Utjecaj otapala na brzinu i mehanizam kemijskih reakcija

Bakija, Marija

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:477225

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb







MARIJA BAKIJA

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Kemijski odsjek
Prirodoslovno-matematički fakultet
Sveučilište u Zagrebu

Utjecaj otapala na brzinu i mehanizam kemijskih reakcija

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: prof.dr.sc.Zlatko Mihalić

Zagreb, 2016

Datum predaje prve verzije Završnog rada:	28. srpnja 2016.
Datum predaje korigirane verzije Završnog rada:	15. rujna 2016.
Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:	16. rujna 2016.

Mentor rada: prof.dr.sc.Zlatko Mihalić	Potpis:

Sadržaj

§ Sažetak iv

§ 1. Uvod 1

1.1. Otopine 1

1.2. Međumolekulske sile 2

1.3. Solvatacija 5

§ 2. Prikaz odabrane teme 6

2.1. Utjecaj otapala na kemijsku ravnotežu 6

2.2. Utjecaj otapala na brzinu i mehanizam kemijske reakcije 14

2.3. Računalno modeliranje solvatacije 24

§ 3. Literaturna vrela 27

§ Sažetak

Od mnoštva poznatih reakcija koje se odvijaju u otopini samo je nekolicina proučena i u plinskoj fazi, unatoč činjenici da su u plinskoj fazi njihovi mehanizmi najčešće jednostavniji. Učestala potreba za provođenjem reakcija u prisutnosti više ili manje nereaktivnog otapala vuče za sobom dva problema. Kemijska reakcija ovisi o većem broju varijabli nego u plinskoj fazi, te, s obzirom da je tekuće agregatno stanje nedovoljno istraženo, eksperimentalni podaci se mogu samo kvalitativno interpretirati. S druge strane, interakcije u otopini su znatno snažnije i varijabilnije nego u plinovitoj fazi, što daje razne mogućnosti za utjecaj na svojstva i reaktivnosti otopljenih tvari. Imajući to na umu, prije provođenja neke reakcije kemičar mora razmotriti reakcijske parametre, medij, aparaturu i posuđe koje će koristiti, i odgovarajuću temperaturu pri kojoj će se reakcija provoditi. Jedna od najbitnijih odluka koja može utjecati na uspješnost reakcije je odabir odgovarajućeg otapala.

Saznanje da otapalo utječe na kemijsku reaktivnost poznata je više od jednog stoljeća, te sposobnost otapala da promjeni brzinu, mehanizam i kemijsku ravnotežu neke reakcije je dovela do toga da se reakcije normalno provode u više od tristotinjak čistih otapala, i još većem broju njihovih smjesa. Razlog tome su različiti utjecaji, od intermolekulskih interakcija, preko svojstava otapala (poput polarnosti, protičnosti, permitivnosti) do samih reakcija između otopljene tvari i otapala. Zato je potrebno, pored intuicije stečene iskustvom, razumijeti neke osnovne pojmove i principe ponašanja tvari u otopinama kako bi se moglo snaći u mnoštvu izbora i odabrati najbolji medij za željenu reakciju. U ovom radu će biti ukratko objašnjene inter- i intramolekulske interakcije potrebne za razumijevanje utjecaja otapala, te načini na koje otapalo može utjecati na kemijsku reakciju, s težištem na utjecaju na brzinu kemijske reakcije i mehanizam.

§ 1. Uvod

Utjecaj otapala na kemijske reakcije su prvi zabilježili Berthelot i de Saint-Gilles 1862. godine tijekom proučavanja esterifikacije octene kiseline s etanolom. Zatim je 1890. godine, prilikom proučavanja reakcije trialkilamina s haloalkanima, Menschutkin zaključio da se reakcija ne može izdvojiti iz medija u kojem se provodi. Također je ustanovio da je otapalo vrlo važan čimbenik kemijske reakcije. Utjecaj otapala na kemijsku ravnotežu je uočen 1896. godine zajedno sa otkrićem keto-enolne tautomerije kroz reakcije koje su promatrali: Claisen (acetil-dibenzoilmetan i tribenzoilmetan), Wislicenus (metil- i etil-formilfenilacetat), Knorr (etil-dibenzoilsukcinat i etil-diacetilsukcinat), itd. Prilikom razmatranja utjecaja otapala treba obratiti pažnju na razliku između makroskopskih utjecaja (npr. dielektrična konstanta) i utjecaja strukture svih prisutnih vrsta. Nesumnjivo, otapala imaju velik utjecaj na kemijske reakcije, a da bismo mogli razumjeti na koji način utječu prvo treba definirati što je otopina, otopljena tvar, otapanje, sile koje djeluju među molekulama u otopini i druge utjecaje.

1.1. Otopine

U užem smislu riječi, otopine su homogene tekućine, sastavljene od više od jedne tvari, gdje se jedna tvar dogovorno naziva otapalom. Ta tvar i sama može biti smjesa, a ostali sastojci se nazivaju otopljenim tvarima. Homogene otopine su one u kojoj nema taloga, krutina, i drugih faza. Najčešće se otapalom smatra tvar koja je prisutna u velikom suvišku. Česta pogreška je promatranje otapala kao makroskopski kontinuum čija su obilježja makroskopske fizikalne konstante (npr. temperatura vrelišta i tališta, gustoća, relativna permitivnost, površinska napetost), s čime se ne mogu objasniti razne pojave (npr. usporenje reakcija u kojima reaktanti tvore vodikove veze s otapalom, a prijelazno stanje ne). Dakle, otopina je diskontinuirana tvar koja se sastoji od pojedinih, međusobno interagirajućih molekula otapala, karakteriziranih molekularnim svojstvima poput dipolnog momenta, polarizabilnosti, stvaranja vodikovih veza, sposobnosti doniranja i primanja elektronskog para, itd. Na taj način postaju jasnije neke razlike koje nastaju prilikom provođenja reakcija u različitim otapalima.

Dugo je bilo uvriježeno da „slično“ otapa „slično“, pri čemu se riječ „slično“ odnosi na strukture molekula otapala i otopljenih tvari. No, postoji i nekolicina primjera koji odstupaju od navedenog pravila, kao što su metanol i benzen, anilin i dietil-eter, voda i N,N-dimetilformamid, koji se svi miješaju pri sobnoj temperaturi. S druge strane imamo „slične“ molekule koje se ne miješaju, poput acetil-celuloze i etilacetata, poliakrilonitrila i akrilonitrila, itd. Dakle, pravilo „slično“ otapa „slično“ nije dovoljno dobro za predviđanje topljivosti. Za određivanje međusobne topljivosti treba uzeti u obzir molekularne interakcije između molekula u čistom otapalu, čistoj otopljenoj tvari, te interakcije koje nastaju u otopini. S obzirom da reaktanti u nekoj reakciji nisu izolirani od medija, i da dolazi i do interakcija između molekula reaktanata i otapala, postaje očito da za objašnjenje utjecaja otapala na kemijske reakcije treba prvo objasniti interakcije do kojih dolazi između molekula. Predviđanje topljivosti prema vrsti interakcija među molekulama čistog otapala, čiste otopljene tvari i u otopini je opisano u tablici 1.1.

Tablica 1.1. Topljivost otopina A i B za različite polarnosti A i B (tvar A je otopljena tvar, a tvar B otapalo).

		Interakcije			
Tvar A	Tvar B	A···A	B···B	A···B	Topljivost A u B
nepolarno	nepolarno	slabe	slabe	slabe	može biti visoka
nepolarno	polarno	slabe	jake	slabe	vjerojatno niska
polarno	nepolarno	jake	slabe	slabe	vjerojatno niska
polarno	polarno	jake	jake	jake	može biti visoka

Otapala se općenito mogu podjeliti na polarna i nepolarna, te protična i aprotična. Polarnost otapala se najčešće definira prema dielektričnoj konstanti otapala, protičnost ovisi o tome da li otapalo ima proton koji može donirati u vodikovu vezu (protično otapalo ima to svojstvo, a aprotično nema).

1.2. Međumolekulske sile

Međumolekulske sile su nekovalentne interakcije, poznate još pod nazivom *van der Waalsove sile*. Dijele se na nespecifične I specifične, te će u daljnjem tekstu bit ukratko opisane za bolje razumijevanje ovog rada.

1.2.1. Ion–dipol interakcije

Molekule koje su električki neutralne i imaju asimetričnu raspodjelu naboja imaju stalni dipolni moment. Takve molekule se nazivaju polarnima. Ako se takva molekula stavi u električno polje nekog iona, ona će se orijentirati tako da će kraj molekule naboja suprotnog od iona biti okrenut prema ionu, a drugi kraj će biti orijentiran dalje od iona (Slika 1.1). Za tipične međuatomske udaljenosti (r = 300-400pm) je ion–dipol interakcija znatno jača nego toplinska energija *kT* pri 300K. Ion-dipol interakcije su bitne za otopine ionskih spojeva u polarnim otapalima.



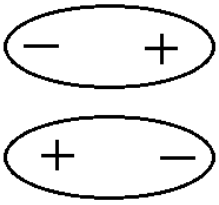
Slika 1.1. a) Orijentacija polarne molekule u električnom polju negativnog iona,

b) orijentacija polarne molekule u električnom polju pozitivnog iona.

1.2.2. Dipol–dipol interakcije

Kada se dvije molekule postavi jednu do druge tako da su međusobno optimalno orijentirane dolazi do pojave privlačne sile (Slika 1.2.). Da bi došlo do takve interakcije, energija privlačenja mora biti veća od toplinske energije. To znači da će vjerojatnost takvog

stanja ovisiti o temperaturi, te da će pri sve većim temperaturama to stanje biti sve manje vjerojatno, dok ne postane jednako vjerojatno kao sve moguće orijentacije. Dipol–dipol interakcije su odgovorne za asociranje molekula polarnih organskih otapala poput npr. N,N-dimetilformamida.



Slika 1.2. Antiparalelna orijentacija dvije dipolne molekule.

1.2.3. Dipol–inducirani dipol interakcije

Električni dipol molekule koja posjeduje stalan dipolni moment može inducirati dipolni moment u susjednoj molekuli. Dolazi do razdvajanja naboja u molekuli bez stalnog dipolnog momenta, tako da je naboj na dijelu molekule najbliži molekuli sa stalnim dipolnim momentom suprotan od onog na bližem kraju dipola polarne molekule. Posljedično, uvijek postoji privlačna sila između takve dvije molekule, i temperatura ne igra značajnu ulogu u ovom slučaju. Inducirani dipolni moment nepolarne molekule bit će to veći što je ona polarizabilnija, tj. što je lakše polarizirati njenu elektronsku gustoću. Nabijene čestice, poput iona, također mogu inducirati dipolni moment u nepolarnoj molekuli, te će nastali inducirani dipolni moment ovisiti o polarizabilnoj moći spomenute čestice. Ovu vrstu interakcija je potrebno uzeti u obzir kada se radi o otopinama polarnih ili ionskih spojeva u nepolarnim otapalima.

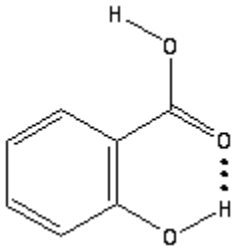
1.2.4. Trenutni dipol–inducirani dipol interakcije

U svakom trenutku, zbog kretanja elektrona, može nastati mali trenutni dipolni moment u nepolarnoj molekuli, koji zatim može inducirati dipolni moment u susjednoj molekuli. Zbog načina na koji inducirani dipolni moment nastaje doći će do privlačenja između dvije molekule. Takve interakcije se još naziva *disperzijskim*, ili *Londonovim silama.* One nastaju između svih atoma i molekula, te uveliko ovise o polarizabilnosti (posebice konjugirani i aromatični sustavi) i udaljenosti (koja mora biti vrlo mala).

