***Лекція 1***

**1. ВСТУП**

Можливості сучасного наукового устаткування вже досягли того рівня, коли можна вивчати окремі молекули та простір між ними. Більше того, такий підхід до вивчення міжмолекулярних взаємодій є найбільш коректним і прогресивним. Не лише в хімії та фізиці, але і в молекулярній біології, фармакології та медицині зараз оперують на рівні внутрішньо- та міжмолекулярних взаємодій. І це є результатом прогресу науки за останні 20 років.

Він є невід'ємною частиною фахової підготовки студентів, які налаштовані на подальшу роботу в науково-дослідних лабораторіях інститутів, фармацевтичних заводів і на підприємствах тонкого органічного синтезу. За останнє десятиріччя значно зріс рівень спектроскопічних і хроматографічних методів в органічній хімії. З'явились нові напрями в органічному синтезі, нові реакції й нові модифікації відомих реакцій, змінилися погляди на окремі моменти взаємодії молекул. Отримала значного розвитку теорія будови речовини, зокрема – водних розчинів і середовища органічних рідин. З'явилися нові типи органічних розчинників, нові каталізатори. Органічний синтез отримав нове апаратне оформлення та нові хімічні інструменти з галузей елементоорганічних сполук і хімії металокомплексів. Свідченням значного прогресу в цій галузі науки є шість Нобелівських премій, якими були удостоєні автори найважливіших розробок у 1998, 1999, 2001, 2005, 2010 і 2016 рр.

Зараз хімічні взаємодії розглядаються у тривимірному просторі, із урахуванням динаміки взаємодії, розподілу електронів у молекулах і природи молекулярного оточення. Нові речовини проектуються на рівні дизайну молекули – розглядається її просторова будова, властивості окремих атомів і їхня взаємодія з атомами сусідніх молекул. Розробка лікарського препарату чи пестициду відбувається на рівні будови його молекули та все більше стає схожою на проектування будинку, літака чи автомобіля. Розроблено механічні, електромеханічні та фотоелектронні пристрої на основі однієї молекули й розміром із середню молекулу. Міжмолекулярні взаємодії в розчинах реєструються в об'ємах менше 1 нм3 і на рівні однієї молекули. На твердій поверхні цей масштаб зменшується до часток ангстрема.

Розгляд механізмів органічних реакцій є найкоротшим шляхом до розуміння хімічної взаємодії молекул і тими дверима, які розпочинають захоплюючу дослідницьку подорож науковця до створення нових сполук, речовин і матеріалів.

**2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ РЕАКЦІЙ**

Можливості сучасних фізичних методів дослідження будови хімічних сполук ставлять їх на перше місце у вивченні механізмів органічних реакцій. Насамперед тут варто згадати хромато-мас спектрометрію, спектроскопію ядерного магнітного резонансу, флуоресцентну спектроскопію й численні методи спектро-фотометрії: інфрачервоного (ІЧ) та ультрафіолетового (УФ) діапазонів, імпульсні методи ІЧ та УФ діапазонів, рентгеноструктурні дослідження, спектроскопію кругового дихроїзму тощо. Найпростіше досліджувати повільні реакції, що тривають години. Швидкість утворення проміжних продуктів тут можна відстежувати напряму у ЯМР пробірці або у фотометричній кюветі, а ідентифікацію їхньої структури можна виконувати за даними мас-спектру, отриманого після розділення реакційної суміші на хроматографі. Оскільки переважна більшість реакцій органічного синтезу є повільними, згадані фізичні методи тут виявилися особливо ефективними. Тут варто лише підкреслити, що *ідентифікація структури проміжних сполук* у хімічній реакції є головним методом встановлення її механізму.

Для більш швидких процесів, які тривають хвилини і навіть секунди, розроблені спеціальні ЯМР- і спектрофотометричні методики й досить просте устаткування, яке дозволяє точно фіксувати час змішування реагентів у кюветі. Окремого, більш складного устаткування вимагають реакції, які тривають тисячні долі секунди. Для їхнього вивчення розроблено проточні методи безперервного та зупиненого струменів (*англ.*, continuous/stoped-flow methods). У методі безперервного струменю регулюється швидкість подачі реагенту та субстрату, а отже і швидкість потоку їхньої суміші *V* (рис. 1). Ступінь перетворення субстрату в час *t* відстежують фотометрично, зміщуючи точку спостереження вздовж шляху *S* суміші. Час реєстрації обчислюють як *t = S/V*.

