

# Nukleofugalnost dietil-fosfata u vodenim otopinama etanola

---

**Bister, Lea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:661756>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Lea Bister**

**Nukleofugalnost dietil-fosfata u vodenim  
otopinama etanola**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Organska kemija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskoga fakulteta i izrađen u Zavodu za organsku kemiju pod stručnim vodstvom mentorice doc. dr. sc. Mirele Matić.

*Ovim putem htjela bih se zahvaliti svojoj mentorici, doc. dr. sc. Mireli Matić, na pomoći prilikom izrade diplomskog rada. Naglasila bih njezinu predanost znanstvenom radu i radu sa studentima te neizmjernu volju koju je pokazivala tijekom cijelog perioda izrade ovog rada.*

*Diplomski rad posvećujem svome djedu, Petru Bariću. Hvala ti, djede, što si toliko veliki borac, što ne odustaješ i što me svakodnevno motiviraš za rad. Uz tebe jesam i postajem bolja osoba.*

*„Ne postoje velike stvari, nego samo male učinjene s mnogo ljubavi.“*

## Sadržaj

1.	UVOD .....	1
1.1.	NUKLEOFILNA SUPSTITUCIJA NA ZASIĆENOM UGLJIKOVOM ATOMU ...	1
1.2.	FOSFATI.....	3
1.3.	NUKLEOFUGALNOST I ELEKTROFUGALNOST.....	6
1.3.1.	REAKCIJSKA KONSTANTA - $s_f$ .....	19
1.3.2.	EFEKTI SUPSTITUENATA KOD RAZLIČITIH IZLAZNIH SKUPINA	21
1.3.3.	INVERZIJA REAKTIVNOSTI IZLAZNIH SKUPINA.....	24
2.	OBRAZLOŽENJE TEME .....	26
3.	MATERIJALI I METODE .....	27
3.1.	KINETIČKA MJERENJA .....	27
4.	REZULTATI I RASPRAVA .....	28
4.1.	REZULTATI .....	28
4.2.	RASPRAVA.....	32
5.	ZAKLJUČCI.....	36
6.	LITERATURA.....	37
7.	SAŽETAK / SUMMARY .....	39
8.	PRILOZI.....	41

Temeljna dokumentacijska kartica / Basic documentation card

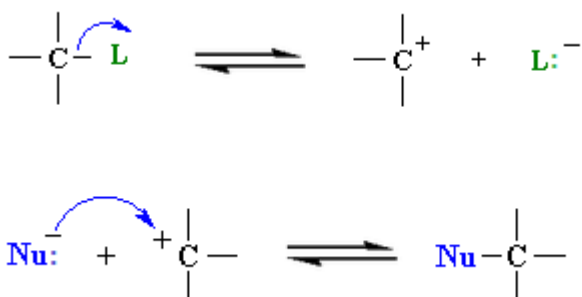
## 1. UVOD

### 1.1. NUKLEOFILNA SUPSTITUCIJA NA ZASIĆENOM UGLJIKOVOM ATOMU

Razumijevanje nukleofilnih supstitucijskih reakcija važno je za razjašnjavanje mnogobrojnih sinteza i mehanizama reakcija.

Karakteristika supstrata nukleofilnih supstitucija je ugljikov atom vezan na heteroatom koji je elektronegativniji od ugljika i on je izlazna skupina koja odnosi elektronski par iz veze. Razlika u elektronegativnosti osigurava djelomično pozitivan karakter ugljikovog atoma i time on postaje dobra meta za nukleofil.

Najčešća je podjela na dva mehanizma nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu. Jedna mogućnost je da se u prvom stupnju dogodi heterolitička disocijacija u kojoj se izlazna skupina noseći vezni elektronski par odcijepi od supstrata pri čemu nastaje karbokation. U drugom stupnju dolazi do adicije, to jest, do napada nukleofila na karbokation. Ovakav mehanizam naziva se S<sub>N</sub>1-mehanizam (Slika 1). Nastajanje karbokationa spori je stupanj koji određuje brzinu reakcije. Druga mogućnost je da istovremeno s kidanjem veze izlazne skupine i ugljikovog atoma nastaje veza ugljikovog atoma i nukleofila. Proces se odvija u jednom stupnju te se ovakav mehanizam reakcije naziva S<sub>N</sub>2 tip reakcije (Slika 2).



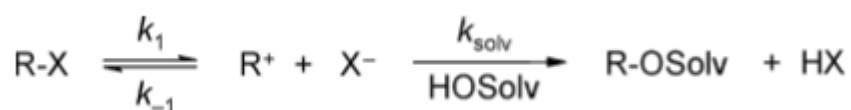
Slika 1. Shematski prikaz mehanizma S<sub>N</sub>1 reakcije



Slika 2. Shematski prikaz mehanizma S<sub>N</sub>2 reakcije

Ekspiriment pokazuje da brzina S<sub>N</sub>1 reakcije ovisi samo o koncentraciji supstrata što znači da u koraku koji određuje brzinu reakcije sudjeluje samo supstrat i reakcija je prvog reda. U S<sub>N</sub>2 tipu reakcija brzina reakcije ovisi o koncentracijama i supstrata i nukleofila. U prijelaznom stanju sudjeluju oba reaktanta i kinetika je drugog reda. Budući da se u reakcijama, koje se odvijaju S<sub>N</sub>1-mehanizmom, adicija nukleofila zbiva tek nakon nastajanja karbokationa jačina nukleofila ne utječe na brzinu S<sub>N</sub>1-reakcije dok je, nasuprot tome, nukleofilnost reagensa vrlo važna u S<sub>N</sub>2 reakcijama. Nadalje, za odvijanje S<sub>N</sub>1 reakcije najpovoljniji su tercijarni ugljikovi atomi jer su tercijarni karbokationi stabilniji od primarnih i sekundarnih zbog povoljnog elektron donorskog djelovanja alkilnih skupina na kationski ugljikov atom. Na stabilizaciju pozitivnog naboja povoljno utječe i njegova delokalizacija u susjedne nezasićene grupe. Izrazito su dobro stabilizirani karbokationi vezani za heteroatome koji imaju nevezne elektrone. Kako su S<sub>N</sub>1 reakcije praćene stvaranjem karbokationa, za njih su pogodnija polarna otapala. Općenito, kada u reakciji nastaje naboj, opažen je veliki utjecaj otapala na brzinu takvih reakcija. Za S<sub>N</sub>2 reakcije najpovoljniji su primarni ugljikovi atomi. Razlog tome je usklađenost procesa kojima pogoduje što manja sterička ometenost ugljikovog atoma.

Supstitucija u kojoj je nukleofil otapalo naziva se solvoliza (Slika 3). Otapala koja se uobičajeno koriste slabi su nukleofili tako da su solvolize najčešće S<sub>N</sub>1 reakcije. Budući da se otapalo nalazi u velikom suvišku, njegova koncentracija ostaje gotovo konstantna tijekom reakcije. Otapalo može solvatirati nastali karbokation i tako ga stabilizirati čime utječe na brzinu reakcije (Clayden i sur., 2012; Pine, 1994).



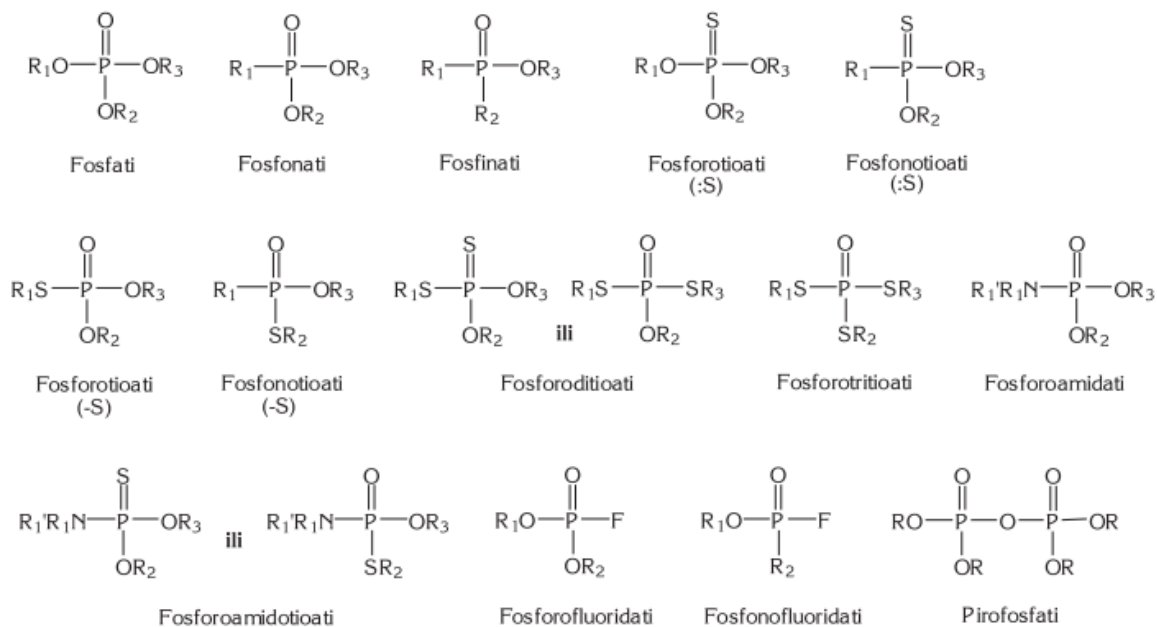
**Slika 3.** Pojednostavljeni prikaz solvolize (Streidl i sur., 2010)

## 1.2. FOSFATI

U prijenosu informacije s jedne na drugu generaciju sudjeluju nukleinske kiseline, DNA i RNA. Nukleinske se kiseline sastoje od jedne od četiriju vrsta dušičnih baza, šećera i fosfata. Šećeri su u nukleinskim kiselinama povezani fosfodieterskim mostovima na način da je 3'-hidroksilna skupina u jednom nukleotidu esterificirana fosfatnom skupinom koja je uz to vezana na 5'-hidroksilnu skupinu susjednog šećera. Niz šećera povezanih fosfodieterskim mostovima čini okosnicu nukleinske kiseline. Dok je okosnica nepromjenljiva duž nukleinske kiseline, baze se mijenjaju od jednog do drugog nukleotida (Berg i sur., 2013).

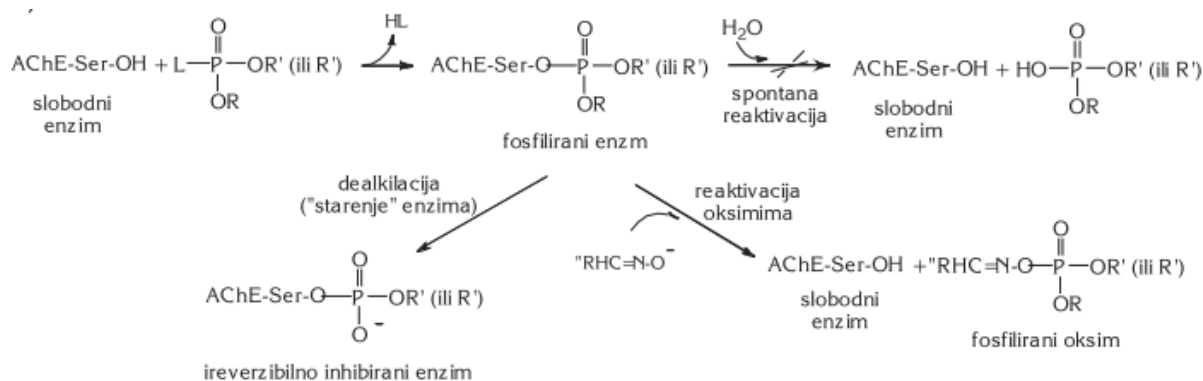
ATP, najčešća energijska valuta u biološkim sustavima, također je nukleotid. Po građi to je adozin-5'-trifosfat. ATP sadrži dvije fosfoanhidridne veze čijom se hidrolizom oslobodi mnogo energije. ATP se može hidrolizirati u ADP (adenozin-difosfat) i ortofosfat ili u AMP (adenozin-monofosfat) i pirofosfat. Ciklus ATP-ADP osnovni je način izmjene energije u biološkim sustavima stoga je bitan mehanizam za obnovu molekula ATP-a iz ADP-a. Molekule goriva, poput glukoze i masti, oksidiraju se do ugljikovog dioksida pri čemu se oslobađa energija koja osigurava regeneraciju ATP-a iz ADP-a i fosfata. Fototrofni organizmi proizvode ATP na temelju Sunčeve energije u procesu fotosinteze (Berg i sur., 2013).

Najčešća uporaba organofosfornih spojeva je kao insekticida. Međutim, neki organofosforni spojevi rabe se kao lijekovi, dok drugi predstavljaju jedne od najsmrtonosnijih živčanih bojnih otrova. Pojam organofosfornih spojeva podrazumijeva derivate fosfatne, fosfonske ili fosfinske kiseline kod kojih atomi kisika, vezani neposredno na atom fosfora, mogu biti zamijenjeni atomima sumpora ili dušika (Slika 4) (Bosak, 2006).



**Slika 4.** Strukture organofosfornih spojeva (Bosak, 2006)

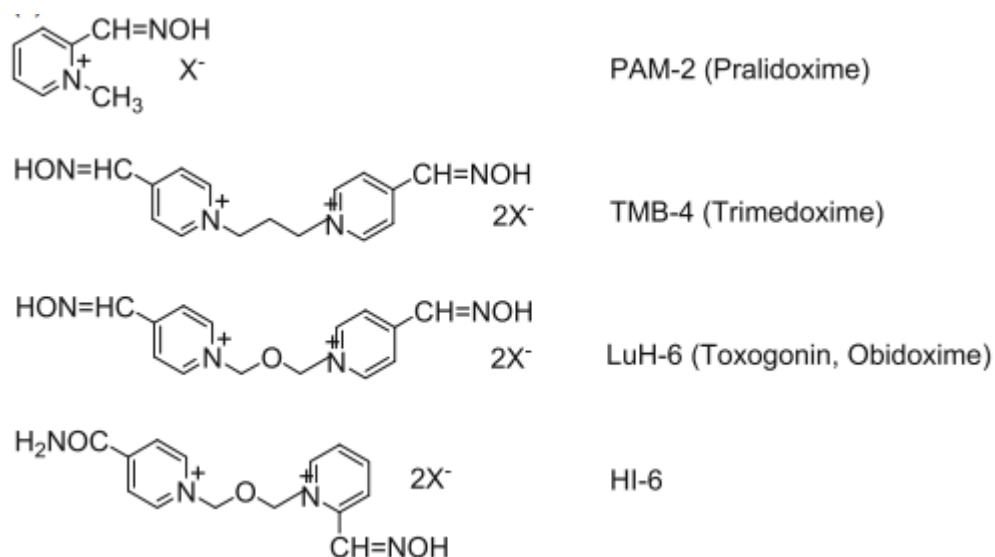
Mehanizam toksičnosti organofosfatnih spojeva bazira se na inhibiciji acetilkolinesteraze pri čemu se nakuplja acetilkolin koji kontinuirano stimulira kolinergične receptore. Prilikom interakcije organofosfornih spojeva i acetilkolinesteraze dolazi do fosforilacije serinskog ostatka acetilkolinesteraze. Defosforilacija serinskog ostatka, koja bi dovela do ponovne aktivacije enzima, ne odvija se jer je dealkilacija alkoksilne skupine na fosforu puno brža. Dealkilacijom nastaje negativan naboj koji nukleofilima, vodi ili oksimima, onemogućava nukleofilni napad i takav enzim ostaje ireverzibilno inhibiran (Slika 5) (Bosak, 2006). Sve navedeno su reakcije nukleofilne supstitucije u kojima sudjeluju različiti nukleofili.



