Nukleofugalnost pentafluorfenolata u vodenim otopinama etanola i acetonitrila

Bebek, Nives

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:163:487934

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Nives Bebek

Nukleofugalnost pentafluorfenolata u vodenim otopinama etanola i acetonitrila

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

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

Prije svega, zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Mireli Matić, na prilici da se aktivno uključim u znanstvenoistraživački rad Zavoda za organsku kemiju, stručnom vodstvu, savjetima, uloženom vremenu, te svim strpljivo saslušanim pitanjima i pruženim odgovorima. Također, zahvaljujem svim ostalim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta na susretljivosti.

Posebna zahvala ide mome ocu i ostalim članovima obitelji, te Ivanu.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Nukleofilna supstitucija 1
1.2. Solvoliza 1
1.3. Nukleofugalnost i elektrofugalnost 1
1.4. Fenolati i fenoksi skupine 7
2. OBRAZLOŽENJE TEME 9
3. MATERIJALI I METODE 10
3.1. Reagensi i otapala 10
3.2. Priprava spojeva 10
3.2.1. 4-metoksibenzhidrol (A2) 11
3.2.2. 4,4' dimetoksibenzhidrol (B2) 12
3.2.3. 4-metoksi-4'-metilbenzhidrol (C2) 12
3.2.4. 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrol (D2) 13
3.2.5. 4,4'-dimetilbenzhidrol (E2) 13
3.2.6. 4,4'-dimetilbenzhidril bromid (E3) 14
3.2.7. 4-metoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (A3) 14
3.2.8. 4,4'-dimetoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (B3) 15
3.2.9. 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (C3) 15
3.2.10. 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (D3) 16
3.2.11. 4,4'-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-eter (E4) 16
3.3. Identifikacija spojeva 17
3.4. Kinetička mjerenja 17
4. REZULTATI I RASPRAVA 19
4.1. Rezultati 19
4.2. Rasprava 22
5. ZAKLJUČCI 24
6. LITERATURA 25
7. SAŽETAK/SUMMARY 28
8. PRILOZI 30
8.1. ^{1}H NMR spektar 4,4’-dimetilbenzhidrola 31

8.2. ^{13}C NMR spektar 4,4’-dimetilbenzhidrola 32
8.3. ^{1}H NMR spektar 4-metoksibenzhidrola 33
8.4. ^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzhidrola 34
8.5. ^{1}H NMR spektar 4-metoksi-4’-metilbenzhidrola 35
8.6. ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4’-metilbenzhidrola 36
8.7. ^{1}H NMR spektar 4-metoksi-4’-fenoksibenzhidrola 37
8.8. ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4’-fenoksibenzhidrola 38
8.9. ^{1}H NMR spektar 4,4’-dimetoksibenzhidrola 39
8.10. ^{13}C NMR spektar 4,4’-dimetoksibenzhidrola 40
8.11. ^{1}H NMR spektar 4,4’-dimetilbenzhidril bromida 41
8.12. ^{13}C NMR spektar 4,4’-dimetilbenzhidril bromida 42
8.13. ^{1}H NMR spektar 4,4’-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-etera 43
8.14. ^{13}C NMR spektar 4,4’-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-etera 44
8.15. ^{19}F NMR spektar 4,4’-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-etera 45
8.16. ^{1}H NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera 46
8.17. ^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera 47
8.18. ^{19}F NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera 48
8.19. ^{1}H NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-etera 49
8.20. ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-etera 50
8.21. ^{19}F NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-etera 51
8.22. ^{1}H NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera 52
8.23. ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4’-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera 53
8.24. ^{19}F NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera 54
8.25. ^{1}H NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera 55
8.26. ^{13}C NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera 56
8.27. ^{19}F NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera 57

Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card

1. UVOD

1.1. Nukleofilna supstitucija

Zamjena izlazne skupine vezane na alifatski ugljik nukleofilom, kao jedna od najvažnijih transformacija u organskoj kemiji, može se odvijati na principu dva različita mehanizma. U S_N2 reakciji, koja se odvija u jednom stupnju, brzina reakcije ovisi o koncentracijama polaznog spoja i nukleofila. Polarnost otapala ne utječe na brzinu S_N2 reakcije, a zbog steričkih su utjecaja najbrže reakcije na primarnom ugljikovom atomu. U S_N1 reakciji, koja se odvija u dva stupnja, heterolitička disocijacija je prvi supanj i kao najsporiji određuje brzinu reakcije. Brzina S_N1 reakcije ovisi o koncentraciji polaznog spoja, a karbokation na koji se nukleofil adira nastaje u sporijem stupnju. Stoga nukleofil ne utječe na brzinu S_N1 reakcije. Reakcija se odvija S_N1 mehanizmom ukoliko je nastajanje karbokationa povoljno, odnosno kada je ugljikov atom na kojemu se supstitucija odvija tercijaran ili vezan na elektron-donirajuću skupinu. Kiseli i neutralni uvjeti pogoduju S_N1 reakciji, a prikladnija su polarna otapala, jer je nastajanje karbokationa stupanj koji određuje brzinu reakcije (Pine, 1994).

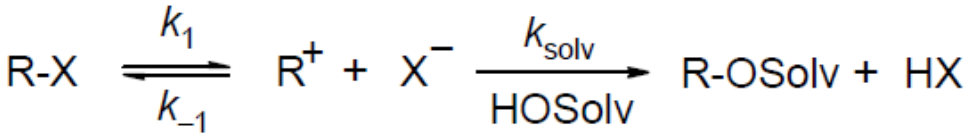
1.2. Solvoliza

Kada pri nukleofilnoj supstituciji otapalo ima ulogu nukleofila, govorimo o solvolizi (Clayden i sur., 2012). S obzirom da u takvoj reakciji nije prisutan jaki nukleofil, najčešće se radi o S_N1 mehanizmu reakcije i kinetici prvog reda. Reakcija se odvija u dva ili više koraka uz nastanak karbokationskog intermedijera. Ukoliko je riječ o primarnom ugljikovom atomu, izgledno je da će doći do S_N2 reakcije. S obzirom da je otapalo u velikom suvišku, uzima se da je koncentracija otapala konstantna, pa govorimo o kinetici pseudoprvog reda. Solvolize u kojima je prisutan sekundarni ugljikov atom bit će S_N1 ili S_N2 reakcije, ovisno o strukturi supstrata i osobinama otapala (Pine, 1994).

1.3. Nukleofugalnost i elektrofugalnost

Nukleofugalnost i elektrofugalnost moguće je objasniti uz pomoć pojmova nukleofilnost i elektrofilnost, te Lewisovih definicija kiselina i baza (Denegri i sur., 2006). Negativno nabijeni nukleofil privlači pozitivno nabijeni elektrofil te u reakciji s njim donira

dva svoja vezna elektrona. Sukladno tome, izlazne se skupine dijele na elektrofuge i nukleofuge (McNaught i sur., 1997). Nukleofil se ponaša kao donor elektrona, dok nukleofug kao izlazna skupina prima i odnosi elektronski par (Slika 1), pa iz toga proizlazi da će dobar nukleofug biti slab nukleofil. Nukleofuzi mogu biti negativno nabijeni ili neutralni, dok je elektrofug kao izlazna skupina pozitivno nabijen.



Slika 1. Pojednostavljena shema solvolize (Streidl, 2010)

U S_N2 reakciji, nova veza između nukleofila i ugljikovog atoma nastaje simultano s pucanjem veze ugljika i izlazne skupine. S_N1 reakcija odvija se stupnjevito: u prvom koraku, koji određuje brzinu reakcije, supstrat se ionizira uz nastajanje aniona i karbokationa. Karbokation tada brzo reagira s molekulom otapala, pa je u takvoj reakciji konduktometrijskim ili titrimetrijskim praćenjem nastanka konjugirane kiseline izlazne skupine HX (Slika 1) moguće odrediti konstantu brzine solvolize (Streidl, 2010).

S obzirom da nukleofugalnost ne ovisi samo o tome radi li se o S_N1 ili S_N2 mehanizmu reakcije, već i o prirodi otapala i supstrata, jasno je da opća ljestvica nukleofugalnosti ne može postojati. Primjerice, fluor je slabiji nukleofug od drugih halogenida u protičnim otapalima iz razloga što nukleofugalnost ovisi o prirodi otapala zbog različitih energija solvatacije izlaznih skupina (Nolte i sur., 2012). Benzhidrilni bromidi u etanolu solvoliziraju otprilike 30 puta brže od benzhidrilnih klorida, dok u trifluoretanolu bromidi i kloridi imaju podjednake reaktivnosti, a utjecaj prirode otapala još je izraženiji kada se uspoređuju anionska i neutralna izlazna skupina (Denegri i sur., 2006). U S_N1 tipu solvolize, velike izlazne skupine, poput primjerice tosilata, odvajaju se velikom brzinom od razgranatih supstrata zbog steričkih repulzija u osnovnom stanju (Brown i Fletcher, 1949).

Konduktometrijski ili titrimetrijski nije moguće odrediti konstante brzine solvolize veće od 10^{-2} s^{-1}. Konstante brzine takvih brzih solvoliza moguće je odrediti pomoću *stopped flow*-a (do 10^5 s^{-1}). Što se tiče sporih reakcija, konduktometrijski je moguće odrediti konstante brzine reda veličine 10^{-5} s^{-1}, a uz ekstrapolacije i do 10^{-6} s^{-1}.

Noyceova ljestvica nukleofugalnosti zasniva se na konstantama brzine solvolize 1-feniletilnih estera i halogenida u vodenom etanolu pri 75 ˚C i obuhvaća reaktivnosti opsega

šest redova veličine (Noyce i Virgilio, 1972). Noyce je proširio svoju ljestvicu reaktivnosti do 14 redova veličine tako što je uključio u ispitivanje i supstituirane 1-feniletilne derivate. Dio konstanti dobiven je ekstrapolacijom pomoću Grunwald-Winsteinove jednadžbe (LFER, prema eng. *linear free energy relationship*) (1) uz poštivanje pretpostavke konstantnih omjera reaktivnosti. Glavni nedostatak ove ljestvice jest taj da solvatacijski efekti nisu uzeti u obzir, s obzirom da su solvolitičke konstante brzine određene samo u 80%-tnom etanolu. Osim toga, isti referentni elektrofug u svim supstratima ograničava reakcijsko područje, pa je mali broj izlaznih skupina čije je reaktivnosti moguće uspoređivati.

$$\log \frac{k_{\mathrm{x,sol}}}{k_{\mathrm{x,80\%\ EtOH}}} = mY \tag{1}$$

U Grunwald-Winsteinovoj jednadžbi, $k_{\mathrm{x,sol}}$ predstavlja ispitivanu konstantu brzine solvolize, $k_{\mathrm{x,80\%\ EtOH}}$ označava konstantu brzine solvolize u 80%-tnom vodenom etanolu, Y je kvantitativna mjera ionizirajuće sposobnosti otapala (definirana kao razlika log k za *t*-butil-klorid u 80%-tnom etanolu i ispitivanom otapalu), dok je m vrijednost karakteristična za supstrat, a opisuje utjecaj promjene otapala na konstantu brzine (m = 1 za *t*-butil-klorid). Konstanta brzine solvolize *t*-butil-klorida gotovo je neovisna o temperaturi. (Grunwald i Winstein, 1948; Streidl i sur., 2010).

Mayrova jednadžba (2), izvedenica Grunwald-Winsteinove jednadžbe omogućila je stvaranje najopsežnijih danas postojećih ljestvica nukleofilnosti i elektrofilnosti:

$$\log k(20\ ^{\circ}\mathrm{C}) = s(N + E). \tag{2}$$

Parametri N i s, karakteristični za nukleofil i ovisni o otapalu, a dobiveni iz brzine reakcije određenog nukleofila s elektrofilom kojeg karakterizira elektrofilnost E, mogu biti iskorišteni za predviđanje brzine reakcija u kojima sudjeluju različiti karbokationi.

Jednadžba (3) analogna je jednadžbi (2), a odnosi se na reakcije heterolize:

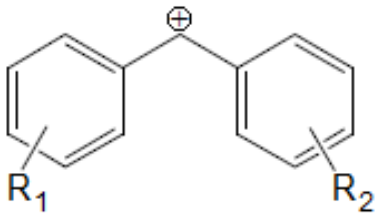
$$\log k(25\ ^{\circ}\mathrm{C}) = s_{\mathrm{f}}(N_{\mathrm{f}} + E_{\mathrm{f}}), \tag{3}$$

gdje je k solvolitička konstanta brzine (s^{-1}), E_{f} parametar koji opisuje reaktivnost kationskog dijela supstrata – elektrofuga, a N_{f} i s_{f} opisuju reaktivnost izlazne skupine. Kao kod jednadžbe (2), analognim pristupom i ovdje je moguće predvidjeti konstante brzine reakcija supstrata različitih reaktivnosti. Kako promjena otapala različito utječe na reaktivnost različitih izlaznih

skupina, parametri N_f i s_f definirani su za kombinaciju izlazne skupine i otapala (Streidl i sur., 2010). Parametar E_f neovisna je varijabla koja se odnosi na sposobnost karbokationa, nastalog u S_N1 heterolitičkoj reakciji, da napusti supstrat. Ako promatramo jednadžbu (3) kao linearnu funkciju log *k* u ovisnosti o parametru E_f, N_f možemo odrediti kao negativni odsječak na osi x, dok je vrijednost parametra s_f jednaka nagibu pravca.

Na jednadžbi (3) temelje se do danas najopsežnije postojeće ljestvice nukleofugalnosti i elektrofugalnosti. Takvim pristupom razdvojeni su doprinosi nukleofuga i elektrofuga solvolitičkoj reaktivnosti. Ljestvica, u kojoj su reaktivnosti izlaznih skupina definirane za kombinacije izlaznih skupina i otapala, sadrži brojne podatke o određenim nukleofugalnostima strukturno različitih izlaznih skupina, a među njima su neki karbonati (Denegri i Kronja, 2007), karboksilati (Denegri i Kronja, 2010; Denegri i sur., 2014; Matić i sur., 2014a; Matić i sur., 2014b), sulfonati (Jurić i sur., 2011; Streidl i sur., 2010), benzoati (Matić i sur., 2012a; Matić i sur. 2012c), fenolati (Matić i sur., 2010) i druge.

Korištenjem visokostabiliziranih benzhidrilnih karbokationa (Slika 2) kao elektrofuga za karakterizaciju slabih nukleofuga, odnosno slabije stabiliziranih benzhidrilnih kationa za karakterizaciju jakih nukleofuga, moguće je kvantitativno usporediti različito reaktivne nukleofuge, od slabo reaktivnih poput malonata, do vrlo reaktivnih kao što je primjerice tosilat (Denegri i sur, 2014; Denegri i sur., 2006). Različitim supstituentima na aromatskim jezgrama benzhidrilnog iona u *meta*- i *para*- položaju moguće je utjecati na njegovu stabilizaciju, a da se pritom ne mijenjaju sterički uvjeti oko reakcijskog centra, koji bi mogli imati utjecaj na reaktivnost supstrata ili izlazne skupine.



Slika 2. Benzhidrilni karbokation

Ljestvica elektrofugalnosti fiksirana je na način da je za 4,4'-dimetoksibenzhidrilni elektrofug (R_1 = R_2 = 4-OCH_3) odabrana vrijednost E_f = 0 (Tablica 1), a za s_f parametar nukleofugalnosti kloridne izlazne skupine u 100%-tnom etanolu uzet je s_f = 1 (Streidl i sur., 2010).

Tablica 1. Neki od parametara elektrofugalnosti (E_f) *para*- i *meta*-supstituiranih benzhidrilnih derivata (Streidl i sur., 2010)

R_1	R_2	E_f
4-$N(Me)_2$	4-$N(Me)_2$	4,84
4-N(Ph)(Me)	4-N(Ph)(Me)	3,46
4-$N(Et)_2O$	4-$N(Et)_2O$	3,03
4-$N(Me)_2$	-H	2,38
4-$N(Ph)_2$	4-$N(Ph)_2$	1,78
4-OMe	**4-OMe**	**0,00**
4-OMe	4-OPh	−0,86
4-OMe	4-Me	−1,32
4-OMe	-H	−2,09
4-Me	4-Me	−3,44
4-OPh	-H	−3,52
4-Me	-H	−4,63
4-OPh	4-NO_2	−5,60
4-F	-H	−5,72
3-Me	-H	−5,73
4-H	-H	−6,03
4-Cl	-H	−6,44
4-Br	-H	−6,62
4-Cl	4-Cl	−6,91
3-F	-H	−7,53
3-Cl	-H	−7,69
4-NO_2	-H	−9,20
3-Cl	3-Cl	−9,55

Tablica 2. Neki od parametara nukleofugalnosti N_f i s_f za različite kombinacije izlazne skupine i otapala (Streidl i sur, 2010; Denegri i Kronja, 2009; Matić i sur., 2014b; Matić i sur. 2012c; Denegri i Kronja, 2007; Matić i sur., 2010)

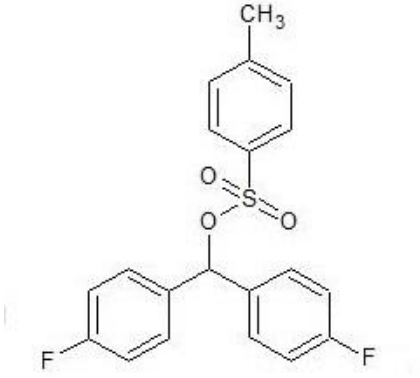
izlazna skupina	otapalo[a]	N_f[b]	s_f[b]
klorid	TFE	5,54	0,85
tosilat	TFE	9,73	0,94
fluoracetat	90E10V	−1,94±0,06	1,04±0,02
	80E20V	−1,72±0,01	1,00±0,01
	70E30V	−1,59±0,06	0,96±0,02

trifluoracetat	80E20V	1,58±0,09	0,85±0,02
	70E30V	1,87±0,07	0,84±0,02
	60E40V	2,20±0,22	0,83±0,06
kloracetat	90E10V	−2,27±0,11	1,01±0,03
	80E20V	−1,95±0,04	1,01±0,01
	70E30V	−1,84±0,07	0,97±0,02
dikloracetat	90E10V	−0,79±0,02	0,97±0,01
	80E20V	−0,59±0,04	0,91±0,01
	70E30V	−0,37±0,04	0,90±0,01
trikloracetat	90E10V	0,84±0,04	0,90±0,01
	80E20V	1,21±0,02	0,90±0,01
	70E30V	1,46±0,02	0,89±0,01
3,5-dinitrobenzoat	80AN20V	−2,31±0,02	0,98±0,01
	60AN40V	−2,16±0,10	0,90±0,03
	60A40V	−2,20±0,18	0,90±0,05
2,4,6-trifluorbenzoat	80AN20V	−2,36±0,10	1,00±0,03
	60AN40V	−2,05±0,03	0,95±0,01
	60A40V	−2,30±0,07	0,97±0,02
pentafluorbenzoat	80AN20V	−1,43±0,07	0,91±0,02
	60AN40V	−1,12±0,03	0,87±0,01
	60A40V	−1,15±0,07	0,92±0,02
fenilkarbonat	100M	−1,05±0,13	0,88±0,04
	90M10V	−0,70±0,12	0,83±0,03
	80M20V	−0,41±0,14	0,79±0,03
metilkarbonat	100M	−1,99±0,02	1,02±0,01
	90M10V	−1,66±0,05	0,98±0,02
	80M20V	−1,43±0,08	0,95±0,03
	100E	−2,22±0,11	1,15±0,04
	90E10V	−2,01±0,06	1,04±0,02
2,4-dinitrofenolat	100M	−0,22±0,07	1,03±0,02
	90M10V	0,04±0,17	0,97±0,05
	100E	−0,75±0,04	1,06±0,01
	90E10V	−0,18±0,04	1,02±0,01
	80E20V	0,22±0,09	1,03±0,02
	90A10V	−0,85±0,06	1,16±0,02
	60A40V	−0,14±0,05	0,98±0,01

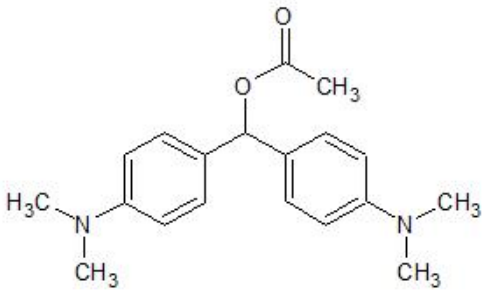
[a] navedeni udjeli otapala su volumni (25˚C): A = aceton, AN = acetonitril, E = etanol, M = metanol, TFE = 2,2,2-trifluoretanol, V = voda

[b] navedene pogreške odnose se na standardnu devijaciju

Sintezom supstrata koji su kombinacija jakog nukleofuga i slabog elektrofuga (Slika 3), slabog nukleofuga i jakog elektrofuga (Slika 4), odnosno srednje jakih nukleofuga i elektrofuga, moguće je mjeriti brzinu solvolize pri 25˚C, a pomoću različitih referentnih elektrofuga i odrediti nukleofugalnost za izlazne skupine značajno različitih reaktivnosti.



Slika 3. Primjer supstrata: jak nukleofug – slab elektrofug (Streidl, 2010)



Slika 4. Primjer supstrata: slab nukleofug – jak elektrofug (Streidl, 2010)

U ljestvicu nukleofugalnosti (Slika 5) uvršteno je i više od 100 vrijednosti dobivenih pomoću kvantno-kemijskog računa na temelju opažene korelacije izmjerenih i izračunatih podataka (Denegri i sur., 2014; Matić i sur., 2014a; Matić i sur., 2012a).

Praktična primjena ljestvica nukleofugalnosti i elektrofugalnosti je procjena trajanja solvolize različitih supstrata u raznim otapalima. Primjerice, prilikom pročišćavanja sintetiziranih spojeva ili izolacije bioaktivnih tvari iz prirodnih materijala, poznavanjem ovih podataka moguće je u startu eliminirati upotrebu otapala u kojima se spoj raspada u vremenu kraćem od trajanja samog postupka obrade (prekristalizacija, kromatografija, ekstrakcija i sl.), čime se postižu značajne uštede materijala i vremena. S druge strane, ljestvice elektrofugalnosti i nukleofugalnosti mogu biti korisne u razjašnjavanju mehanizama reakcija.

