

Kinetički izotopni efekti

Vavra Plavšić, Ivor

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:576620>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Ivor Vavra Plavšić

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

KINETIČKI IZOTOPNI EFEKTI

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Zagreb, 2022. godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

15. srpnja 2022.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

23. rujna 2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	3
2.1. Primarni kinetički izotopni efekt.....	3
2.1.1. Teorijska pozadina primarnog kinetičkog izotopnog efekta	3
2.1.2. Ovisnost primarnog kinetičkog izotopnog efekta o razlici energija reaktanata i produkata	7
2.1.3. Primjer određivanja mehanizma reakcije pomoću primarnog kinetičkog izotopnog efekta.....	10
2.2. Sekundarni kinetički izotopni efekt.....	11
2.2.1. Sekundarni kinetički izotopni efekti koji proizlaze iz promjene hibridizacije	11
2.2.2. Sekundarni kinetički izotopni efekti koji proizlaze iz hiperkonjugacije	15
2.2.3. Sterički kinetički izotopni efekti	16
2.2.4. Metoda mjerenja malih kinetičkih izotopnih efekata	17
2.3. Kinetički izotopni efekti koji proizlaze iz kvantnog tuneliranja.....	19
2.3.1. Teorijska pozadina kvantnog tuneliranja.....	19
2.3.2. Kvantno tuneliranje u kemijskim reakcijama.....	21
2.3.3. Utjecaj steričkih smetnji na kvantno tuneliranje.....	27
2.4. Kinetički izotopni efekt otapala	28
2.4.1. Reakcije u kojima sudjeluje otapalo	28
2.4.2. Izotopna izmjena s otapalom prije kemijske reakcije.....	30
2.4.3. Promjena solvatacijskih svojstava	31
2.4.4. Protonski inventar.....	31
2.5. Kinetički izotopni efekti težih elemenata	37
2.5.1. Primjeri određivanja mehanizama reakcija pomoću kinetičkih izotopnih efekata težih elemenata	38
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XL

§ Sažetak

Kinetički izotopni efekt je pojava kod koje dolazi do promjene konstante brzine reakcije uslijed supstitucije nekog od atoma u reaktantima njegovim izotopom. Primarni kinetički izotopni efekt nastupa kad tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije dolazi do pucanja veze s izotopno supstituiranim atomom, a uzrokovan je razlikama u energijama istezanja veza s različitim izotopima zbog različite mase. Sekundarni kinetički izotopni efekt se javlja kad tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije dolazi do promjena, poput pucanja i nastajanja veza, promjene hibridizacije i sl., na atomu na koji je vezan izotopno supstituirani atom ili na njemu susjednom atomu. Pritom ne dolazi do pucanja veze s izotopom. Uzrokovan je prvenstveno razlikama u energijama savijanja kuteva na atomima koji uključuju vezu s izotopom. Doprinos primarnom kinetičkom izotopnom efektu može imati i kvantno tuneliranje što je pojava da kvantno-mehaničke čestice mogu imati vjerojatnost prolaska kroz barijeru energije veće od njihove ukupne energije. Vjerojatnost tuneliranja opada porastom mase čestice, stoga ako je u reakciji prisutno tuneliranje, konstanta brzine bit će veća za reakciju s lakšim izotopom. Do promjene konstante brzine reakcije može doći i uslijed zamjene otapala njegovim izotopologom što se naziva kinetički izotopni efekt otapala. Kinetički izotopni efekti bit će najveći prilikom zamjene izotopa vodika jer su njihove relativne razlike u masama najveće, no kinetički izotopni efekti se mogu javiti i prilikom izotopne supstitucije težih elemenata. Kinetički izotopni efekti daju informaciju dolazi li do pucanja veze s nekim atomom ili do promjene hibridizacije atoma tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije, stoga imaju važnu primjenu u određivanju mehanizama reakcija.

§ 1. UVOD

Zamjenom određenog atoma u molekuli reaktanta njegovim izotopom može doći do promjene konstante brzine reakcije što se naziva kinetički izotopni efekt. Kinetički izotopni efekt se može izraziti i kvantitativno kao omjer konstante brzine reakcije s prirodno najzastupljenijim izotopom i konstante brzine reakcije s izotopno supstituiranim reaktantom, npr. kinetički izotopni efekt koji se javlja prilikom supstitucije protona deuterijem dan je jednadžbom 1.

$$KIE = \frac{k_H}{k_D} \quad (1)$$

gdje su k_H i k_D konstante brzine reakcija s različitim izotopima. Kinetički izotopni efekt se naziva normalnim ako je njegova vrijednost veća od 1 odnosno inverznim ako je njegova vrijednost manja od 1.

Kao što je detaljnije opisano u poglavlju 2.1.1., do kinetičkog izotopnog efekta dolazi prvenstveno zbog razlika u energijama vibracija veza s različitim izotopima što je posljedica različitih masa izotopa. Budući da vodikovi izotopi međusobno imaju najveće relativne razlike u masama, deuterij ima otprilike dvostruko veću masu od protona, kinetički izotopni efekti koji se javljaju izotopnom supstitucijom vodikovih atoma imaju i najveće vrijednosti. Većina istraživanja kinetičkih izotopnih efekata je fokusirana na vodikove kinetičke izotopne efekte, najčešće one koji se javljaju supstitucijom protona deuterijem. Do kinetičkih izotopnih efekata može doći i izotopnom supstitucijom težih atoma, no njihove vrijednosti su znatno manje što ih može činiti eksperimentalno zahtjevnijim za mjerenje.¹

Kinetički izotopni efekti se mogu podijeliti na primarni, sekundarni i kinetički izotopni efekt otapala. Do primarnog kinetičkog izotopnog efekta dolazi kad tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije dolazi do pucanja veze s izotopno supstituiranim atomom. Do sekundarnog kinetičkog izotopnog efekta dolazi kad tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije veza s izotopno supstituiranim atomom ostaje netaknuta, ali izotopno supstituirani atom se nalazi blizu dijela molekule na kojem se odvija reakcija zbog čega može utjecati na brzinu kemijske reakcije. Do kinetičkog izotopnog efekta otapala dolazi kad izotopni sastav ne mijenjaju reaktanti već otapalo u kojem se reakcija zbiva.²

Kinetički izotopni efekti imaju važnu primjenu u fizikalno-organskoj kemiji za određivanje reakcijskih mehanizama. Ako izotopnom supstitucijom određenog atoma u molekuli reaktanta dolazi do kinetičkog izotopnog efekta, može se zaključiti da tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije dolazi do pucanja veze s tim atomom ili da dolazi do promjene hibridizacije atoma na koji je vezan i sl. Ako ne dolazi do kinetičkog izotopnog efekta, odnosno ako je njegova vrijednost 1, tada je moguće da izotopno supstituirani atom ne sudjeluje u koraku koji određuje brzinu reakcije, ali također je moguće da je kinetički izotopni efekt premali da bi se izmjerio, stoga se u tom slučaju ne mogu donijeti konkretni zaključci.¹

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Primarni kinetički izotopni efekt

Do primarnog kinetičkog izotopnog efekta dolazi kada tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije puca veza koja uključuje izotopno supstituirani atom.

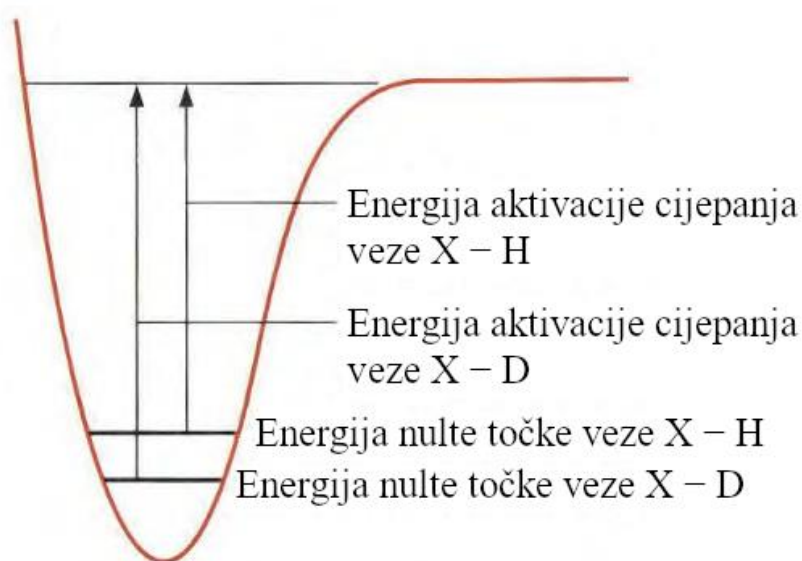
2.1.1. Teorijska pozadina primarnog kinetičkog izotopnog efekta

U najjednostavnijem modelu, primarni kinetički izotopni efekt može se objasniti promatranjem homolitičkog cijepanja $X-H$ odnosno $X-D$ veze (gdje je X neki općeniti atom). Energije tih veza mogu se aproksimirati energijom nulte točke (engl. *zero-point energy*, *ZPE*) u modelu harmoničkog oscilatora (jednadžba 2) gdje je k konstanta sile veze, a μ reducirana masa (jednadžba 3).

$$ZPE = \frac{\hbar}{2} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (2)$$

$$\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \quad (3)$$

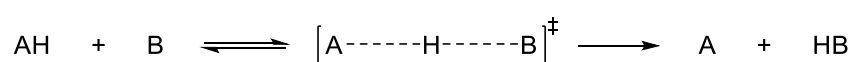
Ako se pretpostavi da je veza u potpunosti pocijepana u prijelaznoj strukturi, energija prijelazne strukture bit će jednaka u oba slučaja, stoga će energija aktivacije ovisiti samo o energiji nulte točke. Budući da je energija nulte točke obrnuto proporcionalna korijenu reducirane mase, koja će biti veća za vezu $X-D$ nego $X-H$ zbog veće mase deuterija, a za konstantu k se može pretpostaviti da je jednaka za obje veze, energija nulte točke veze bit će niža za vezu $X-D$. Dakle, energija aktivacije njezinog cijepanja bit će viša (slika 1). Zbog više energije aktivacije, homolitičko cijepanje veze $X-D$ bit će sporije nego veze $X-H$, stoga će kinetički izotopni efekt biti normalni. Korištenjem ovog modela moguće je procijeniti maksimalnu vrijednost kinetičkog izotopnog efekta koja će za homolitičko cijepanje veze $C-H$ iznositi oko 6,5.¹



Slika 1. Krivulja potencijalne energije veze X – H odnosno X – D. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1

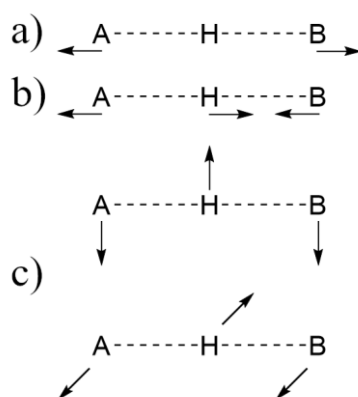
Vrijednosti kinetičkih izotopnih efekta stvarnih reakcija su često manje od onih predviđenih ovakvim modelom. Razlog tome je činjenica da u prijelaznoj strukturi ipak postoje vibracije zbog kojih će se energije izotopolognih prijelaznih struktura razlikovati što nije uzeto u obzir u najjednostavnijem modelu.

U nešto složenijem modelu, može se promotriti reakcija shematski prikazana na slici 2.



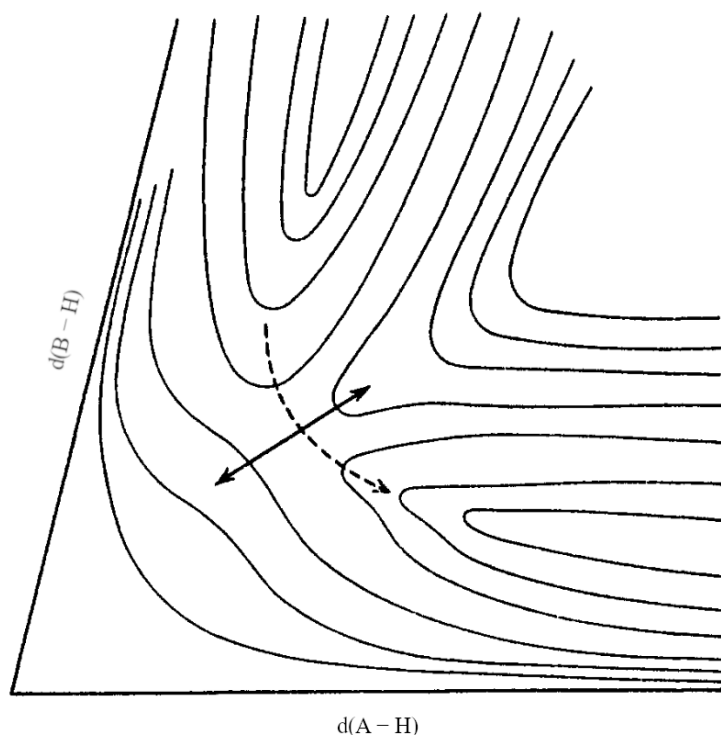
Slika 2. Shematski prikaz reakcije izmjene vodikova atoma između atoma A i B

Ako je prijelazna struktura $\text{AHB}^{\ddagger}$ linearna, u njoj postoje 4 moda vibracija: simetrično (slika 3a) i asimetrično (slika 3b) istezanje i dva degenerirana savijanja (slika 3c).



Slika 3. Shematski prikaz modova vibracija u prijelaznoj strukturi AHB[‡]: a) simetrično istezanje, b) asimetrično istezanje, c) savijanja

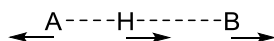
Asimetrično istezanje odgovara kretanju duž reakcijske staze no simetrično istezanje postoji kao prava vibracija u prijelaznoj strukturi (slika 4). Savijanja se u ovom slučaju mogu zanemariti zbog male konstante sile, stoga na energiju prijelazne strukture utječe samo energija nulte točke simetričnog istezanja.



