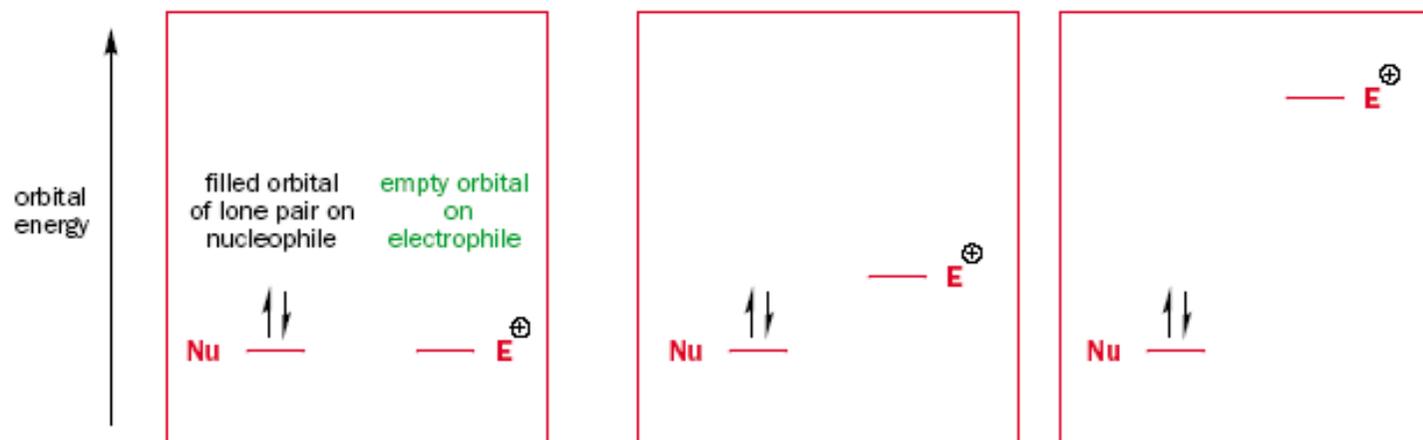
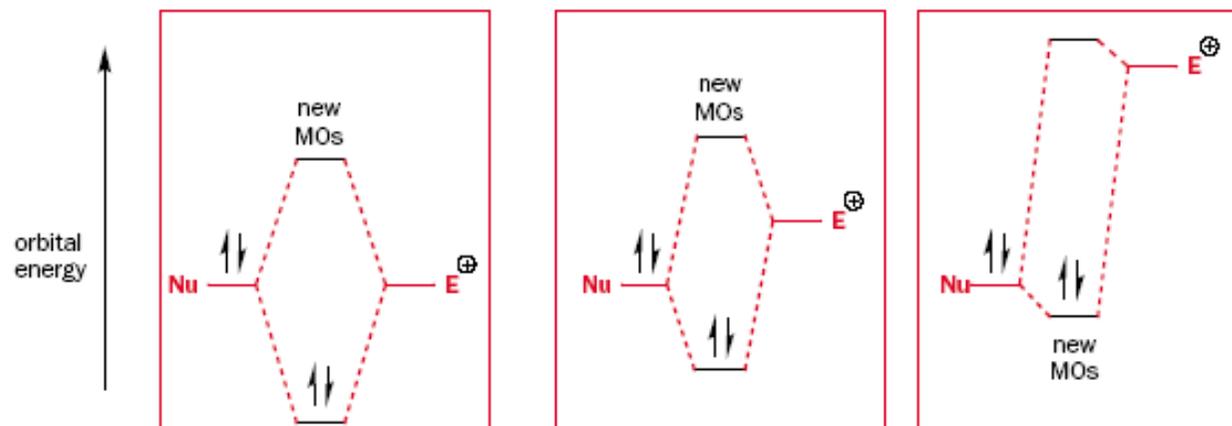


TEORIA della PERTURBAZIONE introdotta da *Coulson e Longuet-Higgins* 1947.

- ⇒ Quando due reagenti si avvicinano (si urtano) si verifica un'interazione fra i loro orbitali molecolari M.O. (sia occupati che vacanti) che ne perturba il livello di energia. La teoria non riesce a descrivere lo Stato di Transizione T.S. , ma i momenti che lo precedono nella coordinata di reazione.
- ⇒ La perturbazione fra M.O. pieni ha come effetto complessivo un'interazione di Antilegame (responsabile in massima parte della Energia di Attivazione E_a).
- ⇒ Interazioni M.O. pieni / M.O. vuoti si traducono invece in una stabilizzazione dello T.S. con diminuzione di E_a . Particolarmente efficaci in questo senso sono le interazioni fra F.M.O. **Orbitali Molecolari di Frontiera HOMO e LUMO**. (*definizione data da Fukui* 1952).
[meno importanti risultano le interazioni NHOMO(Next HOMO) e NLUMO(Next LUMO)]



In seguito ad interazione M.O. pieni / M.O. vuoti si formano nuovi M.O. di livello energetico rispettivamente più basso e più alto degli originari. Il risultato è che gli elettroni del nucleofilo diminuiscono il loro livello di energia e ciò contribuisce a stabilizzare lo stato di transizione ovvero a diminuire la E_a .



- Molecules repel each other because of their outer coatings of electrons.
- Molecules attract each other because of:
- attraction of opposite charges
 - overlap of high-energy filled orbitals with low-energy empty orbitals
- For reaction, molecules must approach each other so that they have:
- enough energy to overcome the repulsion
 - the right orientation to use any attraction

Klopman-Salem (1968) : applicano la teoria della perturbazione per derivare un'equazione matematica che descrive la variazione di energia (guadagnata o persa) quando due molecole reagenti si urtano.

Klopman/Salem
Equation

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

Esprime matematicamente tutta la prima parte di un profilo energetico lungo la coordinata di reazione fino allo stato di transizione.

primo termine

esprime l'interazione fra M.O. pieni delle molecole reagenti e ha sempre carattere antilegante. Riflette l'entalpia di attivazione della reazione che non risente dell'orientazione relativa di approccio dei reagenti.

