

Reaktivnost i efekti stabilizacije difenil-fosfinata

Tarandek, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:863918>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



Ivana Tarandek

Reaktivnost i efekti stabilizacije difenil-fosfinata

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

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

Veliku zahvalu, najprije, dugujem mentorici doc. dr. sc. Mireli Matić na nesebičnoj pomoći, prenesenom znanju i vodstvu prilikom izrade ovog rada. Hvala Vam što ste uvijek pronašli vremena i imali strpljenja za sve moje brojne upite.

Hvala izv. prof. dr. sc. Bernardu Denegriju na svim savjetima i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Također, želim zahvaliti svojim roditeljima i braći na bezuvjetnoj potpori, razumijevanju i usmjeravanju tijekom studiranja, bez njih ne bih bila tu gdje jesam.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima što su uveseljavali moje studentske dane i time me motivirali.

KRATICE

DPP – difenil-fosfinat

LFER - linear free energy relationships

Me – metil

MeO – metoksi

NDP - O-4-nitrofenil difenil-fosfinat

NMP - O-4-nitrofenil metil(fenil)fosfinat

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

TEA – trietilamin

TMS – tetrametilsilan

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovom atomu | 1 |
| 1.2. Fosfinati | 6 |
| 1.3. Nukleofugalnost i elektrofugalnost | 10 |
| 1.3.1. s_f parametar | 17 |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME | 20 |
| 3. MATERIJALI I METODE | 21 |
| 3.1. Reagensi i otapala | 21 |
| 3.2. Priprava spojeva | 21 |
| 3.2.1. Priprava supstituiranih benzhidrola | 22 |
| 3.2.1.1. 4-fluorbenzhidrol | 22 |
| 3.2.1.2. 4-metilbenzhidrol | 23 |
| 3.2.1.3. 4,4'-dimetilbenzhidrol | 23 |
| 3.2.1.4. 4-metoksibenžhidrol | 23 |
| 3.2.2. Priprava supstituiranih benzhidrilnih bromida | 24 |
| 3.2.2.1. 4-fluorbenzhidril-bromid | 24 |
| 3.2.2.2. 4-metilbenzhidril-bromid | 25 |
| 3.2.2.3. 4,4'-dimetilbenzhidril-bromid | 25 |
| 3.2.2.4. 4-metoksibenžhidril-bromid | 25 |
| 3.2.3. Priprava srebrovog difenil-fosfinata | 26 |
| 3.2.4. Priprava različito supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfinata | 27 |
| 3.2.4.1. 4-fluorbenzhidrilni difenil-fosfinat | 27 |
| 3.2.4.2. 4-metilbenzhidrilni difenil-fosfinat | 28 |
| 3.2.4.3. 4,4'-dimetil benzhidrilni difenil-fosfinat | 28 |
| 3.2.4.4. 4-metoksibenžhidrilni difenil-fosfinat | 28 |
| 3.3. Identifikacija spojeva | 29 |
| 3.4. Kvantno-mehanički izračuni | 29 |
| 3.5. Kinetička mjerenja | 29 |

| | |
|---|----|
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 31 |
| 4.1. Rezultati..... | 31 |
| 4.2. Rasprava | 37 |
| 5. ZAKLJUČCI..... | 45 |
| 6. LITERATURA..... | 47 |
| 7. SAŽETAK / SUMMARY | 52 |
| 8. PRILOZI..... | 54 |
| 8.1. ¹ H NMR spektar 4-fluorbenzhidrola | 54 |
| 8.2. ¹³ C NMR 4-flourbenzhidrola..... | 55 |
| 8.3. ¹⁹ F NMR 4-fluorbenzhidrola | 56 |
| 8.4. ¹ H NMR 4-metilbenzhidrola | 57 |
| 8.5. ¹³ C NMR 4-metilbenzhidrola | 58 |
| 8.6. ¹ H NMR 4,4'-dimetilbenzhidrola | 59 |
| 8.7. ¹³ C NMR 4,4'-dimetilbenzhidrola..... | 60 |
| 8.9. ¹ H NMR 4-metoksibenžhidrola | 61 |
| 8.9. ¹³ C NMR 4-metoksibenžhidrola..... | 62 |
| 8.10. ¹ H NMR 4-fluorbenzhidrilnog bromida | 63 |
| 8.11. ¹³ C NMR 4-flourbenzhidrilnog bromida | 64 |
| 8.12. ¹⁹ F NMR 4-flourbenzhidrilnog bromida..... | 65 |
| 8.13. ¹ H NMR 4-metilbenzhidrilnog bromida..... | 66 |
| 8.14. ¹³ C NMR 4-metilbenzhidrilnog bromida..... | 67 |
| 8.15. ¹ H NMR 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida | 68 |
| 8.16. ¹³ C NMR 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida | 69 |
| 8.17. ¹ H NMR 4-metoksibenžhidrilnog bromida | 70 |
| 8.18. ¹³ C NMR 4-metoksibenžhidrilnog bromida | 71 |

| | |
|--|----|
| 8.19. ^1H NMR srebrove soli difenil-fosfinata..... | 72 |
| 8.20. ^{13}C NMR srebrove soli difenil-fosfinata | 73 |
| 8.21. ^1H NMR 4-flourbenzhydriinog difenil-fosfinata..... | 74 |
| 8.22. ^{13}C NMR 4-flourbenzhydriinog difenil-fosfinata..... | 75 |
| 8.23. ^{19}F NMR 4-fluorbenzhydriinog difenil-fosfinata | 76 |
| 8.24. ^1H NMR 4-metilbenzhydriinog difenil-fosfinata | 77 |
| 8.25. ^{13}C NMR 4-metilbenzhydriinog difenil-fosfinata | 78 |
| 8.26. ^1H NMR 4,4'-dimetilbenzhydriinog difenil-fosfinata..... | 79 |
| 8.27. ^{13}C NMR 4,4'-dimetilbenzhydriinog difenil-fosfinata..... | 80 |
| 8.28. ^1H NMR 4-metoksibenzhidriinog difenil-fosfinata..... | 81 |
| 8.29. ^{13}C NMR 4-metoksibenzhidriinog difenil-fosfinata..... | 82 |

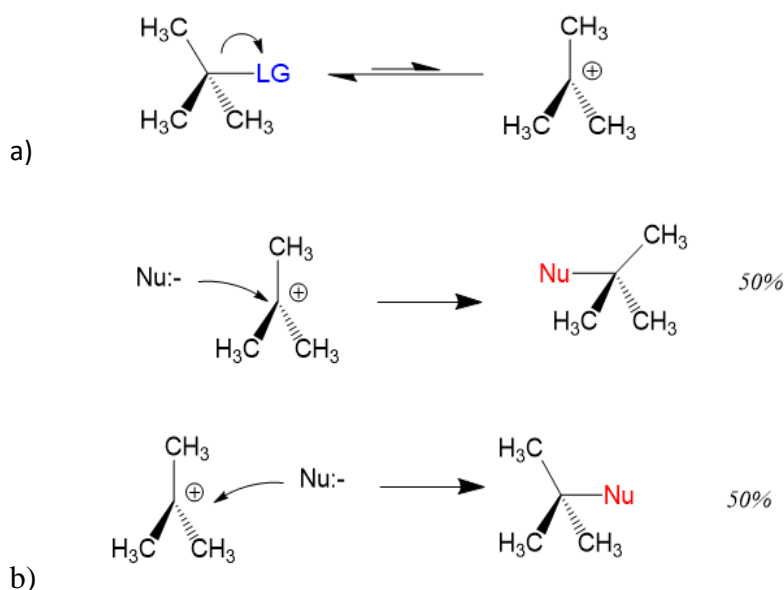
9. Temeljna dokumentacijska kartica / Basic documentation card

1.UVOD

1.1. Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovom atomu

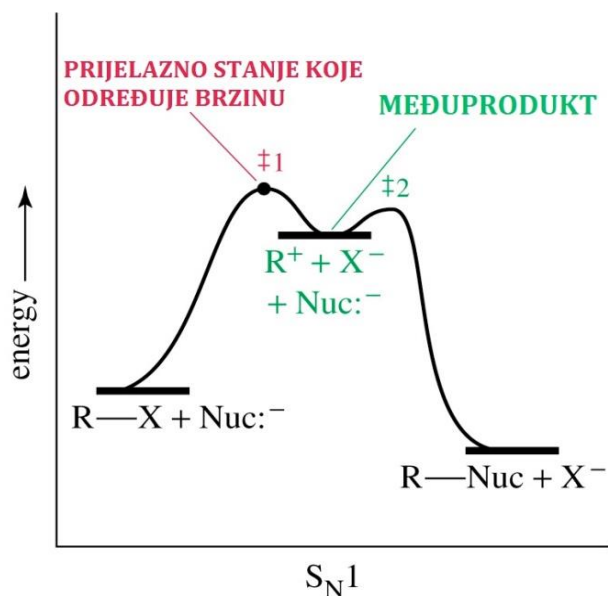
Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovom atomu je reakcija u kojoj nukleofil (molekula ili anion sa slobodnim elektronskim parom) napada elektrofil (zasićeni ugljikov atom) i pritom dolazi do otpuštanja izlazne skupine. Zasićeni ugljikov atom je gotovo uvijek vezan na neki elektronegativniji atom (heteroatom, primjerice neki halogenid) koji privlači elektrone iz zajedničke veze čineći ju polarnom, zbog čega ugljik pokazuje djelomično pozitivan karakter, odnosno on je elektrofilan. Ovisno o supstratu, nukleofilu i mediju, supstitucija se odvija takozvanim S_N1 dvostupanjskim ili S_N2 jednostupanjskim mehanizmom.

Ako najprije dolazi do heterolitičke disocijacije i nastanka karbokationa, a potom do napada nukleofila i adicije, onda je riječ o S_N1 mehanizmu nukleofilne supstitucije (Slike 1 i 2). Ime govori kako je to supstitucija, nukleofilna i monomolekulska (Pine, 1994). Promatranjem kinetike reakcije utvrđeno je da je reakcija prvog reda te da brzina reakcije ne ovisi o koncentraciji nukleofila, već samo koncentraciji supstrata (Clayden i sur., 2012). To se može objasniti ako se razmotre stupnjevi reakcije. Budući da je ionizacija endoterman proces, prvi stupanj (Slika 1 a)), tijekom kojeg nastaje karbokation, najsporiji je korak pa određuje ukupnu brzinu reakcije. Drugim riječima, mogućnost formiranja i stabilnost karbokationa utječe na brzinu S_N1 supstitucije.



Slika 1. a) Prvi spori stupanj S_N1 reakcije b) Drugi brzi stupanj S_N1 reakcije

S druge strane, adicija nukleofila je izrazito egzotermna i odvija se brzo (Slika 1 b)). S obzirom da nukleofil ne sudjeluje u prijelaznom stanju prvog stupnja, ne utječe na brzinu reakcije. Karbokation je jak elektrofil i čim se formira odmah reagira s nukleofilom, prema tome niti reaktivnost nukleofila ne utječe značajno na brzinu, štoviše u S_N1 supstytucijama pretežito sudjeluju slabi nukleofili (Wade, 2017).

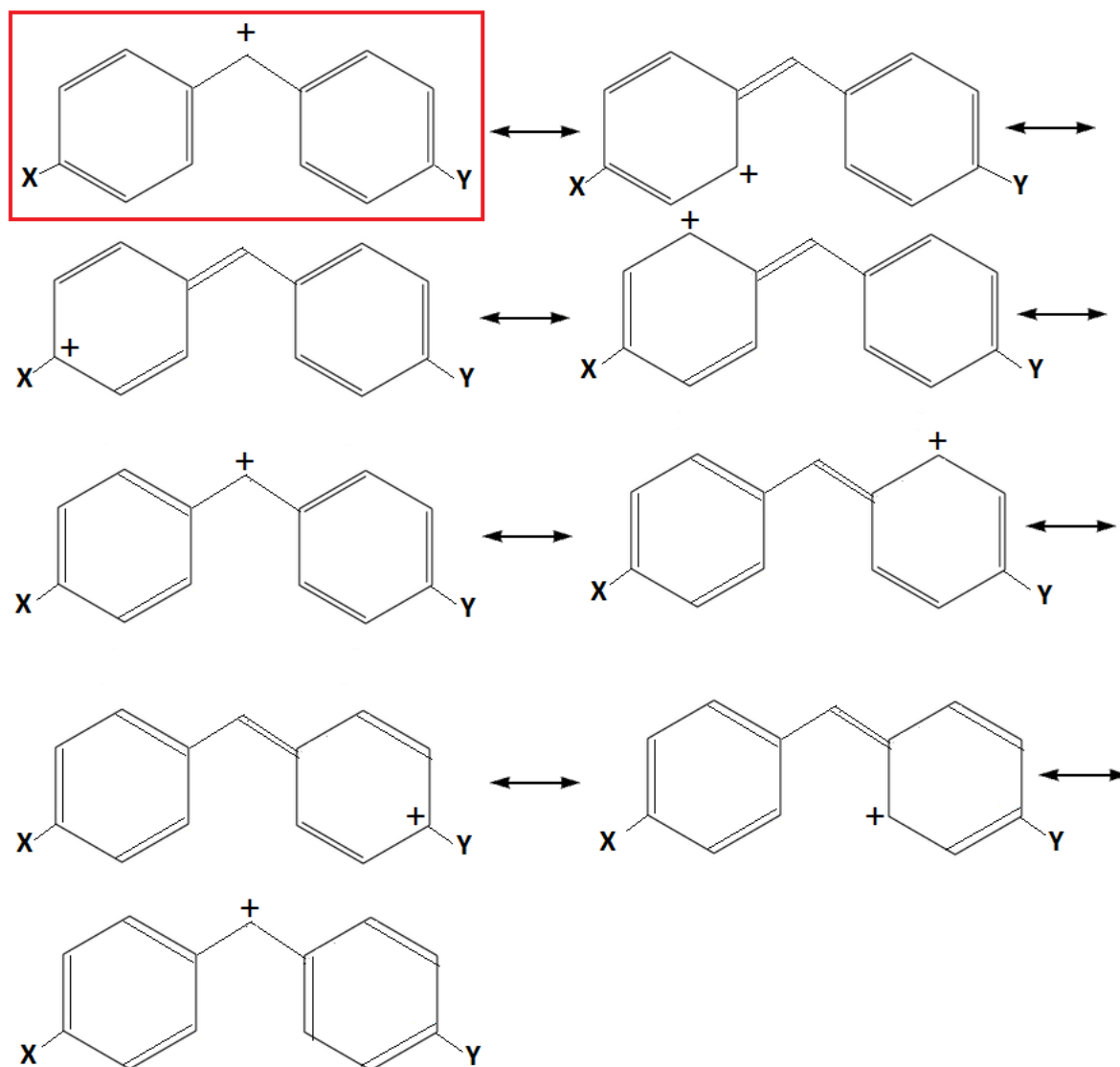


Slika 2. Energetski dijagram S_N1 reakcije

S_N1 supstytucija na asimetričnom ugljikovom atomu rezultira racemičnom smjesom produkata jer heterolitičkom disocijacijom supstrata nastaje planarni karbokation koji je sp^2 -hibridiziran. Nukleofil može napasti karbokation s obje strane zbog čega dolazi do retencije i do inverzije konfiguracije s otprilike istom vjerojatnošću. Racemizacija je prikazana na Slici 1 b) (Wade, 2017).

S_N1 mehanizmom većinom reagiraju supstrati koji mogu formirati stabilan karbokation. Najstabilniji karbokationi su oni koji su višestruko supstituirani, tercijarni karbokationi, jer alkilne skupine pridonose stabilizaciji karbokationa induktivnim efektom i doniranjem elektrona iz C-H veze u praznu p -orbitalu (pozitivna hiperkonjugacija). Značajna je i rezonancijska stabilizacija karbokationa, tj. delokalizacija pozitivnog naboja u susjedne nezasićene skupine. Primjerice, alilni karbokation, unatoč tome što je primarni, sudjeluje u S_N1 reakciji. U odnosu na alilni karbokation, benzhidrilni karbokation je 7000 puta reaktivniji uslijed širenja delokalizacije pozitivnog naboja preko arilnih prstenova (Slika 3). U stabilizaciji benzhidrilnog karbokationa sudjeluju i elektron donorski supstituenti u *orto* i

para-položaju. Karbokationi vezani na heteroatome s neveznim elektronima su također posebno dobro stabilizirani te reagiraju S_N1 mehanizmom (Pine, 1994.).

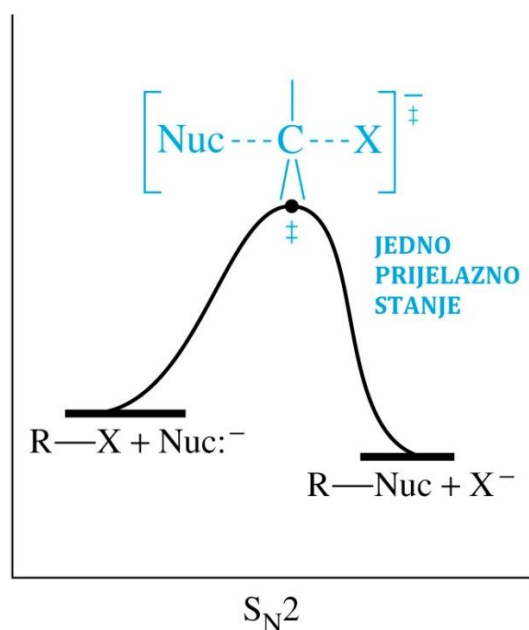


Slika 3. Rezonantne strukture benzhidrilnog karbokationa

Heterolitički procesi se uglavnom odvijaju u otopini pa je potrebno razmotriti i utjecaj otapala na samu reakciju. S_N1 reakcije su brže u polarnom otapalu zbog bolje solvatacije iona u prijelaznom stanju i posljedičnom smanjenju energije aktivacije. Protična otapala poput etanola ili metanola mogu s anionom tvoriti vodikove veze, a preko slobodnih elektronskih parova na kisiku formirati kompleks s kationom, pa su pogodnija za S_N1 reakcije od aprotičnih otapala unatoč mogućoj većoj polarnosti. (Wade, 2017; Pine, 1994; Klein, 2012).

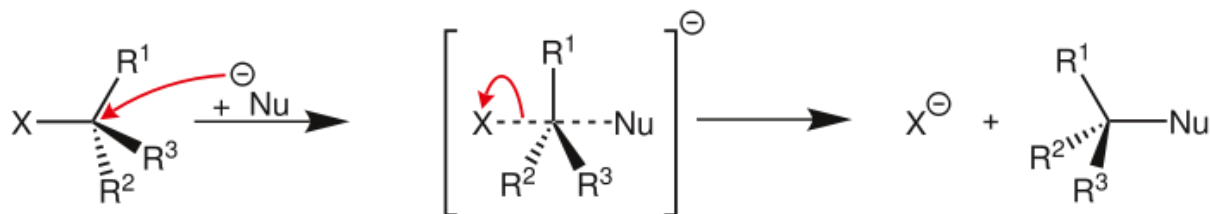
S_N2 reakcija je jednostupanjska reakcija u kojoj se nukleofilni napad na supstrat i odcjepljenje izlazne skupine zbiva istovremeno, odnosno stvaranje nove veze s nukleofilom i

cijepanje veze s izlaznom skupinom je usklađeno. Kinetičkim mjerenjem i promjenom koncentracija supstrata i nukleofila došlo se do zaključka da brzina reakcije ovisi o oba reaktanta, drugim riječima, kinetika reakcije je drugog reda. Jedini stupanj koji postoji u S_N2 supstituciji je ujedno i onaj koji određuje brzinu reakcije (prikazano na dijagramu na Slici 4). Najviša točka na energetskom dijagramu predstavlja nestabilno pentakoordinirano prijelazno stanje u kojem je ugljik potpuno vezan sa tri supstituenta, a djelomično s nukleofilom i izlaznom skupinom.



Slika 4. Energetski dijagram S_N2 reakcije

Za S_N2 reakciju najpogodniji su primarni supstrati u kojima ugljik nije sterički ometen, kako bi se nukleofil mogao približiti elektrofilu. Moguće su reakcije i sa sekundarnim supstratima, no zbog steričkih su smetnji sporije. Nukleofil pretežito može prići supstratu sa strane suprotne izlaznoj skupini zbog čega dolazi do izvrtnja molekule, odnosno inverzije konfiguracije (Slika 5) (Pine, 1994). Može se reći da je reakcija stereospecifična jer konfiguracija produkta ovisi o konfiguraciji supstrata (Klein, 2012).



Slika 5. Prikaz S_N2 reakcije

Hoće li reakcija biti S_N2 tipa i kakva će biti brzina ovisi o nukleofilnosti reagensa. Za S_N2 reakcije su karakteristični jači nukleofili, pretežito negativno nabijeni reagensi. U većini slučajeva su dobri nukleofili jače Lewisove baze, primjerice metoksi anion brže reagira s elektrofilom od njegove konjugirane kiseline metanola (Wade, 2017). Isto tako vrlo su bitni čimbenici veličina i oblik reagensa. Ako je nukleofil glomazan, razgranat, teško će prići supstratu (Pine, 1994).

Kakvo će otapalo pogodovati brzini S_N2 reakcije ovisi o naboju u prijelaznom stanju. Ako se u prijelaznom stanju naboj gubi ili raspršuje, otapalo bi trebalo biti manje polarno, a ako naboj nastaje, tada je za S_N2 reakciju pogodnije polarnije otapalo (Pine, 1994). Aprotična polarna otapala povećavaju nukleofilnost aniona koji napada supstrat zato što ne stvaraju vodikove veze s nukleofilom za čije bi cijepanje tijekom reakcije supstitucije bila potrebna energija (Wade, 2017).

Reakcija u kojoj je otapalo ujedno i nukleofil zove se solvoliza. Kinetika brzine reakcije solvolize je u većini slučajeva prvoga reda jer su uobičajena otapala slabi nukleofili pa se solvoliza uglavnom odvija S_N1 mehanizmom.

$$\text{brzina} = k [\text{supstrat}]$$

Ukoliko je nukleofil neutralna molekula, kao što je to otapalo u solvolizi, nakon drugog stupnja S_N1 supstitucije slijedi deprotonacija oksonium iona pomoću druge molekule otapala (Slika 6) (Klein, 2012).



Slika 6. Prikaz deprotonacije u metanolu (preuzeto iz Wade, 2017)

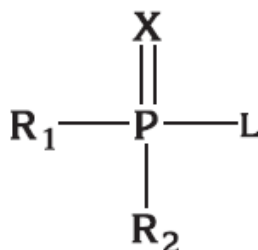
Ukoliko se reakcija odvija na sekundarnom ugljikovom atomu i otapalo je malo jači nukleofil, moguća je S_N2 reakcija. Unatoč tome, otapalo neće utjecati na brzinu reakcije jer je u velikom suvišku pa pretpostavljamo da njegova koncentracija ostaje konstantna tijekom solvolize. Ovakve reakcije su pseudo prvoga reda (Pine, 1994).

$$\text{brzina} = k [\text{otapalo}] [\text{supstrat}] = k' [\text{supstrat}]$$

1.2.Fosfinati

Fluor je element koji ima sposobnost stvaranja velikog broja stabilnih spojeva s koordinacijskim brojem od 1 do 6 te oksidacijskim stanjem od $-III$ do $+V$. Iz tog razloga danas postoji veliki broj različitih struktura anorganskih i organofosforinih spojeva sa širokim rasponom uporabe. Među njima se nalaze i derivati fosfinske kiseline, fosfinati (Svara i sur., 2006).

Općenito u organofosforne spojeve spadaju esteri, anhidridi ili halogenidi fosfatne, fosfonske ili fosfinske kiseline (fosfati, fosfonati i fosfinati). Slika 7 prikazuje opću formulu organofosforinih spojeva te se može uočiti da je središnji atom fosfor koji je peterovalentan. Tri veze su kovalentne, a jedna veza je koordinativno – kovalentna (prikazana dvostrukom vezom). U ovom diplomskom radu korišteni su difenilfosfinati kod kojih su R_1 i R_2 fenilne skupine, X je kisik, a L je različito supstituirani benzhidrilni kation povezan preko kisika na fosfor (Bosak, 2006). P-C veze između fosfora i fenilnih skupina su u kiselim i lužnatim uvjetima jako stabilne (Svara i sur., 2006).



X: O ili S

R_1, R_2 : alkil-, alkoksi-, alkiltio-, aril-, ariloksi-, mono- ili dialkil- amino skupine

L: -F, -CN, -SR₃, -OR₃

Slika 7. Opća formula organofosforinih spojeva (preuzeto iz Bosak, 2006)

IR i Raman spektar fosfinske kiseline i njezinih soli pokazuju da su obje P-O veze fosfinatnog iona jednake te da dolazi do rezonancije. Također, otkriveno je da su frekvencije istežanja P-H veza kod anorganskih soli fosfinske kiseline manje nego što je to slučaj kod slobodne fosfinske kiseline. Nadalje, usporedbom udaljenosti između atoma i kutova veza iona slobodne fosfinske kiseline i amonijevog fosfinata uočilo se da su P-H veze, koje određuju reaktivnost fosfinata, primjetno dulje u amonijevom fosfinatu s manjim kutem između veza, što pokazuje da je manja polarnost P-H veze u ionu amonijevog fosfinata.

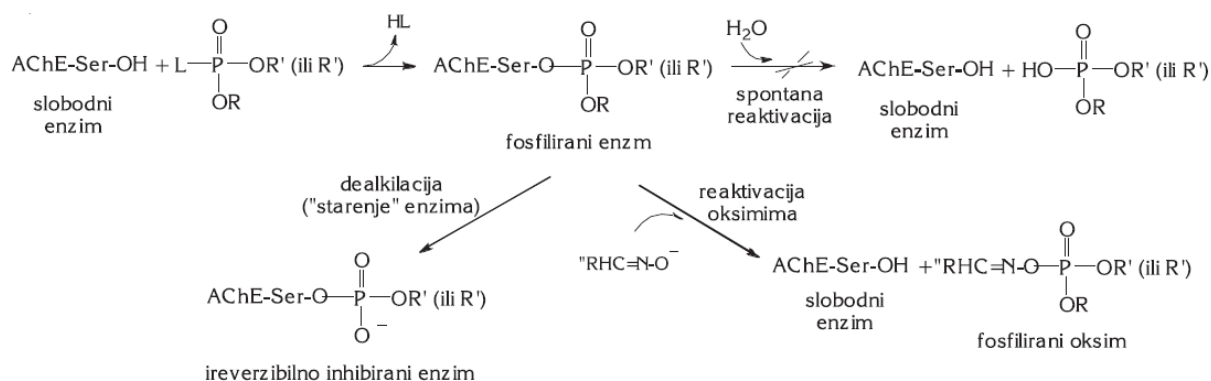
Stoga su amonijevi fosfinati, ali i druge vrste anorganskih fosfinata, manje reaktivni od fosfinske kiseline u heterolitičkoj reakciji (Yudelevich, 1980).

Organofosfinske kiseline, ali i njezini esteri, halidi i tio derivati, su od velike industrijske važnosti. Neki derivati fosfinske kiseline, poput bi(hidroksimetil)fosfinske kiseline, su intermedijeri u proizvodnji sredstva za zaštitu bilja. Zatim, fosfinske kiseline s dugolančanim supstituentima i njihovi ditio analozi u stabilnim kompleksima s dvovalentnim kationima se koriste u flotaciji i metalnoj ekstrakciji. Primjerice, (2,4,4-trimetilpentil)fosfinska kiselina i bi(2-etilheksil)fosfinska kiselina služe kao sredstva za ekstrakciju u hidrometalurzijskoj separaciji kobalta i nikla, dok natrijev bi(2-etilpropil)ditiofosfinat služi kao flotacijsko sredstvo za sulfidne rude. Nadalje, fenilfosfinska kiselina i natrijev fenil-fosfinat se koriste u povećanju stabilnosti poliamida na svjetlu i visokoj temperaturi te kao antioksidansi i promotori emulzijske polimerizacije (Svara i sur., 2006; Wellens i sur., 2017). Primjenjuju se i u fotografiji za pripremu razvijaa koji ne tamne tijekom vremena (Yudelevich, 1980).

Aluminijski dialkil fosfinati pokazuju svojstva usporavanja plamena, dobre dielektričnosti, dobre protočnosti, dobra mehanička svojstva te se nalaze u mnogim termoplastičnim poliesterima i duromerima (Schmitt, 2007; Weil i Levchik, 2009).

Fosfinatni spojevi pronalaze praktičnu primjenu i u analitičkoj kemiji, u kemijskim modifikacijama lijekova te u inhibiciji određenih enzima.

Poznato je da se organofosforni spojevi rabe kao pesticidi, kao lijekovi, a neki i kao bojni otrovi. Najznačajnija karakteristika tih spojeva, zbog čega su i toksični za ljude, jest inhibicija acetilkolinesteraze mehanizmom koji je prikazan na Slici 8.



Slika 8. Mehanizam interakcije acetilkolinesteraze (AChE) s organofosfornim spojem
(Preuzeto iz Bosak, 2006)

Acetilkinesteraza je enzim koji hidrolizira acetilkolin, neurotransmiter važan u prijenosu živčanih impulsa u živčanim i živčano – mišićnim sinapsama. Inhibicija njene aktivnosti dovodi do izrazito povećane razine acetilkolina u sinaptičkoj pukotini i mišićne paralize (Bosak, 2006). Organofosfinati su brzi inhibitori acetilkolinesteraze, ali za razliku od organofosfata i organofosfonata, reverzibilno inhibiraju enzim. Budući da fosfinatni spojevi imaju samo jednu fosfor – estersku vezu, nije moguća dealkilacija fosfiliranog enzima i nastanak ireverzibilno inhibiranog enzima („starenje“ enzima, Slika 8), pa je moguća reaktivacija oksimima (antidot). Stoga je potencijalno moguća primjena fosfinata kao antidota ili u profilaksi trovanja drugim organofosforinim spojevima. Također, prilikom ispitivanja s kokošima utvrđen je i kod njih zaštitni učinak organofosfinata kod odgođene neuropatije uzrokovane organofosfatima i organofosfonatima (Joly i Brown, 1986; Bosak, 2006).

Osim acetilkolinesteraze, organofosfinati inhibiraju i karboksilesteraze jetre važne za metabolizam lijekova i pesticida s karboksilnim skupinama što povećava njihovo toksično djelovanje. M. Joly i M. Brown su proučavali metabolizam acetilsalicilne kiseline i prokaina u miševima koji su prethodno tretirani O-4-nitrofenil metil(fenil)fosfinatom (NMP) ili O-4-nitrofenil difenil-fosfinatom (NDP). Zaključili su da NDP ima dvostruko veći potencijal inhibicije karboksilesteraze jetre od NMP i da je obnova enzima peterostruko sporija. Povrh toga, NMP je brzo enzimatski hidroliziran od strane arilester hidrolaze, dok NDP nije supstrat tog enzima. S druge strane NMP je puno jači inhibitor acetilkolinesteraze od NDP (Joly i Brown, 1986).

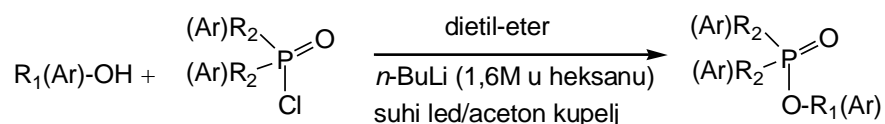
Izoestri di, tetra i heksapeptida fosfinske kiseline pokazuju antivirusno djelovanje s obzirom na njihovu sposobnost inhibicije proteaze HIV virusa. Potentnost i selektivnost antivirusnog djelovanja ovisi o prirodi postraničnih lanaca peptidnog dijela spojeva (Grobely, 1990). Tanner i sur. su proučavali antibakterijsku aktivnost odgovarajuće supstituiranih fosfinatnih kiselina. Naime, neki derivati fosfinske kiseline mogu inhibirati ATP ovisne enzime važne u sintezi peptidoglikana (Tanner i sur., 1996). Također, neki derivati fosfinata su pokazali citotoksični učinak na ljudskim tumorskim stanicama dojke (MCF-7) i normalnim endotelnim stanicama (HUVEC) aktivirajući kaspazu odgovornu za apoptozu i inhibirajući topoizomerazu (Dastan i sur., 2017).

Razmatrala se i oralna primjena kalcijevog fosfinata u tekućem ili krutom obliku kao moguća mineralna suplementacija za suportivnu ili preventivnu terapiju deficijencije kalcija zbog njegove dobre topljivosti i bioraspoloživosti. S obzirom da postoji vrlo malo podataka o

toksičnosti fosfinatnog iona, kalcijev fosfinat ne može poslužiti kao izvor kalcija jer se ne može utvrditi njegova sigurnost primjene (Calcium phosphinate as a source of calcium added for nutritional purposes to food supplements, 2009).

Fosfinati bi bili korisni reagensi za sintezu raznoraznih organofosfornih spojeva. Fosfinatni derivati su u usporedbi s PCl_3 i PH_3 , koji se danas najčešće koriste kao prekursori, stabilniji, veće topljivosti i manje toksični te zahvaljujući reducirajućoj snazi tih spojeva, mogu formirati P-C i P-O veze (Montchamp, 2014).

O- supstituirani difenil-fosfinati mogu se sintetizirati iz ekvimolarnih količina klorida difenil-fosfinata i odgovarajućeg alkohola uz neku bazu (triethylamin, piridin, imidazol) u organskom otapalu poput diklormetana ili dietil-etera (Slika 9) (Noyce i Virgilio, 1972; Bourne i sur., 1988; Leonard i Joullié, 2002).



Slika 9. Prikaz sinteze O-supstituiranog difenil-fosfinata

1.3. Nukleofugalnost i elektrofugalnost

Često se u laboratorijskoj praksi kemičari susreću s problemom reaktivnosti nekog spoja, odnosno ne mogu procijeniti hoće li određeni spoj biti dovoljno dugo stabilan u nekom mediju, primjerice hoće li biti moguće provesti kromatografsku analizu, a da se spoj ne razgradi u otapalu koje se pri tome koristi. Bilo kakva približna informacija o poluvremenu raspada nekog spoja u određenom otapalu bila bi od velike koristi u svakodnevnoj praksi kemičara (Denegri i sur., 2006) .

