

CORRELAZIONI LINEARI DI ENERGIA LIBERA

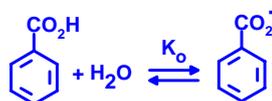
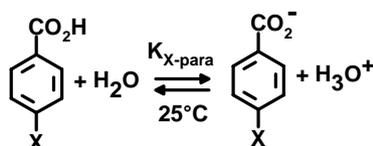
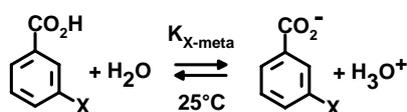
- ⇒ Una serie di variazioni nelle condizioni di reazione (per esempio l'elettronegatività dei sostituenti del substrato o il potere ionizzante del solvente) quasi sempre provocherà una serie di cambiamenti nella velocità di una reazione chimica o nella posizione di un equilibrio chimico.
- ⇒ Se la stessa serie di variazioni di condizione influenza in modo analogo la velocità o l'equilibrio di una seconda reazione, esiste una *correlazione lineare di energia libera* tra i due insiemi di effetti.
- ⇒ Quando una tale relazione esiste, può essere molto utile per chiarire il meccanismo, permettendo di prevedere le velocità di reazione, e di scoprire in quali condizioni avvenga un cambiamento di meccanismo.

Problema: ➔ se il sostituito è vicino al centro di reazione influenza la reazione mediante processi puramente sterici, che mascherano gli effetti elettronici
se il sostituito è lontano dal centro di reazione, gli effetti sono molto attenuati

EQUAZIONE DI HAMMETT

La prima formulazione di una relazione quantitativa tra struttura e reattività si deve ad Hammett (1937).

- ⇒ L'effetto elettronico di un sostituito può essere definito confrontando i K_a di acidi benzoici sostituiti in *meta* ed in *para* con il K_a dell'acido benzoico.



- ➔ X è separato fisicamente da $-\text{CO}_2\text{H}$, ma è collegato attraverso un sistema di elettroni π relativamente polarizzabile.

Dopo aver determinato i K_a degli acidi benzoici in acqua a 25°C, Hammett ha assegnato a ciascun sostituente due parametri, σ_{meta} e σ_{para} , definiti come:

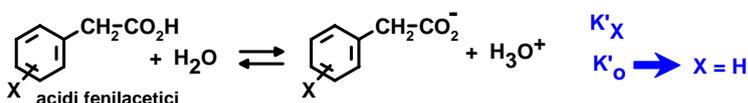
$$\sigma_{meta} = \log \frac{K_{X-meta}}{K_o} \quad \sigma_{para} = \log \frac{K_{X-para}}{K_o}$$

La costante del sostituente, σ , misura la grandezza dell'effetto elettronico del sostituente. Per come sono definiti, sostituenti ad attrazione elettronica hanno $\sigma > 0$, sostituenti a rilascio elettronico hanno $\sigma < 0$.

Dalla definizione $\Rightarrow \log(K_X/K_o)$ vs. σ è una retta con pendenza 1

Per definizione: $\Rightarrow \sigma_H = 0.00 \Rightarrow$ la retta deve passare per il punto di coordinate (0,0)

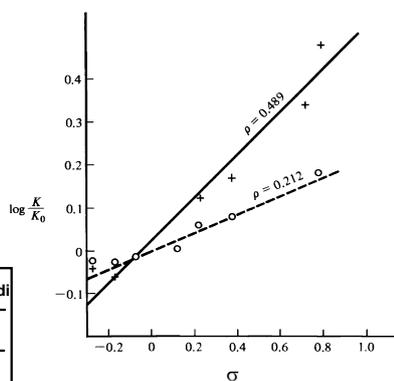
Per determinare se i σ hanno validità generale, Hammett ha studiato le ionizzazioni di altre famiglie di acidi.



