

# МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Знание механизмов органических реакций необходимо для:

- оптимизации производственных процессов получения продуктов;
- классификации органических реакций;
- предсказания механизмов новых реакций;
- синтеза новых соединений.

Предполагаемый механизм реакции следует рассмотреть как более или менее вероятную гипотезу. Этот механизм должен непротиворечиво объяснять все установленные экспериментальные факты, обладать предсказательной силой: на его основе можно было бы прогнозировать поведение реагирующей системы. Если при проверке предложенного механизма получен отрицательный результат, то данный механизм подлежит пересмотру. Если получен положительный результат, то это увеличит правдоподобность данной гипотезы.

Оценку правильности принятого механизма проводят по многим критериям. Механизм должен объяснять:

- ✓ образование всех продуктов реакции;
- ✓ предсказывать образование продуктов хотя бы приблизительно в том соотношении, которое наблюдается экспериментально;
- ✓ стереохимию реакции;
- ✓ воспроизводится на веществах иного изотопного состава;
- ✓ наблюдаемый кинетический изотопный эффект или его отсутствие и т. д.
- ✓ влияние изменений условий реакции на ее скорость и состав продуктов.

Наличие промежуточных продуктов должно быть доказано экспериментально. При этом выделенный промежуточный продукт должен приводить к образованию целевого соединения в условиях реакции. Скорость образования целевого продукта из промежуточного не должна противоречить наблюдаемой общей скорости процесса (скорость образования целевого продукта из промежуточного не может быть ниже скорости образования продукта из исходного сырья в тех же условиях).

Выявление механизма органической реакции осуществляется в несколько этапов:

- проработка литературы;
- выдвижение одной или нескольких гипотез;
- экспериментальные исследования:

проведение серии синтезов и определение строения и выходов всех продуктов взаимодействия. Причем степень превращения основного реагента д.б.

не менее 80%;

- исследование промежуточных продуктов (метод химической ловушки: добавляют вещества, с которыми промежуточные продукты образуют нерастворимые соединения);

- выяснение - какие связи разрываются и образуются в ходе реакции (использование изотопов);

- составление стехиометрического уравнения реакции;

- кинетические исследования (кинетический изотопный эффект).

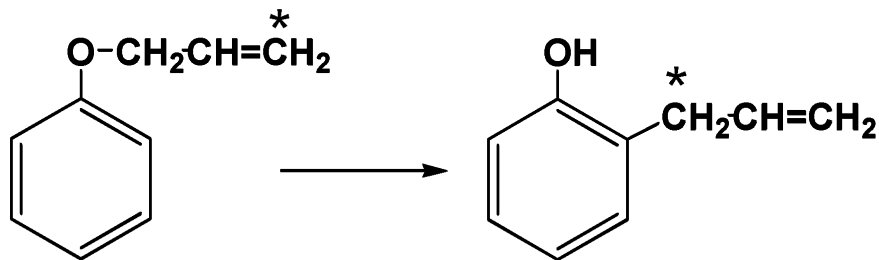
На каждом этапе проводится анализ и совершенствование выдвинутых гипотез.

# Метод изотопных меток

Позволяет установить какие связи разрываются, а какие образуются в ходе химических превращений.