1.2.5. Vodikove veze

Vodikova veza je privlačna vezna interakcija između atoma vodika iz molekule ili molekularnog fragmenta X-H, gdje je X elektronegativniji od H, i atoma ili grupe atoma iz iste ili različite molekule. Elektronegativni atom druge molekule mora imati slobodni elektronski par koji može donirati u vezu s vodikovim atomom, te se duljinom vodikove veze smatra udaljenost od elektronegativnog atoma X na koji je vezan atom vodika, do atoma donora elektronskog para. Vodikove veze mogu nastati u vodi, alkoholima, eteru, karbonilnim spojevima, aminima, smjesi otapala i slično. Mogu nastati i unutar molekule (Slika 1.3.).

S obzirom da interakcija može biti jaka, da je prisutna u velikom broju otapala, kao i na činjenicu da vodikove veze stabiliziraju strukture proteina, nukleinskih kiselina, celuloze, itd., postaje očita njena važnost u međumolekulskim interakcijama.



Slika 1.3. Intramolekulska veza u molekuli salicilne kiseline.

1.2.6. Interakcije između donora i akceptora elektronskog para

Uvjet za ovakvu interakciju je da je jedna molekula „bogata elektronima“, a druga „siromašna elektronima“, tj. da jedna molekula ima popunjenu orbitalu dovoljno visoke energije, a druga molekula nepopunjenu orbitalu dovoljno niske energije. Taj prijenos elektrona je lakši što je ionizacijski potencijal donora niži, a elektronski afinitet akceptora viši. Odgovarajuće ionsko stanje ima relativno visoku energiju, i malo doprinosi osnovnom stanju. Ipak, i taj mali doprinos znatno utječe na stvaranje dodatne interakcije, što je svrstava među nezanemarive međumolekulske interakcije. Postoje tri kategorije donora: u prvoj je donor energetski najviša orbitala popunjena slobodnim elektronskim parom heteroatoma, u drugoj orbitalu popunjava elektronski par σ- veze, a u trećoj orbitalu popunjavaju π-elektroni nezasićenih i aromatskih spojeva. Slično postoje i tri kategorije akceptora: u prvoj je akceptor prazna najniža nepopunjena orbitala nekog metalnog atoma, u drugoj nevezna σ-orbitala, a u trećoj sustav π-veza i nezasićenih spojeva s elektron-odvlačećim supstituentima. U principu, bilo koji akceptor može tvoriti kompleks s bilo kojim donorom, što znači da postoji 9 različitih parova. Standardna reakcijska entalpija za nastajanje takvih kompleksa, od slabijih do jačih, varira u rasponu od od -40 do -180 $kJmol^{-1}$.

1.2.7. Solvofobne interakcije

Otapanjem nekog ugljikovodika u vodi dolazi do povećanja uređenosti strukture otopine. Sa smanjenjem entropije dolazi do povećanja Gibbsove energije, što znači da je takvo stanje manje povoljno nego u čistoj vodi. Posljedično, molekule ugljikovodika će međusobno agregirati, smanjujući tako ukupnu površinu izloženu vodi i nepovoljne interakcije između otapala i ugljikovodika. Takvu interakciju se naziva hidrofobnom, i ona je primjer solvofobnog efekta. Naravno, za spomenutu otopinu postoje disperzijske privlačne sile između molekula vode i ugljikovodika, ali odgovarajuće sile između molekula vode su jače, pa je maksimiziranje interakcija između molekula vode i interakcija između molekula ugljikovodika povoljnija. Slično vrijedi za bilo koje polarno otapalo i nepolarnu tvar, ili nepolarno otapalo i polarnu tvar.

1.3. Solvatacija

Solvatacija je naziv za proces okruživanja otopljene molekule molekulama otapala. Molekule otapala u neposrednoj blizini otopljene molekule čine prvu solvatacijsku ljusku. Energija interakcije unutar nje je najveća, ovisi o prirodi otapala i otopljene molekule i postupno opada s udaljenošću od otopljene molekule. Posebno veliki utjecaj je između iona i molekula otapala. Energija koja se oslobodi otapanjem mora biti dovoljna da se nadoknadi potrošena energija za razbijanje interakcija među molekulama otapala i interakcija među molekulama otopljene tvari. Također je bitna stabilnost solvatacijskog kompleksa, te struktura solvatacijske ljuske. Osim što otapalo može utjecati na stabilnost pojedinih vrsta u otopini, također može utjecati i na reaktivnost i druga svojstva otopljenih vrsta.

1.3.1. Utjecaj otapala na nukleofilnost

U protičnim otapalima dolazi do nastanka snažnih vodikovih veza s anionom, koje su snažnije s porastom elektronske gustoće aniona (npr. visoka koncentracija naboja na kisicima alkoksidnih iona). Vodikove veze smanjuju elektron-donorska svojstva nukleofila jer je potrebna dodatna energija za prekidanje vodikovih veza. U polarnim aprotičnim otapalima nema vodikovih atoma pogodnih za stvaranje vodikovih veza, te su elektroni aniona dostupniji za reakciju. Anion se nalazi na višoj energiji zbog manje stabilizacije otapalom, zbog čega će biti reaktivniji. Drugi utjecaj na reaktivnost nukleofila ima polarnost otapala. Naime ako anion tvori ionski par s kationom, njegova reaktivnost se smanjuje zbog elektrostatskih interakcija. Kationi su snažno solvatirani u polarnim otapalima, pogotovo u onim koja imaju atome ili skupine koji su dobri elektron donori, poput dimetilsulfoksida. Dolazi do disocijacije ionskog para, i rezultat je veća reaktivnost aniona jer je loše solvatiran i nije asociran s kationom.

1.3.2. Utjecaj različite solvatiranosti vrsta prisutnih u otopini

Utjecaji otapala mogu promijeniti energiju i reaktanata i prijelaznog stanja (aktiviranog kompleksa), no ono što utječe na energiju aktivacije i brzinu reakcije je razlika u solvatiranosti tih vrsta. Na primjer, ako reakcijom između dva iona nestaje naboj, ili dolazi do disperzije naboja na aktiviranom kompleksu, polarnije otapalo će ga lošije solvatirati, dok će reaktanti biti dobro solvatirani. Reaktanti će se nalaziti na nižoj energiji, a aktivirani kompleks na višoj relativno prema reakciji u plinskoj fazi, te će energija aktivacije porasti i posljedično brzina reakcije smanjiti. Utjecaj različite solvatiranosti vrsta u otopini će biti dodatno razjašnjen na pojedinačnim primjerima u sljedećim poglavljima.

§ 2. Prikaz odabrane teme

Otapalo može utjecati na brzinu i mehanizam reakcije na tri načina: prvi je da promjeni položaj ravnoteže kemijske reakcije, drugi je da promjeni broj molekula koje imaju dovoljnu energiju za uspješnu reakciju i treći je da utječe na aktivirani kompleks.

2.1. Utjecaj otapala na kemijsku ravnotežu

Za ravnotežu u plinskoj fazi, omjer koncentracija produkata i reaktanta je stalan pri određenoj temperaturi. Ako se reaktante otopi u nekom otapalu, dolazi do promjene standardne Gibbsove energije sustava zbog interakcije molekula otopljene tvari i otapala. Općenito, standardna reakcijska Gibbsova energija je različita za reakcije u otopini i plinskoj fazi, te shodno tome je i konstanta ravnoteže reakcije u otopini drukčija od konstante ravnoteže za istu reakciju u plinovitom stanju. Učinak medija na položaj ravnoteže se može proučavati na dva načina: proučavanjem reakcije u plinskoj fazi i otapalu, ili proučavanjem reakcije u više različitih otapala. Kao što je već spomenuto, malo reakcija je proučeno i u otapalu i u plinskoj fazi, te će se ovaj rad baviti utjecajem solvatacije u više otapala.

S obzirom da promjena Gibbsove energije ovisi o promjeni entalpije i promjeni entropije,

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

moguća su četiri slučaja:

- ΔH i ΔS su suprotnog predznaka, pa je ΔG istog predznaka kao ΔH, a po iznosu veća od njega
- ΔH i ΔS su istog predznaka, ali je entalpijski doprinos veći
- ΔH i ΔS su istog predznaka, ali je entropijski doprinos veći
- ΔH i ΔS su istog predznaka, i njihovi doprinosi su podjednaki

Kemijski gledano, utjecaj otapala na konstantu ravnoteže ovisit će o načinu na koje otapalo stabilizira/destabilizira reaktante i produkte. Negativna promjena entropije u svim otapalima je rezultat slaganja molekula otapala oko molekule otopljene tvari. S obzirom da su polarna otapala uređenija od nepolarnih (jače interakcije), u polarnijim otapalima se dobiva proporcionalno manje negativna promjena entropije.

Otapalo može uvelike utjecati na položaj ravnoteže, tj. omjer reaktanata i produkata u ravnoteži. Navedeni omjer će ovisiti o razlici u konstantama brzine reakcije reaktanata i reakcije produkata. Kvantitativni opis utjecaja otapala na položaj kemijske ravnoteže pomoću fizikalnih i empirijskih parametara je moguć samo za nekolicinu jednostavnih i povoljnih slučajeva zbog složenosti interakcija između molekula otapala i otopljenih tvari. Neki primjeri takvih slučajeva u kojima se može promatrati utjecaj otapala su kiselinsko–bazne reakcije, tautomerne reakcije, konformacijski prijelazi, itd., te će biti navedeni primjeri u sljedećim podpoglavljima.

2.1.1. Utjecaj otapala na ravnotežu kiselinsko–bazne reakcije

Da li je neki spoj Brønstedova kiselina ili baza je relativan pojam, te je smisleno pričati samo u odnosu na neki drugi spoj. Na primjer, uzmimo vodu: ona reagira sa klorovodičnom kiselinom prema jednadžbi:

$$HCl + H_2O \rightarrow H_3O^+ + Cl^-,$$

a s amonijakom prema jednadžbi:

$$NH_3 + H_2O \rightarrow NH_4^+ + OH^-.$$

U prvoj reakciji voda reagira kao baza, prima proton od klorovodične kiseline, a u drugoj reakciji reagira kao kiselina, predaje proton molekuli amonijaka. Dakle, Brønstedova kiselina će biti onaj spoj koji ima veću sklonost da donira proton od dva sudionika reakcije. Odmah postaje jasno da će o mediju ovisiti sklonost otopljene tvari da daje ili primi proton, što naravno mijenja i konstantu ravnoteže te reakcije. Na primjer, konstanta disocijacije karboksilne kiseline u vodi je 10^6 puta veća od njene konstante disocijacije u čistom etanolu. Različita solvatiranost pojedinih vrsta također bitno utječe na njihova kiselinsko-bazna svojstva. Ako je konjugirana kiselina manje solvatirana od pripadne baze, bit će manje stabilizirana od baze. Dobar primjer je usporedba bazičnosti amonijaka i metiliranih amina u vodi. Eksperimentalni podaci pokazuju da je metilamin bolja baza od amonijaka, a dimetilamin još bolja. To je objašnjivo s pretpostavkom da metili imaju elektron-donorska svojstva. Ali, navedena pretpostavka ne objašnjava zašto je pak trimetilamin slabija baza od dimetilamina. Radi se otome da postoje dva doprinosa: mjera u kojoj je pripadna konjugirana kiselina stabilizirana solvatacijom i mjera u kojoj supstituenti elektron-donorskim svojstvima pojačavaju bazičnost. Konjugirana kiselina amonijaka, tj. amonijev ion NH_4^+, je najbolje solvatiran od konjugiranih kiselina spomenutih amina (molekule s većom gustoćom naboja tvore jače interakcije s vodom). Premda metilamin u usporedbi s amonijakom ima metilnu skupinu koja ga čini boljom bazom zbog elektron-donorskih svojstava, on će biti lošije solvatiran u vodenoj otopini. No efekt lošije solvatiranosti je manji od doprinosa elektron-donorskih svojstva metilne skupine, pa je metilamin i dalje bolja baza od amonijaka. Ravnoteža između dva doprinosa kulminira na dimetilaminu, da bi na trimetilaminu lošija solvatiranost prevladala doprinos elektron-donorskih svojstva, te je zato trimetilamin lošija baza od dimetilamina. Iz navedenih pretpostavki logičan zaključak je da bi bez stabilizacije otapalom bazičnost rasla s brojem alkilnih skupina. To je i eksperimentalno dokazano, poredak amonijaka i metiliranih amina prema bazičnosti u plinovitoj fazi je

