

L'evoluzione del pensiero nello studio delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica

Riassunto

Vengono confrontati i differenti approcci proposti per descrivere l'andamento delle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica. Vengono descritte la teoria della polarità alternante, quella derivante dalla teoria del legame di valenza e l'approccio legato alla teoria degli orbitali di frontiera.

Abstract

Thought evolution in the study of electrophilic aromatic substitution reactions

Proposed different approaches to aromatic electrophilic substitution are compared. The theory of alternating polarity, that deriving from the theory of valence bond and the approach deriving from the frontier orbitals theory are described.

Introduzione

Ogni tanto mi diverte riaprire vecchi libri, oggetti ormai dimenticati, annegati dal susseguirsi degli impegni e dalla necessità di tener dietro alle novità, tralasciando ciò che è stato. Qualche giorno fa stavo sfogliando un libro tratto dalle lezioni di chimica organica tenute dal Prof. L. Panizzi nell'A.A. 1957-58 [1]. Mi ha colpito, di quel libro, l'ultima parte, in cui veniva descritto lo stato dell'arte nel campo delle sostituzioni elettrofile aromatiche: non corrispondeva, se non in minima parte, a quello che io insegno. Valeva la pena di approfondire per vedere come era cambiato, nel corso di quaranta anni, l'approccio allo studio di una reazione importantissima come la sostituzione elettrofila aromatica.

La sostituzione elettrofila aromatica

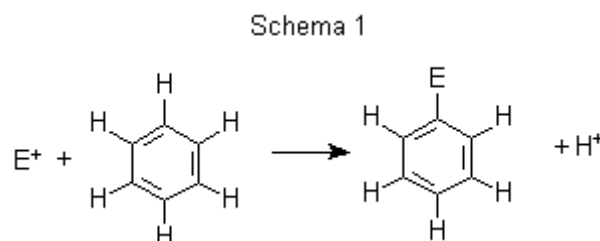
Le reazioni di sostituzione elettrofila

(*) Dipartimento di Chimica, Università della Basilicata, Via N. Sauro 85, 85100 Potenza
e-mail: dauria@unibas.it

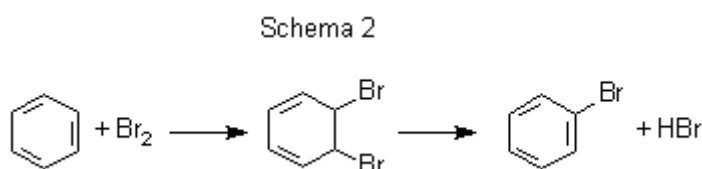
MAURIZIO D'AURIA (*)

aromatiche sono quelle reazioni in cui una specie carente di elettroni (l'elettrofilo) reagisce con un composto aromatico (il cui capostipite è il benzene) per dare un prodotto, che è

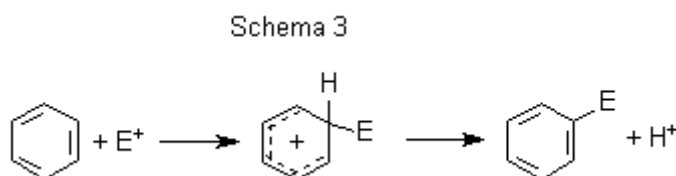
ancora un composto aromatico, ma in cui uno degli atomi di idrogeno presenti nell'anello aromatico è stato sostituito dall'elettrofilo (Schema 1). La specie elettrofila che reagisce può essere costituita da diversi reagenti: il bromo e il cloro, in presenza di acidi di Lewis, lo ione nitronio che si forma per reazione fra l'acido nitrico e l'acido solforico, un alogenuro alchilico attivato da un acido di Lewis, etc.



Inizialmente si era pensato che la reazione, per esempio con bromo, coinvolgesse in primo luogo una reazione di addizione di alogeno al sistema aromatico, seguito da eliminazione di acido bromidrico (Schema 2). Questa ipotesi di meccanismo è stata, però, rapidamente abbandonata.