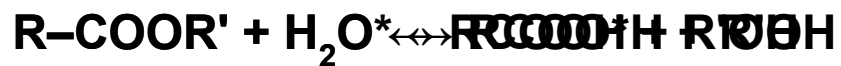
Например,

## 1. Перегруппировка Кляйзена



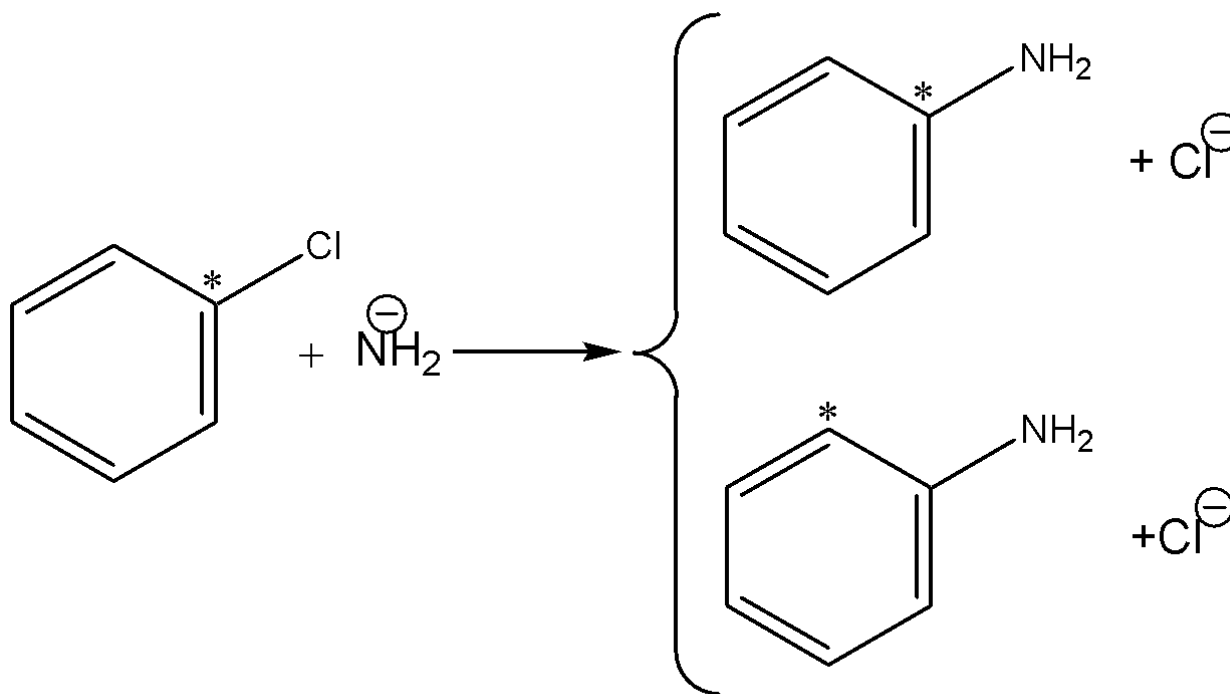
**C\*** – меченый атом – атом углерода с повышенным содержанием нуклида ( $^{13}\text{C}$ ), Дает специфический сигнал в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР.

## 2. Гидролиз сложных эфиров



O\* – радиоактивный изотоп кислорода ( $^{18}O$ ).

## 3. Аминирование галогенсодержащих ароматических соединений

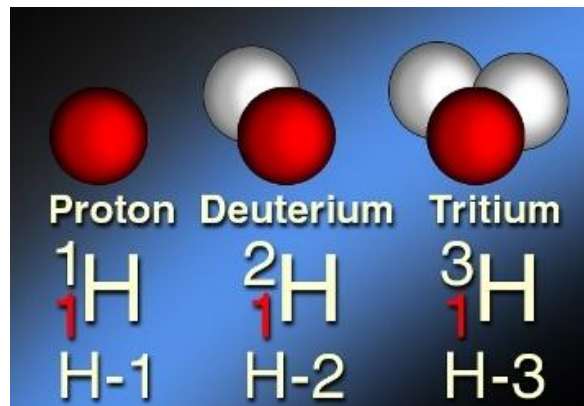


# Кинетический метод в установлении механизма реакции

На основании предложенного механизма реакции составляются кинетические уравнения. Далее проводятся экспериментальные исследования изменения концентрации веществ (реагентов и продуктов) во времени. Зависимости, выявленные в результате обработки экспериментальных данных (интегральный и дифференциальный методы), сопоставляются (статистические методы, напр. МНК) с кинетическими уравнениями, выведенными на основании конкретного механизма. Таким образом подтверждается или отвергается гипотеза о механизме.

Предложенный механизм должен объяснять наличие или отсутствие кинетического изотопного эффекта (КИЭ), а также его величину.

**Нукли́д** (лат. *nucleus* — «ядро» и др.-греч. εἶδος — «вид, сорт») — вид атомов, характеризующийся определённым массовым числом, атомным номером и энергетическим состоянием ядер и имеющий время жизни, достаточное для наблюдения.