E' un termine relativamente costante al variare della regiochimica.

Sono gli altri due termini che PILOTANO la reazione.

secondo termine

"termine di carica" è la forza attrattiva o repulsiva di tipo Coulombiano.

Ha importanza soprattutto per reazioni che coinvolgono ioni o molecole polari.

terzo termine

rappresenta le interazione fra tutti gli M.O. pieni e tutti gli M.O. vacanti aventi corretta simmetria.

Klopman/Salem Equation

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

a = AO dell'atomo "a" della molecola r;

b = OA dell'atomo "b" della molecola s;

$q_{a,(b)}$ = popolazione elettronica dell'orbitale atomico di "a" ("b");

β_{ab} = integrale di risonanza riferito ai due AO "a" e "b"

(energia associata alla situazione in cui l'elettrone è disponibile ad entrambi gli atomi);

S_{ab} = integrale di sovrapposizione riferito ai due AO "a" e "b"

(indica quanto è efficace la sovrapposizione degli orbitali);

$Q_{k,l}$ = carica elettronica totale residente sull'atomo k(l) della molecola r(s);

ε = costante dielettrica;

R = distanza fra gli atomi k e l;

c_{ra} = coefficiente dell'AO "a" nel MO di r (analogamente c_{sb}); [se grandi rendono grande il terzo termine]

$E_{r,s}$ = energia del MO di r(s) [se E_r è circa uguale a E_s allora il terzo termine è grande]

Il valore di $E_r - E_s$ diventa minimo per:

l'interazione fra FMO (HOMO nucleofilo e LUMO elettrofilo)

Già NHOMO/NLUMO è poco importante e tutte le altre hanno effetto praticamente nullo.

Si può proporre pertanto la forma semplificata dell'equazione K-S



L'equazione semplificata non comprende il primo termine, il cui contributo è costante; contiene il terzo termine semplificato che tiene conto soltanto dell'interazione HOMO-LUMO.

Simplified Form

$$\Delta E = - \underbrace{\frac{Q_{nuc} Q_{elec}}{\epsilon R}}_{\text{second term}} + \underbrace{\frac{2(c_{nuc} c_{elec} \beta)^2}{E_{HOMO} - E_{LUMO}}}_{\text{third term}}$$

si trascurano le interazioni
HOMO/HOMO e NHOMO/NLUMO

Q_{nucl}
si riferisce all'atomo che nel nucleofilo conduce l'attacco;

Q_{elett}
si riferisce all'atomo che nell'elettrofilo subisce l'attacco;

c_{nucl} è il coefficiente nell'HOMO del nucleofilo corrispondente all'atomo che mette a disposizione gli elettroni che formeranno il legame;

c_{elett} è il coefficiente nel LUMO dell'elettrofilo corrispondente all'atomo che accetta gli elettroni che formeranno il legame.

il contributo del terzo termine è maggiore quando è maggiore la sovrapposizione tra gli orbitali

$E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ sarà piccolo quando l'energia dell'HOMO è alta e l'energia del LUMO è bassa il che significa quando il nucleofilo può disporre facilmente di coppie di elettroni da condividere e l'elettrofilo può facilmente accoglierle.

L'evento favorevole della formazione di un legame chimico tra due molecole sottostà a:

controllo di carica (secondo termine);

controllo di frontiera (terzo termine).

I parametri che bisogna esaminare al fine di valutare l'entità dei due tipi di controllo sono:

- > cariche (parziali o totali, presenti sugli atomi nelle molecole)
- > energia dell'HOMO del nucleofilo
- > energia del LUMO nell'elettrofilo
- > popolazione elettronica di frontiera (coefficienti dell'HOMO e del LUMO c_{nuc} e c_{elett}).

R.G. Pearson 1968 Teoria degli acidi-basi "duri e molli" (HSAB)

Nu Hard hanno un Low-Energy HOMO e generalmente una carica negativa Nu[⊖]

Nu Soft hanno un High-Energy HOMO ma non necessariamente una carica negativa Nu[⊖]

E Hard hanno un High-Energy LUMO e generalmente una carica positiva E[⊕]

E Soft hanno un Low-Energy LUMO ma non necessariamente una carica positiva E[⊕]

L'interazione **Hard-Hard** è veloce perchè governata da forte attrazione Coulombiana

controllo di carica

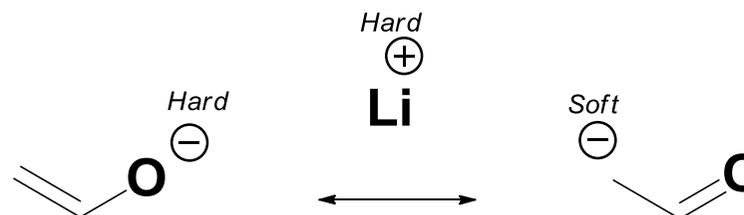
- il secondo termine è grande e il terzo è piccolo

L'interazione **Soft-Soft** è veloce perchè governata da una importante interazione HOMO-LUMO

