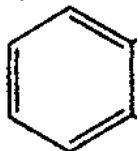
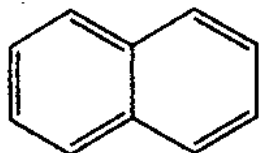


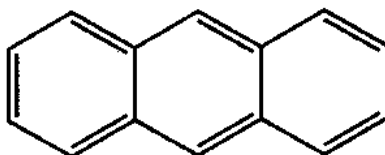
I derivati del benzene e la loro chimica



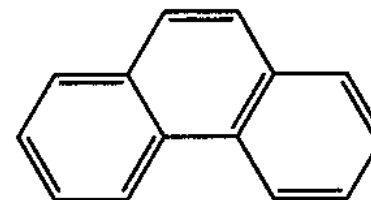
Benzene: 6 e- π



Naftalene: 10 e- π



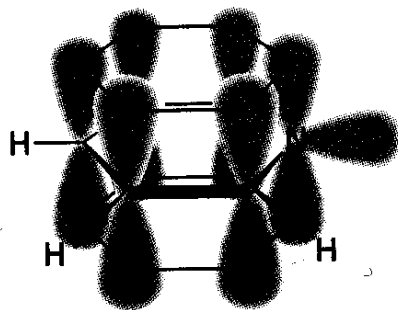
Antracene: 14 e- π



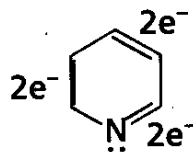
Fenantrene: 14 e- π

Questi composti sono chiamati "aromatici" e hanno $4N + 2 e- \pi$ in un anello planare (regola di Hückel). La delocalizzazione di questi e- π stabilizza il sistema

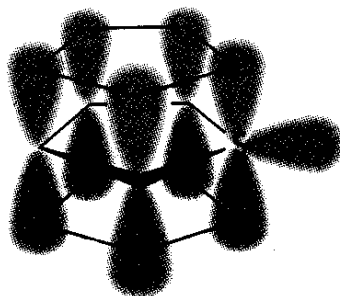
Esistono cicli aromatici nei quali un (o più) atomo di carbonio è stato sostituito da uno (o più) eteroatomi: eterocicli aromatici.



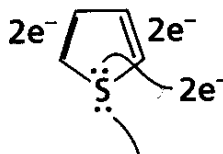
Piridina



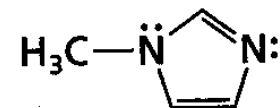
Questi elettroni si trovano in un orbitale ortogonale rispetto agli altri e non fanno parte del sistema di e- π



Tiofene



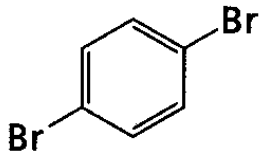
Se l'eteroatomo è azoto avremo un eterociclo aromatico chiamato pirrolo: come sarà la sua struttura?



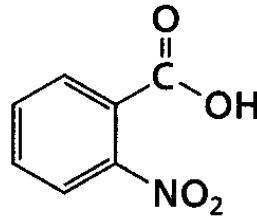
Questo è un derivato dell'imidazolo

Quale di questi composti si comporta come una base?

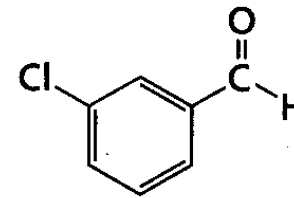
Nomenclatura



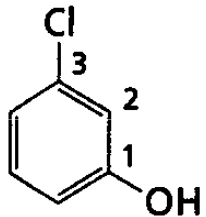
p-Dibromobenzene
(1,4-Dibromobenzene)



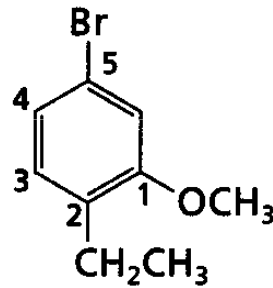
Acido *o*-Nitrobenzoico
(Acido 2-Nitrobenzoico)



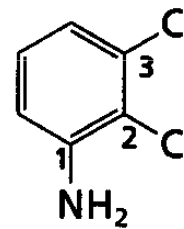
m-Clorobenzaldeide
(3-Chlorobenzaldeide)



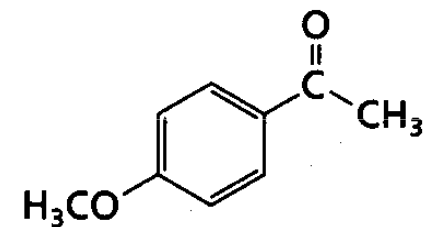
m-Clorofenolo



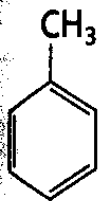
5-Bromo-2-etilaisolo



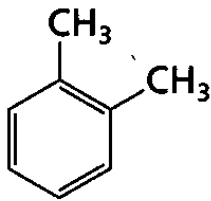
2,3-Dicloroanilina



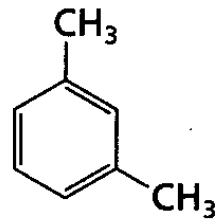
p-Metossiacetofenone



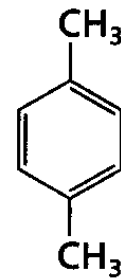
Toluene



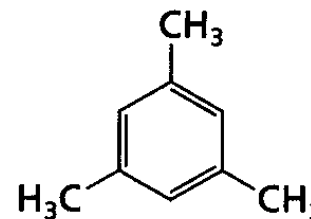
o-Xilene



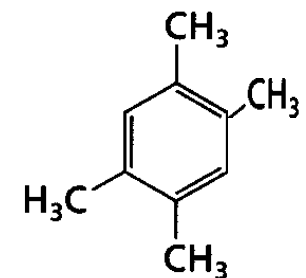
m-Xilene



p-Xilene

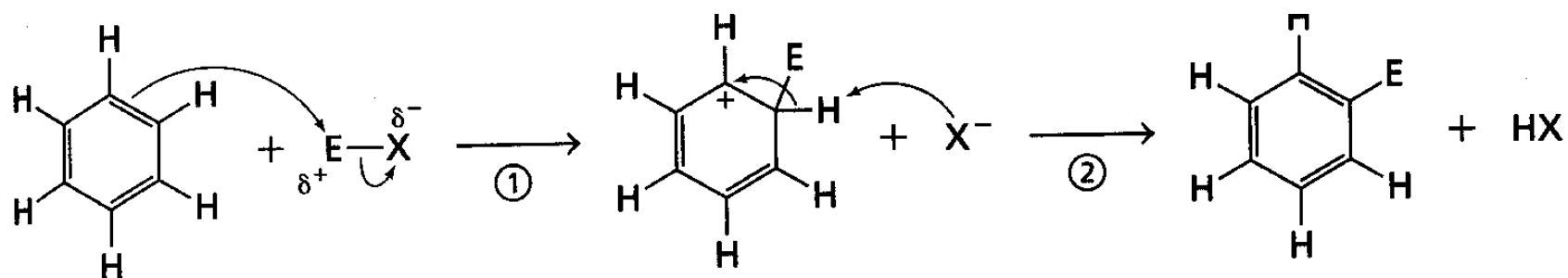


Mesitilene

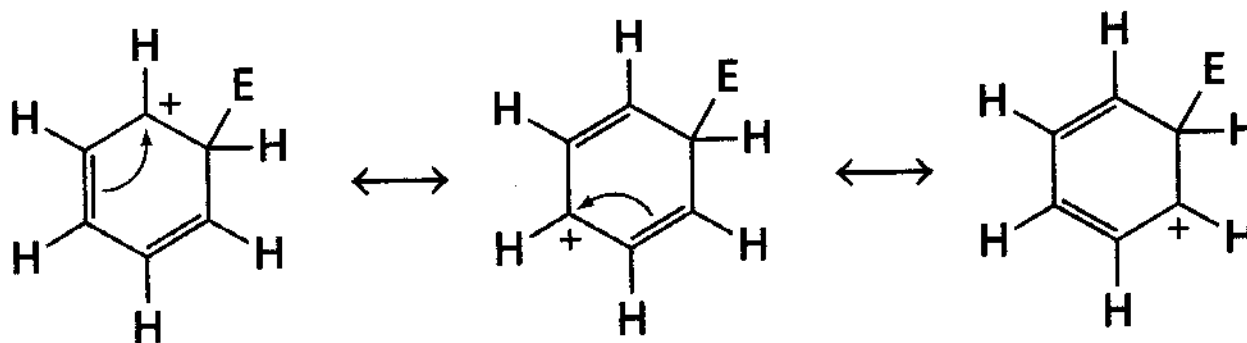


Durene

L'anello aromatico del benzene reagisce facilmente con elettrofili per dare reazioni di sostituzione:
reazioni di sostituzione elettrofila aromatica