O reaktivnosti nekog spoja govore nam kinetički pojmovi nukleofugalnost i elektrofugalnost. Nukleofugalnost opisuje sposobnost izlazne skupine (X^-) u određenom otapalu da u heterolitičkoj reakciji uzme elektronski par iz veze $R - X$, dok elektrofugalnost opisuje sposobnost ostatka spoja da se u heterolitičkoj reakciji oslobodi od izlazne skupine kao karbokation (Denegri i suradnici, 2006a; Matić i sur., 2012; Matić i Denegri, 2018). Važno je napomenuti da reaktivnost izlazne skupine, odnosno nukleofugalnost, igra veliku ulogu u heterolitičkoj disocijaciji veze $R - X$, koraku koji određuje brzinu mnogih organskih reakcija (Denegri i sur., 2014).



Noyce je konstruirao ljestvicu nukleofugalnosti temeljenu na izmjerenim i preračunatim konstantama brzine solvolize supstituiranih 1-feniletinskih derivata u 80%-tnom etanolu. Pomoću tih konstanti brzine solvolize sastavio je ljestvicu nukleofugalnosti raspona reaktivnosti od 14 redova veličine koja je sadržavala 20 izlaznih skupina (Noyce i Virgilio, 1972). S obzirom da je Noyce određivao reaktivnost supstrata samo u 80%-tnom etanolu, nije mogao sastaviti sveobuhvatnu ljestvicu nukleofugalnosti iz razloga što su korištenjem samo jednog otapala zanemareni utjecaji solvatacijskih efekata na reaktivnost izlaznih skupina. Također, na ovaj način se, korištenjem samo jednog elektrofuga konvencionalnim metodama mogu odrediti konstante brzine reakcije u relativno uskom rasponu reaktivnosti.

Utjecaj otapala na brzinu solvolize nekog spoja (koji solvolizira S_N1 mehanizmom) može se predvidjeti Winstein – Grunwaldovom jednačbom (1)

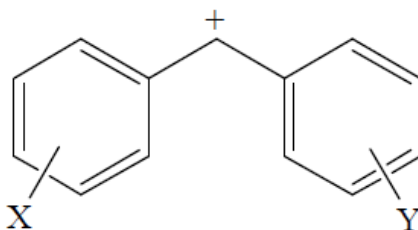
$$\log (k/k_0) = mY \quad (1)$$

u kojoj je k konstanta brzine solvolize, k_0 je konstanta brzine reakcije u referentnom otapalu, 80%-tnom etanolu, Y je ionizacijska snaga otapala (definirana kao $\log k$ *tert*-butil klorida), a m je specifični parametar koji predstavlja osjetljivost brzine solvolize ispitivanog supstrata na

promjenu ionizacijske snage otapala i karakteristika je samog supstrata ($m = 1$ za *tert*-butil klorid) (Streidl i sur., 2010). S obzirom da je vrijednost m parametra blizu 1,0 kod većine S_N1 reakcija, a manja od 0,5 kod S_N2 reakcija, ona može poslužiti kod definiranja mehanizma reakcije (Grunwald i Winstein, 1948; Bentley i Llewellyn, 1990). Isprva se jednadžba činila primjenjiva na sve vrste S_N1 reakcija, ali su ubrzo otkrivene devijacije od jednadžbe (1) zbog nukleofilnosti otapala i različite solvatacije karbokationa, pogotovo alkilnih i arilnih grupa. Stoga je konstruirano nekoliko različitih skala ionizacijske snage otapala (Y) (Bentley i Llewellyn, 1990; Denegri i sur., 2006b).

Mayr i suradnici predložili su drugačiji, ali komplementaran pristup rješavanju problema razvijanjem sveobuhvatne ljestvice nukleofugalnosti i elektrofugalnosti, slično kao što su od prije postojale ljestvice nukleofilnosti i elektrofilnosti (Mayr i Patz, 1994; Mayr i sur., 2001; Mayr i sur., 2003; Streidl i sur., 2010).

Za razvoj šire ljestvice relativne nukleofugalnosti provode se kinetička mjerenja solvolize različito supstituiranih benzhidrilnih derivata (Denegri i sur., 2006a; Streidl i sur., 2010; Matić i sur., 2012). Odabrani su *para* i *meta*-supstituirani benzhidrilni derivati (Slika 10) jer se kod njih promjenom supstituenata može prilagoditi elektrofugalnost benzhidrilnog karbokationa, odnosno može se odrediti reaktivnost šireg spektra nukleofuga konvencionalnim metodama kombinirajući elektrofuge slabe elektrofugalnosti i nukleofuge jake nukleofugalnosti ili jake elektrofuge sa slabim nukleofuzima. Nadalje, supstituenti u *para* i *meta*-položaju ne ometaju sam tijekom reakcije jer su dovoljno udaljeni od reakcijskog centra (Denegri i sur., 2017), tako da sterički efekti ne utječu na solvolizu. (Streidl i sur., 2010).



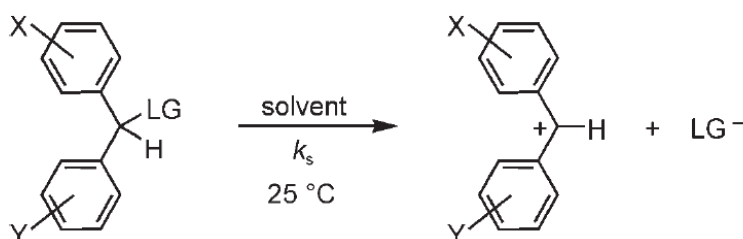
Slika 10. Struktura benzhidrilnog karbokationa

Model razvijanja sveobuhvatne ljestvice nukleofugalnosti kojeg je predložio Mayr sa suradnicima temelji se na jednadžbi linearnog odnosa slobodne energije (LFER – linear free-

energy relationship) koja povezuje konstantu brzine solvolize različito supstituiranih benzhidrilnih derivata te parametre nukleofugalnosti i elektrofugalnosti:

$$\log k = s_f(E_f + N_f) \quad (2)$$

U navedenoj jednadžbi (2) k je konstanta brzine solvolize prvog reda (s^{-1}), E_f je parametar elektrofugalnosti, a N_f i s_f su parametri nukleofugalnosti. N_f i s_f parametri ovise o otapalu u kojem je došlo do heterolitičke reakcije te se uvijek definiraju za određenu izlaznu skupinu u određenom otapalu, dok je E_f neovisan parametar. Prilikom formiranja ljestvice nukleofugalnosti najprije su određeni parametri $E_f = 0$ za 4,4'-dimetoksibenzhidrilni kation i $s_f = 1.00$ za kloridni anion u čistom etanolu (Streidl i sur, 2010; Denegri i sur., 2017). Jednadžba (2) se može iskoristiti za određivanje reaktivnosti (nukleofugalnosti) neke izlazne skupine određivanjem konstanta brzine solvolize supstrata koji se sastoje od različitih elektrofuga poznate elektrofugalnosti i izlazne skupine od interesa (Slika 11). Na isti se način može odrediti elektrofugalnost elektrofuga mjerenjem brzine solvolize supstrata koji se sastoji od elektrofuga nepoznate elektrofugalnosti i izlaznih skupina poznate nukleofugalnosti. Stoga su potrebne ljestvice već utvrđenih parametara elektrofugalnosti i nukleofugalnosti (Streidl i sur, 2010; Matić i Denegri, 2018).

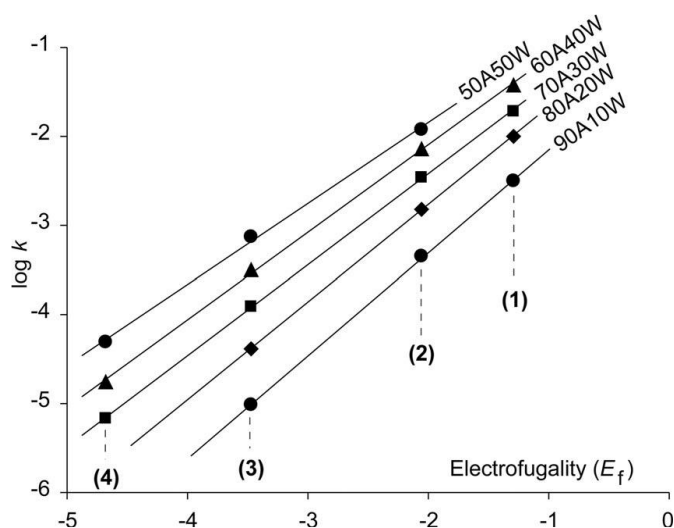


Slika 11. Prikaz solvolize X,Y – supstituiranog benzhidrilnog supstrata s izlaznom skupinom LG (preuzeto iz Denegri i sur., 2006b)

Referentni elektrofuzi i nukleofuzi te njihove vrijednosti definirani su kinetičkim mjerenjem brzine solvolize 167 različito supstituiranih benzhidrilnih derivata u raznim otapalima. Dobiveno je 628 konstanti brzine solvolize koje su potom podvrgnute korelacijskim analizama baziranim na jednadžbi (2) kako bi se odredile E_f vrijednosti za seriju benzhidrilnih iona odnosno N_f i s_f vrijednosti za seriju izlaznih skupina u kombinaciji s raznim otapalima (Denegri i sur., 2006; Denegri i Kronja, 2009a). Metodom utočnjavanja parametra elektrofugalnosti i nukleofugalnosti definirani su parametri 39 referentnih elektrofuga koji pokrivaju područje reaktivnosti od 18 redova veličine te parametri

nukleofugalnosti za 101 kombinaciju izlaznih skupina i otapala, područja reaktivnosti od 15 redova veličine (Denegri i Kronja, 2007; Denegri i Kronja, 2009a; Denegri i Kronja, 2009b; Matić i sur., 2010; Streidl i sur., 2010; Matić i sur., 2012; Matić i sur., 2014; Matić i sur., 2016).

Ako se logaritmi izmjerenih konstanta brzine solvolize različito supstituiranih benzhidrilnih supstrata (s određenom izlaznom skupinom) koreliraju s vrijednostima parametra E_f svih korištenih različito supstituiranih benzhidrilnih kationa, dobije se linearan odnos kao što to prikazuje graf na Slici 12. Iz grafa se mogu odrediti parametri nukleofugalnosti: N_f je definiran kao negativan odsječak na abscisi ili kao kvocijent odsječka na ordinati i s_f , a s_f je definiran kao nagib pravca (Denegri i sur., 2006a; Matić i sur., 2014).



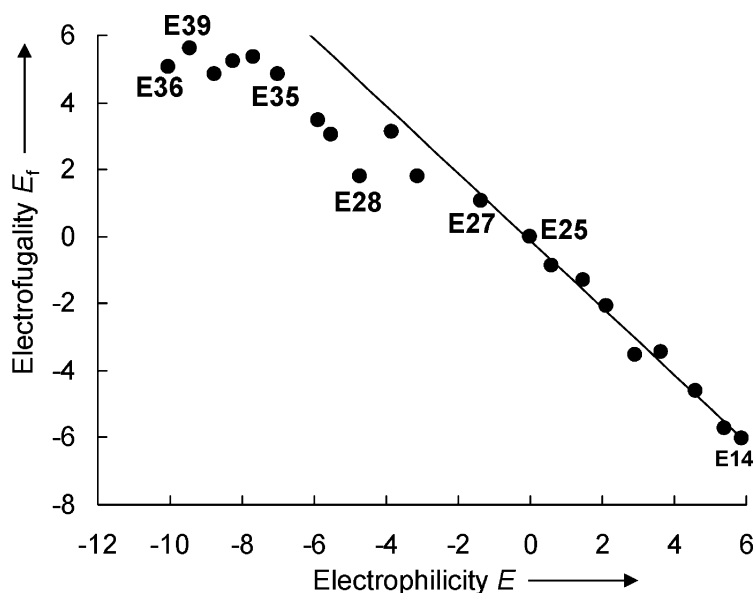
Slika 12. Graf ovisnosti $\log k$ o E_f za X,Y-supstituirane benzhidril-2,4-dinitrofenolate u različitim otapalima (A = aceton, W = voda) (preuzeto iz Matić i sur., 2010)

Trenutno je u ljestvici nukleofugalnosti najslabiji nukleofug acetatna izlazna skupina u 80%-tnom acetonu ($N_f = -4,73$, $s_f = 1,18$), a najjači nukleofug je tosilatni anion u trifluoretanolu ($N_f = 9,73$, $s_f = 0,94$). Razlika jedne jedinice vrijednosti nukleofugalnosti odgovara jednom redu veličine reaktivnosti (Denegri i sur., 2017).

Često se reaktivnost izlazne skupine uspoređuje s kiselošću odgovarajuće konjugirane kiseline. I zaista je za neke strukturno vrlo slične izlazne skupine moguće na temelju kiselosti uspoređivati reaktivnosti jer su stabilizirajući efekti u osnovnom i prijelaznom stanju isti (Matić i sur., 2010; Jaramillo i sur., 2006). Međutim, u nekim slučajevima brzine heterolize

supstrata koji se sastoje od istog elektrofuga i različitih izlaznih skupina ne odgovaraju stabilnosti aniona nastalih solvolizom konjugirane kiseline. Moguće objašnjenje ove pojave su različiti utjecaji Marcusove intrinzične barijere na brzinu heterolitičke reakcije različitih supstrata uslijed djelovanja različitih elektronskih efekata poput π – rezonancije, negativne hiperkonjugacije, polarnih efekata nastalih tijekom heterolize (Matić i sur., 2017; Denegri i Matić, 2018). Primjerice, iako je klorovodična kiselina ($pK_a = -6,3$ u vodi) puno jača od toluensulfonske kiseline ($pK_a = -2,8$ u vodi), supstrati s tosilatom kao izlaznom skupinom su čak 4 reda veličine reaktivniji od odgovarajućih kloridnih supstrata u organskim otapalima (Denegri i sur., 2017). Konačno, nukleofugalnost je kinetički pojam izveden iz konstante brzine reakcije, dok je kiselost termodinamički pojam izveden iz konstante ravnoteže reakcije (Matić i sur., 2010).

Iz definicija elektrofilnosti i elektrofugalnosti moglo bi se zaključiti da su to suprotni pojmovi, te da bi dobar elektrofil trebao biti loš elektrofug i obrnuto, no rezultati dobiveni kinetičkim mjerenjima pokazuju da ne postoji u potpunosti inverzni odnos. Slika 13 prikazuje odnos između elektrofilnosti i elektrofugalnosti različito supstituiranih benzhidrila. Može se uočiti da u rasponu $-2 < E < 6$ (metil- i alkoksi- supstituirani benzhidrilni ioni), vrijednost parametra E_f opada kako raste vrijednost parametra E , no ta linearnost nestaje kod amino- supstituiranih benzhidrilnih iona. Utvrđeno je da je prijelazno stanje ionizacije metiliranih benzhidrilnih klorida energetski slično karbokationu, tj. ionizacija se odvija bez barijere, te u tom slučaju konstanta brzine ionizacije predstavlja i stabilnost benzhidrilnog karbokationa pa je u tom slučaju elektrofugalnost u suprotnom odnosu s elektrofilnošću. S druge strane, ionizacija amino- supstituiranih benzhidrilnih klorida nije određena samo stabilnošću kationa, nego ide preko intrinzične barijere pa se gubi obrnuta proporcionalnost između E i E_f (Streidl i sur., 2010).



Slika 13. Odnos između elektrofilnosti i elektrofugalnosti (preuzeto iz Streidl i sur., 2010)

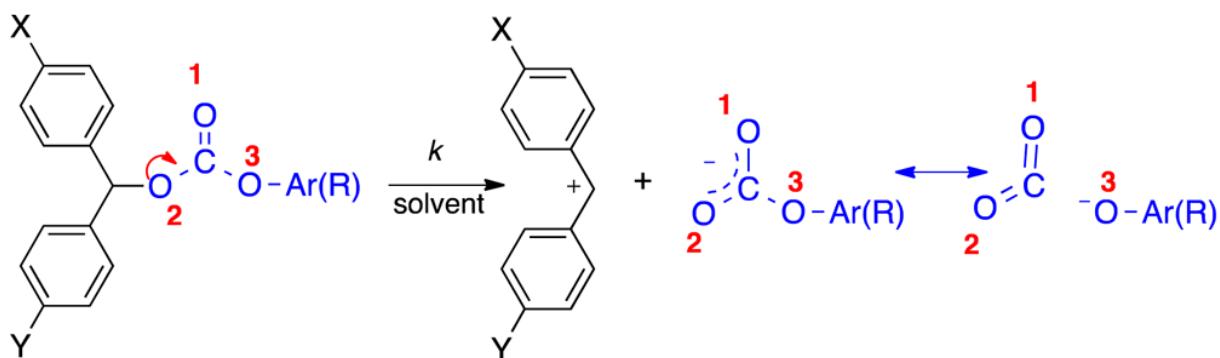
Budući da prema ovom modelu elektrofug i nukleofug utječu na reaktivnost supstrata odvojeno, jednačba (2) i ljestvice elektrofugalnosti i nukleofugalnosti omogućuju procjenu reaktivnosti supstrata koji se sastoji od bilo koje kombinacije elektrofuga i nukleofuga čije su vrijednosti određene (Denegri i sur., 2017). Zbroj $E_f + N_f$, u slučaju kada je s_f oko 1, pokazuje približno koliko je stabilan neki spoj u određenom otapalu. Primjerice, kada je zbroj $E_f + N_f$ veći od -2 , spoj $R - X$ će solvolizirati unutar jedne minute, a ako je manji od $-6,5$ tada će biti stabilan gotovo jedan mjesec (Denegri i sur., 2006). Ako se želi predvidjeti reaktivnost nebenzidrilnih supstrata jednačbom (2), izračunata konstanta brzine reakcije nije toliko precizna kao za benzidrilne supstrate, ali daje dobru procjenu reaktivnosti (Matić i sur., 2017).

Jednačba (2) se može usporediti s Hammett – Brownovom korelacijom (Hammett, 1937)

$$\log k = \rho^+ \sigma^+ + \log k_0 \quad (3)$$

pri čemu su osnove parametra E_f slične osnovama parametra σ^+ , analogno tome su osnove parametra s_f slične osnovama parametra ρ^+ . Bez obzira na povezanost tih dviju jednačbi, Hammett – Brownova korelacija se ne može primijeniti na asimetrično supstituirane benzidrilne supstrate ili druge alfa-R-diarilmetilne supstrate zbog neaditivnosti i nelinearnosti. S druge strane primjenom Mayrove jednačbe (2) dobiju se vrlo dobre korelacije $\log k$ i E_f navedenih supstrata (Bentley, 2006; Denegri i Kronja, 2009b).

N_f vrijednost izlazne skupine ovisi o strukturi same izlazne skupine, odnosno ovisi o efektima koji se u njoj javljaju, kao što su induktivni efekt, rezonancija i negativna hiperkonjugacija. Npr. reaktivnost karboksilata se može značajno promjeniti ovisno o supstituentu koji je vezan za tu funkcionalnu skupinu. Halogeni supstituenti zbog elektron – akceptorskog induktivnog efekta povećavaju reaktivnost karboksilata, alkilni voluminozni supstituenti (elektron – donorske skupine) smanjuju reaktivnost karboksilata (Matić i sur., 2014). Što se tiče aromatskih karboksilata, smještaj (p-, m-, o-) i vrsta supstituenta (elektron akceptor ili elektron donor) na prstenu utječu na rezonanciju, a potom i na brzinu solvolize. Još jedan važan faktor o kojem ovisi brzina heterolitičke reakcije je pojava negativne hiperkonjugacije unutar izlazne skupine (delokalizacija elektronske gustoće iz p ili π orbitala u praznu protuveznu σ^* orbitalu) kao što se može uočiti usporedbom metil karbonata ($N_f = -2,56$ u 60%-tnom acetonu) i acetata ($N_f = -4,05$ u 60%-tnom acetonu). Negativan naboj je kod karbonata raspršen po svim trima kisikovim atomima te preko kisika 3 (Slika 14) na ostatak nukleofuga što ukazuje na to da se osim rezonancije pojavljuje i negativna hiperkonjugacija koja dodatno stabilizira izlaznu skupinu u prijelaznom stanju, dok je kod karboksilata prisutna samo rezonancija (Denegri i sur., 2016; Denegri i sur., 2017).



Slika 14. Prikaz heterolitičkog koraka solvolize benzhidrilnog karbonata i negativne hiperkonjugacije (Slika preuzeta iz Matić i sur., 2017)

Zbog negativne hiperkonjugacije moguć je prijenos negativnog naboja na aromatski prsten kod arilnog karbonatnog aniona zbog čega je reaktivnost fenilnog karbonata nešto veća od reaktivnosti metilnog karbonata unatoč njihovoj sličnoj strukturi (Matić i sur., 2017).

Već je spomenuto da nukleofugalnost izlazne skupine, a u skladu s time i reaktivnost supstrata, ovisi i o prirodi otapala, ponajviše o polarnosti otapala. Što je otapalo polarnije, odnosno što je veći udio vode u binarnoj smjesi organskog otapala i vode, veća je brzina

heterolitičke reakcije (solvolize) neutralnih supstrata. Kod neutralnih supstrata korak koji određuje brzinu solvolize je nastanak nabijenih intermedijera u prijelaznom stanju. Kako bi se stabilizirali benzhidrilni karbokation i izlazna skupina potrebna je njihova solvatacija koja je jače izražena u prijelaznom stanju nego u osnovnom stanju. Povećanjem polarnosti otapala jača je solvatacija nabijenih intermedijera u prijelaznom stanju čime se smanjuje reakcijska barijera i povećava brzina same reakcije. Kao primjer može se navesti vrijednost N_f pentafluorfenolata koja u 70%-tnom etanolu iznosi $-0,91$, a u 90%-tnom etanolu $-1,23$ (Matić i sur., 2016).

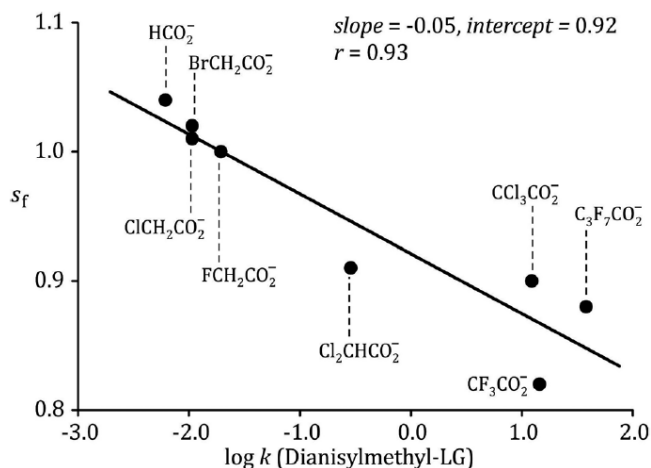
LFER jednadžba primjenjiva je i na nabijene supstrate, koji heterolitičkom reakcijom oslobađaju neutralne izlazne skupine kao što su sulfidi, piridini čije su dobivene vrijednosti nukleofugalnosti također uvrštene u skalu nukleofugalnosti (Denegri i sur., 2017). Nasuprot neutralnim supstratima, reaktivnost nabijenih supstrata se smanjuje povećanjem polarnosti otapala uslijed značajnije solvatacije osnovnog stanja, u kojem se nalazi nabijeni supstrat, od prijelaznog stanja, u kojem se nalazi neutralna izlazna skupina pa je u polarnijem mediju veća reakcijska barijera i smanjena brzina solvolize (Jurić i sur., 2010).

Budući da konvencionalne metode određivanja konstante brzine solvolize zahtijevaju puno laboratorijskog rada te potrošnju velike količine materijala, pokušavao se pronaći drugačiji način određivanja konstante brzine solvolize, a time i reaktivnosti izlazne skupine. DFT modeli kvantno – mehaničkih izračuna omogućuju predviđanje slobodne energije aktivacije, tj. konstante brzine heterolitičke reakcije. Zatim se pomoću izračunate konstante i jednadžbe (2) određuju parametri nukleofugalnosti (N_f , s_f) čime je značajno proširena postojeća ljestvica nukleofugalnosti (Denegri i sur., 2014; Denegri i Matić, 2018).

1.3.1. s_f parametar

Kao što je navedeno jedan od parametara nukleofugalnosti je i s_f parametar. Njegova vrijednost odgovara nagibu pravca $\log k/E_f$ (Stridl i sur., 2010). Najprije se smatralo da bi ta vrijednost morala biti oko 1, i to vrijedi za male izlazne skupine kao što su halogeni (kloridi ili bromidi), no određivanjem reaktivnosti voluminoznijih izlaznih skupina, kao što su karbonati, karboksilati (npr. butirati i acetati) ili fenolati (2,4-dinitro- i pentafluorfenolati), utvrđeno je da se s_f vrijednosti kreću u rasponu od 0,8 do 1,37 (Denegri i Kronja, 2009; Matić i sur., 2017). Primjerice, uočeno je usporedbom reaktivnosti različitih karboksilata i njima

prikladnih s_f vrijednosti da su slabije izlazne skupine karakterizirane većom vrijednosti s_f parametra nukleofugalnosti (strmiji su pravci $\log k$ o E_f) (Matić i sur., 2014). Na Slici 15 je prikazan graf na kojem se može uočiti obrnuta proporcionalnost s_f vrijednosti i $\log k$, tj. s_f vrijednosti i konstante brzine reakcije.



Slika 15. Graf ovisnosti s_f parametra nukleofugalnosti i $\log k$ solvolize 4,4'-dimetoksibenzhidrilnih karboksilata u 80%-tnom etanolu (preuzeto iz Matić i sur., 2014)

Dva su najvažnija faktora koja utječu na vrijednosti s_f parametra: stupanj razdvajanja naboja u prijelaznom stanju (tj. ranije ili kasnije prijelazno stanje) i stupanj delokalizacije naboja kationa i aniona koji određuje stupanj solvatacije. (Denegri i Kronja, 2009)

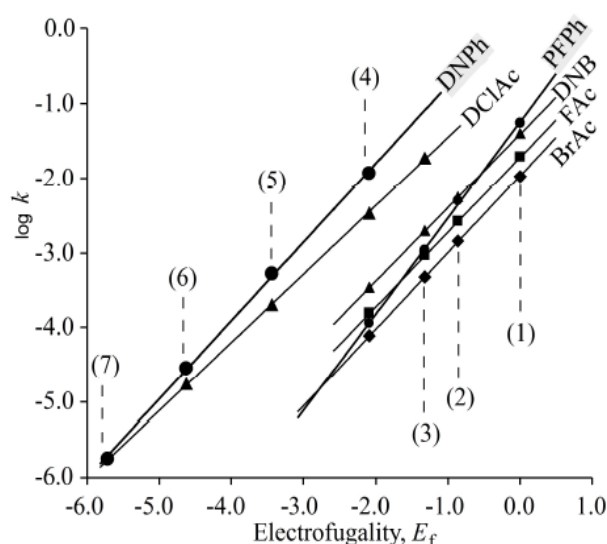
Mjerenjem brzine solvolize supstrata, npr. halogena ili alifatskih fluoriranih estera (trifluoracetata, heptafluorbutirata), u otapalima s različitim udjelima vode, dobiveni su gotovo paralelni pravci ovisnosti $\log k$ o E_f (Nolte i sur., 2012; Denegri i Kronja, 2009a). Isti se fenomen pojavljuje i kod nabijenih supstrata, npr. sulfonijeve soli koji solvolizom daju neutralne izlazne skupine (Jurić i sur., 2010; Jurić i sur., 2011; Denegri i sur., 2006). S druge strane promjenom polarnosti otapala se kod nekih izlaznih skupina mijenja i vrijednost s_f parametra pri čemu dolazi do konvergencije pravaca.

Konvergencija pravaca u seriji otapala s različitim udjelom vode je prvi put uočena kod fenilnih i metilnih karbonata (Denegri i Kronja, 2007). Slično ponašanje pokazale su i sljedeće izlazne skupine: benzoati (3,5-dinitrobenzoat, fluorirani benzoati), fenolati (2,4-dinitrofenolat, fluorirani fenolat) (Denegri i Kronja, 2009; Matić i sur., 2010; Matić i sur., 2017). Dobiveni pravci ovisnosti $\log k$ o E_f u polarnijem otapalu imaju manji nagib od pravaca dobivenih mjerenjem u manje polarnom otapalu. Razlog tome je manje izražena solvatacija navedenih izlaznih skupina u prijelaznom stanju u odnosu na npr. halogenide

(kloride). Ove izlazne skupine stabilizirane su delokalizacijom negativnog naboja, stoga solvatacija nije toliko izražena kao kod halogenida, gdje je sav negativan naboj centriran na maloj površini, pa kod solvolize takvih supstrata do izražaja dolazi i različita solvatacija kationskog dijela supstrata (tj. različito supstituiranih benzhidrila) (Matić i sur., 2012; Matić i sur., 2017).

Pravci izlaznih skupina na čiji nagib utječe udio vode u otapalu konvergiraju prema jednoj točki nazvanoj kritična elektrofugalnost. Nagada se da iznad kritične elektrofugalnosti brzina raspada supstrata ne ovisi više o udjelu vode u binarnoj smjesi otapala. Pretpostavka da supstrati s visoko stabiliziranim elektrofugom solvoliziraju istom brzinom bez obzira na polarnost otapala se još mora dokazati eksperimentalno (Matić i sur., 2012).

Ako dvije izlazne skupine imaju slične N_f vrijednosti, ali različite s_f vrijednosti (različiti nagibi pravaca $\log k/E_f$), može doći do križanja pravaca te u tom slučaju N_f parametar nije dovoljno precizan pokazatelj koja je izlazna skupina reaktivnija. Odnos reaktivnosti tih dviju izlaznih skupina tada ovisi o E_f vrijednosti odabranog elektrofuga. Pentafluorofenolati pokazuju za sada najveću vrijednost s_f parametra u svim vrstama otapala korištenim za određivanje nukleofugalnosti pa prema tome njegovi pravci $\log k$ o E_f često presjecaju pravce drugih izlaznih skupina slične nukleofugalnosti (Slika 16). Tako se prema Slici 16 može vidjeti da je npr. pentafluorofenolat reaktivniji od dinitrobenzoata ukoliko supstrate čine benzhidrili elektrofugalnosti veće od $-0,5$, dok je za manje vrijednosti E_f reaktivniji dinitrobenzoat. To pokazuje da se osim osnovne primjene jednadžbe (2) za procjenu reaktivnosti različitih supstrata ovaj model može primjeniti i za predviđanje promjena relativne reaktivnosti (inverzije reaktivnosti) izlaznih skupina s promjenom elektrofuga (Matić i sur., 2016).



Slika 16. Graf ovisnosti $\log k$ o E_f za različite izlazne skupine (preuzeto iz Matić i sur., 2016)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Popunjavanje ljestvica nukleofugalnosti i elektrofugalnosti omogućava kemičarima odabir adekvatnog otapala u kojem će određeni spoj biti dovoljno stabilan ili reaktivan ovisno o potrebama te predviđanje i usporedbu brzina solvolize različitih supstrata u određenom otapalu. Svrha ovog rada je proširiti postojeću ljestvicu nukleofugalnosti novim vrijednostima N_f i s_f parametra za difenil-fosfinatnu izlaznu skupinu (DPP) u 60%-tnom acetonitrilu te 60%-tnom i 80%-tnom etanolu.

Nadalje, cilj je i usporediti reaktivnosti difenil-fosfinatne skupine i strukturno srodne difenil-fosfatne skupine te ustanoviti važnost stabilizirajućih elektronskih efekata, naročito negativne hiperkonjugacije koja je utvrđena u prethodnim istraživanjima kod difenil-fosfata.

Kinetičkim mjerenjem brzine solvolize različito supstituiranih benzhidril-difenil-fosfinata u dva različita otapala te otapalima s različitim udjelom vode postiže se uvid o solvolitičkim utjecajima na reaktivnost korištenih supstrata, posebice polarnost otapala te priroda otapala.

Osim kinetičkog određivanja parametara nukleofugalnosti, opisana je i sinteza različito supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfinata (4-fluorbenzhidril DPP, 4-metilbenzhidril DPP, 4, 4'-dimetilbenzhidril DPP, 4-metoksibenzenhidril DPP) koja je provedena modificiranjem sinteze analogno supstituiranih difenil-fosfata.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Reagensi i otapala

U sintezama su korištene komercijalno dostupne kemikalije najvišeg stupnja čistoće – za sintezu ili *p.a.*, bez dodatnog pročišćavanja: 4-fluorbenzofenon (Alfa Aesar), 4-metilbenzofenon (Acros), 4,4'-dimetilbenzofenon (Alfa) i 4-metoksibenzofenon (Alfa), natrijev borhidrid (Sigma-Aldrich), koncentrirana klorovodična kiselina (CarloErba), acetilbromid (Alfa Aesar), natrijev hidrogenkarbonat (Merck), difenil-klor-fosfinat (Alfa, TCI), srebrov (I) oksid (Alfa Aesar), srebrov nitrat (Fluka), natrijev hidroksid (T.T.T.), koncentrirana dušična kiselina (Kemika), fenolftalein (Gram-Mol), bezvodni natrijev sulfat (Gram-Mol).

Otapala su, osim dietil-etera (J.T. Baker) koji je destiliran i sušen iznad natrija, upotrebljavana bez dodatnog pročišćavanja: metanol (CarloErba), diklormetan (Fisher Chemical) te acetonitril na sitima (Alfa Aesar, Acros). Za kristalizaciju spojeva korišteni su petroleter (Kemika) i *n*-heksan (CarloErba).

Tijekom postupaka sinteze korišten je argon (dobavljač Messer).

U kinetičkim mjerenjima rabljeni su destilirani 96%-etanol (Gram-Mol) i trietilamin (Sigma-Aldrich).

