

Teoria degli Orbitali Molecolari

L'equazione di Schroedinger descrive il comportamento degli elettroni

Gli elettroni possono trovarsi su diversi livelli energetici

Ogni livello è descritto da una funzione d'onda ψ

ψ può essere calcolata per il livello 1s dell'atomo di H

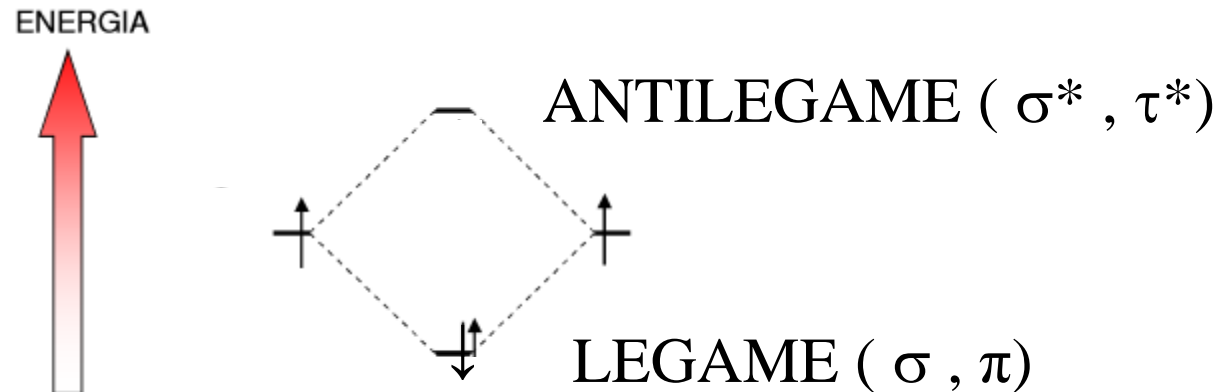
La sua componente angolare può essere rappresentata in un diagramma polare e corrisponde ad una SFERA (così come 2s, 3s...), mentre per il livello 2p avremo due lobi con un nodo in corrispondenza del nucleo, dove ψ ha segno Opposto (+ in un lobo e - nell'altro)

Ogni orbitale può ospitare 2 elettroni

Teoria degli Orbitali Molecolari

Un legame nasce dall'interazione tra 2 orbitali atomici

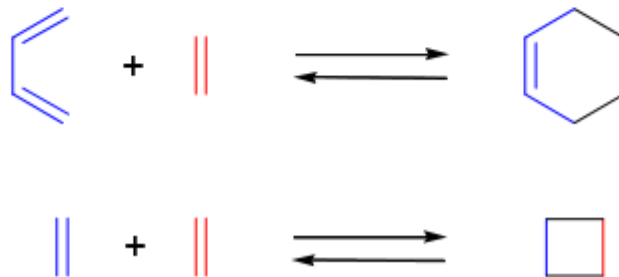
Quando 2 orbitali atomici interagiscono, si ottengono 2 orbitali molecolari



REAZIONI PERICICLICHE

- Reazioni concertate che prevedono la formazione e la rottura simultanea di due o più legami mediante uno **stato di transizione ciclico**.
- Il prodotto di queste reazioni può essere un **sistema ciclico o aperto**
- Le reazioni pericicliche sono reversibili
- Le principali reazioni pericicliche sono:

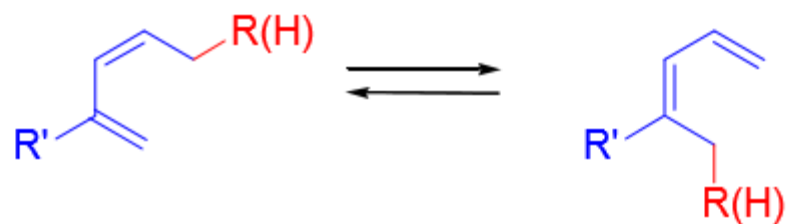
REAZIONI DI CICLOADDIZIONE (CICLOREVERSIONE)



REAZIONI ELETTROCICLICHE



REAZIONI SIGMATROPICHE



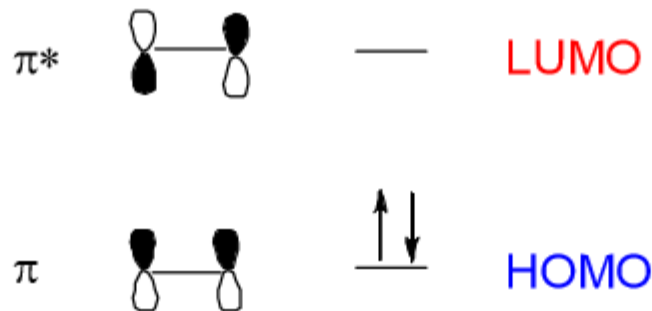
TEORIA DEGLI ORBITALI DI FRONTIERA

Consente una trattazione **semplificata** delle interazioni orbitaliche che portano alla rottura e alla formazione di nuovi legami durante una reazione chimica.
In pratica il decorso della reazione viene analizzato prendendo in considerazione solo gli **orbitali di frontiera** che sono così caratterizzati:

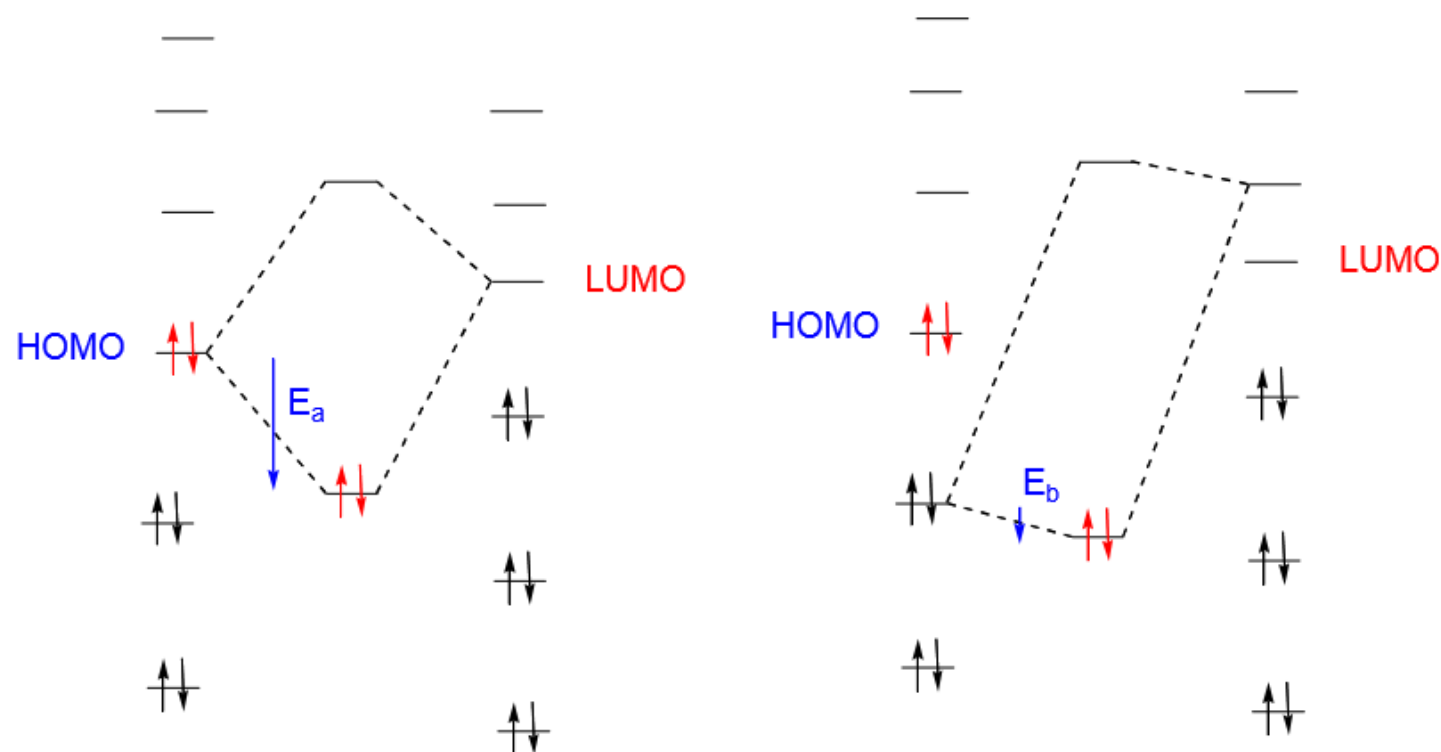
HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital
Orbitale molecolare occupato a energia più elevata

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Orbitale molecolare non occupato a energia più bassa

a) ALCENI



- L'utilizzo degli orbitali di frontiera consente una trattazione semplificata della interazione molecolare
- La teoria della **perturbazione**: quando si ha formazione di uno o più legami, il massimo guadagno energetico si ottiene per interazione di orbitali pieni con orbitali vuoti dei reagenti



- Il massimo guadagno energetico si ha con interazioni **HOMO-LUMO** ($2E_a > 2E_b$)
- Interazioni HOMO-HOMO costringono 2 elettroni a disporsi su un orbitale antilegante ad elevata energia.

