

Solvolitsko ponašanje fenilferocenilmetilnih butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu

Paulić, Margareta

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:163:886919>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

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



Margareta Paulić

**Solvolitsko ponašanje fenilferocenilmetilnih
butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za organsku kemiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Sandre Jurić.

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Sandri Jurić na uloženom trudu i vremenu pri izradi ovog diplomskog rada. Hvala što ste uvijek imali strpljenja za moje brojne upite.

Zahvaljujem roditeljima na velikoj potpori i razumijevanju tijekom cijelog mog studiranja.

Zahvaljujem zaručniku Mariju na emocionalnoj, ali i tehničkoj podršci.

Zahvaljujem Petri, Lučiji, Martini, Adriani, Ivani i Luciji što su sve ovo prošle sa mnom i uljepšale mi studiranje.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Ferocen i njegovi derivati.....	1
1.2. Ljestvice elektrofugalnosti i nukleofugalnosti	4
1.3. Utjecaj ferocenilne skupine na solvolitsku reaktivnost.....	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME	16
3. MATERIJALI I METODE	17
3.1. Uvod u metode	17
3.2. Priprava različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih ketona Fc-CO-(X-Ph).....	18
3.2.1. Fenilferocenilmetil-keton	19
3.2.2. 4-fluorfenilferocenilmetil-keton.....	19
3.2.3. 4-klorfenilferocenilmetil-keton	19
3.2.4. 3-fluorfenilferocenilmetil-keton.....	19
3.2.5. 3-bromfenilferocenilmetil-keton	20
3.2.6. 3-klorfenilferocenilmetil-keton	20
3.3. Priprava različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih alkohola Fc-HCOH-(X-Ph).....	20
3.3.1. Fenilferocenilmetanol.....	21
3.3.2. 4-fluorfenilferocenilmetanol	22
3.3.3. 4-klorfenilferocenilmetanol.....	22
3.3.4. 3-fluorfenilferocenilmetanol	22
3.3.5. 3-bromfenilferocenilmetanol.....	23
3.3.6. 3-klorfenilferocenilmetanol.....	23
3.4. Priprava različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih butanoata	23
3.4.1. Fenilferocenilmetil-butanoat	24
3.4.2. 4-fluorfenilferocenilmetil-butanoat	24

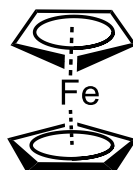
3.4.3. 4-klorfenilferocenilmetil-butanoat	25
3.4.4. 3-fluorfenilferocenilmetil-butanoat	25
3.4.5. 3-bromfenilferocenilmetil-butanoat	26
3.4.6. 3-klorfenilferocenilmetil-butanoat	26
3.5. Kinetička mjerenja	26
4. REZULTATI I RASPRAVA	29
4.1. Eksperimentalni dio.....	29
4.2. Određivanje nukleofugalnosti butanoata.....	30
4.3. Utjecaj supstituenata na različito supstituirane fenilferocenilmetil-butanoate	34
4.4. Usporedba nukleofugalnosti butanoata s drugim izlaznim skupinama.....	36
5. ZAKLJUČCI.....	39
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	41
7. LITERATURA.....	43
8. SAŽETAK.....	48
9. PRILOZI.....	50
9.1. ^1H NMR spektar fenilferocenilmetil-butanoata	50
9.2. ^{13}C NMR spektar fenilferocenilmetil-butanoata	51
9.3. ^1H NMR spektar 4-fluorfenilferocenilmetil-butanoata	52
9.4. ^{19}F NMR spektar 4-fluorfenilmetilferocenilmetil-butanoata	53
9.5. ^{13}C NMR spektar 4-fluorfenilferocenilmetil-butanoata	54
9.6. ^1H NMR spektar 4-klorfenilferocenilmetil-butanoata.....	55
9.7. ^{13}C NMR spektar 4-klorfenilferocenilmetil-butanoata	56
9.8. ^1H NMR spektar 3-fluorfenilferocenilmetil-butanoata	57
9.9. ^{19}F NMR spektar 3-fluorfenilferocenilmetil-butanoata.....	58
9.10. ^{13}C NMR spektar 3-fluorfenilferocenilmetil-butanoata	59

9.11. ^1H NMR spektar 3-bromfenilferocenilmetil-butanoata.....	60
9.12. ^{13}C NMR spektar 3-bromfenilferocenilmetil-butanoata	61
9.13. ^1H NMR spektar 3-klorfenilferocenilmetil-butanoata.....	62
9.14. ^{13}C NMR spektar 3-klorfenilferocenilmetil-butanoata	63

1. UVOD

1.1. Ferocen i njegovi derivati

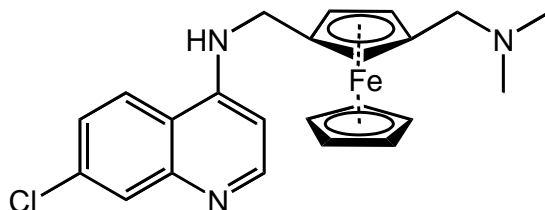
Otkriće strukture ferocena (Slika 1) 1952. godine znatno je pridonijelo razvoju organometalne kemije i upotrebi organometalnih spojeva u farmaciji i medicini (Wilkinson i sur., 1952). Ferocen je lipofilna molekula koja u svojoj strukturi sadrži željezo smješteno između dva ciklopentadienilna liganda (Ludwig i sur., 2019). Radi se o "sendvič" strukturi koja ima brojna povoljna svojstva kao što su stabilnost na zrak i vodu, termostabilnost do 400°C, dobra topljivost u uobičajenim organskim otapalima i mogućnost reverzibilne oksidacije središnjeg atoma željeza (Ludwig i sur., 2019; Astruc, 2017). Molekula ferocena vrlo je fleksibilna prvenstveno zbog mogućnosti rotacije oko Cp-Fe-Cp veze i mogućnosti gubitka koplanarnosti Cp-prstenova (Rapić i Semenčić, 2011). Upravo navedene karakteristike ferocena omogućile su njegovu primjenu u raznim aspektima svakodnevnog života, a posebno u proizvodnji potencijalnih lijekova kao što su antimalarijski ferokin i protutumorski ferocifen koji su dospjeli u fazu kliničkih odnosno prekliničkih ispitivanja (www.clinicaltrials.gov; Wang i sur., 2020).



Slika 1. Prikaz strukture ferocena

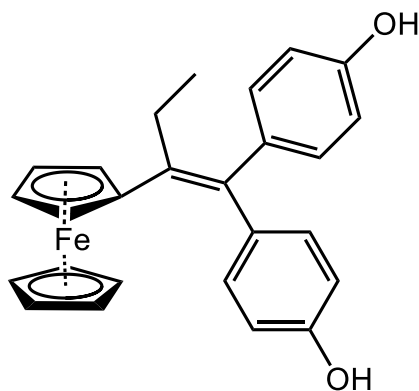
Ferokin je derivat ferocena i klorokina (Slika 2), koji je jedan od najkorištenijih antimalarika. Zbog tri dušikova atoma u strukturi, klorokin je bazična molekula koja ulazi u probavne vakuole uzročnika malarije *Plasmodium falciparum*, akumulira se i sprječava daljnju biomineralizaciju toksičnih produkata nastalih razgradnjom hemoglobina što uzrokuje smrt parazita (Patra i Gasser, 2017). Za razliku od klorokina, ferokin ima dodatni mehanizam djelovanja koji uključuje stvaranje biološki aktivnog hidroksilnog radikala Fentonovom reakcijom i, posljedično, nastanak oksidativnog stresa i u klorokin-rezistentnih sojeva *P. falciparum* (Xiao i sur., 2019; Patra i Gasser, 2017). Pretpostavka je da ferokin ne ulazi u interakcije s efluksnim

transporterima i da brže penetrira kroz membrane jer je lipofilniji što doprinosi većoj učinkovitosti i borbi protiv rezistencije (Patra i Gasser, 2017).



Slika 2. Prikaz strukture ferokina

Ferocifen je derivat tamoksifena (Slika 3) u kojemu je jedan fenilni prsten zamijenjen ferocenilom (Wang i sur., 2020). Za razliku od tamoksifena koji je učinkovit samo u liječenju tumora s povećanom ekspresijom estrogenskih receptora (ER), ferocifen djeluje i protiv ER⁺ i protiv ER⁻ tumora. Ferocifen uzokuje oksidativni stres tako što gubi dva elektrona i dva protona pri čemu nastaje intermedijarni spoj kinonmetid, koji je podložan napadu endogenih nukleofilnih molekula nukleobaza i glutationa. Selektivan je jer ima 110-200 puta veću antiproliferativnu aktivnost prema tumorskim nego li prema zdravim stanicama kao što su melanociti i astrociti (Patra i Gasser, 2017).

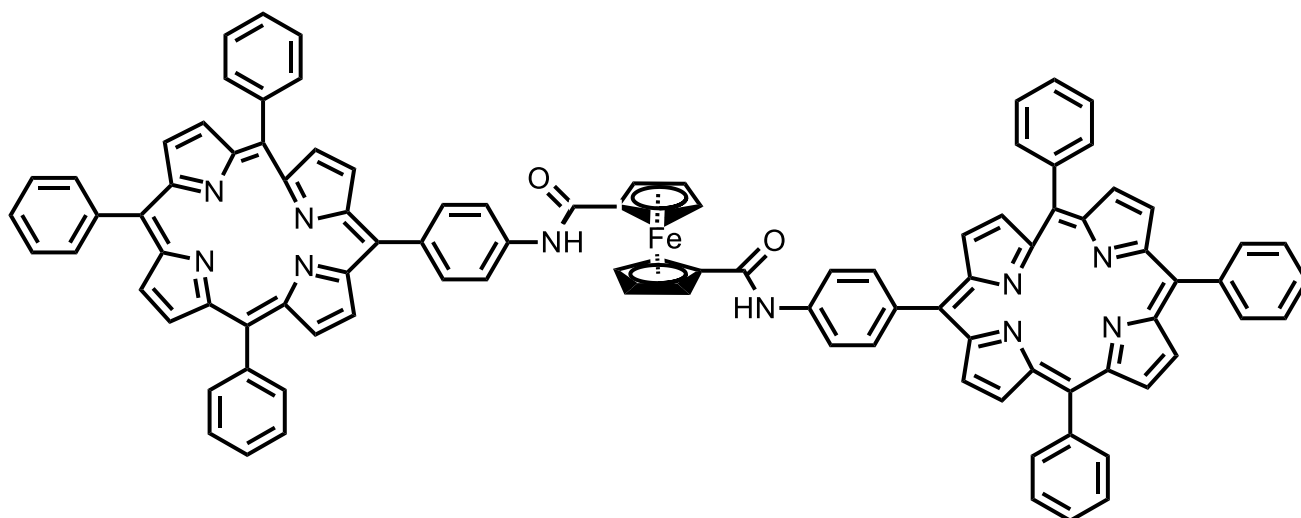


Slika 3. Prikaz strukture ferocifena

Ferocenski derivati su osim navedenih primjena ferokina i ferocifena istraživani i u drugim terapijskim područjima. Posebno je značajna njihova antioksidativna i antimikrobna aktivnost (Henry i sur., 2020; Liu, 2019; Ludwig i sur., 2019). Osim toga, ispitivani su i kao antidijabetici, anksiolitici, sedativi i antiepileptici (Bano i sur., 2018; Adil i sur., 2018).

Kako su brojne kronične nezarazne bolesti kao što su dijabetes, upala i karcinomi povezane s nastankom oksidativnog stresa, u novije vrijeme razmatra se mogućnost pripreme lijekova na bazi polimernih nanočestica koje u svojoj strukturi sadrže ferocenilne skupine (Huan i sur., 2019). Tumorske stanice razlikuju se od zdravih, između ostalog, i po koncentraciji reaktivnih kisikovih spojeva (ROS). Razine ROS u tumorskim stanicama rastu s otprilike 20×10^{-9} M na 100×10^{-6} M. Hidrofobni lijekovi mogu se inkorporirati u navedene nanočestice, a prilikom ulaska u stanicu pogođenu oksidativnim stresom dolazi do oksidacije središnjeg atoma željeza iz Fe^{2+} u Fe^{3+} . Pritom se struktura minimalno promijeni pri čemu se veza željezo-ugljik produži za $0,1 \text{ \AA}$, hidrofobna ferocenilna skupina prelazi u hidrofilni ferocenium kation što dovodi do bubrenja nanočestica zbog elektrostatskih odbijanja Fe^{3+} iona. Time se stvaraju uvjeti za lakšu difuziju i otpuštanje hidrofobnog lijeka upravo u takvim stanicama (Yoonhee i sur., 2020; Astruc, 2016).

Zbog brojnih nedostataka koji su karakteristični za fotodinamičku protutumorsku terapiju, prvenstveno u svrhu povećanja količine potrebnog kisika u tumorskim stanicama, novija istraživanja sve se više baziraju na proučavanju kompleksa ferocena i porfirina (Slika 4) (Lei i sur., 2018). Porfirin je poznati fotosenzitizator visoke fotostabilnosti i biokompatibilnosti koji prenosi energiju laserskog zračenja na molekule kisika u neposrednoj blizini i tako dovodi do stvaranja toksičnih ROS. Međutim, u tumorskim stanicama vlada hipoksija, odnosno niske razine kisika i to onemogućuje djelovanje fotodinamičke terapije u punom opsegu. Zbog toga je u molekulu uveden ferocen koji Fentonovom reakcijom uzrokuje nastanak kako toksičnih ROS tako i molekula kisika u suvišku što omogućuje ispoljavanje sinergističkog efekta kemodinamičke i fotodinamičke terapije. Dodatna prednost porfirin-ferocen kompleksa je dakle u boljoj efikasnosti ubijanja tumorskih stanica u niskim dozama čime se smanjuju nuspojave kemodinamičkog i fotodinamičkog liječenja.

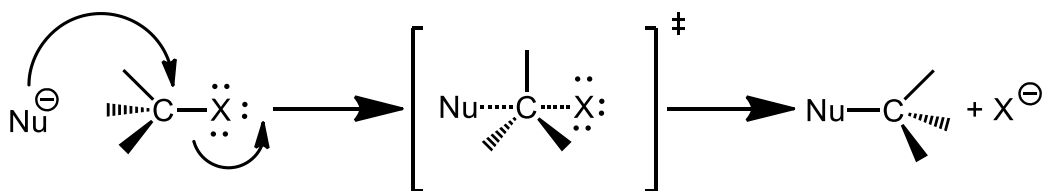


Slika 4. Prikaz strukture derivata ferocena i porfirina

1.2. Ljestvice elektrofugalnosti i nukleofugalnosti

U sintetskoj organskoj kemiji važnu ulogu imaju reakcije nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu. Nukleofilna supstitucija predstavlja reakciju u kojoj nukleofil (Nu:) zamjenjuje izlaznu skupinu (X^-) na zasićenom ugljikovu atomu pri čemu se nevezni elektronski par nukleofila koristi za tvorbu nove veze. Ovisno o vrsti supstrata, nukleofila i otapala razlikuju se dva osnovna mehanizma nukleofilne supstitucije (Wade, 2011).

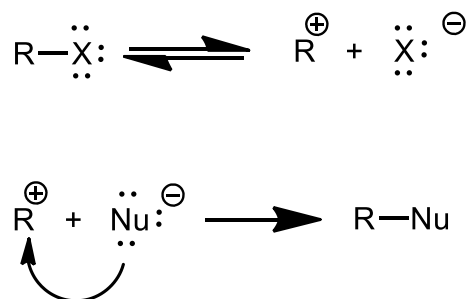
Kada se radi o sterički relativno neometenom supstratu, kao što su primarno i sekundarno supstituirani ugljikovi atomi i jakom nukleofilu reakcija se odvija S_N2 mehanizmom. To je usklađena reakcija koja se odvija u jednom stupnju a prikazana je na Slici 5. Reakcija ide preko prijelaznog stanja u kojemu se postiže energijski maksimum, u kojem istodobno dolazi do kidanja stare C-X i tvorbe nove veze s nukleofilom C-Nu. Neki sekundarno i svi tercijarno supstituirani supstrati previše su sterički ometeni te onemogućuju pristup jakom nukleofilu sa stražnje strane ugljikovog atoma i inverziju konfiguracije te ne podliježu nukleofilnim supstitucijama S_N2 tipa. Mehanistički gledano S_N2 reakcija je bimolekulska što znači da prijelazno stanje stupnja koji određuje brzinu obuhvaća sudar dviju molekula. Brzina reakcije ovisi o koncentracijama obiju tih molekula iz čega slijedi da reakcija prati kinetiku drugog reda (Jednadžba 1).



Slika 5. Mehanizam S_N2 reakcije

$$\text{brzina reakcije} = k [\text{R-X}] [\text{Nu}] \quad (1)$$

Za razliku od S_N2 reakcije, S_N1 reakcija odvija se u dva stupnja (Slika 6). U prvom stupnju koji određuje brzinu reakcije dolazi do spore ionizacije i nastanka međuprodukta karbokationa. U drugom brzom stupnju dolazi do napada uglavnom slabog nukleofila na nastali karbokation. Budući da nukleofil ne sudjeluje u prvom sporom stupnju reakcije, brzina ukupne reakcije ne ovisi o koncentraciji nukleofila već samo o koncentraciji supstrata te prati kinetiku prvog reda (Jednadžba 2).



Slika 6. Mehanizam S_N1 reakcije

$$\text{brzina reakcije} = k [\text{R-X}] \quad (2)$$

U slučaju kada otapalo ima ulogu nukleofila reakcija se naziva solvoliza (solvo-otapalo; liza-cijepanje) (Wade, 2011). Nije moguće kinetički razlikovati S_N1 i S_N2 solvolitičke reakcije jer je otapalo zastupljeno u velikom suvišku u odnosu na supstrat pa kinetika S_N2 reakcije postaje

pseudo prvog reda naspram kinetike prvog reda kod S_N1 (Marijan, 2020). Međutim, raznim drugim metodama kao što su izotopni efekti, stereokemijska analiza produkata, razne metode koreliranja podataka, pokazano je da, primjerice, tritilni i benzhidrilni supstrati solvoliziraju upravo S_N1 mehanizmom zbog steričkih smetnji. U tom slučaju, što je nastali karbokation stabilniji to je reakcija brža, a uvjeti koji pogoduju stabilizaciji karbokationa su, između ostalog, polarizabilna izlazna skupina, polarna te protična otapala (kod neutralnih supstrata) i višestruko supstituirani karbokationi (Wade, 2011). Na način da polarizabilna izlazna skupina stabilizira novonastali karbokation putem parcijalne veze, polarna otapala solvatiraju ione a protična otapala stvaraju vodikove veze s nastalim ionima. Alkilni supstituenti također stabiliziraju karbokation putem induktivnog efekta (preko σ -veza) i hiperkonjugacije tj. prekrivanjem popunjene orbitale s praznom p -orbitalom karbokationa (Wade, 2011).

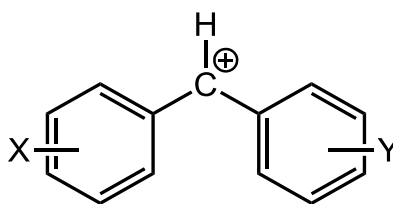
Radi boljeg razumijevanja solvolitičkih reakcija uvedeni su pojmovi elektrofugalnost i nukleofugalnost koji predstavljaju reaktivnost izlaznih skupina (McNaught i Wilkinson, 1997). Pritom se elektrofugom naziva izlazna skupina koja odlazi s pozitivnim nabojem a nukleofugom ona koja odnosi elektronski par (McNaught i Wilkinson, 1997). To su kinetički parametri srodni pojmovima nukleofilnosti i elektrofilnosti koji pak označavaju reaktivnost nukleofila i elektrofila. Ljestvice elektrofugalnosti i nukleofugalnosti utemeljene su primjenom jednadžbi linearnog odnosa slobodnih energija LFER (Jednadžba 3) koja omogućava kvantifikaciju doprinosa pojedinačno elektrofuga te nukleofuga na brzinu reakcije te se odnose na reakciju heterolize tj. solvolitičku reakciju u kojoj puca kemijska veza (Streidl i sur., 2010).

$$\log k (25^\circ\text{C}) = s_f (E_f + N_f) \quad (3)$$

Parametar E_f u LFER jednadžbi opisuje reaktivnost elektrofuga te ovisi o supstituentima na karbokationu, a neovisan je o otapalu. Parametri nukleofugalnosti, N_f i s_f , opisuju reaktivnost nukleofuga i definiraju se za svaku kombinaciju izlazne skupine i otapala, dok je k konstanta brzine solvolize pri 25°C . Kao referentni elektrofuzi u kreiranju ljestvice odabrani su benzhidrilni spojevi iz više razloga (Mayr i Patz, 1994). Dva benzenska prstena u benzhidrilu rezonancijski delokaliziraju pozitivni naboj karbokationa i posljedično povećavaju njegovu stabilnost (Pine, 1994). Dodatkom različitih supstituenata u *meta*- ili *para*- položaju ovisno o tome jesu li elektron-

donirajući ili elektron-odvlačeći može se povećati odnosno smanjiti stabilnost karbokationa i tako osigurati širok raspon reaktivnosti (Tablica 1). Osim toga, supstituenti u *meta*- i *para*- položaju ne mijenjaju značajno steričke uvjete reakcijskog centra jer su dovoljno udaljeni (Mayr i Patz, 1994). Kao referentni elektrofug odabran je 4,4'-dimetoksibenzhidril čija E_f iznosi 0 te kloridna skupina kao referentni nukleofug čiji s_f iznosi 1 u čistom etanolu (Streidl i sur., 2010; Denegri i sur., 2006). U Tablici 1. prikazani su neki primjeri elektrofuga i pripadnih elektrofugalnosti te je u Tablici 2. prikazano nekoliko primjera nukleofuga i pripadnih parametara nukleofugalnosti, N_f i s_f , u različitim otapalima.