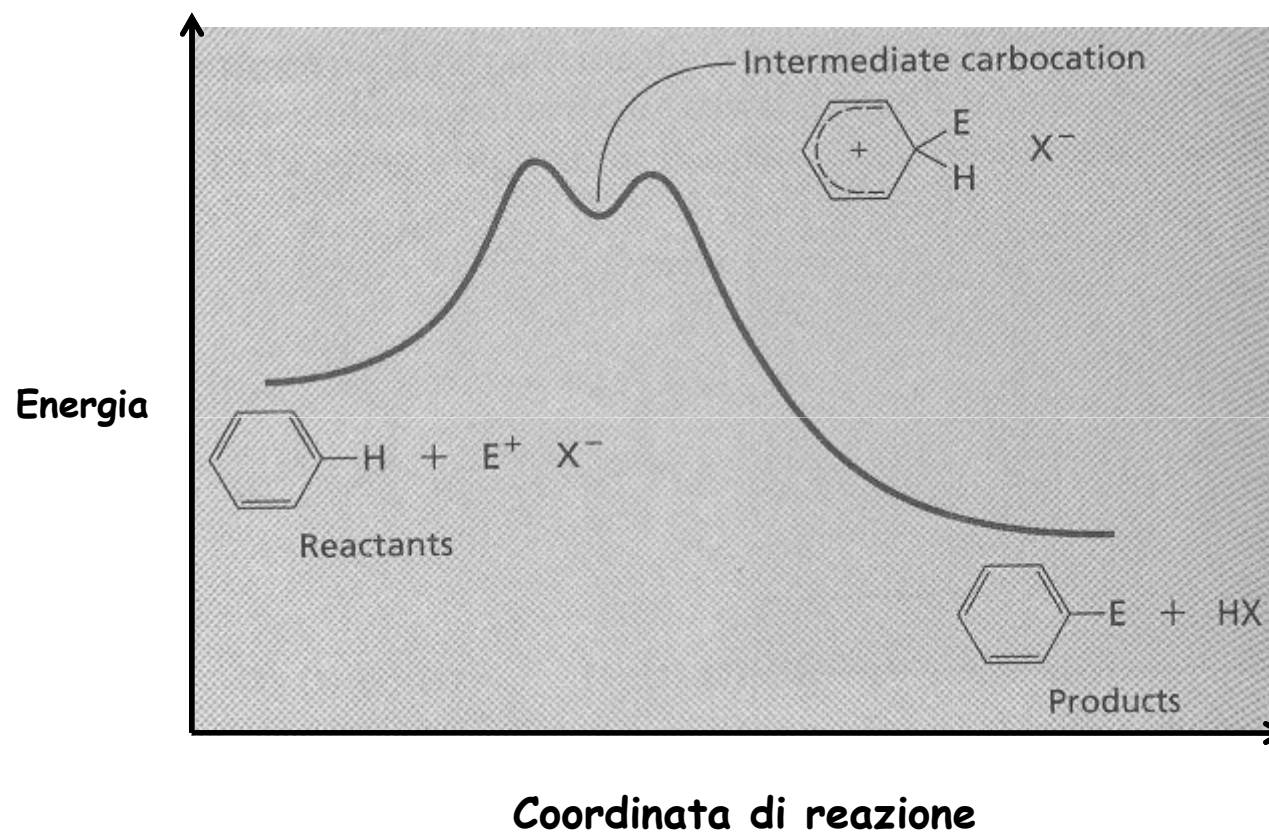


Intermedio carbocationico

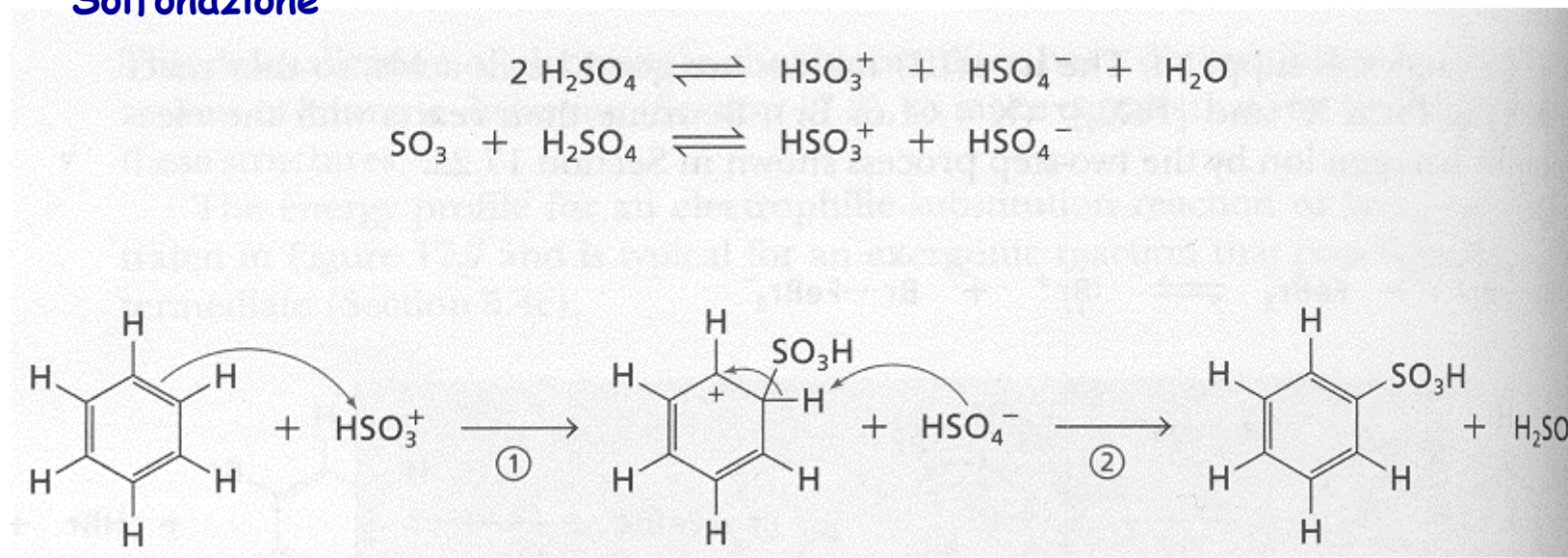


Il carbocatione intermedio è stabilizzato per risonanza

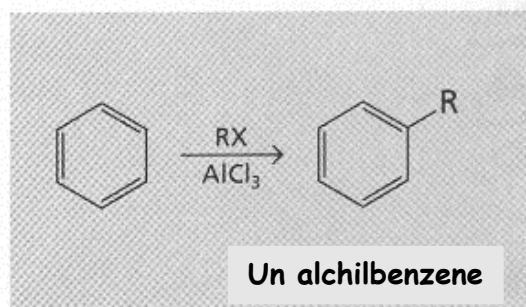
Questo grafico mostra l'andamento dell'energia del sistema con il procedere della reazione



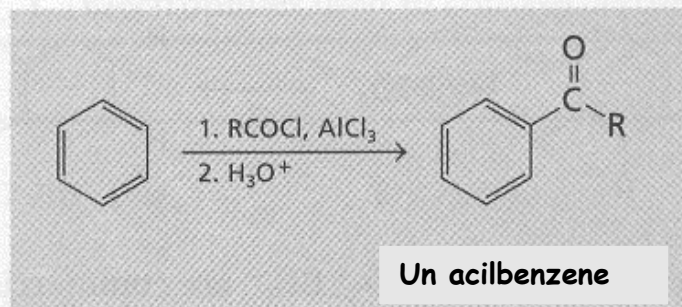
Solfonazione



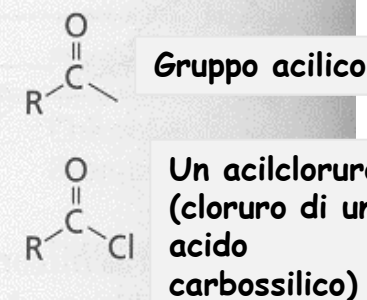
Alchilazione ed acilazione di Friedel-Crafts