У більш економному стосовно реагентів методі зупиненого струменю механічно регулюють довжину шляху зміщення стоп-поршня та час подачі реакційної суміші в аналітичну кювету (рис. 1).

Реакції, що тривають у часових шкалах мікро-, нано-, піко- та фемтосекунд досліджують фотохімічними методами. Як правило, самі перетворення мають фотохімічну природу. Тут для кожного діапазону розроблені й широко застосовуються окремі прилади. Особливо популярним є метод флеш-фотолізу, коли розчин опромінюють коротким, але високоінтенсивним імпульсом світла (ртутної лампи чи лазера), а потім досліджують його різними методами імпульсної фотометрії.

Високоефективними у вивченні механізмів реакцій є методи, пов'язані із *застосуванням ізотопів*. Тут використовують зразки сполук, збагачені радіоактивними 14С, 18О, 3Н, 32P, 35S, 37Сl, 131I, 42Ca ізотопами. Радіоактивний розпад дозволяє реєструвати наявність ізотопу у зразку в кількості до 10–20 моль, що робить метод рекордно чутливим. У той же час робота з радіоактивними сполуками є складною, бо вимагає додаткових засобів безпеки. Як наслідок, в останні десятиліття набули популярності ЯМР-контрастні ізотопи 2H, 13C, 15N, 31P, 19F, 17O, які дають сигнал у спектрі ядерного магнітного резонансу.



**Рис. 1.** Схема приладу для досліджень кінетики реакцій методом зупиненого струменю.

Використання ізотопів є досить різноманітним. Наприклад, при проведенні реакції Канніццаро у розчині D2O – CH3OD ЯМР-дослідження продукту показало, що атом дейтерію в молекулі продукту є відсутнім. Це стало прямим доказом того, що відновлення бензальдегіду тут відбувається виключно за рахунок іншої молекули бензальдегіду, яка розташована у сольватній сфері сполуки.

В іншій роботі, яка вже стала класичним прикладом, гідроліз естерів карбонових кислот проводили із застосуванням води, збагаченої ізотопом 18О. Для естерів первинних і вторинних спиртів було виявлено, що радіоактивним завжди стає отриманий зразок карбонової кислоти. Навпаки, у випадку кислотного гідролізу естеру *трет-*бутанолу радіоактивності набував зразок спирту. На цій основі були запропоновані два механізми гідролізу:

За аналогією, із використанням 18О-мічених спиртів, були доведені механізми естерифікації карбонових кислот.

На жаль, ізотопний ефект має високі значення лише у випадку великої різниці в масі ізотопів. Для пари 1H/2H він досягає значення 6.7, тоді як для пари 12С/14С – 1.099, а для пари 35Cl/37Cl – лише 1.008. Як наслідок, ізотопний вплив на кінетику реакції переважно вивчають для ізотопів Гідрогену. Наприклад, було встановлено, що окиснення фенілметанолу перманганатом у лужному середовищі відбувається в 6.7 рази повільніше, коли використовувати його ізотопний аналог – фенілдидейтерометанол. На цій основі було зроблено висновок, що стадією, лімітуючою швидкість процесу окиснення, є стадія відщеплення від метиленової групи атома Гідрогену окисником:

Ще одним важливим прийомом у дослідженні механізмів реакцій є *використання молекул-пасток.* Високоактивні проміжні продукти хімічних перетворень часто важко зареєструвати, бо вони мають дуже короткий час життя. У такому разі до реакційної суміші додають реагент, який швидше взаємодіє з активною субстанцією, і за будовою продукту їхньої взаємодії встановлюють будову активної субстанції. Так, застосувавши антрацен як молекулу-пастку, було встановлено утворення бензину під час взаємодії
4-хлоротолуену з амідом натрію:



Урешті, у вивченні механізмів хімічних реакцій широко використовують *стереохімічні докази*, коли аналізують просторову будову продукту та порівнюють її з просторовою будовою вихідного субстрату. Тут можна навести безліч прикладів. Наведемо ключові. Механізми нуклеофільного заміщення SN1 і SN2 були встановлені за тим фактом, що в першому випадку відбувалась втрата продуктом реакції оптичної активності (рацемізація). А у випадку SN2 вона зберігалась, причому часто набувала протилежного значення (за знаком кута обертання площини поляризації світла), із чого зробили висновок про обернення конфігурації реакційного центру субстрату під час взаємодії з нуклеофілом.