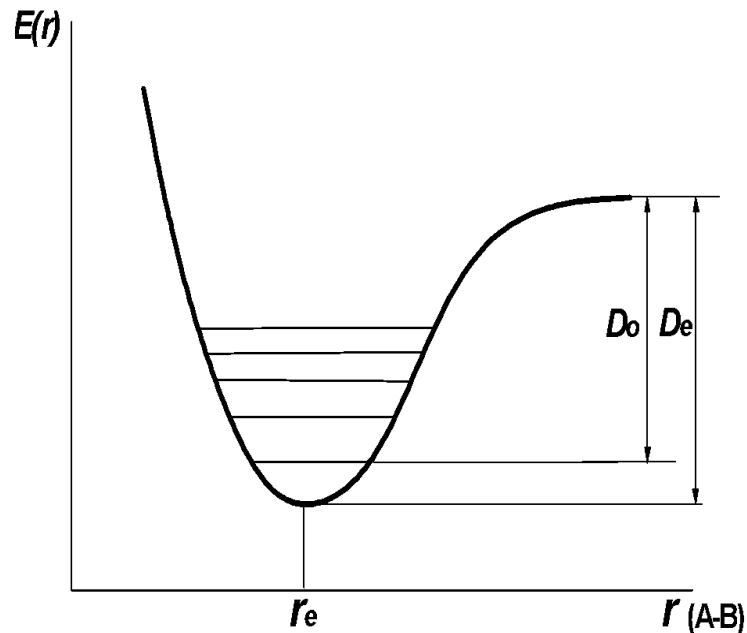


Это каждый отдельный вид атомов какого-либо химического элемента с ядром, состоящим из строго определённого числа протонов ( $Z$ ) и нейтронов ( $N$ ), и которое находится в определённом энергетическом состоянии (основном состоянии или одном из изомерных состояний).

Число протонов  $Z$  представляет собой **атомный номер элемента**, а сумма  $A = Z + N$  — **массовое число**.

Нуклиды, имеющие одинаковый атомный номер, называются изотопами. Атомы изотопов являются атомами одного и того же химического элемента. Применение термина *изотоп* в единственном числе вместо термина *нуклид* хотя и, строго говоря, неверно, однако широко распространено.

В основе КИЭ лежит тот факт, что прочность связи двух атомов зависит от их массы, следовательно, при замещении одного атома его изотопом прочность связи изменяется. Причем сильнее всего этот эффект выражается при замене протия (H) на дейтерии (D), т.к. разность в их массах равна 100%.



$D_0$  – энергия диссоциации молекулы А-В из нулевого состояния.

### Межъядерные расстояния и энергии диссоциации молекул водорода и его изотопов

Молекула	Межъядерное расстояние, Å	Энергия диссоциации, эВ
$H_2$	<b>0,7416</b>	<b>4,477</b>
HD	<b>0,7414</b>	<b>4,512</b>
$D_2$	<b>0,7416</b>	<b>4,555</b>
DT	<b>0,7416</b>	<b>4,570</b>
$T_2$	<b>0,7416</b>	<b>4,588</b>
HT	<b>0,7416</b>	<b>4,524</b>



При замене водорода дейтерием приведенная масса увеличивается, в результате чего энергия диссоциации также увеличивается, следовательно, связь C-D более прочная, чем C-H. В результате дейтерозамещенные соединения реагируют медленнее. Наблюдаемое различие в скорости дейтерированных и недейтерированных соединений называется **первичным кинетическим изотопным эффектом (КИЭ)**. Его определяют как отношение констант скоростей недейтерированного и дейтерированного соединений:

$$\frac{k_H}{k_D} \approx 6 \div 8$$

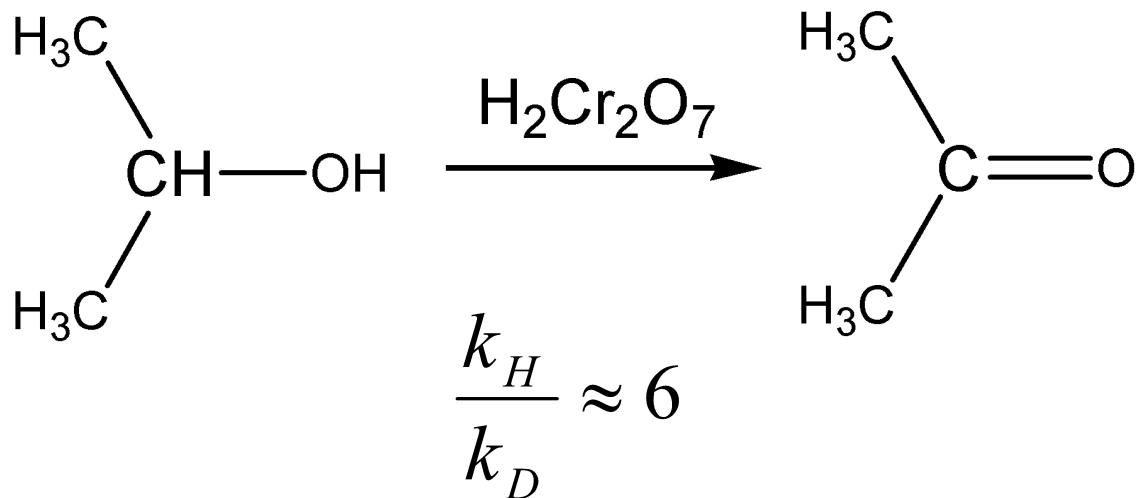
Величина КИЭ зависит от:

- силовой постоянной, которая определяется природой разрывающейся связи;

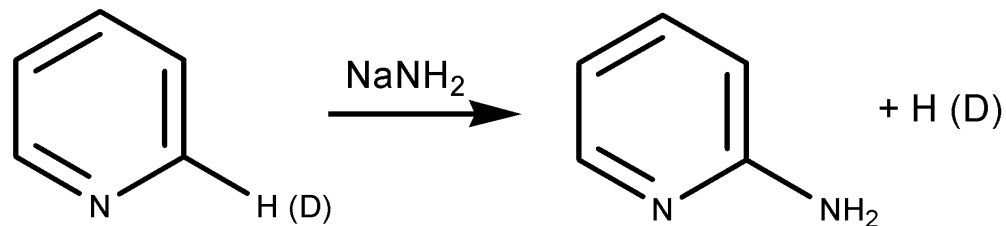
- температурой: чем выше температура, тем менее селективно протекает реакция, КИЭ уменьшается;

- насколько рассматриваемая связь разрывается в переходном состоянии на скорость лимитирующей стадии:

если связь в переходном состоянии не изменится, то КИЭ не наблюдается. КИЭ также не наблюдается, когда к моменту достижения системой переходного состояния связь уже полностью разорвана и новая связь уже полностью образовалась.



Из отсутствия КИЭ также можно сделать вводы о механизме реакции. Например, в реакция Чичибабина:

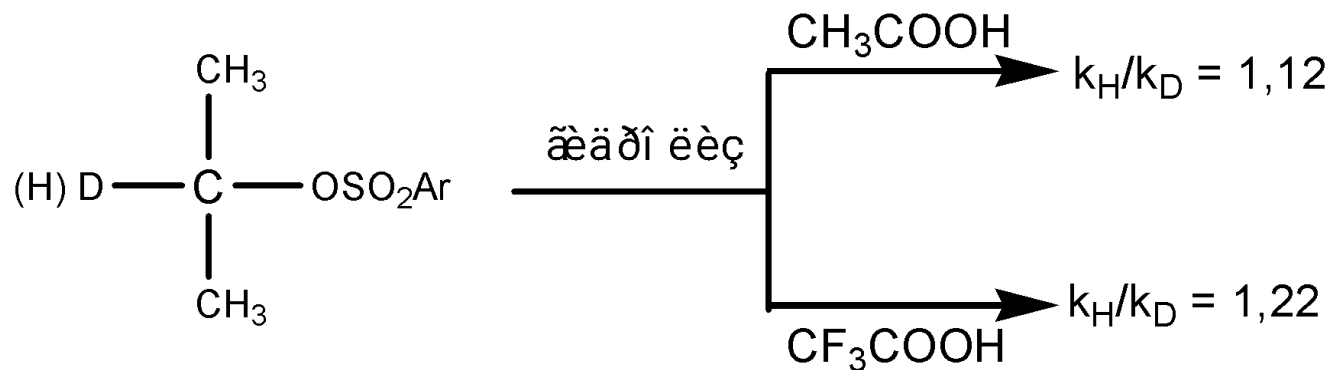


КИЭ отсутствует, следовательно, на стадии, определяющей скорость превращения, не происходит разрыва связи C–H (C–D).

## Вторичный КИЭ

Когда замещению подвергается не введенный в состав субстрата атом дейтерия, а соседний атом водорода, наблюдается незначительный КИЭ.