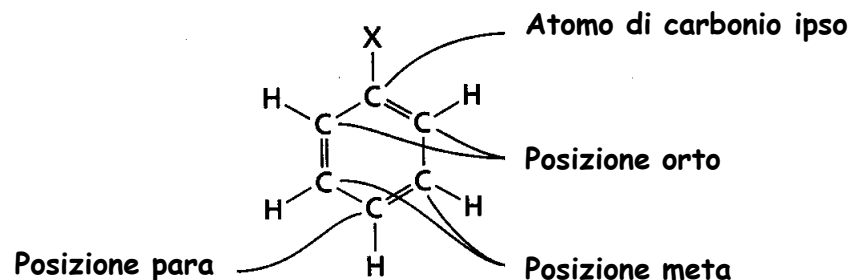
Alchilazione di Friedel-Crafts



Acilazione di Friedel-Crafts

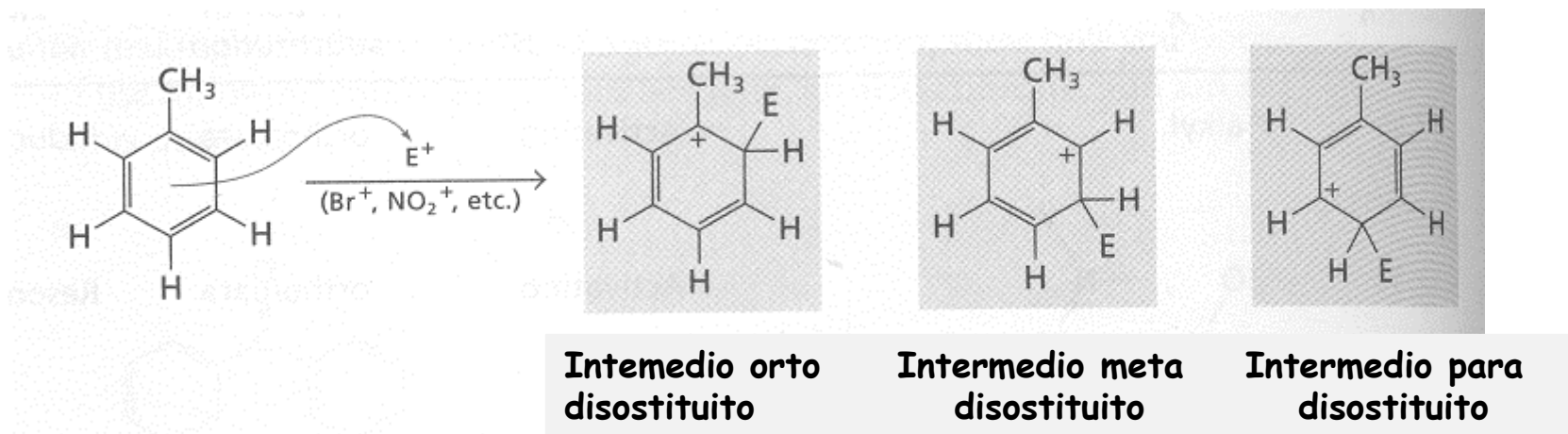
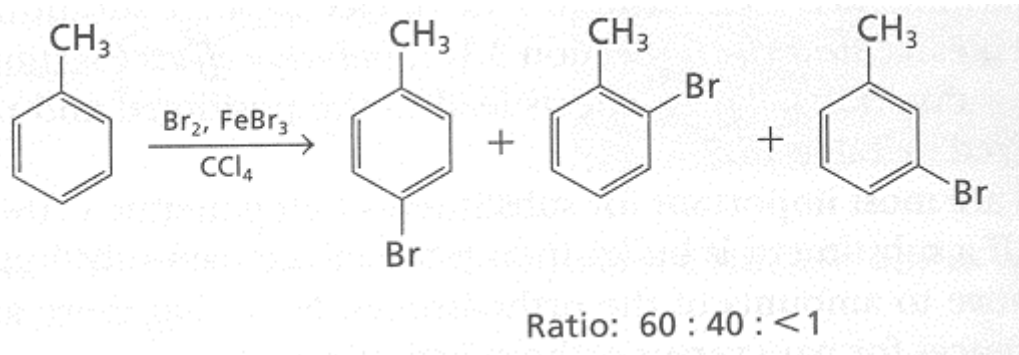


La sostituzione elettrofila nei benzeni sostituiti



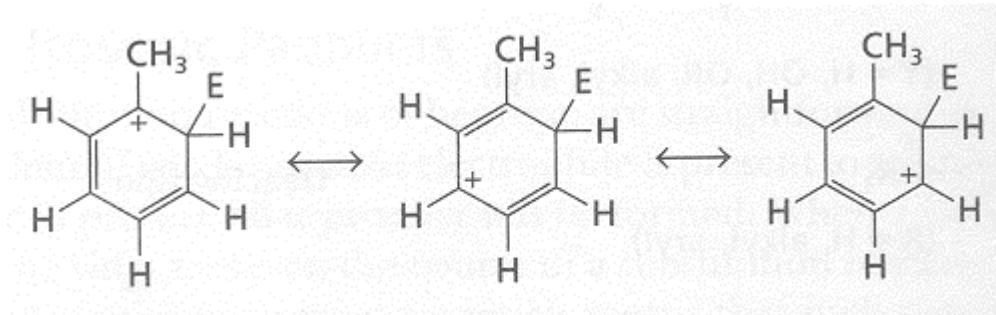
X	Effetto di X sulla reattività (rispetto ad H)	Posizione della sostituzione	Fattori elettronici che influenzano la reattività
—alkyl	Attivante	orto/para	solo induttivo
 (Y = H, alkyl, aryl, —COR)	Attivante	orto/para	risonanza > induttivo
—X (X = Cl, Br, I)	Disattivante	orto/para	induttivo > risonanza
 (Y = H, OH, OR, alkyl, aryl)	Disattivante	meta	risonanza = induttivo
—NR ₃ ⁺ (R = H, alkyl, aryl)	Disattivante	meta	solo induttivo

Un gruppo alchilico è attivante e orto/para orientante

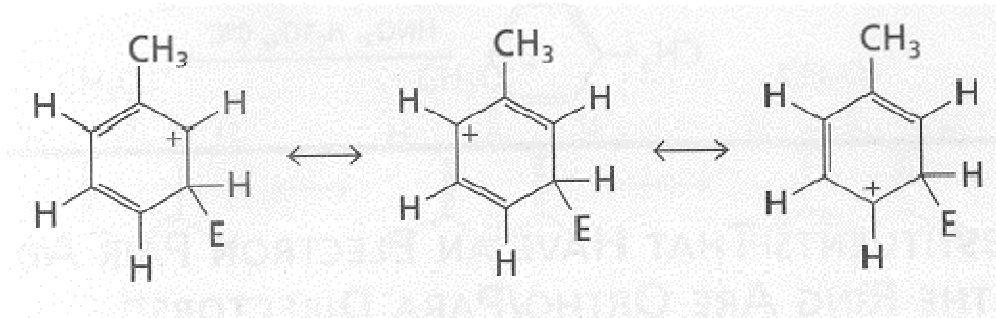


La ragione di questa reattività sta nella diversa stabilità dei carbocationi intermedi

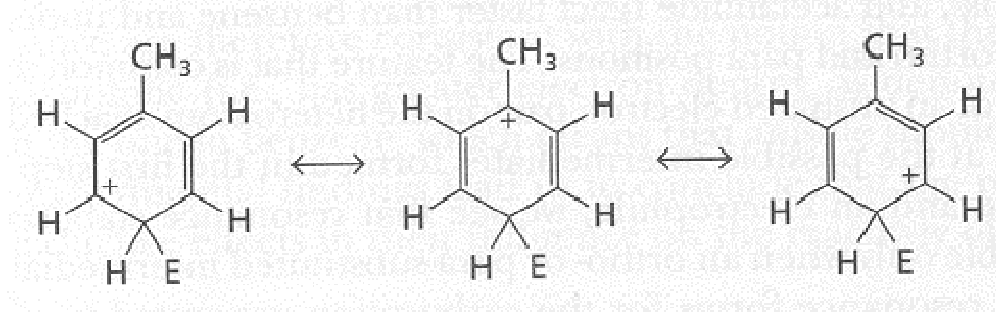
orto



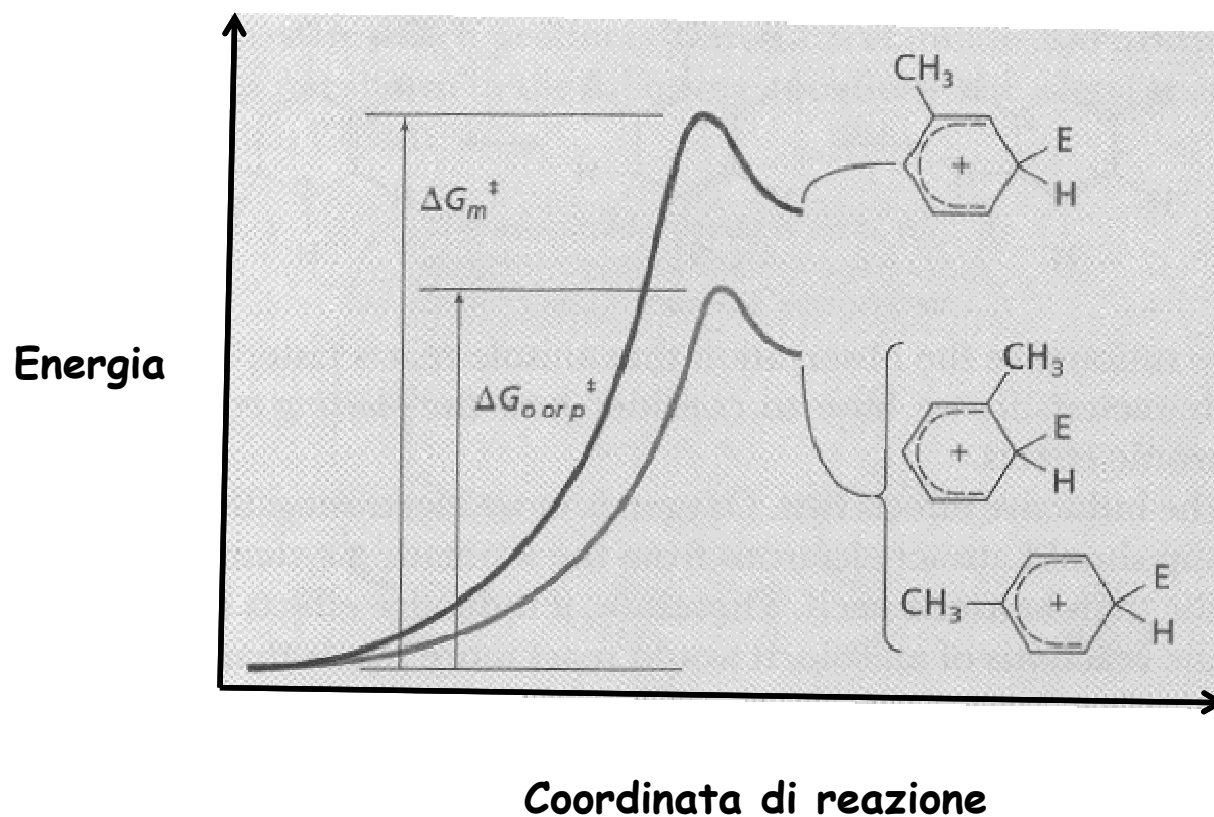
meta



para

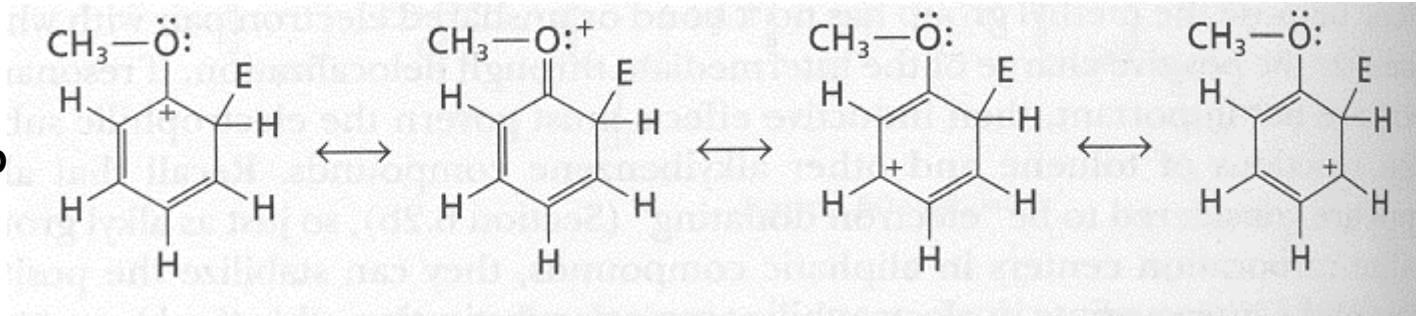


Poichè lo stato di transizione che porta all'intermedio cationico in orto e in para è a più bassa energia la reazione che porta a questi prodotti è più veloce