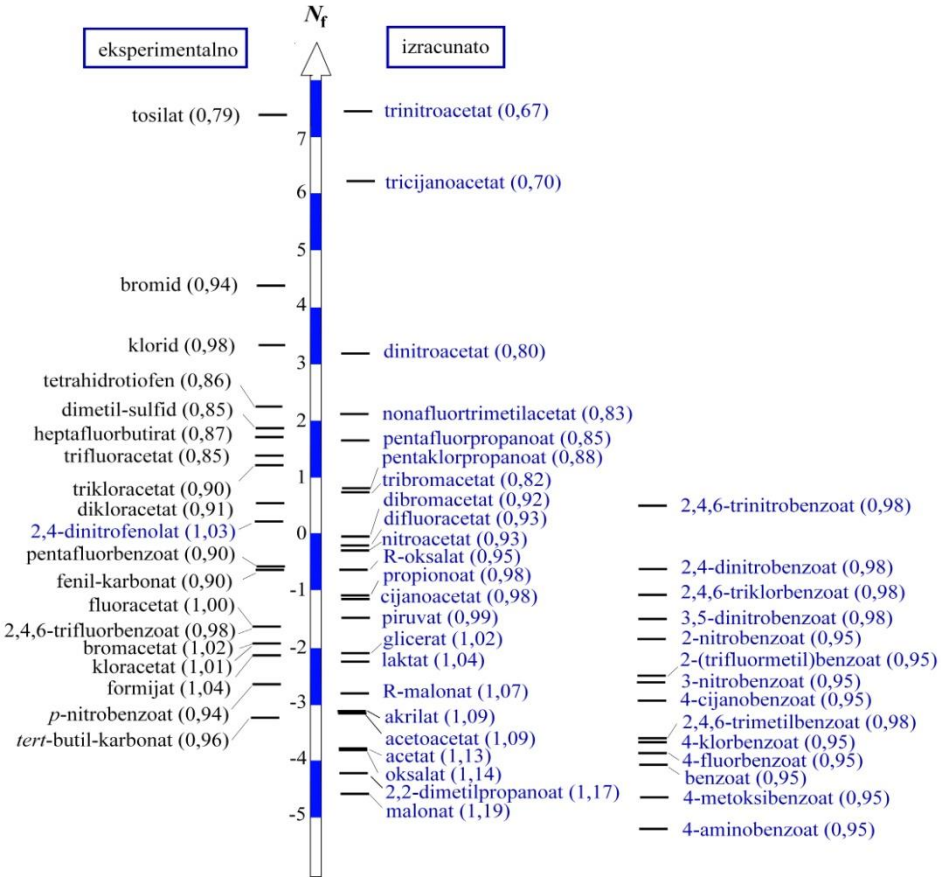
1.4. Fenolati i fenoksi skupine

U odnosu na ranije ispitane izlazne skupine, fenolati (do sada ispitani dinitrofenolati i ovdje ispitivani pentafluorfenolati - PFP) imaju drugačiji tip stabilizacije nastajućeg negativnog naboja u prijelaznom stanju, odnosno anionu. Solvolizom benzhidrilnih aromatskih etera S_N1 mehanizmom dolazi do heterolitičkog cijepanja veze između α-C atoma

i atoma kisika, pri čemu u sporom stupnju nastaju benzhidrilni kation i fenolatni anion. Kod fenolatne izlazne skupine, negativni se naboj s atoma kisika kao reakcijskog centra rezonantno delokalizira u benzenski prsten.

Fenol i njegovi derivati, kao i strukture s fenoksi skupinom u obliku soli (natrijev fenoksid), etera (fenoksietanol), halogeniranih bisfenila (triklosan) i drugih, poznati su antimikrobni agensi koji se već dugo koriste kao konzervansi, antiseptici i dezinficijensi, te su prisutni u brojnim registriranim pripravcima na tržištu.

Halogenirane fenoksi skupine, osim što ih nalazimo u strukturi nekih antimikrobika, sastavni su dio struktura poznatih herbicida kao što su MCPA ili 2,4,5-T, koji sadrže klorirane fenoksi skupine. Pentafluorfenol i njegovi esteri imaju primjenu u sintezi peptida (Kisfaludy i sur., 1970). Pentafluorfenoksi skupine nalaze se u strukturi reagensa za derivatizaciju u kromatografskoj analizi (Nollet i Gelder, 2013) ili organometalnih spojeva kao aktivatora polimerizacije (Sauter i sur., 2016).



Slika 5. Usporedni prikaz računski dobivenih nukleofugalnosti karboksilata (desno) i eksperimentalno određenih nukleofugalnosti nekih izlaznih skupina (lijevo) u 80%-tnom etanolu (Matić, 2013)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Svrha mjerenja konstanti brzine solvolize jest procjena solvolitičkih reaktivnosti supstrata u odgovarajućim otapalima, odnosno procjena duljine trajanja solvolitičkih reakcija supstrata sastavljenih iz različitih kombinacija nukleofuga i elektrofuga. Dobiveni su podaci, sadržani u ljestvicama nukleofugalnosti i elektrofugalnosti, praktično iskoristivi - primjerice, odabir adekvatnog otapala ili eliminacija onih otapala koja će prebrzo dovesti do raspada spoja prilikom obrade.

Proširenje ljestvica nukleofugalnosti podacima za pentafluorfenolat, uz ranije dodane vrijednosti za 2,4-dinitrofenolate, omogućava daljnje istraživanje strukturnih i solvatacijskih utjecaja vezanih za fenolate.

Osim određivanja vrijednosti nukleofugalnosti za pentafluorfenolat, u radu su opisani i postupci sinteze pet eterskih supstrata, čije je konstante brzine solvolize bilo potrebno odrediti.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Reagensi i otapala

Za sintezu spojeva korištene su komercijalno dostupne kemikalije najvećeg stupnja čistoće – za sintezu ili *p.a*., te nisu dodatno pročišćavane: ketoni (Aldrich i Alfa Aesar), natrijev borhidrid (Merck), magnezij (Fluka), elementarni jod (Riedel de Haën), *p*-anisaldehid (Sigma), bromtoluen (Aldrich), bromdifenileter (Alfa Aesar), kalij (Aldrich), heksafluorbenzen (Alfa Aesar), pentafluorfenol (Acros), acetilbromid (Aldrich), natrijev hidrogenkarbonat (Merck), cezijev karbonat (Aldrich) i tetrabutilamonijev jodid - TBAI (Aldrich).

Korišten je bezvodni dietil-eter (J. T. Baker), koji je destiliran i sušen iznad natrija. Ostala otapala, tetrahidrofuran (Carlo Erba), metanol (Alfa Aesar) i diklormetan (Fischer chemical), korištena su bez dodatnog pročišćavanja.

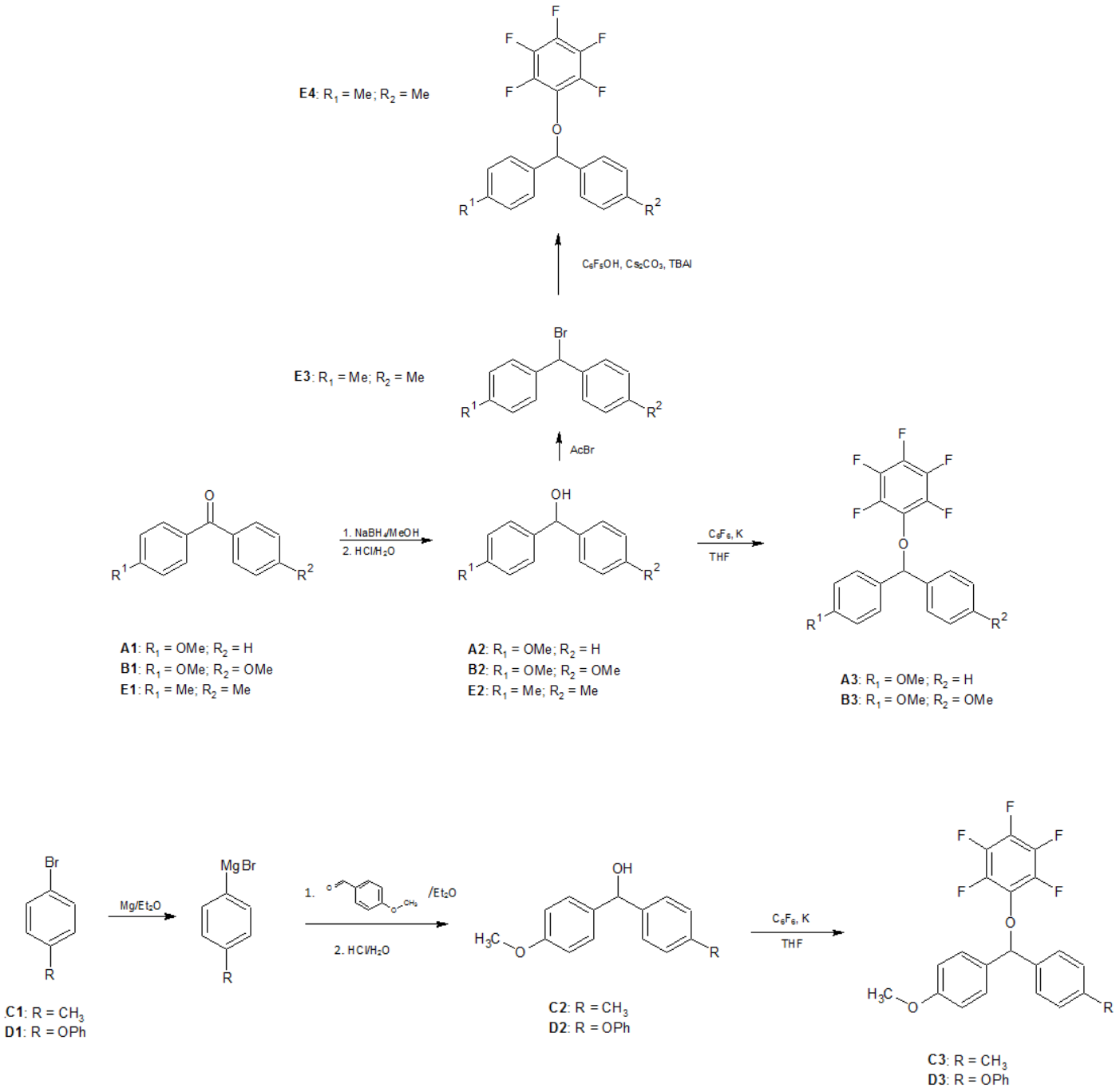
3.2. Priprava spojeva

Četiri etera dobivena su Williamsonovom reakcijom benzhidrilnih alkohola i heksafluorbenzena, uz dodatak kalija. 4,4'-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-eter, koji sadrži najmanje stabilni elektrofug među ovdje korištenim, dobiven je iz pripadajućeg benzhidrilnog bromida uz dodatak pentafluorfenola, cezijevog karbonata, te TBAI.

Benzhidrilni alkoholi 4-metoksibenzhidrol, 4,4'-dimetoksibenzhdrol i 4,4'-dimetilbenzhidrol dobiveni su direktnom redukcijom odgovarajućeg benzofenona uz $NaBH_4$, dok su 4-metoksi-4'-metilbenzhidrol i 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrol dobiveni Grignardovom reakcijom iz supstituiranog benzaldehida i odgovarajućeg aril-halogenida.

4,4'-dimetilbenzhidril-bromid dobiven je reakcijom pripadajućeg alkohola i acetil-bromida.

Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), pri čemu su korištene aluminijske pločice sa silikagelom (Merck). Detekcija je izvršena vizualno pomoću para elementarnog joda.



Slika 6**. Reakcijska shema**

3.2.1. 4-metoksibenzhidrol (A2)

U okrugloj tikvici odvaže se 3,0 g 4-metoksibenzofenona (A1; 14,1 mmol) u 100 mL metanola i stavi na magnetsku miješalicu. U dva navrata se uz miješanje doda 1,6 g $NaBH_4$ (42,3 mmol). Smjesa se ostavi miješati 1 h, a potom doda 200 mL vode. Tijek redukcije prati

se tankoslojnom kromatografijom. Nastali se kompleks hidrolizira razrijeđenom klorovodičnom kiselinom (5-10%), pazeći pritom da pH otopine ne prijeđe iz neutralnog u kiselo područje. Provjera pH vrši se pomoću univerzalnog indikatorskog papira. Nastali produkt izolira se postupkom ekstrakcije tri puta s po 30 mL diklormetana (DKM), a dobivene organske frakcije sjedine. Potom se doda sredstvo za sušenje (Na_2SO_4). Organsko otapalo ukloni se na vakuumskom uparivaču. Dobiveno je 2,54 g bijelih kristalića 4-metoksibenzhidrola (11,9 mmol). Iskorištenje reakcije je 84,4%.

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 2,45 (s; 1H; $Ar_2CHO\underline{H}$); 3,74 (s; 3H; Ar-OCH_3); 5,73 (s; 1H; $Ar_2C\underline{H}OH$); 6,83 (d; 2H; *J* = 8,4 Hz; ArH); 7,22-7,32 (m; 7H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 55,6 (Ar-OCH_3); 76,1 (Ar_2CHOH); 114,3; 126,8; 128, 3; 128,7; 136,8; 144,5; 159,4 (Ar).

3.2.2. 4,4'-dimetoksibenzhidrol (B2)

Redukcija 4,4'-dimetoksibenzofenona (B1) (3,0 g; 12,3 mmol), provedena je na jednak način kao redukcija 4-metoksibenzofenona uz 1,6 g $NaBH_4$ (42,3 mmol). Dobiveno je 2,34 g bijelih kristalića 4,4'dimetoksibenzhidrola (9,6 mmol, 78,0%).

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 2,36 (s; 1H; $Ar_2CHO\underline{H}$); 3,76 (s; 6H; Ar-OCH_3); 5,72 (s; 1H; $Ar_2C\underline{H}OH$); 6,84 (d; 4H; *J* = 8,5 Hz; ArH); 7,25 (d; 4H; *J* = 8,5 Hz; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 55,6 (Ar-OCH_3); 75,7 (Ar_2CHOH); 114,2; 128,1; 136,8; 159,3 (Ar).

3.2.3. 4-metoksi-4'-metilbenzhidrol (C2)

Magneziju (1,5 g; 61,7 mmol) se doda nekoliko kristalića joda te se nakon nekoliko minuta započne s polaganim dokapavanjem otopine 4-bromtoluena (C1; 8 g; 46,8 mmol) u dietil-eteru. Reakcija je egzotermna, pa se provodi uz povratno hladilo, ali je njen početak potrebno potaknuti zagrijavanjem. Smjesa se miješa 90 minuta. U nastali Grignardov reagens potom se polagano dokapava prethodno pripravljena otopina 4-metoksibenzaldehida (4,5 g; 33,1 mmol) u dietil-eteru (30 mL). Smjesa se ostavi miješati preko noći. Nakon toga se postepeno dodaje voda (30 mL), pri čemu nastaje bijeli talog. Smjesi se zatim dodaje razrijeđena klorovodična kiselina (5-10%) dok indikatorski papir ne pokaže neutralno

područje. Smjesa se prelije u lijevak za odjeljivanje i ekstrahira tri puta s po 20 mL vode. Sakupljene se organske frakcije suše iznad bezvodnog Na_2SO_4, a dietil-eter ukloni uparavanjem na vakuumskom uparivaču. Nakon uparavanja, dobiveno svijetložuto ulje prekristalizira se smjesom petroleter:dietil-eter (4:1), čime je dobiveno 4,97 g bijelih kristalića 4-metoksi-4'-metilbenzhidrola (21,8 mmol; 65,8%).

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 2,21 (s; 1H; $Ar_2CHO\underline{H}$); 2,32 (s; 3H; Ar-CH_3); 3,77 (s; 3H; Ar-OCH_3); 5,75 (s; 1H; $Ar_2C\underline{H}OH$); 6,85 (d; 2H; *J* = 8,8 Hz; ArH); 7,13 (d; 2H; *J* = 7,8 Hz; ArH); 7,22-7,28 (m; 4H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 21,4 (Ar-CH_3); 55,6 (Ar-OCH_3); 76,0 (Ar_2CHOH); 114,2; 126,7; 128,1; 129,4; 136,8; 137,4; 141,7; 159,4 (Ar).

3.2.4. 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrol (D2)

Alkohol 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrol (D2) pripravljen je jednakim postupkom kao i alkohol C2, pri čemu je uz magnezij (1,3 g; 53,5 mmol) korišten 4-bromdifenil-eter (8,6 g; 34,5 mmol) i 4-metoksibenzaldehid (3,3 g; 24,2 mmol). Nakon prekristalizacije, dobiveno je 2,78 g kristalića 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrola (9,1 mmol, 37,8%).

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 2,33 (s; 1H; $Ar_2CHO\underline{H}$); 3,77 (s; 3H; Ar-OCH_3); 5,75 (s; 1H; $Ar_2C\underline{H}OH$); 6,86 (d; 2H; *J* = 8,7 Hz; ArH); 6,93-6,99 (m; 4H; ArH); 7,08 (t; 1H; *J* = 14,2 Hz; ArH); 7,26-7,33 (m; 6H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 55,6 (Ar-OCH_3); 75,8 (Ar_2CHOH); 114,3; 119,1; 119,3; 123,6; 128,2; 128,3; 130,1; 136,6; 139,4; 157,0; 157,6; 159,5 (Ar).

3.2.5. 4,4'-dimetilbenzhidrol (E2)

Alkohol je pripravljen redukcijom na jednak način kao i 4,4′-dimetoksibenzhidrol. Iz 4,4′-dimetilbenzofenona (5,0 g; 23,8 mmol) nakon uparavanja diklormetana dobiven je bezbojan uljast produkt koji nakon kratkog vremena kristalizira dajući bijeli produkt (4,20 g; 83,2 %).

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 2,26 (s; 1H; $Ar_2CHO\underline{H}$); 2,31 (s; 6H; Ar-CH_3); 5,73 (s; 1H; $Ar_2C\underline{H}OH$); 7,12 (d; 4H; *J* = 7,7 Hz; ArH); 7,23 (d; 4H; *J* = 7,7 Hz; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 20,9 (Ar-CH_3); 75,8 (Ar_2CHOH); 126,3; 129,0; 137,0; 141,0 (Ar).

3.2.6. 4,4'-dimetilbenzhidril bromid (E3)

Pomiješaju se 4,4'-dimetilbenzhidrol (1,0 g; 4,7 mmol) i acetil bromid (5,79 g; 47,1 mmol) te se smjesa refluksira 15 minuta. Nakon toga, smjesi se doda dietil-eter (15 ml) i ekstrahira uz $NaHCO_3$ (3 × 15 ml), te potom ispire s destiliranom vodom (3 × 15 ml). Nakon sušenja iznad natrijeva sulfata slijedi uparavanje otapala, prilikom čega je dobiveno 0,98 g svijetložutog ulja koje prelazi u bijele kristale (3,6 mmol; 75,4%).

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 2,30 (s; 6H; Ar-CH_3); 6,24 (s; 1H; Ar_2CHBr); 7,10 (d; 4H; *J* = 8,1 Hz; ArH); 7,32 (d; 4H; *J* = 8,0 Hz; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 21,2 (Ar-CH_3); 55,9 (Ar_2CHBr); 128,4; 129,3; 138,0; 138,4 (Ar).

3.2.7. 4-metoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (A3)

Heksafluorbenzen (HFB; 0,8 g; 4,3 mmol) otopi se u suhom tetrahidrofuranu (THF; 20 mL) i doda se komadić kalija (0,2 g; 5,1 mmol). Smjesa se kratko zagrijava uz miješanje na magnetskoj miješalici u atmosferi argona, a potom se smjesi dokapa 4-metoksibenzhidrol (0,92 g; 4,3 mmol) otopljen u THF-u uz nastavak zagrijavanja i miješanja, sve dok se ne prestanu razvijati mjehurići. Višak kalija se ukloni filtracijom. Smjesi se doda 20 mL dietil-etera, te se reakcijska smjesa tri puta ispire vodom. Nakon sušenja iznad bezvodnog natrijevog sulfata, THF se uklanja na vakuumskom uparivaču. Dobiveno je svijetložuto ulje, kojem je dodan heksan. U smjesi je nakon stajanja u hladnjaku iskristalizirao eter A3. Dobiveno je 0,72 g svijetložutog uljastog produkta (1,9 mmol; 44,0%).

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 3,74 (s; 3H; Ar-OCH_3); 6,30 (s; 1H; Ar_2CH); 6,81 (d; 2H; *J* = 8,8 Hz; ArH); 7,26–7,41 (m; 7H; ArH).

^{13}C NMR (150 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 52,4 ($ArOCH_3$); 84,1 (Ar_2CH); 111,0; 124,2; 125,5; 125,7; 126,1; 128,6; 137,0; 140,9; 157,0 (Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = −157,3 (d; 2F; J_{FF} = 21,2 Hz; F_5Ar); −165,9 (t; 1F; J_{FF} = 41,8 Hz; F_5Ar); −166,7 (t, 2F; J_{FF} = 45,4 Hz; F_5Ar).

3.2.8. 4,4'-dimetoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (B3)

4,4'-dimetoksibenzhidrol (0,8 g; 3,3 mmol) otopi se u THF-u (20 ml), doda komadić kalija (0,2 g; 5,1 mmol) te se smjesa stavi na magnetsku miješalicu uz zagrijavanje u atmosferi argona. Nakon 15 minuta, dodaje se heksafluorbenzen (0,61 g; 3,3 mmol) pomiješan s THF-om (15 ml). Smjesa se ostavi 50 minuta ili do prestanka nastajanja mjehurića uz zagrijavanje i miješanje. Preostali kalij se ukloni filtracijom. Zbog miješanja tetrahidrofurana i vode, smjesi se dodaje malo benzena, a potom dvaput ispire s vodom. Nakon sušenja iznad bezvodnog natrijeva sulfata, te uparavanja otapala, dobivenom svijetložutom ulju dodaje se heksan, te ostavi preko noći u hladnjaku. Dobiveno je 0,76 g svijetložutog ulja. (1,9 mmol; 56,1 %).

