

STUDIO E DESCRIZIONE DEI MECCANISMI DELLE REAZIONI ORGANICHE

a) Aspetti cinetici e termodinamici

Molte reazioni organiche avvengono in più stadi che nell'insieme costituiscono il meccanismo di una reazione. La comprensione dei meccanismi delle reazioni organiche permette di programmare i vari passaggi di una sintesi tenendo bene conto di ciò che può accadere. Inoltre permette lo sviluppo di nuove procedure sintetiche e la correlazione tra reazioni che apparentemente non hanno niente in comune.

Si considerino innanzitutto i tipi di esperimenti che forniscono le informazioni su un certo meccanismo di reazione e il modo in cui questi dati possono essere utilizzati: innanzitutto ci sono i dati termodinamici e poi, ma non ultimi, quelli cinetici.

Ad ogni reazione chimica è associata una variazione di ΔH , ΔS , e ΔG : queste grandezze sono indipendenti dal meccanismo di reazione seguito, ma sono correlate tra loro dalla ben nota relazione

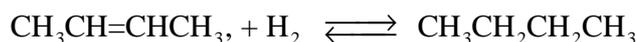
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Inoltre è bene ricordare che la variazione di energia libera è legata anche alla costante di equilibrio dalla seguente relazione

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

I valori di queste grandezze non ci possono dire niente sul meccanismo di reazione, ma ci possono dare informazioni sulla facilità di una data reazione, come già precedentemente ricordato.

L'entalpia può essere valutata o da dati termodinamici tabulati oppure da dati sull'energia dei legami chimici: utilizzando queste grandezze proviamo a calcolarci l'entalpia d'idrogenazione del butene.



$$-\Delta H = \sum_{\text{energia legami formati}} - \sum_{\text{energia legami scissi}}$$

Legami formati:

2 C-H	196.4
1 C-C	80.5
<hr/>	
	276.9

Legami scissi:

H-H	103.2
C=C	145.0
<hr/>	
	248.2

$$-\Delta H = 276.9 - (-248.2) = -28.7$$

Quindi l'idrogenazione è una reazione esotermica per circa *28,7 Kcal/mol*.

Questo tipo di calcolo è molto approssimato perché non tiene conto delle strutture degli intorni molecolari, tuttavia per poter effettuare calcoli più precisi bisogna usare le tabelle con i valori termodinamici. Ci sono molte tabelle che riportano dati di ΔH_f° e ΔG_f° che sono rispettivamente entalpie ed energie libere di formazione dei composti considerati nel loro stato standard,

Se noi cerchiamo tali valori per composti che non rientrano nelle tabelle dobbiamo calcolarli considerando frammenti di strutture. La stima del valore di ΔG associato ad una reazione permette di calcolare la posizione dell'equilibrio di quella reazione e quindi la sua fattibilità.

- **Un valore di $\Delta G^\circ > 0$ indica che la reazione non è favorita**
- **Un valore di ΔG° circa =0 indica che siamo vicini all'equilibrio e quindi la reazione non va oltre un certo punto**
- **Infine un valore di $\Delta G^\circ < 0$ indica che la reazione è termodinamicamente molto favorita**

Un altro approccio all'ottenimento di dati termodinamici utilizza calcoli di orbitali molecolari a partire da nuclei ed elettroni separati e in tal caso si usano vari tipi di metodi computazionali.

I valori ottenuti da tali calcoli sono dell'ordine di grandezza di 10^4 o 10^5 anche per molecole a due o a quattro atomi di carbonio. Questi valori si riferiscono all'energia totale, ma le grandezze che a noi interessano sono entalpia ed energia libera ed i loro valori si mantengono tra 0 e 50 kcal/mol.

Ovviamente se ci sono errori nel calcolo dell'energia totale questi errori sono amplificati dal conteggio delle grandezze che a noi interessano. C'è comunque un vantaggio legato al fatto che si usano differenze di energie, così eventuali errori sui calcoli delle energie totali vengono annullati nel fare queste differenze.

Si può anche aggiungere che i calcoli sono spesso effettuati sulla base di reazioni "isodesmiche" proprio per poter effettuare la massima cancellazione di eventuali errori.

Una reazione isodesmica è un processo in cui il numero di legami di ogni tipo è mantenuto costante da un lato e dall'altro dell'equazione di reazione.

Tuttavia è necessario prestare attenzione al fatto che un tale tipo di processo potrebbe non corrispondere ad un reale processo chimico, ma può essere adoperato con un test di fattibilità di un metodo computazionale (vedi tabelle Carey 4.1 e 4.2 in pag. 2 bis).

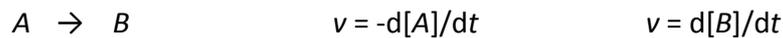
Tra i metodi semiempirici di calcolo solo quelli noti come MINDO, MNDO e AM-1 sono quelli che permettono una stima delle energie coinvolte nelle reazioni chimiche, eppure è discutibile quanto siano realmente vicini alle condizioni in cui operiamo sperimentalmente per vari motivi.

Innanzitutto è da considerare che la maggior parte delle reazioni avviene in soluzione e non in fase gassosa su una molecola isolata, come si considera quando si fa il calcolo teorico o si considerano valori tabulati.

In soluzione l'entropia, l'entalpia e l'energia libera di quel processo dipendono fortemente dal solvente usato; inoltre i dati termodinamici non dicono niente sulla velocità delle reazioni e sul reale meccanismo seguito: due molecole che potrebbero dare una reazione molto favorita termodinamicamente, in realtà potrebbero coesistere senza reagire in nessun modo per moltissimo tempo.

Si nota quindi l'importanza della conoscenza dei dati cinetici relativi ad ogni singolo passaggio di una reazione e quindi l'importanza di sapere anche in che modo una reazione va da *A* a *B*, se in modo diretto oppure attraverso un intermedio isolabile che poi a sua volta evolve, etc.

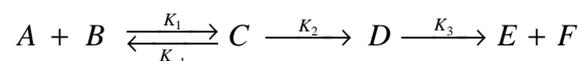
La velocità di una reazione può essere determinata seguendo la scomparsa di un reagente o la formazione di un prodotto in vario modo: di solito si usano misure spettroscopiche perché tale tecnica permette il monitoraggio rapido e continuo di cambi di concentrazione.



Come si nota la velocità di reazione può essere espressa sia considerando la variazione di concentrazione di *A* che quella di *B* nel tempo. Sperimentalmente per misurare la velocità di una reazione si effettuano misure a concentrazioni molto diverse di ognuno dei reagenti anche per stabilire l'ordine della reazione rispetto ad ognuno di essi.

Una volta stabilito ciò è possibile descrivere la reazione con una legge che è costituita da un'espressione algebrica con una o più costanti di velocità cosicché le concentrazioni di tutte le specie presenti nello stadio determinante la velocità possano essere presenti.

Ogni concentrazione ha un esponente che rappresenta l'ordine di reazione rispetto a quel componente. L'ordine di reazione complessivo è uguale alla somma degli esponenti di tutte le specie presenti. Es.



Con questo esempio si può vedere la relazione tra un meccanismo di reazione ed un'espressione cinetica: infatti se si considerano i diversi step che costituiscono l'intero cammino di reazione e l'espressione della velocità per ogni singolo step, si nota che essa contiene le concentrazioni di tutte le specie coinvolte o sotto forma di costante cinetica o sotto forma di concentrazione.

