 1



Proporre delle vie sintetiche per i seguenti composti

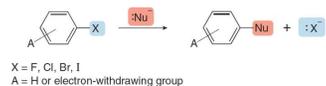
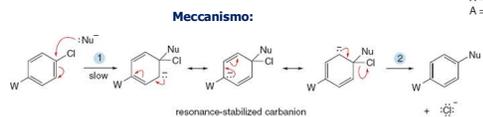


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

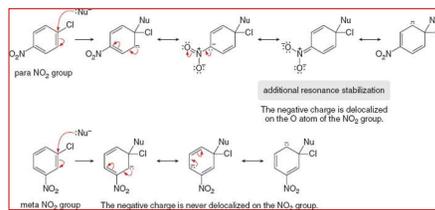
26

26

Sostituzioni Nucleofile Aromatiche



1. Addizione del nucleofilo, formazione di un carbocatione 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.



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

27

27

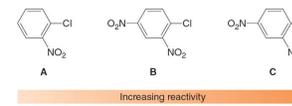
Sostituzioni Nucleofile Aromatiche



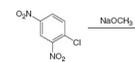
X = F, Cl, Br, I

A = H or electron-withdrawing group

Reattività:



Scrivere i prodotti delle seguenti reazioni:

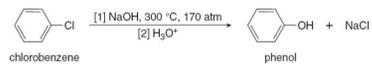


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

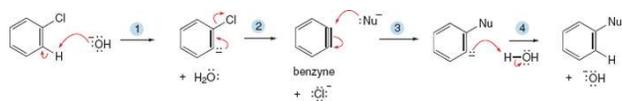
28

28

Sostituzioni Nucleofile Aromatiche via eliminazione/addizione



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



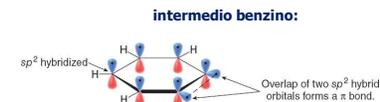
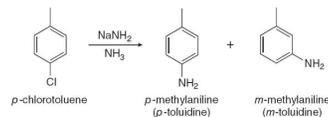
1-2 Eliminazione di HCl da atomi adiacenti, si forma l'intermedio **benzino**

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

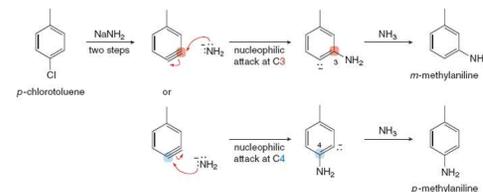
29

Sostituzioni Nucleofile Aromatiche via benzino

Reazione non selettiva



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



30

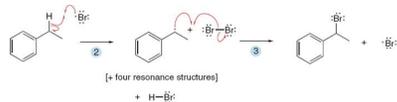
Alogenazione di alchil benzeni



Iniziazione



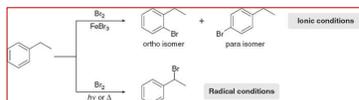
Propagazione



Terminazione



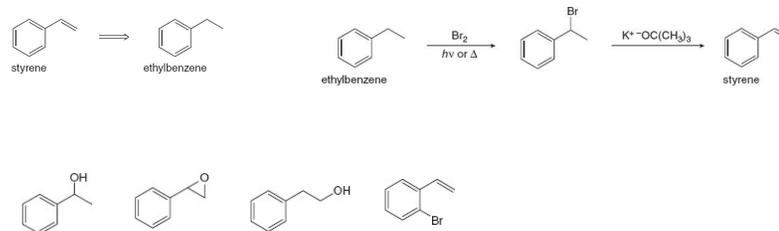
Reazione di Br₂ con alchil benzeni



31

Esercizi:

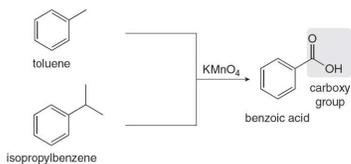
Proporre una sintesi partendo dall'etilbenzene per i seguenti composti:



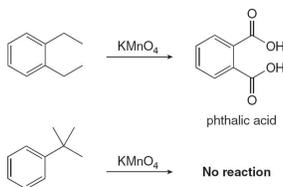
32

Ossidazioni di benzeni sostituiti

In presenza di legami C-H benzilici il trattamento con KMnO_4 fornisce l'ossidazione ad acido carbossilico



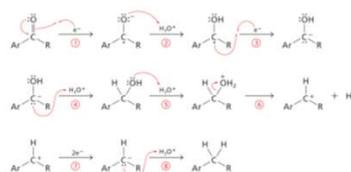
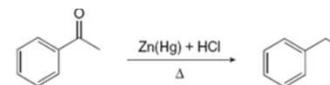
Doppia ossidazione



33

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

Clemmensen reduction

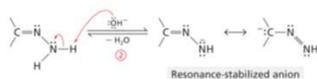
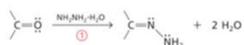
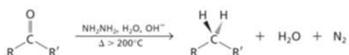


- Sulla superficie dello Zn si forma Zn(Hg) (Zinco amalgama)
- Lenta reazione con HCl dello Zn(Hg)
- Meccanismo non perfettamente chiarito:
- Serie di trasferimenti di protoni e mono-elettroni
- Aromatici chetoni più reattivi

34

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

The Wolff-Kishner reaction

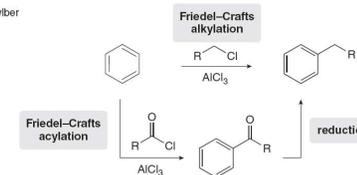
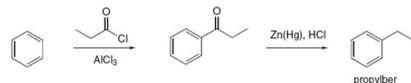
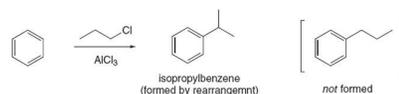


- Reazione 'one-pot'
- Formazione di un idrazone
- Equilibri acido base in soluzioni fortemente basiche
- Formazioni di carbanioni
- Eliminazione di N_2 gassoso
- Efficace con chetoni alifatici e aromatici, meno con aldeidi



35

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

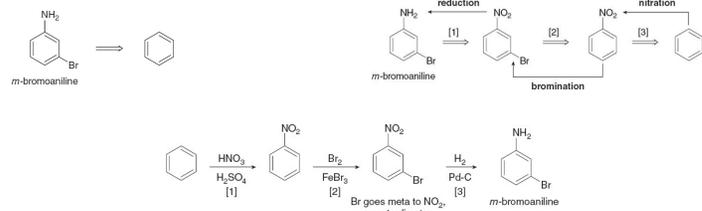


36

Riduzioni di gruppi nitro ad ammine



Come posso sintetizzare la m-bromoanilina dal benzene?

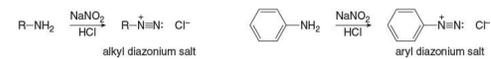


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

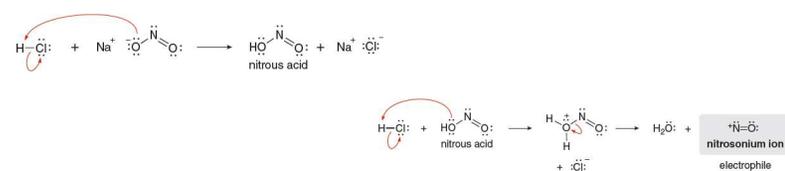
37

37

Sali di Diazonio: sintesi e reattività



Sintesi dello ione nitrosonio ⁺NO, un elettrofilo (NaNO₂/HCl)



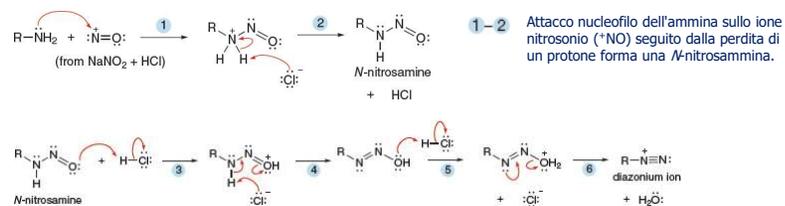
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

38

38

Sali di Diazonio: sintesi e reattività

Sintesi di sali di diazonio da ammine primarie



3-5 Tre trasferimenti di protoni formano un intermedio con un buon gruppo uscente (H₂O).

