

Chimica Organica Magistrale

Docente

Paolo Melchiorre

Appunti di lezione

Redattore:

Alessandro Suprani

alessandro.suprani@studio.unibo.it

Indice

I	Teoria	2
1	Chimica Fisica Organica	2
1.1	Termodinamica	2
1.2	Cinetica	3
2	Sn2	4
II	NMR	5
1	Introduzione alla Spettroscopia a Risonanza Magnetica Nucleare (NMR)	5
1.1	Spin Nucleare o Momento Angolare Quantizzato	5
2	Approccio Classico	6
2.1	Il Campo Magnetico	6
3	Regole di Selezione per l’NMR	6
3.1	Previsione del Momento Angolare Nucleare	6
3.2	Sensibilità dell’NMR	7
3.2.1	Tecniche NMR	7
3.3	Fattori Importanti nello Studio di uno Spettro NMR	8
3.3.1	Chemical Shift	8
3.3.2	Il range del chemical shift	10
3.3.3	Integrazione	11
3.3.4	Costanti di accoppiamento	12

Parte I

Teoria

1 Chimica Fisica Organica

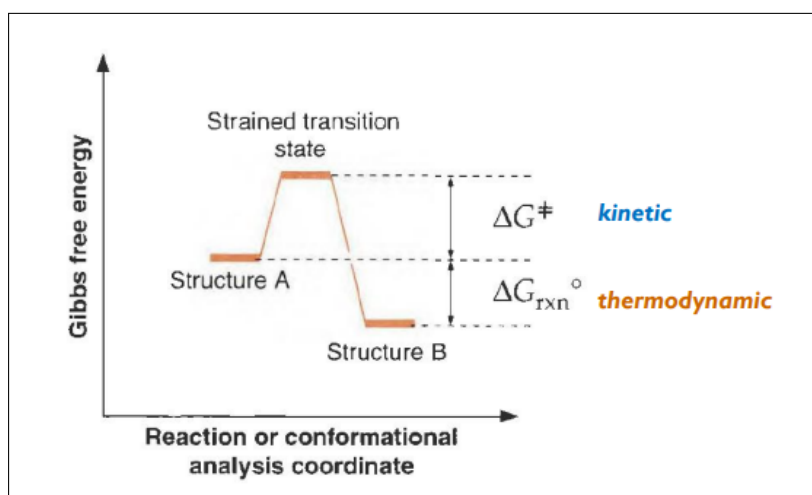
Quando ci si avvicina ad una reazione è importante conoscerne i meccanismi. Nelle reazioni organiche sia fattori cinetici che termodinamici partecipano alla formazione dei prodotti e vanno quindi analizzati e studiati.

La **termodinamica** si occupa dei cambiamenti energetici in una reazione e stabilisce se una reazione è energeticamente favorevole o sfavorevole. Ci aiuta a comprendere la stabilità di reagenti, intermedi e prodotti analizzando fattori come l'entalpia (calore) e l'entropia (disordine).

La termodinamica fornisce informazioni sul **perché** una reazione avviene, indicando se una reazione avverrà spontaneamente in base alla variazione dell'energia libera (**energia libera di Gibbs**).

La **cinetica** si concentra sulla velocità della reazione, compresi i meccanismi di reazione e gli intermedi coinvolti. Ci aiuta a comprendere come le reazioni procedono, l'ordine dei passaggi e l'influenza di fattori come la concentrazione dei reagenti e la temperatura sulla velocità di reazione.

La cinetica fornisce informazioni sul **come** una reazione avviene, aiutandoci a capire il percorso della reazione.



1.1 Termodinamica

Per comprendere la termodinamica della nostra reazione, è fondamentale introdurre il concetto di **Energia Libera di Gibbs**. Questa grandezza si esprime come:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad (1)$$

dove ΔG° , l'energia libera di Gibbs standard, rappresenta la differenza di energia tra due stati. Conoscendo questa differenza di energia, possiamo determinare la composizione dell'equilibrio, cioè la quantità di ciascun componente presente, oppure calcolare la differenza di energia a partire dalla composizione dell'equilibrio.

Il valore di ΔG ci fornisce informazioni sulla **posizione dell'equilibrio**:

$\Delta G < 0$ (Reazione **esoergonica**, il prodotto è favorito)

$\Delta G > 0$ (Reazione **endoergonica**, il reagente è favorito)

$\Delta G = 0$ (La costante di equilibrio è 1, nessuno dei componenti è favorito)

Possiamo manipolare l'equilibrio della reazione secondo le nostre esigenze: se vogliamo ottenere più prodotto, possiamo aumentare la quantità di reagente oppure rimuovere uno dei prodotti. Ciò è in linea con il **principio di Le Chatelier**, che afferma che ogni sistema tende a reagire a una perturbazione esterna riducendone gli effetti.

Reagenti ad alta energia possono comunque esistere per altri fattori, in particolare quello **Entropico**, che può essere visto come una misura del disordine del sistema. Un insieme di composti ha entropia più alta di un composto puro, e quindi tutte le specie saranno presenti contemporaneamente per massimizzare l'entropia. Altro fattore importante da considerare è il fattore **Entalpico**. L'**entalpia** H è una misura del calore, e la variazione di entalpia, ΔH , in una reazione chimica corrisponde al calore rilasciato o assorbito durante quella reazione.

Le reazioni che rilasciano calore sono dette **esotermiche** e hanno un ΔH negativo; le reazioni che assorbono calore sono dette **endotermiche** e hanno un ΔH positivo.