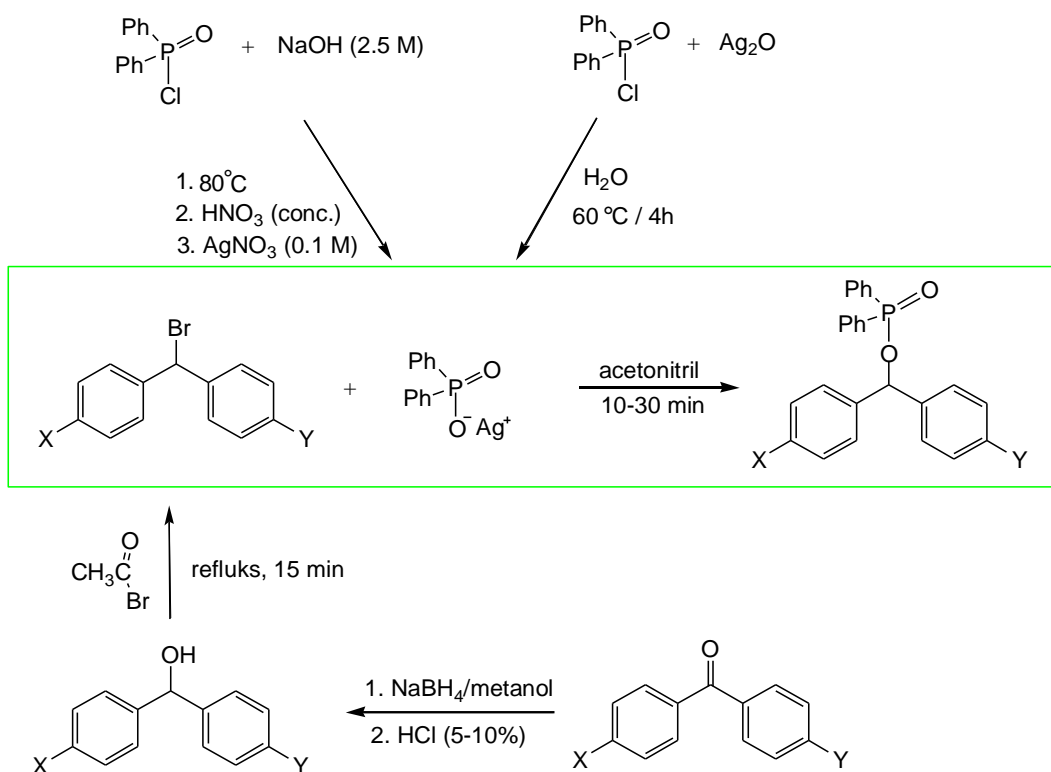
Za snimanje NMR spektara spojevi su otopljeni u deuteriranom kloroformu uz TMS (Aldrich).

3.2. Priprava spojeva

Benzhidrilni su difenilfosfinati s visokim prinosom sintetizirani iz odgovarajuće supstituiranog bezhidrilnog bromida i srebrove soli difenil-fosfinata.

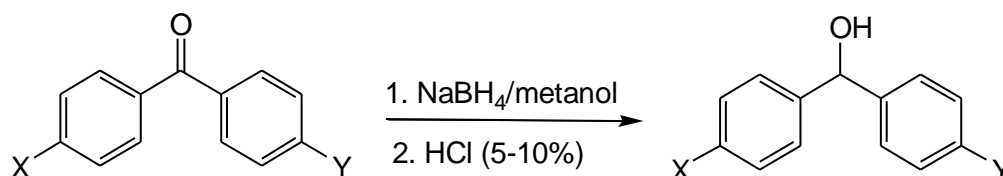
Srebrova sol difenil-fosfinata može se pripraviti iz difenil-klor-fosfinata na dva načina, s podjednakim iskorištenjem – uz srebrov (I) oksid ili srebrov nitrat.

Benzhidrilni bromid se dobiva nakon redukcije odgovarajućeg benzhidrilnog ketona, pomoću NaBH₄, u alkohol koji se zatim bromira s acetil-bromidom (Slika 17).



Slika 17. Reakcijska shema

3.2.1. Priprava supstituiranih benzhidrola



Slika 18. Sinteza X,Y-supstituiranih benzhidrola

Svi benzhidrilni alkoholi pripremljeni su prema ref. Denegri i sur., 2006b (Slika 18).

3.2.1.1. 4-fluorbenzhidrol

5,00 g 4-fluorbenzofenona (25,0 mmol) otopi se u 30 ml metanola u okrugloj tikvici, stavi na magnetsku miješalicu i u dva navrata uz miješanje doda NaBH₄ u suvišku (ukupno 1,80 g natrijeva borhidrida, 47,6 mmol). Ostavi se miješati do prestanka razvoja mjehurića i zatim ulije 200 ml vode te neutralizira pomoću razrijeđene klorovodične kiseline (5-10%) uz provjeru pH univerzalnim indikator papirom (ne smije prijeći u kiselo). Smjesa se ostavi miješati preko noći i potom ekstrahira tri puta s po 20 ml diklormetana. Sakupljene organske frakcije se sjedine i osuše s Na₂SO₄, nakon čega se organsko otapalo upari, pri čemu dolazi do

kristalizacije bijelog produkta. Dobiveno je 3,60 g 4-fluorbenzhidrola (17,8 mmol, iskorištenje 71,3 %).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,50$ (s; 1H; Ar_2CHOH); 5,73 (s; 1H; Ar_2CHOH); 6,97 (t; 2H; $J_{\text{HHF}} = 17,5$ Hz; ArH); 7,21-7,32 (m; 7H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 75,9$ (Ar_2CHOH); 115,5; 115,8; 126,8; 128,1; 128,5; 128,7; 128,9; 139,9; 144,0; 160,9; 164,1 (Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = -115,1$ (Ar-F).

3.2.1.2. 4-metilbenzhidrol

Uz 5,00 g 4-metilbenzofenona (25,5 mmol) i približno istu količinu natrijeva borhidrida (1,80 g, 47,6 mmol) dobiveno je 4,30 g bijelih kristala 4-metilbenzhidrola (21,7 mmol, iskorištenje 85,1 %)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,31$ (s; 4H; $\text{Ar}_2\text{CHOH} + \text{Ar-CH}_3$); 5,75 (s; 1H; Ar_2CHOH); 7,12 (d; 2H; $J = 7,7$ Hz; ArH); 7,22-7,35 (m; 7H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 21,0$ (Ar- CH_3); 76,0 (Ar_2CHOH); 126,3; 126,4; 127,3; 128,3; 129,0; 137,2; 140,9; 143,9 (Ar).

3.2.1.3. 4,4'-dimetilbenzhidrol

Iz 5,00 g 4,4'-dimetilbenzofenona (23,8 mmol) i 1,80 g (47,6 mmol) NaBH_4 dobiveno je 4,20 g bijelih kristala 4,4'-dimetilbenzhidrola (19,8 mmol, iskorištenje 83,2 %).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,31$ (s; 7H; $\text{Ar}_2\text{CHOH} + \text{Ar-CH}_3$); 5,73 (s; 1H; Ar_2CHOH); 7,12 (d; 4H; $J = 7,7$ Hz; ArH); 7,23 (d; 4H; $J = 7,7$ Hz; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 21,0$ (Ar- CH_3); 75,8 (Ar_2CHOH); 126,3; 129,0; 137,0; 141,0 (Ar).

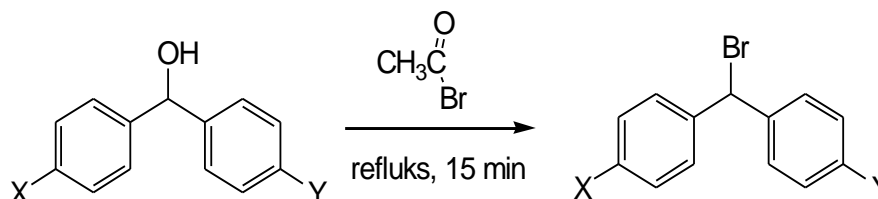
3.2.1.4. 4-metoksibenzhidrol

3,00 g 4-metoksibenzofenona (14,1 mmol) i 1,80 g (47,6 mmol) NaBH_4 dalo je 2,70 g bijelih kristala 4-metoksibenzhidrola (12,6 mmol, iskorištenje 89,0 %).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,45$ (s; 1H; Ar_2CHOH); 3,74 (s; 3H; Ar- OCH_3); 5,73 (s; 1H; Ar_2CHOH); 6,83 (d; 2H; $J = 8,4$ Hz; ArH); 7,22-7,32 (m; 7H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 55,6$ (Ar-OCH₃); 76,1 (Ar₂CHOH); 114,3; 126,8; 128,3; 128,7; 136,8; 144,5; 159,4 (Ar).

3.2.2. Priprava supstituiranih benzhidrilnih bromida



Slika 19. Sinteza X, Y-supstituiranih benzhidrilnih bromida

Benzhidrilni bromidi sintetizirani su postupkom opisanim u ref. Nolte i sur., 2012 (Slika 19).

3.2.2.1. 4-fluorbenzhidril-bromid

1,00 g 4-fluorbenzhidrola (5,0 mmol) refluksira se na uljnoj kupelji u dvogrloj tikvici s 10 ekvivalenata acetil-bromida (6,08 g, 50,0 mmol) 15 minuta, uz povremeno propuštanje argona kroz reakcijsku smjesu radi uklanjanja nusprodukata. Nakon hlađenja doda se dietil-eter kao organski sloj i produkt pročišćava ekstrakcijom: prvo jedanput s 30 ml vode, zatim tri puta s po 30 ml zasićene vodene otopine natrijeva hidrogenkarbonata i na kraju još dva puta s po 30 ml vode. Eterski se sloj osuši i upari na vakuumskom uparivaču. Masa nastalog svijetložutog uljastog produkta je 0,95 g (3,6 mmol, iskorištenje 64,9 %).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 6,33$ (s; 1H; Ar₂CHBr); 7,06 (t; 2H; $J = 8,5$ Hz; Ar-F); 7,34–7,52 (m; 5H, Ar).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 54,6$ (Ar₂CHBr); 115,5 (d, $J = 21,7$ Hz; Ar-F); 128,4 (d, $J = 12,1$ Hz; F-Ar); 128,7; 130,3 (d, $J = 8,3$ Hz; Ar-F); 137,1 (d, $J = 3,4$ Hz; Ar-F); 140,9; 161,0; 163,5 (Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = -113,5$ (Ar-F).

3.2.2.2. 4-metilbenzhidril-bromid

Ovaj je spoj sintetiziran na isti način kao 4-fluorbenzhidril-bromid. Bromiranjem 1,00 g 4-metilbenzhidrola (5,0 mmol) sa 6,20 g acetil-bromida (50,0 mmol) dobiveno je 0,98 g bijele krutine (3,8 mmol, iskorištenje 74,2 %).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,31$ (s; 3H; Ar- CH_3); 6,26 (s; 1H; Ar_2CHBr); 7,12 (d; 2H; $J = 8,1$ Hz; ArH); 7,24–7,34 (m; 5H, Ar); 7,44 (d; 2H; $J = 8,1$ Hz; Ar- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 21,2$ (Ar- CH_3); 55,7 (Ar_2CHBr); 128,1; 128,4; 128,5; 128,6; 129,3; 138,1; 138,3; 141,2 (Ar).

3.2.2.3. 4,4'-dimetilbenzhidril-bromid

4,4'-dimetilbenzhidril-bromidjedobiven istim postupkom kao prethodna dva bromida, ali uz pažljivo kontroliranje temperature uljne kupelji tijekom refluksa (da ne prijeđe 80 °C). Reakcijom 1,0 g 4,4'-dimetilbenzhidrola (4,7 mmol) s 5,79 g acetil-bromida (47,0 mmol) nastalo je 0,98 g bijele krutine 4,4'-dimetilbenzhidril-bromida (3,6 mmol, iskorištenje 75,4 %).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,30$ (s; 6H; Ar- CH_3); 6,24 (s; 1H; Ar_2CHBr); 7,10 (d; 4H; $J = 8,1$ Hz; ArH); 7,32 (d; 4H; $J = 8,0$ Hz; ArH).

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

3.2.2.4. 4-metoksibenzhidril-bromid

Zbog svoje je reaktivnosti ovaj spoj pripremljen uz kraće refluksiranje od prethodnih (12 minuta) i bez obrade ekstrakcijom. Nakon zagrijavanja i uparavanja, iz 1,00 g 4-metoksibenzhidrola (4,67 mmol) i 5,74 g acetil-bromida (46,7 mmol), sintetizirano je 1,15 g krutog bijelog produkta (4,15 mmol, iskorištenje 89,2 %).

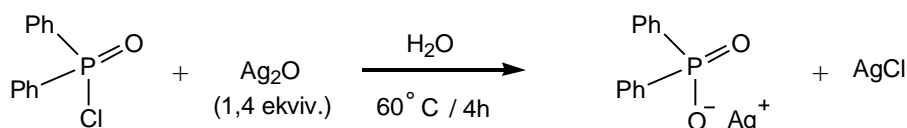
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 3,76$ (s; 3H; Ar- OCH_3); 6,29 (s; 1H; Ar_2CHBr); 6,84 (d; 2H; $J = 8,2$ Hz; ArH); 7,25–7,46 (m; 7H, Ar);

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): δ/ppm = 55,4 (Ar-OCH₃); 55,8 (Ar₂CHBr); 113,9; 128,1; 128,4; 128,6; 129,8; 133,4; 141,2; 159,3 (Ar).

3.2.3. Priprava srebrovog difenil-fosfinata

Sinteza srebrove soli difenil-fosfinata može se provesti na dva jednako vrijedna načina (Slike 20 i 21). Oba postupka izvedena su modificiranjem prethodno opisanih sinteza odgovarajućih srebrovih soli fosfata (Posternak, 1949; Scanlon i Collin, 1954; Hazel i Collin, 1972).

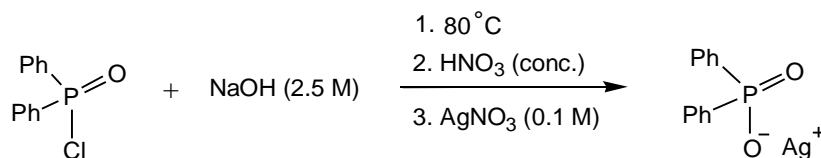
Prvi način:



Slika 20. Sinteza srebrovog difenil-fosfinata iz srebrovog oksida

Vodenoj otopini difenil-fosfinil-klorida (2,00 g, 8,50 mmol) doda se Ag_2O u suvišku od 1,4 puta (2,70 g, 11,7 mmol) i ostavi miješati 5 sati na sobnoj temperaturi. Otopina srebrovog difenil-fosfinata odfiltrira se od taloga AgCl i preostalog Ag_2O te zagrije da voda otpari. Pročišćavanje se provodi prekrizacijom iz vruće vode. Nastalo je 0,94 g (2,90 mmol) bijelih kristala produkta. Iskorištenje reakcije je 34,2%.

Drugi način:



Slika 21. Sinteza srebrovog difenil-fosfinata iz srebrovog nitrata

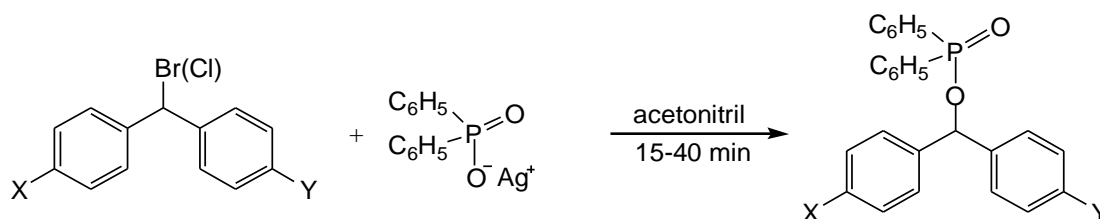
Reakcija je provedena zagrijavanjem difenil-fosfinilnog klorida (1,50 g; 6,30 mmol) na vodenoj kupelji s 2,5 M NaOH u dvostrukom suvišku (5,10 ml, 12,6 mmol) dok se difenil-fosfinilni klorid ne otopi, nakon čega se provodi neutralizacija s koncentriranom dušičnom kiselinom uz fenolftalein. Toj se otopini dodaje 0,1 M AgNO_3 u dvostrukom suvišku (126,0 ml, 12,6 mmol), grije do vrenja i filtrira nastali talog AgCl . Uparavanjem dijela otopine i hlađenjem matičnice nastaju iglasti bijeli kristalići koji se pročišćavaju prekrizacijom iz

vrúće vode. Stajanjem na zraku mogu potamniti. Dobiveno je 0,62 g produkta (1,90 mmol, iskorištenje 30,1%).

^1H NMR (400 MHz; CD_3CN ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 7,37$ (s, 6H, ArH); 7,68-7,72 (m; 4H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CD_3CN ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 128,0$ (d, $J = 11,9$ Hz; Ar); 130,0; 131,0 (d, $J = 9,3$ Hz; Ar); 139,6 (d, $J = 130,5$ Hz; Ar).

3.2.4. Priprava različito supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfinata



Slika 22. Sinteza X, Y-supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfinata

Ovaj postupak odnosi se na dobivanje svih benzhidrilnih difenil-fosfinata sintetiziranih u ovom radu. Difenil-fosfinati pripremljeni su prema djelomično izmijenjenom postupku opisanom za sintezu nesupstituiranog benzhidrilnog difenil-fosfata (Kolovos i Froussios, 1984; Douglas i Williams, 1976) (Slika 22). Srebrov se difenil-fosfinat pomiješa s odgovarajuće supstituiranim benzhidrilnim bromidom u molarnom omjeru 1:1 u bezvodnom acetonitrilu, uz otvoren dotok argona. Ostavi se miješati dok ne nastane bistra otopina iznad zelenkastog taloga (15 do 40 minuta). Supernatant se odvoji, profiltrira kroz filter za šprice (0,2 μm) i otapalo otpari. Svi dobiveni produkti su bijeli kristali, a iskorištenja su iznosila od 84,2 do 90,0 %.

3.2.4.1. 4-fluorbenzhidrilni difenil-fosfinat

Iz 0,12 g 4-fluorbenzhidrilnog bromida (0,46 mmol) i 0,15 g srebrovog difenil-fosfinata (0,46 mmol) dobiveno je 0,17 g produkta (0,42 mmol, iskorištenje 89,5 %).

^1H NMR (400 MHz; CD_3CN ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 6,47$ (d, 1H, $J = 9,9$ Hz; $\text{Ar}_2\text{CH}-$); 6,92 (t; 2H; $J = 8,7$ Hz; Ar-F); 7,25-7,46 (m; 13H; ArH); 7,68-7,73 (m; 4H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CD_3CN ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 77,9$ (d, $J = 5,5$ Hz; $\text{Ar}_2\text{CH-}$); 115,2 (d, $J = 21,6$ Hz; F-Ar); 127,0; 128,0; 128,3; 128,4; 129,1 (d, $J = 8,2$ Hz; Ar); 131,0 (dd, $J = 46,9$; 10,6 Hz; Ar); 131,7 (dd, $J = 10,5$; 5,2 Hz; Ar); 132,0 (d, $J = 5,5$ Hz; Ar); 136,6 (t, $J = 3,6$ Hz; Ar-F); 140,4 (d, $J = 4,5$ Hz; Ar), 162,3 (d, $J = 246,8$ Hz; Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = -114,2$ (Ar-F).

3.2.4.2. 4-metilbenzhidrilni difenil-fosfinat

Reakcijom 0,13 g 4-metilbenzhidril-bromida (0,49 mmol) s 0,16 g srebrove soli difenil-fosfinata (0,49 mmol) nastalo je 0,18 g produkta (0,45 mmol, iskorištenje 90,0 %).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,28$ (s, 3H, Ar- CH_3); 6,45 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz; $\text{Ar}_2\text{CH-}$); 7,05 (d; 2H; $J = 7,8$ Hz; ArH); 7,06-7,43 (m; 13H; ArH); 7,69-7,74 (m; 4H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 21,2$ (Ar- CH_3); 78,6 (d, $J = 5,6$ Hz; $\text{Ar}_2\text{CH-}$); 127,1; 127,2; 127,8; 128,3 (d, $J = 13,2$ Hz; Ar); 128,3; 129,0; 131,7 (d, $J = 137,0$ Hz; Ar); 131,8 (d, $J = 10,3$ Hz; Ar); 132,0 (d, $J = 3,01$ Hz; Ar); 137,6; 137,8 (d, $J = 4,0$ Hz; Ar); 140,9 (d, $J = 4,2$ Hz; Ar).

3.2.4.3. 4,4'-dimetil benzhidrilni difenil-fosfinat

0,13 g (0,46 mmol) 4,4'-dimetilbenzhidril-bromida i 0,15 g (0,46 mmol) srebrove soli difenil-fosfinata dalo je 0,17 g produkta (0,41 mmol, iskorištenje 89,5 %).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,28$ (s, 6H, Ar- CH_3); 6,42 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz; $\text{Ar}_2\text{CH-}$); 7,05 (d; 4H; $J = 8,0$ Hz; ArH); 7,18 (d; 4H; $J = 8,0$ Hz; ArH); 7,31-7,45 (m; 6H; ArH); 7,69-7,73 (m; 4H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 21,1$ (Ar- CH_3); 78,6 (d, $J = 5,7$ Hz; $\text{Ar}_2\text{CH-}$); 127,1; 128,2 (d, $J = 13,2$ Hz; Ar); 129,0; 131,8 (d, $J = 137,0$ Hz; Ar); 131,8 (d, $J = 10,3$ Hz; Ar); 131,9 (d, $J = 2,7$ Hz; Ar); 137,5; 138,0 (d, $J = 4,2$ Hz; Ar).

3.2.4.4. 4-metoksibenzhidrilni difenil-fosfinat

Uz 0,13 g (0,46 mmol) 4-metoksibenzhidrilnog bromida i 0,15 g (0,46 mmol) srebrovog difenil-fosfinata sintetizirano je 0,16 g produkta (0,39 mmol, iskorištenje 84,2 %).

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): δ/ppm = 3,75 (s, 3H, Ar-OCH₃); 6,46 (d, 1H, J = 9,9 Hz; Ar₂CH-); 6,77 (d; 2H; J = 8,7 Hz; ArH); 7,19-7,47 (m; 13H; ArH); 7,68-7,75 (m; 4H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): δ/ppm = 55,2 (Ar-OCH₃); 78,4 (d, J = 5,6 Hz; Ar₂CH-); 113,7; 127,0; 127,7; 128,2 (d, J = 13,3 Hz; Ar); 128,3; 128,8; 131,3; 131,8 (d, J = 10,3 Hz; Ar); 131,9 (d, J = 2,81 Hz; Ar); 132,5; 140,9 (d, J = 4,4 Hz; Ar); 159,3.

3.3 Identifikacija spojeva

Spojevi su otopljeni u deuteriranom kloroformu identificirani nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR) pomoću uređaja *Varian INOVA400*. Dobiveni su spektri (^1H , ^{13}C i ^{19}F) obrađeni preko programa *MestReNova*

3.4. Kvantno-mehanički izračuni

S ciljem da se utvrde efekti stabilizacije koji se javljaju u slobodnom difenil-fosfinatnom anionu, odnosno u heterolitičkom prijelaznom stanju benzhidrilnog difenil-fosfinata, optimizirane su geometrije konformera supstrata i izlazne skupine. Kvantno-mehanički računi su provedeni programskim paketom Gaussian 16 uz korištenje M06-2X DFT metode (Gaussian 16, 2016). Za optimizaciju geometrije i frekvencijski račun kao osnovni skup funkcija odabran je 6-311+G(3df,2pd) skup, a primijenjen je i SMD solvatacijski model koji oponaša vodeni medij kao otapalo.

Računi su provedeni na klasteru Isabella (isabella.srce.hr) Sveučilišnog računalnog centra (SRCE) u Zagrebu.

3.5. Kinetička mjerenja

Konstante brzine solvolize različito supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfinata određene su konduktometrijskom metodom koristeći konduktometar *WTW LF 530* s elektrodama *Radiometertwo-pole(CDC641T)* i *Pt LNA 1/NS*. Računalo je bilo povezano s konduktometrom preko kartice MeilhausElectronic 2600 PCI. Dobiveni su podaci obrađeni u aplikaciji *Conductivity*. U programskom paketu *Origin* izračunate su konstante brzine solvolize te je provedena statistička obrada podataka.

Najprije se u reakcijsku tikvicu pripremi 30 ml otopine odgovarajućeg volumnog sastava. Koristile su se smjese etanola i vode u omjerima 80:20 i 60:40 te acetonitrila i vode u omjeru 60:40. Solvolizom se oslobađa difenil-fosfinatna kiselina pa je u reakcijsku smjesu potrebno dodati bazu trietilamin radi potpune ionizacije oslobođene kiseline. Takva svježe pripremljena otopina se prije dodatka supstrata termostatira nekoliko minuta do određene temperature ($\pm 0,1$ °C) pomoću termostata Julabo FP40. Ispitivani supstrat (30 mg) otopi se u 0,1 ml diklormetana, a potom injektira u termostatiranu reakcijsku tikvicu s odgovarajućim otapalom.

Konduktometrijsko mjerenje daje nam ovisnost vodljivosti o vremenu. S obzirom na to da se s vremenom povećava koncentracija X,Y-supstituiranog benzhidrilnog kationa i difenil-fosfinatnog aniona (nastali reakcijom solvolize), vodljivost reakcijske smjese raste. Rezultati, dobiveni u periodu mjerenja od četiri poluvremena reakcije, podvrgnuti su nelinearnoj regresiji s time da se prvih deset sekundi zanemaruje jer je to vrijeme u kojem se supstrat miješa s otapalom.

Budući da se radi o kinetici prvog reda, vrijedi jednadžba

$$G = a (1 - e^{-kt}) + b \quad (4)$$

gdje je G vodljivost, t je vrijeme, k je konstanta brzine solvolize, a je ukupna promjena vodljivosti otopine od početka reakcije do kompletne solvolize, a b je vodljivost otopine (otapalo i baza) bez ispitivanog supstrata. Konstante brzine solvolize izračunate su prema jednadžbi (4) metodom najmanjih kvadrata. Konačna konstanta za svako pojedinačno mjerenje dobivena je kao srednja vrijednost konstanti tri i četiri poluvremena reakcije.

Provedeno je više mjerenja za svaki ispitivani spoj u određenom otapalu na 25 °C, a srednja vrijednost najmanje triju izmjerenih konstanti predstavlja konačnu konstantu brzine solvolize.

Zbog spore solvolize, kinetička mjerenja 4-fluorbenzhidrilnog difenil-fosfinata izvršena su na tri različite povišene temperature (50 °C, 60 °C, 70 °C) u svim otopinama otapala, na svakoj temperaturi barem dva puta. Konačna konstanta brzine solvolize (25 °C) izračuna se ekstrapolacijom pomoću Eyringove jednadžbe.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Rezultati

Konstante brzine solvolize sintetiziranih različito supstituiranih benzhidril-difenilfosfinata izmjerene su konduktometrijski u 80%-tnom etanolu, 60%-tnom etanolu i 60%-tnom acetonitrilu. Mjerenja su provedena na 25 °C za 4-metilbenzhidrilni DPP, 4,4'-dimetilbenzhidrilni DPP i 4-metoksibenzhidrilni DPP, dok su za 4-fluorbenzhidrilni DPP provedena na povišenim temperaturama (70°C, 60°C, 50°C), pri čemu je konstanta brzine solvolize na 25°C izračunata ekstrapolacijom pomoću Eyringove jednadžbe.

Prema jednadžbi (2) stavljene su u odnos vrijednosti logaritama konstanti brzine solvolize ($\log k$) i parametri elektrofugalnosti. Iz korelacijskih pravaca za svako pojedino otapalo mogu se odrediti parametri nukleofugalnosti (N_f i s_f), pri čemu s_f predstavlja nagib pravca, a N_f je jednak negativnoj vrijednosti odsječka na apscisi ili kvocijentu odsječka na ordinati i nagiba pravca.

Tablica 1. Izmjerene konstante brzine solvolize supstrata u etanolnim vodenim otopinama na 25 °C

| Elektrofug ^a | Otapalo ^b | $k(25^\circ\text{C})/s^{-1}$ ^c | Baza ^d |
|-------------------------|----------------------|---|-------------------|
| 4-Me/4'-H | 80E20V | 0,0000756 0,0000767 0,0000765 0,0000746 0,0000788 | TEA 1:5-1:35 |
| | 60E40V | 0,000219 0,000213 0,000219 | TEA 1:3-1:7 |
| 4-Me/4'-Me | 80E20V | 0,001140 0,001120 0,001130 | TEA 1:10-1:25 |
| | 60E40V | 0,002930 0,002920 0,002750 0,002880 | TEA 1:3-1:10 |

| Elektrofug ^a | Otapalo ^b | $k(25^\circ\text{C})/s^{-1}$ ^c | Baza ^d |
|-------------------------|----------------------|---|-------------------|
| 4-MeO/4'-H | 80E20V | 0,015600 | TEA 1:10-1:20 |
| | | 0,016300 | |
| | | 0,016100 | |
| | 60E40V | 0,035400 | TEA 1:3-1:7 |
| | | 0,033000 | |
| | | 0,034900 | |

^a supstituenti u *para*-položajima benzhidrilnih supstrata

^b sastav otapala izražen u volumnim udjelima (V/V) na 25 °C; E = etanol, V = voda

^c izmjerene konstante brzine solvolize na 25 °C

^d TEA = trietilamin, omjer baza:supstrat

Tablica 2. Izmjerene konstante brzine solvolize supstrata u 60%-tnom acetonitrilu na 25 °C

| Elektrofug ^a | Otapalo ^b | $k(25^\circ\text{C})/s^{-1}$ ^c | Baza ^d |
|-------------------------|----------------------|---|-------------------|
| 4-Me/4'-H | 60AN40V | 0,000133 | TEA 1:7-1:15 |
| | | 0,000136 | |
| | | 0,000140 | |
| 4-Me/4'-Me | 60AN40V | 0,001710 | TEA 1:3-1:15 |
| | | 0,001800 | |
| | | 0,001720 | |
| | | 0,001670 | |
| 4-MeO/4'-H | 60AN40V | 0,015800 | TEA 1:3-1:15 |
| | | 0,015300 | |
| | | 0,014900 | |

^a supstituenti u *para*-položajima benzhidrilnih supstrata

^b sastav otapala izražen u volumnim udjelima (V/V) na 25 °C; AN = acetonitril, V = voda

^c izmjerene konstante brzine solvolize na 25 °C

^d TEA = trietilamin, omjer baza:supstrat

Tablica 3. Izmjerene konstante brzine solvolize na povišenim temperaturama i izračunate srednje vrijednosti

| Elektrofug ^a | Otapalo ^b | Temperatura | k/s^{-1} ^c | $(\bar{k} \pm sd)/s^{-1}$ ^d | Baza ^e | |
|-------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|--|-------------------|------------------|
| 4-F/4'-H | 80E20V | 70 °C | 0,000845 | $(8,37 \pm 0,09) \times$ | TEA, 1:10-1:20 | |
| | | | 0,000828 | 10^{-4} | | |
| | | 60 °C | 0,000322 | $(3,26 \pm 0,04) \times$ | | |
| | | 0,00033 | 10^{-4} | | | |
| | 50 °C | 0,000119 | $(1,18 \pm 0,01) \times$ | | | |
| | | 0,000117 | 10^{-4} | | | |
| | 60E40V | 70 °C | 0,00258 | $(25,3 \pm 0,55) \times$ | | TEA, 1:4- 1:7 |
| | | | 0,00247 | 10^{-4} | | |
| | | 60 °C | 0,00101 | $(9,79 \pm 0,23) \times$ | | |
| | | 0,000955 | 10^{-4} | | | |
| | | 0,000973 | | | | |
| | 50 °C | 0,000375 | $(3,58 \pm 0,12) \times$ | | | |
| | 0,000348 | 10^{-4} | | | | |
| | 0,000352 | | | | | |
| 60AN40V | 70 °C | 0,00157 | $(15,8 \pm 0,05) \times$ | TEA, 1:7- 1:10 | | |
| | | 0,00158 | 10^{-4} | | | |
| | 60 °C | 0,000591 | $(5,92 \pm 0,01) \times$ | | | |
| | 0,000593 | 10^{-4} | | | | |
| 50 °C | 0,000211 | $(2,14 \pm 0,03) \times$ | | | | |
| | 0,000217 | 10^{-4} | | | | |

^a supstituent u *para*-položaju benzhidrilnog supstrata

^b sastav otapala izražen u volumnim udjelima (V/V); E = etanol, V = voda, AN = acetonitril

^c izmjerene konstante brzine solvolize na određenoj temperaturi

^d srednja vrijednost izmjerenih konstanti brzine solvolize sa standardnim devijacijama

^e TEA = trietilamin, omjer baza:supstrat

Tablica 4. Konstante brzine solvolize benzhidrilnih difenil-fosfinata u 80%-tnom etanolu

| Elektrofug ^a | Nukleofug | E_f^b | $\bar{k}(25^\circ\text{C})/s^{-1}^c$ | $\log \bar{k}$ |
|-------------------------|-----------|---------|--------------------------------------|----------------|
| 4-F/4'-H | DPP | -5,72 | $7,1 \times 10^{-6}$ | -5,1487417 |
| 4-Me/4'-H | DPP | -4,63 | $(7,64 \pm 0,14) \times 10^{-5}$ | -4,1163386 |
| 4-Me/4'-Me | DPP | -3,44 | $(1,13 \pm 0,01) \times 10^{-3}$ | -2,9469216 |
| 4-MeO/4'-H | DPP | -2,09 | $(1,60 \pm 0,03) \times 10^{-2}$ | -1,79588 |

^a supstituenti u *para*-položajima benzhidrilnih supstrata

^b vrijednosti parametra elektrofugalnosti preuzeti iz Streidl i sur., 2010b

^c srednja vrijednost izmjerenih konstanti brzine solvolize sa standardnim devijacijama