$$NH_3 < CH_3NH_2 < (CH_3)_2NH < (CH_3)_3N.$$

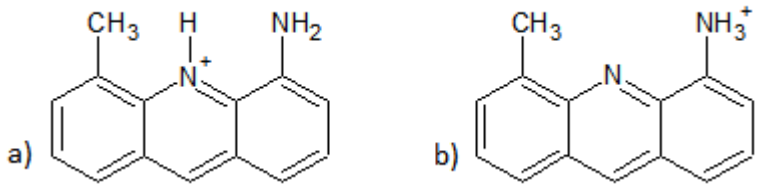
Za razliku od utjecaja alkila na bazičnost, utjecaj alkila na kiselost je nešto drukčija. Naime, za sličan niz u kojem se uspoređuje kiselost H_2O, $MeCH_2OH$, Me_2CHOH i Me_3COH, ispostavilo se da kiselost u vodenoj otopini opada s porastom broja metilnih skupina. Porast kiselosti u plinskoj fazi je pak potpuno suprotna od one u vodenoj otopini. Dok se poredak u vodenoj otopini može objasniti različitom stabiliziranosti konjugiranih baza solvatacijom(hidroksidni ion je najbolje solvatiran, a tercijarni alkohol najlošije), poredak u plinskoj fazi se ne može objasniti gledajući na metilne skupine samo kao elektron-donorske skupine. Da je jedina značajka koja utječe na kiselost u plinskoj fazi elektron-donorsko svojstvo, tercijarni alkohol bi bio najslabija kiselina zbog destabilizacije odgovarajuće konjugirane baze (koji je anion s negativnim nabojem na atomu kisika) povećanom elektronskom gustoćom na molekuli, a ne najjača kiselina u nizu. Radi se o tome da alkilne skupine djeluju elektron-donirajuće za elektron-deficijentne skupine, dok mogu imati nikakav efekt ili čak elektron-odvlačeći efekt (što za razliku od reakcije u otopini stabilizira anion u plinskoj fazi) na druge skupine. Bitna stavka je zapravo polarizabilnost supstituenata i

njihova moć da delokaliziraju pozitivni ili negativni naboj, te polarizabilna moć otapala, tj. sposobnost otapala da promjeni utjecaj supstituenata na stabilnost određenih molekula.

Kiselinsko–bazna svojstva, zbog interakcije molekula otopljene tvari i otapala, reflektiraju svojstva otapala zajedno s proton akceptorskim/donorskim svojstvima otopljene tvari. Za razliku od disocijacije u otapalu, kiselinsko–bazna svojstva neke tvari u plinskoj fazi se u cijelosti pripisuju samo toj tvari. Da bi se moglo razmatrati što je svojstvo otopljene tvari, a što efekt otapala, trebali bi prethodno izmjeriti kiselost/bazičnost tvari u uvjetima bez otapala. U većini slučajeva kiselinsko–bazna svojstva se znatno razlikuju za neki spoj u plinskoj fazi i u otopini, uglavnom jer je standardna Gibbsova energija solvatacije nabijenih vrsta vrlo velika. Relativna kiselost dva spoja u otopini dobrim je dijelom određena razlikom odgovarajućih standardnih Gibbsovih energija solvatacije.

Postoji trend koji se može pratiti uspoređivanjem kiselosti tvari u plinskoj fazi i otopini. Spoj čija je konjugirana baza manja i ima veću gustoću naboja će se bolje solvatirati, i prema tome će taj spoj biti kiseliji u otopini. S druge strane, velike konjugirane baze s delokaliziranim nabojem su slabije solvatirane, pa je kiselina slabija. Situacija je obrnuta u plinskoj fazi, kiselina čija je konjugirana baza veliki ion s delokaliziranim nabojem će spremnije davati proton, za razliku od spojeva koji daju mali ion s velikom gustoćom naboja.

Na sljedećem primjeru je ilustrirana regiospecifična kemijska ravnoteža prijenosa protona ovisna o otapalu. Dok se u vodenoj otopini klorovodične kiseline protonira atom dušika u prstenu 4-amino-5-metilakridina, u etanolnoj otopini klorovodične kiseline protonira se amino skupina (Slika 2.1). Bez metilne skupine na C5 položaju protonira se samo atom dušika u prstenu u oba otapala, što ukazuje na to da metilna skupina inhibira protonaciju atoma dušika u prstenu. U vodi do te reakcije dolazi unatoč inhibiciji metilnom skupinom, što govori o utjecaju polarnosti korištenog otapala.

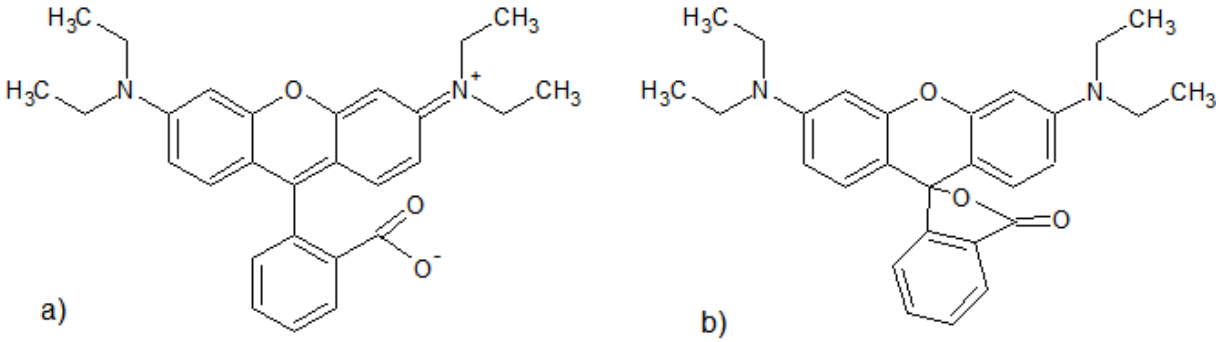


Slika 2.1. a) 4-amino-5-metilakridin s protoniranim atomom dušika u prstenu,
b) 4-amino-5-metilakridin s protoniranom amino skupinom.

Osim utjecaja otapala na ravnotežu reakcija između Brønstedovih kiselina i baza, također je važno spomenuti i utjecaj otapala na ravnotežu reakcija između Lewisovih kiselina i baza:

$$A^+ + :B^- \rightleftharpoons A^+:B^- \rightleftharpoons A\text{-}B$$

Položaj konstante ravnoteže za ovakve reakcije ovisi o sposobnosti medija da solvatira otopljene tvari. Otapalo može utjecati na sve korake dane reakcije, pa položaj konstante ravnoteže ovisi o razlici u solvatiranosti vrsta $A^+:B^-$ (ionska) i A-B (kovalentna). Primjer takve reakcije je rodamin B, koji na sebi ima supstituente koji su Lewisova baza i supstituente koji su Lewisova kiselina (Slika 2.2.).

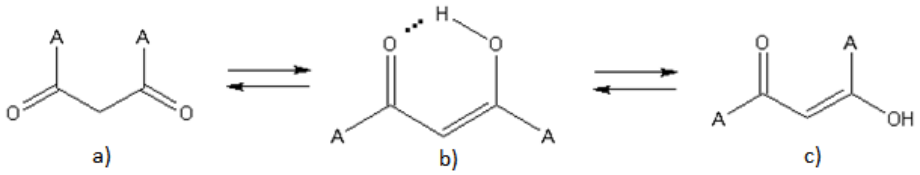


Slika 2.2. a) Molekula rodamina B u obliku zwitteriona, b) molekula rodamina b u obliku laktona.

Otopine rodamina B u otapalima čije molekule ne mogu biti donori u vodikovim vezama, poput dimetilsulfoksida, piridina, N,N-dimetilformamida,itd., sadrže rodamin B u potpunosti u obliku laktona, dok otopine u protičnim otapalima pomiču ravnotežu prema zwitterionskom obliku (protična otapala stabiliziraju zwitterionski oblik). Laktonski oblik rodamina B je toliko osjetljiv na prisutnost hidroksidnih skupina da u dodiru s celulozom instantno prijeđe u zwitterionski oblik.

2.1.2. Utjecaj otapala na ravnotežu tautomerne reakcije

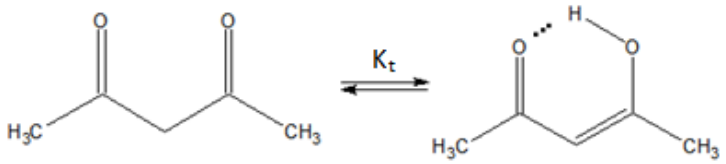
1,3-dikarbonilni spojevi mogu postojati u otopini (ili kao čiste tekućine) u tri tautomerna oblika: diketo oblik, *cis*-enolni oblik, *trans*-enolni oblik (Slika 2.3.)



Slika 2.3. Prikaz tautomernih oblika 1,3-dikarbonilnih spojeva (A označava bilo koji supstituent): a) diketo oblik, b) *cis*-enolni oblik, c) *trans*-enolni oblik.

Ravnolančani *trans*-enolni oblici su proučavani samo u rijetkim slučajevima, i bit će izostavljeni u ovome radu.

U otopinama, ravnolančani 1,3-dikarbonilni spojevi gotovo isključivo postoje u *cis*-enolnom obliku stabiliziranom vodikovom vezom (Slika 2.3.b). Ciklički 1,3-dikarbonilni spojevi pak mogu prijeći i u *trans*- i u *cis*-enolne oblike. Diketo oblik je za većinu slučajeva polarniji, te će omjer diketo/*cis*-enolnih oblika ovisiti o polarnosti otapala. Jedan od dobro istraženih primjera je acetilaceton (Slika 2.2.).



Slika 2.4. Reakcija tautomerizacije acetilacetona.

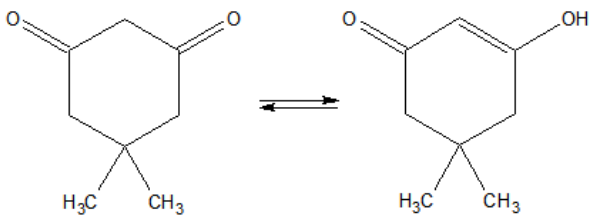
Izmjerene su konstante ravnoteže tautomerne reakcije na slici 2.4. u različitim otapalima, te su rezultati pokazali da je udio *cis*-enolnog oblika veći u nepolarnim aprotičnim otapalima, a udio diketo oblika u polarnim protičnim otapalima. Kao što možemo vidjeti u tablici 2.1. najveći udio *cis*-enolnog oblika je u cikloheksanu koji je nepolaran i aprotičan, dok je s druge strane najveći udio diketo forme u vodi, koja je vrlo polarno i protično otapalo.