У реакції бромування циклопентену у присутності кислоти утворювався виключно *транс-*дибромоциклопентан. Звідси зробили висновок, що приєднання брому до алкенів відбувається як двостадійний, а не одностадійний процес. Бо у другому випадку варто очікувати утворення *цис-*продукту.



4-Бромокамфора не вступає в реакції елімінування, хоча в ній атом Брому розташований біля третинного атома Карбону. Звідси було зроблено висновок, що в реакціях елімінування за механізмом Е1 утворення sp2-гібридизованого карбокатіону є обов'язковою стадією.

**3. МЕХАНІЗМИ НАПИСАННЯ В ОРГАНІЧНІЙ ХІМІЇ**

**А. Вступ та основні принципи**

Хіміки захоплені розумінням того, *чому* і *як* відбуваються реакції, тому що вони хочуть мати можливість передбачити, *які* реакції відбудуться при зіткненні з новими сполуками. В органічній хімії було відзначено одне з перших, що певні групи атомів майже завжди реагують однаково - зараз ми називаємо їх функціональними групами.

Реакційну здатність функціональних груп можна легко зрозуміти, дослідивши їх полярність, яка, звичайно, залежить від електронегативності атомів. Наприклад, карбонільні групи дещо негативні для електронегативного кисню і, отже, дещо позитивні для вуглецю. Полярність позначається  + або  - щоб сказати людям, що електрони розподіляються не однаково, але атоми в карбонілі не мають [офіційного заряду](https://tigerweb.towson.edu/ladon/enrich/formalch.pdf) .



Як тільки ви зрозумієте полярність органічної молекули та природу будь-яких інших реагентів, ви можете зробити гарну здогадку - *гіпотезу* - про те, як молекула відреагує. Вуглецевий кінець цієї групи  + і, таким чином, реагує з донорами електронів - основами або відновниками. Кісневий кінець групи  - і, таким чином, буде реагувати з акцепторами електронів - кислотами або окислювачами.

**B. Що таке механізм?**

Щоб насправді зрозуміти, як відбувається реакція, потрібно провести кілька експериментів, які розгадають кроки; типи експериментів, які, як було встановлено, добре працюють, і те, як вони інтерпретуються, коротко описані в ["Визначенні механізмів"](https://tigerweb.towson.edu/ladon/enrich/mechan.pdf) .

Після проведення цих експериментів ми можемо знати певні речі щодо реакції, наприклад, що вона каталізується кислотою. Потім ми можемо провести деякі додаткові експерименти - можливо, спектроскопічні - для визначення того, яке положення на молекулі протонірується кислотою (на жаль, дві загальні функціональні групи, OH і C = O, мають подібні основні властивості). Вивчення всіх реагентів, які можуть вплинути на швидкість, дає нам склад реагуючого "активованого комплексу" в перехідному стані. Потім ми сідаємо з аркушем паперу та олівцем і пропонуємо теорію того, як відбувається реакція, показуючи перетворення вихідної речовини у продукти у вигляді ряду непомітних етапів, кожен з яких виробляє окрему проміжну сполуку або іон, званий «проміжний». Ця *теорія* називається*механізм* . Як і всі теорії, він може бути змінений або повністю перероблений, коли нові експерименти показують, що прийнятий в даний час механізм є неправильним або неповним.

Механізм чітко показує кожну проміжну сполуку (нейтральну або іонну), про яку ми маємо докази; якщо у нас немає доказів щодо таких "проміжних продуктів", ми пропонуємо перехідний стан або активовану складну структуру.

**C. Що таке проміжний продукт?**

Найпростіший спосіб зрозуміти різницю між перехідним станом та проміжним - скористатися тим, що зазвичай називають діаграмою реакції (енергії), як показано нижче. Для простої реакції типу S NВ результаті реакції 2-хлор-2-метилпропану з йодидом ми знаємо, що стадією, що визначає швидкість, є розрив зв'язку C-Cl, тобто іонізація з утворенням карбокатіону. Таким чином, ми могли б скласти графік зміни енергії як функції відстані C ... Cl (принаймні для першої частини реакції). Єдиними значеннями енергії, які насправді можна виміряти, є енергії перехідного стану та карбокатіона відносно галогеніду, але ми припускаємо, що енергія змінюється плавно. Енергія 2-хлор-2-метилпропану з частково розірваним зв’язком насправді перевищує енергію карбокатіону, і саме цей найвищий енергетичний стан є *перехідним станом*. Будь-яке розтягнення або зменшення відстані C ... Cl від цього перехідного стану є енергетичним вниз і, як куля, воно котиться на дно цього енергетичного "пагорба". Перехідний стан, по суті, не має життя - це швидкоплинна домовленість, яка має найвищу енергію.