Poiché rompere i legami richiede energia e formare nuovi legami libera energia, la variazione di entalpia fornisce un'indicazione se i prodotti abbiano legami più stabili rispetto ai materiali di partenza.

$$\Delta H = \sum H_{\text{legami rotti}} - \sum H_{\text{legami formati}}$$

L'energia libera di Gibbs, l'entalpia e l'entropia sono legate dalla seguente equazione:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \Delta H < 0 & \quad (\text{Esotermico}) \\ \Delta H > 0 & \quad (\text{Endotermico}) \\ \Delta G < 0 & \quad (\text{Esoergonico}) \\ \Delta G > 0 & \quad (\text{Endoergonico}) \end{aligned}$$

Combinando le equazioni 1 e 2, otteniamo:

$$\ln K = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + \frac{\Delta S^\circ}{R}$$

Da questa espressione si deduce che è il termine **entalpico** a determinare come la costante di equilibrio K varia in funzione della temperatura. In particolare:

- In una reazione **esotermica**, un aumento della temperatura comporta una diminuzione di K .
- In una reazione **endotermica**, un aumento della temperatura comporta un aumento di K .

1.2 Cinetica

La **cinetica** studia la velocità con cui avvengono le reazioni. Un reagente è definito **cineticamente stabile** quando, pur essendo i prodotti termodinamicamente più stabili, la **barriera energetica** per la trasformazione è troppo elevata affinché la reazione possa avvenire spontaneamente. Per superare questa barriera, è necessaria una certa quantità di energia, che può essere fornita, ad esempio, sotto forma di calore (aumento della temperatura).

Il **complesso attivato** o stato di transizione (**TS**) viene indicato con una doppia parentesi quadra e una doppia daga †. Se nella reazione è presente un **intermedio**, questo deve essere rappresentato sul grafico energia/coordinata di reazione, evidenziando che ogni intermedio ha la sua specifica barriera energetica. Ogni "sub-reazione" all'interno del processo complessivo ha i suoi propri parametri cinetici e termodinamici. Transition State e intermedio **NON** sono sinonimi

- Il **Transition State** è la forma a energia massima che le molecole devono attraversare per passare dai reagenti ai prodotti. **NON** può essere isolato in nessun modo.
- L' **Intermedio di reazione** rappresenta un punto stabile che esiste per un periodo finito (anche se spesso breve). Gli intermedi hanno una vita finita e, in teoria, possono essere isolati.

Tra i modelli utilizzati per descrivere la velocità di reazione, spicca l'equazione di **Arrhenius**:

$$K = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (3)$$

dove K è la costante di velocità, A è il fattore pre-esponenziale, E_a è l'energia di attivazione, R è la costante dei gas e T la temperatura assoluta.

Un altro importante strumento è l'**equazione cinetica**, che esprime la dipendenza della velocità di reazione dalla concentrazione dei reagenti:

$$\text{Velocità} = K[A]^m[B]^n[C]^p \quad (4)$$

dove m , n , e p sono gli ordini parziali di reazione per ciascun reagente.

La **velocità di reazione** è determinata dal **rate-limiting step**, ovvero il passaggio che richiede la quantità di energia più alta all'interno del meccanismo di reazione. È questo step a rappresentare il "collo di bottiglia" cinetico che regola la velocità complessiva della reazione.

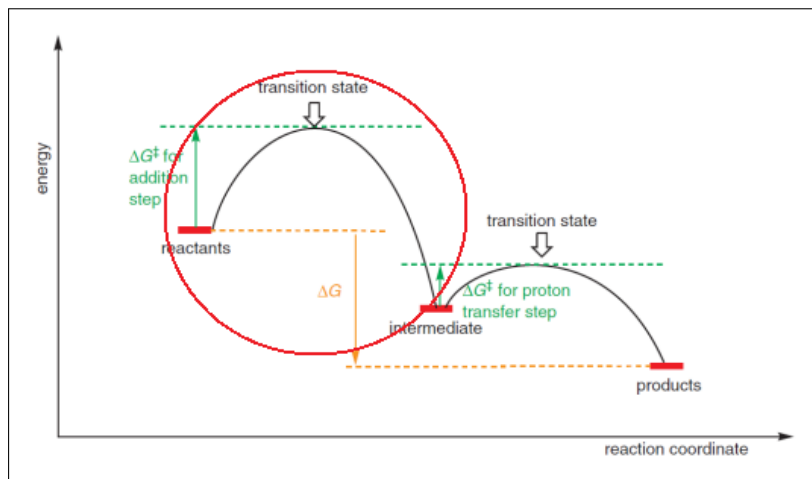


Figura 1: Diagramma delle energie della riduzione di 3,3-dimetilbutan-2-one da parte di NaBH_4 , cerchiato in rosso si trova il rate-limiting step.

1.3 Distinzione tra Reazioni SN1 e SN2

Per determinare se una reazione sia di tipo **SN2** o **SN1**, possiamo utilizzare diverse tecniche di analisi. Una delle metodologie è l'analisi stereochimica.

Le reazioni **SN2** sono stereospecifiche; pertanto, in queste reazioni, si verifica sempre un'inversione del centro chirale. Questo può essere osservato mediante l'arricchimento di un enantiomero del reagente, verificando che il prodotto ottenuto sia l'altro enantiomero (ad esempio, da R a S o viceversa).

Un altro metodo da considerare è la costante di equilibrio (K). In una reazione **SN2**, la costante dipende da entrambi i reagenti, mentre nella reazione **SN1**, la costante non presenta la stessa dipendenza.