Per la reazione indicata abbiamo tre step per ognuno dei quali è possibile scrivere un'espressione cinetica:

$$1^\circ \text{ step: } d[C]/dt = K_1[A][B] - K_{-1}[C]$$

$$2^\circ \text{ step: } d[D]/dt = K_2[C]$$

$$3^\circ \text{ step: } d[F]/dt = d[E]/dt = K_3[D]$$

Precisiamo che il primo step è molto rapido ma con equilibrio sfavorevole e che il secondo step è molto più lento del terzo, cioè $K_2 \ll K_3$

Quindi la velocità totale del processo dipenderà tutta dal 2° step che viene indicato come “stadio determinante la velocità di reazione”.

I dati cinetici ci danno informazioni solo sullo stadio determinante la velocità e su quelli che lo precedono. Nel caso che stiamo considerando quindi K_3 non comparirà nell'espressione cinetica complessiva in quanto non influenza la velocità totale del sistema.

Calcoliamo la velocità dello step più lento:

$$v = K_2[C].$$

Tuttavia $[C]$ è in equilibrio con i reagenti $\Rightarrow K_{eq} = K_1 / K_{-1}$

Uguagliando le espressioni cinetiche per le due reazioni, diretta ed inversa, abbiamo

$$K_{-1}[C] = K_1[A][B] \quad P \quad [C] = (K_1 / K_{-1})[A][B]$$

Quindi è possibile esprimere la velocità del 2° step nel modo seguente:

$$d[D]/dt = K_2[C] = (K_2 K_1 / K_{-1})[A][B] = K_{oss}[A][B]$$

I dati cinetici normalmente non si usano in forma differenziale ma in forma integrata, per cui reazioni del 1° ordine e del 2° ordine si presenteranno con le seguenti espressioni integrate:

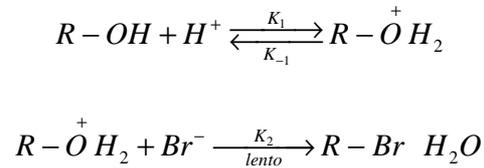
$$1^\circ \text{ ordine} \quad K = (1/t) \ln (C_0/C)$$

$$2^\circ \text{ ordine} \quad K = (1/t)(a_0 - b_0) \ln (a_0 b_0 / ab)$$

dove a_0 , b_0 e c_0 sono le concentrazioni iniziali mentre a , b e c sono quelle al tempo t delle specie presenti nell'ambiente di reazione.

Ovviamente più è complesso il meccanismo più si complicano le espressioni cinetiche dal punto di vista matematico cosicché anche graficamente diventa difficile rappresentare le reazioni in esame. La maggior parte delle reazioni organiche multistep quindi bisogna considerare le espressioni cinetiche

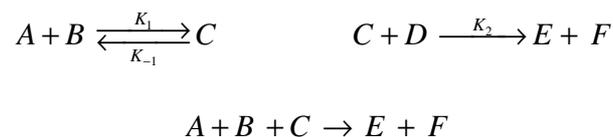
ottenibili da alcuni dei più importanti casi: facciamo l'esempio della sostituzione nucleofila che porta da $R-OH$ a $R-Br$:



L'espressione cinetica è del tipo indicato precedentemente

$$d[D]/dt = K_{oss}[A][B] \Rightarrow v = K_{oss}[ROH][H^+][Br^-]$$

Spesso per semplificare le espressioni cinetiche si usa "l'approssimazione dello stato stazionario". Es.



Se C è un intermedio che si consuma abbastanza velocemente e in modo che non ce ne sono mai grosse quantità nell'ambiente di reazione, si può approssimare che la velocità con cui si forma è uguale a quella con cui si consuma.

$$K_1[A][B] = K_2[C][D] + K_{-1}[C] \Rightarrow [C] = K_1[A][B] / K_2[D] + K_{-1}$$

Quindi essendo per il 2° step

$$v = K_2[C][D] \quad \text{si può scrivere} \quad v = (K_2 K_1 [A][B] / K_2 [D] + K_{-1}) [D]$$

Se $K_2[D] \gg K_{-1}$ si può semplificare l'espressione della velocità scrivendo

$$v = K_1[A][B]$$

Se invece $K_2[D] \ll K_{-1}$ si avrà

$$v = K_1 K_2 [A][B][D] / K_{-1}$$

Nel primo caso sarà il primo step a determinare la velocità di reazione mentre nel secondo caso siamo nella situazione in cui il secondo step determina la velocità di reazione con il primo step molto vicino all'equilibrio.

Negli studi cinetici normalmente si ipotizza un tipo di meccanismo e si osservano i dati sperimentali per vedere se coincidono con quelli attesi per quel meccanismo fino ad individuare il giusto cammino e a scrivere l'adatta legge cinetica.

Consideriamo ad esempio la nitratura aromatica con solvente inerte e acido nitrico, vediamo i tre possibili meccanismi e procediamo secondo quanto ipotizzato come metodologia per decidere quale dei tre è quello realmente seguito. Indichiamo con *A*, *B* e *C* i tre possibili percorsi di reazione. (vedi pag 5 e 5' bis).

Discutiamo questi tre meccanismi e vediamo quale potrebbe essere quello seguito.

Il meccanismo *B* ha un ordine di reazione uguale a zero verso il benzene poiché lo stadio determinante la velocità si trova prima che esso venga aggiunto.

Tale meccanismo è stato verificato nella nitratura del benzene in vari tipi di solvente e l'assenza del termine benzene nella legge cinetica è conferma di tale ipotesi di percorso. Gli altri due meccanismi hanno espressioni cinetiche che differiscono solo per la presenza dell'acqua nel terzo tipo. Se poi la concentrazione dell'acqua è molto maggiore di quella del benzene il termine "acqua" è annullato dalla legge cinetica e le due espressioni (*A* e *C*) praticamente coincidono.

L'esempio fatto serve a dimostrare la relazione esistente tra i dati cinetici e la determinazione del meccanismo di reazione anche se in qualche caso non è possibile scegliere il meccanismo corretto perché le leggi cinetiche sono equivalenti.

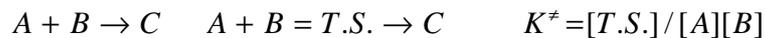
Ritorniamo alla teoria dello stato di transizione: questa è una teoria generale usata per l'analisi dei dati energetici di una reazione in cui si può assumere che un intermedio o meglio un complesso attivato evolve a prodotto a velocità molto elevata.

$$v = kKT / h$$

dove k = coefficiente di trasmissione, K = costante di Boltzmann, h = costante di Planck e T = temperatura assoluta.

$$v = kKT / h \text{ [complesso attivato]}$$

Se il complesso attivato è considerato in equilibrio con le sue molecole componenti l'ottenimento dello stato di transizione può essere trattato come una reazione bimolecolare



La posizione di questo equilibrio è relazionata all'energia libera richiesta per ottenere lo stato di transizione

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger \text{ (energia libera di attivazione)}$$

$$\text{Velocità della reazione} \equiv (kKT/h)[T.S.] \text{ e } [T.S.] \equiv K^\ddagger [A][B],$$

Poiché $K^\ddagger \equiv e^{-\Delta G^\ddagger / RT}$

$$v = (kKT / h) e^{-\Delta G^\ddagger / RT} [A][B]$$

Questa espressione può essere confrontata con quella della velocità di reazione in un qualsiasi singolo step:

$$v = K_f [A][B]$$

e si comprende che è il ΔG^\ddagger il fattore che determina la costante della velocità per ogni temperatura a cui si opera. Gli aspetti qualitativi dei meccanismi di reazione sono illustrati con diagrammi di energia potenziale in funzione della coordinata direzione come quello rappresentato nella pag. 6 bis.