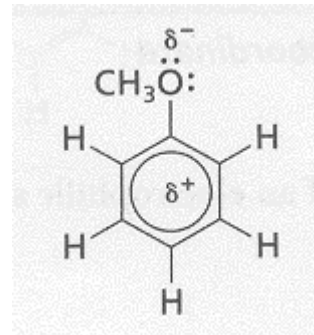
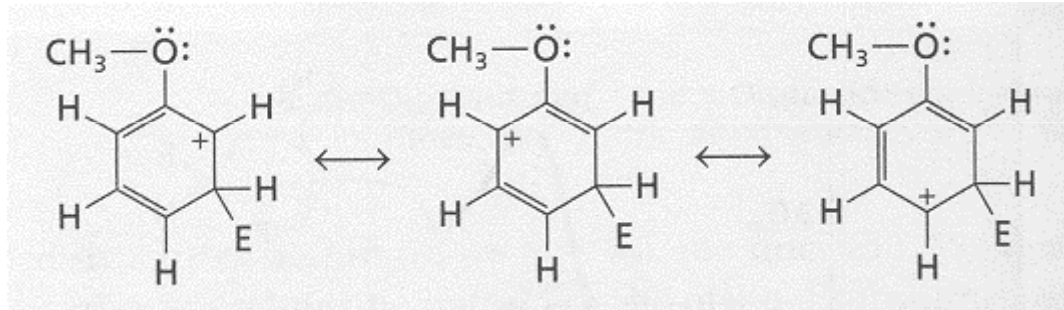


Lo stesso argomento vale anche per un sostituyente -OR

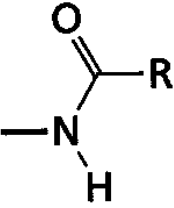
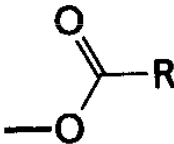
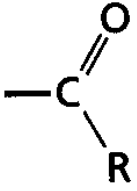
orto



meta



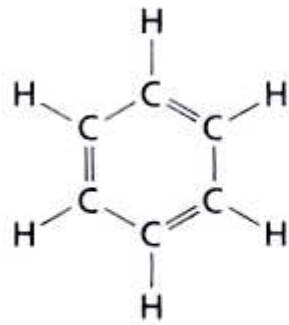
Riassunto dell'effetto dei sostituenti nella reazione di sostituzione elettrofila aromatica

orto/para orientanti	Fortemente attivanti		Moderatamente attivanti		Debolmente attivanti		Debolmente disattivanti
	—NR ₂				—alkyl		—halogen
	—NHR				—aryl		
	—NH ₂						
	—OR						
—OH							
meta orientanti		Moderatamente disattivanti			Fortemente disattivanti		
					—CN		
					—SO ₃ H		
					—NH ₃ ⁺		
					—NO ₂		

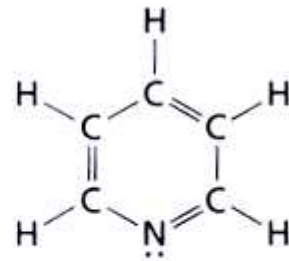
R = H, alkyl, aryl, OH, OR, NR₂

ETEROCICLI AROMATICI

Piridina: eterociclo analogo al benzene che può comportarsi da base e da nucleofilo

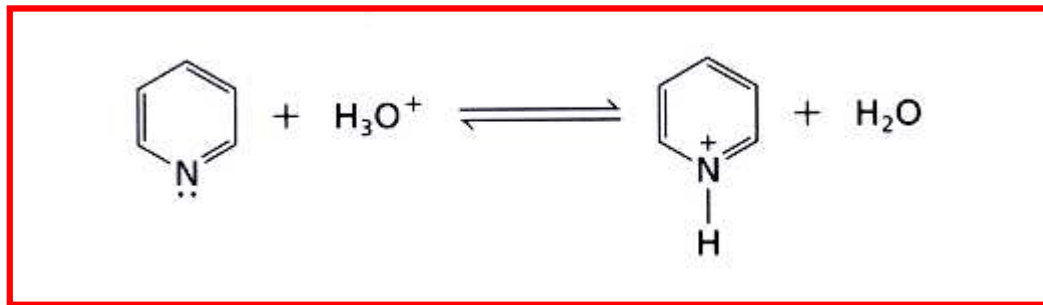


Benzene

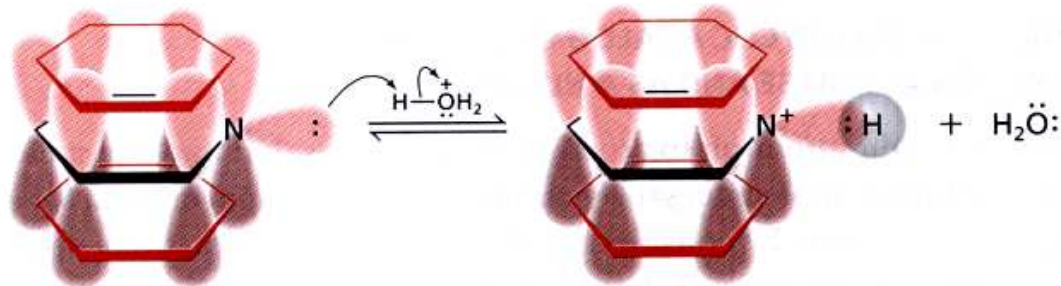


Piridina

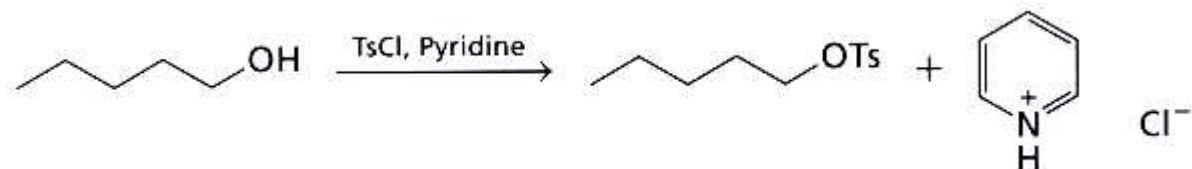
Il doppietto elettronico non condiviso della piridina giace nel piano dell'anello, lo stesso su cui giacciono i legami C-H



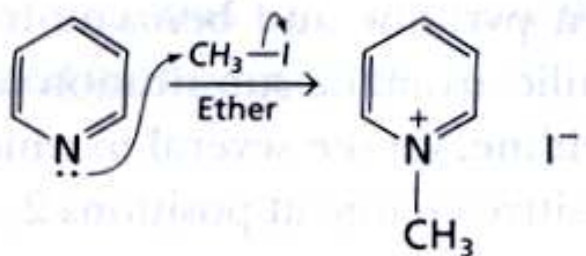
Il fatto che il doppietto elettronico non condiviso dell'azoto giaccia sul piano dei legami CH ha un'importante ricaduta sulla sua reattività: la piridina può agire da base o nucleofilo senza che questo rompa il sistema aromatico



La piridina può essere usata come un solvente. Oltre a solubilizzare i composti, la piridina può anche agire da base (ione piridinio, $pK_a = 5.2$).

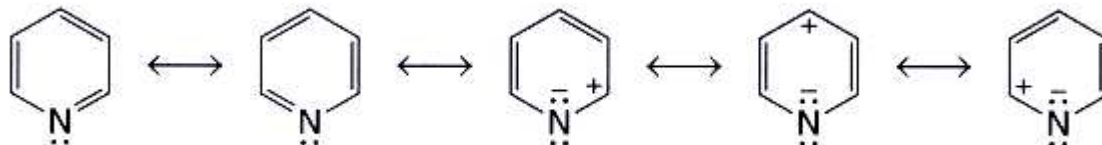


La piridina può anche agire da nucleofilo con alchil alogenuri primari e secondari (meglio con MeI e PhCH_2X)



Metilpiridinio cloruro

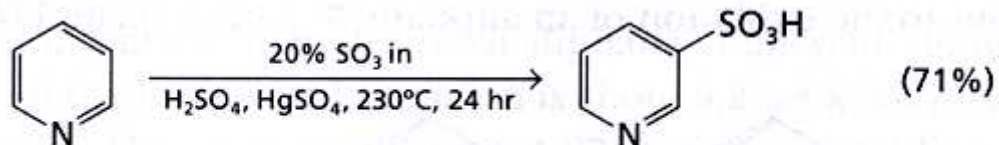
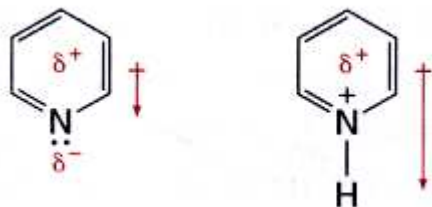
La principale differenza nella reattività della piridina rispetto al benzene è che non subisce sostituzione aromatica elettrofila facilmente



Se si analizzano le formule di risonanza della piridina si vede come in diverse di esse vi sia una carica negativa sull'azoto.