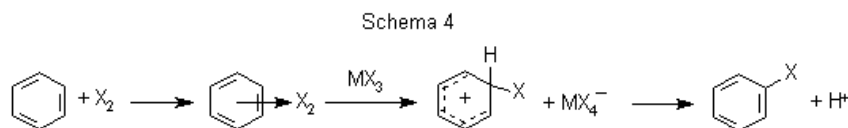


Rispetto a questa ipotesi iniziale si è imposta un'ipotesi diversa che vede nella formazione di un intermedio derivante dall'attacco dell'elettrofilo sull'anello l'intermedio chiave della reazione. Questo intermedio è stato chiamato complesso σ (Schema 3) [2]. Il complesso σ evolverà successivamente per eliminazione di un protone ripristinando così l'aromaticità del sistema.



Esistono numerose prove circa l'esistenza dell'intermedio supposto. Alcuni complessi sono stabili e possono essere isolati e caratterizzati; altri sono stati evidenziati per via spettroscopica; tutte le evidenze cinetiche sono in accordo con la formazione di questo tipo di intermedio: la formazione del complesso σ è generalmente lo stadio lento della reazione. Insomma, che si formi sembra abbastanza sicuro. Talvolta, però, lo schema che abbiamo proposto deve es-

sere un po' complicato: è stato dimostrato sperimentalmente che, prima di formare il complesso σ , alcuni elettrofili formano un complesso π con il sistema aromatico (Schema 4) [3]. La formazione di questo complesso può, talvolta, modificare la cinetica della reazione, perché questo stadio, e non la formazione del complesso σ , può diventare lo stadio lento della reazione.

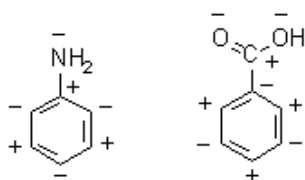


Effetto dei sostituenti

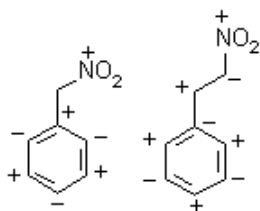
L'effetto dei sostituenti sulla sostituzione elettrofila aromatica è stato uno degli argomenti più combattuti dal punto di vista interpretativo. E' noto che alcuni sostituenti attivano il nucleo aromatico verso questo tipo di reazione ed orientano la reazione nelle posizioni *orto* e *para*. Altri disattivano l'anello e orientano in *meta*. Altri ancora che disattivano l'anello ma orientano la reazione in *orto* e *para* [4]. Una prima divisione distingueva i sostituenti in funzione della loro capacità orientante: abbiamo così i sostituenti di I classe, *orto-para* orientanti, tra cui sono presenti gli alogeni, i gruppi alchilici, il gruppo $-OH$ e il gruppo $-NH_2$, e i sostituenti di II classe, *meta* orientanti, in cui abbiamo il gruppo $-NO_2$, il gruppo $-COR$, e il gruppo CO_2R [5].

Per spiegare questo comportamento fu avanzata una teoria che si basava sullo studio dell'effetto del sostituente sulla densità elettronica del substrato (teoria della polarità alternante). In accordo con questa teoria gli atomi di carbonio dell'anello benzenico sono carichi positivamente e negativamente in alternanza in funzione dell'elettronegatività degli atomi ad esso legati. Questa polarità alternante è dovuta ai sostituenti. Se l'anello benzenico contiene sostituenti *orto-para* orientanti e i carboni in posizione *orto* e *para* sono carichi negativamente (Schema 5): questo farà sì che l'elettrofilo attaccherà principalmente in quelle posizioni. Se, al contrario, l'anello contiene sostituenti *meta*-orientanti, la carica negativa si troverà essenzialmente sugli atomi di carbonio in *meta* (Schema 5). In questo caso, quindi, i sostituenti attaccheranno principalmente la posizione *meta* [6].