Dal confronto dei due diagrammi precedenti si rileva subito la differenza tra stato di transizione ed intermedio: infatti un intermedio sta in un minimo di energia ma ha vita breve ed il suo tempo di

emivita è legato alla profondità della depressione della curva. Più esattamente > è la depressione > sarà il tempo di emivita dell'intermedio.

La situazione dello stato di transizione è diversa in quanto non ha esistenza reale ed è rappresentato da dei massimi di energia. Nel caso indicato essendo il 1° massimo più alto del 2° vuol dire che il primo passaggio è quello che determina la velocità di reazione totale.

Dalla teoria dello stato di transizione deriva anche direttamente il principio di "reversibilità microscopica" di cui si riporta l'enunciato:

“Lo stesso cammino seguito nella reazione diretta è seguito anche nella direzione opposta poiché per entrambi i processi c'è la più bassa barriera energetica”

Poiché gli stati di transizione non sono osservabili, non c'è nessun metodo sperimentale per stabilire le loro strutture, queste possono essere ipotizzare e si possono calcolare le energie per le geometrie ipotizzate per successive modificazioni dei reagenti verso i prodotti.

La dipendenza dalla temperatura della velocità di reazione può essere espressa dall'equazione di Arrhenius nella forma seguente:

$$K_r = A e^{-E_a^*/RT} \Rightarrow \ln K_r = \frac{E_a^*}{RT} + \ln A$$

E poiché come calcolato precedentemente,

$$K_r = (kKT / h) e^{-\Delta G^\ddagger / RT}$$

Si può sostituire ΔG^\ddagger con ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger e si ricava l'espressione seguente:

$$K_r = (kKT / h) \left(e^{-\Delta H^\ddagger / RT} \right) \left(e^{\Delta S^\ddagger / R} \right)$$

Elaborando le varie equazioni si può dimostrare che la costante A nell'equazione di Arrhenius è esprimibile come

$$A = (kKT / h) \left(e^{\Delta S^\ddagger / R} \right)$$

Per reazioni in soluzione a pressione costante ΔH^\ddagger ed E_a^\ddagger sono correlate attraverso l'espressione

$$E_a^\ddagger = \Delta H^\ddagger + RT$$

Le grandezze ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger riflettono la struttura dello stato di transizione in cui i legami possono essere parzialmente rotti e parzialmente formati, e questo si evidenzia nel termine ΔH^\ddagger , mentre ΔS^\ddagger è una misura del grado di ordine del complesso attivato.

Se nello stato di transizione si perdono gradi di libertà della molecola c'è diminuzione di entropia mentre un aumento dei gradi di libertà si esprime con un valore positivo di entropia.

EQUAZIONE DI HAMMETT

È rilevante notare che l'entalpia e l'entropia di attivazione sono risposta completa di tutta la struttura alla formazione del complesso attivato. Ovviamente non si deve trascurare l'effetto del solvente soprattutto se si formano specie cariche: se si formano stati di transizione polari c'è un maggiore allineamento delle molecole di solvente mentre per stati di transizione non polari ci sono valori positivi di entropie di attivazione.

Tra le varie altre cose di cui tener conto nelle determinazioni cinetiche ci sono anche gli effetti dei sostituenti. Ad esempio la presenza di gruppi più negativi dell'idrogeno aumenta la forza dell'acido in confronto all'acido acetico.

È possibile avere delle relazioni tra gruppi sostituenti presenti su un composto e proprietà chimiche che sono applicabili anche alla determinazione dei meccanismi. Una di queste utili relazioni è l'equazione di Hammett che collega velocità ed equilibrio per molti composti aromatici sostituiti. È stato notato intorno al 1930 che esisteva una correlazione tra la forza di acidi benzoici sostituiti e molte altre reazioni quali l'idrolisi di etil benzoati.

Graficamente tale correlazione è riportata plottando il logaritmo decimale di K/K_0 contro quello di χ/χ_0 . Quest'ultime grandezze sono costanti di velocità per l'idrolisi di etil benzoati ed etil benzoati sostituiti, mentre K e K_0 sono costanti dei equilibrio per gli stessi substrati.

$$m \log K/K_0 = \log \chi/\chi_0$$

L'espressione di Hammett è una relazione lineare tra grandezze che normalmente non forniscono linearità. Le grandezze correlate possono essere espresse in funzione della variazione di energia libera e di energia d'attivazione portando ad una prima espressione:

$$m(\log K - \log K_0) = \log \chi - \log \chi_0$$

L'espressione di Hammett è una relazione lineare tra grandezze che normalmente non forniscono linearità. Le grandezze correlate possono essere espresse in funzione della variazione di energia libera e di energia libera di attivazione portando ad una prima espressione:

$$m\left(-\Delta G / 2.3RT + \Delta G_0 / 2.3RT\right) = \left(-\Delta G^\ddagger / 2.3RT + \Delta G_0^\ddagger / 2.3RT\right)$$

$$m(-\Delta G + \Delta G_0) = -\Delta G^\ddagger + \Delta G_0^\ddagger$$

$$m\Delta\Delta G = \Delta\Delta G^\ddagger$$

(Fig. 4.2 Carey alla pag. 9 bis)

Praticamente si nota, ed è quanto viene poi indicato nell'equazione di Hammett, che le variazioni di energia libera d'attivazione per l'idrolisi del benzoato di etile con l'introduzione di sostituenti sull'anello benzoico è direttamente proporzionale alla variazione d'energia d'ionizzazione causata dagli stessi sostituenti sull'acido benzoico.

Poiché ΔG e ΔG^\ddagger sono combinazioni lineari d'entalpia e di entropia una correlazione tra due serie di reazioni può risultare da uno dei tre possibili casi indicati:

1. ΔH costante e ΔS proporzionale per le due serie di reazioni;
2. ΔS costante e ΔH proporzionale per le due serie di reazioni
3. ΔH e ΔS correlati linearmente per le due serie di reazioni

La terza ipotesi è quella che si verifica più frequentemente, quindi l'equazione di Hammett espressa in

termini di energia libera diventa per la parte termodinamica e per quella cinetica esprimibile nel modo seguente:

$$\log K/K_0 = \sigma\rho \qquad \log \chi/\chi_0 = \sigma\rho$$

In quest'espressione i valori di σ e ρ vengono ottenuti selezionando la reazione di riferimento che è la ionizzazione dell'acido benzoico a cui viene arbitrariamente assegnato $\rho = 1$. In tal modo si può determinare σ per una serie di sostituenti misurando le costanti di dissociazione: i valori di σ ottenuti sono introdotti nella precedente equazione per poter determinare ρ per i vari sostituenti.

La relazione tra le due espressioni dell'equazione di Hammett è evidente se si esprime la prima in termini d'energia libera e quindi

$$\log [K / K_0] = \sigma\rho \Rightarrow -\Delta G / 2.3RT + \Delta G_0 / 2.3RT = \sigma\rho = \sigma \text{ se } \rho=1$$

$$m\sigma = -\Delta G^\ddagger / 2.3RT + \Delta G_0^\ddagger / 2.3RT \Rightarrow m\sigma = \log \chi - \log \chi_0$$

$$m\sigma = \log \chi / \chi_0 \Rightarrow m = \sigma$$

ρ = costante di reazione e σ = costante del sostituente

L'effetto del sostituente può essere di vario tipo: ad esempio potrebbe generare una polarizzazione della densità di carica del sistema π dell'anello sia nel reagente che nel prodotto e questo ha effetto sulla posizione dell'equilibrio. Nel caso invece delle velocità di reazione saranno le influenze sui reagenti e sull'energia d'attivazione dello stato di transizione a modificare la velocità. Un meccanismo per la polarizzazione e la redistribuzione della carica è **l'effetto di risonanza**.

