

A GUIDEBOOK TO MECHANISM IN ORGANIC CHEMISTRY

Peter SYKES – Longman

ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY

Francis A. CAREY, Richard J. SUNDBERG - Plenum

ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY

Jerry MARCH – Wiley Interscience

* * *

PERICYCLIC REACTIONS

G. B. GILL, M. R. WILLIS – Chapman and Hall

ORGANIC REACTIONS AND ORBITAL SYMMETRY

T. L. GILCHRIST, R. C. STORR – Cambridge

FRONTIERS ORBITALS AND ORGANIC CHEMICAL REACTIONS

Ian FLEMING - Wiley

CHIMICA ORGANICA SUPERIORE

PROGRAMMA DEL CORSO

1. METODI DI INDAGINE DEI MECCANISMI DI REAZIONE IN CHIMICA ORGANICA

2. STUDIO MECCANICISTICO DI ALCUNE CLASSI DI REAZIONI

* * *

1.1 INTRODUZIONE

Classificazione delle reazioni organiche.

Selettività e specificità.

Profili cinetici, ordine di reazione e moleolarità.

Controllo cinetico e termodinamico delle reazioni.

1.2 MISURE CINETICHE

Determinazione sperimentale delle espressioni cinetiche generali: ordine di reazione e parametri di attivazione.

Postulato di Hammond, approssimazione dello stato stazionario, principio di Curtin-Hammett.

1.3 TECNICHE ISOTOPICHE

Effetti cinetici isotopici primari e secondari.

Impiego degli isotopi in un contesto chimico.

1.4 STUDIO DEGLI INTERMEDI

Isolamento di intermedi.

Identificazione di specie labili con metodi chimico-fisici e spettroscopici.

Intrappolamento chimico.

La tecnica del trapping in matrice solida.

1.5 CORRELAZIONI LINEARI DI ENERGIA LIBERA

Equazione di Hammett: applicazioni e limiti. Correlazioni lineari e relative deviazioni nello studio dei meccanismi di reazione.

1.6 ASPETTI STEREOCHIMICI DELLE REAZIONI ORGANICHE

Valutazioni sperimentali in ambito meccanicistico.

- **CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI ORGANICHE**

1) **KOSOWER** (1970) → varia la natura del TS dello stadio lento

— **PROCESSI POLARI**

— **PROCESSI RADICALICI**

— **PROCESSI ISOPOLARI**

2) — **PROCESSI ELEMENTARI** (o MONOSTADICI o CONCERTATI)

→ S_N2 , E2, cicloaddizioni, ecc....

— **PROCESSI POLISTADICI** (o STEPWISE)

→ S_N1 , E1, S_E2Ar , S_N2Ar , ecc....

- **SELETTIVITA' E SPECIFICITA' delle REAZIONI ORGANICHE**

Composti organici contenenti più gruppi funzionali possono dare prodotti di reazione diversi.

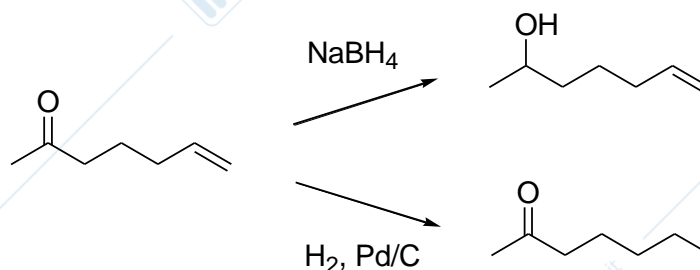
Reazioni SELETTIVE consentono di ottenere preferenzialmente certi prodotti rispetto ad altri.

Esistono diversi tipi di SELETTIVITA' che dipendono da:

- 1) Quale gruppo funzionale reagisce
- 2) In quale posizione
- 3) La stereochimica del prodotto

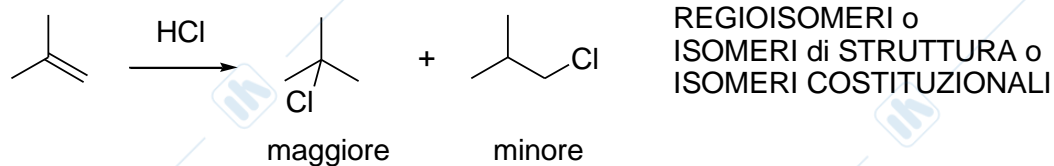
CHEMOSELETTIVITA'

Una reazione è chemoselettiva se un gruppo funzionale reagisce preferenzialmente rispetto ad un altro.



REGIOSELETTIVITA'

Una reazione è regioselettiva se, in una molecola non simmetrica, una posizione di un gruppo funzionale reagisce selettivamente rispetto ad un'altra.

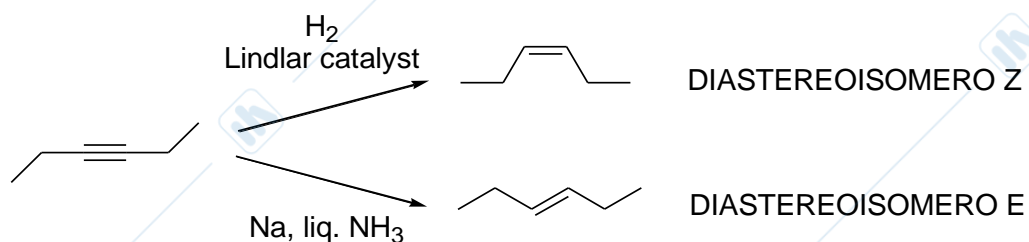


Reazioni moderatamente, altamente o totalmente regioselettive.

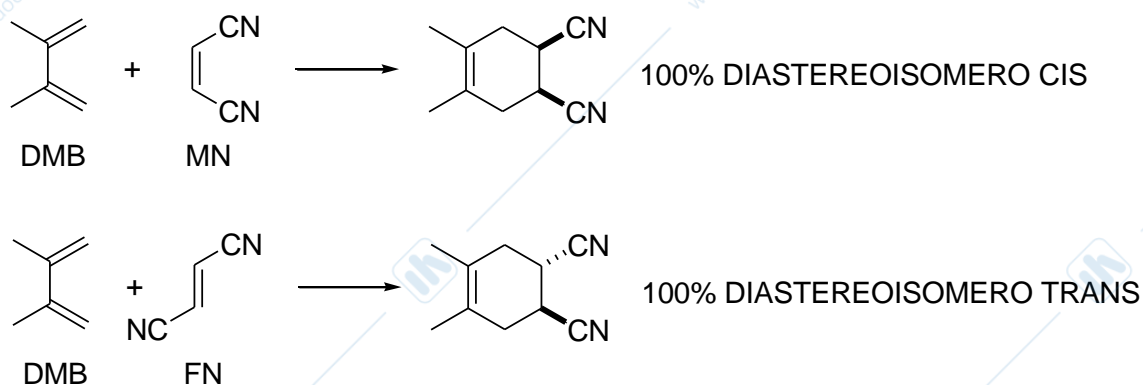
STEREOSELETTIVITA' e STEREOSPECIFICITA'

Una reazione è STEREOSELETTIVA se uno stereoisomero si forma selettivamente rispetto ad altri.

Reazioni moderatamente, altamente o totalmente stereoselettive.



Una reazione è STEREOSPECIFICA se stereoisomeri diversi reagiscono in modo diverso.



Le cicloaddizioni Diels-Alder tra DMB e MN o FN sono reazioni **totalmente (100%) diastereoselettive**.

Le cicloaddizioni Diels-Alder tra DMB e MN o FN sono reazioni stereospecifiche, e più precisamente **diastereospecifiche**.

Per la reattività di MN e FN si osserva **DIASSTEREOSPECIFICITÀ** in quanto si ottengono prodotti diversi come conseguenza di un **COMPORTAMENTO SPECIFICO** nei confronti del DMB da parte dei due substrati diastereoisomerici (che differiscono solo per la stereochimica relativa).

Non tutte le reazioni stereoselettive sono stereospecifiche.

(La riduzione stereoselettiva dell'es-3-ino non è stereospecifica poiché l'alchino non può esistere in forme stereoisomeriche diverse.)

Enantioselettività – Enantiospecificità

* * *

- **STUDIO delle REAZIONI ORGANICHE**

- 1) CON QUALE MECCANISMO
- 2) FINO A CHE PUNTO
- 3) CON QUALE VELOCITÀ

} **UNA REAZIONE AVVIENE?**

1) Definire il **MECCANISMO** di una reazione significa individuarne il **PROFILO CINETICO** e descrivere tutti i **PUNTI SINGOLARI** (cioè STATI di TRANSIZIONE e INTERMEDI CHIMICI) del profilo stesso individuandone la geometria e la situazione elettronica.

Nei profili cinetici si riporta l'ENERGIA LIBERA di GIBBS G in funzione della COORDINATA di REAZIONE.

$$G = H - TS$$

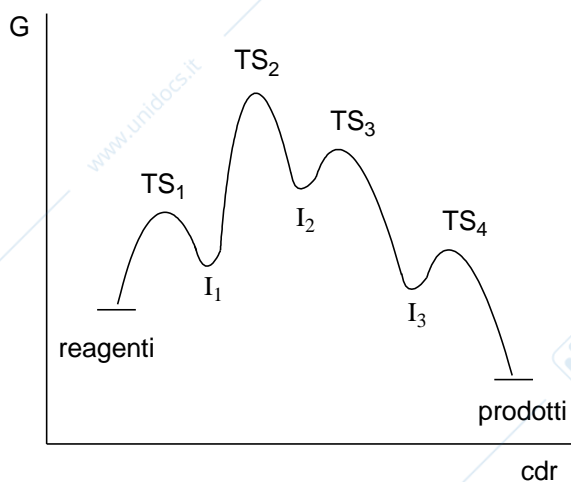
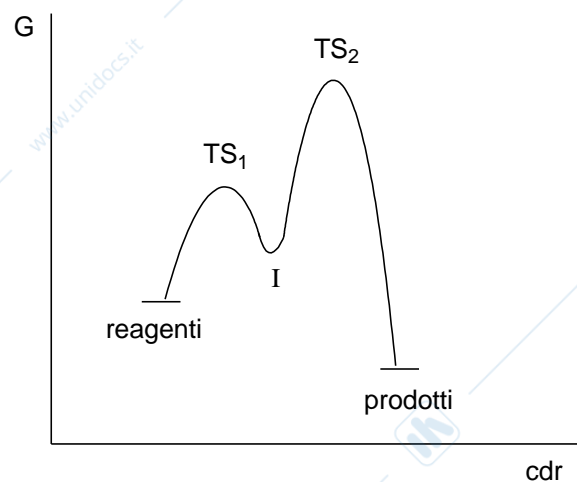
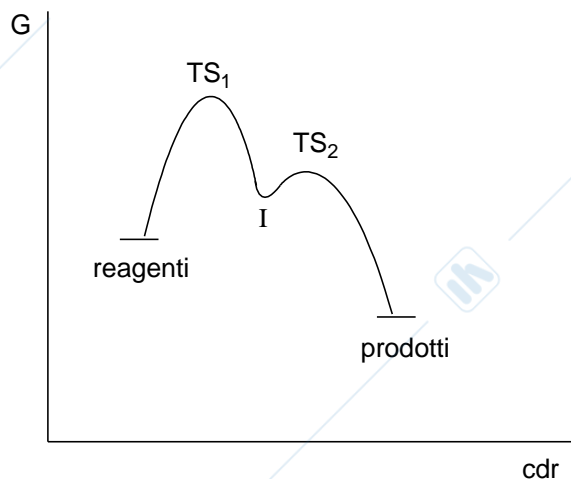
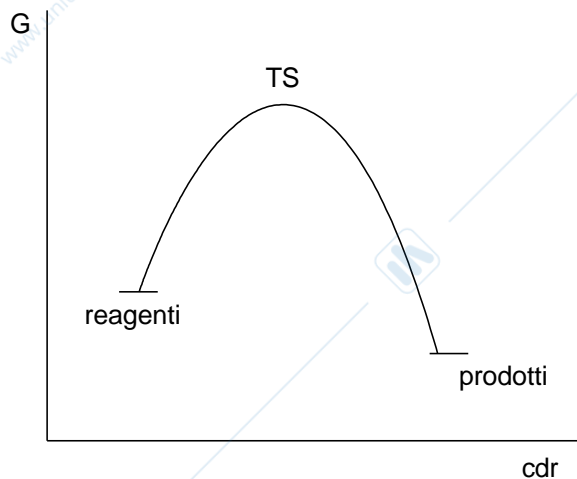
H = contributo entalpico (associato alla rottura e formazione di legami)

S = contributo entropico (associato alla variazione dei gradi di libertà del sistema)

T = temperatura assoluta

Coordinata di reazione: set di parametri geometrici ed elettronici che variano con il procedere della reazione e in funzione dei quali varia l'energia libera del sistema

Profili Cinetici



STATO di TRANSIZIONE (TS): corrisponde ad un MASSIMO assoluto o relativo di energia libera nel profilo cinetico.

INTERMEDIO (I): corrisponde ad un MINIMO assoluto o relativo di energia libera nel profilo cinetico.

Ad ogni intermedio chimico compete una struttura ben determinata in termini geometrici ed elettronici e tale struttura può essere individuata sperimentalmente.

Uno stato di transizione o complesso attivato corrisponde invece ad uno stato di elevata instabilità nel cammino di reazione e può essere rappresentato solo attraverso strutture geometriche ed elettroniche approssimate (v. Postulato di Hammond). Non si tratta infatti di una specie molecolare discreta ma di un arrangiamento particolare di entità reagenti in cui i legami possono essere parzialmente rotti e parzialmente formati.

Perché G e non altre grandezze termodinamiche?

Equazione di Arrhenius:

$$k_{\text{oss}} = A e^{-E_a/RT}$$

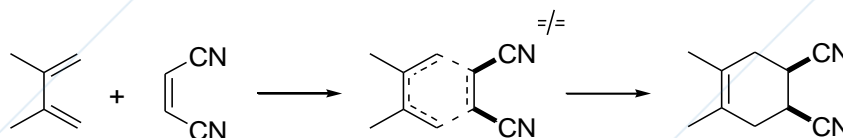
k_{oss} = costante di velocità della reazione

T = temperatura assoluta

R = costante dei gas

A = fattore pre-esponenziale (fattore probabilistico correlato alla variazione di entropia del processo).

E_a = energia di attivazione della reazione (correlata alla variazione di entalpia del processo).



Reazione di Cicloaddizione 100% DIASTEREOSELETTIVA (SELETTIVITA' PRIMARIA o STEREOCONSERVAZIONE). La formazione del TS implica rottura e formazione di legami e variazione dei gradi di libertà del sistema.

2) Il fattore che determina fino a che punto una reazione procede nel convertire i reagenti nei prodotti è la differenza di stabilità dei prodotti finali rispetto a quelli di partenza. Nel raggiungere lo stato più stabile i sistemi tendono verso una situazione di minima energia (cioè entalpia, H) e massimo disordine (entropia, S). Una misura della stabilità relativa è quindi fornita da G.

La variazione di energia libera durante una reazione ad una determinata T è data da: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$

E la variazione di energia libera di reazione ΔG° (in condizioni standard) è correlata alla costante di equilibrio K della reazione:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

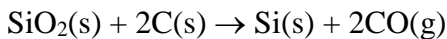
Quanto maggiore è la diminuzione di energia libera andando dai reagenti ai prodotti, ossia quanto maggiore è il valore negativo di ΔG° , tanto maggiore sarà K e tanto più l'equilibrio sarà spostato verso destra, in favore dei prodotti.

La variazione di energia libera ΔG combina variazioni di Entalpia e Entropia in una singola funzione di stato che descrive la SPONTANEITA' di un processo a T e P costanti. (Un processo non spontaneo è spontaneo nella direzione opposta.)

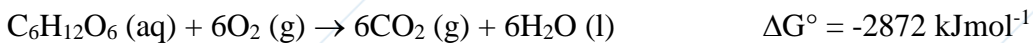
$(\Delta G)_{P,T} < 0$ PROCESSI SPONTANEI

Questa relazione è forse la più importante da un punto di vista termodinamico poiché permette di spiegare la spontaneità e la direzione di una reazione, l'equilibrio chimico, e i passaggi di stato.

Tuttavia, una reazione con $\Delta G^\circ > 0$ non significa che non possa essere utilizzata. Infatti si può accoppiare ad un'altra reazione con un ΔG° più grande e negativo. Es. la conversione di silice in silicio è realizzata accoppiandola con l'ossidazione del carbonio:



Gli organismi viventi hanno bisogno di energia che deriva dall'ossidazione del glucosio in una sequenza complessa di reazioni.



Tale processo permette un processo non spontaneo ($\Delta G^\circ = +31 \text{ kJmol}^{-1}$) quale la conversione $\text{ADP} \rightarrow \text{ATP}$. La reazione inversa $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}$ a sua volta permette altre reazioni non spontanee come la sintesi delle proteine (Amminoacidi \rightarrow proteine $\Delta G^\circ = +29 \text{ kJmol}^{-1}$).

$\Delta G^\circ = -RT \ln K$ Il valore di K dà indicazioni circa la composizione all'equilibrio.

Se $K \gg 1$ la miscela di equilibrio conterrà principalmente prodotti (supponendo una resa del 99.99%, $K = [\text{P}]/[\text{R}] = 99.99/0.01 \approx 1.10^4$, reazione completa, $\Delta G^\circ = -23 \text{ kJmol}^{-1}$ a 298 K).

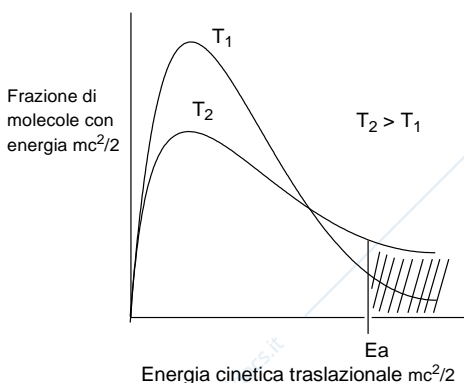
Se $K \ll 1$ saranno presenti principalmente i reagenti ($K = 1.10^{-4}$ nessuna reattività, $\Delta G^\circ = +23 \text{ kJmol}^{-1}$ a 298 K).

Se $K = 1$ saranno presenti 50% reagenti e 50% prodotti.

3) Anche se il ΔG° avesse un valore molto grande il cammino di una reazione elementare non sarebbe mai una semplice corsa in discesa. Questo accadrebbe se tutte le collisioni tra molecole di reagenti portassero ai prodotti, mentre in realtà il numero di collisioni utili è solo una piccolissima percentuale delle collisioni che si verificano.

Affinché la collisione non sia semplicemente un urto elastico occorre qualcosa di più.

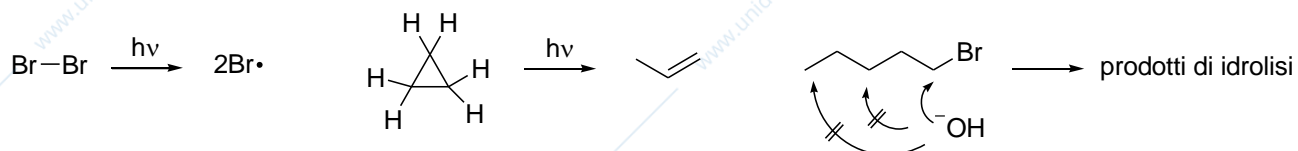
La velocità di reazione aumenta con la T . L'aumento di T fa aumentare l'energia, in particolare cinetica, delle molecole e le collisioni diventeranno più violente. Secondo la legge di distribuzione di Boltzmann il numero di molecole con una certa energia minima E_a aumenta con la T .



Un primo requisito per avere una collisione efficace è l'apporto di una quantità minima di energia (fattore energetico). Ciò è ragionevole poiché generalmente in una reazione si ha la rottura di legami preesistenti.

Tuttavia interviene anche un termine di probabilità (fattore entropico) che può operare in un contesto energetico o spaziale.

Il contesto energetico dipende dal fatto che la maggior parte delle molecole organiche sono poliatomiche e contengono legami diversi. In una collisione non elastica, l'energia cinetica può trasformarsi in energia vibrazionale e provocare l'allungamento non di un solo legame (come nel caso di una molecola biatomica come il bromo) ma di più legami. La probabilità che un'energia sufficiente sia concentrata su un unico legame (es. C-C per l'apertura del ciclopropano a propene) risulta relativamente scarsa e pone una limitazione al successo della collisione anche se l'energia in gioco è sufficiente.



Il contesto spaziale dipende dal fatto che la maggior parte delle molecole organiche ha una struttura complessa e perciò una collisione richiede anche un corretto orientamento spaziale per garantire la formazione dei prodotti (es. idrolisi alcalina dell'1-bromopentano).

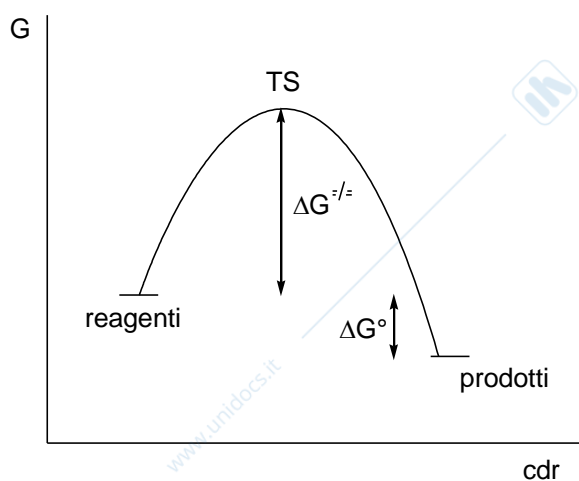
La barriera energetica che deve essere superata per convertire i reagenti nei prodotti è definita ENERGIA LIBERA di ATTIVAZIONE ΔG^\ddagger ed è data dalla relazione:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

ΔG^\ddagger ENERGIA LIBERA di ATTIVAZIONE (Kcal mol^{-1})

ΔH^\ddagger ENTALPIA di ATTIVAZIONE (Kcal mol^{-1})

ΔS^\ddagger ENTROPIA di ATTIVAZIONE ($\text{cal mol}^{-1} \text{ }^\circ\text{K}^{-1}$)



ASPETTO CINETICO e TERMODINAMICO delle reazioni

$$\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{REAGENTI}$$

l'energia libera di attivazione controlla l'aspetto cinetico, da essa dipende la velocità del processo

$$\Delta G^\circ = G^\circ_{PRODOTTI} - G^\circ_{REAGENTI}$$

dall'energia libera di reazione dipende l'equilibrio tra reagenti e prodotti nei

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K$$

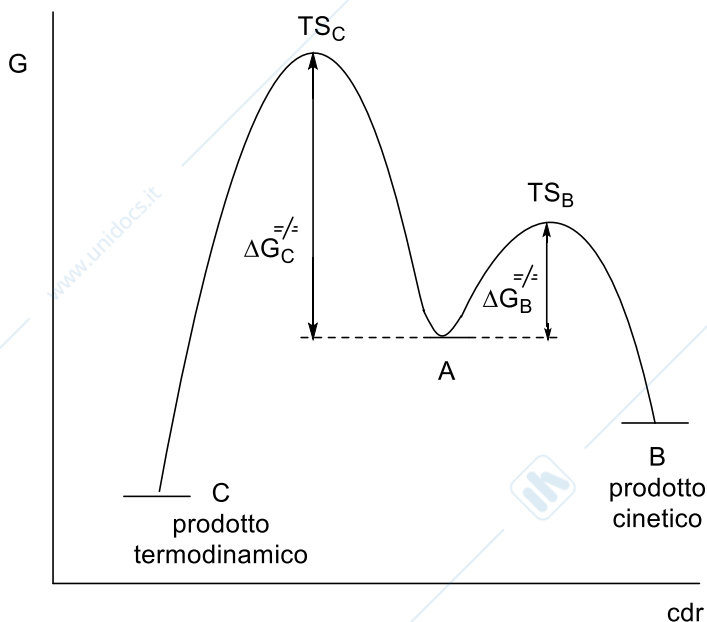
processi reversibili

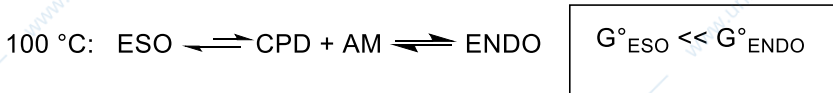
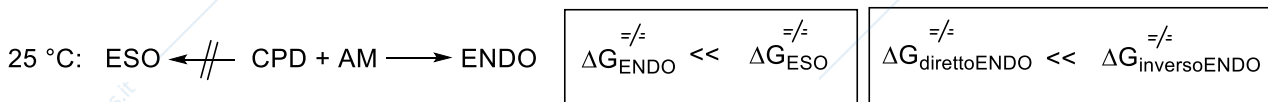
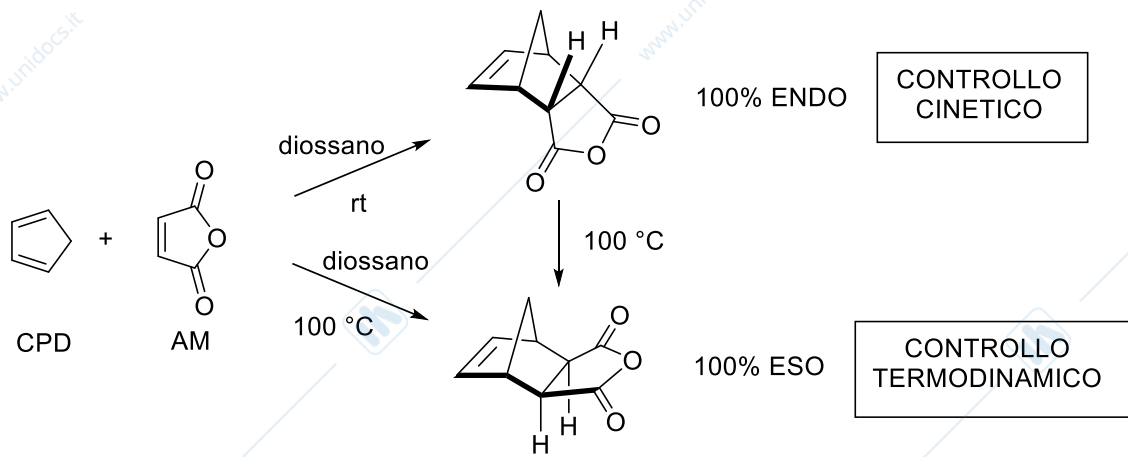
CONTROLLO CINETICO E TERMODINAMICO DELLE REAZIONI

Quando un reagente può essere convertito in due o più prodotti diversi le loro proporzioni possono dipendere dalle **relative velocità di formazione**:

il prodotto più abbondante sarà quello che si forma più velocemente (**minore ΔG^\ddagger**) → **CONTROLLO CINETICO**.

