

Nukleofugalnost etil-karbonata u vodenim otopinama acetonitrila

Katić, Matija

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:694418>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-25**



Repository / Repozitorij:

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



Matija Katić

**Nukleofugalnost etil-karbonata u vodenim
otopinama acetonitrila**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

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

Zahvala

Ponajprije želim zahvaliti svojoj mentorici, dr. sc. Mireli Matić, na vodstvu, velikoj pomoći i savjetima tijekom eksperimentalnog dijela rada te na strpljenju, vremenu i trudu koji je uložila tijekom izrade i pisanja rada i bez koje ovaj rad ne bi ovako uspješno bio priveden kraju.

Također zahvaljujem kolegi Antoniju Kobeščaku na pomoći i korisnim savjetima tijekom pisanja rada.

Posebna zahvala ide mojoj obitelji, osobito roditeljima, bez čijeg odricanja i potpore ovo ne bi bilo moguće, zbog čega je ovaj diplomski rad dijelom i njihov.

Velika hvala svima!

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 5 |
| 1.1. Nukleofilna supstitucija | 5 |
| 1.2. Elektrofugalnost i nukleofugalnost | 6 |
| 1.3. Karbonati | 13 |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME | 14 |
| 3. MATERIJALI I METODE | 15 |
| 3.1. Reagensi i otapala | 15 |
| 3.2. Priprava spojeva | 15 |
| 3.2.1 Priprava 4,4'-dimetoksibenzhidrola (A2) | 17 |
| 3.2.2 Priprava 4-metoksibenzhidrola (B2) | 17 |
| 3.2.3 Priprava 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrola (C3) | 18 |
| 3.2.4 Priprava 4-metoksi-4'-metilbenzhidrola (D3) | 18 |
| 3.2.5 Priprava etil-karbonata (A3, B3, C4, D4) | 19 |
| 3.2.5.1 Priprava 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonata (A3) | 19 |
| 3.2.5.2 Priprava 4-metoksibenzhidril-etil-karbonata (B3) | 19 |
| 3.2.5.3 Priprava 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonata (C4) | 20 |
| 3.2.5.4 Priprava 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-etil-karbonata (D4) | 20 |
| 3.3 Identifikacija spojeva | 21 |
| 3.4 Kinetička mjerenja | 21 |
| 4. REZULTATI | 23 |
| 5. RASPRAVA | 26 |
| 6. ZAKLJUČAK | 28 |
| 7. LITERATURA | 29 |
| 8. SAŽETAK | 32 |
| 9. SUMMARY | 33 |
| 10. PRILOZI | 34 |
| 10.1. ¹ H NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidrola | 34 |
| 10.2 ¹³ C NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidrola | 35 |
| 10.3 ¹ H NMR spektar 4-metoksibenzhidrola | 36 |
| 10.4. ¹³ C NMR spektar 4-metoksibenzhidrola | 37 |
| 10.5 ¹ H NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrola | 38 |
| 10.6 ¹³ C NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrola | 39 |

| | |
|---|----|
| 10.7 ^1H NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidrola..... | 40 |
| 10.8 ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidrola..... | 41 |
| 10.9 ^1H NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonata..... | 42 |
| 10.10. ^{13}C NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonata | 43 |
| 10.11 ^1H NMR spektar 4-metoksibenzhidril-etil-karbonata..... | 44 |
| 10.12 ^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzhidril-etil-karbonata | 45 |
| 10.13 ^1H NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonata | 46 |
| 10.14 ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonata | 47 |
| 10.15 ^1H NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-etil-karbonata..... | 48 |
| 10.16 ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-etil-karbonata..... | 49 |

1. UVOD

1.1. Nukleofilna supstitucija

Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovu atomu reakcija je kod koje se izlazna skupina zamjenjuje nukleofilom. Nukleofil sa svojim elektronskim parom napada zasićeni ugljikov atom, a izlazna skupina s parom elektrona odlazi sa zasićenog ugljikovog atoma. Nukleofilna supstitucija može se odvijati u jednom ili više stupnjeva pa se s obzirom na to u pravilu dijeli na S_N1 i S_N2 reakcije. Ukoliko se reakcija odvija u dva stupnja, od kojih je prvi heterolitička disocijacija, a drugi adicija, naziva se S_N1 reakcija. Reakcijski uvjeti koji pogoduju takvoj reakciji najčešće su kiseli ili neutralni. Prvi stupanj je najsporiji i određuje brzinu cijele reakcije pri čemu brzina reakcije ovisi o koncentraciji polaznog spoja. Karbokation na koji će se nukleofil adirati nastaje u sporom stupnju pa nukleofil nema utjecaja na brzinu reakcije. Kada brzina reakcije ovisi samo o koncentraciji polaznog spoja, govorimo o kinetici prvoga reda (Clayden i sur., 2012). Reakcija se odvija S_N1 mehanizmom kada je nastajanje karbokationa povoljno, tj. kada je ugljikov atom na kojemu se supstitucija odvija terciaran ili vezan na elektron-donirajuću skupinu. Za reakcije koje se odvijaju S_N1 mehanizmom pogodnija su polarna otapala, jer je nastajanje karbokationa stupanj koji određuje brzinu reakcije (Pine, 1994).

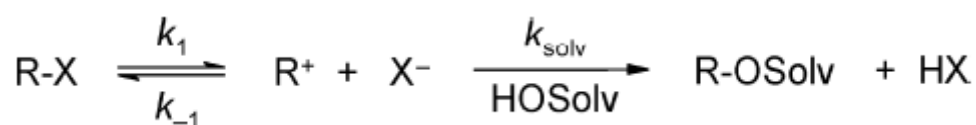
Za razliku od S_N1 reakcije, S_N2 reakcija odvija se u jednom stupnju, a brzina reakcije ovisi o koncentracijama polaznog spoja i nukleofila. Polarnost otapala ne utječe na brzinu reakcije S_N2 . Steričke smetnje usporavaju prilaz nukleofila ugljikovom atomu, stoga su reakcije na primarnom ugljikovu atom najbrže.

Kada pri nukleofilnoj supstituciji otapalo ima i ulogu nukleofila, takva reakcija se naziva solvoliza. Uobičajena otapala najčešće su slabi nukleofili, tako da je solvoliza najčešće S_N1 reakcija u kojoj nukleofil nije uključen u stupanj koji određuje brzinu reakcije i gdje solvatiranje može stabilizirati nastali karbokationski međuprodukt.

Ukoliko je riječ o primarnom ugljikovu atomu doći će do S_N2 reakcije. Koncentracija otapala tijekom reakcije ostaje konstantna jer je ono u velikom suvišku. Kinetička mjerenja zbog toga utvrđuju promjene koncentracije supstrata, pa govorimo o kinetici pseudo prvog reda.

1.2. Elektrofugalnost i nukleofugalnost

Elektrofugalnost i nukleofugalnost pojmovi su povezani s pojmovima elektrofilnost i nukleofilnost. Elektrofil stvara vezu s nukleofilom akceptirajući njegova dva vezna elektrona, dok nukleofil stvara vezu s elektrofilom donirajući svoja dva vezna elektrona. Izlazne skupine se tako dijele na elektrofuge i nukleofuge (McNaught i sur., 1997). Elektrofug izlazi s pozitivnim nabojem, dok nukleofug odnosi elektronski par (Slika 1). Nukleofil i nukleofug ponašaju se kao suprotnosti; jedan daje, a drugi prima elektrone, pa su dobri nukleofuzi često slabi nukleofili i obratno.



Slika 1. Pojednostavljena shema solvolize (Streidl i sur., 2010b).

Uočeno je da relativna reaktivnost izlazne skupine, nukleofugalnost, ovisi o prirodi otapala zbog različitih energija solvatacije izlaznih skupina kao i prirodi karbokationa koji nastaje. Također, elektronske i steričke interakcije između izlazne skupine i supstituenata na reakcijskom središtu (efekt osnovnog stanja, engl. *ground state effect*) također imaju utjecaj na relativnu reaktivnost izlazne skupine (Mayr i sur., 2001; Streidl i sur., 2010b).

Primjerice, u solvolizi S_N1 mehanizma, velike izlazne skupine (tosilati) brzo izlaze s razgranatih supstrata zbog steričkih odbijanja (Brown i Fletcher, 1949). Važnost utjecaja otapala potkrijepljena je ispitivanjem solvolize benzhidrilnih bromida i klorida u etanolu i trifluoretanolu. Zapaženo je da u etanolu benzhidrilni bromidi solvoliziraju 30 puta brže od pripadajućih klorida, a u trifluoretanolu reaktivnost bromida i klorida bila je podjednaka (Denegri i sur., 2006b). Utjecaj otapala na promjenu reaktivnosti izlazne skupine još je značajniji kod usporedbe anionskih i neutralnih izlaznih skupina (Kevill i Lin, 1993; Kevill i Anderson, 1991). Kod solvolize 1-adamantil klorida brzina reakcije raste za $10^{6,6}$ pri promjeni otapala iz 100%-tnog etanola u 20%-tni etanol (Kevill i Anderson, 1986). Ista promjena otapala, primjerice, ubrzava solvolizu 1-adamantil-dimetilsulfonijevog iona 1,7 puta (Bentley i Carter, 1982; Bentley i sur., 1991).

S obzirom na navedeno nije moguće sastaviti opću ljestvicu nukleofugalnosti u kojoj reaktivnosti izlaznih skupina ne bi ovisile niti o strukturi elektrofuga niti o solvatacijskim efektima. Noyce je napravio ljestvicu nukleofugalnosti temeljenu na solvolitičkim

konstantama brzine 1-feniletilnih supstrata sa zajedničkim elektrofugom u 80%-tnom etanolu pri temperaturi od 75 °C. Ljestvica je sadržavala 8 izlaznih skupina i imala raspon reaktivnosti šest redova veličine. U svrhu proširivanja područja reaktivnosti i proučavanja više izlaznih skupina, preračunavao je konstante brzine 1-feniletilnih supstrata iz različitih otapala, poštujući konstantne omjere reaktivnosti. Tako je konstruirana ljestvica koja je pokrivala područje reaktivnosti od 14 redova veličine i 20 izlaznih skupina. No, na ovaj je način zanemaren utjecaj solvacijskih efekata na reaktivnost izlaznih skupina, jer su solvolitičke konstante brzine koje čine ljestvicu određene samo u 80%-tnom etanolu. Također s istim elektrofugom u supstratu se obuhvaća samo usko reakcijsko područje pa se mogu uspoređivati reaktivnosti samo maloga broja izlaznih skupina (Noyce i Virgilio, 1972).

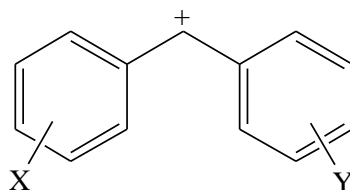
Da bi se ljestvica nukleofugalnosti povećala, odnosno da bi se proširilo područje reaktivnosti koje se može istraživati, iskorištena je izvedenica jednadžbe LFER (engl. *Linear free energy relationship*) (1) te je konstruirana ljestvica u kojoj je reaktivnost izlaznih skupina definirana za kombinaciju izlazne skupine i otapala. Navedena ljestvica već sadrži velik broj nukleofugalnosti izlaznih skupina različitih struktura; halogenida, sulfonata, benzoata, karbonata, karboksilata, fenolata (Denegri i sur., 2014; Matić i sur., 2014a; Matić i sur., 2014b; Matić i sur., 2012a; Matić i sur., 2012b; Matić i sur., 2010; Streidl i sur., 2010b).

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

U navedenoj jednadžbi E_f odnosi na reaktivnost kationskog dijela supstrata tj. elektrofuga, a N_f i s_f na reaktivnost izlazne skupine tj. nukleofuga. Ova jednadžba analogna je prethodno ustanovljenoj jednadžbi:

$$\log k (20 \text{ }^\circ\text{C}) = s (E + N) \quad (2)$$

Jednadžba (2) opisuje međuodnos elektrofila i nukleofila. E je parametar koji se odnosi na reaktivnost elektrofila, a s i N su parametri koji se odnose na reaktivnost nukleofila. Korištenjem jednadžbe (2) napravljene su do sada najopsežnije ljestvice nukleofilnosti i elektrofilnosti (Mayr i sur., 2001). Ljestvice elektrofugalnosti i nukleofugalnosti dobivene su na analogan način (Streidl i sur., 2010b). Kao referentni elektrofuzi, i prije toga elektrofilni, korišteni su benzhidrilni kationi (Slika 2), kod kojih je moguće promjenom supstituenta na *meta*- i *para*-položaju značajno utjecati na reaktivnost benzhidrilnih supstrata.



Slika 2. Struktura benzhidrilnog karbokationa.

Također, pri promjeni supstituenta u *meta*- i *para*-položaju ne dolazi do promjene steričkih uvjeta na reakcijskom centru (Mayr, 1990). *Orto*-položaj supstituenta se izbjegava zbog potencijalnih steričkih efekata koji mogu utjecati na reaktivnost supstrata ili izlazne skupine. Konstruirana ljestvica elektrofugalnosti (Tablica 1) pokriva područje reaktivnosti 18 redova veličine, a prije konstruiranja ljestvice elektrofugalnosti kako bi se ona fiksirala predefinirane su vrijednosti parametra elektrofugalnosti za 4,4'-dimetoksibenzhidrilni elektrofug odabrana je vrijednost $E_f = 0$ te vrijednost s_f parametra nukleofugalnosti, za kloridnu izlaznu skupinu u 100% etanolu, $s_f = 1$ (Matić, 2013).

Tablica 1. Dio parametara elektrofugalnosti (E_f) supstituiranih benzhidrilnih derivata (Streidl i sur., 2010b).

| X ^a | Y ^a | E_f |
|-------------------------------------|--------------------|-------|
| 4-OCH ₃ | 4-OCH ₃ | 0,00 |
| 4-OCH ₃ | 4-OPh | -0,81 |
| 4-OCH ₃ | 4-CH ₃ | -1,29 |
| 4-OCH ₃ | H | -2,06 |
| 4-CH ₃ | 4-CH ₃ | -2,47 |
| 4-OPh | H | -3,55 |
| 4-CH ₃ | H | -4,68 |
| 3,5-(CH ₃) ₂ | H | -5,48 |
| 4-F | H | -5,78 |
| 4-CH ₃ | H | -5,78 |
| H | H | -6,05 |
| 4-Cl | H | -6,52 |
| 4-Br | H | -6,67 |
| 4-Cl | 4-Cl | -6,96 |
| 3-Cl | H | -7,74 |

| | | |
|-----------------------|------|--------|
| 3-Cl | 4-Cl | -8,21 |
| 4-NO ₂ | H | -9,26 |
| 3-Cl | 3-Cl | -9,63 |
| 3,5-(Cl) ₂ | 3-Cl | -11,34 |

^a X i Y predstavljaju supstituente u *meta*- i *para*-položajima benzhidrilnih supstrata

Tablica 2. Parametri nukleofugalnosti N_f i s_f za različite kombinacije izlazna skupina/otapalo (Matić i sur., 2014a; Matić i sur., 2012b; Streidl i sur., 2010b)

| Izlazna skupina ^a | Otapalo ^b | N_f/s_f |
|------------------------------|----------------------|------------|
| OTs | 60AN40V | 7,97/0,82 |
| OMs | 60AN40V | 7,70/0,83 |
| Br | 60AN40V | 5,23/0,99 |
| Cl | 60AN40V | 3,84/0,96 |
| | 80AN20V | 2,96/1,00 |
| | 90AN10V | 2,23/1,08 |
| HFB | 60AN40V | 2,16/0,89 |
| | 80AN20V | 1,84/0,94 |
| TFA | 60AN40V | 1,90/0,86 |
| | 80AN20V | 1,49/0,90 |
| diClAc | 60AN40V | -0,87/0,85 |
| | 80AN20V | -1,18/0,92 |
| PFB | 60AN40V | -1,12/0,87 |
| | 80AN20V | -1,43/0,91 |
| TFB | 60AN40V | -2,05/0,95 |
| | 80AN20V | -2,36/1,00 |
| DNB | 60AN40V | -2,06/0,97 |
| PNB | 60AN40V | -3,30/0,91 |

| | | |
|---------------------------------|---------|------------|
| | 80AN20V | -3,41/0,98 |
| FAc | 60AN40V | -2,38/0,91 |
| ClAc | 60AN40V | -2,58/0,93 |
| | 80AN20V | -2,77/0,98 |
| BrAc | 60AN40V | -2,60/0,93 |
| | 80AN20V | -2,86/1,01 |
| Form | 60AN40V | -2,67/0,93 |
| | 80AN20V | -3,16/0,99 |
| <i>tert</i> -BuOCO ₂ | 60AN40V | -3,28/0,96 |
| BzO | 60AN40V | -3,92/1,02 |
| | 80AN20V | -4,19/1,12 |
| AcO | 60AN40V | -4,18/1,08 |
| | 80AN20V | -4,52/1,11 |
| izoBut | 60AN40V | -4,92/1,01 |
| | 80AN20V | -5,14/1,08 |
| triMeAc | 60AN40V | -5,32/1,02 |

^a OTs = tosilat; OMs = mesilat; HFB = heptafluorbutirat; TFA = trifluoracetat; diClAc = dikloracetat; PFB = pentafluorbenzoat; TFB = 2,4,6-trifluorbenzoat; DNB = 3,5-dinitrobenzoat; PNB = 4-nitrobenzoat; FAc = fluoracetat; ClAc = kloracetat; BrAc = bromacetat; Form = formijat; *tert*-BuOCO₂ = *tert*-butil-karbonat; BzO = benzoat; AcO = acetat; izoBut = izobutirat; triMeAc = 2,2-dimetilpropanoat.