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 3,79 (s; 6H; Ar-OCH_3); 6,29 (s; 1H; Ar_2CH); 6,86 (d; 2H; *J* = 8,8 Hz; ArH); 7,32 (d; 2H; *J* = 8,7 Hz; ArH) .

^{13}C NMR (150 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 55,4 ($ArOCH_3$); 86,8 (Ar_2CH); 114,0; 128,8; 131,9; 159,8 (Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = −154,4 (d; 2F; J_{FF} = 25,4 Hz; F_5Ar); −163,1 (t; 1F; J_{FF} = 44,1 Hz; F_5Ar); −163,8 (t; 2F; J_{FF} = 40,1 Hz; F_5Ar).

3.2.9. 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (C3)

4-metoksi-4'-metilbenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter dobiven je na način kao i prethodni eter (B3). Korišteni su 4-metoksi-4'-metilbenzhidrol (0,8 g; 3,5 mmol), komadić kalija (0,2 g; 5,1 mmol), te heksafluorbenzen (0,65 g; 3,5 mmol). Dobiveni produkt je svijetložuto ulje mase 0,68 g (1,7 mmol; 49,3%)

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 2,32 (s; 3H; Ar-CH_3); 3,77 (s; 3H; Ar-OCH_3); 6,30 (s; 1H; Ar_2CH); 6,85 (d; 2H; *J* = 8,7 Hz; ArH); 7,13–7,32 (m; 7H; ArH).

^{13}C NMR (150 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 21,2 ($ArCH_3$); 55,2 ($ArOCH_3$); 86,9 (Ar_2CH); 113,8; 126,4; 127,0; 128,7; 129,2; 131,7; 136,8; 138,2; 159,7 (Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = −154,4 (d; 2F; J_{FF} = 20,6 Hz; F_5Ar); −163,2 (t; 1F; J_{FF} = 43,6 Hz; F_5Ar); −163,8 (t; 2F; J_{FF} = 40,3 Hz; F_5Ar).

3.2.10. 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (D3)

4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter dobiven je na način kao i prethodna dva etera (B3 i C3). U sintezi su korišteni 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrol (0,9 g; 2,9 mmol), komadić kalija (0,2 g; 5,1 mmol) i HFB (0,55 g; 2,9 mmol). Dobiveno je 0,63 g svijetložutog ulja D3 (1,3 mmol; 45,6%).

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 3,78 (s; 3H; Ar-OCH_3); 6,21 (s; 1H; Ar_2CH); 6,82–7,35 (m; 13H; ArH).

^{13}C NMR (150 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = 55,2 ($ArOCH_3$); 86,3 (Ar_2CH); 100,0; 113,7; 118,4; 119,1; 123,5; 128,7; 128,8; 129,8; 131,6; 134,6; 134,7; 156,8; 157,3; 159,6 (Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; $CDCl_3$; 20 °C): δ/ppm = −154,4 (d; 2F; J_{FF} = 20,6 Hz; F_5Ar); −162,8 (t; 1F; J_{FF} = 44,0 Hz; F_5Ar); −163,6 (t; 2F; J_{FF} = 43,6 Hz; F_5Ar).

3.2.11. 4,4'-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-eter (E4)

S obzirom da čistoća produkta dobivenog reakcijom heksafluorbenzena s alkoksidom nastalog uz posredovanje elementarnog kalija nije bila zadovoljavajuća, sinteza ovog etera provedena je O-alkilacijom pentafluorfenola uz posredovanje cezijeve baze (Dueno i sur., 1999). Pentafluorfenol (0,15 g; 0,7 mmol) se otopi u 15 ml bezvodnog acetonitrila, te se potom dodaju Cs_2CO_3 (0,69 g; 2,1 mmol) i TBAI (0,78 g; 2,1 mmol). Smjesa se kratko zagrijava (do 1h), te se potom dokapa 4,4'-dimetilbenzhidril-bromid (0,19 g, 0,69 mmol) otopljen u 10 ml acetonitrila. Smjesa se nastavi zagrijavati 5-6 h na temperaturi oko 70 °C, te potom ostavi miješati bez zagrijavanja preko noći. Sutradan se filtracijom odvoji talog, acetonitrilnoj otopini doda 15 ml benzena, kratko miješa, te potom doda 15 ml destilirane vode uz ponovno kraće miješanje. U lijevku za odjeljivanje odvoji se vodeni sloj, a organski se sloj ekstrahira s 30%-tnom otopinom NaOH (3 × 15 ml). Nakon ekstrakcije, smjesa se suši iznad bezvodnog natrijevog sulfata. Potom se upari otapalo, pri čemu u tikvici preostaje svijetlosmeđe ulje. Dobivenom ulju dodaje se 10 ml heksana, pri čemu dolazi do kristalizacije nusprodukata. Kristali se odvoje, a ostatak upari, pri čemu je dobiveno 0,10 g produkta u obliku svijetlosmeđeg ulja. Produkt kristalizira na temperaturi 2-8 °C (0,3 mmol; 37,0 %).

^{1}H NMR (400 MHz; CDCl3; 20 °C): *δ*/ppm = 2,30 (s; 6H; Ar–CH_3); 6,32 (s; 1H; Ar_2CH); 7,12 (d; *J* = 8,0 Hz; 4H; ArH); 7,29 (d; *J* = 8,0 Hz; 4H; ArH).

^{13}C NMR (150 MHz; CDCl3; 20 °C): δ/ppm = 21,2 (Ar–CH_3); 87,1 (Ar_2CH); 127,2; 129,3; 136,8; 138,3 (Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; CDCl3; 20 °C): δ/ppm = −154,2 (d; *J*FF = 25,4 Hz; 2F; F_5Ar); −163,1 (t; *J*FF = 44,1 Hz, 1F; F_5Ar); −163,6 (t; *J*FF = 40,1 Hz; 2F; F_5Ar).

3.3. Identifikacija spojeva

Identifikacije spojeva provedene su NMR spektroskopskom metodom (nuklearna magnetska rezonancija), na uređaju *Varian INOVA 400*. Kao otapalo korišten je deuterirani kloroform. Spektri su obrađeni programom *MestReNova*.

3.4. Kinetička mjerenja

Kinetička mjerenja provedena su konduktometrijski pomoću konduktometra *WTW LF 530* s elektrodama *Radiometer two-pole* (CDC641T) i *Pt LNA 1/NS*. Konduktometar je povezan s računalom preko *Meilhaus Electronic 2600 PCI* kartice. Podaci su sakupljeni i obrađeni aplikacijom *Conductivity* koja radi u *HP VEE 4.0* okruženju. Izračun konstanti brzine (nelinearna regresija) i statistička obrada podataka napravljeni su u programskom paketu *Origin*.

Postupak mjerenja započinje priređivanjem 30 mL binarne smjese etanola i vode u volumnom omjeru 80:20, odnosno acetonitrila i vode u omjeru 60:40 u reakcijskoj tikvici. Otapalo se termostatira pomoću *Julabo FP40* termostata. 20 mg ispitivanog supstrata otopi se u 0,10 mL diklormetana, te injektira u prethodno pripremljeno, termostatirano otapalo.

Dobiveni rezultati (vodljivost u ovisnosti o vremenu) podvrgnuti su nelinearnoj regresiji. Početnih se desetak sekundi mjerenja zanemaruje, jer se za to vrijeme reakcijska smjesa miješa i temperatura stabilizira. Za nelinearnu regresiju korišteni su podaci dobiveni u periodu mjerenja u iznosu od četiri poluvremena reakcije.

Konstante brzine reakcija solvolize dobivene su iz eksperimentalnih podataka metodom najmanjih kvadrata prema jednadžbi (4) kinetike prvog reda:

$$G = a(1 - e^{-kt}), \tag{4}$$

gdje je *G* vodljivost, a *t* izmjereno vrijeme. Za svaki supstrat napravljeno je više mjerenja konstanti brzine, a kao konačna konstanta uzeta je srednja vrijednost triju konstanti izmjerenih pri 25 °C. Konstanta brzine solvolize 4,4'-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-etera u 60%-tnom vodenom acetonitrilu pri 25 °C dobivena je ekstrapolacijom pomoću Eyringove jednadžbe (5).

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{\Delta S^{\ddagger}}{R}} e^{\frac{-\Delta H^{\ddagger}}{RT}} \quad (5)$$

Eyringova jednadžba daje konstantu k brzine pri određenoj temperaturi T, pri čemu je k_B Boltzmannova konstanta, *h* Planckova konstanta, a *R* opća plinska konstanta. Vrijednosti $\Delta S^{\ddagger}$ i $\Delta H^{\ddagger}$, entropije i entalpije aktivacije, dobivene su konstrukcijom grafa ovisnosti prirodnog logaritma konstante brzine reakcije o recipročnoj vrijednosti temperature reakcije, nakon određivanja konstanti pri 50, 60 i 70 °C.

Solvolizom sintetiziranih eterskih supstrata nastaje pentafluorfenolatni anion (PFP), zbog čega se povećava vodljivost elektrolita u ovisnosti o vremenu prema zakonima kinetike prvog reda. Ta krivulja ima oblik rastuće eksponencijalne funkcije, što odgovara činjenici da je jednadžba, iz koje se izračunava konstanta brzine, eksponencijalna, a mjeren je porast vodljivosti elektrolita kao posljedica povećanja koncentracije nastalog aniona.

Izlazne skupine nastale solvolizom ovdje korištenih supstrata jesu konjugirane baze slabih kiselina, stoga je mjerenja potrebno provesti uz dodatak organske baze, kako bi se nastala kiselina ionizirala. U ovom radu korištena je *Proton Sponge Base* (PSB) – 1,8-bis(dimetilamino)naftalen.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Rezultati

Konduktometrijski su određene konstante brzine solvolize sintetiziranih supstrata, različito supstituiranih benzhidril-pentafluorfenil-etera pri 25 °C u smjesi etanola i vode volumnog omjera 80:20, te smjesi acetonitrila i vode volumnog omjera 60:40. Solvoliza 4,4'-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-etera u 60%-tnom acetonitrilu pri 25 °C odvija se sporo, stoga su mjerenja provedena pri višim temperaturama, a konstanta pri 25 °C dobivena je pomoću Eyringove jednadžbe. Razmatrane solvolize prate kinetiku prvoga reda i korelirane su s odgovarajućim elektrofugalnostima. Iz dobivenih korelacijskih pravaca određeni su parametri nukleofugalnosti: N_f kao kvocijent odsječka na ordinati i nagiba pravca, dok je s_f jednak nagibu pravca.

Tablica 3. Konstante brzine solvolize (25 °C)

elektrofug[a]	otapalo[b]	k(25 °C) / s^{-1}	baza[c]
4-MeO/4'-MeO	80E20V	0,0553	PSB; 1:10-1:15
		0,0547	
		0,0531	
4-MeO/4'-PhO	80E20V	0,00496	PSB; 1:10-1:15
		0,00481	
		0,00498	
	60AN40V	0,00987	PSB; 1:5-1:10
		0,00997	
		0,00963	
4-MeO/4'-Me	80E20V	0,00108	PSB; 1:10-1:15
		0,00107	
		0,00109	
	60AN40V	0,002520	PSB; 1:5-1:10
		0,002310	
		0,002460	
4-MeO/H	80E20V	0,000118	PSB; 1:10-1:15
		0,000113	
		0,000115	

	60AN40V	0,0002500	PSB; 1:5-1:10
		0,0002580	
		0,000241	

[a]supstituenti na benzhidrilnom elektrofugu
[b]navedeni udjeli otapala su volumni; AN = acetonitril; E = etanol; V = voda
[c]PSB = protonska spužva; omjer baza:supstrat

Tablica 4. Konstante brzine solvolize pri višim temperaturama

elektrofug[a]	otapalo[b]	T/°C	k/s^{-1}	k/s^{-1}	baza[c]
4-Me/4'-Me	60AN40V	50	0,000109	$1,09 \cdot 10^{-4}$	PSB 1:8-1:10
			0,000108		
		60	0,000422	$4,22 \cdot 10^{-4}$	PSB 1:8-1:10
		70	0,00123	$1,23 \cdot 10^{-3}$	PSB 1:8-1:10
			0,00123		

[a]supstituenti na benzhidrilnom elektrofugu
[b]navedeni udjeli otapala su volumni; AN = acetonitril; E = etanol; V = voda
[c]PSB = protonska spužva; omjer baza:supstrat

Tablica 5. Konstante brzine solvolize *para*-supstituiranih benzhidril-pentafluorfenil-etera u 80%-tnom etanolu pri 25 °C *

elektrofug[a]	nukleofug	E_f[b]	k(25 °C) / s^{-1}	log k
4-MeO/H	PFP	−2,09	$(1,15 \pm 0,02) \cdot 10^{-4}$	−3,93930
4-MeO/4'-Me	PFP	−1,32	$(1,08 \pm 0,01) \cdot 10^{-3}$	−2,96658
4-MeO/4′-PhO	PFP	−0,86	$(4,92 \pm 0,08) \cdot 10^{-3}$	−2,30803
4-MeO/4'-MeO	PFP	0,00	$(5,44 \pm 0,09) \cdot 10^{-2}$	−1,26440

[a]supstituenti na benzhidrilnom elektrofugu
[b]podaci o parametrima elektrofugalnosti preuzeti iz Streidl i sur., 2010

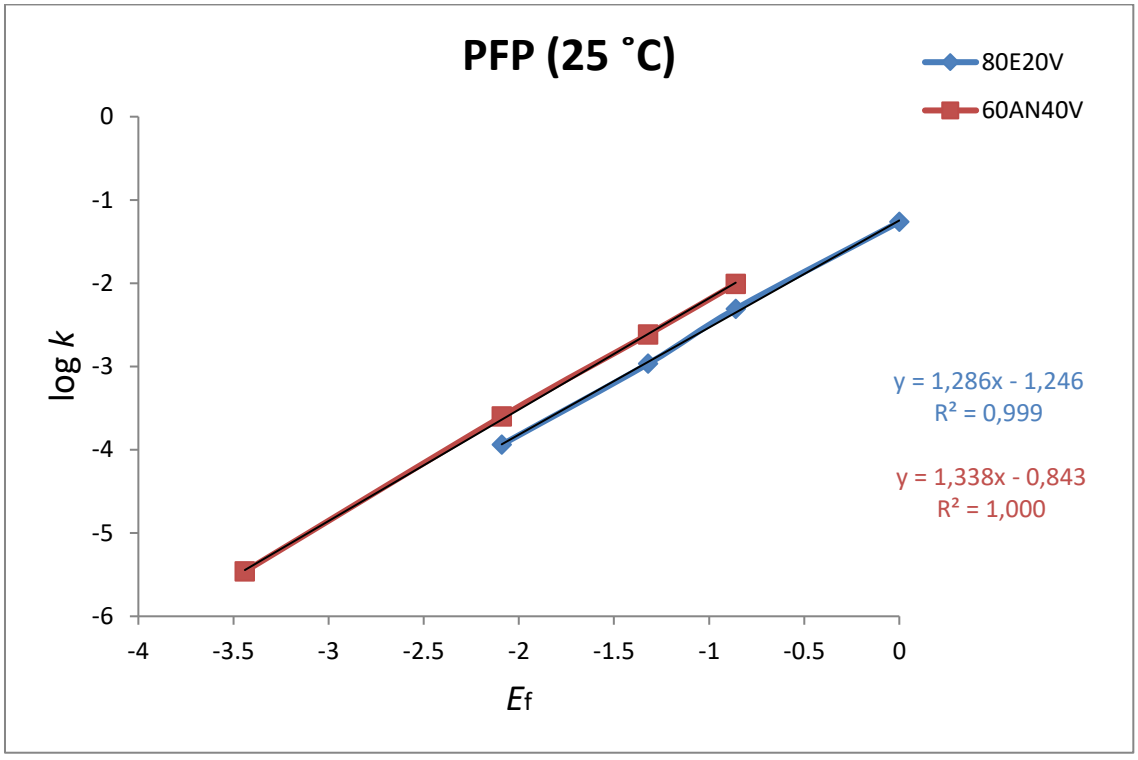
*rezultati su predstavljeni u radu *Sinteza i reaktivnost benzhidril-pentafluorfenil-etera u 80%-tnoj vodenoj otopini etanola*, predanom na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade Sveučilišta u Zagrebu, 2015/2016.

Tablica 6. Konstante brzine solvolize *para*-supstituiranih benzhidril-pentafluorfenil-etera u 60%-tnom acetonitrilu pri pri 25 °C

elektrofug[a]	nukleofug	E_f[b]	k(25 °C) / s^{-1}	log k
4-Me/4'-Me	PFP	−3,44	$3,46 \cdot 10^{-6}$	−5,46092
4-MeO/H	PFP	−2,09	$(2,50 \pm 0,07) \cdot 10^{-4}$	−3,60206

4-MeO/4′-Me	PFP	−1,32	$(2{,}43 \pm 0{,}09) \cdot 10^{-3}$	−2,61439
4-MeO/4'-PhO	PFP	−0,86	$(9{,}82 \pm 0{,}14) \cdot 10^{-3}$	−2,00789

[a]supstituenti na benzhidrilnom elektrofugu
[b]podaci o parametrima elektrofugalnosti preuzeti iz Streidl i sur., 2010



Slika 7. Graf ovisnosti logaritma konstante brzine solvolize različito supstituiranih benzhidril-pentafluorfenil-etera o parametru elektrofugalnosti

Tablica 7. Dobiveni parametri nukleofugalnosti za pentafluorfenolat (PFP)

	PFP	
	s_f	N_f
80E20V	1,29 ± 0,02	−0,97 ±0,04
60AN40V	1,34 ±0,02	−0,63 ±0,03

4.2. Rasprava

Sintetizirani su spojevi: 4,4’-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-eter, 4-metoksi-4’-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-eter, 4-metoksi-4’-metilbenzhidril-pentafluorfenil-eter, 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-eter i 4,4'-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-eter. Spojevi su identificirani spektroskopskom metodom nuklearne magnetske rezonancije (NMR).

Navedenim spojevima konduktometrijski su određene konstante brzine solvolize u 80%-tnom vodenom etanolu i 60%-tnom vodenom acetonitrilu. Solvoliza benzhidrilnih aromatskih etera u neutralnoj sredini odvija se S_N1 mehanizmom, pri čemu dolazi do heterolitičkog cijepanja veze između α-C atoma benzhidrilnog dijela supstrata i atoma kisika iz fenoksi skupine. Tako nastaju benzhidrilni karbokation i fenolatni anion. Konstruiran je graf ovisnosti logaritma konstante brzine solvolize supstrata u smjesi otapala o parametru elektrofugalnosti E_f za po četiri različita benzhidrilna elektrofuga. Eksperimentalno dobiveni podaci pokazuju značajnu linearnu korelaciju između log k za seriju sintetiziranih benzhidrilnih-pentafluorfenil-etera i pripadajućih parametara elektrofugalnosti E_f za obje smjese otapala.

Prema jednadžbi (3), koju možemo promatrati kao linearnu funkciju log k u ovisnosti o E_f pri stalnom sastavu otapala, iz eksperimentalno dobivene jednadžbe pravca odrede se parametri s_f (nagib pravca) i N_f (negativni odsječak na osi x).

Dobiveni parametri nukleofugalnosti pentafluorfenolata u 80%-tnom etanolu iznose s_f = 1,29 i N_f = −0,97, a u 60%-tnom acetonitrilu s_f = 1,34 i N_f = −0,63. Ranije ispitani dinitrofenolati (Matić i sur., 2010) u 80%-tnom etanolu pokazuju vrijednosti s_f = 1,03 i N_f = 0,22.

Fenolati su u odnosu na prethodno ispitivane izlazne skupine specifični po tome što se u prijelaznom stanju negativni naboj s reakcijskog centra rezonantno delokalizira u benzenski prsten. Kod 2,4-dinitrofenolata, u *orto* i *para* položaju nalaze se dvije nitro skupine, koje kao jake elektron-akceptorske skupine dodatno rezonantno stabiliziraju negativni naboj s reakcijskog centra u prijelaznom stanju. Također, nitro skupine u *orto* položaju iz steričkih razloga dodatno pridonose reaktivnosti. Dinitrofenolati su ispitani u brojnim kombinacijama i omjerima otapala, kao što su: metanol, metanol/voda, etanol, etanol/voda, aceton/voda. N_f vrijednosti dinitrofenolata kreću se oko nule za sva korištena otapala (Tablica 2). Pentafluorfenolat kao izlazna skupina u 80%-tnom etanolu pokazuje vrijednost N_f parametra

značajno manju nego dinitrofenolat u istom otapalu, što ukazuje na manju reaktivnost pentafluorfenolata u odnosu na dinitrofenolate. S druge strane, parametar N_f manji je za pentafluorfenolat u 80%-tnom etanolu nego u 60%-tnom acetonitrilu. Ne treba zanemariti činjenicu da su u prvoj smjesi prisutne vodikove veze, s obzirom da se sastoji od dva protična otapala, koja prema udjelima i indeksima polarnosti čine polarniju smjesu.

Eksperimentalno dobiveni pravci (Slika 7.) naizgled su paralelni. Premda su razlike u s_f parametrima za pentafluorfenolat u 80%-tnom etanolu i 60%-tnom acetonitrilu relativno male, ipak nešto veća vrijednost tog parametra za 60%-tni acetonitril, odnosno manja reaktivnost supstrata u 60%-tnom acetonitrilu, može se povezati s manjom polarnošću te smjese u odnosu na 80%-tni etanol. Smanjenje vrijednosti parametra s_f za mnoge izlazne skupine uočljivo je prilikom povećanja udjela vode u kvalitativno jednakoj binarnoj smjesi otapala, što se može tumačiti kao blago smanjivanje razlika u stabilizaciji karbokationa s porastom polarnosti otapala (Streidl, 2010).