Nel caso di **REAZIONI REVERSIBILI**, la composizione della miscela finale può invece dipendere non dalle v di formazione dei vari prodotti ma dalle loro **relative stabilità termodinamiche** (**minore G°**) → **CONTROLLO TERMODINAMICO**

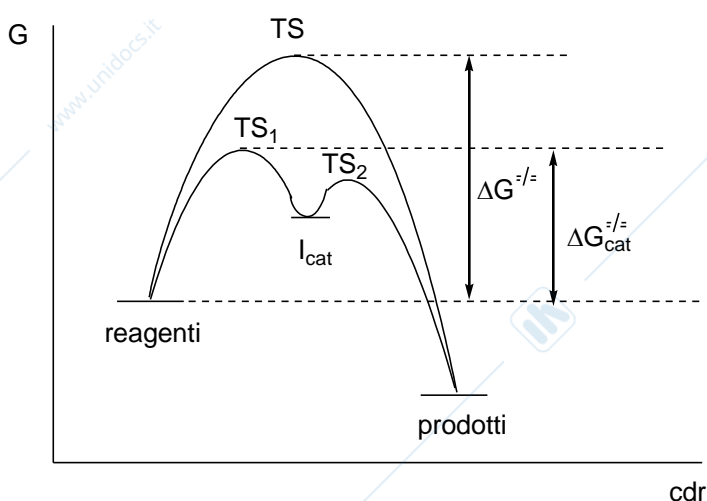




CATALISI

Il catalizzatore aumenta la v della reazione senza essere consumato nel corso della reazione (di solito può essere recuperato alla fine della reazione).

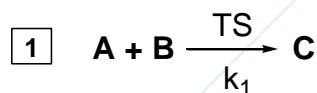
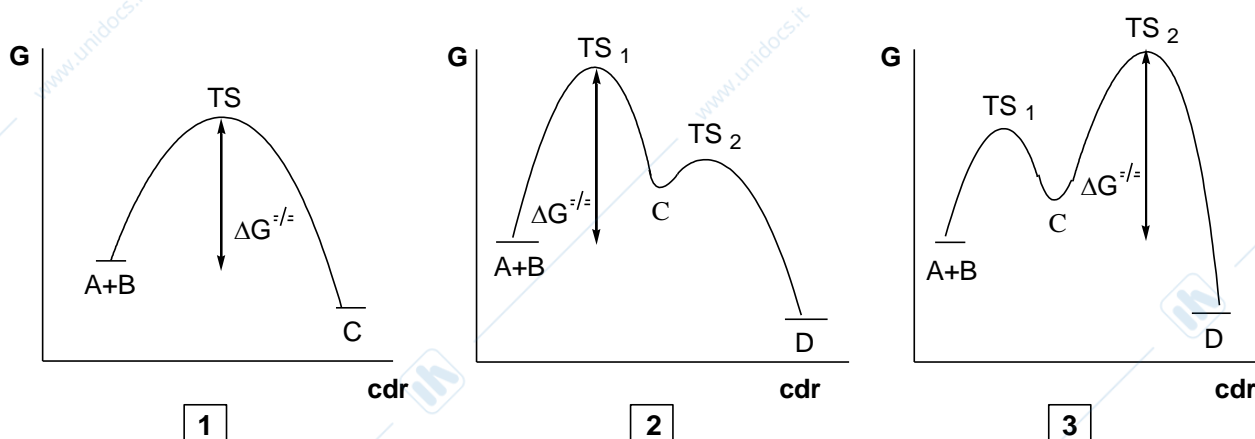
Profili cinetici per la reazione non catalizzata e per quella catalizzata: il catalizzatore fornisce una via alternativa per la reazione abbassando l'energia di attivazione del processo. A parità di T la k_{oss} è maggiore (ΔG^{\neq} minore) per la reazione catalizzata. Nel processo catalizzato si prevede la formazione di un intermedio che coinvolge il catalizzatore.



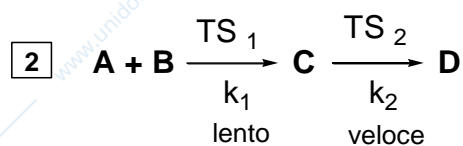
STADIO LENTO della REAZIONE

Lo **STADIO LENTO** della reazione controlla la cinetica dell'intero processo ed è caratterizzato dal TS a più alta energia (massimo valore di G). La differenza di energia libera tra questo TS e i reagenti è l'ENERGIA di ATTIVAZIONE del processo. Più alta è l'ENERGIA di ATTIVAZIONE più lenta è la reazione.

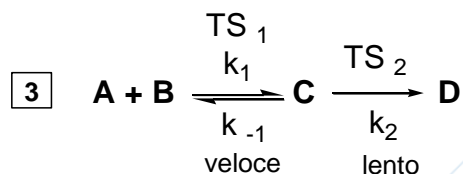
Reazioni con energia di attivazione superiore a +20 kJmol⁻¹ di solito necessitano di riscaldamento per convertire i reagenti nei prodotti. Per riscaldamento un maggior numero di molecole che entrano in collisione ha energia sufficiente per superare tale barriera. La maggior parte delle reazioni organiche ha energia di attivazione tra +40 kJmol⁻¹ e +150 kJmol⁻¹ e quindi avvengono per riscaldamento.



$$\Delta G^\ddagger = G_{TS} - G_{(A,B)} \quad k_{oss} = k_1$$



$$\Delta G^\ddagger = G_{TS1} - G_{(A,B)} \quad k_{oss} = k_1$$



$$\Delta G^\ddagger = G_{TS2} - G_{(A,B)} \quad k_{oss} = (k_1/k_{-1}) k_2$$

Alla definizione di stadio lento sono connessi i concetti di **ORDINE DI REAZIONE** e **MOLECOLARITA'**.

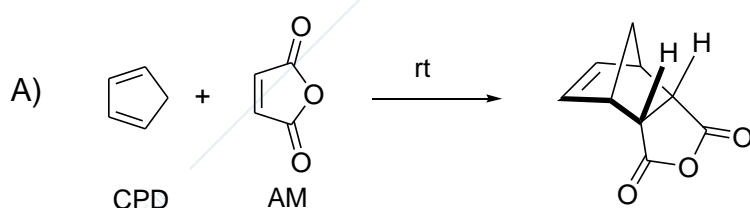
L'ORDINE di REAZIONE si ricava sperimentalmente. E' la somma degli esponenti delle concentrazioni che compaiono nell'espressione cinetica generale. Esprime il numero di specie chimiche che in termini di concentrazione concorrono direttamente o indirettamente nella formazione del TS dello Stadio Lento. E' un NUMERO INTERO o FRAZIONARIO.

La **MOLECOLARITA'** si riferisce al numero di specie chimiche che subiscono variazioni strutturali (rottura e/o formazione di legami) nel TS dello Stadio Lento.

A differenza dell'O.R., non è una grandezza determinata sperimentalmente ed ha significato solo alla luce del particolare meccanismo ipotizzato. Pertanto è suscettibile di rivalutazioni sulla base di ulteriori dati sperimentali relativi alla reazione in esame. E' un NUMERO INTERO.

ORDINE DI REAZIONE e MOLECOLARITA' coincidono necessariamente nei processi elementari.

- O.R. FRAZIONARI:
- PROCESSI RADICALICI A CATENA
(Es. Pirolisi dell'acetaldeide)
 - MECCANISMI COMPETITIVI SIMULTANEI
(Es. Idrolisi alcalina di Alogenuri Secondari: $1 < \text{O.R.} < 2$)

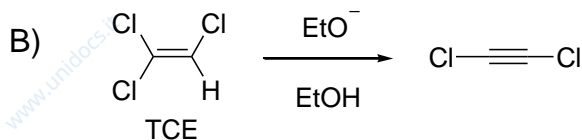


**PROFILO CINETICO
DI TIPO 1**

$$v = \frac{-d[\text{CPD}]}{dt} = k_{\text{oss}}[\text{CPD}]^1[\text{AM}]^1$$

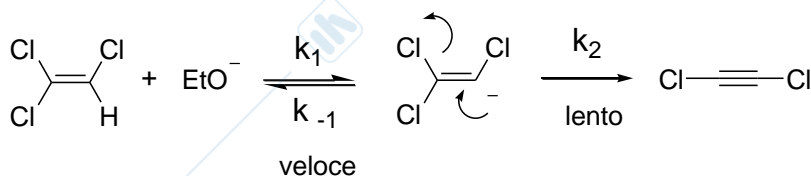
OR = 2	m = 2
---------------	--------------

REAZIONE di DIELS-ALDER [$\pi 4s + \pi 2s$], 100% diastereoselettiva.
Ordine di reazione e molecolarità coincidono.



PROFILO CINETICO DI TIPO 3

$$v = \frac{-d[\text{TCE}]}{dt} = k_{\text{oss}}[\text{TCE}]^1[\text{EtO}^-]^1$$



OR = 2	m = 1
---------------	--------------

REAZIONE di ELIMINAZIONE E1cB.

Ordine di reazione e molecolarità non coincidono.

PRINCIPIO della REVERSIBILITA' MICROSCOPICA

Deriva dalla teoria dello stato di transizione. Per una reazione reversibile il profilo cinetico del processo inverso coincide con quello del processo diretto poiché presenta la minor barriera energetica per entrambi i processi. Il profilo cinetico, per i due processi, è cioè caratterizzato dagli stessi punti singolari (stati di transizione e intermedi).

(→ I catalizzatori attivano entrambi i processi diretto e inverso!!!!)

POSTULATO DI HAMMOND

Se due punti singolari (ad es. un TS e un intermedio) **contigui** in un profilo cinetico **differiscono poco per il valore di G**, la loro interconversione implicherà solo una piccola riorganizzazione della struttura molecolare, il che significa che **la loro struttura geometrica ed elettronica risulterà comparabile**.

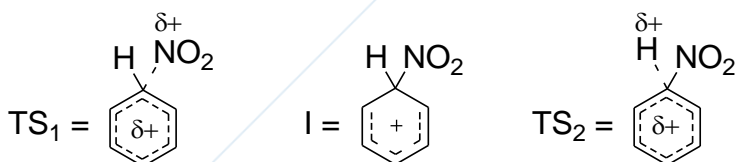
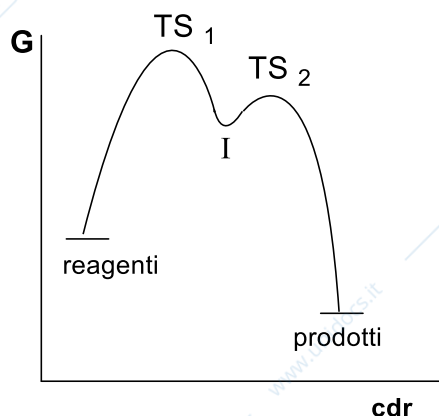
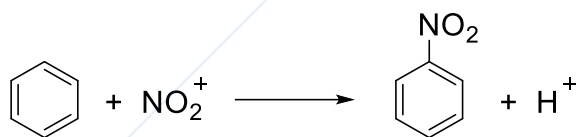
L'energia del TS dello stadio lento determina la v di reazione → informazioni sulla struttura del TS sono importanti per fare un'ipotesi meccanicistica → TS sono specie transienti di cui non si può determinare sperimentalmente e con precisione la struttura → postulato di Hammond: consente di relazionare la struttura dei TS a quella di reagenti, intermedi o prodotti.

Reazioni elementari esoergoniche → TS simile ai reagenti

Reazioni elementari endoergoniche → TS simile ai prodotti

Sostituzioni elettrofile aromatiche (nitrazione del benzene):

(I = intermedio di Wheland o complesso σ)



ESPERIENZE CINETICHE

1) Determinazione sperimentale dell'ESPRESSIONE CINETICA GENERALE:

$$v = - \frac{d[A]}{dt} = k_{\text{oss}} [A]^a [B]^b [C]^c \dots [N]^n \quad \text{OR} = \sum a, b, c, \dots n$$

Relazione quantitativa tra la concentrazione di reagenti e catalizzatori e la velocità di reazione v .

La legge di velocità è un'espressione algebrica contenente una o più costanti di velocità (k_{oss}) e le concentrazioni di tutti i reagenti coinvolti nello stadio lento della reazione e negli stadi precedenti. Ogni termine di concentrazione ha un esponente che costituisce l'ordine di reazione (OR) parziale relativo a quel reagente. L'OR (totale) è dato dalla somma degli esponenti.

Misure di v a concentrazioni abbastanza diverse di ogni reagente in modo da determinare l'ordine cinetico (parziale) relativo ad ogni reagente.

Si usa la cosiddetta "tecnica dell'isolamento": si isola un reagente per volta, utilizzando cioè tutti gli altri in largo eccesso in modo che la loro concentrazione possa essere considerata costante nel corso della reazione. Ciò permette di valutare l'effetto della concentrazione di un singolo reagente sulla v .

Temperatura costante.

La v può essere determinata seguendo la scomparsa dei reagenti o la comparsa dei prodotti nel tempo.

Può essere utilizzata qualunque proprietà che possa essere misurata e correlata alla concentrazione di un reagente o prodotto.

Metodi chimici e chimico-fisici.

Titolazioni acido-base.

Misure volumetriche a P costante.

Misure polarimetriche.

Misure di viscosità, indice di rifrazione, conducibilità elettrica.

Misure colorimetriche.

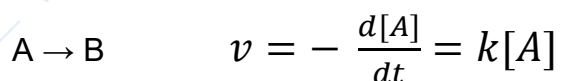
Tecniche spettroscopiche.

Stabilire la relazione tra v e concentrazione dei diversi reagenti.

Casi più semplici: reazioni di 1° o 2° ordine. L'analisi grafica o numerica dei dati fornisce direttamente un valore per la k_{oss} .

Ipotesi e verifica.

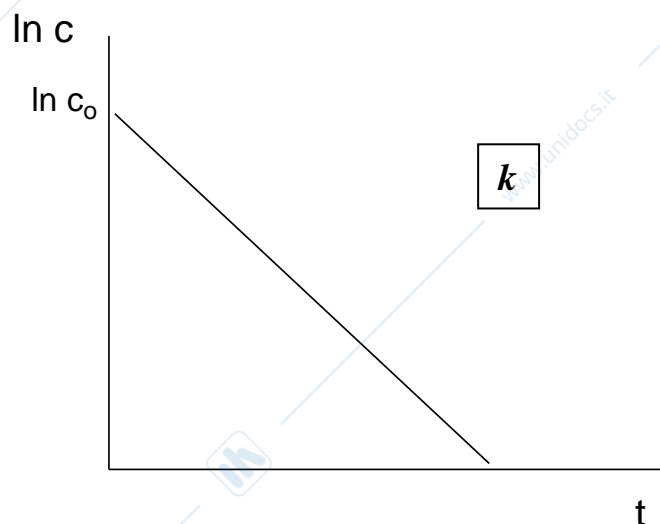
REAZIONI DI 1° ORDINE



$$[A]_t = c \quad [A]_{t=0} = c_0 \quad - \frac{dc}{dt} = kc \quad - \ln c = kt + \text{costante}$$

$$\ln c = -kt + \ln c_0$$

Equazione di velocità per
REAZIONI del 1° ORDINE

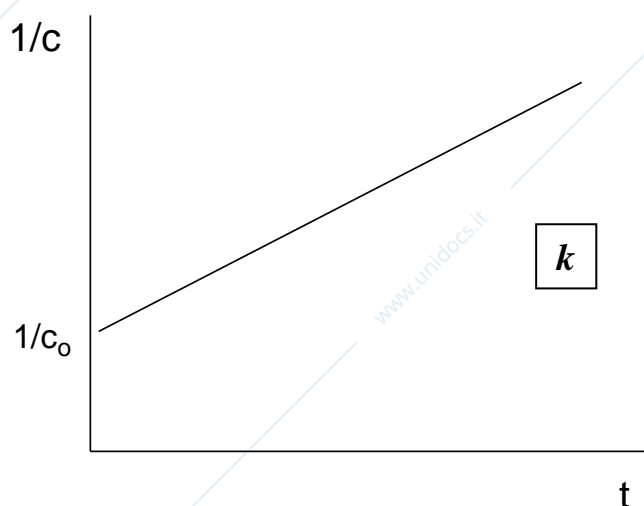


REAZIONI DI 2° ORDINE

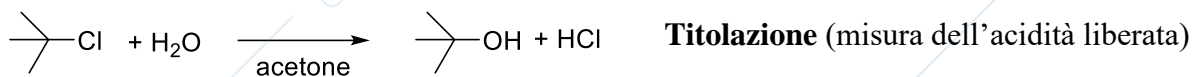
$$[A]_{t=0} = [B]_{t=0} = c_0 \quad [A]_t = [B]_t = c \quad - \frac{dc}{dt} = kc^2 \quad \frac{1}{c} = kt + \text{costante}$$

$$\frac{1}{c} = kt + \frac{1}{c_0}$$

Equazione di velocità per
REAZIONI del 2° ORDINE

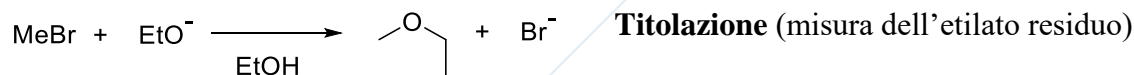
**ESEMPI:**

a)



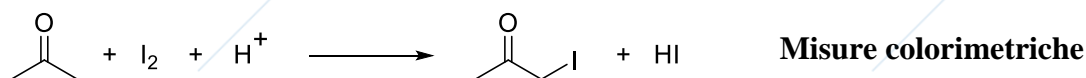
$$v = - \frac{d[t\text{BuCl}]}{dt} = k_{\text{oss}} [t\text{BuCl}]^1 [\text{H}_2\text{O}]^0 \quad \text{OR} = 1$$

b)



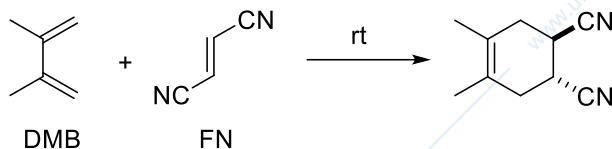
$$v = - \frac{d[\text{MeBr}]}{dt} = k_{\text{oss}} [\text{MeBr}]^1 [\text{EtO}^-]^1 \quad \text{OR} = 2$$

c)



$$v = - \frac{d[\text{acetone}]}{dt} = k_{\text{oss}} [\text{acetone}]^1 [\text{H}^+]^1 [\text{I}_2]^0 \quad \text{OR} = 2$$

d)

Misure $^1\text{H NMR}$

$$v = - \frac{d[\text{DMB}]}{dt} = k_{\text{oss}} [\text{DMB}]^1 [\text{FN}]^1 \quad \text{OR} = 2$$

2) Acquisizione delle costanti cinetiche

$$k_{\text{oss}} = t^{-1} (\text{M})^{1-\text{OR}} \quad \text{M} = \text{molarità}$$

a) $k_{\text{oss}} = 3.06 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ (T = 298 K)

b) $k_{\text{oss}} = 6.59 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1} \text{M}^{-1}$ (T = 294 K)

3) Valutazione dei parametri di attivazione

Equazione di Eyring (somiglianza con l'equazione empirica di Arrhenius).

Deriva dalla teoria dello stato di transizione (modello teorico basato sulla termodinamica statistica): il TS o complesso attivato è considerato una specie chimica a tutti gli effetti sebbene con tempi di vita estremamente brevi (< di una vibrazione molecolare). Si definiscono ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger per la trasformazione dei reagenti nel TS. Equazione di EYRING:

$$k_{\text{oss}} = \frac{kK_{\text{B}}T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger/RT}$$

K_{B} = costante di Boltzmann
 h = costante di Planck
 k = fattore di trasmissione (di solito = 1)
 T = temperatura assoluta

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln \frac{k_{\text{oss}} h}{kK_{\text{B}}T}$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

$$k_{\text{oss}} = \frac{kK_{\text{B}}T}{h} e^{\Delta S^\ddagger/R} e^{-\Delta H^\ddagger/RT}$$

$$k_{\text{oss}} = A e^{-E_a/RT}$$

$$\ln k_{\text{oss}} = \ln A - (E_a/RT)$$

Equazione di Arrhenius

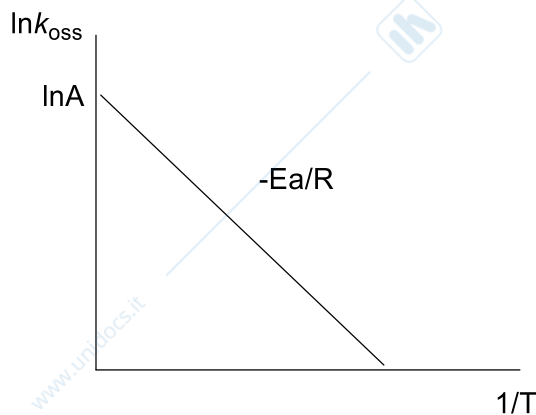
Confrontando le due equazioni si trova:

$$A = \frac{kK_B T}{h} e^{\Delta S^\ddagger/R}$$

$$\Delta S^\ddagger = R (\ln A - 1 - \ln K_B - \ln T - \ln k + \ln h)$$

Inoltre: $\Delta H^\ddagger = E_a - RT$ per reazioni in soluzione a P costante

Dall'equazione di Arrhenius si ricava ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger attraverso misure di k_{oss} a T diverse:



I valori di ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger danno informazioni circa la struttura del TS.

a) $\Delta H^\ddagger \approx 20 \text{ kcal/mol}$; $\Delta S^\ddagger = +14 \text{ cal/mol.K}$

b) $\Delta H^\ddagger \approx 20 \text{ kcal/mol}$; $\Delta S^\ddagger = -12 \text{ cal/mol.K}$

ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger dipendono dalla struttura del TS. Nel TS avremo legami parzialmente rotti e parzialmente formati per cui si avrà un aumento di energia (rispetto ai reagenti) corrispondente all'entalpia di attivazione ΔH^\ddagger (ΔH^\ddagger può infatti assumere solo valori positivi).

L'entropia di attivazione ΔS^\ddagger è invece una misura del grado di ordine/disordine del TS e più precisamente della variazione dei gradi di libertà del sistema nel passaggio da reagenti a TS (ΔS^\ddagger può assumere valori positivi o negativi).

$$\Delta V^\ddagger = V(\text{TS}) - V(\text{A,B}) = \text{VOLUME MOLARE DI ATTIVAZIONE [cm}^3\text{mol}^{-1}\text{]}$$

$$\left(\frac{\partial \ln k_{oss}}{\partial P} \right)_{T=\text{cost}} = \frac{-\Delta V^\ddagger}{RT}$$

Misure di k_{oss} a P variabile e T costante

a) $\Delta V^\ddagger > 0$

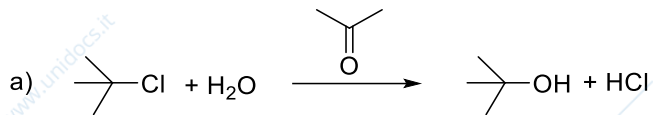
b) $\Delta V^\ddagger < 0$



$\Delta S^\ddagger, \Delta V^\ddagger > 0$ PROCESSO DISSOCIATIVO
 $\Delta S^\ddagger, \Delta V^\ddagger < 0$ PROCESSO ASSOCIATIVO

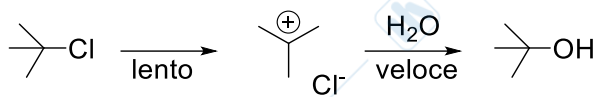
L'equazione cinetica generale fornisce l'ORDINE di REAZIONE e i PARAMETRI di ATTIVAZIONE.

4) Applicazione dei dati cinetici nello studio meccanicistico



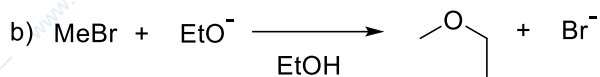
OR = 1 \Rightarrow Il nucleofilo non interviene nello stadio lento della Solvolisi

$\Delta S^\ddagger, \Delta V^\ddagger > 0 \Rightarrow$ PROCESSO DISSOCIATIVO



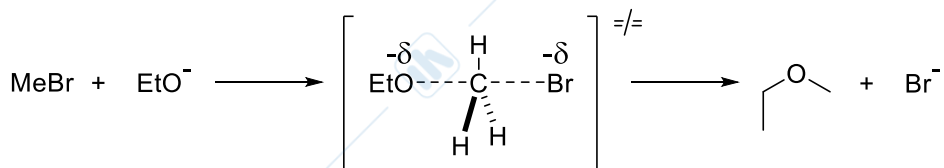
Meccanismo S_N1

CONTROPROVE: caratterizzazione dell'intermedio carbocationico, valutazioni stereochimiche, formazione di sottoprodotti (es. alcheni).



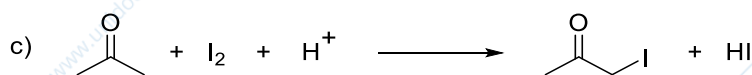
OR = 2 \Rightarrow Il nucleofilo interviene nello stadio lento della reazione

$\Delta S^\ddagger, \Delta V^\ddagger < 0 \Rightarrow$ PROCESSO ASSOCIATIVO



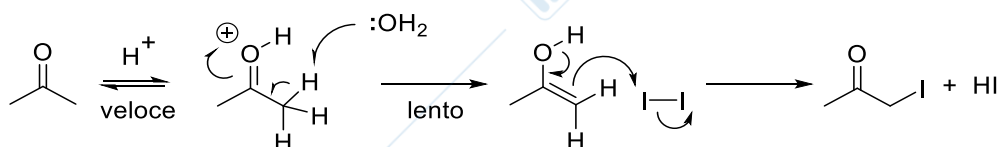
Meccanismo S_N2

CONTROPROVE: Dimostrazione dell'inversione di configurazione

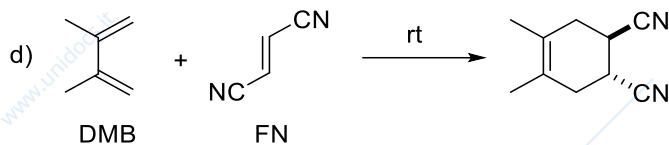


OR = 2 \Rightarrow La v non dipende da $[I_2]$

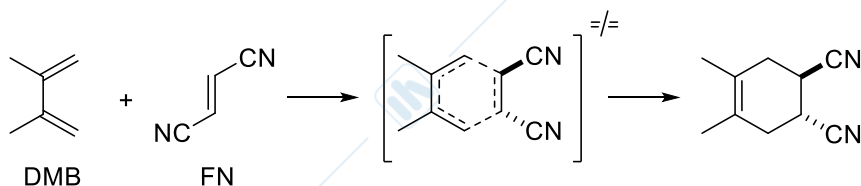
\Rightarrow Lo I_2 non interviene nello stadio lento della reazione



L'enolizzazione del chetone, implicante la rottura di un legame C-H, è lo stadio lento della reazione.