**Slika 5.** Mehanizam interakcije acetilkolinesteraze i organofosfatnih spojeva (Bosak, 2006)

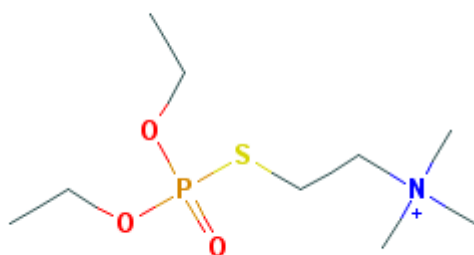


Oksimi su jači nukleofili od vode pa je u njihovoj prisutnosti vjerojatnost ponovne aktivacije fosforiliranog enzima u odnosu na vodu značajnije veća. Zbog toga se kao antidoti kod trovanja organofosforinim spojevima, ali i lijekovima koji imaju antikolinesterazni učinak, koriste spojevi iz skupine oksima kao na primjer pralidoksim (Slika 6) (Reiner i sur., 2007).



**Slika 6.** Strukture antidota kod trovanja organofosfatnim spojevima (Reiner i sur., 2007)

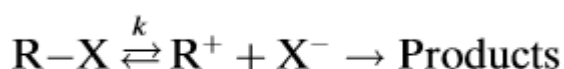
Primjer upotrebe organofosforinog spojeva kao lijeka je ekotiopat koji se koristi u liječenju glaukoma (Slika 7) (Kraus i sur., 2015).



**Slika 7.** Struktura ekotiopata (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

### 1.3. NUKLEOFUGALNOST I ELEKTROFUGALNOST

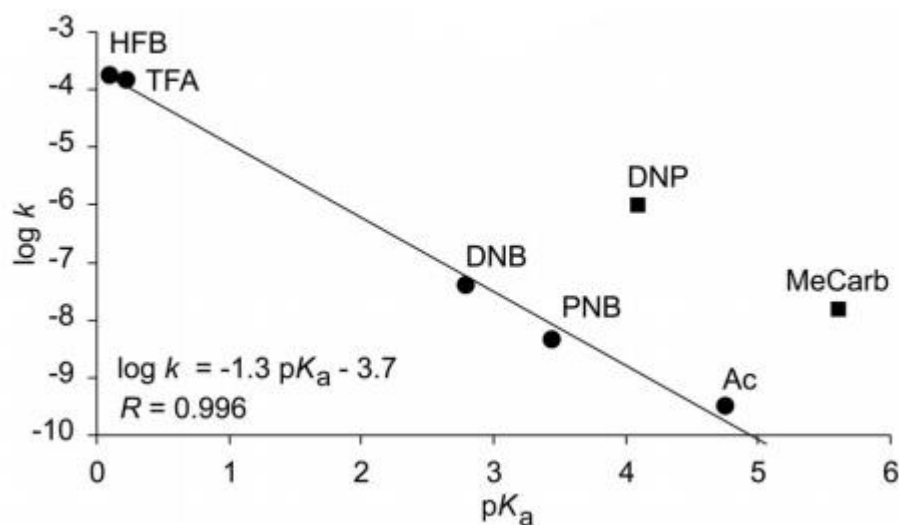
Nukleofugalnost i elektrofugalnost su pojmovi koji opisuju reaktivnost izlaznih skupina. Izlazna skupina koja sa sobom odnosi vezni elektronski par naziva se nukleofug dok se izlazna skupina koja ne zadržava elektronski par iz veze naziva elektrofug. Nukleofug napušta molekulu kao negativno nabijen (na primjer, X<sup>-</sup> slika 8) ili neutralan, a elektrofug kao pozitivno nabijen (na primjer, R<sup>+</sup> slika 8) (Streidl i sur., 2010; Denegri i sur., 2006a).



**Slika 8.** Primjer ionizacijskog procesa (Denegri i sur., 2006b)

Nukleofugalnost je u udžbenicima i knjigama iz organske kemije često svedena tek na kvalitativno pravilo prema kojemu što je kiselina HX jača, to je njezina konjugirana baza, X<sup>-</sup>, bolja izlazna skupina (Denegri i sur., 2006a; Aansly i Dougherty, 2004; Lowry i Richardson, 1987). Odnosno, sposobnost odcjepljenja izlazne skupine može se povezati s njezinom bazičnošću – slabe baze, konjugirane baze jakih kiselina, dobre su izlazne skupine jer su sposobne smjestiti vezni elektronski par. U prilog toj teoriji ide činjenica da je 3,5-dinitrobenzoat (DNB) kao konjugirana baza jače kiseline (pK<sub>a</sub> vrijednost 3,5-dinitrobenzojeve kiseline iznosi 2,8) bolja izlazna skupina u odnosu na acetat (Ac) koji je konjugirana baza slabije kiseline (pK<sub>a</sub> octene kiseline iznosi 4,8) (Streidl i sur., 2010; Lide, 2006; Aakeröy i sur., 2005). S druge strane, suprotno toj teoriji, je činjenica da je *p*-toluensulfonska kiselina slabija u odnosu na klorovodičnu i bromovodičnu kiselinu, a tosilat je bolja izlazna skupina u odnosu na kloride i bromide (Streidl i sur., 2010).

Nukleofugalnost je kinetički parametar koji proizlazi iz konstante brzine reakcije, a kiselost je termodinamički parametar koji proizlazi iz konstante ravnoteže. Utvrđeno je da korelacija između reaktivnosti i kiselosti postoji samo unutar iste skupine spojeva, kao što su na primjer karboksilati (Slika 9), dok druge skupine spojeva, koji posjeduju drugačije efekte stabilizacije, poput fenolata (na slici 9 je 2,4-dinitrofenolat) i karbonata (na slici 9 je metil-karbonat) značajno odstupaju, stoga ovaj prethodno opisani način utvrđivanja reaktivnosti nije bio precizan (Matić i sur., 2010). Također, ovakav način određivanja nije kvantificirao reaktivnost izlaznih skupina pa je u praktičnoj primjeni bio neupotrebljiv (Matić i sur., 2016).



**Slika 9.** Grafički prikaz  $\log k / pK_a$  u 80%-tnom etanolu za različite izlazne skupine (Matić i sur., 2010)

Budući da nije moguće konstruirati opću ljestvicu nukleofugalnosti jer nije moguće odvojiti reaktivnost izlazne skupine od utjecaja otapala, tj. solvacijskih efekata, kao ni od strukture elektrofuga, Noyce je konstruirao ljestvicu nukleofugalnosti na temelju konstanti brzine solvolize 1-feniletilnih derivata u 80%-tnom etanolu. Ljestvica je sadržavala 8 izlaznih skupina i pokrivala područje reaktivnosti od 6 redova veličine. Kako bi proširio područje reaktivnosti između *p*-nitrobenzoatne i kloridne izlazne skupine, sintetizirao je različite 1-ariletilne estere fosfinske kisline kojima je izmjerio konstante brzine solvolize u vodenim otopinama etanola (većinu u 80%-tnom etanolu). Podrazumijevajući konstantne omjere reaktivnosti, preračunavao je konstante brzine solvolize iz različitih otapala. Tako je konstruirao ljestvicu od 20 izlaznih skupina koja je obuhvaćala 14 redova veličine (Tablica P1) Konstante brzine solvolize koje su navedene u tablici P1 određene su samo u jednom otapalu – 80%-tnom etanolu, čime su zanemareni utjecaji solvacijskih efekata na reaktivnost nukleofuga (Noyce i Virgilio, 1972).

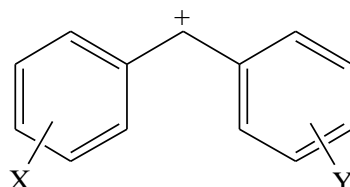
Kako bi se obuhvatio utjecaj i solvacijskih efekata i elektrofuga na reaktivnost izlazne skupine, nukleofuga, osmišljen je model utemeljen na jednadžbi:

$$\log k (25^\circ\text{C}) = s_f(N_f + E_f) \quad (1).$$

U jednadžbi (1)  $k$  je konstanta brzine reakcije prvog reda za S<sub>N</sub>1 tip reakcija,  $s_f$  je nagib korelacijske linije u prikazu ovisnosti  $\log k$  o  $E_f$  koji zajedno s negativnim odsječkom

na apscisi –  $N_f$  – karakterizira reaktivnost nukleofuga, dok  $E_f$  karakterizira reaktivnost elektrofuga. Parametri  $N_f$  i  $s_f$  definiraju se za svaku određenu kombinaciju izlazne skupine i otapala dok parametar  $E_f$  ovisi samo o supstituentima na karbokationu i neovisan je o otapalu (Streidl i sur., 2010; Denegri i Kronja, 2009).

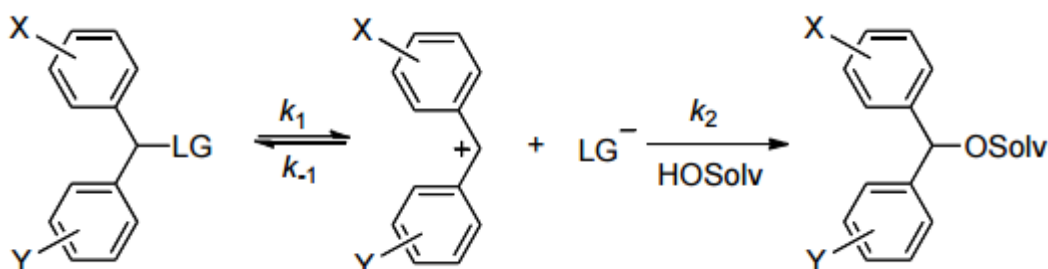
Kao referentni elektrofuzi korišteni su *meta*- i *para*- supstituirani benzhidrilni kationi (Slika 10).



**Slika 10.** Shematski prikaz strukture benzhidrilnog karbokationa

Oni su pogodni jer se mijenjanjem supstutienata na benzhidrilnoj strukturi utječe na reaktivnost elektrofuga, a *meta*- i *para*- supstitucije omogućavaju održavanje steričkog faktora, koji utječe na brzinu reakcije, konstantnim, odnosno, supstituenti u *meta*- i *para*- položaju ne mijenjaju steričke uvjete reakcijskog centra (Denegri i sur., 2006a). U  $S_N1$  reakcijama, izlazna skupina imat će tendenciju napuštanja spoja ako postoje steričke smetnje pa se *orto*- položaj supstituenta izbjegava (Denegri i sur., 2006a). Valja spomenuti da su benzhidrilni ioni također korišteni kao referentni elektrofili u karakterizaciji nukleofila i uspostavljanju opširne ljestvice nukleofilnosti stoga možemo proučavati odnose između ljestvice nukleofilnosti i ljestvice nukleofugalnosti tj. između nukleofila i nukleofuga (Denegri i sur., 2006a; Minegishi i sur., 2004; Mayr i sur., 2003; Mayr i Patz, 1994).

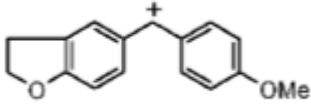
Jednadžba (1) može se primjenjivati i na druge vrste kationa, ali s manjom točnošću (Streidl i sur., 2010; Denegri i sur., 2006b).

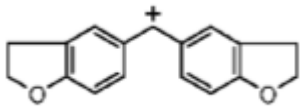
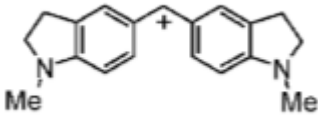
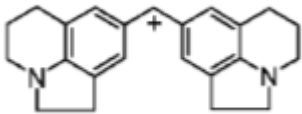
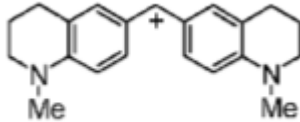
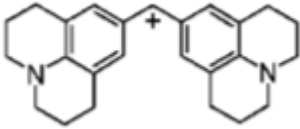


**Slika 11.** Solvoliza benzhidrilnih derivata (Matić i sur., 2012a)

Prije konstruiranja ljestvice elektrofugalnosti, kako bi se ista fiksirala, predefinirane su vrijednosti parametra elektrofugalnosti za 4,4'-dimetoksibenzhidrilni elektrofug –  $E_f = 0$  te vrijednost  $s_f$  parametra nukleofugalnosti za kloridnu izlaznu skupinu u 100 % etanolu (tj. nagib  $\log k / E_f$  korelacijskog pravca za etanolizu serije supstituiranih benzhidrilnih klorida),  $s_f = 1$ . Parametri elektrofugalnosti ( $E_f$ ) za seriju benzhidrilnih elektrofuga i nukleofugalnosti ( $N_f$  i  $s_f$ ) za seriju izlaznih skupina u kombinaciji s raznim otapalima podvrgnuti su procesu utočnjavanja parametara na temelju 628 konstanti brzine solvolize (Slika 11) različitih benzhidrilnih derivata u raznim otapalima izmjerenih na 25 °C. Pri tome je dobiveno 39 parametara elektrofugalnosti (Tablica 1), koji pokrivaju područje reaktivnosti 18 redova veličine, kao i parametri nukleofugalnosti za 101 kombinaciju izlaznih skupina i otapala, područja reaktivnosti od 15 redova veličine (Tablica 2) (Streidl i sur.,2010; Denegri i sur., 2006a).