Uspoređujući parametre s_f pentafluorfenolata i dinitrofenolata, vidljivo je da je ta vrijednost veća kod pentafluorfenolata nego kod dinitrofenolata u 80%-tnom vodenom etanolu. To ukazuje na veću separaciju naboja kod pentafluorfenolata (kasnije prijelazno stanje), uslijed manje reaktivnosti u odnosu na dinitrofenolate.

5. ZAKLJUČCI

Određeni su parametri nukleofugalnosti pentafluorfenolata u dvije smjese otapala, koji iznose s_f = 1,29 i N_f = −0,97 za 80%-tni vodeni etanol, te s_f = 1,34 i N_f = −0,63. Usporedba ovih parametara s parametrima nukleofugalnosti ranije ispitanih dinitrofenolata u 80%-tnom etanolu ukazuje da je pentafluorfenolat lošija izlazna skupina, odnosno manje reaktivan u odnosu na dinitrofenolate. Navedeno se podudara sa dodatnom rezonantnom stabilizacijom u prijelaznom stanju koju imaju dinitrofenolati, a za koju su odgovorne nitro skupine.

Prema reaktivnosti u 80%-tnom vodenom etanolu, pentafluorfenolat je u odnosu na najreaktivniji tosilat (N_f/s_f = 7,45/0,80) manje reaktivan za otprilike 8 redova veličine, dok je u usporedbi sa slabo reaktivnim acetatom (N_f/s_f = −4,73/1,18) reaktivniji za otprilike 4 reda veličine. Zbog toga pentafluorfenolat možemo svrstati u umjereno reaktivne izlazne skupine.

Pentafluorfenolat u 60%-tnom acetonitrilu pokazao je veću N_f vrijednost, te diskretno veći s_f parametar u odnosu na parametre nukleofugalnosti u 80%-tnom etanolu.

Dobivene vrijednosti proširuju ljestvicu nukleofugalnosti, a daljnja ispitivanja aromatskih eterskih supstrata u različitim otapalima dat će detaljan pregled njihovih reaktivnosti, kao i mogućnost predviđanja reaktivnosti i vremena potrebnih za degradaciju mnogih drugih spojeva u različitim otapalima.

Rezultati ovog diplomskog rada objavljeni su kao dio publikacije *Nucleofugality of Pentafluorophenolate in Various Solvents: Solvolytic Behavior of Phenolates* (v. Matić i sur., 2016).

6. LITERATURA

Brown HC, Fletcher RS. Chemical effects of steric strains. *J Am Chem Soc*, 1949, *71*(5), 1845-1854.

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

Denegri B, Kronja O. Nucleofugality of phenyl and methyl carbonates. *J Org Chem*, 2007, *72*(22), 8427-8433.

Denegri B, Kronja O. Solvolytic reactivity of heptafluorobutyrates and trifluoroacetates. *J Org Chem, 2009, 74*(16), 5927-5933.

Denegri B, Kronja O. Reactivity of Acetates in Aqueous Alcohols. *Croat Chem Acta*, 2010, *83*(2), 223-226.

Denegri B, Matić M, Kronja O. A DFT-based model for calculating solvolytic reactivity. The nucleofugality of aliphatic carboxylates in terms of N_f parameters. *Org Biomol Chem*, 2014, *12*(30), 5968-5709.

Denegri B, Streiter A, Jurić S, Ofial AR, Kronja O, Mayr H. Kinetics of the solvolyses of benzhydryl derivatives: Basis for the construction of a *comprehensive* nucleofugality scale. *Chem Eur J*, 2006, *12*(6), 1648-1656.

Dueno EE, Chu F, Kim SI, Jung KW. Cesium promoted O-alkylation of alcohols for the efficient ether synthesis. *Tetrahedron Lett*, 1999, *40*(10), 1843-1846.

Grunwald E, Winstein S. The correlation of solvolysis rates. *J Am Chem Soc*, 1948, *70*(2), 846-854.

Jurić S, Denegri B, Kronja O. Structural effects responsible for stability and solvolytic reactivity of sulfonium ions. *J Phys Org Chem*, 2011, 25(2), 147–152.

Kisfaludy L, Roberts JE, Johnson RH, Mayers GL, Kovacs J. Synthesis of N-carbobenzoxyamino acid and peptide pentafluorophenyl esters as intermediates in peptide synthesis. *J Org Chem*, 1970, *35*(10), 3563-3565.

Matić M. *Utjecaj strukturnih i solvatacijskih efekata na nukleofugalnost nekih izlaznih skupina*. 2013, Doktorska disertacija, Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu

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

Matić M, Denegri B, Kronja O. Method for Estimating S_N1 Rate Constants: Solvolytic Reactivity of Benzoates. *J Org Chem*, 2012a, *77*(20), 8986-8998.

Matić M, Jurić S, Denegri B, Kronja O. Effect of the Leaving Group and Solvent Combination onn the LFER Reaction Constants. *Int J Mol Sci*, 2012b, *13*(2), 2012-2024.

Matić M, Denegri B, Kronja O. The reactivity of benzoates in mixtures of water and aprotic solvents. *Croat Chem Acta*, 2012c, *85*(4), 585-594.

Matić M, Denegri B, Kronja O. Nucleofugality of aliphatic carboxylates in mixtures of aprotic solvents and water. *Croat Chem Acta*, 2014a, *87*(4), 375-384.

Matić M, Denegri B, Kronja O. Solvolytic Behavior of Aliphatic Carboxylates. *Eur J Org Chem*, 2014b, 7, 1477-1486.

Matić M, Bebek N, Denegri B, Kronja O. Nucleofugality of Pentafluorophenolate in Various Solvents: Solvolytic Behavior of Phenolates. *Croat Chem Acta*, 2016, *89*(3), 355-362.

McNaught AD, Wilkinson A. Compendium of chemical terminology: IUPAC recommendations. Oxford, Blackwell Science, 1997. str 593, 1016.

Nollet LM, Gelder LD. Handbook of Water Analysis, Third Edition. CRC Press, 2013, str. 264.

Nolte C, Ammer J, Mayr H. Nucleofugality and Nucleophilicity of Fluoride in Protic Solvents. *J Org Chem*, 2012, *77*(7), 3325-3335.

Noyce DS, Virgilio JA. Synthesis and solvolysis of 1-phenylethyl disubstitued phosphinates. *J Org Chem*, 1972, *37*(17), 2643-2647.

Pine SH. Organska kemija. Zagreb, Školska knjiga, 1994. str 318-344.

Sauter DW, Popoff N, Bashir MA et al. The design of a bipodal bis (pentafluorophenoxy) aluminate supported on silica as an activator for ethylene polymerization using surface organometallic chemistry. *Chem Commun*, 2016, *52*(26), 4776-4779.

Streidl N. *Development of Comprehensive Nucleofugality and Electrofugality Scales*. Doctoral disertation, LMU, 2010.

Streidl N, Denegri B, Kronja O, Mayr H. A Practical Guide for Estimating Rates of Heterolysis Reactions. *Acc Chem Res*, 2010, *43*(12), 1537-1549.

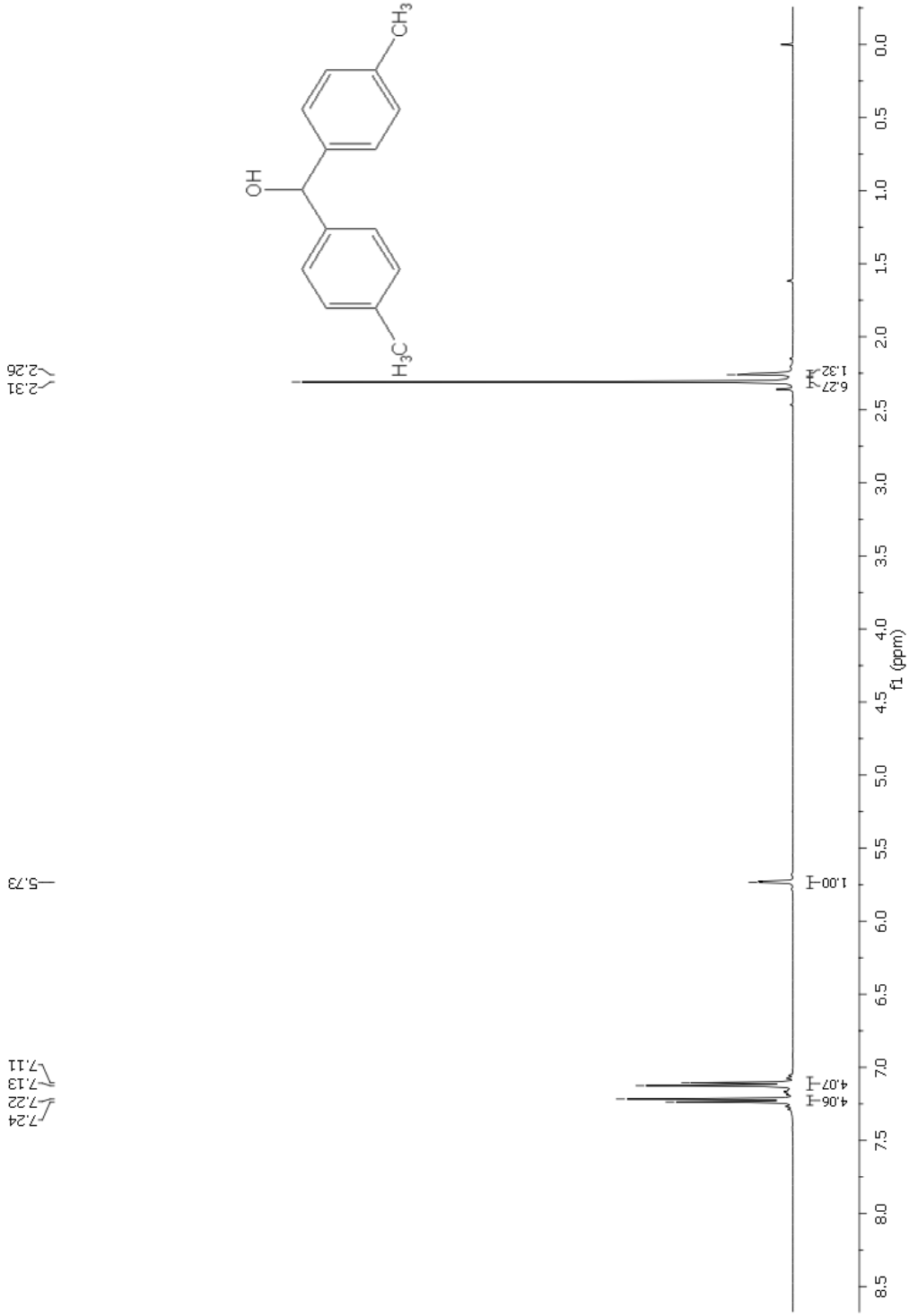
7. SAŽETAK/SUMMARY

Konduktometrijski su određene konstante brzine solvolize (k) prethodno sintetiziranih supstrata, različito supstituiranih benzhidril-pentafluorfenil-etera, u 80%-tnoj vodenoj otopini etanola i 60%-tnoj vodenoj otopini acetonitrila. Konstruiran je graf ovisnosti logaritma eksperimentalno određenih konstanti brzine o parametru elektrofugalnosti, pri čemu je uočljiva značajna linearna korelacija između log k i E_f. Prema relaciji log k(25 ˚C) = s_f (N_f + s_f), iz dobivene jednadžbe pravca određeni su parametri nukleofugalnosti pentafluorfenolata kao izlazne skupine: N_f = −0,97 i s_f = 1,29 u 80%-tnom etanolu, te N_f = −0,63 i s_f = 1,34 u 60%-tnom acetonitrilu. Usporedbom ovih vrijednosti s parametrima nukleofugalnosti za 2,4-dinitrofenolat u istom otapalu, utvrđeno je da je benzhidril-pentafluorfenil-eter manje reaktivan u odnosu na benzhidril-2,4-dinitrofenil-eter, odnosno da je pentafluorfenolat lošija izlazna skupina u odnosu na 2,4-dinitrofenolat. Prema reaktivnosti u vodenoj otopini etanola, pentafluorfenolat spada u umjereno reaktivne izlazne skupine, s obzirom da se smjestio u središnji dio ljestvice nukleofugalnosti prema kojoj je tosilat najbolja izlazna skupina (N_f/s_f = 7,45/0,80), a acetat najmanje reaktivna eksperimentalno određena izlazna skupina (N_f/s_f = −4,73/1,18). Očekivano, pentafluorfenolat u 60%-tnom acetonitrilu pokazao je veću N_f vrijednost, te nešto veći s_f parametar u odnosu na 80%-tni etanol koji predstavlja polarniju smjesu.

Solvolytic rate constants (k) of previously synthesized compounds, differently substitued benzhydryl pentafluorophenyl ethers, have been determined conductometrically in 80% aqueous ethanol and 60% aqueous acetonitrile. The obtained rate constants have been used for plotting log k vs. E_f value graph, which shows a significant linear correlation. The equation log k(25 ˚C) = s_f (N_f + E_f) was used to calculate nucleofugality parameters, N_f and s_f, of pentafluorophenolate. Calculated values are N_f/s_f = −0,97/1,29 for 80% aqueous ethanol and N_f/s_f = −0,63/1,34 for 60% aqueous acetonitrile. By comparing these values with nucleofugality parameters of 2,4-dinitrophenolates in 80% aqueous ethanol, it is evident that a benzhydryl pentafluorophenyl ether is less reactive than a bezhydryl 2,4-dinitrophenyl ether. In other words, 2,4-dinitrophenolate is a better leaving group than pentafluorophenolate in 80% aqueous ethanol. By observing reactivities in aqueous ethanol, pentafluorophenolate has been placed in the middle part of the nucleofugality scale, on which tosylate is the best leaving group (N_f/s_f = 7,45/0,80), and acetate is least reactive experimentally determined (N_f/s_f = −4,73/1,18). As expected, pentafluorophenolate in 60% aqueous acetonitrile showed a higher N_f value, and a slightly higher s_f value compared to a more polar mixture, 80% aqueous ethanol.

8. PRILOZI

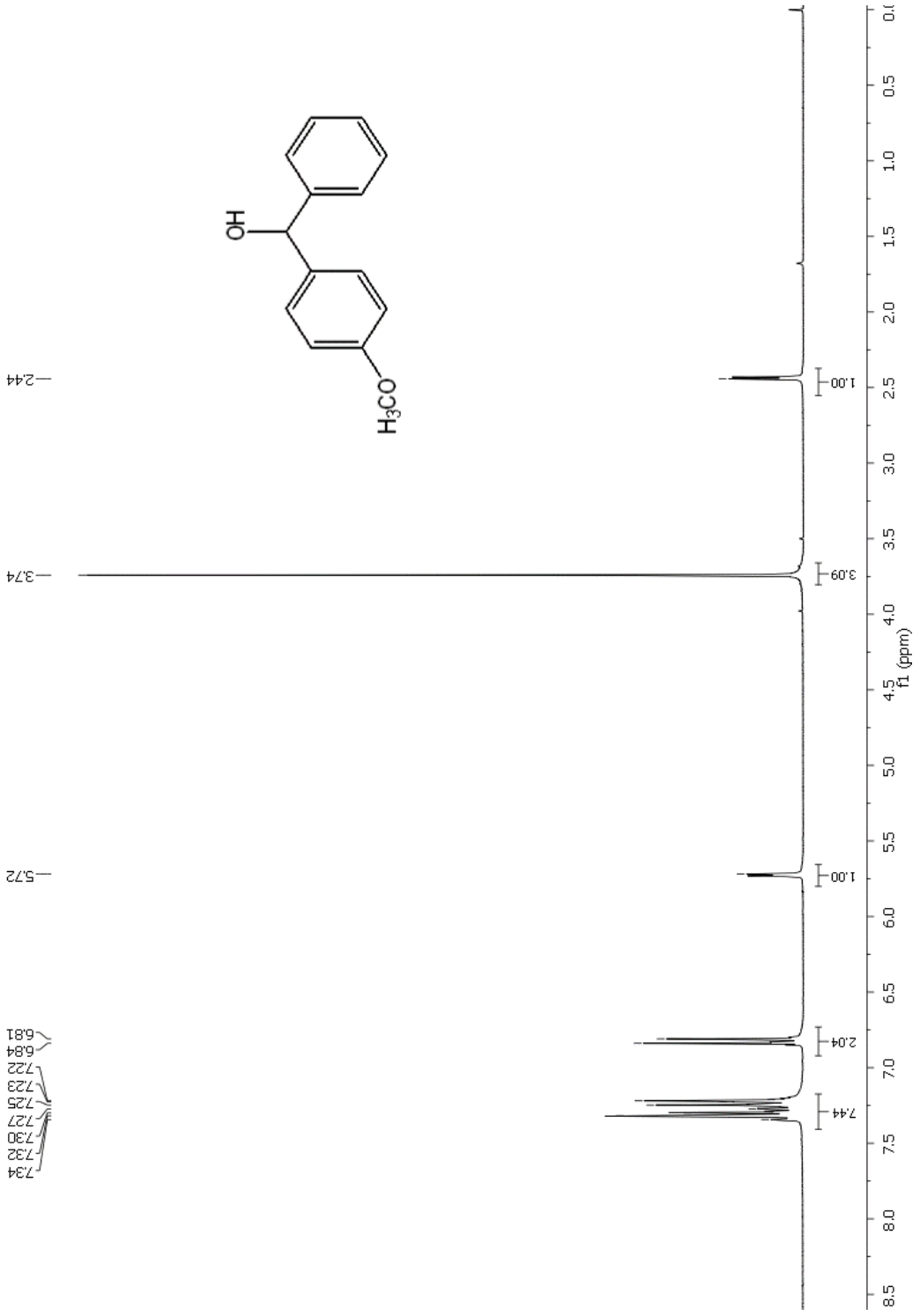
8.1. ^{1}H NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidrola



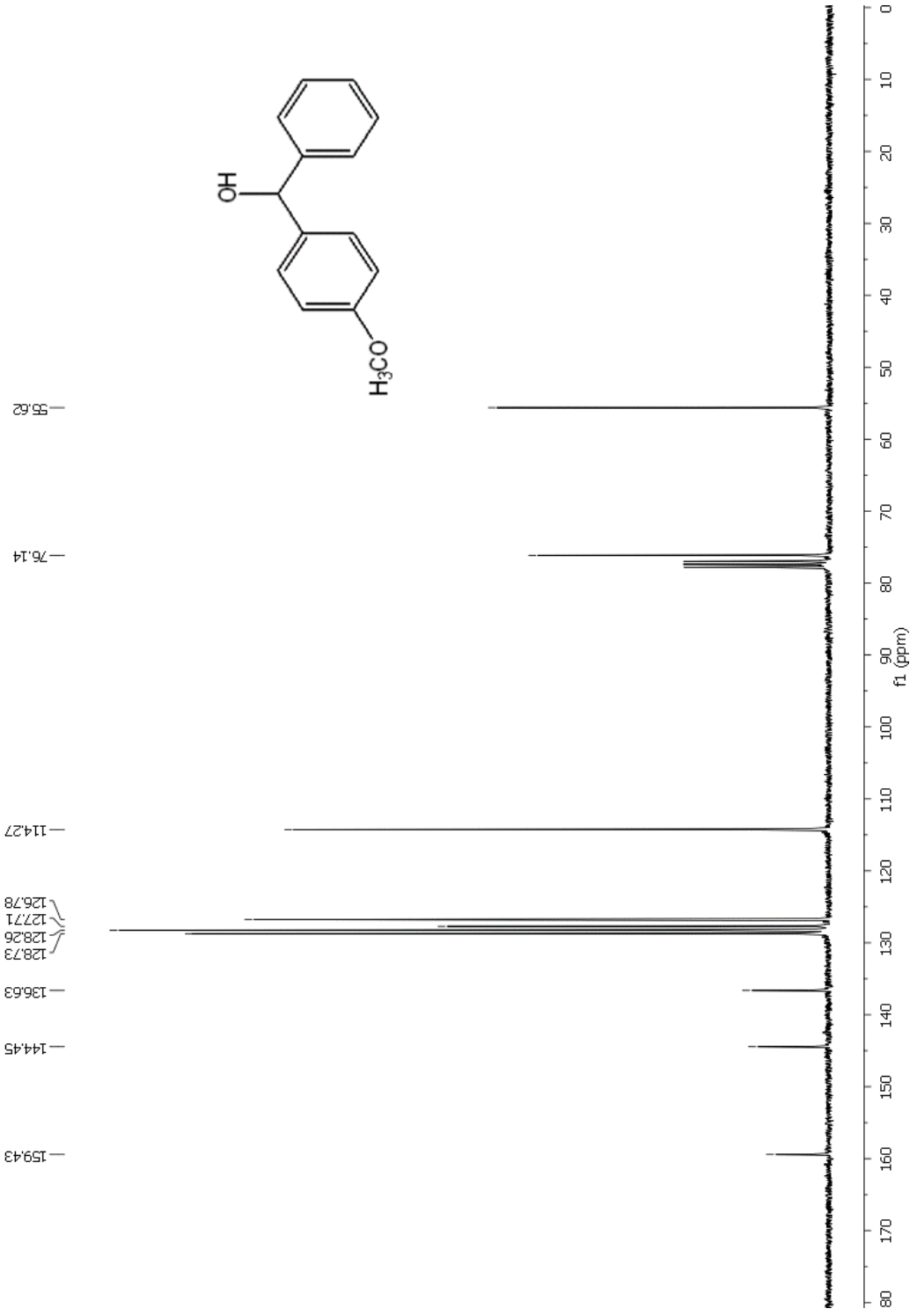
8.2. ^{13}C NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidrola



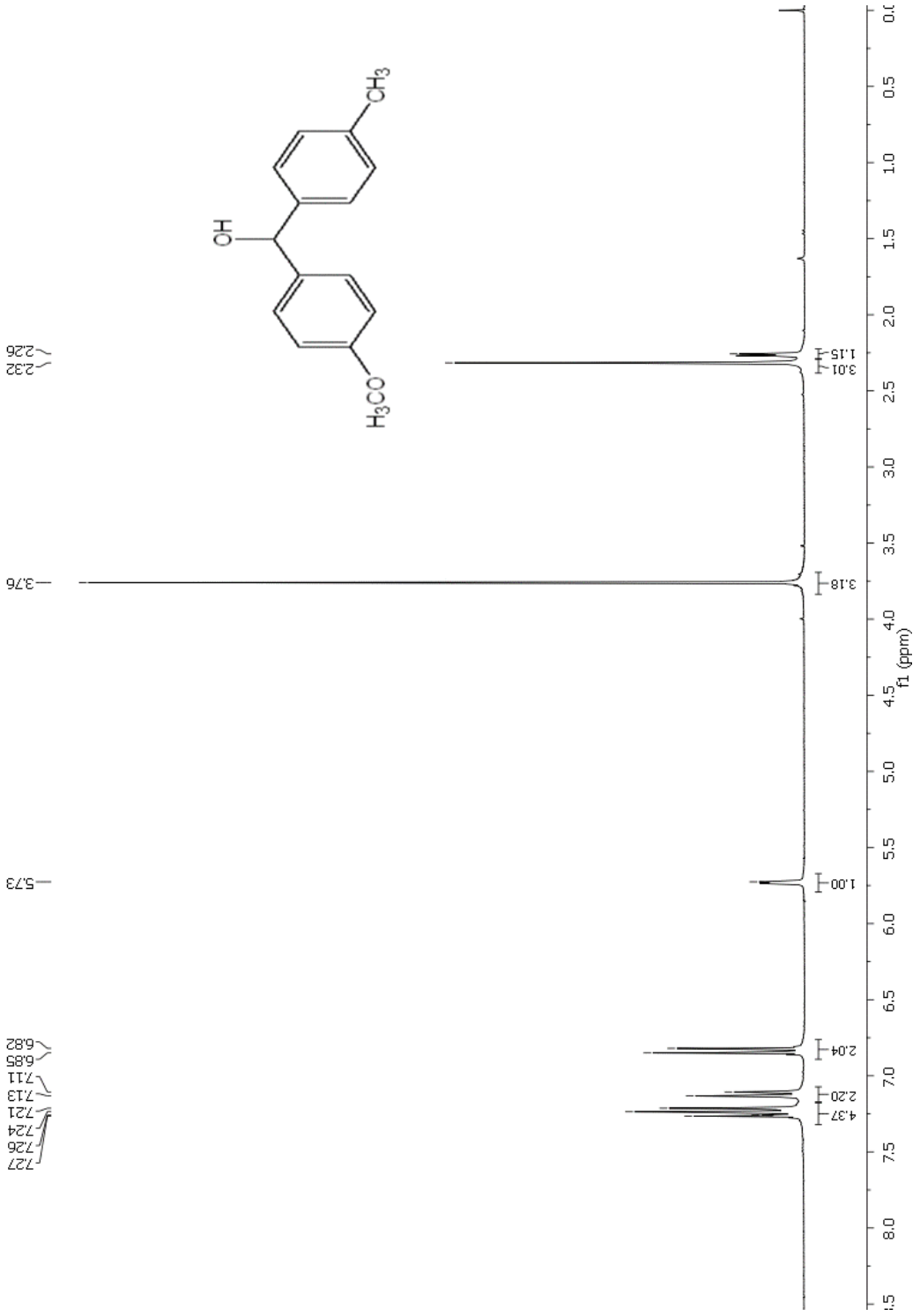
8.3. ^{1}H NMR spektar 4-metoksibenzhidrola



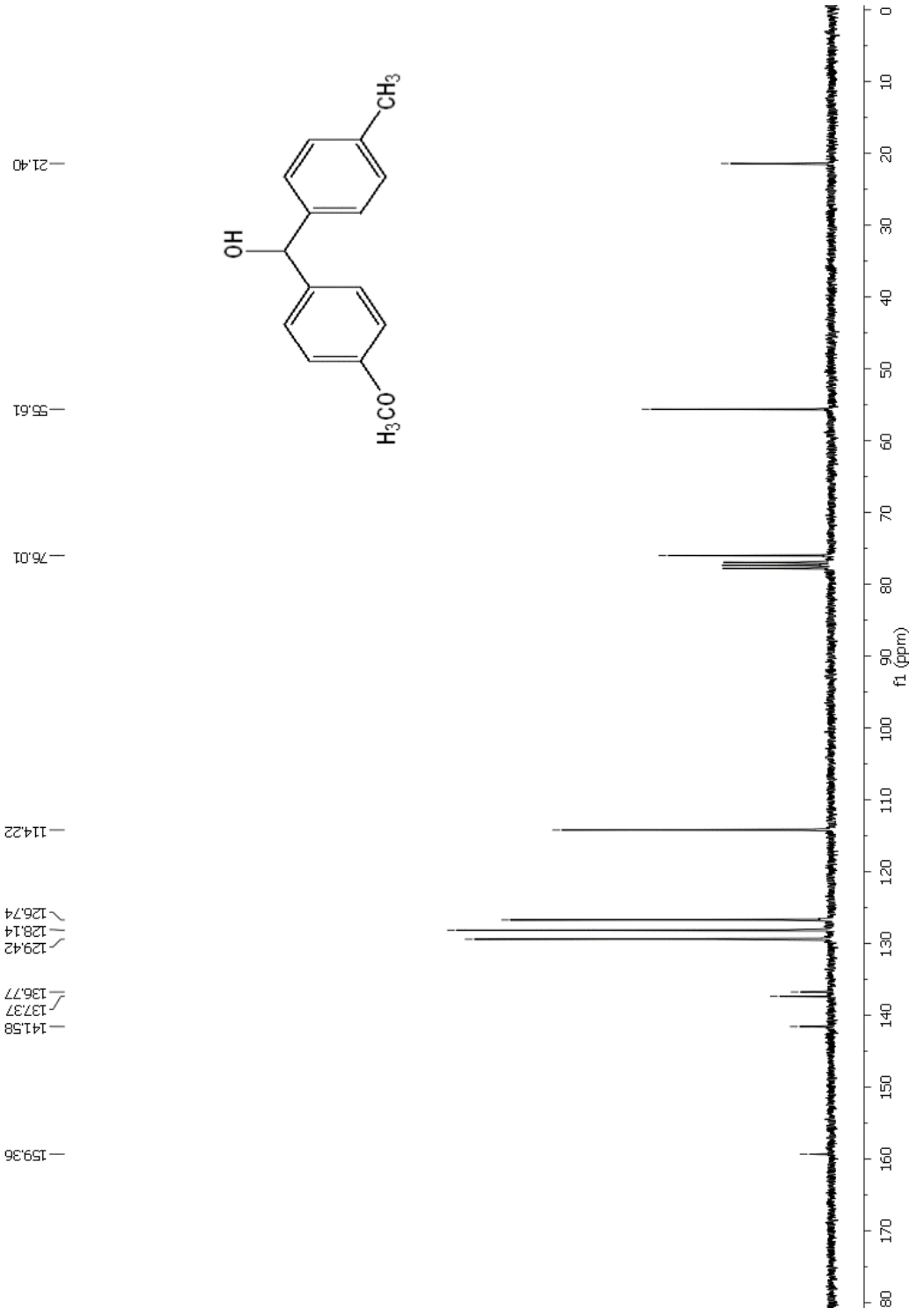
8.4. ^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzhidrola



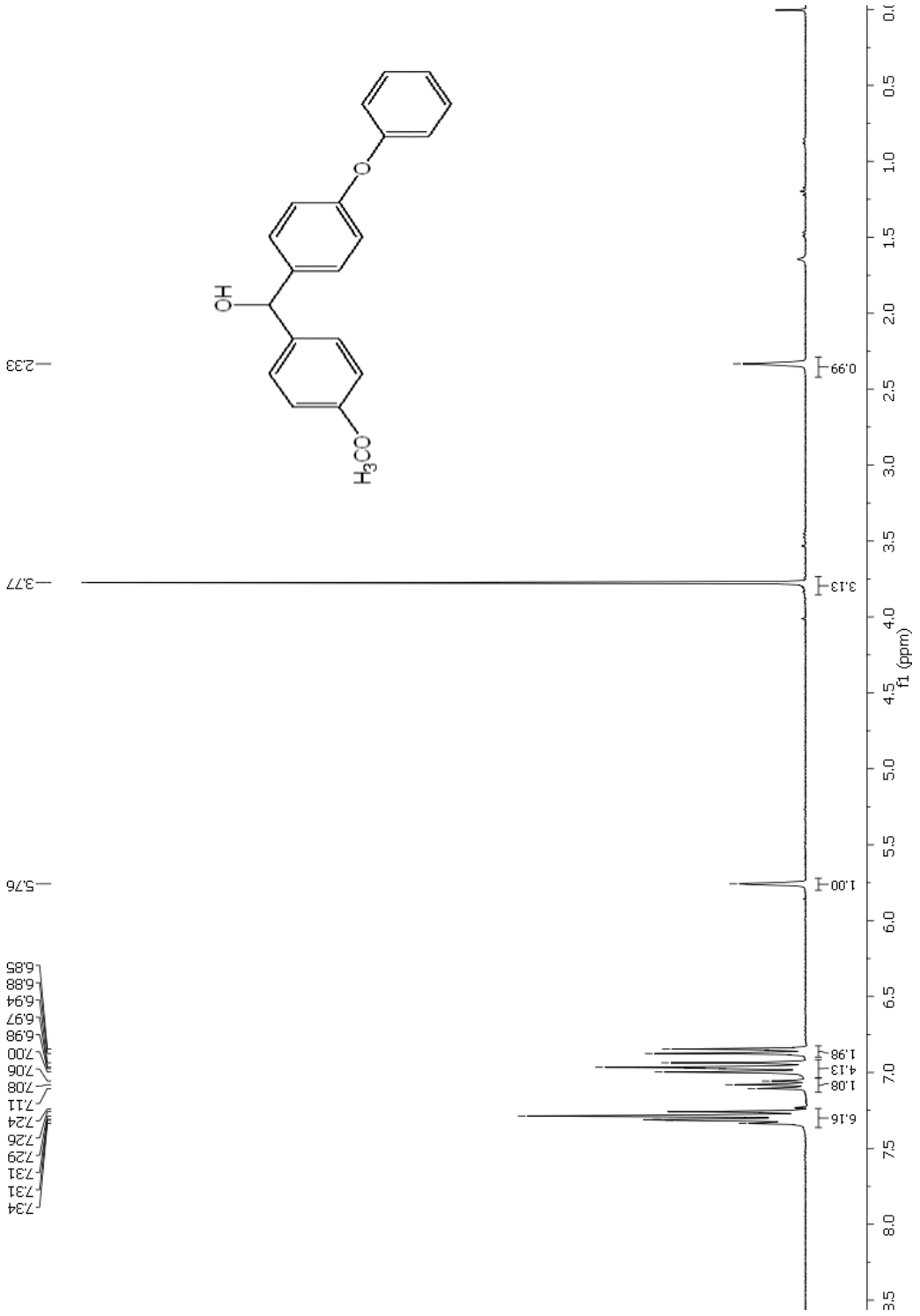
8.5. ^{1}H NMR spektar 4-metoksi-4’-metilbenzhidrola



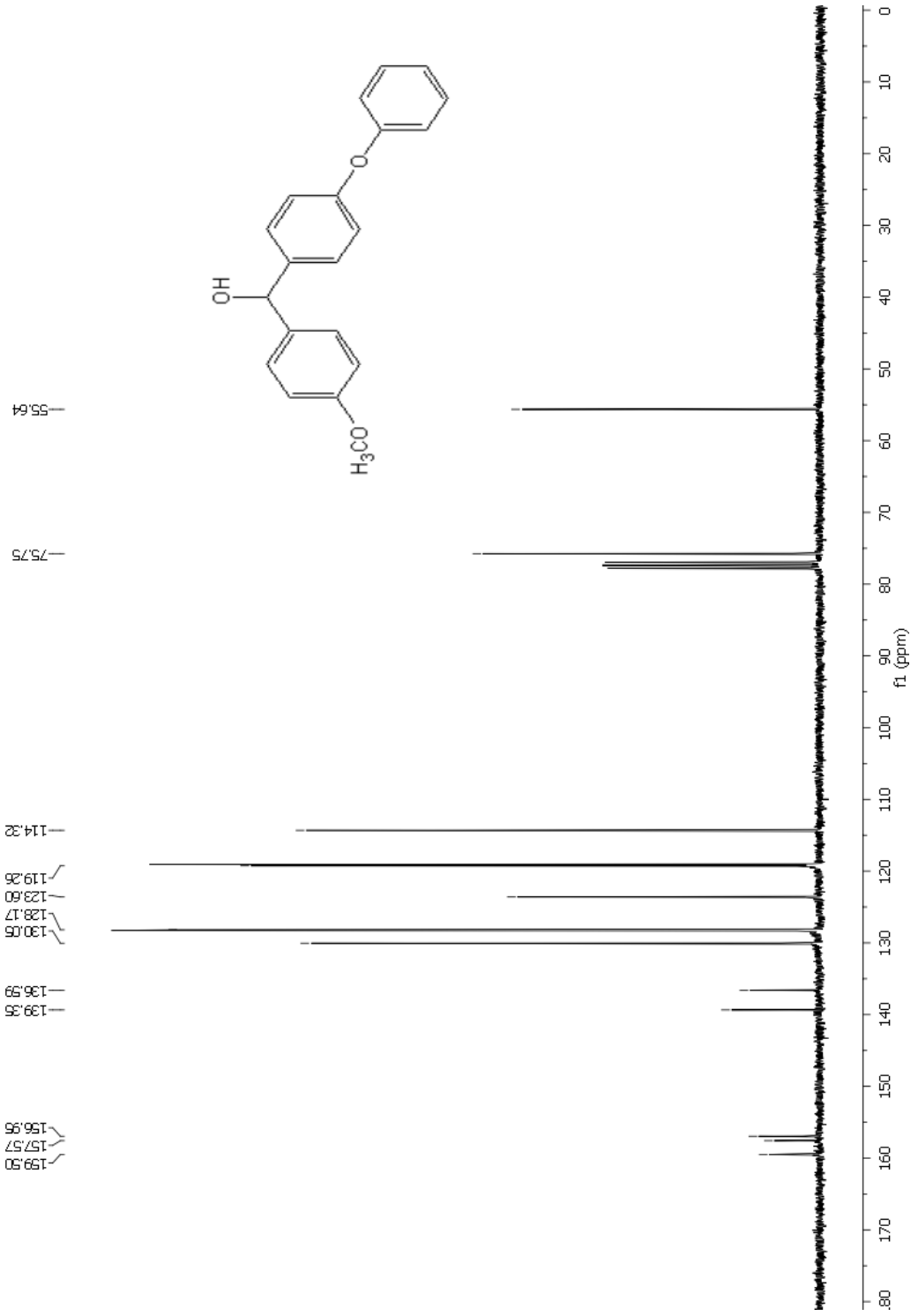
8.6. ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4’-metilbenzhidrola



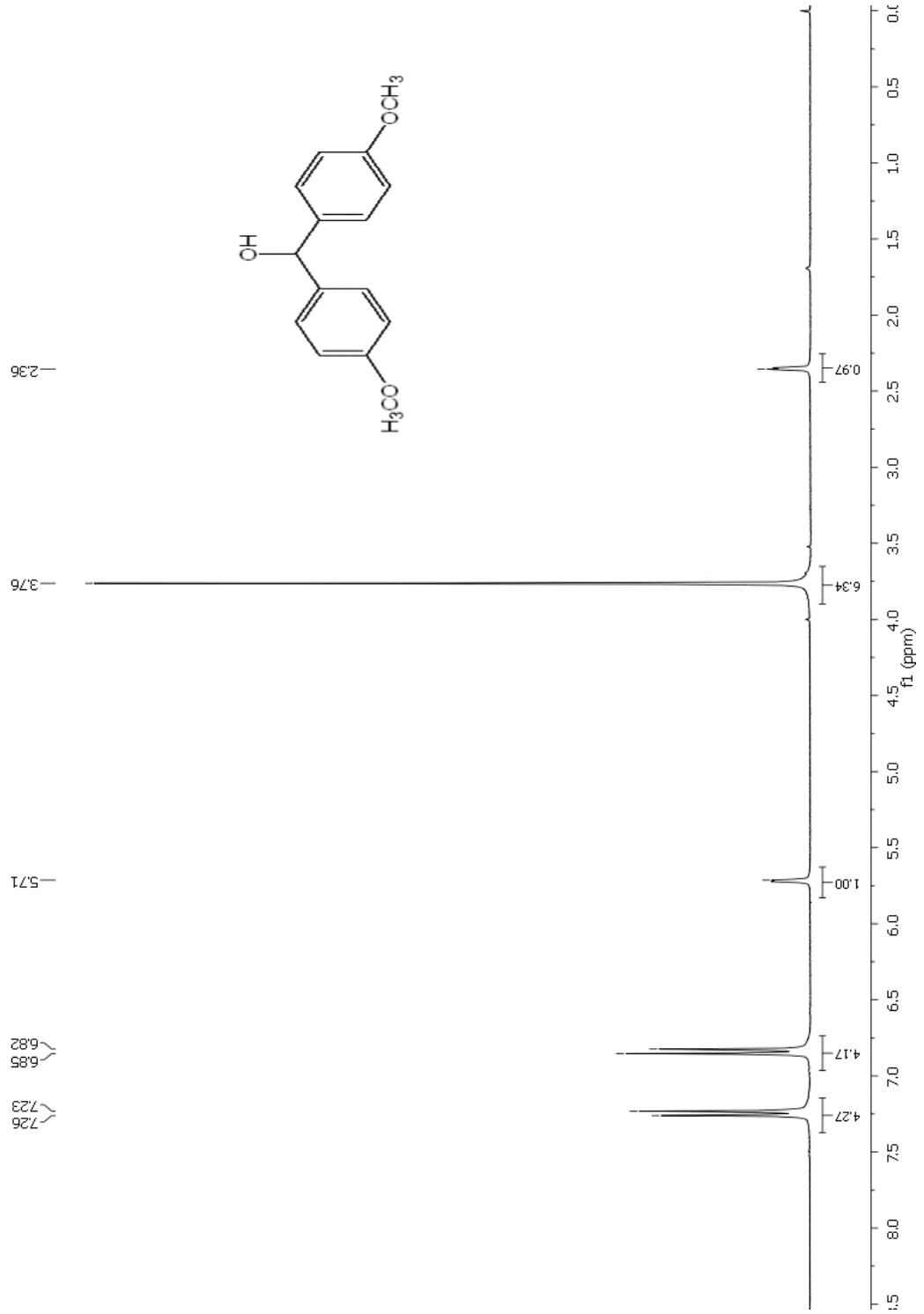
8.7. ^{1}H NMR spektar 4-metoksi-4’-fenoksibenzhidrola



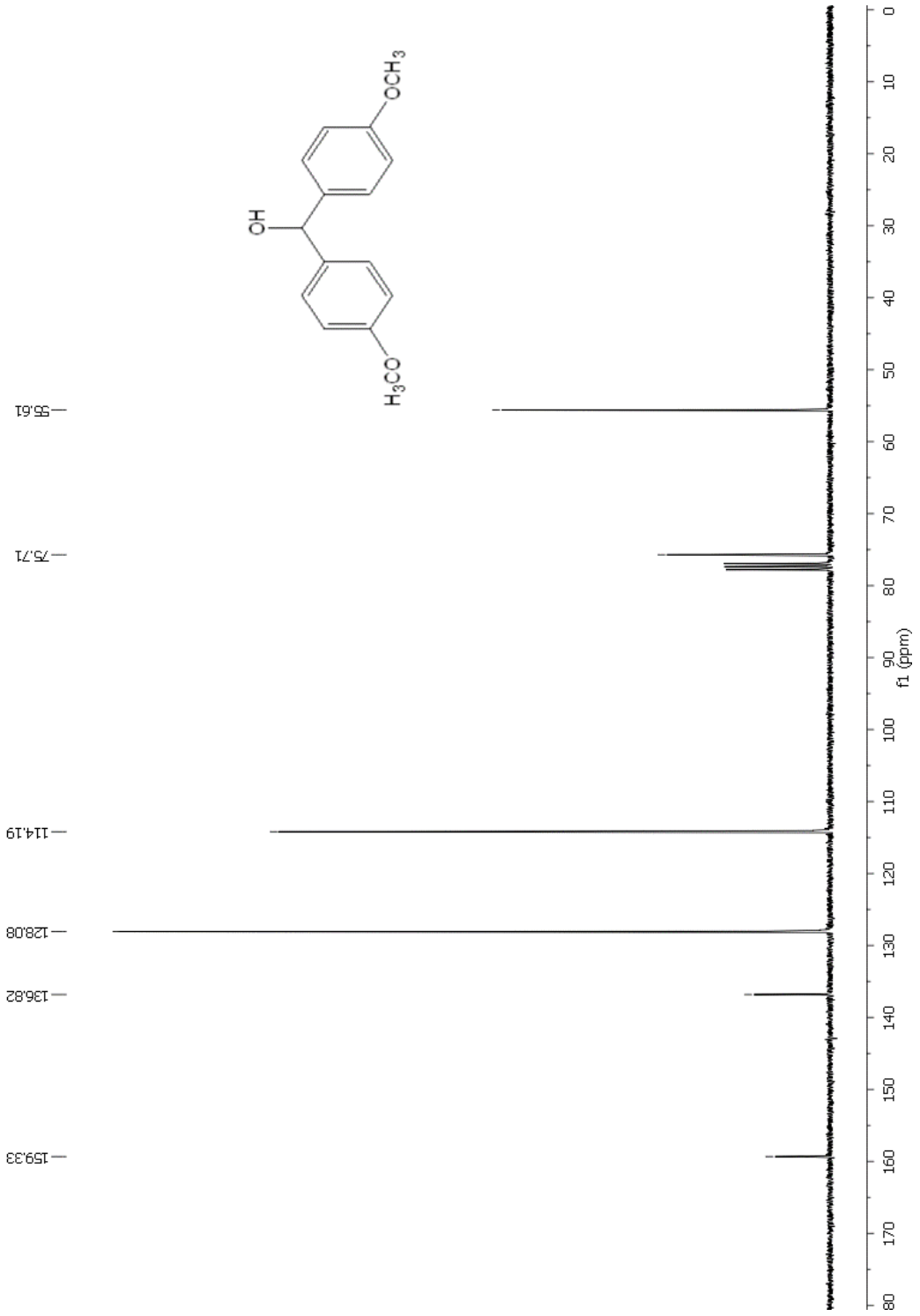
8.8. ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4’-fenoksibenzhidrola