Після його карбокатионування стабілізується сольватацією і може рухатися ближче або далі від хлориду, не руйнуючись, тому він триває деякий час, перш ніж реагувати з йодидом, тобто він має все життя. Кінцевий час життя, створений маленькими енергетичними "пагорбами" навколо нього, є тим, що робить карбокатій проміжним, а не перехідним станом.

У багатьох реакціях одночасно змінюється велика кількість відстаней, наприклад, у реакції Е2 одночасно утворюються і розриваються 3 зв'язки. Навіть при іонізації 2-хлор-2-метилпропану, крім розтягування відстані C ... Cl, відбувається кілька речей: метильні групи віддаляються одна від одної, а вуглець змінює свою гібридизацію з sp 3 до sp 2, коли він стає позитивно зарядженим. Таким чином, більшість діаграм реакцій (енергій), які ми робимо, досить розмиті щодо осі х, називаючи її "координатою реакції", а не позначаючи її на якійсь певній відстані. По суті, ми складаємо змову про молекулярну поїздку на американських гірках, опускаючи всі повороти і складаючи лише злети і падіння.

**D. Механізми написання з проміжними продуктами**

Коли ви пишете механізм, вам не потрібно включати діаграму реакції (енергії), а лише кроки, що показують усі проміжні продукти. Ось домовленості щодо написання певного механізму:

1. Покажіть усі проміжні продукти, про яких ви знаєте, як окремі послідовні креслення ( [частина Е](https://tigerweb.towson.edu/ladon/enrich/mechwrit.htm#E) дає поради щодо з'ясування того, що може бути далі).
2. Пов’яжіть усі проміжні продукти прямими стрілками, подвійні, якщо ви знаєте, що крок є оборотним, і одинарні, якщо знаєте, що це не так. Кожен набір стрілок, за якими слідує нова структура, є кроком.
3. Покажіть одну зміну зв’язку на кожному етапі (наприклад, для E1: іонізація, видалення протону), якщо ви не знаєте, що на даному етапі змінюється більше одного зв’язку (наприклад, E2).
4. Якщо є етапи, про які у вас мало доказів, оскільки вони виконуються після етапу визначення швидкості, використовуйте аналогії з іншими відомими реакціями, щоб заповнити пробіли (наприклад, втрата протона після реакції, що каталізується кислотою)
5. Якщо потрібно, додайте проміжний продукт до набору, про який ви знаєте, знову використовуючи аналогії з іншими відомими реакціями, щоб забезпечити, щоб на кожному кроці відбувалося лише одне зв’язування / розривання зв’язків.
6. Якщо невідомих проміжних продуктів немає, намалюйте стан переходу та позначте його як такий [(див. F)](https://tigerweb.towson.edu/ladon/enrich/mechwrit.htm#F) .

Ось коментований приклад використання зневоднення алкоголю:



**Рівновага 1** : реакція каталізується кислотою; Спектроскопія показує, що кон'югована кислота спирту, проміжний продукт 1, утворюється дуже швидко - перенесення протонів майже ніколи не визначає швидкості для інших реакцій.
**Рівновага 2** : етап визначення норми (концентрація кислоти та алкоголю впливає на швидкість). Докази карбокатіону, середній проміжок 2? З усіма спиртами спостерігається деяке заміщення, більше, якщо кислота є чимось на зразок HBr, кон'югована основа якого є нуклеофільною; з деякими спиртами відбувається перегрупування. Обидва ці спостереження узгоджуються з утворенням карбокатіонів (а не з узгодженими, карбаніонними чи радикальними реакціями)

**Рівновага 3**: Цю реакцію не можна легко спостерігати в цих умовах реакції, оскільки вона відбувається після етапу визначення швидкості. Однак ми спостерігаємо окремо, що алкени розчиняються в концентрованій сірчаній кислоті, і, отже, самі повинні пройти кислотно-лужну реакцію (протонування), щоб утворити розчинні іони, які повинні бути карбокатіонами.

Зауважте, що вся ця реакція оборотна, і насправді алкени можуть гідратувати, утворюючи спирти. Як би ви змінили умови виробництва алкоголю як основного продукту з цієї рівноваги?

**E. Розуміння та прогнозування механізмів**

Щоб допомогти нам зрозуміти, як і чому відбуваються ці дії, ми додаємо одну важливу деталь до наведеного вище механізму: *ми показуємо, як використовуються електрони* . Щоб зв’язки руйнувалися і утворювались, електрони повинні змінити свою приналежність: нерозділені стають спільними, спільними з одним атомом стають спільними з іншими.