**Tablica 1.** Referentni benzhidrilni elektrofuzi (Streidl i sur., 2010)

X <sup>a</sup>	Y <sup>a</sup>	E <sub>f</sub> <sup>b</sup>
3,5-Cl <sub>2</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>	-12,93
3,5-F <sub>2</sub>	3,5-F <sub>2</sub>	-12,60
3,5-Cl <sub>2</sub>	3-Cl	-11,20
3,5-F <sub>2</sub>	3-F	-10,88
3-Cl	3-Cl	-9,55
3-F	3-F	-9,26
4-NO <sub>2</sub>	H	-9,20
3-Cl	4-Cl	-8,15
3-Cl	H	-7,96
3-F	H	-7,53
4-Cl	4-Cl	-6,91
4-Br	H	-6,62
4-Cl	H	-6,44
H	H	-6,03
3-Me	H	-5,73
4-F	H	-5,72
4-OPh	4-NO <sub>2</sub>	-5,60
3,5-Me <sub>2</sub>	H	-5,43
4-Me	H	-4,63
4-OPh	H	-3,52
4-Me	4-Me	-3,44
4-OMe	H	-2,09
4-OMe	4-Me	-1,32
4-OMe	4-OPh	-0,86
4-OMe	4-OMe	0,00
		0,61

X <sup>a</sup>	Y <sup>a</sup>	E <sub>f</sub> <sup>b</sup>
		1,07
4-N(Ph) <sub>2</sub>	4-N(Ph) <sub>2</sub>	1,78
4-N(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )(Ph)	4-N(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )(Ph)	1,79
4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	2,38
4-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	4-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	3,03
4-N(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )(CH <sub>3</sub> )	4-N(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )(CH <sub>3</sub> )	3,13
4-N(Ph)(CH <sub>3</sub> )	4-N(Ph)(CH <sub>3</sub> )	3,46
		4,38
4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,84
		5,05
		5,22
4-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	5,35
		5,61

<sup>a</sup> X i Y predstavljaju supstituente na benzhidrilnom supstratu

<sup>b</sup> E<sub>f</sub> elektrofugalnost referentnih elektrofuga

**Tablica 2.** Referentni nukleofuzi (Streidl i sur., 2010)

izlazna skupina <sup>a</sup>	otapalo <sup>b</sup>	$N_f / s_f^c$
OTs	TFE	9,73 / 0,94
	M	7,33 / 0,82
	80E20V	7,45 / 0,80
	E	6,09 / 0,78
	60AN40V	7,97 / 0,82
	80A20V	6,00 / 0,83
	90A10V	5,38 / 0,89
OMs	80E20V	7,49 / 0,84
	E	5,82 / 0,80
	60AN40V	7,70 / 0,83
	80A20V	5,85 / 0,84
Br	TFE	6,19 / 0,95
	M	4,23 / 0,99
	80E20V	4,36 / 0,95
	E	2,93 / 0,93
	60AN40V	5,23 / 0,99
	80A20V	3,01 / 0,90
	90A10V	2,29 / 1,01
Cl	TFE	5,54 / 0,85
	M	2,91 / 0,99
	80E20V	3,24 / 0,99
	E	1,82 / 1,00
	60AN40V	3,84 / 0,96
	80AN20V	2,96 / 1,00
	90AN10V	2,23 / 1,08
	60A40V	3,30 / 0,97
	80A20V	2,03 / 1,05
	90A10V	1,14 / 1,11
HFB	60M40V	3,06 / 0,84
	70M30V	2,71 / 0,84



izlazna skupina <sup>a</sup>	otapalo <sup>b</sup>	$N_f / s_f^c$
HFB	80M20V	2,33 / 0,84
	90M10V	2,09 / 0,89
	M	1,52 / 0,90
	60E40V	2,30 / 0,86
	70E30V	1,99 / 0,86
	80E20V	1,80 / 0,88
	90E10V	1,37 / 0,88
	E	0,77 / 0,93
	50A50V	2,31 / 0,87
	60A40V	1,86 / 0,88
	70A30V	1,52 / 0,91
	80A20V	1,01 / 0,91
	TFA	70M30V
80M20V		2,13 / 0,83
90M10V		1,75 / 0,84
60E40V		2,11 / 0,82
70E30V		1,83 / 0,84
80E20V		1,42 / 0,82
E		0,34 / 0,89
50A50V		2,03 / 0,81
60A40V		1,66 / 0,86
70A30V		1,23 / 0,88
80A20V		0,65 / 0,88
90A10V		0,21 / 0,97
PhOCO <sub>2</sub>	80M20V	-0,33 / 0,81
	90M10V	-0,61 / 0,85
	M	-0,95 / 0,90
	60E40V	-0,40 / 0,81
	70E30V	-0,57 / 0,85
	80E20V	-0,74 / 0,90
	90E10V	-0,91 / 0,96

izlazna skupina <sup>a</sup>	otapalo <sup>b</sup>	$N_f / s_f^c$
PhOCO <sub>2</sub>	50A50V	-1,06 / 0,77
	60A40V	-1,39 / 0,83
	70A30V	-1,73 / 0,88
DNB	80E20V	-1,43 / 0,98
	E	-2,05 / 1,09
	60AN40V	-2,06 / 0,97
	60A40V	-2,20 / 0,90
	80A20V	-2,34 / 1,10
	90A10V	-2,68 / 1,13
MeOCO <sub>2</sub>	80M20V	-1,43 / 0,94
	90M10VM	-1,66 / 0,97
	M	-2,00 / 1,01
	60E40V	-1,59 / 0,89
	70E30V	-1,74 / 0,93
	80E20V	-1,96 / 0,95
	90E10V	-2,20 / 0,98
	50A50V	-2,13 / 0,86
	60A40V	-2,56 / 0,88
	70A30V	-2,83 / 0,94
PNB	80E20V	-2,78 / 0,95
	60AN40V	-3,30 / 0,91
	80AN20V	-3,41 / 0,98
	60A40V	-2,79 / 1,11
	80A20V	-3,40 / 1,16
	90A10V	-3,70 / 1,17
<i>i</i> -BuOCO <sub>2</sub>	60E40V	-2,04 / 0,89
	90E10V	-2,46 / 0,98
	50A50V	-2,51 / 0,87
<i>t</i> -BuOCO <sub>2</sub>	60E40V	-2,91 / 0,89
	80E20V	-3,12 / 0,96
	60AN40V	-3,28 / 0,96

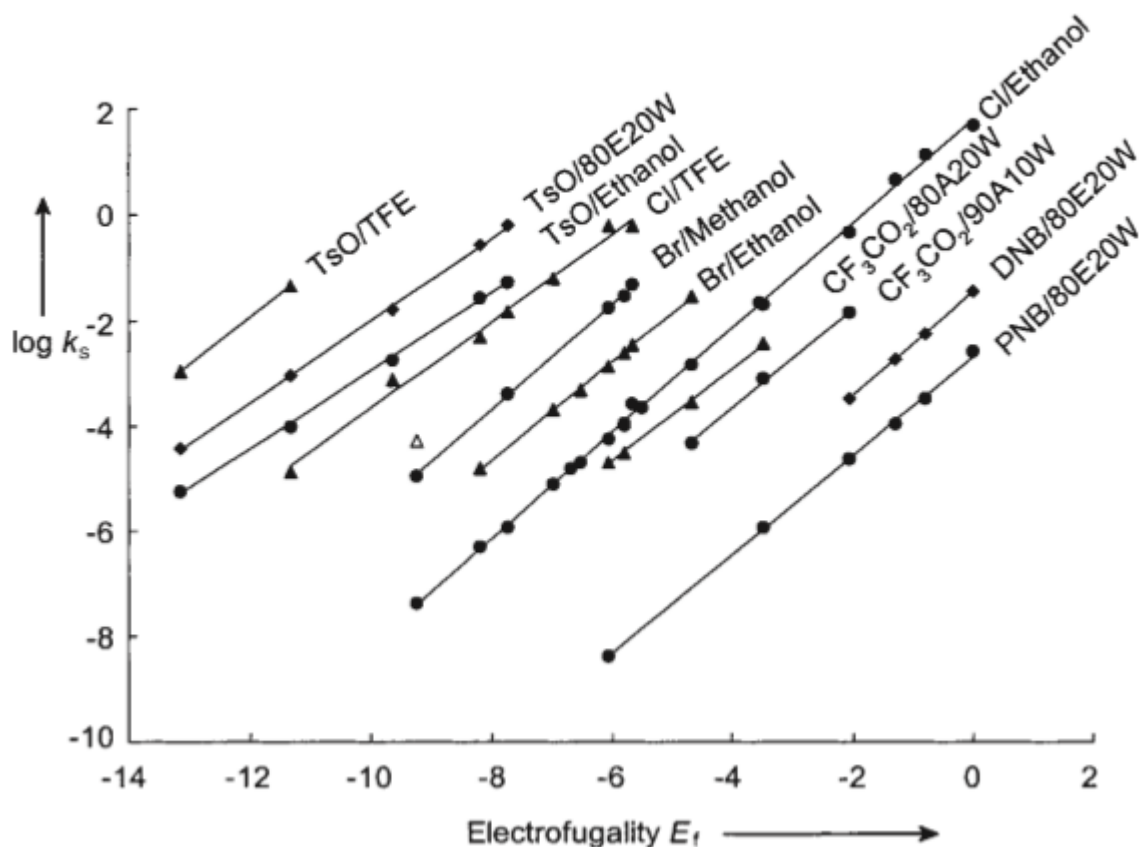
izlazna skupina <sup>a</sup>	otapalo <sup>b</sup>	$N_f / s_f$ <sup>c</sup>
<i>t</i> -BuOCO <sub>2</sub>	60A40V	-3,62 / 0,94
BzO	60AN40V	-3,92 / 1,02
	80AN20V	-4,91 / 1,12
	60A40V	-3,89 / 1,15
	80A20V	-4,46 / 1,17
AcO	60AN40V	-4,18 / 1,08
	80AN20V	-4,52 / 1,11
	60A40V	-4,05 / 1,17
	80A20V	-4,73 / 1,18

<sup>a</sup> izlazne grupe: OTs – tosilat, OMs – mesilat, HFB = heptafluorbutirat, TFA = trifluoracetat, PhOCO<sub>2</sub> – fenil-karbonat, DNB = 3,5-dinitrobenzoat, MeOCO<sub>2</sub> – metil-karbonat, PNB = 4-nitrobenzoat, *i*-BuOCO<sub>2</sub> – *izo*-butirat, *t*-BuOCO<sub>2</sub> – *terc*-butirat, BzO – benzoat, AcO – acetat

<sup>b</sup> smjese otapala (sastav izražen kao V/V): A = aceton, AN = acetonitril, E = etanol, TFE = 2,2,2-trifluoroetanol, V = voda

<sup>c</sup>  $N_f / s_f$  - parametri nukleofugalnosti referentnih nukleofuga u različitim otapalima

Podudaranje između eksperimentalno određenih konstanti brzina solvolize i onih izračunatih pomoću jednadžbe (1) te linearne korelacije u grafičkom prikazu  $\log k / E_f$  (Slika 12) pokazuju da se jednadžba (1) može koristiti za izračunavanje konstanti brzine solvolize, odnosno, za izračunavanje  $N_f$  i  $s_f$  parametara te definiranje skale nukleofugalnosti (Denegri i Kronja, 2007; Denegri i sur., 2006a).



**Slika 12.** Korelacijski pravci  $\log k / E_f$  za različite X,Y-supstituirane benzhidrilne derivate u različitim otapalima pri  $t = 25^\circ\text{C}$  (Denegri i sur., 2006a)

Do danas su, zahvaljujući jednadžbi (1) konstruirane opširne ljestvice elektrofugalnosti i nukleofugalnosti koje uključuju različita otapala (Streidl i sur., 2010). Zbog problema s topljivošću supstrata na nižoj temperaturi, odnosno zbog visoke reaktivnosti na višoj temperaturi, kao i zbog slabe topljivosti supstrata s porastom sadržaja vode u otapalu, nije moguće odrediti parametre nukleofugalnosti u svim otapalima (Denegri i Kronja, 2009a).

Jednadžba (1) se može postaviti i na drugi način:

$$\log k (25^\circ\text{C}) = N_f' + s_f E_f \quad (2)$$

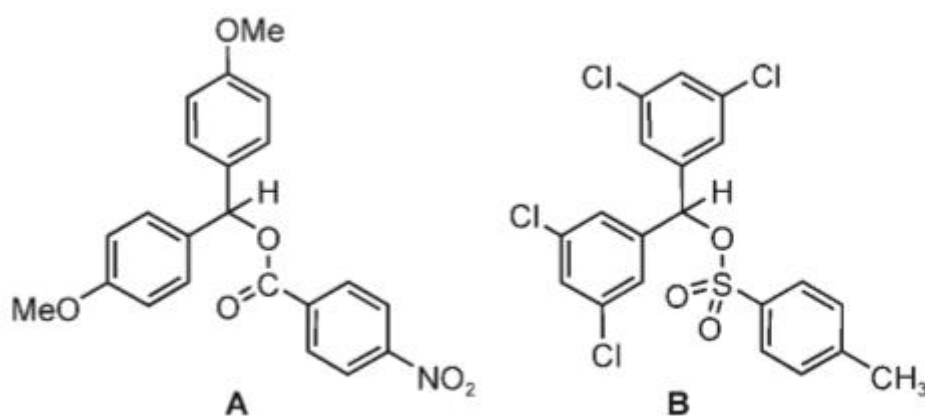
$$N_f' = s_f N_f$$

Jedina razlika između ova dva zapisa jednadžbi je ta da je u zapisu (1)  $N_f$  definiran kao negativni odsječak na apscisi, a u zapisu (2) kao odsječak na ordinati (Streidl i sur., 2010). Pouzdanije je definirati  $N_f$  kao odsječak na apscisi ( $N_f = -E_f$ ) jer se na taj način mjesto definicije nukleofugalnosti za određenu izlaznu skupnu u  $\log k / E_f$  korelaciji ( $\log k = 0$ ) nalazi

blizu ili unutar područja eksperimentalnih mjerenja i ne zahtijeva veliku ekstrapolaciju do koje bi došlo kada bi se  $N_f$  definirao kao odsječak na ordinati (Denegri i sur., 2006a).

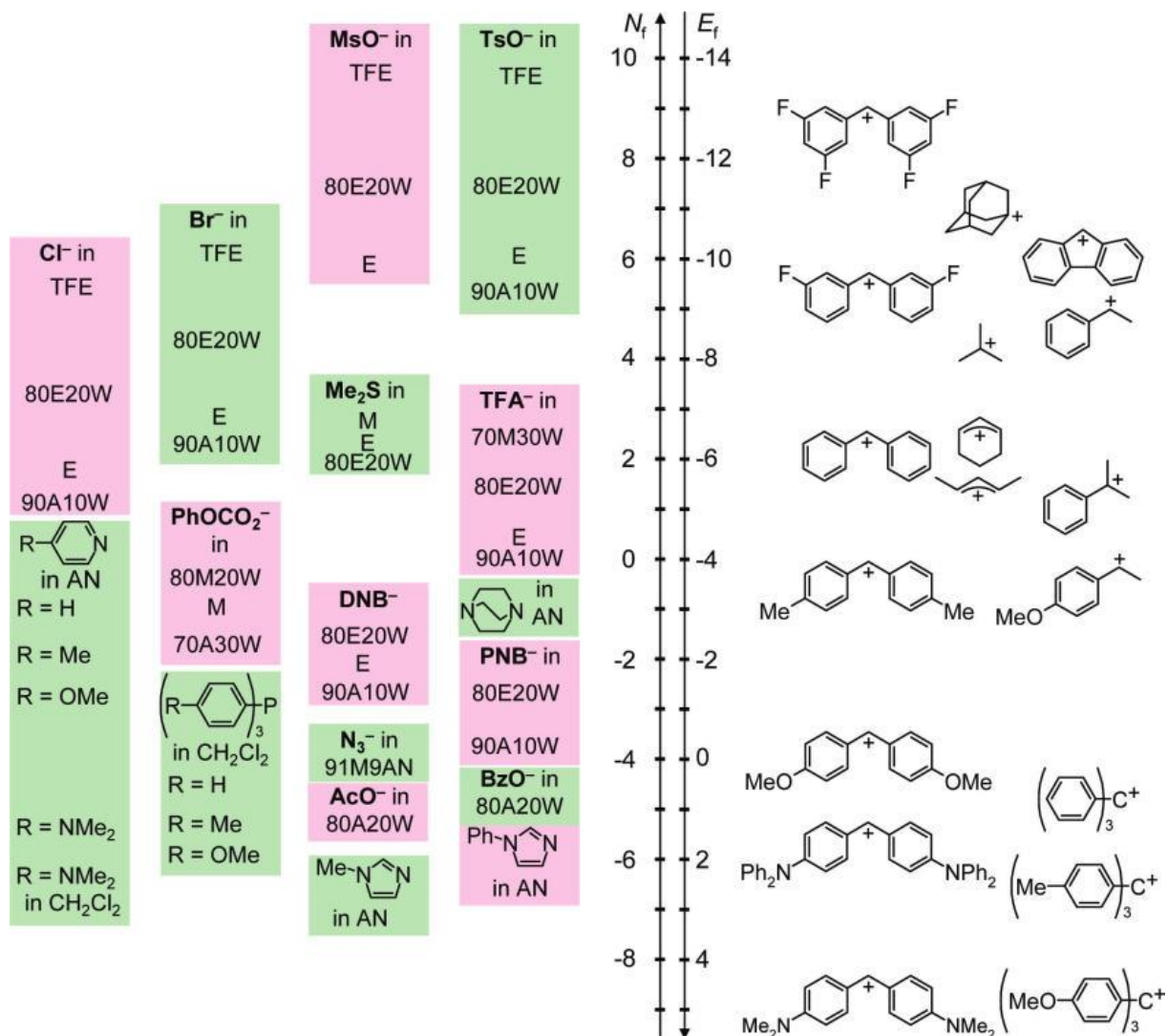
Mjerenjem konstanti brzine solvolize različito supstituiranih benzhidrilnih supstrata te uvrštavanjem vrijednosti parametra elektrofugalnosti, prema jednadžbi (1), moguće je odrediti reaktivnosti izlaznih skupina širokog područja reaktivnosti. Pri odabiru supstrata potrebno je paziti na to da njihova reaktivnost bude u području koji se može izmjeriti uobičajenim metodama (konduktometrijskom ili titrimetrijskom metodom, primjenom stopped-flow tehnika). Stoga se elektrofuzi kombiniraju s nukleofuzima tako da je konstanta brzine reakcije u rasponu od  $10^{-6}$  do  $10^2 \text{ s}^{-1}$  što je u području reaktivnosti koju je moguće mjeriti (Streidl i sur., 2010). Zbog činjenice da se otapalo i supstrat moraju izmiješati kako bi se provelo mjerenje, teško je određivati konstante brzine solvolize veće od  $10^2 \text{ s}^{-1}$ . S druge strane, spojevi čija je konstanta brzine manja od  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$  oduzimaju previše vremena (Denegri i sur., 2010a). Ukoliko su reakcije solvolize prebrze ili prespore, kinetika se može mjeriti na nižoj ili višoj temperaturi pa potom ekstrapolirati na  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  pomoću Eyringove jednadžbe (Denegri i sur., 2006a).