Tablica 2.1. Konstante ravnoteže za tautomerizaciju acetilacetona u različitim otapalima.

Otapalo	K_t
Plinska faza	11,7
cikloheksan	42
THF	7,2
toluen	10
benzen	14,7
etanol	5,8
acetilaceton	4,3
piridin	3,7
metanol	2,9
voda	0,23

Rezultati postaju jasniji kada se uzme u obzir da je enolni oblik manje polaran od diketo oblika. Naime, intramolekulska vodikova veza u enolnom obliku pomaže pri smanjivanju dipol–dipol repulzije između karbonilnih skupina. Taj doprinos smanjenju repulzije intramolekulskom vodikovom vezom još je izraženiji kada se molekule otapala ne natječu za stvaranje vodikove veze s enolom, tj. kada ne potiskuju stvaranje intramolekulske vodikove veze. Dakle, uvođenje polarnog otapala koji će stvarati intermolekulske veze sa acetilacetonom drastično smanjuje udio ravnotežne koncentracije enolnog oblika u otopini.

Cikloalkan-1,3-dioni s 4 do 6 ugljikovih atoma u prstenu, koji trans-enoliziraju, pokazuju obrnuti trend ovisnosti o polarnosti otapala. Na primjer, udio enolnog oblika 5,5-dimetilcikloheksan-1,3-diona u vodenoj otopini je 95%, a u toluenu samo 7%.

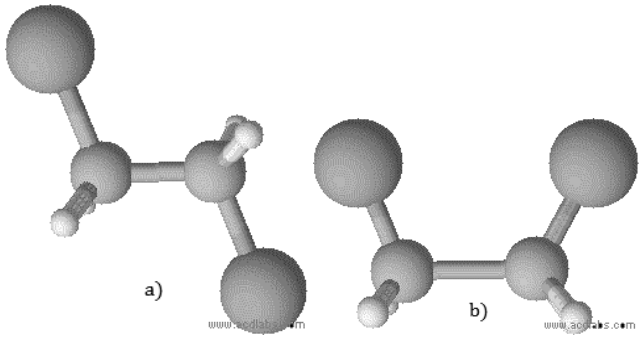


Slika 2.5. Reakcija tautomerizacije 5,5-dimetilcikloheksan-1,3-diona.

2.1.3. Utjecaj otapala na konformacijsku ravnotežu

Promjena otapala može jako utjecati na položaj konformacijske ravnoteže, pa je odabir otapala vrlo bitan. Nerijetko je jedan konformer u jednom otapalu dominantan, a u drugima jedva prisutan. Najčešće je konformer sa većim dipolnim momentom preferiran u otapalima s većom relativnom permitivnošću.

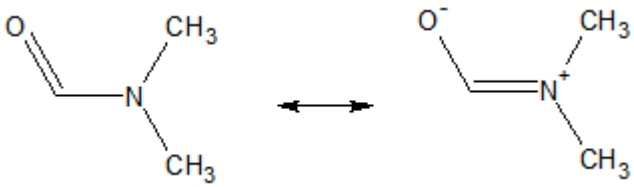
Dobro istraženi primjer ovisnosti konformacijske ravnoteže o otapalu je 1,2-dikloretan, koji ima dva konformera: nepolarni antiperiplanarni (Slika 2.6.a) i polarni sinklinalni konformer (Slika 2.6.b.).



Slika 2.6. Konformeri molekule1,2-dikloretana: a) antiperiplanarni, b) sinklinalni.

Prema eksperimentalnim rezultatima i teoretskim računima, antiperiplanarni oblik je stabilniji u plinovitoj fazi, dok u otopini udio antiperiplanarne forme opada s porastom polarnosti otapala. Čak i ugljikovodici i plemeniti plinovi kao kriogena otapala malo pomiču ravnotežu u smjeru sinklinalnog oblika zbog polarizacije i slabih dipol-inducirani dipol interakcija između molekula otapala i solvatirane tvari.

Drugi primjer konformacijske ravnoteže je N,N-dimetilformamid. Standardna Gibbsova aktivacijska energija za rotaciju oko C-N veze u plinskoj fazi je oko 80 $kJmol^{-1}$, što je nešto manje od energije aktivacije u polarnim otapalima čije molekule mogu biti donori vodikove veze, npr. u vodi, 92 $kJmol^{-1}$. Energija za rotaciju oko C-N veze se smanjuje s porastom polarnosti otapala i njegovom mogućnosti da donira proton u vodikovu vezu, budući da polarno otapalo stabilizira rotamer s većim dipolnim momentom).



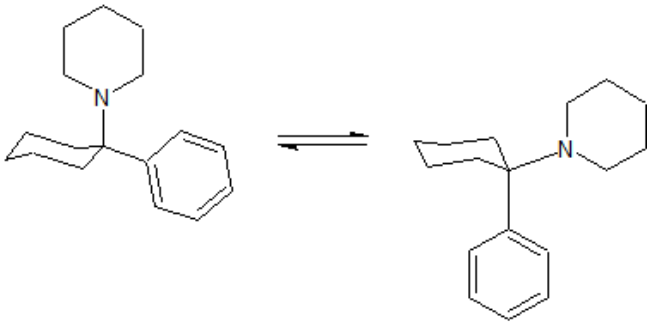
Slika 2.7. N,N-dimetilformamid.

Zanimljiv primjer je i *trans*-2-klor-5-metilcikloheksanon. On u diekvatorijalnoj konformaciji (Slika 2.8.) ima skoro paralelne dipolne momente C=O i C-Cl skupina, pa je njegov ukupni dipolni moment veći od dipolnog momenta diaksijalne konformacije. On će stoga biti bolje solvatiran u polarnijim otapalima. U nepolarnim otapalima elektrostatsko odbijanje dvaju skupina djeluje destabilizirajuće zbog čega molekula prelazi u lijevu konformaciju, unatoč tome što prisutnost supstituenata u aksijalnim položajima također djeluje destabilizirajuće.



Slika 2.8. Konformacijska ravnoteža *trans*-2-klor-5-metilcikloheksanona.

Na fenciklidinu se može vidjeti još jedan interesantan način stabilizacije određenog konformera otapalom (Slika 2.9.). U polarnim otapalima koji ne mogu donirati proton u vodikovu vezu (npr. D_6-aceton) ravnoteža se nalazi više prema lijevoj strani nego u manje polarnom D_2-diklormetanu. U otapalu koji može donirati proton u vodikovu vezu (npr. CD_3OD), ravnoteža se pomiče prema desnom konformeru. To se događa zato jer se stvaranjem vodikove veze s dušikom iz piperidinskog prstena stabilizira konformer s piperidinskim prstenom u ekvatorijalnom položaju, dok je ista stabilizacija u aksijalnom položaju sterički inhibirana.



Slika 2.9. Konformacijska ravnoteža fenciklidina.

2.1.4. Utjecaj otapala cis–trans ravnotežu

Cis–trans izomerizacijske reakcije C-C dvostrukih veza imaju visoku energiju aktivacije, te je često nemoguće direktno izmjeriti nekataliziranu termalnu ravnotežnu reakciju u otopini. No, za 1,2-dikloreten je određena relativna stabilnost njegovih *cis*- i *trans*- izomera u raznim otapalima pomoću kalorimetrijskih mjerenja topline solvatacije. U plinovitom stanju pri 185°C je stabilniji *cis*-izomer, dok otapala utječu na oba dijastereoizomera podjednako, unatoč činjenici da je *cis*-izomer polarniji.



Slika 2.10. Izomerizacijska ravnoteža 1,2-dikloretena.
(lijevo: *trans*-izomer, desno: *cis*-izomer)

Utjecaj otapala na oba izomera je podjednak jer 70-90% interakcija između molekula otapala i otopljene tvari uzrokovano Londonovim disperzijskim silama. Također, *trans*-izomer

ima kvadrupolni moment i *cis*-izomer momente više od drugog reda. Računom interakcija molekula otapala i izomera pomoću modela reakcijskog polja se došlo do zaključka da je kvadrupolni doprinos *trans*-izomera podjednak dipolnom doprinosu *cis*-izomera.

Napravljeni su i eksperimenti s raznim enaminima:

$$R_2N{-}CH{=}CH{-}A \leftrightarrow R_2N^{+}{=}CH{-}CH{=}A^{-}$$

Energije aktivacije za izomerizaciju oko C-C dvostruke veze ovakvih spojeva su značajno manje nego za jednostavne alkene (npr, but-1-en) zbog značajnog doprinosa rezonantne zwitterionske strukture elektronskom osnovnom stanju. Korištenjem polarnijeg otapala se povećava doprinos rezonantne strukture, što dovodi do smanjenja energije aktivacije za rotaciju oko C-C dvostruke veze i povećanje energije aktivacije za rotaciju oko C-N veze. Stabilizacija otapalom je najveća za aktivirani kompleks za rotaciju oko C-C dvostruke veze, zatim *E*-izomer, pa *Z* izomer, te najmanju stabilizaciju otapalom ima aktivirani kompleks za rotaciju oko C-N veze. Očito aktivirani kompleks za rotaciju oko C-C dvostruke veze sadrži dosta karaktera zwitterionske strukture.

2.2. Utjecaj otapala na brzinu i mehanizam kemijske reakcije

Još je Menschutkin 1890. godine pokazao pomoću reakcije trietilamina i jodoetana u 32 različitih otapala da otapalo utječe na brzinu reakcije. Relativno prema *n*-heksanu, reakcija u dietil-eteru je 4 puta brža, u benzenu 36 puta brža, a u benzil-alkoholu 742 puta brža. Činjenica da se promjenom otapala može utjecati na brzinu i red reakcije je vrlo važna, jer omogućava kontrolu reakcije i produkata. Može se olakšati praćenje koraka reakcije, ili pak usporiti neku reakciju da prevlada brža koja se odvija istovremeno, i obrnuto.

Proučavanju utjecaja otapala na brzinu reakcije može se pristupiti na dva načina: jedan je da se uspoređuju brzine reakcije u otapalu i u plinskoj fazi, a drugi da se proučavaju relativne brzine reakcije u različitim otapalima. Ovaj rad će se baviti drugim pristupom.

Treba spomenuti jednu zanimljivost: pokazano je da u određenim slučajevima otapalo značajno usporava reakcije. Na primjer, u tipičnoj S_N2 ionsko-molekulskoj reakciji je brzina 10^{10} puta veća nego u acetonu i 10^{15} puta veća nego u vodi. Iz ove činjenice je jasno da otapalo uvelike utječe na brzinu reakcije. Štoviše, ponašanje iona i molekula u otapalu većinom diktiraju otapala, a manje njihova intrinzična svojstva.

Otapalo može utjecati na brzinu reakcije na dva načina: statičkim efektom otapala i dinamičkim efektom otapala.

Statički utjecaj otapala se može razumjeti kroz teoriju prijelaznog stanja. Prema toj teoriji otapala mogu promijeniti energiju aktivacije, tj. smanjiti ili povećati aktivacijsku barijeru kroz različitu solvataciju reagirajućih vrsta i aktiviranog kompleksa. Brzina reakcije je vrlo osjetljiva na visinu barijere. Na primjer, promjena u energiji aktivacije za samo 8,4 $kJmol^{-1}$ može promjeniti brzinu reakcije pri sobnoj temperaturi za faktor 31.