Tablica 1. Elektrofugalnosti nekih različito supstituiranih benzhidrilnih supstrata



X	Y	E_f
3,5-Cl ₂	3,5-Cl ₂	-12,93
3,5-F ₂	3,5-F ₂	-12,60
3,5-Cl ₂	3-Cl	-11,20
3,5-F ₂	3-F	-10,88
3-Cl	3-Cl	-9,55
3-F	3-F	-9,26
4-NO ₂	H	-9,20
3-Cl	4-Cl	-8,15
3-Cl	H	-7,69
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 ₂	-5,60
3,5-Me ₂	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
4-N(Ph) ₂	4-N(Ph) ₂	1,78
4-N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	4-N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	3,03
4-N(CH ₂ CF ₃)(CH ₃)	4-N(CH ₂ CF ₃)(CH ₃)	3,13
4-N(Ph)(CH ₃)	4-N(Ph)(CH ₃)	3,46
4-N(CH ₃) ₂	4-N(CH ₃) ₂	4,84

Tablica 2. N_f i s_f vrijednosti nekih negativno nabijenih izlaznih skupina u različitim otapalima

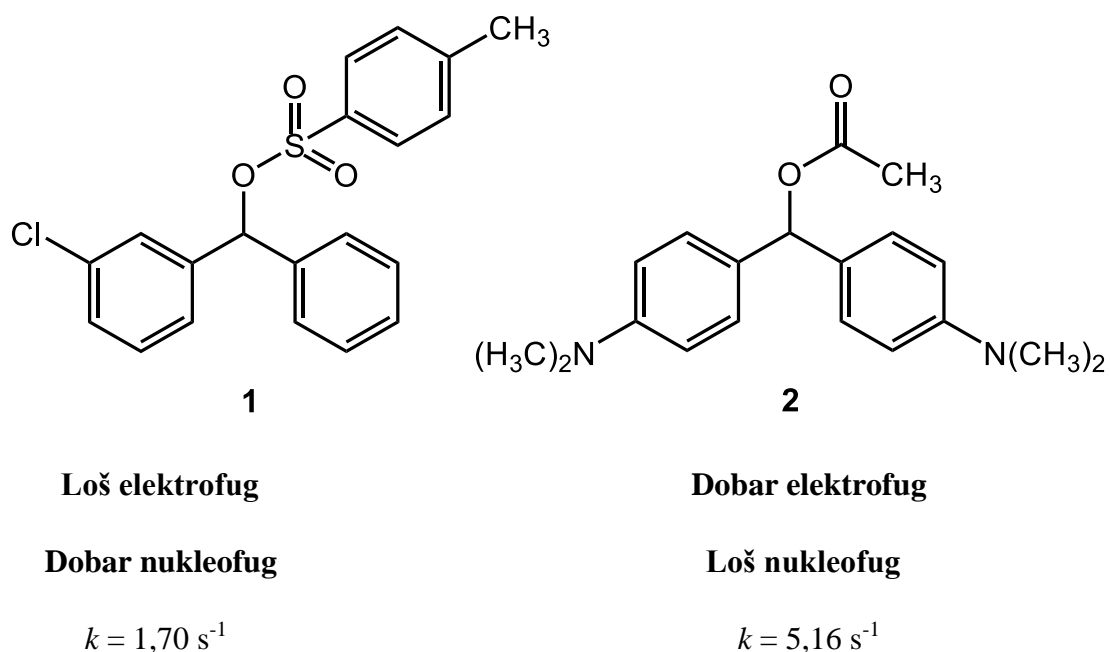
Nukleofug^[a]	Otapalo^[b]	N_f	s_f
OTs	TFE	9,73	0,94
	M	7,33	0,82
	80E20V	7,45	0,80
	E	6,09	0,78
	60AN40V	7,97	0,82
	80A20V	6,00	0,83
	90A10V	5,38	0,89
Br	TFE	6,19	0,95
	M	4,23	0,99
	80E20V	4,36	0,95
	E	2,93	0,93
	60AN40V	5,23	0,99
	80A20V	3,01	0,90
	90A10V	2,29	1,01
Cl	TFE	5,54	0,85
	M	2,91	0,99
	80E20V	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
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
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
BzO	60AN40V	-3,92	1,02
	80AN20V	-4,19	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
^[a] OTs = tosilat, DNB = 3,5-dinitrobenzoat, PNB = 4-nitrobenzoat, BzO = benzoat, AcO = acetat. ^[b] Binarne smjese otapala su izražene kao v/v pri 25°C; TFE=trifluoetanol, M=metanol, E=etanol, V=voda, AN=acetonitril i A=aceton.			

Najvažnija primjena ljestvica elektrofugalnosti i nukleofugalnosti je u tome što omogućuju predviđanje trajanja solvolitičkih reakcija u kombinaciji nukleofuga i elektrofuga poznatih parametara što je korisno prilikom odabira otapala u organskim sintezama i procesima pročišćavanja.

Prilikom eksperimentalnog određivanja brzine solvolize instrumentalne metode najčešće mogu izmjeriti brzine reakcije u rasponu od 10^{-2} do 10^{-5} s^{-1} (Marijan, 2020). U slučaju prebrze ili prespore reakcije, brzina solvolize može se mjeriti na drugim nižim ili višim temperaturama od 25°C pa ekstrapolirati Eyringovom jednadžbom ili se mogu kombinirati slabi elektrofugi s jakim nukleofugima (i obrnuto) kako bi brzina ipak bila u navedenom rasponu. Tako npr. loš elektrofug u supstratu **1** ($E_f = -7.69$, Tablica 1) i dobar elektrofug ($E_f = 4.85$) (Streidl i sur., 2010) u supstratu **2** na Slici 7 se međusobno razlikuju u reaktivnosti za oko 13 redova veličine. Kada loš elektrofug

kombiniramo s dobrim nukleofugom tj. dobrom izlaznom skupinom kao što su tosilati ($N_f = 7.97$, $s_f = 0.82$ u 60%-tnom vodenom acetonitrilu, Tablica 2) te dobar elektrofug kombiniramo s lošim nukleofugom kao što su acetati ($N_f = -4.18$, $s_f = 1.08$ u 60%-tnom vodenom acetonitrilu, Tablica 2) konstante brzine solvolize supstrata **1** i **2** u 60%-tnom vodenom acetonitrilu postaju istog reda veličine. Dakle, ljestvice elektrofugalnosti i nukleofugalnosti mogu dati uvid u relativne reaktivnosti kationa i izlaznih skupina različitih struktura i reaktivnosti.

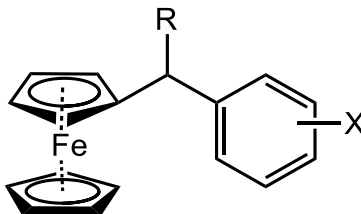


Slika 7. Konstante brzine solvolize nekih benzhidrilnih supstrata s prilagođenim reaktivnostima elektrofuga i nukleofuga u 60%-tnom vodenom acetonitrilu pri 25°C

1.3. Utjecaj ferocenilne skupine na solvolitsku reaktivnost

Osim različito supstituiranih benzhidrilnih kationa, u dosadašnjim istraživanjima korišteni su i različito supstituirani tritilni kationi kojima je određena elektrofugalnost (Horn i Mayr, 2010). Kako tritilni kationi posjeduju tri fenilne skupine uslijed nepovoljnih steričkih utjecaja javljali su se problemi prilikom mjerenja konstanti brzina solvolize tritilnih supstrata posebno kada se radilo o sterički ometanim izlaznim skupinama. Međutim, literaturni podaci pokazuju da različito supstituirani fenilferocenilmetilni spojevi (Slika 8.) ne pokazuju značajne steričke efekte,

solvoliziraju S_N1 mehanizmom te su zbog toga pogodni supstrati za određivanje elektrofugalnosti (Cully i Watts, 1979; Richards i Hill, 1959).



Slika 8. Prikaz strukture različito supstituiranih X-fenilferocenilmetilnih spojeva

Uočeno je da ferocenilna skupina na α -položaju u odnosu na reakcijski centar znatno utječe na stabilnost karbokationa i značajno povećava brzinu solvolitičkih reakcija u odnosu na analogne benzhidrilne i tritilne supstrate (Bunton i sur., 1977). Ferocenilna skupina znatno delokalizira pozitivni naboj na atom željeza u svojoj strukturi što se očituje prvenstveno u povišenim pK_R^+ vrijednostima u odnosu na analogne benzhidrilne i tritilne supstrate. pK_R^+ za fenilferocenilmetilni kation iznosi 0,49, za tritilni kation -6,63 te za benzhidrilni kation -13,3 pri 0°C. Također je brzina solvolize za ferocenilmetil acetat u 80%-tnom vodenom acetonu pri 30°C $7,41 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, za tritil acetat $4,00 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ dok konstanta brzine solvolize u navedenom vodenom otapalu za benzhidril acetat iznosi $3,00 \times 10^{-12} \text{ s}^{-1}$ (Cully i Watts, 1979; Hill i Richards, 1961).

Nadalje, usporedbom E_f vrijednosti analogno supstituiranih fenilferocenilmetilnih i benzhidrilnih spojeva, vidljivo je da zamjenom fenilne skupine ferocenilnom dolazi do povećanja E_f vrijednosti za fenilferocenilmetilne katione za oko 8 redova veličine u odnosu na analogne benzhidrilne katione (Tablica 3). Tako E_f vrijednost 4-bromfenilferocenilmetilnog kationa iznosi 2,15 dok je E_f vrijednost analognog benzhidrilnog kationa -6,62, odnosno E_f vrijednost za 3-fluorfenilferocenilmetilni kation je 1,77 dok 3-fluorbenzhidrilni kation ima E_f vrijednost od -7,53. Budući da pozitivni naboj nastaje na sekundarnom ugljikovom atomu u oba slučaja, značajno povećanje E_f vrijednosti može se pripisati jedino utjecaju ferocenilne skupine (Marijan i sur., 2019).

Usporedbom E_f vrijednosti različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih kationa s analognim benzhidrilnim kationima (Tablica 3) može se također uočiti da je utjecaj supstituenta na fenilnom prstenu znatno manje izražen kod ferocenilnog kationa u odnosu na benzhidrilni kation. E_f vrijednosti između najreaktivnijeg i najmanje reaktivnog X-fenilferocenilmetilnog kationa iz Tablice 3 kreću se u rasponu od 2,80 za 4-metilfenilferocenilmetilni kation do 1,67 za 3-klorfenilferocenilmetilni kation dok je raspon u E_f vrijednostima između analognog najreaktivnijeg i najmanje reaktivnog benzhidrilnog kationa od -4,63 do -7,69.

Tablica 3. Elektrofugalnosti različito supstituiranih X-fenilferocenilmetilnih i analognih X-benzhidrilnih kationa

X	E_f	
	X-fenilferocenilmetilni kation	X-Benzhidrilni kation
4-Me	2,80	-4,63
4-F	2,31	-5,72
H	2,40	-6,03
4-Br	2,15	-6,62
4-Cl	2,13	-6,44
3-F	1,77	-7,53
3-Cl	1,67	-7,69

Kako E_f vrijednosti određuju doprinose kationskog dijela supstrata na ukupnu solvolitičku reaktivnost, veća E_f vrijednost za fenilferocenilmetilne elektrofuge znači i veću solvolitičku reaktivnost u odnosu na analogne benzhidrilne elektrofuge. Promatrajući E_f vrijednosti 3-klor i 4-metilbenzhidrilnih kationa vidi se da je 4-metilbenzhidrilni kation oko tisuću puta reaktivniji od 3-klorbenzhidrilnog kationa, dok kod fenilferocenilmetilnog sustava ista promjena supstituenta

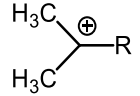
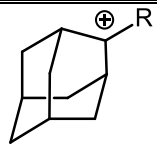
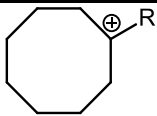
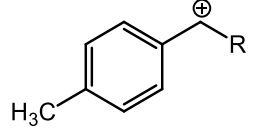
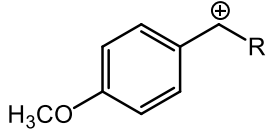
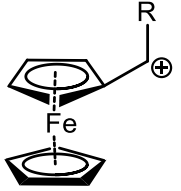
uzrokuje promjenu reaktivnosti za samo deset puta. Kako je utjecaj ferocenilne skupine na stabilizaciju pozitivnog naboja na reakcijskom centru snažan, utjecaj elektron-donirajuće metilne skupine u stabilizaciji naboja slabi te općenito slabi i utjecaj supstituenata na fenilnom prstenu na ukupnu solvolitičku reaktivnost ferocenilnih supstrata u odnosu na analogne supstituirane benzhidrilne supstrate.

Koliko je jači utjecaj α -ferocenilne skupine u odnosu na α -fenilnu skupinu u stabilizaciji pozitivnog naboja na reakcijskom centru u prijelaznom stanju reakcije može se vidjeti i iz podataka za E_f vrijednosti različitih karbokationa (Tablica 4) (Marijan i sur., 2019). Zamjena vodika fenilnom skupinom u elektrofuzima kojima nedostaje dodatna stabilizacija pozitivnog naboja kao što su adamantilni, ciklooktilni ili izopropilni kation dovodi do povećanja brzine solvolize za oko 7 redova veličine. Dakle, utjecaj dodatne fenilne skupine na reaktivnost ovih kationa je znatan. Tako su E_f vrijednosti izopropilnog, adamantilnog i ciklooktilnog kationa -12,50, -11,10 i -11,00 dok fenil-supstituirani analozi navedenih kationa pokazuju E_f vrijednosti od -5,14, -4,20 i -4,01.

Uvođenjem fenila u strukturu supstrata koji već imaju elektron-donirajuću skupinu kao što su 4-tolilmetilni i 4-anisilmetilni kation smanjuje se njegov utjecaj te dolazi do povećanja brzine solvolize za 5 odnosno 4 redova veličine. Utjecaj dodatne fenilne skupine na reaktivnost supstrata koji posjeduju elektron-donirajuće skupine ovisi o tome koliko je već prisutna skupina dobar ili loš donor elektrona. Kako je metoksi skupina bolji elektron donor nego li metilna skupina utjecaj fenilne skupine na reaktivnost nešto je više izražajija kod 4-metilfenilmetilnog kationa u odnosu na 4-metoksifenilmetilni kation. Uvođenjem fenilne skupine na reakcijski centar 4-metilfenilmetilnog kationa E_f vrijednost poraste s -9,52 na -4,69 dok kod 4-metoksifenilmetilnog kationa uvođenje fenilne skupine na reakcijski centar uzrokuje porast E_f vrijednosti s -6,33 na -2,09.

Najmanji utjecaj fenilne skupine na reaktivnost primijećena je kod ferocenilmetilnog kationa. Uvođenjem fenila u ferocenilmetilni kation E_f vrijednost se promijeni za samo dva reda veličine (E_f ferocenilmetilnog kationa iznosi 0,17 dok E_f vrijednost fenilferocenilmetilnog kationa iznosi 2,40) što dovodi do zaključka da je elektron-donirajuća sposobnost ferocenilne skupine značajno jača nego ona fenilne skupine. Elektron-donirajući efekt ferocenilne skupine znatno je jači u odnosu na 4-metilfenilnu i 4-metoksifenilnu skupinu što dovodi do toga da je utjecaj fenilne skupine na stabilizaciju naboja na reakcijskom centru manje izražen kod fenilferocenilnog kationa.

Tablica 4. Elektrofugalnosti različitih karbokationa

Supstrat	E_f	
	R=H	R=C ₆ H ₅
	-12,50	-5,14
	-11,10	-4,20
	-11,00	-4,01
	-9,52	-4,69
	-6,33	-2,09
	+0,17	+2,40

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Različito supstituirani ferocenski derivati predmet su istraživanja u farmaciji i medicini u brojnim terapijskim područjima zahvaljujući svojim povoljnim svojstvima kao što su stabilnost, dobra topljivost i mogućnost reverzibilne oksidacije središnjeg atoma željeza.

U cilju što boljeg upoznavanja ferocenskih spojeva u ovom radu je ispitano njegovo solvolitsko ponašanje u vodenom acetonu. Za određivanje reaktivnosti ferocenskih derivata korisnom se pokazala Mayrova jednačba $\log k (25^\circ\text{C}) = s_f (E_f + N_f)$ koja je utemeljena na reakcijama solvolize benzhidrilnih spojeva u različitim otapalima pri 25°C jer omogućava predviđanje konstante brzine solvolize različitih kombinacija elektrofuga i nukleofuga poznatih parametara elektrofugalnosti i nukleofugalnosti. Također, pomaže prilikom odabira otapala u raznim reakcijama ovisno o potrebama stabilnosti ili pak reaktivnosti supstrata.

U radu je prikazana sinteza spojeva koji su kombinacija šest različitih X-fenilferocenilmetilnih kationa (elektrofuga) i butanoata (nukleofuga) koji su podvrgnuti solvolizi u 60%-tnom vodenom acetonu. Jedan od ciljeva rada je provjera opravdanosti korištenja spomenute Mayrove jednačbe korištenjem korelacijskog pravca ovisnosti $\log k$ o E_f vrijednostima te određivanje parametara nukleofugalnosti izlazne skupine, butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu u svrhu proširenja ljestvice nukleofugalnosti.

Cilj je, također, usporediti dobivene vrijednosti parametara nukleofugalnosti s parametrima drugih izlaznih skupina dostupnima u literaturi te odrediti utjecaj supstituenata na fenilnom prstenu na brzinu reakcije solvolize različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih spojeva.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Uvod u metode

Kemikalije korištene u sintezi bile su analitičke čistoće, a otapala pročišćena prema standardnim propisima. Benzen i dietil-eter pročišćeni su još i sušenjem iznad bezvodnog kalcijeva klorida, destilirani te dodatno sušeni i čuvani iznad natrija. Ostala otapala korištena u sintezama nisu dodatno pročišćavana zbog nedostatnih uvjeta za pročišćavanje odnosno korištenje u pročišćenom obliku. Polazni spojevi bile su komercijalno dostupne supstance.

Karakterizacija svih sintetiziranih spojeva provedena je pomoću nuklearne magnetske rezonance (^1H , ^{13}C i ^{19}F NMR), masene spektrometrije, te određivanjem temperature tališta.

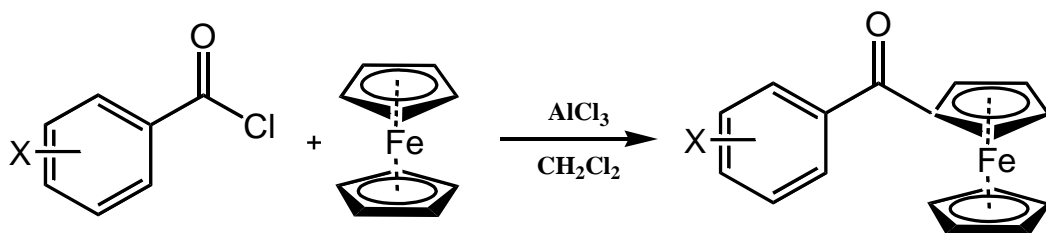
NMR spektri snimljeni su na spektrometrima Varian Gemini 300 i Varian Inova 400 na Zavodu za organsku kemiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta. NMR spektri spojeva snimljeni su u deuteriranom kloroformu stabiliziranim sa srebrnom folijom [δ (H) = 7,26 ppm, δ (C) = 77,16 ppm] pri sobnoj temperaturi. Kemijski pomaci (δ) izraženi su prema tetrametilsilanu (TMS) u ppm vrijednostima. Konstante sprege (J) izražene su u hercima (Hz). Spektri su asignirani na temelju jednodimenzijskih ^1H , ^{13}C , APT (engl. Attached Proton Test) i ^{19}F NMR eksperimenata korištenjem programskog paketa MestReNova.

Točka tališta (t.t.) određena je na Tottoli (Buchu) aparatu i nije korigirana. Tijek reakcija i kontrola čistoće sintetiziranih ketona i alkohola ispitani su tankoslojnom kromatografijom (TLC) koja je provedena na pločicama silikagela Kieselgel 60 GF254 (Merk) i NMR spektroskopijom. Čistoća dobivenih estera ispitana je isključivo spektroskopskom metodom NMR zbog osjetljivosti navedenih spojeva na silikagel.

Sintetiza različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih butanoata provedena je u tri koraka. U prvom koraku sintetizirani su različito supstituirani ketoni Friedel-Craftsovom reakcijom između ferocena i odgovarajućih benzoil-klorida uz katalizator aluminijev klorid. U sljedećem koraku nastali ketoni reducirani su litijevim aluminijevim hidridom u alkohole, dok su u trećem koraku nastali alkoholi reakcijom s butanoil-kloridima dali željene estere koji su potom podvrgnuti solvolizi u 60%-tnom vodenom acetonu.