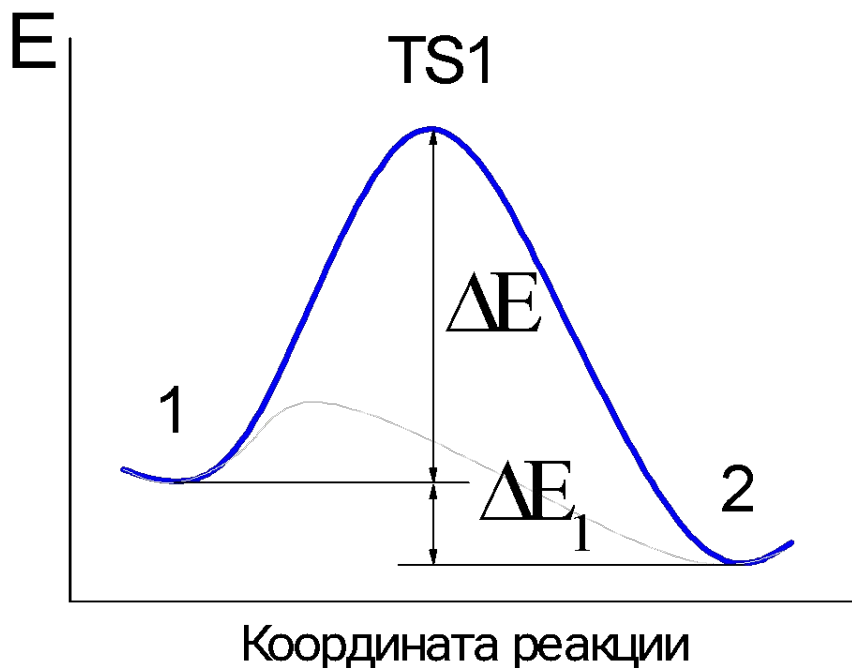
Причина: при протекании химической реакции изменяются не только частоты валентных колебаний образующихся/разрывающихся связей, но также изменяются частоты колебаний соседних связей. Причина ВтКИЭ заключается в увеличении силовых констант связей C–H в результате замены атома водорода на атом дейтерия у соседнего атома углерода.



# Теория переходного состояния

Эйринг, Эванс, Поляни

В основе этой теории лежит представление о том, что при переходе от реагентов к продуктам реагирующая система преодолевает некоторое состояние, отвечающее максимальной энергии, которое называется активированный комплекс (переходное состояние).



$\Delta E$  – энергия активации.  $\Delta E_1$  – тепловой эффект реакции.

Из переходного состояния система без всякого поглощения энергии может перейти либо в продукт, либо в исходное состояние. Причем оба процесса сопровождаются выигрышем в энергии. Этим объясняется низкая заселенность переходного состояния, время жизни которого чрезвычайно мало  $\approx 10^{-12}$  с.

Основное положение теории переходного состояния заключается в том, что **TS** находится в равновесии с исходными соединениями, и это позволяет вывести уравнение для константы скорости реакции (уравнение Аррениуса):

$$k = A e^{\frac{-\Delta G^{\ddagger}}{RT}}$$

– **k** константа скорости;

– **A** предэкспоненциальный множитель;

**$\Delta G^{\ddagger}$**  изменение энергии Гиббса при переходе от реагентов к **TS**;

– **T** абсолютная температура, К.

$$\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T\Delta S^{\ddagger}$$

**Энтальпия активации**  $\Delta H^{\ddagger}$  — разность энтальпий образования TS и исходного состояния. Различия в  $\Delta H^{\ddagger}$  характеризуют изменения энергии системы в результате разрыва и образования связей.

Кроме того,  $\Delta H^{\ddagger}$  включает различия в сольватации, а также в кулоновской энергии при возникновении/исчезновении зарядов.

**Энтропия активации**  $\Delta S^{\ddagger}$  описывает разность в степени упорядоченности исходной системы и переходного состояния. Ее находят как разность между значениями энтропий переходного состояния и исходных соединений. Эта разность существенно зависит от ограниченности поступательного и вращательного движений переходного состояния и исходных соединений, а также может определяться различиями в сольватации этих частиц. Если переходное состояние более компактное, чем исходная система, то в этом случае  $\Delta S^{\ddagger}$  имеет отрицательное значение. Напротив, при более свободном расположении атомов в переходном состоянии ее значение будет положительным. Таким образом, сведения о переходных состояниях реакции можно получить как из знака, так и абсолютного значения  $\Delta S^{\ddagger}$ .