Riportando in grafico $\log(K'_X/K'_o)$ in funzione di σ si ottiene ancora una retta, ma con pendenza minore di 1. Questa diminuzione dell'effetto del sostituente rispetto agli acidi benzoici è dovuta alla maggiore separazione tra sostituente e centro acido.

$$\log \frac{K'_X}{K'_o} = \rho \sigma$$

Grafico di $\log(K'_X/K'_o)$ in funzione di σ per la dissociazione di acidi fenilacetici (+) e 3-fenilpropanoici (o)



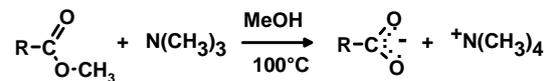
Valori di ρ per la dissociazione di alcune famiglie di acidi

Acido	Solvente	Temp. (°C)	ρ
	H ₂ O	25	1.000
	CH ₃ CH ₂ OH	25	1.957
	H ₂ O	25	0.905
	H ₂ O	25	2.113

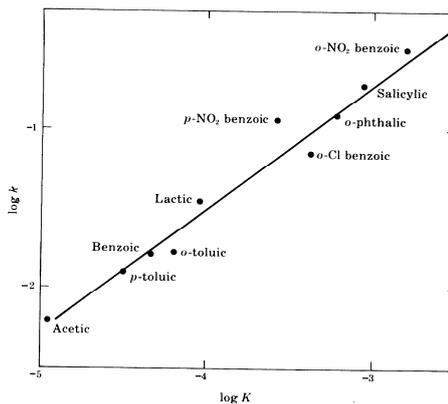
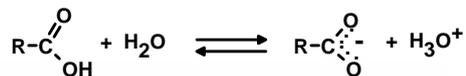
Le correlazioni lineari in seguito all'effetto di variazioni strutturali sull'equilibrio o sulla velocità non sono limitati alle reazioni di trasferimento del protone.

Esempi:

il log della costante di velocità della reazione tra esteri e trietilammina:

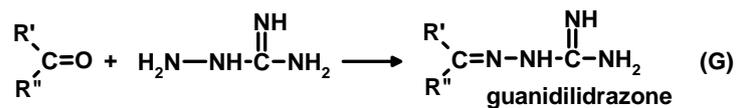
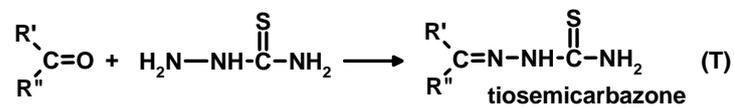
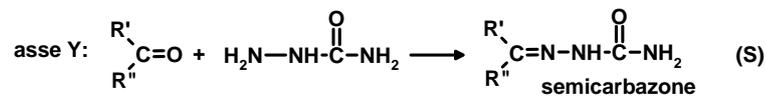
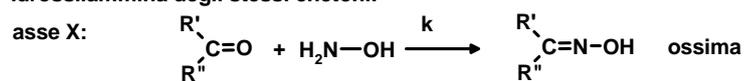


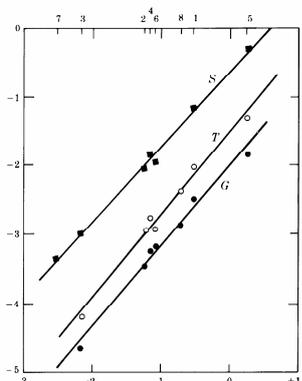
è stato correlato con il log della costante di dissociazione degli acidi corrispondenti:



Le correlazioni di Gettler

Esiste una correlazione tra il log delle costanti di velocità di reazioni dei chetoni con vari nucleofili all'N ed il log della costante di velocità della reazione con idrossilammina degli stessi chetoni:



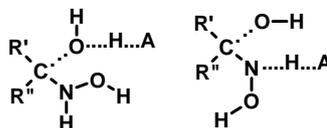


➔ **Composti carbonilici:**

- 1 = acetone; 2 = dietil chetone;
- 3 = pinacolone; 4 = cicloesanonone;
- 5 = cicloesanonone; 6 = furfurale (= 2-furancarbaldeide);
- 7 = acetofenone (= fenil metil chetone);
- 8 = etil metil chetone