Slika 4. Shematski prikaz plohe potencijalne energije za prijelaznu strukturu AHB[‡]. Crtkana linija odgovara kretanju duž reakcijske staze, odnosno asimetričnom istezanju, a puna linija odgovara simetričnom istezanju. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 3

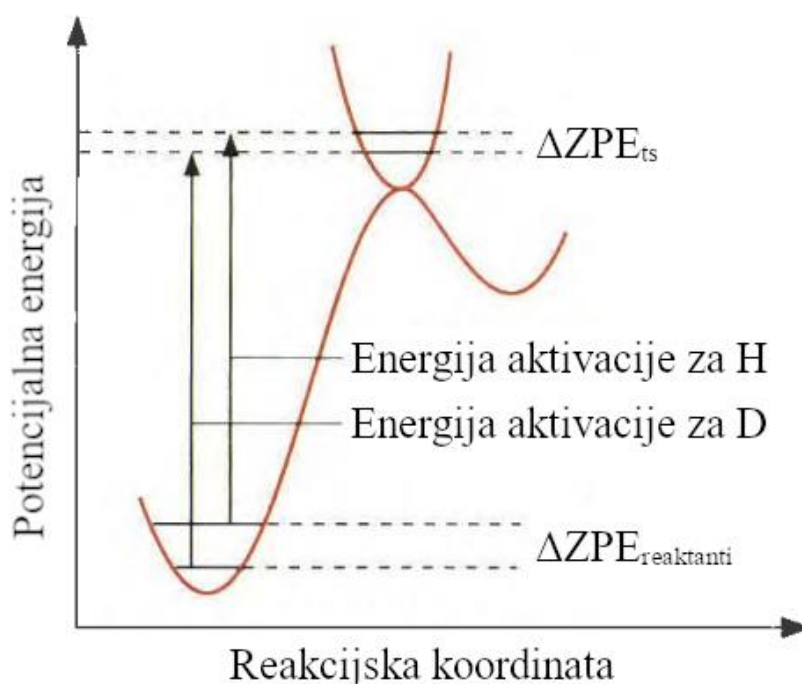
Ukoliko su parcijalne veze A – H i B – H jednako jake u prijelaznoj strukturi, vodikov atom bit će pozicioniran otprilike na pola udaljenosti između A i B, stoga će mirovati tijekom simetrične vibracije kao što je prikazano na slici 3a. Ako ne dolazi do pomaka vodikova atoma tijekom vibracije to znači da na energiju vibracije ne utječe radi li se o protonu ili deuteriju pa će energije izotopolognih prijelaznih struktura biti otprilike jednake. Ovaj slučaj je analogan primjeru razmatranom u najjednostavnijem modelu, stoga će vrijednost kinetičkog izotopnog efekta odgovarati onoj predviđenoj tim modelom.

Ukoliko parcijalne veze A – H i B – H nisu jednako jake tada tijekom simetrične vibracije dolazi do pomaka vodikova atoma (slika 5).



Slika 5. Shematski prikaz simetričnog istezanja u prijelaznoj strukturi $AHB^\ddagger$ u kojoj je parcijalna veza A – H jača od B – H

Energija nulte točke simetrične vibracije, a time i energija prijelazne strukture, sada ovisi o tome radi li se o protonu ili deuteriju. Prema jednadžbi 2, energija nulte točke za prijelaznu strukturu s deuterijem bit će niža nego za onu s protonom zbog veće reducirane mase, no razlika između te dvije energije je manja nego u reaktantima. Energija aktivacije u slučaju deuterija i dalje će biti veća nego u slučaju protona što će rezultirati kinetičkim izotopnim efektom većim od 1, no on će biti manji nego što bi to predvidio najjednostavniji model (slika 6).^{1,3}



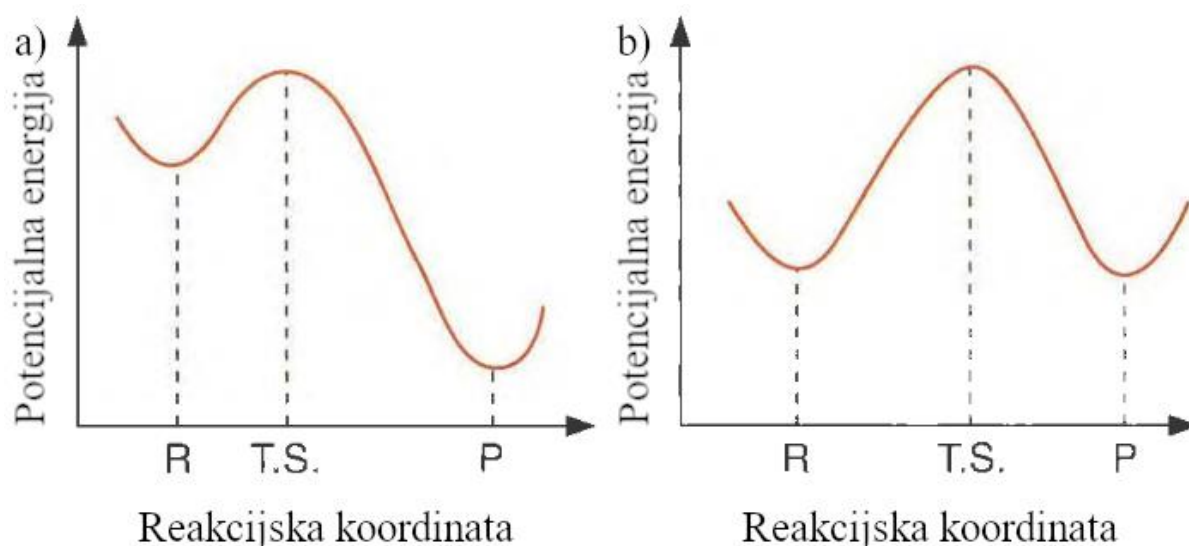
Slika 6. Reakcijski profil reakcije prikazane na slici 2. Energijske razine prikazane u reaktantima označavaju energije nulte točke za istežanje A – H odnosno A – D veze, a energijske razine prikazane u prijelaznoj strukturi odgovaraju energijama nulte točke simetričnog istežanja. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1

Ako prijelazna struktura $AHB^\ddagger$ nije linearna nego savijena tada u njoj postoje 3 moda vibracija: simetrično i asimetrično istežanje i savijanje. Asimetrično istežanje će ponovo odgovarati kretanju duž reakcijske staze, a energija nulte točke simetričnog istežanja određuje energiju prijelazne strukture. Tijekom simetričnog istežanja u savijenoj molekuli mora doći do pomaka i središnjeg atoma bez obzira na njegov položaj, stoga će u svakom slučaju energija prijelazne strukture ovisiti o vezanom izotopu, a vrijednosti kinetičkih izotopnih efekata reakcija koje se odvijaju preko kutnih prijelaznih stanja bit će niže od onih predviđenih najjednostavnijim modelom.¹

2.1.2. Ovisnost primarnog kinetičkog izotopnog efekta o razlici energija reaktanata i produkata

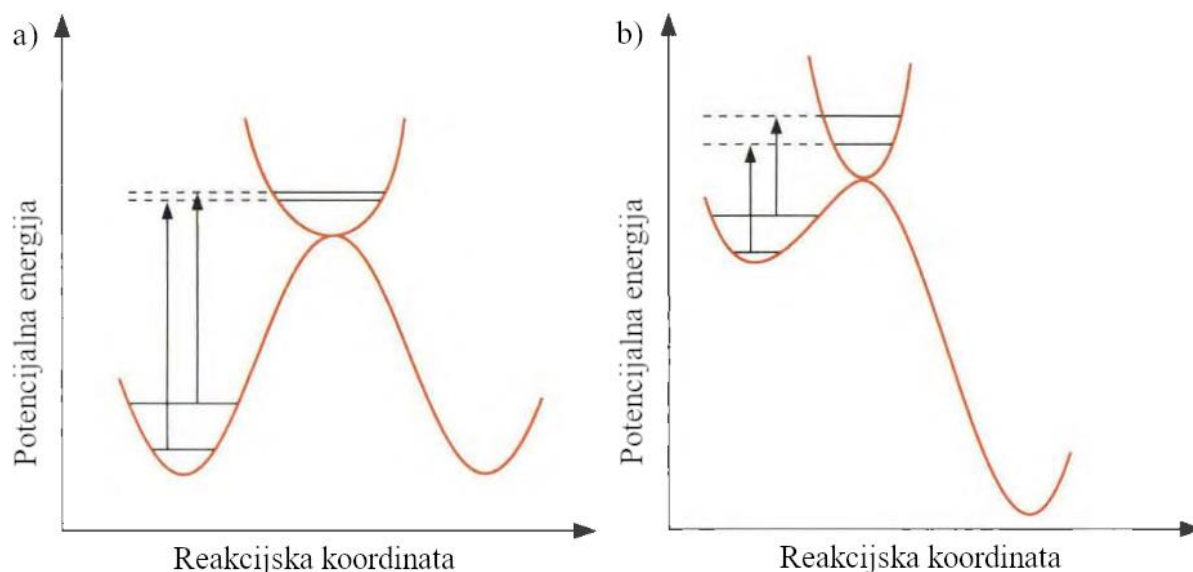
Prema Hammondovom postulatu, prijelazna struktura najviše sliči onoj vrsti kojoj je bliža po energiji. Dakle, ako je veza A – H jača od veze B – H u prijelaznoj strukturi, prijelazna struktura nalikuje reaktantima više nego produktima što znači da su reaktanti bliže prijelaznoj strukturi po energiji od produkata, odnosno više su energije od produkata. Takva će se prijelazna

struktura javljati u egzotermnim reakcijama (slika 7a). Analogno, prijelazna struktura u kojoj je veza B – H jača od veze A – H se javlja u endotermnim reakcijama. Prijelazna struktura u kojoj su veze A – H i B – H podjednako jake je podjednako slična i reaktantima i produktima, stoga im je podjednako blizu u energiji što znači da su reaktanti i produkti međusobno sličnih energija i reakcija je približno izoentalpijska (slika 7b).



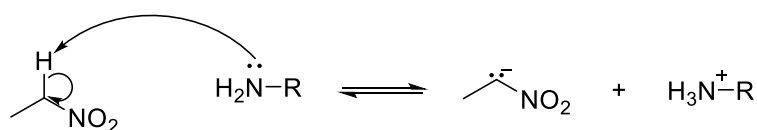
Slika 7. Reakcijski profili tipične a) egzotermne reakcije, b) izoentalpijske reakcije. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1

Iz prethodnih zaključaka moguće je dovesti u vezu vrijednost kinetičkog izotopnog efekta s razlikom energija reaktanata i produkata. Tijekom izoentalpijskih reakcija nastajat će prijelazne strukture čije energije ne ovise znatno o tome uključuje li veza koja puca ili nastaje proton ili deuterij, stoga će vrijednost kinetičkog izotopnog efekta otprilike odgovarati onoj predviđenoj najjednostavnijim modelom (slika 8a). Tijekom egzotermnih i endotermnih reakcija nastaju prijelazne strukture kod kojih će se energije razlikovati ovisno o tome uključuju li proton ili deuterij, stoga će vrijednosti kinetičkog izotopnog efekta biti manje od onih predviđenih najjednostavnijim modelom (slika 8b).¹



Slika 8. Reakcijski profili tipične a) izoentalpijske reakcije, b) egzotermne reakcije s naznačenim energijama nulte točke istezanja A – H odnosno A – D u reaktantima te energijama nulte točke simetričnog istezanja u prijelaznoj strukturi i pripadnim energijama aktivacije. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1

Ove zaključke moguće je i eksperimentalno dokazati promatranjem kinetike ionizacije nitroetana primarnim aminima u vodi (slika 9). Ako se proton označen na slici 9 supstituira deuterijem, za očekivati je da će doći do primarnog kinetičkog izotopnog efekta budući da dolazi do pucanja veze s vodikovim atomom.

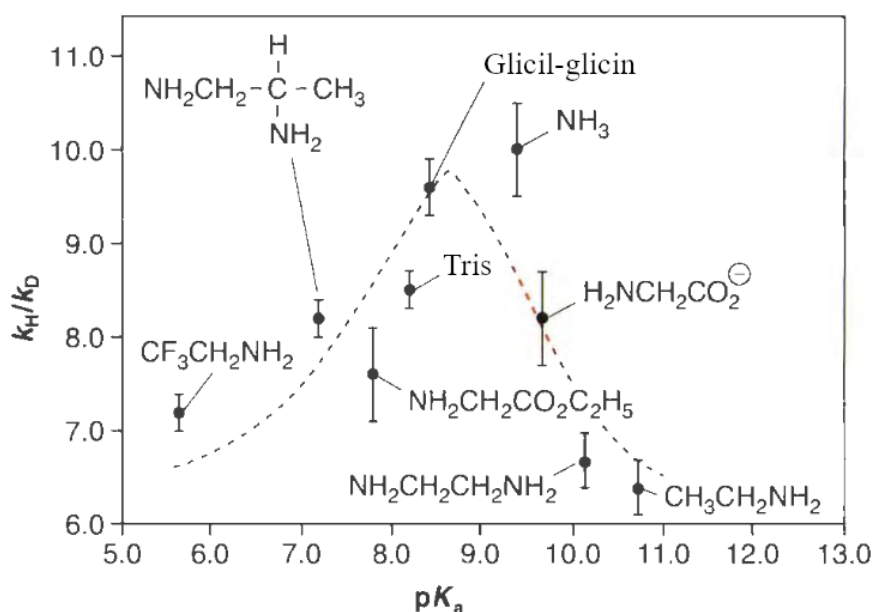


Slika 9. Shematski prikaz mehanizma ionizacije nitroetana primarnim aminom

Odabirom amina različitih pK_a vrijednosti moguće je utjecati na prijelaznu strukturu, odnosno oblik reakcijskog profila. S aminom čija je pK_a vrijednost blizu onoj za nitroetan u vodi (8,5), reakcija će biti otprilike izoentalpijska, reakcijski profil će nalikovati onom na slici 8a, a prijelazna struktura će biti simetrična, stoga se može očekivati maksimalni kinetički izotopni efekt. S aminom čija je pK_a vrijednost znatno veća nego za nitroetan, reakcija će biti egzotermna, reakcijski profil će nalikovati onom na slici 8b, a prijelazna struktura će biti asimetrična, stoga se može očekivati manji kinetički izotopni efekt. Analogno, za amine pK_a

vrijednosti znatno manjih od nitroetana, također se mogu očekivati manji kinetički izotopni efekti.