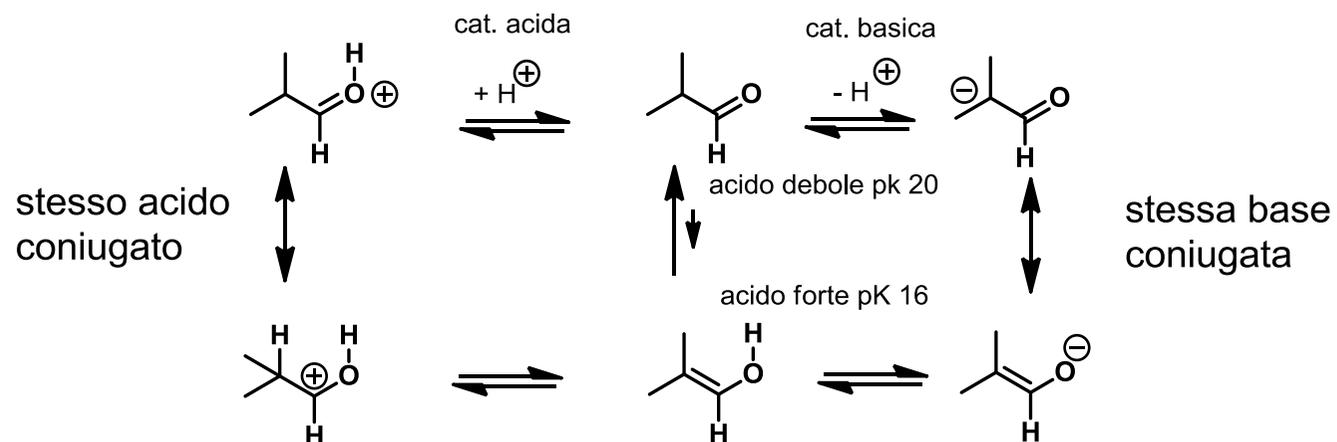
controllo di frontiera

- il secondo termine è piccolo e il terzo è grande

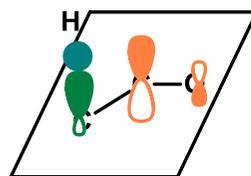
L'interazione **Hard-Soft** è sfavorita perchè sia il secondo che il terzo termine nella Klopman sono piccoli



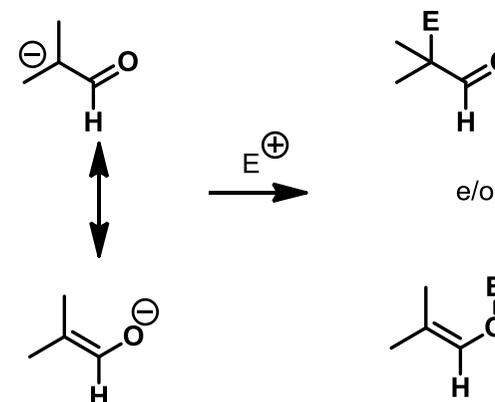
TAUTOMERIA Cheto-enolica



il legame C-H che si rompe **deve** essere ortogonale al piano C-C=O in modo da massimizzare la sovrapposizione σ C-H/ π^* C=O.



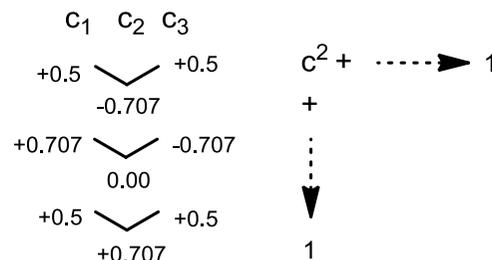
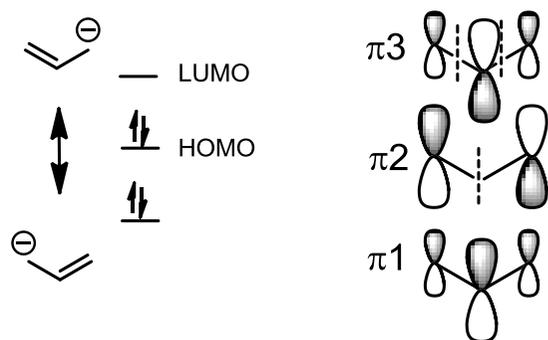
Reattività con elettrofili



l'enolato ha caratteristiche di **Nucleofilo bidentato** sia si analizzino le strutture limiti di risonanza sia

gli Orbitali Molecolari del sistema isoelettronico con il gruppo allilanionico

allilanione

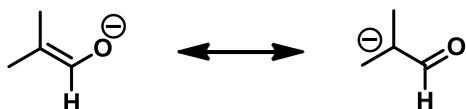


esprime il fatto che in ogni OM vi può essere solo 1 elettrone con lo stesso spin

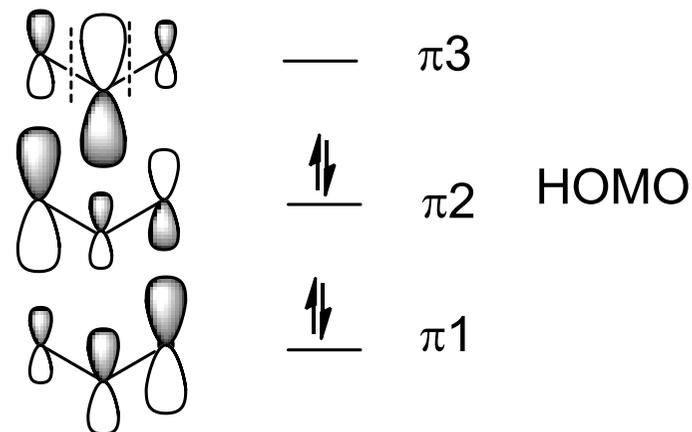
in π_2 il nodo passa per l'atomo centrale pertanto c_2 vale zero

esprime il fatto che su ogni atomo vi può essere solo 1 elettrone con lo stesso spin

anione enolato è isoelettronico con allil anione

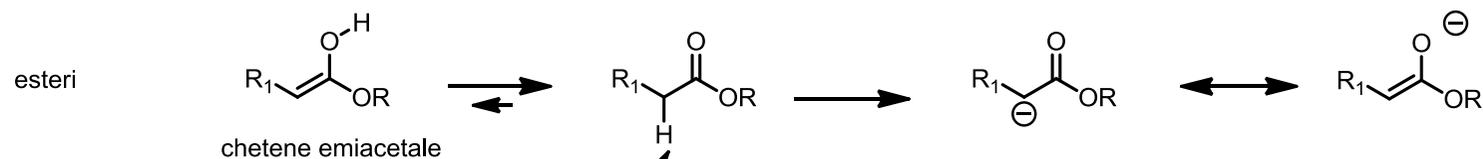
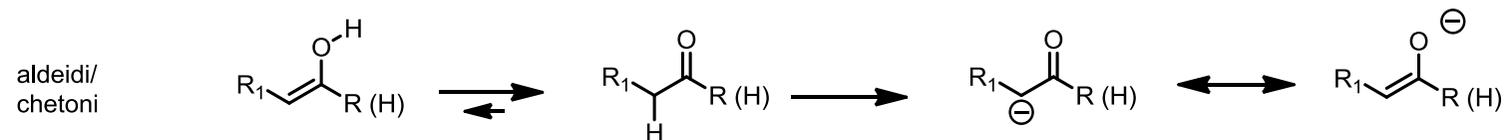