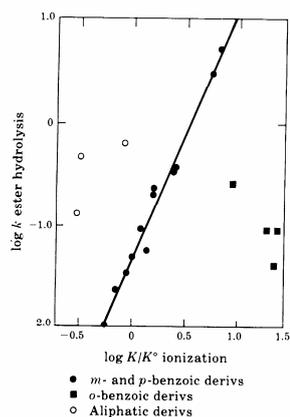
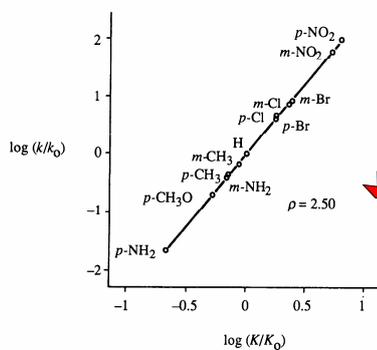
Tutte le reazioni sono state studiate a pH 7 e 25°C.
Le variazioni strutturali sono molto ampie.

Possibili stati di transizione:



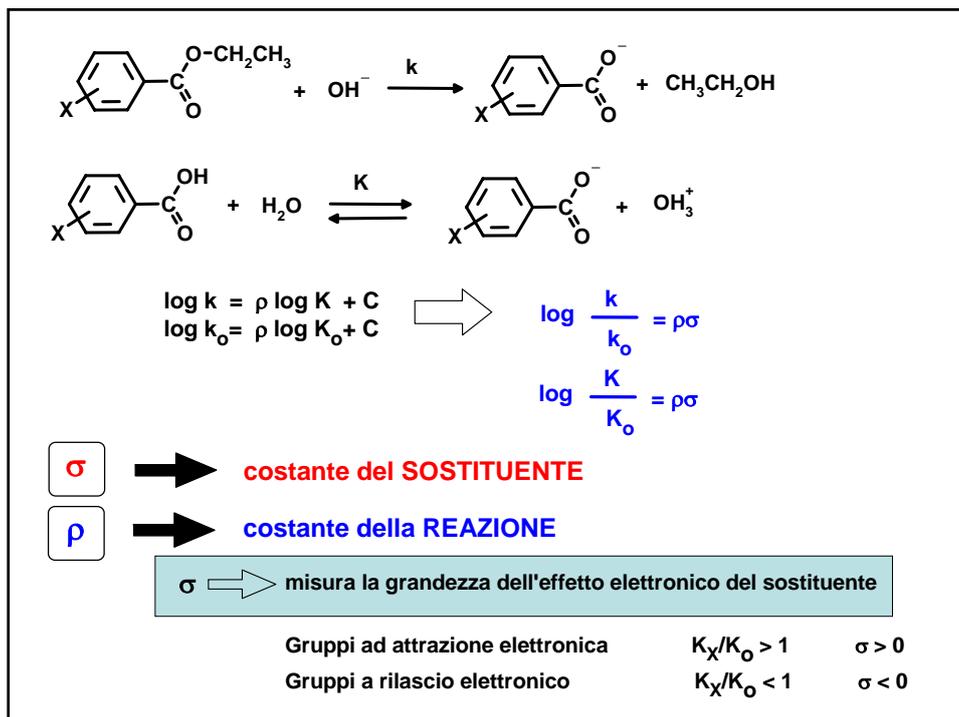
Le correlazioni lineari valgono anche per reazioni di natura diversa, purché le variazioni strutturali siano limitate

gli acidi benzoici orto-sostituiti reagiscono circa 100 volte più lentamente di quanto prevedibile dalla correlazione, mentre gli esteri alifatici reagiscono circa 10 volte più velocemente.



➔ **Relazione logaritmica tra le costanti relative di velocità dell'idrolisi base-catalizzata di benzoati di etile sostituiti e le costanti di equilibrio K della dissociazione degli acidi benzoici sostituiti**

(Le misure di velocità sono state eseguite in EtOH-acqua 4:1 a 30°C, quelle di equilibrio in acqua a 25°C).