È inoltre possibile utilizzare un sostituito differente. Nella reazione **SN2**, la reazione avviene in un solo step e quindi ci sarà un attacco non preferenziale. Al contrario, nella reazione **SN1**, l'intermedio risulta poco legato al reagente originario poiché il nuovo sostituito è più reattivo (scelto appositamente per questa caratteristica). Questo è particolarmente rilevante quando il **rate limiting step** è il primo step in quanto l'inserimento dei reagenti risulta più semplice.

Parte II

NMR

1 Introduzione alla Spettroscopia a Risonanza Magnetica Nucleare (NMR)

L'origine teorica della spettroscopia a risonanza magnetica nucleare (NMR) risale all'esperimento di Stern-Gerlach (**Figura 2**), in cui un fascio di atomi di argento veniva fatto passare attraverso un campo magnetico disomogeneo. Secondo la fisica classica, ci si aspettava di osservare una singola fascia sul rivelatore. Tuttavia, gli atomi si concentravano in due punti distinti, suggerendo che ogni atomo possiede un momento angolare quantizzato.

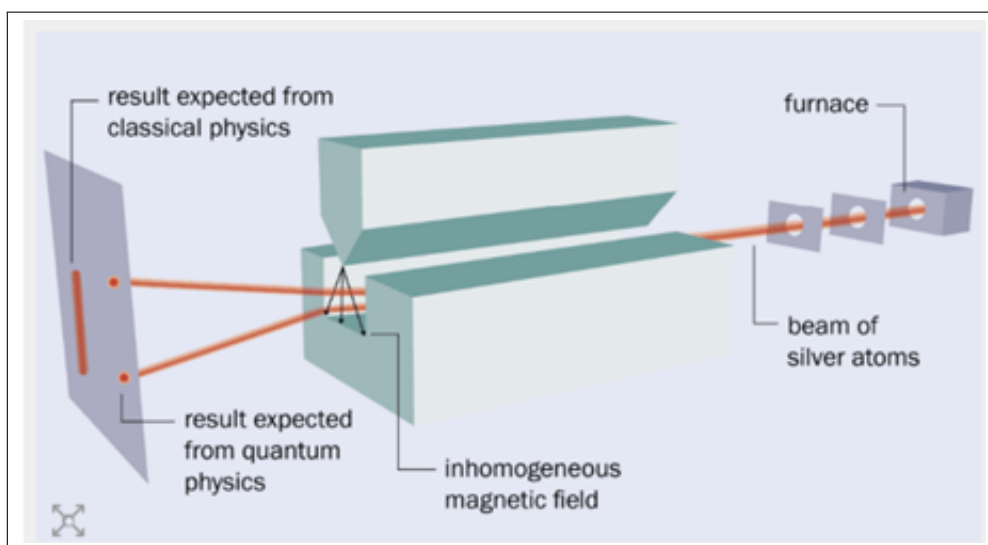


Figura 2: Rappresentazione schematica dell'esperimento di Stern-Gerlach

1.1 Spin Nucleare o Momento Angolare Quantizzato

I nuclei degli atomi possono possedere due tipi di spin nucleari (I): 0 o multipli di $1/2$, fino a un massimo sperimentale di $7/2$. I nuclei con $I = 0$ sono invisibili all'NMR e quindi non sono di interesse. Se lo spin nucleare è diverso da 0, i nuclei, quando posti in un campo magnetico **STATICO**, assumeranno $2I + 1$ orientazioni differenti all'interno del campo. Per $I = \frac{1}{2}$, è possibile considerare i nuclei con un approccio semplificato, che sarà trattato in dettaglio.

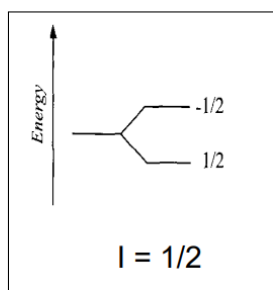


Figura 3: Stati possibili per un nucleo di spin $\frac{1}{2}$: $\frac{1}{2} = \alpha$, $-\frac{1}{2} = \beta$

2 Approccio Classico

2.1 Il Campo Magnetico

Quando un campo magnetico viene applicato agli atomi, essi si orientano in modo tale da avere tutti la stessa direzione ma verso opposto, come illustrato nella **Figura 4**.

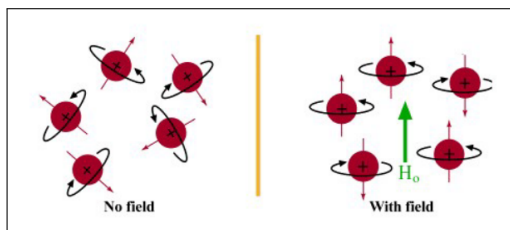


Figura 4: Disposizione dei nuclei degli atomi in presenza e assenza di un campo magnetico

A seconda dell'orientazione dello spin, gli stati dei nuclei vengono classificati in:

- α : stato a energia più bassa (convenzionalmente positivo), chiamato anche **Parallelo**.
- β : stato a energia più alta (convenzionalmente negativo), chiamato anche **Antiparallelo**.

La differenza di energia tra α e β è data dalla seguente formula:

$$\Delta E = \frac{\gamma \cdot h \cdot B_0}{2\pi}$$

dove:

- γ è il rapporto giromagnetico (tipico di ogni nucleo; isotopi diversi hanno valori di γ differenti) e si misura in $\text{rad}/(\text{s} \cdot \text{T})$.
- B_0 è il campo magnetico (misurato in Tesla, T).
- h è la costante di Planck.