Tablica 5. Konstante brzine solvolize benzhidrilnih difenil-fosfinata u 60%-tnom etanolu

| Elektrofug ^a | Nukleofug | E_f^b | $\bar{k}(25^\circ\text{C})/s^{-1}^c$ | $\log \bar{k}$ |
|-------------------------|-----------|---------|--------------------------------------|----------------|
| 4-F/4'-H | DPP | -5,72 | $2,16 \times 10^{-5}$ | -4,6655462 |
| 4-Me/4'-H | DPP | -4,63 | $(2,17 \pm 0,03) \times 10^{-4}$ | -3,6635403 |
| 4-Me/4'-Me | DPP | -3,44 | $(2,87 \pm 0,07) \times 10^{-3}$ | -2,5421181 |
| 4-MeO/4'-H | DPP | -2,09 | $(3,44 \pm 0,10) \times 10^{-2}$ | -1,4634416 |

^a supstituenti u *para*-položajima benzhidrilnih supstrata

^b vrijednosti parametra elektrofugalnosti preuzeti iz Streidl i sur., 2010b

^c srednja vrijednost izmjerenih konstanti brzine solvolize sa standardnim devijacijama

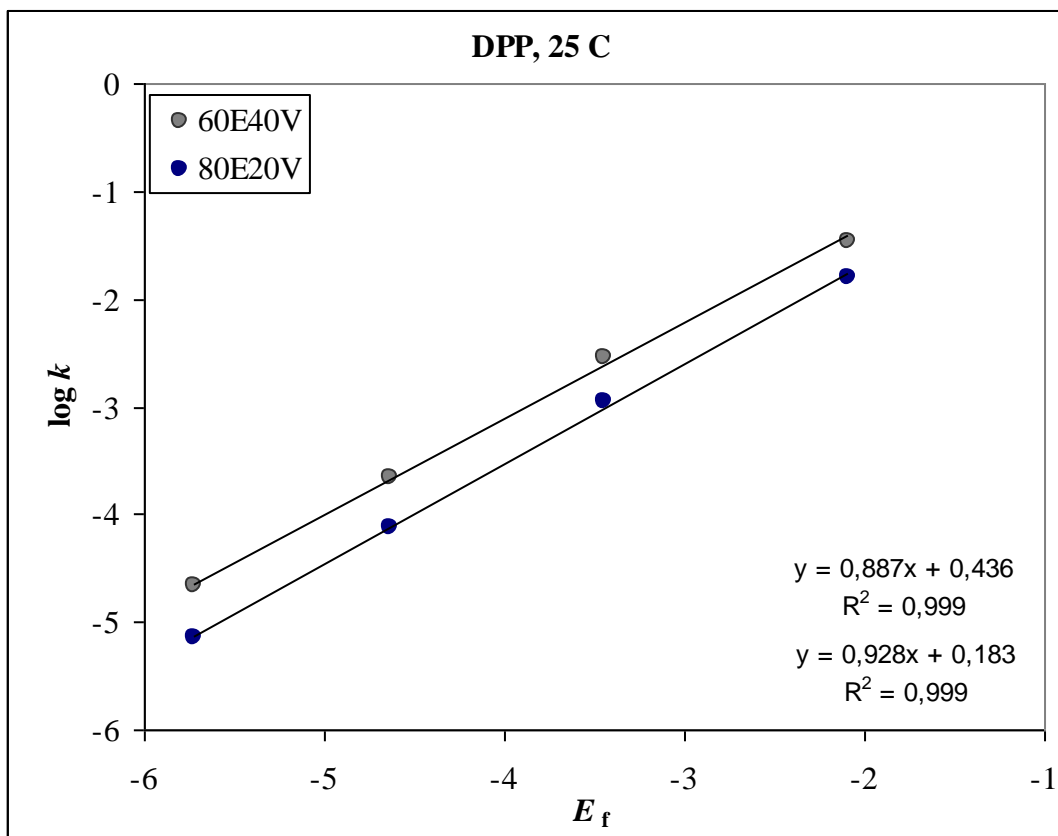
Tablica 6. Konstante brzine solvolize benzhidrilnih difenil-fosfinata u 60%-tnom acetonitrilu

| Elektrofug ^a | Nukleofug | E_f^b | $\bar{k}(25^\circ\text{C})/s^{-1}^c$ | $\log \bar{k}$ |
|-------------------------|-----------|---------|--------------------------------------|----------------|
| 4-F/4'-H | DPP | -5,72 | $1,21 \times 10^{-5}$ | -4,9172146 |
| 4-Me/4'-H | DPP | -4,63 | $(1,36 \pm 0,03) \times 10^{-4}$ | -3,8664611 |
| 4-Me/4'-Me | DPP | -3,44 | $(1,73 \pm 0,05) \times 10^{-3}$ | -2,7619539 |
| 4-MeO/4'-H | DPP | -2,09 | $(1,53 \pm 0,04) \times 10^{-2}$ | -1,8153086 |

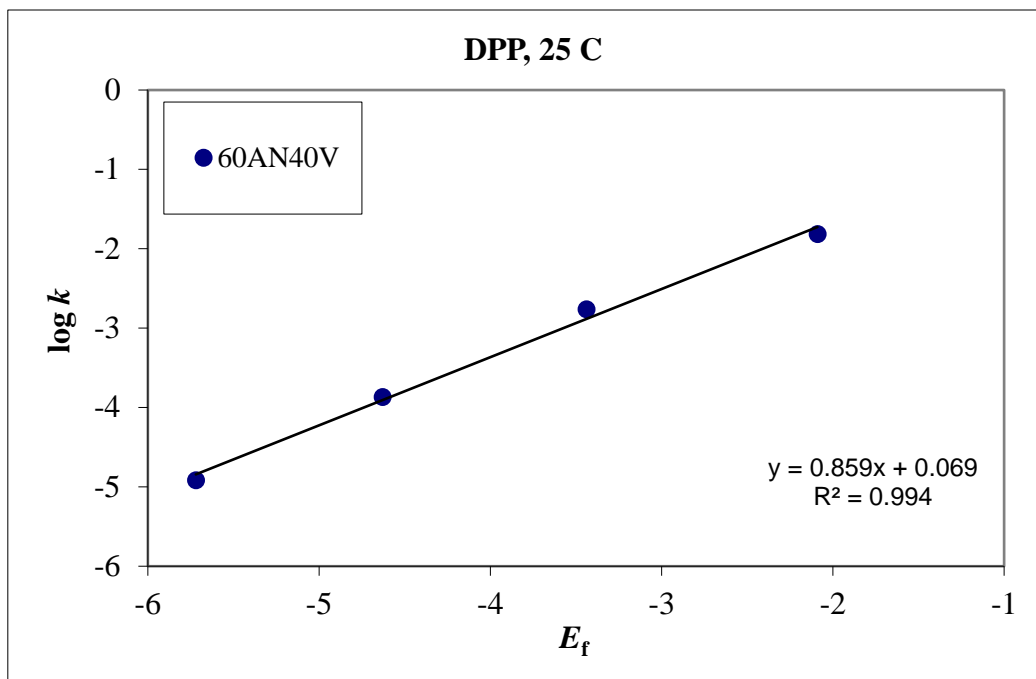
^a supstituenti u *para*-položajima benzhidrilnih supstrata

^b vrijednosti parametra elektrofugalnosti preuzeti iz Streidl i sur., 2010b

^c srednja vrijednost izmjerenih konstanti brzine solvolize sa standardnim devijacijama



Slika 23. Graf ovisnosti logaritma konstante brzine solvolize ($\log k$) različito supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfinata o parametru elektrofugalnosti (E_f) u 60%-tnom (60E40V) i 80%-tnom (80E20V) etanol



Slika 24. Graf ovisnosti logaritma konstante brzine solvolize ($\log k$) različito supstituiranih benzhidrilnihdifenil-fosfinata o parametru elektrofugalnosti (E_f) u 60%-tnom (60AN40V) acetonitrilu

Tablica 7. Dobivene vrijednosti parametara nukleofugalnosti za difenil-fosfinatnu izlaznu skupinu

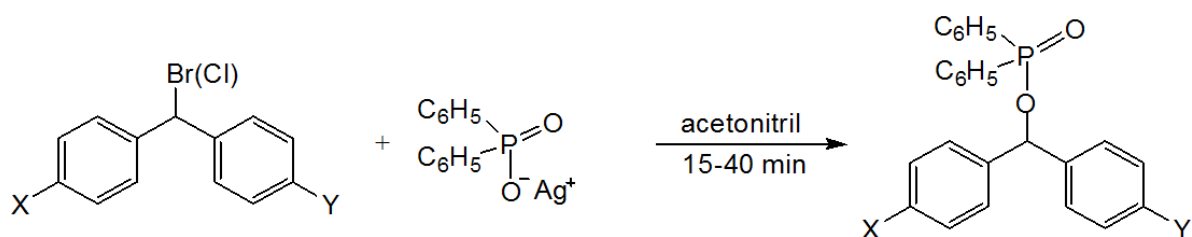
| Otapalo ^a | $N_f \pm sd$ ^b | $s_f \pm sd$ ^b |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| 80E20V | $0,19 \pm 0,04$ | $0,93 \pm 0,01$ |
| 60E40V | $0,49 \pm 0,05$ | $0,89 \pm 0,01$ |
| 60AN40V | $0,08 \pm 0,11$ | $0,86 \pm 0,02$ |

^a sastav otapala izražen u volumnim udjelima (V/V); E = etanol, V = voda, AN = acetonitril

^b prikazane pogreške su standardne pogreške

4.2. Rasprava

Organski fosfinati uobičajeno se dobivaju reakcijom klorida fosfinata i odgovarajućeg alkohola. Reakcija je moguća kod alkohola koji su jednostavni i sterički neometani. Kod različito supstituiranih benzhidrola prisutne su steričke smetnje oko reakcijskog centra, zbog prisutnih dviju fenilnih skupina, tako da do reakcije s difenil-fosfinil-kloridom ne dolazi. Stoga smo sintetizirali benzhidrilne difenil-fosfinate analogno sintezi benzhidrilnih difenil-fosfata reakcijom između odgovarajućeg benzhidril-bromida i srebrove soli difenil-fosfinata (Slika 25). Srebrova sol difenil-fosfinata sintetizirana je na dva različita načina, prema prethodno opisanoj proceduri za dobivanje srebrovog dietil-fosfata koji se može prirediti iz dietil-fosfatnog klorida i srebrovog oksida (Hazel i Collin, 1972.), te prema proceduri opisanoj za sintezu srebrovog difenil-fosfata iz srebrovog nitrata i difenil-fosfatnog klorida (Posternak, 1949).



Slika 25. Reakcijska shema sinteze X,Y-supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfinata

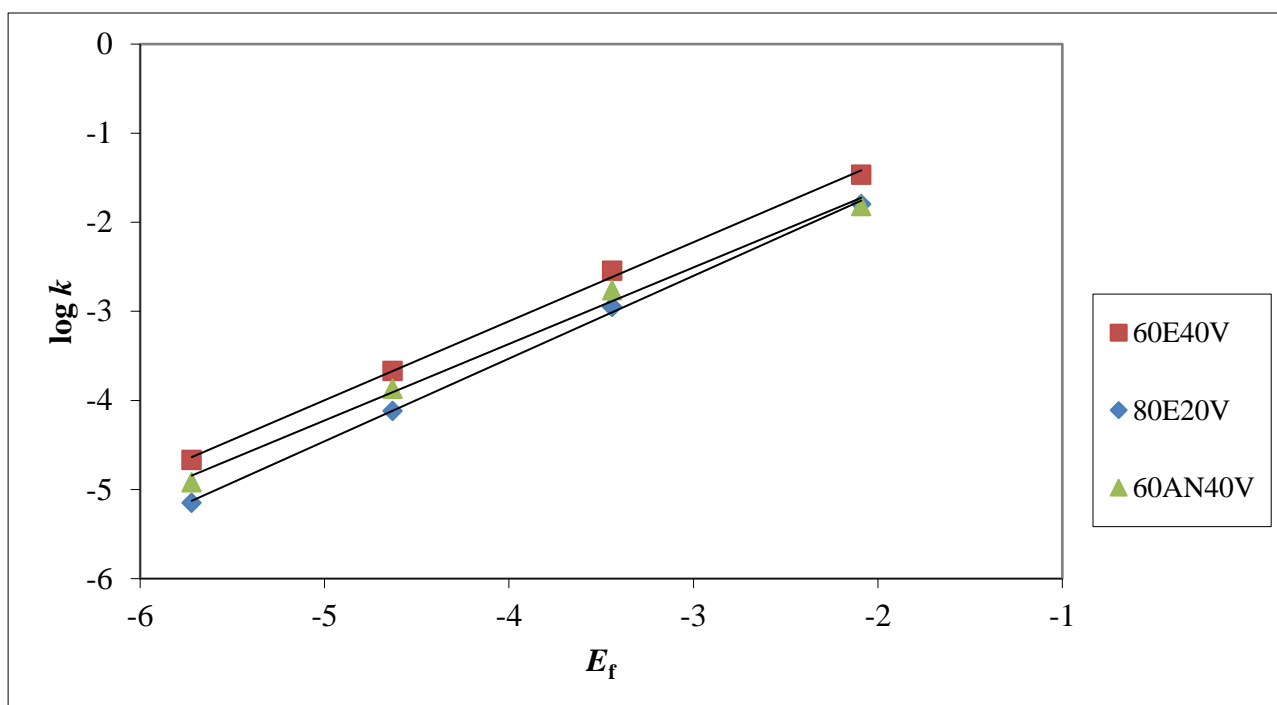
Sintetizirani su sljedeći benzhidrilni difenil-fosfinati: 4-flourbenzhidrilni DPP, 4-metilbenzhidrilni DPP, 4,4'-dimetilbenzhidrilni DPP i 4-metoksibenzhidrilni DPP, te su im konduktometrijski izmjerene konstante brzine solvolize u 60%-tnom i 80%-tnom etanolu te u 60%-tnom acetonitrilu. Solvoliza benzhidrilnih supstrata se odvija $\text{S}_{\text{N}}1$ mehanizmom što znači da dolazi do heterolitičkog cijepanja veze između središnjeg C atoma benzhidrila i kisika difenil-fosfinatne izlazne skupine, odnosno nastaju benzhidrilni karbokation i difenil-fosfinatni anion. Difenil-fosfinatni anion brzo reagira s protonima stvarajući difenil-fosfinatnu kiselinu. Budući da se konstanta brzine solvolize mjeri konduktometrijski, za točno mjerenje dodana je baza trietilamin kako bi se difenil-fosfinatna kiselina u potpunosti ionizirala. Iz dobivenih vrijednosti konstanti brzine solvolize može se uočiti da je najreaktivniji spoj (od korištenih u eksperimentu) i u etanolu i u acetonitrilu 4-metoksibenzhidrilni difenil-fosfinat. Razlog tomu je različita stabilnost benzhidrilnih karbokationa ovisno o njihovim supstituentima. Karbokation će biti stabilniji ako je u *para*-položaju supstituiran rezonantnim i induktivnim elektron donorom jer će u tom slučaju biti jače izražena delokalizacija

pozitivnog naboja. U skladu s tim, 4-metoksibenzhidrilni elektrofug je najstabilniji od korištenih. 4,4'-dimetilbenzhidrilni je manje stabilan, iako ima dvije donorske skupine, jer je metilna skupina znatno slabiji elektron donor od metoksi skupine. Zatim slijedi 4-metilbenzhidril, a najmanje stabilan elektrofug, od ovdje korištenih, je 4-fluorbenzhidril jer fluor pokazuje suprotne elektronske utjecaje, odnosno induktivni je elektron akceptor i rezonantni elektron donor.

Kako je elektrofugalnost definirana tako da ne ovisi o otapalu, utjecaj polarnosti otapala povezan je s vrijednostima parametara nukleofugalnosti. N_f u 60%-tnom etanolu iznosi 0,49, a u 80%-tnom etanolu 0,19. Što je otapalo polarnije, bolja je solvatacija nastalih iona, odnosno stabilizacija iona, pa je i brža reakcija. Korelacijski su pravci relativno usporedni, a to pokazuje i razlika vrijednosti s_f -ova koja je unutar eksperimentalne pogreške (u 60%-tnom etanolu s_f iznosi 0,89, a u 80%-tnom etanolu 0,93). Iz toga slijedi da se brzina solvolize za svaki različito supstituirani benzhidrilni difenil-fosfinat povećala za otprilike isti faktor u ova dva spomenuta otapala, iako se strukture elektrofuga razlikuju. Slični su rezultati dobiveni u prijašnjim mjerenjima nekih drugih izlaznih skupina kao što su halogenidi, trifluoracetati i heptafluorbutirati gdje se također mogu uočiti paralelni korelacijski pravci ($\log k$ ovisno o E_f) u otapalima različite polarnosti. Tako je primjerice, kod klorida ukupan negativni naboj koji se razvija smješten na jednom atomu pa uslijed snažne solvatacije anionskog dijela molekule znatno manje do izražaja dolazi solvatacija nastajućih različito supstituiranih benzhidrilnih kationa. Posljedično, povećanjem polarnosti otapala, tj. udjela vode, povećava se brzina solvolize, veći je N_f , dok je promjena s_f parametra minimalna. S druge strane, kod nekih se nukleofuga povećanjem udjela vode smanjuje vrijednost parametra s_f i korelacijski pravci konvergiraju prema istoj točki, tzv. kritičnoj elektrofugalnosti. Takva se pojava uočava kod npr. fenil- i metil-karbonata, 3,5-dinitro- i 2,4-dinitrobenzoata. Kada je solvatacija nukleofuga umanjena (primjerice zbog delokalizacije negativnog naboja), kao što je slučaj kod navedenih izlaznih skupina, razlika u solvataciji različito supstituiranih benzhidrilnih elektrofuga ima veći utjecaj na brzinu reakcije, a osobito je to izraženo kod benzhidrilnih kationa s oksidnim supstituentima (npr. $-\text{OCH}_3$). U tom slučaju, povećanjem polarnosti otapala brzina solvolize se ne povećava za isti faktor kod različito supstituiranih benzhidrilnih spojeva. S obzirom da je stabilnijem elektrofugu jače delokaliziran pozitivan naboj, potreba za solvatacijom je manja, odnosno manji je utjecaj polarnosti otapala na brzinu reakcije. Nasuprot tome, delokalizacija pozitivnog naboja kod manje stabilnog elektrofuga je manja pa je utjecaj polarnosti otapala na brzinu reakcije veći.

N_f vrijednost difenil-fosfinata u 60%-tnom acetonitrilu iznosi 0,08 te je niža od N_f vrijednosti u 60%-tnom i 80%-tnom etanolu. Prema tome, reaktivnost difenil-fosfinata u navedenom acetonitrilu je niža od reaktivnosti u etanolu. Polarnost otapala se definira prema dielektričnoj konstanti otapala. Dielektrična konstanta acetonitrila je veća od dielektrične konstante etanola pa je sukladno tome acetonitril polarnije otapalo od etanola. Unatoč većoj polarnosti acetonitrila, brzina solvolize sintetiziranih supstrata je veća u 60%-tnom etanolu. Naime, acetonitril je polarno aprotično otapalo, dok je etanol polarno protično otapalo, dakle acetonitril nema kiselih protona, nema N – H ili O – H skupine koje bi mogle stvarati vodikove veze s anionom izlazne skupine pa je manja solvatacija i stabilizacija iona u prijelaznom stanju. Slično ponašanje prilikom solvolize pokazali su i arilni i alkilni karbonati, primjerice N_f vrijednost *p*-metil-fenil karbonata u 80% etanolu ($N_f = -0,80$) je veća od N_f vrijednosti dobivene u 60%-tnom acetonitrilu ($N_f = -1,26$). No, postoje i izuzeci, kao što je pentafluorfenolat koji (prema N_f parametrima) u 60%-tnom acetonitrilu solvolizira brže nego u 80%-tnom etanolu (N_f u 60AN40V iznosi $-0,63$, a u 80E20V $-0,97$).

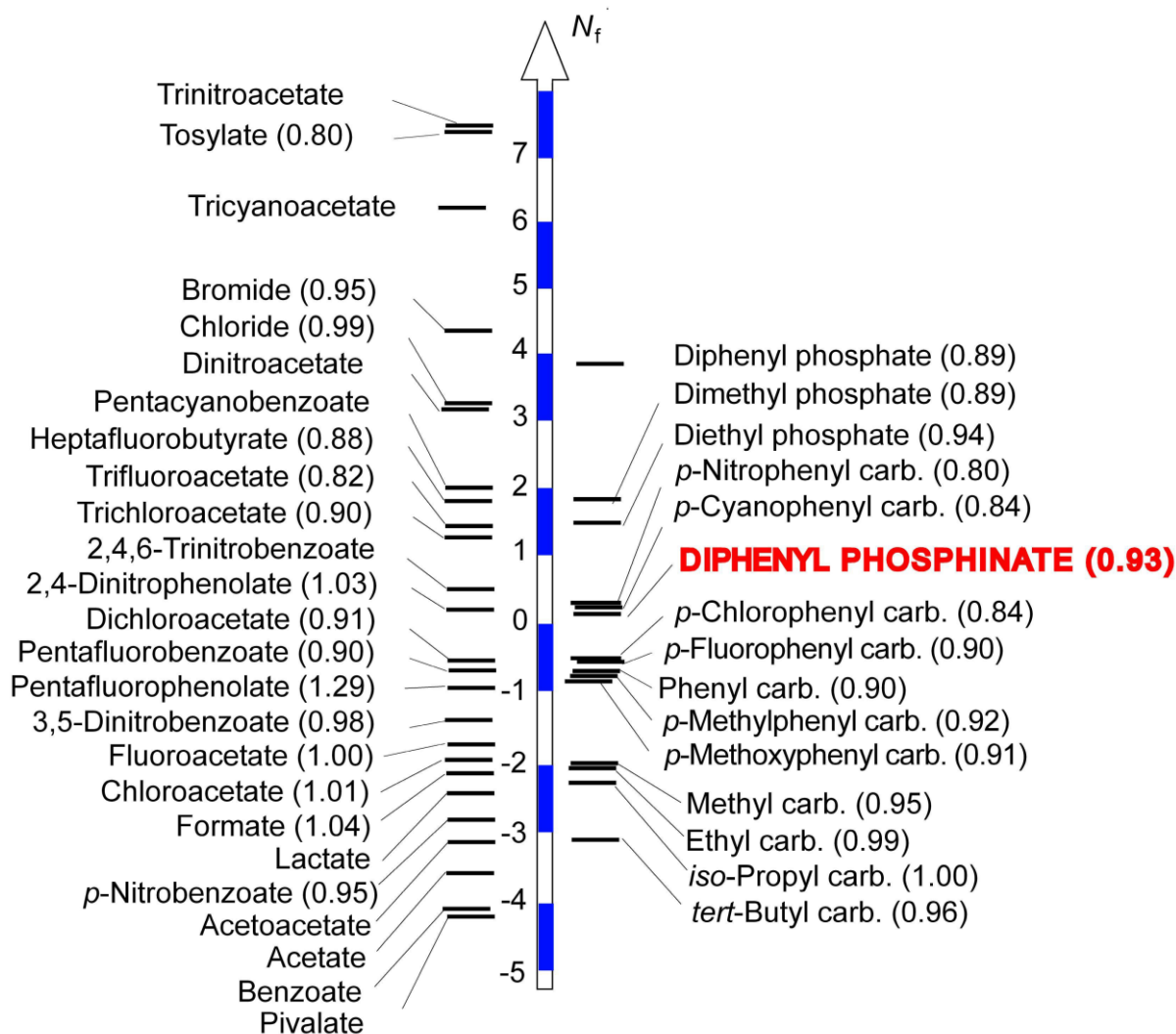
Ako se usporede pravci $\log k$ o E_f difenil-fosfinata u 60%-tnom acetonitrilu i u 80%-tnom etanolu, može se uočiti njihova konvergencija uslijed različitih nagiba pravaca (s_f). Sjecište pravaca ima vrijednost apscise $E_f = -1,65$, a vrijednost ordinate $\log k = -1,35$ te je to točka u kojoj dolazi do promjene reaktivnosti u navedenim otapalima. Ako se supstrat sastoji od elektrofuga čija je vrijednost $E_f < -1,65$ i difenil-fosfinata kao izlazne skupine, brzina heterolitičke reakcije biti će veća u 60%-tnom acetonitrilu, a ako je vrijednost $E_f > -1,65$ brzina heterolitičke reakcije će biti veća u 80%-tnom etanolu. Prema tome, usporedba N_f vrijednosti ponekad ne daje pravu sliku o reaktivnostima izlazne skupine u dva različita otapala, već one ovise i o odabranim elektrofuzima. Na grafu (Slika 26) se jasno vidi inverzija relativne reaktivnosti difenil-fosfinata u 60%-tnom acetonitrilu i 80%-tnom etanolu.



Slika 26. Graf ovisnosti logaritma konstante brzine solvolize ($\log k$) različito supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfinata o parametru elektrofugalnosti (E_f) u 60%-tnom (60AN40V) acetonitrilu, 60%-tnom (60E40V) i 80%-tnom (80E20V) etanolu

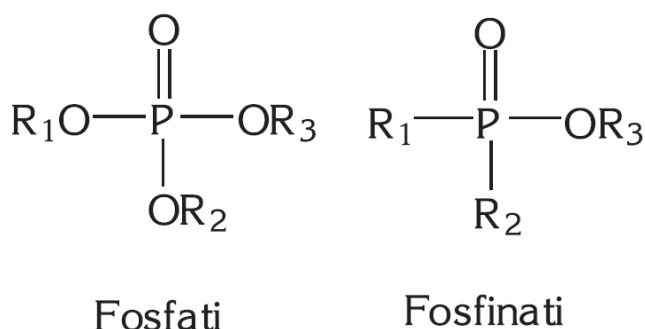
Usporedba dobivenih N_f vrijednosti difenil-fosfinata i postojećih N_f vrijednosti drugih izlaznih skupina ukazuje da je difenil-fosfinat kao izlazna skupina umjereno reaktivan te se smjestio na sredinu ljestvice nukleofugalnosti (Slika 27).

U 60%-tnom acetonitrilu je difenil-fosfinat manje reaktivan nukleofug od, primjerice, bromida za gotovo 5 redova veličine, dok je za tri reda veličine reaktivniji od izopropil-karbonata. N_f vrijednost *p*-cijanofenil-karbonata u 80%-tnom etanolu iznosi 0,24, što je za 0,05 više od dobivene N_f vrijednosti za difenil-fosfinat u istom otapalu - zapravo su reaktivnosti za navedene izlazne skupine gotovo jednake. Međutim, u 60%-tnom etanolu se vrijednosti N_f za DPP i *p*-cijanofenil-karbonat značajnije razlikuju (N_f (DPP) = 0,49; N_f (*p*-cijanofenil-karbonat) = 0,82). To se može objasniti različitim načinima stabilizacije izlaznih skupina.



Slika 27. Ljestvica nukleofugalnosti za 80%-tni etanol

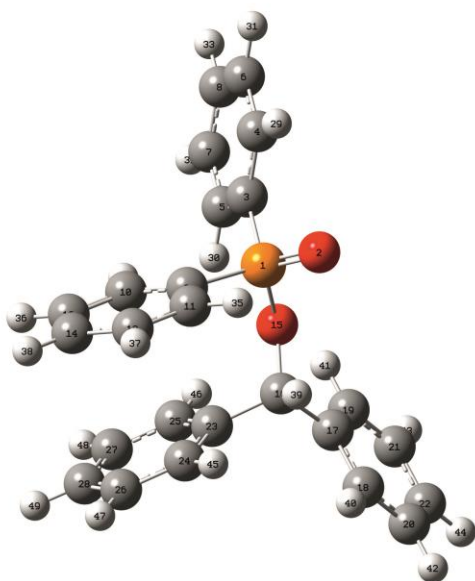
N_f vrijednost difenil-fosfinata ($N_f = 0,19$) je u odnosu na N_f vrijednost difenil-fosfata ($N_f = 3,82$) u 80%-tnom etanolu manja za više od tri reda veličine, što se moglo i očekivati s obzirom da difenil-fosfat ima dva dodatna kisikova atoma preko kojih su povezane fenilne skupine na fosfor (Slika 28) pa na stabilizaciju difenil-fosfatnog iona vjerojatno utječe i negativna hiperkonjugacija pomoću koje se naboj prenosi preko kisikovih atoma na fenilne skupine. Kvantno-mehaničkim računima utvrđeno je da se negativna hiperkonjugacija pojavljuje i kod difenil-fosfinatne izlazne skupine, ali se naboj ne može prenositi na fenilne skupine jer mu nedostaju kisikovi atomi (tj. određene orbitale preko kojih bi se naboj prenio dalje u prsten) pa je stabilizacija aniona manja.



Slika 28. Opće strukture fosfata i fosfinata (preuzeto iz Bosak, 2006.)

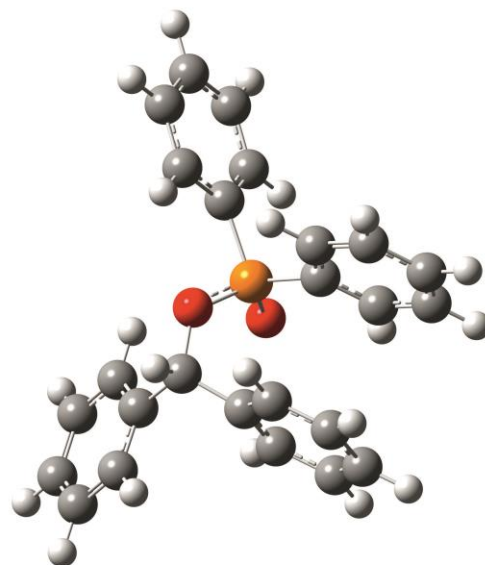
Elektronski efekti stabilizacije, koji se javljaju u solvolitičkom prijelaznom stanju, uz solvatacijske efekte, ključni su čimbenici koji određuju reaktivnost nekog supstrata. Općenito, isti tip delokalizacije negativnog naboja, koji se javlja u slobodnom anionu, stabilizira i prijelazno stanje te na taj način doprinosi reaktivnosti izlazne skupine i supstrata. S ciljem da se utvrde efekti stabilizacije koji se javljaju u slobodnom difenil-fosfinatnom anionu, odnosno u heterolitičkom prijelaznom stanju benzhidrilnog difenil-fosfinata, optimizirane su geometrije konformera supstrata i izlazne skupine. Kvantno-mehanički računi su provedeni programskim paketom Gaussian 16 uz primjenu M06-2X DFT metode (Gaussian 16, 2016). Za optimizaciju geometrije je kao osnovni skup funkcija odabran 6-311+G(3df,2pd) skup, a primijenjen je i SMD model koji uključuje solvatacijske efekte vode kao otapala.

Optimizirane su dvije konformacije supstrata s različitim sadržajem energije te po jedna konformacija slobodnog difenil-fosfinatnog aniona i benzhidrilnog kationa koji nastaju procesom heterolize. Frekvencijskim računom, koji je proveden s istom metodom kao i optimizacija, utvrđeno je da sve optimizirane geometrije predstavljaju minimume na plohi potencijalne energije (PES). Strukture su prikazane na Slici 29, a pripadajuće totalne energije te Gibbsove energije navedene su ispod svake strukture.



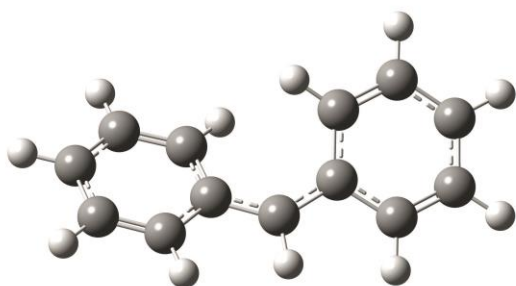
$$E = -1457.1022648 \text{ au}$$

$$\Delta G^\circ = -1456.763160 \text{ au}$$



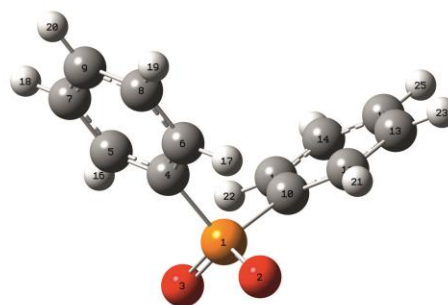
$$E = -1457.0994717 \text{ au}$$

$$\Delta G^\circ = -1456.759267 \text{ au}$$



$$E = -501.7439676 \text{ au}$$

$$\Delta G^\circ = -501.579978 \text{ au}$$



$$E = -955.297757 \text{ au}$$

$$\Delta G^\circ = -955.146966 \text{ au}$$

Slika 29. Optimizirane geometrije konformacija benzhidrilnog difenil-fosfinata te geometrije benzhidrilnog kationa i difenil-fosfinatnog aniona na M06-2X/6-311+G(3df,2pd) razini teorije uz korištenje SMD solvacijskog modela koji imitira vodu kao otapalo. Pripadajuće totalne energije i Gibbsove energije u atomskim jedinicama (atomic units) dane su ispod prikazanih struktura.

Korištenjem spomenute razine teorije, NBO (Natural bond orbital) analizom dalje je ispitana delokalizacija elektronske gustoće u stabilnijoj konformaciji supstrata te u slobodnom difenil-fosfinatnom anionu (NBO, 6.0, 2013). Uz uobičajene orbitalne interakcije u aromatskim prstenovima supstrata (donorsko-akceptorske interakcije između p orbitala, tj.

konjugacija), utvrđene su tri značajne donorsko-akceptorske orbitalne interakcije, koje po definiciji predstavljaju negativnu hiperkonjugaciju, tj. doniranje elektronske gustoće iz p orbitale u protuveznu σ^* orbitalu. Na O2 kisikovom atomu dva su nevezna elektronska para smještena u dvije p orbitale, dok je treći elektronski par smješten u hibridnoj orbitali. Zasebnim trima donorsko-akceptorskim interakcijama između p orbitala na O2 (donori) i protuveznih orbitala $\sigma^*(P1-O15)$, $\sigma^*(P1-C3)$ i $\sigma^*(P1-C9)$ (akceptori), elektronska gustoća se delokalizira s O2 u navedene protuvezne orbitale. Pri tome treba istaknuti da je interakcija sa $\sigma^*(P1-O15)$ u energetskom smislu jača od preostale dvije. Interakcije između π -sustava fenila izlazne skupine i ostatka molekule ne postoje u ovom slučaju.