Роль квантовой химии.

Для неполярных реакций (между электронейтральными молекулами, когда образуются незаряженные продукты) эффекты сольватации не могут играть значительной роли, поэтому энергия Гиббса в таких реакциях примерно равна энтальпии.

Во многих случаях определенное значение энтропии активации является типичным для конкретного механизма реакции. Например, при бимолекулярной реакции две молекулы со свободным поступательным движением объединяются в переходном состоянии в единое целое. В следствии этого общая энтропия уменьшается. Значение  $\Delta S^\ddagger$  в бимолекулярных реакциях примерно равно  $-20 \text{ кал}/(\text{кмоль}\cdot\text{К})$ . Для реакций циклоприсоединения  $\Delta S^\ddagger$  имеет еще более отрицательное значение.

Если же степень свободы движения отдельных групп атомов при достижении переходного состояния увеличивается, то значение становится положительным. Такое наблюдается для радикальных реакций и реакций, в которых стадией, определяющей скорость превращения, является стадия диссоциации субстрата.



Для полярных реакций возникновение и исчезновение зарядов вносит заметные изменения в энтропию реакции. В случае, когда исходная система малополярна, окружающие молекулы растворителя практически неограниченны в своем движении

При возникновении в ходе реакции зарядов, переходное состояние обладает более высоким дипольным моментом, чем исходная система. Возникающий диполь своим электрическим полем упорядочивает окружающие его молекулы растворителя, что приводит к ограничению постоянного движения. Таким образом увеличение сольватации переходного состояния по сравнению с исходной системой приводит к дополнительному уменьшению энтропии. Стерические взаимодействия в переходном состоянии также сказываются на величине  $\Delta S^\ddagger$ .

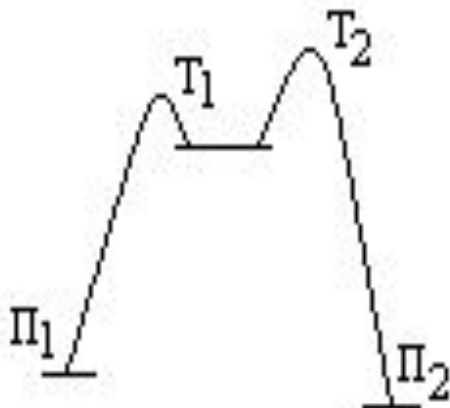
Для реакций  $S_N2$  в **TS** у реакционного центра находятся 5 заместителей, причем в исходном веществе их 4. Следствием этого в пентакоординированном **TS** происходит ограничение вращения этих групп по сравнению с исходным состоянием. Причем это ограничение становится более заметным при переходе к более объемным заместителям.

# Термодинамический и кинетический контроль состава продуктов

Очень часто наблюдается ситуация когда из одних и тех же реагентов параллельно образуется несколько продуктов, так при сульфировании алкил бензолов образуется смесь *o*-, *p*-, *m*-замещенных. В реакциях присоединения к сопряженным диеновым углеводородам образуются продукты 1,2- и 1,4-присоединения.

Нередко при изучении кинетики таких процессов о соотношении скоростей судят по относительным количествам образующихся продуктов, полагая при этом, что соотношение продуктов определяется соотношением скоростей и следовательно разностью значений энергий активаций образования конкретных продуктов.

Если реакции протекают необратимо, продукты реакции стабильны, то соотношения продуктов определяется разностью энергий Гиббса переходных состояний. При этом говорят, что соотношение продуктов подчиняется **кинетическому контролю**. Кинетический контроль характерен для всех необратимых реакций.



Несовпадение кинетического и термодинамического контроля продуктов реакции.

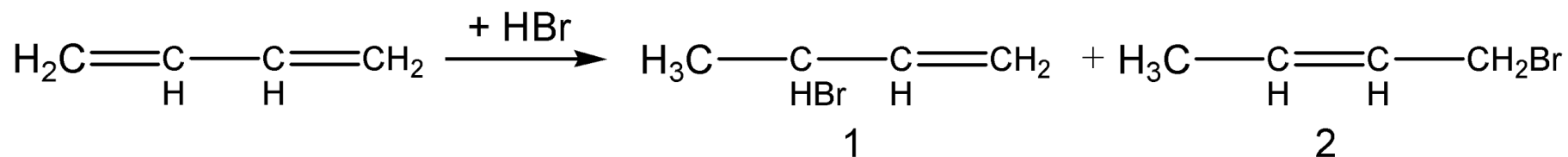
Для обратимых реакций типичны 3 случая:

скорость образования первого и второго продуктов реакции из исходных соединений значительно выше, чем скорость достижения равновесия между этими продуктами. Иначе говоря, время достижения указанного равновесия существенно больше, чем время проведения реакций. Такая реакция подчиняется **кинетическому контролю**.