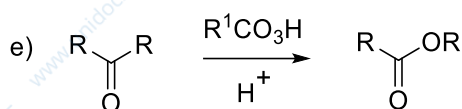


OR = 2 $\Rightarrow \Delta S^\ddagger, \Delta V^\ddagger < 0 \Rightarrow$ PROCESSO ASSOCIATIVO



Cicloaddizione Diels-Alder
(reazione periciclica)

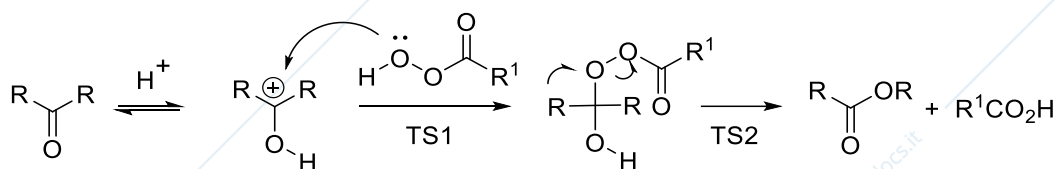
CONTROPROVE: stereoconservazione



Trasposizione di BAEYER-VILLIGER

$$v = - \frac{d[\text{chetone}]}{dt} = k_{oss} [\text{chetone}]^1 [R_1CO_3H]^1 [H^+]^1 \quad \text{OR} = 3$$

Ipotesi meccanicistica (CRIEGEE 1940):



Qual è lo stadio lento? L'ordine di reazione non permette di distinguere fra un processo BIMOLECOLARE e uno MONOMOLECOLARE \Rightarrow sono necessarie altre esperienze!!!!

EFFETTO SOLVENTE ED EFFETTO SALE

La dipendenza di k_{oss} dalla polarità del solvente e dall'aggiunta di sali neutri (varia il ΔG^\ddagger in quanto vengono influenzati ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger) assume spesso un VALORE DIAGNOSTICO nello studio dei meccanismi di reazione.

EFFETTO SOLVENTE: il cambiamento di solvente (con particolare riferimento alla polarità e al potere di solvatazione) può avere un grande effetto sulla velocità di reazione.

Un AUMENTO di VELOCITA' con la POLARITA' del solvente indica un TS dello stadio lento più polare della specie che lo precede (reagenti o intermedio).

Ciò si verifica in generale quando sono coinvolti intermedi polari (carbocationi o carbanioni) la cui stabilità è fortemente influenzata dalla natura del solvente.

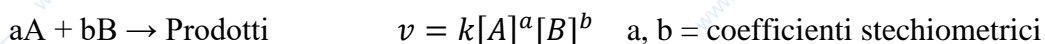
Al contrario, i processi radicalici sono scarsamente influenzati dalla natura del solvente, mentre risentono della presenza di iniziatori o inibitori radicalici.

EFFETTO SALE: l'aggiunta di Sali Neutri può influenzare la v di reazione. Ciò deriva dall'influenza della maggiore forza ionica del mezzo su uno o più steps della reazione in cui la carica si concentra o si disperde.

EFFETTO SALE POSITIVO: l'aggiunta di Sali Neutri fa aumentare la v di reazione

→ TS dello stadio lento più polare rispetto alla specie che lo precede (reagenti o intermedio).

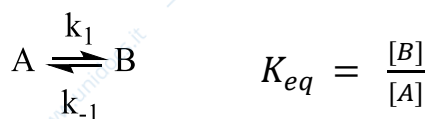
REAZIONI ELEMENTARI:



REAZIONI MULTISTEPS:



REAZIONI REVERSIBILI:

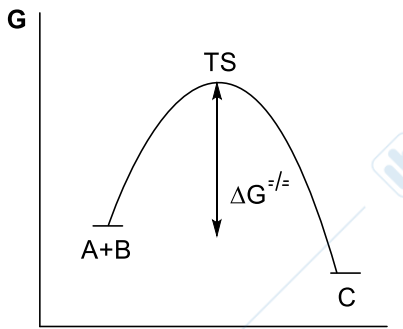


All'equilibrio: $-\frac{d[A]}{dt} = k_1[A] - k_{-1}[B] = 0 \quad k_1[A] = k_{-1}[B]$

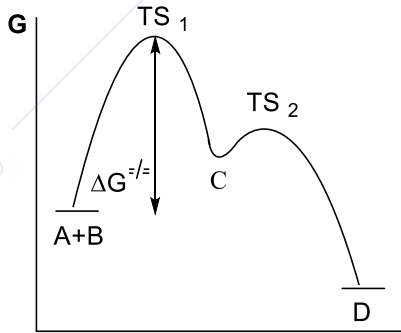
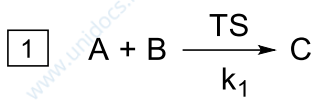
$$\boxed{\frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[B]}{[A]} = K_{eq}}$$

APPROSSIMAZIONE dello STATO STAZIONARIO

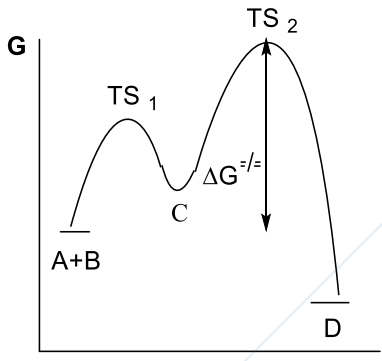
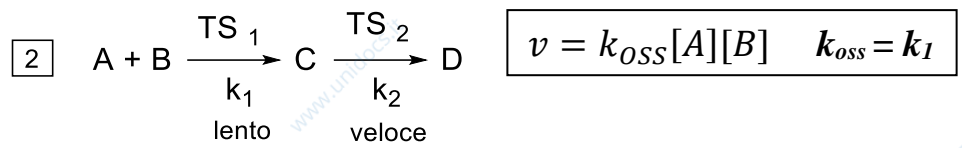
(Si introduce per lo studio di reazioni CONSECUTIVE)



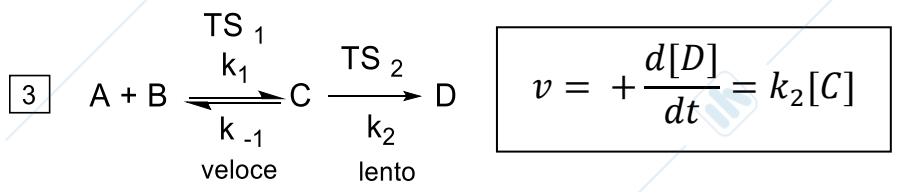
1



2



3



Ma essendo C un intermedio non è detto sia facile misurarne la concentrazione

⇒ **Approssimazione dello stato stazionario**

Ipotesi: se C è una specie labile, [C] sarà piccola e costante nel tempo.

$$\frac{d[C]}{dt} = 0 \quad v_{formC} = v_{decc}$$

$$v_{formC} = k_1[A][B] \quad v_{decc} = k_{-1}[C] + k_2[C] = (k_{-1} + k_2)[C]$$

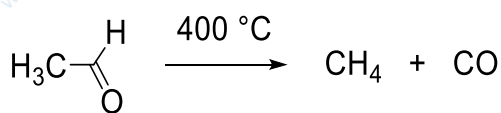
$$k_1[A][B] = (k_{-1} + k_2)[C] \quad [C] = \frac{k_1}{k_{-1} + k_2} [A][B]$$

$$v = + \frac{d[D]}{dt} = k_2[C] = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2} [A][B]$$

Se $k_{-1} \gg k_2 \quad v = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} [A][B] \quad k_{oss} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} \quad (\text{profilo cinetico 3})$

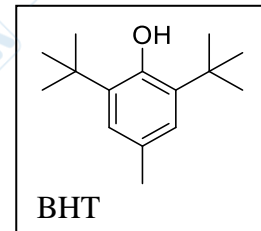
Se $k_2 \gg k_{-1} \quad v = \frac{k_1 k_2}{k_2} [A][B] = k_1[A][B] \quad k_{oss} = k_1 \quad (\text{profilo cinetico 2})$

Applicazioni meccanicistiche:

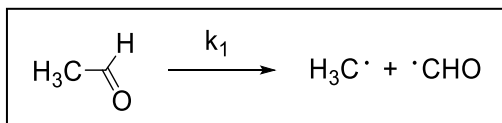


$$v = -\frac{d[\text{CH}_3\text{CHO}]}{dt} = k_{\text{oss}}[\text{CH}_3\text{CHO}]^{\frac{3}{2}} \quad \text{OR} = 3/2$$

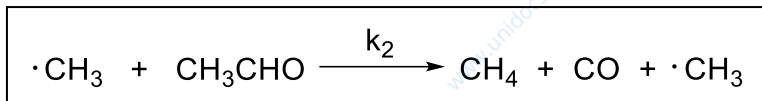
1. Per la pirolisi si può pensare ad un processo radicalico a catena
2. La reazione è inibita dall'aggiunta di BHT
3. H_2 e C_2H_6 si formano come sottoprodotti



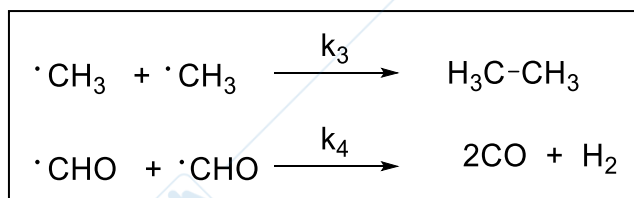
Fase iniziale:



Propagazione:



Terminazione:



$$v = +\frac{d[\text{CH}_4]}{dt} = k_2[\text{CH}_3\text{CHO}][\cdot\text{CH}_3]$$

$$v_{\text{form}\cdot\text{CH}_3} = v_{\text{dec}\cdot\text{CH}_3} \quad k_1[\text{CH}_3\text{CHO}] = k_3[\cdot\text{CH}_3]^2 \quad [\cdot\text{CH}_3] = \left(\frac{k_1}{k_3}[\text{CH}_3\text{CHO}]\right)^{1/2}$$

$$v = \left(\frac{k_1}{k_3}\right)^{1/2} \cdot k_2[\text{CH}_3\text{CHO}]^{3/2}$$

OR non interi:

- Processi radicalici a catena
- Meccanismi competitivi operanti simultaneamente. Es S_N su alogenuri secondari:



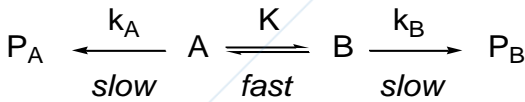
$$v = k_{\text{oss}}[\text{RX}][\text{HO}^-]^n \quad 0 < n < 1$$

$$v = k_1[\text{RX}] + k_2[\text{RX}][\text{HO}^-]$$

PRINCIPIO DI CURTIN-HAMMETT

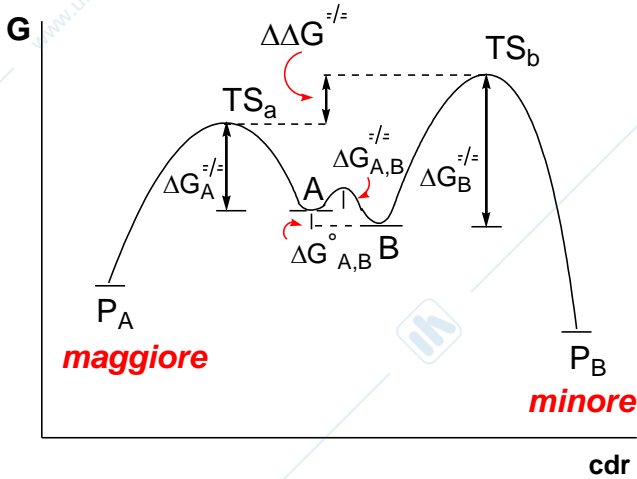
Studio della reattività di 2 specie A e B in equilibrio tra loro (es. 2 conformeri o 2 tautomeri) per dare i prodotti P_A e P_B. **Da cosa dipende la distribuzione dei prodotti?**

Nella maggior parte dei casi le energie di attivazione delle reazioni ΔG_A[‡] e ΔG_B[‡] sono più grandi dell'energia richiesta per l'interconversione tra A e B e quindi **la v di interconversione tra A e B sarà molto più grande delle velocità dei 2 processi A → P_A e B → P_B.**



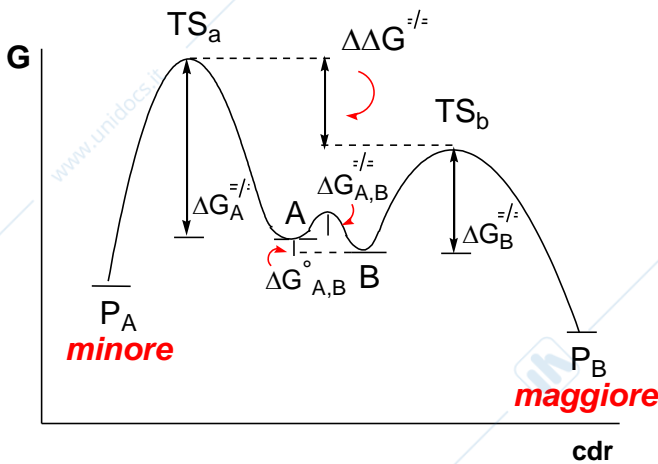
$$K = \frac{[B]}{[A]}$$

$$\frac{[P_B]}{[P_A]} = \frac{k_B K}{k_A} = e^{-\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}} = e^{-(G_{TSb} - G_{TSa})/RT}$$



In queste condizioni il rapporto tra i prodotti finali non riflette la composizione delle 2 specie all'equilibrio ma dipende principalmente dalla differenza di energia dei 2 TS.

⇐ Ad es. può succedere che il prodotto maggioritario derivi dalla specie presente in concentrazione minore all'equilibrio.



N.B. Per la validità del principio è necessario che le reazioni A → P_A e B → P_B siano irreversibili; sotto controllo termodinamico la distribuzione dei prodotti dipende solo da ΔG^o_{PA,PB}.

Derivazione:

$$v_{formPA} = \frac{d[P_A]}{dt} = k_A[A] \quad v_{formPB} = \frac{d[P_B]}{dt} = k_B[B] \quad K = \frac{[B]}{[A]}$$

Dividendo membro a membro si ottiene: $\frac{d[P_B]}{d[P_A]} = \frac{k_B[B]}{k_A[A]} = \frac{k_B K}{k_A} = \frac{[P_B]}{[P_A]}$

Applicando l'equazione di Eyring: $k_A = \frac{kK_B T}{h} e^{-\Delta G_A^\ddagger/RT}$ $k_B = \frac{kK_B T}{h} e^{-\Delta G_B^\ddagger/RT}$

$$K = e^{-\Delta G^\circ/RT}$$

$$\frac{[P_B]}{[P_A]} = \frac{k_B K}{k_A} = e^{-(-\Delta G_A^\ddagger + \Delta G_B^\ddagger + \Delta G^\circ)/RT} = e^{-(\Delta \Delta G^\ddagger)/RT}$$

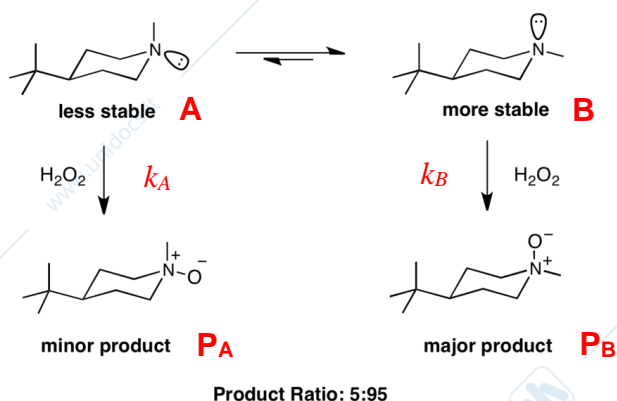
$$\Delta \Delta G^\ddagger = -\Delta G_A^\ddagger + \Delta G_B^\ddagger + \Delta G^\circ = G_{TSb} - G_{Tsa}$$

Es.1 Il conformero più stabile (più abbondante all'equilibrio) reagisce più velocemente (\rightarrow TS a più bassa energia) \rightarrow Il prodotto maggioritario deriva dal conformero maggioritario. (Spesso però la distribuzione dei prodotti non riflette la distribuzione dei conformeri all'equilibrio).

Ossidazione di piperidine

L'inversione piramidale all'N è più veloce della reazione di ossidazione. (Il *t*-Bu in posizione 4 blocca l'equilibrio conformazionale poiché è mantenuto quasi esclusivamente in posizione equatoriale. Resta però operante l'inversione piramidale all'N).

Il conformero diastereomerico (trans) con Me equatoriale **B** è più stabile del conformero **A** con Me assiale (cis). Il rapporto 95:5 tra i prodotti indica che il conformero più stabile genera il prodotto maggioritario.

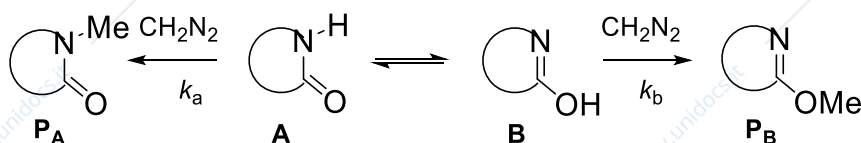


$$\text{Dati sperimentali: } \frac{[P_B]}{[P_A]} = 19 \quad K = \frac{[B]}{[A]} \cong 10.5$$

$$\frac{k_B}{k_A} = \frac{[P_B]}{[P_A]} \frac{1}{K} = 19 \cdot \frac{1}{10.5} \cong 2$$

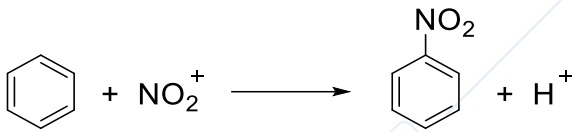
La "discrepanza" tra il rapporto dei prodotti e quello relativo alle popolazioni dei 2 conformeri A e B in equilibrio deriva dal fatto che la *v* di ossidazione del conformero B è ca. doppia di quella del conformero A.

Es.2 In molti casi il rapporto tra i 2 isomeri costituzionali P_A e P_B non riflette la composizione dell'equilibrio tautomerico.

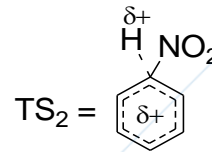
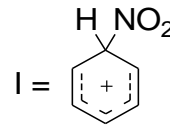
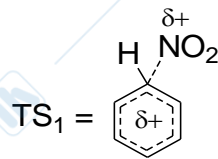
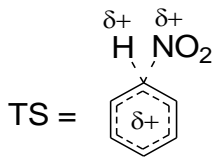
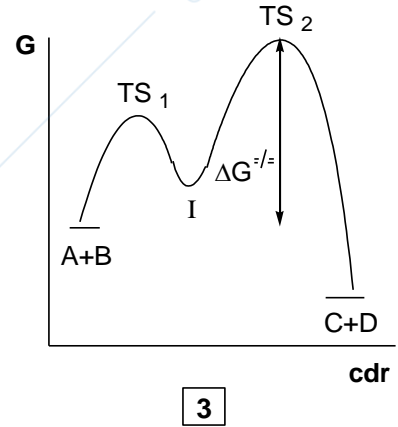
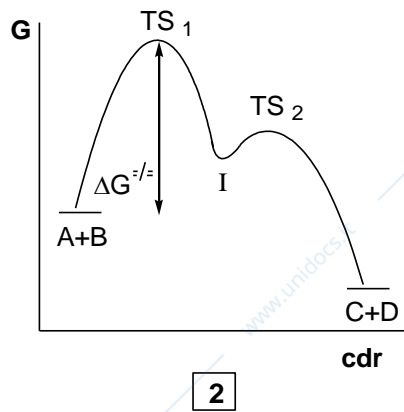
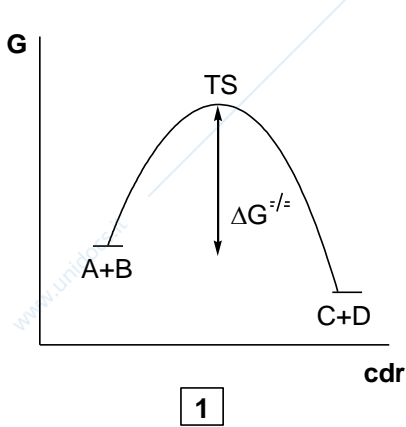


ESPERIENZE ISOTOPICHE

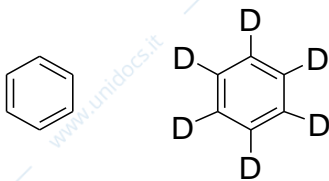
1. IMPIEGO di ISOTOPI in un CONTESTO CINETICO



$v = k_{oss}[\text{benzene}]^1[\text{NO}_2^+]^1$ **OR = 2**



Tutti e 3 i meccanismi associativi sono in accordo con OR=2 il quale, da solo o insieme ai parametri di attivazione, non permette di operare una scelta.



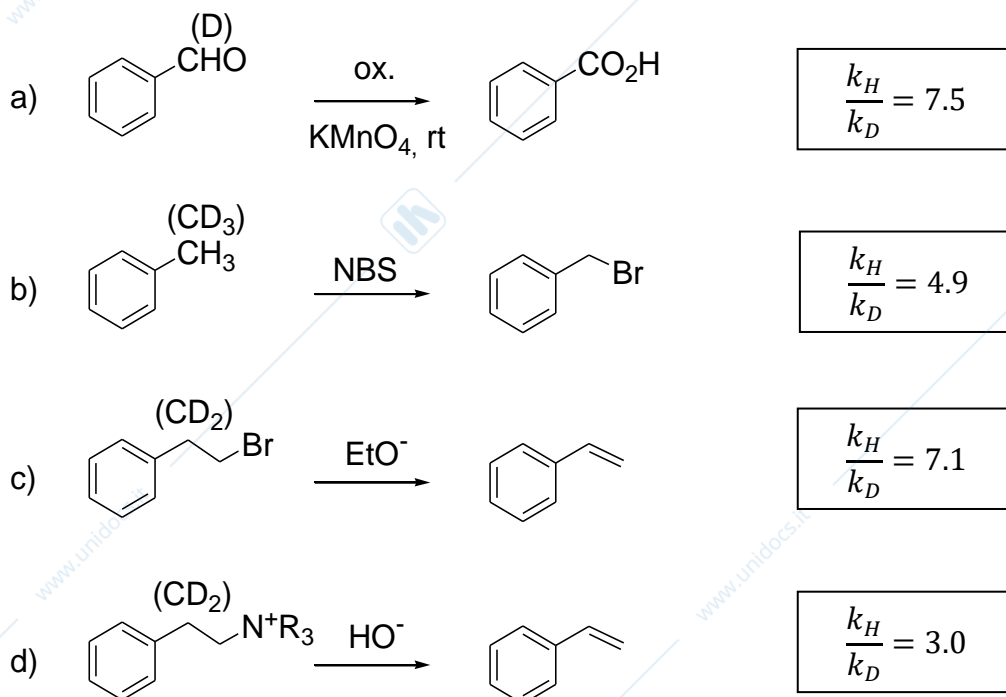
$\frac{k_{oss}[\text{benzene}]}{k_{oss}[\text{benzene}_{d6}]} \cong 1$

La marcatura isotopica non influenza la v!!!!

Assenza di ECIP

Solo il Meccanismo 2 è in accordo con questo dato sperimentale!!!!

ECIP = EFFETTO CINETICO ISOTOPICO PRIMARIO

EFFETTI CINETICI ISOTOPICI PRIMARI (ECIP)

Per molte reazioni organiche l'introduzione di una marcatura isotopica (es. H/D) determina una sensibile diminuzione della k_{oss} .

$$ECIP = \frac{k_{oss}(H)}{k_{oss}(D)} > 1$$

Per la coppia H/D si hanno valori di ECIP di solito nel range **3 ÷ 7.5**

ORIGINE dell'ECIP

$$k_{oss} = \frac{kK_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger/RT} \quad \frac{k_H}{k_D} = e^{\Delta\Delta G^\ddagger/RT}$$

$$\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger(D) - \Delta G^\ddagger(H)$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

ΔS^\ddagger : non è influenzato dalla marcatura isotopica (non variano i gradi di libertà del sistema)

ΔH^\ddagger : **CONTRIBUTO ELETTRONICO**

CONTRIBUTO VIBRAZIONALE →

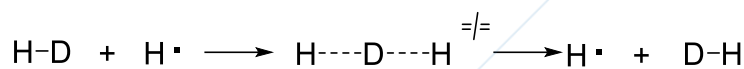
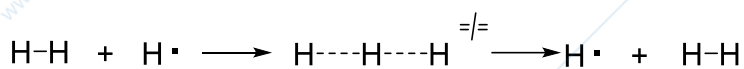
CONTRIBUTO ROTAZIONALE

In 1^a approssimazione:
 $\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta E_v(D) - \Delta E_v(H)$

(La marcatura isotopica non influenza l'entropia del sistema e la situazione elettronica ma la variazione di massa influenza l'energia vibrazionale e rotazionale del sistema).

Reazioni Modello (si approssima il legame chimico ad un oscillatore armonico):

A)



$$E_v = \left(\frac{1}{2} + v\right) h\nu \quad v = 0, 1, 2, \dots \quad \nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{K_f}{\mu}}$$

E_v = energia vibrazionale

v = numero quantico vibrazionale ($v = 0$ livello vibrazionale fondamentale)

ν = frequenza vibrazionale

K_f = costante di forza (dipende dalla situazione elettronica)

$$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2} = \text{massa ridotta del sistema}$$

$$\text{H-H} (v = 0): E_v^0 = \frac{1}{4\pi} h \sqrt{\frac{K_f}{\mu(\text{H-H})}} = 6.3 \text{ kcal mol}^{-1} \quad \mu(\text{H-H}) = \frac{1}{2}$$

$$\text{H-D} (v = 0): E_v^0 = \frac{1}{4\pi} h \sqrt{\frac{K_f}{\mu(\text{H-D})}} = 5.4 \text{ kcal mol}^{-1} \quad \mu(\text{H-D}) = \frac{2}{3}$$

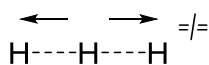
I livelli energetici vibrazionali dei reagenti risultano differenziati come conseguenza della diversa massa ridotta.