Fissato il campo magnetico B_0 (determinato dal magnete dell'NMR), e considerando che $h/(2\pi)$ è una costante derivante dalla trattazione quantomeccanica, la differenza di energia ΔE dipende principalmente da γ . I calcoli mostrano che ΔE è molto piccola (ordine di J/mol). Utilizzando la legge di Boltzmann:

$$\frac{N_\beta}{N_\alpha} = e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}}$$

si comprende che la distribuzione degli spin è approssimativamente 50-50, con una popolazione leggermente superiore nello stato a energia più bassa α

3 Regole di Selezione per l'NMR

3.1 Previsione del Momento Angolare Nucleare

È possibile predire lo spin nucleare (I) per ogni atomo considerando il numero di massa, protoni e neutroni.

- **Nuclei con massa pari:**
 - Numero di protoni e neutroni pari: $I = 0$ e sono invisibili all'NMR (es. ^{12}C).
 - Numero di protoni dispari e neutroni pari: I intero positivo maggiore di 0, utili per gli spettri in trasformata di Fourier (es. ^2H).
- **Nuclei con massa dispari:**
 - Numero di protoni dispari e neutroni pari: $I = \frac{1}{2}$ e multipli (es. ^1H).
 - Numero di protoni pari e neutroni dispari: $I = \frac{1}{2}$ e multipli (es. ^{13}C).

Per gli atomi più comuni in chimica organica:

- Idrogeno:
 - ^1H : si manifesta ad alte frequenze con linee ben definite.
 - Deuterio (^2H): presenta linee larghe a causa del momento di quadrupolo.
- Carbonio:
 - ^{12}C : invisibile ($I = 0$).
 - ^{13}C : $I = \frac{1}{2}$, linee ben visibili con frequenza circa un quarto di quella dell' ^1H .
- Azoto:
 - ^{14}N : difficoltoso da analizzare a meno che non presenti alta simmetria.
 - ^{15}N : utilizzabile.
- Ossigeno:
 - ^{16}O e ^{17}O : non utilizzabili.
- Fluoro (^{19}F): $I = \frac{1}{2}$, linee strette, frequenza alta e crescente utilizzo in ambito farmaceutico.

3.2 Sensibilità dell'NMR

L'intensità del segnale NMR è proporzionale a:

$$N \cdot \gamma^{1.5} \cdot B_0^{1.5} \sqrt{NS}$$

dove N è il numero di nuclei.

3.2.1 Tecniche NMR

Esistono due principali tecniche NMR:

- **Tecnica ad Onda Continua:** La tecnica NMR a onda continua prevede l'applicazione di un campo magnetico costante mentre si scansionano progressivamente tutte le frequenze radio una per una. Man mano che la frequenza dell'onda radio viene fatta variare, si rileva l'assorbimento di energia da parte dei nuclei (Il termine "risonanza" si riferisce al fatto che i nuclei oscillano tra questi due stati quando l'energia assorbita è esattamente uguale alla differenza tra i livelli di energia (ΔE)). Questo metodo richiede molto tempo poiché è necessario passare attraverso l'intero spettro di frequenze per ottenere il segnale completo. L'intensità del segnale è proporzionale al numero di nuclei coinvolti e alla potenza del campo magnetico. Sebbene accurata, questa tecnica è meno efficiente rispetto alla NMR in trasformata di Fourier, poiché la raccolta dei dati è più lenta.
- **Tecnica in Trasformata di Fourier (FT-NMR):** I nuclei vengono eccitati simultaneamente tramite un impulso di radiofrequenza a banda larga. Dopo l'eccitazione, i nuclei tornano allo stato di equilibrio emettendo radiofrequenze pari a ΔE . Questo decadimento del segnale, chiamato rilassamento, viene rilevato e successivamente trasformato tramite una trasformata di Fourier per ottenere lo spettro NMR. Questa operazione rapida può essere ripetuta numerose volte, e gli spettri sommati per ridurre il rumore. In questo caso, NS rappresenta il numero di scansioni (o spettri). È inoltre possibile programmare gli impulsi radio (RF) sequenziandoli, ma ciò è gestito dall'elettronica tramite software specializzato come l'*NMR Sequence*.

Una volta ottenuto il segnale elettrico dal decadimento dei nuclei (FID) in funzione del tempo, la trasformata di Fourier lo trasforma in un grafico in funzione della frequenza (s^{-1}), come mostrato nella **Figura 6**.