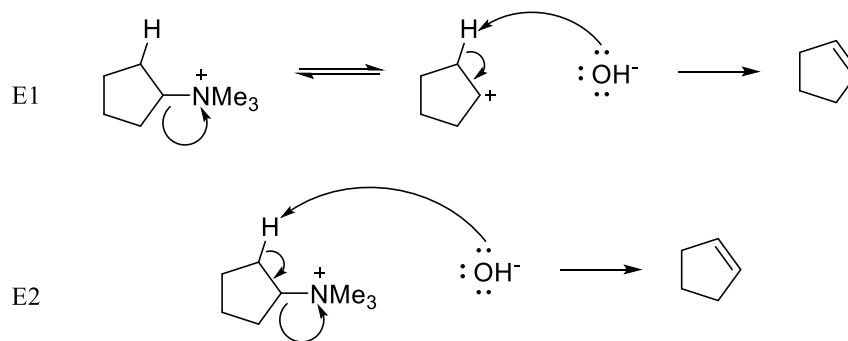
Kinetički izotopni efekti opaženi s odabranim aminima pK_a vrijednosti od 5,63 do 10,69 su prikazani na slici 10 na kojoj je vidljivo da ovisnost kinetičkog izotopnog efekta o pK_a amina prati predviđeni trend. Kinetički izotopni efekti su najveći za amine s pK_a vrijednostima blizu onoj za nitroetan, a pri većim razlikama pK_a , kinetički izotopni efekti su manji.⁴



Slika 10. Ovisnost kinetičkog izotopnog efekta reakcije prikazane na slici 9 o pK_a vrijednosti odabranog amina. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1

2.1.3. Primjer određivanja mehanizma reakcije pomoću primarnog kinetičkog izotopnog efekta

Eliminacija ciklopentil-trimetilamonijevog iona hidroksidnim ionom se u teoriji može odvijati E1 ili E2 mehanizmom (slika 11).



Slika 11. Shematski prikaz mogućih mehanizama eliminacije ciklopentil-trimetilamonijevog iona hidroksidnim ionom

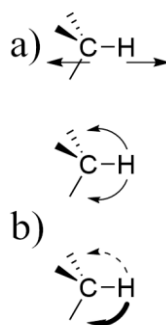
U E1 mehanizmu, korak koji određuje brzinu reakcije je prvi korak u kojem izlazi trimetilamin i nastaje karbokation. U tom koraku ne dolazi do pucanja veze s vodikom, stoga ne može doći do primarnog kinetičkog izotopnog efekta nego eventualno do sekundarnog zbog hiperkonjugacije (poglavlje 2.2.2.). U E2 mehanizmu postoji jedan korak koji određuje brzinu reakcije i u njemu dolazi do pucanja veze s vodikom. Može se očekivati primarni kinetički izotopni efekt. Zamjenom protona označenog na slici 11 deuterijem primijećen je kinetički izotopni efekt od 3,99 što ukazuje na primarni kinetički izotopni efekt, stoga se može zaključiti da se eliminacija ciklopentil-trimetilamonijevog iona hidroksidnim ionom odvija E2 mehanizmom.

2.2. Sekundarni kinetički izotopni efekt

Do sekundarnog kinetičkog izotopnog efekta dolazi kad tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije ne puca veza s izotopno supstituiranim atomom, ali izotopna supstitucija ipak utječe na energiju aktivacije tog koraka. Još se može podijeliti na α -sekundarni kinetički izotopni efekt do kojeg dolazi kad je izotopno supstituirani atom vezan direktno na atom na kojem dolazi do promjene i β -sekundarni kinetički izotopni efekt do kojeg dolazi kad je izotopno supstituirani atom vezan na atom koji je susjedni atomu na kojem dolazi do promjene.

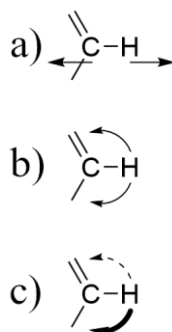
2.2.1. Sekundarni kinetički izotopni efekti koji proizlaze iz promjene hibridizacije

Postoje tri vibracijska moda koja uključuju C – H vezu gdje je ugljikov atom sp^3 hibridiziran: istezanje (slika 12a) i dva degenerirana savijanja (slika 12b).



Slika 12. Shematski prikaz vibracijskih modova koji uključuju C – H vezu gdje je ugljikov atom sp^3 hibridiziran: a) istezanje, b) savijanje

Ako je ugljikov atom sp^2 hibridiziran postoje analogni modovi vibracija, no drukčijih energija. Istezanje veze (slika 13a) bit će nešto niže energije, a dva savijanja više neće biti degenerirana. Savijanje u istoj ravnini u kojoj leže ostali supstituenti (slika 13b) bit će otprilike iste energije kao kod sp^3 hibridiziranog ugljikovog atoma, ali savijanje van te ravnine (slika 13c) će biti znatno niže energije zbog manjih steričkih smetnji. Tablica 1 iznosi razlike u valnim brojevima navedenih modova vibracija.



Slika 13. Shematski prikaz vibracijskih modova koji uključuju C – H vezu gdje je ugljikov atom sp^2 hibridiziran: a) istezanje, b) savijanje u istoj ravnini u kojoj leže ostali supstituenti, c) savijanje van ravnine u kojoj leže ostali supstituenti

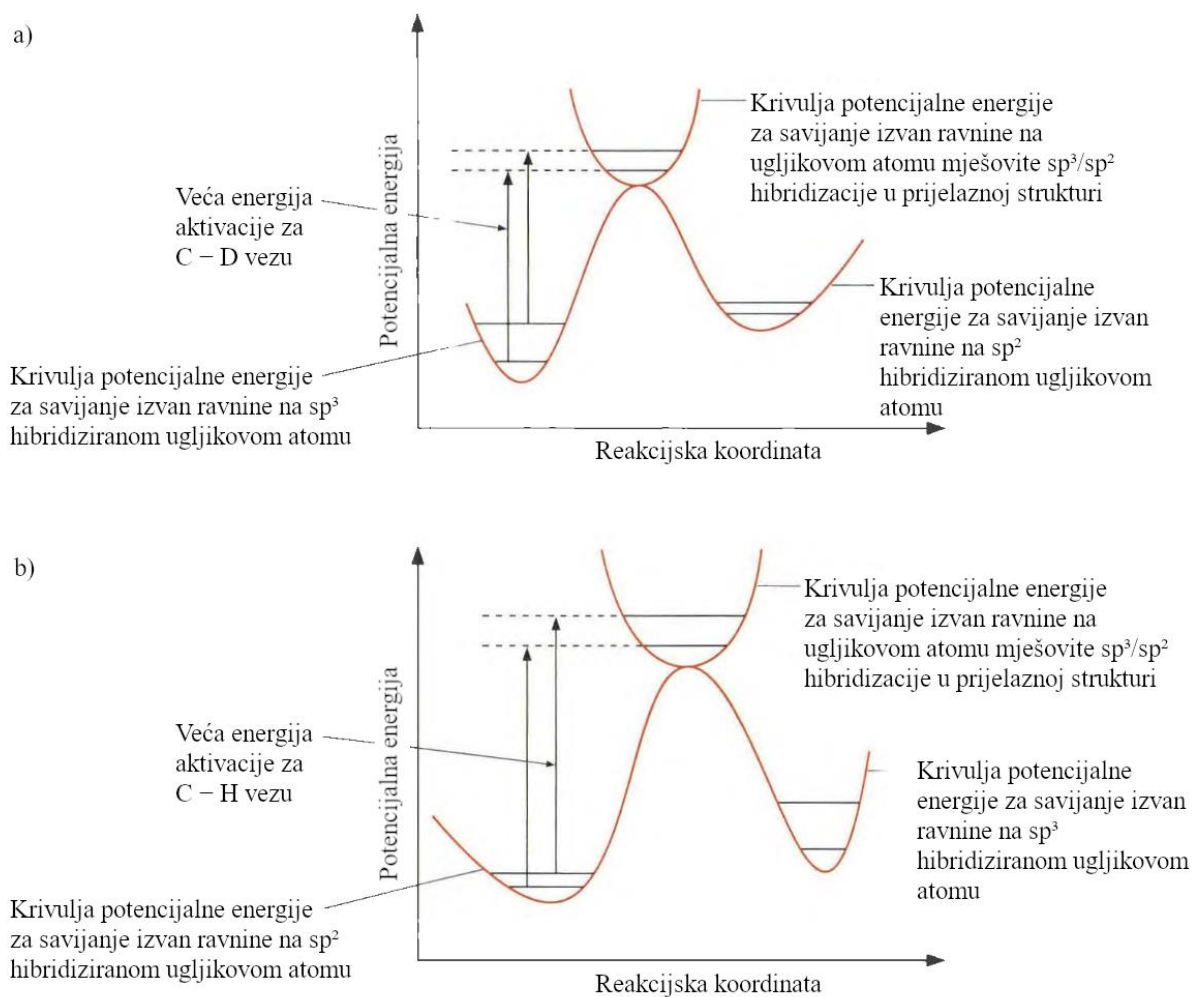
Tablica 1. Valni brojevi modova vibracija C – H veze za sp^3 odnosno sp^2 hibridiziran ugljikov atom²

Mod vibracije	$\tilde{\nu} (sp^3) / \text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu} (sp^2) / \text{cm}^{-1}$
Istezanje	2900	2800
Savijanje u ravnini	1340	1350
Savijanje van ravnine	1340	800

Ako u reakciji dolazi do promjene hibridizacije ugljikova atoma, postojat će razlika u energiji tih modova vibracija između reaktanata i produkata, ali s obzirom da će u prijelaznoj strukturi ugljikov atom biti u stanju između sp^3 i sp^2 hibridizacije, postojat će razlika u energiji tih modova vibracija i između reaktanata i prijelazne strukture. Budući da je energija istezanja tek neznatno manja za sp^2 hibridizirani ugljikov atom u odnosu na sp^3 , dovoljno je fokusirati se na razliku u energiji savijanja van ravnine. Budući da se jednadžba 2 također može primijeniti na savijanja, energija nulte točke savijanja će uvijek biti niža za vezu s deuterijem nego s protonom.

Ako dolazi do promjene hibridizacije iz sp^3 u sp^2 , i u reaktantima i u prijelaznoj strukturi će postojati razlika između energija nulte točke za proton i deuterij, ali ta razlika će biti manja u prijelaznoj strukturi zbog manje konstante sile (što direktno slijedi iz činjenice da je energija vibracije manja). To za posljedicu ima da će energija aktivacije u slučaju deuterija biti veća nego u slučaju protona (slika 14a) što će dovesti do normalnog kinetičkog izotopnog efekta.

Ako dolazi do promjene hibridizacije iz sp^2 u sp^3 , razlika između energija nulte točke za proton i deuterij će biti veća u prijelaznoj strukturi nego u reaktantima zbog čega će energija aktivacije biti veća u slučaju protona nego u slučaju deuterija (slika 14b) što će dovesti do inverznog kinetičkog izotopnog efekta.



Slika 14. Reakcijski profil a) reakcije tijekom koje dolazi do promjene hibridizacije ugljikova atoma iz sp^3 u sp^2 , b) reakcije tijekom koje dolazi do promjene hibridizacije ugljikova atoma iz sp^2 u sp^3 . Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1

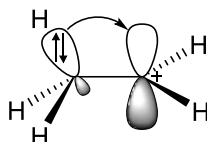
Kinetički izotopni efekti koji se javljaju zbog promjene hibridizacije spadaju u α -sekundarne kinetičke izotopne efekte budući da je promatrani proton odnosno deuterij vezan direktno na ugljikov atom na kojem dolazi do promjene hibridizacije, no ne dolazi do pucanja veze C – H odnosno C – D.

Uz pretpostavku da je u prijelaznoj strukturi ugljikov atom u potpunosti promijenio hibridizaciju, moguće je procijeniti maksimalnu vrijednosti kinetičkog izotopnog efekta na analogan način kao za primarni kinetički izotopni efekt. U slučaju promjene hibridizacije iz sp^3 u sp^2 maksimalni kinetički izotopni efekt će iznositi 1,4 dok će u slučaju promjene hibridizacije iz sp^2 u sp^3 iznositi 0,9. Ove vrijednosti su manje nego kod primarnog kinetičkog izotopnog

efekta te će vrijednosti sekundarnih kinetičkih izotopnih efekata općenito biti manje od onih kod primarnih. Kod stvarnih reakcija, vrijednosti sekundarnih kinetičkih izotopnih efekata će u pravilu biti manje od navedenih teorijskih maksimuma jer će energije vibracija u prijelaznom stanju biti između onih u čisto sp^3 odnosno sp^2 hibridiziranim ugljikovim atomima. Do kinetičkog izotopnog efekta dolazi i prilikom promjene hibridizacije iz sp^2 u sp i iz sp u sp^2 iz analognih razloga.^{1,2}

2.2.2. Sekundarni kinetički izotopni efekti koji proizlaze iz hiperkonjugacije

Karbokationi mogu biti stabilizirani susjednim alkilnim skupinama doniranjem elektrona iz C – H ili C – C σ -veze u praznu p orbitalu karbokationa (slika 15). Ovaj efekt se naziva hiperkonjugacija.¹



Slika 15. Shematski prikaz hiperkonjugacije u etilnom karbokationu

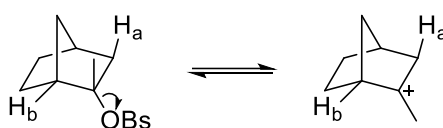
Osim stabilizacije karbokationa, hiperkonjugacija za posljedicu ima slabljenje veze C – H na ugljikovom atomu koji je susjedni karbokationu. Slabljenje veze uzrokuje i smanjenje energije njezinih vibracija.