U slobodnom anionu uočene su istovjetne interakcije negativne hiperkonjugacije između p orbitala na O2 i protuveznih orbitala $\sigma^*(P1-O3)$, $\sigma^*(P1-C4)$, $\sigma^*(P1-C10)$. Također, interakcije istog tipa sada postoje i između dviju donorskih p orbitala drugog kisikovog atoma (O3) i akceptorskih $\sigma^*(P1-O2)$, $\sigma^*(P1-C4)$ i $\sigma^*(P1-C10)$ protuveznih orbitala, pri čemu, kao i u prethodnom slučaju, interakcija O3 s $\sigma^*(P1-O2)$ predstavlja najjaču interakciju. Pojava tih interakcija u slobodnom anionu čini razliku u delokalizaciji elektronske gustoće u odnosu na supstrat. Anionski naboj je, dakle, delokaliziran između dva kisikova atoma i područja veza atoma fosfora s fenilnim skupinama efektom negativne hiperkonjugacije. Međutim, anionski naboj se ne prenosi dalje u aromatske prstenove jer za to ne postoje odgovarajuće orbitale za prijenos elektronske gustoće. Može se zaključiti da fenili utječu na delokalizaciju anionskog naboja samo induktivnim (polarnim) efektom, dok je naboj zapravo uglavnom delokaliziran između dva kisikova atoma i fosfora.

5. ZAKLJUČCI

Reakcijom srebrove soli difenil-fosfinata i odgovarajuće supstituiranih benzhidrilnih bromida u suhom acetonitrilu sintetizirani su različito supstituirani benzhidrilni difenil-fosfinati (4-flourbenzhidril DPP, 4-metilbenzhidril DPP, 4,4'-dimetilbenzhidril DPP i 4-metoksibenzenhidril DPP).

U 60%-tnom etanolu, 80%-tnom etanolu i 60%-tnom acetonitrilu su im konduktometrijski izmjerene konstante brzine solvolize. Dobivene konstante brzine solvolize korelirane su s E_f vrijednostima korištenih elektrofuga te s obzirom da su koeficijenti determinacije svih pravaca R^2 u rasponu vrijednosti od 0,994 do 0,999, korelacija $\log k/E_f$ je zadovoljavajuća te su rezultati dovoljno precizni.

Izračunate vrijednosti parametara nukleofugalnosti za difenil-fosfinat iznose $N_f = 0,49$, $s_f = 0,89$ u 60%-tnom etanolu, $N_f = 0,19$, $s_f = 0,93$ u 80%-tnom etanolu te $N_f = 0,08$, $s_f = 0,86$ u 60%-tnom acetonitrilu. Ako se usporede s poznatim N_f vrijednostima drugih izlaznih skupina, može se zaključiti da difenil-fosfinat pokazuje umjerenu reaktivnost. Primjerice, u 80%-tnom etanolu je manje reaktivan od bromida za četiri reda veličine, a reaktivniji od *tert*-butil-karbonata za tri reda veličine.

Rezultati eksperimenta pokazuju kako se mijenja brzina reakcije i N_f vrijednost s obzirom na polarnost otapala. Povećanjem udjela vode u otopini etanola, povećava se brzina reakcije solvolize pa tako i N_f vrijednost, dok se s_f vrijednost neznatno promijenila. Vrlo je bitna i priroda otapala, pa iako je acetonitril polarnije otapalo od etanola, reaktivnost je u pravilu veća u otopinama etanola s istim udjelom vode jer je acetonitril aprotično otapalo (u 60%-tnom etanolu izračunata N_f vrijednost difenil-fosfinata iznosi 0,49, a u 60%-tnom acetonitrilu 0,08). Također, zbog različitih vrijednosti s_f parametra u 60%-tnom acetonitrilu i 80%-tnom etanolu pojavljuje se inverzija relativne reaktivnosti koja ovisi o elektrofugalnosti različito supstituiranog benzhidrilnog kationa.

Usporedbom N_f parametra difenil-fosfinata i difenil-fosfata u odgovarajućim otapalima može se zaključiti da je difenil-fosfat reaktivniji od difenil-fosfinata, kao što smo i predvidjeli na početku eksperimentalnog rada, no sada smo utvrdili da je razlika u reaktivnosti između njih veća od tri reda veličine (N_f difenil-fosfata iznosi 3,82 u 80%-tnom etanolu i 4,38 u 60%-tnom etanolu te 3,77 u 60%-tnom acetonitrilu). Razlog vjerojatno leži u dodatnoj stabilizaciji difenil-fosfatnog aniona negativnom hiperkonjugacijom pri čemu se naboj s

kisikovih atoma fenoksida prenosi dalje u prstenove što pridonosi stabilizaciji aniona, dok kod difenil-fosfinata, zbog nedostatka kisikovih atoma, naboj ne prelazi na prstenove, nego oni samo induktivnim efektom utječu na stabilnost, no to je predmet daljnjih istraživanja.

6. LITERATURA

Bentley TW, Llewellyn G. Yx Scales of Solvent Ionizing Power. *Prog Phys Org Chem*, 1990, 17, 121-158.

Bentley TW. Additivity Rules Using Similarity Models for Chemical Reactivity: Calculation and Interpretation of Electrofugality and Nucleofugality. *Chem Eur J*, 2006, 12, 6514-6520.

Bosak A. Enzymatic reactions with organophosphorus compounds. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2006, 57, 445-457.

Calcium phosphinate as a source of calcium added for nutritional purposes to food supplements. *The EFSA Journal*, 2009, 1054, 1-11.

Clayden J, Greeves N, Warren SG. Organic Chemistry. Oxford university press, Oxford, 2012, str. 328-359.

Dastan T, Kocyigit UM, Dastan SD, Kilickaya PC, Taslimi P, Cevik O, Koparir M, Orek C, Gulçin T, Cetin A. Investigation of acetylcholinesterase and mammalian DNA topoisomerases, carbonic anhydrase inhibition profiles, and cytotoxic activity of novel bis(α -aminoalkyl)phosphinic acid derivatives against human breast cancer. *J BiochemMol Toxicol*, 2017, 31, e21971.

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

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

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

Denegri B, Matić M, Kronja O. A DFT-based model for calculating solvolytic reactivity. The nucleofugality of aliphatic carboxylates in terms of N_f parameters. *Org Biomol Chem*, 2014, 12, 5698-5790.

Denegri B, Matić M, Kronja O. Impact of Electronic Effects on the Nucleofugality of Leaving Groups. *Synthesis*, 2017, 49, 3422-3432.

Denegri B, Matic M, Kronja O. The Role of Negative Hyperconjugation in Decomposition of Bicarbonate and Organic Carbonate Anions. *ChemistrySelect*, 2016, 1, 5250-5259.

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*, 2006b, 12, 1657-1666.

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

Douglas KT, Williams A. Nucleophilic versus General Base Catalysis in Phosphyl Group Transfer: Application to α -Chymotrypsin Action. *J Chem Soc, Perkin Trans 2*, 1976, 515-521.

Gaussian 16, Revision A.03, Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Petersson GA, Nakatsuji H, Li X, Caricato M, Marenich AV, Bloino J, Janesko BG, Gomperts R, Mennucci B, Hratchian HP, Ortiz JV, Izmaylov AF, Sonnenberg JL, Williams-Young D, Ding F, Lipparini F, Egidi F, Goings J, Peng B, Petrone A, Henderson T, Ranasinghe D, Zakrzewski VG, Gao J, Rega N, Zheng G, Liang W, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Throssell K, Montgomery Jr. JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark MJ, Heyd JJ, Brothers EN, Kudin KN, Staroverov VN, Keith TA, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell AP, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Millam JM, Klene M, Adamo C, Cammi R, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Farkas O, Foresman JB, Fox DJ. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

Grobelny D, Wondrak EM, Galardy RE, Oroszlan S. Selective phosphinate transition-state analogue inhibitors of the protease of human immunodeficiency virus. *Biochem Biophys Res*, 1980, 196, 1111-1116.

Grunwald E, Winstein S. The Correlation of Solvolysis Rates. *J Am Chem Soc*, 1948, 70, 846-854.

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

Hazel JP, Collin RL. The Crystal Structure of Silver Diethyl Phosphate, $\text{AgPO}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$. *Acta Cryst*, 1972, B28, 2951-2957.

Jaramillo P, Domingo LR, Perez P. Towards an intrinsic nucleofugality scale: The leaving group (LG) ability in CH_3LG model system. *Chem Phys Lett*, 2006, 420, 95-99.

Joly JM, Brown TM. Metabolism of Aspirin and Procaine in Mice Pretreated with 0-4-Nitrophenyl Methyl(phenyl)phosphinate or 0-4-Nitrophenyl Diphenylphosphinate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1986, 84, 523-532.

Jurić S, Denegri B, Kronja O. Leaving Group Property of Dimethyl Sulfide. *J Org Chem*, 2010, 75, 3851-3854.

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

Klein RD. *Organic Chemistry*, Wiley, New York, 2012, str. 305-307.

Kolovos M, Froussios C. O-diphenylmethylation of alcohols and carboxylic acids using diphenylmethyl diphenyl phosphate as alkylating agent. *Tetrahedron Letters*, 1984, 25 (35), 3909-3912.

Leonard MS, Joullié MM. Pentafluorophenyl Diphenylphosphinate (FDPP). *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2002.

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

Matić M, Denegri B, Kronja O. Method for Estimating $\text{S}_{\text{N}}1$ Rate Constants: Solvolytic Reactivity of Benzoates. *J Org Chem*, 2012, 77, 8986-8998.

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

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

Matić M, Denegri B. A DFT/PCM-based methodology for predicting solvolytic reactivities of organic carbonates. *Org Biomol Chem*, 2018, 16, 4665-4674.

- Matić M, Jurić S, Denegri B, Kronja O. Effect of the Leaving Group and Solvent Combination on the LFER Reaction Constants. *Int J Mol Sci*, 2012, 13, 2012-2024.
- Matić M, Katić M, Denegri B, Kronja O. Solvolytic Behavior of Aryl and Alkyl Carbonates. Impact of the Intrinsic Barrier on Relative Reactivities of Leaving Groups. *J Org Chem*, 2017, 82, 7820-7831.
- Mayr H, Bug T, Gotta MF, Hering N, Irrgang B, Janker B, Kempf B, Loos R, Ofial AR, Remennikov G. Reference scales for the characterization of cationic electrophiles and neutral nucleophiles. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 9500-9512.
- Mayr H, Kempf B, Ofial AR. π -Nucleophilicity in carbon-carbon bond-forming reactions. *Acc Chem Res*, 2003, 36, 66-77.
- 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.
- Montchamp J. Phosphinate Chemistry in the 21st Century: A Viable Alternative to the Use of Phosphorus Trichloride in Organophosphorus Synthesis. *Acc Chem Res*, 2014, 47(1), 77-87.
- NBO 6.0. Glendening ED, Badenhoop JK, Reed AE, Carpenter JE, Bohmann JA, Morales CM, Landis CR, Weinhold F. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2013.
- Nolte C, Ammer J, Mayr H. Nucleofugality and Nucleophilicity of Fluoride in Protic Solvents. *J Org Chem*, 2012, 77, 3325-3335.
- Nolte C, Ammer J, Mayr H. Nucleofugality and Nucleophilicity of Fluoride in Protic Solvents. *J Org Chem*, 2012, 77, 3325-3335.
- Noyce DS, Virgilio JA. The Synthesis and Solvolysis of 1-Phenylethyl Disubstituted Phosphinates. *J Org Chem*, 1972, 37 (12), 2643-2647.
- Pine SH. *Organska kemija*, Zagreb, Školska knjiga, 1994, str. 316-342.
- Posternak T. Synthesis of α - and β -glucose-1,6-diphosphate. *J Biol Chem*, 1949, 118, 1269-1278.

- Scanlon J, Collin RL. Crystallographic data on some diester phosphate compounds. *Acta Cryst*, 1954, 7, 781-782.
- Schmitt E. Phosphorus-based flame retardants for thermoplastics. *Plastics, Addit Compd*, 2007, 9, 26-30.
- Shi F, Hao Z, Liang Y, Liu J, Liu J. Sorption and transport of aluminum dialkyl phosphinate flame retardants and their hydrolysates in soils. *Environ Pollut*, 246, 1-10.
- Streidl N, Denegri B, Kronja O, Mayr H. A Practical Guide for Estimating Rates of Heterolysis Reactions. *Acc Chem Res*, 2010, 43, 1537-1549.
- Svara Y, Weferling N, Hofmann T. Phosphorous Compounds, Organic. U: Ullman's Encyclopedia of industrial chemistry, Wiley, New York, 2006, str. 19-29.
- Tanner ME, Vaganay S, van Heijenoort J, Blanot D. Phosphinate Inhibitors of the D-Glutamic Acid-Adding Enzyme of Peptidoglycan Biosynthesis. *J Org Chem*, 1996, 61, 1756-1760.
- Wade LG ml. Organska kemija, Zagreb, Školska knjiga, 2017, str. 215-254.
- Weil ED, Levchik SV. Polystyrenes and Thermoplastic Styrene Copolymers. U: Flame Retardants for Plastics and Textiles. Hanser Publications, Cincinnati, Ohio, 2009, str. 35-53.
- Wellens S, Thijs B, Möller C, Binnemans K. Separation of cobalt and nickel by solvent extraction with two mutually immiscible ionic liquids. *Phys Chem Chem Phys*, 2013, 15, 9663-9669.
- Yudelevich VI, Sokolov LB, Ionin BI. Phosphinates ("Hypophosphites") and Their Reactivity. *Uspekhi Khimii*, 1980, 49, 92-117.

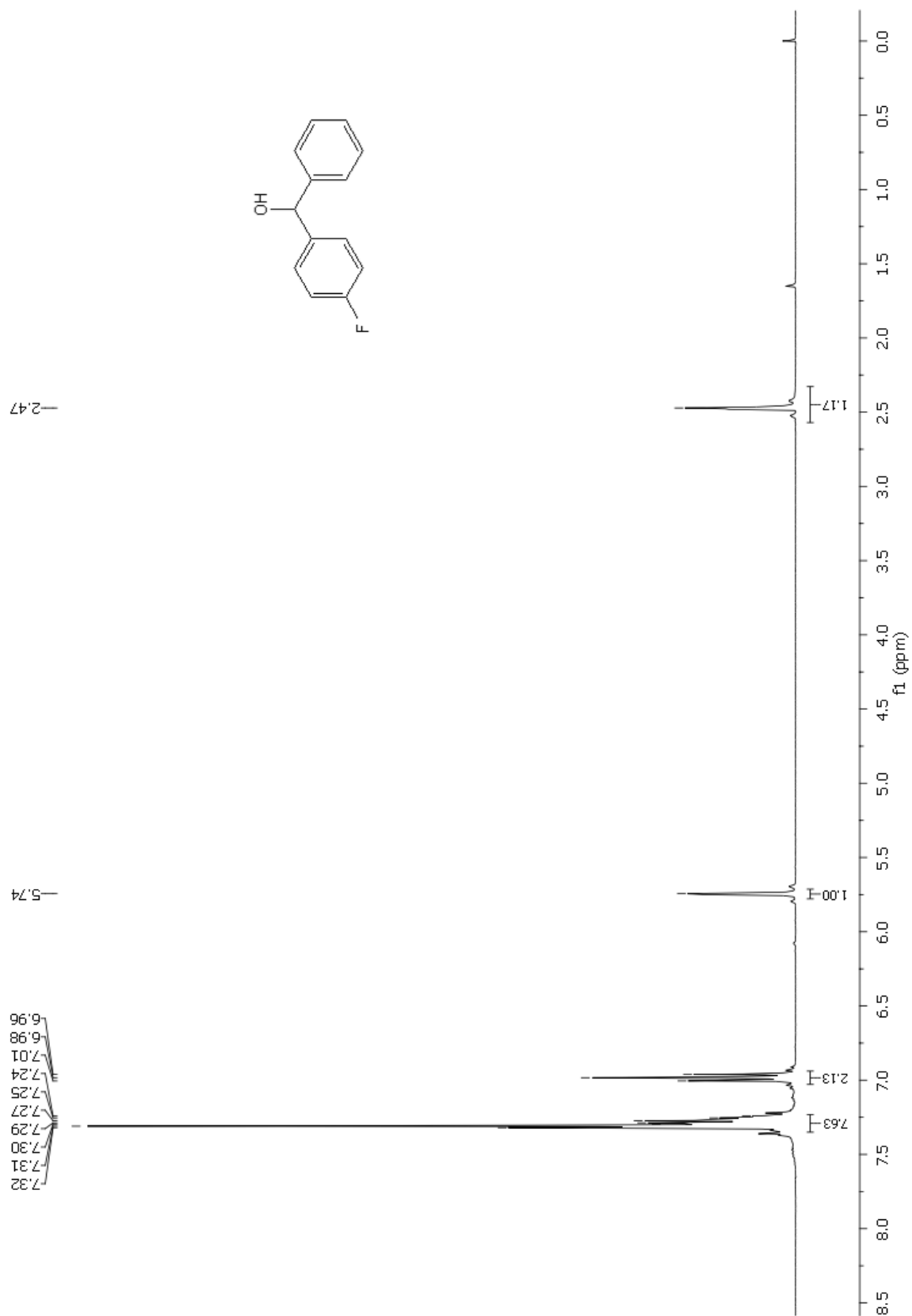
7. SAŽETAK / SUMMARY

Spojevi 4-fluorbenzohidril-difenil-fosfinat, 4-metilbenzohidril-difenil-fosfinat, 4, 4'-dimetilbenzohidril-difenil-fosfinat i 4-metoksibenzohidril-difenil-fosfinat sintetizirani su reakcijom odgovarajućeg benzohidrilnog bromida sa srebrovom soli difenil-fosfinata u acetonitrilu uz vrlo visoko iskorištenje (iznad 90%). Konduktimetrijskom metodom su određene konstante brzine solvolize sintetiziranih spojeva u 60%-tnoj vodenoj otopini acetonitrila te 60%-tnoj i 80%-tnoj vodenoj otopini etanola. U navedenim otapalima u prvom stupnju razgradnje spojeva nastaju različito supstituirani benzohidrilni kation, odnosno elektrofug i difenil-fosfinatna izlazna skupina, odnosno nukleofug. Izmjerene vrijednosti logaritama konstanti brzine solvolize, $\log k$ korelirane su s E_f vrijednostima korištenih referentnih elektrofuga te su dobiveni pravci ovisnosti $\log k/E_f$ visokog stupnja korelacije ($R^2 > 0,994$) koje opisuje LFER (linear free energy relationship) jednačba: $\log k = s_f (E_f + N_f)$. Iz korelacijskih dijagrama $\log k/E_f$ određeni su parametri nukleofugalnosti N_f i s_f za difenil-fosfinatnu izlaznu skupinu: u 60%-tnom acetonitrilu $N_f/s_f = 0,08/0,86$; u 60%-tnom etanolu $N_f/s_f = 0,49/0,89$; u 80%-tnom etanolu $N_f/s_f = 0,19/0,93$. Ako se uzmu u obzir postojeće prethodno određene N_f vrijednosti drugih nukleofuga u različitim otapalima, difenil-fosfinatna skupina spada u skupinu umjereno reaktivnih izlaznih skupina. U skladu s očekivanjima, heterolitička reakcija je brža u otapalu s većim udjelom vode (60%-tni etanol u odnosu na 80%-tni). Budući da je acetonitril aprotično otapalo, u etanolnim vodnim otopinama su određene veće N_f vrijednosti difenil-fosfinatne skupine. Uslijed različitih nagiba pravaca (s_f) $\log k/E_f$ u 60%-tnom acetonitrilu i 80%-tnom etanolu, dolazi do njihove konvergencije, tj. inverzije relativne reaktivnosti. NBO (Natural bond orbital) analizom je ispitana delokalizacija elektronske gustoće stabilne konformacije supstrata i izlazne skupine te je ustanovljeno da na stabilnost izlazne skupine tijekom solvolitičkog prijelaznog stanja utječe negativna hiperkonjugacija u kojoj sudjeluju fosfor i dva kisikova atoma vezana za fosfor.

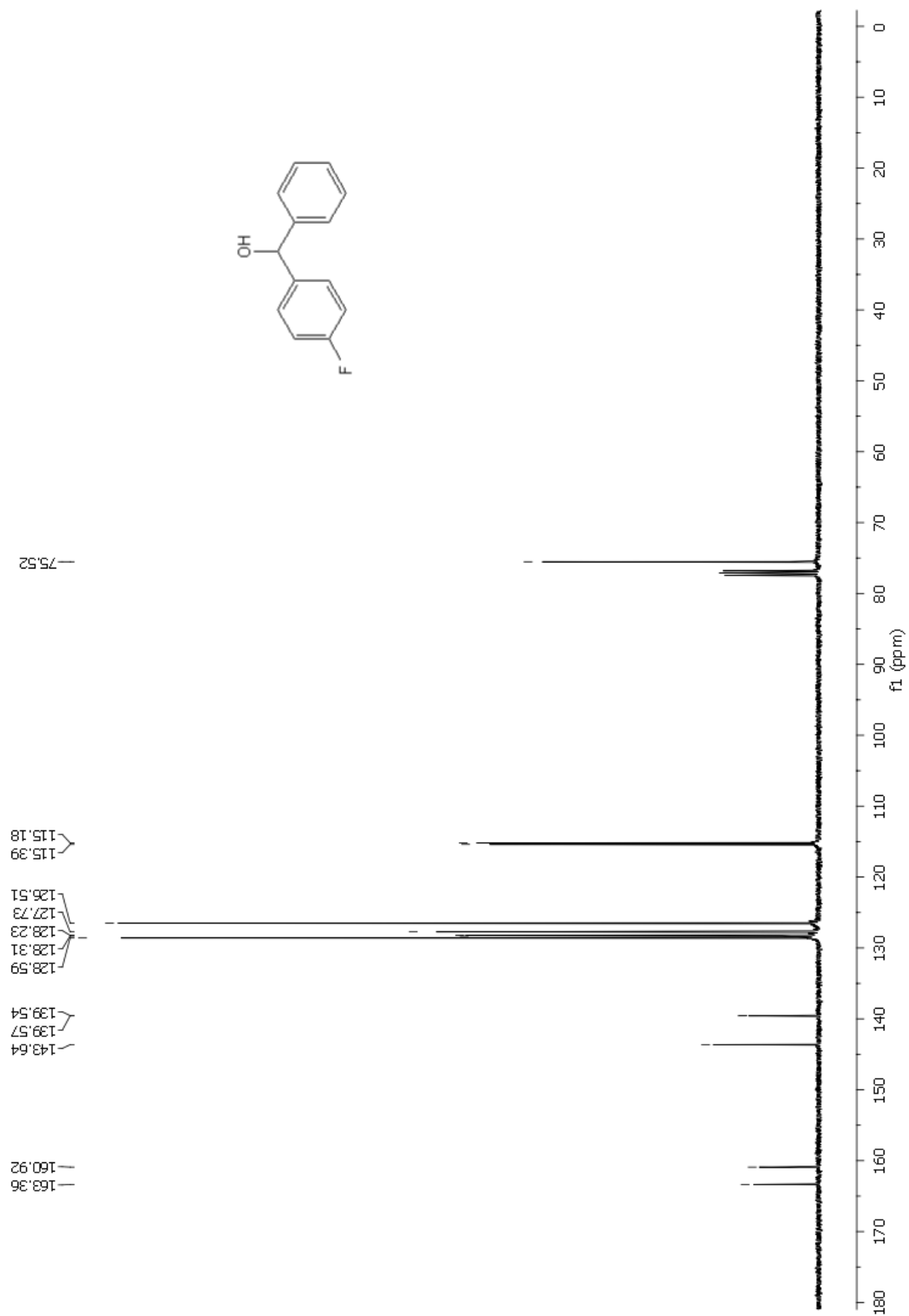
The following compounds were synthesized: 4-fluorobenzhydryl diphenylphosphinate, 4-methylbenzhydryl diphenylphosphinate, 4,4'-dimethylbenzhydryl diphenylphosphinate, 4-methoxybenzhydryl diphenylphosphinate from the corresponding benzhydryl bromide and silver diphenylphosphinate in acetonitrile giving very high yields (above 90%). Synthesized compounds were subjected to solvolysis in 60% aq. acetonitrile, 60% aq. ethanol and 80% aq. ethanol. In mentioned solvents, in the first stage of the degradation of the compounds, X, Y-substituted benzhydryl cation, i.e. electrofuge and diphenylphosphinate leaving group, i.e. nucleofuge are formed. The measured values of the logarithms of the rate constants of solvolysis, $\log k$ are correlated with E_f parameters of the used reference electrofuge and plots $\log k$ vs E_f of the high degree of correlation ($R^2 > 0,994$) were constructed. Using correlation diagrams and LFER (linear free energy relationship) equation $\log k_{25^\circ\text{C}} = s_f (N_f + E_f)$, nucleofuge-specific parameters N_f and s_f for diphenylphosphinate leaving group were obtained: in 60% aq. acetonitrile $N_f/s_f = 0,08/0,86$; in 60% aq. ethanol $N_f/s_f = 0,49/0,89$; in 80% aq. ethanol $N_f/s_f = 0,19/0,93$. If the nucleofuge – specific parameters of other leaving groups are taken into account, diphenylphosphinate belongs to the group of intermediate strong nucleofuges. As expected, heterolytic reaction is faster in solvent with higher amount of water (60% aq. ethanol vs. 80% aq. ethanol). Since acetonitrile is an aprotic solvent, in aqueous solutions of ethanol were determined higher N_f values of diphenylphosphinate. Due to different slopes of correlation $\log k/E_f$ in 60% aq. acetonitrile and 80% aq. ethanol, convergence appears, i.e. inversion of relative reactivity. Delocalisation of the electron density of stable substrate conformation and leaving group was examined by NBO (natural bond orbital) analysis. It has been found that the stability of the leaving group during the solvolytic transition state is influenced by the negative hyperconjugation in which phosphorus and two oxygen atoms bound to phosphorus are involved.