3.2. Priprava različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih ketona Fc-CO-(X-Ph)

Pripremljena je otopina različito supstituiranih benzoil-klorida (1 ekv.) i aluminijska klorida (1 ekv.) u 100 mL diklormetana uz miješanje na 0 °C. Aluminijski klorid je katalizator koji se koristi za nastajanje acilijevog iona koji djeluje kao elektrofil u reakciji Friedel-Craftsovog aciliranja ferocena, odnosno elektrofilne supstitucije na aromatskoj jezgri kako je prikazano na Slici 9. Reakcija predstavlja jednu od najvažnijih metoda sinteze supstituiranih aromatskih spojeva jer omogućava uvođenje funkcijske skupine izravno na aromatski prsten (Wade, 2011.).



Slika 9. Priprava različito supstituiranih fenilferocenilmetil-ketona

Otopina ferocena (1 ekv.) u 100 mL diklormetana lagano se dokapava u otopinu pri čemu dolazi do promjene boje u tamnoplavu što označava nastajanje kompleksa Lewisove kiseline aluminijska klorida i aciliranog ferocena zbog prisutnih neveznih elektrona karbonilne skupine ketona. Cijela reakcija odvija se u inertnoj atmosferi argona. Nakon 3 sata miješanja na 0 °C, tikvica se izvadi iz leda te se ostavi miješati na sobnoj temperaturi preko noći. U otopinu se doda 160 mL hladne vode te se tako miješa oko 60 minuta da bi došlo do hidrolize tamnoplavog kompleksa i nastanka slobodnog aciliranog ferocena. Otopina se prelije u lijevak za odjeljivanje te se organski sloj odvoji, nakon čega slijedi ekstrakcija vodenog sloja diklormetanom te konačno organskog sloja 3 × 100 mL vode nakon koje nastaje tamnocrvena otopina koja se suši oko 20 minuta na Na₂SO₄, te upari na rotacionom uparivaču. Nastali produkti su tamno-crveni kristali aciliranog ferocena odnosno različito supstituirani fenilferocenilmetil-ketoni. Dobivenim kristalima doda se n-heksan te se snažno miješaju kako bi se uklonili tragovi neizreagirano ferocena pri čemu se dobiva čisti produkt.

3.2.1. Fenilferocenilmetil-ke-ton

Reakcijom ferocena (7,44 g, 40 mmol), benzoil-klorida (5,62 g, 40 mmol) i aluminijska klorida (5,32 g, 40 mmol) nastaju crveni kristali produkta (9,59 g, 33,05 mmol, $M_r = 290,15$, $\eta = 82,6\%$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 4,20 (s, 5H; C_5H_5), 4,58 (m, 2H; C_5H_4), 4,90 (m, 2H; C_5H_4), 7,48 – 7,44 (m, 2H; Ar), 7,52 – 7,56 (m, 1H; Ar), 7,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H; Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 70,30 (C_5H_5), 71,60, 72,67 (C_5H_4), 78,18 (Fc), 128,12, 128,29, 131,56, 139,84 (Ar), 199,25 (C=O).

3.2.2. 4-fluorfenilferocenilmetil-ke-ton

Reakcijom ferocena (7,44 g, 40 mmol), 4-fluorbenzoil-klorida (6,34 g, 40 mmol) i aluminijska klorida (5,32 g, 40 mmol) nastaju crveni kristali produkta (10,29 g, 33,18 mmol, $M_r = 308,17$, $\eta = 83,0\%$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 4,20 (s, 5H; C_5H_5), 4,59 (m, 2H; C_5H_4), 4,88 (m, 2H; C_5H_4), 7,13 – 7,17 (m, 2H; Ar), 7,95 – 7,96 (m, 2H; Ar). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : -107,71 (m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 70,36 (C_5H_5), 71,60, 72,73 (C_5H_4), 78,14 (Fc) 115,41 (d, $J = 21,7$ Hz; Ar), 130,65 (d, $J = 8,7$ Hz; Ar), 136,04 (d, $J = 2,4$ Hz; Ar), 164,87 (d, $J = 252,3$ Hz; Ar), 197,61 (C=O).

3.2.3. 4-klorfenilferocenilmetil-ke-ton

Reakcijom ferocena (7,44 g, 40 mmol), 4-klorbenzoil-klorida (7,00 g, 40 mmol) i aluminijska klorida (5,32 g, 40 mmol) nastaju crveni kristali produkta (10,34 g, 31,85 mmol, $M_r = 324,60$, $\eta = 79,6\%$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 4,20 (s, 5H; C_5H_5), 4,60 (m, 2H; C_5H_4), 4,87 (m, 2H; C_5H_4), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H; Ar), 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H; Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 70,39 (C_5H_5), 71,60, 71,55 (C_5H_4), 77,90 (Fc), 128,62, 129,62, 137,82, 138,09 (Ar), 197,86 (C=O).

3.2.4. 3-fluorfenilferocenilmetil-ke-ton

Reakcijom ferocena (7,44 g, 40 mmol), 3-fluorbenzoil-klorida (6,34 g, 40 mmol) i aluminijska klorida (5,32 g, 40 mmol) nastaju crveni kristali produkta (9,51 g, 30,66 mmol, $M_r = 308,17$, $\eta = 76,7\%$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 4,21 (s, 5H; C_5H_5), 4,61 (m, 2H; C_5H_4), 4,89 (m, 2H; C_5H_4), 7,24 – 7,26 (m, 1H; Ar), 7,59 – 7,62 (m, 1H; Ar), 7,67 – 7,69 (m, 2H; Ar). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : -112,17 (m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 70,40 (C_5H_5), 71,53, 72,90 (C_5H_4), 77,69 (Fc) 115,08 (d, $J = 22,5$ Hz; Ar), 118,46 (d, $J = 21,3$ Hz; Ar), 123,83 (d, $J = 2,9$ Hz; Ar), 129,96 (d, $J = 7,8$ Hz; Ar), 141,72 (d, $J = 6,3$ Hz; Ar), 162,39 (d, $J = 247,4$ Hz; Ar), 197,73 (C=O).

3.2.5. 3-bromfenilferocenilmetil-ke-ton

Reakcijom ferocena (7,44 g, 40 mmol), 3-brombenzoil-klorida (8,78 g, 40 mmol) i aluminijska klorida (5,32 g, 40 mmol) nastaju crveni kristali produkta (10,30 g, 27,90 mmol, $M_r = 369,07$, $\eta = 69,8$ %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 4,17 (s, 5H; C_5H_5), 4,62 (m, 2H; C_5H_4), 4,88 (m, 2H; C_5H_4), 7,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H; Ar), 7,67 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H; Ar), 7,81 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H; Ar), 8,09 (s, 1H; Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 70,45 (C_5H_5), 71,59, 73,03 (C_5H_4), 77,68 (Fc), 122,44, 126,74, 130,02, 131,28, 134,47, 141,54 (Ar), 197,68 (C=O).

3.2.6. 3-klorfenilferocenilmetil-ke-ton

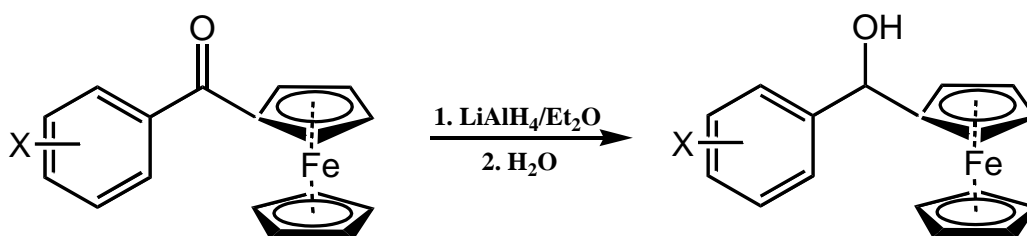
Reakcijom ferocena (7,44 g, 40 mmol), 3-klorbenzoil-klorida (7,00 g, 40 mmol) i aluminijska klorida (5,32 g, 40 mmol) nastaju crveni kristali produkta (8,90 g, 27,42 mmol, $M_r = 324,60$, $\eta = 68,6$ %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 4,21 (s, 5H; C_5H_5), 4,61 (m, 2H; C_5H_4), 4,88 (m, 2H; C_5H_4), 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H; Ar), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H; Ar), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H; Ar), 7,91 (s, 1H; Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 70,46 (C_5H_5), 71,60, 73,01 (C_5H_4), 77,78 (Fc), 126,32, 128,38, 129,76, 131,57, 134,43, 141,42 (Ar), 197,75 (C=O).

3.3. Priprava različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih alkohola Fc-HCOH-(X-Ph)

Kristali različito supstituiranih ketona (1 ekv.) otope se u 80 – 100 mL suhog etera, a zatim se u otopinu, u malim obrocima, dodaje reducens LiAlH_4 (1,5 – 2,0 ekv.) kako je prikazano na Slici

10. Redukcija ketona u alkohol može se provesti i natrijevim borovim hidridom, međutim, on je slabiji reducens od litijevog aluminijevog hidrida.



Slika 10. Priprava različito supstituiranih fenilferocenilmetanola

Prilikom dodavanja LiAlH_4 otopina mijenja boju iz tamno-crvene u žuto-smeđu jer dolazi do nastanka odgovarajućih alkoksida te se otopina miješa još 1,5 sat na sobnoj temperaturi. Zatim se u otopinu dodaje oko 150 mL hladne vode u malim obrocima kako bi došlo do hidrolize alkoksida i nastanka odgovarajućeg alkohola uslijed čega otopina mijenja boju iz žute u narančastu. Otopina hidrolizira uz miješanje oko 10-tak minuta, zatim se ekstrahira eterom, nakon čega se prikupljeni organski slojevi ekstrahiraju s vodom. Dobiveni organski ekstrakti se suše oko 20 minuta na Na_2SO_4 te se otapalo upari na rotacionom uparivaču. Nastali uljasti produkt je smjesa alkohola i neizreagirano ketona koja s vremenom prelazi u žuto-narančaste kristale (moguće je dodati i n-heksan da bi se ubrzala kristalizacija). Dobiveni kristali se pročišćavaju s n-heksanom uz snažno miješanje oko 2 sata. Produkt se odvoji filtracijom preko Büchnerova lijevka.

3.3.1. Fenilferocenilmetanol

Reakcijom odgovarajućeg ketona (8,00 g, 27,57 mmol) i litijeva aluminijeva hidrida (1,57 g, 41,36 mmol) u suhom eteru nastaju žuti kristali produkta (6,50 g, 22,24 mmol, $M_r = 292,16$, $\eta = 80,7\%$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 2,48 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H; OH), 4,16 – 4,19 (m, 4H; C_5H_4), 4,21 (s, 5H; C_5H_5), 5,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H; CH), 7,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H; Ar), 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H; Ar), 7,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H; Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 66,16, 67,58, 68,26, 68,32 (C_4H_5), 68,65 (C_5H_5), 72,15 (ArCHFc), 94,37 (Fc), 126,38, 127,59, 128,37, 143,39 (Ar).

3.3.2. 4-fluorfenilferocenilmetanol

Reakcijom odgovarajućeg ketona (6,00 g, 19,47 mmol) i litijeva aluminijeva hidrida (1,11 g, 29,20 mmol) u suhom eteru nastaju žuti kristali produkta (5,10 g, 16,45 mmol, $M_r = 310,12$, $\eta = 84,4\%$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 2,55 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H; OH), 4,14 – 4,18 (m, 4H; C_5H_4), 4,19 (s, 5H; C_5H_5), 5,41 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H; CH), 6,96 – 7,01 (m, 2H; Ar), 7,31 – 7,34 (m, 2H; Ar). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : -115,17 (m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 65,87, 67,41, 68,26, 68,32 (C_4H_5), 68,57 (C_5H_5), 71,42 (ArCHFc), 94,10 (Fc), 115,05 (d, $J = 21,3$ Hz; Ar), 127,92 (d, $J = 8,0$ Hz; Ar), 139,13 (d, $J = 3,1$ Hz; Ar), 162,10 (d, $J = 245,2$ Hz; Ar).

3.3.3. 4-klorfenilferocenilmetanol

Reakcijom odgovarajućeg ketona (10,20 g, 31,42 mmol) i litijeva aluminijeva hidrida (1,79 g, 47,13 mmol) u suhom eteru nastaju žuti kristali produkta (7,75 g, 23,72 mmol, $M_r = 326,60$, $\eta = 75,5\%$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 2,52 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H; OH), 4,15 – 4,19 (m, 4H; C_5H_4), 4,21 (s, 5H; C_5H_5), 5,40 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H; CH), 7,26 – 7,32 (m, 4H; Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 65,87, 67,47, 68,37, 68,40 (C_4H_5), 68,60 (C_5H_5), 71,36 (ArCHFc), 94,06 (Fc), 127,66, 128,41, 133,40, 141,82 (Ar).

3.3.4. 3-fluorfenilferocenilmetanol

Reakcijom odgovarajućeg ketona (7,00 g, 22,72 mmol) i litijeva aluminijeva hidrida (1,29 g, 34,08 mmol) u suhom eteru nastaju žuti kristali produkta (6,00 g, 19,34 mmol, $M_r = 310,12$, $\eta = 85,1\%$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 2,55 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H; OH), 4,17 – 4,20 (m, 4H; C_5H_4), 4,22 (s, 5H; C_5H_5), 5,42 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H; CH), 6,90 – 6,94 (m, 1H; Ar), 7,10 – 7,13 (m, 2H; Ar), 7,25 – 7,28 (m, 1H; Ar). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : -113,05 (m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 65,82, 67,56, 68,36, 68,38 (C_4H_5), 68,61 (C_5H_5), 71,42 (ArCHFc), 93,99 (Fc), 113,18 (d, $J = 22,0$ Hz; Ar), 114,29 (d, $J = 21,3$ Hz; Ar), 121,91 (d, $J = 2,8$ Hz; Ar), 129,75 (d, $J = 8,1$ Hz; Ar), 146,01 (d, $J = 6,7$ Hz; Ar), 162,84 (d, $J = 245,6$ Hz; Ar).

3.3.5. 3-bromfenilferocenilmetanol

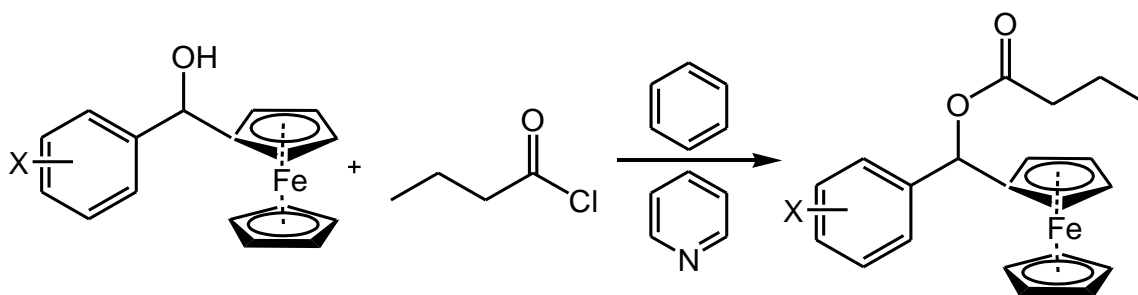
Reakcijom odgovarajućeg ketona (8,00 g, 21,68 mmol) i litijeva aluminijeva hidrida (1,23 g, 32,52 mmol) u suhom eteru nastaju žuti kristali produkta (6,80 g, 18,32 mmol, $M_r = 371,07$, $\eta = 84,5\%$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 2,50 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H; OH), 4,14 – 4,21 (m, 4H; C_5H_4), 4,24 (s, 5H; C_5H_5), 5,40 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H; CH), 7,16 – 7,56 (m, 4H; Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 65,91, 67,61, 68,45, 68,47 (C_4H_5), 68,66 (C_5H_5), 71,41 (ArCHFc), 94,06 (Fc), 122,45, 124,95, 129,40, 129,90, 130,56, 145,66 (Ar).

3.3.6. 3-klorfenilferocenilmetanol

Reakcijom odgovarajućeg ketona (6,00 g, 18,48 mmol) i litijeva aluminijeva hidrida (1,05 g, 27,72 mmol) u suhom eteru nastaju žuti kristali produkta (4,80 g, 14,70 mmol, $M_r = 326,60$, $\eta = 79,5\%$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 2,54 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H; OH), 4,16 – 4,20 (m, 4H; C_5H_4), 4,23 (s, 5H; C_5H_5), 5,41 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H; CH), 7,23 – 7,40 (m, 4H; Ar). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 65,88, 67,59, 68,04, 68,43 (C_4H_5), 68,64 (C_5H_5), 71,46 (ArCHFc), 94,00 (Fc), 124,48, 126,47, 127,62, 129,59, 134,19, 145,43 (Ar).

3.4. Priprava različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih butanoata

Alkohol, Fc-HCOH-(n-X-Ph), (1 ekv.) se otopi u 0,5 g piridina te se pomiješa s 8 mL benzena. Butanoil-klorid (2 ekv.) se otopi u 8 mL benzena te se lagano dokapava u otopinu alkohola i piridina (Slika 11). Acil-kloridi korisni su međuprodukti za pripravu estera jer kisikov i klorov atom odvlače elektrone s acilnog ugljikova atoma i čine ga jako elektrofilnim. Butanoil-klorid reagira s alkoholima i daje estere nukleofilnom supstitucijom na acilnoj skupini adicijsko-eliminacijskim mehanizmom. Napad alkohola na elektrofilnu karbonilnu skupinu daje tetraedarski međuprodukt, a otpuštanjem kloridnog iona i deprotoniranjem nastaje butanoat. Pri tome se oslobađa HCl koja se veže za prisutni piridin i neutralizira te se time sprječava dehidratacija alkohola kao i hidroliza nastalog estera u jako kiselim uvjetima. Nakon dokapavanja, reakcijska smjesa se miješa preko noći pri čemu nastaje tamnocrvena otopina. Sirovom produktu se dodaje oko 5 mL benzena te se nakon toga ekstrahira s 15 mL HCl-a (5 %) pri čemu se uklanja piridin. Nakon toga, u otopinu se doda 15 mL koncentrirane NaOH te se miješa. Vodeni sloj se odvoji, a benzenski sloj se ispere s 10 mL vode koja se nakon toga odvoji te se otopina suši 20 minuta na Na_2SO_4 . Nakon sušenja, preostali benzen se upari te nastaje tamnocrveni uljasti produkt.



Slika 11. Priprava različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih butanoata

3.4.1. Fenilferocenilmetil-butanoat

Reakcijom odgovarajućeg alkohola (0,50 g, 1,71 mmol), butanoil-klorida (0,37 g, 3,47 mmol) i piridina u benzenu nastaje uljasti produkt tamnocrvene boje (0,37 g, 1,02 mmol, $M_r = 362,25$, $\eta = 59,6\%$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 1,67 – 1,71 (m, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 2,34 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 4,00 – 4,31 (m, 4H; C_5H_4), 4,09 (s, 5H; C_5H_5), 6,74 (s, 1H; ArCHFc), 7,28 – 7,42 (m, 5H; Ar). (Prilog 9.1.) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 13,84 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 18,60 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 36,60 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 67,58, 67,77, 68,25, 68,36 (C_5H_4), 68,95 (C_5H_5), 74,12 (ArCHFc), 88,19 (Fc), 127,28, 128,02, 128,32, 140,36 (Ar), 172,64 (COOR). (Prilog 9.2.)

3.4.2. 4-fluorfenilferocenilmetil-butanoat

Reakcijom odgovarajućeg alkohola (0,50 g, 1,61 mmol), butanoil-klorida (0,27 g, 2,56 mmol) i piridina u benzenu nastaje uljasti produkt tamnocrvene boje (0,38 g, 1,00 mmol, $M_r = 380,24$, $\eta = 62,1\%$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 1,65 – 1,71 (m, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 2,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 3,98 – 4,30 (m, 4H; C_5H_4), 4,10 (s, 5H; C_5H_5), 6,73 (s, 1H; ArCHFc), 7,00 – 7,40 (m, 4H; Ar). (Prilog 9.3.) ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : -114,06 (m). (Prilog 9.4.) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 13,82 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 18,60 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 36,57 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 67,44, 67,63, 68,34, 68,45 (C_5H_4), 68,96 (C_5H_5), 73,46 (ArCHFc), 88,01

(Fc), 115,24 (d, J = 21,5 Hz; Ar-F), 129,06 (d, J = 8,1 Hz; Ar-F), 136,37 (d, J = 3,3 Hz; Ar-F), 162,40 (d, J = 246,5 Hz; Ar-F), 172,69 (COOR). (Prilog 9.5.)

3.4.3. 4-klorfenilferocenilmetil-butanoat

Reakcijom odgovarajućeg alkohola (0,50 g, 1,53 mmol), butanoil-klorida (0,33 g, 3,10 mmol) i piridina u benzenu nastaje uljasti produkt tamnocrvene boje (0,38 g, 0,96 mmol, $M_r = 396,69$, $\eta = 62,7$ %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 1,65 – 1,68 (m, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 2,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 3,97–4,29 (m, 4H; C_5H_4), 4,10 (s, 5H; C_5H_5), 6,70 (s, 1H; ArCHFc), 7,30 – 7,35 (m, 4H; Ar). (Prilog 9.6.) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 13,83 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 18,59 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 36,53 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 67,44, 67,63, 68,38, 68,53 (C_5H_4), 68,97 (C_5H_5), 73,45 (ArCHFc), 87,70 (Fc), 128,55, 128,67, 133,78, 138,94 (Ar), 172,66 (COOR). (Prilog 9.7.)