^b Navedeni udjeli otapala su volumni (v/v); AN = acetonitril; V = voda.

Ako jednadžbu (1) promatramo kao jednadžbu pravca, tada parametar nukleofugalnosti s_f predstavlja nagib pravca, a parametar nukleofugalnosti N_f predstavlja negativan odsječak na apscisi ($N_f = -E_f$).

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

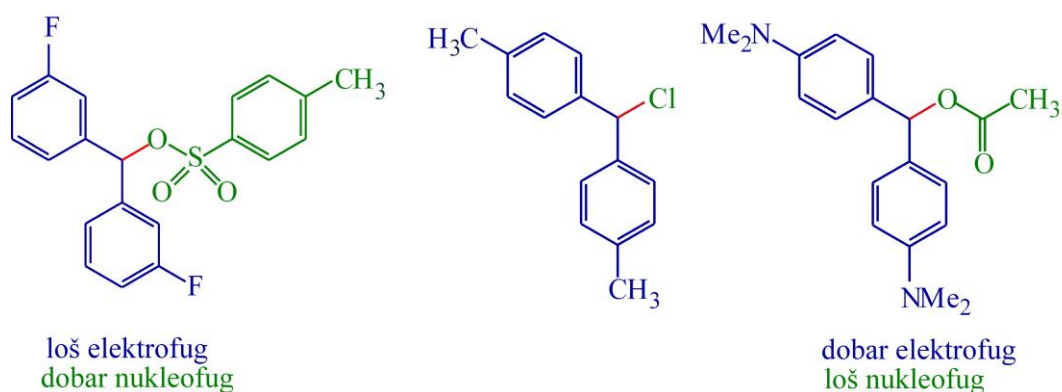
$$\log k = 0$$

$$0 = s_f (N_f + E_f)$$

$$N_{fSf} = -E_{fSf}$$

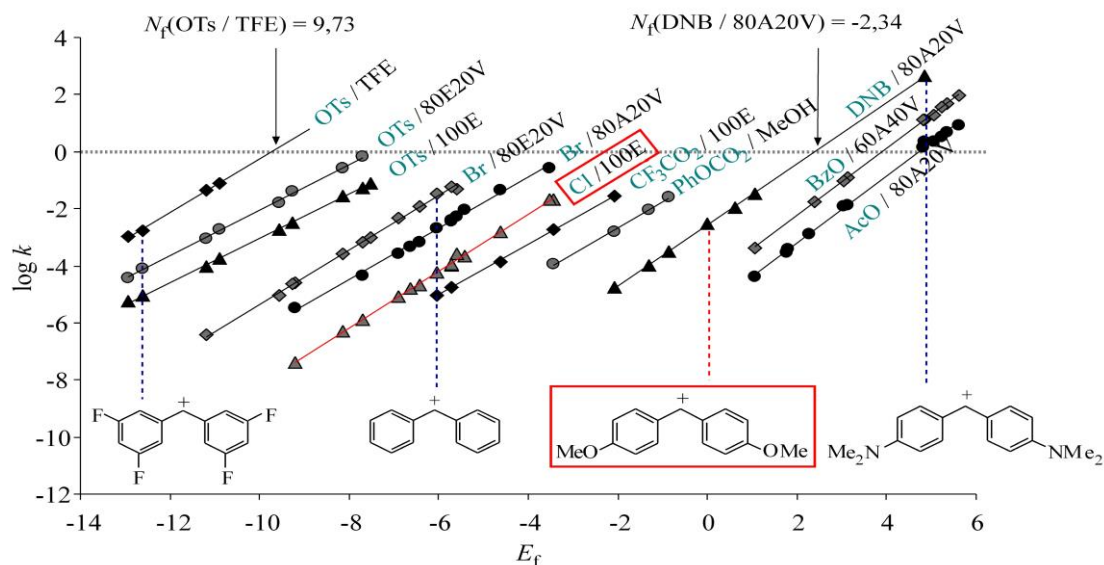
$$N_f = -E_f$$

Na taj način parametar nukleofugalnosti očitava se unutar ili relativno blizu područja reaktivnosti koje je moguće mjeriti klasičnim kinetičkim metodama (10^{-2} do 10^{-5}) kao što su konduktometrijska ili titrimetrijska metoda.



Slika 3. Supstrati s prilagođenim reaktivnostima elektrofuga i nukleofuga (Matić, 2013; Streidl i sur., 2010b).

Sintezom supstrata koji su kombinacija slabih elektrofuga i jakih nukleofuga ili jakih elektrofuga i slabih nukleofuga (Slika 3) može se mjeriti brzina solvolize pri 25 °C, a primjenom različitih referentnih elektrofuga i odrediti nukleofugalnost izlaznih skupina koje se značajno razlikuju u reaktivnosti, kao npr. tosilatne i acetatne čija je razlika reaktivnosti čak 14 redova veličine (Slika 4).



Slika 4. Korelacije solvolitičkih konstanti brzine $\log k$, benzhidrilnih halogenida i estera i elektrofugalnosti benzhidrilnih iona (Matić, 2013; Streidl i sur., 2010b).

Jednadžba se može postaviti i na način da se nukleofugalnost definira kao sjecište pravca s ordinatom, odnosno kada je $E_f = 0$,

$$\log k = N_f' + s_f E_f$$

$$N_f' = s_f N_f$$

$$E_f = 0$$

$$\log k = s_f N_f$$

Ako uzimamo u obzir područja reaktivnosti koja se postižu klasičnim kinetičkim metodama, ovaj pristup bi zahtijevao česte i velike ekstrapolacije za određivanje parametra N_f , pogotovo reaktivnijih izlaznih skupina, što može uzrokovati nepreciznost i netočnost podataka.

Nedavno je utvrđena i mogućnost primjene kvantno-kemijskih računa u određivanju parametara nukleofugalnosti na temelju korelacije izmjerenih i izračunatih podataka te je ljestvica nukleofugalnosti dodatno nadopunjena i izračunatim vrijednostima. Na taj način ljestvica je proširena za 80 izračunatih N_f vrijednosti benzoata i 37 karboksilata (Denegri i sur., 2014; Matić i sur., 2014a; Matić i sur., 2012a; Matić i sur., 2012b).

U praksi, najvažnija primjena ljestvica nukleofugalnosti i elektrofugalnosti je procjena vremena trajanja solvolize supstrata sastavljenih iz kombinacije nukleofuga i elektrofuga u

raznim otapalima. Procjenjivanje konstante brzine solvolize vrlo je korisno pri postupku pročišćavanja spojeva, jer taj podatak omogućava izbjegavanje uporabe otapala u kojima do solvolize, odnosno raspadanja supstrata, dolazi brže od vremena trajanja postupka pročišćavanja (prekristalizacija, kromatografija). Također ljestvica nukleofugalnosti daje uvid u relativne reaktivnosti izlaznih skupina raznih struktura širokog područja reaktivnosti.

1.3. Karbonati

Karbonate se uglavnom dijeli na dvije skupine: anorganske (metalne) i organske karbonate. Većina karbonata nije topljiva u vodi, ali je dobro topljiva u organskim otapalima kao što su esteri, ketoni, alkoholi, eteri. Postoje brojne metode pripreme organskih karbonata, a neke su: fozgenacija, oksidativna karbonilacija alkohola, reakcija uree s alkoholima. Karbonati se široko primjenjuju u kemijskoj sintezi, u poljoprivredi kao herbicidi, u industriji kao lubrikanti i solventi itd. (Shaikh i Sivaram, 1996).

Alkoksikarbonilne grupe u širokoj su uporabi kao zaštitne skupine fenola i alkohola, jer se lako dodaju i skidaju sa spoja (Kocienski, 2005). Pri bazičnim uvjetima diesteri karbonskih kiselina mnogo su stabilniji nego esteri i više se koriste u organskim sintezama (Streidl i sur., 2010a). Alkil- i aril-karbonati reagiraju s jakim nukleofilima pri čemu dolazi do supstitucije (Denegri i Kronja 2007).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

U ovom radu sintetizirani su različito supstituirani derivati benzhidril-etil-karbonata, i to: 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonat, 4-metoksibenzhidril-etil-karbonat, 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonat i 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-etil-karbonat i podvrgnuti su reakcijama solvolize u otapalima koja su binarna smjesa acetonitrila i vode u omjerima 80:20 i 60:40. Izmjerene su konstante brzine solvolize pomoću kojih su određeni parametri nukleofugalnosti (N_f i s_f) etil-karbonatne izlazne skupine.

Kao referentni elektrofuzi korišteni su benzhidrilni kationi koji se sastoje od dva benzenska prstena u konjugaciji koji su supstituirani u *para* položaju. Takav sustav pogodan je zbog izrazite stabilnosti benzhidrilnih karbokationa, a supstituenti u *para* položaju nemaju utjecaj na reakcijski centar.

Cilj utvrđivanja nukleofugalnosti procjena je solvolitičkih reaktivnosti supstrata u odgovarajućim otapalima, odnosno procjena vremena trajanja solvolitičkih reakcija raznih supstrata sastavljenih iz različitih kombinacija nukleofuga i elektrofuga. Viši je cilj rada pridonijeti proširenju ljestvice nukleofugalnosti.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Reagensi i otapala

Sve komercijalno dostupne kemikalije (Aldrich, Alfa Aesar) korištene za sintezu, (ketoni, magnezij, natrijev borohidrid) bile su visoke čistoće i nisu dodatno pročišćavane. Piridin je destilirani i čuvan iznad molekulskih sita (tip 4A).

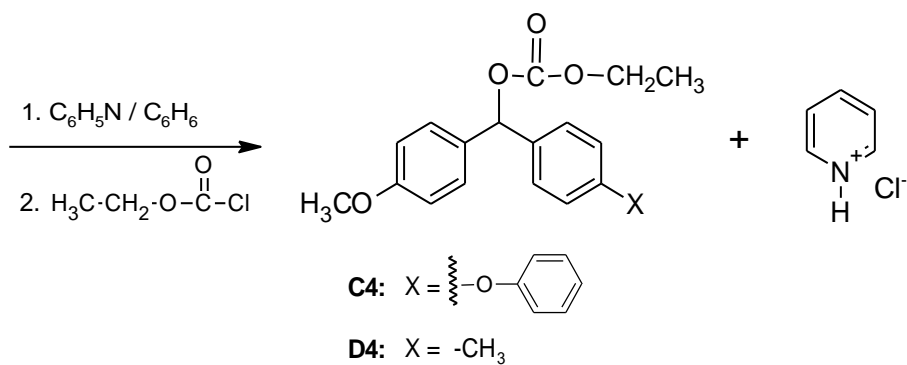
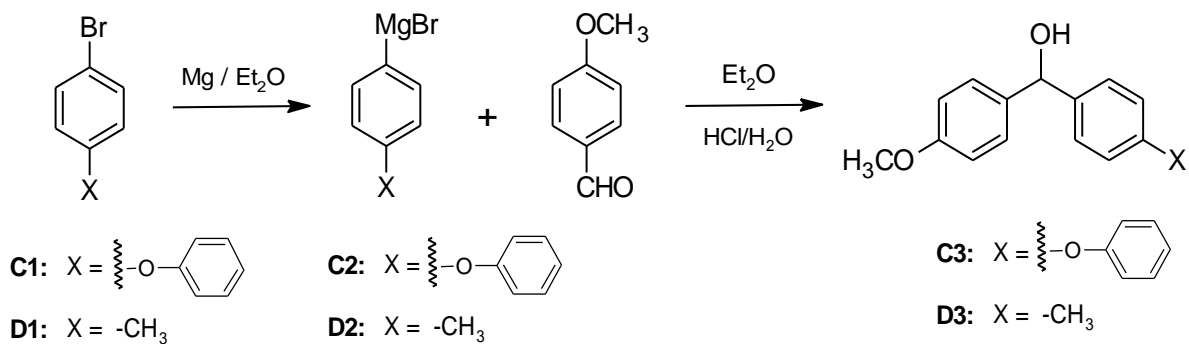
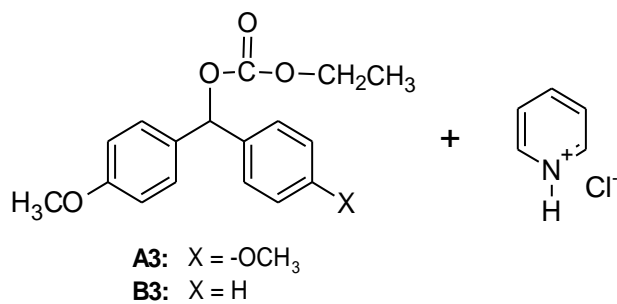
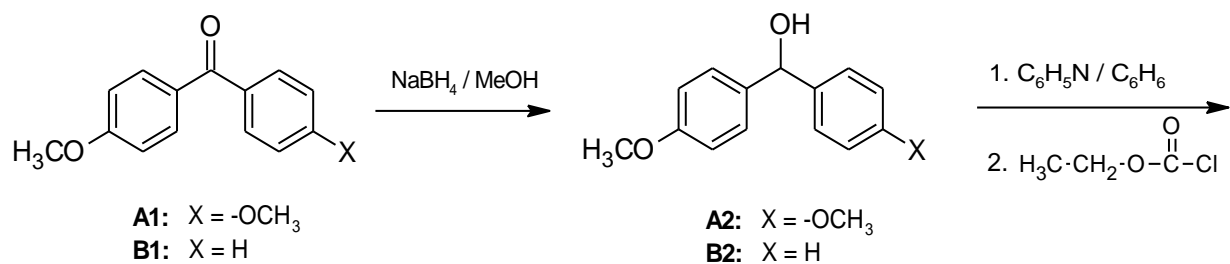
Benzen (Carlo Erba) i dietil-eter (J. T. Baker) destilirani su i sušeni iznad natrija. Ostala otapala, diklormetan i metanol, korištena su bez dodatnog pročišćavanja.