La piridina non reagisce nei confronti delle sostituzioni aromatiche elettrofile per due ragioni principali:

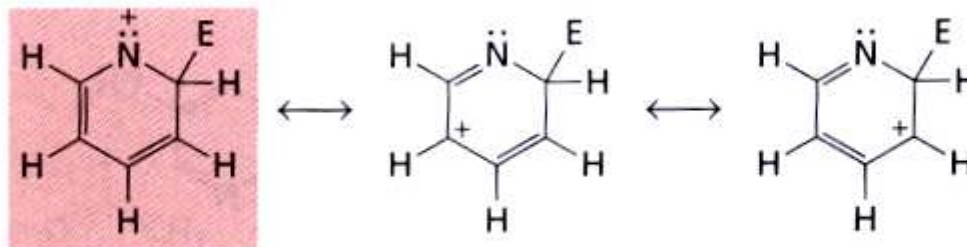
1. L'anello è elettron deficiente a causa della presenza dell'azoto (EWG)
2. Il centro più nucleofilo della piridina è l'atomo di azoto. Se un elettrofilo reagisce con l'azoto l'anello diventa ancor più elettron-povero e quindi ancor meno reattivo.



Si ha reazione solo in condizioni molto drastiche

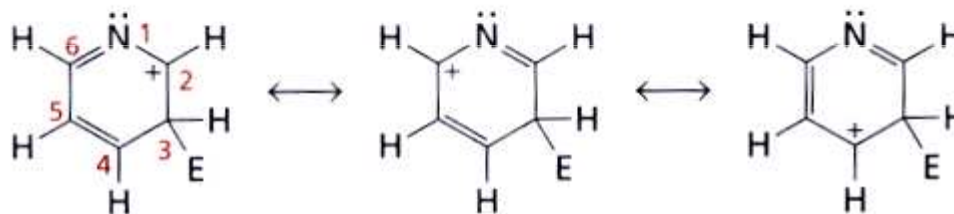
La sostituzione avviene solitamente in posizione 3, che è la meno povera di elettroni.

C2

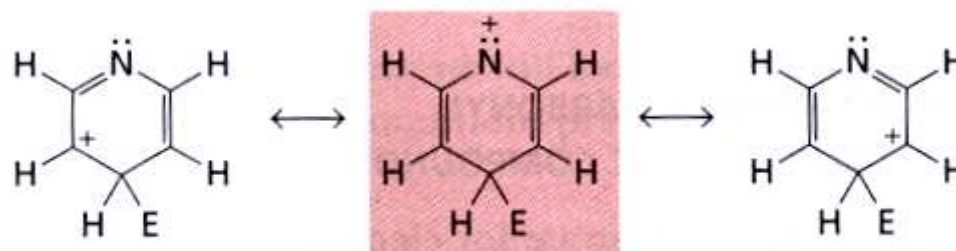


L'azoto ha solo 6 elettroni

C3

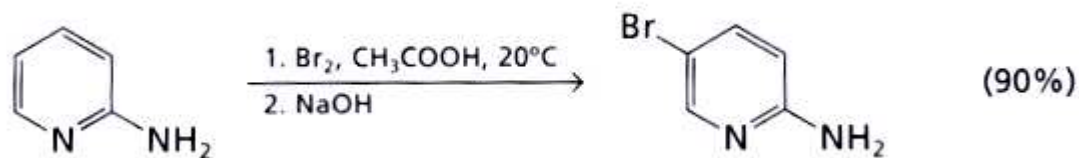


C4

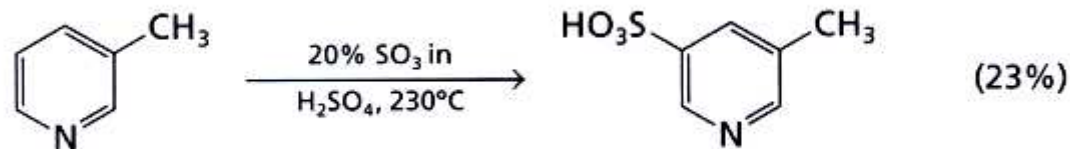


L'azoto ha solo 6 elettroni

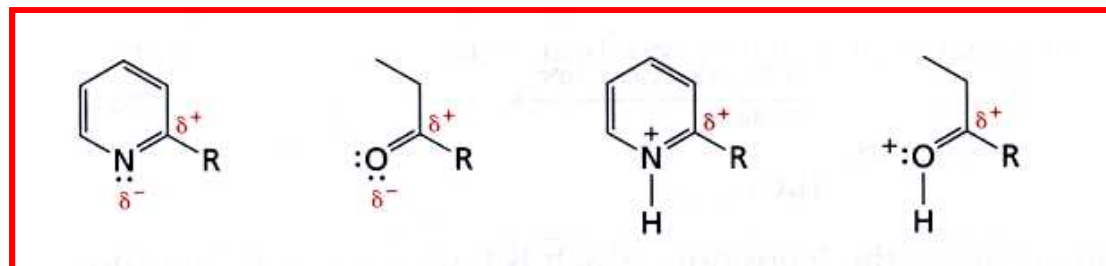
La presenza di gruppi elettron donatori attiva la molecola nei confronti degli elettrofili e le reazioni possono avvenire in condizioni più blande



Se in 3 vi è un sostituito la posizione che viene attivata dipende dalla natura del sostituito: se è un forte gruppo attivante questo prevale (primo caso) se invece è poco attivante si ha la sostituzione in posizione meta (secondo caso).



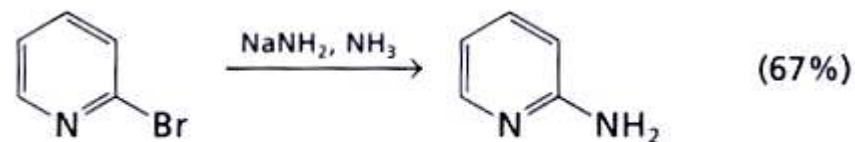
Le piridine non sono buoni substrati per le sostituzioni elettrofile ma non sono inerti nei confronti dei nucleofili. Vi è una certa analogia tra la reattività delle piridine e quella dei composti carbonilici.



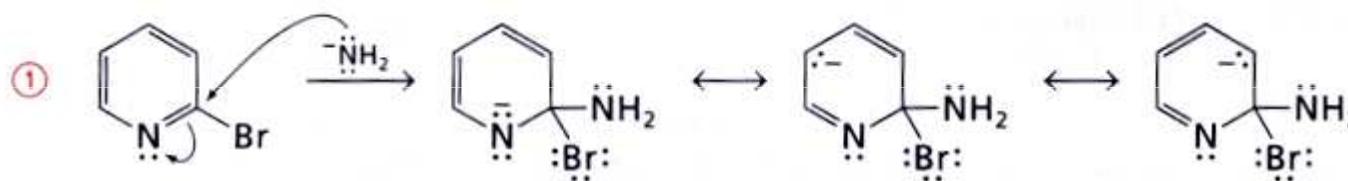
Trasformazione	Composto carbonilico	Derivato piridinico
Addizioni/ eliminazioni e nucleofila	<chem>CC(=O)Cl</chem> $\xrightarrow{\text{NH}_3}$ <chem>CC(=O)N</chem>	<chem>C1=CC=NC=C1Cl</chem> $\xrightarrow{\text{NH}_2^-}$ <chem>C1=CC=NC=C1N</chem>
Alchilazione in posizione α	<chem>CC(=O)C</chem> $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{I}]{\text{LDA}}$ <chem>CC(=O)CC</chem>	<chem>C1=CC=NC=C1C</chem> $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{I}]{\text{LDA}}$ <chem>C1=CC=NC=C1CC</chem>
Reazione aldolica	<chem>CC(=O)C</chem> $\xrightarrow[\text{RCHO}]{\text{Base}}$ <chem>CC(=O)CC(R)O</chem>	<chem>C1=CC=NC=C1C</chem> $\xrightarrow[\text{RCHO}]{\text{Base}}$ <chem>C1=CC=NC=C1CC(R)O</chem>
Addizione di Michael	<chem>CC(=O)C=C</chem> $\xrightarrow{\text{R}_2\text{NH}}$ <chem>CC(=O)CCNR_2</chem>	<chem>C1=CC=NC=C1C=C</chem> $\xrightarrow{\text{R}_2\text{NH}}$ <chem>C1=CC=NC=C1CCNR_2</chem>

Addizione nucleofila di composti organometallici e/o basi forti

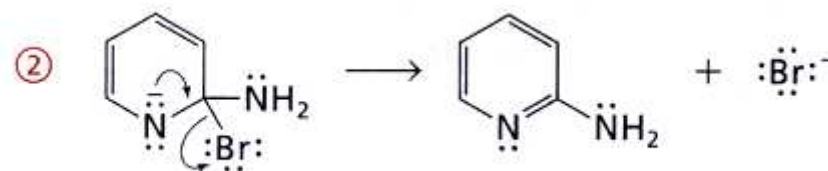
Un nucleofilo carico reagirà con una 2-alopiridina portando al prodotto di sostituzione.