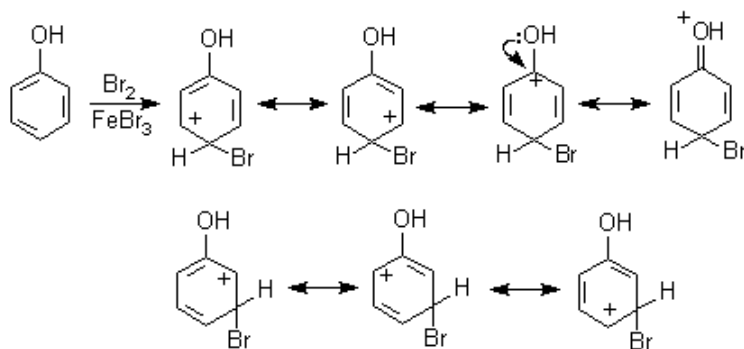
Schema 5



Questa teoria era in grado di spiegare perché i sostituenti orientavano in *orto-para* o in *meta* ma non era in grado di dire nulla sul perché alcuni sostituenti attivavano il substrato verso la sostituzione elettrofila e altri lo disattivavano. Inoltre, non era in grado di spiegare perché i due composti indicati sotto, con polarità alternante diversa, invece, erano il primo *meta* orientante e il secondo *orto-para* orientante, esattamente al contrario del comportamento previsto dalla teoria.



54



Per spiegare queste "anomalie" si passò da un quadro di riferimento statico (la reattività del reagente) a un

quadro di riferimento dinamico (la velocità di reazione). Abbiamo visto che lo stadio lento della reazione è, generalmente, la formazione del complesso σ . Questa specie ha un'alta energia rispetto ai reagenti, dato che non è aromatica. Si può pensare, sulla base del postulato di Hammond, che i fattori che stabilizzano il complesso σ , stabilizzano lo stato di transizione dello stadio lento della reazione. Quindi, tutti gli isomeri si possono formare e le rispettive reazioni sono in competizione fra loro: i fattori che stabilizzano preferenzialmente uno stato di transizione rendono questa reazione più veloce rispetto alle altre.

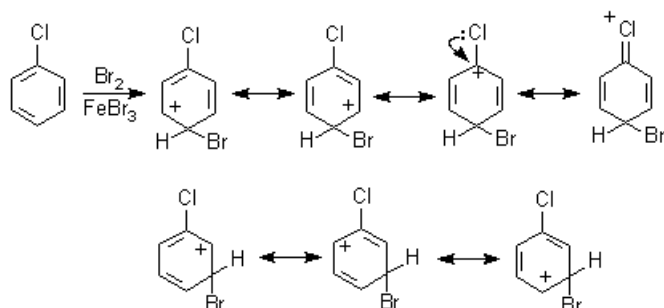
I gruppi $-OH$, $-OR$, $-NR_2$ sono tutti gruppi attivanti. L'atomo legato all'anello è più elettronegativo del carbonio: questo fa sì che questi composti siano elettronattrattori, e quindi disattivanti, per effetto induttivo. Hanno anche un effetto coniugativo (il cui effetto è mostrato nell'esempio che segue), che, invece, è elettron donatore e, quindi, attivante. Tutti questi sostituenti, di fatti, hanno un doppietto solitario che possono condividere con l'anello. I due effetti sono in contrasto fra di loro; tuttavia, l'effetto coniugativo è molto più importante dell'effetto induttivo: complessivamente, quindi, questi sostituenti sono elettron donatori ed attivanti della sostituzione elettrofila aromatica. Come è possibile vedere dall'esempio che segue, l'attacco nelle posizioni *orto* e *para* porta ad intermedi che possono essere stabilizzati per risonanza, attraverso la formazione di una struttura di risonanza aggiuntiva. Questi sostituenti sono, quindi, tutti attivanti e *orto-para* orientanti.

Un caso ancora diverso si ha quando il sostituente è un alogeno. L'alogeno è chiaramente più elettronegativo del

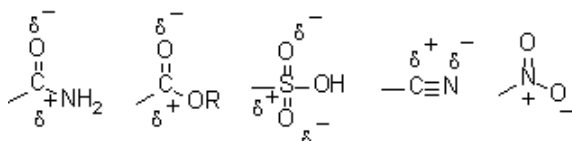
carbonio: per effetto induttivo l'alogeno è elettronattrattore. Dato che, però, tutti gli alogeni possiedono

doppietti solitari, sono elettrondonatori per effetto coniugativo. Anche in questo caso abbiamo due effetti contrastanti; al contrario del gruppo $-OH$, però, negli alogeni prevale l'effetto induttivo. Complessivamente gli alogeni sono elettronnattratori e, quindi, disattivanti nei confronti della sostituzione elettrofila aromatica.