6 La perdita di acqua forma uno ione diazonio (RN₂⁺).

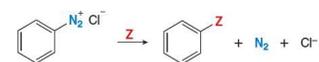
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

39

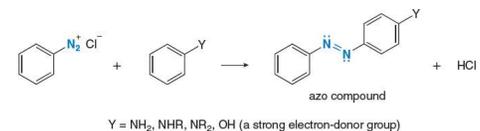
39

Sali di aril diazonio: reazioni di sostituzione o coupling

Reazioni di sostituzione: sintesi di benzeni sostituiti



Reazioni di coupling: sintesi di azo composti

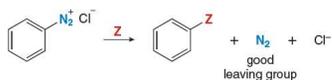


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

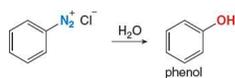
40

40

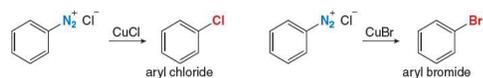
Sali di aril diazonio: reazioni di sostituzione



Z=OH: sintesi di fenoli



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

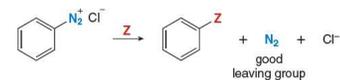


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata.

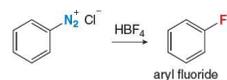
41

41

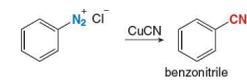
Sali di aril diazonio: reazioni di sostituzione



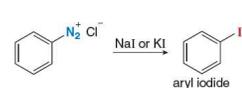
Z=F: sintesi di fluoro benzeni



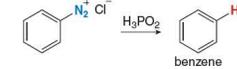
Z=CN: sintesi di benzonitrili



Z=I: sintesi di ioduro benzeni



Z=H: sintesi di benzeni



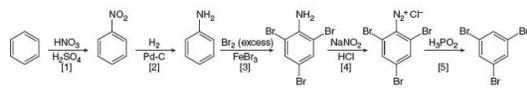
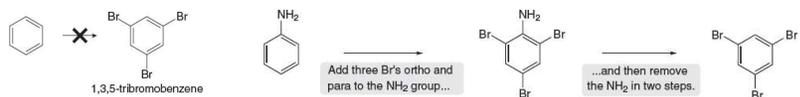
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata.

42

42

Sali di aril diazonio: reazioni di sostituzione Z=H

Sintesi del 1,3,5-tribromobenzene



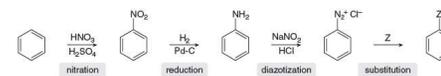
- Nitration followed by reduction forms aniline (C₆H₅NH₂) from benzene (Steps [1] and [2]).
- Bromination of aniline yields the tribromo derivative in Step [3].
- The NH₂ group is removed by a two-step process: diazotization with NaNO₂ and HCl (Step [4]), followed by substitution of the diazonium ion by H with H₃PO₂.

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

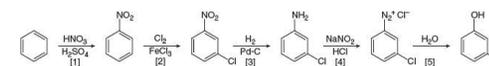
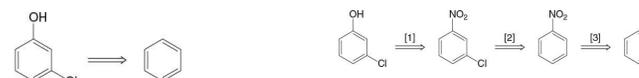
43

43

Sali di aril diazonio in sintesi organica



Sintesi del meta-cloro fenolo

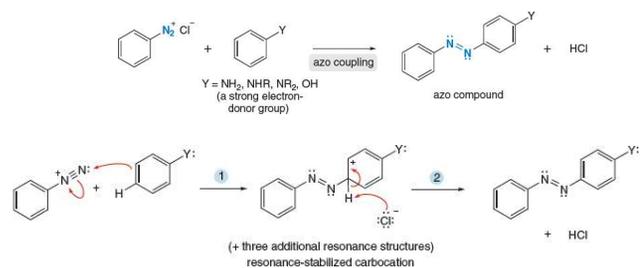


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata.