La specie E^+ interagisce più efficacemente su C dove in π_2 il coefficiente è maggiore



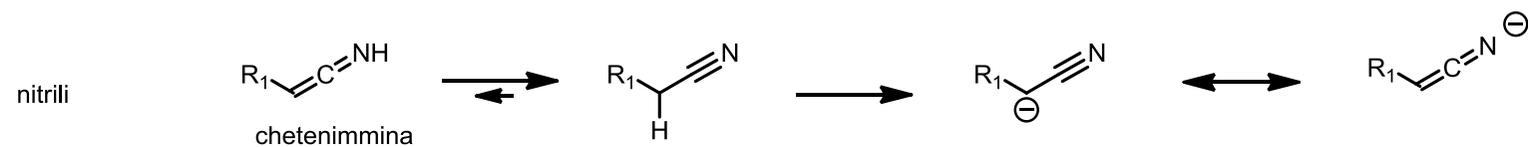
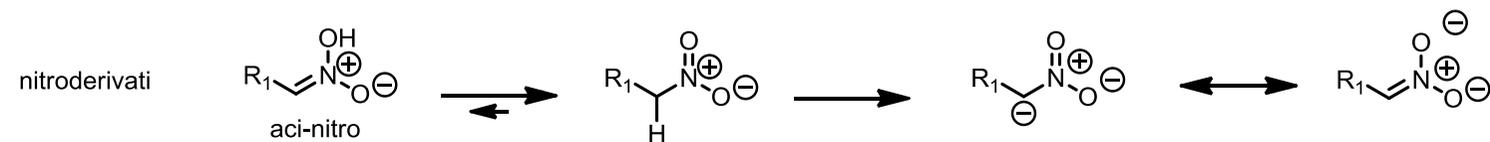
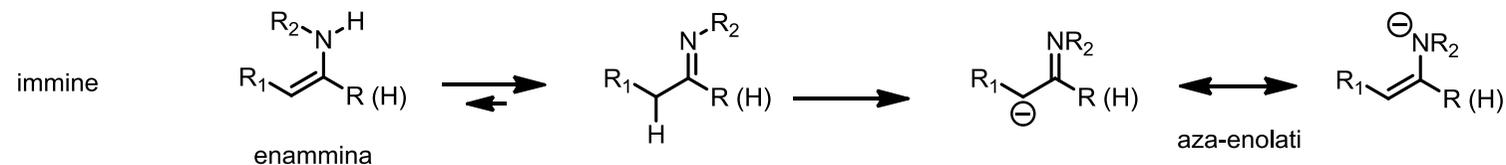
π_1 e π_2 sono occupati da 2+ 2 elettroni pertanto su O vi è densità elettronica massima [somma dei $(c_3)^2$ nei due OM]

tipologie di acidi tautomeri e corrispondenti basi coniugate (enoli/enolati)

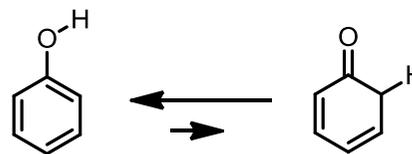


acidi/ammidi ?

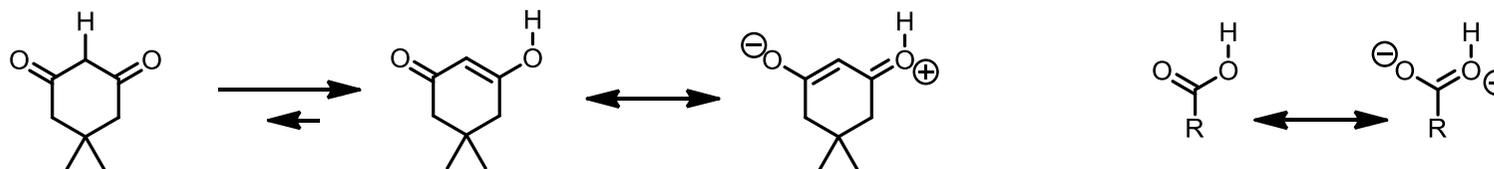
RO^- base ma non HO^- che saponificherebbe



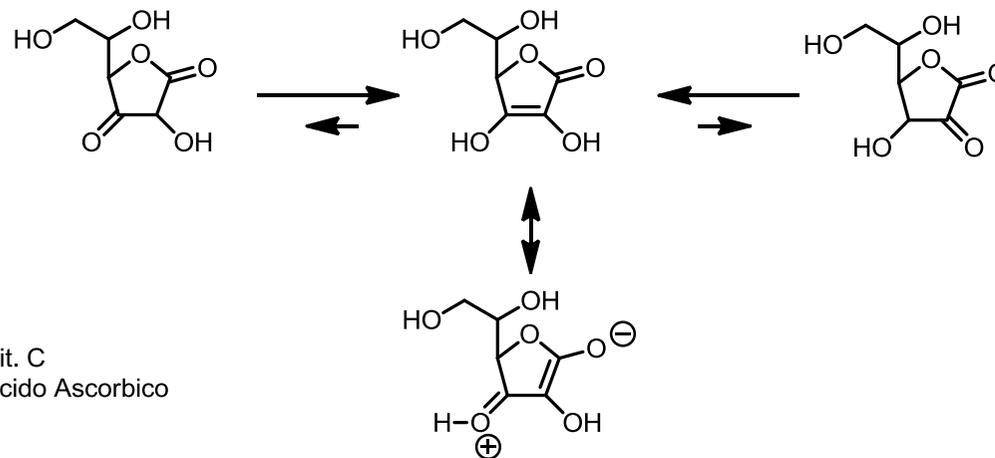
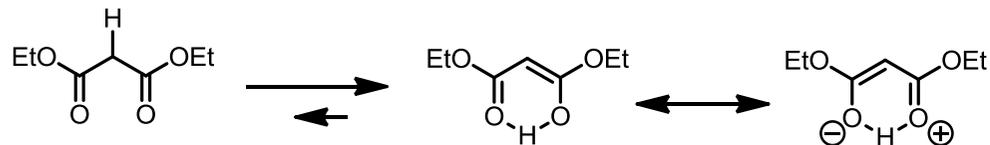
enoli stabili