Ako u reakciji dolazi do nastajanja karbokationa, karbokation će biti djelomično formiran i u prijelaznoj strukturi zbog čega se može očekivati da će u prijelaznoj strukturi biti prisutna i hiperkonjugacija. Energija vibracija C – H veze susjedne karbokationu, odnosno njezine konstante sile, stoga će biti niže u prijelaznoj strukturi nego u reaktantima. Ovo je vrlo slična situacija onoj koja nastaje prilikom promjene hibridizacije iz sp^3 u sp^2 (slika 14a). Analogno tomu može se očekivati da će supstitucijom protona susjednog ugljikovom atomu na kojem nastaje karbokation deuterijem doći do normalnog kinetičkog izotopnog efekta. Ovo je primjer β -sekundarnog kinetičkog izotopnog efekta budući da je promatrani proton odnosno deuterij vezan na atom koji je susjedni atomu na kojem dolazi do cijepanja veze.

Vrijednost kinetičkog izotopnog efekta koji proizlazi iz hiperkonjugacije također ovisi o geometriji prijelazne strukture. Hiperkonjugacija je najjača kad su prazna p orbitala i σ -veza paralelne, odnosno kad je diedarski kut između njih jednak 0° , stoga će i kinetički izotopni efekt

pri takvoj geometriji prijelazne strukture biti maksimalan. Vrijednost kinetičkog izotopnog efekta će padati što je veća devijacija diedarskog kuta od 0° u prijelaznoj strukturi.

Na slici 16 je prikazano nastajanje 2-metilnorbornilnog kationa u kojem su, zbog rigidne strukture, diedarski kutovi između veza s označenim vodikovim atomima i prazne p orbitale karbokationa fiksirani. Za vezu C – H_a taj kut iznosi oko 30° , a zamjenom atoma H_a deuterijem primijećen je kinetički izotopni efekt od 1,19. Za vezu C – H_b taj kut iznosi oko 80° što je znatno veće odstupanje od idealnog kuta te zamjenom atoma H_b deuterijem ne dolazi do kinetičkog izotopnog efekta.²

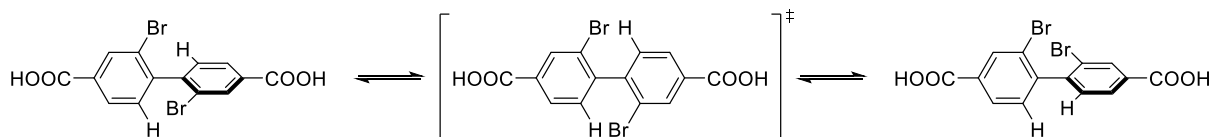


Slika 16. Shematski prikaz nastajanja 2-metilnorbornilnog kationa

2.2.3. Sterički kinetički izotopni efekti

Na slici 1 može se primijetiti da su za vezu X – D mogući manji pomaci od ravnotežnog položaja nego za vezu X – H, odnosno da je amplituda istezanja veze s deuterijem manja nego za vezu s protonom. Posljedica toga je da je deuterij u molekulama efektivno manji od protona.

Primjer u kojem bi ova činjenica mogla imati utjecaj na brzinu kemijske reakcije je racemizacija spojeva koji pokazuju osnu (aksijalnu) kiralnost. Osa kiralnost se u nekim biarilnim spojevima javlja zbog nemogućnosti slobodne rotacije oko jednostruke veze zbog steričkih smetnji. Primjer takvog spoja je 2,2'-dibrom-4,4'-dikarboksibifenil (slika 17). Racemizacija spojeva s osnom kiralnošću se odvija preko planarne prijelazne strukture analogne onoj prikazanoj na slici 17 na čiju će energiju znatno utjecati steričke smetnje između *ortho*-supstituenata. Budući da je deuterij efektivno manji od protona, steričke smetnje, a time i energija prijelazne strukture, bit će manje ako se u *ortho*-položaju nalazi deuterij nego proton. Energija aktivacije će stoga biti manja za deuterij nego za proton što će dovesti do inverznog kinetičkog izotopnog efekta. Ovaj zaključak se može i eksperimentalno potvrditi zamjenom protona označenih na slici 17 deuterijem pri čemu je opažen kinetički izotopni efekt od 0,84.^{1,2,5}



Slika 17. Shematski prikaz racemizacije 2,2'-dibrom-4,4'-dikarboksibifenila

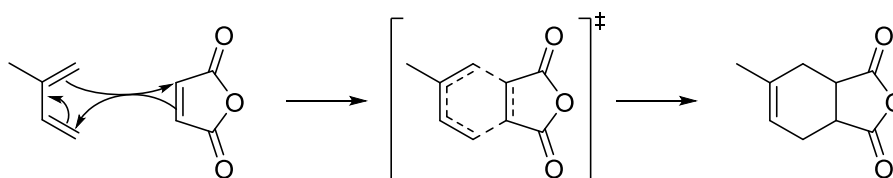
2.2.4. Metoda mjerenja malih kinetičkih izotopnih efekata

Kao što je prethodno spomenuto, sekundarni kinetički izotopni efekti imaju znatno manje vrijednosti od primarnih što može predstavljati problem prilikom mjerenja. Osim toga, sinteza izotopno supstituiranih reaktanata može biti vrlo zahtjevna.

Rješenje ovih problema su kompeticijske metode. Ako su u reaktantima prisutni i proton i deuterij, što je slučaj u svim polaznim materijalima s prirodnom zastupljenošću izotopa, tijekom kemijske reakcije će doći do efektivnog obogaćivanja reaktanata onim izotopolozima za koje je konstanta brzine manja. Stoga se može zaključiti da bi se mjerenjem izotopnog sastava molekula reaktanata prije i nakon reakcije mogao izmjeriti kinetički izotopni efekt. Kinetički izotopni efekt se doista može dovesti u vezu s promjenom izotopnog sastava reaktanata jednadžbom 4 gdje je R_0 udio manje zastupljenog izotopa u reaktantu prije početka reakcije, a R udio manje zastupljenog izotopa u reaktantu u trenutku kad je napredak reakcije F . Još jedna prednost ove metode je to što se kinetički izotopni efekti za više atoma u molekuli mogu odrediti istovremeno u jednom eksperimentu.

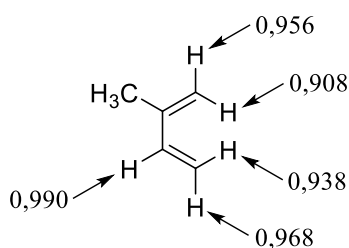
$$KIE = \frac{\ln(1 - F)}{\ln \left[(1 - F) \frac{R}{R_0} \right]} \quad (4)$$

Ova metoda je korištena za određivanje kinetičkih izotopnih efekata u Diels-Alderovoj reakciji izoprena i anhidrida maleinske kiseline (slika 18).



Slika 18. Shematski prikaz mehanizma Diels-Alderove reakcije izoprena i anhidrida maleinske kiseline

Po završetku reakcije, neizreagirani izopren je izoliran destilacijom te je promjena udjela deuterija (R / R_0) na svakoj od pozicija određena pomoću ^2H NMR spektroskopije. To je učinjeno tako da je pretpostavljeno da se udio deuterija na metilnoj skupini ne mijenja tijekom reakcije, odnosno da je isti kao na početku što je ekvivalentno pretpostavci da je kinetički izotopni efekt za metilne vodikove atome jednak 1, a promjene udjela deuterija na ostalim pozicijama su određene relativno prema udjelu deuterija na metilnoj skupini. Ova pretpostavka znači da konačno određeni kinetički izotopni efekti također nisu apsolutni već relativni prema kinetičkom izotopnom efektu metilnih vodikovih atoma. Napredak reakcije F je određen pomoću plinske kromatografije konačne reakcijske smjese određivanjem količine neizreagirano izoprena prema količini heptana koji je u reakcijsku smjesu dodan kao unutrašnji standard te je iznosio 98,9%. Kinetički izotopni efekti su izračunati za svaki vodikov atom pomoću jednadžbe 4 i prikazani su na slici 19.⁶



Slika 19. Kinetički izotopni efekti atoma vodika u molekuli izoprena u Diels-Alderovoj reakciji izoprena i anhidrida maleinske kiseline relativno prema kinetičkom izotopnom efektu metilnih vodikovih atoma⁶

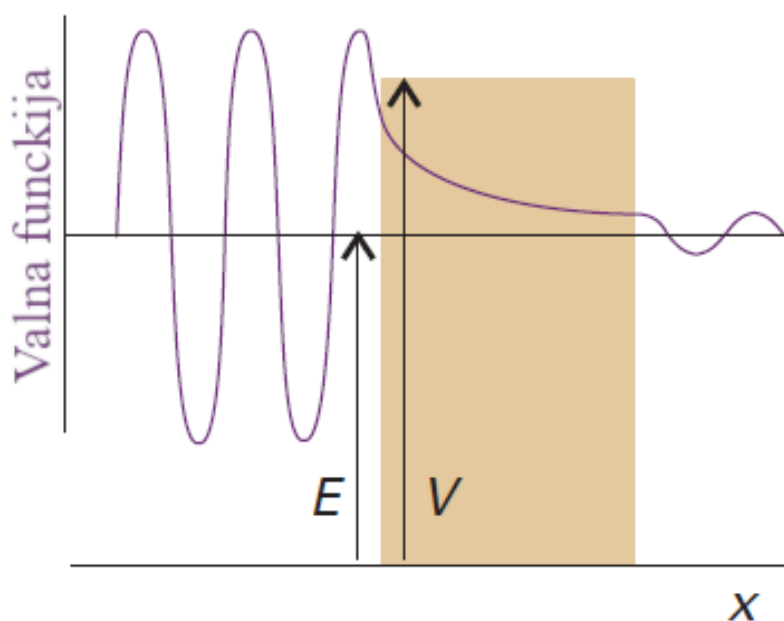
Kinetički izotopni efekti terminalnih vodikovih atoma su svi inverzni što je u skladu s mehanizmom prikazanim na slici 18 budući da tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije dolazi do promjene hibridizacije ugljikovih atoma na koje su vezani iz sp^2 u sp^3 . Također se može primijetiti da će kinetički izotopni efekti unutarnjih terminalnih vodikovih atoma biti veći od vanjskih. Razlog tomu je činjenica da postoje steričke smetnje među tim vodikovim atomima u prijelaznoj strukturi zbog čega će konstante sila savijanja veza s tim vodikovim atomima izvan ravnine biti veće u prijelaznoj strukturi što će povećati sekundarni kinetički izotopni efekt.⁷ Kinetički izotopni efekt vodika vezanog na C3 je vrlo blizu 1 što je također u skladu s mehanizmom prikazanim na slici 18 budući da tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije ne dolazi do značajnijih promjena na tom ugljikovom atomu.

Reakcije čiji se kinetički izotopni efekti mogu odrediti ovom metodom moraju se moći izvesti na dovoljno velikoj skali kako bi bila moguća izolacija neizreagiranog reaktanta te mora postojati pogodna metoda izolacije reaktanta od produkta. Reakcija također mora biti ireverzibilna.⁶

2.3. Kinetički izotopni efekti koji proizlaze iz kvantnog tuneliranja

2.3.1. Teorijska pozadina kvantnog tuneliranja

U klasičnoj mehanici, ako čestica nailazi na energetska barijeru unutar koje je njezina potencijalna energija veća od njezine ukupne energije, vjerojatnost prolaska čestice kroz barijeru je 0 i čestica će se uvijek reflektirati od barijere. Ako se isti sustav tretira kvantno-mehanički, pod uvjetom da je potencijalna energija čestice unutar barijere konačna, postojat će određena vjerojatnost veća od 0 da će čestica proći kroz barijeru (slika 20). Ova pojava, da je vjerojatnost nalaženja čestice u klasično nedozvoljenom području veća od 0, naziva se kvantno tuneliranje.