(La $>$ massa del D determina una $<$ energia vibrazionale per H-D rispetto a H-H).

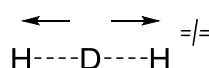
TS tricentrico lineare \rightarrow Numero modi vibrazionali = $3N - 5 = 4$

[2 stretching (simmetrico e antisimmetrico) + 2 bending (nel piano e fuori del piano)]

Stretching simmetrico:



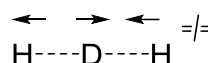
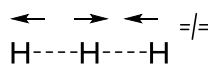
non differenziante per i 2 TS



Stretching antisimmetrico:

non si considera

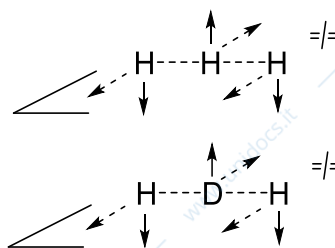
(corrisponde ad uno spostamento lungo cdr)

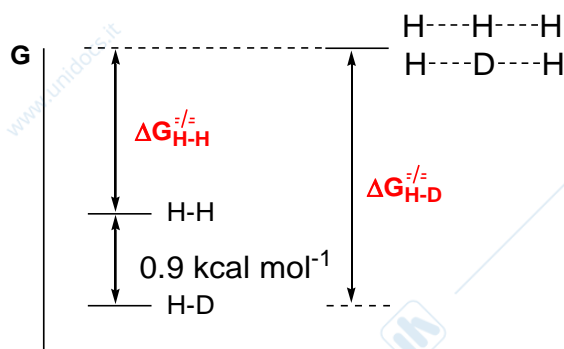


Bending nel piano e fuori del piano:

sono differenziati per i 2 TS

ma in 1^a approssimazione si trascurano





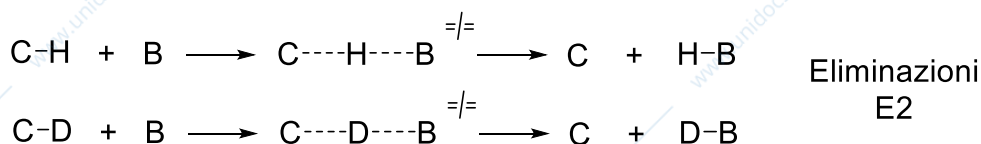
$$\Delta\Delta G^\ddagger = E_{V(H-H)}^o - E_{V(H-D)}^o \cong 0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\frac{k_H}{k_D} = e^{\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}} \cong 5 \quad (T = 298K)$$

CONCLUSIONI: la **variazione del contributo vibrazionale** rende ragione dell'ECIP.

ECIP: la marcatura isotopica è coinvolta in termini di stiramento e rottura di legame nello stadio lento della reazione.

B)



$$\text{C-H} (v=0): E_V^o = \frac{1}{4\pi} h \sqrt{\frac{K_f}{\mu(\text{C-H})}} \quad \mu(\text{C-H}) = \frac{12}{13}$$

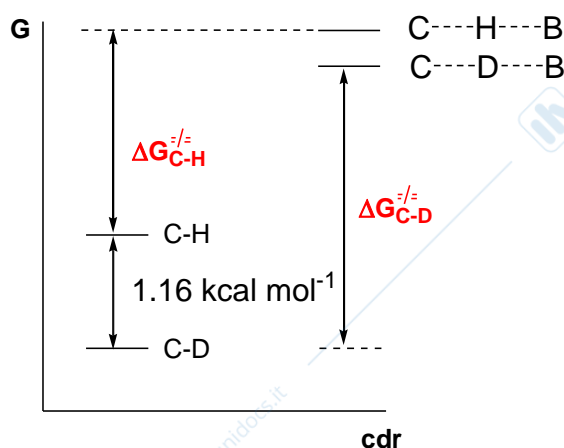
$$\text{C-D} (v=0): E_V^o = \frac{1}{4\pi} h \sqrt{\frac{K_f}{\mu(\text{C-D})}} \quad \mu(\text{C-D}) = \frac{24}{14}$$

$$E_{V(\text{C-H})}^o - E_{V(\text{C-D})}^o = 1.16 \text{ kcal mol}^{-1}$$

I livelli vibrazionali dei reagenti risultano più differenziati rispetto al caso precedente.

(La > massa del D determina una < energia vibrazionale per C–D rispetto a C–H).

⇒ **L'energia richiesta per la dissociazione del legame C–D sarà maggiore rispetto all'energia richiesta per la dissociazione del legame C–H.**



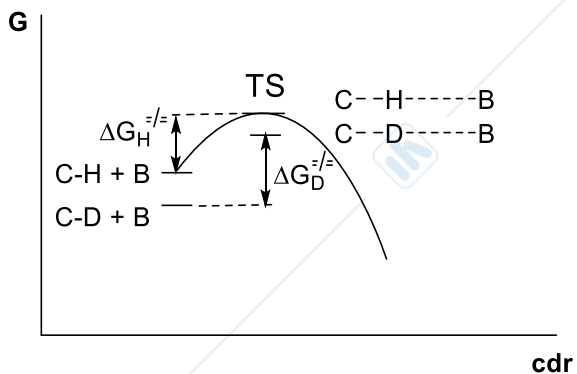
Lo stretching simmetrico è ora differenziante e la separazione energetica fra i 2 TS dipende dalle costanti di forza dei legami.

Si ottengono valori di ECIP variabili (3 ÷ 7.5) per questo tipo di reazioni in funzione della struttura del TS.

Si possono immaginare 3 possibili situazioni:

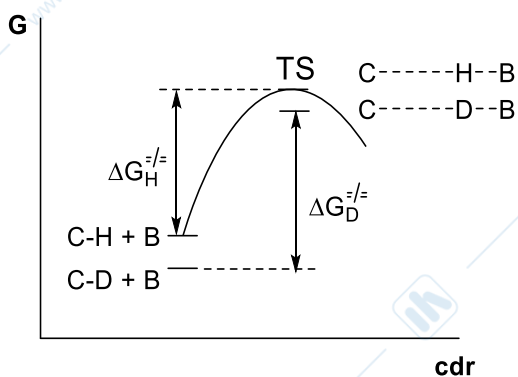
1) EARLY TS

(reazioni esoergoniche, TS simile ai reagenti, ECIP piccoli) $\rightarrow C...H(D).....B \neq$



2) LATE TS

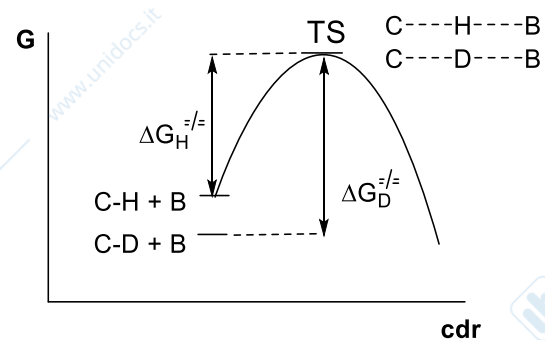
(reazioni endoergoniche, TS simile ai prodotti, ECIP piccoli) $\rightarrow C.....H(D)...B \neq$



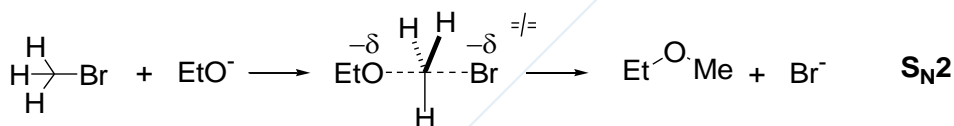
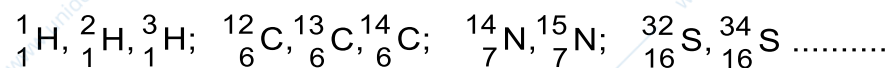
3) SYMMETRIC TS

(TS ca. equidistante da reagenti e prodotti, con ca. la stessa energia per H e D, ECIP grandi) \rightarrow

$C.....H(D).....B \neq$



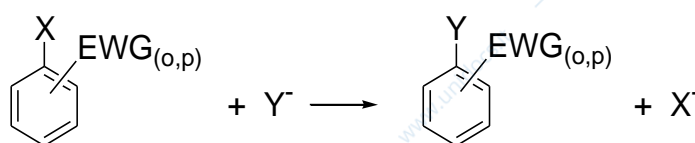
Impiego di altri isotopi:



$\frac{k^{12}_6\text{C}}{k^{14}_6\text{C}} = 1.09$

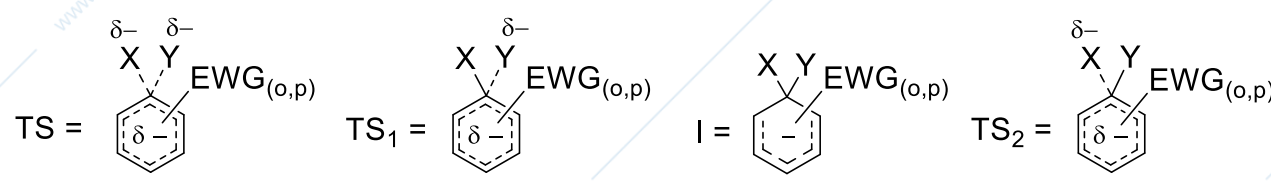
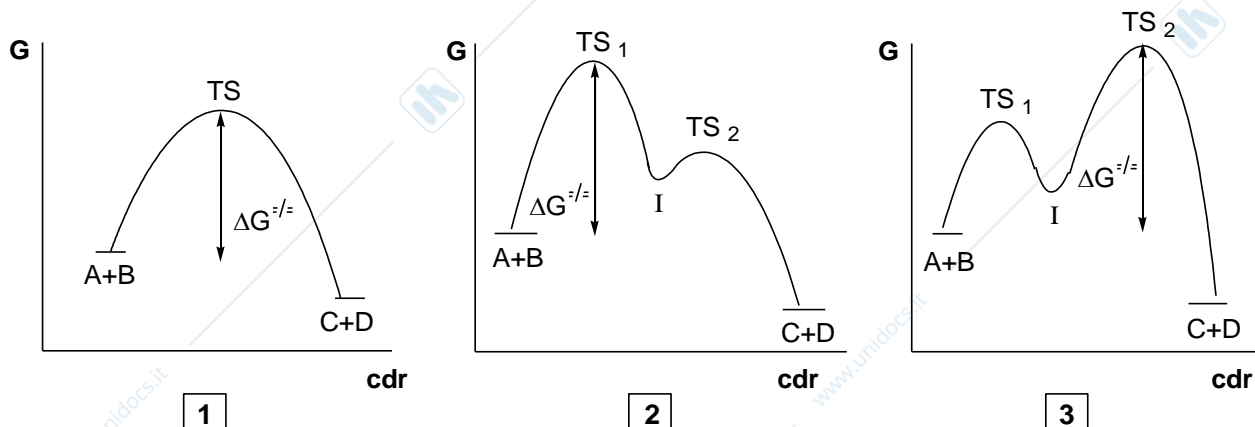
Valori così piccoli di ECIP dipendono dalla scarsa differenza delle μ coinvolte e una valutazione sperimentale attendibile richiede l'uso di tecniche sofisticate!!!!

EFFETTO ELEMENTO (Bunnett): ECIP difficili da evidenziare per isotopi di alogeni (es. ^{35}Cl e ^{37}Cl , ^{79}Br e ^{81}Br)



S_N2Ar: sostituzione nucleofila aromatica su substrati attivati da gruppi EWG (NO₂, CN, ...)

$v = -\frac{d[\text{ArX}]}{dt} = k_{\text{oss}}[\text{ArX}]^1[\text{Y}^-]^1 \quad \text{OR} = 2$



→ Tutti e tre i meccanismi associativi sono in accordo con OR = 2.

X	F	Cl	Br	I
$\frac{k_{\text{oss}X}}{k_{\text{oss}I}}$	3.3×10^3	≈ 4	≈ 4	1

→ Solo il meccanismo 2 è in accordo con l'effetto elemento!

La > v per F è dovuta a fattori sterici ed elettronici.

EFFETTI CINETICI ISOTOPICI SECONDARI (ECIS)

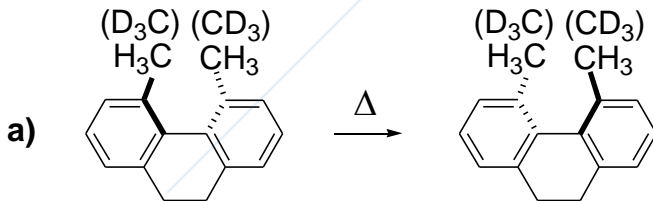
→ La marcatura isotopica non è coinvolta in termini di rottura di legame nello stadio lento della reazione.

ECIS DIRETTO

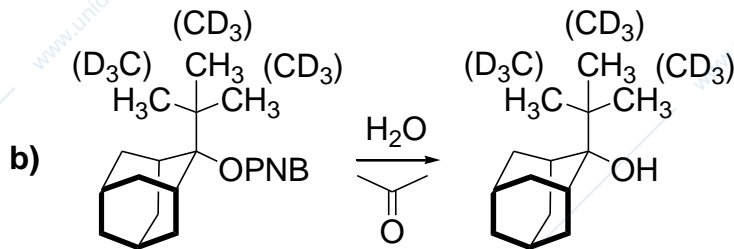
$$\frac{k_H}{k_D} > 1 \quad (1.1 \div 2)$$

ECIS INVERSO

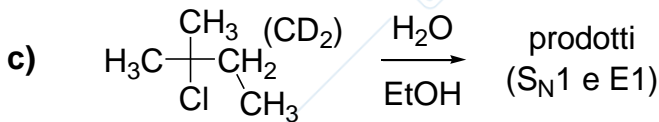
$$\frac{k_H}{k_D} < 1 \quad (0.5 \div 0.9)$$



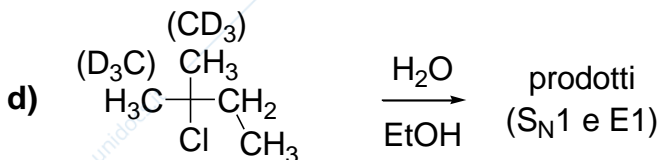
$$\frac{k_H}{k_D} = 0.87$$



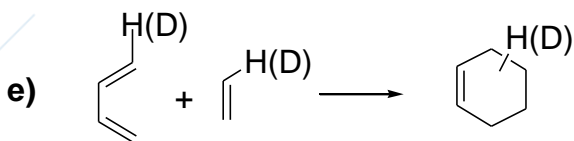
$$\frac{k_H}{k_D} = 1.107$$

OPNB = *p*-nitrobenzoato

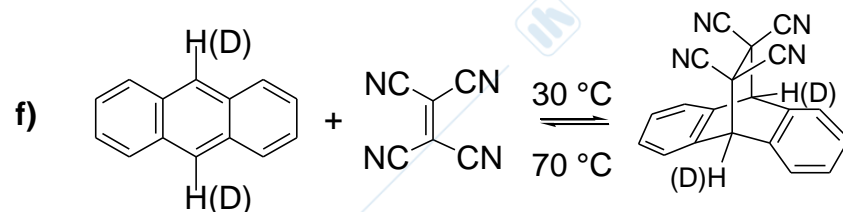
$$\frac{k_H}{k_D} = 1.41$$



$$\frac{k_H}{k_D} = 1.76$$



$$\frac{k_H}{k_D} = 0.9$$



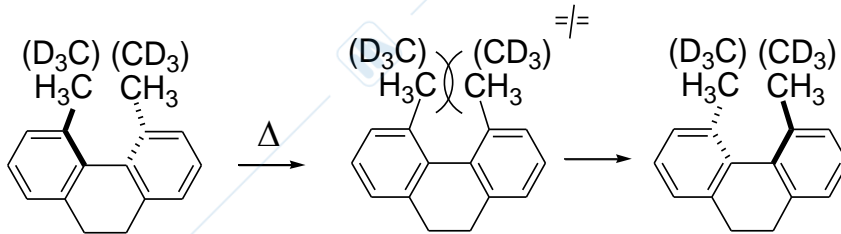
$$\frac{k_H}{k_D} (d) = 0.88$$

$$\frac{k_H}{k_D} (i) = 1.18$$

(d) reazione diretta (i) reazione inversa

ORIGINE dell' ECIS: EFFETTI STERICI
EFFETTI di DELOCALIZZAZIONE ELETTRONICA
VARIAZIONI di IBRIDAZIONE

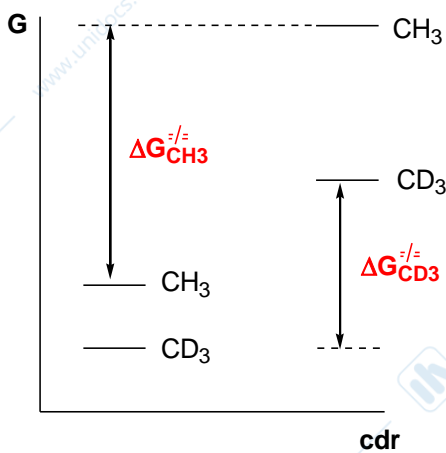
Es. a) e b): EFFETTI STERICI



Racemizzazione termica

(R)-4,5-dimetil-9,10-diidrofenantrene

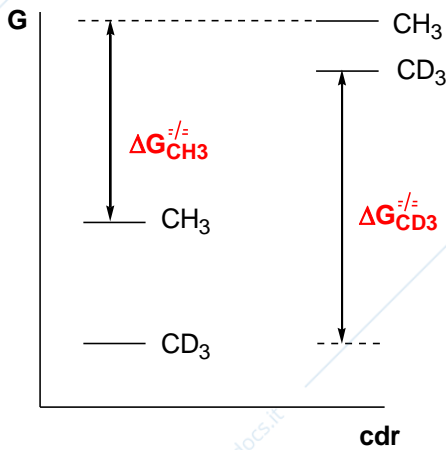
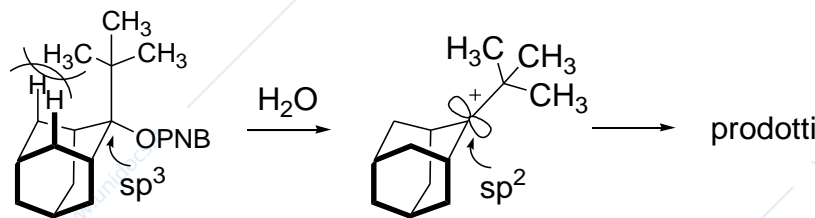
(S)-4,5-dimetil-9,10-diidrofenantrene



$$\Delta G^{\ddagger}_{CH_3} > \Delta G^{\ddagger}_{CD_3}$$

$$k_{ossCH_3} < k_{ossCD_3}$$

$$\frac{k_H}{k_D} < 1 \quad \text{ECIS INVERSO}$$

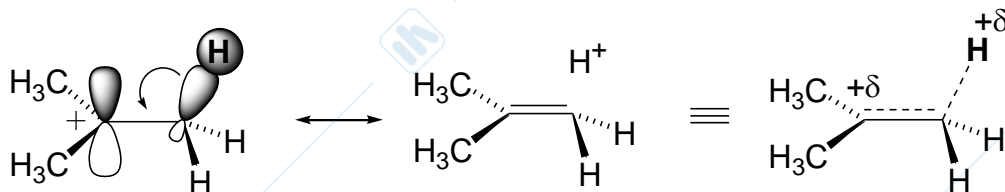
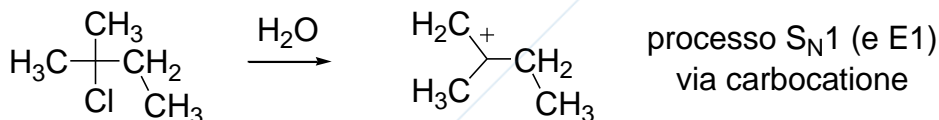


$$\Delta G^{\ddagger}_{CH_3} < \Delta G^{\ddagger}_{CD_3}$$

$$k_{ossCH_3} > k_{ossCD_3}$$

$$\frac{k_H}{k_D} > 1 \quad \text{ECIS DIRETTO}$$

→ **CD₃ meno ingombrante di CH₃!!!**

Es. c) e d): EFFETTI di DELOCALIZZAZIONE ELETTRONICA**IPERCONIUGAZIONE (o Risonanza di NON LEGAME)**

→ Delocalizzazione che coinvolge elettroni σ → alcheni, carbocationi, radicali (invocata per giustificare differenze di stabilità, reattività, ecc...).

Teoria della risonanza e teoria MO (sovrapposizione dell'orbitale σ C-H con l'orbitale π^* del legame C-C negli alcheni o l'orbitale p vuoto di un C carbocationico).

→ **Effetto stereoelettronico**

Processi S_N1 o $E1$: TS dello stadio lento simile al carbocatione (Postulato di Hammond) stabilizzato via iperconiugazione.

La stabilizzazione del TS via iperconiugazione dipende dal numero di gruppi CH_3 , CH_2 e CH partecipanti e risulta più efficace per legami C-H (più deboli) che per legami C-D.

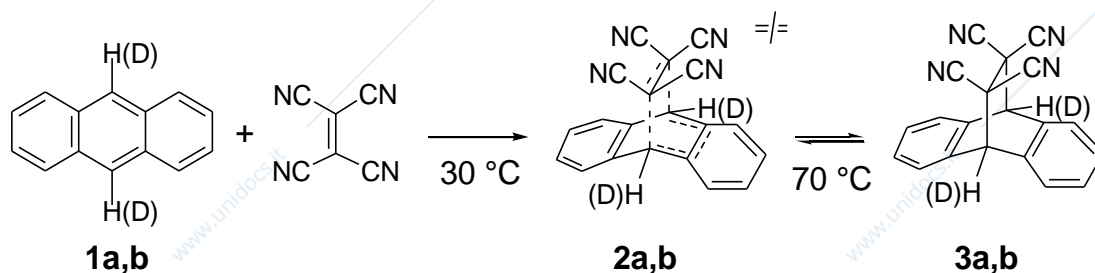
(E' presente anche nei reagenti ma è più marcata nel TS 'carbocationico').

Es. e) e f): VARIAZIONE di IBRIDAZIONE

$sp^2 \rightarrow sp^3$ ECIS INVERSO

$sp^3 \rightarrow sp^2$ ECIS DIRETTO

Dati sperimentali razionalizzati attraverso misure spettroscopiche IR. La variazione di ibridazione fa variare soprattutto le energie delle vibrazioni di bending fuori del piano dei legami C-H e C-D, e in particolare la frequenza diminuisce passando da Csp^3 a Csp^2 → > resistenza alla deformazione per un angolo di 109° → > differenza di energia tra C-H e C-D per Csp^3 che per Csp^2 .



Vibrazioni di bending oop:

$$1a: \bar{\nu}_{BCHsp^2} = 800 \text{ cm}^{-1} \quad 2a: \bar{\nu}_{BCH(sp^2/sp^3)}^{\neq} = 1100 \text{ cm}^{-1}$$

$$1b: \bar{\nu}_{BCDsp^2} = 600 \text{ cm}^{-1} \Rightarrow 2b: \bar{\nu}_{BCD(sp^2/sp^3)}^{\neq} = 820 \text{ cm}^{-1}$$

$$3a: \bar{\nu}_{BCHsp^3} = 1400 \text{ cm}^{-1}$$

$$3b: \bar{\nu}_{BCDsp^3} = 1040 \text{ cm}^{-1}$$

In prima approssimazione:

$$\Delta G^{\neq}_H \cong \Delta E_{VBH}(sp^2 \rightarrow sp^2/sp^{3\neq}) = \frac{1}{2} h \Delta \nu = \frac{1}{2} hc \Delta \bar{\nu} (1a \rightarrow 2a)$$

$$\Delta G^{\neq}_D \cong \Delta E_{VBHD}(sp^2 \rightarrow sp^2/sp^{3\neq}) = \frac{1}{2} h \Delta \nu = \frac{1}{2} hc \Delta \bar{\nu} (1b \rightarrow 2b)$$

$$\Delta G^{\neq}_H \cong \frac{1}{2} hc (2 \times 300 \text{ cm}^{-1}) = 858 \text{ calmol}^{-1}$$

$$\Delta G^{\neq}_D \cong \frac{1}{2} hc (2 \times 220 \text{ cm}^{-1}) = 629 \text{ calmol}^{-1}$$

$$\Delta \Delta G^{\neq} \cong -229 \text{ calmol}^{-1} \quad \frac{k_H}{k_D} = e^{\Delta \Delta G^{\neq}/RT} = 0.68 \quad (T = 303K)$$

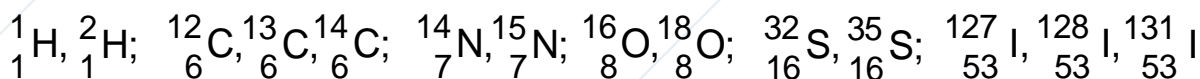
Valore teorico in accordo con il dato sperimentale!!

$$\Delta G^{\neq}_H > \Delta G^{\neq}_D \text{ processo diretto (reazione di Diels - Alder)} \rightarrow \frac{k_H}{k_D} < 1$$

$$\Delta G^{\neq}_H < \Delta G^{\neq}_D \text{ processo inverso (reazione retro Diels - Alder)} \rightarrow \frac{k_H}{k_D} > 1$$

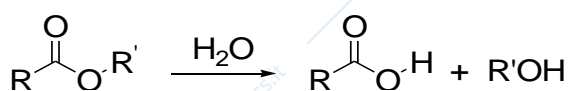
2. IMPIEGO di ISOTOPI in un CONTESTO CHIMICO

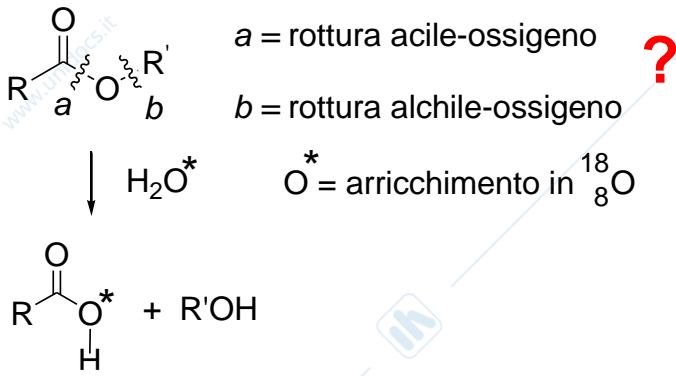
Set isotopici di natura diversa possono essere usati per seguire il decorso di una reazione (non è più essenziale che l'effetto sia abbastanza grande per renderlo facilmente individuabile come negli studi cinetici).