dimedone



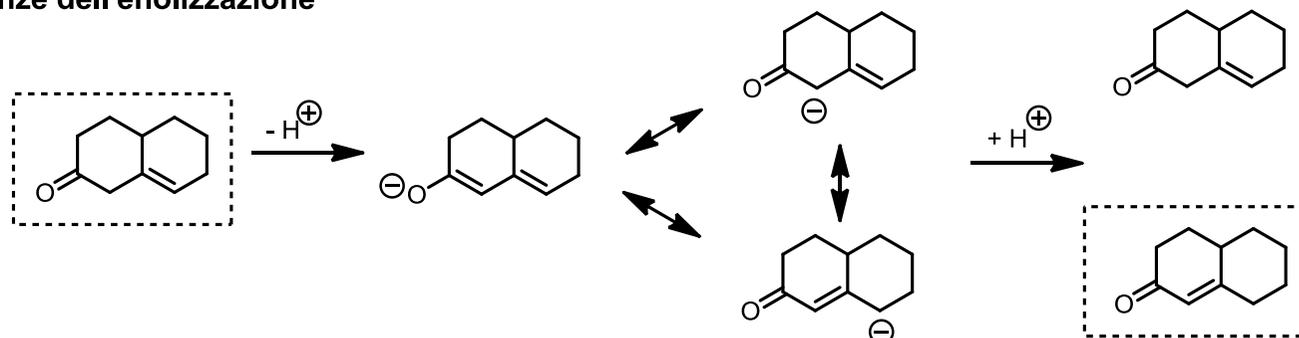
dietil malonato
composti 1,3-dicarbonilici



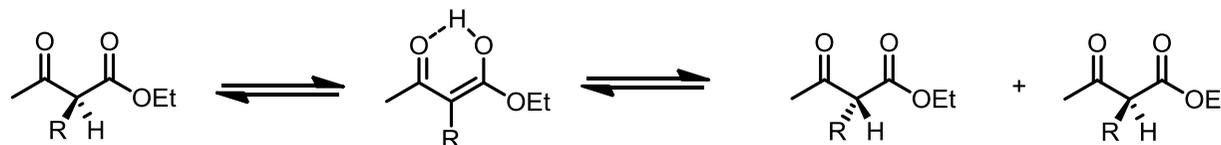
Vit. C
Acido Ascorbico

conseguenze dell'enolizzazione

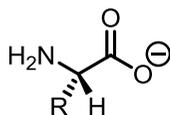
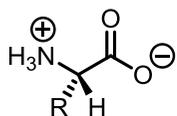
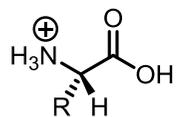
isomerizzazione di enoni
è preferita la coniugazione



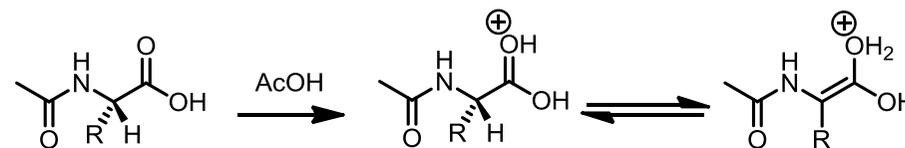
racemizzazione



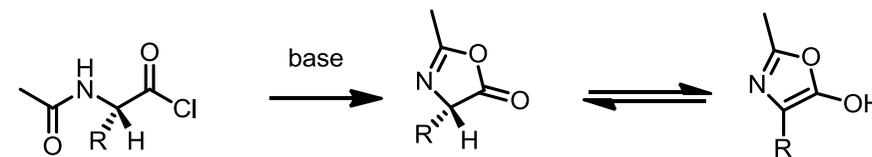
le forme C, Z ed A di un amminoacido sono
configurazionalmente stabili.
C in ambiente acido formerebbe un biscatione.
A in ambiente basico formerebbe un bisanione