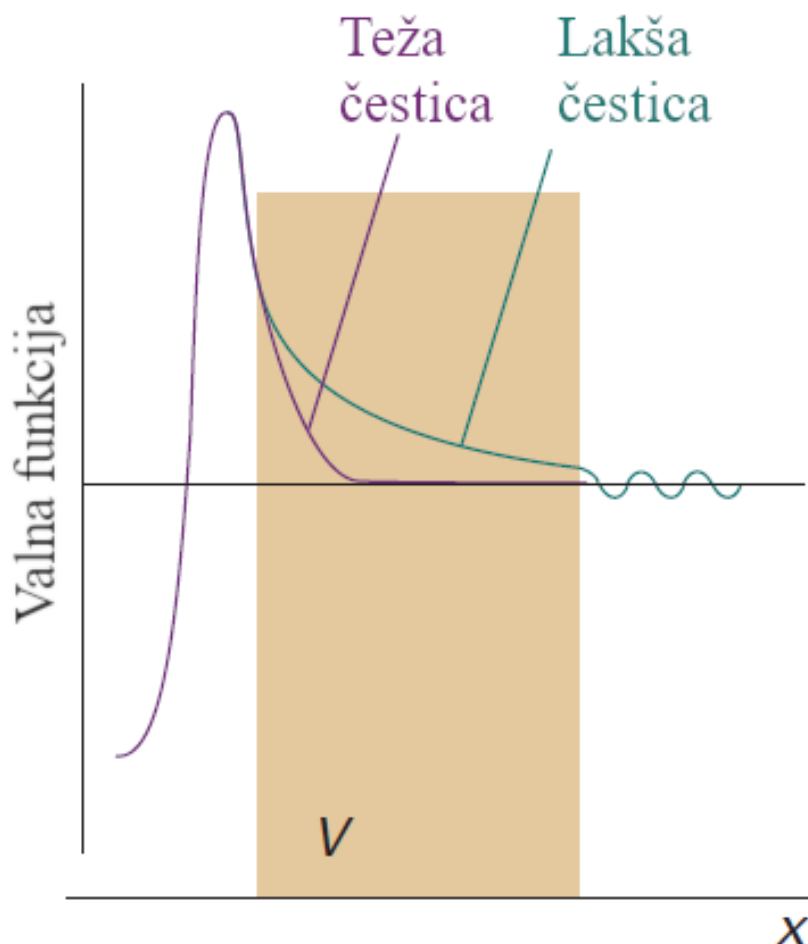


Slika 20. Realni dio valne funkcije čestice ukupne energije E koja nailazi na barijeru potencijalne energije V ($E < V$). S lijeve strane čestica je opisana oscilirajućom valnom funkcijom, a unutar barijere valna funkcija je različita od 0 kao i s desne strane barijere što znači da je vjerojatnost prolaska čestice kroz barijeru veća od 0. Preuzeto i prilagođeno iz ref.

Transmisijska vjerojatnost T , odnosno vjerojatnost tuneliranja čestice mase m i ukupne energije E kroz pravokutnu barijeru širine L i potencijalne energije V ($V > E$) može se aproksimirati jednačom 5.

$$T = 16 \frac{E}{V} \left(1 - \frac{E}{V}\right) e^{-2 \frac{\sqrt{2m(V-E)}}{\hbar} L} \quad (5)$$

Iz jednačbe 5 je vidljivo da vjerojatnost tuneliranja eksponencijalno pada s korijenom mase čestice stoga će čestice manje mase tunelirati puno lakše od čestica veće mase (slika 21). Vjerojatnost tuneliranja također eksponencijalno pada sa širinom barijere pa će čestice lakše tunelirati kroz užu barijeru.⁸

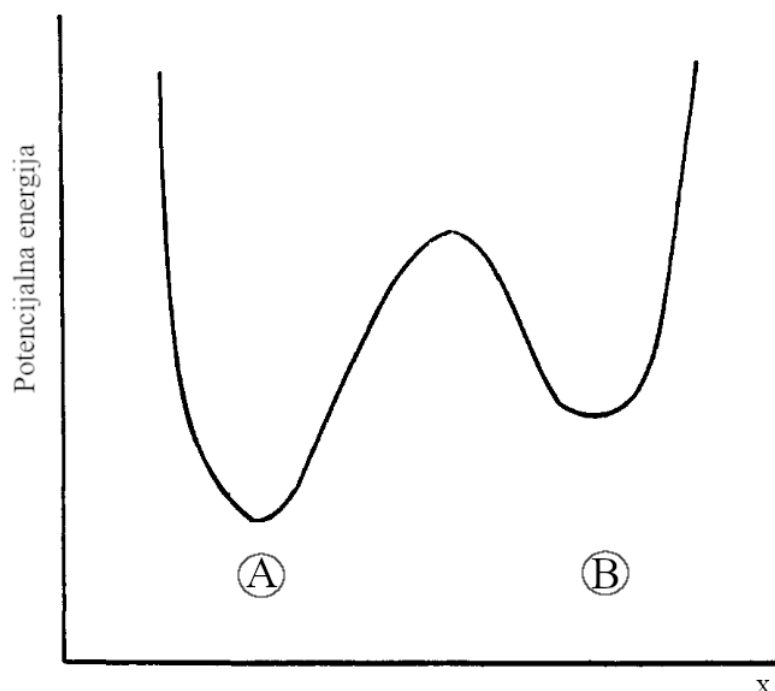


Slika 21. Realni dio valnih funkcija čestica različitih masa koje nailaze na barijeru potencijalne energije veće od njihove ukupne energije. Valna funkcija teže čestice pada u 0

unutar barijere puno brže od valne funkcije lakše čestice pa će i vjerojatnost prolaska teže čestice kroz barijeru biti manja. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 8

2.3.2. Kvantno tuneliranje u kemijskim reakcijama

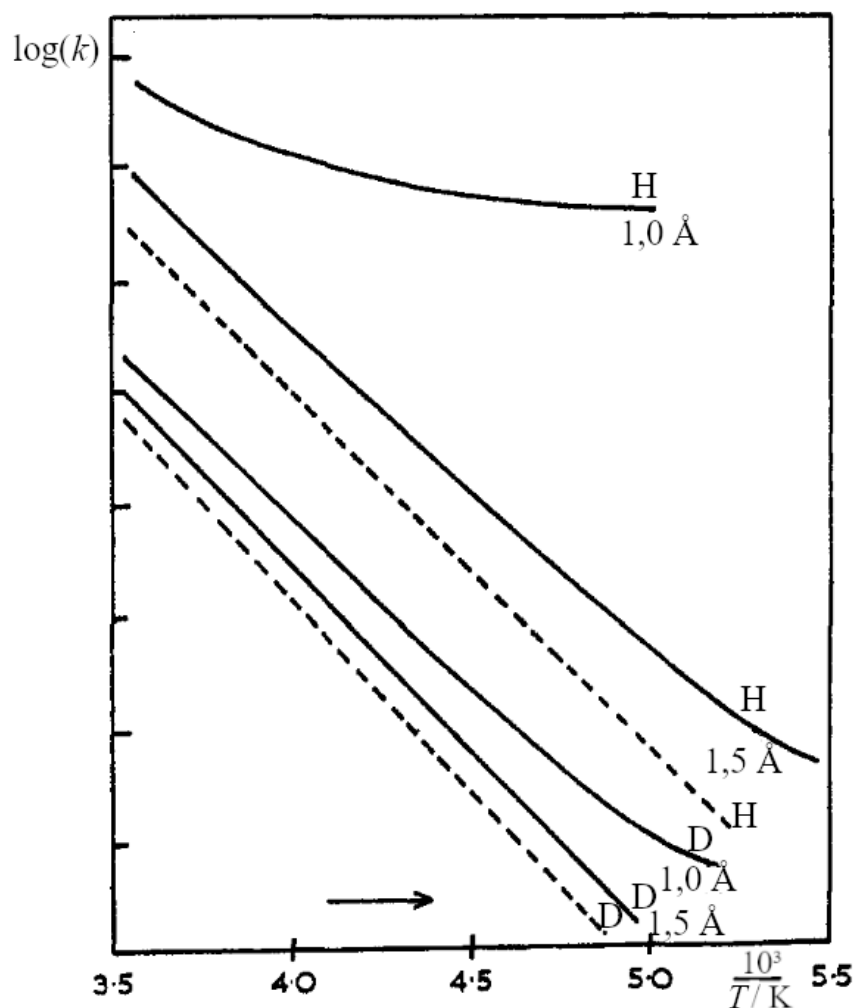
Većina atoma je preteška da bi njihovo tuneliranje kroz energetske barijere na koje nailaze tijekom kemijskih reakcija bilo značajno osim protona i u manjoj mjeri, deuterija. Kvantno tuneliranje stoga može igrati ulogu tijekom izmjene protona pri čemu energetska barijeru kroz koju proton tunelira predstavlja dio prostora između atoma među kojima se izmjenjuje (slika 22). Visina energetske barijere će predstavljati energiju aktivacije te reakcije.



Slika 22. Potencijalna energija protona u ovisnosti o položaju između atoma među kojima se izmjenjuje. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 9

Kod reakcija izmjene protona kod kojih je prisutno tuneliranje dolazi do odstupanja od Arrheniusove jednadžbe (jednadžba 6). Konstante brzine su veće od onih predviđenih Arrheniusovom jednadžbom (slika 23) budući da tuneliranje olakšava izmjenu protona.⁹

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (6)$$

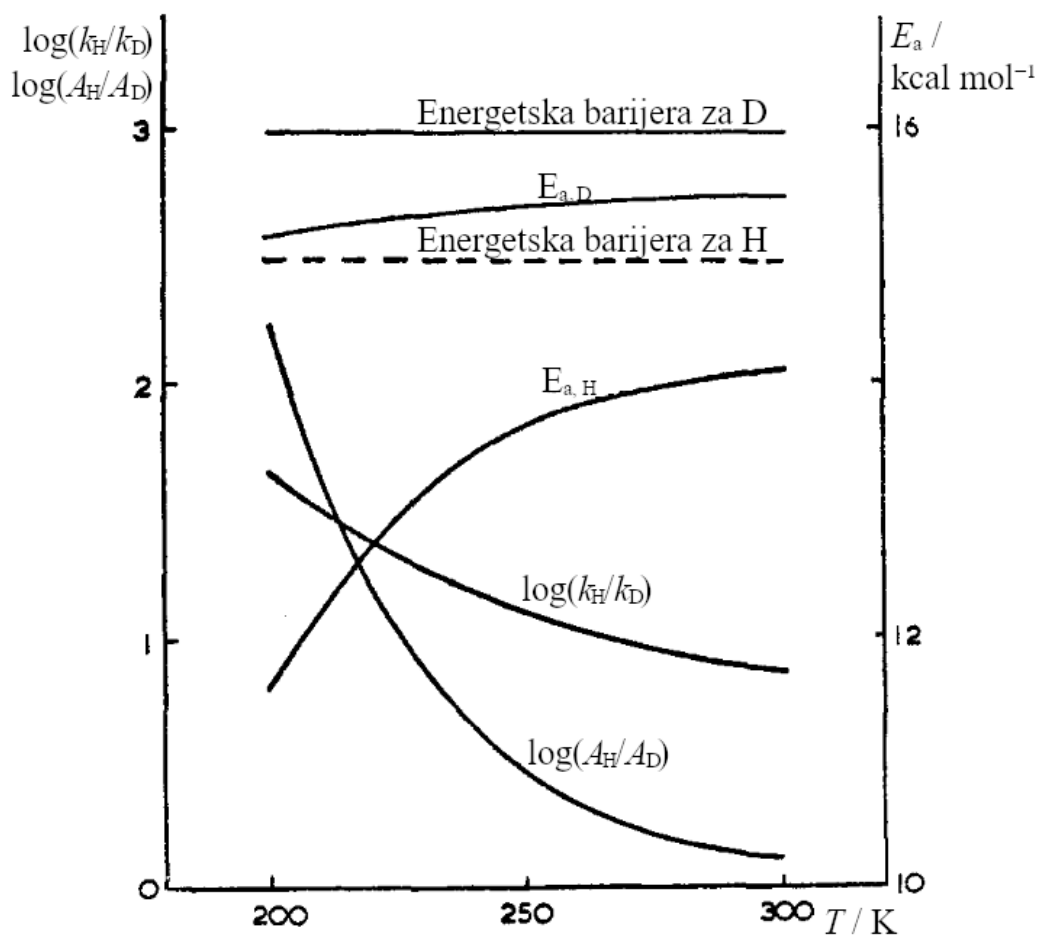


Slika 23. Izračunate ovisnosti $\log(k)$ o $1/T$ za reakciju izmjene protona odnosno deuterija. Crtkane linije odgovaraju ovisnostima izračunatim iz Arrheniusove jednadžbe bez tuneliranja dok pune linije odgovaraju ovisnostima izračunatim uz tuneliranje kroz paraboličnu barijeru širine 1,0 Å odnosno 1,5 Å. Visina barijere, odnosno energija aktivacije, uzeta za proton je 15 kcal mol⁻¹, a za deuterij 16 kcal mol⁻¹. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 9

Odstupanje je time veće što je temperatura niža što se objašnjava činjenicom da vjerojatnost tuneliranja ne ovisi značajno o temperaturi pa će smanjenjem temperature rasti doprinos tuneliranja brzini kemijske reakcije u odnosu na klasičan prelazak barijere kakav pretpostavlja Arrheniusova jednadžba.¹⁰

Slijedeće što se može primijetiti na slici 23 je da je odstupanje od Arrheniusove jednadžbe veće za užu barijeru što je u skladu s jednadžbom 5 koja predviđa da će tuneliranje biti značajnije što je barijera uža stoga će imati i veći doprinos brzini kemijske reakcije. Na slici 23

također se može primijetiti da će odstupanja od Arrheniusove jednadžbe biti znatno veća za proton nego za deuterij što također slijedi iz jednadžbe 5 koja predviđa da je tuneliranje značajnije za čestice manje mase. Iz ovoga slijedi da će reakcije kod kojih je u koraku koji određuje brzinu reakcije prisutno kvantno tuneliranje pokazivati normalni kinetički izotopni efekt. Vrijednost kinetičkog izotopnog efekta bit će time veća što je temperatura niža (slika 24).



Slika 24. Ovisnosti efektivnih energija aktivacije za izmjenu protona i deuterija, logaritma kinetičkog izotopnog efekta i logaritma omjera efektivnih preeksponencijalnih faktora u Arrheniusovoj jednadžbi o temperaturi izračunate iz ovisnosti prikazanih na slici 23 za barijeru širine 1,5 Å. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 9

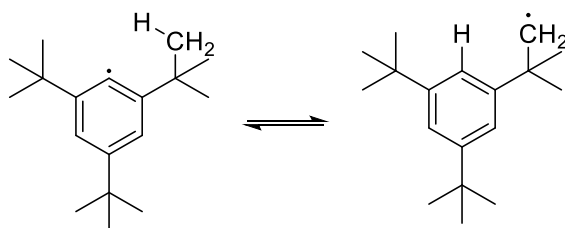
Pomoću diferencijalnog oblika Arrheniusove jednadžbe (jednadžba 7) moguće je izračunati efektivnu energiju aktivacije pri određenoj temperaturi iz derivacija ovisnosti prikazanih na slici 23.

$$\frac{d(\ln(k))}{d(1/T)} = -\frac{E_a}{R} \quad (7)$$

Ovisnosti efektivnih energija aktivacije o temperaturi prikazane su na slici 24 na kojoj je vidljivo da su efektivne energije aktivacije niže od visine energetske barijere te da u nju teže s porastom temperature. Efektivna energija aktivacije za izmjenu deuterija bit će bliža predviđenoj vrijednosti od one za izmjenu protona. Razlika između efektivnih energija aktivacija za izmjenu protona i deuterija stoga će biti veća nego za reakcije u kojima nije prisutno tuneliranje što je vidljivo i na slici 24.