σ viene dalla combinazione di effetto induttivo e coniugativo. L'effetto induttivo è praticamente lo stesso in *meta* ed in *para*. L'effetto coniugativo è molto maggiore in *para*.
 Per i sostituenti con effetto coniugativo a rilascio elettronico (-NH₂, -OH, alogeno)

$\sigma_p < \sigma_m$
 Con gli alogeni (forte effetto induttivo ad attrazione elettronica):
 $\sigma_m > 0, \sigma_p > 0$

Sostituenti elettronattrattori sia per effetto induttivo che coniugativo (-CO₂R, SO₂R, NO₂) hanno
 $\sigma_p > \sigma_m > 0$

ρ → è una misura della sensibilità di una reazione agli effetti del sostituito

Se la velocità di una reazione è aumentata dai sostituenti ad attrazione elettronica e rallentata da quelli a rilascio elettronico:

$k > k_0$ con $\sigma > 0$,
 $k < k_0$ con $\sigma < 0$,

$\rho > 0$

Nel caso di reazioni favorite da sostituenti a rilascio elettronico e sfavorite da quelli ad attrazione:

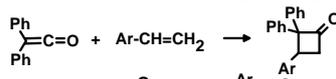
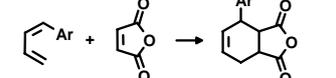
$k < k_0$ con $\sigma > 0$,
 $k > k_0$ con $\sigma < 0$,

$\rho < 0$

Il segno di ρ è indicativo di una variazione di carica sul centro di reazione

$|\rho|$ è tanto più grande quanta più carica si sviluppa nello stato di transizione

No. Reazione	Solvente	°C	ρ
1. $\text{ArCO}_2\text{H} \rightleftharpoons \text{ArCO}_2^- + \text{H}^+$	H_2O	25	1.000
	EtOH	25	1.96
2. $\text{ArCH}_2\text{CO}_2\text{H} \rightleftharpoons \text{ArCH}_2\text{CO}_2^- + \text{H}^+$	H_2O	25	0.49
3. $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \rightleftharpoons \text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2^- + \text{H}^+$	H_2O	25	0.21
4. $\text{ArCH}=\text{CHCO}_2\text{H} \rightleftharpoons \text{ArCH}=\text{CHCO}_2^- + \text{H}^+$	H_2O	25	0.47
5. $\text{ArOH} \rightleftharpoons \text{ArO}^- + \text{H}^+$	H_2O	25	2.11
6. $\text{ArNH}_3^+ \rightleftharpoons \text{ArNH}_2 + \text{H}^+$	H_2O	25	2.77
7. $\text{ArCH}_2\text{NH}_3^+ \rightleftharpoons \text{ArCH}_2\text{NH}_2 + \text{H}^+$	H_2O	25	0.72
8. $\text{ArCO}_2\text{Et} + \text{OH}^- \rightarrow \text{ArCO}_2^- + \text{EtOH}$	$\text{EtOH } 87.8\%$	30	2.43
9. $\text{ArCH}_2\text{CO}_2\text{Et} + \text{OH}^- \rightarrow \text{ArCH}_2\text{CO}_2^- + \text{EtOH}$	$\text{EtOH } 87.8\%$	30	0.82
10. $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et} + \text{OH}^- \rightarrow \text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2^- + \text{EtOH}$	$\text{EtOH } 87.8\%$	30	0.59
11. $\text{ArCO}_2\text{Me} + \text{PhNH}_2 \rightarrow \text{ArCONHPh} + \text{MeOH}$	PhNO_2	80	0.52
12. $\text{ArCO}_2\text{Et} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{ArCO}_2\text{H} + \text{EtOH}$	$\text{EtOH } 60\%$	100	0.14
13. $\text{ArCO}_2\text{H} + \text{MeOH} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{ArCO}_2\text{Me} + \text{H}_2\text{O}$	MeOH	25	-0.23
14. $\text{ArCO}_2\text{H} + \text{Ph}_2\text{CN}_2 \rightarrow \text{ArCO}_2\text{CHPh}_2 + \text{N}_2$	EtOH	30	0.94
15. $\text{ArCONH}_2 + \text{OH}^- \rightarrow \text{ArCO}_2^- + \text{NH}_3$	H_2O	100	1.07
16. $\text{ArCONH}_2 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{H}^+} \text{ArCO}_2\text{H} + \text{NH}_3$	H_2O	100	0.12
17. $\text{ArCOCl} + \text{MeOH} \rightarrow \text{ArCO}_2\text{Me} + \text{HCl}$	MeOH	0	1.47