- Il guadagno energetico aumenta quanto **minore** è la differenza di energia HOMO-LUMO.

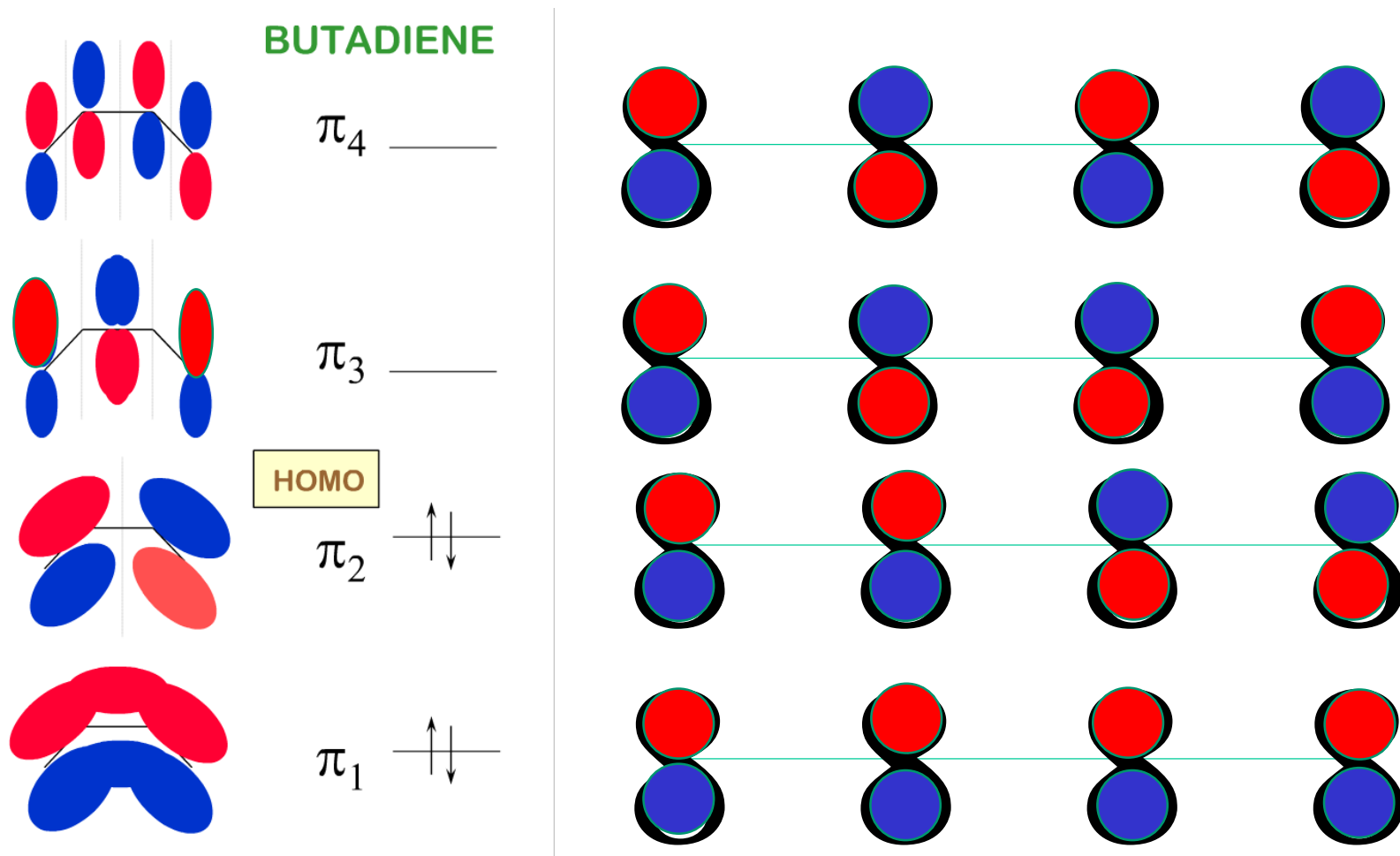
- Quando due molecole reagiscono, le interazioni principali sono di 3 tipi:
 1. gli orbitali occupati (leganti) si respingono

 2. cariche di segno opposto si attraggono

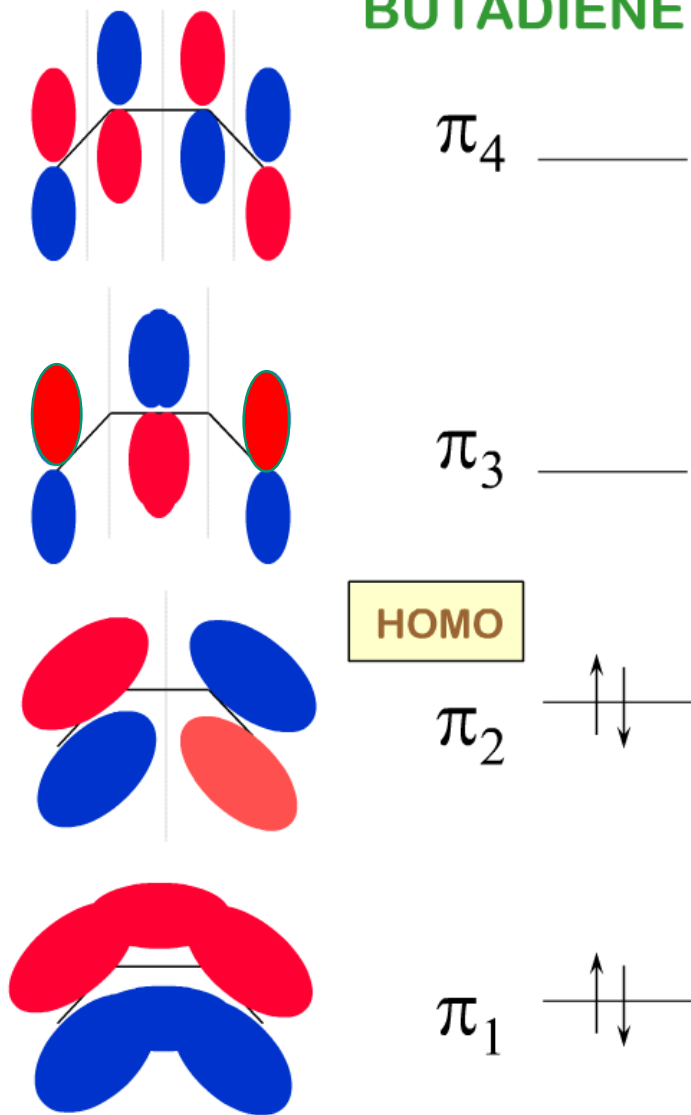
 3. tutti gli orbitali occupati (specialmente HOMO) interagiscono con quelli non occupati (specialmente LUMO) attraendosi.

Teoria degli Orbitali Molecolari

Ad esempio gli elettroni π del butadiene

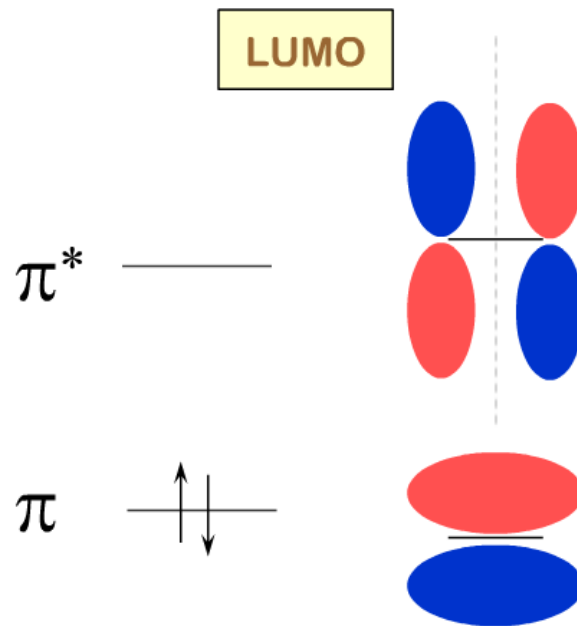


BUTADIENE



ETHYLENE

The HOMO of the diene donates electrons into the LUMO of the dienophile.