3.2. Priprava spojeva

Svi sintetizirani karbonati dobiveni su reakcijom benzhidrilnih alkohola i etil-klorformijata (slika 5). Međusobno se razlikuju po supstituentima u *para*-položaju fenilnih prstena.

Benzhidrilni alkoholi dobiveni su direktnom redukcijom odgovarajućeg benzofenona uz NaBH_4 ili Grignardovom reakcijom iz supstituiranog benzaldehida i odgovarajućeg pripravljenog aril-halogenida.

Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC) pri čemu su korištene aluminijske pločice sa silikagelom (Merck). Kromatogrami su razvijeni pomoću para elementarnog joda.



Slika 5. Reakcijska shema

3.2.1 Priprava 4,4'-dimetoksibenzhidrola (A2)

U okrugloj tikvici izvaže se 3 g 4,4'-dimetoksibenzofenona (**A1**) (12,3 mmol) u 100 mL metanola i stavi miješati na magnetsku miješalicu. U nekoliko obroka dodaje se 1,8 g NaBH₄ (47,5 mmol). Ostavi se da se smjesa miješa te potom doda voda. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom. Nastali kompleks hidrolizira se 5 - 10 %-tnom otopinom HCl do neutralnog pH. Za provjeru pH vrijednosti koristi se univerzalni indikatorski papir. Produkt koji je nastao izolira se ekstrakcijom u 3 x 30 mL diklormetana, nakon čega je dodano sredstvo za sušenje (bezvodni Na₂SO₄). Diklormetan iz nastale otopine upari se na vakuumskom uparivaču. Dobiveno je 2,27 g produkta, bijelih kristalića 4,4'-dimetoksibenzhidrola (9,29 mmol). Iskorištenje reakcije je 76%.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃; 20 °C): δ/ppm = 2,36 (s; 1H; Ar₂CHOH); 3,76 (s; 6H; Ar-OCH₃); 5,72 (s; 1H; Ar₂CHOH); 6,84 (d; 4H; J = 8,5 Hz; ArH); 7,25 (d; 4H; J = 8,5 Hz; ArH).

¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃; 20 °C): δ/ppm = 55,6 (Ar-OCH₃); 75,7 (Ar₂CHOH); 114,2; 128,1; 136,8; 159,3 (Ar).

3.2.2 Priprava 4-metoksibenzhidrola (B2)

Priprava spoja provedena je redukcijom kao i kod 4,4'-dimetoksibenzhidrola. U reakciji je korišteno 3 g 4-metoksibenzofenona (**B1**) (14,1 mmol) i 1,8 g NaBH₄ (47,5 mmol) te je dobiveno 2,70 g bijelih kristalića 4-metoksibenzhidrola (12,6 mmol). Iskorištenje reakcije je 89%.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃; 20 °C): δ/ppm = 2,45 (s; 1H; Ar₂CHOH); 3,74 (s; 3H; Ar-OCH₃); 5,73 (s; 1H; Ar₂CHOH); 6,83 (d; 2H; J = 8,4 Hz; ArH); 7,22-7,32 (m; 7H; ArH).

¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃; 20 °C): δ/ppm = 55,6 (Ar-OCH₃); 76,1 (Ar₂CHOH); 114,3; 126,8; 128,3; 128,7; 136,8; 144,5; 159,4 (Ar).

3.2.3 Priprava 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrola (C3)

U aparaturi za refluksiranje odvaže se 1,24 g magnezija (51,0 mmol) te se stavi nekoliko kristalića joda. Postupno se dokapava 30 mL dietil-etera u kojemu je otopljeno 8,52 g brom-difenil-etera (34,2 mmol) te se smjesa miješa uz refluks sat i pol. Na taj način dobiven je Grignardov reagens (C2). U njega se ukapava 30 mL dietil-etera u kojemu je otopljeno 3,24 g 4-metoksibenzaldehida (23,79 mmol) te se ostavi miješati preko noći. Iz smjese se odvoji magnezij i dodaje se 40 mL vode. Smjesa se zakiseljava do pH = 7 razrijeđenom kloridnom kiselinom (5 %). Smjesa se prelije u lijevak za odjeljivanje i ekstrahira s 3 x 30 mL diklormetana. Eterskom sloju doda se sredstvo za sušenje, bezvodni Na₂SO₄, nakon čega se eter upari na vakuumskom uparivaču. Dobiveno je 2,83 g bijelih kristalića 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrola (9,23 mmol). Iskorištenje reakcije je 39%.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃; 20 °C): δ/ppm = 2,33 (s; 1H; Ar₂CHOH); 3,77 (s; 3H; Ar-OCH₃); 5,75 (s; 1H; Ar₂CHOH); 6,86 (d; 2H; J = 8,7 Hz; ArH); 6,93-6,99 (m; 4H; ArH); 7,08 (t; 1H; J = 14,2 Hz; ArH); 7,26-7,33 (m; 6H; ArH).

¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃; 20 °C): δ/ppm = 55,6 (Ar-OCH₃); 75,8 (Ar₂CHOH); 114,3; 119,1; 119,3; 123,6; 128,2; 128,3; 130,1; 136,6; 139,4; 157,0; 157,6; 159,5 (Ar).

3.2.4 Priprava 4-metoksi-4'-metilbenzhidrola (D3)

Spoj je pripravljen Grignardovom reakcijom na isti način kao i 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrol. U reakciji su korišteni 8 g 4-bromtoluena (46,8 mmol), 1,5 g magnezija (61,7 mmol) i 4,5 g 4-metoksibenzaldehida (33,0 mmol). Dobiveno je 5,19 g bijelih kristalića 4-metoksi-4'-metilbenzhidrola (22,7 mmol). Iskorištenje reakcije je 69%.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃; 20 °C): δ/ppm = 2,21 (s; 1H; Ar₂CHOH); 2,32 (s; 3H; Ar-CH₃); 3,77 (s; 3H; Ar-OCH₃); 5,75 (s; 1H; Ar₂CHOH); 6,85 (d; 2H; J = 8,8 Hz; ArH); 7,13 (d; 2H; J = 7,8 Hz; ArH); 7,22-7,28 (m; 4H; ArH).

¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃; 20 °C): δ/ppm = 21,4 (Ar-CH₃); 55,6 (Ar-OCH₃); 76,0 (Ar₂CHOH); 114,2; 126,7; 128,1; 129,4; 136,8; 137,4; 141,7; 159,4 (Ar).

3.2.5 Priprava etil-karbonata (A3, B3, C4, D4)

U okrugloj tikvici otopi se odgovarajući benzhidrol u piridinu te se doda 20 mL suhog benzena. Posebno se otopi etil-klorformijat u 10 mL benzena te se tako pripremljena otopina dokapava u otopinu alkohola i ostavi miješati preko noći. Benzhidrol, etil-klorformijat i piridin dodaju se u množinskom omjeru 1 : 2 : 4,5. Nakon što se odfiltrira istaložen piridinijev klorid, organskom sloju dodaje se voda i smjesa miješa 30 minuta. Nakon odjeljivanja slojeva organski se sloj ispere s 5%-tnom kloridnom kiselinom kako bi se uklonio višak piridina. Nakon toga dodaje se NaOH i smjesa ostavi miješati 15 minuta. NaOH se ekstrakcijski odijeli i postupak se ponovi nakon čega se ekstrahira vodom do neutralnog pH. Dodaje se sredstvo za sušenje, bezvodni Na₂SO₄, filtrira se i uparava.

3.2.5.1 Priprava 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonata (A3)

Iz 4,4'-dimetoksibenzhidrola (0,5 g; 2,0 mmol), etil-klorformijata (0,44 g; 4,0 mmol) i piridina (0,73 g; 9,0 mmol) dobiveno je 0,2 g 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonata (0,6 mmol). Iskorištenje reakcije je 30%.

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃; 25 °C): δ/ppm = 1,30 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H; CH₃CH₂O-); 3,79 (s; 3H; ArOCH₃); 4,20 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H; CH₃CH₂O-); 6,65 (s; 1H; Ar₂CH); 6,88 (d; *J* = 8,7 Hz; 4H; ArH); 7,29 (d; *J* = 8,8 Hz; 4H; ArH).

¹³C NMR (75 MHz; CDCl₃; 25 °C): δ/ppm = 14,3 (CH₃CH₂O-); 55,2 (ArOCH₃); 64,1 (CH₃CH₂O-); 80,1; 113,8; 128,4; 132,2 (Ar); 154,6 (O=C-OCH₂CH₃); 159,3 (Ar).

3.2.5.2 Priprava 4-metoksibenzhidril-etil-karbonata (B3)

Iz 4-metoksibenzhidrola (0,5 g; 2,33 mmol), etil-klorformijata (0,51 g; 4,66 mmol) i piridina (0,83 g; 10,5 mmol) dobiveno je 0,22 g 4-metoksibenzhidril-etil-karbonata (0,77 mmol). Iskorištenje reakcije je 33%.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3 ; 25 °C): $\delta/\text{ppm} = 1,29$ (t; $J = 7,1$ Hz; 3H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 3,77 (s; 3H; ArOCH_3); 4,19 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 6,67 (s; 1H; Ar_2CH); 6,86 (d; $J = 8,8$ Hz; 2H; ArH); 7,27–7,37 (m; 7H; ArH);

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 25 °C): $\delta/\text{ppm} = 14,3$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 55,2 (ArOCH_3); 64,1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 80,3; 113,9; 126,7; 127,9; 128,5; 128,6; 132,0; 140,0; 154,6 (Ar); 155,0 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 159,4 (Ar).

3.2.5.3 Priprava 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonata (C4)

Iz 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrola (0,5 g; 1,6 mmol), etil-klorformijata (0,35 g; 3,2 mmol) i piridina (0,58 g; 7,2 mmol) dobiveno je 0,30 g 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonata (0,79 mmol). Iskorištenje reakcije je 49%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta/\text{ppm} = 1,29$ (t; $J = 7,1$ Hz; 3H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 3,78 (s; 3H; ArOCH_3); 4,19 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 6,65 (s; 1H; Ar_2CH); 6,88 (d; $J = 8,8$ Hz; 2H; ArH); 6,94–7,12 (m; 5H; ArH); 7,28–7,35 (m; 6H; ArH);

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 25 °C): $\delta/\text{ppm} = 14,6$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 55,6 (ArOCH_3); 64,5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 80,3; 114,3; 118,9; 119,5; 123,8; 128,8; 130,1; 132,3; 135,1 (Ar); 154,9 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 157,2; 157,5; 159,8 (Ar).

3.2.5.4 Priprava 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-etil-karbonata (D4)

Iz 4-metoksi-4'-metilbenzhidrola (0,5 g; 2,2 mmol), etil-klorformijata (0,48 g; 4,4 mmol) i piridina (0,78 g; 9,9 mmol) dobiveno je 0,30 g 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonata (0,99 mmol). Iskorištenje reakcije je 45%.

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3 ; 25 °C): $\delta/\text{ppm} = 1,29$ (t; $J = 7,1$ Hz; 3H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 2,32 (s; 3H; ArCH_3); 3,77 (s; 3H; ArOCH_3); 4,18 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 6,64 (s; 1H; Ar_2CH); 6,86 (d; $J = 8,8$ Hz; 2H; ArH); 7,14 (d; $J = 7,9$ Hz; 2H; ArH); 7,23–7,30 (m; 4H; ArH);

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 25 °C): $\delta/\text{ppm} = 14,6$ ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}-$); 21,5; 55,6 (ArOCH_3); 64,4 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}-$); 80,6; 114,2; 127,1; 128,9; 129,5; 132,5; 137,4; 138,0 (Ar); 155,0 ($\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 159,7 (Ar).

3.3 Identifikacija spojeva

Identifikacije spojeva provedene su metodom nuklearne magnetske rezonancije (NMR) na uređaju *Varian INOVA 400*. Kao otapalo je korišten deuterirani kloroform. Spektri su obrađeni pomoću programa *MestReNova*.

3.4 Kinetička mjerenja

Kinetička mjerenja su provedena konduktometrijskom metodom pomoću konduktometra *WTW LF 530* s *Radiometer two-pole* (CDC641T) elektrodom te *Pt LNA 1/NS* elektrodom. Konduktometar je bio povezan s računalom preko *Meilhaus Electronic 2600 PCI kartice*. Podatci su sakupljeni i obrađeni u aplikaciji *Conductivity* koja radi u *HP VEE 4.0* okruženju, a izračunavanje konstanti brzine (nelinearna regresija) i statistička obrada podataka napravljena je u programskom paketu *Origin*.

Postupci mjerenja započinjali su pripravom 30 mL odgovarajućeg otapala u reakcijskoj tikvici koje se termostatiralo pomoću *Julabo FP40* termostata do odgovarajuće temperature. Otapala su bila binarne smjese acetonitrila i vode u omjerima 60 : 40 i 80 : 20. 20-30 mg ispitivanog supstrata otopilo se u 0,10 mL diklormetana te injektiralo u prethodno pripremljeno, termostatirano, otapalo.

Rezultati dobiveni na kraju mjerenja (vodljivost u ovisnosti o vremenu) podvrgnuti su nelinearnoj regresiji. Prvih desetak sekundi mjerenja zanemarujemo jer je to vrijeme koje je potrebno za miješanje supstrata i stabilizaciju temperature reakcijske smjese. Za nelinearnu regresiju korišteni su podaci dobiveni u periodu mjerenja od četiri poluvremena.

Konstante brzine solvolitičkih reakcija dobivene su iz eksperimentalnih podataka metodom najmanjih kvadrata prema jednadžbi (3) kinetike prvog reda:

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

U jednadžbi (3), G je vodljivost, t je vrijeme. Za svaki supstrat napravljeno je više mjerenja konstanti brzine, a kao konačna konstanta uzeta je srednja vrijednost triju individualnih konstanti pri temperaturi od 25 °C. Kod 4-metoksibenzhidril-etil-karbonata u 80%-tnom acetonitrilu konstanta brzine bila je prespora, stoga je ekstrapolirana s viših temperatura pomoću Eyringove jednadžbe. U tom slučaju konačna konstanta brzine izračunata je kao srednja vrijednost dviju individualnih konstanti.

Solvolizom benzhidrilnih karbonata dolazi do oslobađanja kiseline zbog čega se povećava vodljivost elektrolita s vremenom prema zakonima kinetike prvog reda. S obzirom na to da se mjerio porast vodljivosti elektrolita kao posljedica porasta koncentracije produkta, eksponencijalna jednadžba iz koje se izračunavala konstanta brzine ima oblik rastuće eksponencijalne funkcije.

Kod korištenih supstrata solvolizom nastaju izlazne skupine koje su konjugirane baze slabih kiselina pa su mjerenja provedena uz dodatak organske baze, kako bi se oslobođena kiselina ionizirala. U mjerenjima su korištene baze 1,8-bis(dimetilamino)naftalen (engl. *Proton Sponge Base*, protonska spužva, PSB) i trietanolamin (TEA).

4. REZULTATI

Konduktometrijski su izmjerene konstante brzine solvolize različito supstituiranih benzhidrilnih etil-karbonata. One prate kinetiku prvoga reda i korelirane su s odgovarajućim elektrofugalnostima. Konstante su određivane na 25 °C, osim u slučaju 4-metoksibenzhidril-etil-karbonata, kada su konstante mjerene na 50, 60 i 70 °C pa pomoću Eyringove jednadžbe ekstrapolirane na 25 °C. Iz dobivenih korelacijskih pravaca izračunati su parametri nukleofugalnosti. N_f je kvocijent odsjeka na ordinati i nagiba pravca, a s_f je nagib pravca. Na naveden način određeni su parametri nukleofugalnosti u 80%-tnom i 60%-tnom vodenom acetonitrilu.