Il 'destino' della marcatura isotopica introdotta in un substrato o reagente fornisce informazioni diagnostiche.

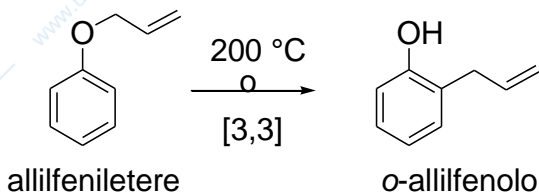
a) Studio dell'IDROLISI degli ESTERI (Ingold 1930-35)





Eccezione: esteri derivanti da alcol terziari o benzilici. Si idrolizzano sotto catalisi acida per rottura alchile-ossigeno \rightarrow carbocatione terziario o benzilico stabilizzato!!!

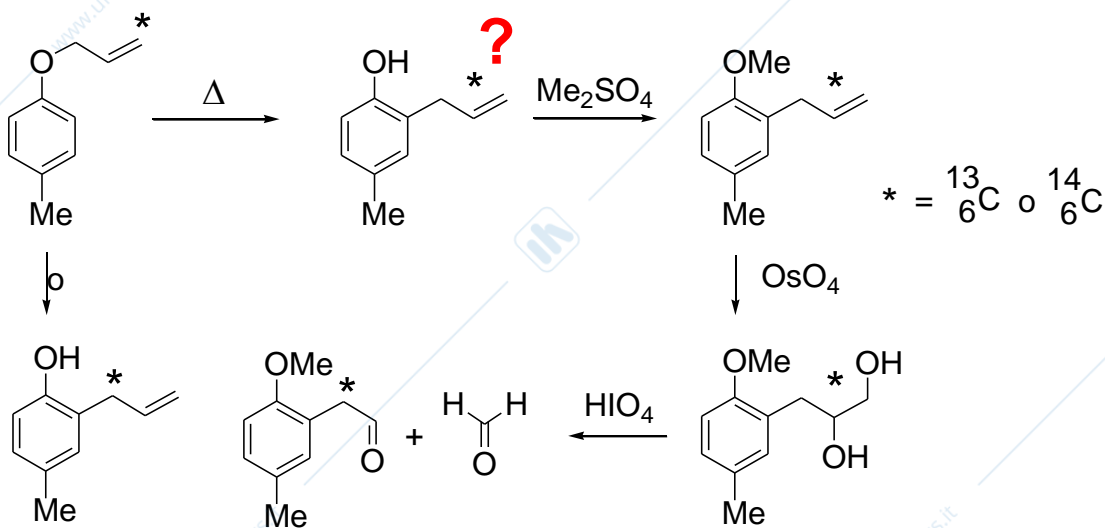
b) Trasposizione di CLAISEN



Sono possibili vari meccanismi:

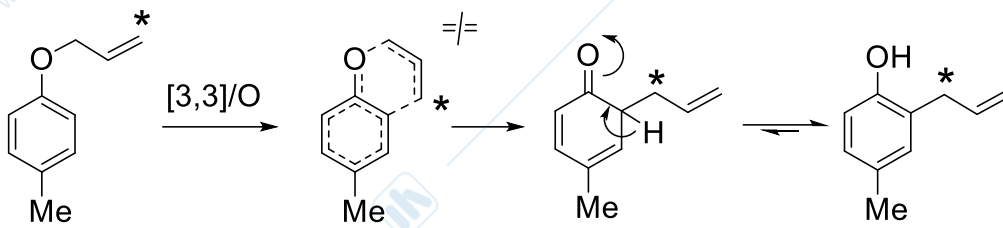
- 1) trasposizione intermolecolare via allil catione
- 2) trasposizione intermolecolare via allil radicale
- 3) trasposizione intramolecolare periciclica con TS a 4 centri
- 4) trasposizione intramolecolare periciclica con TS a 6 centri

Dati sperimentali: $\Delta S^\ddagger < 0$ \rightarrow depone a favore di un **processo intramolecolare**.

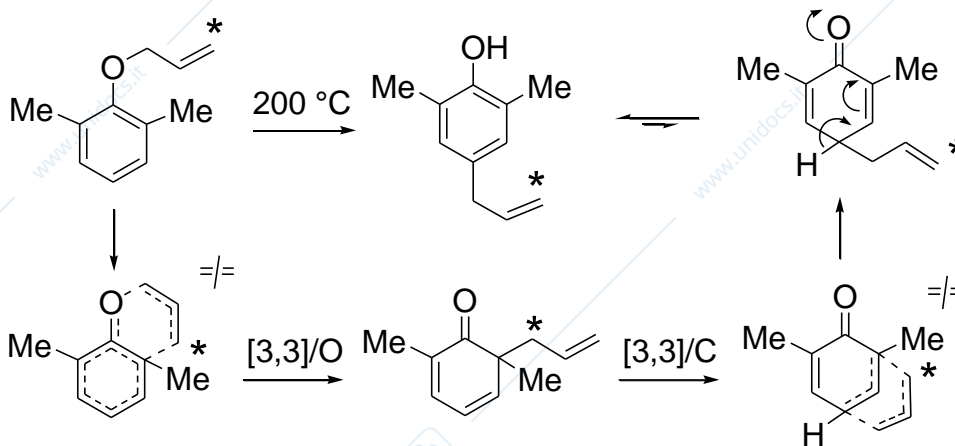


Solo il meccanismo 4) è in accordo con questo risultato:

trasposizione intramolecolare periciclica (sigmatropica) con TS a 6 termini.

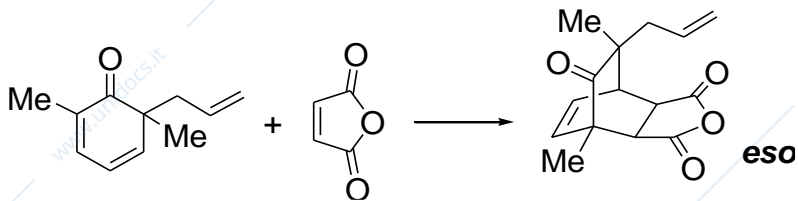


Nel caso di allilarileteri *o,o*-disostituiti il gruppo allilico migra in posizione para:



Processo omo-domino periciclico implicante 2 trasposizioni sigmatropiche [3,3].

Intrappolamento dell'intermedio dienonico (non isolabile) con anidride maleica (dienofilo molto reattivo e stabile ad alta T):



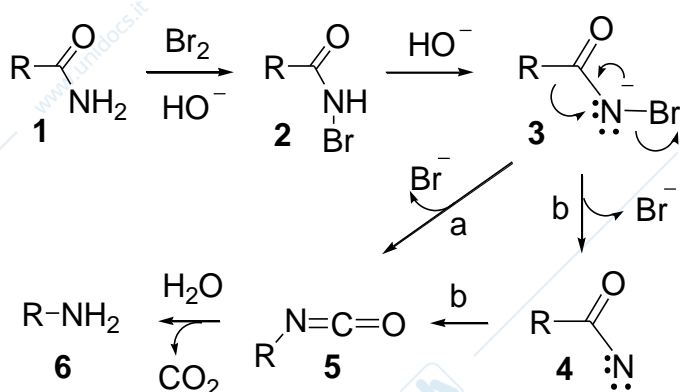
STUDIO di INTERMEDI

1. Isolamento di intermedi

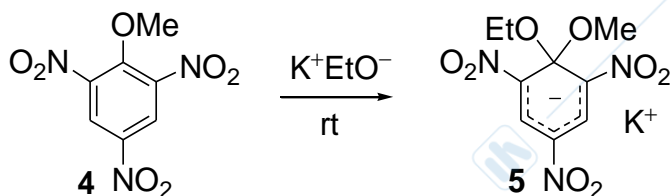
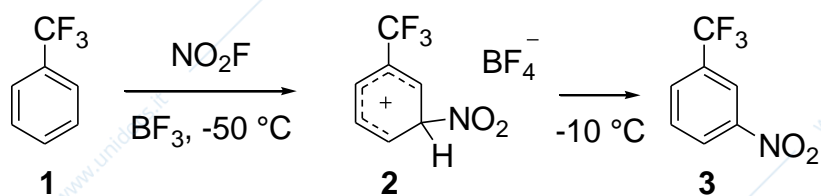
Se una sostanza isolata da una miscela di reazione è sottoposta alle stesse condizioni di reazione ed evolve negli stessi prodotti ottenuti dai reagenti iniziali con una velocità non inferiore a quella dell'intero processo si ha una forte evidenza che il composto isolato sia un intermedio della reazione e non un prodotto collaterale.

a) Trasposizione di Hofmann (1881)

Possibile isolamento degli intermedi **2**, **3** e **5**, in condizioni particolari.



b) Reazioni $\text{S}_{\text{E}}2\text{Ar}$ e $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$

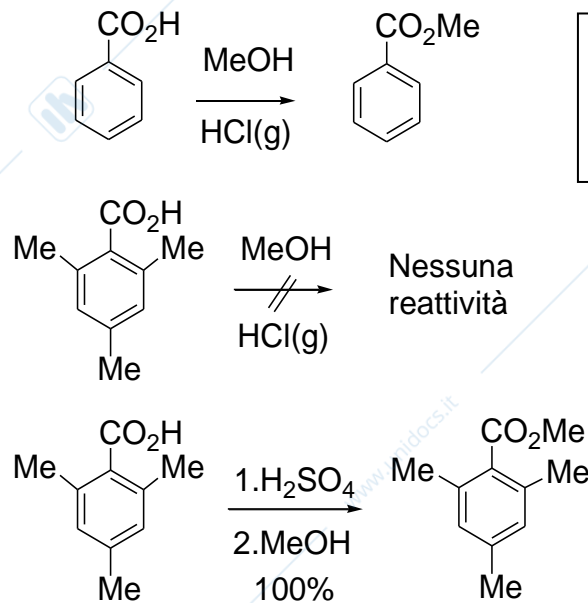


Esperienza di Meisenheimer: 1° esempio di isolamento dell'intermedio

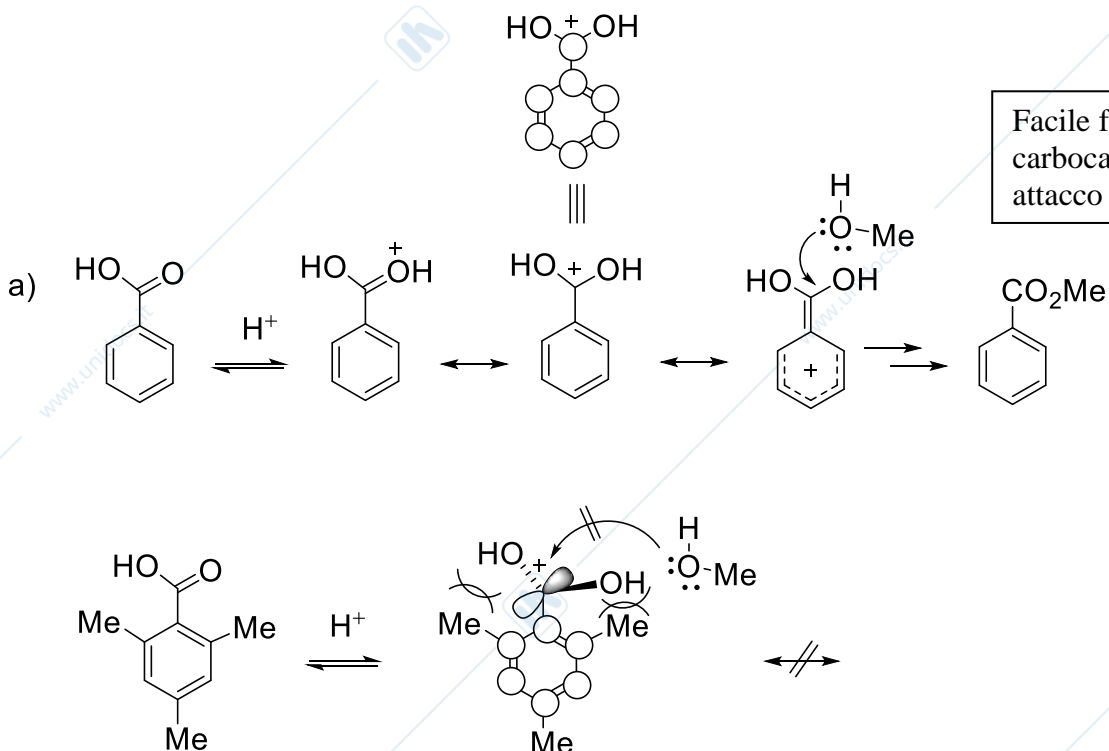
I Sali **2** e **5** sono isolabili e la loro struttura può essere acquisita per via spettroscopica.

2. Misure chimico-fisiche per intermedi labili

Tecniche crioscopiche

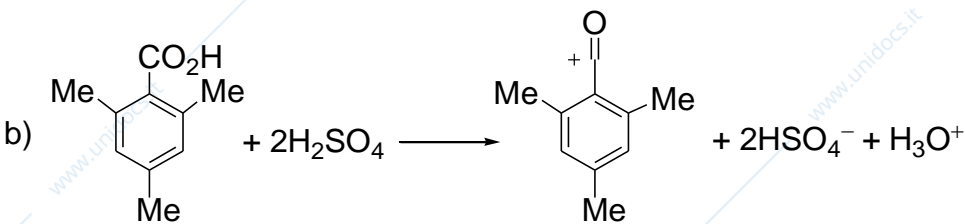
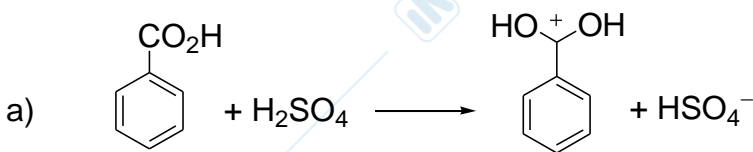
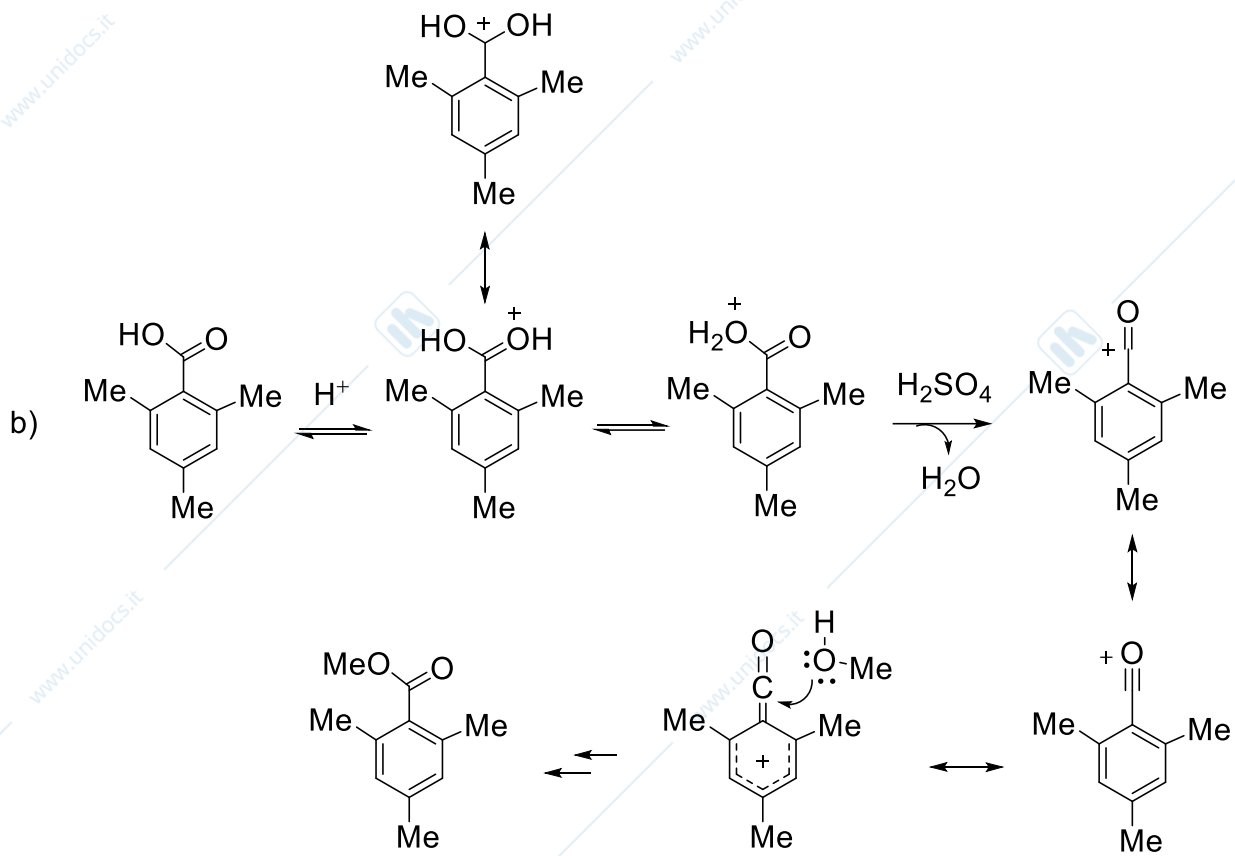


Per interpretare i dati sperimentali vengono ipotizzati meccanismi di esterificazione diversi.



Facile formazione del carbocatione e facile attacco del nucleofilo.

Difficile formazione del carbocatione (non stabilizzato per risonanza) e ingresso del nucleofilo ostacolato dai gruppi OH e CH₃ → Effetto stereoelettronico.



a) $\Delta T_1 \cong 2\Delta T$ b) $\Delta T_2 \cong 4\Delta T$

ΔT = abbassamento crioscopico 'normale' (H_2SO_4 /naftalene)

ΔT_1 = abbassamento crioscopico H_2SO_4 /acido benzoico

ΔT_2 = abbassamento crioscopico H_2SO_4 /acido mesitoico

Conclusioni: i 2 meccanismi, implicanti intermedi diversi, sono avvalorati dai dati crioscopici.

3. Studio di intermedi labili in ambienti superacidi (OLAH 1972-1980)

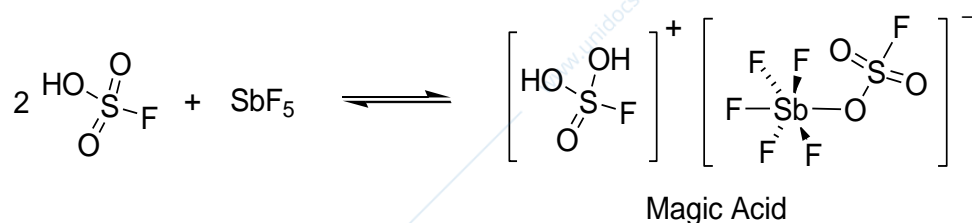
SUPERACIDI → George OLAH premio nobel 1994

Un acido più forte dell'acido solforico al 100% è detto SUPERACIDO.

Un superacido è formato sciogliendo un potente acido di Lewis quale SbF_5 in un acido di Brønsted come HF o HSO_3F . La combinazione SbF_5 e HSO_3F è definita MAGIC ACID poiché è capace di sciogliere la cera di una candela.

Il magic acid è 1×10^{18} volte più forte di H_2SO_4 100%.

Sono acidi così forti perché l'acido di Brønsted dona un doppietto all'acido di Lewis: ciò genera un'alta concentrazione di cationi del tipo H_2F^+ e $\text{H}_2\text{SO}_3\text{F}^+$ in cui il protone è legato in modo estremamente labile. Da ciò deriva una capacità proton-donatrice molto alta.



I superacidi possono protonare gli idrocarburi dando carbocationi CH_3^+ e CH_5^+ .

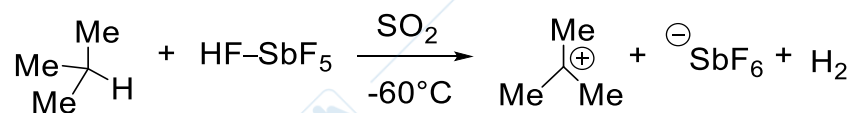
I carbocationi sono intermedi in molte reazioni organiche ma solo in ambienti superacidi sono stati generati in quantità sufficiente da permetterne lo studio via IR e NMR.

Nel 1962 Olah ne provò l'esistenza generandoli in ambienti superacidi a bassa T in un solvente come SO_2 liquida (che reagisce solo molto lentamente con i carbocationi).

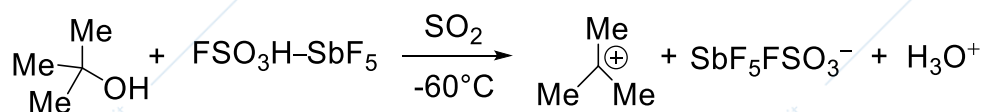
In tali condizioni alcuni carbocationi hanno tempi di vita sufficientemente lunghi (alcune ore) da permetterne la caratterizzazione spettroscopica (**l'ambiente è NON nucleofilo**).

Esempi.

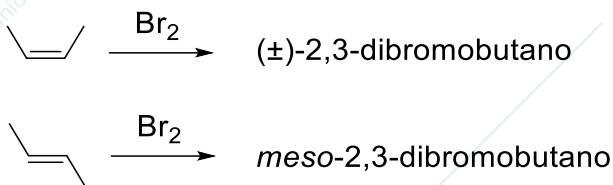
2-Metilpropano (per perdita di uno ione idruro che viene protonato dall'acido) genera il *t*-butil carbocatione:



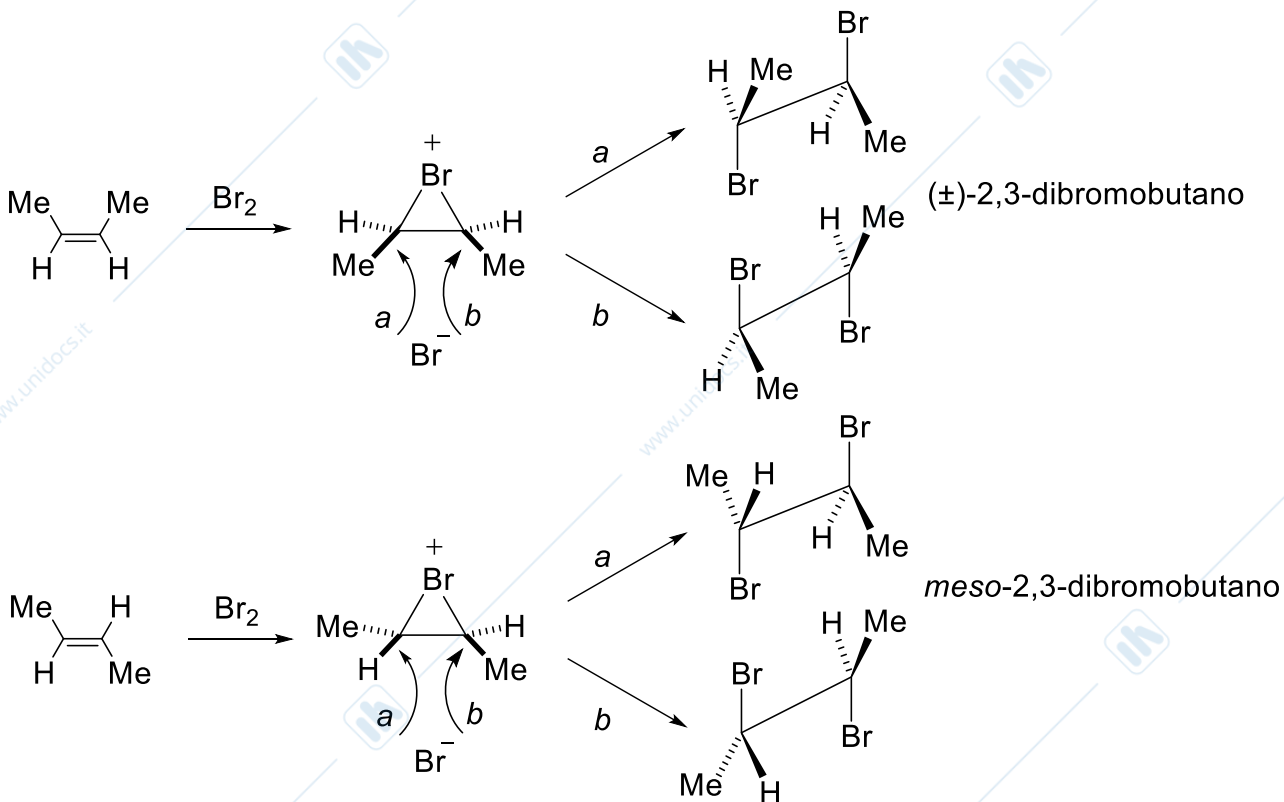
Ionizzazione di alcoli. *t*-Butanolo genera il *t*-butil carbocatione:



a) **Lo ione bromonio** (D. J. Roberts, 1937) – Addizione di bromo ad alcheni

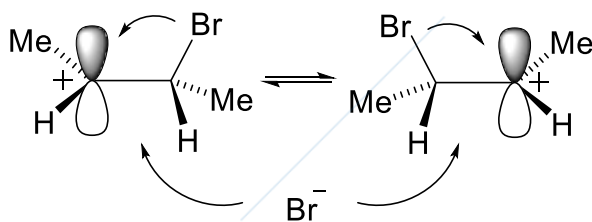


Reazioni **totalmente diastereoselettive** con un andamento stereochimico implicante un'addizione di tipo *trans*

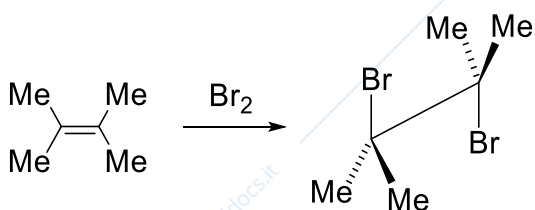


Lo **ione bromonio**, ipotizzato come intermedio chiave, permette di razionalizzare i dati stereochimici!!!