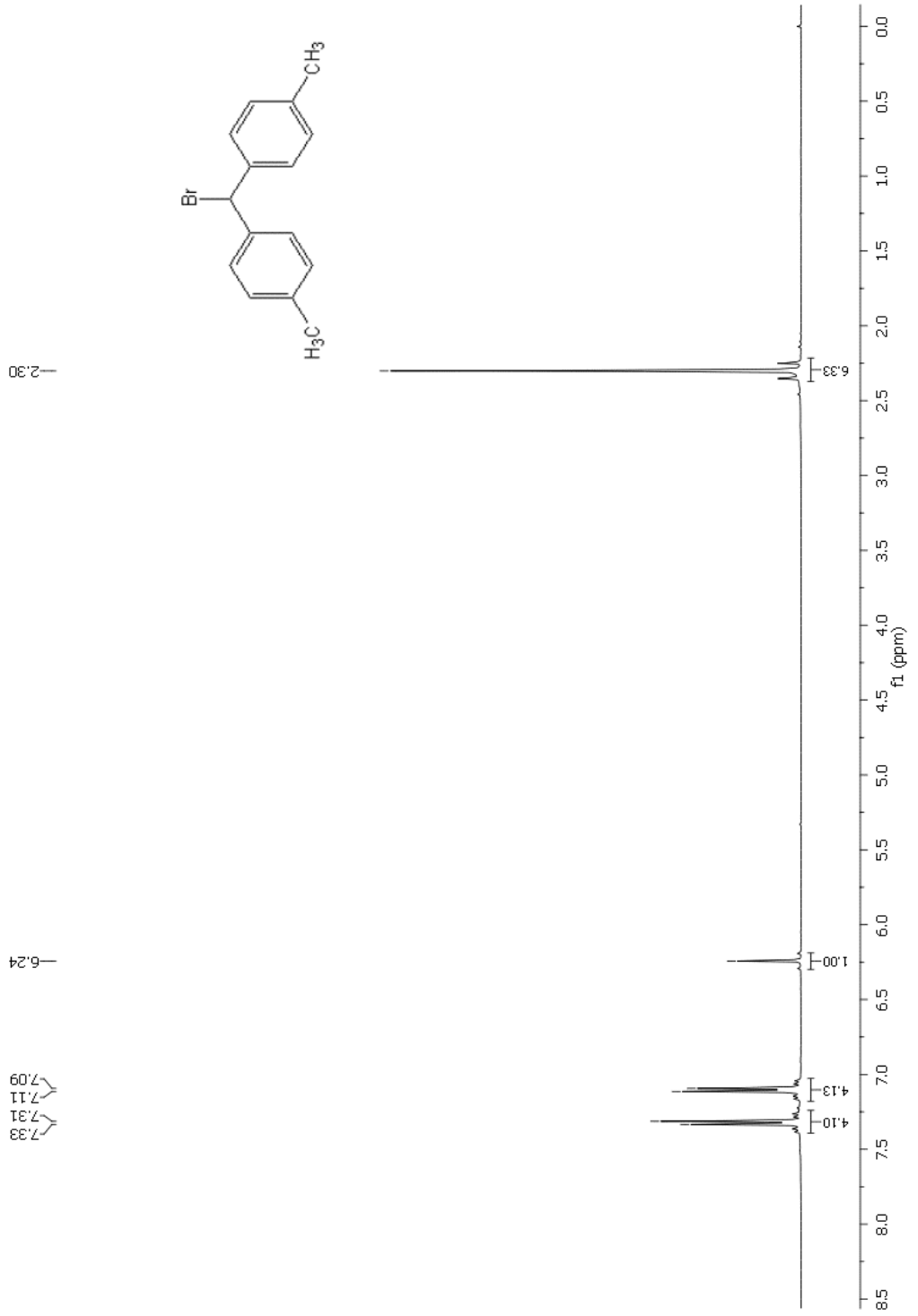
8.9. ^{1}H NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidrola



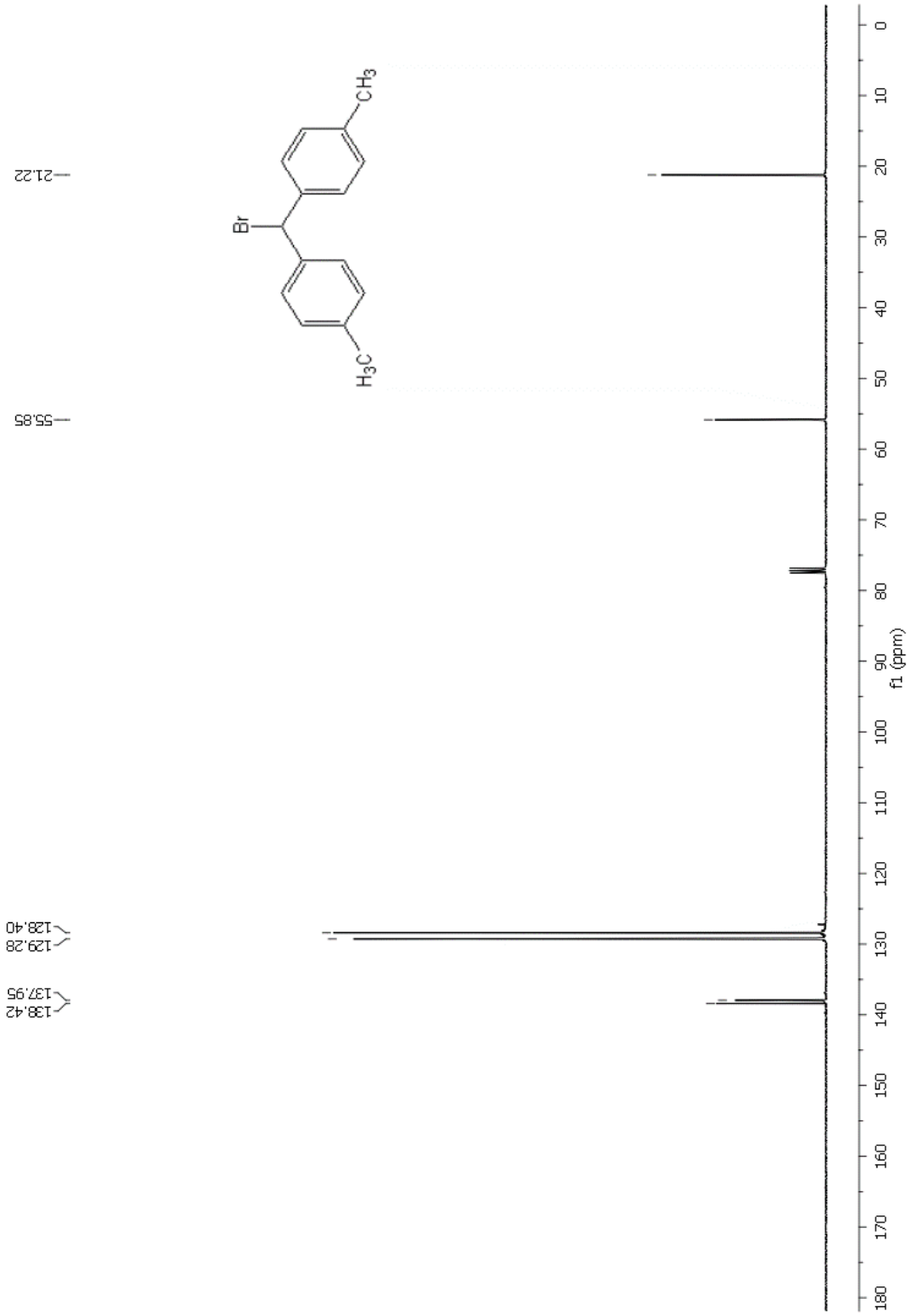
8.10. ^{13}C NMR spektar 4,4’-dimetoksibenzhidrola



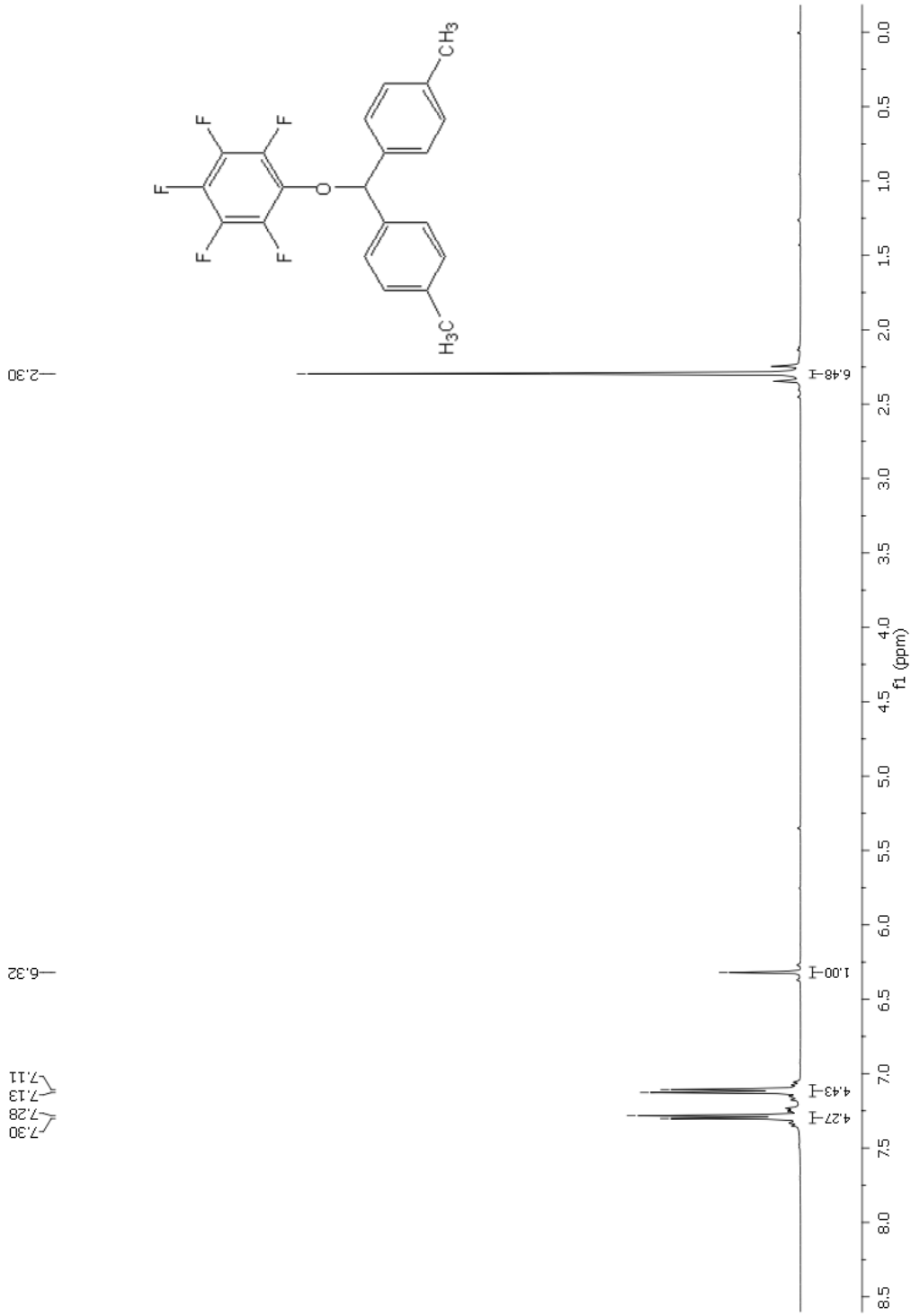
8.11. ^{1}H NMR spektar 4,4’-dimetilbenzhidril bromida



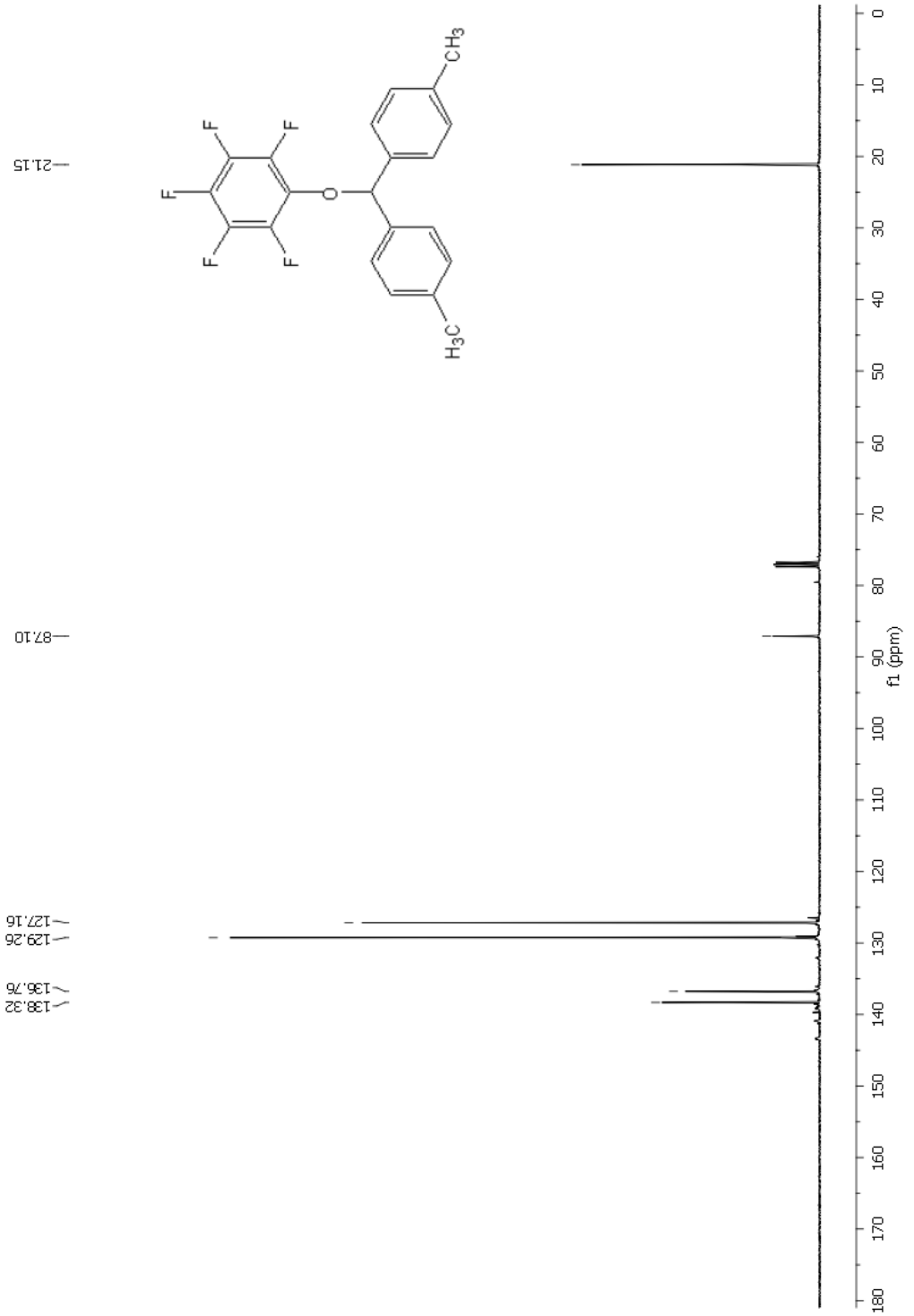
8.12. ^{13}C NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidril bromida



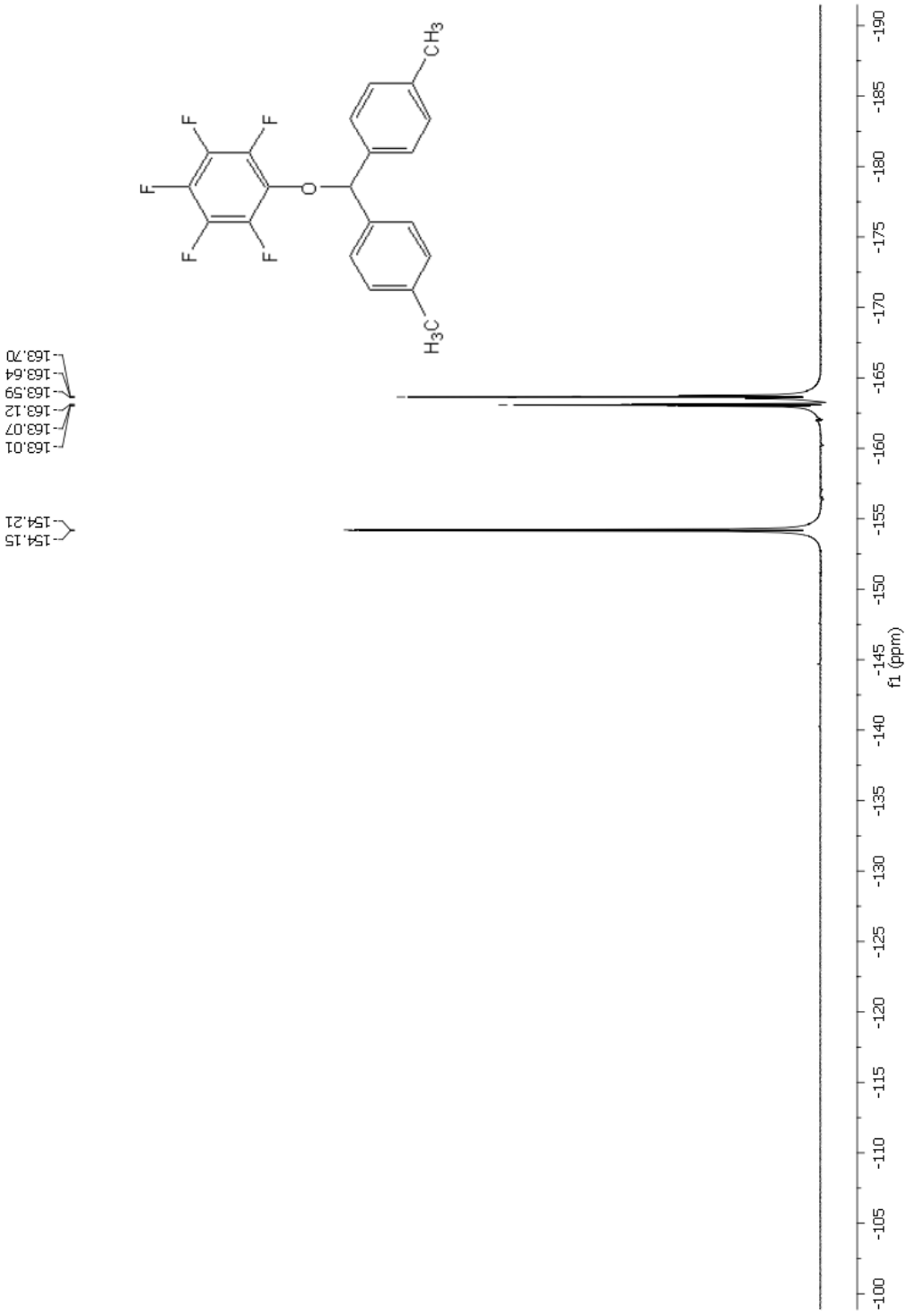
8.13. ^{1}H NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-etera



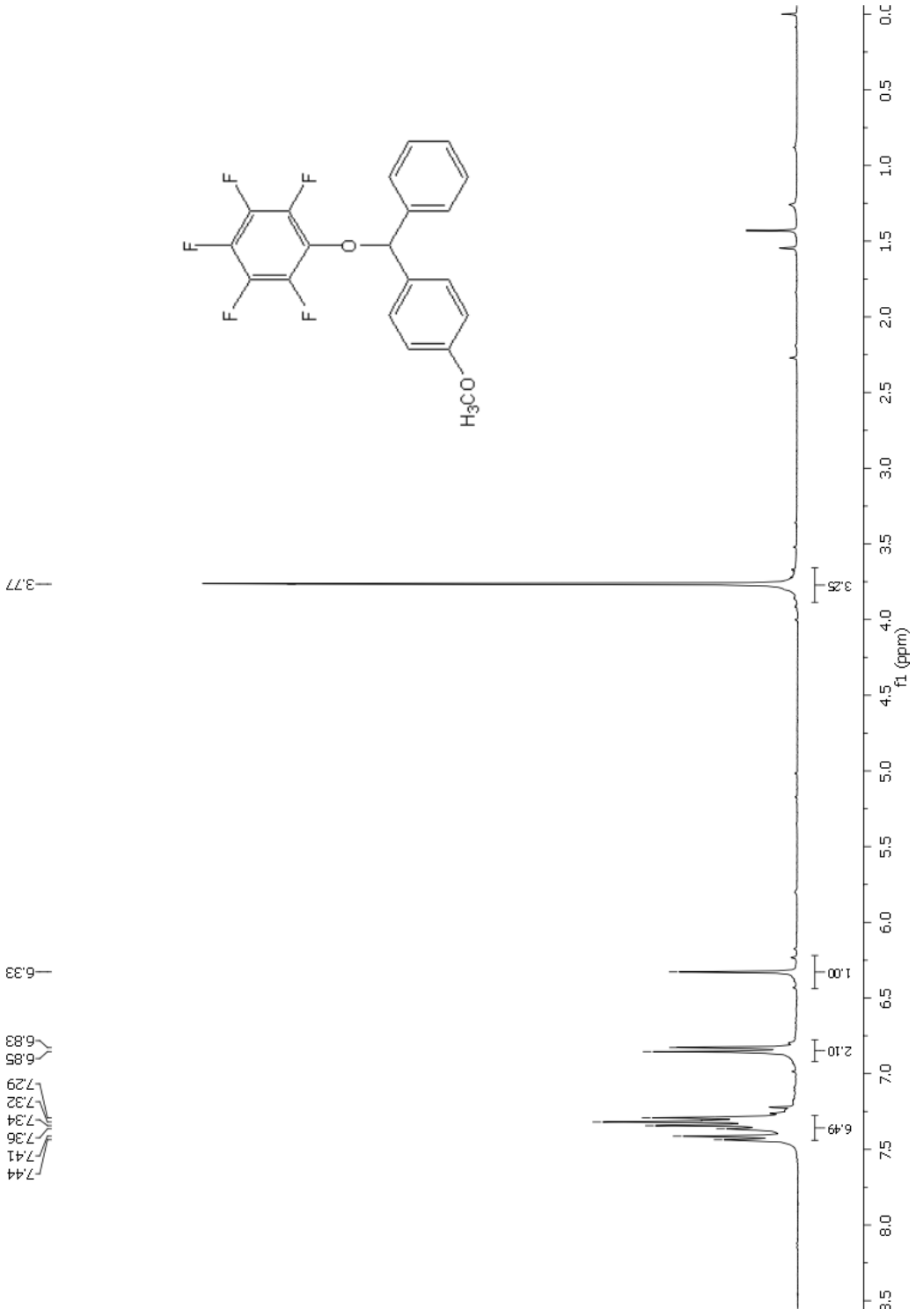
8.14. ^{13}C NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-etera