8. PRILOZI

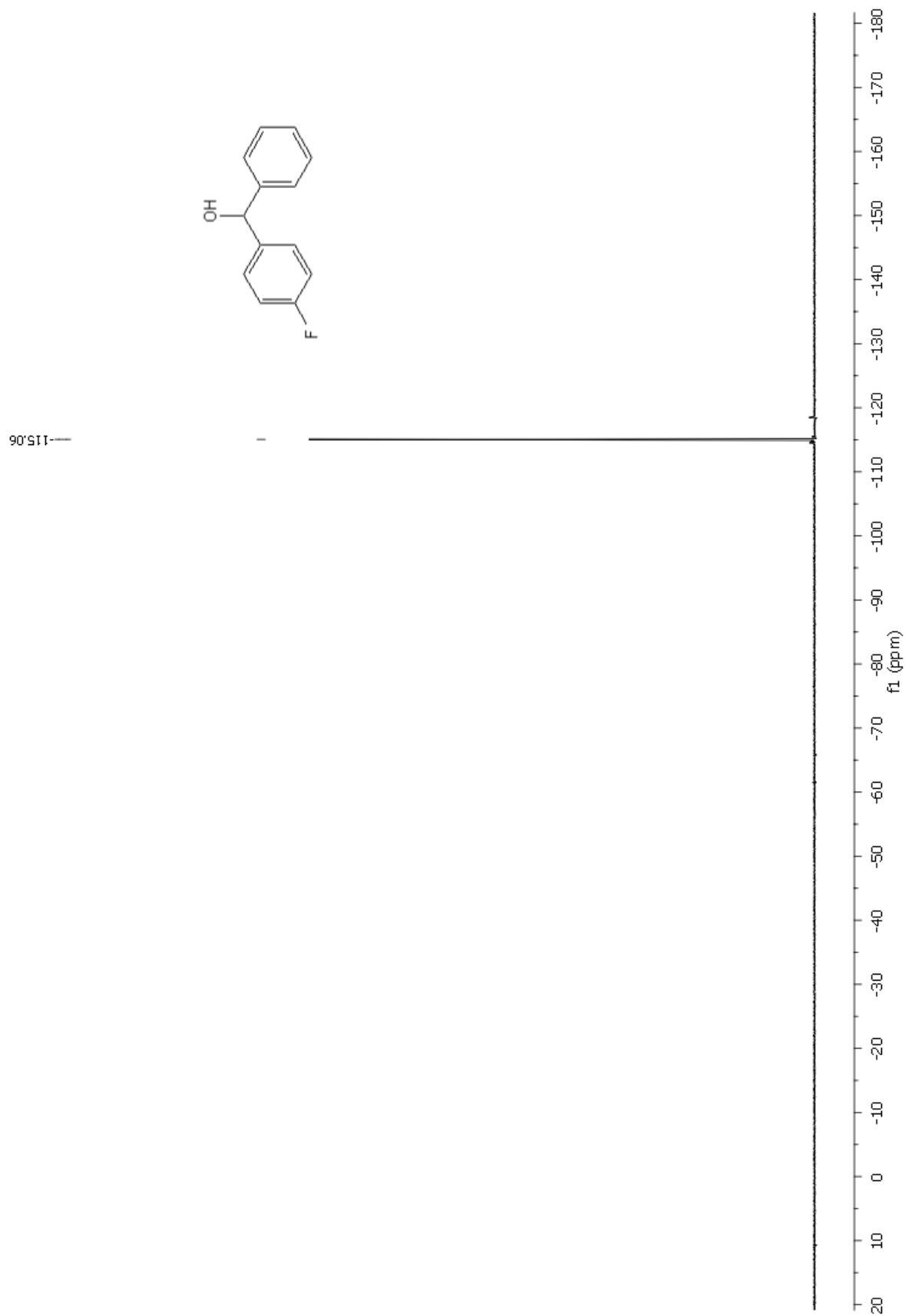
8.1. ^1H NMR spektar 4-fluorbenzhidrola



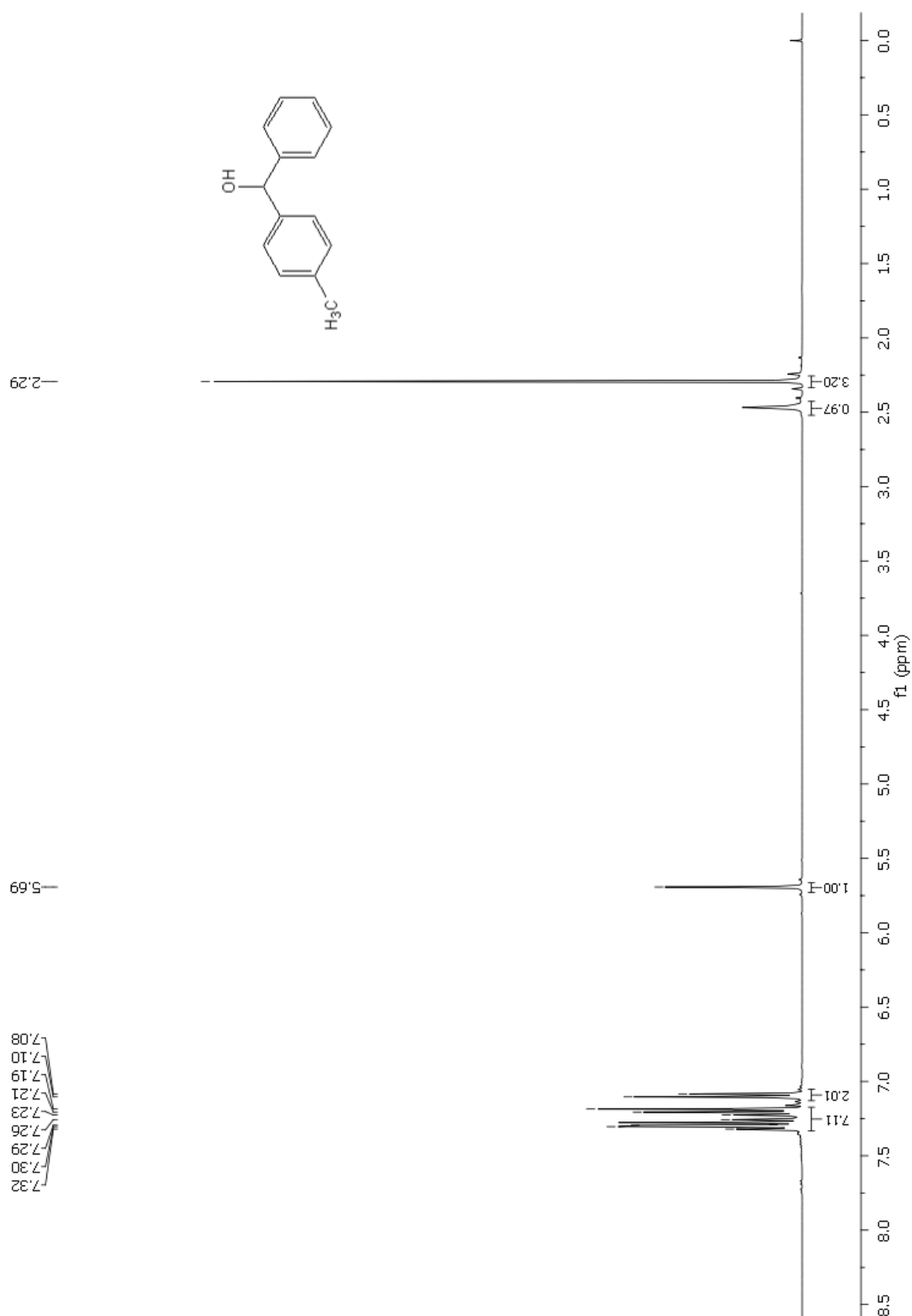
8.2. ^{13}C NMR 4-flourbenzhidrola



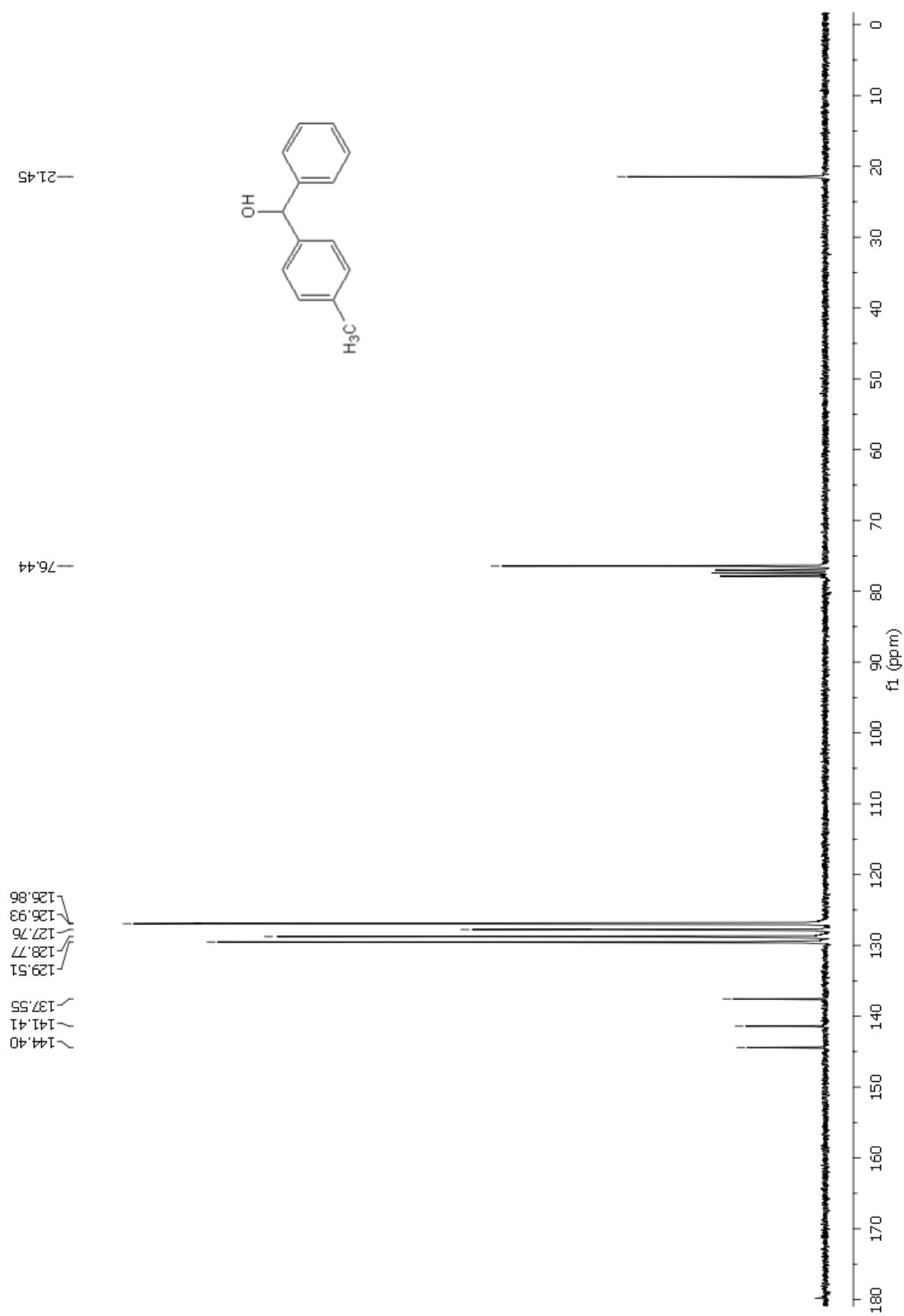
8.3. ^{19}F NMR 4-fluorbenzhidrola



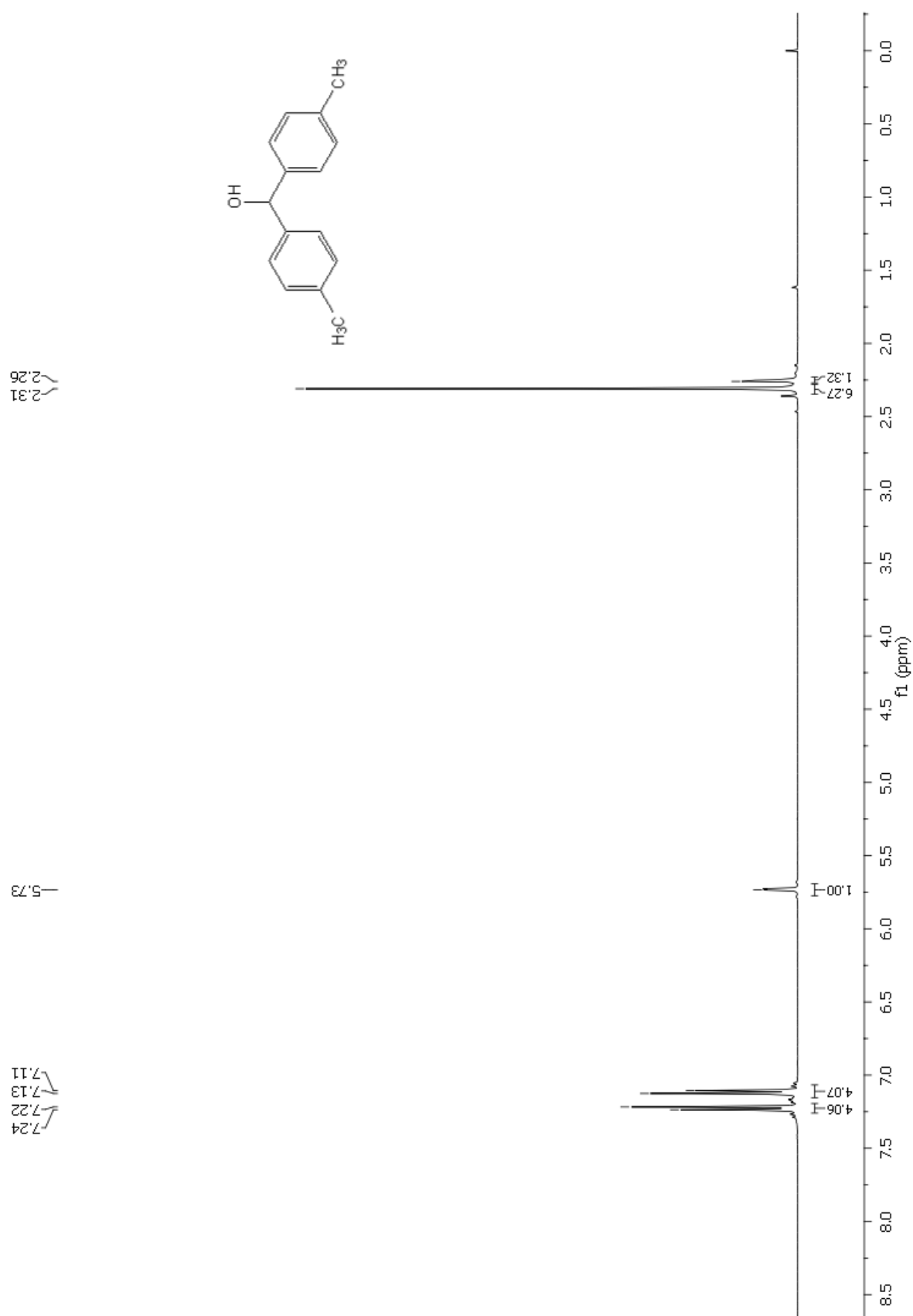
8.4. ^1H NMR 4-metilbenzhidrola



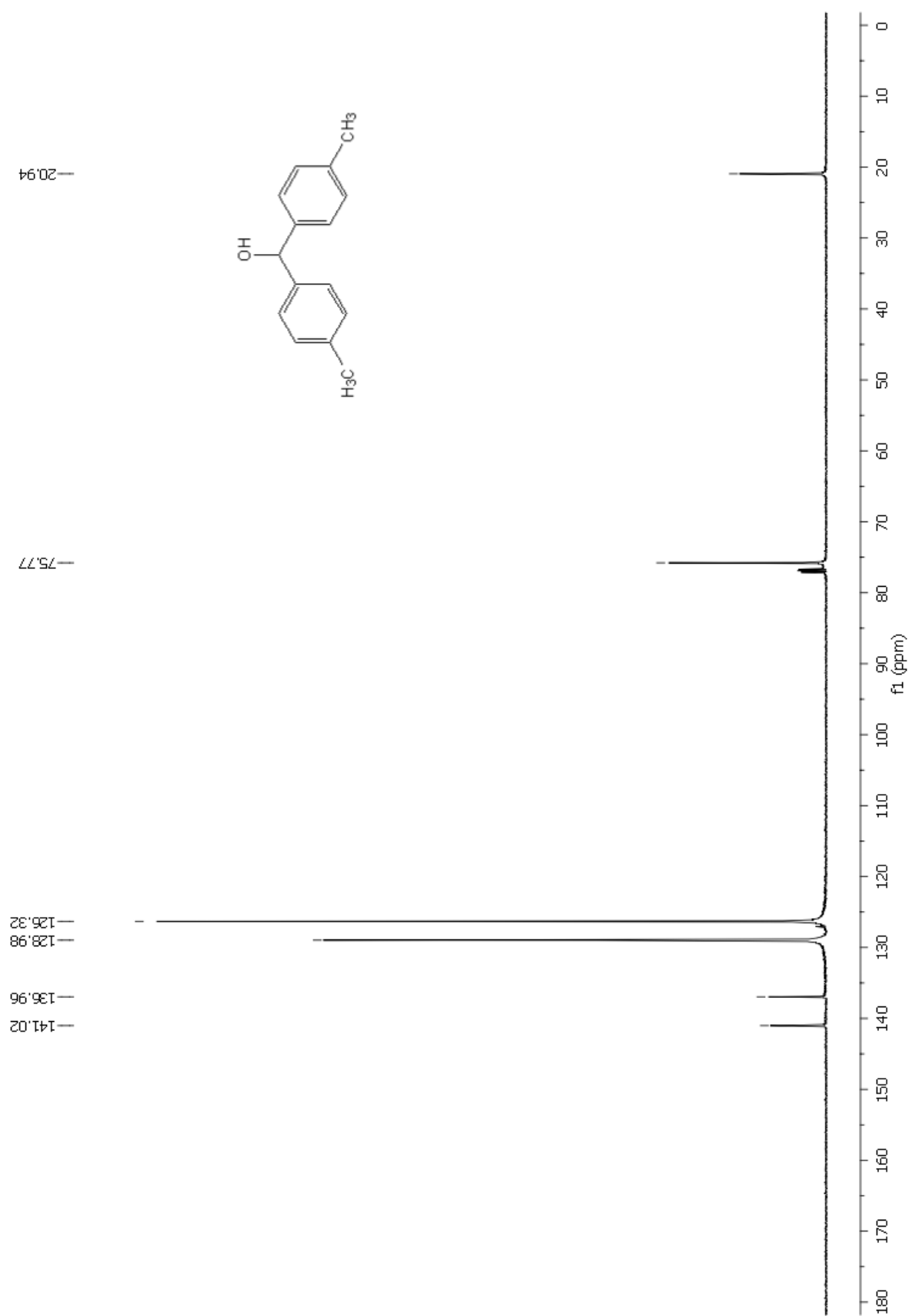
8.5. ^{13}C NMR 4-metilbenzhidrola



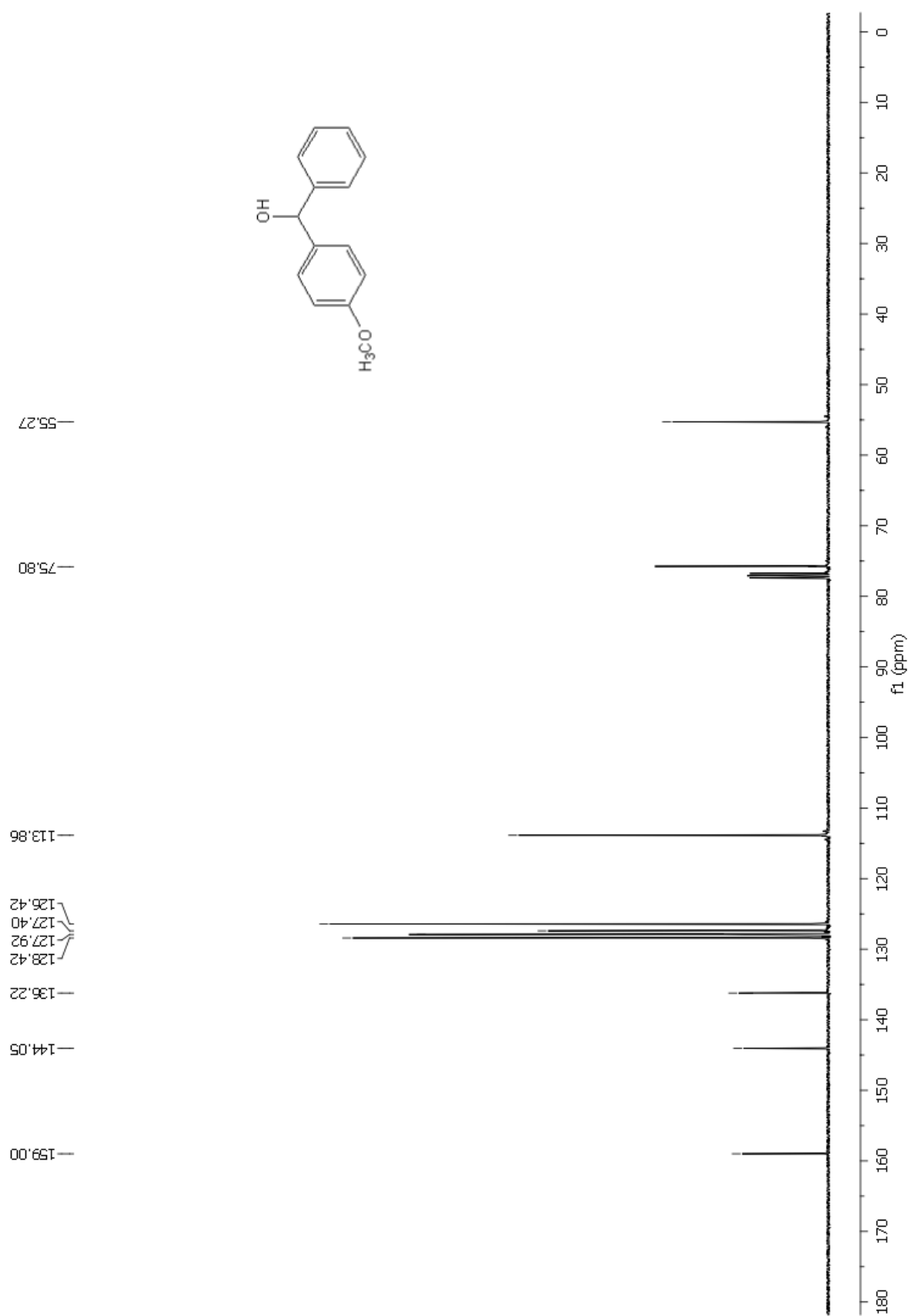
8.6. ^1H NMR 4,4'-dimetilbenzhidrola



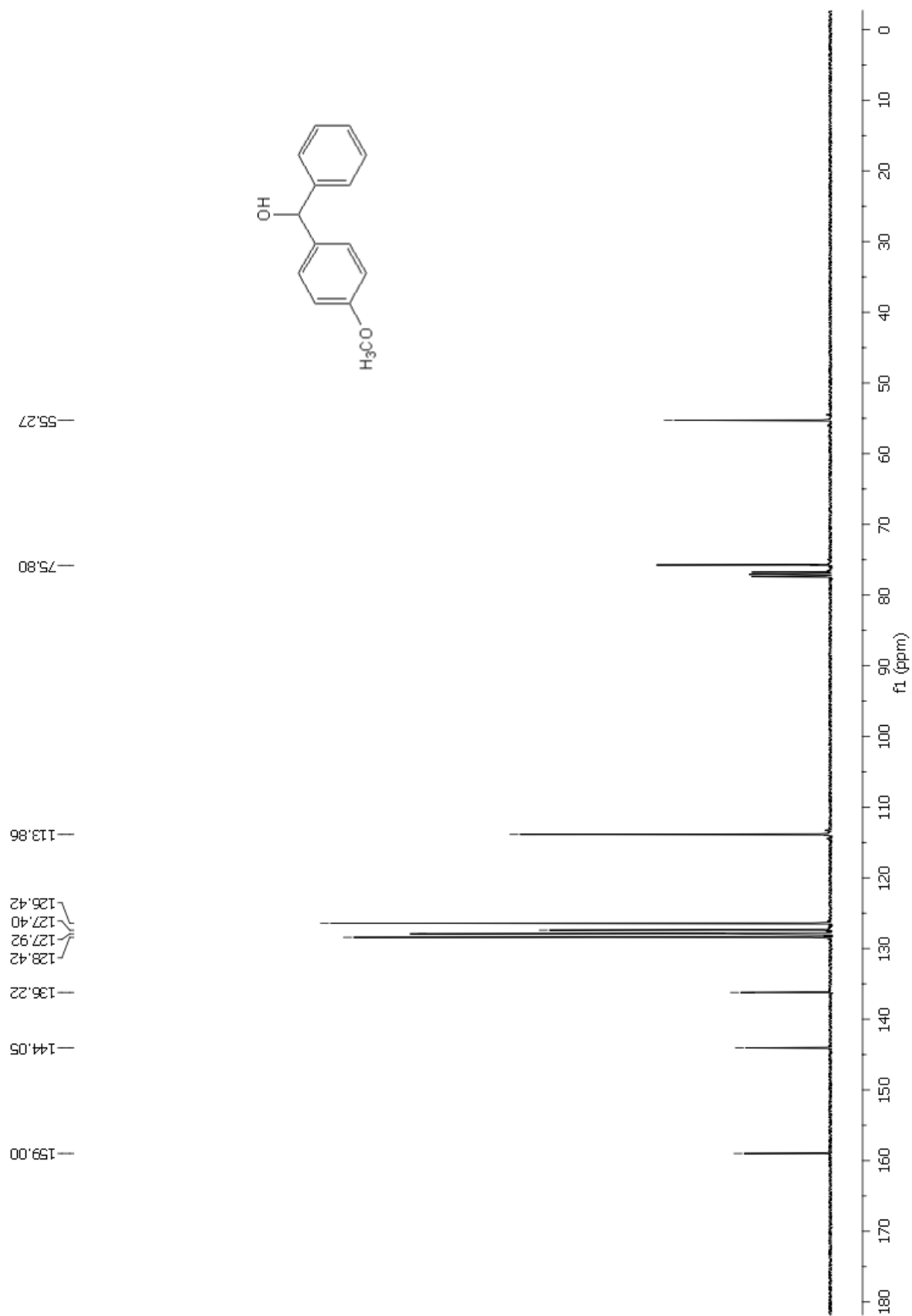
8.7. ^{13}C NMR 4,4'-dimetilbenzhidrola



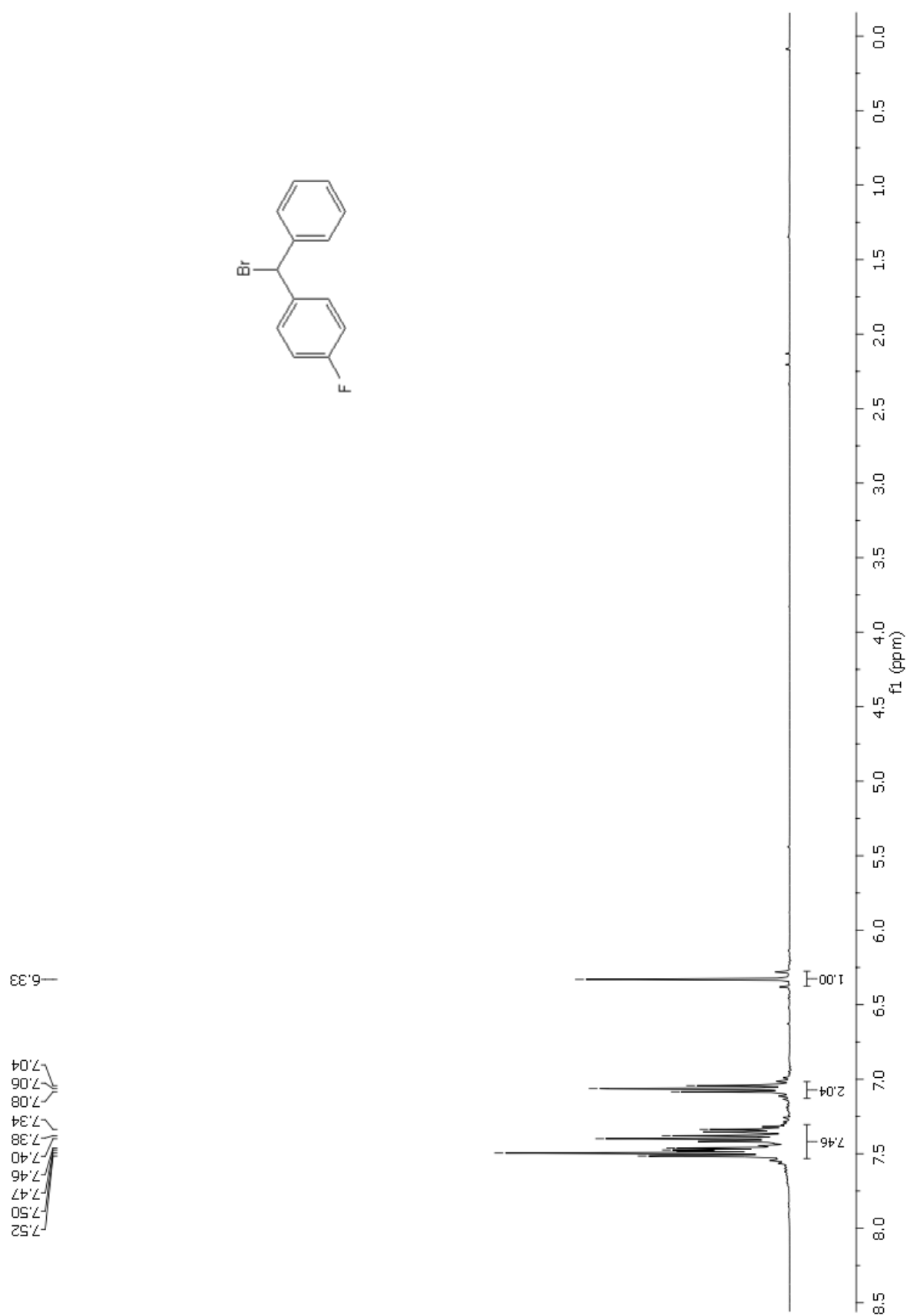
8.9. ^1H NMR 4-metoksibenzhidrola



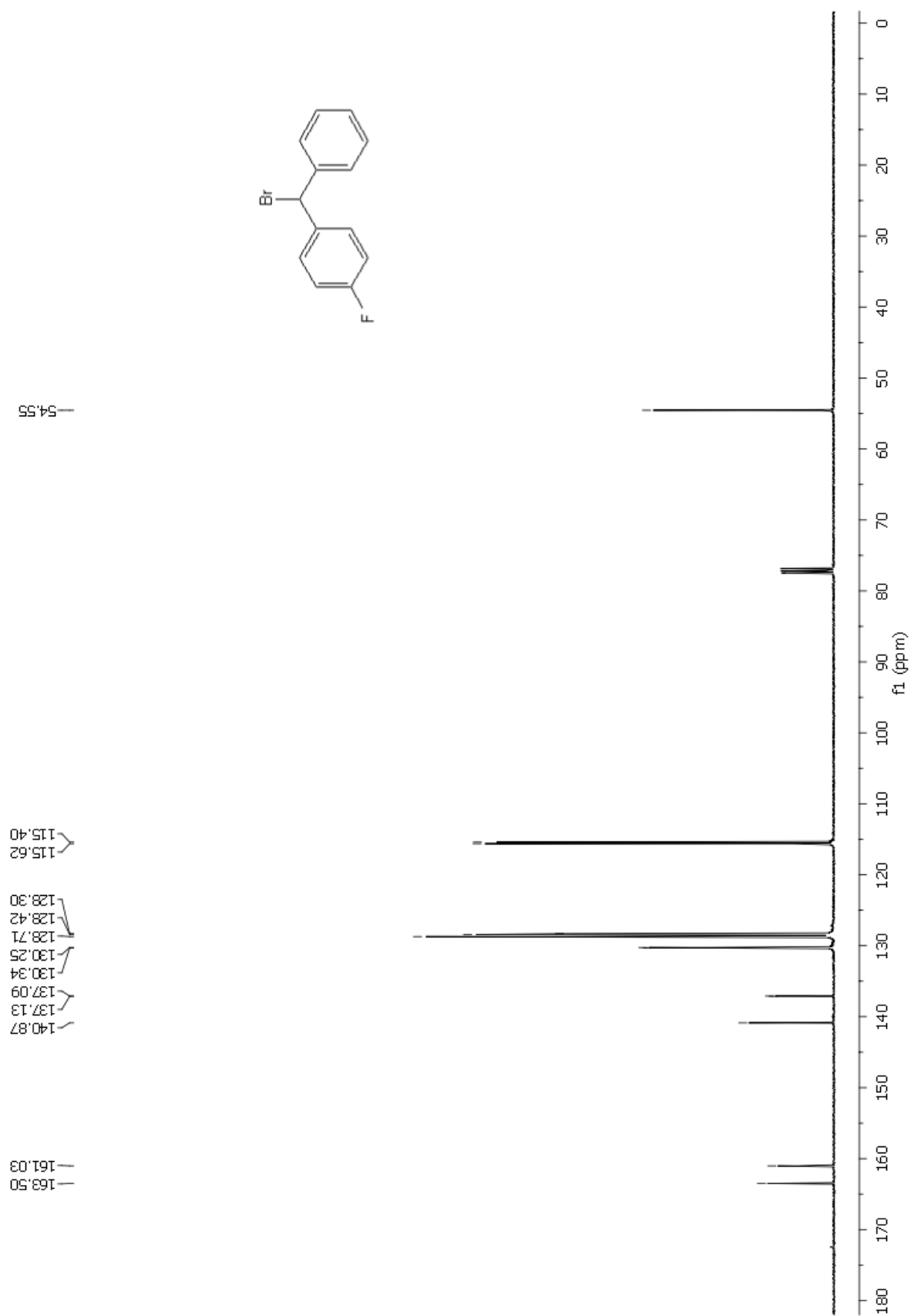
8.9. ^{13}C NMR 4-metoksibenzhidrola



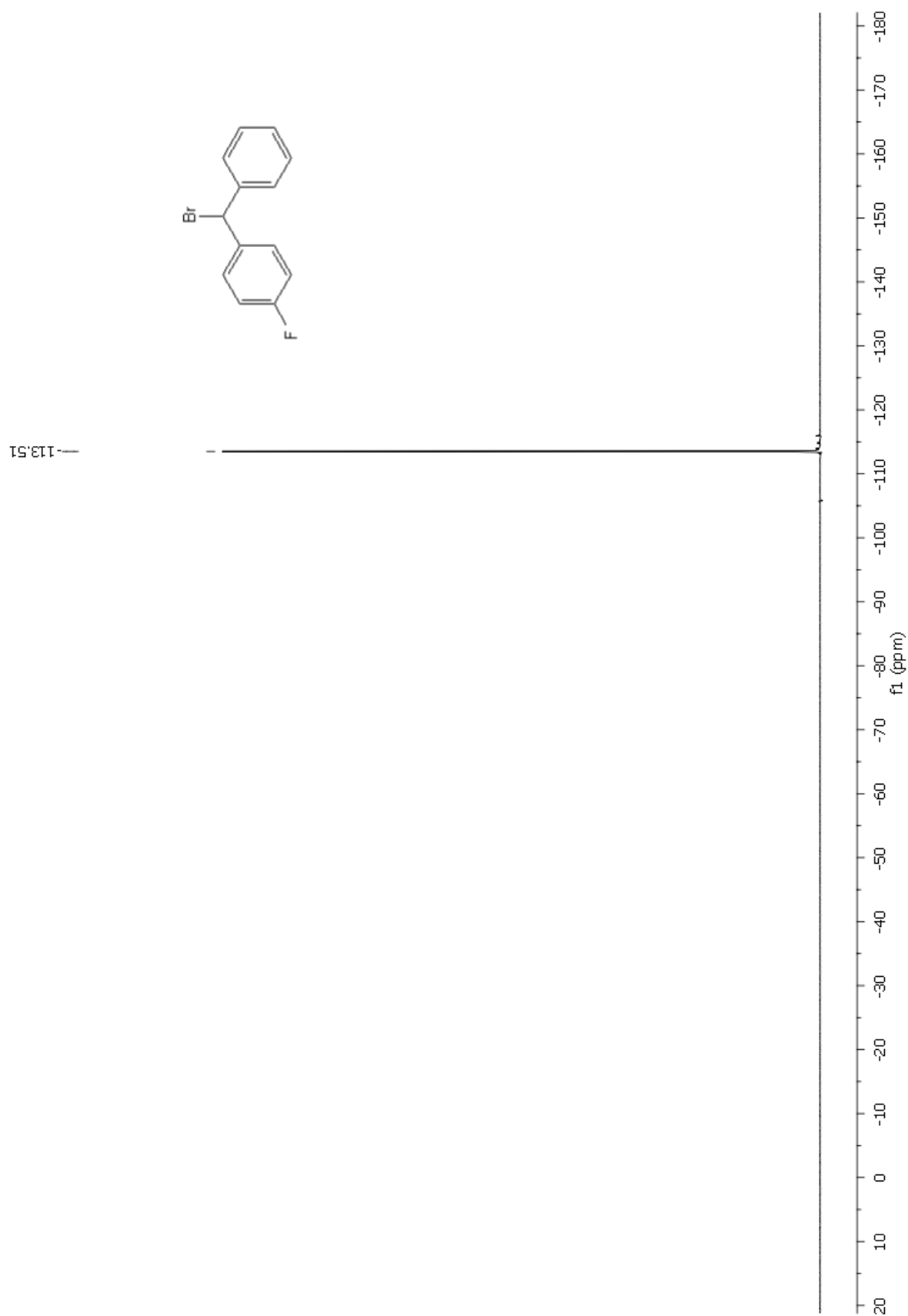
8.10. ^1H NMR 4-fluorbenzhydriinog bromida



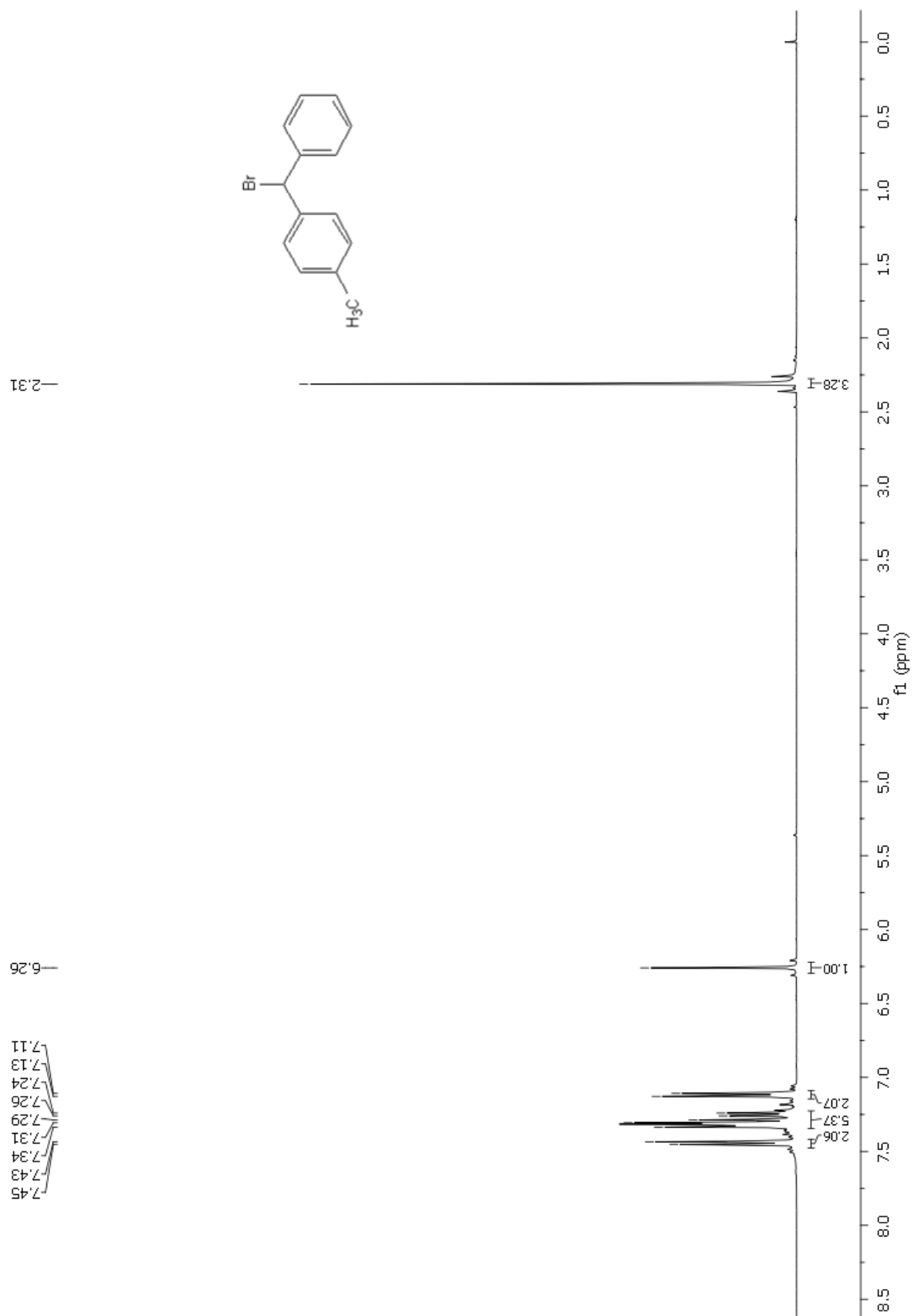
8.11. ^{13}C NMR 4-flourbenzhidrilnog bromida