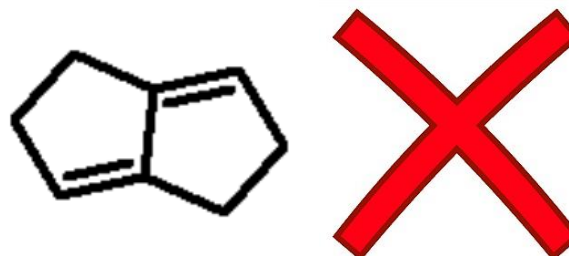
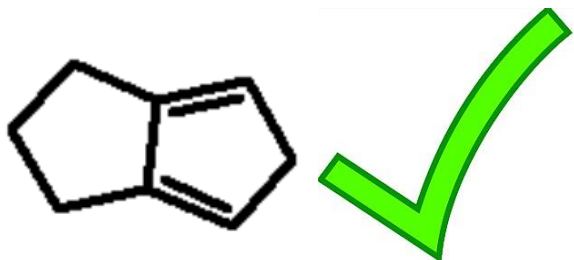
INTRODUZIONE sulla Diels-Alder

E' una cicloaddizione che prende il nome da Otto Diels e Kurt Alder che hanno per questo vinto il premio Nobel nel 1950.

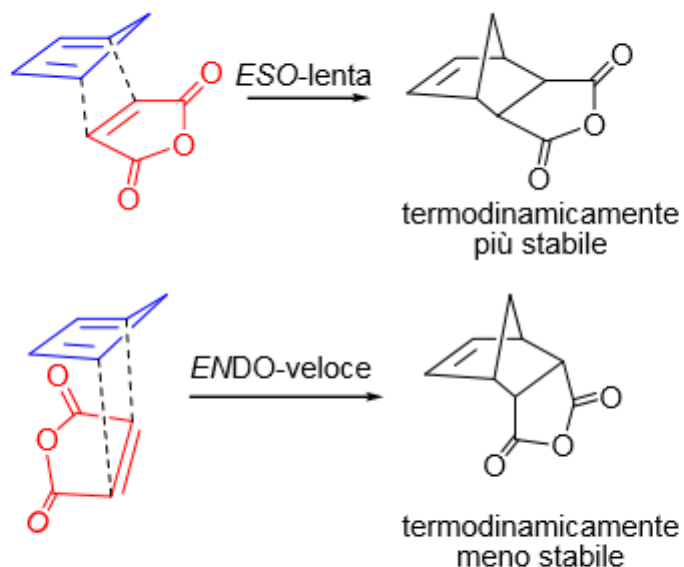
E' una reazione periciclica, cioè avviene in un unico passaggio con un flusso ciclico di elettroni, e comporta l'addizione di un diene ad un dienofilo.

La reazione è stereoselettiva e può essere usata nella sintesi di bioattivi quali il tassolo, steroidi, vitamine, antibiotici (vedi approfondimento).

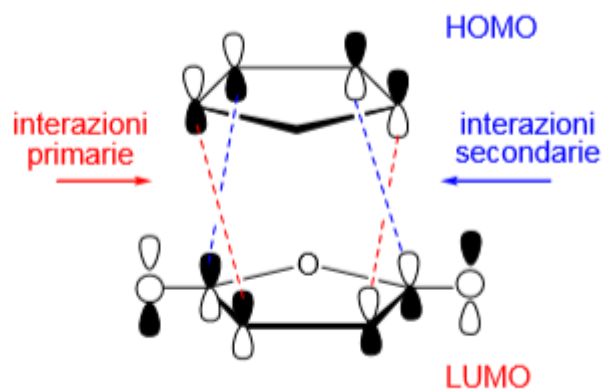
Il diene deve essere in conformazione *cis* per poter reagire.



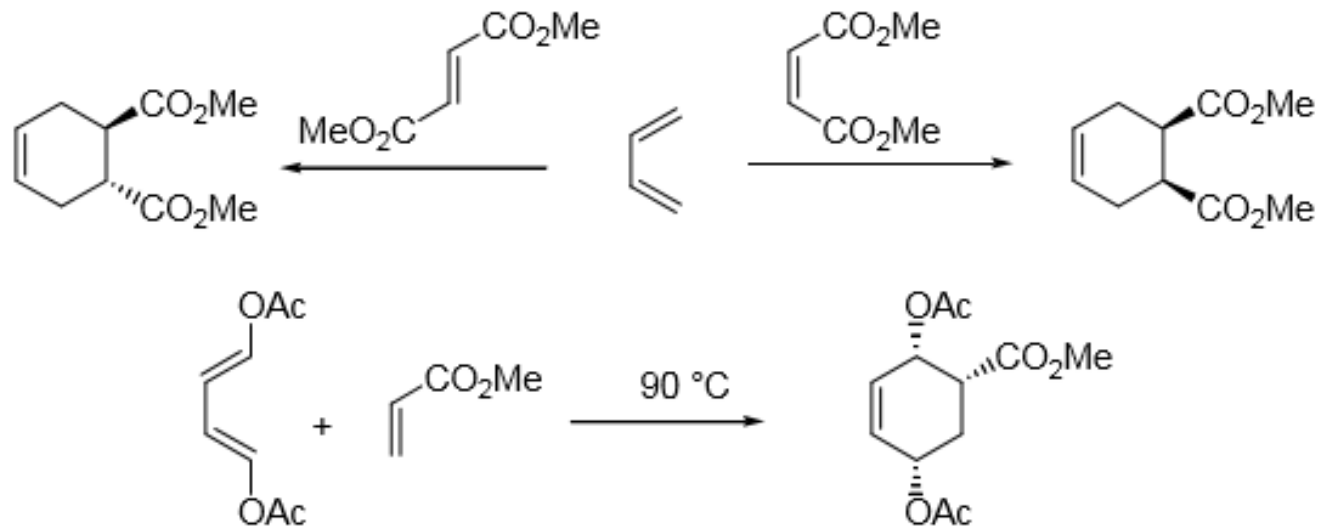
- Dienofili **sostituiti** possono dare prodotti *ESO* o *ENDO*. Il prodotto *ENDO* è più ingombrato però è favorito. (**REGOLA DI ALDER**)



- Le **interazioni secondarie** sono probabilmente responsabili della selettività

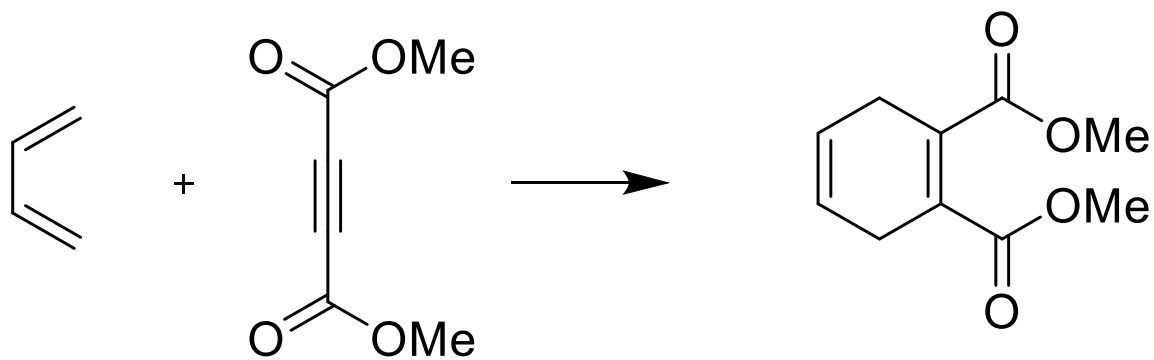


- Le reazioni di Diels-Alder **non presentano effetto solvente** (non ci sono intermedi carichi, si usa benzene o toluene).
- STEREOCHIMICA**: come tutte le reazioni pericicliche che sono concertate, la reazione di Diels-Alder è **stereospecifica**.



- La natura dei sostituenti influenza enormemente la velocità e l'efficienza della reazione.