C'è tuttavia anche un **effetto di campo** da considerare che si origina dalla polarizzazione di un certo legame dovuto a differenze di elettronegatività tra atomi.

Un sostituente più elettronegativo del carbonio aromatico rende parzialmente positivo l'atomo di carbonio ad esso legato mentre sostituenti meno elettronegativi provocano la polarizzazione opposta.

I dipoli che si ottengono possono modificare la densità di carica sul centro di reazione in due modi: l'effetto di campo appena citato e **l'effetto induttivo**.

L'effetto di campo è costituito da un'interazione elettrostatica attraverso lo spazio dovuta ad una netta differenza di carica in un legame che provoca sviluppo di carica su tutta la molecola.

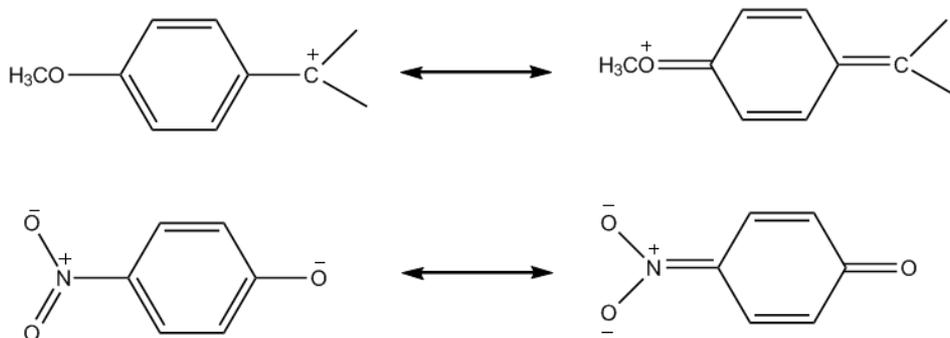
(Fig 4.3 Carey alla pag 10 bis)

Quindi in dipendenza dell'orientazione del dipolo e dello sviluppo di carica sul centro di reazione si può favorire o sfavorire la reazione.

L'effetto induttivo si manifesta attraverso una trasmissione della polarizzazione di un dato legame attraverso i legami adiacenti per successive polarizzazioni: ovviamente, e come è anche confermato da dati sperimentali, l'effetto di campo supera quello induttivo.

Si può notare che nell'espressione dell'equazione di Hammett non si tiene conto degli effetti sterici dei sostituenti poiché è applicata solo a casi di *meta* e *para* sostituzione. Sono riportati valori di ρ e ρ per vari casi e per i valori di σ si deve tener conto di tutti gli effetti citati. (Tab 4.3 e 4.4 Carey pag. 11 e 11' bis)

I valori di ρ riflettono la sensibilità di una particolare reazione agli effetti dei sostituenti, mentre σ_m e σ_p sono gli effetti della sostituzione in meta ed in para e σ^+ e σ^- rappresentano gli effetti dovuti a sostituenti elettrondonatore e centro di reazione cationico oppure sostituenti cationico e centro di reazione elettronico.



In realtà l'effetto del sostituito è sempre un insieme di effetti di risonanza e di campo opportunamente combinati: se c'è un effetto di risonanza i valori delle σ sono meno attendibili nella forma espressa e quindi bisogna modificare l'equazione di Hammett.

Sono stati fatti numerosi tentativi di correzione dell'equazione di Hammett per considerare queste interazioni aggiuntive di risonanza e la più nota è l'equazione di Yukawa-Tsuno dove i contributi σ^+ e σ^- sono introdotti nell'equazione nel seguente modo:

$$\log[K/K_0] = \sigma\rho + \rho(r)(\sigma^+ - \sigma^-)$$

Il parametro r viene modificato da reazione a reazione e riflette il contributo aggiuntivo di risonanza: un grande valore di r è indice di un forte contributo di σ^+ e σ^- mentre se r tende a zero l'equazione diventa perfettamente coincidente con la forma di Hammett che conosciamo.

L'equazione sopra scritta può essere usata anche per σ^- , quindi si possono riunire le due possibili equazioni in un unico tipo di relazione di Yukawa-Tsuno che è la seguente:

$$\log \chi/\chi_0 = \rho(\sigma^{\circ} + r^+ \Delta \sigma^+ + r^- \Delta \sigma^-)$$

I parametri $\Delta\sigma^+$ e $\Delta\sigma^-$ riflettono l'interazione aggiuntiva di risonanza con gruppi elettronattrattori ed elettrondonatori. I termini r^+ e r^- vengono stabiliti per una serie di reazioni e sono misure di vari contributi di risonanza, per cui maggiore è il loro valore maggiore sarà il contributo di quel termine di risonanza. Ovviamente non possono operare tutti e due simultaneamente e quindi a turno uno dei due è zero.

Ci sono anche altri modi di modificare l'equazione di Hammett tra cui anche uno in cui si considerano separatamente le sostituzioni in *meta* e quelle in *para*, ma in questa trattazione ci si ferma a quanto detto rilevando solamente come alcuni sostituenti abbiano contributi opposti (risonanza e campo) come nel caso del fluoro o del gruppo metossile: la spiegazione di ciò sta nel fatto che tali sostituenti sono elettrondonatori attraverso un meccanismo di risonanza ed elettronattrattori per effetto del dipolo del legame C-Y.

Di conseguenza una forma più corretta dell'equazione di Hammett è sicuramente quella in cui si considerano separatamente l'effetto induttivo e quello di risonanza.

$$\log[K/K_0] = \sigma_I \rho_I + \sigma_R \rho_R \qquad \log \chi/\chi_0 = \sigma_I \rho_I + \sigma_R \rho_R$$

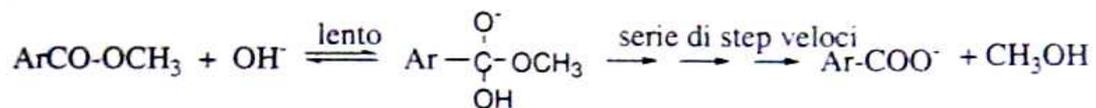
dove ρ_I e ρ_R sono costanti di reazione che riflettono la sensibilità del sistema a tali effetti.

I valori di σ_I sono stati determinati da studi su sistemi alifatici che quindi hanno contribuito di risonanza uguale a zero, invece i contributi σ_R non sono facilmente ottenibili ed i valori tabulati sono ottenuti da misure di chemical shift del carbonio-13. I valori di ρ_I e ρ_R rivelano che i contributi per ρ sono più determinati dalla risonanza del sostituente che dal carattere induttivo.

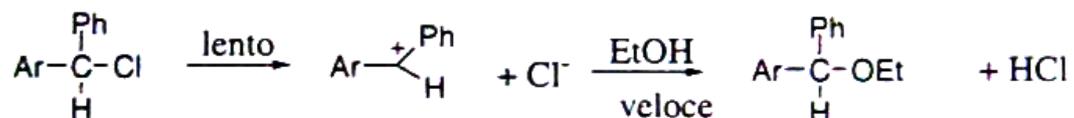
Anche i calcoli teorici che partono dalla teoria degli OM rivelano che nei composti aromatici gli effetti dei sostituenti sono in realtà una combinazione di effetti di campo e di risonanza.