S druge strane je dinamički utjecaj otapala. Za reakcije sa širokim barijerama u sporo-relaksirajućim otapalima s velikim dipolnim momentom može se pojaviti neravnotežna solvatacija aktiviranog kompleksa i reorijentacija otapala može utjecati na brzinu reakcije. U ekstremnom slučaju reorijentacija otapala postaje limitirajuća i konstanta brzine ovisi o dinamici otapala.

Prije obrade utjecaja otapala na brzinu reakcije potrebno je razumjeti osnovne kinetičke pojmove. Arrheniusova klasična teorija reakcijske kinetike pretpostavlja da reaktanti moraju imati dovoljnu energiju da bi mogli nadići kinetičku barijeru, tj. imati energiju veću ili jednaku energiji aktivacije koja je potrebna za uspješnu reakciju. Visina te kinetičke barijere je jedan bitan faktor o kojem ovisi reaktivnost raznih kombinacija reaktanata. Reakcija se najjednostavnije objašnjava teorijom prijelaznog stanja.

Zamislimo reakciju između spojeva A i B, te da prilikom njihove reakcije prvo nastaje aktivirani kompleks AB koji se zatim raspada na produkte C i D:

$$A + B \rightleftharpoons (AB)^{\neq} \longrightarrow C + D$$

Uvedene su sljedeće pretpostavke:

- reaktanti su u kvazi-ravnoteži s aktiviranim kompleksom
- nastajanje produkata C i D ne utječe na tu ravnotežu
- aktivirani kompleks ima sva svojstva molekule, uz izuzetak da je jedan vibracijski stupanj slobode transformiran u translacijski stupanj slobode (općenito, u prijelazni vektor) koji dovodi do raspada kompleksa

- aktivirani kompleks predstavlja reakcijski oblik na vrhu kinetičke barijere, te je formiranje produkata ili raspad na reaktante jednako vjerojatan u toj točki
- ukupna brzina reakcije je određena brzinom kojom aktivirani kompleks prelazi u produkte

Kao što je prije navedeno, ova teorija neće vrijediti za vrlo brze reakcije u sporo-relaksirajućim otapalima.

Prilikom proučavanja reakcije nije dovoljno promatrati promjenu Gibbsove energije, jer ona ovisi i o promjeni entropije i promjeni entalpije prema jednadžbi $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, te su moguća ista četiri slučaja navedena na početku poglavlja o utjecaju otapala na konstantu ravnoteže.

Ako se navedena reakcija između reaktanata A i B odvija u otopini, onda će i reaktanti i aktivirani kompleks biti solvatirani. Razlika u standardnoj Gibbsovoj energiji solvatacije tih vrsta će odrediti da li će se reakcija usporiti ili ubrzati. Zbog kompliciranih interakcija između molekula otapala i otopljenih tvari, teško je predvidjeti utjecaj otapala na brzinu reakcije i povezati te efekte s intrinzičnim svojstvima otapala.

2.2.1. Reaktivnost u plinskoj fazi

U plinskoj fazi pucanje veze je najčešće homolitičko, pa nema složenih interakcija kao u otapalu. Reakcijska staza u potpunosti ovisi o intrinzičnim svojstvima reaktanata. S druge strane, pucanje veze u otopini većinom je heterolitičko zbog elektron donorskih i elektron akceptorskih svojstava otapala. Molekule otapala perturbiraju molekule reaktanata, ponekad toliko da brzina reakcije u potpunosti ovisi o otapalu.

Prema tome, u plinskoj fazi preferirane su reakcije kod kojih ne dolazi do razdvajanja naboja, a u otopini reakcije kod kojih dolazi do razdvajanja. Reakcije u otopini su slične reakcijama u plinskoj fazi kada su intermolekulske interakcije između reaktanata i otapala dovoljno slabe da neionski reakcijski mehanizam u plinovitoj fazi bude praktički nepromijenjen prijelazom u otopinu. Očito će kod postojanja jakih intermolekulskih interakcija između otapala i reaktanata brzina i reakcijska staza jako ovisiti o otapalu. U takve reakcije spadaju S_N1, S_N2, eliminacijske reakcije, izomerizacijske reakcije s polarnim i nabijenim grupama, te reakcije prijenosa elektrona i protona.

Tipični primjer je S_N2 reakcija:

$$Cl^- + CH_3Br \rightarrow CH_3Cl + Br^-$$

Eksperimentalni podaci pokazuju da je s prijelazom iz protičnih polarnih otapala, preko aprotičnih otapala, do plinske faze omjer konstanta brzina reda veličine $1:10^5:10^{15}$. Energija aktivacije ove reakcije u vodi je otprilike deset puta veća nego u plinskoj fazi. Reakcija u plinskom stanju se odvija u četiri koraka: sudar u kojem ion–dipol i ion–inducirani dipol interakcijama nastaje ion–dipol kompleks, kemijska aktivacija i nastajanje aktivnog kompleksa koji sadrži pentakoordinirani ugljikov atom, zatim prijelaz u produktni ion-dipol kompleks, te disocijacija kompleksa na produkte.

U S_N2 reakcijama u plinovitoj fazi nema složenih interakcija s otapalom, pa reaktivnost nukleofila, alkilne skupine i odlazeće skupine ovisi o njihovim intrinzičnim svojstvima. Pokazalo se da su u plinskoj fazi bolji nukleofili anioni s većom elektronskom gustoćom, a lošiji vrlo polarizabilni anioni. U otopini je situacija pak obrnuta. U otopini su bolji nukleofili

polarizabilniji anioni jer bolje reagiraju na preraspodjelu naboja prilikom procesa aktivacije. Slično vrijedi i za anione s delokaliziranim nabojem, dok su anioni s lokaliziranim nabojem bolji nukleofili u plinskoj fazi. U otopini su anioni s lokaliziranim nabojem, ili s većom gustoćom naboja, bolje solvatirani i shodno tome manje reaktivni. Prema tome, bolja nukleofilnost polarizabilnijih aniona i aniona s delokaliziranim nabojem u otopini je zbog utjecaja otapala.

Da bi objasnili ogromnu razliku u redu veličina za konstante brzina u različitim medijima, treba obratiti pozornost na utjecaj otapala na pojedine oblike u reakciji. Kada anion reagira s alkil-halogenidom dolazi do djelomične delokalizacije naboja u aktiviranom kompleksu, te je aktivirani kompleks lošije solvatiran od malog aniona. Zbog toga dolazi do velikog pada u entalpiji reaktanata. Premda dolazi i do pada entalpije aktiviranog kompleksa, pad entalpije reaktanata je toliko veći da kinetička barijera postane viša od entalpije reaktanata, za razliku od plinske faze. Ta razlika u solvataciji reaktanata i aktiviranog kompleksa je veća za protična otapala, jer su ona osjetljivija na delokalizaciju naboja zbog manjeg stvaranja vodikovih veza s rastućom delokalizacijom naboja.

Da bi molekule reaktanata reagirale, mora doći do narušavanja struktura njihovih solvatacijskih ljuski, te brzina reakcije indirektno ovisi o energiji potrebnoj za to narušavanje. Također, otapalo može utjecati i na produkte koji nastaju, te ti produkti ne moraju biti isti kao i produkti koji nastaju u reakciji u plinskoj fazi.

2.2.2. Kvalitativna teorija o utjecaju otapala na brzinu reakcije

Organske reakcije se mogu podijeliti na tri vrste prema tipu aktiviranog kompleksa koji nastaju: dipolarne, izopolarne i i reakcije sa slobodno-radikalskim prijelaznim stanjem.

Dipolarni aktivirani kompleksi se značajno razlikuju po raspodjeli naboja od reaktanata. Takvu vrstu aktiviranog kompleksa s velikim utjecajem otapala na brzinu reakcije se može naći u reakcijama ionizacije, supstitucije, eliminacije, fragmentacije, itd.

Izopolarni aktivirani kompleksi se razlikuju jako malo ili gotovo ništa po raspodjeli naboja od reaktanata. Takve reakcije s nikakvim ili zanemarivim utjecajem otapala se može naći u pericikličkim reakcijama.

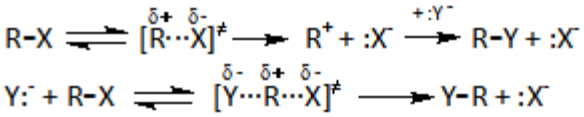
Slobodno-radikalski aktivirani kompleksi nastaju prilikom homolitičkog cijepanja veze. Takve reakcije s nikakvim ili zanemarivim utjecajem otapala se može naći u reakcijama gdje nastaje radikalski par i reakcijama s prijenosom atoma.

Hughes i Ingold su promatrali utjecaj otapala na alifatsku nukleofilnu supstituciju i eliminaciju. Oni su razmatrali samo elektrostatske interakcije, te su napravili nekoliko pretpostavki ovisno o naboju reaktivnih vrsta:

- povećanje naboja će povećati solvatiranost
- povećanje disperzije naboja će smanjiti solvatiranost
- nestanak naboja će smanjiti solvatiranost više nego povećanje disperzije naboja

Na temelju toga može se zaključiti: povećanje polarnosti otapala će povećati brzinu onih reakcija u kojima je gustoća naboja veća na aktiviranom kompleksu, a smanjiti brzinu onih reakcija u kojima je manja, te promjena polarnosti otapala neće imati veliki utjecaj na reakcije u kojima nema značajne promjene raspodjele naboja.

Hugh-Ingoldova pravila se mogu koristiti za kvalitativno predviđanje utjecaja polarnosti otapala na sve heterolitičke reakcije poznatih mehanizama. Na primjer, za supstitucijske reakcije S_N1 i S_N2:

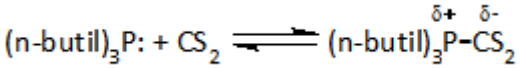


predviđanja utjecaja polarnosti otapala su iznesena u tablici 2.2.

Tablica 2.2. Utjecaj polarnosti otapala na brzinu reakcije za različite početne reaktante i aktivirani kompleks koji nastane njihovom reakcijom.

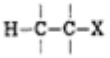
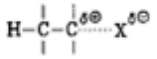
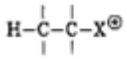
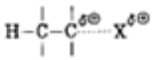
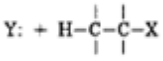
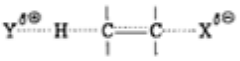
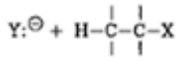
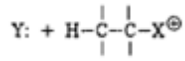
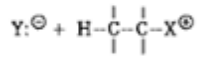
Tip reakcije	Reaktanti	Aktivirani kompleks	Preraspodijela naboja tijekom aktivacije	Utjecaj povećanja polarnosti otapala na brzinu
S_N1	R-X	$R^{\delta+}...X^{\delta-}$	razdvajanje naboja	veliki porast
S_N1	$R\text{-}X^+$	$R^{\delta+}...X^{\delta+}$	disperzija naboja	mali pad
S_N2	Y: + R-X	$Y^{\delta+}...R...X^{\delta-}$	razdvajanje naboja	veliki porast
S_N2	$Y:^-$ + R-X	$Y^{\delta-}...R...X^{\delta-}$	disperzija naboja	mali pad
S_N2	Y: + $R\text{-}X^+$	$Y^{\delta+}...R...X^{\delta+}$	disperzija naboja	mali pad
S_N2	$Y:^-$ + $R\text{-}X^+$	$Y^{\delta-}...R...X^{\delta+}$	nestanak naboja	veliki pad

Primjer jedne takve reakcije je solvoliza 2-klor-2-metilpropana. To je S_N1 reakcija u kojoj reaktanti i aktivirani kompleks odgovaraju prvom redu tablice. Prikupljeni podaci potvrđuju predviđeni porast brzine u polarnijem otapalu. Reakcija je 335000 puta brža u vodi nego u manje polarnom etanolu. Još jedan zanimljiv primjer koji odgovara trećem redu tablice je reakcija između tris(*n*-butil)fosfana i ugljikovog disulfida:



Konstante brzine reakcije za reakcije u oba smjera ovise o otapalu, ali ne na isti način. Prijelazom iz manje polarnog dietil-etera u polarniji dimetilsulfoksid reakcija s lijeva na desno se ubrza 26 puta. S druge strane, prijelazom iz dimetilsulfoksida u dietil-eter povratna reakcija se ubrza čak 685 puta. Iz navedenih rezultata proizlazi da se aktivirani kompleks ove reakcije nalazi bliže manje polarnim reaktantima nego zwitterionskom produktu.
Mehanizmi nukleofilnih i eliminacijskih reakcija su slični s obzirom na stupanj koji određuje brzinu reakcije. Monomolekularne reakcije S_N1 i E1 imaju zajednički stupanj koji određuje brzinu reakcije, dok u bimolekularnim reakcijama, S_N2 i E2, je sličan prijenos elektrona s reaktanta na izlaznu skupinu. Razlika je u tome što do prijenosa u eliminacijskim reakcijama dolazi preko duljeg lanca atoma nego u supstitucijskim reakcijama. Rezultat je sličan utjecaj otapala kao kod supstitucijskih reakcija (Tablica 2.3.).