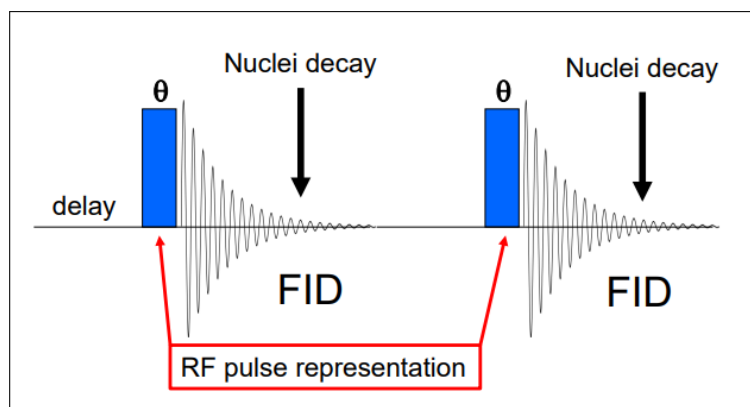


Figura 5: Rappresentazione di una Pulse Sequence in NMR

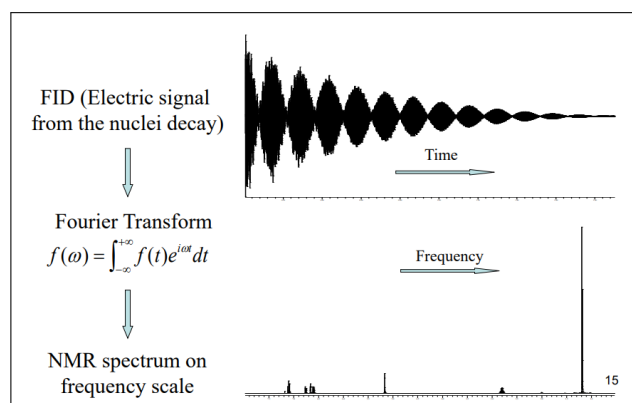


Figura 6: Algoritmo di gestione di uno FT-NMR

3.3 Fattori Importanti nello Studio di uno Spettro NMR

3.3.1 Chemical Shift

Il chemical shift deriva dalla presenza degli elettroni attorno al nucleo. Gli elettroni, essendo carichi negativamente, generano un campo magnetico attorno al nucleo che contrasta il campo magnetico generato dal magnete dell'NMR. Questo fenomeno è noto come **schermatura nucleare** (maggiore è la nuvola elettronica, maggiore è l'effetto di schermatura, e quindi minore è la frequenza di rilevazione). Sebbene la variazione di energia sia relativamente piccola (massime poche decine di kHz) come mostrato in **Figura 7**, grazie all'elevata sensibilità dell'NMR, questo fattore risulta **essenziale** per distinguere i segnali. Pertanto, si introduce il parametro del chemical shift δ nell'equazione di ΔE :

$$\Delta E = \frac{\gamma \cdot h \cdot B_0 \cdot (1 - \delta)}{2\pi}$$

il chemical shift, essendo una frazione di frequenze, risulta essere adimensionale

$$\delta = \frac{400.000.200 - 400.000.000}{400.000.000} \cdot 10^6 = 0.5 \text{ ppm}$$

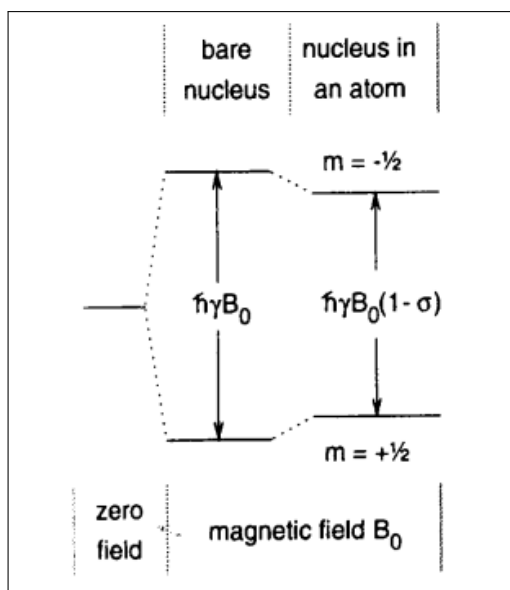


Figura 7: Effetto della schermatura degli elettroni

Ci sono due problemi principali: primo, non è possibile realizzare un magnete con una precisione di una parte per miliardo (la precisione del campo magnetico di un magnete per NMR arriva al massimo a pochi decimali). Secondo, è impossibile creare due magneti identici, poiché anche se possiedono lo stesso campo magnetico nominale, non avranno esattamente le stesse frequenze. Addirittura, se spegniamo e riaccendiamo un magnete, potrebbero verificarsi **piccole variazioni** nel campo. Per risolvere questi problemi, si utilizza uno **standard interno**: il **tetrametilsilano (TMS)**. Il TMS è scelto perché è un composto *inerte, volatile* e fornisce un **segnale molto intenso** grazie ai suoi **12 protoni equivalenti** e **4 atomi di carbonio equivalenti**. Inoltre, il suo segnale è definito a **0 ppm**, che si trova (*schermato*) sia negli spettri ^1H che ^{13}C NMR, grazie alla **bassa elettronegatività** del silicio.

Per capire a che distanza il picco si trova rispetto al riferimento si prende il picco, lo si paragona rispetto al segnale del TMS e si divide per i MHz dello strumento impiegato. Nell'esempio riportato in **Figura 8** le scritte nere utilizzano uno NMR a 100MHz, mentre quelle rosse uno a 400MHz. Bisogna tenere a mente che maggiore il campo magnetico applicato e maggiore è la distanza dei picchi tra loro in maniera relativa ma non quella assoluta (nell'esempio in **Figura 8**, la distanza è sempre 7.22ppm indipendentemente dal campo magnetico applicato)