La scelta della reazione d'ionizzazione dell'acido benzoico come riferimento per l'equazione di Hammett porta a $\sigma > 0$ per gruppi elettronattrattori e a $\sigma < 0$ per quelli elettrondonatori. Inoltre ρ sarà > 0 per tutte quelle reazioni favorite dalla presenza di gruppi elettronattrattori e < 0 per le altre. Se la velocità di una serie di reazioni mostra una correlazione soddisfacente sia il segno che il valore assoluto di ρ ci dà buone informazioni sullo stato di transizione di una certa reazione.

Dai valori di ρ per esteri dell'acido benzoico con sostituenti elettronattrattori si ricava che il meccanismo ipotizzato per l'idrolisi in ambiente basico è quello che viene più favorito da questi dati.

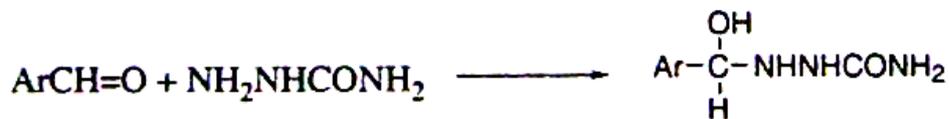


Il valore di $\rho = -5.0$ calcolato per la solvolisi di diarilmetilcloruri in etanolo indica che gruppi elettrondonatori facilitano fortemente la reazione. Questo valore di ρ supporta un meccanismo che prevede la ionizzazione degli alogenuri nello stadio lento della reazione.



Il fatto che il valore assoluto di ρ sia così elevato mostra che la reazione è molto sensibile all'effetto dei sostituenti ed implica che ci sia un'estesa redistribuzione di carica nello stato di transizione. Tuttavia non tutte le reazioni possono essere ricondotte alle condizioni di linearità dell'equazione di Hammett e spesso ciò può essere imputato al fatto che cambiando i sostituenti cambia il tipo di meccanismo. Un esempio in proposito è dato dalla reazione di formazione di semicarbazoni da benzaldeidi dove ρ è positivo per gruppi sostituenti elettron-donatori e negativo ma vicino allo zero per gruppi elettron-attrattori.

Si ritiene che questo cambio sia dovuto al cambiamento dello step lento della reazione.



stadio lento per sostituenti elettron-donatori



stadio lento per sostituenti elettron-attrattori

C'è comunque un sistema per assegnare le proprietà elettron-donatrici o elettron-attrattive dei sostituenti ed è possibile classificare, usando queste proprietà, i gruppi sostituenti principali: si usano i simboli $+M$ e $-M$ per indicare le interazioni di risonanza e $+I$ e $-I$ per gli effetti di campo ed induttivi combinati tra loro.

**Gruppi $-M$ e $-I$
(elettron-donatori)**

Me, Et, $(\text{Me})_3\text{C}$

**Gruppi $-M$ (elettron-donatori)
e $+I$ (elettron-attrattori)**

AcNH, AcO, NH_2 , F, Br, Cl, OH,
OMe, OEt, Ph

**Gruppi $+M$ e $+I$
(elettron-attrattori)**

Ac, CN, NO_2 , CF_3 ,
 $(\text{Me})_3\text{N}^+$

CONTROLLO CINETICO E TERMODINAMICO

Ci sono molte reazioni organiche che hanno energie simili per processi competitivi per cui è importante analizzare su quali fattori puntare per permettere ad una via di prevalere sulle altre. Il caso più comune è il controllo cinetico e quello termodinamico che portano a cammini di reazione diversi e quindi a prodotti diversi. (vedi grafico 4.4 Carey a pag 13 bis)

Si parla di "**controllo termodinamico**" se la composizione dei prodotti è determinata da equilibri termodinamici mentre si parla di "**controllo cinetico**" se la composizione del prodotto è invece determinata dalle velocità di reazione competitive.

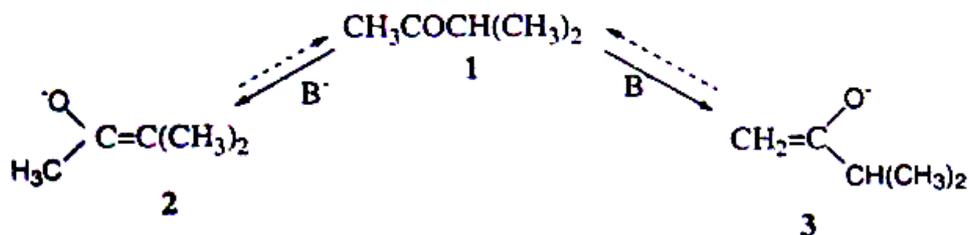
Nel grafico precedente riportiamo tre casi che ora cerchiamo di analizzare.

Caso 1: ΔG^\ddagger per la formazione di A' e B' (stati di transizione) a partire dal reagente R sono molto più piccole di ΔG^\ddagger per la formazione degli stessi A' e B' a partire da A e B . Se i ΔG^\ddagger citati sono abbastanza elevati da impedire che i prodotti formati A e B tornino ad R il rapporto tra A e B alla fine della reazione non dipenderà dalle loro stabilità ma dalle loro velocità di formazione in quanto tali processi di formazione sono irreversibili. Qui siamo in presenza di "**controllo cinetico**".

Caso 2: ΔG^\ddagger più basso è quello che porta ad A' da R , anche se ΔG^\ddagger per la formazione di B' da A non è molto più grande. Quindi siamo in presenza di controllo cinetico e termodinamico e possiamo far prevalere l'uno o l'altro. La conversione di R ad A' sarà solo leggermente favorita rispetto a quella da A a B per cui usando opportune condizioni di reazione è possibile accumulare A e non farlo andare a B e quindi A sarà il prodotto dominante se la reazione è sotto controllo cinetico. Usando condizioni energetiche più forti come temperatura più alta A passerà a B e quindi la reazione sarà sotto controllo termodinamico. Quindi il rapporto tra i due sarà determinato dalla costante di equilibrio.

Caso 3: La barriera energetica tra A e B è molto più piccola di quella per la formazione di A' da R per cui A e B si equilibreranno molto più rapidamente di quanto R è convertito in A e anche variazioni di temperatura non cambieranno molto il rapporto tra A e B alla fine della reazione.

Un esempio pratico di questi prodotti formati da controllo cinetico e termodinamico si può evidenziare nella reazione di formazione degli enolati da chetoni asimmetrici.



Se si adopera una base forte, stericamente impedita ed un solvente aprotico si formerà soprattutto l'enolato 3, mentre con una base più debole o un solvente protico si formerà l'enolato 2. Nel primo caso si parla di prodotto cinetico e nel secondo di prodotto termodinamico.

Ciò accade perché tra i due tipi di idrogeni in α quelli del metile sono molto meno impediti stericamente rispetto a quelli dell'isopropile e quindi l'estrazione degli idrogeni metilici è molto più veloce e maggiormente favorita se la base è stericamente ingombrata. Se la base è molto forte l'enolato formatosi non può essere riconvertito a chetone che sarebbe un acido più forte.

Nel caso in cui si usa una base più debole ed un solvente protico i protoni possono essere trasferiti reversibilmente tra la base e gli isomerici enolati e quindi prevale l'enolato più stabile.