Tablica 3. Izmjerene konstante brzine solvolize na 25 °C.

| Elektrofug ^a | Otapalo ^b | k (25 °C) / s ⁻¹ | Baza ^c |
|-------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 4-MeO/H | 60AN40V | 0,00548 | PSB 1:15-1:25 TEA 1:25 |
| | | 0,00539 | |
| | | 0,00529 | |
| 4-MeO/4'-Me | 80AN20V | 0,0000790 | PSB 1:15-1:22 |
| | | 0,0000795 | |
| | | 0,0000768 | |
| | 60AN40V | 0,000348 | PSB 1:1,5-1:3 TEA 1:4-1:7 |
| | | 0,000381 | |
| | | 0,000383 | |
| 4-MeO/4'-PhO | 80AN20V | 0,000207 | PSB 1:15-1:22 |
| | | 0,000197 | |
| | | 0,000209 | |
| | 60AN40V | 0,000744 | PSB 1:3 TEA 1:7 |
| | | 0,000755 | |
| | | 0,000758 | |
| 4-MeO/4'-MeO | 80AN20V | 0,00149 | PSB 1:15-1:25 TEA 1:25 |
| | | 0,00156 | |
| | | 0,00150 | |

| | | | |
|--|---------|---------|-------------------------|
| | 60AN40V | 0,00548 | PSB 1:3 TEA 1:6-1:10 |
| | | 0,00539 | |
| | | 0,00529 | |

^a Supstituenti u *para* položajima benzhidrilnih supstrata.

^b Navedeni udjeli otapala su volumni (v/v); AN = acetonitril; V = voda.

^c PSB = protonska spužva; TEA = trietanolamin. Navedeni omjeri predstavljaju omjere baza/supstrat.

Tablica 4. Izmjerene konstante brzine solvolize na višim temperaturama.

| Elektrofug ^a | Otapalo ^b | Temperatura | k / s^{-1} | k / s^{-1} | Baza ^c |
|-------------------------|----------------------|-------------|--------------|---------------------------------|-------------------|
| 4-MeO/H | 80AN20V | 70 °C | 0,00337 | $(3,48 \pm 0,10) \cdot 10^{-3}$ | PSB 1:15- 1:20 |
| | | | 0,00359 | | |
| | | 60 °C | 0,001130 | $(1,10 \pm 0,04) \cdot 10^{-3}$ | PSB 1:15- 1:20 |
| | | | 0,001060 | | |
| | | 50 °C | 0,000346 | $(3,51 \pm 0,05) \cdot 10^{-4}$ | PSB 1:15- 1:20 |
| | | | 0,000356 | | |

^a Supstituenti u *para*-položajima benzhidrilnih supstrata.

^b Navedeni udjeli otapala su volumni (v/v); AN = acetonitril; V = voda.

^c PSB = protonska spužva. Navedeni omjeri predstavljaju omjere baza/supstrat.

Tablica 5. Konstante brzine solvolize benzhidrilnih etil-karbonata u 80%-tnom acetonitrilu.

| Elektrofug ^a | Nukleofug | E_f^b | $k (25 \text{ °C}) / s^{-1}$ | $\log k$ |
|-------------------------|-----------|---------|---------------------------------|----------|
| 4-MeO/H | EtC | -2,09 | $1,29 \cdot 10^{-5}$ | -4,88941 |
| 4-MeO/4'-Me | EtC | -1,32 | $(7,84 \pm 0,10) \cdot 10^{-5}$ | -4,10568 |
| 4-MeO/4'-PhO | EtC | -0,86 | $(2,04 \pm 0,05) \cdot 10^{-4}$ | -3,69037 |
| 4-MeO/4'-MeO | EtC | 0 | $(1,52 \pm 0,03) \cdot 10^{-3}$ | -2,81816 |

^a Supstituenti u *para*-položajima benzhidrilnih supstrata.

^b Podaci preuzeti iz Streidl i sur., 2010b.

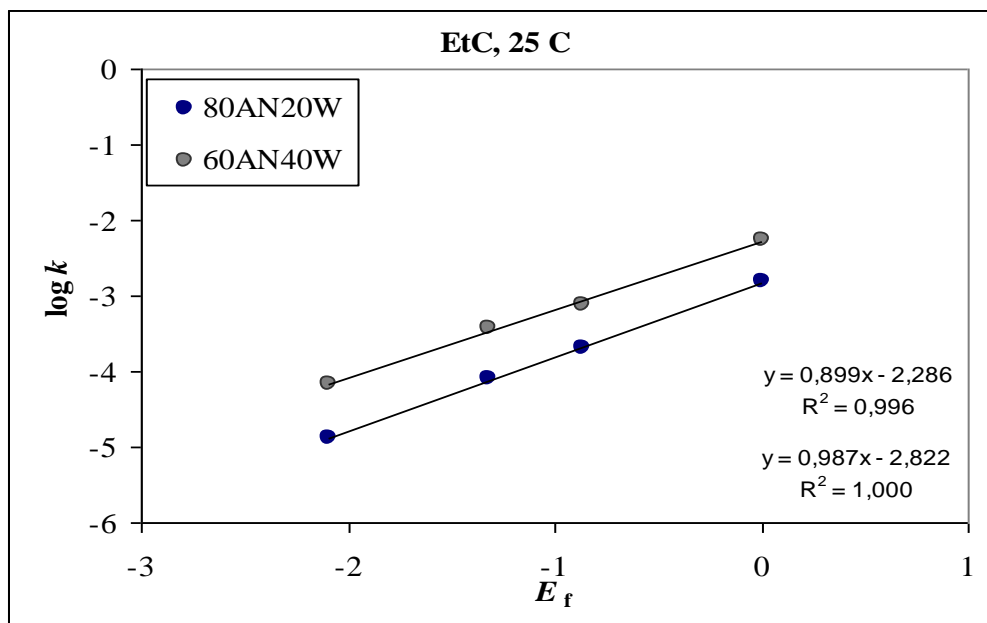
Tablica 6. Konstante brzine solvolize benzhidrilnih etil-karbonata u 60 %-tnom acetonitrilu.

| Elektrofug ^a | Nukleofug | E_f^b | $k (25 \text{ °C}) / s^{-1}$ | $\log k$ |
|-------------------------|-----------|---------|---------------------------------|----------|
| 4-MeO/H | EtC | -2,09 | $(6,71 \pm 0,10) \cdot 10^{-5}$ | -4,17328 |
| 4-MeO/4'-Me | EtC | -1,32 | $(3,83 \pm 0,01) \cdot 10^{-4}$ | -3,41680 |
| 4-MeO/4'-PhO | EtC | -0,86 | $(7,52 \pm 0,06) \cdot 10^{-4}$ | -3,12378 |
| 4-MeO/4'-MeO | EtC | 0 | $(5,39 \pm 0,08) \cdot 10^{-3}$ | -2,26841 |

^a Supstituenti u *para*-položajima benzhidrilnih supstrata.

^b Podaci preuzeti iz Streidl i sur., 2010b.

Izračunate vrijednosti nukleofugalnosti etil-karbonata za 80%-tnu otopinu acetonitrila iznose $N_f = -2,85$ i $s_f = 0,99$, a za 60%-tnu vodenu otopinu acetonitrila iznose $N_f = -2,54$ i $s_f = 0,90$, kao što je prikazano u grafu (Slika 6).



Slika 6. Graf ovisnosti logaritama konstanti brzine o parametrima elektrofugalnosti benzhidrilnih elektrofuga.

5. RASPRAVA

Sintetizirani su benzhidrilni etil-karbonati, 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonat, 4-metoksibenzhidril-etil-karbonat, 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonat i 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-etil-karbonat te su identificirani spektroskopskom metodom nuklearne magnetske rezonancije (NMR).

Navedenim spojevima konduktometrijski su određene konstante brzine solvolize u 60%-tnoj i 80%-tnoj vodenoj otopini acetonitrila. Kod solvolize benzhidrilnih karbonata, heterolitički korak koji određuje brzinu S_N1 reakcije uključuje cijepanje α -C–OCOOR veze i nastajanje benzhidrilnog karbokationa i karbonatnog aniona. Na temelju dobivenih vrijednosti konstruiran je graf ovisnosti logaritama konstanti brzine solvolize o E_f vrijednostima benzhidrilnih elektrofuga. Graf pokazuje odličnu linearnu korelaciju između $\log k$ za seriju sintetiziranih benzhidrilnih etil-karbonata i pripadajućih parametara elektrofugalnosti E_f . Vrijednost R^2 pravca za 80%-tnu otopinu acetonitrila iznosi 1,000, a za 60%-tnu otopinu acetonitrila 0,996.

Iz korelacijskih pravaca izračunati su parametri nukleofugalnosti N_f i s_f etil-karbonata kao izlazne skupine u 60%-tnoj i 80%-tnoj otopini acetonitrila pomoću spomenute jednadžbe pravca $\log k (25\text{ }^\circ\text{C}) = s_f (N_f + E_f)$. Parametar s_f definira nagib pravca, a N_f vrijednost predstavlja negativan odsječak na apscisi ($\log k = 0$).

Kada se otapalo promijeni iz 80%-tne vodene otopine acetonitrila u 60%-tnu vodenu otopinu acetonitrila, konstanta brzine solvolize raste za sve etil-karbonate. Pripadajući parametri nukleofugalnosti za etil-karbonatnu skupinu u 80%-tnoj vodenoj otopini acetonitrila iznose: $N_f = -2,85$ i $s_f = 0,99$, a za etil-karbonatnu skupinu u 60%-tnoj vodenoj otopini acetonitrila: $N_f = -2,54$ i $s_f = 0,90$.

Povećanjem polarnosti otapala u kojemu se solvoliza provodi, odnosno povećavanjem udjela vode u njemu, povećava se reaktivnost (nukleofugalnost) etil-karbonata. Kod istraživanja fenil-karbonatne i metil-karbonatne izlazne skupine (Denegri i Kronja, 2007) u metanolnim, etanolnim i acetonskim otopinama, također je uočeno povećanje reaktivnosti izlazne skupine s povećanjem polarnosti otapala. Ustanovljeno je i da se povećanjem udjela

vode u otapalima smanjuju s_f vrijednosti, što je u skladu s promjenama s_f vrijednosti prethodno dobivenih za fenil- i metil-karbonate.

Osim kod karbonata, smanjenje s_f vrijednosti s povećanjem polarnosti otapala uočeno je i kod dinitro- i fluoriranih benzoata, kao i kod manje reaktivnih karboksilata (fluor-, klor-, diklor-, bromacetati, formijati). Smanjenje s_f vrijednosti ukazuje na to da u seriji benzhidrilnih supstrata s istom izlaznom skupinom porast polarnosti otapala ima veći utjecaj na reaktivnost supstrata koji u heterolitičkom koraku daju manje stabilne benzhidrilne katione jer kod onih stabilnijih je smanjena solvatacija uslijed povećane delokalizacije pozitivnog naboja u benzhidrilnom dijelu.

Uz već spomenute fenil- i metil-karbonate, do sada su određene reaktivnosti i *tert*-butilnih i izobutilnih karbonata. *Tert*-butilni karbonat u 60%-tnom acetonitrilu ima reaktivnost $N_f/s_f = -3,62/0,96$ što ukazuje na to da je to manje reaktivna izlazna skupina od etil-karbonata što je i za očekivati s obzirom na elektron-donorski karakter alkilnih skupina.

Određene su i reaktivnosti većeg broja benzoatnih i karboksilatnih izlaznih skupina u vodenim otopinama acetonitrila, eksperimentalno i računski, pri čemu se pokazalo kako etil-karbonatna skupina u 80%-tnom acetonitrilu ima potpuno jednaku reaktivnost kao i kloracetatna izlazna skupina ($N_f/s_f = -2,86/1,01$).

Vrijednosti parametara nukleofugalnosti za metil-karbonatnu skupinu u manje polarnim acetonskim vodenim otopinama približne su kao i vrijednosti za etil-karbonate.

Gledajući ukupni raspon ljestvice nukleofugalnosti u vodenim otopinama acetonitrila, krenuvši od tosilatne izlazne skupine kao najreaktivnije ($N_f/s_f = 7,97/0,82$ u 60% acetonitrilu) prema 2,2-dimetilpropanoatnoj izlaznoj skupini ($N_f/s_f = -5,32/1,02$ u 60% acetonitrilu) etil-karbonat se smjestio bliže dnu ljestvice tj. među manje reaktivne izlazne skupine.

Slijed ljestvice, redom od najreaktivnije do najmanje reaktivne izlazne skupine, izgleda ovako:

OTs > Cl > HFB > TFA > DNB > PFB > FAc > **EtC** > Form > *tert*-ButC > izoBut > triMeAc.

6. ZAKLJUČAK

Sintetizirani su spojevi: 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonat, 4-metoksibenzhidril-etil-karbonat, 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonat i 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-etil-karbonat.

Konduktometrijski su im izračunate konstante brzine solvolize u 60%-tnoj i 80%-tnoj vodenoj otopini acetonitrila. Navedene konstante pokazuju odličnu linearnu korelaciju u grafu ovisnosti $\log k$ o E_f vrijednosti. Pomoću jednadžbe pravca, $\log k (25\text{ °C}) = s_f (N_f + E_f)$, izračunati su parametri nukleofugalnosti etil-karbonata, i iznose: $N_f = -2,85$ i $s_f = 0,99$ u 80%-tnom acetonitrilu, te $N_f = -2,54$ i $s_f = 0,90$ u 60%-tnom acetonitrilu. Uočeno je da pri povećanju polarnosti otapala u kojem se solvoliza odvija, rastu vrijednosti parametra N_f , a smanjuju se s_f vrijednosti. Uspoređujući s metil-karbonatom i fenil-karbonatom skupinom, uočava se isti trend porasta nukleofugalnosti pri povećanju polarnosti otapala.

Prema reaktivnosti u vodenim otopinama acetonitrila, etil-karbonat spada među manje reaktivne izlazne skupine pri čemu je za otprilike 10 redova veličine manje reaktivan od najreaktivnije tosilatne izlazne skupine ($N_f/s_f = 7,97/0,82$ u 60% acetonitrilu), odnosno nešto manje od 3 reda veličine reaktivniji od jedne od najmanje reaktivnih eksperimentalno određenih izlaznih skupina 2,2-dimetilpropanoata ($N_f/s_f = -5,32/1,02$ u 60% acetonitrilu).

7. LITERATURA

Bentley TW, Carter GW. The S_N2 - S_N1 spectrum. *J Am Chem Soc*, 1982, 104 (21), 5741-5747.

Bentley TW, Christl M, Norman SJ. Solvolyses of 1-adamantyl and benzhydryl substrates. *J Org Chem*, 1991, 56 (21), 6238-6240.

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

Clayden J, Greeves N, Warren S. *Organic Chemistry*. Oxford, 2012.

Denegri B, Kronja O. Nucleofugality of Phenyl and Methyl Carbonates. *J Org Chem*, 2007, 72 (22), 8427-8433.

Denegri B, Matic 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), 5698-5709.

Denegri B, Ofial AR, Juric S, Streiter A, Kronja O, Mayr H. How fast do R-X bonds ionize? *Chem Eur J*, 2006a, 12 (6), 1657-1666.

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

Kevill DN, Lin GML. Effects of electronic geminal interactions on the solvolytic reactivity of methoxymethyl. *J Am Chem Soc*, 1993, 115 (6), 2523-3919.

Kevill DN, Anderson SW. An improved scale of solvent nucleophilicity based on the solvolysis of the S-methyldibenzothiophenium ion. *J Org Chem*, 1991, 56 (5), 1845-1850.

Kevill DN, Anderson SW. Correlation of the rates of solvolysis of the methyldiphenylsulfonium ion. *J Org Chem* 1986, 51 (25), 5029-5032.