Tablica 2.3. Utjecaj polarnosti otapala na brzinu eliminacijske reakcije za različite početne reaktante i aktivirani kompleks koji nastane njihovom reakcijom.

Tip reakcije	Reaktanti	Aktivirani kompleks	Preraspodijela naboja tijekom aktivacije	Utjecaj povećanja polarnosti otapala na brzinu
E1			razdvajanje naboja	veliki porast
E1			disperzija naboja	mali pad
E2			razdvajanje naboja	veliki porast
E2			disperzija naboja	malo smanjenje
E2			disperzija naboja	malo smanjenje
E2			nestanak naboja	veliki pad

U E2 i S_N2 reakcijama je naboj delokaliziran na više atoma nego kod E1 i S_N1 reakcija, i to više u aktiviranom kompleksu E2 nego S_N2 reakcije. Prema Hughes-Ingoldovim pravilima, porast polarnosti otapala više će pogodovati E1 i S_N1 reakcijama. Kod nekih reakcija dolazi do natjecanja između β-eliminacije i supstitucije, pa je njihov omjer u otopini, uz ostale faktore, znatno ovisan o otapalu. Iz toga slijedi da se obje bimolekularne reakcije usporavaju s porastom polarnosti otapala, ali zbog veće disperzije naboja na aktiviranom kompleksu u E2 reakciji stabilizacija aktiviranog kompleksa manja je nego za S_N2 reakciju. Dakle, s promjenom otapala u polarnije, udio eliminacijskog s obzirom na supstitucijski produkt trebao bi se smanjiti. Slično vrijedi i za E1 i S_N1 reakcije. Disperzija naboja na aktiviranom kompleksu je veća u E1 reakciji, pa će polarno otapalo više usporavati E1 reakciju.

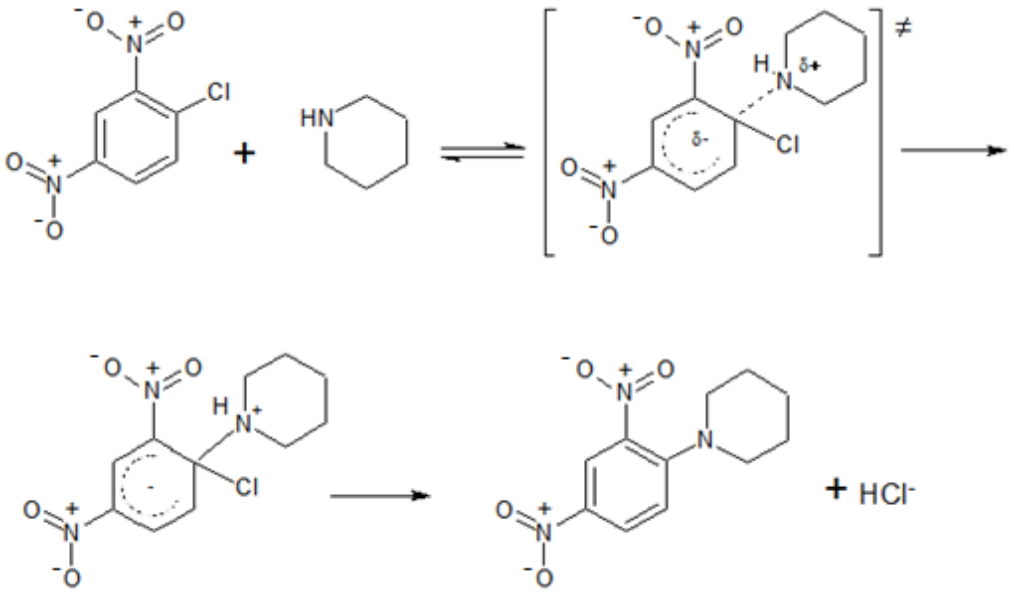
Na početku ovog podpoglavlja je definirana podjela organskih reakcija na tri tipa prema vrsti aktiviranih kompleksa. U nastavku će utjecaj otapala na njih biti detaljnije obrađen u nekoliko primjera:

a) Utjecaj otapala na reakcije s dipolarnim prijelaznim stanjem

Reakcije koje uključuju dipolarne aktivirane komplekse imaju velike razlike u raspodjeli naboja između reaktanata i aktiviranog kompleksa. Uz već spomenute reakcije supstitucije i eliminacije, zanimljivi su i aktivirani kompleksi elektrofilnih i nukleofilnih aromatskih supstitucijskih reakcija, alifatskih elektrofilnih supstitucija, alifatskih elektrofilnih i nukleofilnih adicija, aldolnih adicija, itd. S obzirom da je princip već prethodno objašnjen, bit će navedeno još samo nekoliko primjera koji demonstriraju korisnost Hugh-Ingoldovog pristupa.

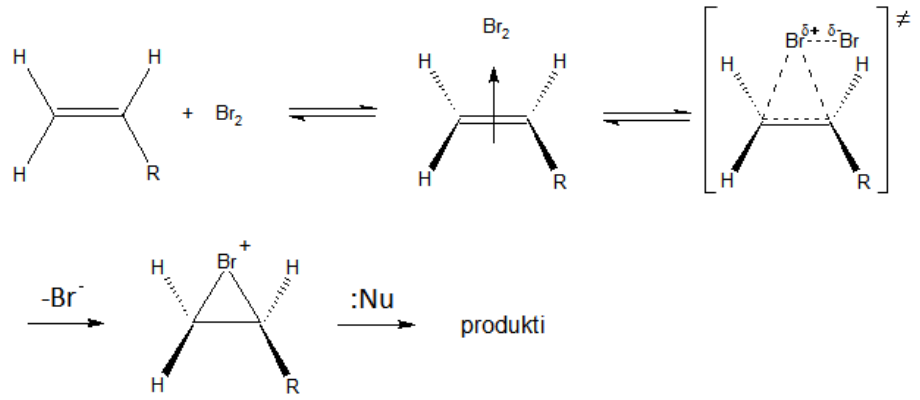
Reakcijom između 1-klor-2,4-dinitrobenzena i piperidina (Slika 2.11.) u aromatskoj nukleofilnoj supstituciji nastaje aktivirani kompleks u kojemu dolazi do razdvajanja naboja, te bi se s porastom polarnosti otapala reakcija trebala ubrzati. I doista, relativno prema reakciji u cikloheksanu, reakcija je 5 puta brža u klorbenzenu, 29 puta brža u N,N-dimetilformamidu i

50 puta brža u dimetilsulfoksidu. U protičnim otapalima pak dolazi do očekivanog smanjenja brzine reakcije zbog protoniranja piperidina i smanjenja njegove nukleofilnosti.



Slika 2.11. Mehanizam reakcije 1-klor-2,4-dinitrobenzena i piperidina.

Adicija nenabijenih elektrofila na višestruke veze između ugljikovih atoma dovodi do nastanka malog, većinom delokaliziranog naboja u aktiviranom kompleksu, te u polarnijim otapalima dolazi do malog ubrzanja reakcije. Elektrofilna adicija halogena na alkene je reakcija jako ovisna o otapalu. U procesu nastaje međuprodukt koji zatim reagira sa nukleofilom dajući produkte (Slika 2.12.).

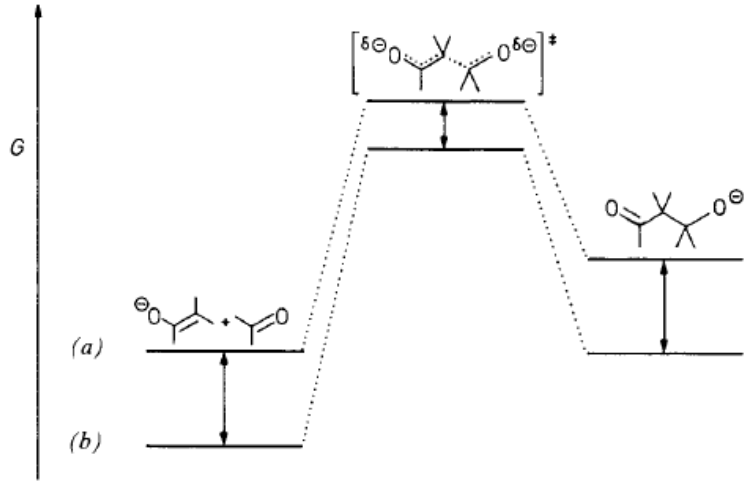


Slika 2.12. Adicija molekule broma na alken.

Za reakciju pent-1-ena s bromom je pokazano da, ovisno o otapalu, brzina reakcije varira čak za faktor 10^{10}. Tako drastični utjecaj otapala je dokaz, uz mnoge druge, da se reakcija odvija po mehanizmu Ad_E2 koji uključuje značajnu separaciju naboja na aktiviranom kompleksu. Također je pokazano da protična otapala ubrzavaju reakciju zbog solvatacije anionskog dijela aktiviranog kompleksa (dolazi do stabilizacije dijela molekule sa separiranim

nabojem). Zanimljivo je da nije samo brzina ove reakcije ovisna o otapalu, već i njena stereospecifičnost.

Još jedan važan primjer adicijskih reakcija s dipolarnim prijelaznim stanjem je aldolna adicija enolatnih iona na karbonilnu vezu. Negativni naboj lokaliziran je na kisikovim atomima jednog od reaktanata i produktu aldolne adicije (Slika 2.13). U aktiviranom kompleksu je negativni naboj podijeljen između dva kisikova atoma. Zbog toga će reaktanti i produkti biti više stabilizirani u polarnijim otapalima od aktiviranog kompleksa, pa će shodno tome polarnija otapala usporavati aldolne reakcije (aktivacijska barijera će biti veća).