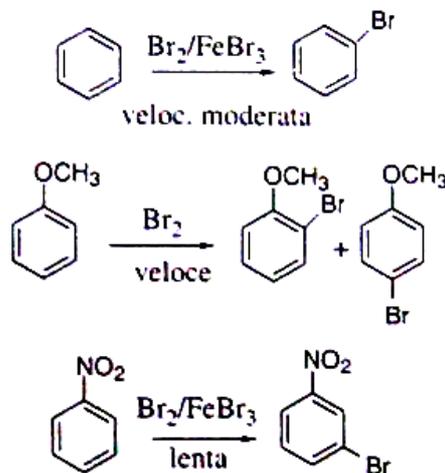
POSTULATO DI HAMMOND

Data l'importanza dell'energia dello stato di transizione nel determinare le velocità di una reazione è molto importante possedere informazioni sulla struttura dello stato di transizione per capire i meccanismi di reazione seguiti. Come già detto misure sperimentali sullo stato di transizione non possono essere fatte ma secondo quanto postulato da Hammond è possibile correlare la struttura di uno stato di transizione o alla struttura dei reagenti o degli intermedi o dei prodotti (postulato di Hammond).

" Se due stati in un processo chimico quali ad esempio lo stato di transizione ed un intermedio instabile si presentano in modo consecutivo ed hanno lo stesso contenuto energetico (o contenuti energetici molto simili) la loro interconversione coinvolgerà solo una piccola riorganizzazione della struttura molecolare"

Il postulato di Hammond può essere meglio spiegato con un grafico (fig 4.5 Carey pag. 14 bis) in cui si riportano le variazioni d'energia per i tre casi indicati. Nel primo abbiamo uno step altamente esotermico con una bassa energia d'attivazione: dal postulato di Hammond si può dedurre che lo stato di transizione sarà più simile ai reagenti perché sono più vicini energeticamente. Nel secondo caso abbiamo uno stato di transizione ad energia molto più alta sia dei reagenti che dei prodotti e quindi nessuno dei due componenti (reagenti e prodotti) sono un buon modello per tale stato di transizione.

Nel terzo caso abbiamo uno step endotermico così come potrebbe accadere per la formazione di un intermedio instabile: qui l'energia dello stato di transizione è simile nella struttura all'intermedio. Vediamo adesso come si applica questo postulato ad esempio ad una reazione di sostituzione elettrofila aromatica in cui bisogna tener conto dell'effetto *orto*-, *meta*- e *para* orientante. Sappiamo che alcuni gruppi funzionali attivano gli anelli aromatici verso la sostituzione e dirigono l'elettrofilo entrante sulle posizioni *orto/para* mentre altri disattivano gli anelli e portano alla sostituzione in *meta*.



Queste reazioni sono tutte sotto controllo cinetico per cui è il ΔG^\ddagger che determina la relazione tra gli effetti della velocità di reazione e gli effetti orientanti dei sostituenti. È necessario per una buona discussione conoscere qualcosa sui meccanismi di reazione e gli stati di transizione delle reazioni

competitive. Riportiamo in un grafico l'Energia potenziale/coordinata di reazione della reazione di bromurazione dell'anisolo. (Fig. 4.6 Carey pag 15 bis)

Applicando il postulato di Hammond possiamo concludere che lo step che determina la velocità di reazione è quello che coinvolge la formazione di uno stato di transizione che assomiglia molto all'intermedio di reazione (intermedio di Whealand) e quindi è logico discutere gli effetti dei sostituenti sullo stato di transizione considerando la struttura di questo intermedio. Poiché la composizione dei prodotti è cineticamente controllata il rapporto tra gli isomeri sarà governato dalle grandezze relative ΔG_a^\ddagger , ΔG_b^\ddagger e ΔG_c^\ddagger per le tre possibili sostituzioni.

Si può notare che nello stato di transizione c'è una considerevole quantità di carica positiva sull'anello benzenico soprattutto sulle posizioni 2, 4 e 6 in relazione all'elettrofilo entrante.

Ora l'effetto elettrondonatore del gruppo metossile può stabilizzare direttamente una delocalizzazione della carica sulle posizioni *orto* e *para* con conseguente stabilizzazione dell'intermedio, mentre non può stabilizzare l'intermedio che porta al bromoanisolo.

Quindi gli intermedi *orto* e *para* sono stabilizzati rispetto al benzene, mentre quello *meta* non lo è e globalmente l'anisolo reagisce più velocemente del benzene. Nel caso del nitrobenzene il gruppo nitro elettroneattrattore non può stabilizzare la carica positiva dell'intermedio e la destabilizzazione è maggiore per gli intermedi *orto* e *para*. Lo stato di transizione della sostituzione in *meta* è anche destabilizzato relativamente al benzene ma molto meno degli altri due. Il risultato è che il nitrobenzene è meno reattivo del benzene e se reagisce porta soprattutto all'isomero *meta*.

Gli effetti dei sostituenti nella sostituzione elettrofila aromatica possono essere analizzati in termini di risonanza anche se in altri sistemi possono risultare molto più importanti quelli sterici.(Fig. 4.7 Carey pag. 16 bis e 16' bis)

PRINCIPIO DI CURTIN-HAMMETT

“Il rapporto dei prodotti formati da isomeri conformazionali non è determinato dal rapporto tra i conformeri”

Questo enunciato è il principio di Curtin-Hammett e rappresenta la risposta alla domanda: in che modo equilibri conformazionali possono influenzare i cammini di reazioni competitive?

Osserviamo il diagramma dell'energia potenziale in funzione della coordinata di reazione (fig. 4.8 pag. 17 bis) per la reazione



A e B sono due conformeri e P_A e P_B sono i prodotti che si ottengono da uno o dall'altro conformero e K_c è la costante di equilibrio conformazionale. In generale l'energia d'attivazione per una reazione chimica è più grande di quella coinvolta in un equilibrio conformazionale.

$$\text{Velocità di formazione di } P_A = dP_A/dt = K_A[A] = K_A K_c [B]$$

$$\text{Velocità di formazione di } P_B = dP_B/dt = K_B[B]$$

$$\text{Rapporto tra le due velocità} = \frac{dP_A/dt}{dP_B/dt} = \frac{K_A K_c [B]}{K_B [B]}$$

e semplicemente abbiamo:

$$\text{Rapporto tra le due velocità} = \frac{K_A K_c}{K_B}$$

Siccome dal grafico precedente si nota che ΔG_a^\ddagger e $\Delta G_b^\ddagger \gg \Delta G_c$ e sapendo dalla teoria dello stato di transizione che

$$K_f = (kKT/h) e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad e \quad K_c = e^{-\left(\frac{\Delta G_c}{RT}\right)}$$

Dopo sostituzione nell'espressione del rapporto dei prodotti ottenuti (che è uguale ad un rapporto tra velocità di formazione)

$$e^{-\left(\frac{\Delta G_a^\ddagger * \Delta G_b^\ddagger + \Delta G_c}{RT}\right)}$$

Infine si può scrivere che

$$\Delta G_b^\ddagger - \Delta G_a^\ddagger + \Delta G_c = \Delta G_b^\ddagger - \Delta G_a^\ddagger$$

Quindi il rapporto dei prodotti non è determinato da ΔG_c ma dall'energia relativa dei due stati di transizione che portano ai prodotti A e B.

La posizione dell'equilibrio conformazionale non può controllare il rapporto dei prodotti ma può procedere attraverso la conformazione a < energia se è l'unica che porta ad uno stato di transizione a < energia.

Un esempio è offerto dall'equilibrio di tautomeri: non è corretto dedurre il rapporto tra due tautomeri dalle loro successive reazioni che presentano energie d'attivazione maggiori di quella relativa all'equilibrio dei tautomeri stessi.

EFFETTI ISOTOPICI

La sostituzione di un atomo con un suo isotopo può essere molto vantaggiosa per gli studi dei meccanismi di reazione. La più usata è la sostituzione del protone con Deuterio o con Trizio (isotopo radioattivo) ma può essere estesa anche ad altri nuclei. La sostituzione di un atomo con un suo isotopo non ha effetti sulla reattività chimica del substrato, ma spesso ha un effetto facilmente misurabile sulla velocità con cui quella reazione avviene. Innanzitutto si parla di "effetto isotopico cinetico primario" quando è scisso un legame che coinvolge l'atomo sostituito isotopicamente nello stadio determinante la velocità di reazione.