Kocienski PJ. *Protecting Groups* 3rd ed., Thieme, Stuttgart, 2005.

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

Matić M, Denegri B, Kronja O. Nucleofugality of Aliphatic Carboxylates in Mixtures of Aprotic Solvents and Water. *Croat Chem Acta* 2014a, 87 (4), 375–384.

Matić M, Denegri B, Kronja O. Solvolytic Behaviour of Aliphatic Carboxylates. *Eur J Org Chem* 2014b, 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, Kronja O. The Reactivity of Benzoates in Mixtures of Water and Aprotic Solvents. *Croat Chem Acta* 2012b, 85 (4), 585–594.

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

Mayr H. Carbon-carbon bond formation by addition of carbenium ion to alkenes: kinetics and mechanism. *Angew Chem*, 1990, 102 (21), 1415-1428; *Angew Chem Int Ed Engl*, 1990, 29, 1371-1384.

Mayr H, Bug T, Gotta MF, Hering N, Irrgans B, Janker B, Kempf B, Loos R, Ofial AR, Remennikov G, Schimmel H. Reference scales for the characterization of cationic electrophiles and neutral nucleophiles. *J Am Chem Soc*, 2001 (123), 9500-9512.

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

McNaught AD, Wilkinson A. IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed., Blackwell Science, 1997.

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

Shaikh AAG, Sivaram S. Organic Carbonates. *Chem Rev*, 1996, 96, 951-976.

Streidl N, Branzan R, Mayr H. Nucleophilicities and Nucleofugalities of Organic Carbonates. *Eur J Org Chem*, 2010a (22), 4205-4210.

Streidl N, Denegri B, Kronja O, Mayr H. A practical guide for estimating rates of heterolysis reactions. *Acc Chem Res*, 2010b, 43 (12), 1537-1549.

8. SAŽETAK

Matija Katić

Nukleofugalnost etil-karbonata u vodenim otopinama acetonitrila

Izmjerene su brzine solvolize sintetiziranih spojeva: 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonata, 4-metoksibenzhidril-etil-karbonata, 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonata i 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-etil-karbonata u 60%-tnoj i 80%-tnoj vodenoj otopini acetonitrila. Pomoću izračunatih brzina solvolize konstruiran je graf ovisnosti $\log k$ o E_f vrijednostima koji je pokazao izvrsnu linearnu korelaciju. Primjenom jednadžbe pravca, $\log k$ ($25\text{ }^\circ\text{C}$) = $s_f(N_f + E_f)$, izračunati su parametri nukleofugalnosti etil-karbonata, i iznose: $N_f = -2,85$ i $s_f = 0,99$ u 80%-tnom acetonitrilu, te $N_f = -2,54$ i $s_f = 0,90$ u 60%-tnom acetonitrilu. Usporedbom vrijednosti izmjerenih u dvije vrste otapala uočeno je da se povećanjem udjela vode u otapalu, odnosno povećanjem polarnosti otapala povećava reaktivnost izlazne skupine tj. nukleofugalnost, a smanjuje vrijednost s_f , što je u skladu s prethodno dobivenim rezultatima za metil- i fenil-karbonate. Prema reaktivnosti u vodenim otopinama acetonitrila, etil-karbonat se smjestio među manje reaktivne izlazne skupine pri čemu je tosilatna najreaktivnija ($N_f/s_f = 7,97/0,82$ u 60% acetonitrilu), a 2,2-dimetilpropanoatna ($N_f/s_f = -5,32/1,02$ u 60% acetonitrilu) najmanje reaktivna izlazna skupina.

Ključne riječi: karbonati, benzhidrilni supstrati, solvoliza, kinetika, nukleofugalnost, elektrofugalnost

9. SUMMARY

Matija Katić

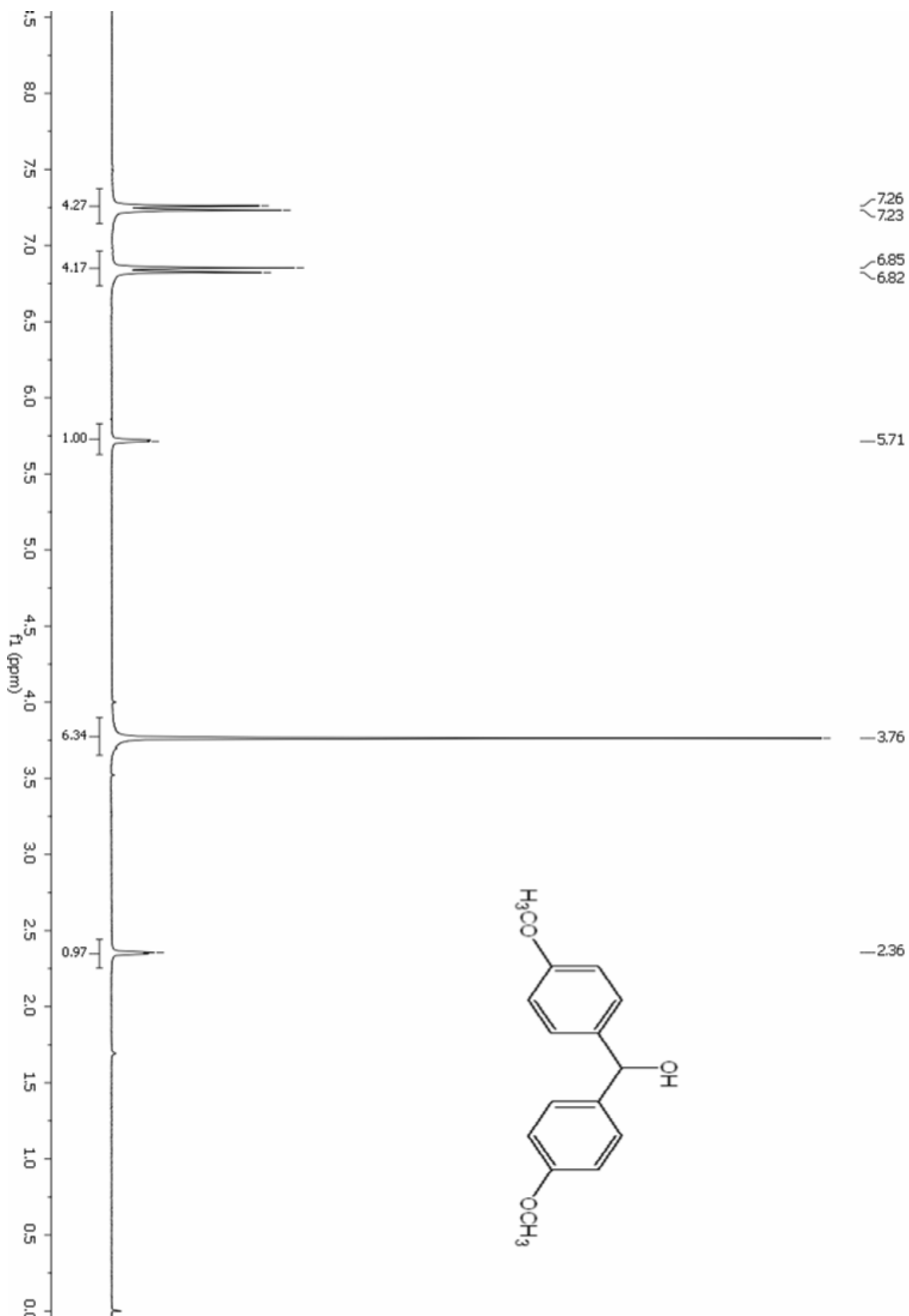
Nucleofugality of ethyl carbonates in aqueous acetonitrile solutions

The rate constants of solvolysis have been determined for synthesized compounds: 4,4'-dimethoxybenzhydryl ethyl carbonate, 4-methoxybenzhydryl ethyl carbonate, 4-methoxy-4'-phenoxybenzhydryl ethyl carbonate and 4-methoxy-4'-methylbenzhydryl ethyl carbonate in 80 % aqueous acetonitrile and 60 % aqueous acetonitrile. The observed and calculated rate constants of solvolysis have been used for plotting $\log k$ vs. E_f - value graph which shows great linear correlation. The equation $\log k (25\text{ }^\circ\text{C}) = s_f (N_f + E_f)$ was used to calculate N_f and s_f values in 80 % aqueous acetonitrile and 60 % aqueous acetonitrile. Obtained values are $N_f = -2,85$ and $s_f = 0,99$ in 80 % aqueous acetonitrile and $N_f = -2,54$ and $s_f = 0,90$ in 60 % aqueous acetonitrile. By comparing this values it can be seen that N_f value decreases as the water content in the solution increases, ie. the more polar solvent is, leaving group is more reactive, while s_f value decreases, which is in correspondence with previously known results for methyl and phenyl carbonates. According to reactivity in aqueous acetonitrile solutions, ethyl carbonate is less reactive leaving group, on the scale on which tosylate group is the most reactive, $N_f/s_f = 7,97/0,82$ in 60 % aqueous acetonitrile and pivalate group is the least reactive $N_f/s_f = -5,32/1,02$ in 60 % aqueous acetonitrile.

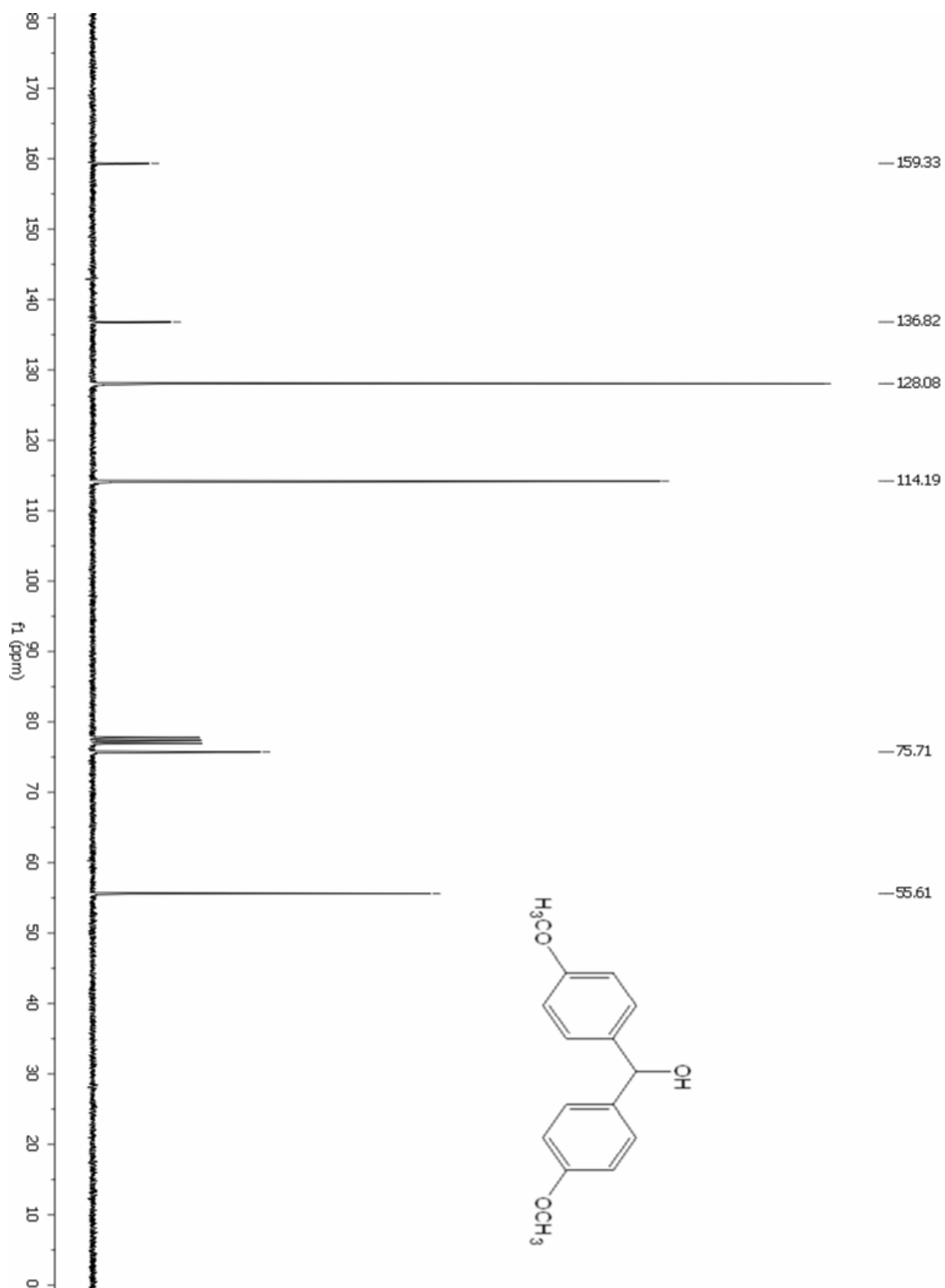
Keywords: carbonates, benzhydrylium substrates, solvolysis, kinetics, electrofugality, nucleofugality

10. PRILOZI

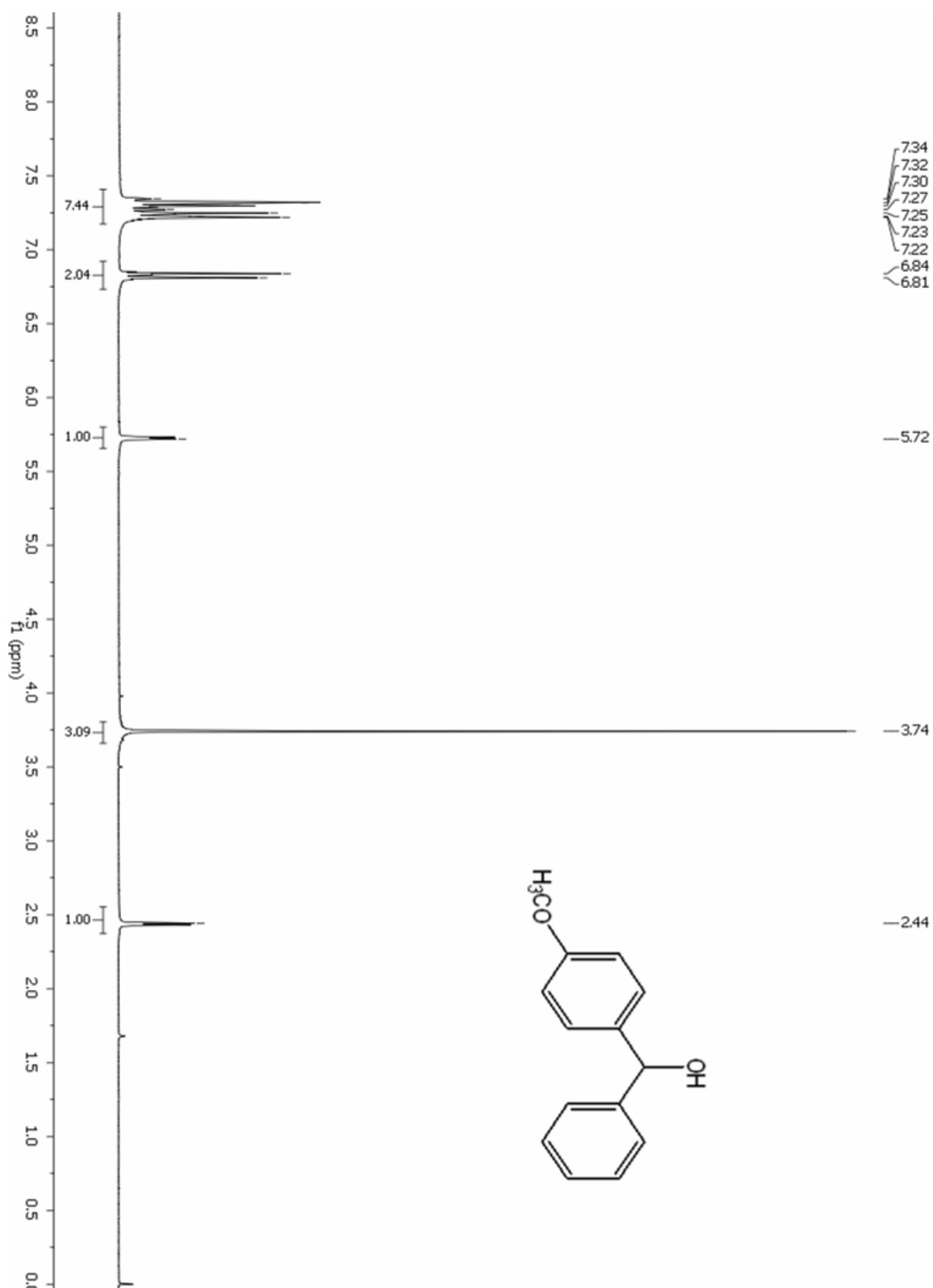
10.1. ^1H NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidrola



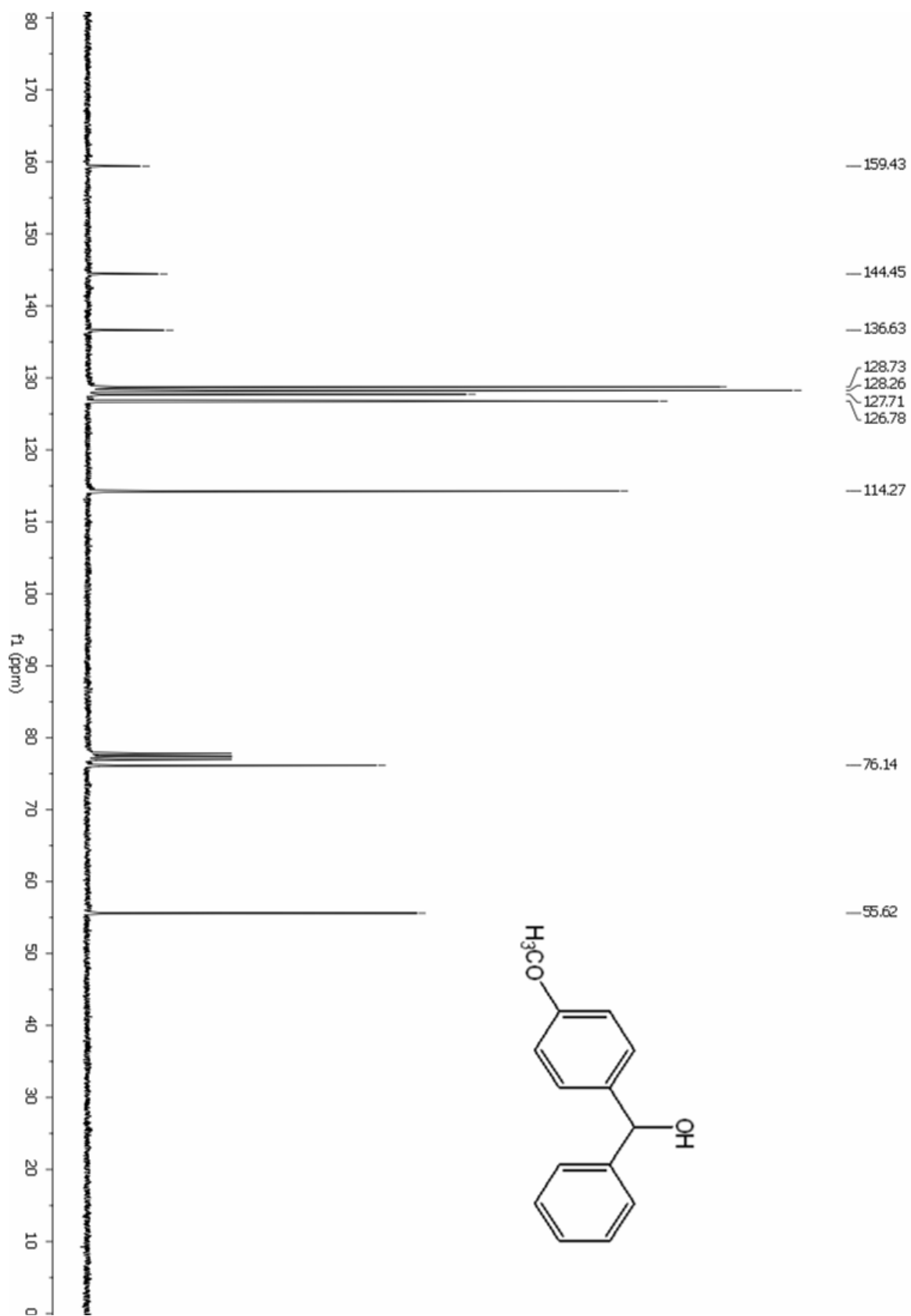
10.2 ^{13}C NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidrola



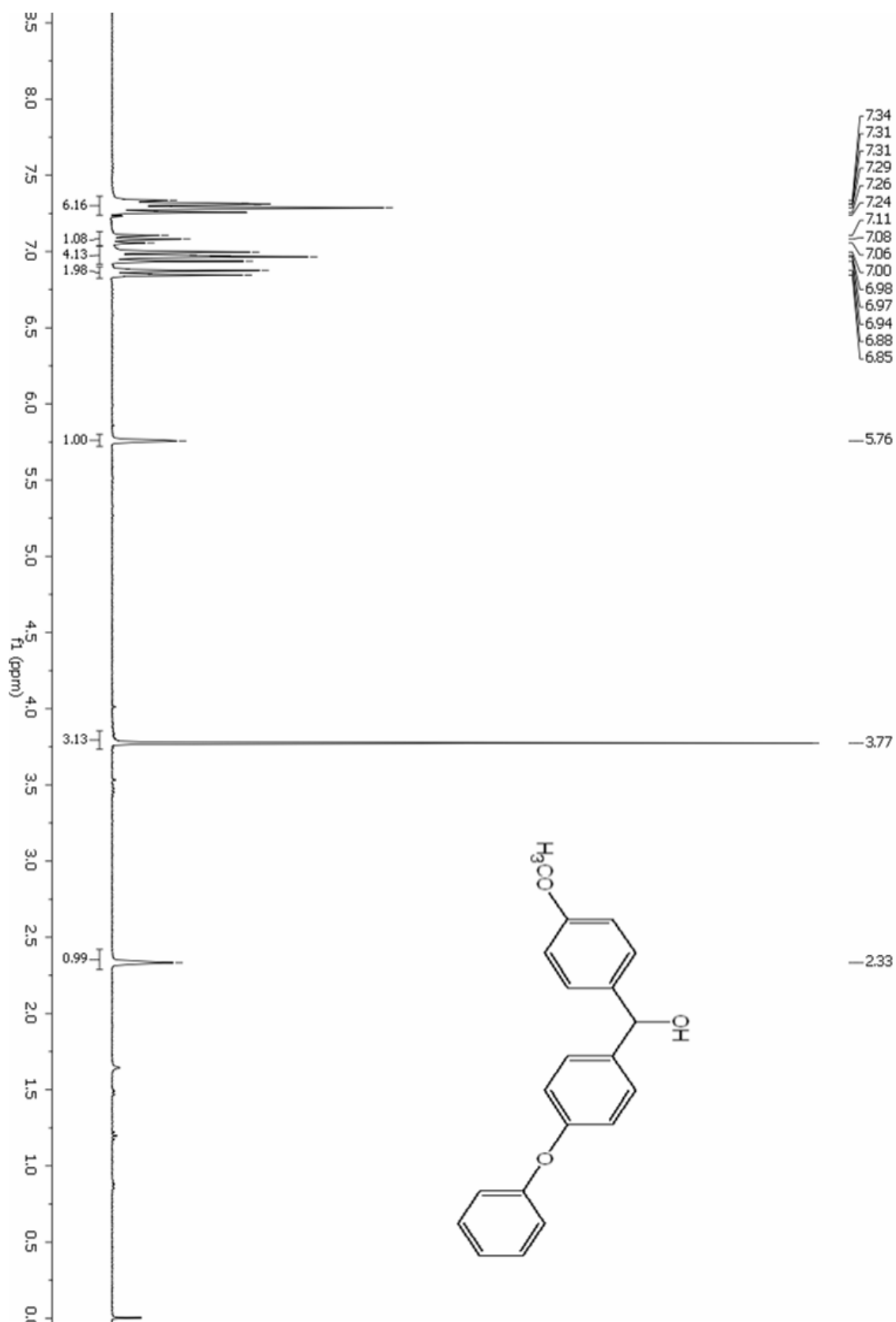
10.3 ^1H NMR spektar 4-metoksibenzhidrola



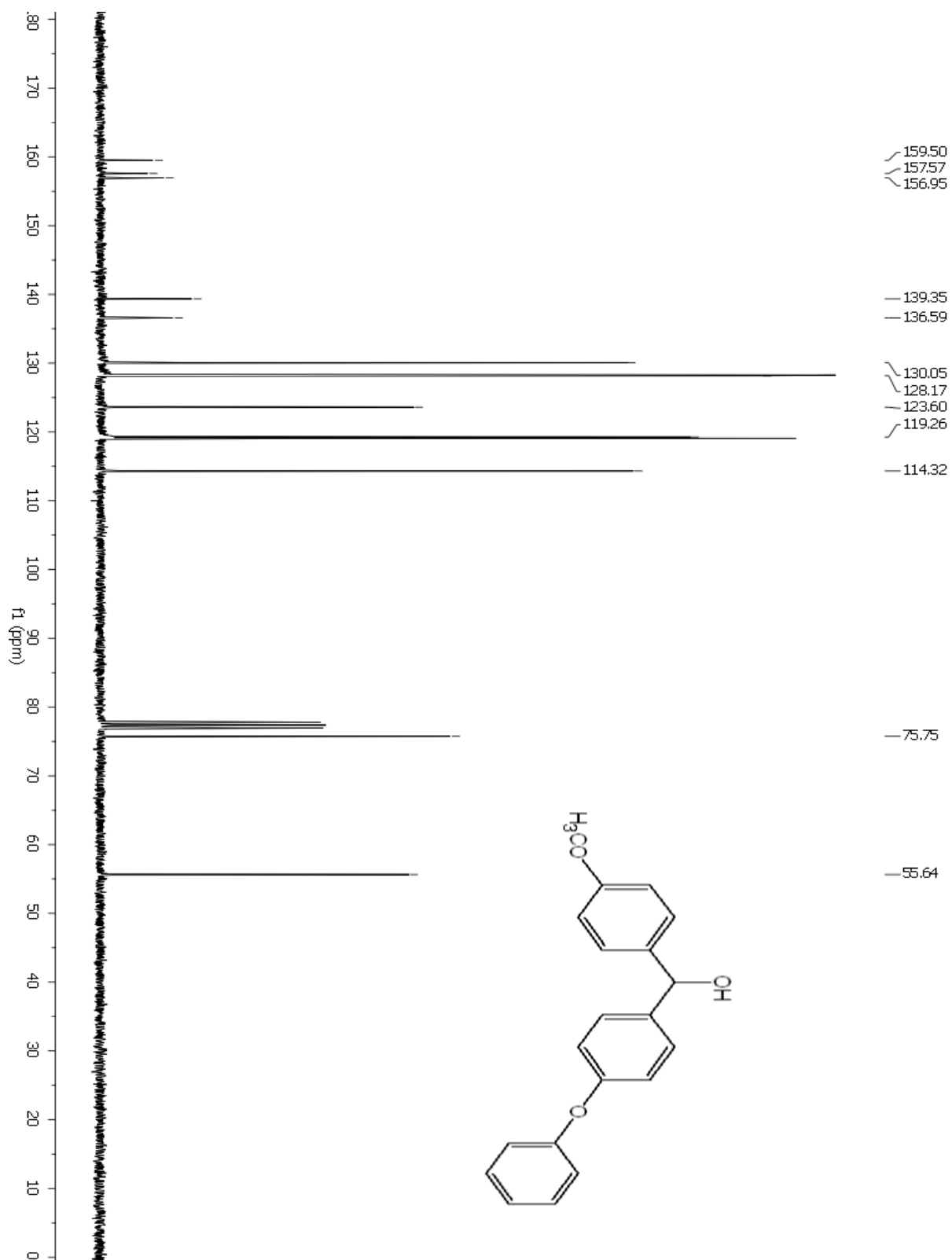
10.4. ^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzhidrola



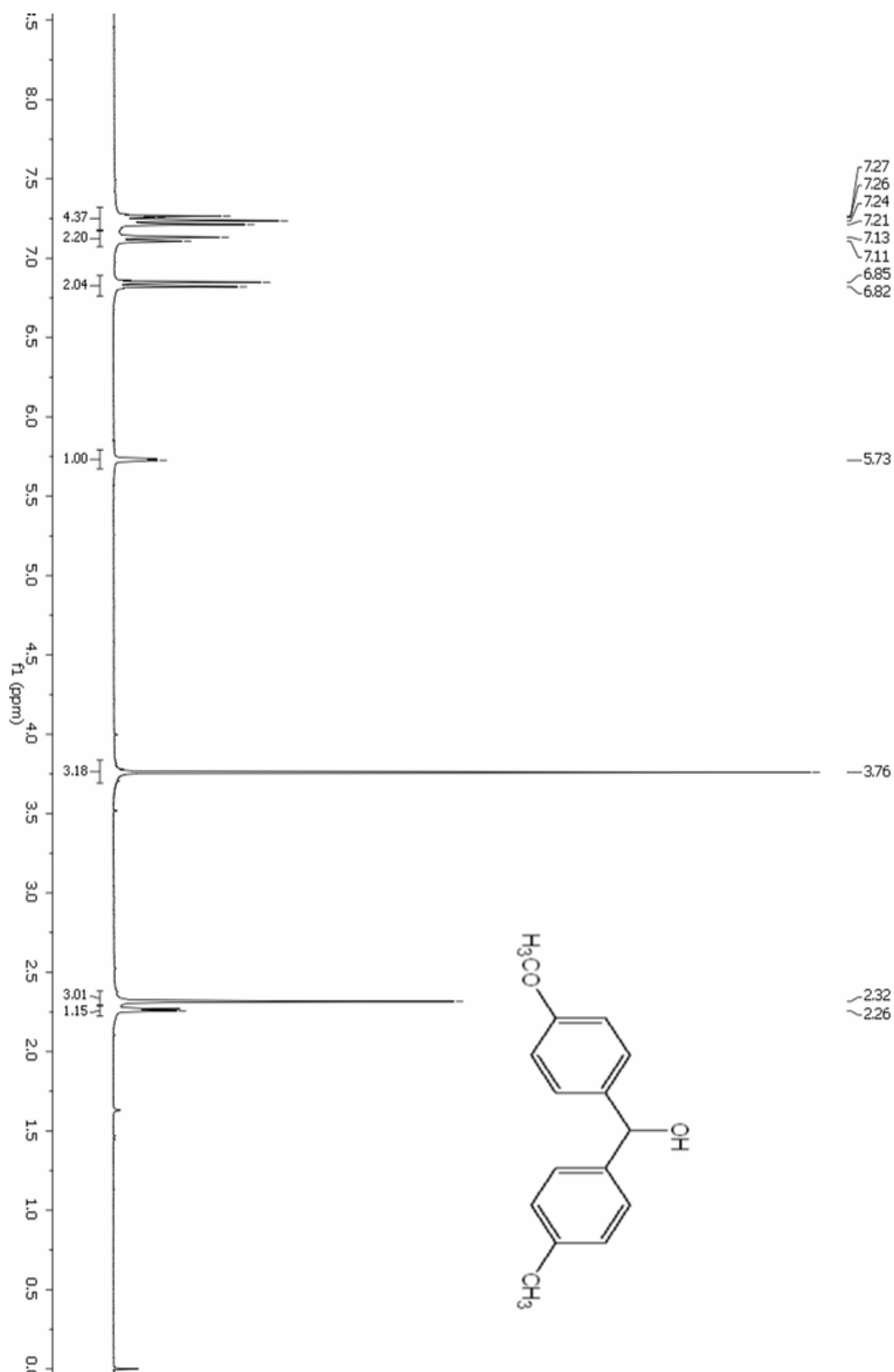
10.5 ^1H NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrola



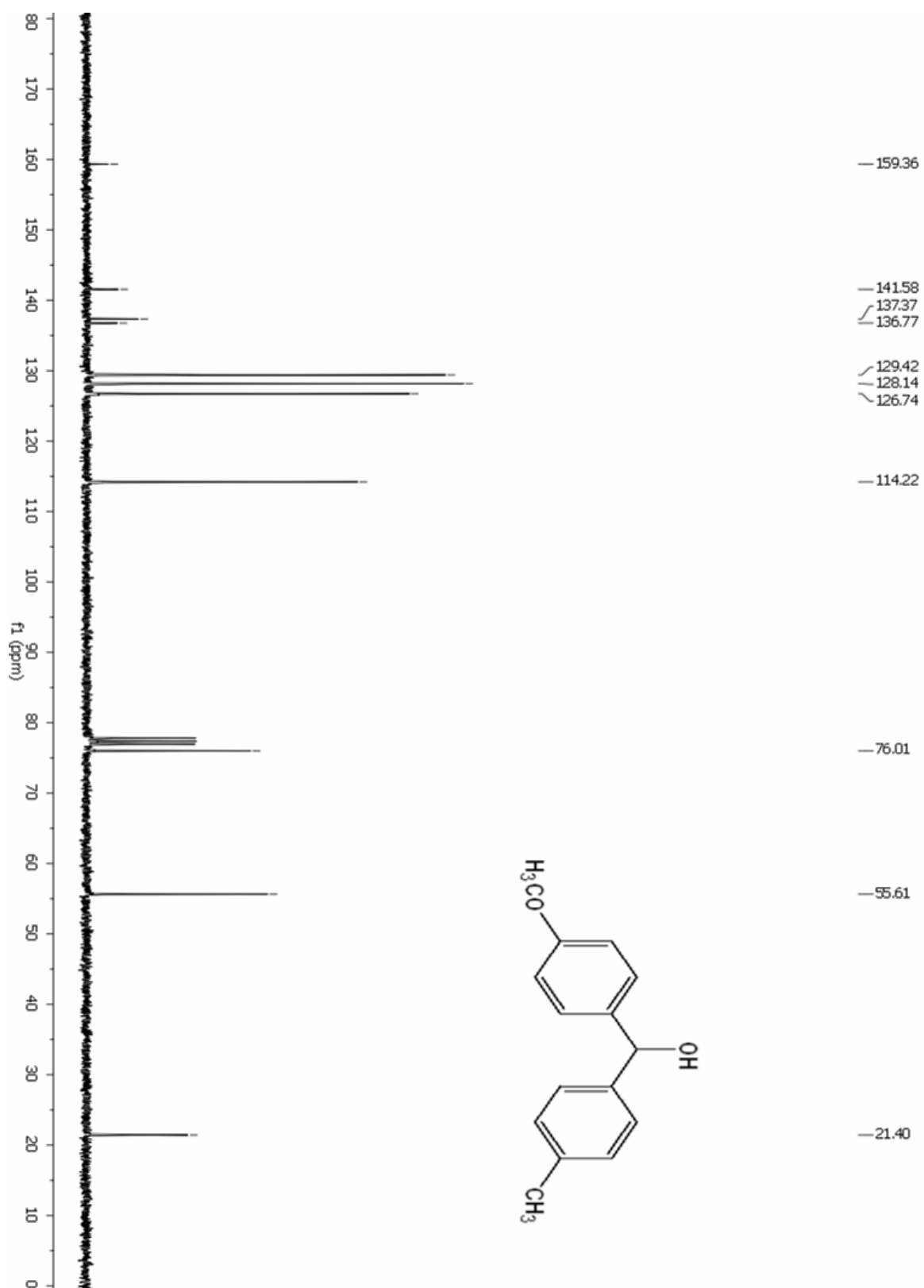
10.6 ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrola



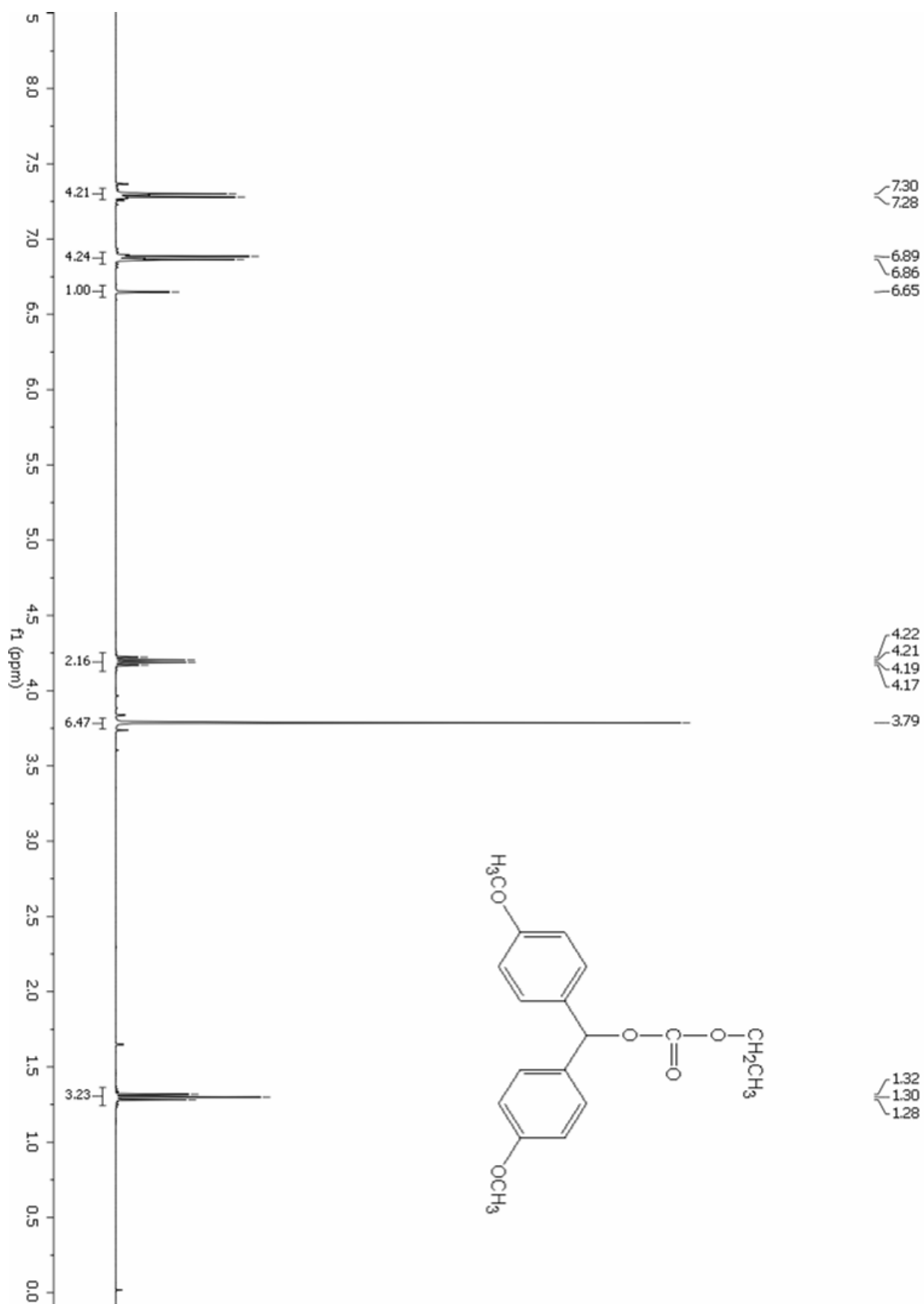
10.7 ¹H NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidrola



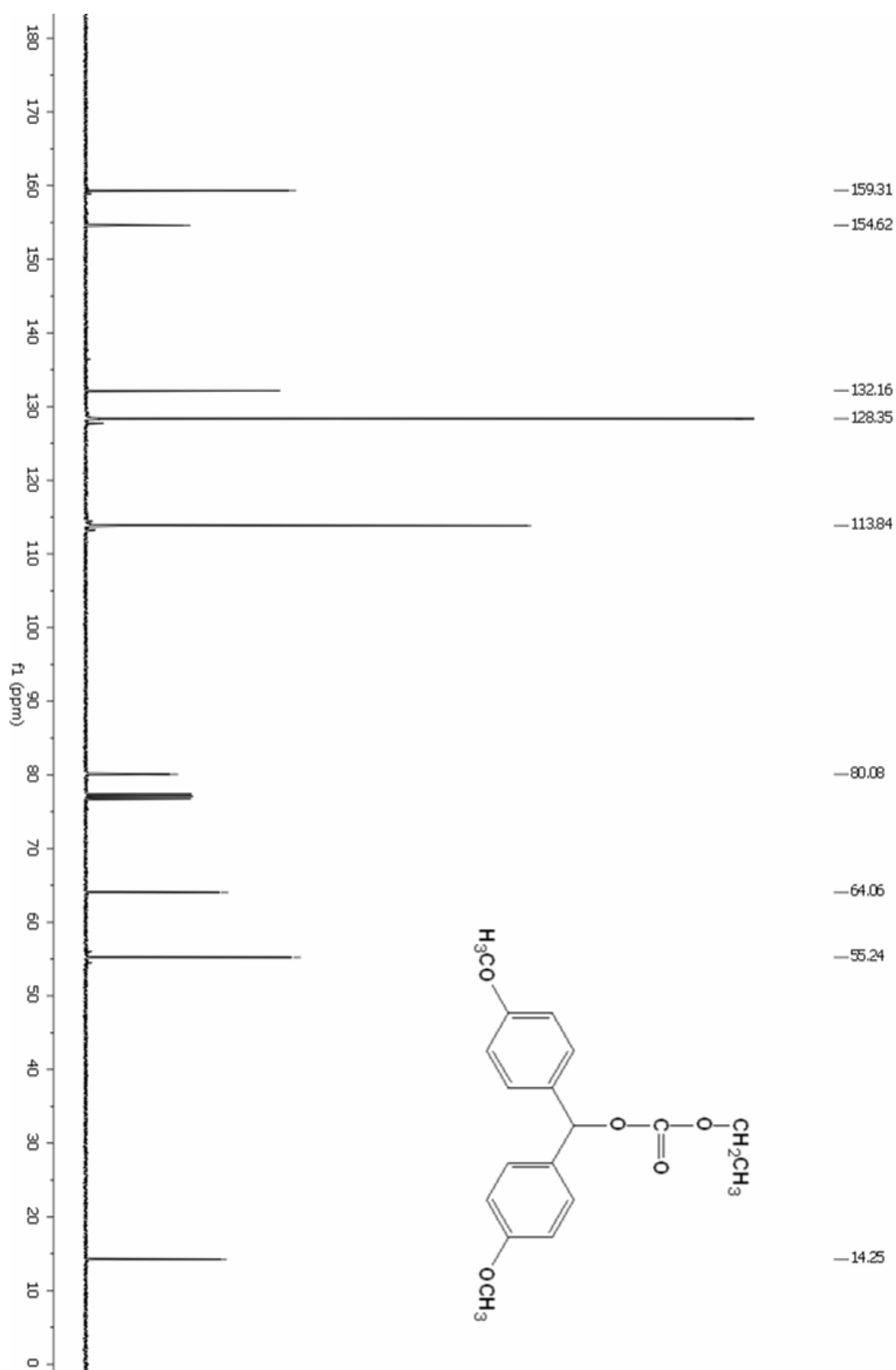
10.8 ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidrola



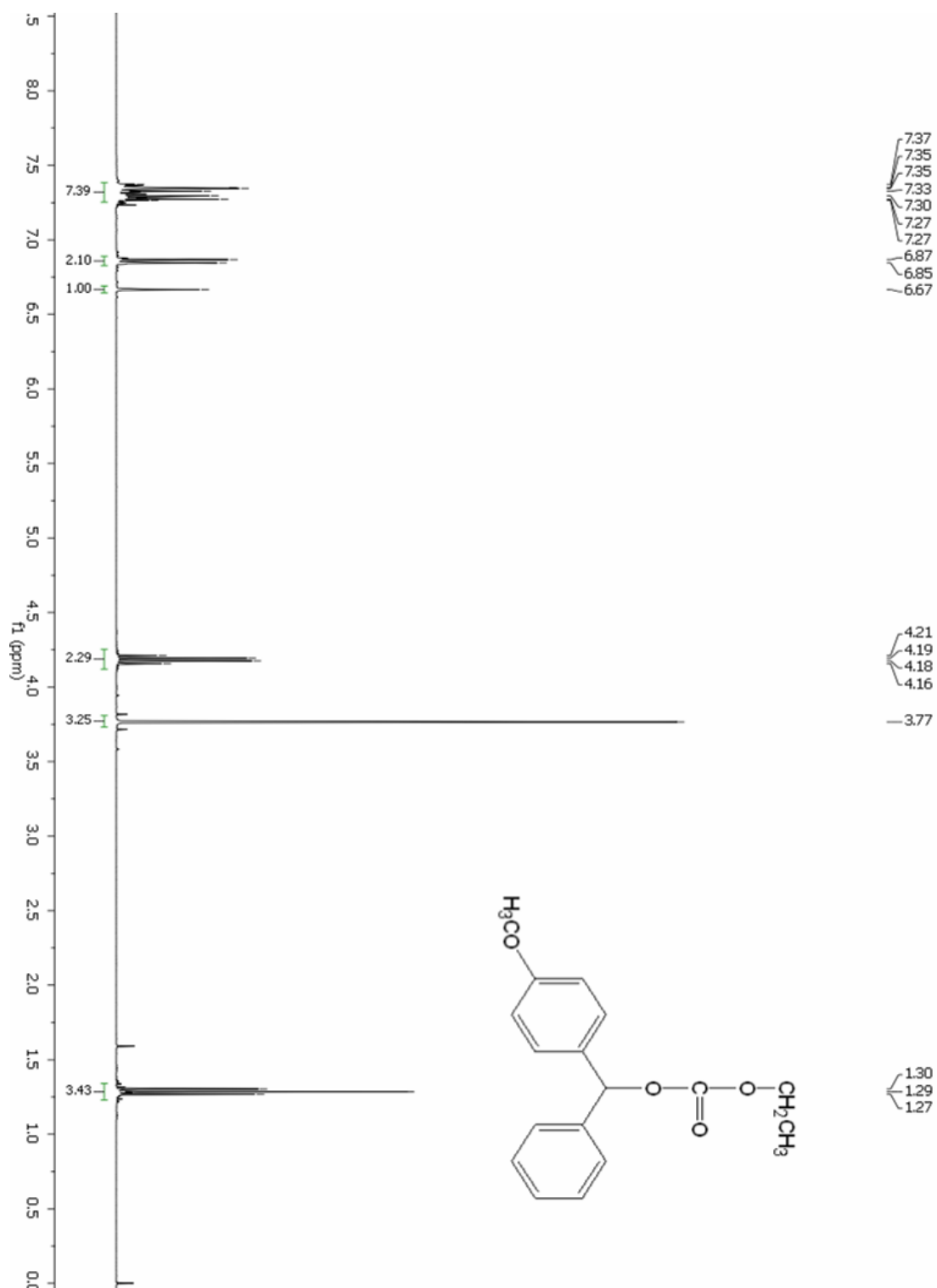
10.9 ^1H NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonata