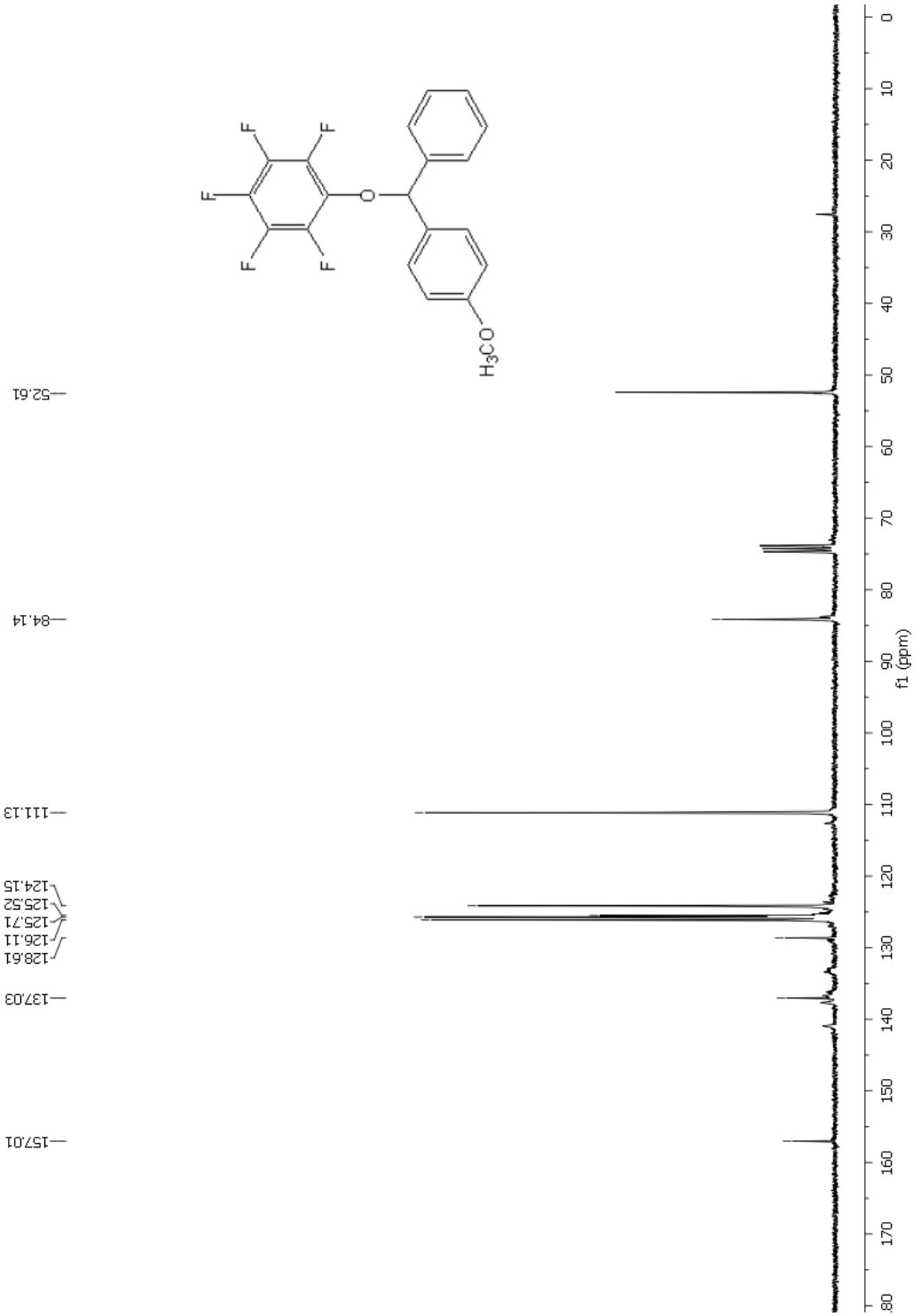
8.15. ^{19}F NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidril-pentafluorfenil-etera



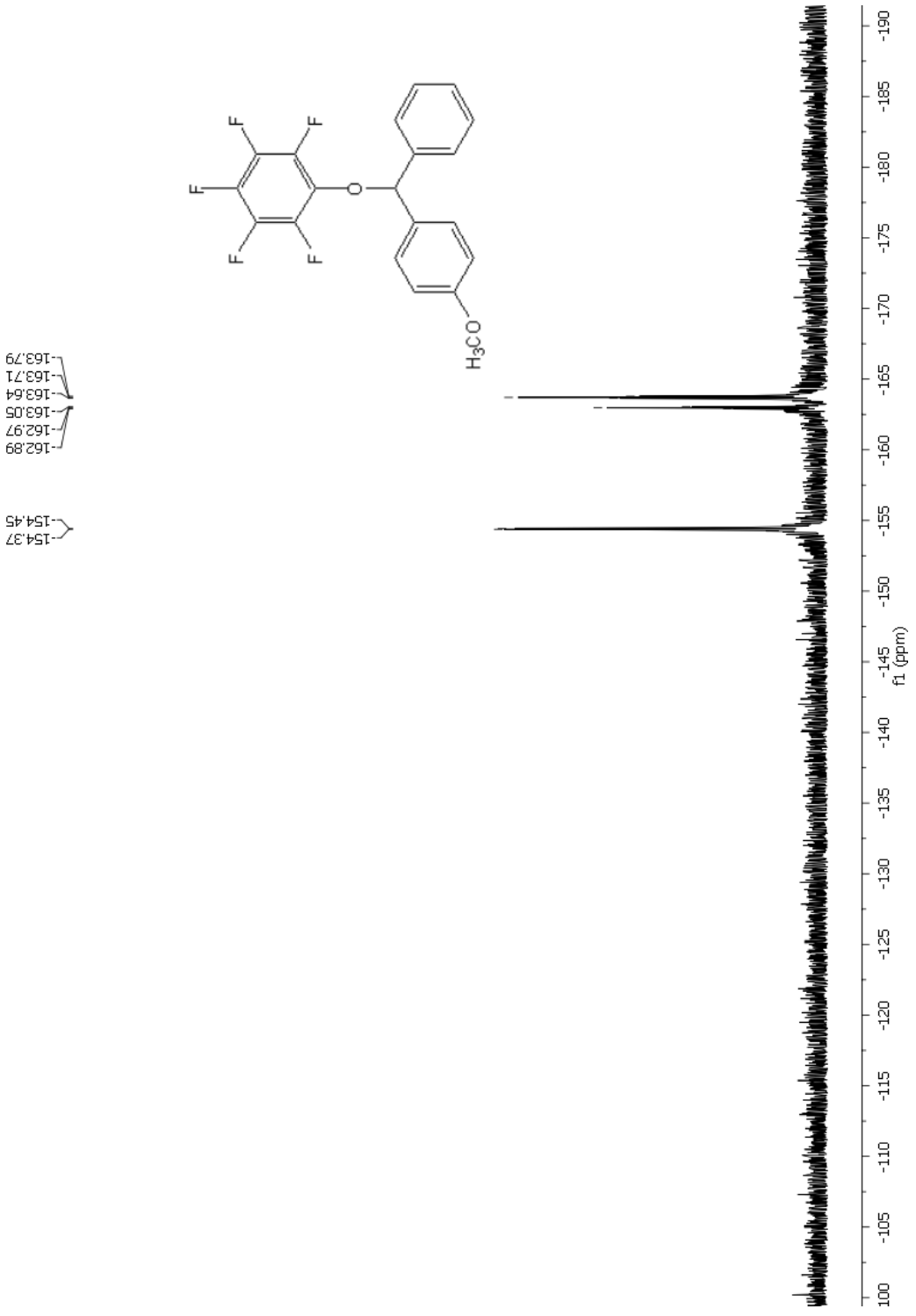
8.16. ^{1}H NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



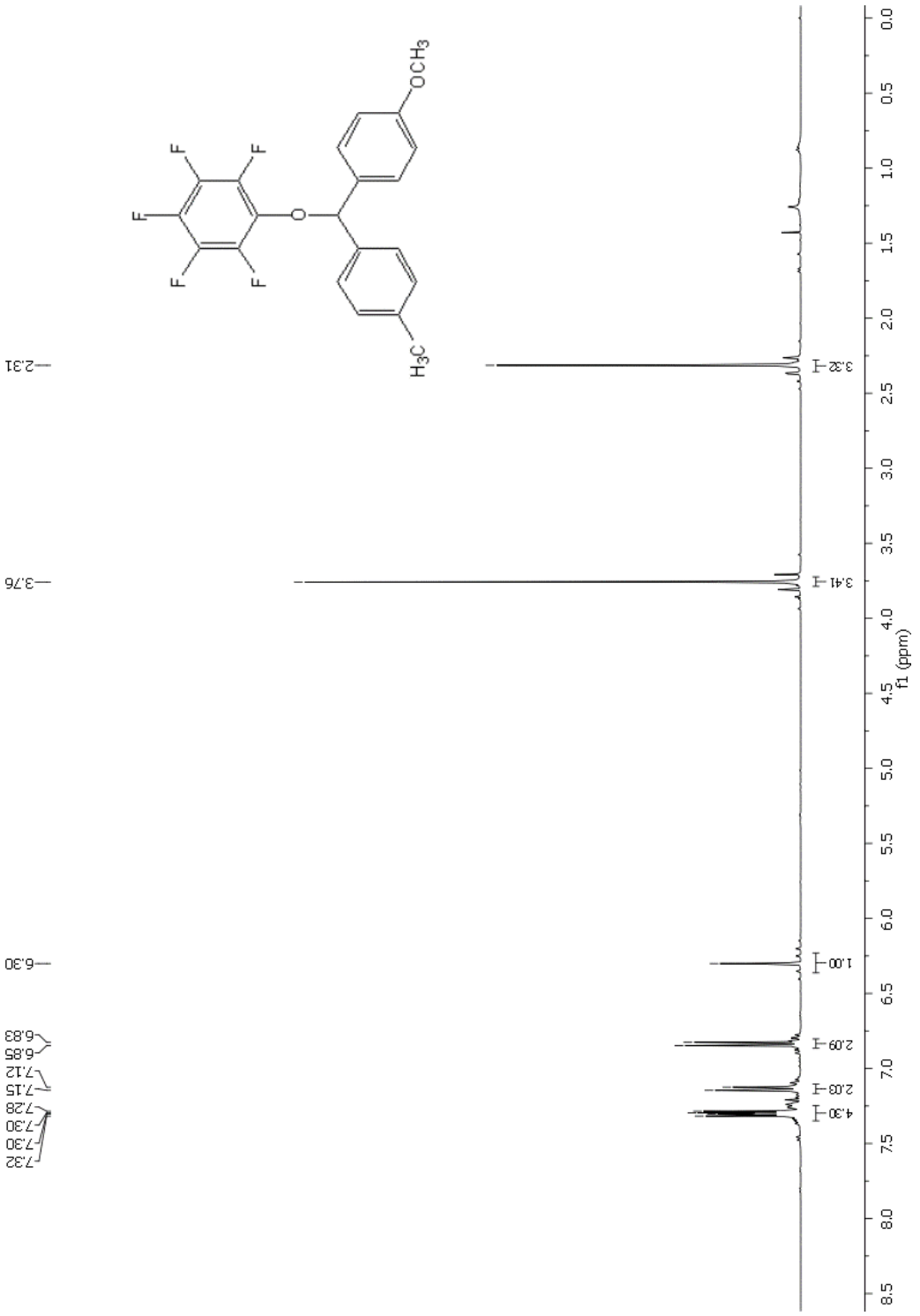
8.17. ^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



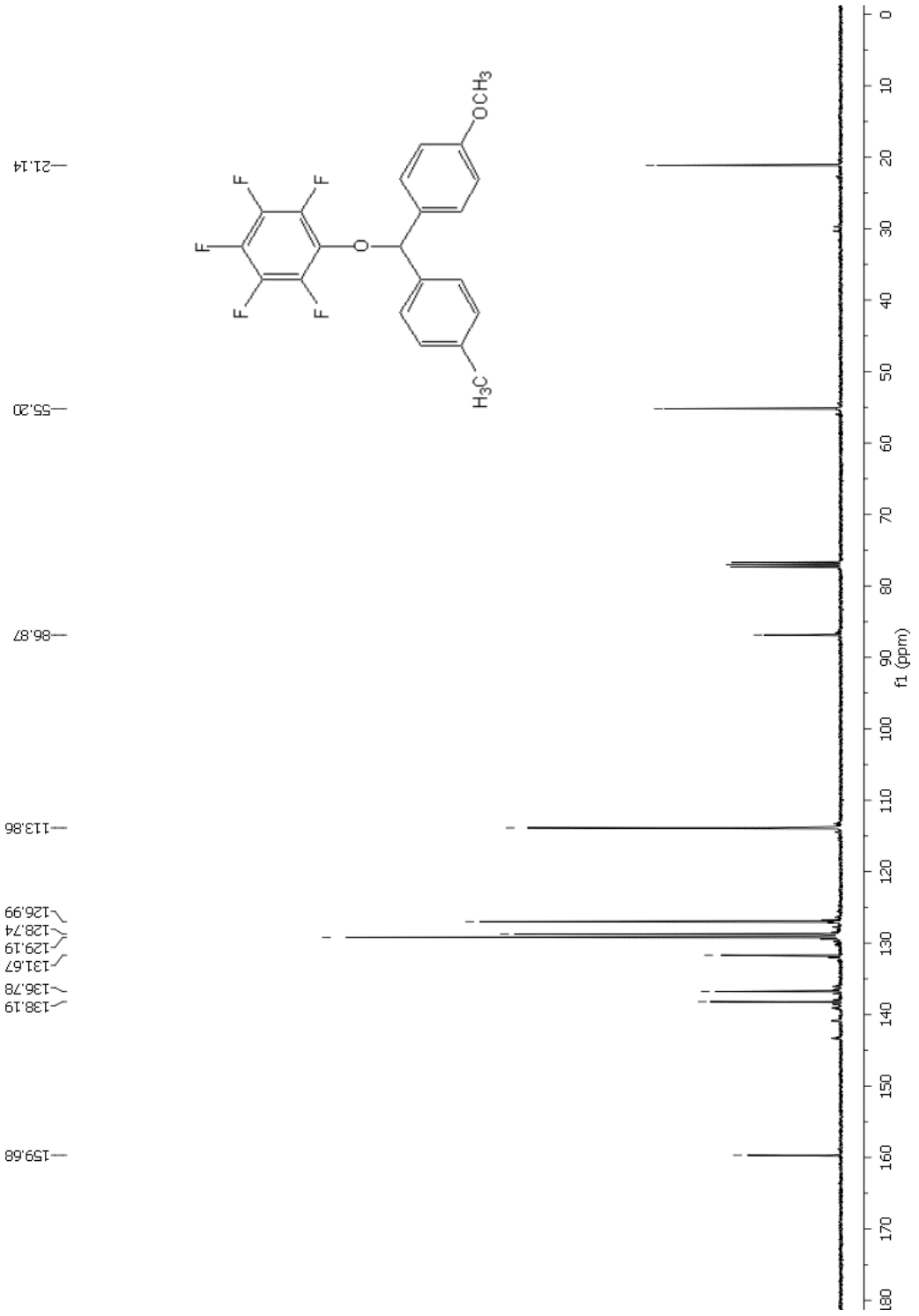
8.18. ^{19}F NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



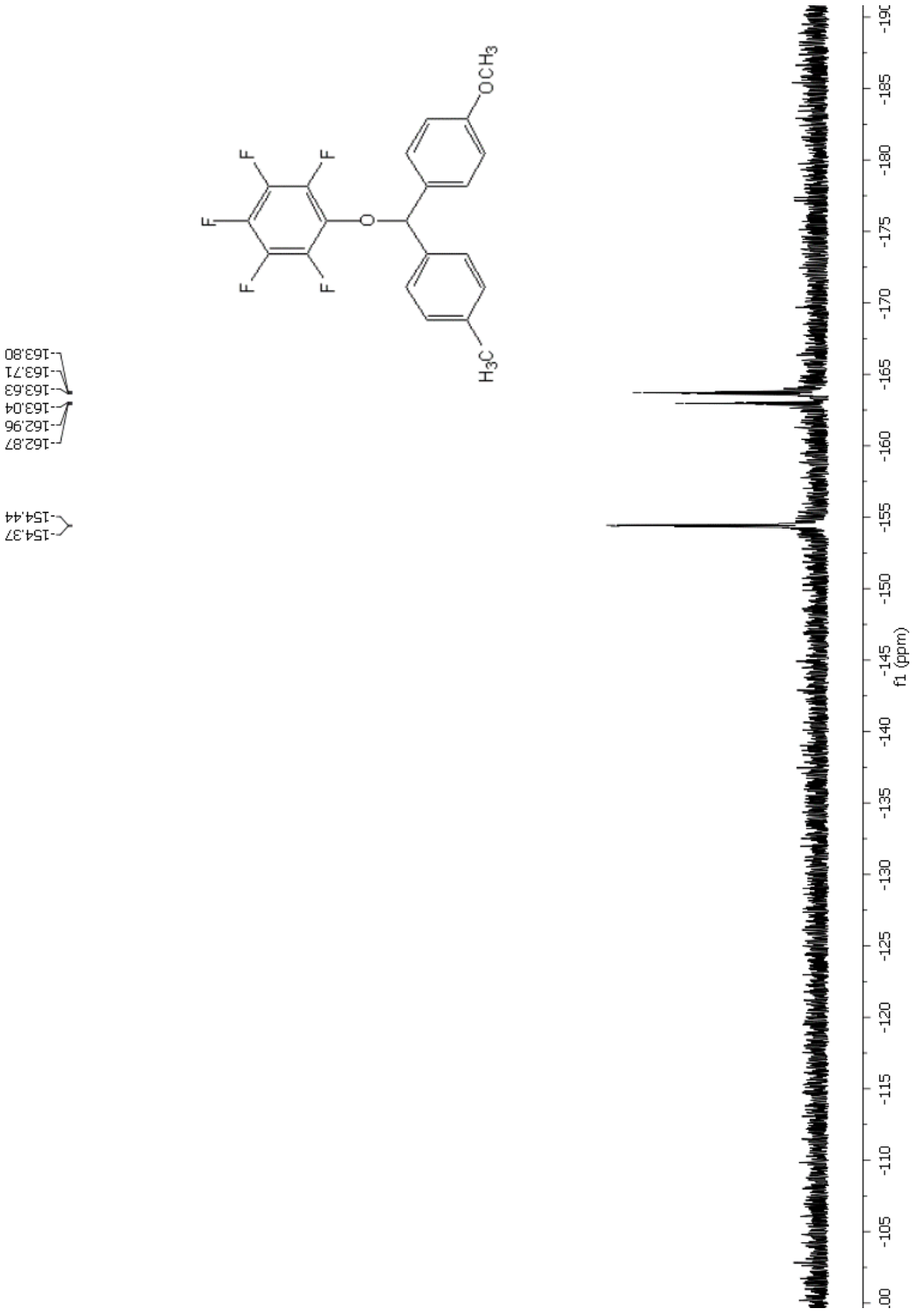
8.19. ^{1}H NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-etera