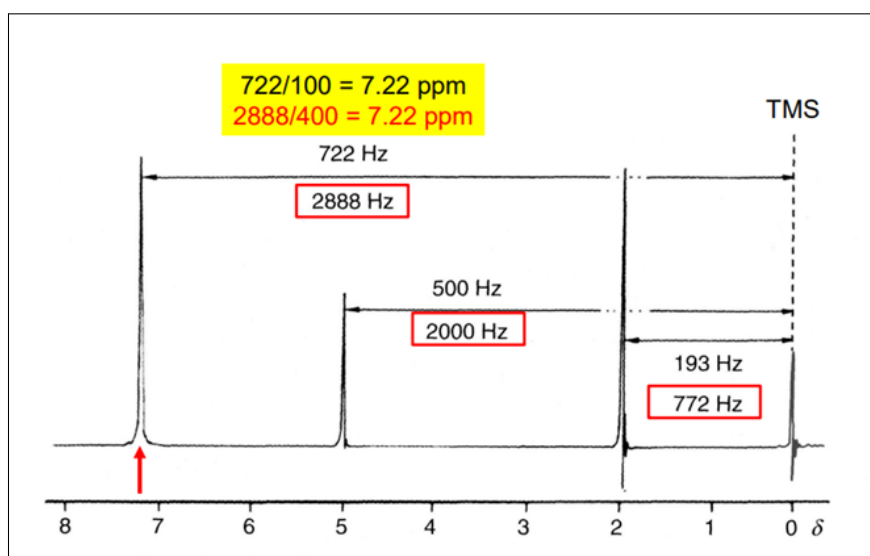
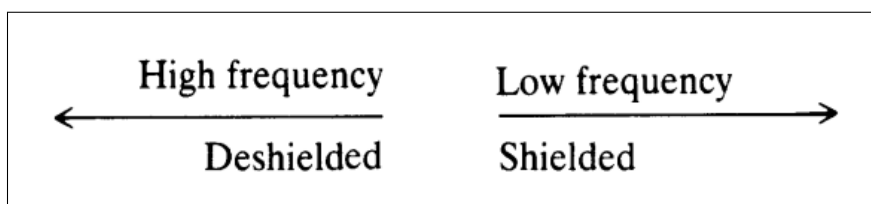
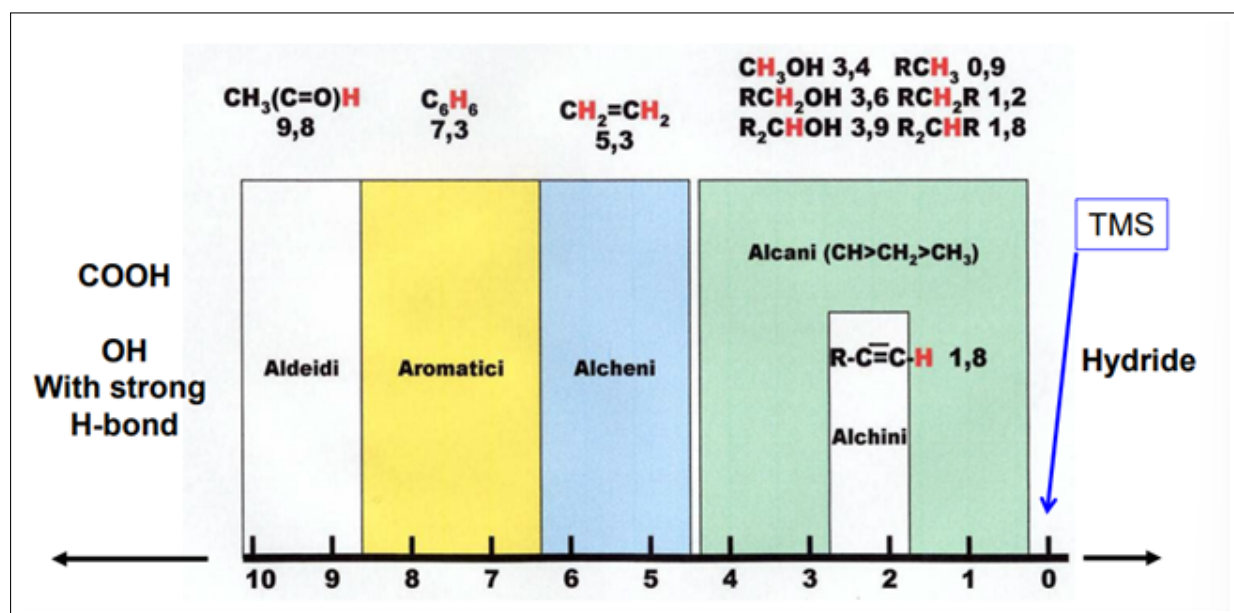


Figura 8: Esempio di calcolo della distanza riferimento-campione

I segnali dell’NMR si definiscono schermati o non schermati: gli schermati sono riportati a destra e sono legati ad atomi a bassa elettronegatività (come appunto il TMS). I segnali NON schermati stanno a sinistra e troviamo protoni legati ad atomi elettronegativi come aldeidi (il carbonile ha un carattere fortemente elettronegativo).