Ricordate che anche gli alchini possono reagire e formare un **cicloesadiene**:

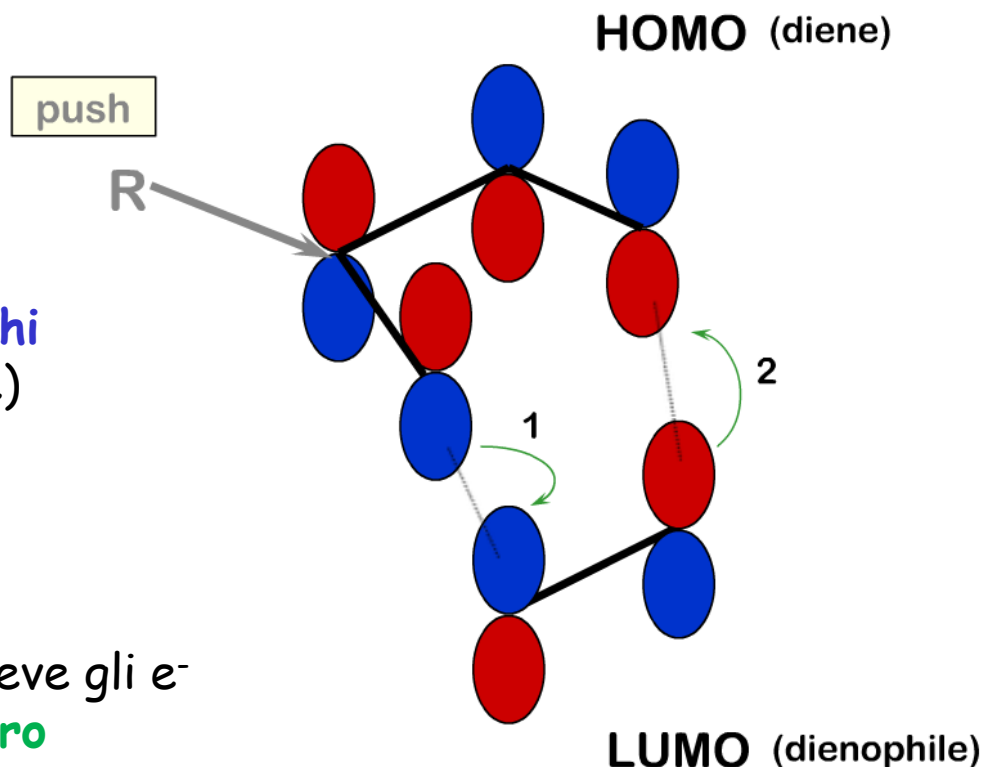


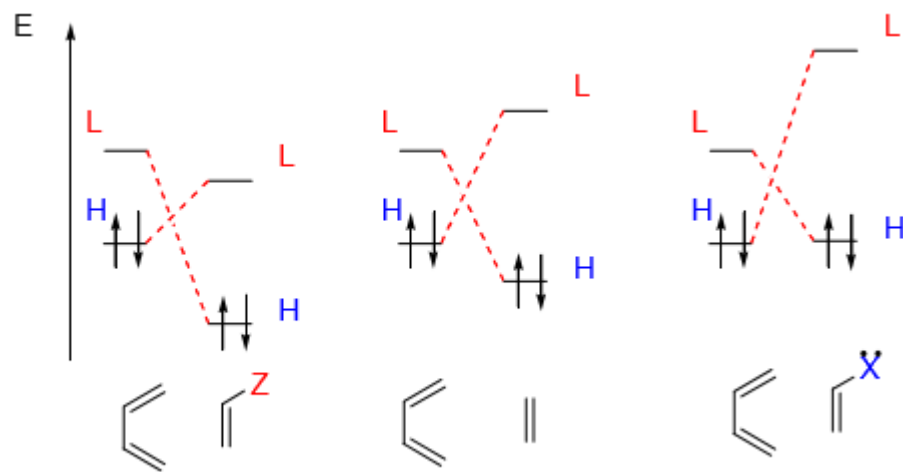
Reazione di Diels-Alder dal punto di vista degli orbitali molecolari:

Gli e⁻ del diene (HOMO)
danno la «spinta», cioè il «push»
alla reazione

(quindi sostituenti **elettron-ricchi**
sul **diene** favoriscono la reazione)

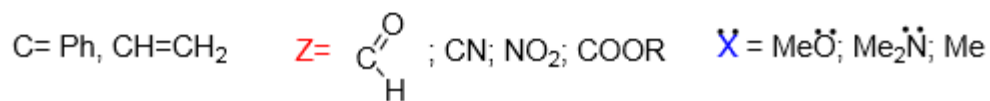
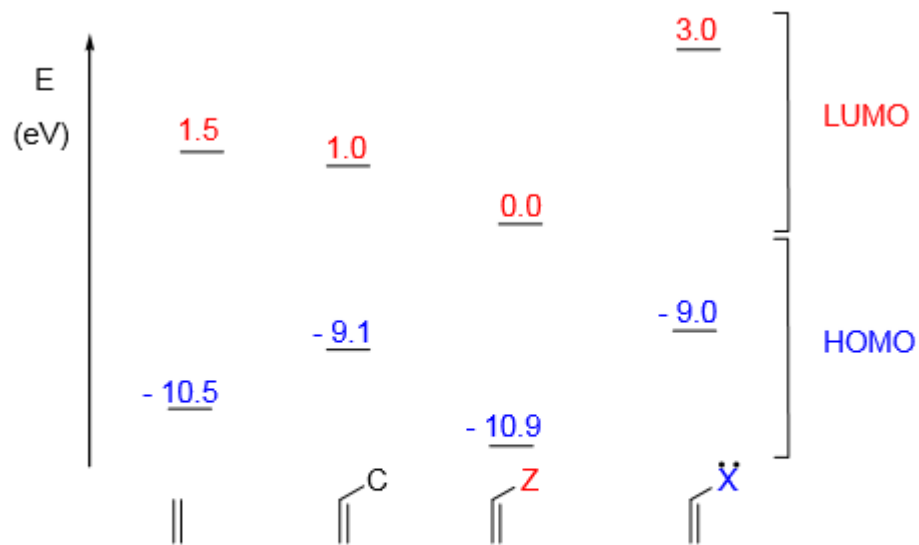
Invece il LUMO del **dienofilo** riceve gli e⁻
quindi meglio se è **elettron-povero**



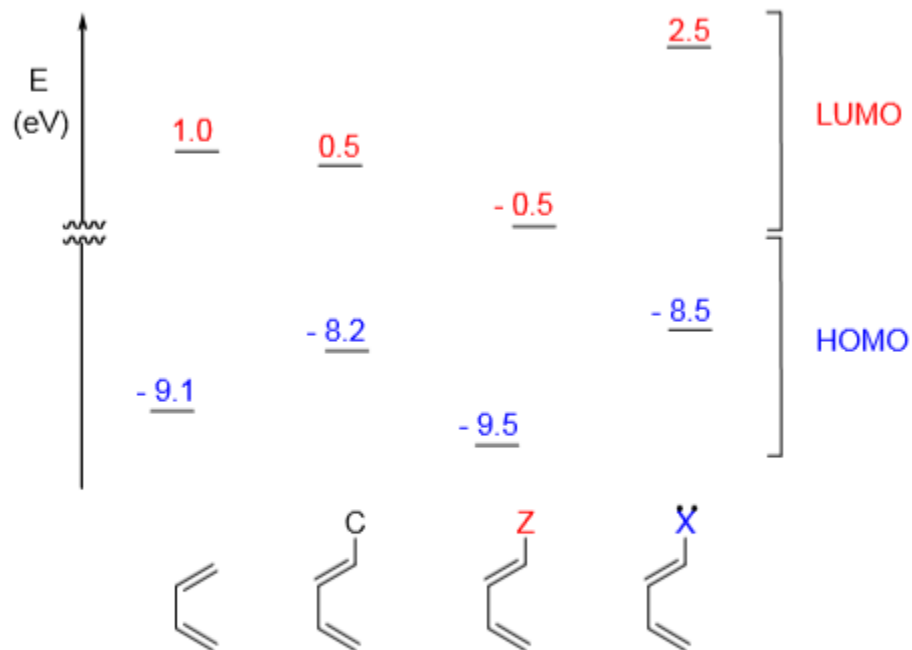


La reazione di Diels-Alder è quindi favorita da:

- ❖ gruppi elettron-donatori sul diene
- ❖ gruppi elettron-attrattori sul dienofilo.



- Effetto di sostituzione in C-1 nei dieni.

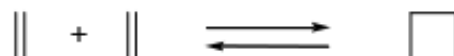


- La sostituzione in C-2 produce lo stesso effetto ma di minore intensità. Ciò avviene perché i coefficienti degli orbitali centrali sono più piccoli rispetto a quelli dei carboni terminali (vedere equazione di Klopman).