44

44

Sali di aril diazonio: sintesi di azo-composti



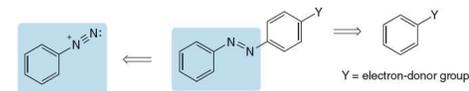
- 1 il sale di diazonio reagisce con l'anello benzenico generando un carbocatione, stabilizzato per risonanza
- 2 la perdita di protone rigenera l'anello benzenico

Y = NH₂, NHR, NR₂, o OH: gruppi attivanti elettron-donatori, sostituzione in para favorita
ArN₂⁺: elettrofilo debole

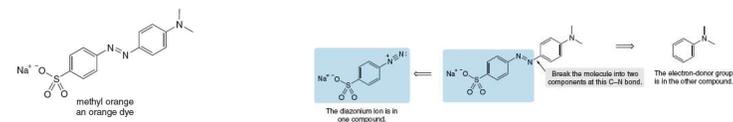
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

45

Sintesi di azo-composti



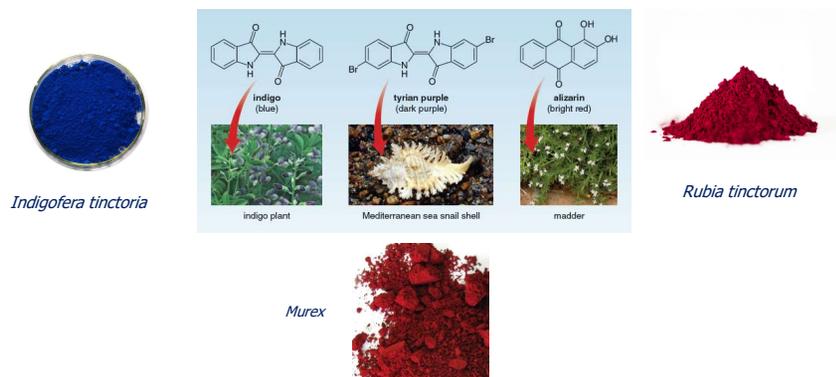
Sintesi del metil arancio, un colorante



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

46

Coloranti naturali

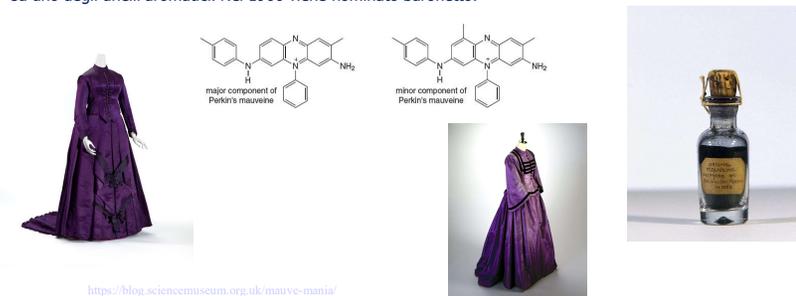


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

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.