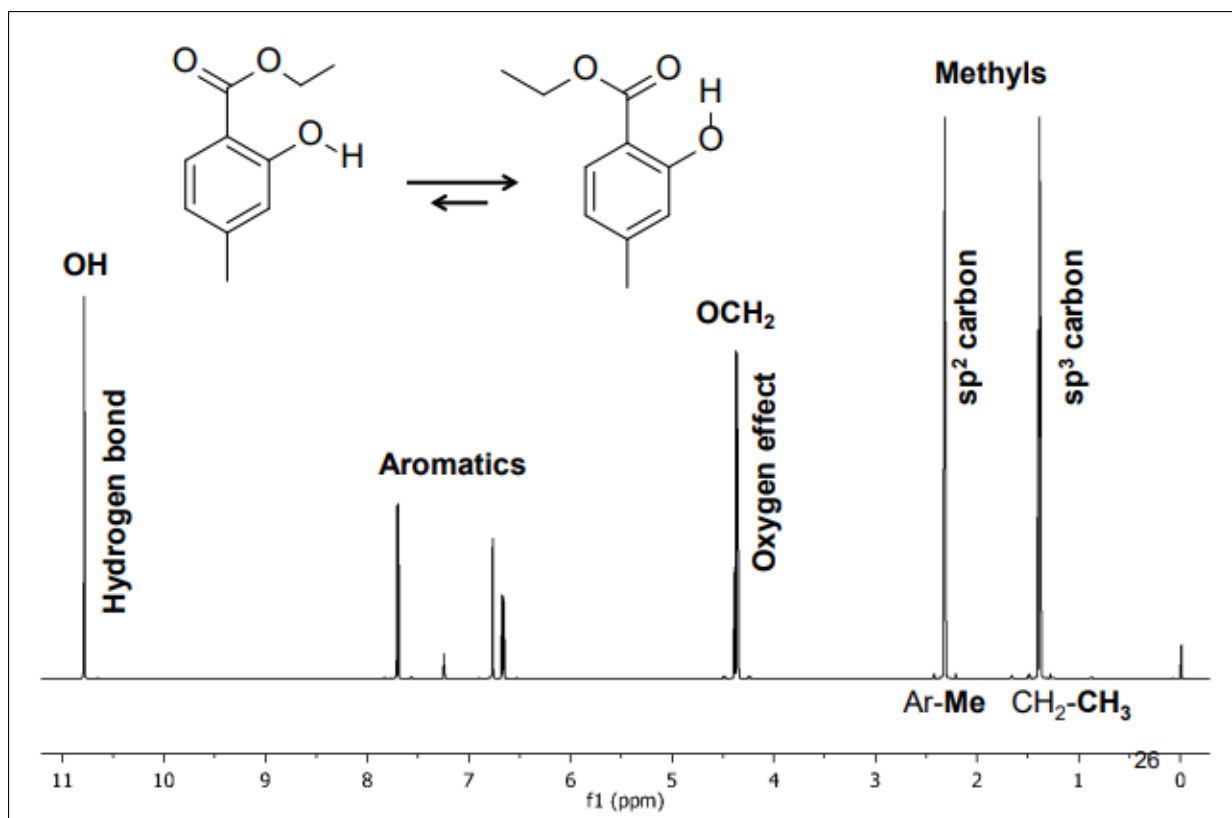


3.3.2 Il range del chemical shift



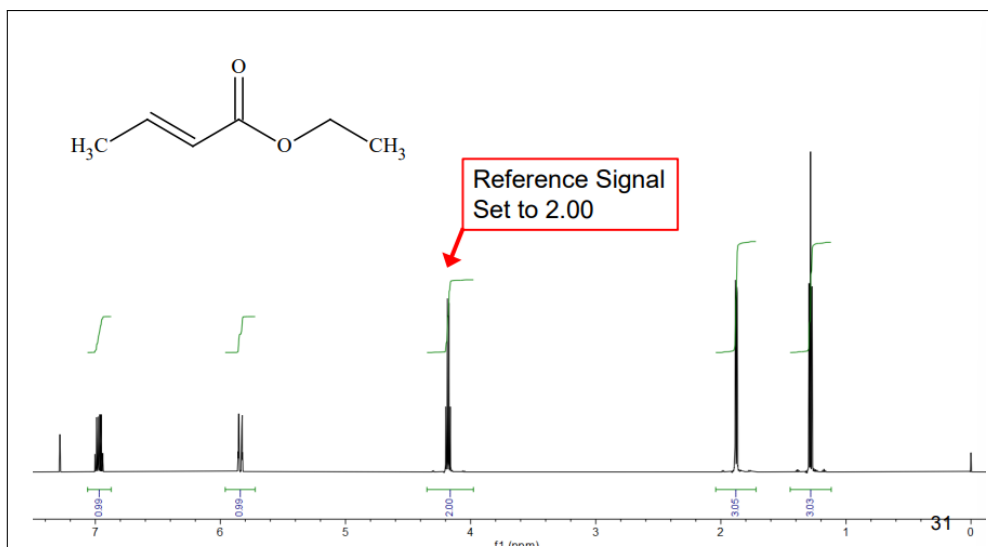
Si può notare come nonostante la maggiore elettronegatività degli alchini rispetto agli alcheni, i primi si ritrovano in una stretta fascia insieme agli alcani in quanto il doppio sistema π greco impone agli elettroni di muoversi molto e di conseguenza il carattere elettronegativo non basta, difatto bisogna tenere in considerazione più parametri della sola elettronegatività come

- **Elettronegatività:** se un idrogeno è legato ad un carbonio con nucleo elettronegativo, l'idrogeno risulterà descherato.
- **Ibridizzazione dei carboni:** un carbonio sp^2 è più elettronegativo di un carbonio sp^3 e quindi idrogeni vinilici e aromatici sono descherati
- **Effetti coniugati:** bisogna identificare le diverse forme di risonanza e capire quale è la più stabile per capire la posizione più comune assunta dagli idrogeni
- **Effetti conformazionali:** senza una struttura 3D ottimizzata non è possibile fare una assunzione corretta
- **Solvente utilizzato:** dato che i nuclei di idrogeno solo facilmente attaccabile dal solvente bisogna tenere in conto quale solvente si sta utilizzando.