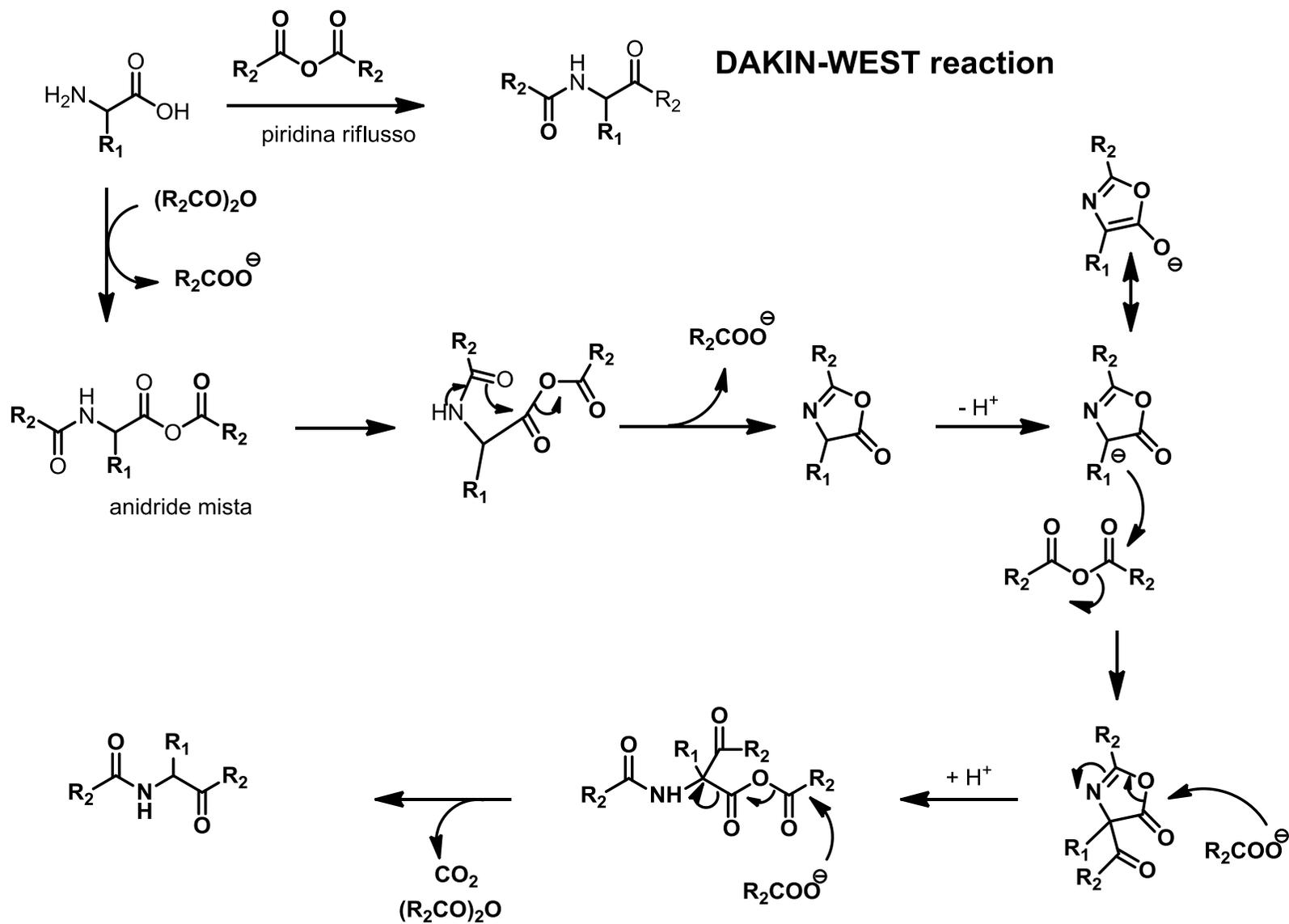
N-acil amminoacidi sono
configurazionalmente instabili
in ambiente acido.

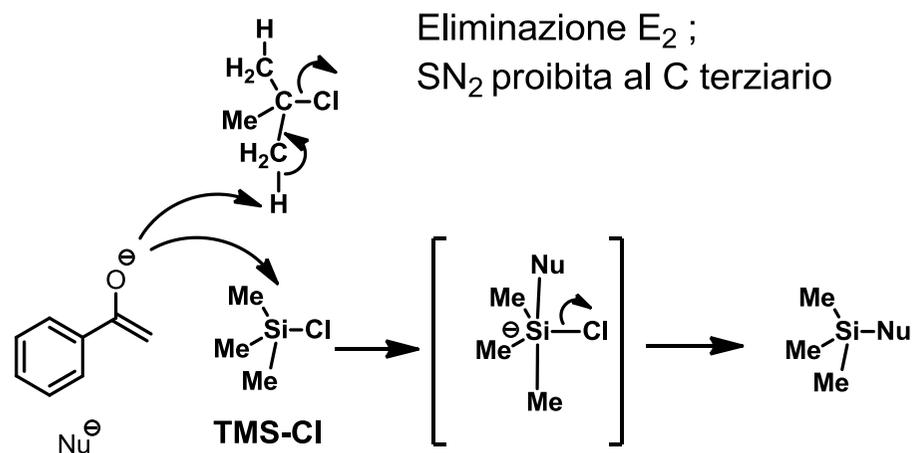


N-acil amminoacilcloruri sono
configurazionalmente instabili
in ambiente basico.



aza-lattone
da evitare in sintesi peptidica





S_N2 al Silicio terziario è possibile, ma meccanismo diverso
intermedio di reazione è un siliconanione

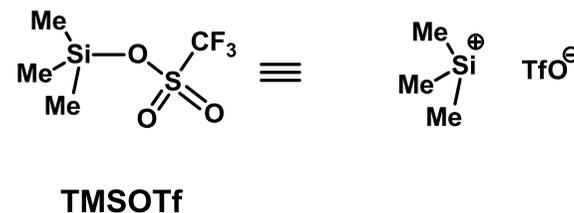
Alogenuri alchili sono elettrofili "soft"

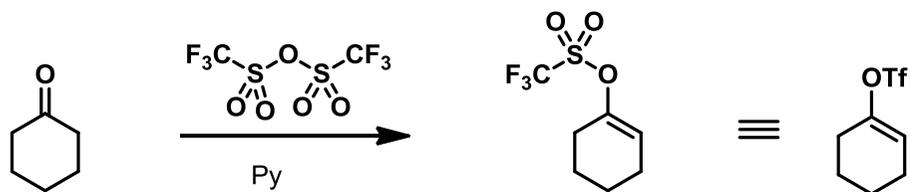
Sililcloruri sono elettrofili "hard"

I migliori nucleofili per il Si sono anioni molto
elettronegativi (F⁻ il migliore)

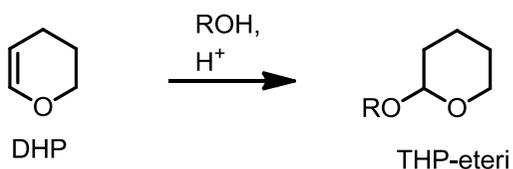
la sostituzione S_N2 al Si è influenzata dalla parziale positività
di questo atomo

il reagente con migliori caratteristiche elettrofiliche al Si
è TMSOTf (10⁹ volte migliore di TMSCl)