Posljedica toga je da će i vrijednosti kinetičkih izotopnih efekata reakcija u kojima je prisutno tuneliranje biti veći nego u reakcijama u kojima nije prisutno tuneliranje što je također vidljivo na slici 24. Porastom temperature, vrijednost kinetičkog izotopnog efekta teži u vrijednosti koje bi bile uzrokovane samo razlikama u vibracijskim energijama između reaktanata i prijelaznog stanja kao što je opisano u poglavlju 2.1.1. dok će pri nižim temperaturama te vrijednosti biti znatno veće.⁹

Visoke vrijednosti kinetičkih izotopnih efekata reakcija u kojima je prisutno tuneliranje su i eksperimentalno potvrđene. Izomerizacija 2,4,6-tri(*tert*-butil)fenilnog radikala (slika 25) je reakcija za koju postoje dokazi da uključuje tuneliranje protona označenog na slici 25. Zamjenom označenog protona deuterijem, primijećen je kinetički izotopni efekt od 80 pri temperaturi od -30°C , a pri temperaturi od -150°C primijećen je kinetički izotopni efekt od čak 13 000 što su vrijednosti znatno veće od 6,5 koliki je maksimalni kinetički izotopni efekt uzrokovan samo razlikama u vibracijskim energijama.¹¹



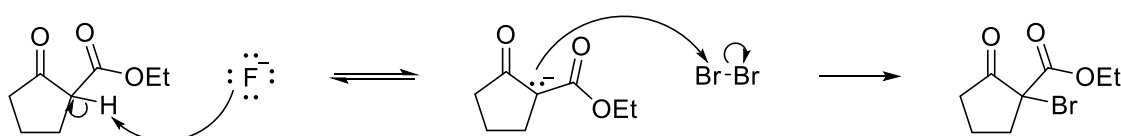
Slika 25. Shematski prikaz izomerizacije 2,4,6-tri(*tert*-butil)fenilnog radikala

Upravo neobično visoke vrijednosti kinetičkih izotopnih efekata mogu poslužiti kao dokaz da je u nekoj reakciji prisutno tuneliranje.

Još jedan efekt koji tuneliranje može imati na kinetiku reakcije je velika razlika između Arrheniusovih predeksponencijalnih faktora, A , za izmjenu protona i deuterija što je također prikazano na slici 24. Predeksponencijalni faktor za izmjenu deuterija bit će znatno veći od onog za izmjenu protona.⁹ Prema teoriji prijelaznog stanja, predeksponencijalni faktor je povezan s entropijom aktivacije (jednadžba 8).¹⁰ Manji predeksponencijalni faktor za izmjenu protona u reakcijama u kojima je prisutno tuneliranje se može objasniti time da je za tuneliranje potreban vrlo uređeni položaj protona, stoga će i entropija aktivacije biti niska, a time i predeksponencijalni faktor.¹

$$A = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{\Delta^\ddagger S}{R} + 1} \quad (8)$$

Neobično velike razlike u predeksponencijalnim faktorima također mogu poslužiti kao dokaz prisutnosti tuneliranja u reakciji čak i kad vrijednosti kinetičkog izotopnog efekta nisu neobično velike. U reakciji bromiranja etil-2-oksociklopentankarboksilata kataliziranoj fluoridnim ionima (slika 26) dokazano je da je u koraku deprotonacije α -ugljikova atoma, što je korak koji određuje brzinu reakcije, prisutno tuneliranje protona. Zamjenom α -protona deuterijem primijećen je kinetički izotopni efekt od 2,67 što ne predstavlja odstupanje od vrijednosti očekivanih za primarni kinetički izotopni efekt no omjer predeksponencijalnih faktora za izmjenu deuterija i protona iznosio je 24.¹²



Slika 26. Shematski prikaz mehanizma bromiranja etil-2-oksociklopentankarboksilata kataliziranog fluoridnim ionima

Utjecaj tuneliranja na brzinu kemijske reakcije može se kvantitativno izraziti pomoću veličine Q koja je definirana kao omjer brzine reakcije i brzine iste reakcije uz pretpostavku da nema tuneliranja ($v / v_{\text{klasično}}$). Uz pretpostavku da je barijera kroz koju čestica tunelira paraboličnog oblika može se aproksimirati jednadžbom 9. Parametri α i β su izraženi jednadžbama 10

odnosno 11 gdje je E visina energetske barijere na tjemenu parabole u J mol^{-1} , L širina barijere na dnu parabole, a m masa čestice.

$$Q = \frac{1}{\beta - \alpha} (\beta - \alpha e^{\alpha - \beta}) \quad (9)$$

$$\alpha = \frac{E}{RT} \quad (10)$$

$$\beta = \frac{\pi^2 L \sqrt{2mE}}{h} \quad (11)$$

Za slučaj kad je $\beta > \alpha$, što je slučaj u relevantnim sustavima, veličina Q može se aproksimirati jednadžbom 12.

$$Q = \frac{\beta}{\beta - \alpha} \quad (12)$$

Množenjem Arrheniusove jednadžbe veličinom Q moguće je dobiti oblik Arrheniusove jednadžbe korigirane za tuneliranje (jednadžba 13).

$$k = Q A_{\text{klasično}} e^{-\frac{E}{RT}} \quad (13)$$

Primjenom jednadžbe 7 na jednadžbu 13 moguće je izraziti efektivnu energiju aktivacije (jednadžba 14).

$$E_{a,\text{eff}} = \left(1 - \frac{1}{\beta - \alpha}\right) E \quad (14)$$

Iz jednadžbe 14 vidljivo je da će efektivna energija aktivacije biti niža od energetske barijere, a bit će time niža što je faktor β manji, odnosno što su masa čestice i širina barijere manji, i što je faktor α veći, odnosno što je temperatura niža, što je u skladu sa slikom 24.

Također je moguće izraziti i efektivni predeksponencijalni faktor (jednadžba 15) gdje je $A_{\text{klasično}}$ predeksponencijalni faktor za istu reakciju ako nije prisutno tuneliranje.

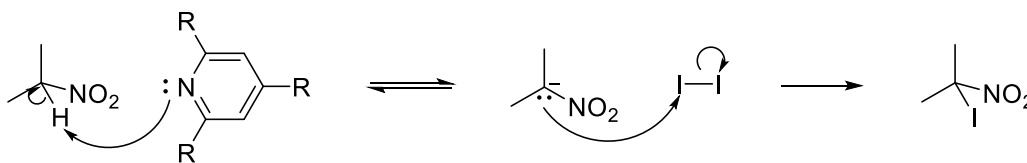
$$A_{\text{eff}} = \left(\frac{\beta}{\beta - \alpha} e^{-\frac{1}{\beta - \alpha} \frac{E}{RT}} \right) A_{\text{klasično}} \quad (15)$$

Iz jednadžbe 15 također je vidljivo da će predeksponencijalni faktor biti manji nego u slučaju kad nije prisutno tuneliranje te da će biti time manji što su masa čestice, širina barijere i temperatura manji što je također u skladu sa slikom 24.⁹

2.3.3. Utjecaj steričkih smetnji na kvantno tuneliranje

U većini reakcija izmjene protona, tuneliranje ne igra važniju ulogu. Može se primijetiti da je reakcijama prikazanim na slikama 25 i 26, u kojima je dokazano da je kvantno tuneliranje prisutno i da ima važan utjecaj na brzinu kemijske reakcije, zajedničko to što se proton koji se izmjenjuje nalazi u sterički ometenoj okolini. Smatra se da upravo steričke smetnje imaju važan utjecaj na doprinos kvantnog tuneliranja brzini kemijske reakcije.

Još jedan primjer koji pokazuje utjecaj steričkih smetnji na tuneliranje je jodiranje 2-nitropropana uz piridinsku bazu kao katalizator (slika 27). Korak koji određuje brzinu ove reakcije je deprotoniranje α -ugljikova atoma. Zamjenom α -protona deuterijem primijećen je kinetički izotopni efekt od 9,8 kad je za bazu korišten piridin ($R = H$), a kad je za bazu korišten 2,4,6-trimetilpiridin ($R = CH_3$) primijećen je kinetički izotopni efekt od 24,3 pri istoj temperaturi što ukazuje na znatno veći doprinos tuneliranja u slučaju sterički ometenije baze. Vrijednost kinetičkog izotopnog efekta u slučaju 2,4,6-trimetilpiridina također pada s porastom temperature, pri 20,45°C iznosi 26,2, a pri 32,08°C iznosi 21,4. Također je primijećena razlika između predeksponencijalnih faktora u slučaju protona i deuterija, omjer A_H / A_D iznosio je 0,15. Ova opažanja dodatno potvrđuju zaključak da je u reakciji prisutno tuneliranje.



Slika 27. Shematski prikaz mehanizma jodiranja 2-nitropropana kataliziranog piridinskom bazom

Utjecaj steričkih smetnji na doprinos tuneliranja brzini kemijske reakcije može se objasniti činjenicom da će steričke smetnje povisiti krivulju potencijalne energije s tim da će imati

najveći utjecaj na energiju pri malim međuatomskim udaljenostima, odnosno pri samom vrhu energetske barijere. Energetska barijera će stoga biti povišena na vrhu više nego na ostalim dijelovima zbog čega će poprimiti strmiji oblik, bit će viša, ali uža pri vrhu. Vjerojatnost klasičnog prelaska barijere kao i vjerojatnost tuneliranja bit će smanjeni uslijed povišenja energetske barijere no vjerojatnost tuneliranja će porasti u odnosu na vjerojatnost klasičnog prelaska barijere budući da je tuneliranje lakše kroz užu barijeru stoga će i doprinos tuneliranja brzini kemijske reakcije porasti.¹³

Drugo objašnjenje je da je gibanje protona usklađeno s gibanjem molekula otapala koje ga solvativiraju zbog čega će njegova efektivna masa biti veća što će smanjiti vjerojatnost tuneliranja. Ako se proton nalazi u sterički ometenoj okolini, neće biti solvativiran zbog čega će njegova efektivna masa biti manja stoga će vjerojatnost tuneliranja biti veća i ono će imati veći doprinos brzini kemijske reakcije.²

2.4. Kinetički izotopni efekt otapala

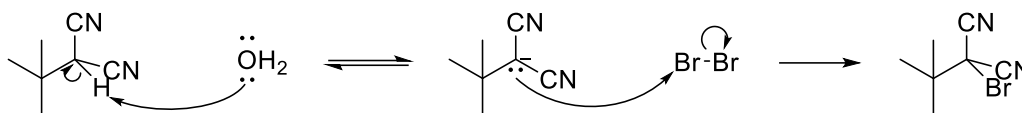
Do promjene brzine kemijske reakcije koja se događa u otopini može doći i zamjenom otapala njegovim izotopologom, najčešće protičnog otapala deuteriranim. Ta pojava se naziva kinetički izotopni efekt otapala.

2.4.1. Reakcije u kojima sudjeluje otapalo

Ukoliko otapalo sudjeluje u koraku koji određuje brzinu reakcije, zamjenom protičnog otapala deuteriranim može doći do kinetičkog izotopnog efekta. Ako tijekom tog koraka dolazi do izmjene protona doći će do primarnog kinetičkog izotopnog efekta. Ako ne dolazi do pucanja ili nastajanja veza s vodikom nego otapalo djeluje npr. kao nukleofil ili baza može doći do sekundarnog kinetičkog izotopnog efekta koji može biti normalni ili inverzni.²

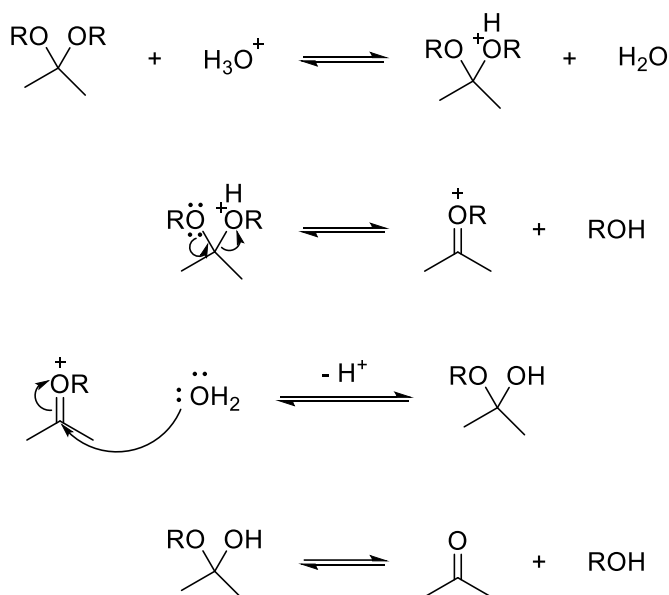
Primjer takve reakcije je bromiranje *tert*-butilmalononitrila u vodi (slika 28). Korak koji određuje brzinu ove reakcije je deprotoniranje α -ugljikova atoma molekulom vode. Tijekom te reakcije nastaje oksonijev ion koji je djelomično formiran u prijelaznoj strukturi, a za koji je poznato da ima vibracije veza s vodikom manje energije od onih u vodi. Vibracija veza s vodikom bit će manje energije, odnosno manjih konstanta sila u prijelaznoj strukturi, nego u reaktantima što je slučaj analogan promjeni hibridizacije iz sp^3 u sp^2 (slika 14a) stoga se može očekivati normalni kinetički izotopni efekt. Ako se ova reakcija provodi u deuteriranoj vodi, doista je primijećen kinetički izotopni efekt od 3,70. Razlike u energijama vibracija u

reaktantima i prijelaznom stanju nisu jedini doprinos ovom kinetičkom izotopnom efektu, već na njega utječe i različita solvatacija prijelazne strukture u protičnoj i deuteriranoj vodi što je detaljnije obrađeno u poglavlju 2.4.3.¹⁴



Slika 28. Shematski prikaz mehanizma bromiranja *tert*-butilmalononitrila u vodi

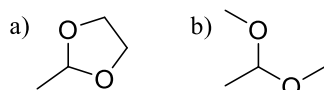
Do kinetičkog izotopnog efekta može doći i kad otapalo ne sudjeluje u koraku koji određuje brzinu reakcije nego u brznoj predravnoteži koja prethodi tom koraku. Jedan primjer takve reakcije je hidroliza acetala u kiselom mediju (slika 29).