No. Reazione	Solvente	°C	ρ
18. $\text{ArCHO} + \text{NH}_2\text{NHCONH}_2 \rightarrow \text{ArCH}=\text{NNCONH}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$\text{pH } 1.75; \text{ EtOH } 25\%$	25	0.91
	$\text{pH } 7.0; \text{ EtOH } 25\%$	25	0.07
19. $\text{ArCH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ArCH}_2\text{OH} + \text{HCl}$	$\text{EtOH } 47.7\%$	30	-2.18
20. $\text{Ar(Ph)CHCl} + \text{EtOH} \rightarrow \text{Ar(Ph)CHOEt} + \text{HCl}$	EtOH	25	-5.09
21. $\text{ArO}^- + \text{EtI} \rightarrow \text{ArOEt} + \text{I}^-$	EtOH	42.4	-0.99
22. $\text{ArOH} + \text{MeCOBr} \rightarrow \text{MeCO}_2\text{Ar} + \text{HBr}$	MeCO_2Et	0	-1.45
23. $\text{ArNMe}_2 + \text{MeI} \rightarrow \text{ArNMe}_3^+ \text{I}^-$	$\text{Me}_2\text{CO } 90\%$	35	-3.30
24. $\text{ArNH}_2 + \text{PhCOCl} \rightarrow \text{PhCONHAr} + \text{HCl}$	PhH	25	-2.78
25. $\text{ArH} + \text{NO}_2^+ \rightarrow \text{ArNO}_2 + \text{H}^+$	Ac_2O	18	-5.93
26. $\text{ArBr} + (\text{CH}_2)_5\text{NH} \rightarrow (\text{CH}_2)_5\text{NAr} + \text{HBr}$	PhH	99	4.87
27. $\text{ArCO}_2\text{Et} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ArCO}_2\text{H} + \text{EtOH}$	CCl_4	40	-0.76
28. $\text{ArCH}_3 + \text{Br}_2 \rightarrow \text{ArCH}_2\text{Br} + \text{HBr}$	CCl_4	80	-1.39
29. $\text{ArCO}_2\text{Et} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ArCO}_2\text{H} + \text{CH}_2=\text{CH}_2$	gas	515	0.20
30. 	PhBr	120	-0.73
31. 	diossano	80	-0.62

ρ dipende anche dal solvente:



➔ La solvatazione dell'anione è meno buona in EtOH rispetto all'acqua e perciò l'effetto del sostituente si sente di più.

Gli effetti elettronici si attenuano se ci sono atomi di C tra l'anello aromatico sostituito ed il centro di reazione.

Considerando il valore medio delle costanti ρ per alcune reazioni dei composti $\text{X-C}_6\text{H}_4\text{-Y-CO}_2\text{R}$, sono stati calcolati i seguenti valori di attenuazione per vari Y:

Y = CH ₂	0.43
Y = CH ₂ CH ₂	0.22
Y = CH=CH	0.48
Y = C=C	0.39
Y = p-C ₆ H ₄	0.24

In pratica:



dai valori di k (o K) e le costanti note dei sostituenti, σ , si calcola ρ per la reazione. Poi, conoscendo ρ della reazione, si possono ottenere i valori σ per nuovi sostituenti.