Ipotesi alternativa (Brown): carbocatione soggetto al cosiddetto 'effetto tergicristallo'

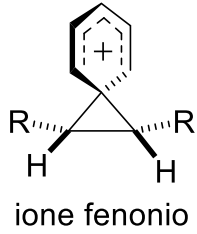


Studio di 1,2-dialogeno derivati in ambienti superacidi (\rightarrow formazione di coppie ioniche):

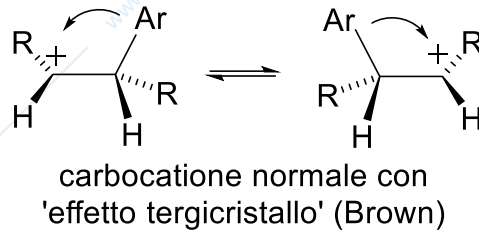


Stesso profilo cinetico per le reazioni diretta e inversa (PRM)

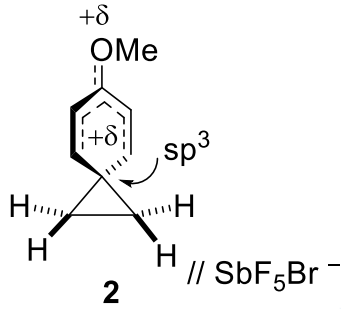
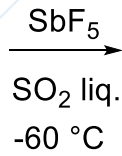
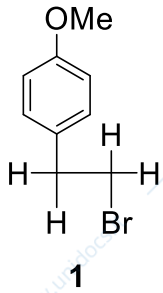
Ipotesi:



vs.

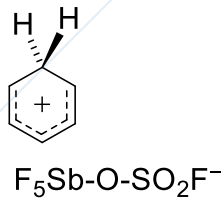
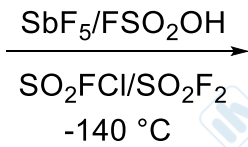
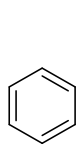


↓



I dati ^1H NMR (H ciclopropanici) e ^{13}C NMR (C spiranico) sono in ottimo accordo con la struttura 2

c) Lo ione arenio

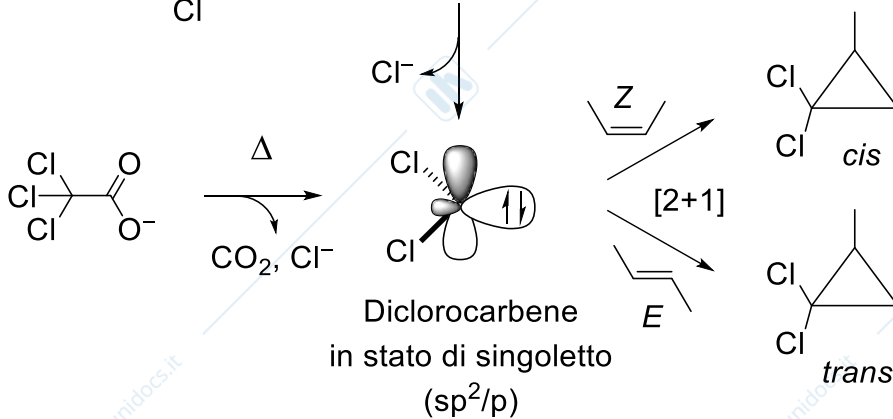
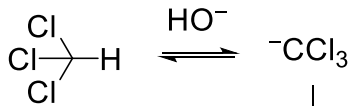


^1H NMR:
5H nel range 9-10 ppm (multipletto)
2H nel range 5-6 ppm (multipletto)

magic acid = $\text{SbF}_5/\text{FSO}_2\text{OH}$

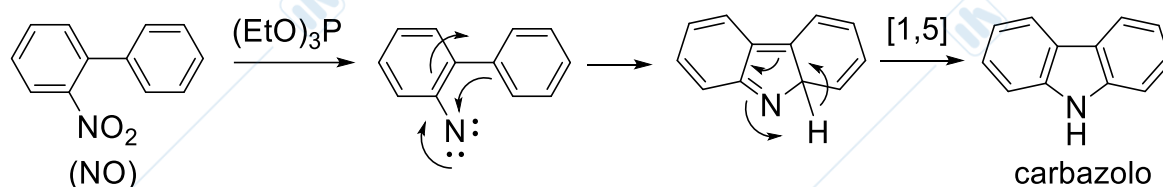
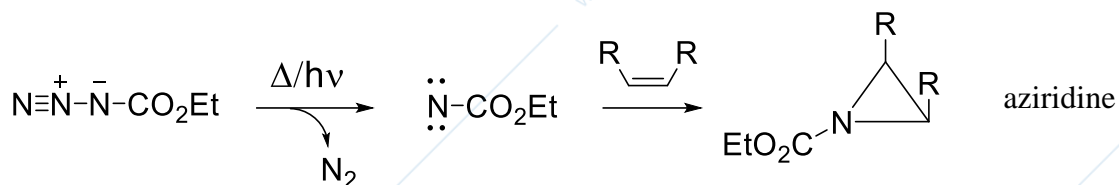
4. Intrappolamento chimico di intermedi labili

a) Carbeni

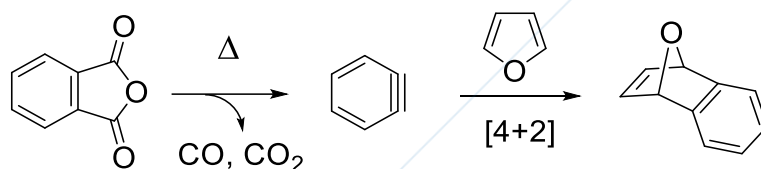


Cicloaddizioni
chelotropiche

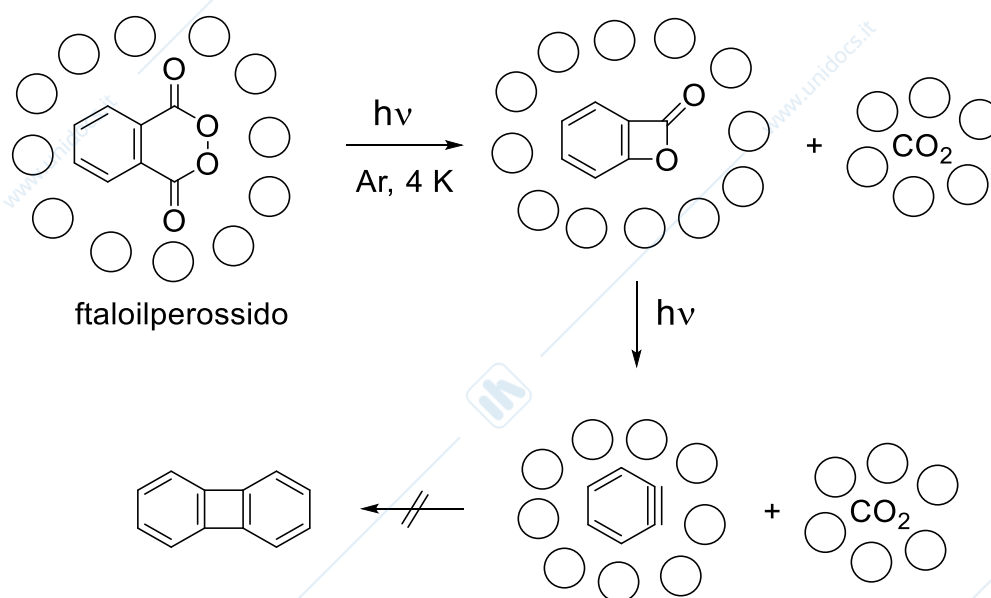
b) Nitreni



c) Arini



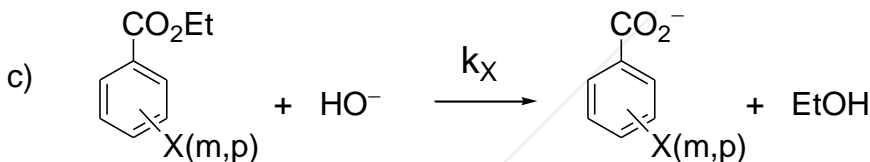
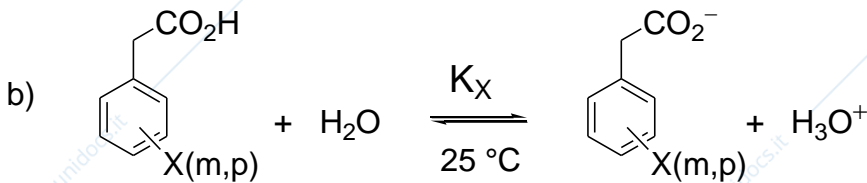
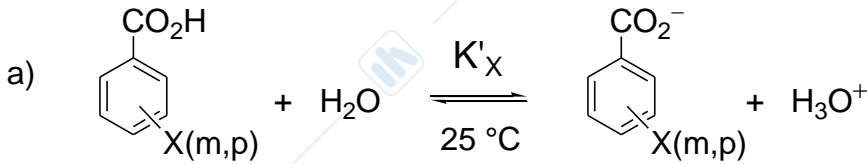
5. Studio di specie labili in matrice solida di gas inerte a bassa temperatura



In queste condizioni la dimerizzazione dell'arino per diffusione è ridotta al minimo e se ne possono studiare le caratteristiche spettroscopiche.

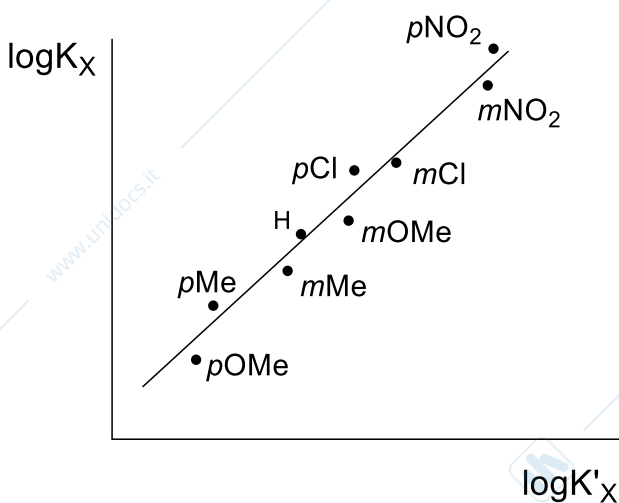
CORRELAZIONI LINEARI DI ENERGIA LIBERA (LFER)

Tentativo di correlare quantitativamente l'effetto dei sostituenti con la reattività e gli equilibri acido-base.

1) Esperienze parallele di Hammett e Burkhardt (1935)

Idrolisi di esteri aromatici
basica bimolecolare
con rottura acile-O B_{Ac2}

K'_X e K_X = costanti di equilibrio
 k_X = costante di velocità

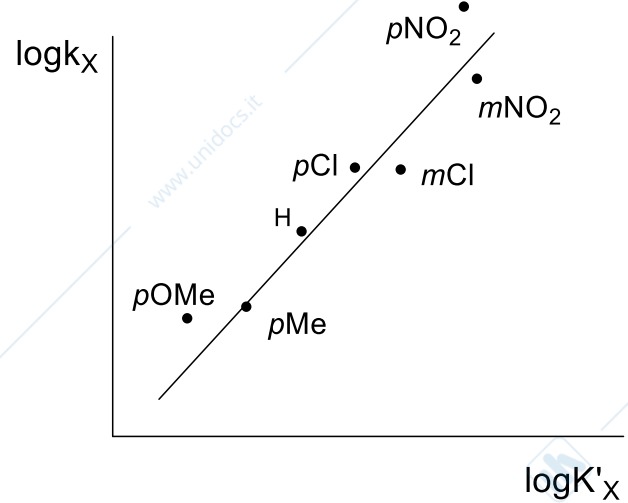


$$\log K_X = \rho \log K'_X + c$$

$$\log K_H = \rho \log K'_H + c$$

Sottraendo:

$$\log \frac{K_X}{K_H} = \rho \log \frac{K'_X}{K'_H}$$



$$\log k_X = \rho \log K'_X + c$$

$$\log k_H = \rho \log K'_H + c$$

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho \log \frac{K'_X}{K'_H}$$

$$\sigma_X = \log \frac{K'_X}{K'_H}$$

$$\log \frac{K_X}{K_H} = \rho \sigma_X \quad \log \frac{k_X}{k_H} = \rho \sigma_X$$

Equazioni di Hammett
(per lo studio di equilibri acido-base
e reazioni)

σ_X = **COSTANTE POLARE del SOSTITUENTE**

E' determinata sperimentalmente attraverso l'acquisizione dei diversi valori di pKa di una serie di acidi benzoici X sostituiti in meta o para in H₂O a 25 °C.

ρ = **COSTANTE della REAZIONE (PENDENZA della RETTA)**

Misurando le k_{oss} per l'idrolisi alcalina di esteri alifatici o aromatici *o*-sostituiti non si ottengono correlazioni lineari ma andamenti di tipo random.

Cause: effetti sterici per benzoati *o*-sostituiti (equazione di Hammett → effetti elettronici)

effetti conformazionali per esteri alifatici (equazione di Hammett → per sistemi benzenici rigidi)

(In questi casi si usa l'equazione di Taft)

2) Analisi delle costanti σ_X e ρ

- 2.1) σ_X dipende da :
- Effetti Induttivi**
 - Effetti di Campo** (operano attraverso il mezzo ma agiscono nello stesso senso dell'effetto induttivo)
 - Effetti di Risonanza Indiretta**

X	$\sigma_X(m)$	$\sigma_X(p)$
H	0	0
NH ₂	-0.161	-0.66
OCH ₃	+0.115	-0.268
CN	+0.56	+0.66
NO ₂	+0.717	+0.778
N ₂ ⁺	+1.76	+1.91

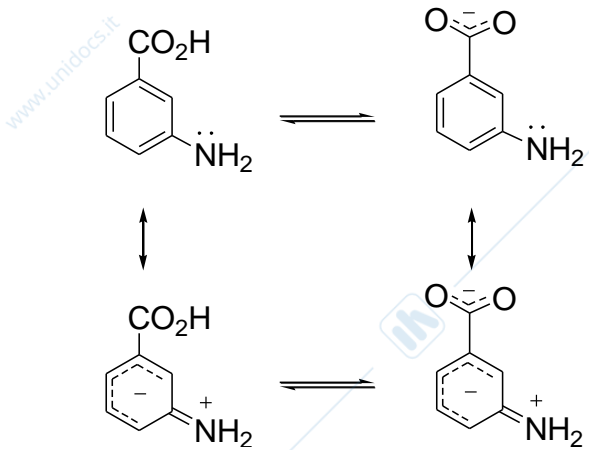
Questi valori non dipendono da effetti di risonanza diretta tra il sostituito X e il centro reattivo!!!

$$\sigma_X > 0 \rightarrow \log \frac{K'_X}{K'_H} > 0 \quad \frac{K'_X}{K'_H} > 1$$

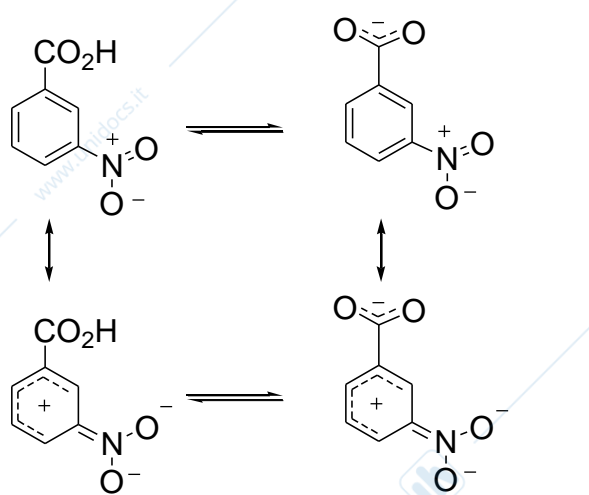
⇒ Acido benzoico X sostituito più forte dell'acido benzoico (X = EWG)

$$\sigma_X < 0 \rightarrow \log \frac{K'_X}{K'_H} < 0 \quad \frac{K'_X}{K'_H} < 1$$

⇒ Acido benzoico X sostituito meno forte dell'acido benzoico (X = EDG)

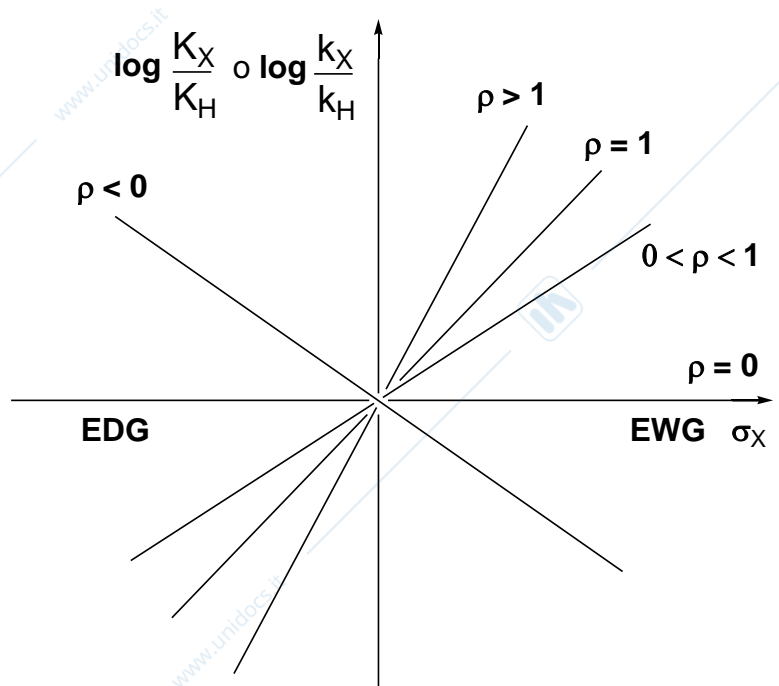


La minore acidità dell'acido *m*-amminobenzoico e specialmente dell'acido *p*-amminobenzoico rispetto all'acido benzoico dipende principalmente da un effetto di risonanza indiretta +M (se fosse dominante l'effetto induttivo -I si avrebbe una maggiore acidità e una $\sigma_X > 0$).



Effetto induttivo (-I) e risonanza indiretta (-M) sono responsabili della maggiore acidità degli acidi *m*- e *p*-nitrobenzoici rispetto all'acido benzoico ($\sigma_X > 0$).

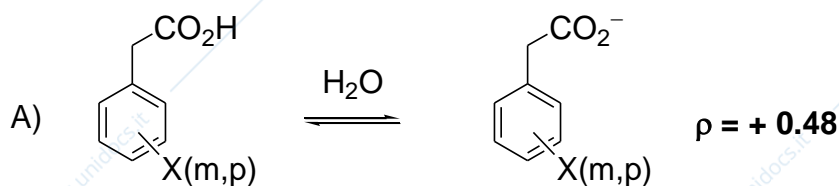
2.2) $\rho \rightarrow$ pendenza della retta, esprime la **sensibilità** del processo in esame (equilibrio acido-base o reazione) **agli effetti polari dei sostituenti** rispetto al modello di riferimento (dissociazione di PhCOOH in H₂O a 25 °C).



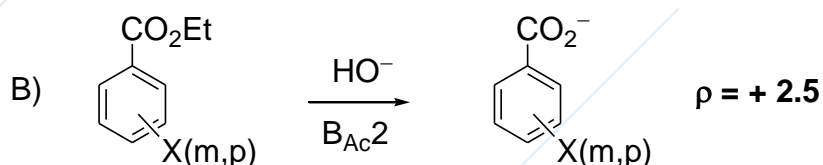
EDG = electron-donating group
EWG = electron-withdrawing group

- $\rho = 1 \rightarrow$ effetto dei sostituenti analogo a quello osservato nella reazione modello.
 $\rho = 0 \rightarrow$ insensibilità all'effetto dei sostituenti (o più verosimilmente gli effetti si mediano).
 $\rho < 0 \rightarrow$ effetto dei sostituenti opposto a quello osservato nella reazione modello.
 $\rho > 0 \rightarrow$ **K** o **k** aumentano passando da EDG a EWG
 $\rho < 0 \rightarrow$ **K** o **k** aumentano passando da EWG a EDG

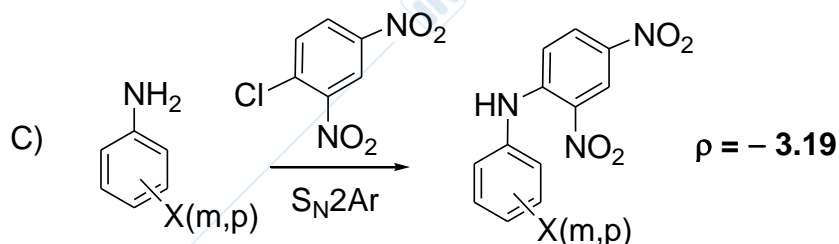
($\rho = 1$ per la reazione modello)



Il centro reattivo è separato dall'anello aromatico dal gruppo CH_2 .

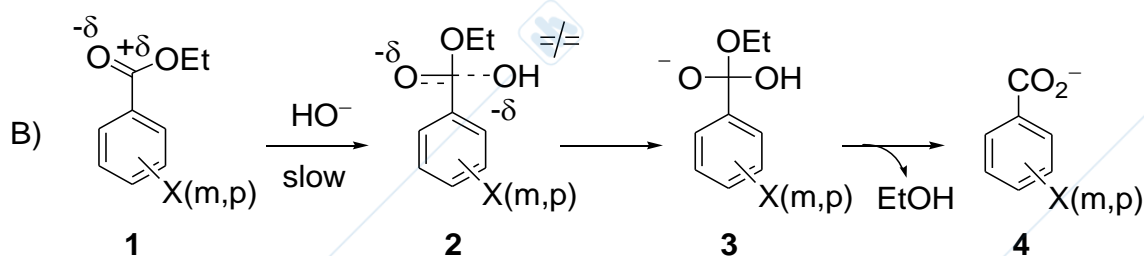


La k_{oss} aumenta sensibilmente passando da gruppi EDG a gruppi EWG.

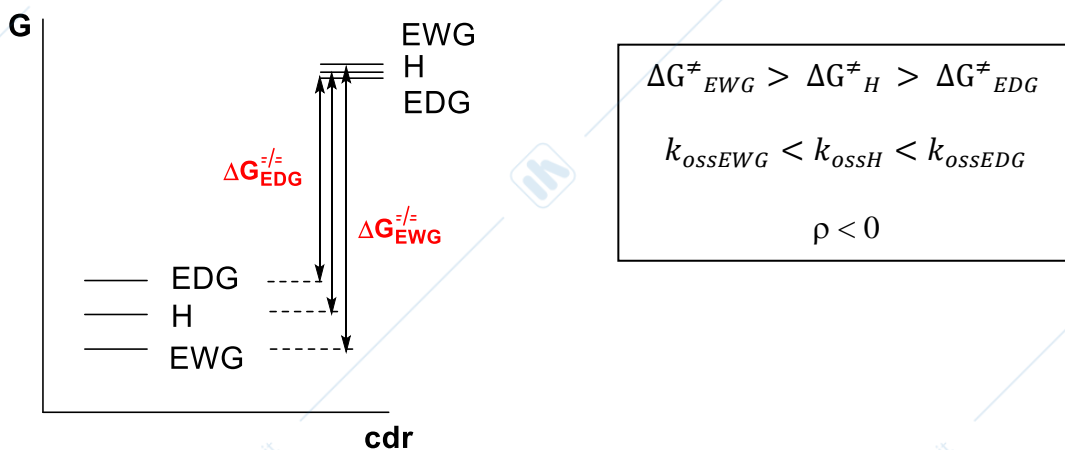
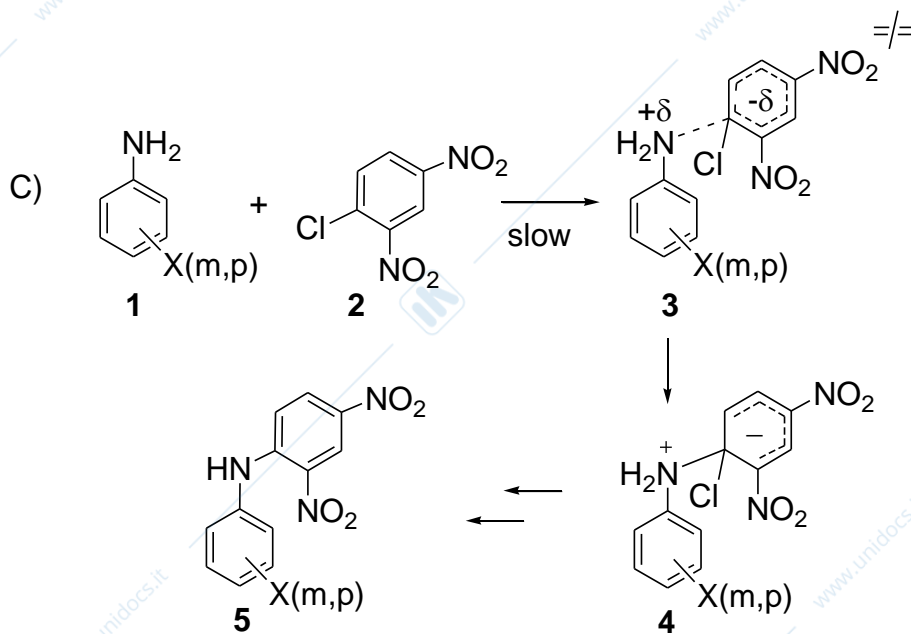
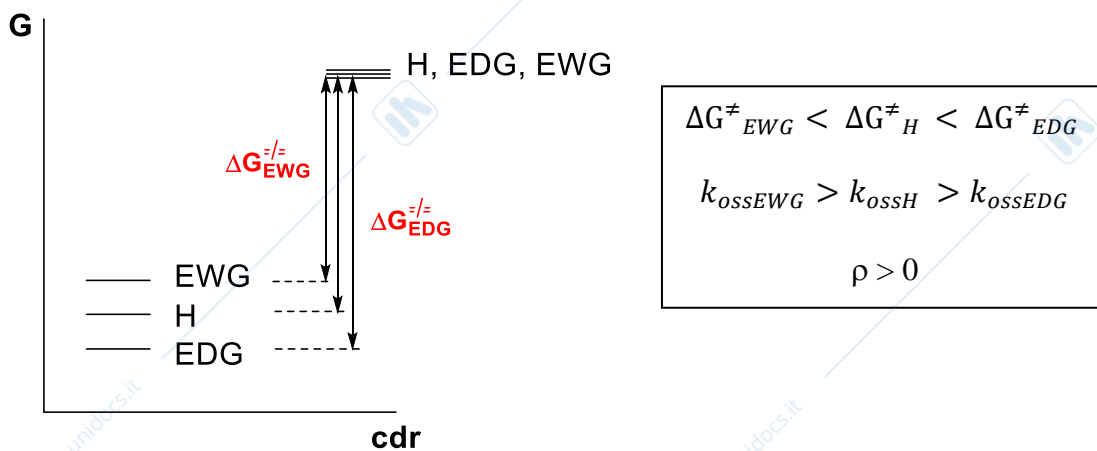


La k_{oss} aumenta sensibilmente passando da gruppi EWG a gruppi EDG.