CICLOADDIZIONI E CICLOREVERSIONI

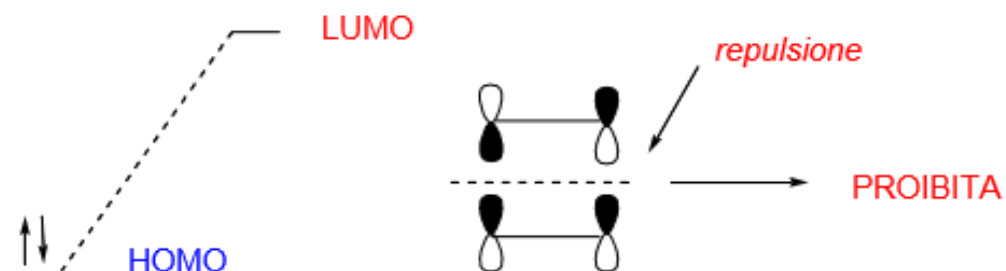
Vengono suddivise sulla base del **tipo di legame** (π , σ) coinvolto; del **numero di elettroni** (2, 4 ...) e della **geometria** (suprafaciale, antarafaciale) con la quale le molecole interagiscono.

CICLOADDIZIONI [2 + 2]



a) REAZIONE [$\pi 2_s + \pi 2_s$]

Il sistema π di ciascuna molecola reagisce in maniera **suprafaciale**:



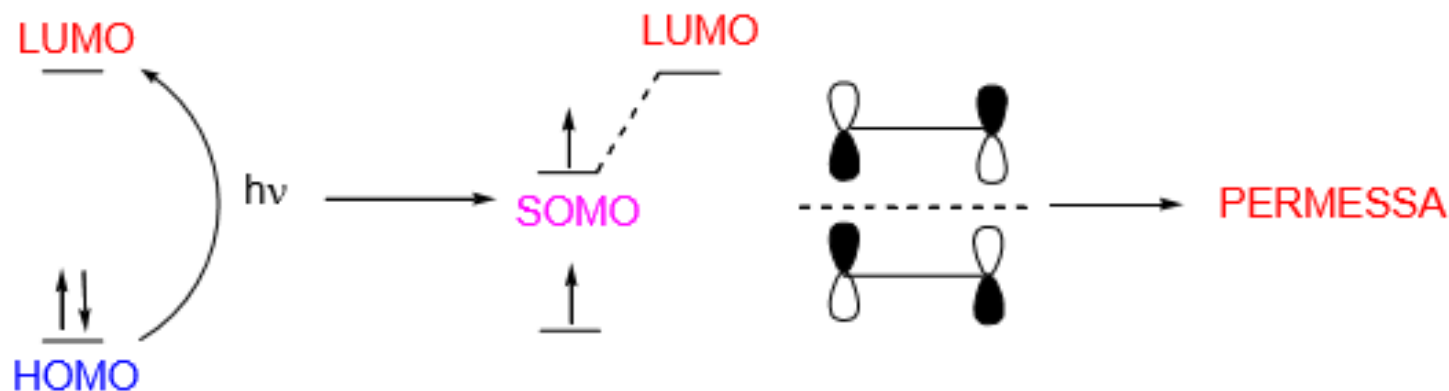
La reazione è **proibita allo stato fondamentale** poiché l'interazione tra due orbitali nello stato di transizione è di tipo antilegante.

La reazione è proibita allo stato fondamentale poiché l'interazione tra due orbitali nello stato di transizione è di tipo antilegante.

Se un elettrone viene fatto passare sull'orbitale LUMO per mezzo di una radiazione elettromagnetica (reazione fotochimica) il processo diventa possibile nello **stato eccitato**.

In questo caso è possibile un'interazione di tipo **SOMO-LUMO**.

SOMO: Single Occupied Molecular Orbital



CICLOADDIZIONI SUPRAFACIALI o ANTARAFACIALI?

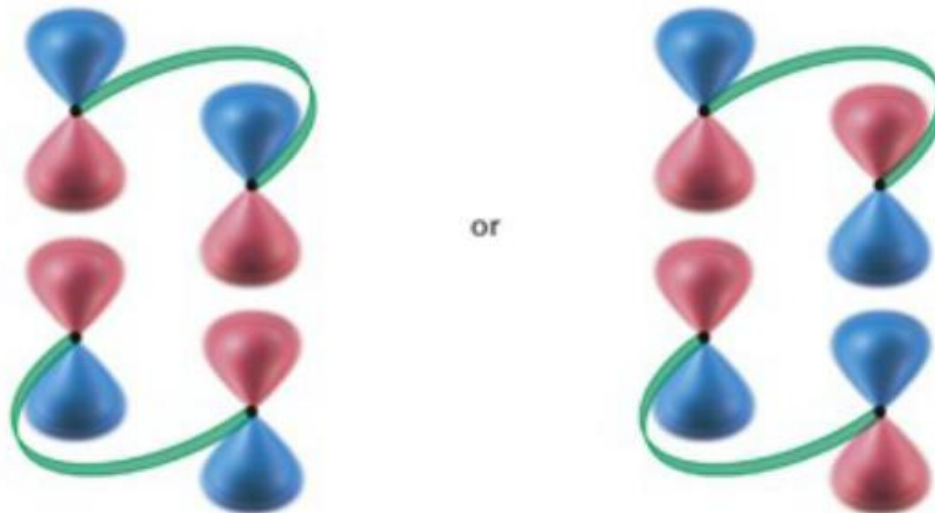
I lobi terminali degli orbitali molecolari (M.O.) π devono essere in fase per poter formare un nuovo legame

Le cicloaddizioni **suprafaciali** avvengono quando un nuovo legame si forma tra i lobi sullo stesso lato di un reagente e sull'ostesso lato dell'altro

(a) Suprafacial

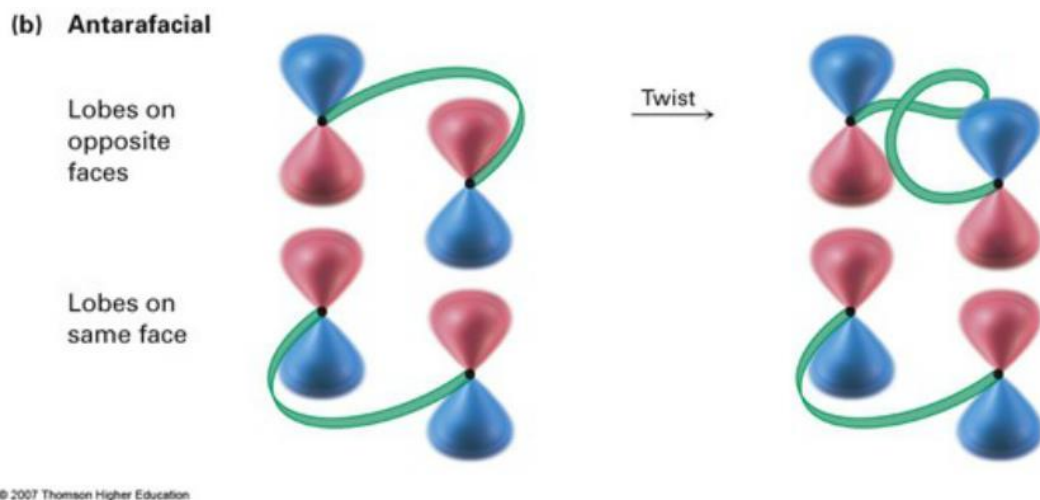
Lobes on
same face

Lobes on
same face



CICLOADDIZIONI SUPRAFACIALI o ANTARAFACIALI?

Le cicloaddizioni **antarafaciali** avvengono quando l'unico modo per poter avere i lobi terminali π in fase per fare un nuovo legame è quello di «torcere» lo scheletro carbonioso di un reagente. Ovviamente per potersi «torcere», lo scheletro carbonioso deve essere piuttosto lungo e il ciclo che si viene a formare deve essere piuttosto grande. Ad es. il butadiene NON può fare reazioni antarafaciali.



In questo modo in pratica il nuovo legame si forma sullo stesso lato di un reagente e sui due lati opposti dell'altro.