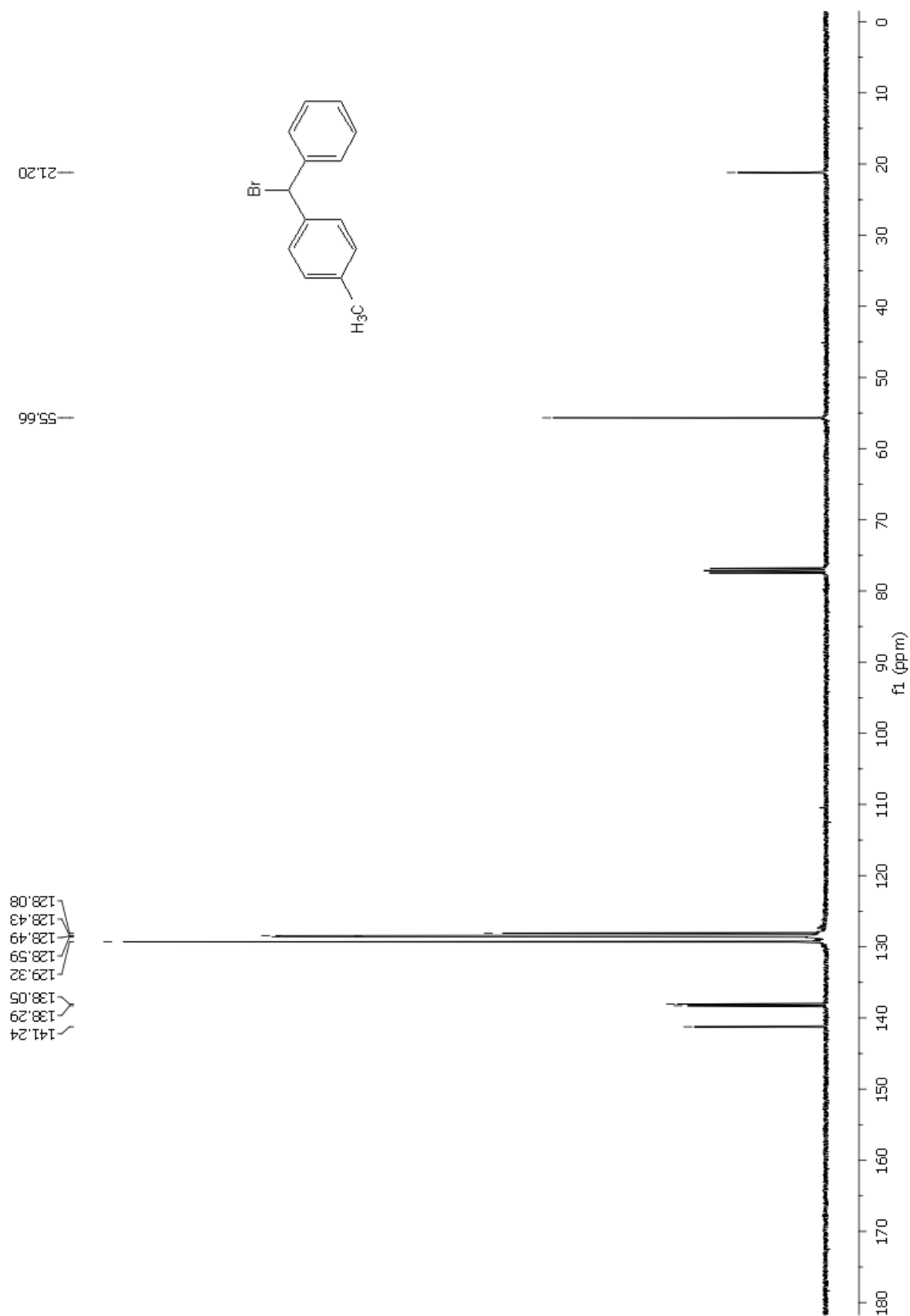
8.12. ^{19}F NMR 4-flourbenzhydriľnog bromida



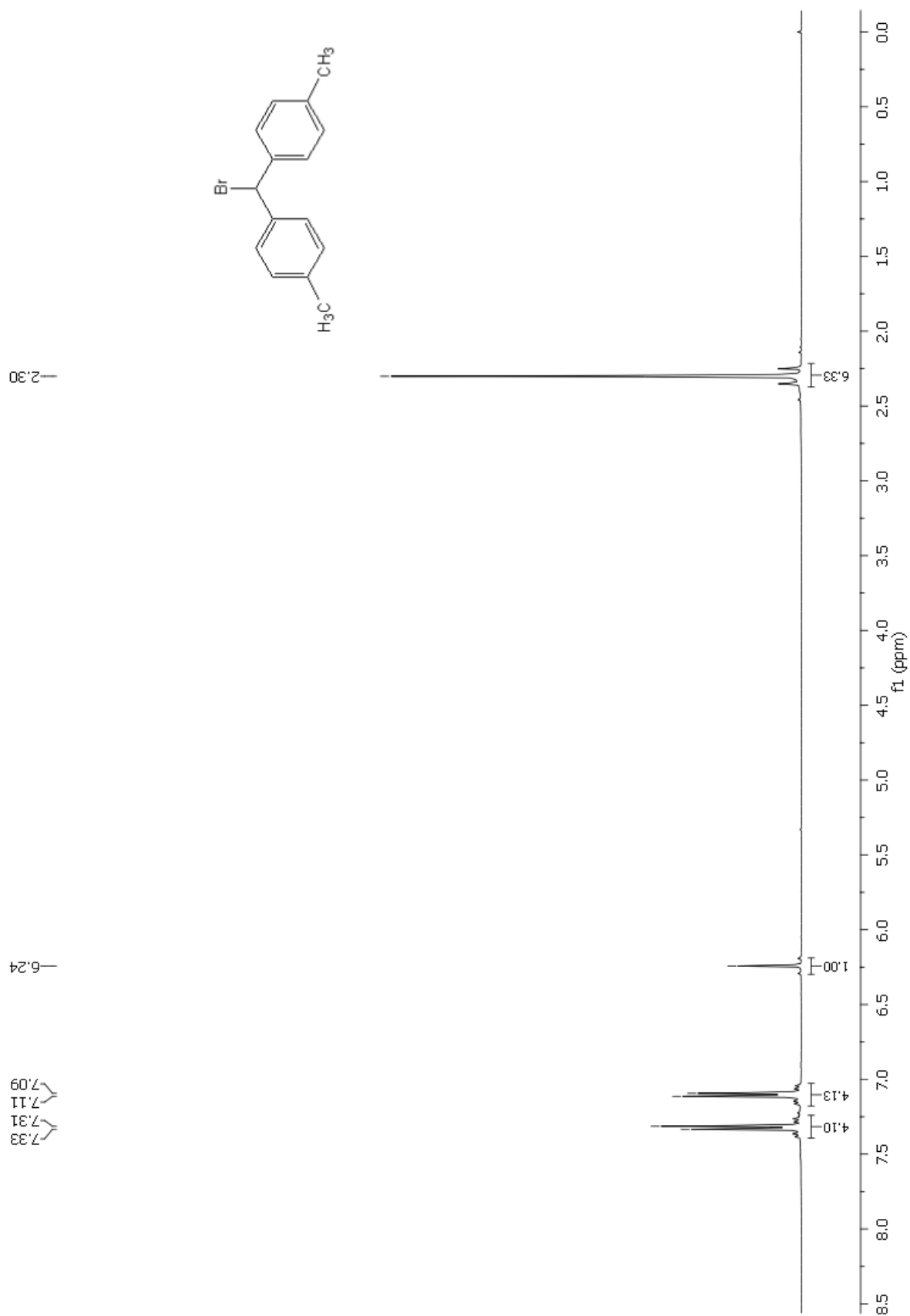
8.13. ^1H NMR 4-metilbenzhidrilmog bromida



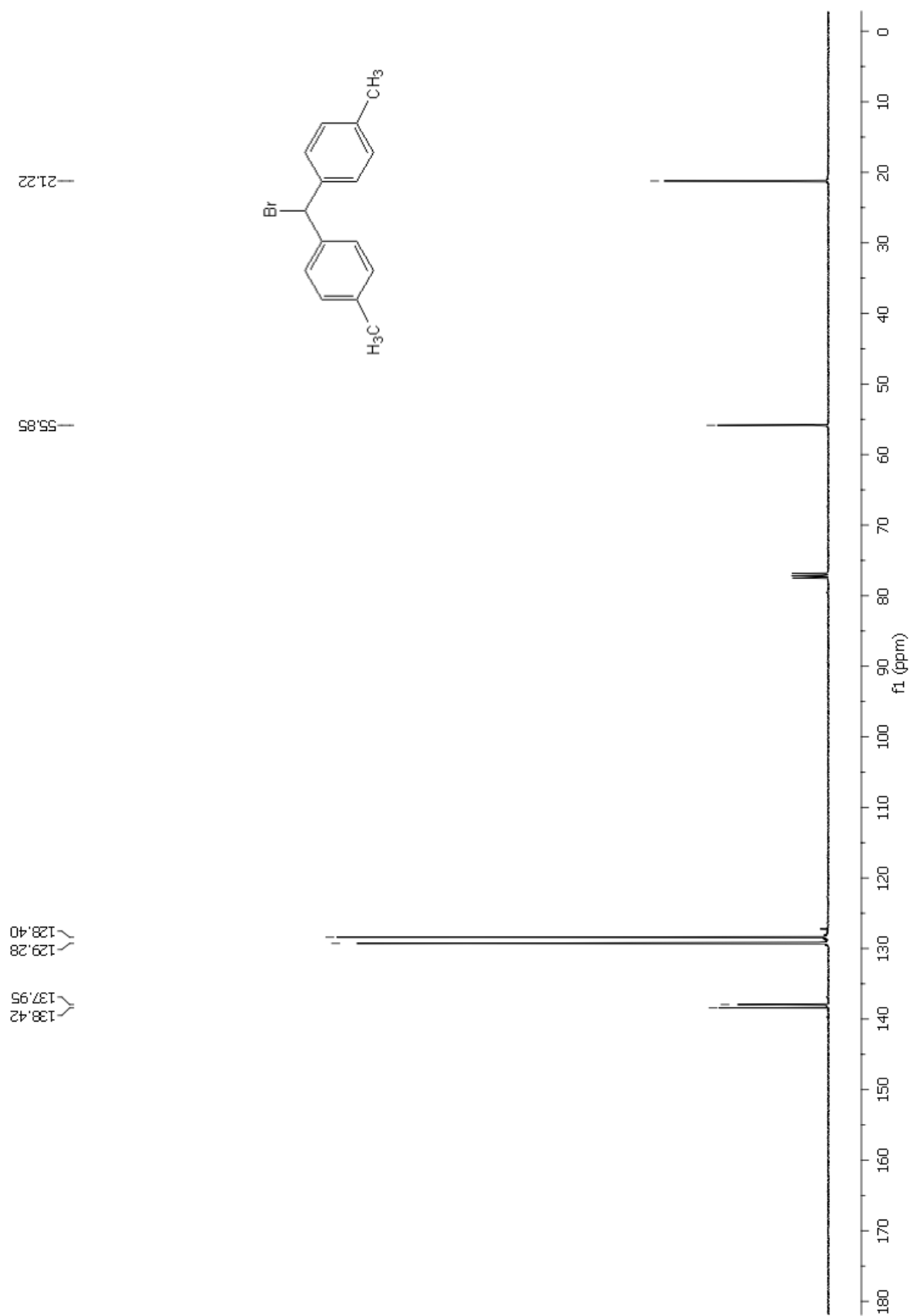
8.14. ^{13}C NMR 4-metilbenzhidrilnog bromida



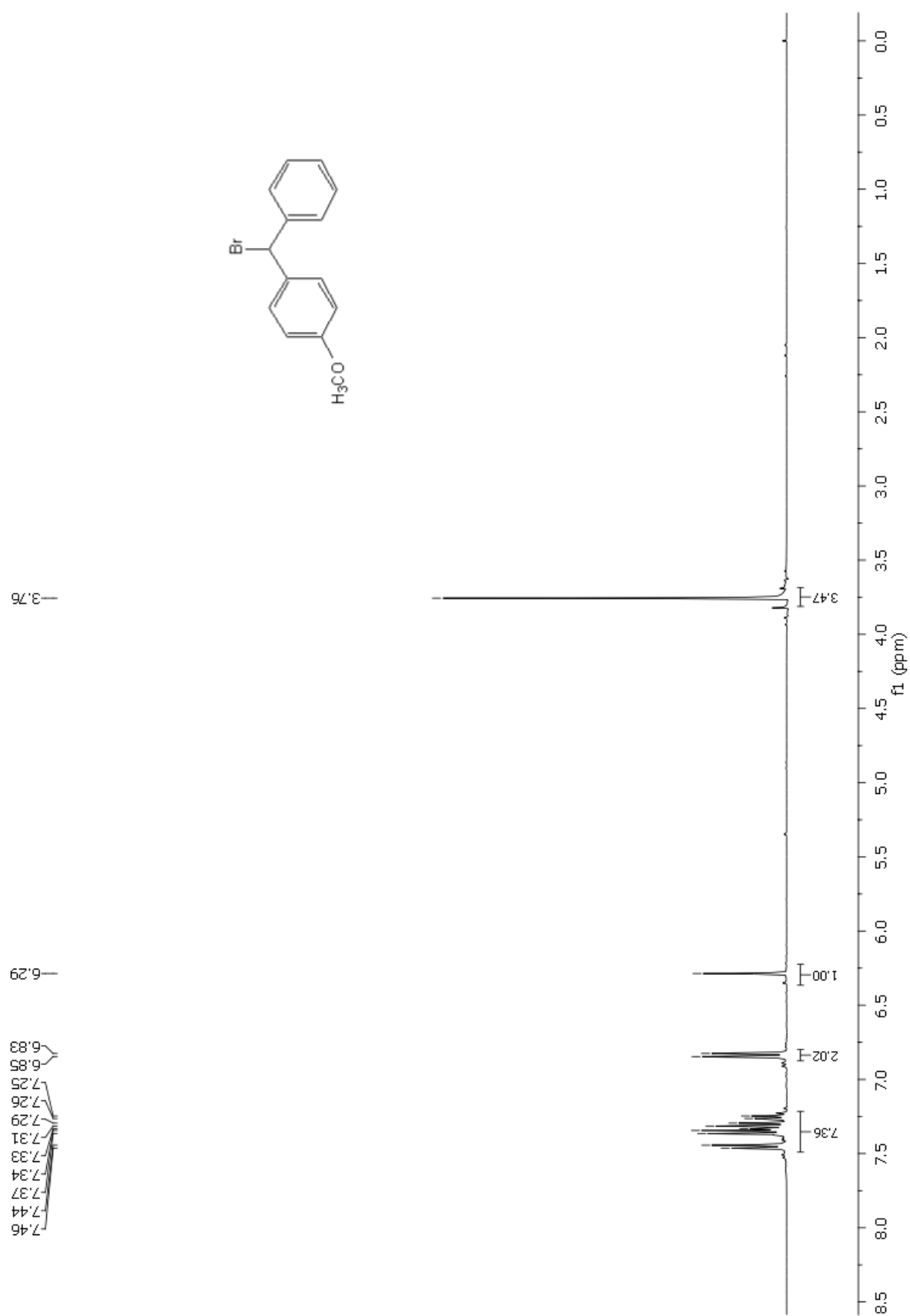
8.15. ^1H NMR 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida



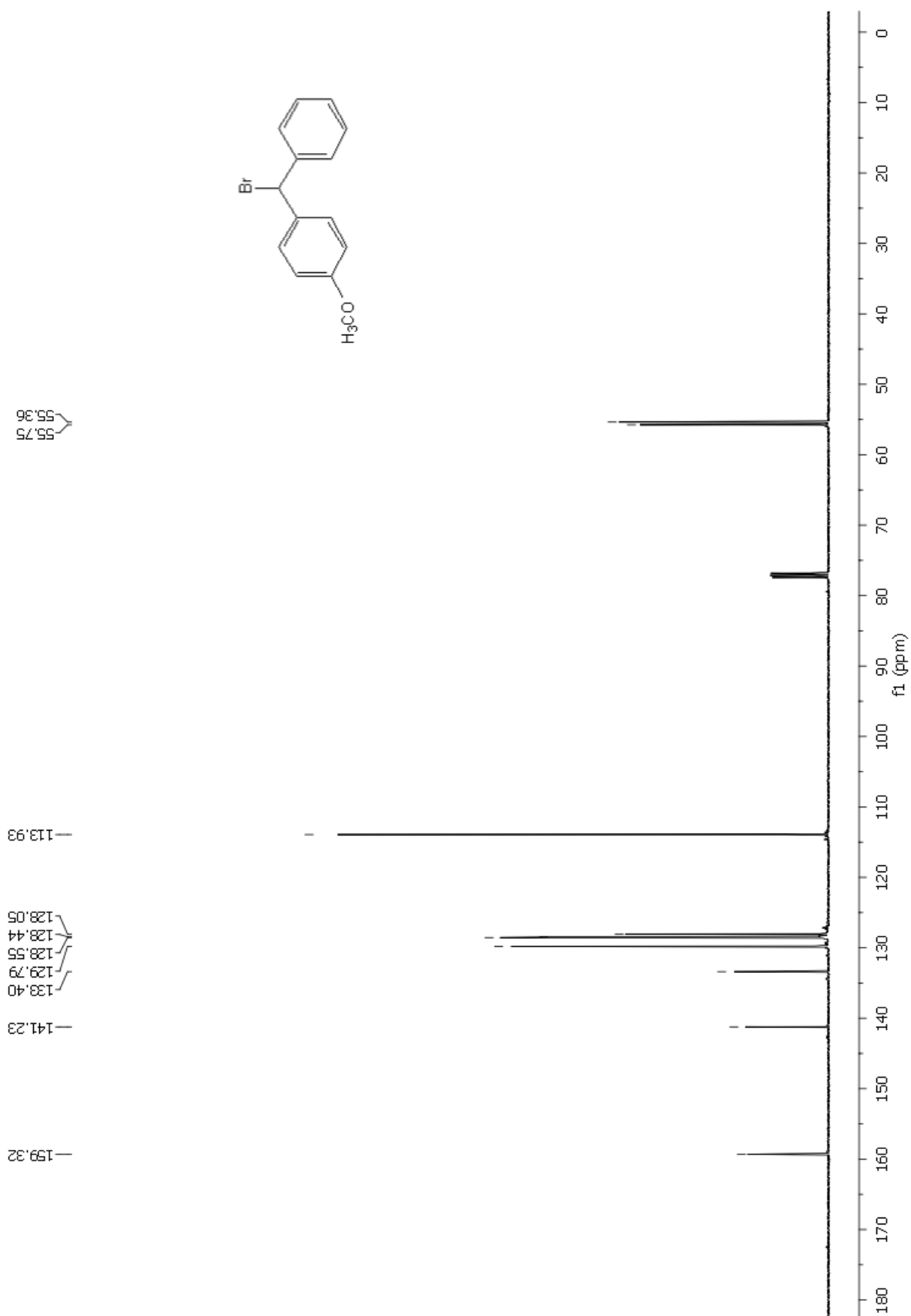
8.16. ^{13}C NMR 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida



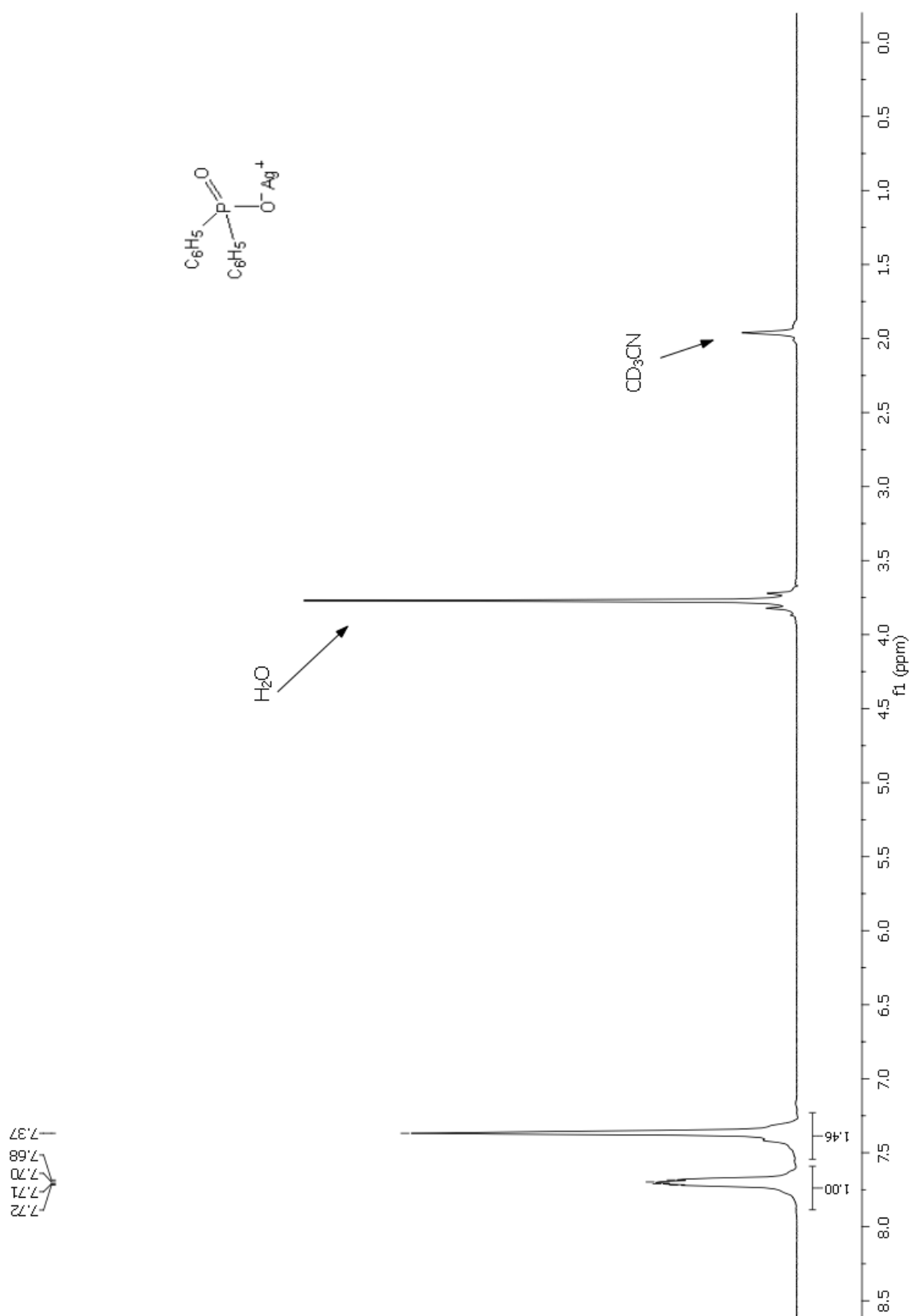
8.17. ^1H NMR 4-metoksibenzhidrilnog bromida



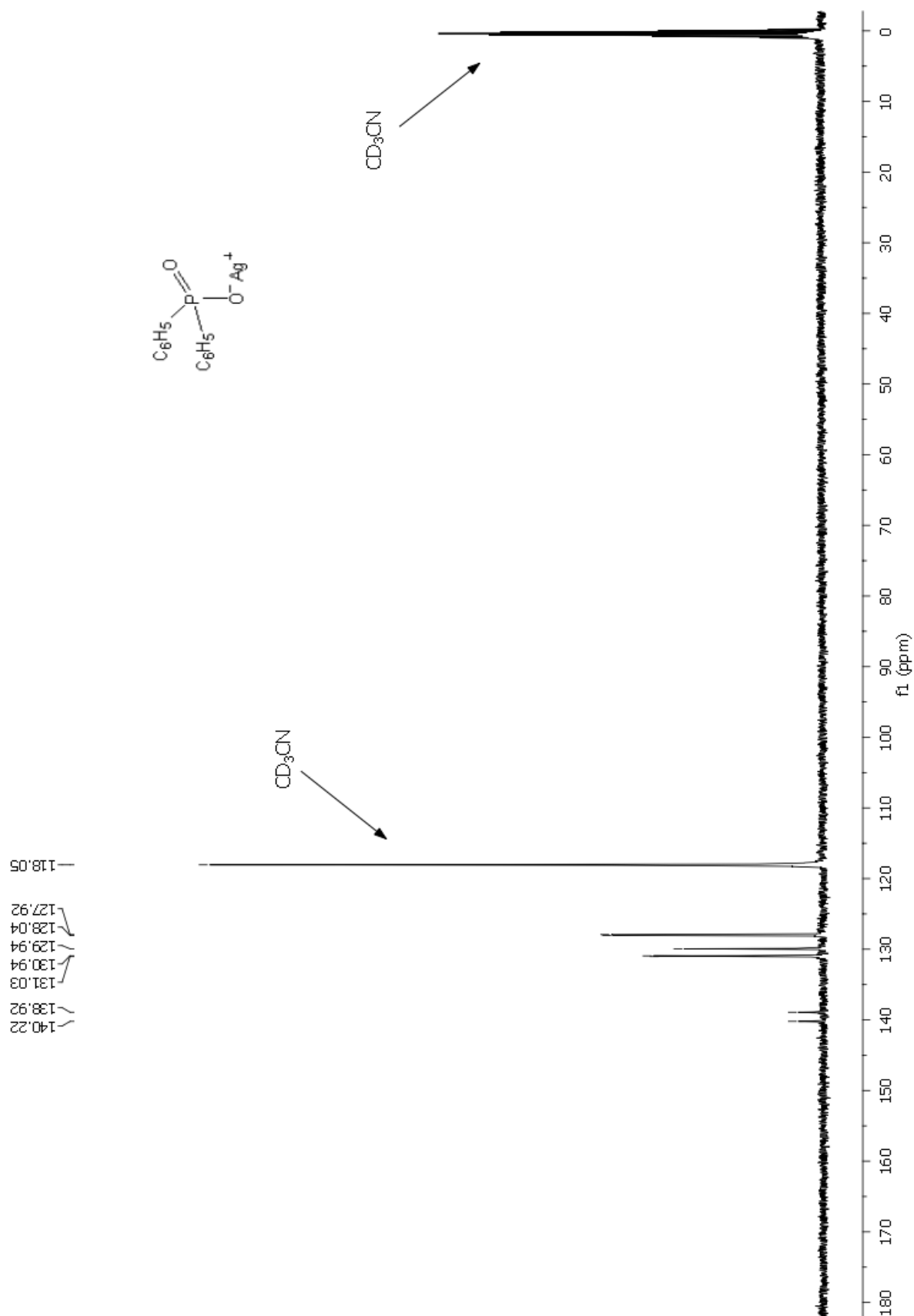
8.18. ^{13}C NMR 4-metoksibenzhidrilnog bromida



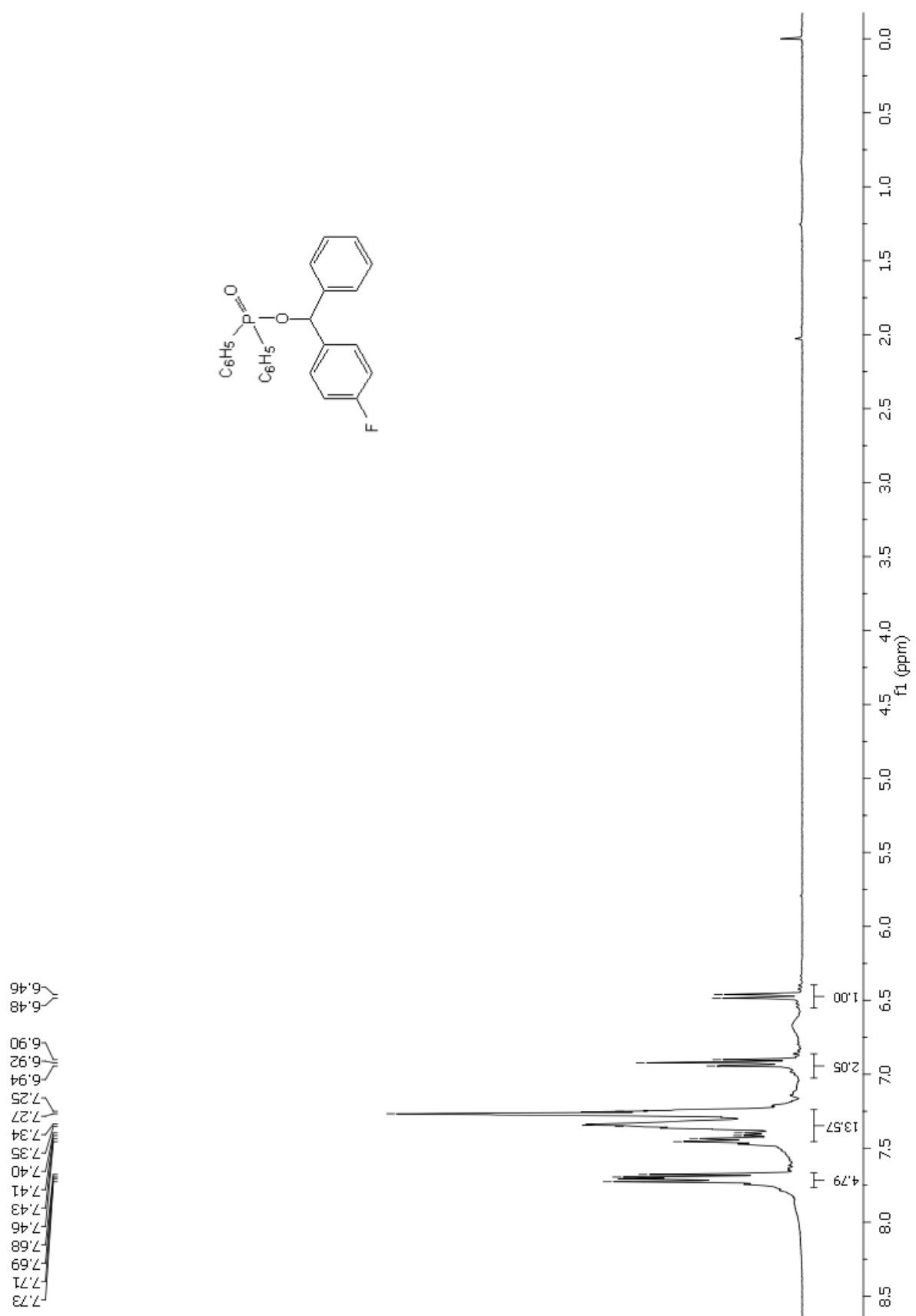
8.19. ^1H NMR srebrove soli difenil-fosfinata



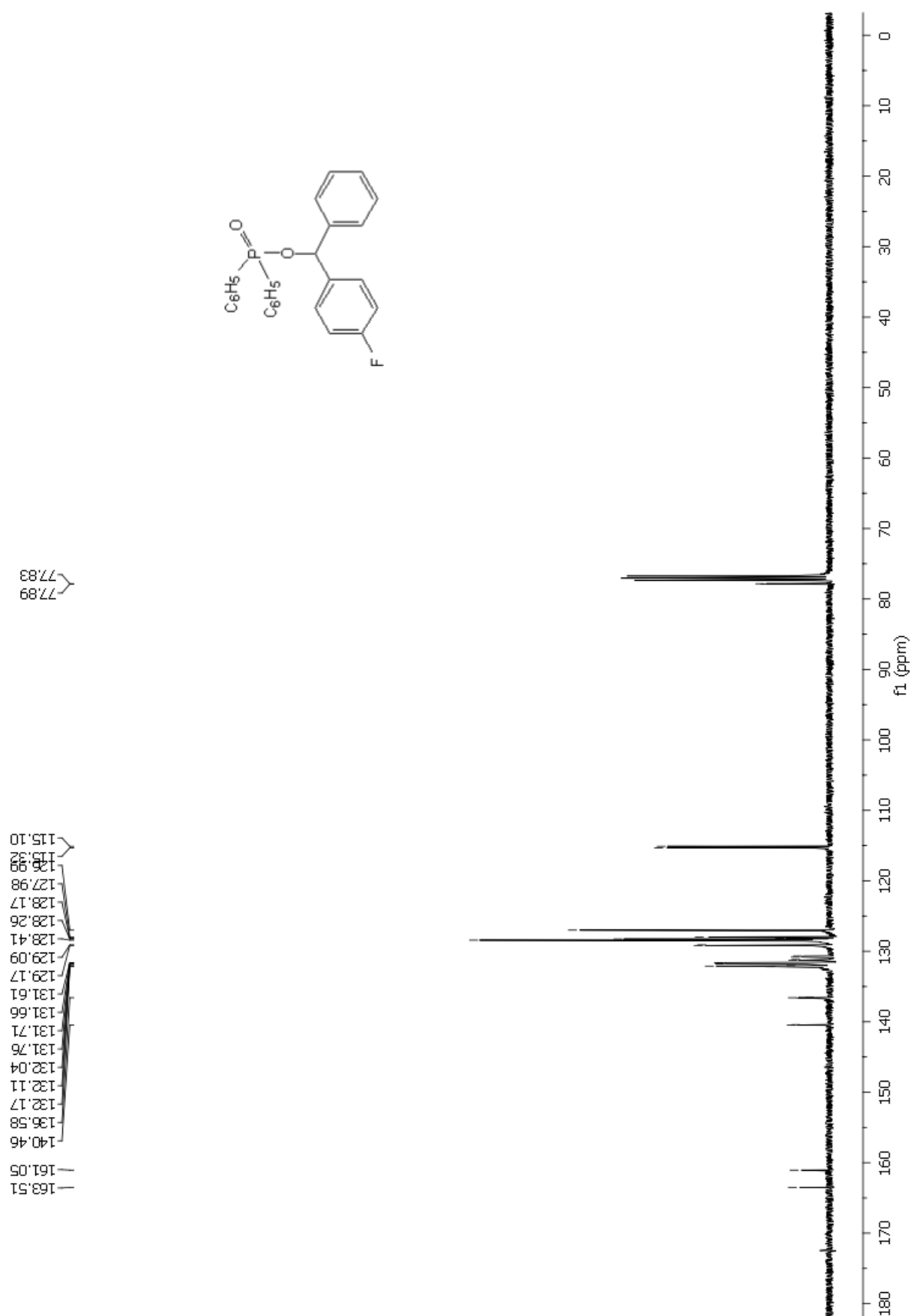
8.20. ^{13}C NMR srebrove soli difenil-fosfinata