Per le reazioni il segno algebrico della ρ (dedotto sulla base di almeno 3 punti) assume un valore significativo da un punto di vista meccanicistico (può confermare o meno un meccanismo ipotizzato).



Il meccanismo B_{Ac2} , implicante come stadio lento il passaggio $1 \rightarrow 3$ attraverso un TS del tipo 2 , che prevede un aumento di densità elettronica sul centro reattivo, è in accordo con il dato sperimentale ($\rho > 0$).



Anche in questo caso il meccanismo S_N2Ar , per il quale si ipotizza come stadio lento il passaggio $1+2 \rightarrow 4$ attraverso un TS 3 che prevede una diminuzione di densità elettronica sull'N, è suffragato da un valore di $\rho < 0$.

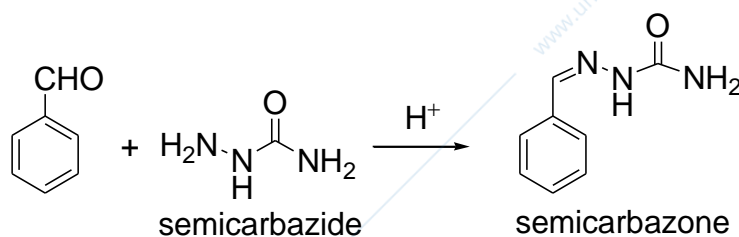
$\rho > 0 \rightarrow$ **K** o **k** aumentano passando da EDG a EWG

Aumento della densità elettronica sul centro reattivo nel TS dello stadio lento (o passando da una specie all'altra in un processo di equilibrio).

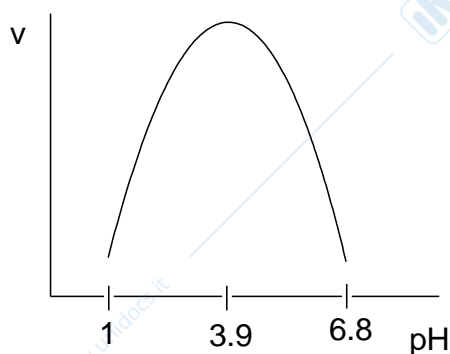
$\rho < 0 \rightarrow$ **K** o **k** aumentano passando da EWG a EDG

Diminuzione della densità elettronica sul centro reattivo nel TS dello stadio lento (o passando da una specie all'altra in un processo di equilibrio).

3) Applicazioni meccanicistiche dell'equazione di Hammett



Anderson
e
Jencks
(1960)

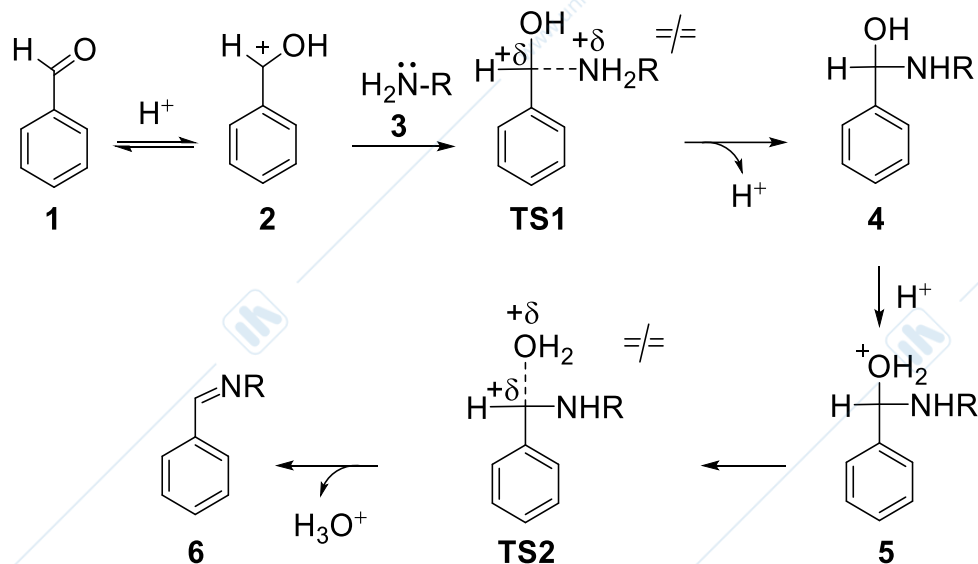


La velocità di reazione presenta un andamento peculiare in funzione del pH!!!

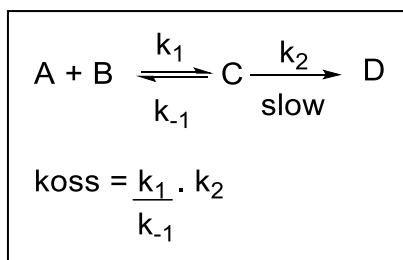
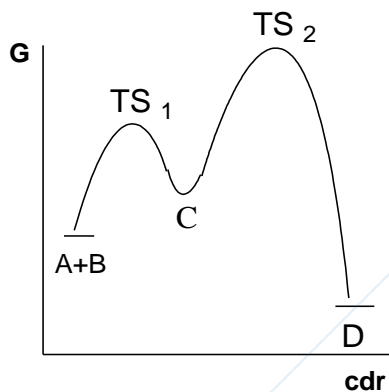


IPOTESI:
variazione dello stadio lento al variare del pH.

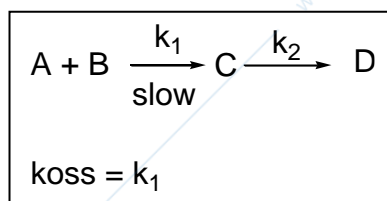
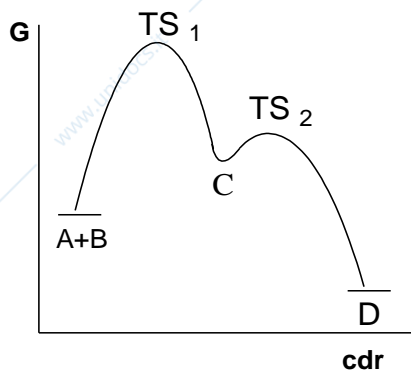
Ipotesi meccanicistica:



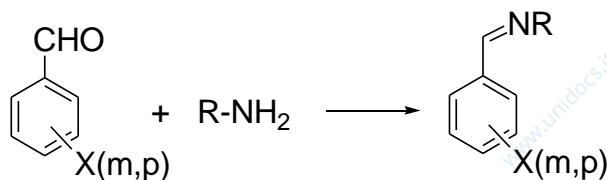
A) $3.9 < pH < 6.8$: stadio lento $5 \rightarrow TS2 \rightarrow 6$

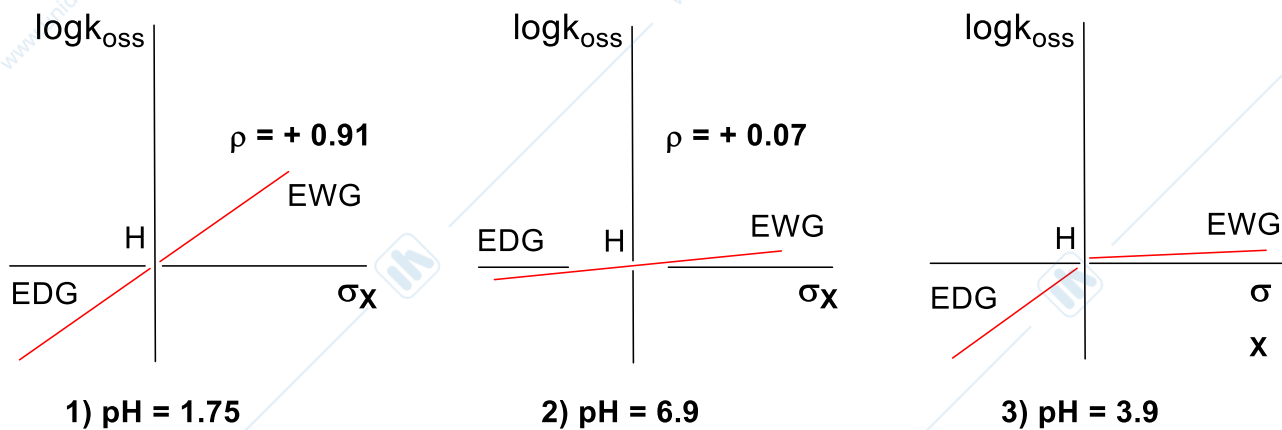


B) $pH < 3.9$: stadio lento $2 + 3 \rightarrow TS1 \rightarrow 4$

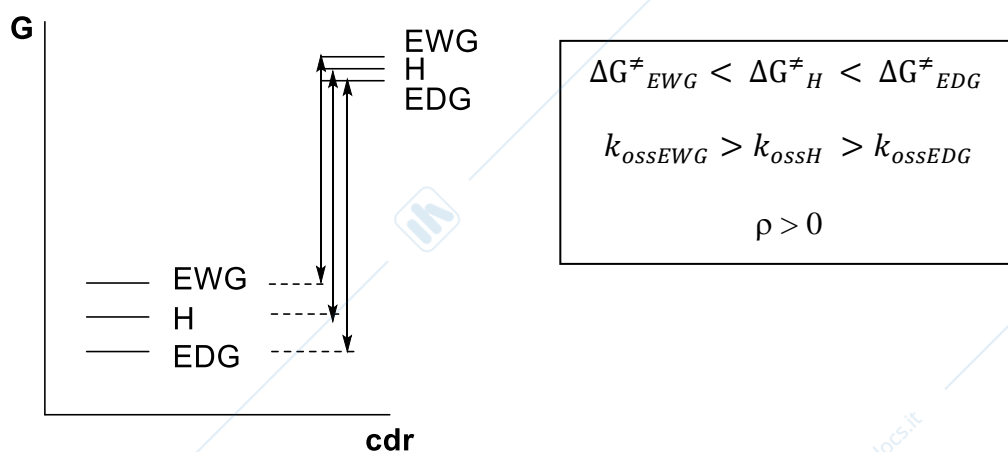


Verifica sperimentale dell'ipotesi meccanicistica attraverso lo studio di correlazioni lineari di energia libera su benzaldeidi variamente sostituite a pH variabile.

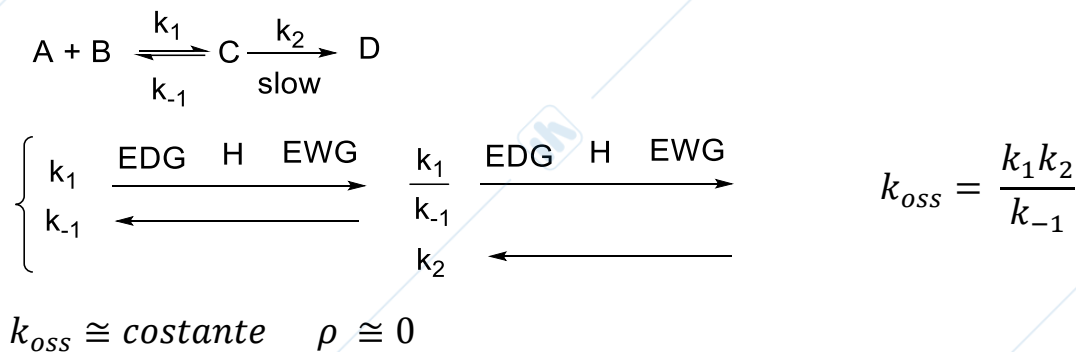




Il profilo cinetico del tipo B) è in perfetto accordo con 1):



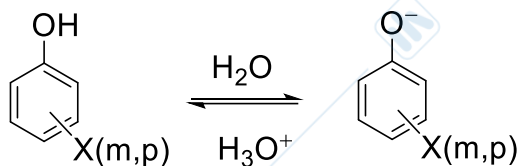
Il profilo di tipo A) permette, attraverso un'analisi più complessa, di razionalizzare la correlazione 2):



A $\text{pH} = 3.9$ la spezzata 3) (**deviazione** del tipo “**down**”) è la conseguenza della variazione dello stadio lento in funzione della natura dei sostituenti.

4) Limiti dell'equazione di Hammett

4.1) Dissociazione del fenolo

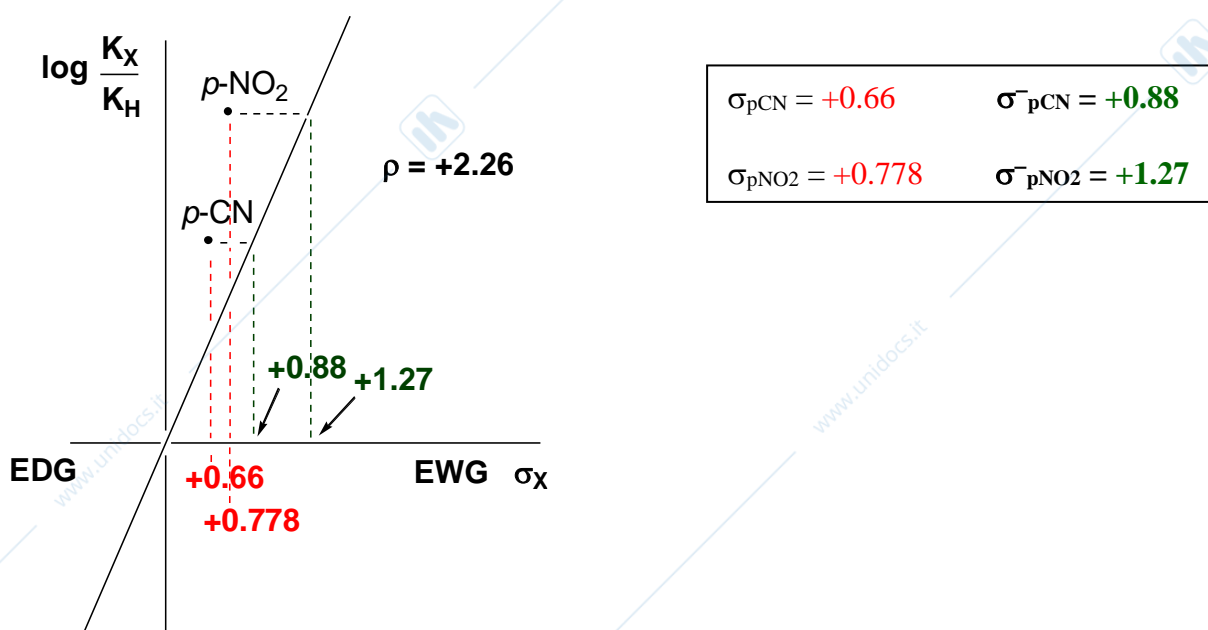


Il *p*-nitrofenolo e il *p*-cianofenolo sono acidi più forti di quanto potremmo aspettarci sulla base dell'effetto del sostituito sull'acidità del corrispondente acido benzoico.

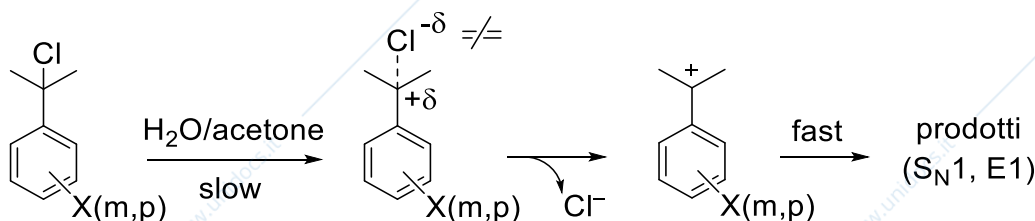
I gruppi nitro e ciano possono ora esercitare un ulteriore effetto che non può sussistere nell'acido benzoico → Risonanza diretta.

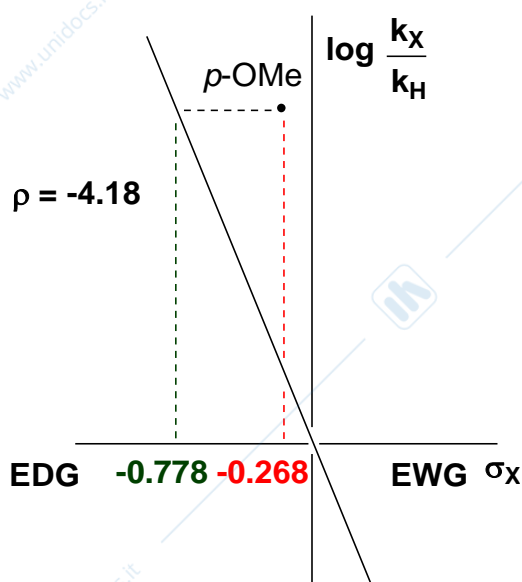
→ I punti relativi a *p*-CN e *p*-NO₂ sono fuori retta e danno per estrapolazione i nuovi valori di σ_X corretti per il notevole contributo di risonanza diretta (–M).

(Le σ_X di Hammett, relative alla reazione modello di dissociazione dell'acido benzoico, non possono essere utilizzate quando intervengono fenomeni di risonanza diretta).



4.2) Solvolisi degli alogenuri di cumile (Brown – Okamoto)





$$\sigma_{p\text{OMe}} = -0.268 \quad \sigma^+_{p\text{OMe}} = -0.778$$

Il punto relativo a $p\text{-OMe}$ è fuori retta e fornisce per estrapolazione un nuovo valore di σ_X corretto per il forte contributo di risonanza diretta (+M).

I valori di σ^-_X e σ^+_X non possono essere usati tal quali ogni volta che intervengono fenomeni di risonanza diretta in quanto quest'ultima varia in termini quantitativi da caso a caso (Wepster) \Rightarrow

\Rightarrow **5) Equazioni multiparametriche** (per quantificare l'effetto di risonanza diretta con sostituenti in posizione para)

$$a) \log \frac{k_X}{k_H} = \rho[\sigma_X + r(\sigma^+_X - \sigma_X)]$$

YUKAWA-TSUNO: per $p\text{-EDG}$

$$b) \log \frac{k_X}{k_H} = \rho[\sigma_X + r(\sigma^-_X - \sigma_X)]$$

YOSHIOKA-HAMAMOTO-KUBOTA: per $p\text{-EWG}$

r (0.2 ÷ 2.3) = parametro di sensibilità del centro reattivo all'effetto di risonanza diretta del sostituente. (Si determina sperimentalmente: si valuta ρ da misure di k_X per sostituenti in meta, σ^-_X e σ^+_X si riferiscono al modello, σ_X si riferisce al modello di Hammett \rightarrow misurando k_X per sostituenti in para si ricava r).

6) Deviazioni delle correlazioni lineari

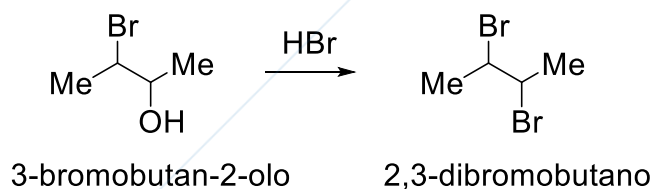
- Deviazioni down: varia lo stadio lento all'interno dello stesso meccanismo in funzione dei sostituenti
- Deviazioni up: varia il tipo di meccanismo in funzione dei sostituenti

SINFORIA (\rightarrow avvicinare i reagenti nella corretta relazione spaziale, dal greco *sympherein*)

E' una situazione stereoelettronica (di tipo inter- o intramolecolare) di vicinanza tra centri reattivi capace di indurre particolari **effetti stereochimici** e/o una **esaltazione della reattività**.

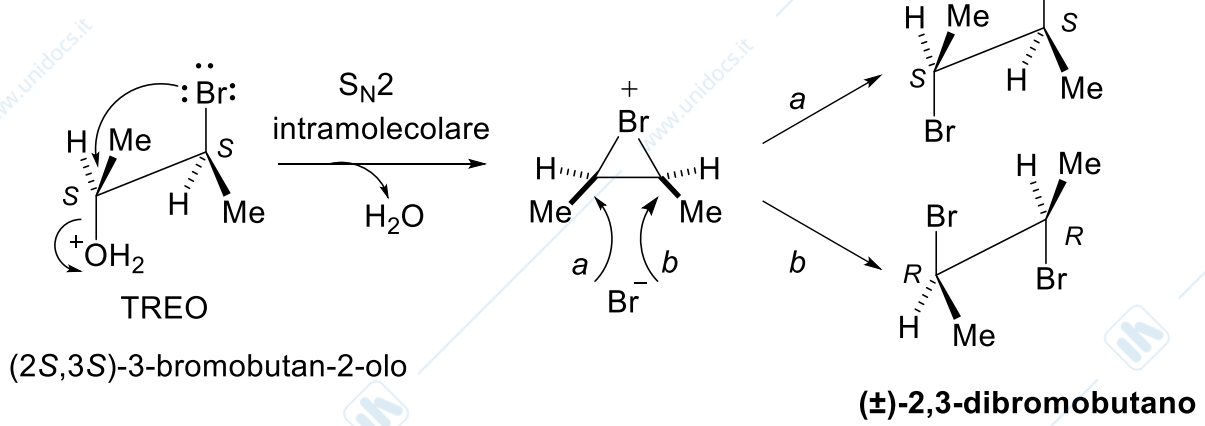
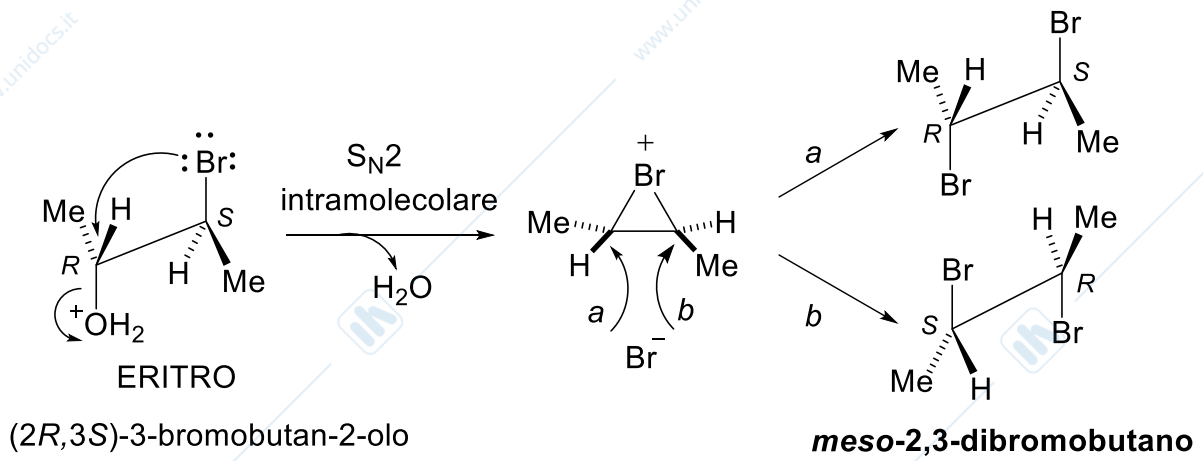
[Partecipazione di gruppi vicini; assistenza anchimerica]

Bromurazione delle bromidrine (Lucas e Winstein 1939)



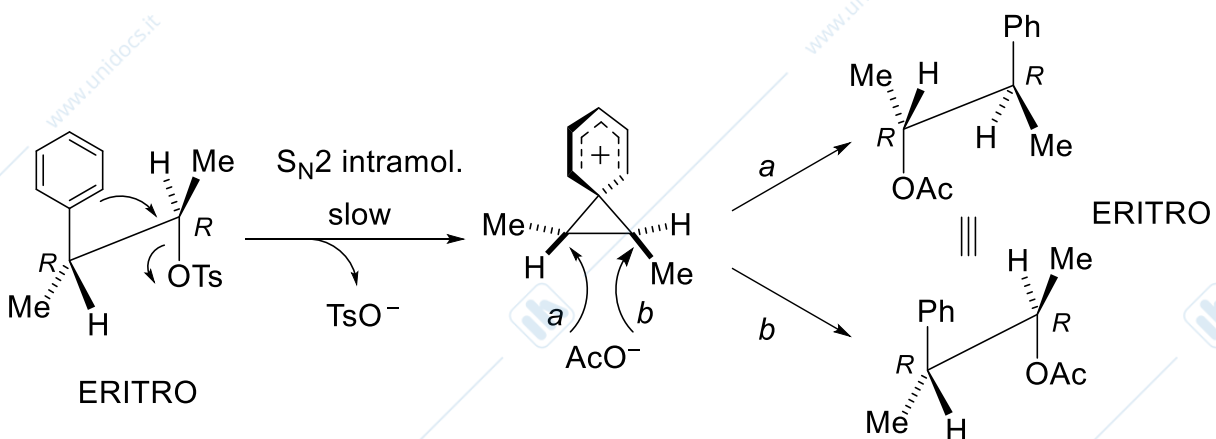
Bromidrina	Dibromobutano
(±)-ERITRO	MESO
(+)/(-)-ERITRO	MESO
(±)-TREO	RACEMO
(+)/(-)-TREO	RACEMO

⇒ Quale meccanismo?



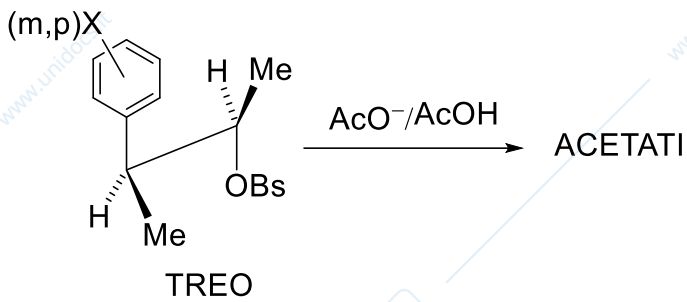
Il bromo si comporta da gruppo vicinale → situazione sinforica!!!!

La problematica dello ione fenonio (Cram 1949)

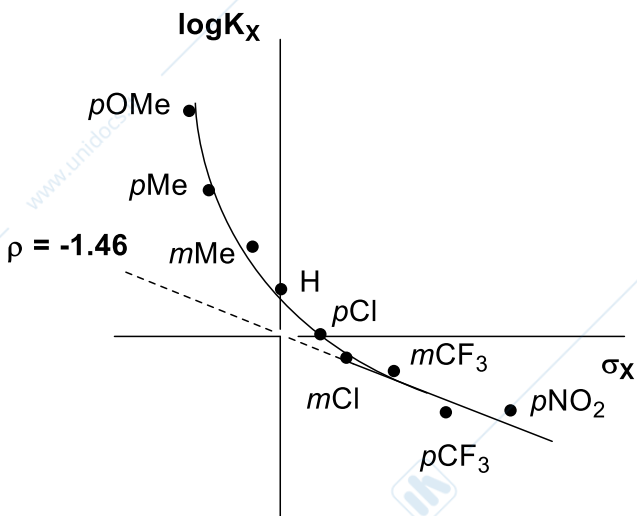


Situazione sinforica → il fenile si comporta da gruppo vicinale!!!