➔ Perché correlazioni lineari di energia libera?

$$\log \left(\frac{K}{K_0} \right) = \rho \sigma = \rho \log \left(\frac{K^B}{K_0^B} \right)$$

dove: K ➔ costante di equilibrio per l'equilibrio in esame

K^B ➔ costante di equilibrio per la ionizzazione degli acidi benzoici

moltiplicando entrambi i termini per $-2.303 RT$

$$-2.303 RT \log \left(\frac{K}{K_0} \right) = -2.303 RT \rho \log \left(\frac{K^B}{K_0^B} \right)$$

siccome $-2.303 RT \log K = \Delta G$

$$\Rightarrow \Delta G - \Delta G_0 = \rho (\Delta G^B - \Delta G_0^B)$$

$$\Delta G = \rho \Delta G^B + (\Delta G_0 - \rho \Delta G_0^B)$$

ΔG e ΔG_0 sono le variazioni di energia libera degli equilibri studiati

ΔG^B e ΔG_0^B sono le variazioni di energia libera degli equilibri degli acidi benzoici

➔ ΔG di un composto sostituito, che dà una certa reazione, è linearmente proporzionale al valore ΔG^B dell'equilibrio di ionizzazione dell'acido benzoico sostituito con lo stesso sostituente

Analogamente, per le costanti di velocità:

$$\log k = \log \left(\frac{RT}{Nh} \right) - \frac{\Delta G^\ddagger}{2.303 RT}$$

$$\Rightarrow \log \left(\frac{k}{k_0} \right) = - \frac{\Delta G^\ddagger - \Delta G_0^\ddagger}{2.303 RT} = \rho \log \left(\frac{K^B}{K_0^B} \right)$$

$$\Delta G^\ddagger - \Delta G_0^\ddagger = -2.303 \rho RT \log \left(\frac{K^B}{K_0^B} \right)$$

$$\Delta G^\ddagger - \Delta G_0^\ddagger = \rho (\Delta G^B - \Delta G_0^B)$$

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

→ L'energia libera di attivazione, ΔG^\ddagger , di una data reazione è correlata linearmente con la variazione di energia libera della ionizzazione degli acidi benzoici sostituiti

→ Un dato sostituito esercita lo stesso effetto (stabilizzante o destabilizzante), sia sugli stati reagenti dei sistemi in equilibrio, sia sugli stati di transizione

L'equazione di Hammett e quelle analoghe si basano perciò sulla interdipendenza lineare delle variazioni di energia libera

→ **LFER** (*linear free energy relationship*)

→ *Le correlazioni lineari di energia libera si basano su osservazioni empiriche e non si possono derivare né dai principi della termodinamica, né dalla teoria della cinetica di reazione*

Le LFER sono valide per serie di reazioni isocinetiche, oppure isoentropiche, o isoentalpiche.

⇒ se una serie di reazioni di composti analoghi segue una LFER, è una prova che le reazioni hanno lo stesso meccanismo

APPLICAZIONE DELL'EQUAZIONE DI HAMMETT A REAZIONI MULTISTADIO

La costante di velocità determinata sperimentalmente per reazioni multistadio (k_{exp}) è di solito una combinazione di varie costanti

di conseguenza → ρ_{exp} è una combinazione di varie ρ

→ non sempre utile

- **Approssimazione PEA**

Per il composto sostituito: $k_{\text{exp}} = K_1 k_2$

per il composto non sostituito: $k_{\text{exp}}^0 = K_1^0 k_2^0$

Dividendo le due equazioni:

$$\frac{k_{\text{exp}}}{k_{\text{exp}}^0} = \frac{K_1 k_2}{K_1^0 k_2^0}$$

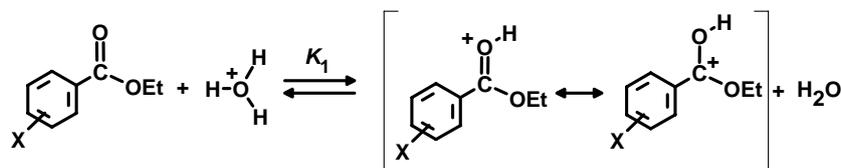
$$\log \left(\frac{k_{\text{exp}}}{k_{\text{exp}}^0} \right) = \log \left(\frac{K_1}{K_1^0} \right) + \log \left(\frac{k_2}{k_2^0} \right) \Rightarrow \rho_{\text{exp}} \sigma = \rho_1 \sigma + \rho_2 \sigma$$

$$\rho_{\text{exp}} = \rho_1 + \rho_2$$

Esempio: Idrolisi acido-catalizzata degli esteri

Benzoati di etile

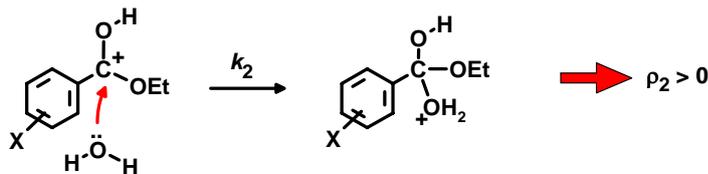
A pH << 7 pre-equilibrio \rightarrow protonazione