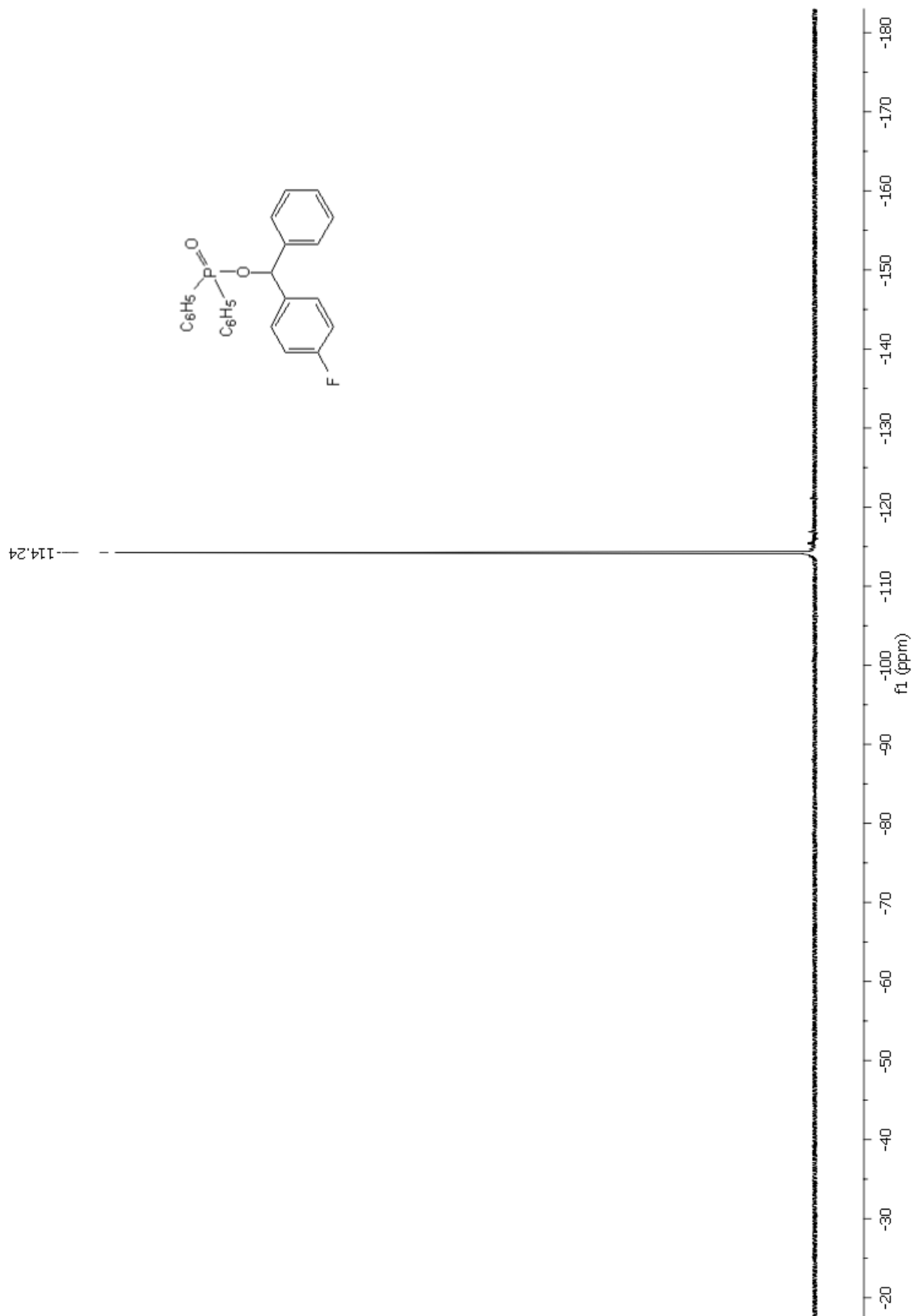
8.21. ^1H NMR 4-flourbenzhidrilnog difenil-fosfinata



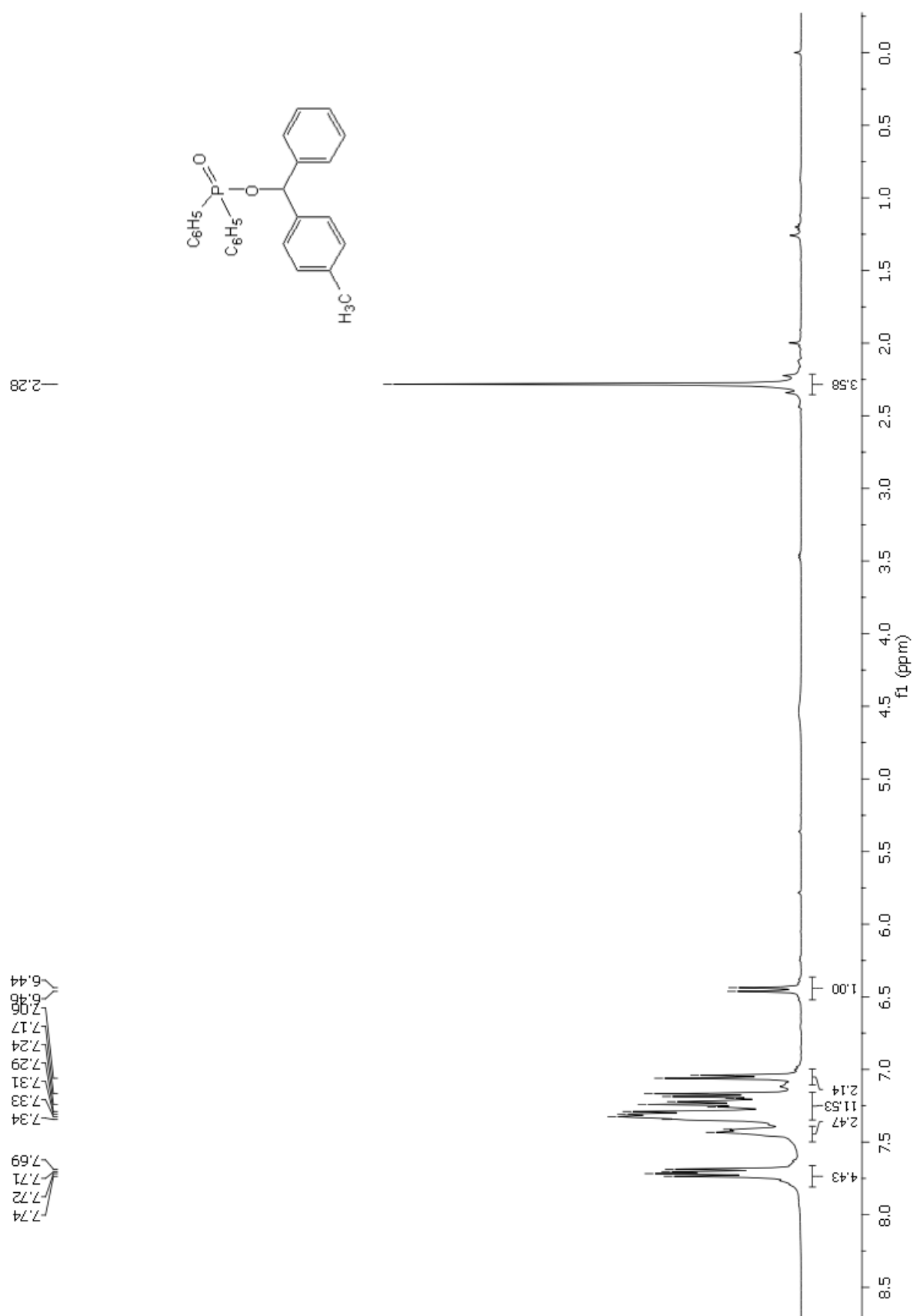
8.22. ^{13}C NMR 4-flourbenzhidrilnog difenil-fosfinata



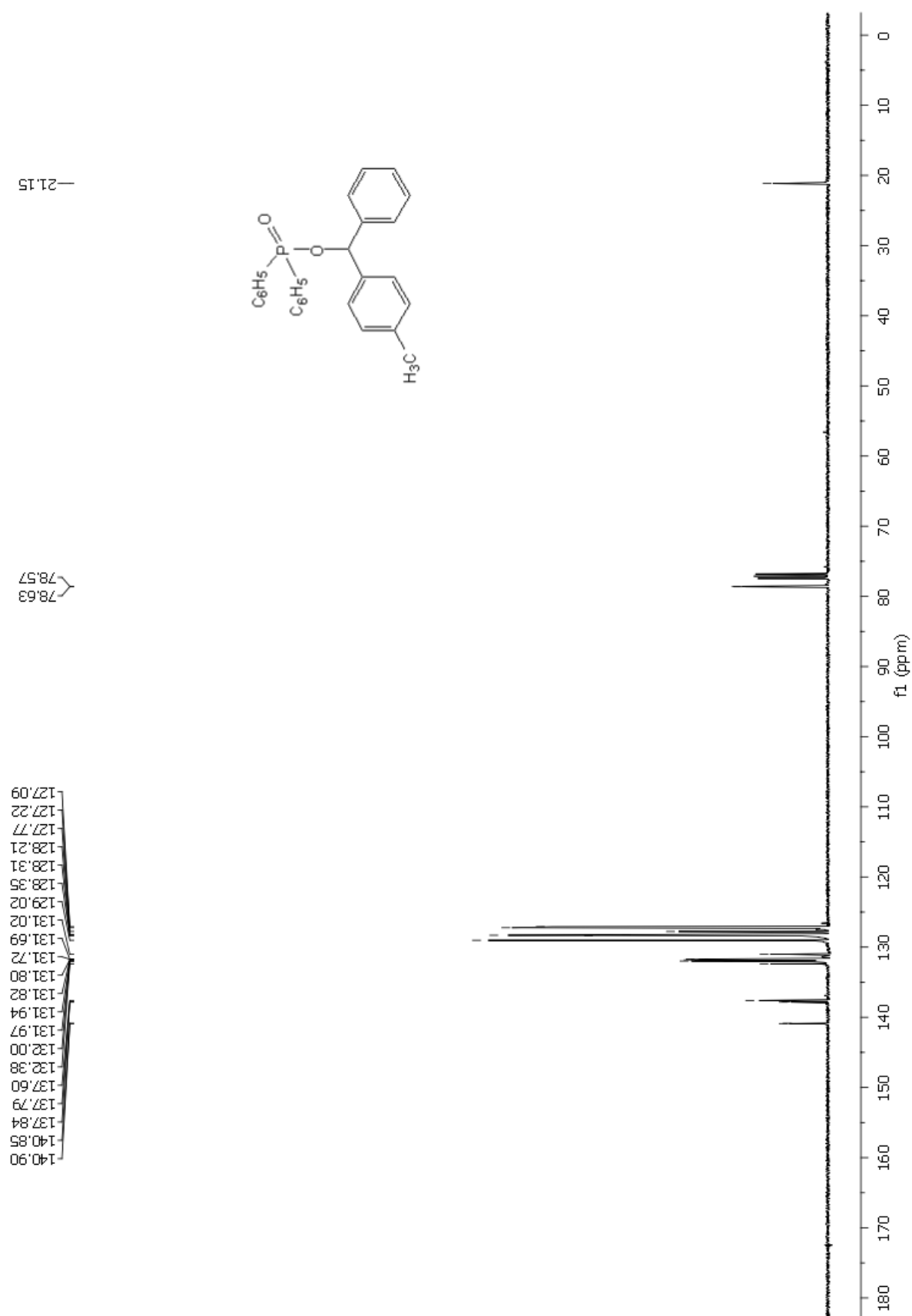
8.23. ^{19}F NMR 4-fluorbenzidrilnog difenil-fosfinata



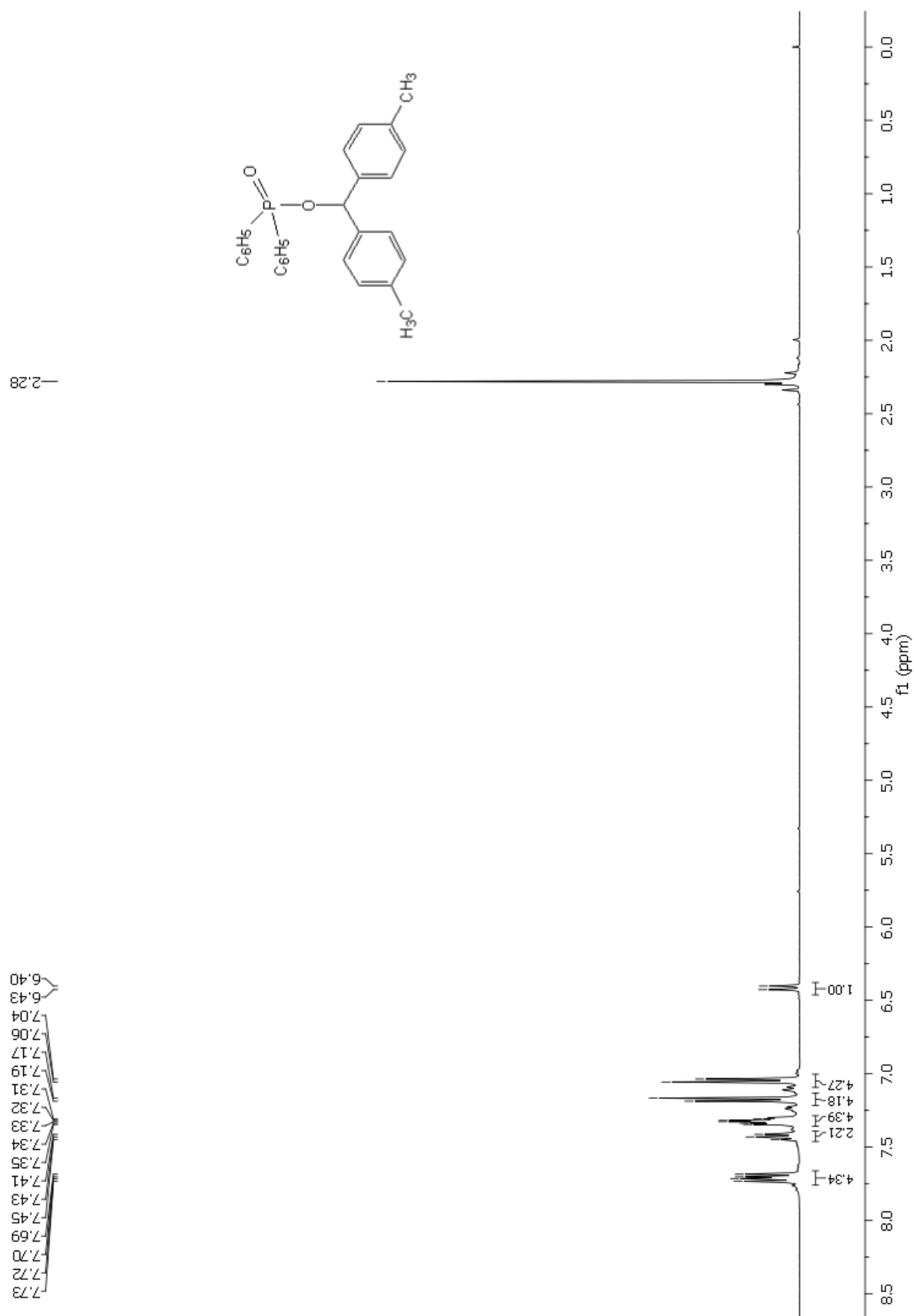
8.24. ^1H NMR 4-metilbenzidrilnog difenil-fosfinata



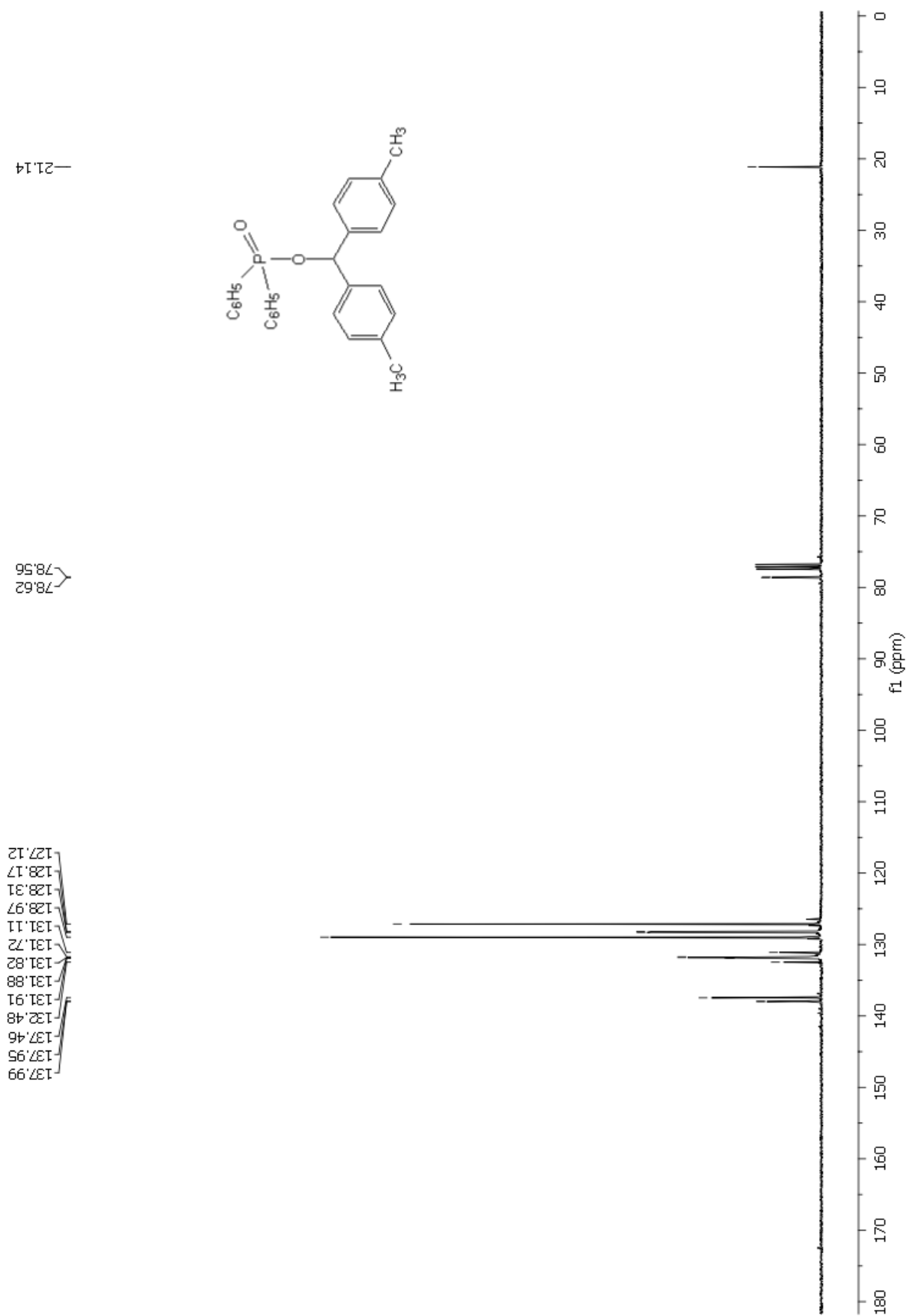
8.25. ^{13}C NMR 4-metilbenzidrilnog difenil-fosfinata



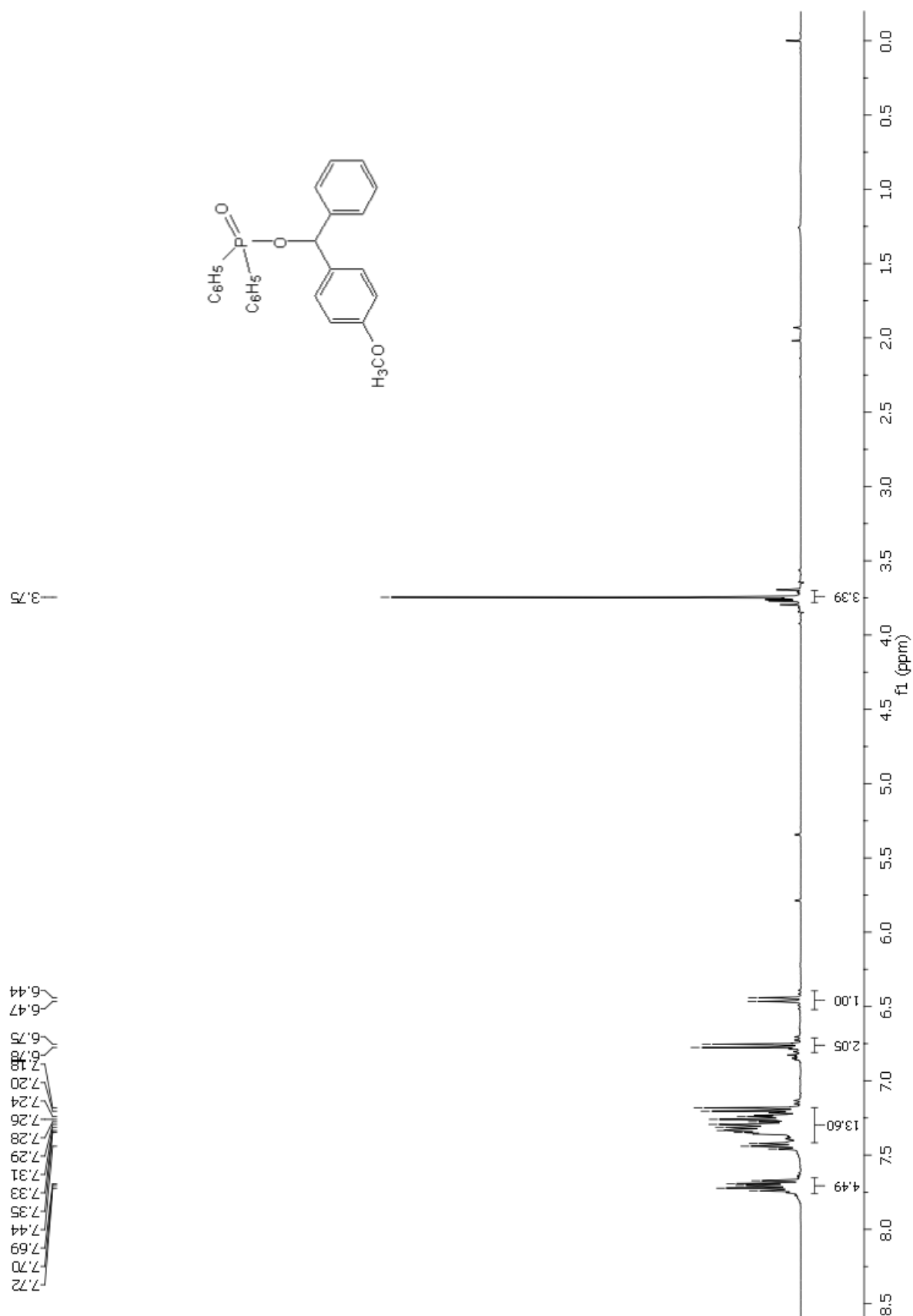
8.26. ^1H NMR 4,4'-dimetilbenzidrilnog difenil-fosfinata



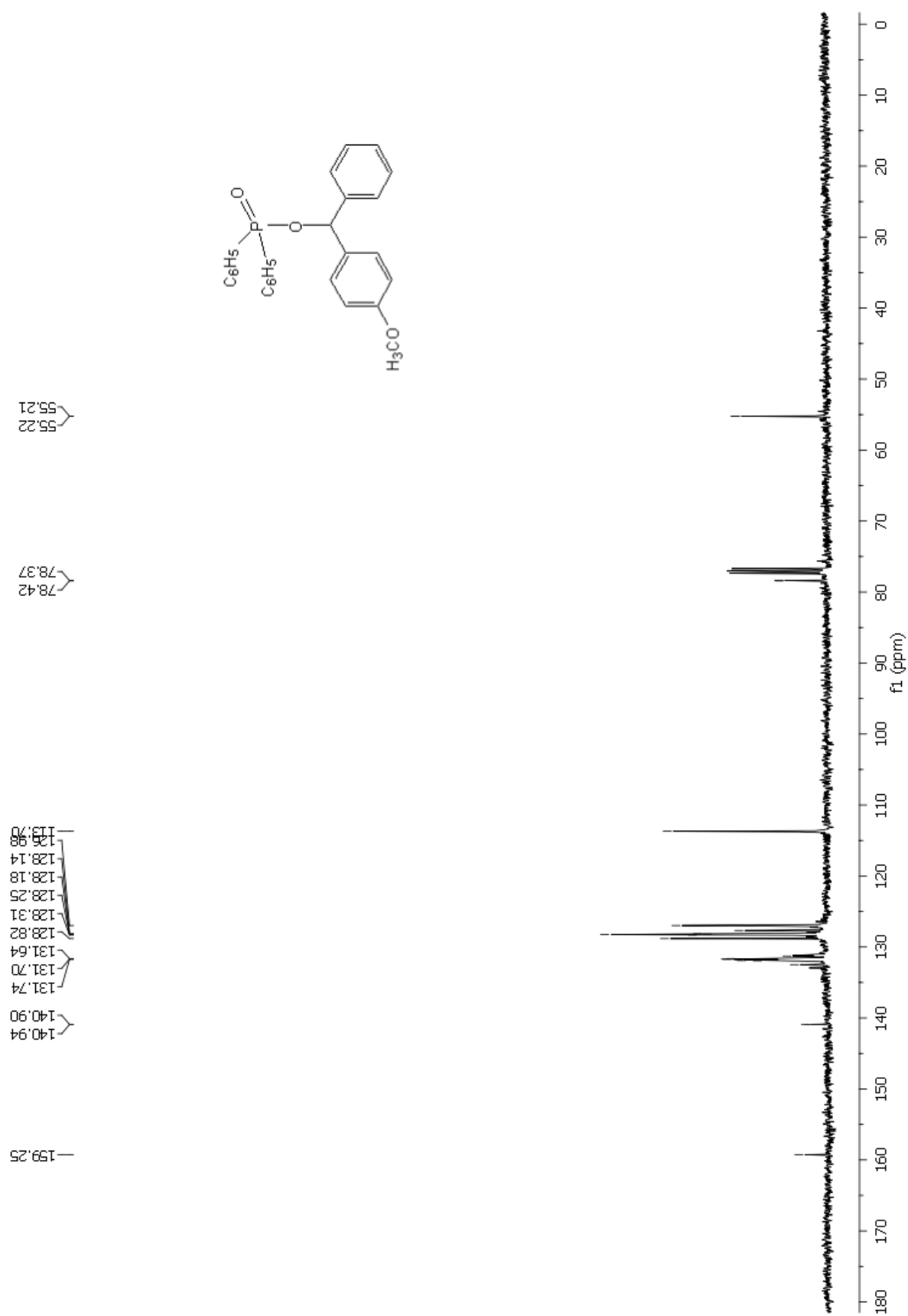
8.27. ^{13}C NMR 4,4'-dimetilbenzidrilnog difenil-fosfinata



8.28. ^1H NMR 4-metoksibenzhidrilnog difenil-fosfinata



8.29. ^{13}C NMR 4-metoksibenzhidrilnog difenil-fosfinata



Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

REAKTIVNOST I EFEKTI STABILIZACIJE DIFENIL-FOSFINATA

Ivana Tarandek

SAŽETAK

Spojevi 4-fluorbenzohidril-difenil-fosfinat, 4-metilbenzohidril-difenil-fosfinat, 4,4'-dimetilbenzohidril-difenil-fosfinat i 4-metoksibenzoil-difenil-fosfinat sintetizirani su reakcijom odgovarajućeg benzohidrilnog bromida sa srebrovom soli difenil-fosfinata u acetonitrilu uz vrlo visoko iskorištenje (iznad 90%). Konduktometrijskom metodom su određene konstante brzine solvolize sintetiziranih spojeva u 60%-tnoj vodenoj otopini acetonitrila te 60%-tnoj i 80%-tnoj vodenoj otopini etanola. U navedenim otapalima u prvom stupnju razgradnje spojeva nastaju različito supstituirani benzohidrilni kation, odnosno elektrofug i difenil-fosfinatna izlazna skupina, odnosno nukleofug. Izmjerene vrijednosti logaritama konstanti brzine solvolize, $\log k$ korelirane su s E_f vrijednostima korištenih referentnih elektrofuga te su dobiveni pravci ovisnosti $\log k/E_f$ visokog stupnja korelacije ($R^2 > 0,994$) koje opisuje LFER (linear free energy relationship) jednačina: $\log k = s_f (E_f + N_f)$. Iz korelacijskih dijagrama $\log k/E_f$ određeni su parametri nukleofugalnosti N_f i s_f za difenil-fosfinatnu izlaznu skupinu: u 60%-tnom acetonitrilu $N_f/s_f = 0,08/0,86$; u 60%-tnom etanolu $N_f/s_f = 0,49/0,89$; u 80%-tnom etanolu $N_f/s_f = 0,19/0,93$. Ako se uzmu u obzir postojeće prethodno određene N_f vrijednosti drugih nukleofuga u različitim otapalima, difenil-fosfinatna skupina spada u skupinu umjereno reaktivnih izlaznih skupina. U skladu s očekivanjima, heterolitička reakcija je brža u otapalu s većim udjelom vode (60%-tni etanol u odnosu na 80%-tni). Budući da je acetonitril aprotično otapalo, u etanolnim vodnim otopinama su određene veće N_f vrijednosti difenil-fosfinatne skupine. Uslijed različitih nagiba pravaca (s_f) $\log k/E_f$ u 60%-tnom acetonitrilu i 80%-tnom etanolu, dolazi do njihove konvergencije, tj. inverzije relativne reaktivnosti. NBO (Natural bond orbital) analizom je ispitana delokalizacija elektronske gustoće stabilne konformacije supstrata i izlazne skupine te je ustanovljeno da na stabilnost izlazne skupine tijekom solvolitičkog prijelaznog stanja utječe negativna hiperkonjugacija u kojoj sudjeluju fosfor i dva kisikova atoma vezana za fosfor.

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

Rad sadrži: 82 stranice, 29 grafičkih prikaza, 7 tablica i 54 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Solvoliza, nukleofugalnost, difenil-fosfinat, negativna hiperkonjugacija

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

Komentor: **Dr. sc. Bernard Denegri**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

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

Dr. sc. Bernard Denegri, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

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

Rad prihvaćen: Lipanj, 2019.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

REACTIVITY AND EFFECTS OF STABILIZATION OF DIPHENYLPHOSPHINATE

Ivana Tarandek

SUMMARY

The following compounds were synthesized: 4-fluorobenzhydryl diphenylphosphinate, 4-methylbenzhydryl diphenylphosphinate, 4,4'-dimethylbenzhydryl diphenylphosphinate, 4-methoxybenzhydryl diphenylphosphinate from the corresponding benzhydryl bromide and silver diphenylphosphinate in acetonitrile giving very high yields (above 90%). Synthesized compounds were subjected to solvolysis in 60% aq. acetonitrile, 60% aq. ethanol and 80% aq. ethanol. In mentioned solvents, in the first stage of the degradation of the compounds, X, Y-substituted benzhydryl cation, i.e. electrofuge and diphenylphosphinate leaving group, i.e. nucleofuge are formed. The measured values of the logarithms of the rate constants of solvolysis, $\log k$ are correlated with E_f parameters of the used reference electrofuge and plots $\log k$ vs E_f of the high degree of correlation ($R^2 > 0,994$) were constructed. Using correlation diagrams and LFER (linear free energy relationship) equation $\log k_{25^\circ\text{C}} = s_f (N_f + E_f)$, nucleofuge-specific parameters N_f and s_f for diphenylphosphinate leaving group were obtained: in 60% aq. acetonitrile $N_f/s_f = 0,08/0,86$; in 60% aq. ethanol $N_f/s_f = 0,49/0,89$; in 80% aq. ethanol $N_f/s_f = 0,19/0,93$. If the nucleofuge – specific parameters of other leaving groups are taken into account, diphenylphosphinate belongs to the group of intermediate strong nucleofuges. As expected, heterolytic reaction is faster in solvent with higher amount of water (60% aq. ethanol vs. 80% aq. ethanol). Since acetonitrile is an aprotic solvent, in aqueous solutions of ethanol were determined higher N_f values of diphenylphosphinate. Due to different slopes of correlation $\log k/E_f$ in 60% aq. acetonitrile and 80% aq. ethanol, convergence appears, i.e. inversion of relative reactivity. Delocalisation of the electron density of stable substrate conformation and leaving group was examined by NBO (natural bond orbital) analysis. It has been found that the stability of the leaving group during the solvolytic transition state is influenced by the negative hyperconjugation in which phosphorus and two oxygen atoms bound to phosphorus are involved.

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

Thesis includes: 82 pages, 29 figures, 7 tables and 54 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Solvolysis, nucleophilicity, diphenylphosphinate, negative hyperconjugation

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

Comentor: **Bernard Denegri, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

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

Bernard Denegri, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Jasna Jablan, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2019.