3.4.4. 3-fluorfenilferocenilmetil-butanoat

Reakcijom odgovarajućeg alkohola (0,50 g, 1,61 mmol), butanoil-klorida (0,27 g, 2,56 mmol) i piridina u benzenu nastaje uljasti produkt tamnocrvene boje (0,38 g, 1,00 mmol, $M_r = 380,24$, $\eta = 62,1$ %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 1,66 – 1,72 (m, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 4,01 – 4,29 (m, 4H; C_5H_4), 4,11 (s, 5H; C_5H_5), 6,71 (s, 1H; ArCHFc), 6,96 – 7,36 (m, 4H; Ar). (Prilog 9.8.) ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : -112,74 (m). (Prilog 9.9.) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 13,83 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 18,59 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 36,52 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 67,45, 67,53, 68,36, 68,50 (C_5H_4), 68,99 (C_5H_5), 73,40 (ArCHFc), 87,68 (Fc), 114,10 (d, J = 22,2 Hz; Ar-F), 114,95 (d, J = 21,1 Hz; Ar-F), 122,93 (d, J = 2,9 Hz; Ar-F), 129,87 (d, J = 8,1 Hz; Ar-F), 142,94 (d, J = 7,1 Hz; Ar-F), 162,73 (d, J = 246,3 Hz; Ar-F), 172,64 (COOR). (Prilog 9.10.)

3.4.5. 3-bromfenilferocenilmetil-butanoat

Reakcijom odgovarajućeg alkohola (0,50 g, 1,35 mmol), butanoil-klorida (0,28 g, 2,67 mmol) i piridina u benzenu nastaje uljasti produkt tamnocrvene boje (0,39 g, 0,88 mmol, $M_r = 441,15$, $\eta = 65,2\%$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 1,67-1,72 (m, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 2,37 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 4,00–4,28 (m, 4H; C_5H_4), 4,11 (s, 5H; C_5H_5), 6,67 (s, 1H; ArCHFc), 7,19–7,56 (m, 4H; Ar). (Prilog 9.11.) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 13,85 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 18,61 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 36,55 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 67,46, 67,61, 68,43, 68,53 (C_5H_4), 69,01 (C_5H_5), 73,37 (ArCHFc), 87,70 (Fc), 122,41, 125,91, 129,96, 130,28, 131,13, 142,71 (Ar), 172,65 (COOR). (Prilog 9.12.)

3.4.6. 3-klorfenilferocenilmetil-butanoat

Reakcijom odgovarajućeg alkohola (0,50 g, 1,53 mmol), butanoil-klorida (0,33 g, 3,10 mmol) i piridina u benzenu nastaje uljasti produkt tamnocrvene boje (0,44 g, 1,11 mmol, $M_r = 396,69$, $\eta = 72,5\%$).

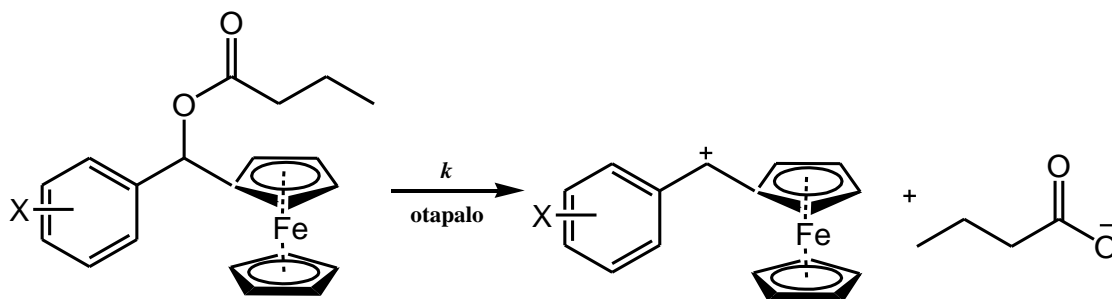
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 1,66 – 1,72 (m, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 2,36 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 4,00 – 4,28 (m, 4H; C_5H_4), 4,11 (s, 5H; C_5H_5), 6,68 (s, 1H; ArCHFc), 7,22 – 7,39 (m, 4H; Ar). (Prilog 9.13.) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ/ppm : 13,83 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 18,59 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 36,52 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$), 67,45, 67,56, 68,40, 68,51 (C_5H_4), 68,99 (C_5H_5), 73,39 (ArCHFc), 87,67 (Fc), 125,43, 127,33, 128,18, 129,65, 134,21, 142,45 (Ar), 172,64 (COOR). (Prilog 9.14.)

3.5. Kinetička mjerenja

Konstante brzine solvolize određene su titrimetrijski na uređaju TIM 856 (Radiometer Analytical SASVilleurbanne Cedex, France) uz korištenje Red Rod Ag/AgCl kombinirane pH elektrode (Radiometer Analytical SASVilleurbanne Cedex, France). Mjerno područje korištenog instrumenta je u rasponu od $k = 1 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ do $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Prilikom solvolize pripremljenih butanoata heterolitički korak koji određuje brzinu $\text{S}_{\text{N}}1$ reakcije uključuje cijepanje $\alpha\text{-C-COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ veze i oslobađanje X-fenilferocenilmetilnog karbokationa te butanske kiseline (konjugirana kiselina izlazne skupine butanoata) zbog čega se

smanjuje pH otopine (Slika 12). Kada se pH vrijednost spusti ispod zadane vrijednosti otopina se titrira otopinom natrijeva hidroksida u 60%-tnom vodenom acetonu. Krivulja dobivena titracijom odgovara krivulji kinetike prvog reda oblika rastuće eksponencijalne funkcije.



Slika 12. Heterolitički stupanj solvolize X-fenilferocenilmetil butanoata

Pripremljeni su otopina natrijevog hidroksida odgovarajuće molarnosti (0,016-0,032) te 60%-tni vodeni aceton (25 mL) koji je zatim termostatiran Julabo FP40 termostatom na konstantnu temperaturu ($\pm 0,1$ °C). Otopina ispitivanog butanoata u diklormetanu (0,1 – 0,3 mL) injektirana je u prethodno termostatirano otapalo te je tako inicirana solvoliza. Oslobođena kiselina je zatim titrirana otopinom natrijevog hidroksida u pH području 7,20 – 8,50. Izračunavanje konstanti brzine nelinearnom regresijom i statistička obrada podataka provedeni su programskim paketom Origin 6.1.

Konstante brzine solvolitičkih reakcija dobivene su iz eksperimentalnih podataka (ovisnost volumena dodanog NaOH o vremenu, t) metodom najmanjih kvadrata prema jednadžbi (4) kinetike prvog reda:

$$V(\text{NaOH}) = a \times (1 - e^{-kt}) + b \quad (4)$$

Nakon završetka mjerenja dobiveni rezultati (volumen natrijeva hidroksida u ovisnosti o vremenu) podvrgnuti su nelinearnoj regresiji pri čemu se prvih deset do dvadeset sekundi mjerenja isključuju iz nelinearne regresije jer je to vrijeme potrebno za miješanje supstrata i stabiliziranje temperature u reakcijskoj smjesi. Osim toga za nelinearnu regresiju korišteni su podatci dobiveni u periodu mjerenja od četiri poluvremena $t_{1/2}$. Poluvrijeme trajanja reakcije se računa iz konstante brzine reakcije k prema jednadžbi (5):

$$t_{1/2} = \ln(2) / k \quad (5)$$

Za svaki supstrat izmjereno je više konstanti brzine te je konačna konstanta izračunata kao srednja vrijednost najmanje triju konstanti kada su mjerenja izvršena pri 25 °C. Ukoliko su konstante brzine solvolize prevelike ekstrapolirane su s nižih temperatura pomoću Eyringove jednadžbe. U tom slučaju konačne konstante brzine dobivaju se iz barem dviju individualnih konstanti koje su određene na barem tri različite temperature mjerenja.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Eksperimentalni dio

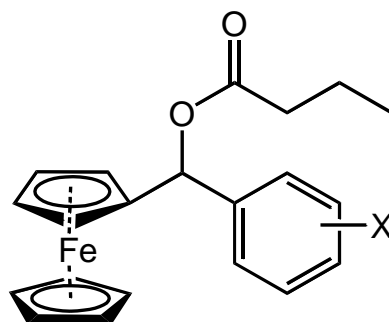
Sintetizirani su različito supstituirani X-fenilferocenilmetilni butanoati u tri koraka. U prvom koraku provedena je Friedel-Craftsova reakcija te su dobiveni ketoni Fc-CO-(X-Ph) iz ferocena i različito supstituiranih benzoil klorida uz katalizator aluminijev klorid (Slika 9). Spojevi su potom pročišćeni, a iskorištenja su varirala u rasponu od 68 – 83%. Primijećeno je da slabija iskorištenja daju *meta*- supstituirani spojevi koji stabiliziraju pozitivni naboj reakcijskog centra (acilijevog iona) samo induktivnim elektronskim efektima, dok *para*- supstituirani spojevi stabiliziraju pozitivni naboj kombinacijom induktivnih i rezonantnih elektronskih efekata te daju bolja iskorištenja.

U sljedećem koraku reducirani su dobiveni ketoni jakim reducensom litijevim aluminijevim hidridom u odgovarajuće alkoksidi u suhom eteru. Potom su tako dobiveni alkoksidi hidrolizirani i nastali su odgovarajući alkoholi (Slika 10) koji su, također, pročišćeni ekstrakcijom. Dobivena su visoka iskorištenja u rasponu od 75 – 85%.

U posljednjem koraku provedena je esterifikacija alkohola uz pomoć butanoil-klorida u benzenu uz dodatak piridina koji veže oslobođenu HCl i sprječava dehidraciju alkohola i hidrolizu nastalog estera u jako kiselim uvjetima (Slika 11). Dobiveni su konačni spojevi butanoati s nešto nižim iskorištenjem u rasponu od 60 – 70%.

Iz snimljenih ^1H , ^{13}C i ^{19}F NMR spektara (Prilog 9.1.-9.14.) vidi se da su dobiveni čisti spojevi te je potvrđen njihov identitet. Potom su navedenim spojevima izmjerene odnosno ekstrapolirane brzine solvolize u 60%-tnom vodenom acetonu pri 25°C (Tablica 5).

Tablica 5. Konstante brzine solvolize različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu pri 25°C



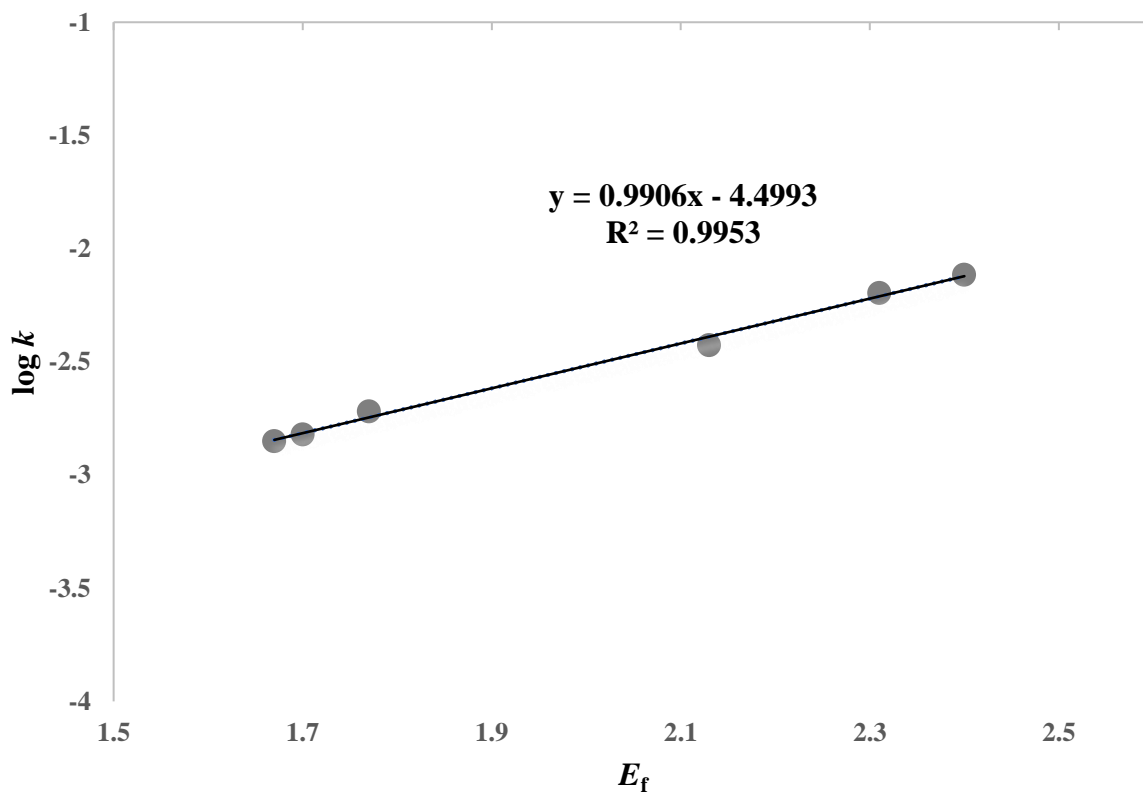
$X^{[a]}$	E_f	k/s^{-1}	$\log k$
H	2,4	$7,67 \times 10^{-3[b]}$	-2,11520
4-F	2,31	$6,37 \times 10^{-3[c]}$	-2,19586
4-Cl	2,13	$3,75 \times 10^{-3}$	-2,42597
3-F	1,77	$1,91 \times 10^{-3}$	-2,71897
3-Br	1,7	$1,51 \times 10^{-3}$	-2,82102
3-Cl	1,67	$1,41 \times 10^{-3}$	-2,85078

^[a]Referentne vrijednosti elektrofuga uzete su iz rada Marijan i sur.,2019. ^[b]Ekstrapolirana vrijednost iz najmanje tri temperature koristeći Eyringovu jednadžbu, $\Delta H^\ddagger = 68,68 \pm 0,55 \text{ kJmol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -55,06 \pm 1,96 \text{ Jmol}^{-1}\text{K}^{-1}$. ^[c]Ekstrapolirana vrijednost iz najmanje tri temperature koristeći Eyringovu jednadžbu, $\Delta H^\ddagger = 47,38 \pm 1,63 \text{ kJmol}^{-1}$, $\Delta S^\ddagger = -128,14 \pm 5,68 \text{ Jmol}^{-1}\text{K}^{-1}$.

4.2. Određivanje nukleofugalnosti butanoata

Koristeći podatke navedene u Tablici 5 i uključujući E_f vrijednosti odgovarajućih elektrofuga određenih ranije (Marijan i sur., 2019) konstruiran je graf ovisnosti $\log k$ o E_f vrijednostima za solvolizu različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu (Slika 13). Tipično se prilikom određivanja nukleofugalnosti izlazna skupina

kombinira s 4 ili 5 različitih elektrofuga, dok je u ovom slučaju izlazna skupina butanoata kombinirana sa 6 različitih elektrofuga (Matić i sur., 2017). Također, kao elektrofuzi se kod određivanja nukleofugalnosti obično koriste benzhidrilni derivati, no u ovom slučaju to nije bilo moguće, jer supstrati koji u svojoj strukturi sadrže benzhidrilne elektrofuge čija je E_f veća od 0 (Tablica 1) nisu bili stabilni u zadanim laboratorijskim uvjetima.



Slika 13. Ovisnost $\log k$ o E_f vrijednostima (Marijan i sur., 2019) za solvolizu supstituiranih fenilferocenilmetilnih butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu pri 25°C

Prikazani graf na Slici 13 pokazuje odličnu linearnu ovisnost $\log k$ za niz sintetiziranih različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih butanoata i pripadajućih elektrofugalnosti u 60%-tnom vodenom acetonu ($R^2 > 0,99$) čime se ponovno potvrđuje uporaba LFER jednadžbe (Jednadžba 3) u definiranju linearnih odnosa slobodnih energija.

Parametri nukleofugalnosti N_f i s_f butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu mogu se izračunati iz korelacijskog pravca ovisnosti $\log k$ o E_f vrijednostima, pri čemu je s_f nagib navedenog pravca a N_f negativna vrijednost odsječka na osi apscisa kad je $\log k = 0$. N_f vrijednost izlazne skupine butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu iznosi -4,54, a parametar nukleofugalnosti s_f iznosi 0,99. Navedene vrijednosti vrlo su slične predviđenim vrijednostima dobivenim kvantnim kemijskim modeliranjem koje za N_f predviđaju vrijednost od -4,60 a za s_f vrijednost od 1,09 (Matić i sur., 2017).

Usporedbom s izmjerenim vrijednostima N_f butanoata u drugim otapalima kao što je 80%-tni vodeni aceton u kojem N_f iznosi -5,33 vidljivo je da porastom udjela vode dolazi do povećanja nukleofugalnosti zbog bolje solvatacije negativno nabijene izlazne skupine. Kod neutralnih izlaznih skupina, kao što je primjerice piridin, vrijedi obrnuto, odnosno povećanjem udjela vode dolazi do smanjenja nukleofugalnosti. Naime, konstante brzine solvolize nabijenih soli opadaju u polarnijim otapalima uslijed stabilizacije osnovnog stanja. Zbog toga N_f vrijednost piridina u 100%-tnom etanolu iznosi -2,22 a u 80%-tnom vodenom etanolu iznosi -2,68. Daljnjom usporedbom izmjerenih parametara nukleofugalnosti butanoata u drugim otapalima (Tablica 6) vidljivo je da butanoati veću nukleofugalnost od one u 60%-tnom vodenom acetonu imaju jedino u 90%-tnom metanolu dok je nukleofugalnost butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu slična nukleofugalnosti u 90%-tnom vodenom etanolu.

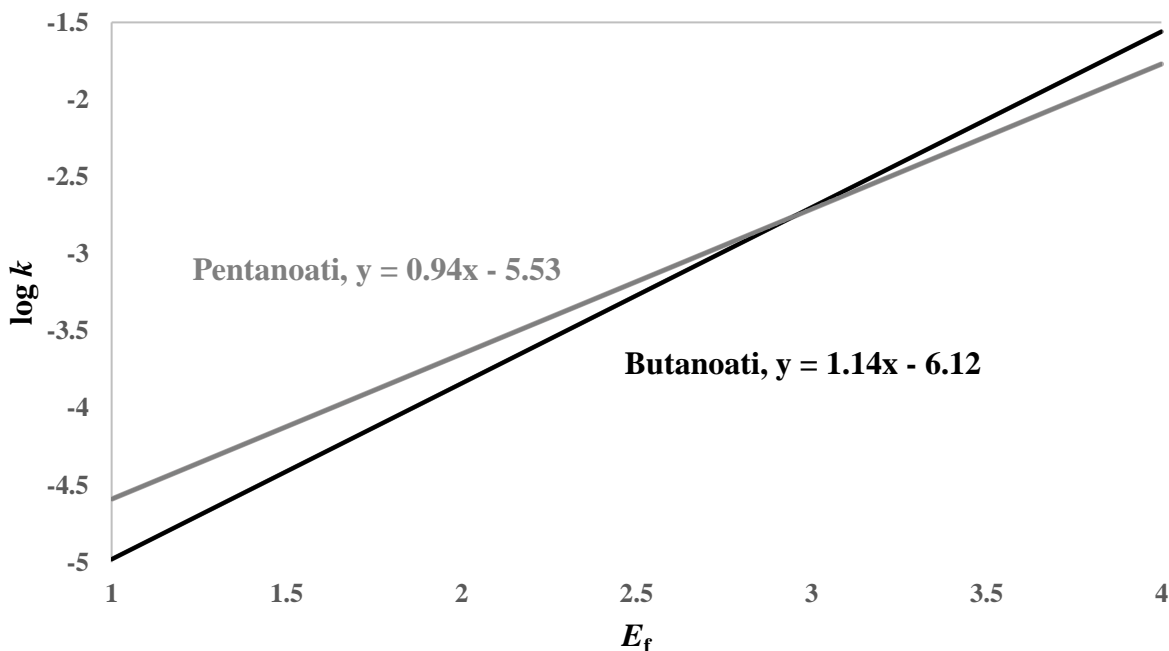
Parametar nukleofugalnosti s_f pokazuje količinu pozitivnog naboja koji se generira na reakcijskom centru u heterolitičkom prijelaznom stanju reakcije solvolize. Budući da je uzak raspon vrijednosti parametra s_f , između 0,77 i 1,36, on uglavnom ne utječe znatno na brzinu reakcije solvolize. Iz tog razloga se u većini slučajeva nukleofugalnosti različitih izlaznih skupina mogu uspoređivati samo pomoću N_f vrijednosti. Međutim, ukoliko su N_f vrijednosti različitih skupina u istom otapalu vrlo slične, u obzir treba uzeti oba parametra. Primjerice, usporedbom N_f vrijednosti butanoata i pentanoata u različitim otapalima (Tablica 6) dalo bi se zaključiti da su butanoati bolja odnosno reaktivnija izlazna skupina, premda pentanoati imaju nešto veće konstante brzine solvolize od butanoata. Dakle, kod usporedbe izlaznih skupine sličnih reaktivnosti potrebno je razmatrati oba parametra nukleofugalnosti odnosno njihov umnožak.