Slika 29. Shematski prikaz mehanizma kiselinom katalizirane hidrolize acetala. Posljednja reakcija se odvija mehanizmom analognim prva tri koraka.

Prvi korak protoniranja alkoksidne skupine oksonijevim ionom je brz, a nakon njega slijedi spori korak izlaska alkohola pri čemu nastaje karbokation što je korak koji određuje brzinu reakcije. U prijelaznoj strukturi koraka koji određuje brzinu reakcije djelomično je formiran alkohol koji ima veće konstante sila vibracija veze s vodikovim atomom nego u reaktantu koji je oksonijev ion. Stoga u ovoj reakciji može doći do sekundarnog kinetičkog izotopnog efekta na analogan način kao prilikom promjene hibridizacije iz sp^2 u sp^3 (slika 14b) stoga se može

očekivati inverzni kinetički izotopni efekt. Ako se reakcija provodi u deuteriranoj umjesto protičnoj vodi uz prisutnost deuterirane klorovodične kiseline, u prvom koraku dolazi do deuteriranja umjesto protoniranja alkoksidne skupine i pri 25°C je primijećen kinetički izotopni efekt od 0,359 za hidrolizu 2-metil-1,3-dioksolana (slika 30a) odnosno 0,370 za hidrolizu 1,1-dimetoksietana (slika 30b) što je u skladu s očekivanjima.^{2,15}

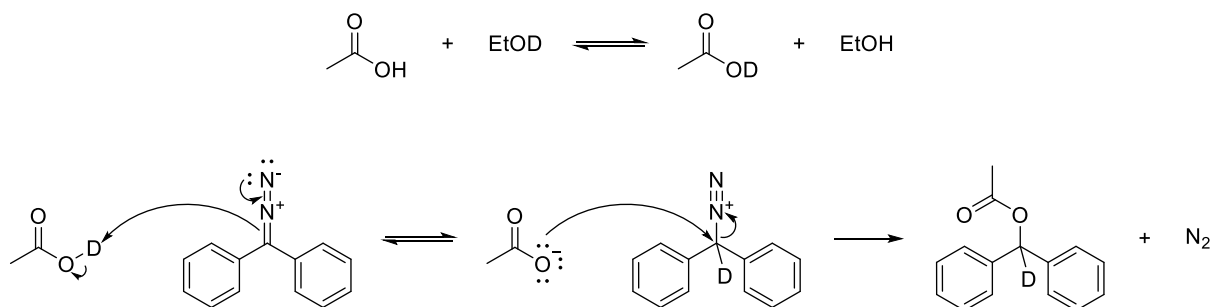


Slika 30. Strukturne formule a) 2-metil-1,3-dioksolana, b) 1,1-dimetoksietana

2.4.2. Izotopna izmjena s otapalom prije kemijske reakcije

Ako neka molekula u otopini sadrži izmjenjive protone, u kontaktu s deuteriranim otapalom može doći do izotopne izmjene, odnosno proton s otopljene molekule može preći na otapalo, a deuterij s otapala pritom prelazi na otopljenu molekulu. Tako nastaje izotopno supstituirana molekula. Ako tijekom kemijske reakcije koja se odvija s nekom drugom molekulom prisutnom u otopini dolazi do izmjene tog protona odnosno deuterija tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije, doći će do primarnog kinetičkog izotopnog efekta. Ako je taj proton odnosno deuterij vezan na atom na kojem dolazi do pucanja ili nastajanja veza ili na atom susjedni tom atomu, doći će do sekundarnog kinetičkog izotopnog efekta koji može biti normalni ili inverzni.

Primjer takve reakcije je kondenzacija difenildiazometana i octene kiseline u deuteriranom etanolu (slika 31). Prije ulaska u reakciju, octena kiselina će zamijeniti svoj proton deuterijem iz deuteriranog etanola. Ukoliko se ova reakcija odvija u čistom deuteriranom etanolu, ravnoteža te reakcije će biti pomaknuta prema nastanku deuterirane octene kiseline zbog velikog suviška etanola. Takva deuterirana octena kiselina zatim stupa u reakciju s difenildiazometanom gdje je prvi korak deuteriranja diazometana octenom kiselinom korak koji određuje brzinu reakcije. Taj korak će biti sporiji ako je octena kiselina deuterirana nego ako je protonirana kako je objašnjeno u poglavlju 2.1.1., odnosno dolazi do primarnog kinetičkog izotopnog efekta. Eksperimentalno opažena vrijednost kinetičkog izotopnog efekta, odnosno omjera konstante brzine kemijske reakcije u protoniranom i deuteriranom etanolu iznosi 3,5.^{2,16}



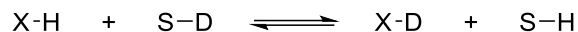
Slika 31. Shematski prikaz mehanizma kondenzacije difenildiazometana i octene kiseline u deuteriranom etanolu

2.4.3. Promjena solvatacijskih svojstava

Još jedan uzrok promjene brzine kemijske reakcije uslijed zamjene otapala izotopologom može biti promjena solvatacije reaktanata i/ili prijelazne strukture. Primjer reakcije u kojoj različita solvatacija u protičnoj i deuteriranoj vodi ima utjecaj na kinetički izotopni efekt je prethodno spomenuto bromiranje *tert*-butilmalononitrila u vodi (slika 28). Opaženi kinetički izotopni efekt od 3,70 ne može biti objašnjen samo sekundarnim kinetičkim izotopnim efektom već mora postojati i doprinos različite solvatacije prijelaznog stanja u različitim otapalima. Uz pretpostavku maksimalnog sekundarnog kinetičkog izotopnog efekta ustanovljeno je da mora postojati značajna razlika u koeficijentima aktiviteta prijelaznog stanja u protičnoj i deuteriranoj vodi. Smatra se da će doprinos različitih solvatacijskih svojstava izotopolognih otapala ovisiti o prijelaznoj strukturi. Kod prijelaznih struktura s većom separacijom naboja, kakva nastaje tijekom deprotoniranja *tert*-butilmalononitrila vodom gdje je u prijelaznoj strukturi proton gotovo u potpunosti prenesen na vodu i nalikuje ionskom paru karbaniona i oksonijevog iona, očekuje se veći utjecaj razlike solvatacijskih svojstava na kinetički izotopni efekt.¹⁴ Osim prijelazne strukture, moguća je razlika i u solvataciji reaktanata, npr. razlika u mogućnosti stvaranja vodikovih veza izotopolognih molekula otapala može uzrokovati povećanje ili smanjenje nukleofilnosti molekula.²

2.4.4. Protonski inventar

Ako se neka tvar X koja sadrži izmjenjivi proton otopi u smjesi protičnog i deuteriranog otapala S, doći će do djelomične zamjene tog protona deuterijem (slika 32).

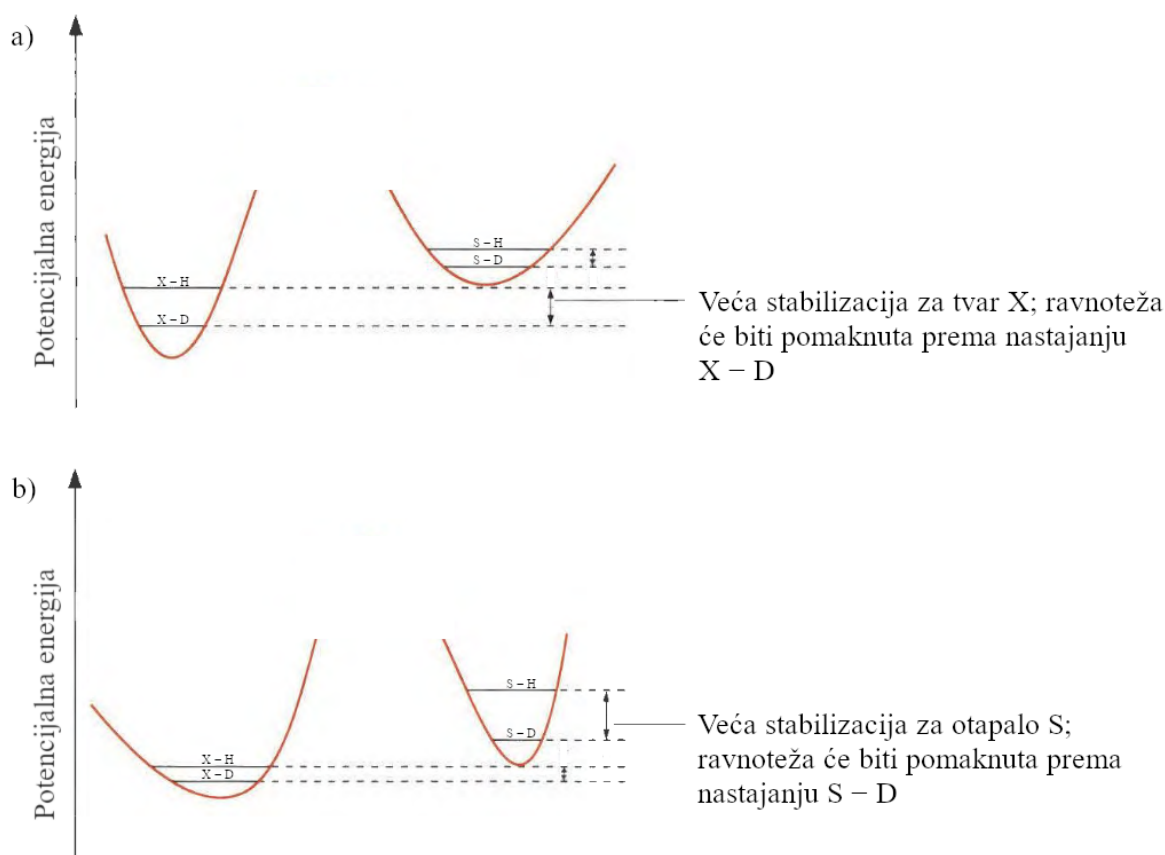


Slika 32. Shematski prikaz ravnoteže zamjene izmjenjivog protona na tvari X deuterijem u smjesi protičnog i deuteriranog otapala S

Konstanta ravnoteže te reakcije naziva se frakcionacijski faktor tvari X u otapalu S i označava se s ϕ (jednadžba 16).

$$\phi = \frac{[\text{X-D}][\text{S-H}]}{[\text{X-H}][\text{S-D}]} \quad (16)$$

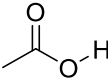
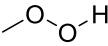
Ako je frakcionacijski faktor veći od 1, bit će preferirano vezanje deuterija na molekulu X, a ako je manji od 1, bit će preferirano vezanje deuterija na molekulu S. Na koju će se molekulu deuterij preferirano vezati ovisi o konstantama sila vibracija veze s protonom. Vezanje deuterija odnosno protona smanjuje energiju nulte točke molekule i time ju stabilizira, a stabilizacija će biti time veća što su konstante sila veće. Ako su konstante sila veće u molekuli X nego u S, molekula X će biti više stabilizirana vezanjem deuterija nego što će molekula S biti destabilizirana vezanjem protona stoga će ravnoteža prikazana na slici 32 biti pomaknuta u desno i frakcionacijski faktor će biti veći od 1 (slika 33a). Ako su konstante sila veće u molekuli S nego u molekuli X, ravnoteža će analogno biti pomaknuta u lijevo i frakcionacijski faktor će biti manji od 1 (slika 33b).