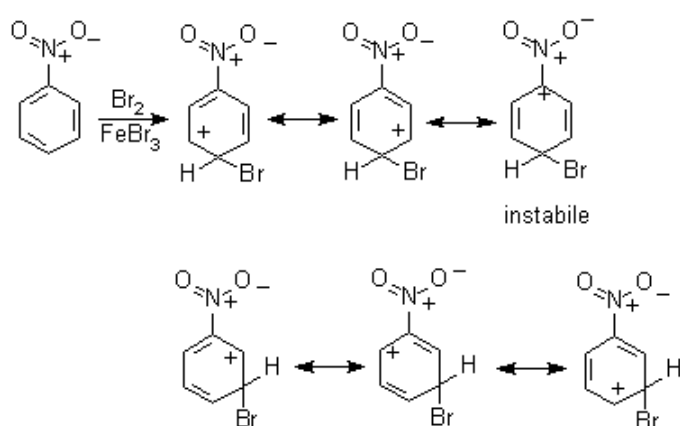
Dato che l'effetto coniugativo può stabilizzare di più gli intermedi complesso σ derivanti dall'attacco in *orto-para* rispetto a quello derivante dall'attacco in *meta*, questi sostituenti sono *orto-para* orientanti.



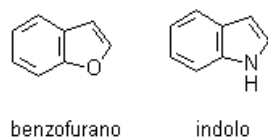
Altri sostituenti sono quelli indicati nella figura seguente. In questi sostituenti l'atomo legato direttamente all'anello ha perlomeno una parziale carica positiva. Questi sostituenti sono induttivamente elettronnattratori; anche l'effetto coniugativo è elettronnattratore, dato che questi sostituenti, essendo carenti di elettroni sull'atomo legato all'anello, tenderanno ad attrarli dall'anello e sono in grado, data la loro struttura, di ospitare l'eccesso di elettroni. I due effetti sono concordi e ambedue definiscono questi sostituenti come elettronnattratori e disattivanti della sostituzione elettrofila aromatica.



Con questi sostituenti la reazione va preferibilmente in posizione *meta*. Questo comportamento può essere spiegato considerando che nell'attacco nelle posizioni *orto* e *para* si formano intermedi in cui una struttura di risonanza, data la vicinanza di due cariche positive, è particolarmente destabilizzata [7].



Questo approccio al problema è quello usato su tutti i libri di chimica organica che ho potuto consultare. Tuttavia non è esente da problemi: non permette, per esempio, di distinguere la reattività dei due composti eterociclici benzofurano e indolo.



Se si scrivono le strutture di risonanza dei rispettivi complessi σ non si osserva nessuna differenza sostanziale fra i due composti ed ambedue i composti dovrebbero orientare la sostituzione elettrofila in posizione α rispetto all'eteroatomo. In realtà, il benzofurano orienta la sostituzione elettrofila nella posizione α , mentre l'indolo dà essenzialmente il prodotto di β sostituzione.

L'approccio seguito per descrivere la sostituzione elettrofila aromatica non assegna nessun ruolo all'elettrofilo: spesso nella grafica non si specifica affatto quale elettrofilo si sta usando e, in ogni caso, non si ipotizza nessun ruolo del gruppo entrante nella stabilizzazione del complesso σ : questo assunto è difforme dalla realtà dove si possono osservare anche variazioni notevoli in funzione del tipo di reazione cui si sottopone il substrato. Recentemente, ma non sui libri di più facile accesso agli studenti, il ruolo dell'elettrofilo è stato spiegato ammettendo che, con elettrofili reattivi, lo stato di transizione venga raggiunto in uno stato iniziale (early). In questo modo lo stato di transizione non presenterà una vera carica positiva sull'anello e quindi non risentirà della presenza dei sostituenti: il risultato sarà una scarsa selettività nella reazione. Al contrario, quando l'elettrofilo sarà poco reattivo, lo stato di transizione verrà raggiunto quando il legame dell'elettrofilo sull'anello aromatico sarà quasi formato, la carica positiva sull'anello sarà netta, e la reazione risentirà molto della presenza di sostituenti, con conseguente aumento della selettività [8].