Tablica 6. Usporedba parametara nukleofugalnosti N_f i s_f za butanoate i pentanoate u različitim otapalima i binarnim smjesama pri 25°C

Otapalo ^[a]	Butanoati		Pentanoati	
	N_f	s_f	N_f	s_f
100M	-4,61 ^[b]	0,99 ^[b]	-4,71 ^[b]	0,95 ^[b]
90M10V	-4,23 ^[b]	0,94 ^[b]	-4,31 ^[b]	0,92 ^[b]
90E10V	-4,58 ^[b]	1,03 ^[b]	-4,61 ^[b]	0,97 ^[b]
80AN20V	-5,15 ^[b]	1,01 ^[b]	-5,28 ^[b]	0,97 ^[b]
80A20V	-5,33 ^[b]	1,14 ^[b]	-5,88 ^[b]	0,94 ^[b]
60A40V	-4,54	0,99	-	-

^[a]Binarne smjese otapala su izražene kao v/v pri 25°C, M=metanol, E=etanol, V=voda, AN=acetonitril i A=aceton. ^[b]Vrijednosti su uzete iz rada Jurić i sur., 2019.

Kod izlaznih skupina vrlo sličnih N_f vrijednosti a značajnije različitih s_f vrijednosti može doći do inverzije relativne reaktivnosti. Na Slici 14. prikazani su korelacijski pravci ovisnosti $\log k$ o E_f za izlazne skupine butanoate i pentanoate u 80%-tnom vodenom acetonu. Vrijednost s_f parametra butanoata iznosi 1,14 te je pravac strmiji u odnosu na korelacijski pravac pentanoata čiji s_f iznosi 0,94 što dovodi do približavanja pravaca i točke presjeka kod vrijednosti elektrofugalnosti od 2,95. Može se zaključiti da su butanoati slabija izlazna skupina od pentanoata ukoliko se kombiniraju s elektrofuzima čije su vrijednosti $E_f < 2,95$, a jača izlazna skupina kada se kombiniraju s elektrofuzima čije su vrijednosti $E_f > 2,95$. Time je pokazano da relativna reaktivnost izlazne skupine ovisi o elektrofugu supstrata.



Slika 14. Usporedba korelacijskih pravaca izlaznih skupina butanoata i pentanoata u 80%-tnom vodenom acetonu pri 25°C

4.3. Utjecaj supstituenata na različito supstituirane fenilferocenilmetil-butanoate

Uvođenje elektron-odvlačećih skupina na benzenski prsten uzrokuje smanjenje reaktivnosti fenilferocenilmetilnih kationa i benzhidrilnih kationa u odnosu na nesupstituirane katione, ali taj utjecaj nije jednak za navedene elektrofuge. Kao što je prikazano u Tablici 3. promjenom supstituenata na fenilnom prstenu kod fenilferocenilmetilnih spojeva vrlo se malo promijeni elektrofugalnost u odnosu na veće promjene elektrofugalnosti kod analognih benzhidrilnih elektrofuga. Isto tako izmjerene konstante brzine solvolize u 60%-tnom vodenom acetonu za različito supstituirane fenilferocenilmetilne (H, 4-F, 4-Cl, 3-F, 3-Br, 3-Cl) butanoate se razlikuju najviše za faktor 5 (Tablica 5).

Hammet-Brownova jednadžba (6) je prikaz linearnog odnosa slobodnih energija kojom se korelira struktura s reaktivnosti reakcije te se kao i Mayrova jednadžba (3) može koristiti za proučavanje različitih organskih reakcija (Malnar i sur., 1998; Hammett, 1937).

$$\log (k/k_0) = \rho + \sigma^+ \quad (6)$$

Parametar σ^+ opisuje doprinos supstituenata na fenilnoj skupini reaktivnosti supstrata te je analogan parametru E_f koji opisuje doprinos supstituenata na obje fenilne jezgre benzhidrilne skupine (Streidl i sur., 2010; Brown i Okamoto, 1917). Parametar ρ^+ pak opisuje osjetljivost reaktivnosti aromatskog supstrata na utjecaj supstituenata na prstenu, odnosno koliko naboja reakcijski centar "osjeti" u prijelaznom stanju reakcije te je analogan parametru s_f . Više apsolutne vrijednosti ovog parametra ukazuju na kasnije prijelazno stanje koje prema Hammondovom postulatu karakterizira slabije reaktivne supstrate, dok niske apsolutne vrijednosti upućuju na ranije prijelazno stanje i manju količinu pozitivnog naboja na reakcijskom centru što karakterizira reaktivnije supstrate (Malnar i sur., 1998).

Do odstupanja od Hammet-Brownove korelacije inače dolazi kod visoko reaktivnih asimetrično supstituiranih elektrofuga te kod prisutnih elektron-donirajućih supstituenata u *para*-položaju koji dodatno stabiliziraju pozitivni naboj reakcijskog centra. U slučaju ovisnosti E_f o σ^+ za fenilferocenilmetilne katione dobije se relativno dobra korelacija ($R^2=0,9890$) unatoč tome što su u obzir uzeti i kationi s elektron-donirajućim supstituentima (Marijan, 2020). Navedena dobra korelacija se objašnjava jednostavnom supstitucijom benzenske jezgre danih spojeva te velikim doprinosom ferocenskog dijela molekule stabilizaciji pozitivnog naboja reakcijskog centra.

Nadalje, poznate su relativno niske apsolutne vrijednosti parametra ρ^+ za različito supstituirane fenilferocenilmetil-butanoate koje iznose -1,54 u 100%-tnom acetonitrilu te -1,78 u 90%-tnom vodenom etanolu što upućuje na to da se u prijelaznom stanju razvija mala količina pozitivnog naboja te da je brzina solvolize slabo ovisna o promjeni supstituenta zbog prevladavajućeg elektron-donirajućeg utjecaja ferocena koji zasjenjuje utjecaj supstituenata na benzenskoj jezgri (Marijan, 2020).

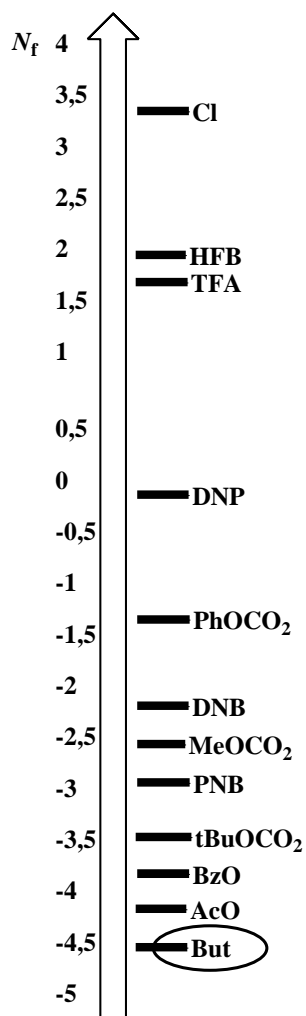
Također treba istaknuti da je u ovom radu dobivena dobra linearna ovisnost $\log k$ o E_f vrijednosti sa koeficijentom korelacije $R^2 > 0,99$ čime su potvrđene ranije određene elektrofugalnosti primijenjenih kationa (Marijan i sur., 2019).

4.4. Usporedba nukleofugalnosti butanoata s drugim izlaznim skupinama

Prilikom usporedbe parametra N_f različitih izlaznih skupina valja imati na umu da razlika od jedne jedinice predstavlja jedan red veličine razlike u reaktivnosti izlaznih skupina. Tosilatna skupina jedna je od najreaktivnijih izlaznih skupina s vrijednošću N_f parametra u 80%-tnom vodenom acetonu od 6,00 što znači da je čak 11 redova veličine reaktivnija od butanoata čija N_f vrijednost u spomenutom otapalu iznosi tek -5,33.

Podaci o vrijednostima parametara nukleofugalnosti drugih izlaznih skupina za 60%-tni vodenom aceton dostupni su u literaturi te su prikazani na Slici 15. Kloridna izlazna skupina reaktivnija je za gotovo 8 redova veličine u odnosu na ispitivani butanoat. Zamjena vodikovih atoma halogenim kao što je fluor u heptafluorobutanoatu uzrokuje porast reaktivnosti za 6 redova veličine u odnosu na butanoat, slično kao i kod trifluoroacetata u odnosu na acetat. Karboksilati s manjim brojem ugljikovih atoma općenito su nešto jači, ali usporedivi nukleofuzi. Primjerice, acetatna skupina ima nešto višu vrijednost parametra N_f u odnosu na butanoat (-4,05) te bi se moglo zaključiti da je reaktivnija, međutim, kada se promatra umnožak parametara s_f i N_f vidljivo je da ne postoji značajna razlika u reaktivnosti ovih dviju skupina. Slično vrijedi i za benzoatnu skupinu čija N_f vrijednost iznosi -3,89 ali umnožak parametara je gotovo jednak onom butanoata.

Butanoati su, dakle, vrlo slaba izlazna skupina u odnosu na ljestvicu nukleofugalnosti poznatih nukleofuga. U Tablici 6. prikazane su vrijednosti parametara nukleofugalnosti butanoata u dosad izmjerenim otapalima te je raspon N_f između -4,23 i -5,33 što omogućava upotrebu ove slabe izlazne skupine prilikom određivanja elektrofugalnosti vrlo reaktivnih kationa. Nedavno su određene elektrofugalnosti serije X-fenilferocenilmetilnih kationa (X=4-etil, 4-metil, 4-terc-butil, 4-fluor) te su dobivene vrijednosti E_f parametra u rasponu od 2,31 do 2,83 (Jurić i sur., 2019). Navedeni kationi u kombinaciji s jakim izlaznom skupinom kao što su kloridi ($N_f = 3,30$, $s_f = 0,97$ u 60%-tnom vodenom acetonu, Tablica 2) imaju predviđeno poluvrijeme reakcije solvolize (Jednadžba 3) između $7,85 \times 10^{-7}$ s i $2,51 \times 10^{-6}$ s što nije moguće izmjeriti korištenom titrimetrijskom metodom. Stoga su navedeni kationi kombinirani sa slabim izlaznim skupinama različitim karboksilatima, a između ostalih i butanoatima. Predviđeno poluvrijeme reakcije solvolize ovih elektrofuga i butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu ($N_f = -4,54$, $s_f = 0,99$, Tablica 6) nalazi se u rasponu između 34 s i 112 s što je mjerljivo korištenom titrimetrijskom metodom.



*Cl=klorid, HFB=heptafluorobutanoat, TFA=trifluoroacetat, DNP=2,4-dinitrofenolat, PhOCO₂=fenilkarbonat, DNB=3,5-dinitrobenzoat, MeOCO₂=metilkarbonat, PNB=4-nitrobenzoat, tBuOCO₂=terc-butilkarbonat, BzO=benzoat, AcO=acetat, But=butanoat

Slika 15. Vrijednosti parametra nukleofugalnosti N_f za neke izlazne skupine u 60%-tnom vodenom acetonu pri 25°C

Navedeni LFER model (Jednadžba 3) može se koristiti za procjenu konstante brzine solvolize supstrata sastavljenih od različitih kombinacija elektrofuga i nukleofuga poznatih parametara elektrofugalnosti odnosno nukleofugalnosti. Iako je model razvijen za sustav različito susptituiranih benzhidrilnih elektrofuga, predviđene konstante brzine solvolize dovoljno su

precizne za procjenu stabilnosti i drugih aromatskih susprata u različitim otapalima pri 25°C. Alifatskim elektrofuzima, doduše, reaktivnost varira u različitim otapalima u rasponu do jednog reda veličine, ali dobivene predviđene vrijednosti konstanti solvolize mogu se koristiti za grube procjene (Denegri i sur., 2006).

U Tablici 4. navedeni su neki primjeri vrlo slabih alifatskih elektrofuga, na primjer, izopropilni kation ($E_f = -12,50$, Tablica 4) koji u kombinaciji s vrlo slabim nukleofugom kao što je benzoat ($N_f = -3,92$, $s_f = 0,1,02$ u 60%-tnom vodenom acetonitrilu, Tablica 2) daje vrlo stabilan supstrat u navedenom otapalu te ima predviđeno poluvrijeme reakcije solvolize od 1,2 milijuna godina dok u kombinaciji s jakim nukleofugom kao što je tosilatna skupina ($N_f = 7,97$, $s_f = 0,82$ u 60%-tnom vodenom acetonitrilu, Tablica 2) ima predviđeno poluvrijeme reakcije solvolize tek 1 sat. Nešto jači elektrofug *p*-anisilmetilni kation ($E_f = -6,33$, Tablica 4) s istom kombinacijom nukleofuga (benzoat i tosilat) ima predviđena poluvremena reakcije solvolize od 626 godina te 0,03 s, a vrlo jaki elektrofug fenilferocenilmetilni kation ($E_f = 2,40$, Tablica 3) ima predviđena poluvremena reakcije solvolize od 25 s i $2,17 \times 10^{-9}$ s. Vidljivo je da vrlo jaki elektrofuzi nisu stabilni čak ni u kombinaciji s vrlo slabim nukleofuzima, dok umjereni elektrofuzi u kombinaciji s različitim nukleofuzima mogu dati supstrate koji solvoliziraju brzinom prikladnom za standardna kinetička mjerenja.

5. ZAKLJUČCI

1. Sintetizirani su različito supstituirani fenilferocenilmetilni (H, 4-F, 4-Cl, 3-F, 3-Br, 3-Cl) butanoati u nekoliko koraka s relativno visokim iskorištenjem te su dobiveni supstrati potvrđeni snimljenim ^1H , ^{13}C i ^{19}F NMR spektrima.
2. Izmjerene su konstante brzine solvolize k u 60%-tnom vodenom acetonu za seriju različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih butanoata. Ovisnost $\log k$ o E_f pokazuje odličnu linearnu ovisnost ($R^2 > 0,99$) što opravdava korištenje LFER modela $\log k = s_f (N_f + E_f)$ i potvrđuje vrijednosti parametra E_f korištenih elektrofuga koji su određeni ranije.
3. Iz korelacijskog pravca ovisnosti $\log k$ o E_f (Slika 13.) izračunati su parametri nukleofugalnosti za butanoat u 60%-tnom vodenom acetonu koji iznose $N_f = -4,54$ i $s_f = 0,99$. Usporedbom s vrijednostima parametara nukleofugalnosti za butanoate u 80%-tnom vodenom acetonu vidljivo je da povećanjem udjela vode u otapalu dolazi do povećanja nukleofugalnosti uslijed bolje solvatacije negativno nabijene izlazne skupine. Pokazano je da reaktivnost izlazne skupine ovisi o elektrofugu supstrata na primjeru butanoata i pentanoata te da je za usporedbu različitih izlaznih skupina sličnih N_f vrijednosti potrebno uzeti u razmatranje i s_f parametar.
4. Zamjena supstituenata na fenilnom prstenu fenilferocenilmetilnih spojeva vrlo slabo utječe na promjenu reaktivnosti u odnosu na istu zamjenu supstituenata kod benzhidrilnih spojeva. Niske apsolutne vrijednosti Hammet-Brownovog parametra ρ^+ za različito supstituirane fenilferocenilmetil-butanoate upućuju na to da se u prijelaznom stanju razvija mala količina pozitivnog naboja i potvrđuju prevladavajući elektron-donirajući utjecaj ferocena na reakcijski centar koji zasjenjuje utjecaj supstituenata na fenilnom prstenu.
5. Butanoatna izlazna skupina vrlo je slab nukleofug, za čak 11 redova veličine slabiji od tosilatne skupine u 80%-tnom vodenom acetonu, a 8 redova veličine u odnosu na kloridnu skupinu u 60%-tnom vodenom acetonu. Benzoatna skupina i nesupstituirane karboksilatne izlazne skupine nešto su veće, ali usporedive reaktivnosti s butanoatom.
6. Ljestvice elektrofugalnosti i nukleofugalnosti korisne su prilikom predviđanja konstanti brzine solvolize supstrata koji se sastoje od različitih kombinacija elektrofuga i nukleofuga u odabranom otapalu. Butanoati mogu poslužiti kao odgovarajuća slaba izlazna skupina prilikom

određivanja parametra elektrofugalnosti E_f vrlo jakih elektrofuga kao što su različito supstituirani fenilferocenilmetilni kationi.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

A - aceton

Å - angstrom

AcO - acetat

AN - acetonitril

APT – engl. *attached proton test*

But - butanoat

BzO - benzoat

°C - Celzijev stupanj

CDCl₃ - deuterirani kloroform

CHCA - α -cijano-4-hidroksicimetna kiselina

Cp - ciklopentadienilni prsten

d - dublet

δ - kemijski pomak

DNB - 3,5-dinitrobenzoat

DNP - 2,4-dinitrofenolat

E_f - elektrofugalnost

ekv. - ekvivalent

ER - estrogenski receptori

ESI - ionizacija elektrosprejem

Fc - ferocen

HFB - heptafluorobutanoat

HRMS - masena spektrometrija visoke rezolucije

J - konstanta sprege

k - konstanta brzine solvolize

LFER - jednačba linearnog odnosa slobodnih energija

M - metanol

m - multiplet

MALDI - matricom potpomognuta laserska desorpcija/ionizacija

MHz - megaherc

mL - mililitar

mmol - milimol
Mr - molekulska masa
MS - masena spektrometrija
 N_f - nukleofugalnost
NMR - nuklearna magnetska rezonancija
Nu - nukleofil
OTs - tosilatna skupina
PNB - 4-nitrobenzoat
ppm - milijunti dio (engl. *parts per million*)
 R^2 - koeficijent korelacije
ROS - reaktivne kisikove vrste
s - singlet
 S_N1 - supstitucija, nukleofilna, monomolekularna
 S_N2 - supstitucija, nukleofilna, bimolekularna
t - triplet
 $t_{1/2}$ - poluvrijeme reakcije
TFA - trifluoroacetat
TFE - trifluoretanol
TLC - tankoslojna kromatografija
TMS - tetrametilsilan
TOF - engl. *time of flight*
t.t. - temperatura tališta
V - voda
X - supstituent

7. LITERATURA

Adil S, Khan AU, Badshah H, Asghar F, Usman M, Badshah A, Ali S. In silico and in vivo investigation of ferrocene-incorporated acyl ureas and homoleptic cadmium carboxylate derivatives for anticonvulsant, anxiolytic, and sedative potential. *Drug Dev. Res.*, 2018, 79(4), 184-197.

Astruc D. Why is Ferrocene so Exceptional? *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017, 1, 6-29.

Bano S, Khan AU, Asghar F, Usman M, Badshah A, Ali S. Computational and Pharmacological Evaluation of Ferrocene-Based Acyl Ureas and Homoleptic Cadmium Carboxylate Derivatives for Anti-diabetic Potential. *Front. Pharmacol.*, 2018, 8, 1001.

Brown HC, Okamoto Y. Substituent Constants for Aromatic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 8, 1913-1917.

Bunton CA, Carrasco N, Watts WE. Rates of reactions of Ferrocenylcarbocations with water. *J. Organomet. Chem.*, 1977, 131, C21-C25.

Cully N, Watts WE. Stable carbocations: XX. A kinetic study of the S_N hydrolysis of aryl(ferrocenyl)methyl acetates. *J. Organomet. Chem.*, 1979, 182(1), 99-103.

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

Hammett LP. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 59, 96-103.

Henry EJ, Bird SJ, Gowland P, Collins M, Cassella JP. Ferrocenyl chalcone derivatives as possible antimicrobial agents. *J. Antibiot.*, 2020, 73, 299-308.

Hill EA, Richards JH. Carbonium Ion Stabilization by Metallocene Nuclei. II. α -Metalloacenylcarbonium Ions. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83(18), 3840-3846.

Horn M, Mayr H. Electrophilicity versus electrofugality of tritylium ions in aqueous acetonitrile. *Chem. - Eur. J.*, 2010, 16(25), 7478-7487.

Huan Y, Yang Z, Xun L, Yongbing C, Shanzhou D, Rongying Z, Young L, Lichen Y. Recent advances on reactive oxygen species-responsive delivery and diagnosis system. *Biomacromolecules*, 2019, 20(7), 2441-2463.

Jurić S, Marijan M, Kronja O. Electrofugality of Some Ferrocenylphenylmethyl Cations. *Croat. Chem. Acta*, 2019, 92(2), 307-313.

Lei Z, Zhang X, Zheng X, Liu S, Xie Z. Porphyrin-ferrocene conjugates for photodynamic and chemodynamic therapy. *Organic & biomolecular chemistry*, 2018, 16 44, 8613-8619.

Liu ZQ. Enhancing Antioxidant Effect against Peroxyl Radical-Induced Oxidation of DNA: Linking with Ferrocene Moiety! *Chem Rec.*, 2019, 12, 2385-2397.

Ludwig BS, Correia JDG, Kühn FE. Ferrocene derivatives as anti-infective agents. *Coord. Chem. Rev.*, 2019, 396, 22-48.

Malnar I, Humski K, Kronja O. Hammett ρ + Values as Kinetic Evidence for the Concerted Biomimetic Bicyclization Mechanism. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 3041-3044.

Marijan M, Jurić S, Mihalić Z, Kronja O. Impact of the α -Ferrocenyl Group on the Solvolytic Reactivity - Electrofugality – of Ferrocenylphenylmethyl Cations. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, 2-3, 537-546.

Marijan M, 2020. Elektrofugalnost fenilferocenilmetilnih kationa. Doktorski rad, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet.

Matić M, Denegri B, Jurić S, Kronja O. Nucleofugality of Leaving Groups. *Croat. Chem. Acta*, 2017, 90(4), 571-581.