Kombiniranjem supstrata stabilnih benzhidrilnih iona (dobri elektrofuzi) sa slabim izlaznim skupinama (slabi nukleofuzi) kao i obrnuto, kombiniranjem manje stabilnih benzhidrilnih iona (slabi elektrofuzi) s dobrim izlaznim skupinama (dobri nukleofuzi), mogu se konstruirati supstrati koji solvoliziraju brzinama koje su mjerljive uobičajenim kinetičkim metodama i pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  (Slika 13) (Streidl i sur., 2010; Denegri i sur., 2006b).



**Slika 13.** Strukturni prikaz supstrata sastavljenog od lošeg nukleofuga i dobrog elektrofuga (A) i dobrog nukleofuga i lošeg elektrofuga (B) (Denegri i sur., 2006a)

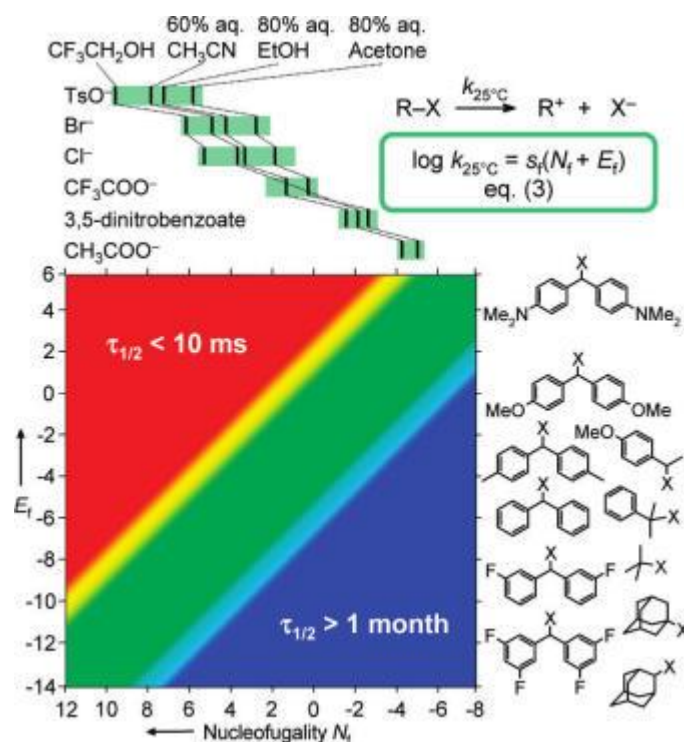
Slika 14 pokazuje koje elektrofuge i nukleofuge možemo kombinirati kako bi spoj solvolizirao brzinom koja je trajanjem prikladna za eksperimentalno određivanje. Kako bi solvoliza trajala otprilike 0,3 do 5 h, potrebno je da je okvirno  $N_f + E_f = -4$  uz činjenicu da se  $s_f$  vrijednosti kreću od 0,8 do 1,1 (Streidl i sur., 2010).



**Slika 14.** Kombiniranje elektrofuga i nukleofuga čije poluvrijeme reakcije iznosi otprilike 1 h (Streidl i sur., 2010)

$N_f$  vrijednosti tosilata i acetata razlikuju se za otprilike 11 jedinica u 80%-tnom acetonu, a kako je  $s_f$  vrijednost uglavnom blizu 1, to znači razliku od  $10^{11}$  s u brzini što bi bilo analogno razlici u  $t_{1/2}$  od 1 s do 3 000 godina (Streidl i sur., 2010). Sličan prikaz donosi i slika 15 (Streidl i sur., 2010) na kojoj je prikazano da će solvoliza spojeva koji spadaju u crveno područje biti prebrza za kinetička mjerenja, solvoliza spojeva koji spadaju u plavo područje, bit će prespora, a za spojeve unutar rubnog područja izraženi je učinak  $s_f$  vrijednosti

pa je za kinetička mjerenja najbolje uzeti kombinacije elektrofuga i nukleofuga koji tvore supstrat čija je reaktivnost u zelenom području.



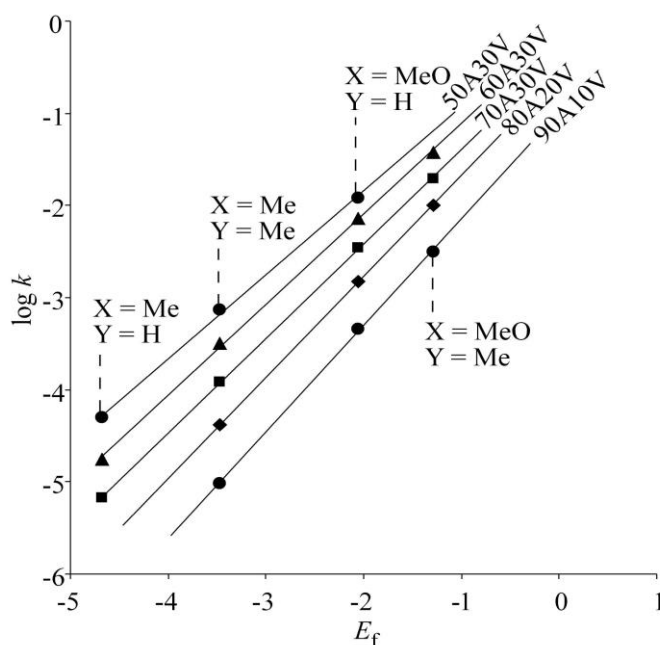
**Slika 15.** Kombiniranje elektrofuga i nukleofuga koji daju spojeve različitih vremena solvolize (Streidl i sur, 2010)

### 1.3.1. REAKCIJSKA KONSTANTA - $s_f$

Na vrijednost  $s_f$  parametra utječu stupanj separacije naboja koji se opisuje preko ranijeg i kasnijeg prijelaznog stanja te stupanj delokalizacije naboja. Kasnije prijelazno stanje, u kojem je izražena separacija naboja, znači veću  $s_f$  vrijednost (Matić i sur., 2010; Denegri i Kronja, 2009a). Veća  $s_f$  vrijednost podrazumijeva manju reaktivnost izlazne skupine (manju  $N_f$  vrijednost) (Matić i sur., 2016; Denegri i Kronja, 2007). Time bismo mogli pretpostaviti da veća  $s_f$  vrijednost pokazuje da promatrani spoj solvolizira preko kasnijeg prijelaznog stanja u odnosu na neki drugi (Matić i sur., 2012b), ali to nije uvijek tako. Manja ili veća  $s_f$  vrijednost ne određuje jednoznačno ranije ili kasnije prijelazno stanje već samo u slučajevima kada se promatraju izlazne skupine s istim efektima stabilizacije (npr. različito supstituirani karboksilati ili fenolati i dr.) (Matić i sur., 2016; Matić i sur., 2012a).

Kinetička ispitivanja benzhidrilnih derivata pojedinih izlaznih skupina pokazala su da promjena udjela vodene komponente u seriji binarnih otapala (promjena polarnosti) ne dovodi do značajnih promjena nagiba korelacijskih pravaca  $\log k / E_f$ , dok kod drugih izlaznih skupina  $s_f$  vrijednost pada kako raste udio vode u binarnoj smjesi otapala, to jest, kako raste polarnost smjese otapala.

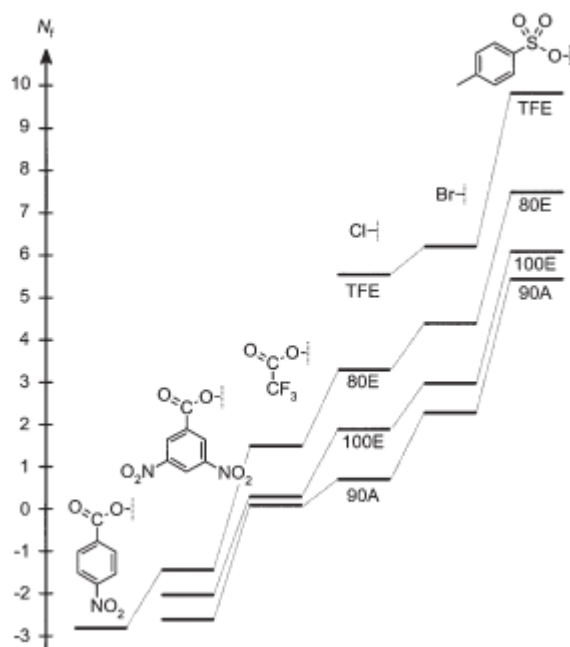
Povećanje polarnosti otapala povećava brzinu solvolize za isti faktor za sve benzhidrilne derivate kod kojih je solvatacija izlazne skupine u prijelaznom stanju izražena i važna. U tom slučaju, korelacijske linije u grafičkom prikazu  $\log k / E_f$  su paralelne - isti je  $s_f$ . Primjer takvih izlaznih skupina su kloridna i bromidna izlazna skupina, trifluor- i trikloracetati, heptafluorbutirati i dr. Tako je kod npr. klorida izražena solvatacija kloridnog aniona jer je sav naboj smješten na maloj površini iona te stoga delokalizacija, a time i različita solvatacija različito supstituiranih benzhidrila, ne dolazi do izražaja (Denegri i Kronja, 2009a). Ukoliko se radi o izlaznim skupinama kod kojih dolazi do delokalizacije, kao na primjer kod karbonata, fenolata i sl.,  $s_f$  parametar se smanjuje kako polarnost otapala raste. Kod takvih izlaznih skupina do izražaja dolazi i važnost solvatacije benzhidrilnog dijela. Kako se ide prema stabilnijim elektrofuzima (onima koji imaju okso supstituente) to je delokalizacija veća, a time i solvatacija manja. Kao posljedica toga korelacijske linije u grafičkom prikazu  $\log k / E_f$  konvergiraju prema istoj točki (Slika 16) (Matić i sur 2012a).



**Slika 16.** Grafički prikaz  $\log k / E_f$  za seriju X,Y-supstituiranih benzhidril 2,4-dinitrofenolata u vodenim otopinama acetona različitog sastava izraženog kao volumni omjer V/V (A = aceton, V = voda) (Matić i sur., 2010)



Na primjer, omjer brzine solvolize u 60% i 90% etanolu za 4,4'-dimetilbenzhidril-fenil-karbonat koji sadrži manje stabilan elektrofug ( $E_f = -3,46$ ) iznosi 11,8, a omjer brzine za 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-fenil-karbonat koji sadrži stabilniji elektrofug ( $E_f = -1,29$ ) iznosi samo 5,7 jer je zbog postojeće metoksi skupine jače izražena delokalizacija naboja s reakcijskog centra pa je solvatacija iona koji nastaje manja (Streidl i sur., 2010). Ranije prijelazno stanje kao i smanjena solvatacija zbog delokalizacije naboja utječu na smanjenu osjetljivost reaktivnosti spoja na promjenu sastava otapala (Matić i sur., 2010; Denegri i Kronja, 2009a; Denegri i Kronja 2009b).  $N_f$  vrijednosti za različite izlazne skupine u različitim otapalima opadaju u nizu OTs>Br>Cl>>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>>DNB kao što prikazuje slika 17 (Denegri i sur., 2006a).



**Slika 17.** Promjena  $N_f$  vrijednosti za različite izlazne skupine u različitim otapalima (Denegri i sur., 2006a)

### 1.3.2. EFEKTI SUPSTITUENATA KOD RAZLIČITIH IZLAZNIH SKUPINA

U kloridnoj izlaznoj skupini nastali negativni naboj koncentriran je na kloridnom ionu, kod 3,5-dinitrobenzoata delokalizira se preko dva kisikova atoma i jednog ugljikovog atoma karboksilatne skupine (rezonancija) pri čemu stabilizaciji nastalog naboja doprinose i nitro

skupine fenilnog prstena kao rezonantni i induktivni elektron akceptori. U fenil-karbonatu i metil-karbonatu dolazi do delokalizacije negativnog naboja duž tri kisikova atoma, a osim rezonancije dolazi i do negativne hiperkonjugacije (Denegri i sur., 2016; Matić i sur., 2012a; Denegri i Kronja 2009a; Denegri i Kronja 2007).

Usporedbom  $N_f$  vrijednosti uočava se da je 2,4,6-trifluorbenzoat (TFB) slične reaktivnosti kao 3,5-dinitrobenzoat (DNB) u svim otapalima, dok pentafluorbenzoat (PFB) reagira otprilike jedan red veličine brže. Veća  $s_f$  vrijednost za 2,4,6-trifluorbenzoat u svim otapalima u odnosu na pentafluorbenzoat u skladu je s prethodnim zaključcima da 2,4,6-trifluorbenzoat kao slabije reaktivan solvolizira preko kasnijeg prijelaznog stanja u kojem je separacija naboja izraženija. Za oba nukleofuga (TFB i PFB)  $s_f$  vrijednost se smanjuje kako raste polarnost otapala (Tablica 3) (Matić i sur., 2012b).