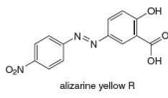
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

48

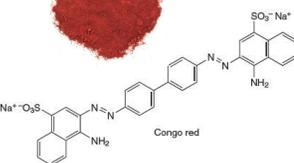
Coloranti sintetici - coloranti azoici



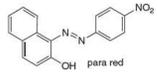




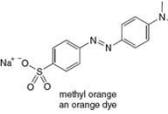
alizarine yellow R



Congo red



para red



methyl orange
an orange dye

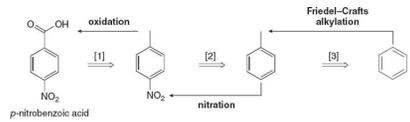
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

49

Multistep sintesi

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

Analisi retrosintetica

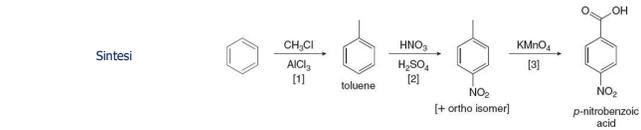


[1] Forma il gruppo COOH mediante ossidazione di un gruppo alchile.
[2] Introdurre il gruppo NO₂ para al gruppo CH₃ (un orto, para direttore) mediante nitrazione.
[3] Aggiungere il gruppo CH₃ mediante alchilazione di Friedel-Crafts.



p-nitrobenzoic acid

Sintesi



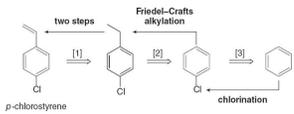
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

50

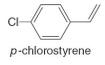
Multistep sintesi

Come posso sintetizzare il p-clorostirene dal benzene?

Analisi retrosintetica

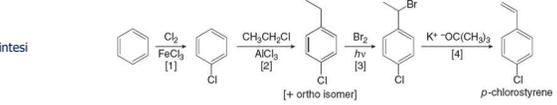


[1] Forma il gruppo vinile mediante alogenazione benzilica e eliminazione
[2] Introdurre il gruppo CH₃ via alchilazione di Friedel-Craft
[3] Aggiungere il gruppo Cl via clorurazione.



p-chlorostyrene

Sintesi

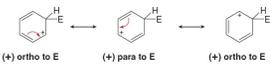


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione a fini commerciali è vietata

51

Sostituzioni elettrofile aromatiche

Meccanismo di addizione eliminazione



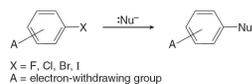
[1] Tutti i direttori orto e para eccetto gli alogeni attivano l'anello benzenico
[2] Tutti i meta direttori disattivano l'anello benzenico
[3] Gli alogeni disattivano l'anello benzenico e direzionano la sostituzione in orto, para.

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

Sostituzioni nucleofile aromatiche



- [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.



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

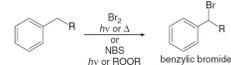
2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione ai fini commerciali è vietata

53

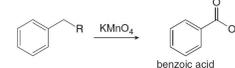
53

Altre reazioni dei derivati del benzene

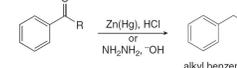
Alogenazione benzilica



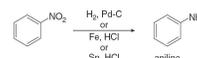
Ossidazione di alchil benzeni



Riduzione di chetoni ad alchilbenzeni



Riduzione di nitro benzeni ad ammine

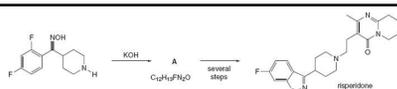


2020 - G. Licini, Università di Padova. La riproduzione ai fini commerciali è vietata

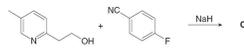
54

54

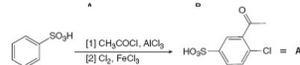
Draw the structure of **A**, an intermediate in the synthesis of the antipsychotic drug risperidone. Explain why three rings in risperidone are considered aromatic..



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**?

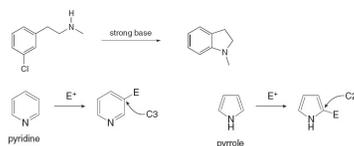


Explain why the following reaction will not form the given product. Then, design a synthesis of **A** from benzene



Rank the compounds in each group in order of increasing reactivity in electrophilic aromatic substitution: C₆H₆, C₆H₅Cl, C₆H₅CHO;

Draw a stepwise mechanism for the following reaction.



Explain the reactivity and orientation effects observed in each heterocycle.

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

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

55

55