In tempi piuttosto recenti è stata formulata un'ipotesi teorica che permette di descrivere la variazione di energia di una reazione lungo la coordinata di reazione. L'equazione che descrive la variazione di energia prende il nome di equazione di Klopman-Salem [9-11]. Questa equazione, che non tratterò in dettaglio, descrive la variazione di energia basandosi su due fenomenologie diverse: l'interazione fra i due reagenti può essere influenzata dalle interazioni elettrostatiche, cioè dalle cariche, oppure dall'interazione fra gli orbitali di frontiera. Per orbitali di frontiera si intendono l'orbitale più alto occupato (HOMO – highest occupied molecular orbital) di un reagente e l'orbitale vuoto più basso (LUMO – lowest unoccupied molecular orbital) dell'al-

tro. Questa interazione è tanto maggiore quanto minore è la differenza di energia fra i due orbitali, e quanto più sono simili i coefficienti atomici dei rispettivi orbitali. Se prendiamo l'anisolo, che presenta un sostituito attivante *orto-para* orientante troviamo che l'HOMO di questa molecola ha un'energia di -9.11 eV mentre l'HOMO del benzene si trova a -9.75 eV (Questi valori sono stati ottenuti utilizzando un metodo di calcolo semiempirico, PM3, del tutto accessibile a qualunque personal computer). L'HOMO dell'anisolo si trova ad un livello più alto e, quindi, può interagire meglio con un qualsiasi LUMO: un modo diverso per giustificare l'attivazione del substrato. Se poi esaminiamo l'HOMO dell'anisolo troveremo l'immagine descritta nella figura 1.

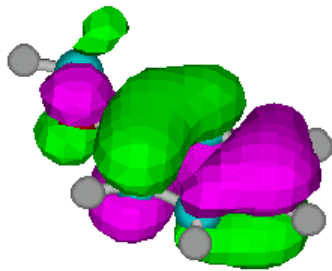


Figura 1 - HOMO dell'anisolo

I colori rappresentano il segno della fase dell'orbitale molecolare. L'eventuale inversione dei colori non ha alcun significato fisico

I coefficienti dell'orbitale molecolare sono maggiori nelle posizioni *orto* e *para* (rispettivamente 0.37 e -0.52 , rispetto a -0.16 in posizione *meta*) e questo giustifica l'orientamento della reazione. Se esaminiamo, poi, la distribuzione della carica sull'anello troveremo che le stesse posizioni sono quelle che presentano la carica maggiore: i due termini dell'equazione di Klopman-Salem danno lo stesso risultato.

Prendiamo in considerazione il bromobenzene: in questo caso l'HOMO del composto si trova a -9.81 eV. L'orbitale ha un'energia più bassa di quella del benzene. Quest'orbitale interagirà meno con qualsiasi LUMO rispetto al benzene e questo giustifica il ruolo disattivante del sostituito. Tuttavia, se si esamina l'HOMO del bromobenzene (Figura 2), si vedrà che anche in questo caso le posizioni in *orto* e *para* rispetto al sostituito sono quelle con

i maggiori coefficienti atomici (-0.28 e 0.51 rispetto 0.24 in *meta*), giustificando in questo modo l'orientamento della reazione. Se, infine, consideriamo l'acido benzoico, ci troviamo di fronte ad un caso diverso. Il gruppo CO_2H è disattivante, *meta* orientante. In questo caso l'HOMO si trova a -10.13 eV. La possibilità di interazione di questo orbitale con un LUMO qualsiasi è ancora minore rispetto al benzene. In questo caso l'interazione è così debole che può essere importante il contributo dell'altro termine dell'equazione di Klopman-Salem, il termine che considera l'interazione fra cariche. In questo caso, cioè, la reazione avverrà sull'atomo di carbonio che presenta la maggiore carica negativa. Vediamo che la carica negativa è massima nella posizione *meta* (-0.12 contro -0.04 in *orto* e -0.07 in *para*). In questo caso, quindi, l'interazione fra gli orbitali di frontiera non determina più l'orientamento, mentre questo è determinato dalle interazioni elettrostatiche fra i reagenti.