**Tablica 3.** Parametri nukleofugalnosti za pentafluorbenzoat i 2,4,6-trifluorbenzoat u različitim otapalima pri 25°C (Matić i sur., 2012b)

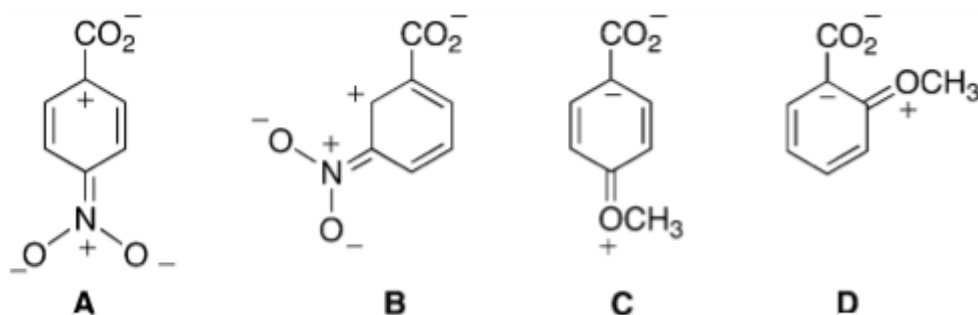
otapalo <sup>a</sup>	PFB (pentafluorbenzoat)		TFB (2,4,6-trifluorbenzoat)	
	$N_f$ <sup>b</sup>	$s_f$ <sup>b</sup>	$N_f$ <sup>b</sup>	$s_f$ <sup>b</sup>
100E	$-1,41 \pm 0,19$	$0,97 \pm 0,05$	$-2,19 \pm 0,10$	$1,10 \pm 0,03$
90E10V	$-0,76 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,02$	$-1,90 \pm 0,08$	$1,01 \pm 0,02$
80E20V	$-0,68 \pm 0,03$	$0,90 \pm 0,01$	$-1,75 \pm 0,07$	$0,98 \pm 0,02$
70E30V	$-0,58 \pm 0,01$	$0,87 \pm 0,01$	$-1,68 \pm 0,06$	$0,94 \pm 0,02$

<sup>a</sup> sastav otapala izražen kao V/V: E = etanol, V = voda

<sup>b</sup>  $N_f$  i  $s_f$  su parametri nukleofugalnosti prikazani sa standardnim pogreškama

Istražene su i reaktivnosti velikog broja benzoata. Rezultati dobiveni mjerenjima pokazuju da relativna reaktivnost *m*- i *p*-nitrobenzoata ovisi o polarnosti otapala. Štoviše, uočena je i inverzija njihovih reaktivnosti s promjenom polarnosti serije binarnih otapala s vodom. Nitro skupina na benzenskom prstenu nitrobenzoata djeluje kao rezonantni i induktivni elektron-akceptor čime stabilizira nastali negativni naboj na izlaznoj skupini. Ukoliko uspoređujemo reaktivnost *p*-nitrobenzoata i *m*-nitrobenzoata, jači nukleofug u 80% etanolu je *p*-nitrobenzoat. Uzmemo li u obzir činjenicu da je nitro skupina elektron-akceptor, ona inducira stvaranje parcijalnog pozitivnog naboja koji je u *p*-nitrobenzoatu smješten neposredno u susjedstvu negativnog naboja karboksilata (struktura A na slici 18), dok je kod *m*-nitrobenzoata inducirani pozitivni naboj u *orto* poziciji u odnosu na karboksilnu skupinu

(struktura B na slici 18) što znači da je udaljeniji od reakcijskog centra čime je stabilizacija nastalog negativnog naboja smanjena i *m*-nitrobenzoat je slabija izlazna skupina. Budući da polarnija otapala općenito više pogoduju separaciji naboja u odnosu na manje polarna otapala, može se pretpostaviti da je efekt polja u njima izraženiji, zbog čega je *para*-nitrobenzoat reaktivniji supstrat od *meta*-nitrobenzoata. U manje polarnim otapalima izraženiji je induktivni efekt i on određuje stabilnost izlazne skupine jer je separacija naboja u manje polarnom otapalu nepovoljna. Kako induktivni efekt opada kroz vezu, *m*-nitrobenzoat je stabilniji u odnosu na *p*-nitrobenzoat u manje polarnim otapalima. Općenito vrijedi da ukoliko supstituent stabilizira benzenski prsten svojim induktivnim učinkom stabilnost opada u niz *o*-supstituirani benzoat > *m*-supstituirani benzoat > *p*-supstituirani benzoat. Za jače elektron-akceptore u polarnijim otapalima kod kojih je izražena separacija naboja, stabilniji su *para* derivati u odnosu na *meta* derivate. Ukoliko promatramo metoksi skupinu kao supstituent tada se javljaju dva suprotna učinka - induktivni stabilizirajući efekt i destabilizirajući efekt polja uslijed rezonantnog razdvajanja naboja u prstenu. Ta dva se učinka poništavaju kod *m*-metoksibenzoata pa je reaktivnost *m*-metoksibenzoata vrlo slična reaktivnosti nesupstituiranog benzoata u binarnim smjesama etanol-voda. Budući da u ovom slučaju induktivni efekt ima pozitivan učinak na stabilizaciju, *m*-metoksibenzoat je reaktivniji u odnosu na *p*-metoksibenzoat tj. u *para*-metoksibenzoatu induktivni efekt supstituenta na udaljenom položaju još je manje izražen nego kod *meta*-metoksibenzoata, pa do izražaja dolazi nepovoljni efekt polja. Naime, *para*-metoksi skupina razdvaja naboj u prstenu i distribuira parcijalni negativni naboj u *ipso*-položaj, tj. u neposredno susjedstvo negativno nabijene karboksilatne skupine (rezonantna struktura C na slici 18). Ukoliko se metoksi skupina nađe u *orto* poziciji (struktura D na slici 18), tada je jačina induktivnog učinka dovoljna da nadvlada nepovoljan efekt polja i *o*-metoksibenzoat pokazuje veću reaktivnost u odnosu na nesupstituirani benzoat (Matić i sur., 2012b).



**Slika 18.** Rezonantna separacija naboja u supstituiranim benzoatima (Matić i sur., 2012b)

Nadalje, promatrajući karbonatne izlazne skupine može se uočiti da su  $s_f$  parametri za seriju fenil-karbonata niži u svim otapalima u odnosu na seriju metil-karbonata što upućuje na veću reaktivnost fenil-karbonata (tj. ranije prijelazno stanje i manja separacija naboja kod serije benzhidrilnih supstrata s reaktivnijom izlaznom skupinom). U tablici 4 može se uočiti da se s porastom polarnosti otapala  $s_f$  vrijednost smanjuje gotovo za jednake iznose u seriji metil-karbonata i fenil-karbonata (Denegri i Kronja, 2009a).

**Tablica 4.**  $s_f$  parametri za fenil-karbonatnu i metil-karbonatnu izlaznu skupinu u različitim otapalima pri 25°C (Denegri i Kronja, 2009a)

otapalo <sup>a</sup>	$s_f$ (PhOCO <sub>2</sub> ) <sup>b</sup>	$s_f$ (MeOCO <sub>2</sub> ) <sup>b</sup>
100E	0,98 ± 0,02	1,15 ± 0,04
90E10V	0,93 ± 0,02	1,04 ± 0,02
80E20V	0,87 ± 0,02	0,99 ± 0,02
70E30V	0,83 ± 0,02	0,94 ± 0,03
60E40V	0,79 ± 0,02	0,90 ± 0,04
50E50V	0,76 ± 0,06	0,87 ± 0,06

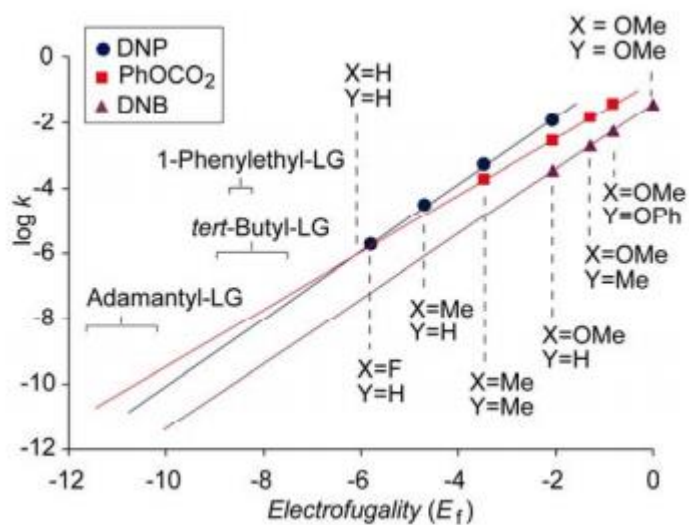
<sup>a</sup> smjese otapala (sastav izražen kao V/V): E = etanol, V = voda

<sup>b</sup>  $s_f$  vrijednosti za fenil-karbonatnu (PhOCO<sub>2</sub>) i metil-karbonatnu (MeOCO<sub>2</sub>) izlaznu skupinu prikazane sa standardnom pogreškom

### 1.3.3. INVERZIJA REAKTIVNOSTI IZLAZNIH SKUPINA

Model temeljen na jednadžbi (1) omogućava i uočavanje inverzije u reaktivnosti nekih izlaznih skupina. Ukoliko su  $N_f$  vrijednosti dvije skupine slične, a razlike u  $s_f$  parametrima veće, za očekivati je da dođe do inverzije reaktivnosti izlaznih skupina. Na slici 19 prikazani su  $\log k / E_f$  pravci fenil-karbonata (PhOCO<sub>2</sub>,  $N_f = -0,74$ ,  $s_f = 0,90$ ), 3,5-dinitrobenzoata (DNB,  $N_f = -1,43$ ,  $s_f = 0,98$ ) i 2,4-dinitrofenolata (DNP,  $N_f = 0,22$ ,  $s_f = 1,03$ ) u 80 %-tnom etanolu. Pravci DNB i DNP ne sijeku se u eksperimentalnom području ukazujući na to da 2,4-dinitrofenolati, neovisno o elektrofugu, solvoliziraju brže od odgovarajućih 3,5-dinitrobenzoata. S druge strane, pravci 2,4-dinitrofenolata i fenil-karbonata se sijeku tako da za reaktivnije supstrate dinitrofenolati solvoliziraju brže od fenil-karbonata, no kad su u pitanju manje reaktivni supstrati, to jest, oni s manje stabilnim elektrofuzima (od 4-

fluorbenzidrih prema manje stabilnima; Slika 19), fenil-karbonati su nešto reaktivniji od dinitrofenolata (Matić i sur., 2012a; Matić i sur., 2010).



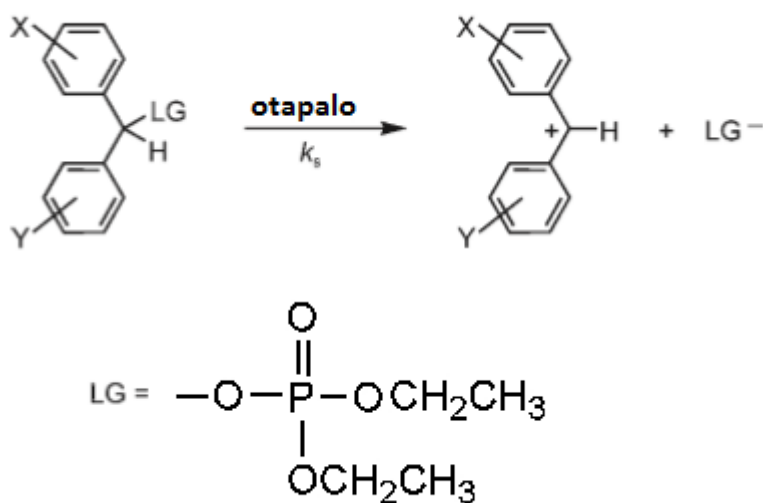
**Slika 19.** Usporedba  $\log k / E_f$  pravaca 2,4-dinitrofenolata, fenil-karbonata i 3,5-dinitrobenzoata u 80 %-tnom etanolu pri 25 °C (Matić i sur., 2012a)

Poznavanje brzine solvolize bitno je za različite procese koji se svakodnevno susreću u laboratorijskoj praksi. Neki od primjera su: može li supstrat RX biti pročišćen kromatografijom ili prekrizacijom u određenom otapalu kao i može li se korak sinteze provesti u određenom otapalu, a da pritom u tom otapalu ne dođe do njegove solvolize. Jednostavnim uvođenjem podataka  $N_f$ ,  $s_f$  i  $E_f$  (za koje postoje podaci u ljestvicama nukleofugalnosti i elektrofugalnosti) u jednadžbu (1) moguće je izračunati solvolitičku reaktivnost odgovarajućeg supstrata u određenom otapalu i dobiti odgovor na prethodna pitanja.

Formiranje ljestvice nukleofugalnosti daje nam pregledniji uvid u reaktivnost izlaznih skupina kao i mogućnost uspoređivanja različitih izlaznih skupina širokog područja reaktivnosti. Također, ljestvica nukleofugalnosti temelj je istraživanja različitih efekata stabilizacije koji se pojavljuju u strukturno različitim izlaznim skupinama.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

U ovom su radu različito supstituirani derivati benzhidril-dietil-fosfata (benzhidril-dietil-fosfat, 4-fluorbenzhidril-dietil-fosfat, 4-metilbenzhidril-dietil-fosfat, 4,4'-dimetilbenzhidril-dietil-fosfat) podvrgnuti reakcijama solvolize (Slika 20) u otapalu sastavljenom od 80% etanola i 20% vode te u otapalu sastavljenom od 60% etanola i 40% vode. Iz izmjerenih konstanti brzina solvolize određeni su parametri nukleofugalnosti,  $N_f$  i  $s_f$ , za dietil-fosfat kao izlaznu skupinu u 80% i 60% vodenom etanolu.



**Slika 20.** Shematski prikaz solvolize različito supstituiranih derivata benzhidril-dietil-fosfata

Kao elektrofuzi korišteni su benzhidrilni kationi s različitim supstituentima u *para*-položaju. Različiti supstituenti u *para*-položaju mijenjaju reaktivnost elektrofuga, a pritom nemaju sterički utjecaj na reakcijski centar te je stoga reaktivnost izlaznih skupina određena elektronskim i solvatacijskim efektima.

Dobivene  $s_f$  i  $N_f$  vrijednosti mogu nam poslužiti za predviđanje brzine solvolize različitih spojeva sastavljenih od dietil-fosfata i elektrofuga poznatih  $E_f$  vrijednosti te za uspoređivanje reaktivnosti dietil-fosfata kao izlazne skupine u odnosu na nukleofuge već izmjerenih  $N_f$  i  $s_f$  vrijednosti, također mogu poslužiti za istraživanje stabilizacijskih efekata koji se pojavljuju u različitim izlaznim skupinama.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. KINETIČKA MJERENJA

Za određivanje konstante brzine solvolize korištena je konduktometrijska metoda (konduktometar WTW LF 530, elektrode Radiometer two-pole CDC641T i Pt LNA 1/NS, računalo povezano s konduktometrom preko kartice Meilhaus Electronic 2600 PCI, podaci sakupljeni i obrađeni u aplikaciji Conducitivity, izračunavanje konstanti brzine i statistička obrada u programskom paketu Origin).