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

McNaught AD, Wilkinson A. Compendium of Chemical Terminology. New Jersey, Blackwell science, 1997.

Patra M, Gasser G. The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives. *Nat. Rev. Chem.*, 2017, 1, 0066.

Pine SH. Organska kemija, Zagreb, Školska knjiga, 1994, str. 316-342.

Rapić V, Semenčić MČ. I. Organometalna i bioorganometalna kemija - ferocen i metalni karbonili. *Kem. u Ind.*, 2011, 60, 61-79.

Richards JH, Hill EA. α -Metallocenyl carbonium ions. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81(13), 3484–3485.

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

To Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of a Single Dose Regimen of Ferroquine and Artefenomel in Adults and Children With Uncomplicated Plasmodium Falciparum Malaria (FALCI), 2020, <http://www.clinicaltrials.gov>, pristupljeno 22. 03. 2022.

Wade LG ml. Organska kemija. Zagreb, Školska knjiga, 2011, str. 229-254.

Wang R, Chen H, Yan W, Zheng M, Zhang T, Zhang Y. Ferrocene-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, mechanisms of action and structure-activity relationships. *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, 190, 112109.

Wilkinson G, Rosenblum M, Whiting MC, Woodward RB. The structure of iron bis-cyclopentadienyl. *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 2125–2126.

Xiao J, Sun Z, Kong F, Gao F. Current scenario of ferrocene-containing hybrids for antimalarial activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 185, 111791.

Yoonhee N, Jin SL, Jiseob W, Sukyung A, Eunhye L, Won IC, Daekyung S. Reactive oxygen species (ROS)-responsive ferrocene-polymer-based nanoparticles for controlled release of drugs. *J. Mater. Chem. B*, 2020, 8, 1906.

8. SAŽETAK

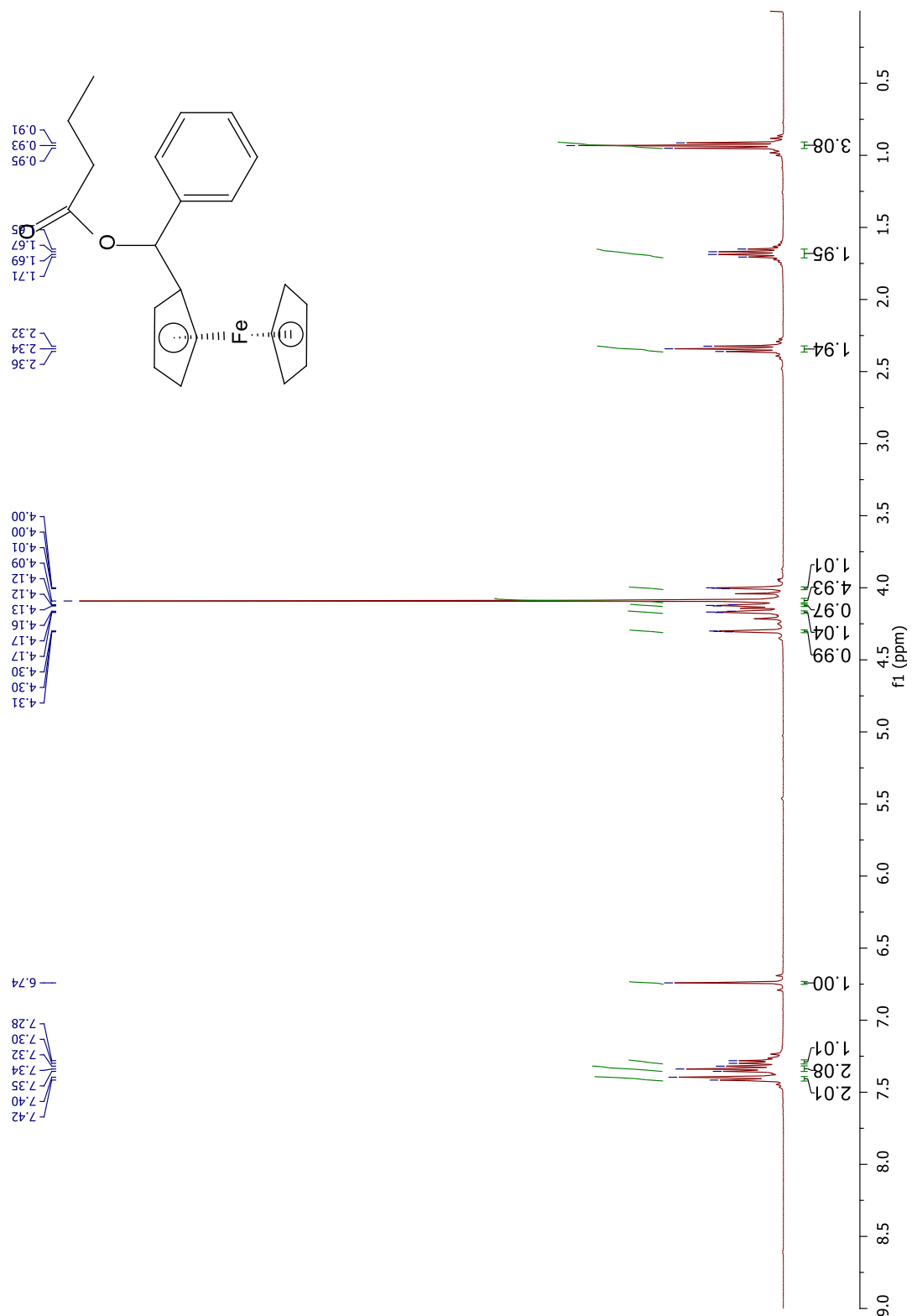
Konstante brzine solvolize k izmjerene su različito supstituiranim fenilferocenilmetilnim butanoatima 60%-tnom vodenom acetonu. Konstruiran je graf ovisnosti $\log k$ o parametru elektrofugalnosti E_f te je dobivena odlična linearna ovisnost ($R^2 > 0,99$) što opravdava korištenje LFER modela $\log k = s_f (N_f + E_f)$ i potvrđuje izmjerene vrijednosti parametra E_f korištenih elektrofuga. Iz korelacijskog pravca izračunati su parametri nukleofugalnosti za butanoat u 60%-tnom vodenom acetonu koji iznose $N_f = -4,54$ i $s_f = 0,99$. Dobiveni parametri uspoređeni su s vrijednostima parametara za butanoate u 80%-tnom vodenom acetonu koji upućuju na povećanje nukleofugalnosti povećanjem količine vode u otapalu zbog boljih solvacijskih efekata za negativno nabijene izlazne skupine. Nukleofugalnost butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu uspoređena je s drugim izlaznim skupinama (kloridna, benzoatna, acetatna) te je zaključeno da je butanoat vrlo slab nukleofug. Razmotren je utjecaj različitih supstituenata na fenilnom prstenu fenilferocenilmetilnih supstrata usporedbom E_f vrijednosti te korištenjem Hammet-Brownove jednadžbe. Niske apsolutne vrijednosti Hammet-Brownovog parametra ρ^+ za različito supstituirane fenilferocenilmetil-butanoate upućuju na to da se u prijelaznom stanju reakcije solvolize razvija mala količina pozitivnog naboja i potvrđuju prevladavajući elektron-donirajući utjecaj ferocena na reakcijski centar koji zasjenjuje utjecaj supstituenata na fenilnom prstenu. Istaknuta je mogućnost primjene ljestvica elektrofugalnosti i nukleofugalnosti u predviđanju konstanti brzine solvolize različitih kombinacija elektrofuga i nukleofuga u danom otapalu te korištenje slabih izlaznih skupina kao što su butanoati u određivanju elektrofugalnosti jakih elektrofuga, primjerice različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih kationa.

SUMMARY

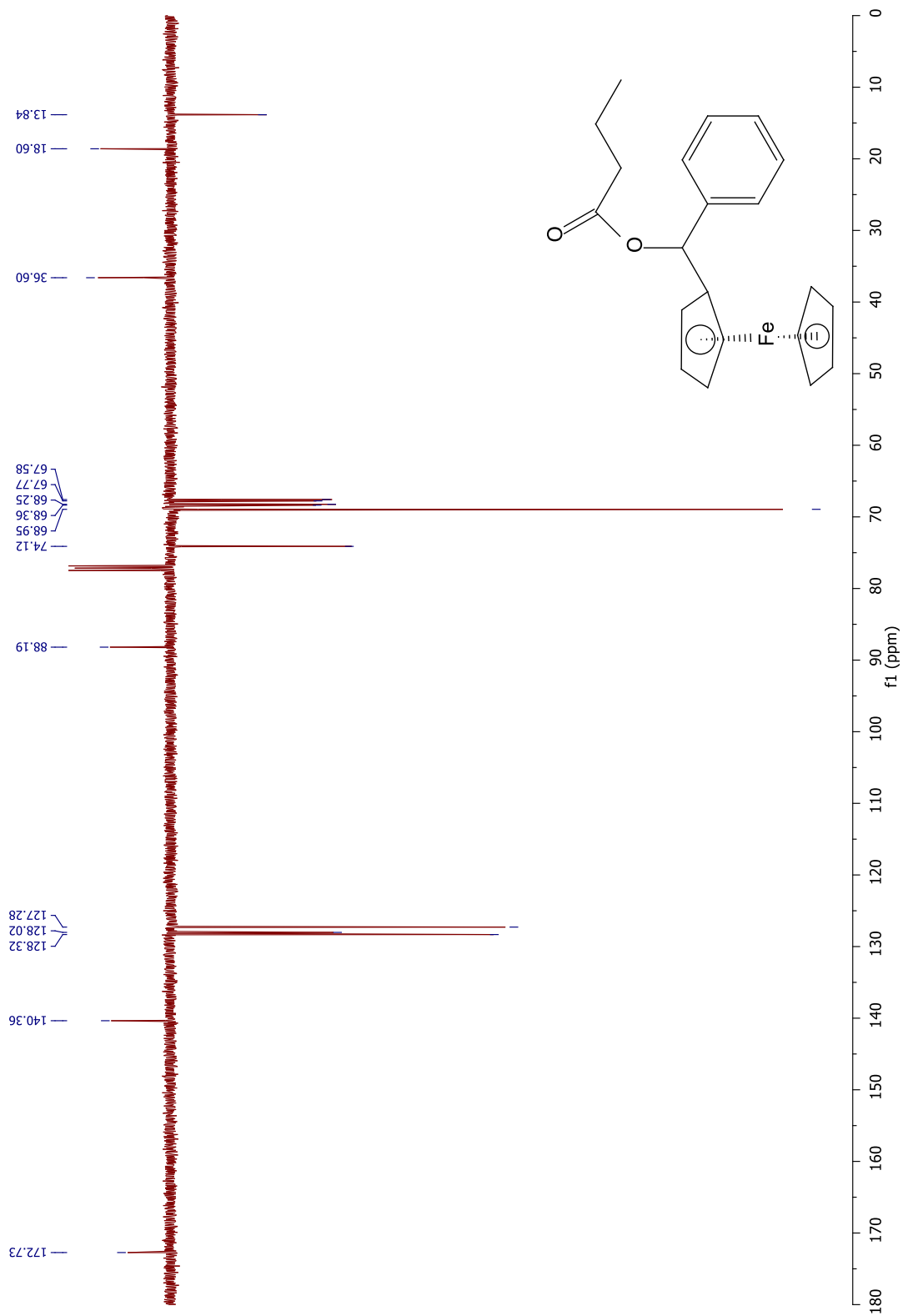
Solvolysis rates k were measured for differently substituted ferrocenylphenylmethyl butanoates in 60% aqueous acetone. Graph depicting $\log k$ vs. parameter of electrofugality E_f was plotted and great linear correlation ($R^2 > 0,99$) was obtained, which then justifies the use of LFER model $\log k = s_f(N_f + E_f)$ and confirms measured E_f values of used electrofuges. Nucleofugality parameters were calculated using the correlation graph for butanoate in 60% aqueous acetone which amount to $N_f = -4,54$ and $s_f = 0,99$. The obtained values were compared to the nucleofugality parameters of butanoates in 80% aqueous acetone which display that the increase of the amount of water in the solvent causes the nucleofugality parameters to increase due to better solvation effects. Nucleofugality of butanoate in 60% aqueous acetone was compared to other leaving groups (chloride, benzoate, acetate) with the conclusion that butanoate is a very weak nucleofuge. The impact of different substituents on the phenyl ring of ferrocenylphenylmethyl substrates was reviewed by comparing E_f values and using Hammet-Brown equation. Low absolute values of Hammet-brown parameter ρ^+ for differently substituted ferrocenylphenylmethyl butanoates indicate that the generation of the positive charge in the transition state of solvolysis reaction is considerably reduced which confirms the strong electron-donating ability of the ferrocenyl group overshadowing the phenyl substituents' impact. The possibility of applying the electrofugality and nucleofugality scales in the prediction of solvolysis rates for different electrofuge-nucleofuge combinations in given solvents as well as using weak leaving groups like butanoates in determining electrofugality of strong electrofuges, like differently substituted ferrocenylphenylmethyl cations, was pointed out.

9. PRILOZI

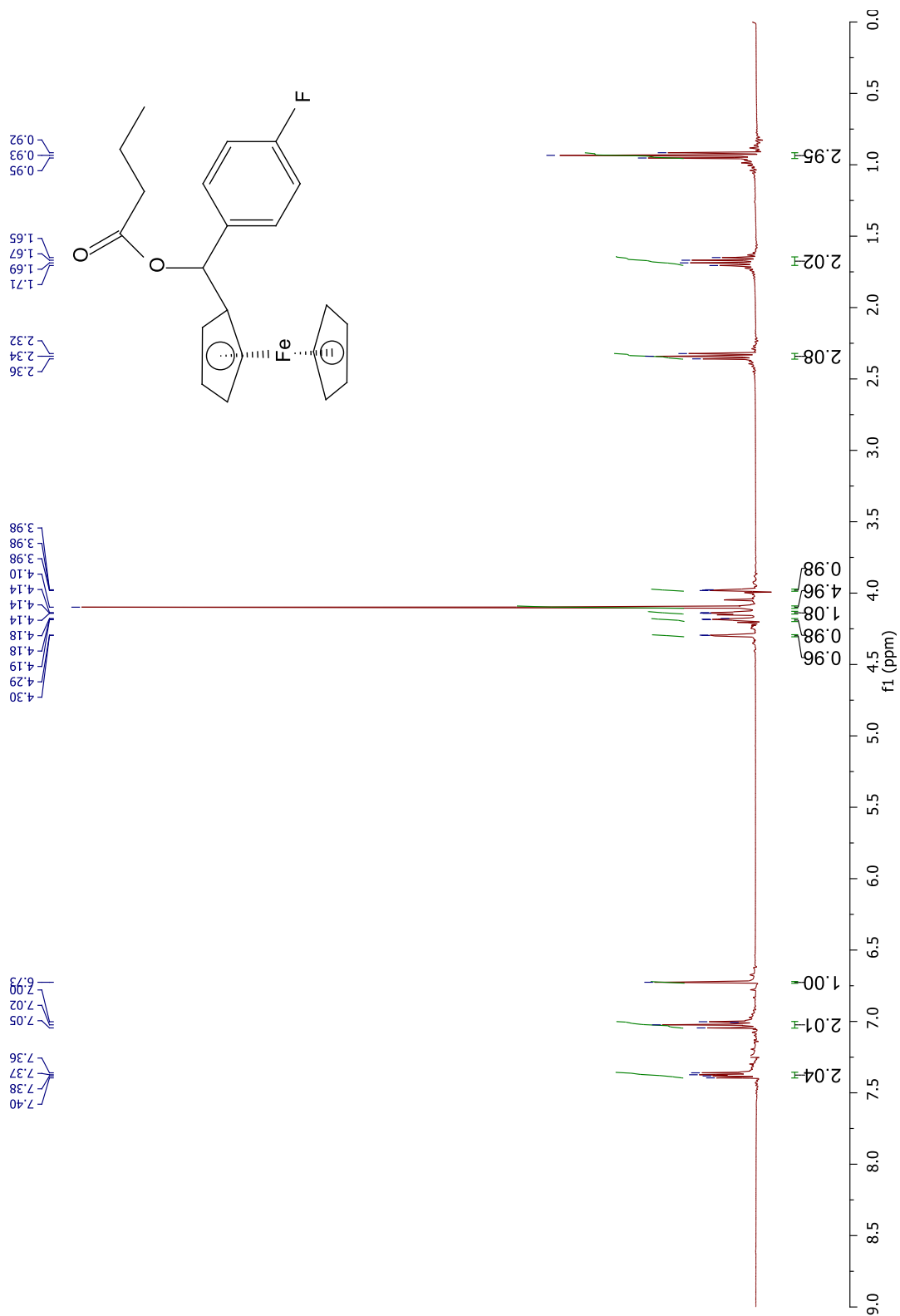
9.1. ^1H NMR spektar fenilferocenilmetil-butanoata



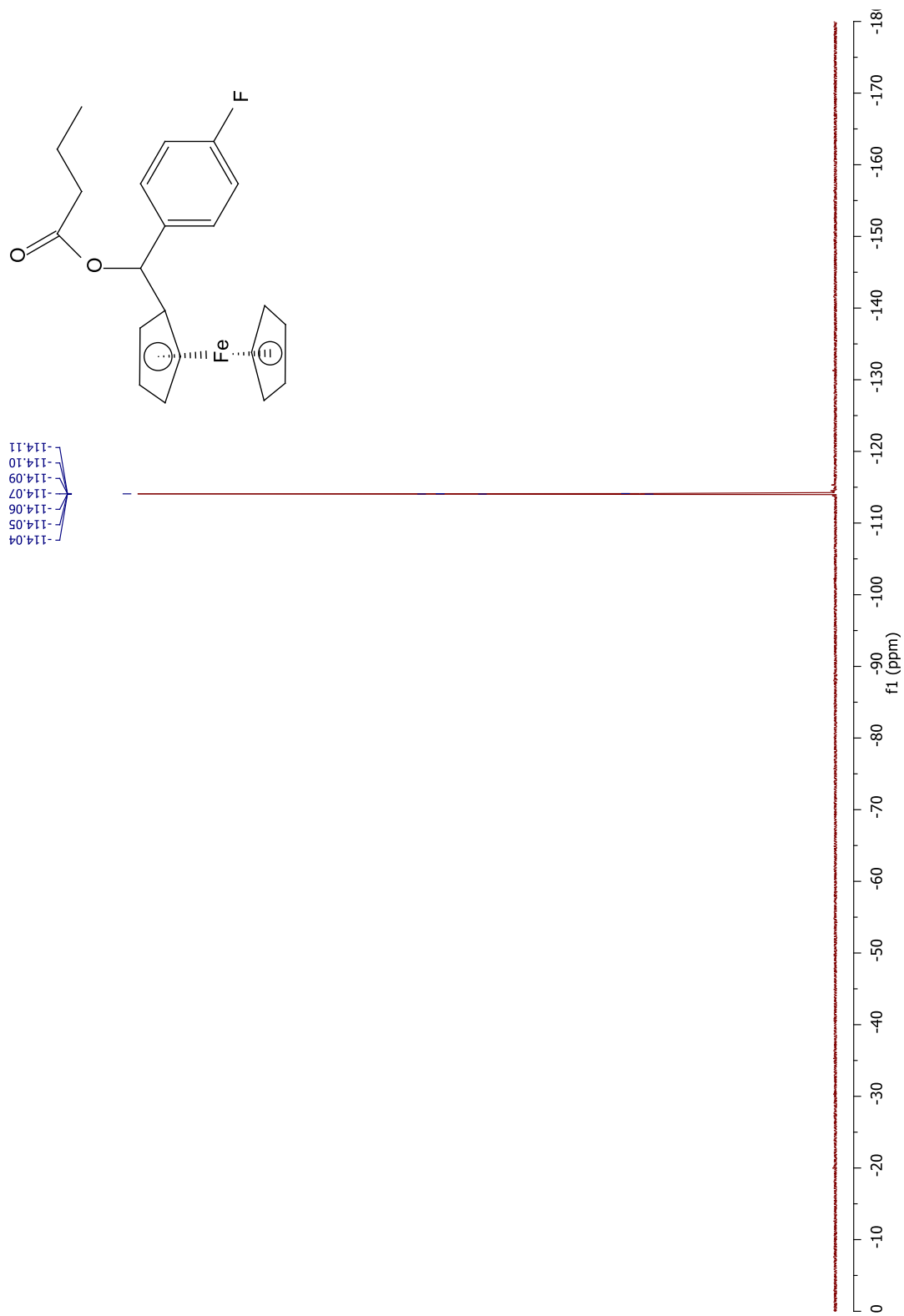
9.2. ^{13}C NMR spektar fenilferocenilmetil-butanoata