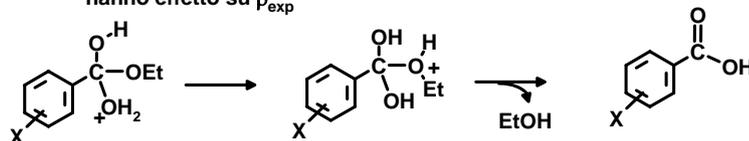
\Rightarrow la formazione della carica positiva è favorita dai sostituenti a rilascio elettronico

$$\rightarrow \rho_1 < 0$$

\Rightarrow lo stadio *rate-determining* è l'attacco nucleofilo dell'acqua sul centro carbocationico: favorito dai sostituenti ad attrazione elettronica



\Rightarrow gli stadi successivi sono veloci e quindi non influenzano la velocità: non hanno effetto su ρ_{exp}



$$\rho_{\text{exp}} = +0.14$$

vuol dire che $\rightarrow | \rho_2 | \geq | \rho_1 |$

- Approssimazione SSA

La forma più semplice di k_{exp} è:

$$k_{\text{exp}} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2}$$

⇒ Se k_1 , k_{-1} e k_2 rispondono in modo diverso al sostituito

→ $\log(k_{\text{exp}}/k_{\text{exp}}^0)$ non è lineare al variare di σ → non vale Hammett

Assumiamo che all'estremità di destra, cioè con $\sigma \gg 0$, sia $k_{-1} \ll k_2$

$$k_{\text{exp}} \approx \frac{k_1 k_2}{k_2} = k_1 \Rightarrow \log\left(\frac{k_{\text{exp}}}{k_{\text{exp}}^0}\right) = \log\left(\frac{k_1}{k_1^0}\right)$$

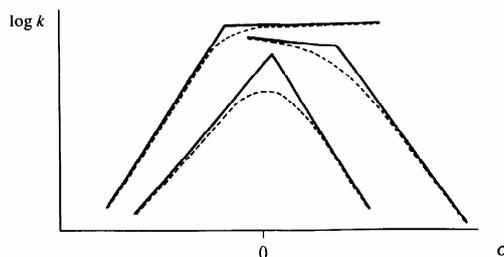
→ $\rho_{\text{exp}} = \rho_1$

all'estremità sinistra, cioè con $\sigma \ll 0$, sarà $k_{-1} \gg k_2$

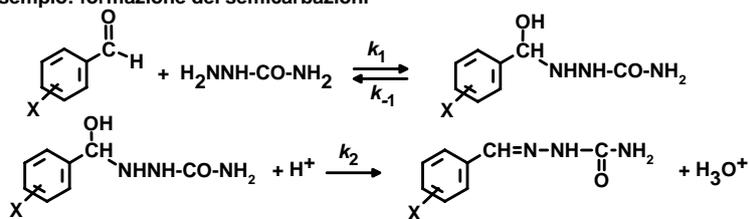
$$k_{\text{exp}} \approx \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} = K_1 k_2 \Rightarrow \rho_{\text{exp}} = \rho^{\text{equ}} + \rho_2$$

Se ρ_1 , ρ^{equ} e ρ_2 hanno valori diversi, il grafico di Hammett avrà una curvatura nei pressi di $\sigma = 0$

→ grafici con la concavità verso il basso sono diagnostici di un cambiamento dello stato rate-determining entro lo stesso meccanismo



Esempio: formazione dei semicarbazoni



In soluzione acida lo stadio più lento è la formazione dell'addotto → k_1