U reakcijsku tikvicu u kojoj se provodilo mjerenje otpipetira se 30 ml odabrane smjese otapala, 80% etanola ili 60% etanola. Reakcijska tikvica sa smjesom otapala termostatira se na temperaturu  $t = (25 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$  (termostat Julabo FP40). 0,03 g ispitivanog spoja otopi se u otprilike 0,1 ml diklormetana i tako injektira u termostatiranu reakcijsku tikvicu s otapalom. Dobivena je ovisnost vodljivosti o vremenu. Rezultati su podvrgnuti nelinearnoj regresiji pri čemu se konstanta brzine reakcije dobiva kao srednja vrijednost četiri i tri poluvremena reakcije ( $t_{1/2}$ ) što se može smatrati završetkom reakcije. Zanemareni su rezultati mjerenja iz prvih 10 s solvolize jer je to vrijeme u kojem dolazi do miješanja supstrata i otapala.

Solvolizom benzhidrilnih dietil-fosfata nastaju benzhidrilni kationi i dietil-fosfatni anion koji povećava vodljivost reakcijske smjese koju mjeri konduktometar. Uz pretpostavku da se radi o kinetici prvog reda vrijedi jednačica:

$$G = a(1 - e^{-kt}) + b \quad (3)$$

U jednačici (3),  $G$  je vodljivost reakcijske smjese,  $t$  je vrijeme,  $k$  je konstanta brzine solvolize,  $a$  je ukupna promjena vodljivosti otopine od početka reakcije do kompletne solvolize supstrata, a  $b$  predstavlja vodljivost otopine (otapalo i baza) prije dodatka supstrata. Za svaki spoj u određenom otapalu napravljeno je više mjerenja, a kao konačna konstanta brzine solvolize uzeta je srednja vrijednost najmanje triju dobivenih konstanti. Kao baza korišten je trietilamin. Odabrani raspon omjera množine spoja i baze od 1:5 do 1:15 pokazao se kao najbolji za potpunu ionizaciju dietil-fosforne kiseline dobivene solvolizom.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. REZULTATI

**Tablica 5.** Izmjerene konstante brzine solvolize, izračunate srednje vrijednosti i standardne devijacije

supstrat <sup>a</sup>	otapalo <sup>b</sup>	$k(25^{\circ}\text{C}) / \text{s}^{-1}$ <sup>c</sup>	$\bar{k} (25^{\circ}\text{C})/\text{s}^{-1}$ <sup>d</sup>	baza <sup>e</sup>
H, H / DEP	80E20V	$4,93 \times 10^{-5}$	$(4,78 \pm 0,12) \times 10^{-5}$	TEA; 1:7-1:15
		$4,64 \times 10^{-5}$		
		$4,78 \times 10^{-5}$		
	60E40V	$1,85 \times 10^{-4}$	$(1,93 \pm 0,07) \times 10^{-4}$	TEA; 1:5-1:10
		$1,93 \times 10^{-4}$		
		$2,05 \times 10^{-4}$		
		$1,87 \times 10^{-4}$		
		$1,95 \times 10^{-4}$		
4-F / DEP	80E20V	$8,43 \times 10^{-5}$	$(8,65 \pm 0,34) \times 10^{-5}$	TEA; 1:7-1:15 PSB; 1:3-1:5
		$8,59 \times 10^{-5}$		
		$8,33 \times 10^{-5}$		
		$9,10 \times 10^{-5}$		
		$8,32 \times 10^{-5}$		
	$9,14 \times 10^{-5}$			
	60E40V	$3,87 \times 10^{-4}$	$(3,67 \pm 0,14) \times 10^{-4}$	TEA; 1:5-1:12
		$3,57 \times 10^{-4}$		
		$3,58 \times 10^{-4}$		
4-Me / DEP	80E20V	$1,03 \times 10^{-3}$	$(1,05 \pm 0,01) \times 10^{-3}$	TEA; 1:7-1:15
		$1,06 \times 10^{-3}$		
		$1,05 \times 10^{-3}$		
		60E40V	$3,82 \times 10^{-3}$	$(3,70 \pm 0,11) \times 10^{-3}$
		$3,71 \times 10^{-3}$		
		$3,56 \times 10^{-3}$		



supstrat <sup>a</sup>	otapalo <sup>b</sup>	$k(25^{\circ}\text{C}) / \text{s}^{-1}$ <sup>c</sup>	$\bar{k} (25^{\circ}\text{C})/\text{s}^{-1}$ <sup>d</sup>	baza <sup>e</sup>
4-Me, 4'-Me / DEP	80E20V	$1,27 \times 10^{-2}$ $1,27 \times 10^{-2}$ $1,22 \times 10^{-2}$ $1,28 \times 10^{-2}$	$(1,26 \pm 0,02) \times 10^{-2}$	TEA; 1:7-1:15
	60E40V	$4,13 \times 10^{-2}$ $4,19 \times 10^{-2}$ $3,81 \times 10^{-2}$		

<sup>a</sup> supstrati - X, Y-supstituirani benzhidril-dietil-fosfati

<sup>b</sup> sastav otapala izražen je volumnim udjelima (V/V) na 25 °C; E = etanol, V = voda

<sup>c</sup>  $k(25^{\circ}\text{C}) / \text{s}^{-1}$  – izmjerene konstante brzine solvolize za određeni supstrat u određenom otapalu.

<sup>d</sup>  $\bar{k} (25^{\circ}\text{C})/\text{s}^{-1}$  – srednja vrijednost izmjerenih konstanti brzine solvolize za određeni supstrat u određenom otapalu. Prikazane pogreške su standardne devijacije.

<sup>e</sup> primijenjene baze TEA = trietilamin, PSB = 1,8-bis(dimetilamino)naftalen ("Proton Sponge Base", protonska spužva)

**Tablica 6.** Konstante brzine solvolize derivata benzhidrilnih dietil-fosfata u 80%-tnom vodenom etanolu

supstrat <sup>a</sup>	elektrofugalnost ( $E_f$ ) <sup>b</sup>	$\bar{k} (25^{\circ}\text{C})/\text{s}^{-1}$ <sup>c</sup>	$\log \bar{k} (25^{\circ}\text{C})$ <sup>d</sup>
H, H / DEP	-6,03	$(4,78 \pm 0,12) \times 10^{-5}$	-4,32
4-F / DEP	-5,72	$(8,65 \pm 0,34) \times 10^{-5}$	-4,06
4-Me / DEP	-4,63	$(1,05 \pm 0,01) \times 10^{-3}$	-2,98
4-Me, 4'-Me / DEP	-3,44	$(1,26 \pm 0,02) \times 10^{-2}$	-1,90

<sup>a</sup> supstrati - X, Y-supstituirani benzhidril-dietil-fosfati.

<sup>b</sup> vrijednosti elektrofugalnosti preuzete iz reference Streidl i sur., 2010.

<sup>c</sup>  $\bar{k} (25^{\circ}\text{C})/\text{s}^{-1}$  – srednja vrijednost izmjerenih konstanti brzine solvolize za određeni supstrat u određenom otapalu.

<sup>d</sup>  $\log \bar{k} (25^{\circ}\text{C})$  – logaritam srednje vrijednosti izmjerenih konstanti brzine solvolize za određeni supstrat u određenom otapalu

**Tablica 7.** Konstante brzine solvolize derivata benzhidrilnih dietil-fosfata u 60%-tnom vodenom etanolu

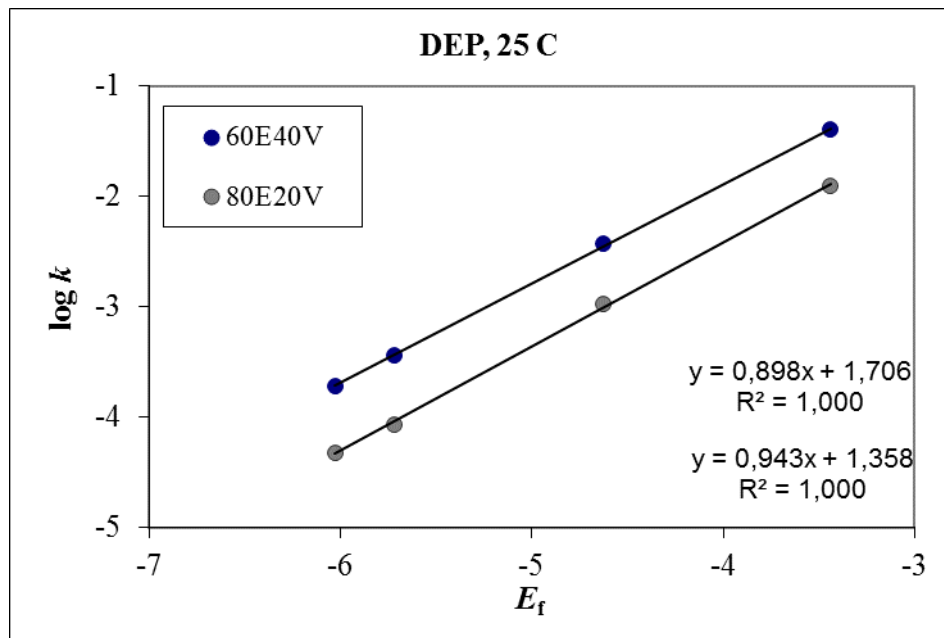
supstrat <sup>a</sup>	elektrofugalnost ( $E_f$ ) <sup>b</sup>	$\bar{k}$ (25°C)/s <sup>-1</sup> <sup>c</sup>	$\log \bar{k}$ (25°C) <sup>d</sup>
H, H / DEP	-6,03	$(1,93 \pm 0,07) \times 10^{-4}$	-3,71
4-F / DEP	-5,72	$(3,67 \pm 0,14) \times 10^{-4}$	-3,44
4-Me / DEP	-4,63	$(3,70 \pm 0,11) \times 10^{-3}$	-2,43
4-Me,4'-Me / DEP	-3,44	$(4,04 \pm 0,17) \times 10^{-2}$	-1,39

<sup>a</sup> supstrati - X, Y-supstituirani benzhidril-dietil-fosfati.

<sup>b</sup> vrijednosti elektrofugalnosti preuzete iz reference Streidl i sur., 2010.

<sup>c</sup>  $\bar{k}$  (25°C)/s<sup>-1</sup> – srednja vrijednost izmjerenih konstanti brzine solvolize za određeni supstrat u određenom otapalu.

<sup>d</sup>  $\log \bar{k}$  (25°C) – logaritam srednje vrijednosti izmjerenih konstanti brzine solvolize za određeni supstrat u određenom otapalu



**Slika 21.** Graf ovisnosti logaritama konstanti brzine solvolize ( $\log k$ ) različito supstituiranih benzhidrilnih dietil-fosfata o elektrofugalnosti ( $E_f$ ) u 60%-tnom (60E40V) i 80%-tnom (80E20V) vodenom etanolu

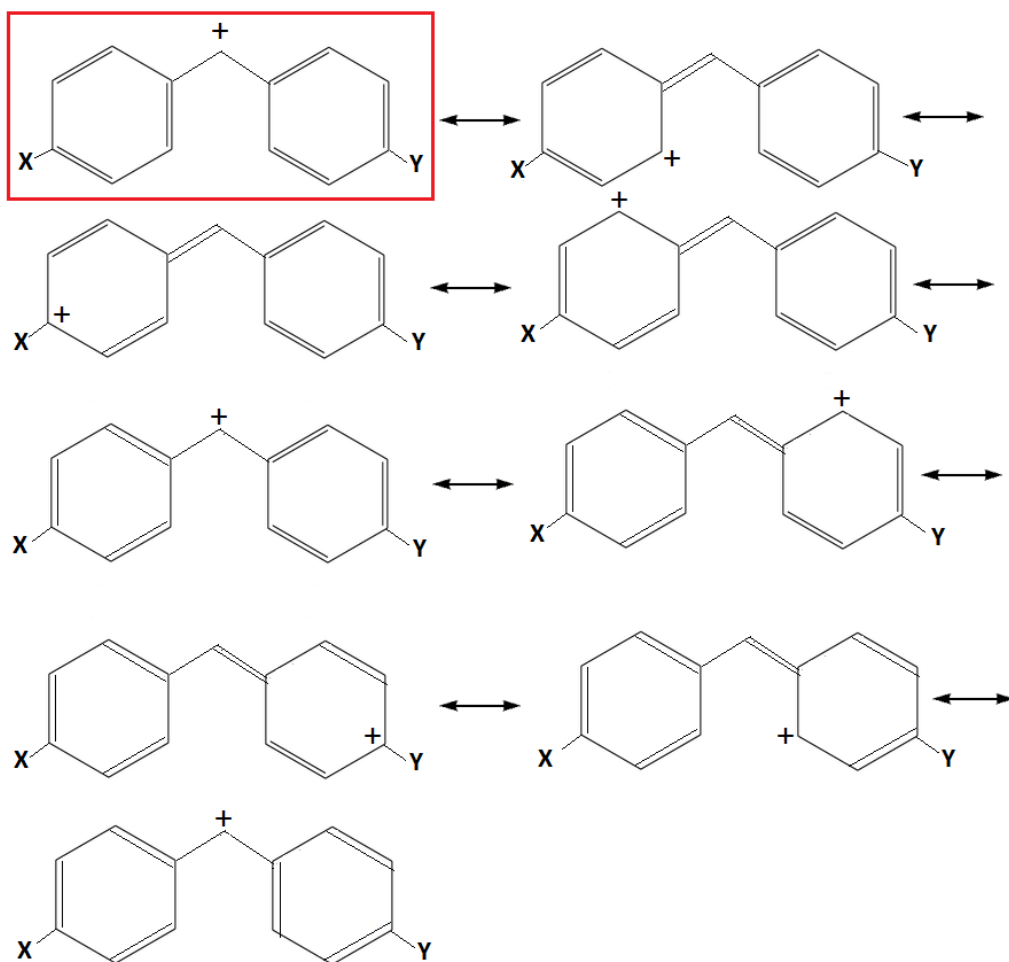
Prema jednadžbi (1) logaritmi konstanti brzine solvolize korelirani su s elektrofugalnostima pojedinih elektrofuga. Iz dobivenih korelacijskih pravaca (Slika 21) izračunate su  $N_f$  i  $s_f$  vrijednosti za kombinaciju dietil-fosfata i 80%-tnog vodenog etanola te za kombinaciju dietil-fosfata i 60%-tnog vodenog etanola.  $s_f$  odgovara nagibu korelacijskog pravca, a  $N_f$  negativnom odsječku na apscisi.

Izračunate vrijednosti parametara nukleofugalnosti za dietil-fosfat (DEP) u 80%-tnom etanolu iznose  $N_f = 1,45$  i  $s_f = 0,94$ , a u 60%-tnom etanolu iznose  $N_f = 1,90$  i  $s_f = 0,90$ .

## 4.2. RASPRAVA

Prethodno sintetiziranim benzhidrilnim dietil-fosfatima (benzhidril-dietil-fosfat, 4-fluorbenzhidril-dietil-fosfat, 4-metilbenzhidril-dietil-fosfat, 4,4'-dimetilbenzhidril-dietil-fosfat) konduktometrijski su određene konstante brzine solvolize u 80%-tnoj i 60%-tnoj vodenoj otopini etanola. Tijekom solvolize tih spojeva nastaju benzhidrilni karbokation i dietil-fosfatni anion. Benzhidrilni kation odmah reagira s prisutnim anionima u otopini dajući benzhidrilni alkohol i eter.