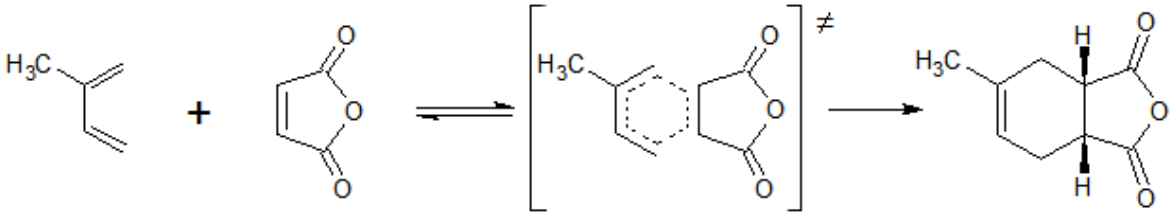


Slika 2.13. Shematski prikaz pojednostavljenog diagrama Gibbsove energije za općenitu aldolnu adiciju enolata na karbonilni spoj u a) nepolarnom otapalu i b) polarnom otapalu.

b) Utjecaj otapala na reakcije s izopolarnim prijelaznim stanjem

Reakcije koje imaju vrlo sličnu raspodjelu naboja na reaktantima i aktiviranom kompleksu pokazuju vrlo malu ovisnost brzine reakcije o promjeni otapala. No, zbog različitih polarizabilnosti reaktanata i aktiviranog kompleksa postoje razlike u njihovim interakcijama s otapalom, što dovodi i do male promjene brzine reakcije. Primjere takvih reakcija nalazimo među pericikličkim reakcijama.

Jedan tipičan primjer Diels-Adlerove reakcije je reakcija izoprena i anhidrida maleinske kiseline (Slika 2.14.). Relativno prema reakciji u diizopropil-eteru, reakcija u klor-benzenu je 5 puta brža, u nitrobenzenu 11 puta brža, a u *o*-diklorbenzenu 13 puta brža.



Slika 2.14. Diels-Adlerova adicija izoprena i anhidrida maleinske kiseline.

Naravno, postoje i primjeri u kojima je utjecaj otapala nešto veći. Brzina adicije tetracijanoetena na antracen se može povećati za faktor 70 u rasponu otapala od *o*-ksilena

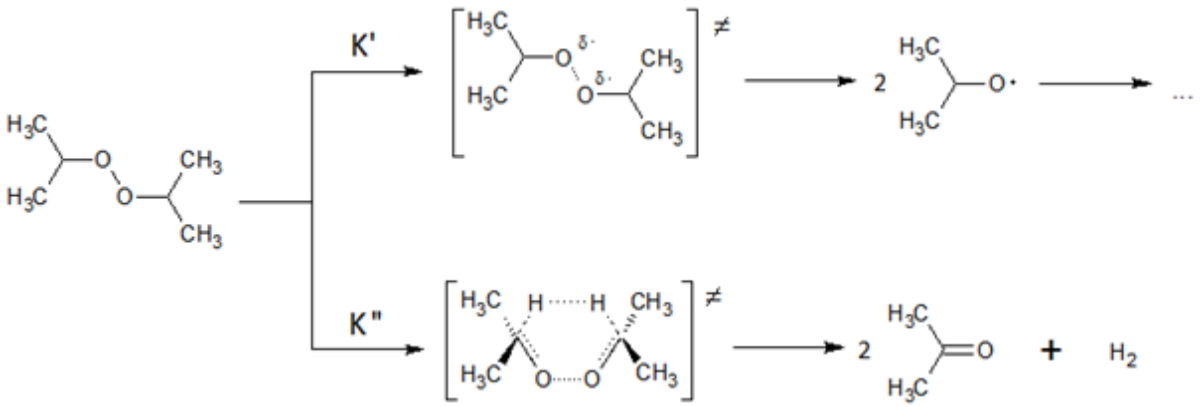
do triklormetana. U reakciji između ciklopentadiena i akroleina, promjena otapala iz etil acetata u octenu kiselinu mijenja brzinu reakcije za faktor 35.

Još jedna mogućnost utjecaja otapala na Diels-Adlerovu reakciju u otapalima koja tvore vodikove veze jest da i reaktanti s karbonilnim skupinama i aktivirani kompleksi mogu tvoriti vodikove veze u različitoj mjeri, ovisno o polarizabilnosti karbonilne skupine. Na primjer, reakcija između ciklopentadiena i butenona je u metanolu 12 puta, a u vodi 730 puta, brža nego u izooktanu. Jedan od razloga takvom drastičnom porastu brzine reakcije u vodi je hidrofobni efekt.

c) Utjecaj otapala na reakcije sa slobodno-radikalskim prijelaznim stanjem

Slobodno-radikalski aktivirani kompleksi nastaju prijenosom atoma s nesparenim elektronom ili heterolitičkim pucanjem veze i nastankom radikalskog para. Utjecaj otapala na reaktivnost radikalnih vrsta je detaljnije proučen nego utjecaj na stvaranje istih, i pokazalo se da vrlo često otapalo sudjeluje kao reaktant u tim reakcijama. U ovom podpoglavlju će se obraditi samo reakcije u kojima se utjecaj otapala može pripisati otapalu kao mediju.

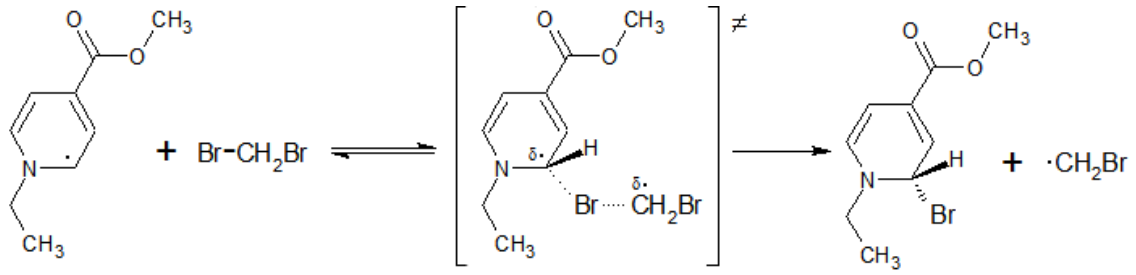
Radikali se mogu generirati oksidacijom, redukcijom, ili homolitičkim cijepanjem jedne ili više kovalentnih veza. Općenito, može se reći da su reakcije nastajanja radikala slabo osjetljive na utjecaj otapala, jer aktivirani kompleksi koji stvaraju neutralne radikale obično ne pokazuju nekakvu značajnu separaciju naboja. Dobar primjer je homolitičko cijepanje veze u asimetričnim peroksidima, R—CO—O—O—CO—Ar u kojima je fenilna grupa supstituirana s nekim elektronegativnim atomom (npr. klor, brom). U ovim reakcijama dolazi do umjerenog porasta brzine s povećanjem polarnosti otapala. Općenito se smatra da ove reakcije uključuju međuprodukte koji tvore ionski par, nastao iz dipolarnog aktiviranog kompleksa. U otopinama se pak pokazalo da za simetrične diacilperokside poput diizopropilperoksida postoji natjecanje između monomolekularne homolize i elektrocikličke reakcije u kojoj nastaje aceton i molekula vodika:



Dok u monomolekularnoj homolizi aktivirani kompleks nema dipolni moment i konstanta brzine za tu reakciju je gotovo neovisna o utjecaju otapala (reakcija je brža 7 puta u vodi nego u toluenu), elektrociklička reakcija se umjereno ubrzava s porastom polarnosti otapala (reakcija je brža 59 puta u vodi negu u toluenu). Aktivirani kompleks za K'' reakciju ima dipolni moment, te će on biti stabiliziraniji u polarnijim otapalima. Za usporedbu,

pokazano je da se reakcija odvija K' putem u plinskoj fazi. U ovom primjeru možemo vidjeti kako određeno otapalo može preferirati određeni reakcijski mehanizam.

Osim utjecaja otapala na nastajanje radikala, proučavan je i utjecaj otapala na reaktivnost radikala. Jedna takva reakcija je reakcija s prijenosom atoma, te su najčešće proučavane reakcije prijenosa atoma (npr. halogena) između stabilnog radikala i neutralne molekule. Utjecaj otapala na takvu reakciju će ovisiti o mjeri u kojoj dolazi do separacije naboja u aktiviranom kompleksu, što će pak ovisiti o elektronskom afinitetu radikala i ionizacijskom potencijalu neutralne molekule.



Slika 2.15. Reakcija radikala N-etil-4-(metoksikarbonil)piridina i dibromometana.

S obzirom da nema značajne separacije naboja na aktiviranom kompleksu u usporedbi s reaktantima, teorija previđa da utjecaj promjene polarnosti otapala na brzinu reakcije neće biti značajan. Rezultati to i potvrđuju; s obzirom na diklormetan, reakcija je 2,1 puta brža u cijanometanu, 2 puta brža u 2-metiletanolu i 3,5 puta brža u etanolu.

Dakle, za običnu reakciju s prijenosom atoma će utjecaj otapala biti mali. S druge strane, velik utjecaj otapala sugerira da je došlo do prijenosa elektrona između dva neutralna spoja. Pritom će u aktiviranom kompleksu na jednom spoju biti pozitivni parcijalni naboj, a na drugom negativni. Takva vrsta će biti bolje stabilizirana polarnim otapalom, i sve polarnije otapalo će ubrzavati reakciju.

d) Nedostaci Hughes-Ingoldovih pravila

Premda postoji veliki broj primjera koji potvrđuju ispravnost Hughes-Ingoldovih pravila, postoje i neka ograničenja. Naime, Hughes I Ingold su pretpostavili da je doprinos promjene entropije u promjeni Gibbsove energije zanemariv. To bi značilo da je Gibbsova energija uglavnom ovisna o promjeni entalpije. No, povećanje stupnja solvatiranosti većinom smanjuje entropiju stanja, pa je $-T\Delta\Delta_rS$ član suprotnog predznaka od $\Delta\Delta_rH$. Premda za mnoge slučajeve promjena u entropiji jest mala, postoje i slučajevi za koje to ne vrijedi. Na primjer, povećanjem polarnosti otapala reakcija etil-jodida i trietilamina se može ubrzati za faktor 52, iako se standardna reakcijska entalpije mijenja za samo 2,9 $kJmol^{-1}$. Promjena entropije pak pokazuje porast za 23 $kJ\ mol^{-1}K^{-1}$. Drugo ograničenje je da se otapalo smatra dielektričnim kontinuumom, karakteriziranom relativnom permitivnošću. Treba držati na umu da otapalo ne interagira samo elektrostatski s otopljenim tvari, nego da mogu biti prisutne i druge vrste molekulskih interakcija (npr. razlika između aprotičnog otapala i protičnog otapala koje može stvarati vodikove veze potencijalno neće jednako ubrzavati neku reakciju). Treće ograničenje je već spomenuta aproksimacija da je reorijentacijska relaksacija molekula otapala tijekom aktivacijskog procesa dovoljno brza da je aktivirani kompleks u termičkoj ravnoteži sa solvatacijskom ljuskom. Također treba uzeti u obzir da se

pravila baziraju na reakcijama supstitucije i eliminacije s nešto pojednostavljenim mehanizmima, te da Hugh-Ingoldova teorija ne uzima u obzir interakcije između molekula otapala. Posljednje ograničenje je nemogućnost teorije da predvidi utjecaj otapala na izopolarne reakcije.