Altra cosa che questa teoria ci permette di interpretare sono le differenze di comportamento osservate quando uno stesso substrato viene trattato con diversi elettrofili. Il fenolo, sottoposto a nitratura, dà il 40.0% dell'*orto*-nitrofenolo e il 60.0% del *para*-nitrofenolo; lo stesso substrato, sottoposto a bromurazione, dà il 9.8% dell'*orto*-bromofenolo e il 90.2% del *para*-nitrofenolo: in tutte e due le reazioni si ottengono, come previsto, solo i prodotti di sostituzione in *orto* e *para*, ma come giustificare il fatto che la bromurazione è molto più selettiva della nitratura? Nelle due reazioni vengono usati elettrofili diversi: nella nitratura NO_2^+ ha una netta carica positiva; la reazione risentirà notevolmente del termine legato alla carica, mentre, nella bromurazione, dove veri elettrofili carichi

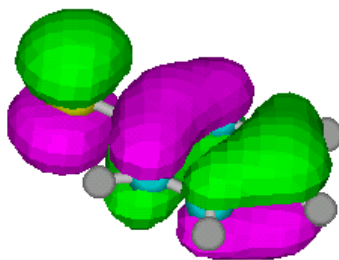


Figura 2 - HOMO del bromobenzene

I colori rappresentano il segno della fase dell'orbitale molecolare. L'eventuale inversione dei colori non ha alcun significato fisico

probabilmente non si formano, prevarrà nettamente l'interazione fra gli orbitali di frontiera. Nel fenolo la distribuzione della carica è massima nelle posizioni *orto* e *para* con prevalenza nella posizione *orto*. Al contrario, i coefficienti atomici delle posizioni *orto* e *para* nell'HOMO sono rispettivamente 0.33 e -0.53 .

Conclusioni

Basta: aver letto un vecchio libro mi ha portato molto lontano, a parlare di orbitali di frontiera; a questo punto viene solo da riflettere su quanto sia cambiato l'approccio a questo tipo di reazioni in un tempo in fondo non così tanto lungo. Panizzi, in fondo, è stato anche un mio insegnante, anche se non insegnava già più da tempo le cose di cui abbiamo parlato.

Vale la pena di notare anche un'altra cosa, probabilmente ovvia. Abbiamo visto che l'approccio alla spiegazione di un singolo fenomeno può essere realizzato seguendo differenti metodologie: queste metodologie possono essere o non essere antitetiche; l'interpretazione della selettività della reazione di sostituzione elettrofila mediante la teoria della polarità alternante non aveva senso, ed è stata completamente dimenticata. La spiegazione della selettività sulla base degli effetti di stabilizzazione sul complesso σ e quella che usa l'equazione di Klopman-Salem, al contrario, non sono approcci antitetici. Permettono di seguire lo stesso fenomeno a livelli di complessità diversi: per questo permettono a chi li usa di arrivare a livelli di progressivo affinamento diversi.

Bibliografia

- [1] L. Panizzi, L. Grazzini, G. Cardinale, Lezioni di chimica organica II, La goliardica Editrice, Roma.
- [2] H. C. Brown, J. D. Brady, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 3570.
- [3] G. A. Olah, N. A. Overchuk, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 1965.
- [4] A. Holleman, *Chem. Rev.*, 1924, **1**, 187.
- [5] P. Karrer, Trattato di chimica organica, Sansoni, Firenze, 1965.
- [6] O. Reutov, Theoretical principles of organic chemistry, Mir, Mosca, 1970.
- [7] M. D'Auria, Lezioni di chimica organica, Ermes, Potenza, 2001.
- [8] F. A. Carey, R. J. Sundberg, Advanced organic chemistry, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2000.
- [9] G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**, 223.
- [10] L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**, 543.
- [11] L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, **90**, 953.