Spoj koji solvolizira najbrže, solvolizira preko najstabilnijih iona koji imaju tendenciju nastajanja budući da govorimo o  $S_N1$  tipu reakcija. Tako je 4,4'-dimetilbenzhidrilni karbokation najstabilniji karbokation, odnosno najjači elektrofug korišten za određivanje reaktivnosti dietil-fosfata. Metilne skupine su induktivni i rezonantni elektron donori što pozitivno utječe na stabilnost nastalog pozitivnog naboja. Treća i sedma rezonantna struktura u prikazu na slici 22 pokazuju povoljne strukture u kojima je pozitivni naboj u susjedstvu metilnih skupina – elektron donora. Slabiji je elektrofug 4-metilbenzhidrilni derivat jer ima samo jednu elektron donorsku skupinu. Fluor je rezonantni elektron donator, ali induktivni elektron akceptor. Budući da se nalazi u *para*- položaju u odnosu na reakcijski centar, induktivni efekt, čiji učinak opada kroz vezu, relativno je slab, ali teoretski može biti odgovoran za manju reaktivnost fluoriranih u odnosu na metilirane derivate. Činjenica da je fluor ipak rezonantni elektron donator ide u prilog tome da je 4-fluorbenzhidril bolji elektrofug od nesupstituiranog benzhidrila.



**Slika 22.** Prikaz rezonantnih struktura X, Y-supstituiranog benzhidrilnog kationa

Kako je prije spomenuto, u ovdje korištenom modelu (jednadžba (1)),  $N_f$  i  $s_f$  su definirani u kombinaciji s otapalom, a  $E_f$  vrijednost neovisna je o otapalu pa na jakost elektrofuga utječu samo supstituenti na benzenskim prstenovima.

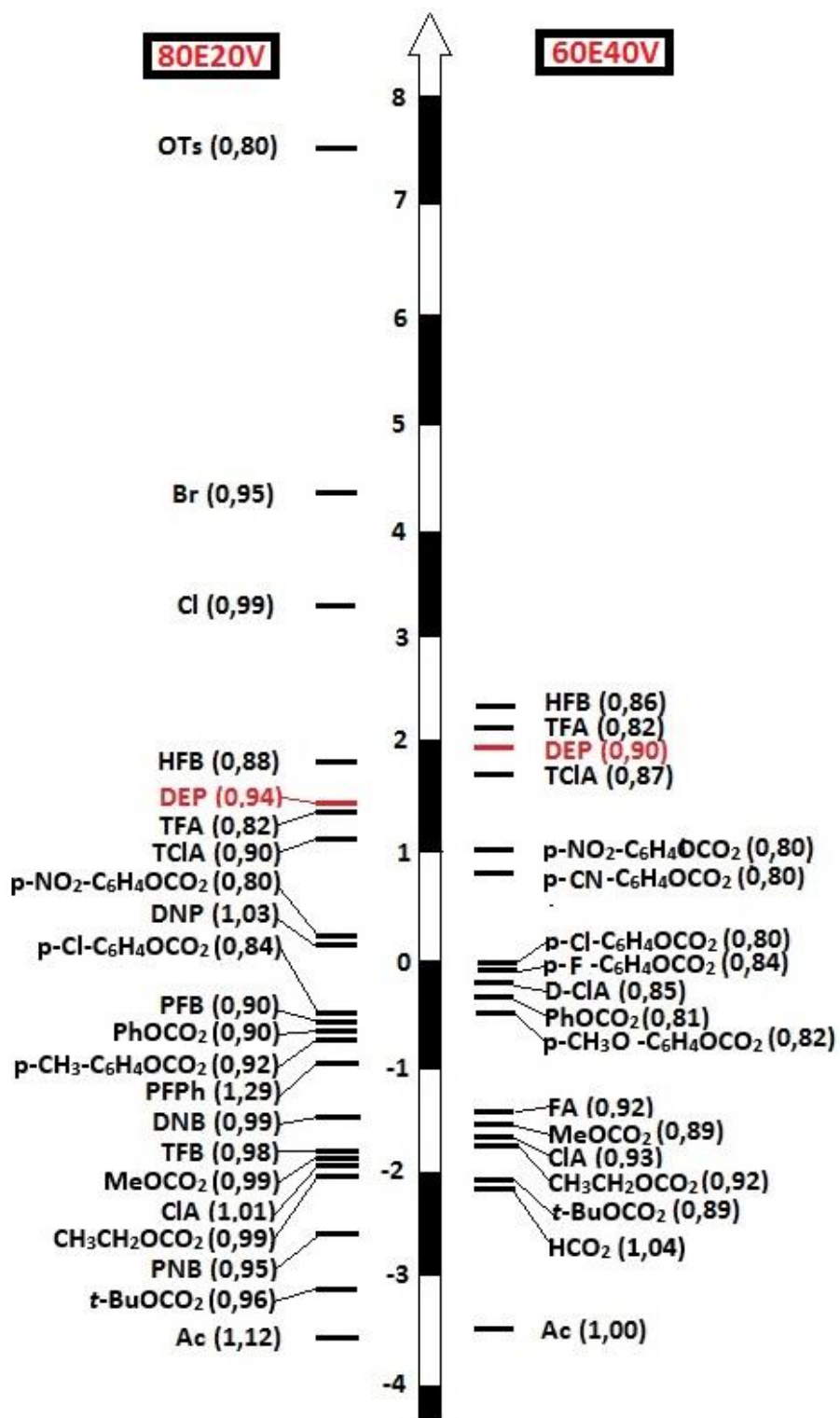
Iz izmjerenih konstanti brzine solvolize, na temelju jednadžbe (1) i grafičkog prikaza na slici 21 određeni su parametri nukleofugalnosti za dietil-fosfat u 80%-tnom ( $N_f = 1,45$ ,  $s_f = 0,94$ ) i 60%-tnom ( $N_f = 1,90$ ,  $s_f = 0,90$ ) etanolu. Vidljivo je da se javlja razlika u  $N_f$  vrijednostima, dok u  $s_f$  vrijednostima nema značajnije razlike.  $N_f$  vrijednost za dietil-fosfat veća je u polarnijem otapalu – 60%-tnom etanolu. Razlog tome je što polarnija otapala pogoduju reakcijama u kojima dolazi do nastajanja iona jer solvatacijom stabiliziraju nastale ione. Ono što je stabilnije ima veću tendenciju za nastajanje. Kao posljedica toga veća je brzina reakcije u polarnijem otapalu, to jest veća je reaktivnost izlazne skupine. Ukoliko uspoređujemo  $N_f$  vrijednosti u 80%-tnom i 60%-tnom etanolu za druge nukleofuge uočiti ćemo isti trend porasta  $N_f$  vrijednosti s porastom polarosti otapala (npr. za HFB u 80%-tnom

etanolu  $N_f$  iznosi 1,80, a u 60%-tnom 2,30; za  $\text{MeOCO}_2$   $N_f$  iznosi  $-1,96$  u 80%-tnom etanolu dok je u 60%-tnom etanolu  $N_f$  vrijednost  $-1,59$ ). Kao što je prethodno spomenuto, kinetička ispitivanja benzhidrilnih derivata poput halogenida i nekih (reaktivnijih) karboksilata poput trifluor- i trikloracetata i heptafluorbutirata pokazala su da promjena udjela vodene komponente u seriji binarnih otapala ne dovodi do značajnih promjena nagiba korelacijskih pravaca  $\log k / E_f(s_f)$ , tj. pravci su paralelni. Iako razlika u  $s_f$  vrijednostima nije velika, može se uočiti da kod nekih prethodno određenih izlaznih skupina porast polarosti otapala utječe obrnuto na  $s_f$  vrijednosti u odnosu na  $N_f$  vrijednosti. Dok  $N_f$  vrijednost raste s porastom polarosti otapala,  $s_f$  vrijednost opada. Navedeno možemo uočiti i promatrajući odnos  $s_f$  vrijednosti za neke prethodno izmjerene nukleofuge kao npr.  $\text{MeOCO}_2$  ( $s_f$  u 80%-tnom etanolu iznosi 0,95, a u 60%-tnom etanolu iznos 0,89). Takav trend uočen je kod izlaznih skupina kod kojih se za određivanje reaktivnosti koriste stabilniji elektrofuzi (elektrofuzi s rezonantnim elektron-donorskim oksid-supstituentima, npr. 4-metoksibenzhidrilni karbokation, 4,4'-dimetoksibenzhidrilni karbokation) kod kojih je heterolizom nastali pozitivni naboj dodatno rezonantno delokaliziran na supstituente, čime su stabilizirajući solvatacijski utjecaji otapala umanjani u odnosu na manje stabilne elektrofuge, tj. one bez oksid-supstituenta (npr. 4,4'-diklorbenzhidrilni karbokation, 4-fluorbenzhidrilni karbokation).

Ukoliko se uspoređuju  $N_f$  vrijednosti dietil-fosfata (DEP) s drugim uobičajenim nukleofuzima u vodenim otopinama etanola, on se smjestio u sredini ljestvice (Slika 23). Otprilike 6 redova veličine manje je reaktivan u odnosu na tosilat, a 4 reda veličine reaktivniji je od 4-nitrobenzoata u 80%-tnom etanolu pri čemu je reaktivnost dietil-fosfata u tom otapalu vrlo slična reaktivnosti trifluoracetata (TFA).  $N_f$  za TFA u 80%-tnom etanolu iznosi 1,42 dok je u istom otapalu  $N_f$  vrijednost za DEP 1,45. Ukoliko u obzir uzmemo eksperimentalnu pogrešku možemo reći da je u 80%-tnom etanolu reaktivnost dietil-fosfata i trifluoroacetata jednaka. U 60%-tnom etanolu koji je polarniji dolazi do izražaja razlika u reaktivnosti između dietil-fosfata i trifluoracetata. TFA ( $N_f = 2,11$ ) je u 60%-tnom etanolu reaktivniji u odnosu na DEP ( $N_f = 1,90$ ) što je i za očekivati jer se radi o različitim izlaznim skupinama. Induktivni efekt odgovoran je za stabilizaciju trifluoroacetata u otopinama pri čemu fluor kao induktivni elektron akceptor stabilizira nastali negativni naboj. Stabilizacijski efekti u dietil-fosfatu još se istražuju pri čemu je za očekivati da je kao i kod karbonata uz rezonanciju prisutna i negativna hiperkonjugacija.

U usporedbi s ostalim izlaznim skupinama u kojima dolazi do kidanja C – OR veze kao što su karbonati, karboksilati i fenolati, u 80%-tnom etanolu dietil-fosfat reaktivniji je od

fenil-karbonata i metil-karbonata, 3,5-dinitrobenzoata, 2,4-dinitrofenolata, a manje je reaktivan u odnosu na heptafluorbutirat.



**Slika 23.** Položaj dietil-fosfatne izlazne skupine na ljestvici nukleofugalnosti za 80%-tni i 60%-tni vodeni etanol (reference za podatke navedene u tablici P2)

## 5. ZAKLJUČCI

Izračunate  $N_f$  i  $s_f$  vrijednosti za dietil-fosfatnu skupinu u 80%-tnom i 60%-tnom etanolu proširile su postojeću ljestvicu nukleofugalnosti smjestivši se u sredinu ljestvice odnosno među nukleofuge srednje reaktivnosti. U 80%-tnom etanolu parametri nukleofugalnosti za dietil-fosfat iznose  $N_f = 1,45$  i  $s_f = 0,94$ , dok u 60%-tnom etanolu oni iznose  $N_f = 1,90$  i  $s_f = 0,90$ . Uzimajući u obzir eksperimentalnu pogrešku, reaktivnost dietil-fosfatne skupine u 80%-tnom etanolu jednaka je reaktivnosti trifluoracetatne izlazne skupine ( $N_f = 1,42$  i  $s_f = 0,82$  za TFA u 80%-tnom etanolu).

Izvršna linearna korelacija u grafičkom prikazu ovisnosti  $\log k$  o  $E_f$  ( $R^2$  za oba pravca iznosi 1) ukazuje na mogućnost izračunavanja brzine solvolize u 80%-tnom i 60%-tnom etanolu spojeva s dietil-fosfatom kao nukleofugom i različitim elektrofuzima za koje postoje podaci o elektrofugalnosti.

Jednadžba  $\log k(25\text{ °C}) = s_f(N_f + E_f)$  povezuje konstante brzine solvolize s parametrima nukleofugalnosti i elektrofugalnosti. Ovim modelom utjecaj otapala uključen je u vrijednost nukleofugalnosti, odnosno  $N_f$  i  $s_f$  parametara. Povećanjem polarnosti otapala u kojem se solvoliza odvija raste  $N_f$  vrijednost dietil-fosfata, kao što je već prethodno utvrđeno i kod drugih negativno nabijenih izlaznih skupina, a  $s_f$  vrijednost ostaje približno ista, kao što je primjećeno kod nekih reaktivnijih karboksilata (npr. trifluor- i trikloracetat, heptafluorbutirat), za čije određivanje reaktivnosti su također korišteni manje stabilni elektrofuzi (elektrofuzi bez oksidativnih supstituenata).



## 6. LITERATURA

Aakeröy CB, Desper J, Urbina JF. Supramolecular reagents: versatile tools for non-covalent synthesis. *Chem Commun*, 2005, 22, 2820-2822.

Anslyn EV, Dougherty DA. Reactions, kinetics and mechanisms. U: Modern Physical Organic Chemistry. Anslyn EV, Dougherty DA, Sausalito, University Science Books, 2004, str. 421-489.

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Metabolizam: osnovni pojmovi i svosjtva. U: Biokemija. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, Zagreb, Školska knjiga, 2013, str. 409-432.

Bosak A. Organofosforni spojevi: klasifikacija i reakcije s enzimima. *Arhiv Hig Rada Toksikol*, 2006, 57, 445-457.

Clayden J, Greeves N, Warren SG. Organic chemistry. Oxford, Oxford University Press, 2012, str. 969.

Denegri B, Streiter A, Jurić S, Ofial RA, Kronja O, Mayr H. Kinetics of the Solvolyses of Benzhydryl Derivatives: Basis for the Construction of a Comprehensive Nucleofugality Scale. *Chem Eur J*, 2006a, 12, 1648-1656.

Denegri B, Streiter A, Jurić S, Ofial RA, Kronja O, Mayr H. How Fast Do R-X Bonds Ionize? A Semiquantitative Approach. *Chem Eur J*, 2006b, 12, 1657-1666.

Denegri B, Kronja O. Nucleofugality of Phenyl and Methyl Carbonates. *J Org Chem*, 2007, 72, 8427-8433.

Denegri B, Kronja O. Effect of leaving group solvation on solvolytic behavior of benzhydryl derivatives. *J Phys Org Chem*, 2009a, 22, 495-503.

Denegri B, Kronja O. Solvolytic Reactivity of Heptafluorobutyrate and Trifluoroacetate. *J Org Chem*, 2009b, 74, 5927-5933.

Denegri B, Matić M, Kronja O. The role of negative hyperconjugation in decomposition of bicarbonate and organic carbonate anions. *ChemistrySelect*, 2016, 16, 5250-5259.

Ecothiophate iodide, 2005., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 27. 5. 2017.

Kraus CL, Trivedi RH, Wilson ME. Intraocular pressure control with ecothiophate iodide in children's eyes with glaucoma after cataract extraction. *J AAPOS*, 2015, 19, 116-118.

Lide DR. Dissociation constant of organic acids and bases. U: CRC Handbook of Chemistry and Physics 87th ed. Lide DR, Boca Raton, CRC Press, 2006, str. 8-46.