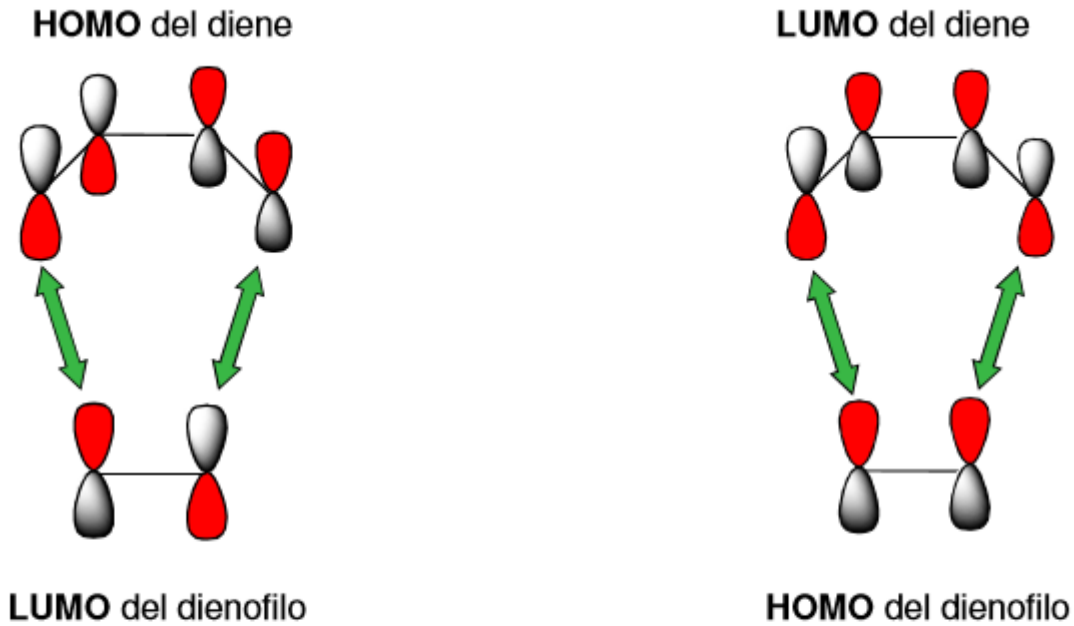
Se i lobi terminali dei M.O. π di due reagenti NON sono in fase ed essi non hanno uno scheletro sufficientemente esteso per potersi torcere e fare reazioni antarafaciali, allora la cicloadizione termica sarà proibita.

Es. 2+2, 4+4.



la reazione termica $[2\pi_s+2\pi_s]$ e' proibita per simmetria

Al contrario, come nel caso della Diels-Alder, sarà permessa:

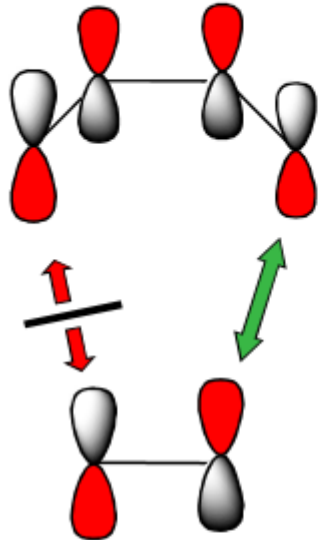


reazione **DIELS-ALDER**

la reazione termica $[4\pi_s+2\pi_s]$ e' permessa per simmetria

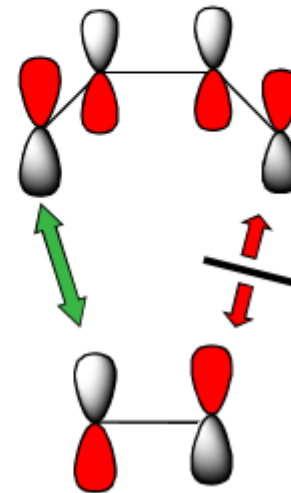
Analisi degli orbitali molecolari di frontiera per una reazione tipo Diels-Alder promossa per via fotochimica

HOMO del diene (nello stato eccitato)

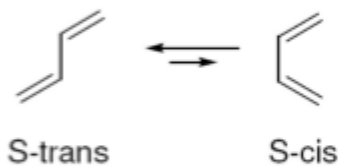


LUMO del dienofilo

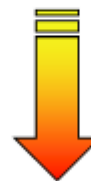
LUMO del diene



HOMO del dienofilo (nello stato eccitato)



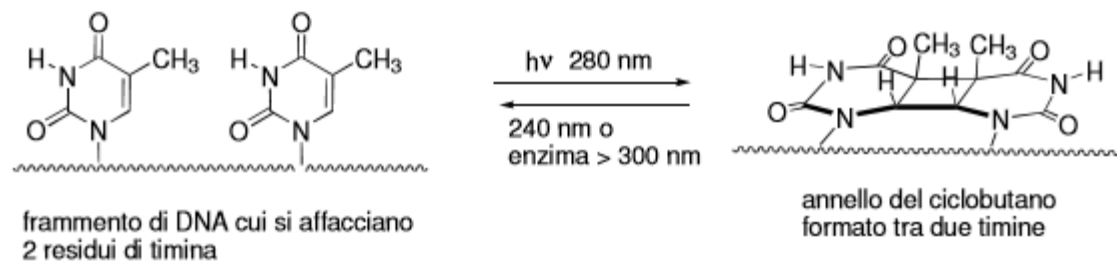
$E_a = 28 \text{ KJ/mol}$



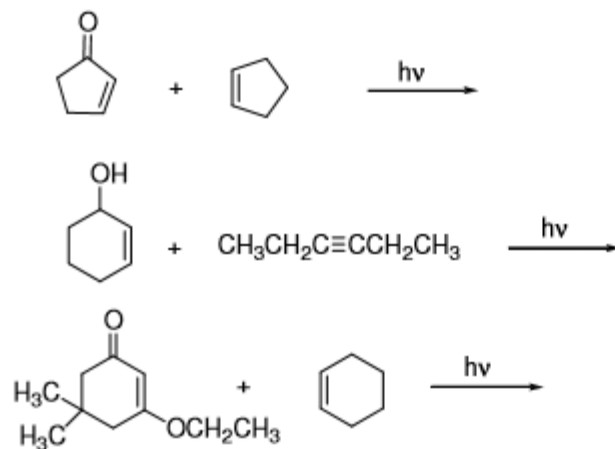
reazione **DIELS-ALDER**

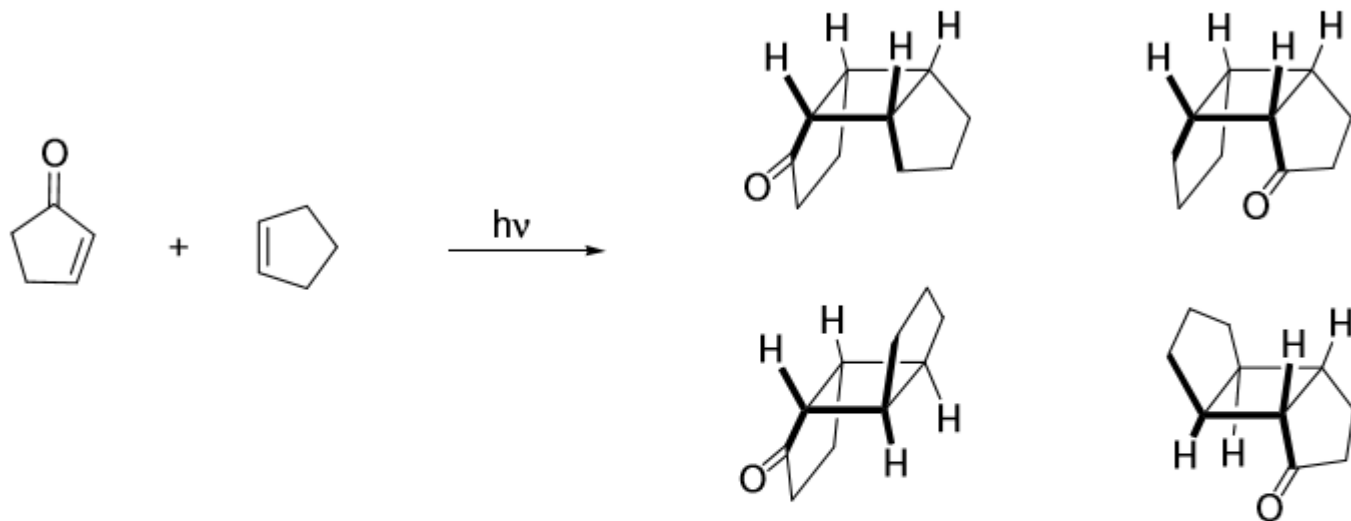
la reazione fotochimica $[4\pi_s+2\pi_s]$ e' proibita per simmetria