Acetolisi di 3-aryl-2-butil brosilati (Brown e Schleyer 1970)



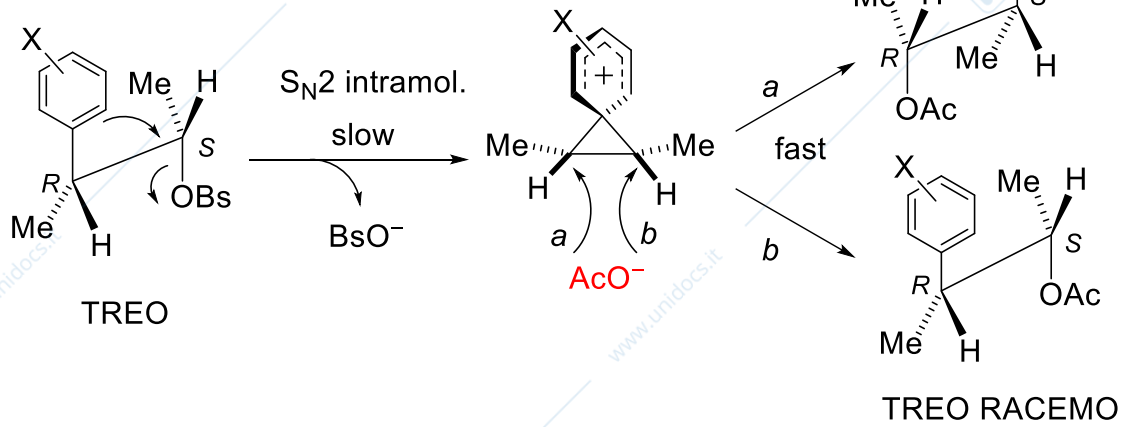
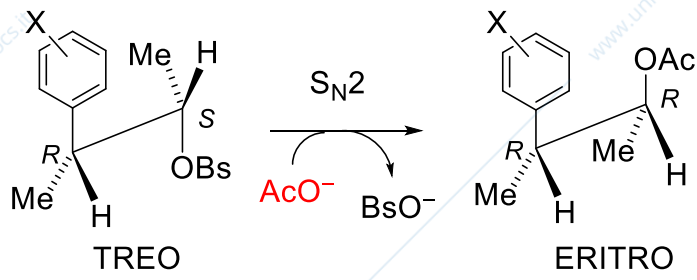
Studio della reattività (misure cinetiche di k_{oss}) e della distribuzione dei diastereoisomeri (analisi delle miscele via ^1H NMR) in funzione dei sostituenti.



X	% Acetato treo
<i>p</i> -OMe	100
<i>p</i> -Me	88
<i>m</i> -Me	68
H	59
<i>p</i> -Cl	39
<i>m</i> -Cl	12
<i>m</i> -CF ₃	6
<i>p</i> -NO ₂	1

$\text{S}_{\text{N}}2$ intramol.
(via ione fenonio)

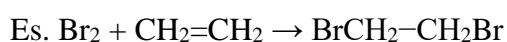
$\text{S}_{\text{N}}2$



REATTIVITA' (HOW FAR AND HOW FAST)

Tutte le forze attrattive e repulsive (forze di van der Waals, legami a idrogeno e interazioni elettrostatiche in genere, interazioni tra orbitali molecolari) influenzano non solo la forma che una molecola adotta ma anche la sua interazione con altre molecole. Tuttavia, le forze repulsive, che permettono alle molecole di mantenere la loro identità, e quelle attrattive (come forze di van der Waals e legame a H), che permettono loro di avvicinarsi, non necessariamente conducono a una reazione. Esse sono importanti nel determinare un orientamento favorevole delle due molecole (e quindi la stereochimica dell'approccio) ma la **reattività** dipenderà dalla possibilità che le due molecole che entrano in collisione possano generare una o più molecole a più bassa energia rispetto ai reagenti (aspetto termodinamico) e dall'esistenza di un cammino di reazione energeticamente accessibile per la trasformazione dei reagenti nei prodotti (aspetto cinetico).

Una reazione potrà avvenire (superando una certa barriera energetica) se l'energia libera totale dei reagenti è maggiore di quella dei prodotti, cioè se $\Delta G < 0$.



Reazione esotermica: si sostituisce un legame π C=C con due legami σ C-Br a spese di un debole legame σ Br-Br. Si deduce che il bromo è una molecola reattiva.

Fattori come la scomparsa di carica, l'aumento di solvatazione, la creazione di coniugazione (e specialmente l'aromaticità), la diminuzione di repulsioni steriche, ecc... possono giustificare la reattività. Comunque, queste osservazioni non permettono di prevedere la forza dei nuovi legami che si formano e la variazione di energia durante il processo.

Mezzi utili per inquadrare il problema:

TEORIA HSAB: Hard and Soft Acids and Bases (PEARSON)

TEORIA PERTURBATIVA (Equazione di KLOPMAN e SALEM)

TEORIA HSAB

(Introdotta inizialmente in chimica inorganica e poi applicata anche in chimica organica).

Acidi e Basi di Lewis (inclusi H^+ e OH^-) possono essere classificati come HARD (duri) o SOFT (moll).

Acidi Hard formano legami più forti con Basi Hard e Acidi Soft formano legami più forti con Basi Soft.

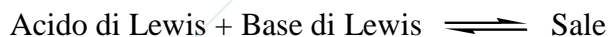
Es. Un acido hard come H^+ è un acido più forte di Ag^+ quando il riferimento è una base hard come OH^- . Se invece il riferimento è una base soft come I^- il risultato è invertito.

REGOLA: HARD-likes-HARD e SOFT-likes-SOFT.

Pertanto il seguente equilibrio è spostato a destra:



Consideriamo l'equilibrio:



La posizione dell'equilibrio dipende da interazioni elettrostatiche e orbitaliche.

Legame forte tra H-Acid e H-Base: probabilmente di natura elettrostatica.

(HOMO = highest occupied molecular orbital)

(LUMO = lowest unoccupied molecular orbital)

In acidi e basi Hard, l'HOMO della Base e il LUMO dell'Acido hanno energie molto diverse. Ciò determina un legame ionico con scarsa sovrapposizione orbitalica.

Più lo ione (o la molecola) è piccolo più sarà Hard, poiché le cariche sono più ravvicinate nel legame ionico, che è di tipo Coulombiano. La presenza di una carica grande e positiva sull'acido e una carica grande e negativa sulla base fa aumentare la forza del legame ionico.

Un acido Soft si lega fortemente a una base Soft poiché gli orbitali coinvolti sono più vicini in energia. La massima sovrapposizione in un legame covalente si ottiene per interazioni tra orbitali con simile energia.

Tuttavia non si hanno solo acidi e basi nettamente hard o soft, ma esistono situazioni intermedie. Es. Legame C-Cl: la natura del legame deriva da entrambe le interazioni (elettrostatica e orbitalica).

ACIDO HARD: è piccolo, ha una carica grande e positiva e un LUMO ad alta energia.

Un acido è tanto più hard quanto più piccolo è lo ione, più grande la carica e più alta l'energia del LUMO.

BASE HARD: è piccola, ha una carica grande e negativa e un HOMO a bassa energia.

Una base è tanto più hard quanto più piccolo è lo ione, più grande la carica e più bassa l'energia dell'HOMO.

Piccole specie cariche come H^+ e Li^+ sono acidi hard.

Il grande ione Ag^+ e la specie neutra SO_2 sono acidi soft.

Lo ione F^- , piccolo e carico, è una base hard. Il grande ione I^- e H_2S , privo di carica e non molto elettronegativo, sono basi soft.

Un legante soft su un atomo hard rende quest'ultimo più soft (Es. il carattere hard diminuisce da CF_3 a CCl_3 , o da BF_3 a BCl_3). Il legante soft favorisce il trasferimento di elettroni sull'atomo centrale.

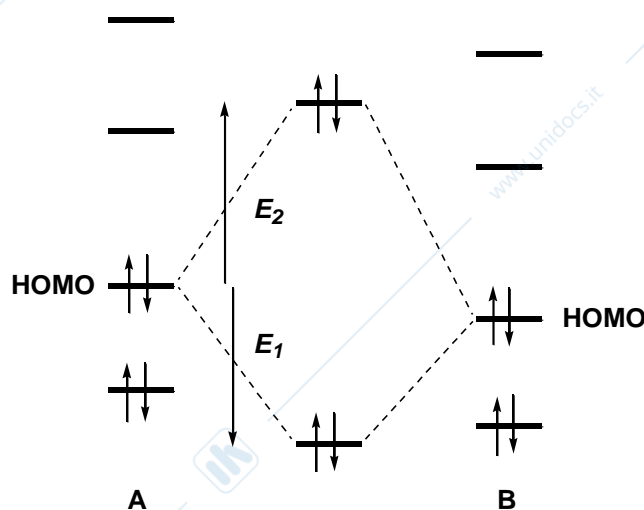
Acidi di Lewis con leganti elettronegativi come F^- e Cl^- sono forti LA verso Basi Hard, perché sono anch'essi più Hard.

Hardness di Alchil cationi: $\text{tBu}^+ > \text{iPr}^+ > \text{Et}^+ > \text{Me}^+$ (A prima vista ci aspetteremmo il contrario, immaginando la carica più delocalizzata sul catione più sostituito v. iperconiugazione). L'orbitale 2s del C è più elettronegativo dell'1s dell'H, per cui l'orbitale molecolare di più bassa energia per il Me ha la più alta popolazione elettronica sul C e sostituendo gli H con gruppi alchilici la popolazione elettronica totale si allontana dall'atomo di C centrale.

TEORIA PERTURBATIVA

Si prende in considerazione la perturbazione che si produce sugli orbitali molecolari delle specie coinvolte nella reazione. Quando due molecole, A e B, si avvicinano si hanno interazioni tra orbitali aventi una corretta simmetria.

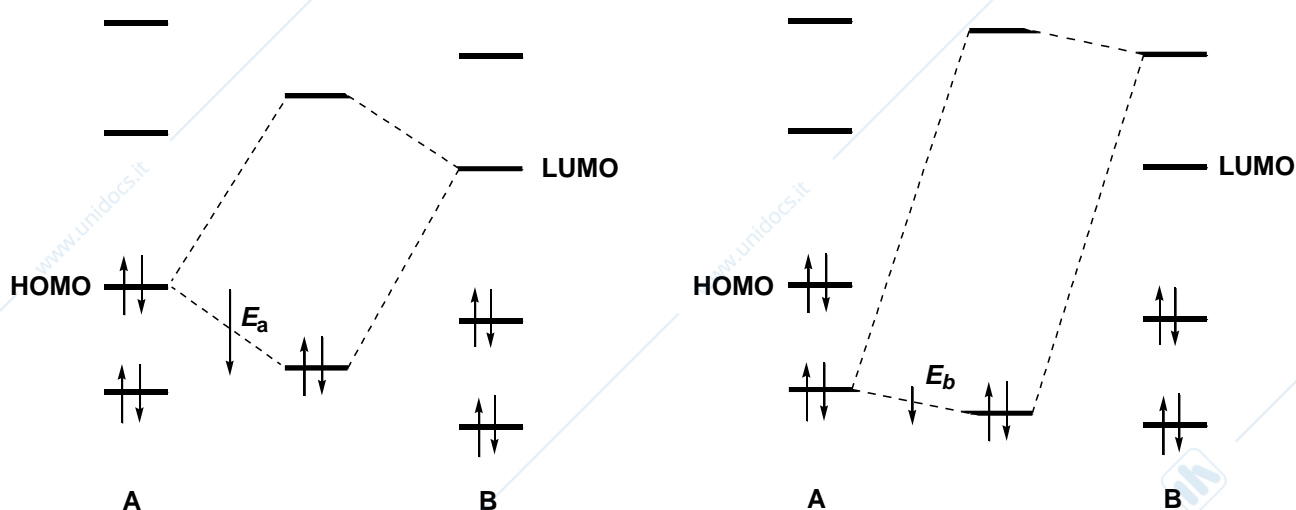
Interazione HOMO di A con HOMO di B: si formano 2 nuovi MO, uno di legame e uno di antilegame, entrambi occupati. Il guadagno energetico associato alla formazione di un orbitale di tipo bonding (E_1) è inferiore al costo derivante dall'introduzione di 2 elettroni nell'orbitale antibonding (E_2).



Questo si verifica in tutte le interazioni tra MO occupati delle due specie e contribuisce alla repulsione che si genera quando una molecola si avvicina ad un'altra. E' il contributo principale all'energia di attivazione della reazione e alla base dell'ingombro sterico.

L'interazione tra orbitali vuoti delle due specie non ha effetto sull'energia del sistema (poiché non sono presenti elettroni non c'è variazione di energia).

Le interazioni che determinano un significativo guadagno energetico (abbassamento dell'energia del sistema) sono quelle tra MO occupati di una specie con MO vuoti dell'altra. In questo caso si ha un abbassamento dell'energia del MO di bonding (occupato) e un innalzamento dell'energia del MO di antibonding che però non ha alcun effetto sull'energia del sistema poiché l'orbitale è vuoto. Tra queste interazioni, l'**interazione HOMO/LUMO** è quella più importante, che determina cioè il massimo abbassamento di energia. Più vicini in energia sono gli orbitali interagenti più alto è lo splitting dei livelli energetici ($E_a > E_b$).



ORBITALI di FRONTIERA (FMO): contributo importante.

Le altre interazioni MO occupati/MO vuoti contribuiscono all'energia di interazione abbassando l'energia del TS, ma l'effetto è minore rispetto alle interazioni HOMO/LUMO.

Le interazioni HOMO/HOMO sono più grandi rispetto alle interazioni HOMO/LUMO poiché coinvolgono di solito orbitali di energia comparabile, mentre gli orbitali HOMO e LUMO sono in genere ben separati. (Nella forma matematica della teoria perturbativa tali interazioni sono, rispettivamente, del primo e del secondo ordine).

Nelle interazioni tra MO occupati, sebbene le interazioni di bonding (E_1) e antibonding (E_2) si compensino, almeno in parte, la netta interazione antibonding sarà grande (del primo ordine) e contribuirà in gran parte al ΔG^\ddagger della reazione. Le interazioni del secondo ordine sono interamente di tipo bonding e riducono il ΔG^\ddagger ma sono abbastanza piccole. Tra queste, l'interazione HOMO/LUMO è la più significativa. L'equazione di KLOPMAN-SALEM permette di stimare quantitativamente la forza di queste interazioni e quindi la reattività.

EQUAZIONE DI KLOPMAN-SALEM

$$\Delta E = \underbrace{-\sum_{ab} (q_a + q_b)\beta_{ab}S_{ab}}_{1^\circ \text{ Termine}} + \underbrace{\sum_{k<l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{2^\circ \text{ Termine}} + \underbrace{\sum_r^{occ.} \sum_s^{unocc.} - \sum_s^{occ.} \sum_r^{unocc.} \frac{2(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}}_{3^\circ \text{ Termine}}$$

ΔE variazione di energia associata alla sovrapposizione degli orbitali delle specie interagenti

q_a e q_b popolazioni elettroniche negli orbitali atomici a e b

β e S integrali di risonanza e sovrapposizione

Q_k e Q_l cariche totali sugli atomi k e l

ϵ costante dielettrica locale

R_{kl} distanza tra gli atomi k e l

c_{ra} coefficiente dell'orbitale atomico a nell'orbitale molecolare r (r è riferito agli orbitali molecolari di una molecola e s a quelli dell'altra)

c_{sb} coefficiente dell'orbitale atomico b nell'orbitale molecolare s

E_r energia dell'orbitale molecolare r

E_s energia dell'orbitale molecolare s

(β esprime l'energia associata alla condivisione dell'elettrone tra gli atomi coinvolti in un legame covalente. S dà una misura di quanto la sovrapposizione sia efficace nell'abbassare l'energia).

1° Termine: First-order, closed-shell repulsion term. Deriva dall'interazione tra orbitali molecolari occupati di una molecola con gli orbitali molecolari occupati dell'altra. E' sempre antibonding.

E' grande rispetto agli altri due termini e contribuisce in larga misura al ΔG^\ddagger (in particolare all'entalpia di attivazione) di molte reazioni.

Il suo principale effetto sulla reattività può probabilmente essere identificato con l'osservazione che minore è il numero di legami che si devono formare o rompere contemporaneamente tanto più favorita sarà la reazione. Se una reazione può avvenire in diversi, facili steps, questa sarà probabilmente stepwise piuttosto che concertata. Il processo concertato deve implicare la formazione o rottura di più di un legame e per ogni legame formato o rotto ci sarà un contributo del 1° termine che fa aumentare l'energia del sistema. Inoltre, la generale preferenza per processi stepwise va associata ad un contributo entropico più favorevole quando solo pochi eventi avvengono contemporaneamente.

L'interazione tra due orbitali occupati determina un piccolo effetto antibonding, ma poiché ci sono molte interazioni di questo tipo l'effetto totale è la somma di molti piccoli contributi. Tale effetto non è facilmente prevedibile ma, essendo la somma di piccoli contributi, possiamo aspettarci un effetto mediato. Ad esempio, se una molecola ha due possibili siti di attacco si può pensare che il 1°

termine sia circa lo stesso per l'attacco su ciascun sito. Se ci sono due possibili orientazioni, ad esempio in una cicloaddizione, il primo termine può essere circa uguale per entrambe le orientazioni. Ciò non si verifica invece per gli altri due termini che quindi saranno più utili per spiegare differenze di reattività.

2° Termine: Coulombic repulsion or attraction. Questo termine, che contiene i prodotti delle cariche totali su ogni atomo, è importante quando interagiscono ioni o molecole polari. Il suo contributo all'energia è inversamente proporzionale alla costante dielettrica e alla distanza tra le due cariche. Può essere stabilizzante o destabilizzante.

3° Termine: second-order perturbation covalent term. Deriva dall'interazione degli orbitali molecolari occupati di una molecola con gli orbitali molecolari vuoti (con corretta simmetria) dell'altra. Il contributo più significativo deriva dalle interazioni tra gli orbitali di frontiera HOMO e LUMO, poiché la differenza di energia $E_r - E_s$ che compare al denominatore è minima. Determina un'attrazione tra le molecole. Effetto stabilizzante in grado di 'modulare' il contributo principale (repulsivo e destabilizzante) del 1° termine.

Teoria HSAB: è stata applicata anche in ambito cinetico. Esempi soprattutto in chimica organica (le reazioni organiche sono spesso sufficientemente lente da poterne misurare la velocità).

Reazioni tra Elettrofili e Nucleofili. Sono un caso particolare di reazioni acido-base per cui si può applicare la teoria HSAB.

Più un reagente è hard più difficilmente metterà in compartecipazione i suoi elettroni per formare un legame covalente. Un'interazione hard-hard, essendo di natura elettrostatica, non presenterà nessuna barriera all'associazione dei due reagenti; tuttavia, la barriera che esiste nell'interazione tra reagenti hard di carica opposta è probabilmente associata alla necessità di rimuovere la solvatazione, che è inevitabilmente più forte con reagenti hard rispetto a reagenti soft.

Nucleofili hard reagiscono più velocemente con Elettrofili hard e Nucleofili soft reagiscono più velocemente con Elettrofili soft.

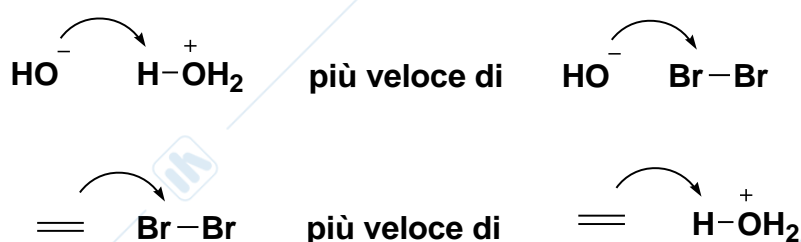
Equazione di Klopman e Salem: associa effetti Coulombiani e interazioni orbitaliche (tra MO) alle v di reazione. In sostanza, il secondo termine si riferisce all'attrazione tra due molecole via interazione hard-hard mentre il terzo termine rappresenta il contributo al legame via interazioni soft-soft.

Nucleofilo: FMO di riferimento HOMO (ad energia sufficientemente elevata).

Elettrofilo: FMO di riferimento LUMO (ad energia sufficientemente bassa).

Poiché reagenti hard presentano una grande separazione tra gli orbitali di frontiera, Nucleofili hard sono di solito quelli carichi negativamente con un HOMO di energia relativamente bassa: in genere si tratta di anioni con carica sull'elemento elettronegativo. Analogamente, Elettrofili hard sono quelli carichi positivamente con LUMO di energia relativamente alta: in genere cationi di elementi elettropositivi. Le reazioni tra queste specie sono di solito veloci poiché implicano un grande contributo del secondo termine dell'Equazione di Klopman e Salem. Invece, Nucleofili soft hanno HOMO di alta energia e Elettrofili soft hanno LUMO di bassa energia, per cui le loro reazioni sono veloci poiché presentano un grande contributo del terzo termine dell'Equazione di Klopman e Salem.

Es. Lo ione idrossido è un Nucleofilo (Nu) hard (perché carico e perché l'O è un elemento piccolo e elettronegativo) e reagirà più velocemente con un Elettrofilo (El) hard come il protone solvatato che con un El soft come il bromo. Al contrario, un alchene è un Nu soft (perché privo di carica e con un HOMO di alta energia) e reagirà più velocemente con un El avente un LUMO di bassa energia come il bromo o lo ione Ag^+ , piuttosto che con il protone.



Le v delle reazioni dipendono dai contributi di entrambi i termini (2° e 3°) dell'Equazione di Klopman e Salem, anche se di solito uno prevale sull'altro. Comunque, quanto appena detto non è sempre vero in assoluto. Ad es. lo ione idrossido reagirà con lo ione Ag^+ senz'altro più velocemente dell'etilene, e questo perché lo ione idrossido è, per svariate ragioni, più reattivo dell'etilene.

La teoria HSAB è di solito più utile per spiegare sottili differenze di reattività.

- Nucleofili HARD: hanno un HOMO di bassa energia e di solito una carica negativa.
- Nucleofili SOFT: hanno un HOMO di alta energia ma non hanno necessariamente carica negativa.
- Elettrofili HARD: hanno un LUMO di alta energia e di solito una carica positiva.
- Elettrofili SOFT: hanno un LUMO di bassa energia ma non hanno necessariamente carica positiva.

- Una reazione hard-hard è veloce grazie ad una grande attrazione coulombiana.
- Una reazione soft-soft è veloce grazie ad una forte interazione tra l'HOMO del Nucleofilo e il LUMO dell'Elettrofilo.
- Nell'appropriato orbitale di frontiera, più è grande il coefficiente orbitalico sul centro reattivo e più soft sarà il reagente.

Il concetto di "SOFTNESS" riflette principalmente la polarizzabilità:

- Nu Soft avranno nuvole elettroniche facilmente distorte
- In genere si associa a TS late con forti interazioni Nu/El

Il concetto di "HARDNESS" riflette principalmente la concentrazione di carica:

- Specie Hard presentano una carica elevata e localizzata
- I Nu più Hard (Basi) sono gli elementi più elettronegativi nel loro stato anionico (es. Ioni Fluoruro, Idrossido, Alcossido)
- Gli El più Hard sono il protone e i cationi metallici elettropositivi
- L'interazione hard-hard è dominata dalla distribuzione di carica
- In genere si associa a TS early, con legame Nu/El solo debolmente formato

Il concetto di NUCLEOFILIA è di solito riferito all'effetto di una base di Lewis sulla v di una reazione di sostituzione nucleofila mentre il concetto di BASICITA' è riferito a un processo di equilibrio.

Competizione tra Nucleofilia e Basicità:

S_N1 vs. $E1$, S_N2 vs. $E2$, Addizione a un gruppo carbonilico vs. formazione dell'enolato: Y^- agisce come Nu o come B.

L'approccio qualitativo più utile per fare previsioni in tal senso è la teoria HSAB.

Le reazioni saranno favorite tra specie dello stesso tipo. Nucleofili Hard preferiscono Elettrofilo Hard e Nucleofili Soft preferiscono Elettrofilo Soft. Il concetto può essere correlato al confronto sostituzione nucleofila vs. deprotonazione, poiché il protone è un elettrofilo Hard mentre un C sp^3 è un elettrofilo Soft. Nu Soft daranno più facilmente la sostituzione mentre anioni Hard reagiranno preferenzialmente come base attaccando il protone.

BASI (NUCLEOFILI):

SOFT: R_2S , RSH , RS^- , I^- , R_3P , $C\equiv N^-$, CO , $RCH=CHR$, Benzene, H^- , R^-

Borderline: Br^- , N_3^- , $ArNH_2$, Piridina, NO_2^- , SO_3^{2-}

HARD: H_2O , HO^- , ROH , RO^- , RCO_2^- , F^- , Cl^- , NO_3^- , NH_3 , RNH_2

ACIDI (ELETTROFIL):SOFT: I₂, Br₂, RS-X (RSCl sulfenil cloruri), RSe-X, RCH₂-X, Cu(I), Ag(I), Pd(II), Hg(II), M(0)Borderline: Cu(II), Zn(II), Sn(II), R₃C⁺, R₃B, Ph⁺HARD: H-X, H⁺, Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Al(III), Sn(IV), Ti(IV), R₃Si-X

[Nucleofili in cui l'atomo che attacca è direttamente legato ad un atomo che porta un lone pair presentano una elevata nucleofilia (Effetto α). Es. Idratzina e idrossilammina sono più nucleofile dell'ammoniaca (sebbene basi più deboli); HO₂⁻ è più nucleofilo di HO⁻.]

Molti fattori che influenzano la reattività sono presi in considerazione nell'equazione di Klopman e Salem: fattori Coulombiani, fattori quali la forza del legame che si forma (che influenza β) e la forza del legame che si rompe (che influenza E_r e/o E_s).

Altri fattori sono invece ignorati: **strain** nello scheletro di legami σ (salvo l'influenza che esso esercita sulle energie di MO); fattori che influenzano **l'entropia di attivazione; fattori sterici; effetti solvente**.