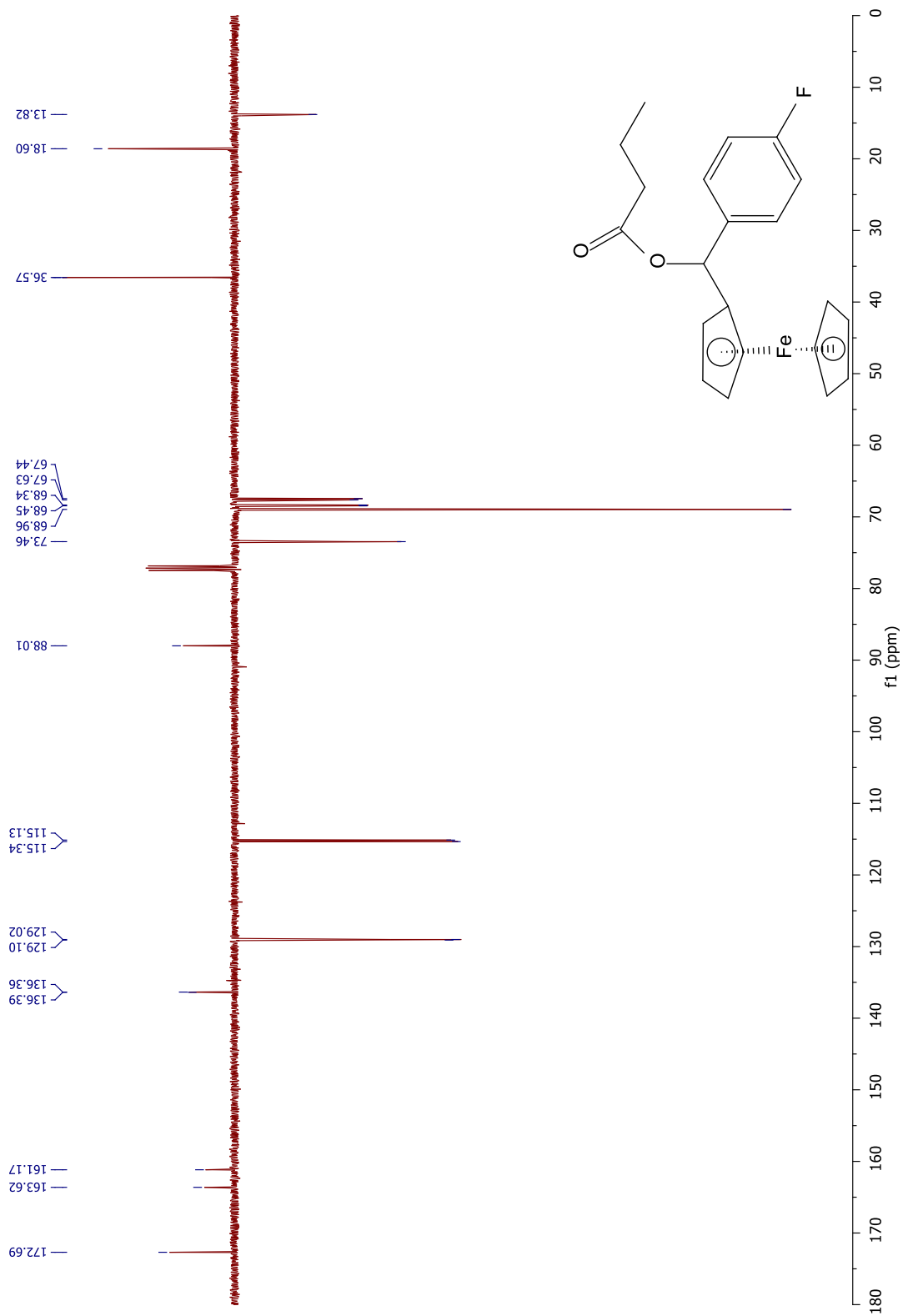
9.3. ^1H NMR spektar 4-fluorfenilferocenilmetil-butanoata



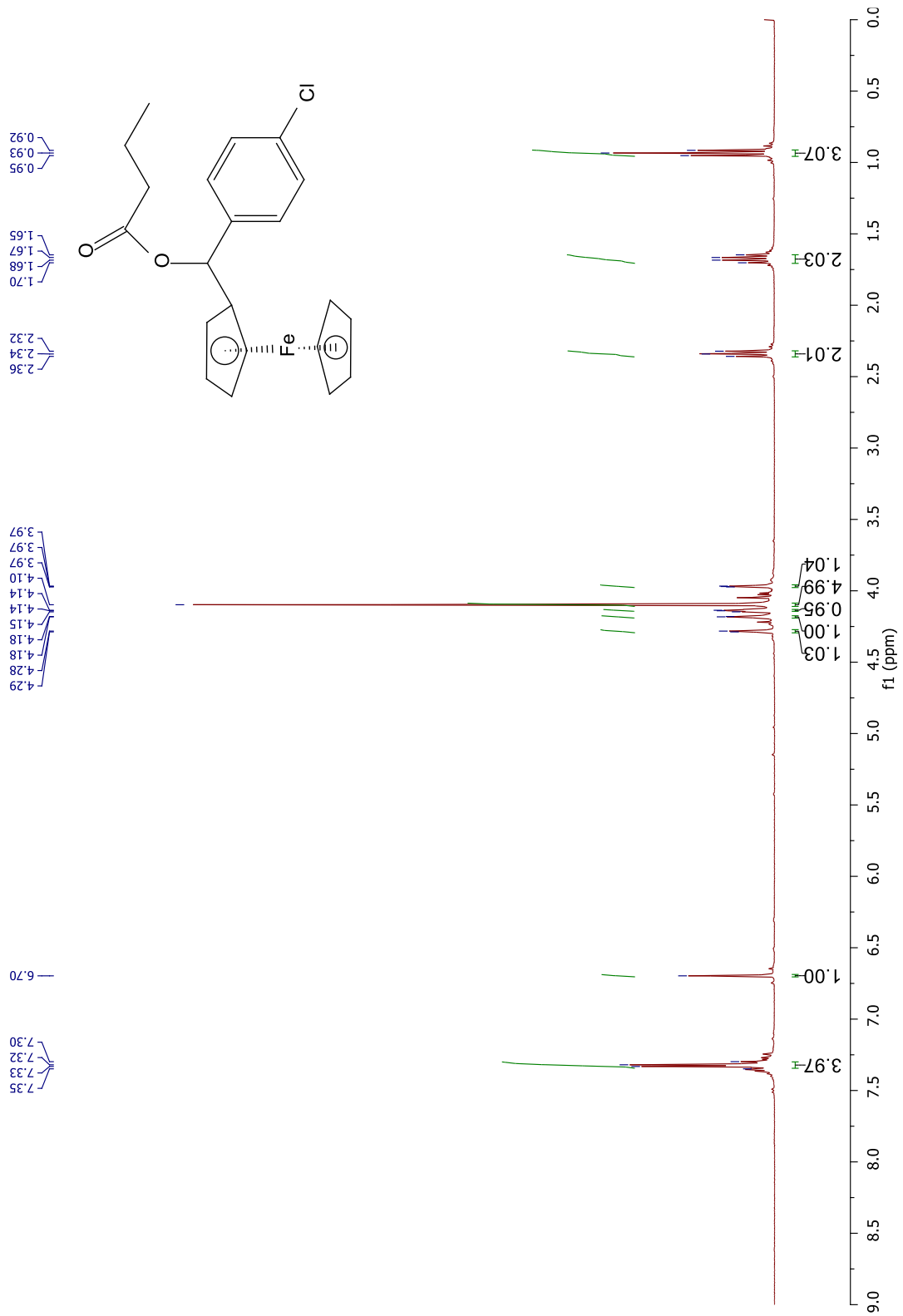
9.4. ^{19}F NMR spektar 4-fluorfenilmetilferocenilmetil-butanoata



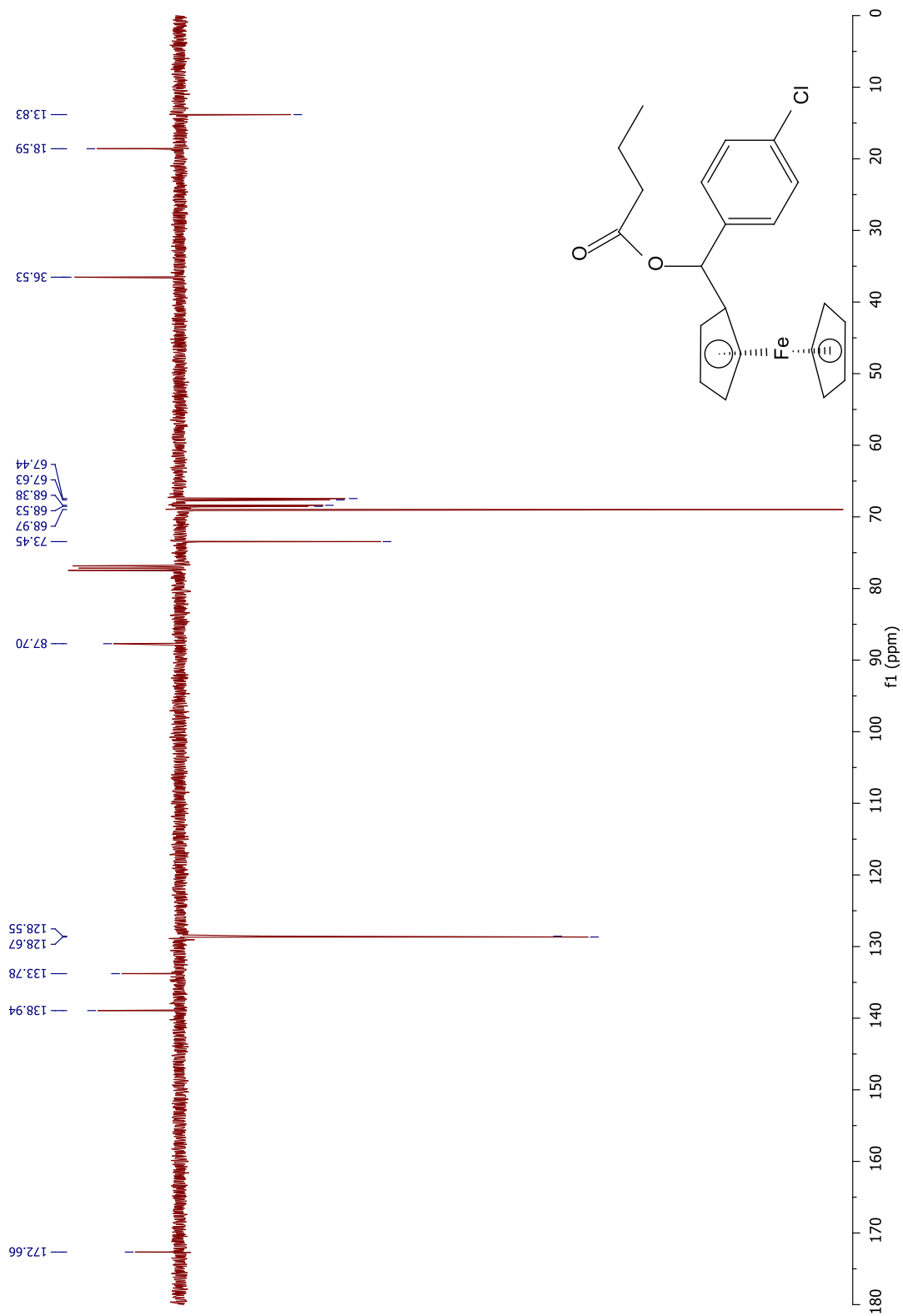
9.5. ^{13}C NMR spektar 4-fluorfenilferocenilmetil-butanoata



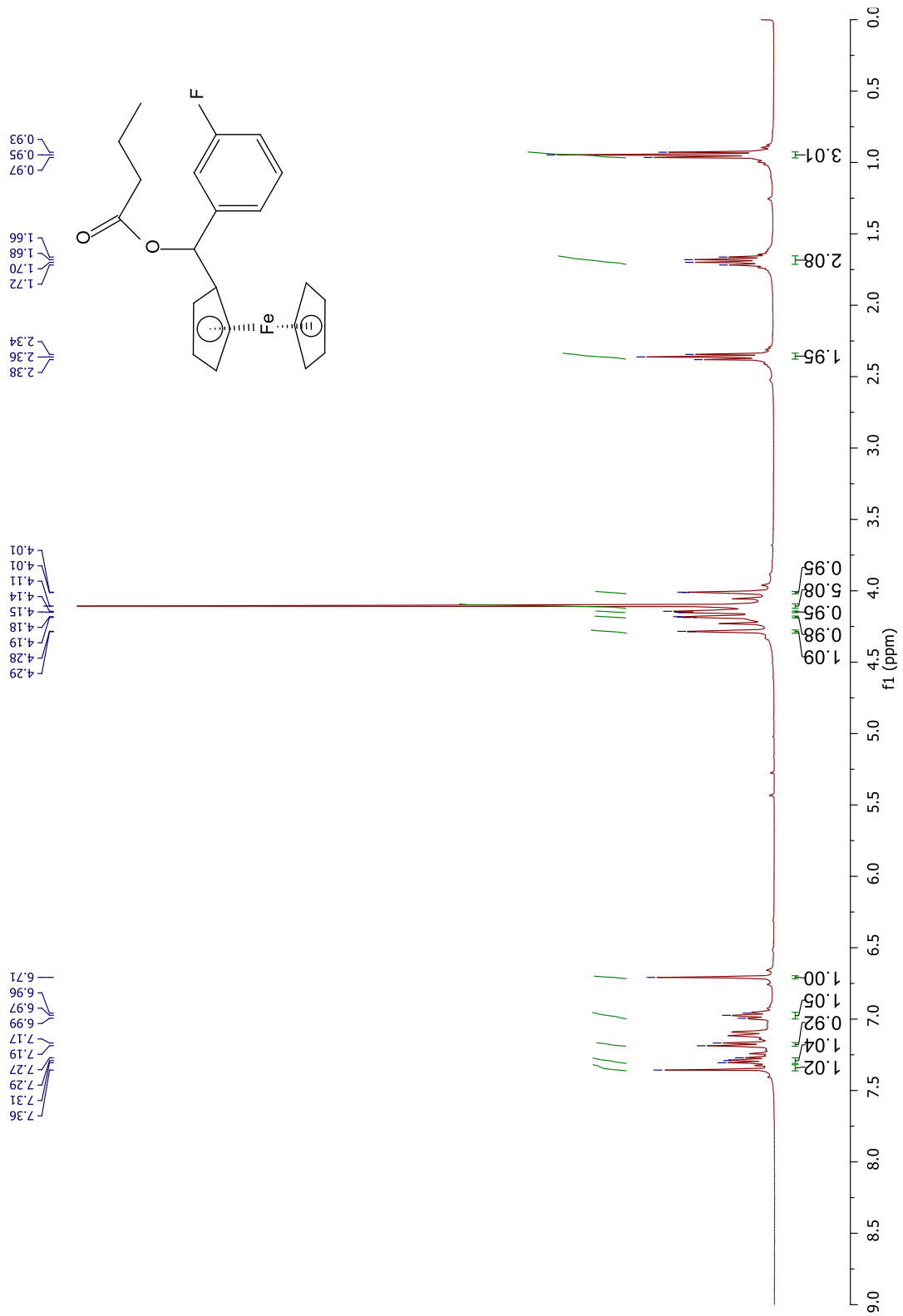
9.6. ^1H NMR spektar 4-klorfenilferocenilmetil-butanoata



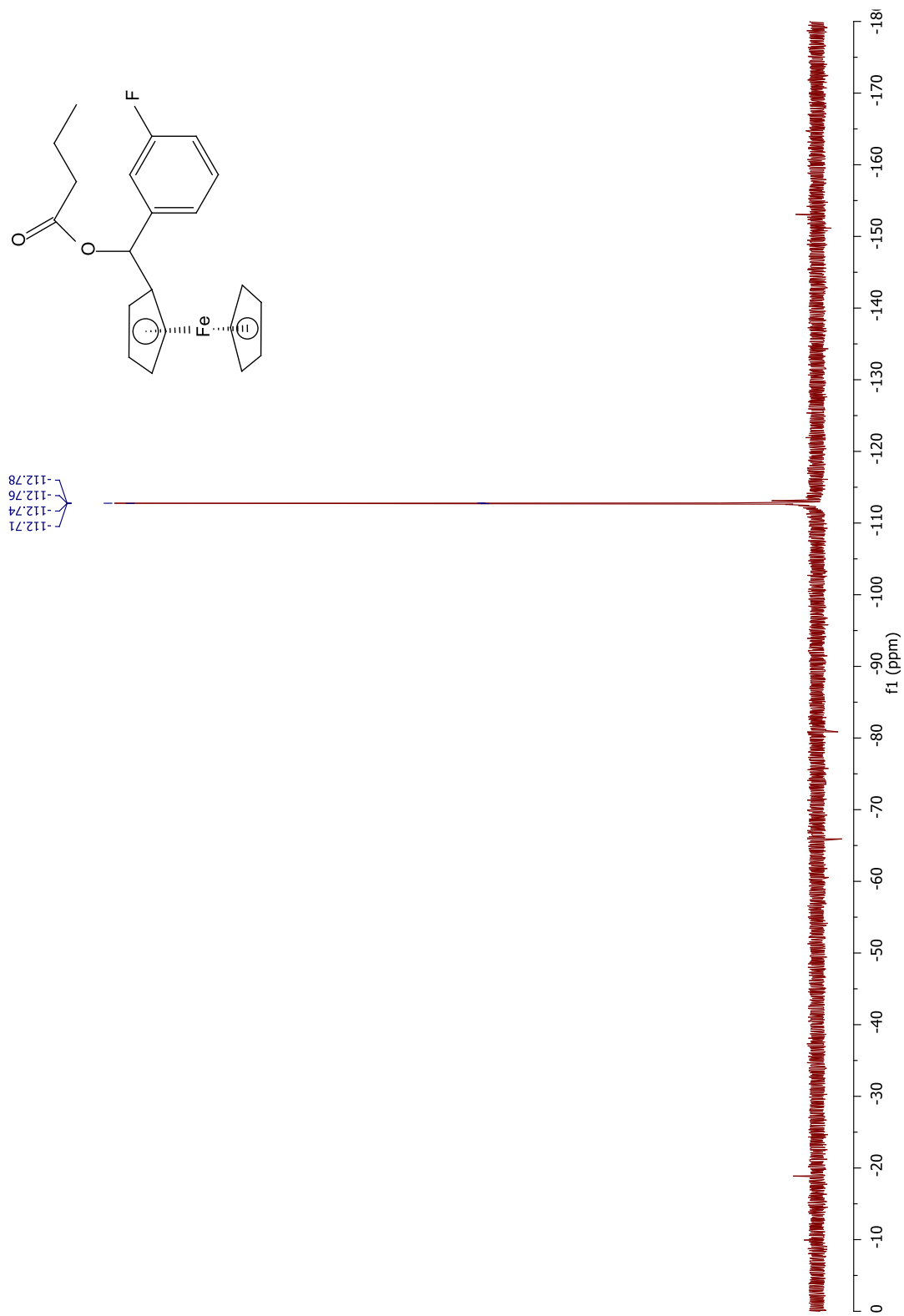
9.7. ^{13}C NMR spektar 4-klorfenilferocenilmetil-butanoata



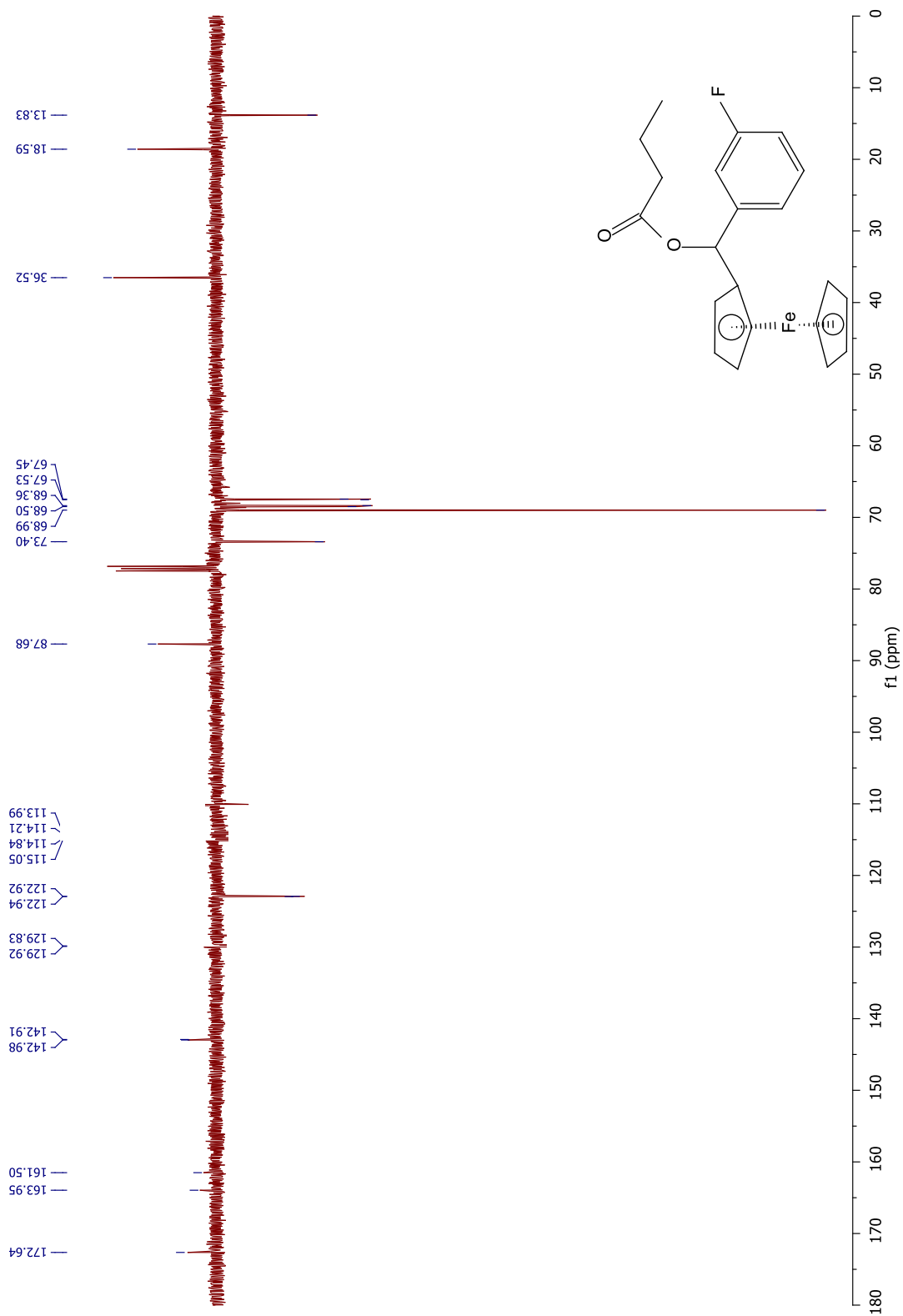
9.8. ^1H NMR spektr 3-fluorfenilferocenilmetil-butanoata