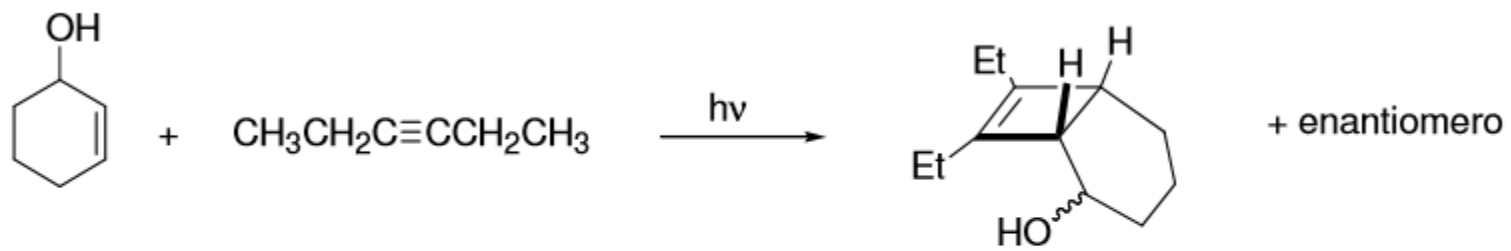
Cicloaddizioni in sistemi molecolari presenti in natura

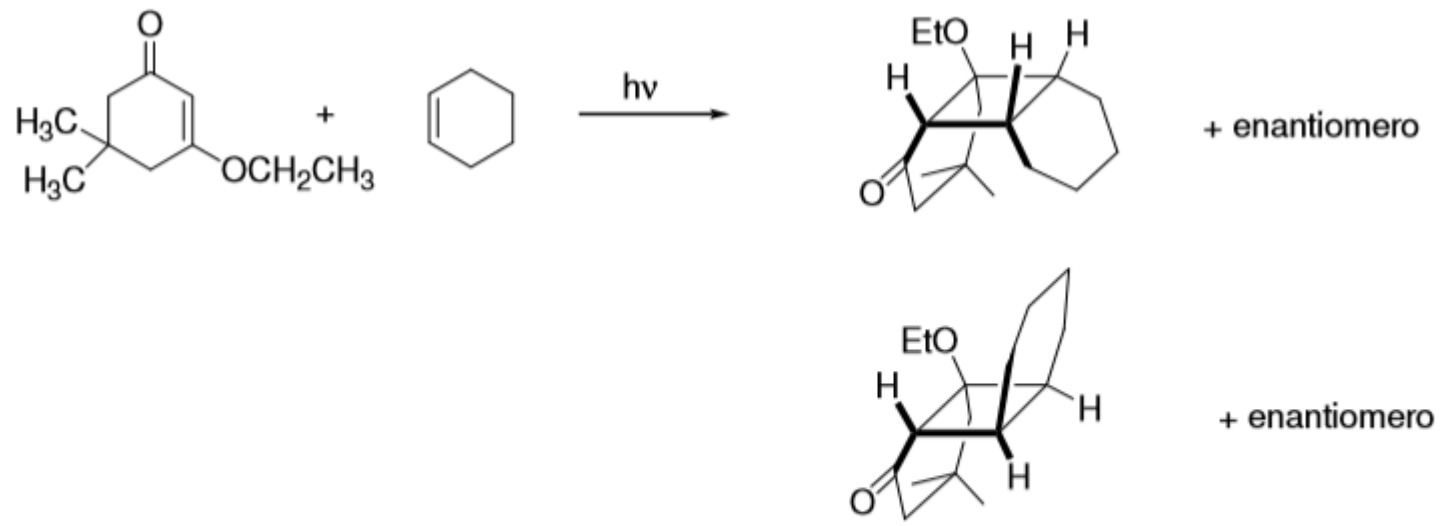


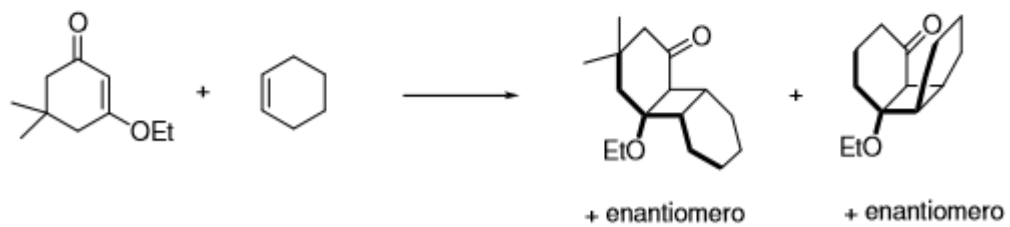
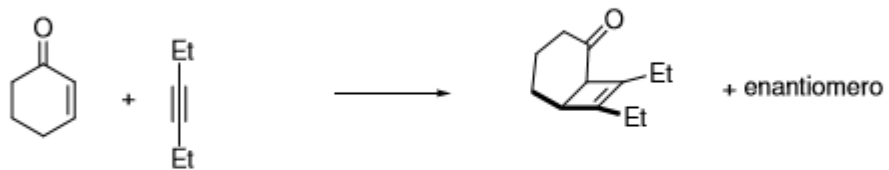
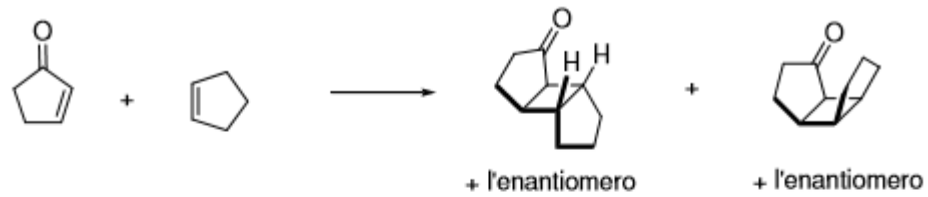
Risolvere i seguenti esercizi:



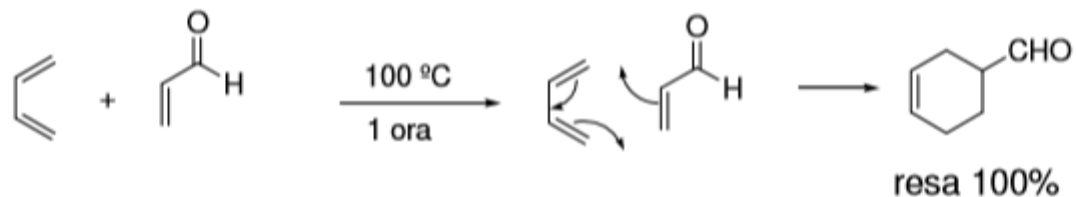




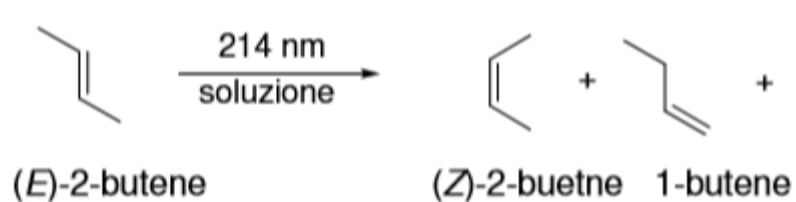
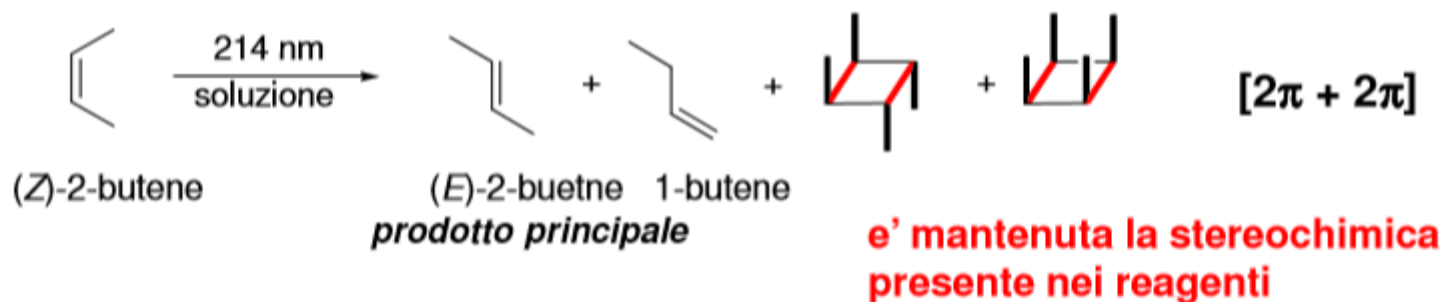