Slika 33. Usporedba energija nulte točke za protoniranu odnosno deuteriranu molekulu X i S a) u slučaju kad su konstante sila vibracija veze X – H veće nego S – H, b) u slučaju kad su konstante sila vibracija veze S – H veće nego X – H. Preuzeto i prilagođeno iz ref. 1

Tablica 2 iznosi frakcionacijske faktore za neke funkcijske skupine u vodi. Hidroksilna i karboksilna skupina imaju frakcionacijski faktor 1 budući da su konstante sila vibracija veze s vodikom u njima gotovo jednake onima u vodi. Za vrste poput oksonijevog iona koji ima manje konstante sila vibracija od onih u vodi, frakcionacijski faktor je manji od 1.^{1,2}

Tablica 2. Frakcionacijski faktori za neke funkcijske skupine u vodi²

Tip veze	ϕ
	1,0
	1,0
	1,25
	0,69
	0,5
	0,84-1,18
	0,9
	0,69
	0,92
	0,97
	0,42
H-H	0,29

Pomoću frakcionacijskih faktora moguće je odrediti omjer konstanti ravnoteže reakcija koje se odvijaju u protičnom i smjesi protičnog i deuteriranog otapala. Ako je udio deuteriranog otapala n , omjer K_H / K_n , gdje je K_H konstanta ravnoteže u čistom protičnom otapalu, a K_n konstanta ravnoteže u smjesi protičnog i deuteriranog otapala, može se izraziti jednadžbom 17 u kojoj su brojnik odnosno nazivnik produkti danih članova za svaki izmjenjivi vodikov atom u reaktantima odnosno produktima.

$$\frac{K_H}{K_n} = \frac{\prod_i^R (1 - n + n\phi_i)}{\prod_i^P (1 - n + n\phi_i)} \quad (17)$$

Za slučaj kad je $n = 1$ odnosno za čisto deuterirano otapalo, jednadžba 17 se pojednostavljuje na jednadžbu 18 gdje K_D predstavlja konstantu ravnoteže u čistom deuteriranom otapalu.

$$\frac{K_H}{K_D} = \frac{\prod_i^R \phi_i}{\prod_i^P \phi_i} \quad (18)$$

Prema teoriji prijelaznog stanja, konstanta brzine reakcije može se izraziti jednadžbom 19 gdje je $K^\ddagger$ konstanta ravnoteže nastajanja prijelazne strukture, a κ transmisijski faktor.

$$k = \kappa \frac{k_B T}{h} K^\ddagger \quad (19)$$

Uz pretpostavku da je transmisijski faktor neovisan o izotopnom sastavu, omjer konstante brzine reakcije u protičnom i smjesi protičnog i deuteriranog otapala, odnosno vrijednost kinetičkog izotopnog efekta otapala, može se primjenom jednadžbe 17 izraziti jednadžbom 20.

$$\frac{k_H}{k_n} = \frac{K_H^\ddagger}{K_n^\ddagger} = \frac{\prod_i^R (1 - n + n\phi_i)}{\prod_i^{TS} (1 - n + n\phi_i^\ddagger)} \quad (20)$$

U čistom deuteriranom otapalu, jednadžba 20 se pojednostavljuje na jednadžbu 21 gdje k_D predstavlja konstantu brzine reakcije u čistom deuteriranom otapalu.¹⁷

$$\frac{k_H}{k_D} = \frac{\prod_i^R \phi_i}{\prod_i^{TS} \phi_i^\ddagger} \quad (21)$$

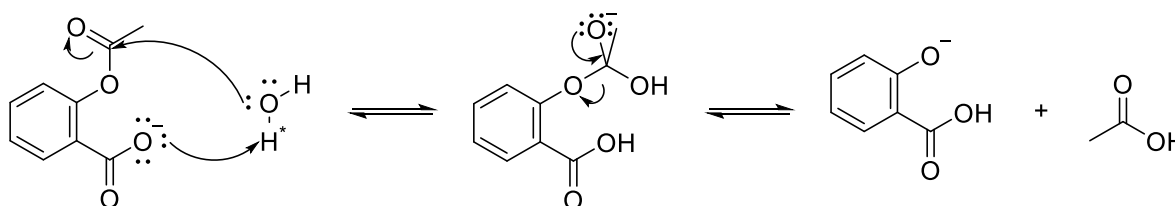
Iz jednadžbi 20 i 21 je vidljivo da samo oni vodikovi atomi čiji su frakcionacijski faktori različiti u reaktantima i prijelaznoj strukturi utječu na vrijednost kinetičkog izotopnog efekta otapala. To su oni vodikovi atomi kod kojih dolazi do pucanja ili nastajanja veza tijekom reakcije ili dolazi do promjene hibridizacije atoma na koji su vezani, odnosno oni vodikovi atomi koji se pomiču tijekom reakcije. Ako se pretpostavi da su frakcionacijski faktori vodikovih atoma u

reaktantima jednaki 1, recipročni kinetički izotopni efekt se može izraziti jednadžbom 22 kao produkt danih članova za svaki vodikov atom koji se pomiče tijekom reakcije.

$$\frac{k_n}{k_H} = \prod_i^{\text{TS}} (1 - n + n\phi_i^\ddagger) \quad (22)$$

Iz jednadžbe 22 vidljivo je da će funkcijska ovisnost recipročnog kinetičkog izotopnog efekta otačala o n biti polinomna s tim da će stupanj polinoma odgovarati broju vodikovih atoma koji se pomiču u koraku koji određuje brzinu reakcije. Stoga se broj vodikovih atoma koji se pomiču može odrediti mjerenjem ovisnosti k_n / k_H o n te određivanjem stupnja polinoma koji opisuje tu ovisnost. Ta metoda se naziva protonski inventar.¹

Hidroliza acetilsalicilne kiseline se odvija mehanizmom prikazanim na slici 34. Korak koji određuje brzinu ove reakcije je prvi korak u kojem molekula vode nukleofilno napada acetilnu skupinu. Tijekom tog koraka dolazi do pomaka jednog vodikovog atoma s molekule vode na karboksilnu skupinu acetilsalicilne kiseline.



Slika 34. Shematski prikaz mehanizma hidrolize acetilsalicilne kiseline

Ako se promatra kinetika hidrolize acetilsalicilne kiseline u smjesama protične i deuterirane vode, ovisnost recipročnog kinetičkog izotopnog efekta o udjelu deuterirane vode dana je jednadžbom 23 gdje $\phi^\ddagger(\text{H}^*)$ označava frakcionacijski faktor vodikova atoma koji prelazi na karboksilnu skupinu u prijelaznoj strukturi.

$$\frac{k_n}{k_H} = 1 - n + n\phi^\ddagger(\text{H}^*) \quad (23)$$

Recipročni kinetički izotopni efekt ovisi linearno o udjelu deuterirane vode što je u skladu s mehanizmom, a interpolacijom ovisnosti može se odrediti vrijednost $\phi^\ddagger(\text{H})$ koji iznosi 0,46.²

2.5. Kinetički izotopni efekti težih elemenata

Do promjene brzine kemijske reakcije može doći i ako se u molekuli reaktanta izotopno supstituira i neki drugi atom osim vodika. Relativne razlike u masama izotopa težih elemenata su puno manje nego kod protona i deuterija što će uzrokovati manje razlike u reduciranim masama, a time prema jednadžbi 2 i manje razlike u energijama nulte točke vibracija veza zbog čega će vrijednosti kinetičkih izotopnih efekata za teže atome biti manje od onih za vodik. Ako se primarni kinetički izotopni efekt koji se javlja uslijed izotopne supstitucije težih elemenata modelira na način analogan najjednostavnijem modelu opisanom u poglavlju 2.1., mogu se predvidjeti maksimalne vrijednosti kinetičkih izotopnih efekata za neke parove izotopa koje su dane u tablici 3.

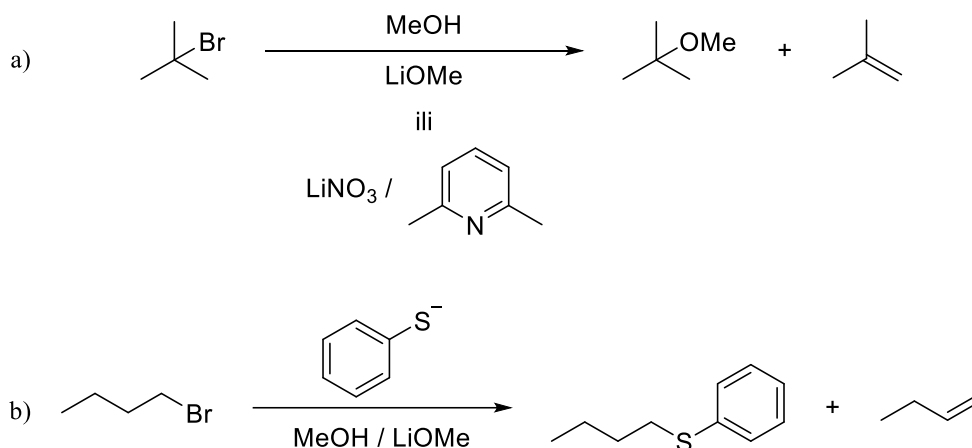
Tablica 3. Maksimalne vrijednosti primarnih kinetičkih izotopnih efekata za neke parove izotopa¹⁰

Par izotopa	$k_{\text{lakši}} / k_{\text{teži}}$
$^{12}\text{C}, ^{13}\text{C}$	1,04
$^{12}\text{C}, ^{14}\text{C}$	1,08
$^{14}\text{N}, ^{16}\text{N}$	1,04
$^{16}\text{O}, ^{18}\text{O}$	1,04

Iz tablice 3 je vidljivo da su maksimalne vrijednosti kinetičkih izotopnih efekata za teže atome znatno manje od maksimalne vrijednosti za vodik od 6,5. Sekundarni kinetički izotopni efekti, koji i kod vodika imaju znatno manje vrijednosti od primarnih, su kod težih elemenata gotovo u potpunosti zanemarivi. Zbog puno većih masa od vodika, tuneliranje težih atoma tijekom reakcija je također zanemarivo. Zbog toga će vrijednosti kinetičkih izotopnih efekata koje bi kod vodika bile zanemarive, biti značajne kod težih elemenata i mogu ukazivati na pucanje veze s izotopno supstituiranim atomom tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije. Male vrijednosti kinetičkih izotopnih efekata težih elemenata mogu ih činiti eksperimentalno zahtjevnima za mjerenje, no taj problem je moguće riješiti korištenjem metode opisane u poglavlju 2.2.4. uz uporabu odgovarajuće NMR tehnike. Eksperimentalna prednost određivanja kinetičkih izotopnih efekata težih elemenata je to što ne može doći do izotopne supstitucije u kontaktu s otapalom kao što je to moguće kod vodika stoga nema potrebe za provođenjem reakcija u izotopno čistim otapalima.^{1,10}

2.5.1. Primjeri određivanja mehanizama reakcija pomoću kinetičkih izotopnih efekata težih elemenata

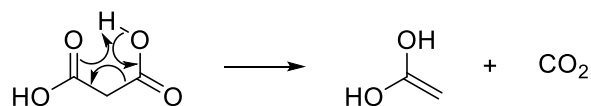
U S_N1 i S_N2 odnosno E1 i E2 mehanizmima dolazi do pucanja veze s izlaznom skupinom u koraku koji određuje brzinu reakcije stoga se može očekivati kinetički izotopni efekt ako se izlazna skupina izotopno supstituira. Reakcija solvolize *tert*-butil-bromida u metanolu (slika 35a) će se pretežito odvijati S_N1 odnosno E1 mehanizmom. Određen je kinetički izotopni efekt te reakcije gdje su promatrane brzine reakcija koje se odvijaju s ^{79}Br odnosno ^{81}Br (k_{79} / k_{81}) koji je iznosio 1,00295 uz prisutnost litijevog metoksida odnosno 1,00310 uz prisutnost litijevog nitrata i 2,6-dimetilpiridina (2,6-dimetilpiridin je služio za vezanje nastalog HBr za sprječavanje adicije na nastali alken) pri 20°C. Reakcija *n*-butil-bromida s tiofenoksidnim ionom u metanolu (slika 35b) se pretežito odvija S_N2 odnosno E2 mehanizmom, a kinetički izotopni efekt za tu reakciju je iznosio 1,00169. Može se primijetiti da će kinetički izotopni efekt biti niži za S_N2 odnosno E2 reakcije, a s obzirom da je kinetički izotopni efekt niži za reakciju solvolize *tert*-butil-bromida uz prisutnost litijevog metoksida, također se može zaključiti da postoji određeni doprinos E2 mehanizma u toj reakciji.¹⁸



Slika 35. Shematski prikaz a) reakcija supstitucije odnosno eliminacije *tert*-butil-bromida u metanolu, b) reakcija supstitucije odnosno eliminacije *n*-butil-bromida tiofenoksidnim ionom

Mehanizam dekarboksilacije malonske kiseline je prikazan na slici 36. U mehanizmu postoji jedan korak koji je ujedno i korak koji određuje brzinu reakcije u kojem dolazi do pucanja C – C veze. Dakle, može se očekivati kinetički izotopni efekt ako se atomi ugljika izotopno supstituira. Supstitucijom metilenskog ^{12}C atoma s ^{14}C primijećen je kinetički izotopni efekt

(k_{12} / k_{14}) od 1,076, a supstitucijom jednog karboksilnog ugljika s ^{14}C primijećen je kinetički izotopni efekt od 1,065. Budući da su vrijednosti kinetičkih izotopnih efekata za dva ugljikova atoma vrlo blizu, može se zaključiti da dolazi do pucanja veze između njih tijekom koraka koji određuje brzinu reakcije što je u skladu s mehanizmom prikazanim na slici 36.^{1,19}



Slika 36. Shematski prikaz mehanizma dekarboksilacije malonske kiseline

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern physical organic chemistry*, University Science, Sausalito, 2006.
2. N. S. Isaacs, *Physical organic chemistry*, Longman Scientific & Technical, Essex, 1995.
3. F. H. Westheimer, *Chem. Rev.* **61** (1961) 265–273.
4. J. E. Dixon, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **92** (1970) 905–909.
5. L. Melander, R. E. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 295–296.
6. D. A. Singleton, A. A. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 9357–9358.
7. J. W. Storer, L. Raimondi, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 9675–9683.
8. P. W. Atkins, J. De Paula, *Atkins' Physical chemistry*, W.H. Freeman, New York, 2006.
9. E. F. Caldin, *Chem. Rev.* **69** (1969) 135–156.
10. K. J. Laidler, *Chemical kinetics*, Harper & Row, New York, 1987.
11. G. Brunton, D. Griller, L. R. C. Barclay, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 6803–6811.
12. J. R. Hulett, *Q. Rev., Chem. Soc.* **18** (1964) 227–242.
13. E. S. Lewis, L. Funderburk, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 2322–2327.
14. F. A. Long, F. Hibbert, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 2836–2840.
15. M. Kilpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 1036–1038.
16. J. D. Roberts, C. M. Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 3695–3696.
17. V. Gold, *Adv. Phys. Org. Chem.* **7** (1969) 259–331.
18. J. F. Willey, J. W. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 2387–2391.
19. G. A. Ropp, V. F. Raaen, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 4992–4994.