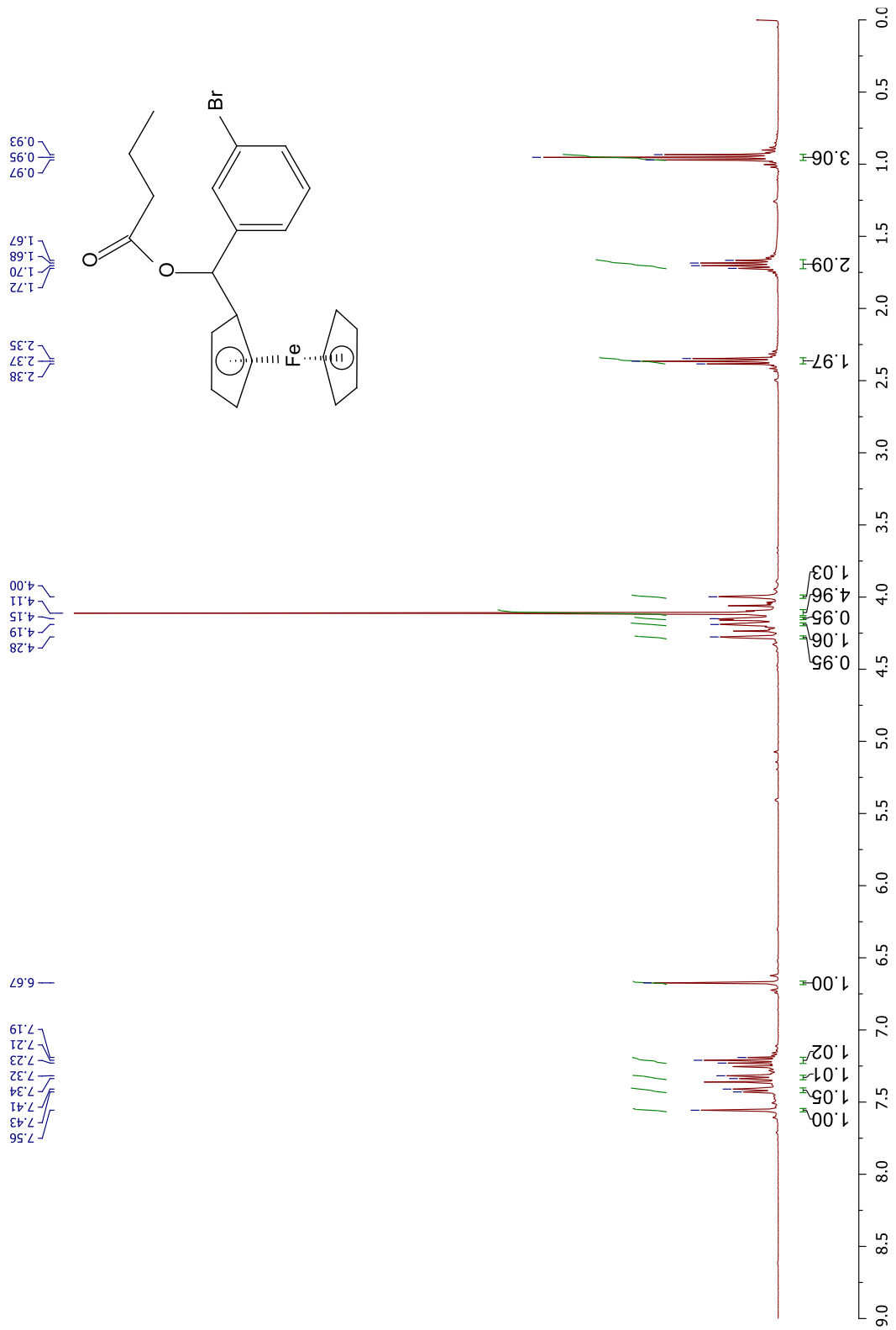
9.9. ^{19}F NMR spektar 3-fluorfenilferocenilmetil-butanoata



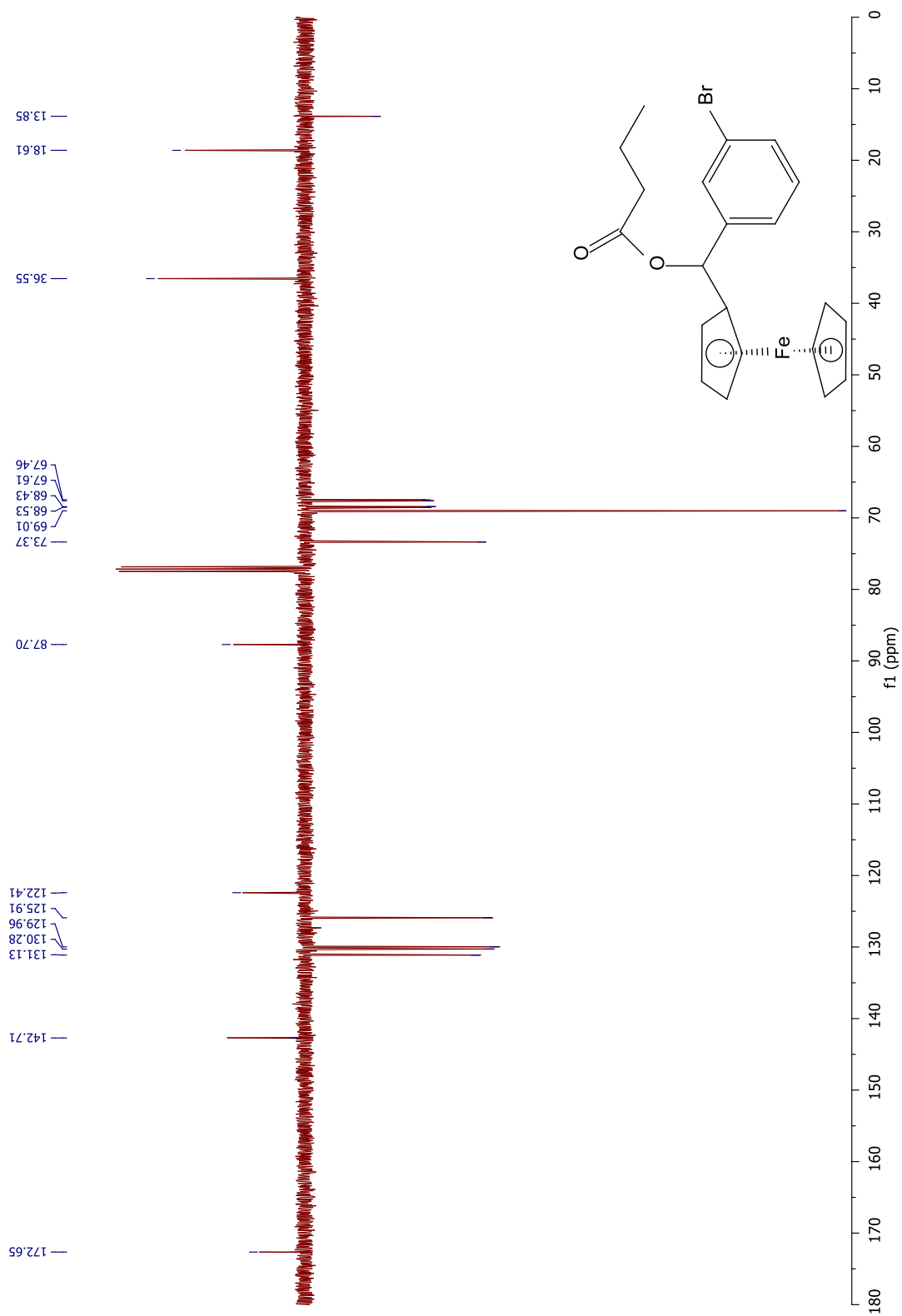
9.10. ^{13}C NMR spektr 3-fluorfenilferocenilmetil-butanoata



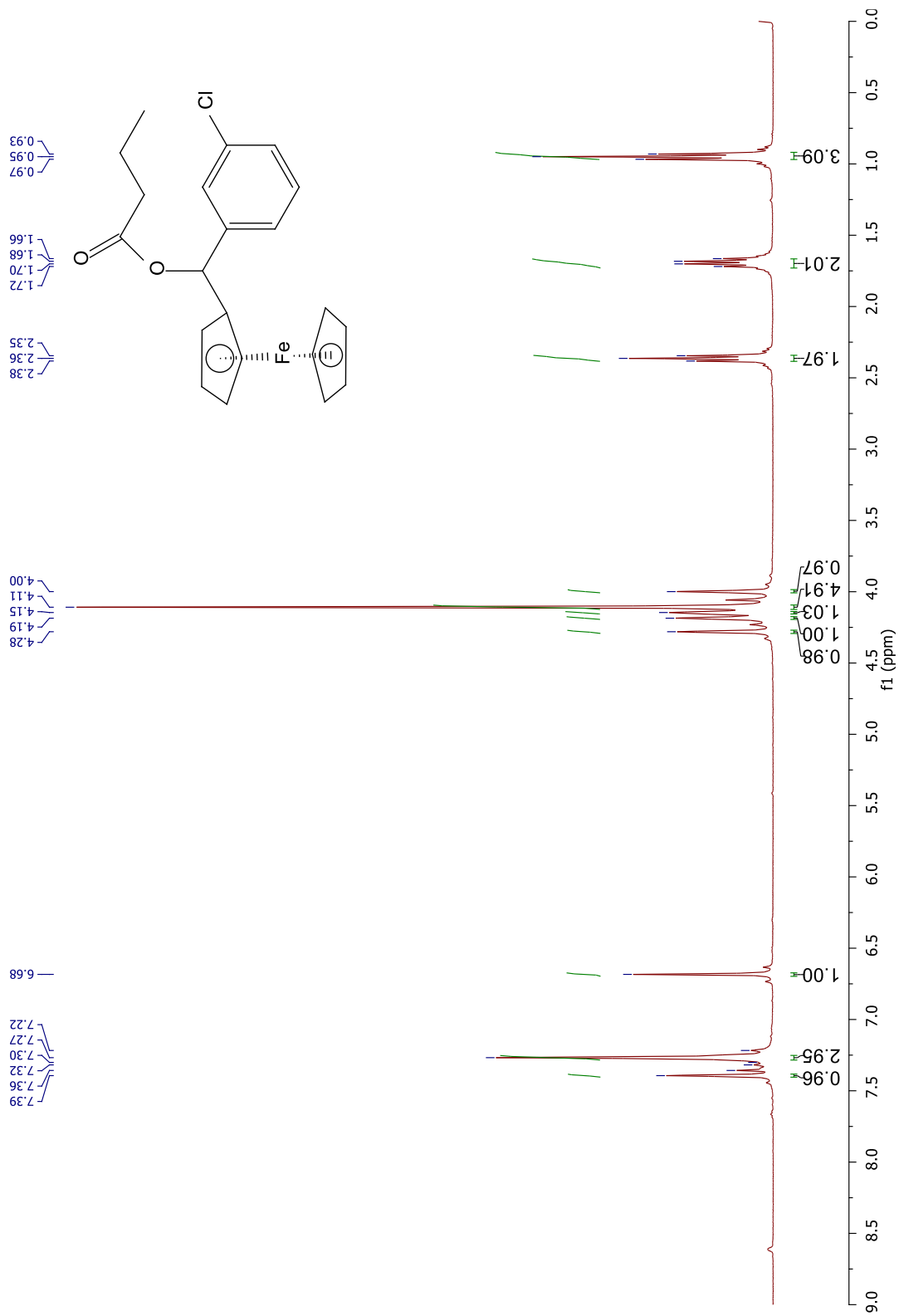
9.11. ^1H NMR spektar 3-bromfenilferocenilmetil-butanoata



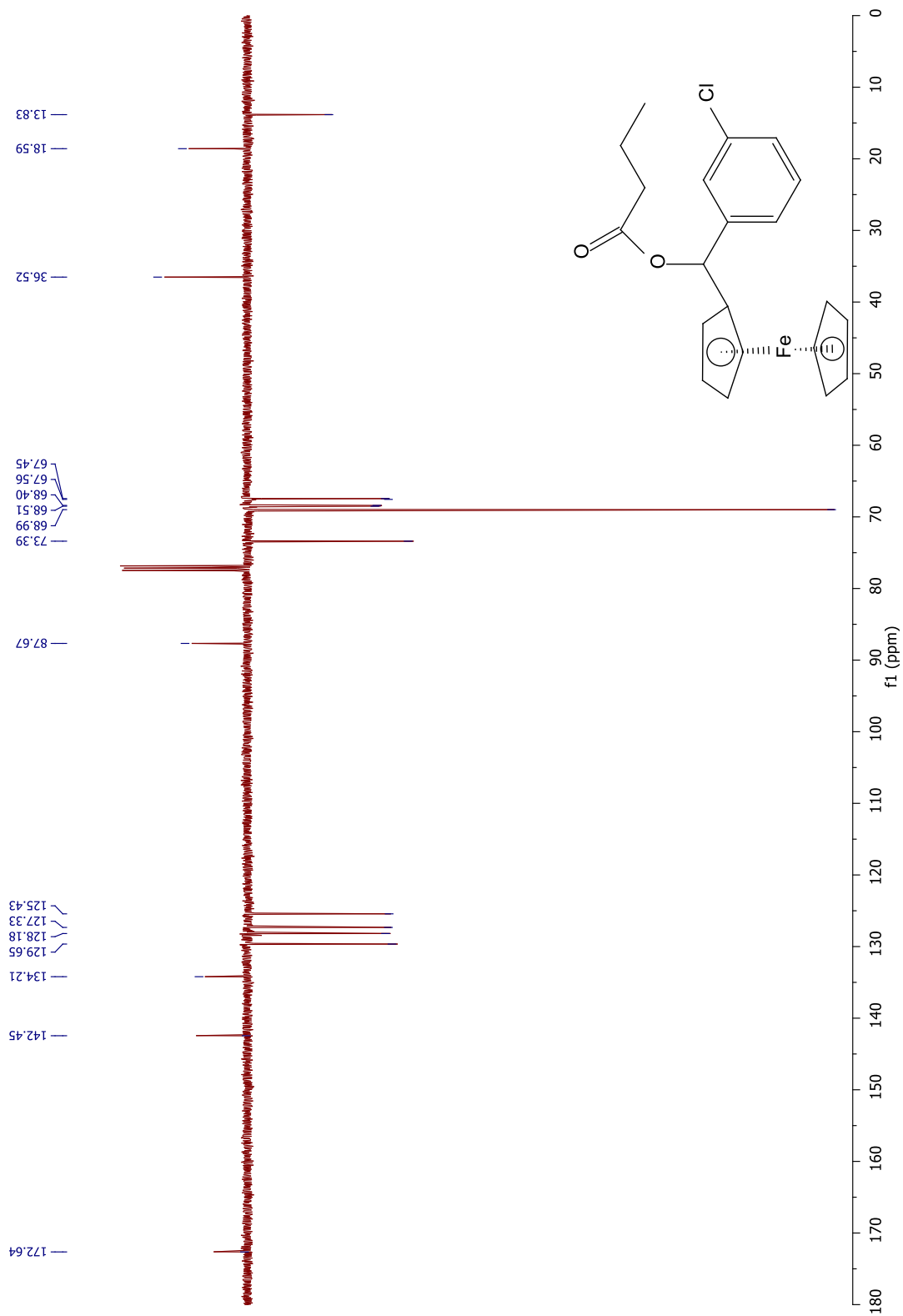
9.12. ^{13}C NMR spektar 3-bromfenilferocenilmetil-butanoata



9.13. ¹H NMR spektar 3-klorfenilferocenilmetil-butanoata



9.14. ^{13}C NMR spektar 3-klorfenilferocenilmetil-butanoata



Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

Solvolitsko ponašanje fenilferocenilmetilnih butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu

Margareta Paulić

SAŽETAK

Konstante brzine solvolize k izmjerene su različito supstituiranim fenilferocenilmetilnim butanoatima 60%-tnom vodenom acetonu. Konstruiran je graf ovisnosti $\log k$ o parametru elektrofugalnosti E_f te je dobivena odlična linearna ovisnost ($R^2 > 0,99$) što opravdava korištenje LFER modela $\log k = s_f(N_f + E_f)$ i potvrđuje izmjerene vrijednosti parametra E_f korištenih elektrofuga. Iz korelacijskog pravca izračunati su parametri nukleofugalnosti za butanoat u 60%-tnom vodenom acetonu koji iznose $N_f = -4,54$ i $s_f = 0,99$. Dobiveni parametri uspoređeni su s vrijednostima parametara za butanoate u 80%-tnom vodenom acetonu koji upućuju na povećanje nukleofugalnosti povećanjem količine vode u otapalu zbog boljih solvatacijskih efekata za negativno nabijene izlazne skupine. Nukleofugalnost butanoata u 60%-tnom vodenom acetonu uspoređena je s drugim izlaznim skupinama (kloridna, benzoatna, acetatna) te je zaključeno da je butanoat vrlo slab nukleofug. Razmotren je utjecaj različitih supstituenata na fenilnom prstenu fenilferocenilmetilnih supstrata usporedbom E_f vrijednosti te korištenjem Hammet-Brownove jednadžbe. Niske apsolutne vrijednosti Hammet-Brownovog parametra $\rho+$ za različito supstituirane fenilferocenilmetil-butanoate upućuju na to da se u prijelaznom stanju reakcije solvolize razvija mala količina pozitivnog naboja i potvrđuju prevladavajući elektron-donirajući utjecaj ferocena na reakcijski centar koji zasjenjuje utjecaj supstituenata na fenilnom prstenu. Istaknuta je mogućnost primjene ljestvica elektrofugalnosti i nukleofugalnosti u predviđanju konstanti brzine solvolize različitih kombinacija elektrofuga i nukleofuga u danom otapalu te korištenje slabih izlaznih skupina kao što su butanoati u određivanju elektrofugalnosti jakih elektrofuga, primjerice različito supstituiranih fenilferocenilmetilnih kationa.

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

Rad sadrži: 63 stranica, 15 grafičkih prikaza, 6 tablica i 33 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: ferocen, nukleofugalnost, butanoat, solvoliza

Mentor: **Dr. sc. Sandra Jurić**, *izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Sandra Jurić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Biljana Nigović, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

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

Rad prihvaćen: rujan 2022.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

Solvolytic behaviour of ferrocenylphenylmethyl butanoates in 60% aqueous acetone

Margareta Paulić

SUMMARY

Solvolysis rates k were measured for differently substituted ferrocenylphenylmethyl butanoates in 60% aqueous acetone. Graph depicting $\log k$ vs. parameter of electrofugality E_f was plotted and great linear correlation ($R^2 > 0,99$) was obtained, which then justifies the use of LFER model $\log k = s_f (N_f + E_f)$ and confirms measured E_f values of used electrofuges. Nucleofugality parameters were calculated using the correlation graph for butanoate in 60% aqueous acetone which amount to $N_f = -4,54$ and $s_f = 0,99$. The obtained values were compared to the nucleofugality parameters of butanoates in 80% aqueous acetone which display that the increase of the amount of water in the solvent causes the nucleofugality parameters to increase due to better solvation effects. Nucleofugality of butanoate in 60% aqueous acetone was compared to other leaving groups (chloride, benzoate, acetate) with the conclusion that butanoate is a very weak nucleofuge. The impact of different substituents on the phenyl ring of ferrocenylphenylmethyl substrates was reviewed by comparing E_f values and using Hammett-Brown equation. Low absolute values of Hammett-Brown parameter ρ^+ for differently substituted ferrocenylphenylmethyl butanoates indicate that the generation of the positive charge in the transition state of solvolysis reaction is considerably reduced which confirms the strong electron-donating ability of the ferrocenyl group overshadowing the phenyl substituents' impact. The possibility of applying the electrofugality and nucleofugality scales in the prediction of solvolysis rates for different electrofuge-nucleofuge combinations in given solvents as well as using weak leaving groups like butanoates in determining electrofugality of strong electrofuges, like differently substituted ferrocenylphenylmethyl cations, was pointed out.

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

Thesis includes: 63 pages, 15 figures, 6 tables and 33 references. Original is in Croatian language.

Keywords: ferrocene, nucleofugality, butanoate, solvolysis

Mentor: **Sandra Jurić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Sandra Jurić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Biljana Nigović, Ph.D. Full 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: September 2022.