Ми ілюструємо цей динамічний процес вигнутою стрілкою для кожної пари електронів, яка

1. починається в середині початкового розташування електронної пари,
2. закінчується в середині кінцевого розташування електронної пари, як показано нижче, і
3. використовує електрони на негативному або  - сайті для зв'язування з позитивним або  + - сайтом.



*Щоб уникнути плутанини, стрілки****ніколи не****можна використовувати для відображення руху молекул або іонів.*

Зверніть увагу, що ця конвенція щодо механізмів малювання є скороченою. Що "насправді" відбувається, це те, що атоми регібридизуються, а в іншому випадку реорганізують орбітали, щоб пристосуватись до нових моделей зв'язку. Стрілки показують, яка електронна реорганізація повинна відбутися, щоб перетворити структуру зі стрілками на *наступну* в послідовності кроків механізму, тобто структуру після стрілки. Наш стенограф не автоматично показує стереохімію - ми маємо розташувати молекулу так, щоб ми також передавали цю інформацію.

Ці стрілки є потужними інструментами, які допомагають прояснити наше мислення про механізм. Вони дають нам формалізм, щоб показати, як зв’язки розриваються і утворюються під час реакції, що дозволяє прогнозувати реакції, які *можуть* відбуватися в нових сполуках з новими реагентами. Вони дуже корисні для відстеження того, що відбувається - якщо ви використовуєте стрілки, вони допоможуть запам’ятати механізм, не запам’ятовуючи послідовність структур. Деякі викладачі вимагають, щоб вони були включені в механізм, який ви пишете. Навчіться ними користуватися, і це полегшить вам життя.

Позначення зігнутої стрілки також дуже добре показує вплив стабілізації резонансу на реакцію - позначення стрілки також використовується для ілюстрації взаємозв'язку між учасниками резонансного гібриду. Якщо ваші малюнки включають авторів резонансного гібриду, додайте всі ескізи тієї самої молекули у квадратні дужки (стандартне з'єднання - двостороння стрілка, але ви можете це пропустити), щоб люди знали, що послідовність структур є набором малюнків однієї молекули. Перегляньте [поради Ліїни Ладон](https://tigerweb.towson.edu/~ladon/resonc.html) для подальшої допомоги.

**F. Механізми без проміжних продуктів**

Якщо експерименти показують, що проміжних продуктів не існує, що реагенти перетворюються в продукти за один етап, реакція називається "узгодженою". Такі реакції навіть називають реакціями "без механізму". Багато з них є стереоспецифічними (наприклад, E2 і S N2), і ми знаємо із закону норми, які інгредієнти переходять у перехідний стан, тому знаємо багато про те, як вони відбуваються. Ми насправді знаємо механізм - він просто короткий. Щоб сказати людям те, що ми знаємо, ми намагаємось зробити ескіз перехідного стану. Це можна зробити двома способами: із вигнутими стрілками або з пунктирними лініями (пунктирними лініями є спрощений варіант молекулярної орбітальної картини). Реакція Е2 показана нижче в обох позначеннях. Переконайтеся, що ваш перехідний стан у дужках, щоб вказати на його нестабільність і позначений як такий. Символ, який традиційно використовується для перехідного стану, не існує для html, тому я намагався створити його за допомогою програми для малювання.



Щоб отримати більше прикладів узгоджених та поетапних реакцій, див. Есе доктора. Рижков та Вінґров про [реакції S N 1, S N 2, E1 та E2.](https://tigerweb.towson.edu/~ryzhkov/handouts/SEhand.html)

### Список літератури

1. https://chem.libretexts.org/Textbook\_Maps/Analytical\_ Chemistry\_Textbook\_Maps/Map%3A\_Analytical\_Chemistry\_2.0\_ (Harvey)/13\_Kinetic\_Methods/13.2%3A\_Chemical\_Kinetics

2. *Лінда М. Світтінг* [*https://tigerweb.towson.edu/ladon/enrich/mechwrit.htm*](https://tigerweb.towson.edu/ladon/enrich/mechwrit.htm)

*3.* [Механізми органічних реакцій у розчинах : навч. посіб. / В.Г. Пивоваренко – К. : ВПЦ "Київський університет", 2019. – 303 с.](http://organic.chem.univ.kiev.ua/upload/metod_mech_org_reactions_in_solutions.pdf)