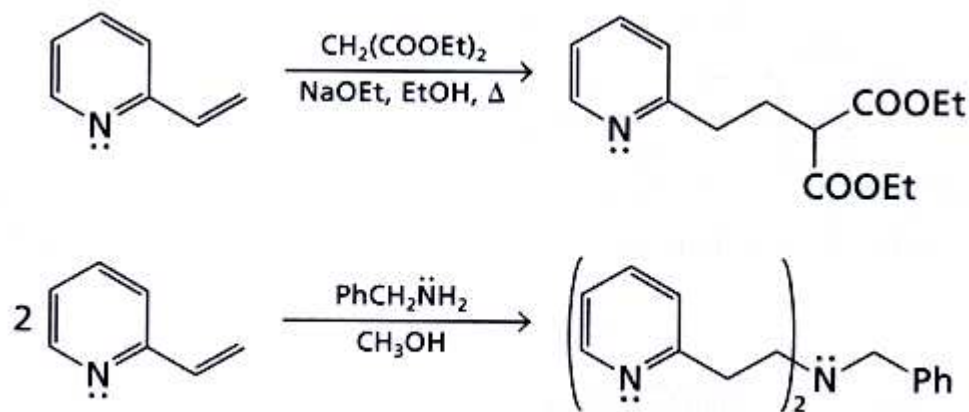
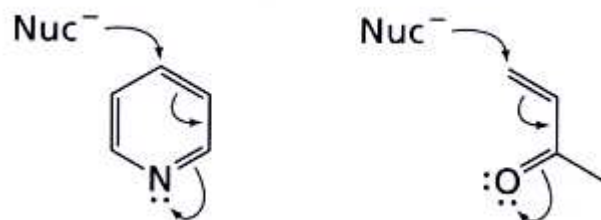
Questo processo è simile alla reazione di un acil cloruro con un nucleofilo



Come qualsiasi reazione di addizione-eliminazione di derivati degli acidi carbossilici, si ha la formazione di un intermedio tetraedrico stabilizzato per risonanza, seguito dall'eliminazione dello ione Br^- che ripristina il sistema aromatico.

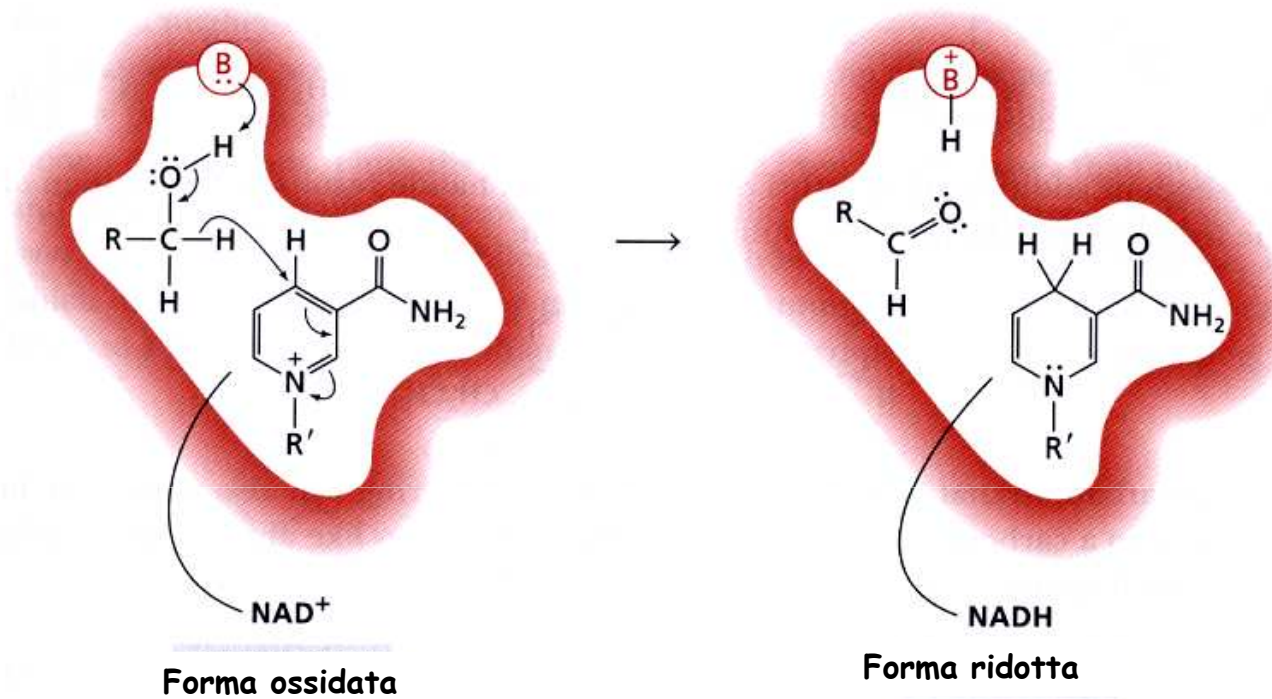


Non tutti i nucleofili reagiscono in posizione 2 alla piridina. In particolare nucleofili meno forti di un'ammine o un reagente organo litio non reagiscono con la piridina stessa ma con suoi derivati carichi positivamente quali un N-ossido e un sale di N-alchil piridinio. Di fatto si ha competizione tra la reattività in posizione 2 e l'addizione coniugata, analogamente a quanto avviene con gli enoni.



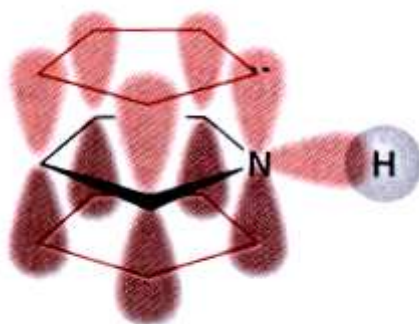
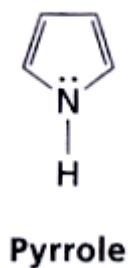
L'addizione coniugata può anche avvenire su gruppi insaturi esociclici

L'addizione di uno ione idruro a un anello piridinico è alla base di molti processi riduttivi in ambiente biologico



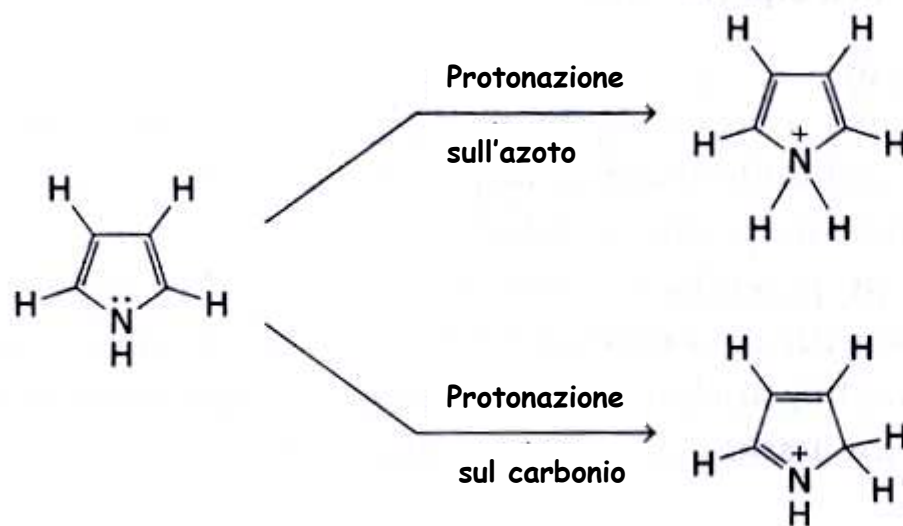
Il NAD^+ è in grado di ossidare alcoli a composti carbonilici mediante formale addizione di un idruro al NAD^+ . La reazione avviene in posizione 4 poichè il processo avviene all'interno di un sito attivo enzimatico, ma il processo è del tutto analogo a quanto visto in precedenza.

Il pirrolo è un eterociclo pentaatomico contenente un atomo di azoto.
Ha una struttura simile all'anione ciclopentadienile

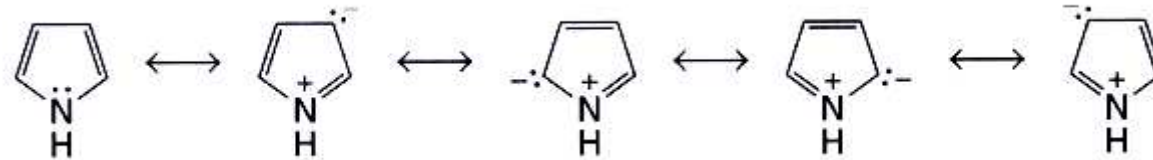


Nel sistema π sono presenti 6 elettroni: questo composto è dunque aromatico

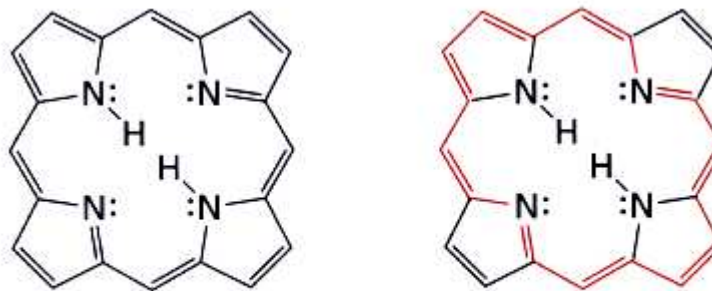
Il doppietto elettronico è coinvolto nel sistema aromatico: il pirrolo è un derivato aromatico ed è una base debole. Viene protonato difficilmente (protonazione al carbonio è favorita). pK_a pirrolo protonato = -4



Analizzando le strutture di risonanza del pirrolo si vede che tutti i carboni hanno parziale carica negativa. Questo lo rende reattivo nei confronti degli elettrofili.