Si parla invece di "effetto isotopico secondario" se gli atomi sostituiti non sono direttamente coinvolti nel meccanismo di reazione e quindi nello stadio determinante la velocità. Tali effetti sono molto più piccoli dei primari e presentano un rapporto delle costanti di velocità $\chi_H/\chi_D = 0.7-1.5$. Tali effetti possono essere normali se $\chi_H/\chi_D > 1$ o inversi se $\chi_H/\chi_D < 1$ e sono classificati come α , β , etc. a seconda se la sostituzione isotopica è sul carbonio che reagisce o più lontano. (Schema 4.2 Carey pag 17'bis)

Un uso diverso degli isotopi per la determinazione dei meccanismi di reazione sta nella marcatura di un particolare atomo coinvolto in una reazione. In questo tipo di esperimenti si usano molto Deuterio, Trizio, Carbonio-13 e Carbonio-14. Ci sono molti sistemi per localizzare questi isotopi una volta

introdotti nella molecola: ad esempio deuterio e carbonio 13 possono essere localizzati tramite NMR. Il deuterio oltre che all'NMR, dove si nota l'assenza del segnale, può essere individuato anche con spettroscopia di massa e spettroscopia IR. Invece il Trizio ed il Carbonio-14 sono isotopi radioattivi e quindi possono essere localizzati in base alla loro radioattività. In realtà il sistema dei traccianti radioattivi è il migliore come sensibilità anche se sono indispensabili opportune precauzioni, mentre il sistema che utilizza l'arricchimento isotopico del Carbonio-13 è più dispendioso economicamente ma più immediato da seguire in quanto è possibile usare l'NMR per evidenziare la presenza su di un carbonio piuttosto che su di un altro.

Inoltre non sono richieste precauzioni particolari d'uso per la manipolazione dei substrati che lo contengono.

L'obiettivo più importante in una reazione multistep è riuscire ad individuare qualche intermedio e caratterizzarlo perché ciò potrebbe dare la certezza che il cammino di reazione ipotizzato sia quello giusto. Consideriamo una semplice reazione in due step con un meccanismo di reazione semplice come nel seguente generico caso



Per alcune reazioni con questo genere di meccanismo $K_1 > K_2$ quindi in tali condizioni la concentrazione dell'intermedio può essere considerevole in quanto va più lentamente a prodotti. In tal caso esiste la possibilità di osservare o d'isolare l'intermedio, mentre se sia K_1 che K_2 sono elevati la reazione procede troppo rapidamente per permettere l'isolamento dell'intermedio, ma studi spettroscopici potrebbero rivelare l'esistenza di due step distinti per la reazione in esame. Se i due step hanno uguali velocità solo una piccola concentrazione dell'intermedio sarà presente durante la reazione quindi potrebbe essere possibile interrompere la reazione abbassando rapidamente la temperatura o aggiungendo un reattivo che permetta d'isolare l'intermedio.

Per studiare eventuali intermedi si può anche procedere intrappolandoli, ad esempio usando un reattivo che dia reazione in modo specifico con quell'intermedio. Le indicazioni sulla struttura dell'intermedio si otterranno poi dall'esame strutturale tramite spettroscopia del prodotto intrappolato. Spesso il metodo migliore per studiare gli intermedi prevede l'uso di metodi strumentali, soprattutto se l'intermedio è presente in basse concentrazioni. Ad esempio, se si formano delle

sostanze che assorbono nella regione *UV-VIS* durante la reazione è possibile usare uno spettro *UV-VIS* per renderci conto della presenza o meno dell'intermedio cercato. Il maggior limite sta nella regione d'assorbimento che è *220-700 nm* e quindi esclude la possibilità di esaminare un intermedio saturo. Inoltre la quantità di intermedio che può essere esaminata è strettamente dipendente da quanto esso assorbe: nei casi più favorevoli si possono misurare quantità $<10^{-6} M$.

Un altro metodo con cui può essere individuato un intermedio è la spettroscopia IR: se sappiamo che in una certa reazione si forma un particolare gruppo funzionale, la registrazione di uno spettro IR durante la reazione può dare informazioni sulla formazione di quell'intermedio. Anche con questa tecnica l'ammontare di sostanza dell'intermedio che può essere misurata dipende sia dall'intensità dell'assorbimento che dall'eventuale presenza di bande vicine che possono interferire.

Inoltre le quantità di sostanza che si possono esaminare con questa tecnica sono comunque maggiori rispetto a quelle misurabili all'*UV-VIS*.

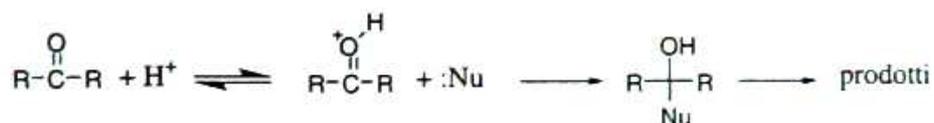
La spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (*NMR*) è la tecnica più largamente usata per la determinazione degli intermedi nelle reazioni organiche, mentre l'*EPR* viene usato solo per evidenziare radicali liberi e altri intermedi con elettroni spaiati. Quest'ultima tecnica misura l'energia assorbita nel riorientare uno spin elettronico in un campo magnetico, è ad alta sensibilità e molto specifica in quanto le molecole diamagnetiche non danno segnale.

Quindi una qualsiasi di queste tecniche va benissimo per l'identificazione di una specie transiente, ma non è prova che quella specie sia effettivamente un intermedio in quanto si dovrebbe anche provare che quella specie venga effettivamente convertita in un prodotto. Spesso è necessario anche determinare cinematicamente la comparsa e la scomparsa di un intermedio e dimostrare che quello che si determina è consistente con le specie che ipotizziamo come intermedi.

CATALISI

La comprensione dettagliata di un meccanismo di reazione richiede anche la conoscenza del ruolo giocato dal catalizzatore che non influenza la posizione dell'equilibrio, ma agisce aumentando la velocità di uno o più step rendendo possibile un cammino di reazione con energia di attivazione più bassa.

La maggior parte dei processi catalitici coinvolge il trasferimento di un protone e infatti molte reazioni che coinvolgono reagenti neutri sono fortemente catalizzate da acidi o da basi di Brönsted. Tale genere di catalisi avviene quando la base coniugata o l'acido coniugato del substrato è più reattivo della specie neutra: un esempio è offerto dall'attacco nucleofilo al carbonile.



Il ruolo giocato dai catalizzatori acidi e basici può essere studiato quantitativamente con tecniche cinetiche ed è anche possibile esaminare parecchi tipi distinti di catalisi acida e basica.

Si usa il termine di "**catalisi acida specifica**" quando la velocità di reazione è dipendente dall'equilibrio di protonazione del reagente. Questo tipo di catalisi non dipende dal tipo di donatore di protoni presente, ma unicamente dal pH della soluzione.

Se invece la natura e la concentrazione dei donatori di protoni presenti in soluzione influenza la velocità di reazione si parla di "**catalisi acida generale**".