Esempio di reazione permessa termicamente

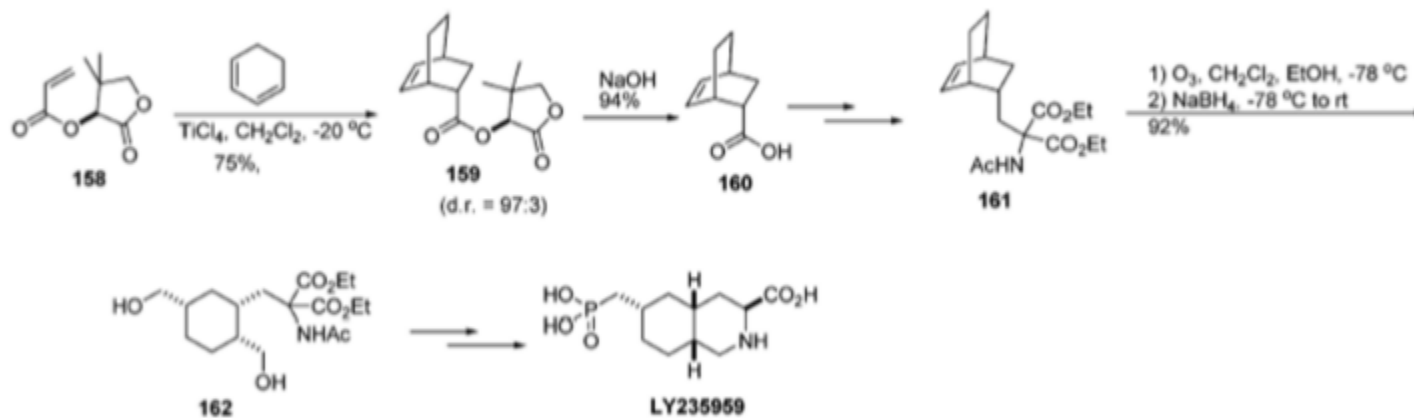


Esempio di reazione permessa fotochimicamente



Applicazioni nella sintesi di principi attivi

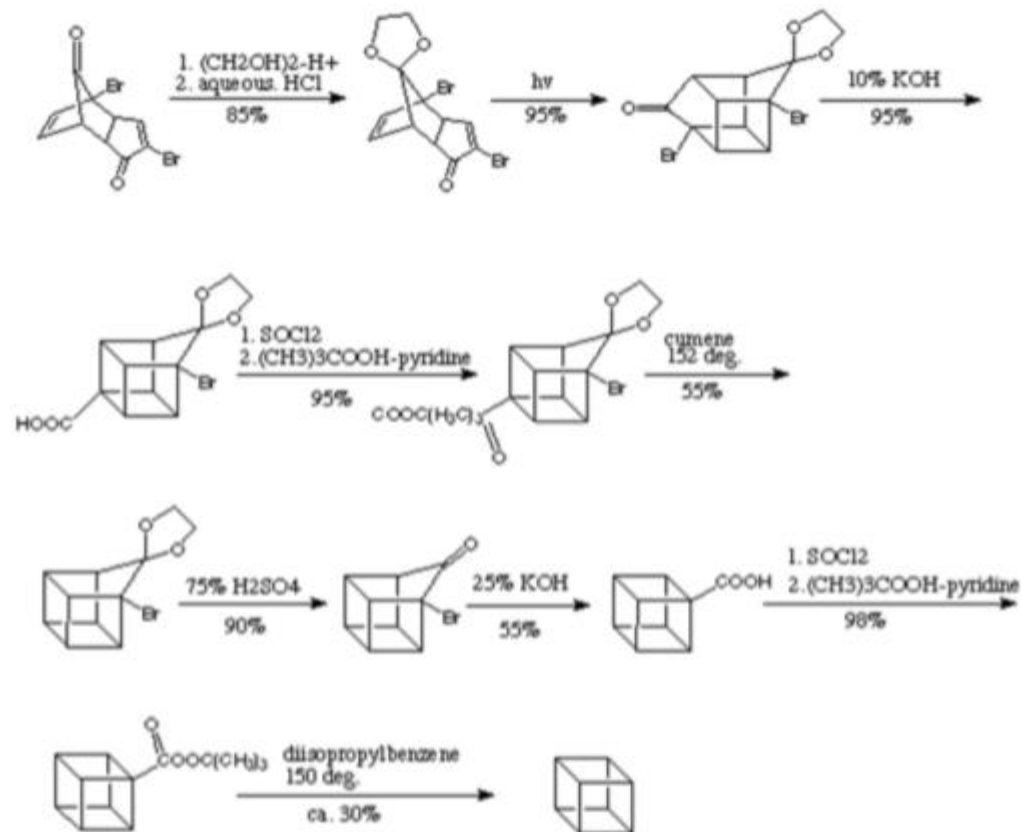
Scheme 40



recettore antagonista del *N*-methyl-D -aspartate (NMDA)
antidolorifico e ipotermico

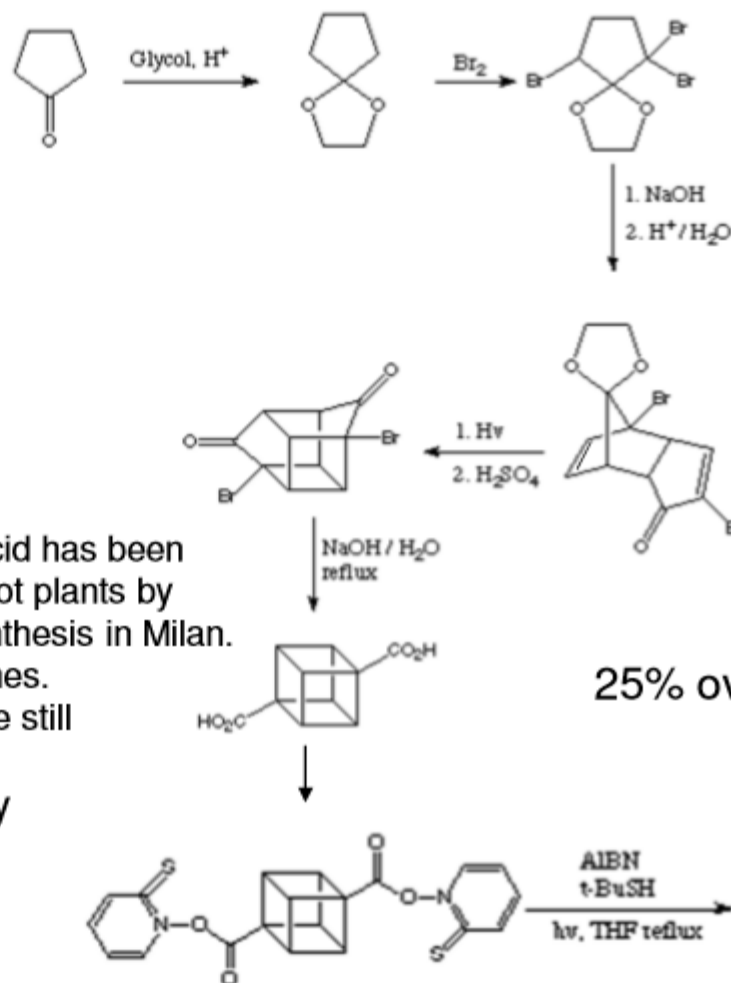
CUBANE Philip E. Eaton SYNTHESIS

Philip. E. Eaton, Thomas, W. Cole Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3157.



CUBANE IMPROVED SYNTHESIS

N.B. Chapman



25% overall yield

The synthesis of cubane-1,4-dicarboxylic acid has been scaled up and is now conducted in small pilot plants by Fluorochem in California and EniChem Synthesis in Milan. It is now being made in multi-kilogram batches. Nevertheless, cubane and its derivatives are still expensive to purchase.

Cubane the hydrocarbon can be easily obtained by the above improved decarboxylation on a 10-gram scale in very nearly quantitative yield. It is beautifully crystalline; the crystals are rhombohedral, not cubic.

CUBANE per composti bioattivi

Al link sottostante Derek Lowe descrive un articolo riportato sul giornale *Angewandte Chemie* che descrive la scoperta che il cubano può agire come isostere del benzene e quindi sostituirlo in diversi composti bioattivi.

<https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2016/02/09/cubane-to-the-rescue>