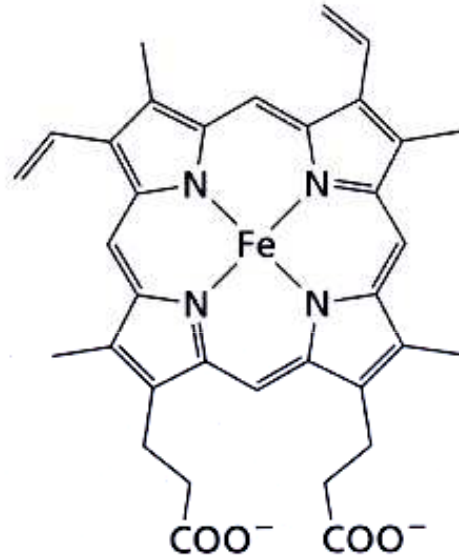


Il pirrolo gioca un ruolo fondamentale nei sistemi biologici che sono in grado di chelare i metalli quali le **porfirine** e le **clorine**: il sistema a base di queste strutture è la **porfina**, un sistema coniugato planare a 18 elettroni

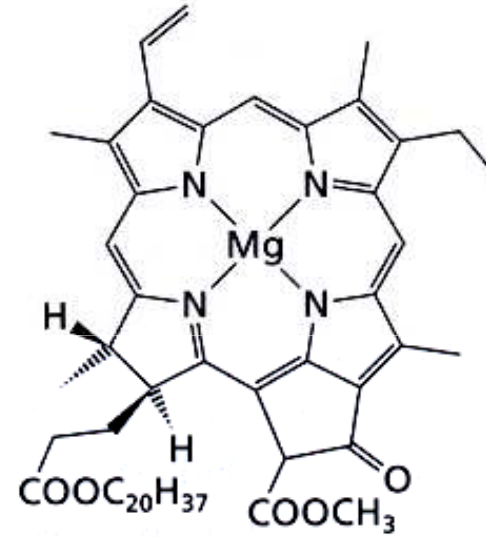


Porfina

Il complesso di ferro della protoporfirina IX, comunemente chiamata **eme**, è il sistema funzionale presente nell'emoglobina e nella mioglobina, usata dai mammiferi per il trasporto e accumulo di O_2 .



Eme
(protoporfirina di ferro IX)



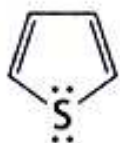
Clorofilla a

La clorofilla ha un macrociclo dello stesso tipo chiamato clorina, nel quale un doppio legame di uno dei pirroli è stato ridotto.

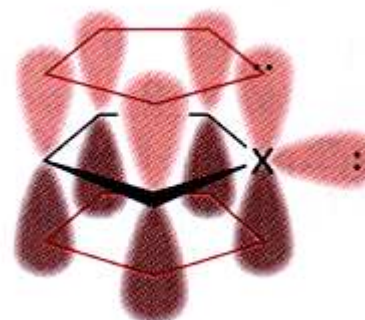
Furano e tiofene hanno strutture simili al **pirrolo**



Furan



Thiophene

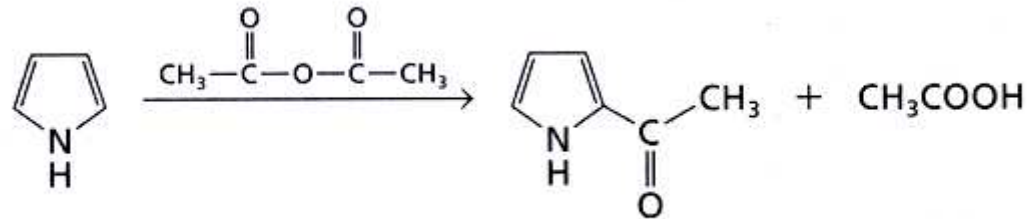


(X = O or S)

L'eteroatomo contribuisce all'aromaticità del sistema con uno dei doppietti di elettroni non condivisi. Il secondo doppietto è perpendicolare al sistema π .

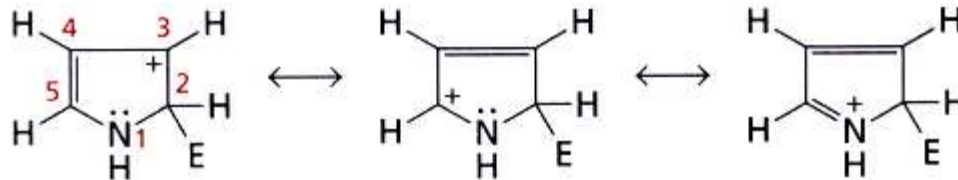
L'energia di stabilizzazione del sistema aromatico per il furano è di 11 kcal/mol (benzene: 36 kcal/mol). Per cui il furano subisce reazioni di addizione piuttosto che di sostituzione.

L'anello del pirrolo è elettron ricco e facilmente subisce reazioni di sostituzione elettrofila (a differenza della piridina).
 Per esempio reagisce con anidride acetica per dare il 2-acetil pirrolo senza bisogno di catalizzatore (acicilazioni di Friedel-Craft)



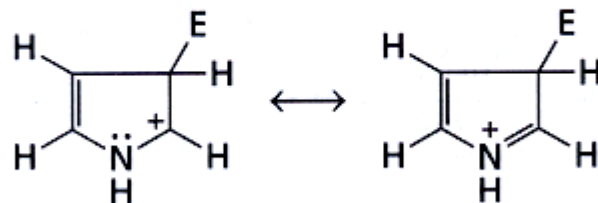
Perchè la reazione avviene in 2?

C2

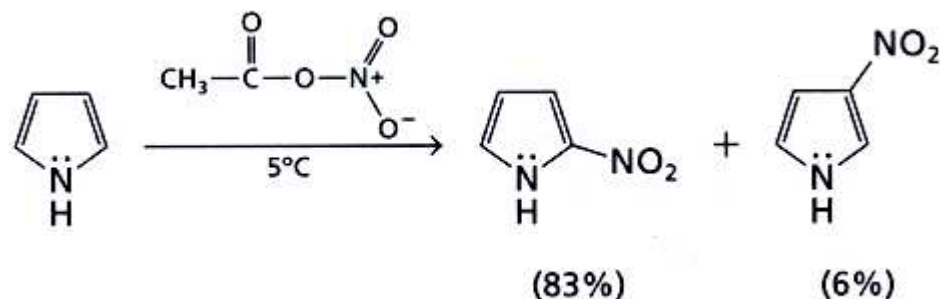


Sistema più stabilizzato per risonanza

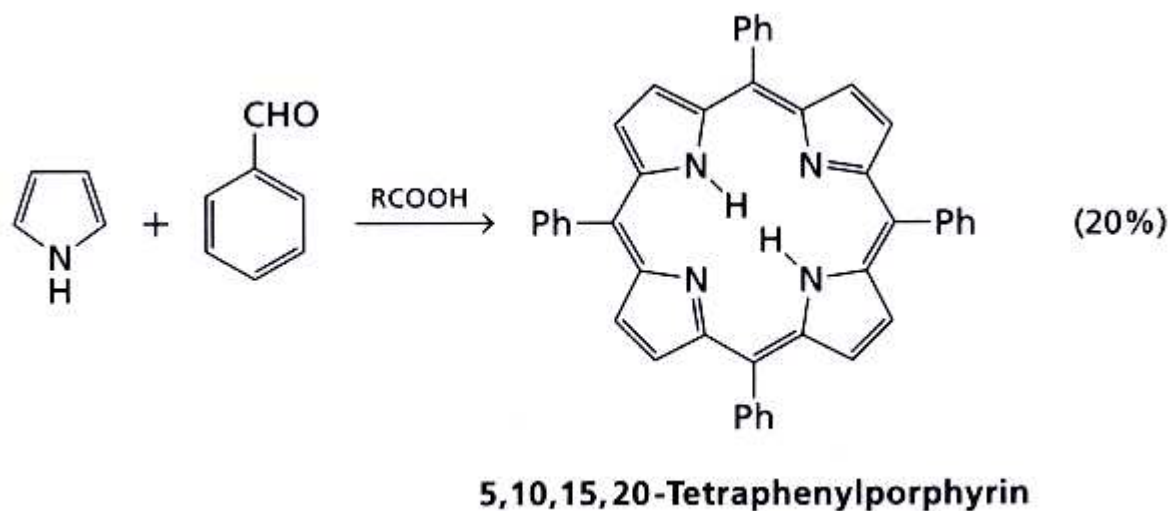
C3



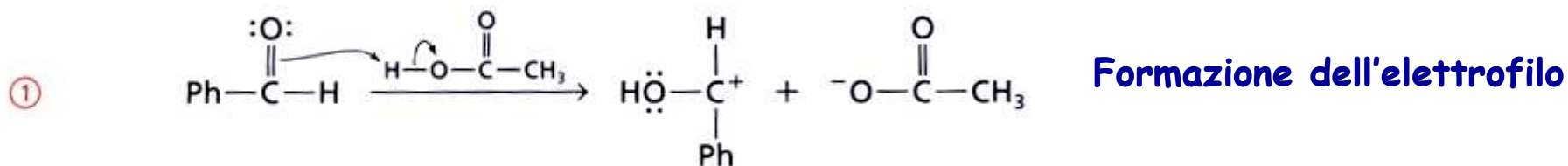
Le reazioni del pirrolo con reagenti elettrofili vengono complicate dalla sua instabilità in presenza di acidi minerali, che spesso portano a polimerizzazione. La nitratura, ad esempio, viene effettuata in condizioni più blande utilizzando acetil nitrato.