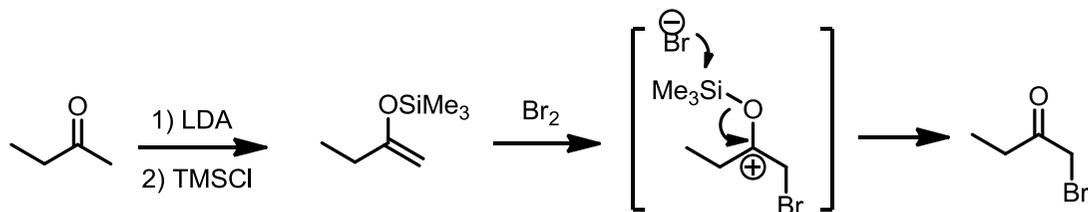




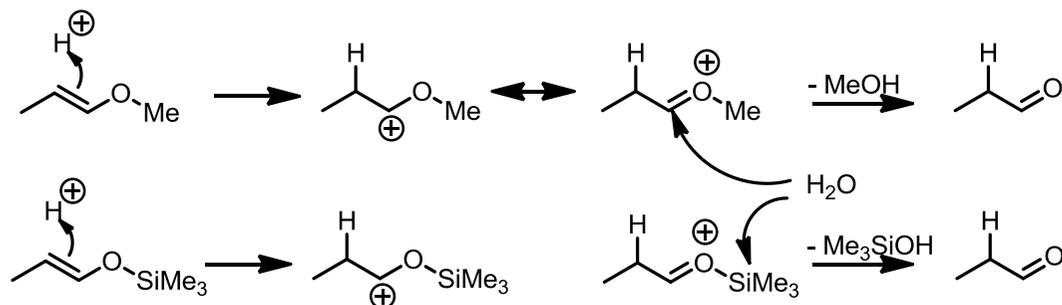
alchenil triflati (pseudoalchenil ioduri)
vedi catalisi Pd(0)



un particolare enoletere usato come
gruppo proteggente gli alcoli

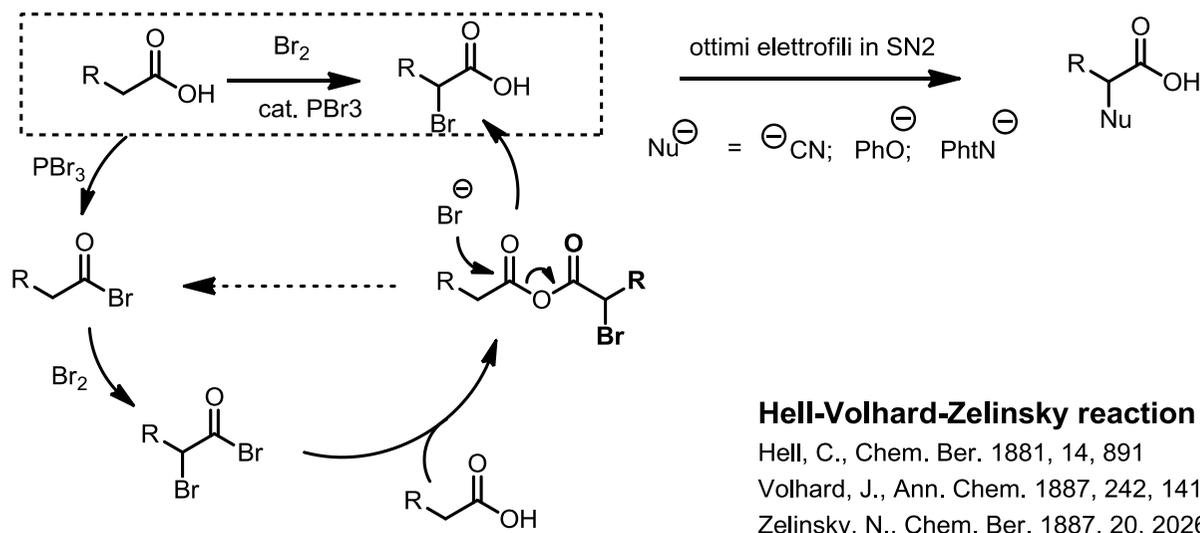
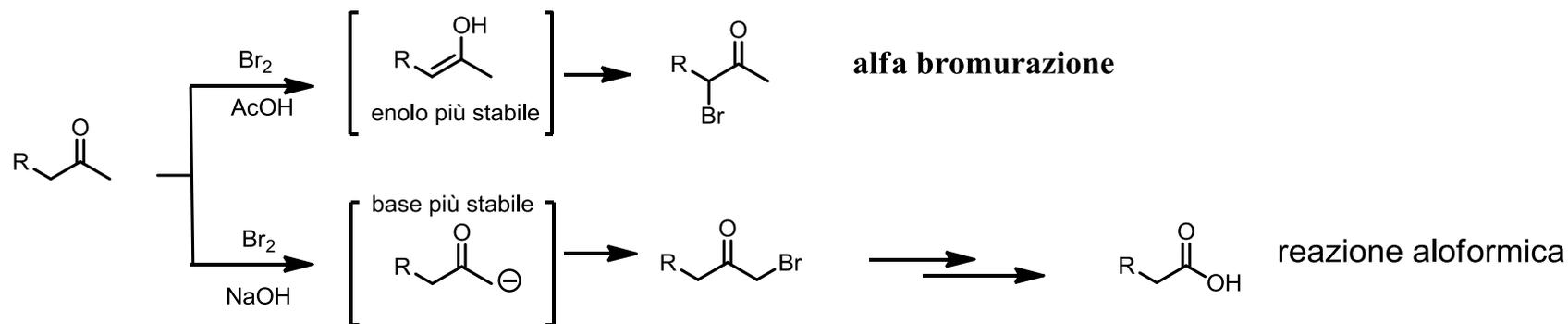


un particolare impiego del sililenoletere



idrolisi di metil e silil enol eteri:
meccanismi a confronto

Enolati: reazioni al C di elettrofili eteroatomici



Carl Magnus von Hell
 8 September 1849 - 11 December 1926
 German, b. Stuttgart, Germany