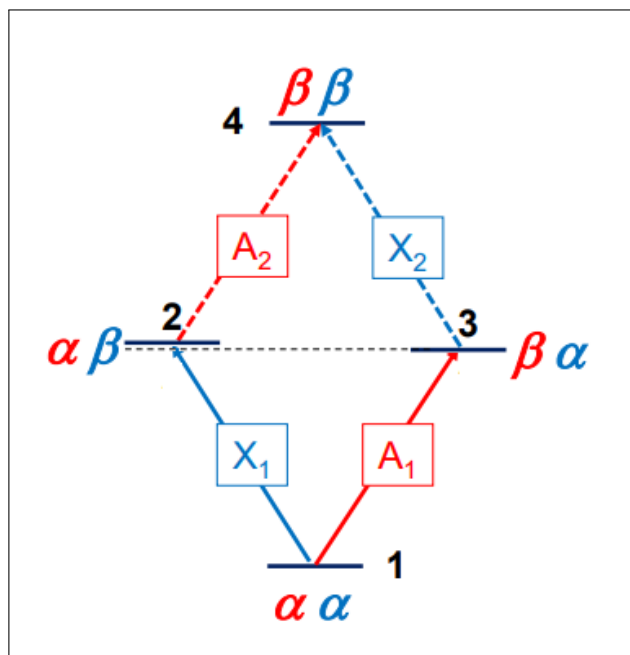
3.3.3 Integrazione

Lo spettrometro misura l'area dei segnali tramite integrazione numerica, rappresentando il numero relativo di atomi di idrogeno nella molecola. Per ottenere il numero di protoni per ogni segnale, è necessario confrontare gli integrali con un segnale di riferimento scelto. Tuttavia, la precisione degli integrali dipende dal tempo di rilassamento T_1 : se i valori di T_1 differiscono troppo tra i segnali, gli integrali risultano inaffidabili. La regione da integrare deve essere scelta dall'utente, così come la scelta del segnale di riferimento. Tutti gli integrali forniti dallo spettrometro sono relativi al segnale di riferimento.



3.3.4 Costanti di accoppiamento

Le costanti di accoppiamento nascono dalla sovrapposizione degli orbitali di legame molecolari. La loro forza dipende dalla distanza, **in termini di numero di legami**, tra i nuclei.



Quando due nuclei sono accoppiati, i loro stati di spin influenzano l'energia complessiva del sistema. Ogni nucleo può trovarsi in uno dei due stati di spin (α o β) e l'interazione tra i due crea più livelli energetici distinti.

Questo accoppiamento porta alla separazione dei livelli energetici che, nel caso di due nuclei accoppiati, dà origine a 4 diverse possibili transizioni di spin. Queste transizioni si osservano come picchi distinti nello spettro NMR, la cui distanza dipende dalla forza dell'accoppiamento (costante J). Si dice allora che i nuclei sono accoppiati. La costante di accoppiamento è uguale per entrambi i segnali poichè tutte le combinazioni di spin sono circa equamente popolate. Le costanti di accoppiamento si misurano in Hz. La scrittura convenzionale delle costanti di accoppiamento è la seguente:

$$^x J_{y-z}$$

x = distanza tra i nuclei (in termini di legami)
 y = primo nucleo attivo (in genere il più pesante)
 z = secondo nucleo attivo

La J senza nulla vuol dire costante di accoppiamento H-H a distanza di 3 legami:

$$^3 J_{H-H} = J$$

Le costanti di accoppiamento nello spettro 1H sono **SEMPRE** minori o uguali a 20. Se troviamo valori superiori abbiamo la **CERTEZZA** di un errore strumentale. Le 3J dipendono dall'angolo diedro (angolo su uno spazio tridimensionale) secondo l'equazione di Karplus:

$$^3J = A + B\cos\phi + C\cos2\phi$$

Di conseguenza, J distanti meno di 0,5 Hz vengono raggruppati in un unico picco. Grazie alla loro dipendenza dall'angolo diedro e alla proporzionalità inversa alla distanza, le costanti di accoppiamento sono particolarmente utili per distinguere gli isomeri E e Z degli alcheni e capire in che disposizione sono i sostituenti in un anello fenilico. Le frequenze sono riportate in **Figura 9**. **ATTENZIONE:** la dipendenza dall'angolo diedro comporta importanti considerazioni: se l'angolo diedro è 0 o 180 la J sarà massima; se l'angolo diedro è 90 allora $J = 0$ e dare la falsa impressione che i nuclei non siano accoppiati quando invece lo sono.

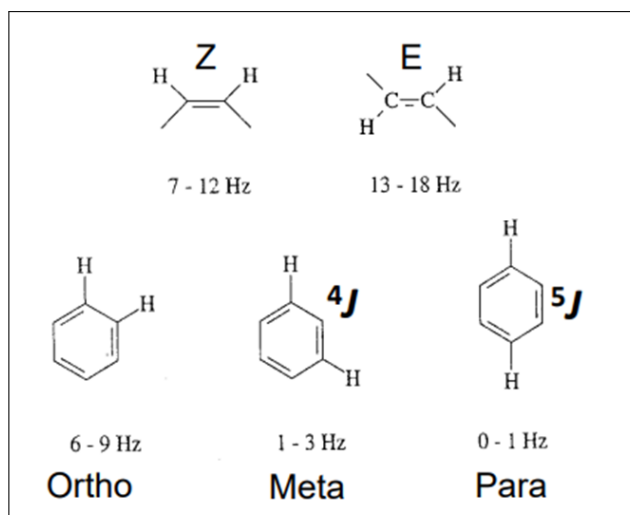


Figura 9: Data la dipendenza dalla distanza, la disposizione orto è quella a frequenza più alta e quella para più bassa

Notazione di Pople

Ogni Chemical Shift viene marcato con una lettera tenendo in considerazione $\Delta\nu$ (differenza di chemical shift in Hz) e J (in Hz).

- Se il rapporto $\Delta\nu/J$ è grande ($>8-10$) si ottiene uno spettro del primo ordine. Le lettere assegnate sono molto separate tra loro (AX, AMX, AM).
- Se il rapporto $\Delta\nu/J$ è piccolo (<8) si ottiene uno spettro del secondo ordine. Le lettere assegnate sono più vicine (AB, ABC). Spettro difficile da interpretare senza una simulazione teorica.

Considerando che mentre i CS non cambiano al cambiare del campo magnetico B_0 le J vengono distanziate di conseguenza avere un campo magnetico elevato rende le operazioni più semplici perchè si ottengono più spettri del primo ordine, più facili da leggere di quelli del secondo ordine.