2.2.3. Empirijska korelacija utjecaja otapala na brzinu reakcije

Najpoznatija jednadžba takve vrste je Grunwald-Winsteinova jednadžba. Winstein i suradnici su proučavali utjecaj otapala na brzinu reakcija solvolize. Uočili su da je solvoliza tercijarnih supstrata znatno brža u polarnim nego u nepolarnim otapalima. S obzirom da u takvim reakcijama nastaju ioni, razlika u brzini reakcije posljedica je njihove bolje solvatacije u polarnim sredinama. Na temelju konstante brzine reakcije solvolize t-butil-klorida definirali su parametar polarnosti otapala Y, tzv. njegovu "ionizacijsku sposobnost", koristeći jednadžbu:

$$\log\left(\frac{k}{k_o}\right) = mY$$

Konstanta k je konstanta brzine reakcije za reakciju u nekom otapalu, k_o konstanta brzine za istu reakciju u referentnom otapalu (80% etanol, koji po definiciji ima Y vrijednost nula), a m je mjera osjetljivosti promatrane reakcije na promjenu ionizacijske sposobnosti otapala (m za solvolizu referentnog spoja, t-butil-klorida je 1). U sljedećoj tablici su dane Y vrijednosti za nekoliko otapala.

Otapalo	*Y*
voda	3,493
formamid	0,604
metanol	-1,090
2,2,2-trifluoretanol	1,045
etanol	-2,033
octena kiselina	-1,675

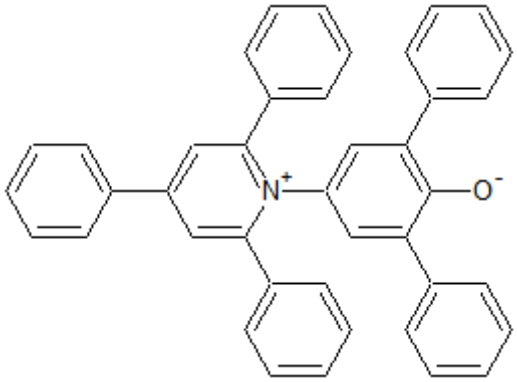
Treba napomenuti da se radi o logaritamskoj skali. Razlika u Y vrijednosti za vodu i etanol znači da je solvoliza t-butil-klorida u vodi $10^{5,5}$ puta brža od iste reakcije u etanolu.

Kasnije je gornja jednadžba proširena s još dva parametra:

$$\log\left(\frac{k}{k_o}\right) = mY + lN$$

gdje je N nukleofilnost otapala, definirana na temelju brzine solvolize metil-tosilata, a l osjetljivost reakcije na promjenu nukleofilnosti otapala. Na temelju poznavanja parametara m i l za neku (drugu) reakciju, moguće je procijeniti kojim se ona mehanizmom odvija.

Polarnost otapala, koja zapravo i nije naročito dobro definiran pojam, i koja velikim dijelom ovisi o kontekstu, može se definirati i na temelju spektroskopskih parametara spojeva čija je osjetljivost na otapalo različita u osnovnom i pobuđenom stanju. Najpoznatiji primjer takve skale polarnosti je Reichardtova E_T skala, temeljena na solvatokromnim svojstvima spoja prikazanog na slici 2.16.:



Slika 2.16. Referentni spoj za Reichardtovu E_T skalu.

2.3. Računalno modeliranje solvatacije

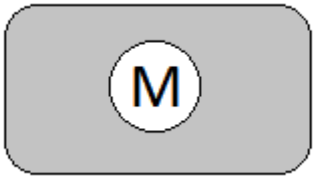
Metode kojima se može računalno modelirati utjecaj otapala na kemijsku reakciju dijele se na:

- eksplicitne (uzimaju u obzir pojedine molekule otapala oko otopljene vrste)
- implicitne (tretiraju otapalo kao kontinuum)
- implicitno-eksplicitne (kombinacija navedena gornja dva pristupa)

U ovom radu bit će ukratko prikazane samo implicitne metode, koje su najjednostavnije i danas u širokoj uporabi.

2.3.1. Implicitni model solvatacije

Glavna pretpostavka ovih modela je da se otapalo može promatrati kao kontinuirani medij koji ima svojstva konzistentna sa svojstvima realnog otapala. Za definiranje takvog medija, potrebno je razmotriti sam solvatacijski proces. Raspodjela naboja u otopljenoj molekuli inducira polarizaciju okolnog dielektričnog medija, koja pak elektrostatski povratno djeluje na otopljenu molekulu, stvarajući tzv. reakcijsko polje, i uzrokuje stabilizaciju sustava. Otopljena vrsta M smješta se u šupljinu načinjenu u otapalu (Slika 2.17.) i računa promjena s obzirom na stanje u kojoj nema interakcije s otapalom.



Slika 2.17. Otopljena vrsta M okružena kontinuiranim medijem.

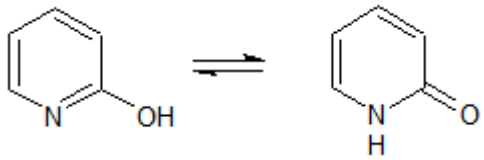
Standardna Gibbsova energija solvatacije dobiva se zbrajanjem više različitih energijskih doprinosa prema formuli:

$$\Delta G^\circ_S = \Delta E_E + G_p + G_{CDS} + \Delta G_N + \Delta G^\circ_{conc},$$

gdje je ΔE_E promjena unutarnje elektronske energije otopljene tvari zbog prijelaza iz plinske faze u otopinu (pri istoj geometriji), G_p je slobodna energija polarizacije sustava otopljena tvar–otapalo kada je otopljena tvar umetnuta u otapalo, G_{CDS} je komponenta koja se povezuje sa stvaranjem šupljine, disperzijom i strukturom otapala, ΔG_N je promjena koja je posljedica promjene koordinata jezgri, a član $\Delta°G_{conc}$, vodi računa o promjeni u koncentraciji između standardnog stanja u plinskom i tekućem stanju.

Implicitni modeli se razlikuju prema tome kako računaju šupljinu i van der Waalsove interakcije, te kako opisuju kontinuuirani medij i raspored naboja unutar otopljene tvari M. Najpoznatiji takav model je PCM (Polarizable continuum model). Prema tom modelu šupljina se formira preklapanjem van der Waalsovih atomskih sfera (skaliranih nekim empirijskim faktorom). Površina molekule koja pripada pojedinom atomu dijeli se na veliki broj manjih površina, na koje se potom stavljaju točkasti naboji. Standardna Gibbsova energija za elektrostatsku stabilizaciju računa se rješavanjem Poisson-Boltzmannove jednadžbe.

Kao što je već prije spomenuto, otapalo može utjecati na položaj kemijske ravnoteže kroz različitu stabilizaciju solvatacijom reaktanata i produkata. Primjer je tautomerna ravnoteža između 2-hidroksipiridina i piridona (Slika 2.18.). U tablici 2.4. možemo vidjeti usporedbu izračunate i eksperimentalne promjene standardne Gibbsove energije za navedenu reakciju u različitim medijima.



Slika 2.18. Tautomerna ravnoteža između 2-hidroksipiridina i piridona.

.

Tablica 2.4. Izračunate (M06-2X/6-31+G(d,p)-SMD) i eksperimentalne promjene standardne Gibbsove energije za tautomernu ravnotežu 2-hidroksipridina i piridona, u raznim otapalima.

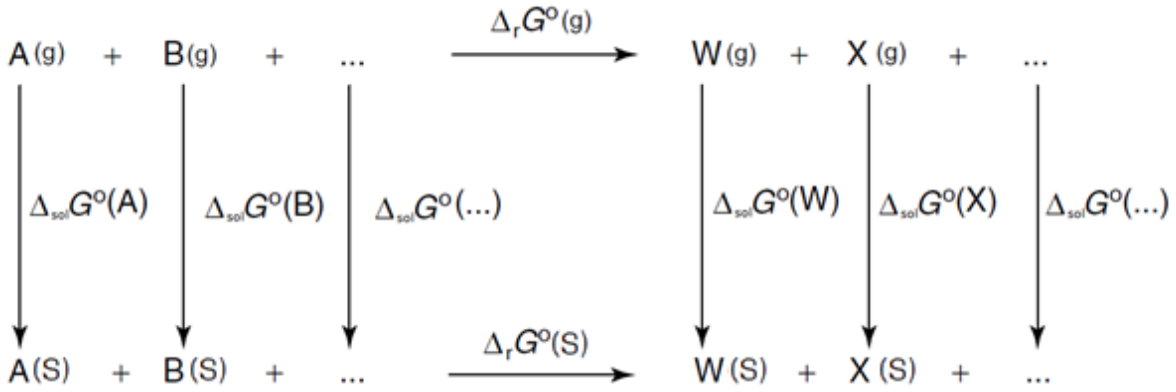
Otapalo	$\Delta_r G°_{SCRF}$/(kcal/mol)	$\Delta_r G°_{exp}$/(kcal/mol)
vakuum	1,23	0,81
cikloheksan	-0,58	-0,33
acetonitril	-3,34	-2,96
voda	-3,48	-4,04

Piridon je znatno polarniji od 2-hidroksipiridina, te se očekuje da će položaj ravnoteže biti pomaknut u smjeru produkta u polarnijim otapalima. Podaci u tablici to potvrđuju: promjena standardne Gibbsove energije za danu reakciju postaje negativnija u sve polarnijim otapalima, bez obzira da li gledamo izračunatu ili eksperimentalnu promjenu standardne Gibbsove energije.

2.3.2. Procedura za računanje $\Delta_r G°(S)$ iz termodinamičkog kruga

Ravnoteža i kinetika neke reakcije mogu se dovoljno dobro procijeniti poznavajući relativne standardne Gibbsove energije reaktanata i produkata. Standardna reakcijska

Gibbsova energija za reakciju u otopini može se izračunati iz termodinamičkog kruga prikazanog na slici 2.19.



Slika 2.19. Termodinamički krug za računanje standardne Gibbsove energije za reakciju u otopini.

Budući da znamo izračunati standardnu Gibbsovu energiju (stvaranja) produkata i reaktanata u plinskoj fazi, njihovim oduzimanjem dobivamo $\Delta_r G°(g)$ za danu reakciju u plinskoj fazi. Računanje $\Delta_r G°(S)$ u otopini je znatno složenije. Iz termodinamičkog kruga prikazanog na Slici 2.18 vidljivo je da je $\Delta_r G°(S)$ jednak zbroju standardne reakcijske Gibbsove energije u plinskoj fazi $\Delta_r G°(g)$ i razlike između standardnih Gibbsovih energija solvatacije $\Delta_{sol} G°$ produkata i reaktanata, $\Delta\Delta_{sol} G°$:

$$\Delta_r G°(S) = \Delta_r G°(g) + \Delta\Delta_{sol} G°$$

Standardna Gibbsova energija solvatacije $\Delta_{sol} G°$ otopljene molekule dobiva se oduzimanjem njenih potencijalnih energija dobivenih optimizacijom u otapalu i plinskoj fazi:

$$\Delta_{sol} G° = E(S) - E(g)$$

Moguć je i drugačiji pristup. Standardne Gibbsove energije u otopini, G°(S), mogu se dobiti i izravno, dodavanjem termalnih korekcija potencijalnoj energiji izračunatoj u otopini:

$$G°(S) = E(S) + \Delta G°_{th}$$

Ovakav pristup je jednostavniji i bolji ako neke od vrsta koje sudjeluju u reakciji ne postoje u plinskoj fazi. S druge strane, budući da se energije u plinskoj fazi mogu izračunati znatno točnije, prvi pristup daje bolje energije.

§ 3. Literaturna vrela

1. C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2011.
2. F. A. Carey i R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Springer Science+Business Media, New York, 2007, str. 359–362.
3. H. Maskill, *The Investigation of Organic Reactions and Their Mechanisms*, Blackwell Publishing Ltd, UK, 2006, str. 62
4. B. Mennucci i R. Cammi, *Continuum Solvation Models in Chemical Physics*, John Wiley & Sons, England, 2007, str. 338.
5. A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput*.**9** (2013) 609–610.
6. C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, England, 2004, str. 385–393.