Lowry TH, Richardson KS. Some fundamentals of physical organic chemistry. U: Mechanism and Theory in Organic Chemistry. Lowry TH, Richardson KS, New York, Harper & Row, 1987, str. 127-202.

Mayr H, Patz M. Scales of Nucleophilicity and Electrophilicity: A System for Ordering Polar Organic and Organometallic Reactions. *Angew Chem Int Ed Eng*, 1994, 33, 938-957.

Mayr H, Kempf B, Ofial AR.  $\pi$ -Nucleophilicity in Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions. *Acc Chem Res*, 2003, 36, 66-77.

Matić M, Jurić S, Denegri B, Kronja O. Solvolytic Reactivity of 2,4-Dinitrophenolates. *Eur J of Org Chem*, 2010, 31, 6019-6024.

Matić M, Jurić S, Denegri B, Kronja O. Effect of the Leaving Group and Solvent Combination on the LFER Reaction Constants. *Int J Mol Sci*, 2012a, 13, 2012-2024.

Matić M, Jurić S, Denegri B, Kronja O. Method for Estimating SN1 Rate Constants: Solvolytic Reactivity of Benzoates. *J Org Chem*, 2012b, 77, 8986-8998.

Matić M, Bebek N, Denegri B, Kronja O. Nucleofugality of Pentafluorophenolate in Various Solvents: Solvolytic Behavior of Phenolates. *Croat Chem Acta*, 2016, 89, 355-362.

Minegishi S, Kobayashi S, Mayr H. Solvent Nucleophilicity. *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 5174-5181.

Noyce DS, Joseph AV. The Synthesis and Solvolysis of 1-Phenylethyl Disubstituted Phosphinates. *J Org Chem*, 1972, 37, 2643-2647.

Pallikonda G, Santosh R, Ghosal S, Chakravarty M. BuLi-triggered phospho-Brook rearrangement: efficient synthesis of organophosphates from ketones and aldehydes. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56, 3796-3798.

Pine SH. Nukloofilne supstitucije na zasićenom ugljiku. U: Organska kemija. Pine SH, Zagreb, Školska knjiga, 1994, str. 316-347.

Reiner E, Radić Z, Simeon-Rudolf V. Mechanisms of organophosphate toxicity and detoxication with emphasis on studies in Croatia. *Arh Hg Rada Toksikol*, 2007, 58, 329-338.

Streidl N, Denegri B, Kronja O, Mayr H. A practical Guide for Estimating Rates of Heterolysis Reactions. *Acc Chem Res*, 2010, 43, 1537-1549.

## 7. SAŽETAK / SUMMARY

Konduktometrijskom metodom određene su brzine solvolize različito supstituiranih benzhidrilnih dietil-fosfata u 80%-tnom i 60%-tnom vodenom etanolu. Na temelju jednadžbe  $\log k(25\text{ }^{\circ}\text{C}) = s_f(N_f + E_f)$ , koja povezuje brzinu solvolize s parametrima koji karakteriziraju nukleofug i elektrofug, određene su  $N_f$  i  $s_f$  vrijednosti dietil-fosfata u 80%-tnom i 60%-tnom vodenom etanolu.  $N_f$  vrijednost definira se kao negativni odsječak na apscisi na korelacijskom pravcu ovisnosti  $\log k / E_f$  dok  $s_f$  vrijednost odgovara nagibu toga pravca. Dobivene vrijednosti iznose  $N_f / s_f = 1,45 / 0,94$  u 80%-tnom etanolu i  $N_f / s_f = 1,90 / 0,90$  u 60%-tnom etanolu.

Kao i kod drugih izlaznih skupina, tako je i kod dietil-fosfata primjećena veća reaktivnost u polarnijem 60%-tnom etanolu, dok su  $s_f$  vrijednosti vrlo slične u 60 i 80%-tnom etanolu što je u skladu s prethodno dobivenim rezultatima za reaktivnije karboksilate (npr. trifluor- i trikloracetat, heptafluorbutirat) kod kojih su korelacijski pravci  $\log k / E_f$  također bili gotovo paralelni.

S obzirom na postojeće prethodno određene  $N_f$  i  $s_f$  vrijednosti za različite nukleofuge u vodenim otopinama etanola, dietil-fosfat spada u izlazne skupine srednje reaktivnosti pri čemu mu je reaktivnost najbližnja reaktivnosti trifluoracetata,  $N_f / s_f = 1,42 / 0,82$ , u 80%-tnom etanolu.

A series of X,Y-substituted benzhydryl diethyl phosphates were subjected to solvolysis in 80% aq. ethanol and 60% aq. ethanol and the solvolysis rates were measured conductometrically. Based on the equation  $\log k(25\text{ }^\circ\text{C}) = s_f(N_f + E_f)$ , which connects solvolytic rate constant with nucleofuge-specific parameters and electrofuge-specific parameter, nucleofuge-specific parameters,  $N_f$  and  $s_f$ , were determined in 80% aq. ethanol and 60% aq. ethanol.  $N_f$  is defined as negative intercept on the abscissa of the  $\log k / E_f$  correlation line while  $s_f$  is the slope of this correlation line. The obtained values are  $N_f / s_f = 1,45 / 0,94$  in 80% aq. ethanol and  $N_f / s_f = 1,90 / 0,90$  in 60% aq. ethanol.

Like other leaving groups, diethyl phosphate shows higher reactivity in more polar solvent, 60% aq. ethanol while  $s_f$  values are very similar in 80% aq. ethanol and 60% aq. ethanol what is in line with more reactive earlier determined carboxylates (e.g. trifluoro- and trichloroacetate, heptafluorobutyrate).

With regard to other determined nucleofug-specific parameters in various ethanol/water mixtures, diethyl phosphate has intermediate reactivity. The values of  $N_f$  and  $s_f$  parameters are the most similar to trifluoroacetate in 60% aq. ethanol.

## 8. PRILOZI

**Tablica P1.** Konstante brzine solvolize 1-feniletilnih estera i halida u 80%-tnom etanolu pri temperaturi 75°C (Noyce i Virgilio, 1972)

$C_6H_5CH(CH_3)X$ X=	$k, s^{-1}$
CH <sub>3</sub> COO	$3,1 \times 10^{-9}$
p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COO	$1,2 \times 10^{-8}$
F	$2 \times 10^{-8}$
((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH) <sub>2</sub> POO	$2,3 \times 10^{-8}$
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> POO	$1,03 \times 10^{-6}$
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> )POO	$3,08 \times 10^{-6}$
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> POO	$8,32 \times 10^{-6}$
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (H)POO	$5,73 \times 10^{-5}$
(m-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> POO	$1,52 \times 10^{-3}$
Cl	$2,20 \times 10^{-3}$
CF <sub>3</sub> COO	$5,54 \times 10^{-3}$
O <sub>2</sub> NO	$1,59 \times 10^{-2}$
Br	$3,13 \times 10^{-2}$
I	$2 \times 10^{-1}$
2,4,6-(NO <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> O	1,2
tetra(1-feniletil)pirofosfat	2,0
CH <sub>3</sub> S(O) <sub>2</sub> O	$6,7 \times 10$
p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S(O) <sub>2</sub> O	$8,1 \times 10$
P-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S(O) <sub>2</sub> O	$9,7 \times 10^2$
CF <sub>3</sub> S(O) <sub>2</sub> O	$3,0 \times 10^5$

**Tablica P2.** Podaci korišteni za formiranje skale nukleofugalnosti – Slika 23.

80%-tni vodeni etanol		
izlazna skupina	$N_f (s_f)$	referenca
OTs (tosilat)	7,45 (0,80)	Streidl i sur., 2010
Br (bromid)	4,36 (0,95)	Streidl i sur., 2010
Cl (klorid)	3,24 (0,99)	Streidl i sur., 2010
HFB (hepatfluorbutirat)	1,80 (0,88)	Streidl i sur., 2020
DEP (dietilfosfat)	1,45 (0,94)	ovaj rad
TFA (trifluoracetat)	1,42 (0,82)	Streidl i sur., 2010
TCIA (trikloracetat)	1,70 (0,87)	Matić i sur., 2014
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCO <sub>2</sub>	0,31 (0,80)	Matić i sur., nepublicirani rezultati
DNP (2,4-dinitrofenolat)	0,22 (1,03)	Matić i sur., 2010
PFB (pentafluorbenzoat)	-0,68 (0,90)	Matić i sur., 2012b
PhOCO <sub>2</sub> (fenil-karbonat)	-0,74 (0,90)	Streidl i sur., 2010
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCO <sub>2</sub>	-0,80 (0,92)	Matić i sur., nepublicirani rezultati
PFPPh (pentafluorfenolat)	-0,97 (1,29)	Matić i sur., 2016
DNB (3,5-dinitrobenzoat)	-1,43 (0,98)	Streidl i sur., 2010
TFB (2,4,6-trifluorbenzoat)	-1,75 (0,98)	Matić i sur., 2012b
MeOCO <sub>2</sub> (metil-karbonat)	-1,96 (0,95)	Streidl i sur., 2010
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub>	-2,04 (0,99)	Matić i sur., nepublicirani rezultati
PNB (4-nitrobenzoat)	-2,78 (0,95)	Streidl i sur., 2010
<i>t</i> -BuOCO <sub>2</sub>	-3,12 (0,96)	Streidl i sur., 2010
AcO (acetat)	-3,61 (1,12)	Matić i sur., 2016
60%-tni vodeni etanol		
izlazna skupina	$N_f (s_f)$	referenca
HFB (hepatfluorbutirat)	2,30 (0,86)	Streidl i sur., 2020
TFA (trifluoracetat)	2,11 (0,82)	Streidl i sur., 2010
DEP (dietil-fosfat)	1,90 (0,90)	ovaj rad
TCIAc (trikloracetat)	1,70 (0,87)	Matić i sur., 2014
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCO <sub>2</sub>	1,05 (0,80)	Matić i sur., nepublicirani rezultati
<i>p</i> -CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCO <sub>2</sub>	0,82 (0,80)	Matić i sur., nepublicirani rezultati
<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCO <sub>2</sub>	0,00 (0,80)	Matić i sur., nepublicirani rezultati

$p\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{OCO}_2$	-0,08 (0,84)	Matić i sur., nepublicirani rezultati
DCIAc (dikloracetat)	-0,24 (0,85)	Matić i sur., 2014
PhOCO <sub>2</sub> (fenil-karbonat)	-0,40 (0,81)	Streidl i sur., 2010
$p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{OCO}_2$	-0,57 (0,82)	Matić i sur., nepublicirani rezultati
FAc (fluoracetat)	-1,47 (0,92)	Matić i sur., 2014
CH <sub>3</sub> OCO <sub>2</sub> (metil-karbonat)	-1,59 (0,89)	Streidl i sur., 2010
ClAc (kloracetat)	-1,75 (0,93)	Matić i sur., 2014
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub>	-1,80 (0,92)	Matić i sur., nepublicirani rezultati
<i>t</i> -BuOCO <sub>2</sub>	-2,91 (0,89)	Streidl i sur., 2010
HCO <sub>2</sub>	-2,13 (1,04)	Matić i sur., 2014
AcO (acetat)	-3,63 (1,00)	Matić i sur., 2014

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za organsku kemiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### NUKLEOFUGALNOST DIETIL-FOSFATA U VODENIM OTOPINAMA ETANOLA

**Lea Bister**

#### SAŽETAK

Konduktometrijskom metodom određene su brzine solvolize različito supstituiranih benzhidrilnih dietil-fosfata u 80%-tnom i 60%-tnom vodenom etanolu. Na temelju jednadžbe  $\log k(25\text{ }^{\circ}\text{C}) = s_f(N_f + E_f)$ , koja povezuje brzinu solvolize s parametrima koji karakteriziraju nukleofug i elektrofug, određene su  $N_f$  i  $s_f$  vrijednosti dietil-fosfata u 80%-tnom i 60%-tnom vodenom etanolu.  $N_f$  vrijednost definira se kao negativni odsječak na apscisi na korelacijskom pravcu ovisnosti  $\log k / E_f$  dok  $s_f$  vrijednost odgovara nagibu toga pravca. Dobivene vrijednosti iznose  $N_f / s_f = 1,45 / 0,94$  u 80%-tnom etanolu i  $N_f / s_f = 1,90 / 0,90$  u 60%-tnom etanolu.

Kao i kod drugih izlaznih skupina, tako je i kod dietil-fosfata primjećena veća reaktivnost u polarnijem 60%-tnom etanolu, dok su  $s_f$  vrijednosti vrlo slične u 60 i 80%-tnom etanolu što je u skladu s prethodno dobivenim rezultatima za reaktivnije karboksilate (npr. trifluor- i trikloracetat, heptafluorbutirat) kod kojih su korelacijski pravci  $\log k / E_f$  također bili gotovo paralelni.

S obzirom na postojeće prethodno određene  $N_f$  i  $s_f$  vrijednosti za različite nukleofuge u vodenim otopinama etanola, dietil-fosfat spada u izlazne skupine srednje reaktivnosti pri čemu mu je reaktivnost najbližnja reaktivnosti trifluoracetata,  $N_f / s_f = 1,42 / 0,82$ , u 80%-tnom etanolu.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 43 stranice, 23 grafička prikaza, 9 tablica i 27 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: dietil-fosfat, nukleofugalnost, solvoliza, konduktometrija

Mentor: **Doc. dr. sc. Mirela Matić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Doc. dr. sc. Mirela Matić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Doc. dr. sc. Bernard Denegri**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Doc. dr. sc. Jasna Jablan**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2017.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Organic Chemistry  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### NUCLEOFUGALITY OF DIETHYLPHOSPHATE IN AQUEOUS ETHANOL SOLVENTS

**Lea Bister**

#### SUMMARY

A series of X,Y-substituted benzhydryl diethyl phosphates were subjected to solvolysis in 80% aq. ethanol and 60% aq. ethanol and the solvolysis rates were measured conductometrically. Based on the equation  $\log k(25\text{ }^{\circ}\text{C}) = s_f(N_f + E_f)$ , which connects solvolytic rate constant with nucleofuge-specific parameters and electrofuge-specific parameter, nucleofuge-specific parameters,  $N_f$  and  $s_f$ , were determined in 80% aq. ethanol and 60% aq. ethanol.  $N_f$  is defined as negative intercept on the abscissa of the  $\log k / E_f$  correlation line while  $s_f$  is the slope of this correlation line. The obtained values are  $N_f / s_f = 1,45 / 0,94$  in 80% aq. ethanol and  $N_f / s_f = 1,90 / 0,90$  in 60% aq. ethanol.

Like other leaving groups, diethyl phosphate shows higher reactivity in more polar solvent, 60% aq. ethanol while  $s_f$  values are very similar in 80% aq. ethanol and 60% aq. ethanol what is in line with more reactive earlier determined carboxylates (e.g. trifluoro- and trichloroacetate, heptafluorobutyrate).

With regard to other determined nucleofuge-specific parameters in various ethanol/water mixtures, diethyl phosphate has intermediate reactivity. The values of  $N_f$  and  $s_f$  parameters are the most similar to trifluoroacetate in 60% aq. ethanol.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 43 pages, 23 figures, 9 tables and 27 references. Original is in Croatian language.

Keywords: diethyl-phosphate, nucleofugality, solvolysis, conductometry

Mentor: **Asst. Prof. Mirela Matić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Asst. Prof. Mirela Matić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Asst. Prof. Bernard Denegri, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Asst. Prof. Jasna Jablan, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2017.