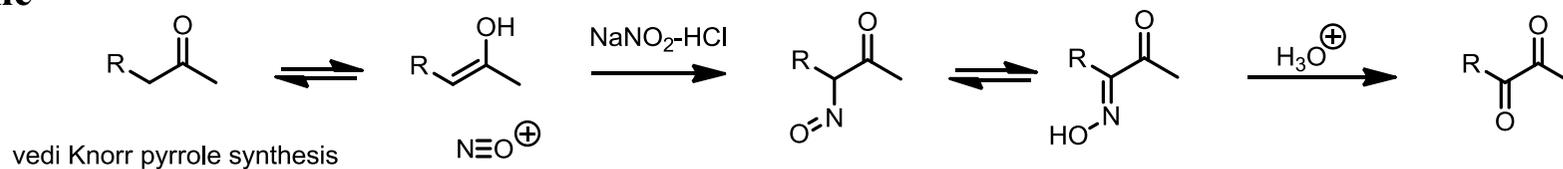
Nicolai (Nikolay Dmitrievich) Zelinsky
 6 February 1861 - 31 July 1953
 Russian, b. Tiraspol, Moldavia

Jacob Volhard
 4 June 1834 - 14 January 1910
 German, b. Darmstadt, Germany

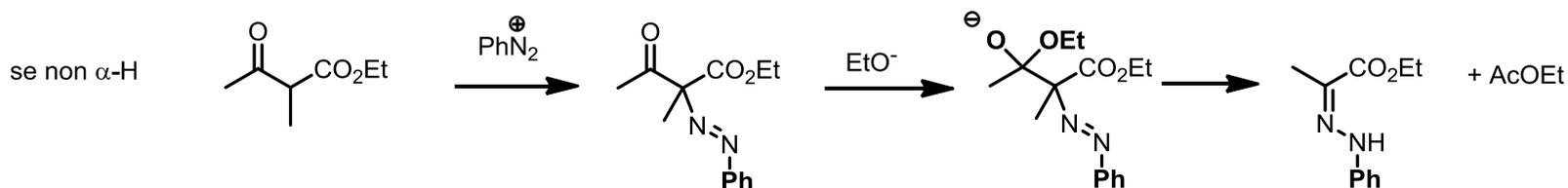
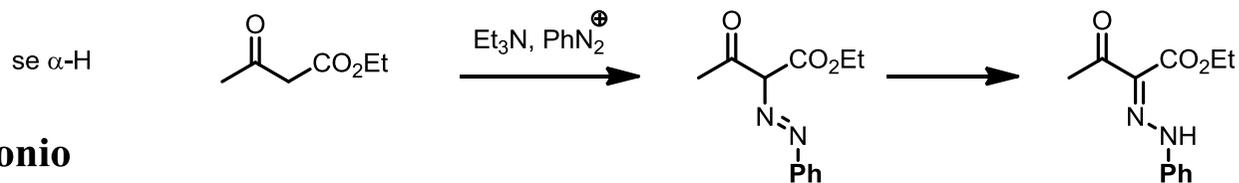
Hell-Volhard-Zelinsky reaction
 Hell, C., Chem. Ber. 1881, 14, 891
 Volhard, J., Ann. Chem. 1887, 242, 141
 Zelinsky, N., Chem. Ber. 1887, 20, 2026

Enolati: reazioni al C di elettrofili eteroatomici

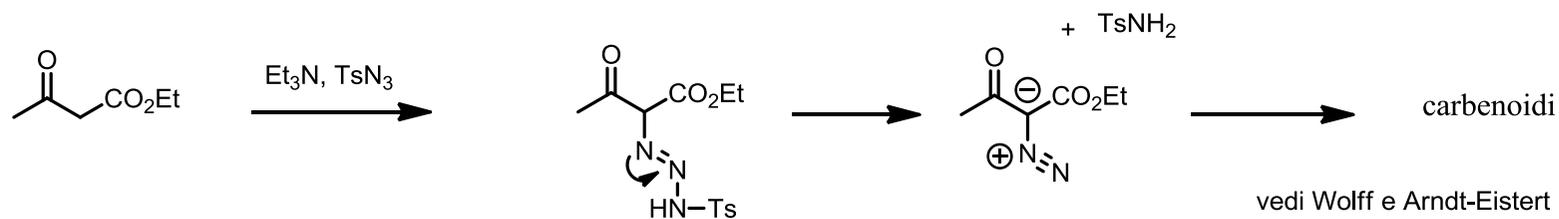
nitrosazione



ioni diazonio

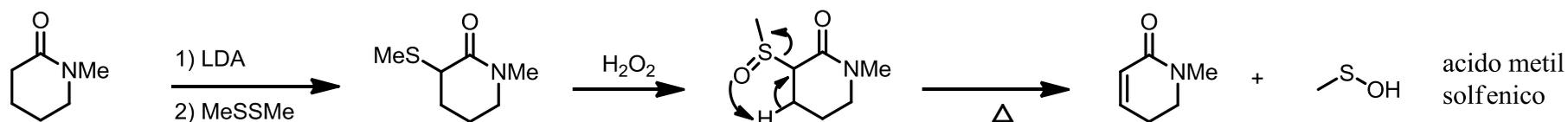


α -diazotazione

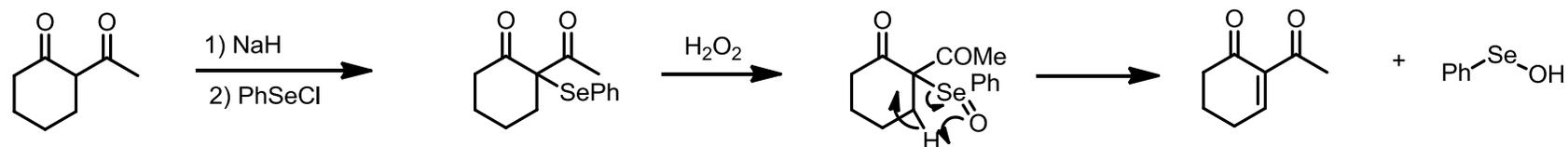


Enolati: reazioni al C di elettrofili eteroatomici

α -sulfenilazione



α -selenilazione



Syn β -eliminazioni
come la Cope