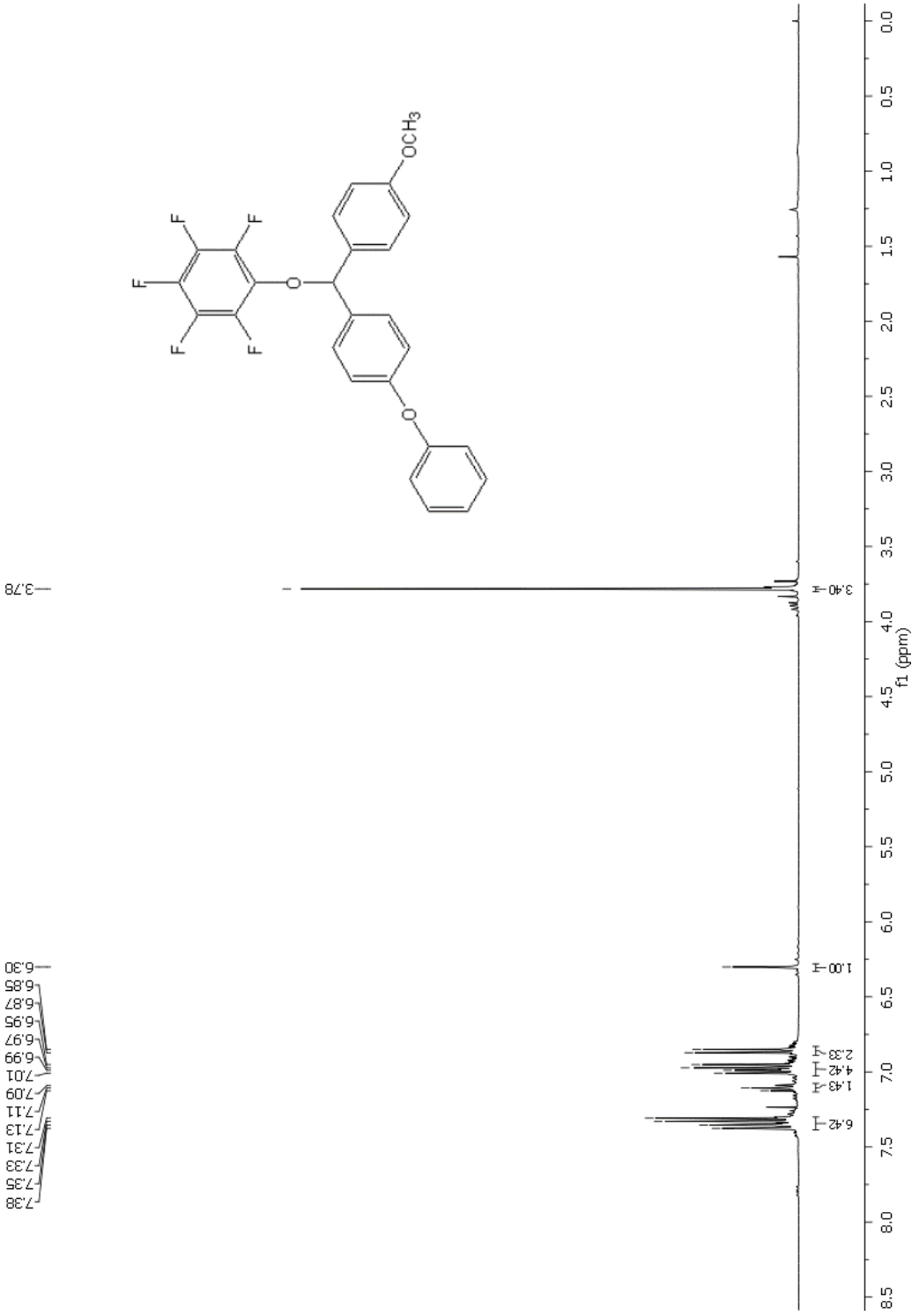
8.20. ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-etera



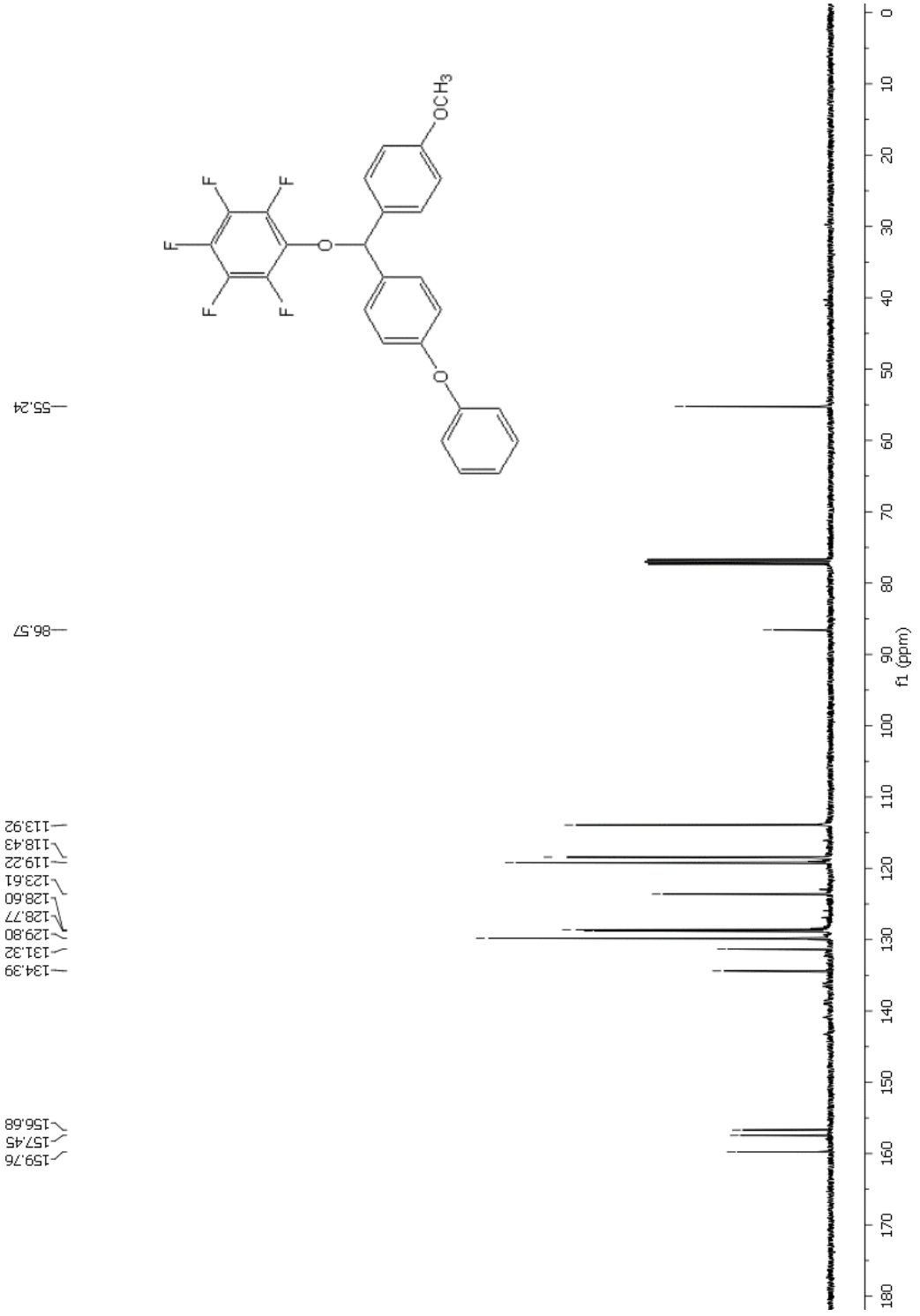
8.21. ^{19}F NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-etera



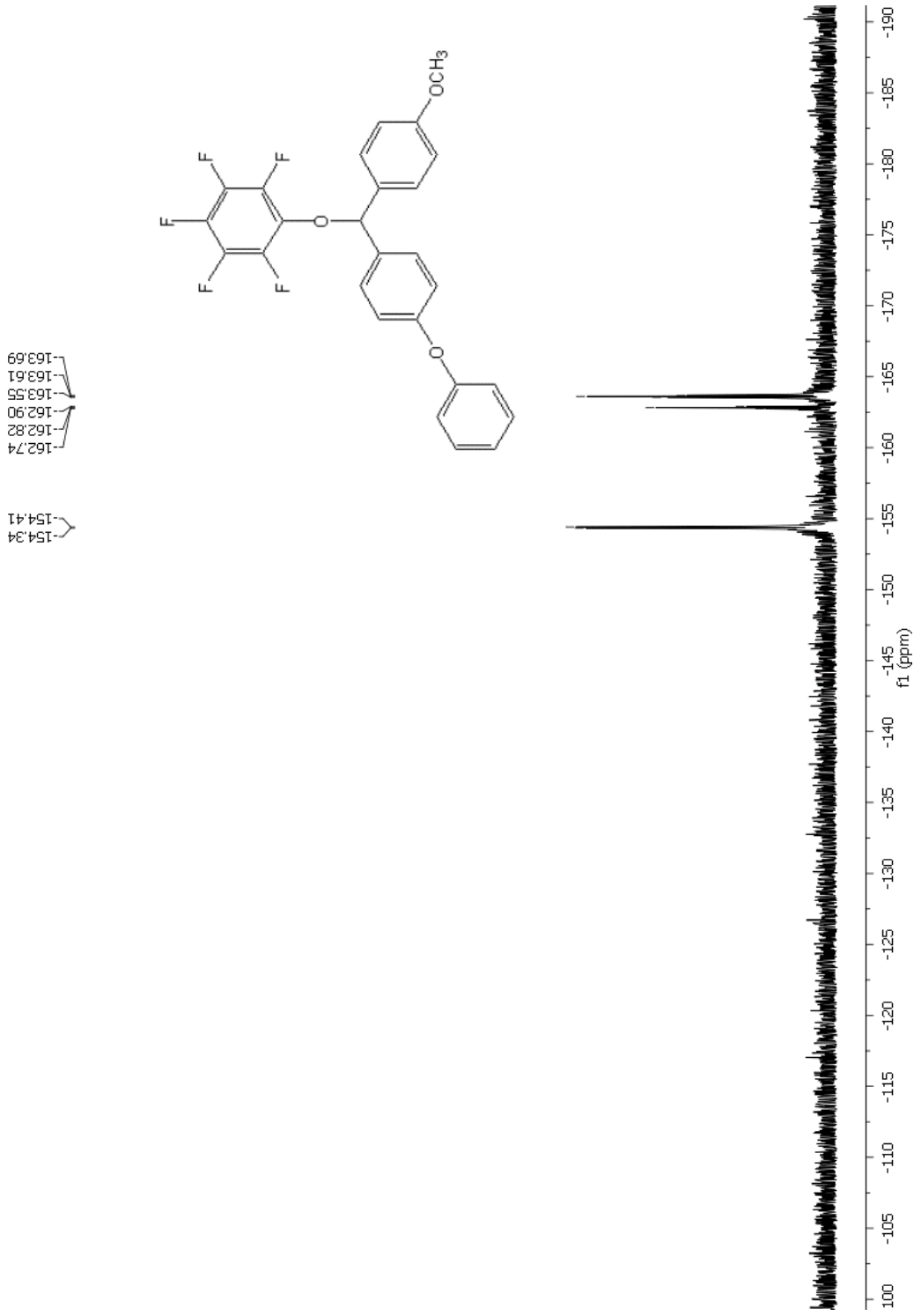
8.22. ^{1}H NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



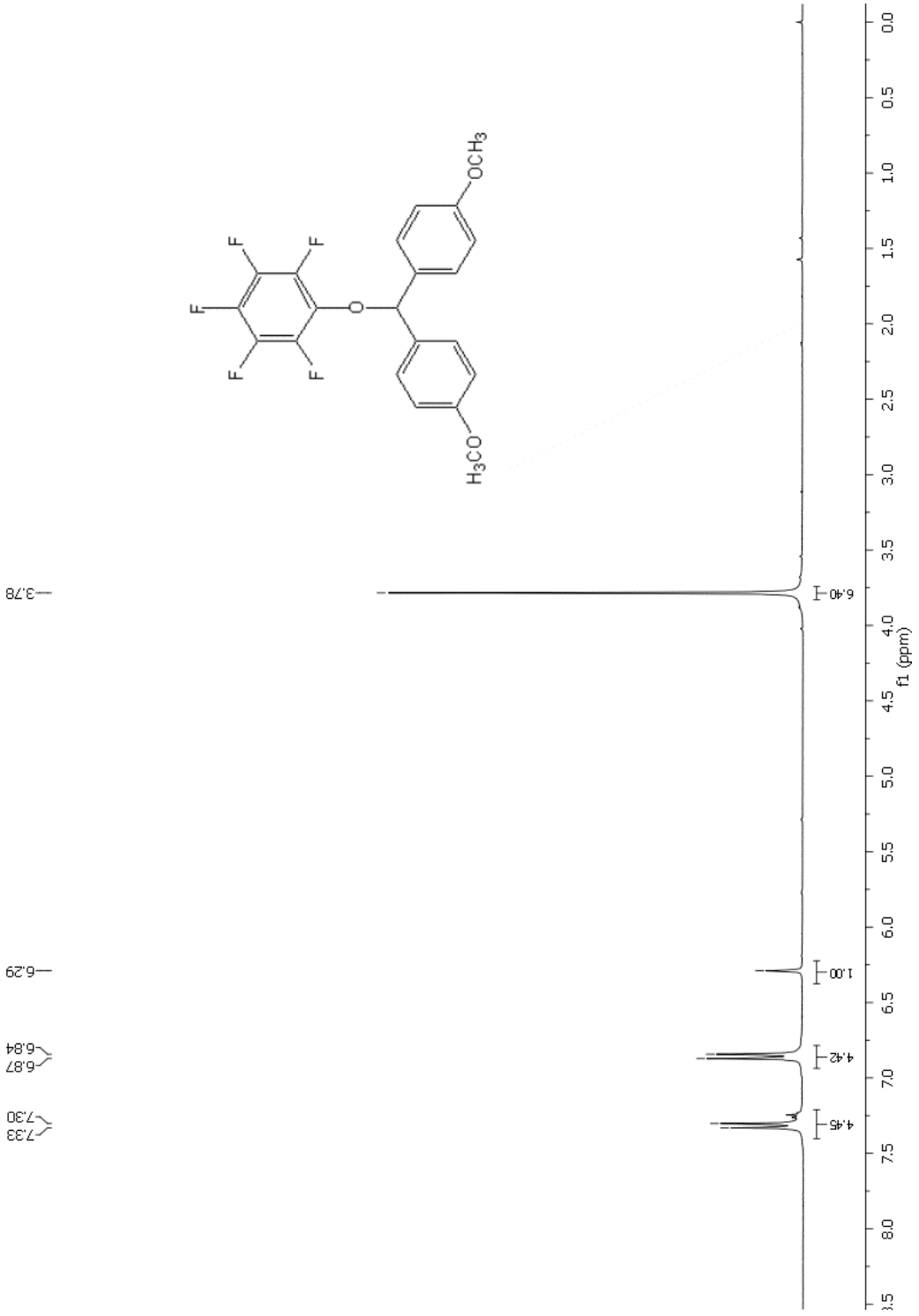
8.23. ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4’-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



8.24. ^{19}F NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



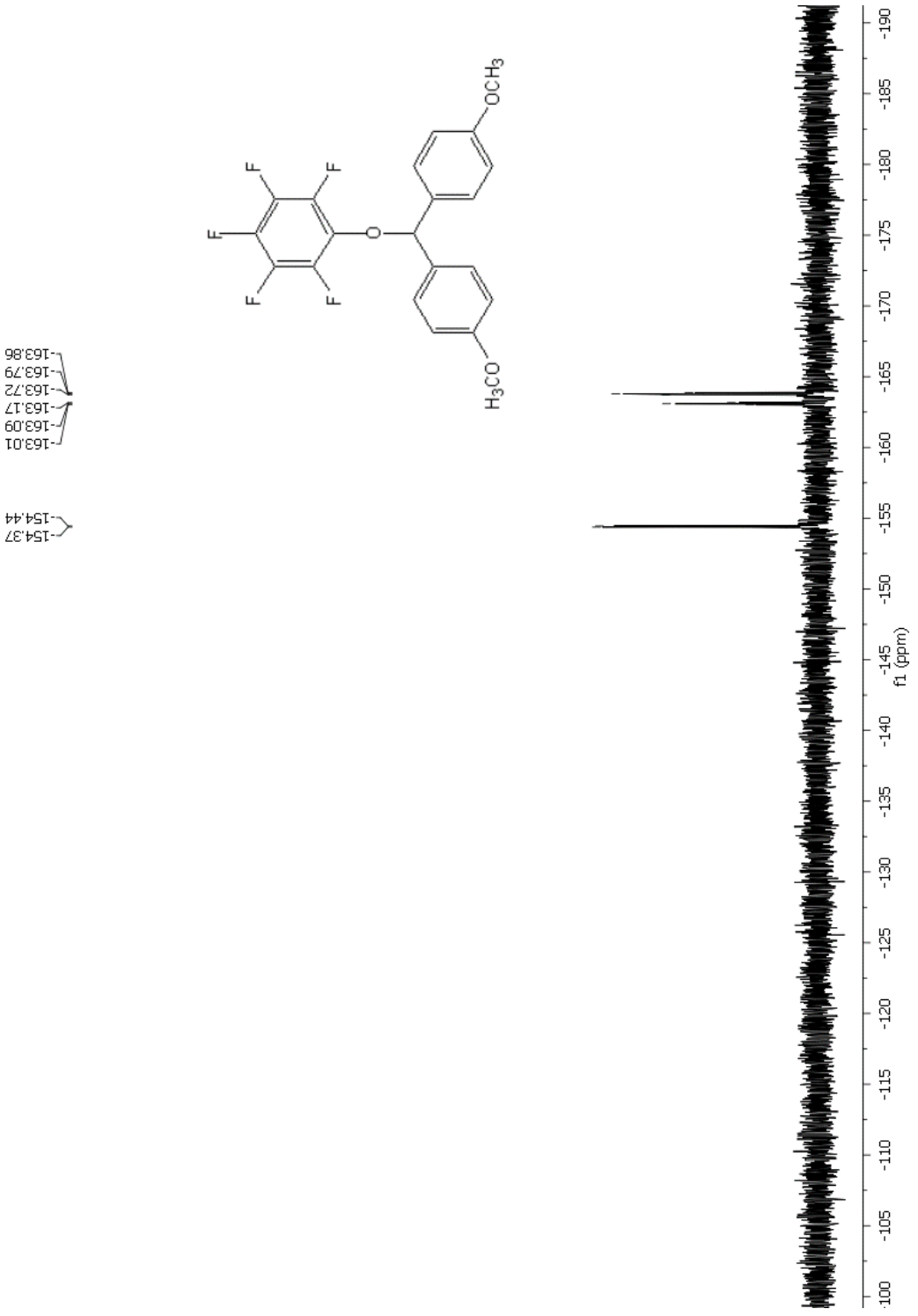
8.25. ^{1}H NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



8.26. ^{13}C NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



8.27. ^{19}F NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

NUKLEOFUGALNOST PENTAFLUORFENOLATA U VODENIM OTOPINAMA ETANOLA I ACETONITRILA

Nives Bebek

SAŽETAK

Konduktometrijski su određene konstante brzine solvolize (k) prethodno sintetiziranih supstrata, različito supstituiranih benzhidril-pentafluorfenil-etera, u 80%-tnoj vodenoj otopini etanola i 60%-tnoj vodenoj otopini acetonitrila. Konstruiran je graf ovisnosti logaritma eksperimentalno određenih konstanti brzine o parametru elektrofugalnosti, pri čemu je uočljiva značajna linearna korelacija između log k i E_f. Prema relaciji log k(25 ˚C) = s_f (N_f + s_f), iz dobivene jednadžbe pravca određeni su parametri nukleofugalnosti pentafluorfenolata kao izlazne skupine: N_f = −0,97 i s_f = 1,29 u 80%-tnom etanolu, te N_f = −0,63 i s_f = 1,34 u 60%-tnom acetonitrilu. Usporedbom ovih vrijednosti s parametrima nukleofugalnosti za 2,4-dinitrofenolat u istom otapalu, utvrđeno je da je benzhidril-pentafluorfenil-eter manje reaktivan u odnosu na benzhidril-2,4-dinitrofenil-eter, odnosno da je pentafluorfenolat lošija izlazna skupina u odnosu na 2,4-dinitrofenolat. Prema reaktivnosti u vodenoj otopini etanola, pentafluorfenolat spada u umjereno reaktivne izlazne skupine, s obzirom da se smjestio u središnji dio ljestvice nukleofugalnosti prema kojoj je tosilat najbolja izlazna skupina (N_f/s_f = 7,45/0,80), a acetat najmanje reaktivna eksperimentalno određena izlazna skupina (N_f/s_f = −4,73/1,18). Očekivano, pentafluorfenolat u 60%-tnom acetonitrilu pokazao je veću N_f vrijednost, te nešto veći s_f parametar u odnosu na 80%-tni etanol koji predstavlja polarniju smjesu.

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

Rad sadrži: 57 stranica, 6 grafičkih prikaza, 7 tablica i 27 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: pentafluorfenolat, izlazna skupina, nukleofugalnost, reaktivnost, solvoliza

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Mirela Matić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Bernard Denegri, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Jasna Jablan, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 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 PENTAFLUOROPHENOLATE IN AQUEOUS SOLUTIONS OF ETHANOL AND ACETONITRILE

Nives Bebek

SUMMARY

Solvolytic rate constants (k) of previously synthesized compounds, differently substitued benzhydryl pentafluorophenyl ethers, have been determined conductometrically in 80% aqueous ethanol and 60% aqueous acetonitrile. The obtained rate constants have been used for plotting log k vs. E_f value graph, which shows a significant linear correlation. The equation log k(25 ˚C) = s_f (N_f + E_f) was used to calculate nucleofugality parameters, N_f and s_f, of pentafluorophenolate. Calculated values are N_f/s_f = −0,97/1,29 for 80% aqueous ethanol and N_f/s_f = −0,63/1,34 for 60% aqueous acetonitrile. By comparing these values with nucleofugality parameters of 2,4-dinitrophenolates in 80% aqueous ethanol, it is evident that a benzhydryl pentafluorophenyl ether is less reactive than a bezhydryl 2,4-dinitrophenyl ether. In other words, 2,4-dinitrophenolate is a better leaving group than pentafluorophenolate in 80% aqueous ethanol. By observing reactivities in aqueous ethanol, pentafluorophenolate has been placed in the middle part of the nucleofugality scale, on which tosylate is the best (N_f/s_f = 7,45/0,80), and acetate is least reactive experimentally determined leaving group (N_f/s_f = −4,73/1,18). As expected, pentafluorophenolate in 60% aqueous acetonitrile showed a higher N_f value, and a slightly higher s_f value compared to a more polar mixture, 80% aqueous ethanol.

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

Thesis includes: 57 pages, 6 figures, 7 tables and 27 references. Original is in Croatian language.

Keywords: pentafluorophenolate, leaving group, nucleofugality, reactivity, solvolysis

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

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

The thesis was accepted: June 2017.