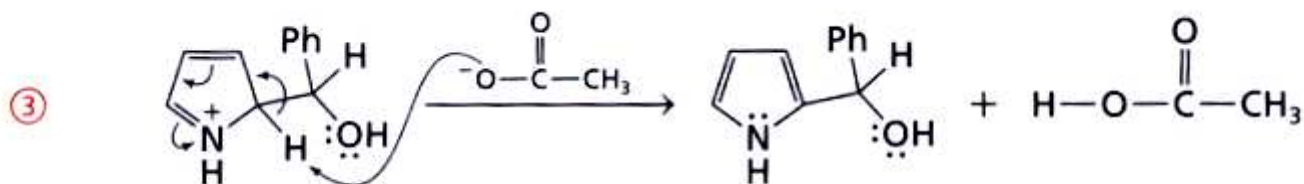
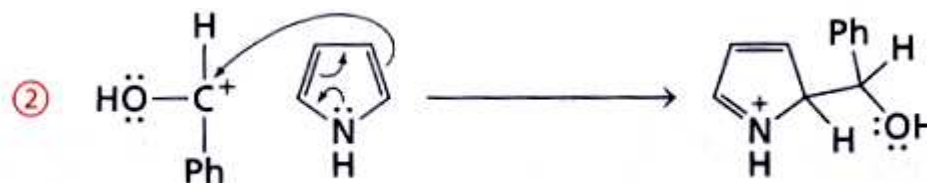
Una delle applicazioni più interessanti delle addizioni elettrofile al pirrolo è la sintesi del nucleo porfirinico.



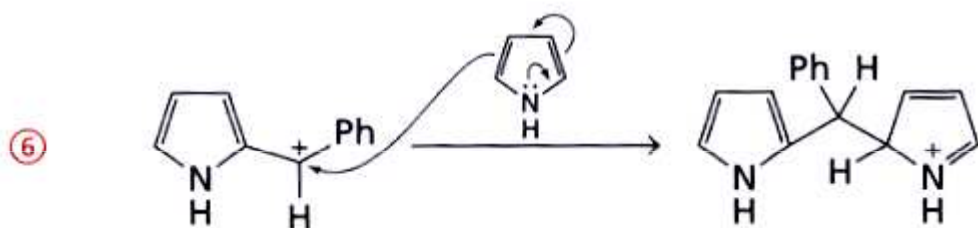
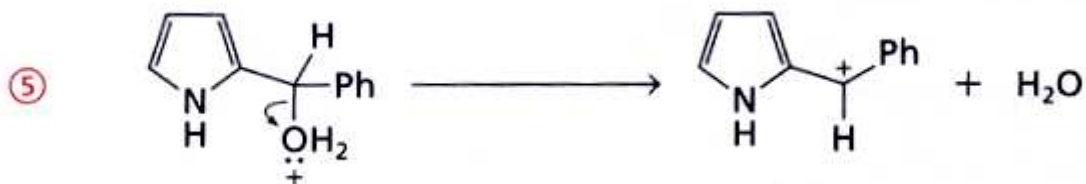
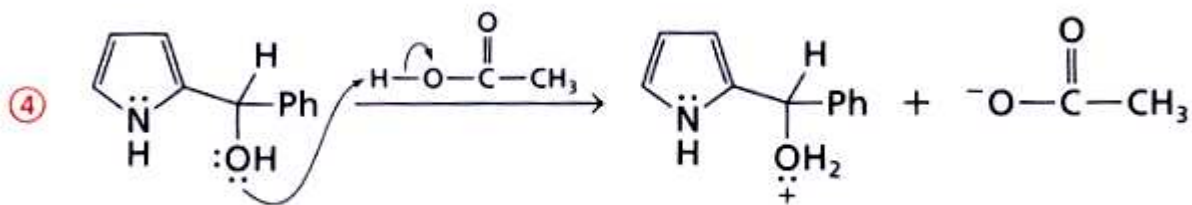
I passaggi fondamentali sono i seguenti:



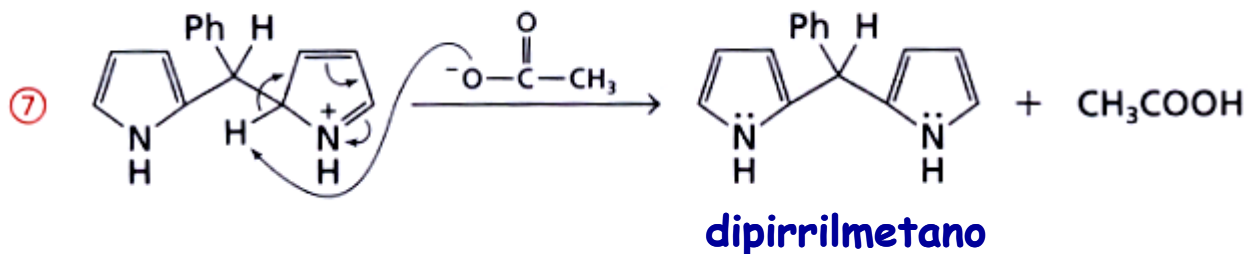
Sostituzione al pirrolo in 2



Protonazione all'alcol e uscita di acqua genera un nuovo carbocatione

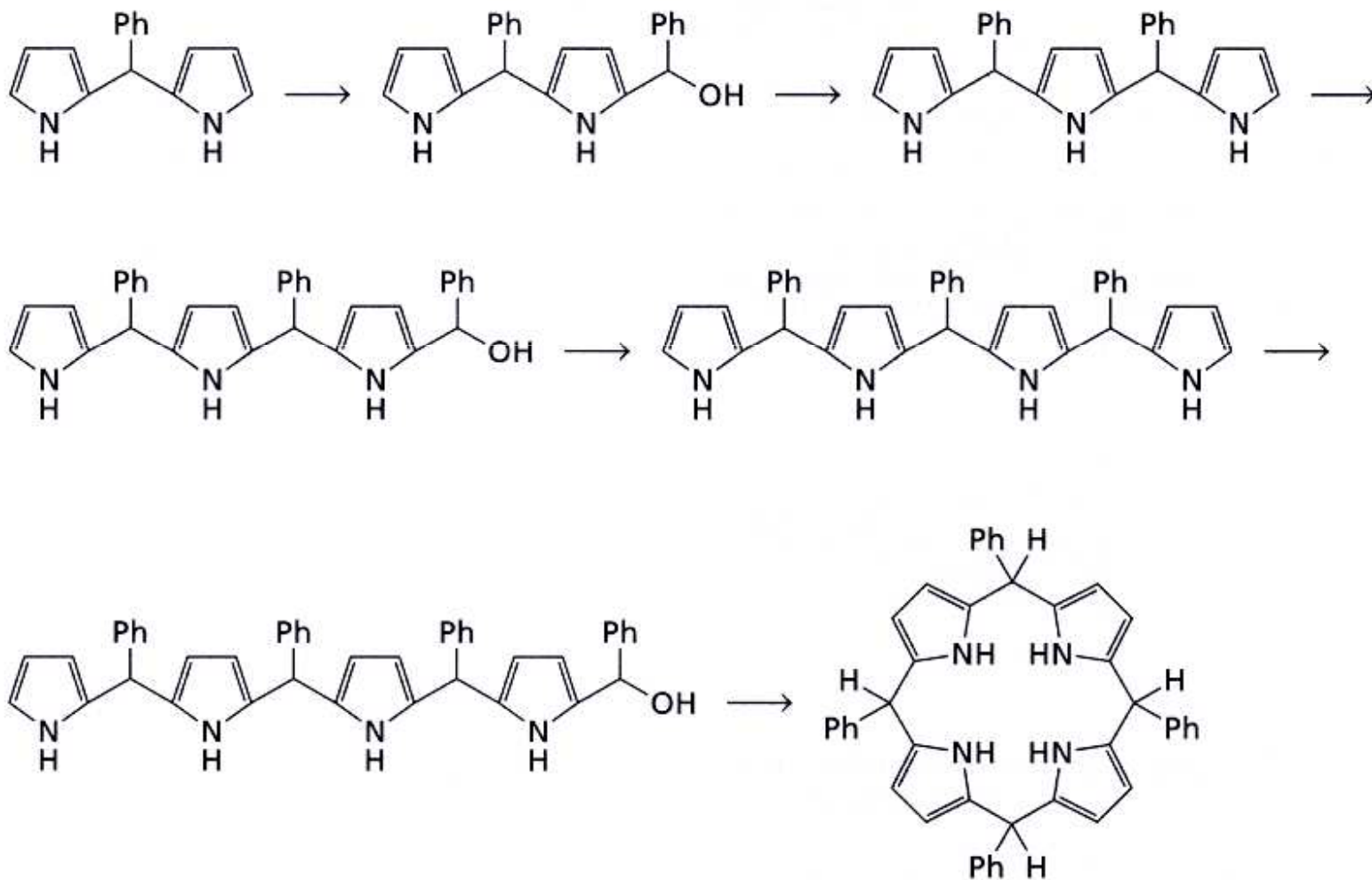


Sustituzione al pirrolo in 2



Incorporazione di un altro pirrolo via sostituzione elettrofila

Con sequenze di reazioni analoghe si ottiene un tetrapirrolo lineare che ciclizza per portare ad un precursore della porfirina



Un'ossidazione converte il tetrapirrolo nella tetrafenil porfirina aromatica