Catalisi Acida Specifica

$$v = \chi[\text{H}^+][\text{X}][\text{Y}] \quad \text{con } [\text{X}][\text{Y}] = \text{concentrazione dei reagenti}$$

Catalisi Acida Generale

$$v = \chi_1[\text{H}^+][\text{X}][\text{Y}] + \chi_2[\text{HA}^1][\text{X}][\text{Y}] + \chi_3[\text{HA}^2][\text{X}][\text{Y}]$$

dove HA^1 , HA^2 , etc sono tutte le specie donatrici di protoni cineticamente significative.

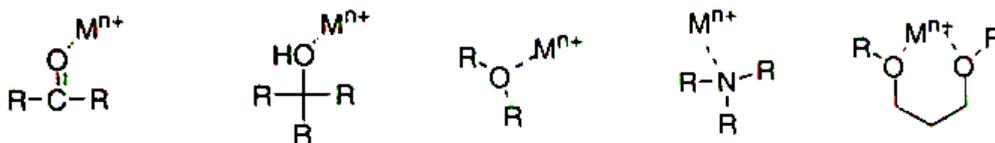
Una definizione uguale va per la "**catalisi basica specifica**" e per quella "**basica generale**". I dettagli dei processi di trasferimento di protoni possono anche essere misurati esaminando gli effetti isotopici del solvente, ad esempio misurando le velocità di reazione in acqua ed in acqua deuterata.

Oltre alla definizione di Brönsted per acidi e basi c'è quella di Lewis che considera acide le molecole che possono accettare doppietti elettronici. In questa serie rientrano molti ioni metallici monovalenti (come Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ , Rb^+) e bivalenti (Mg^{2+} , Ca^{2+} , e ioni bivalenti di metalli di transizione).

Nella catalisi acida di Lewis sono molto utilizzate specie quali $AlCl_3$, BF_3 , $TiCl_4$, ed altri derivati di questi metalli. Per questi composti l'attività catalitica comincia con la formazione di un complesso donatore-accettore tra il catione e la base di Lewis costituita dal reagente. Il risultato è che il donatore diventa effettivamente più elettronegativo.

Specie elettrondonatrici particolarmente utili sono gli atomi di ossigeno dei carbonili (sp^2), quelli degli eteri e degli ossidrili (sp^3) ed i gruppi funzionali che contengono azoto e zolfo. Gli alogeni possono essere donatori solo con acidi di Lewis molto forti.

La presenza di due atomi potenziali donatori in opportuna sistemazione geometrica permette la formazione di strutture chelate bidentate e può portare alla formazione di complessi particolarmente stabili.



La forza della complessazione dipende sia dall'atomo donatore che dal metallo; anche il solvente ha la sua importanza perché potrebbe avere atomi donatori che competono con il substrato per complessare l'acido di Lewis. Se il complesso si forma tra specie neutre, come tra carbonili e trifluoruro di boro, è anch'esso neutro, ma con una formale carica negativa sulla specie accettrice. Il risultato è l'aumento di elettronegatività del donatore e di elettrofilicità del gruppo funzionale complessato.

EFFETTO DEI SOLVENTI

La maggior parte delle reazioni organiche è condotta in soluzione e quindi è importantissimo capire in che modo i solventi influenzano il corso e la velocità di una reazione. In generale possiamo classificare i solventi in protici ed aprotici secondo la tabella riportata di seguito. Possiamo dire che i solventi protici contengono protoni relativamente mobili come quelli legati ad azoto, ossigeno e zolfo. Nei

solventi aprotici tutti gli idrogeni sono legati ad atomi di carbonio. Inoltre possiamo distinguere ancora in solventi polari, con alte costanti dielettriche, e non polari.

Bisogna innanzitutto considerare gli effetti macroscopici quali, ad esempio, la costante dielettrica che è funzione sia del dipolo permanente della molecola che della sua polarizzabilità.

La polarizzabilità si riferisce alla facilità di distorsione della nuvola elettronica. La costante dielettrica aumenta con il momento di dipolo della molecola considerata e con la sua polarizzabilità e rappresenta un ottimo indicatore dell'abilità del solvente a mantenere la separazione di carica.

Ad esempio vediamo come la solvolisi del cloruro di *t*-butile può essere influenzata dal solvente: lo stadio determinante la velocità è la ionizzazione che porta alla formazione del carbocatione e le molecole di solvente devono stabilizzare lo sviluppo di carica.

(vedi Tabella 4.7 pag 21 bis)

Esempio pag 81 lucidi

L'interazione dipenderà dalla struttura del solvente e del complesso attivato: sono state misurate le velocità di questa reazione in vari solventi ed è stato usato come riferimento la miscela EtOH/Acqua 80/20. Con *Y* si indica il valore degli altri solventi ed è espresso come

$$Y = \log \chi / \chi_{80\% \text{ EtOH}}$$

Y riflette innanzitutto il potere di ionizzazione del solvente ed è maggiore per solventi polari come acqua ed acido acetico ma diventa sempre più piccolo fino a valori negativi man mano che il solvente diventa meno polare o contiene gruppi alchilici maggiori. I solventi classificati come aprotici non vanno bene per stabilizzare lo sviluppo della separazione di carica in quanto hanno piccolo momento di dipolo e non hanno idrogeni capaci di dare legame a idrogeno. Le reazioni che coinvolgono la formazione di una coppia ionica nello stato di transizione avvengono molto più lentamente nei solventi aprotici non polari che in quelli protici o aprotici polari. Il contrario accade per quelle reazioni che passano da uno stato polare ad uno neutro nello stato di transizione: in questo caso nello stato di transizione è necessaria una scarsa solvatazione. Da tutto quanto detto finora possiamo trarre una tabella in cui si riporta l'effetto della polarità del solvente su vari tipi di reazione.

(vedi Tab. 4.9 Carey e Schema 4.4 Carey pag 21 bis)

Poiché un solvente può influenzare le velocità di due reazioni competitive, il cambio di solvente può modificare fortemente la composizione di una miscela di prodotti, in quanto può favorire cammini di reazione diversi. (vedi grafico pag 21' bis)

Un esempio di questi effetti dei solventi è l'aumento di nucleofilicità di molti anioni in solventi polari aprotici confrontati con quelli protici: nei solventi protici gli anioni sono fortemente solvatati tramite legame ad idrogeno e quindi diminuisce la loro nucleofilicità. La polarità dei solventi aprotici è importante perché i composti ionici sono molto meno polari in solventi non polari.

Aver compreso che la nucleofilicità degli anioni è fortemente aumentata in solventi polari aprotici ha portato ad un miglioramento di parecchi tipi di processi sintetici quali addizione e sostituzione nucleofila. Si possono anche citare gli esempi dell'uso dei "crown eteri" e l'uso della catalisi in trasferimento di fase.

STEREOCHIMICA

Ai fini della definizione di un meccanismo di reazione è importante anche vedere il decorso di una reazione dal punto di vista stereochimico: ad esempio la bromurazione di un alchene potrebbe portare a prodotti di addizione *cis* se l'attacco avviene attraverso la formazione di un intermedio a quattro centri, mentre invece dai risultati sperimentali ottenuti è chiaro che l'attacco dei due atomi di Bromo avviene da parti opposte e si ottengono unicamente prodotti di addizione *anti* o *trans*. La reazione è quindi stereospecifica e l'isomero *E* darà solo un tipo di prodotto diastereoisomero mentre l'isomero *Z* darà l'altro.

A conclusione di questo capitolo in cui abbiamo visto da quali genere di informazioni si decide il tipo di meccanismo seguito da una determinata reazione chimica, si può affermare che **"più che provare sperimentalmente la validità di un meccanismo, in realtà si procede eliminando quelli alternativi"** e per fare ciò diventa molto importante avere le basi per scegliere con quali esperimenti si possono avere queste informazioni.