Скорость достижения равновесия соизмерима со скоростью превращения исходных соединений и через некоторое время соотношение продуктов будет определяться разностью энергий Гиббса продуктов реакции, т.е. их термодинамической устойчивостью. Реакция идет при **термодинамическом контроле**.

Если скорость установления равновесия между продуктами меньше, чем скорость основной реакции, то первоначальное соотношение продуктов будет подчиняться **кинетическому контролю**, а затем система придет к состоянию **термодинамического равновесия**.

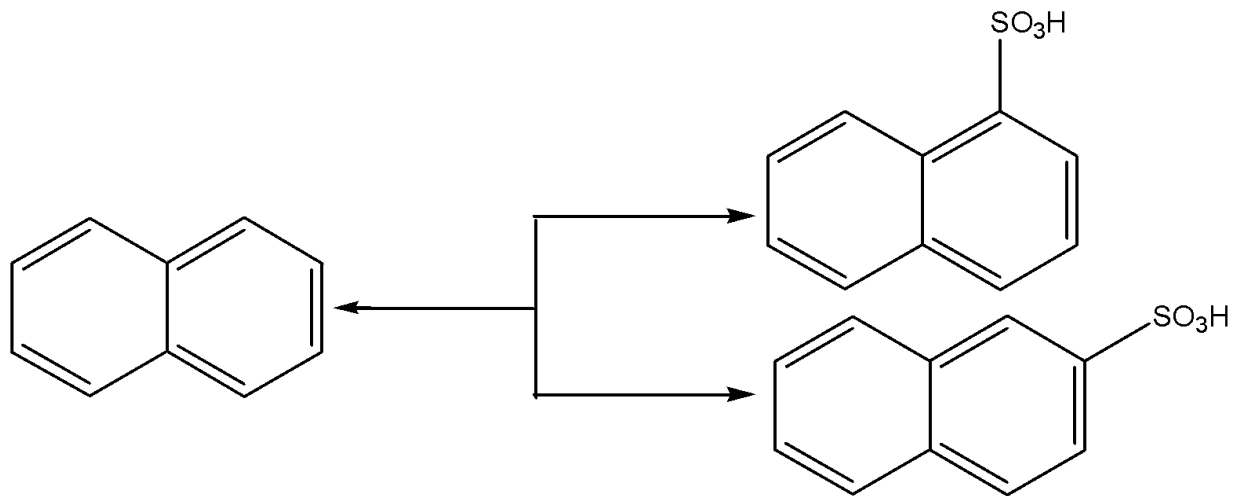
Например при присоединении бромистого водорода к бутадиену при  $t = -80^\circ\text{C}$  первоначально образуется смесь содержащая преимущественно 3-бромбутен-1 (**1**) (**1** – 80%, **2** – 20%), образование которого идет при кинетическом контроле.



Однако этот продукт термодинамически менее устойчив, чем 1-бромбутен-2 (**2**). При увеличении температуры устанавливается равновесие. Если вести реакцию при более высокой температуре, то происходит увеличение количества соединения **2** (**1** – 20%, **2** – 80%,) что соответствует его равновесному состоянию.

Таким образом, при увеличении температуры может произойти переход от кинетического контроля к термодинамическому.





Образование  $\alpha$ -изомера идет при кинетическом контроле, тогда как  $\beta$ -изомер образуется при термодинамическом контроле. В первом случае целесообразно использовать высокую концентрацию сульфлирующего агента, относительно невысокую температуру и небольшую продолжительность синтеза. При получении  $\beta$ -изомера целесообразно использовать сульфлирующий агент более низкой концентрации, процесс вести при высоких температурах и при большей продолжительности. Вероятность термодинамического контроля тем выше, чем в меньшей степени продукты отличаются по энергиям от соответствующих переходных состояний.