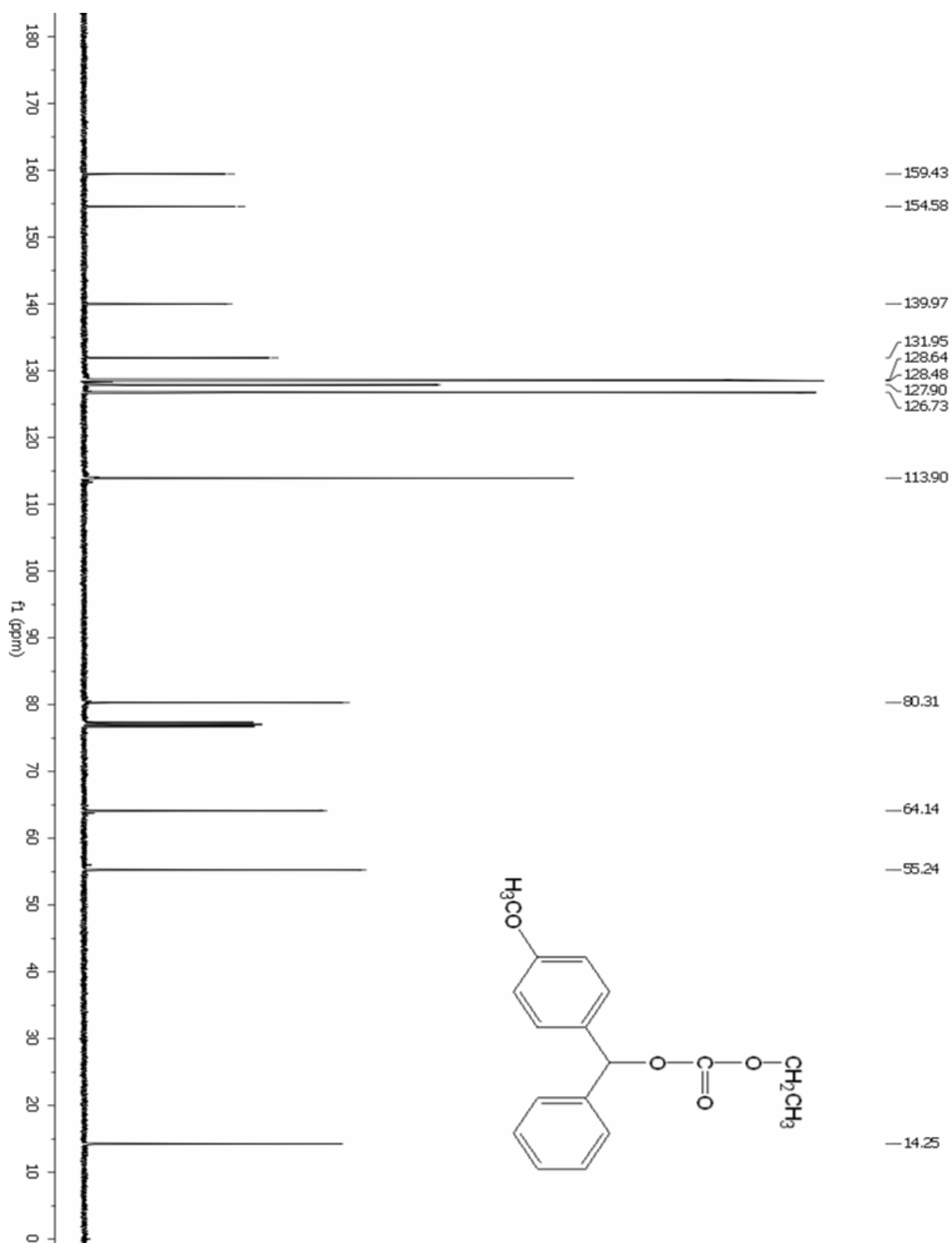
10.10. ^{13}C NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonata



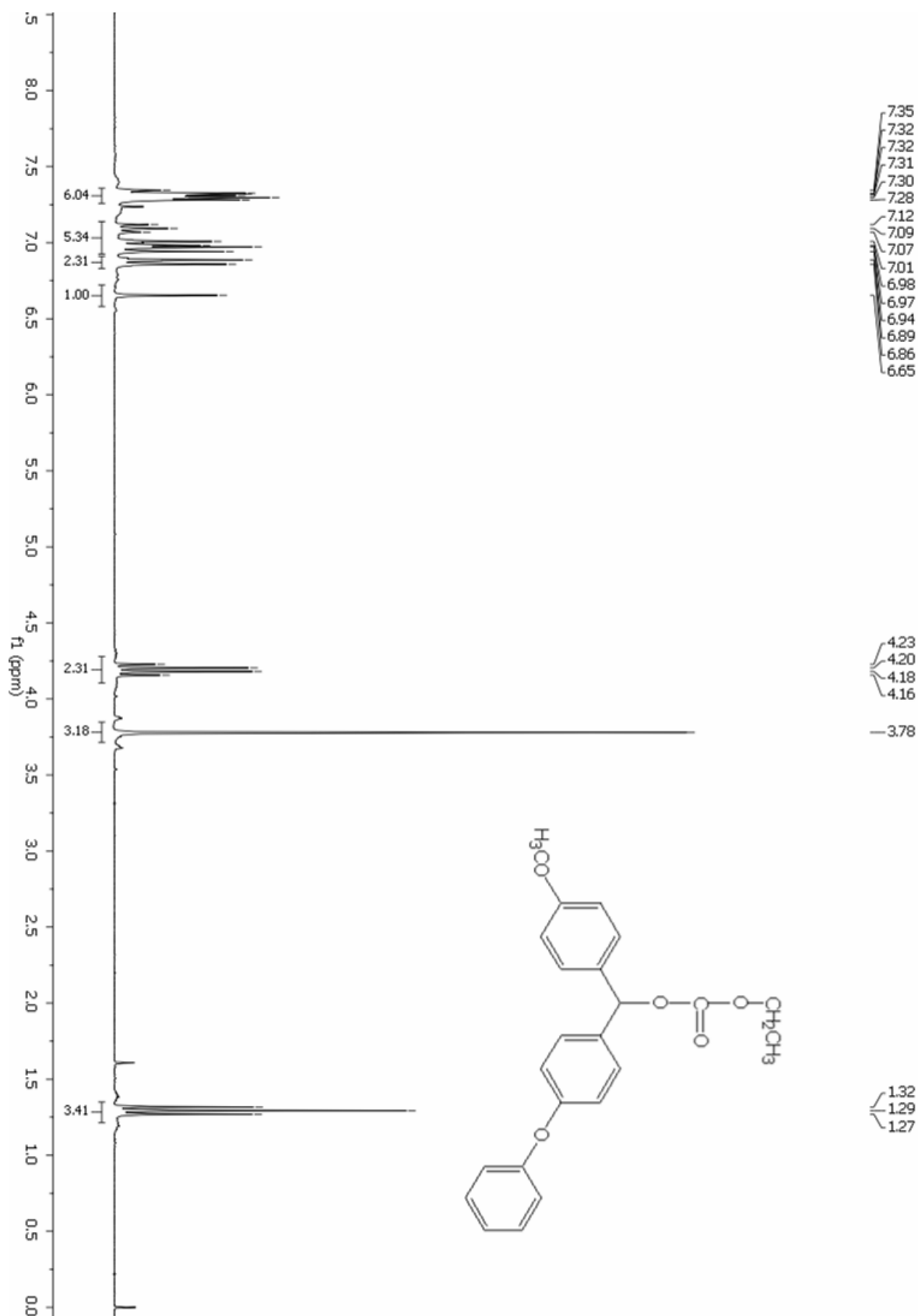
10.11 ¹H NMR spektar 4-metoksibenzhidril-etil-karbonata



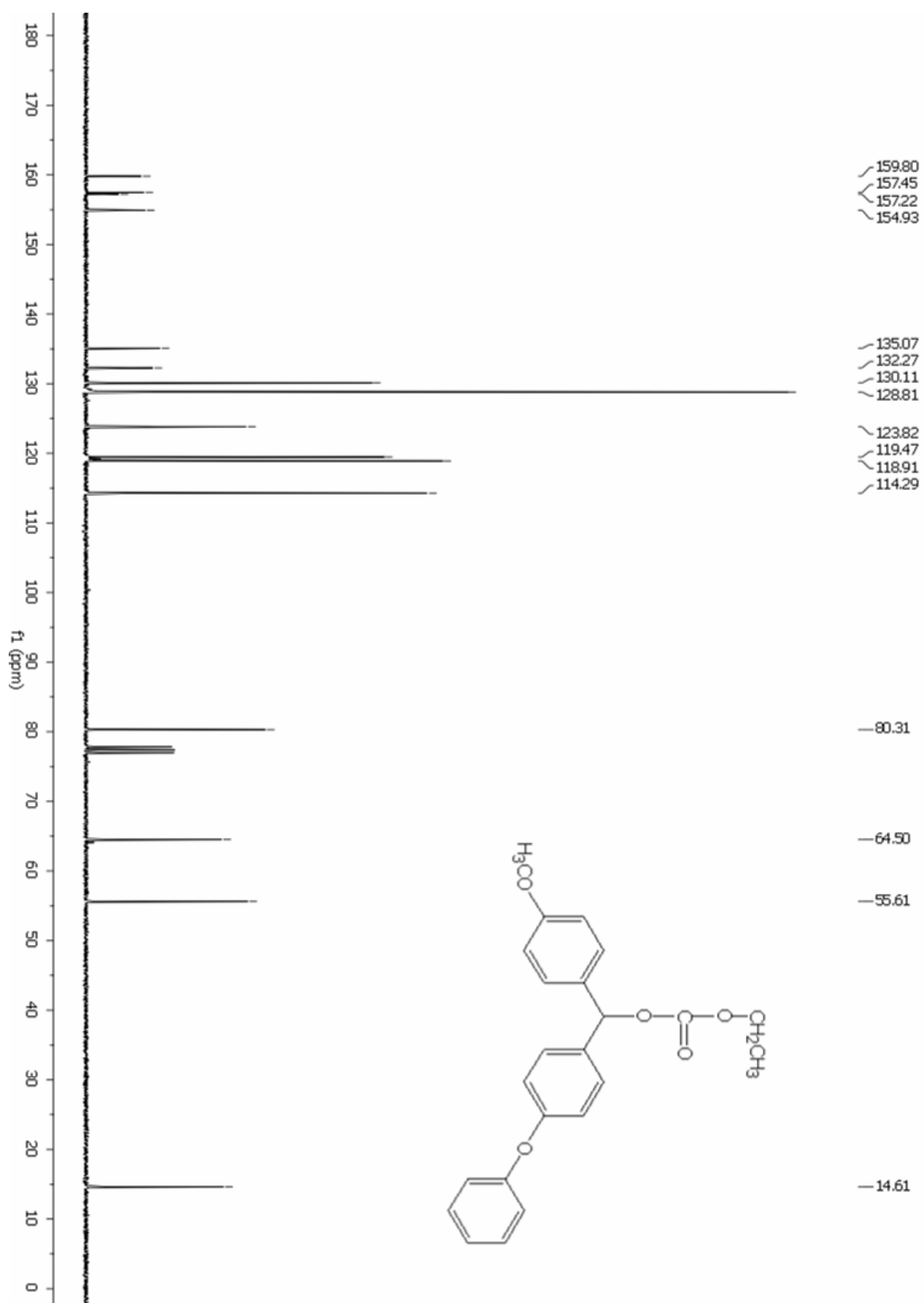
10.12 ^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzhidril-etil-karbonata



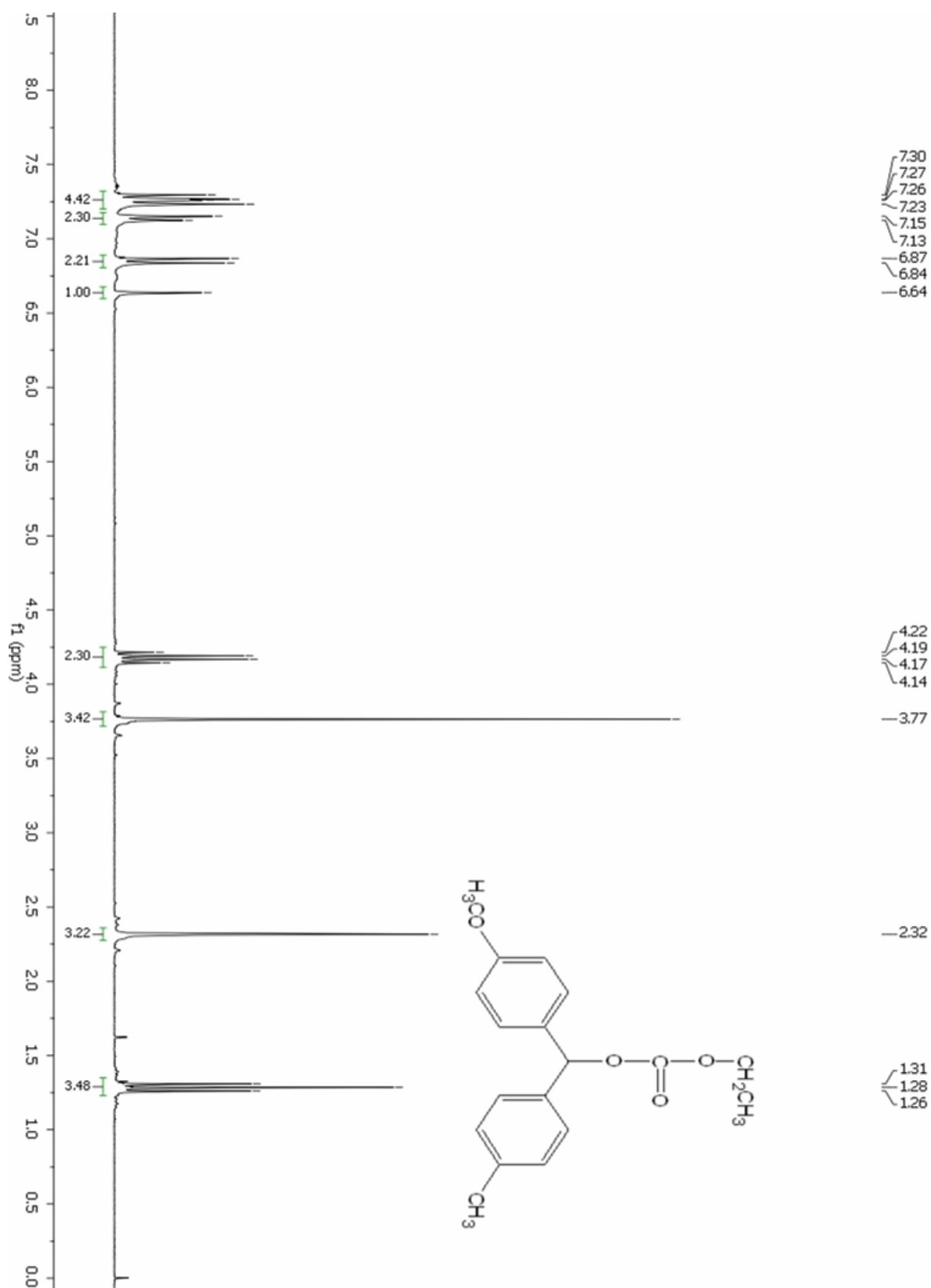
10.13 ¹H NMR spektr 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonata



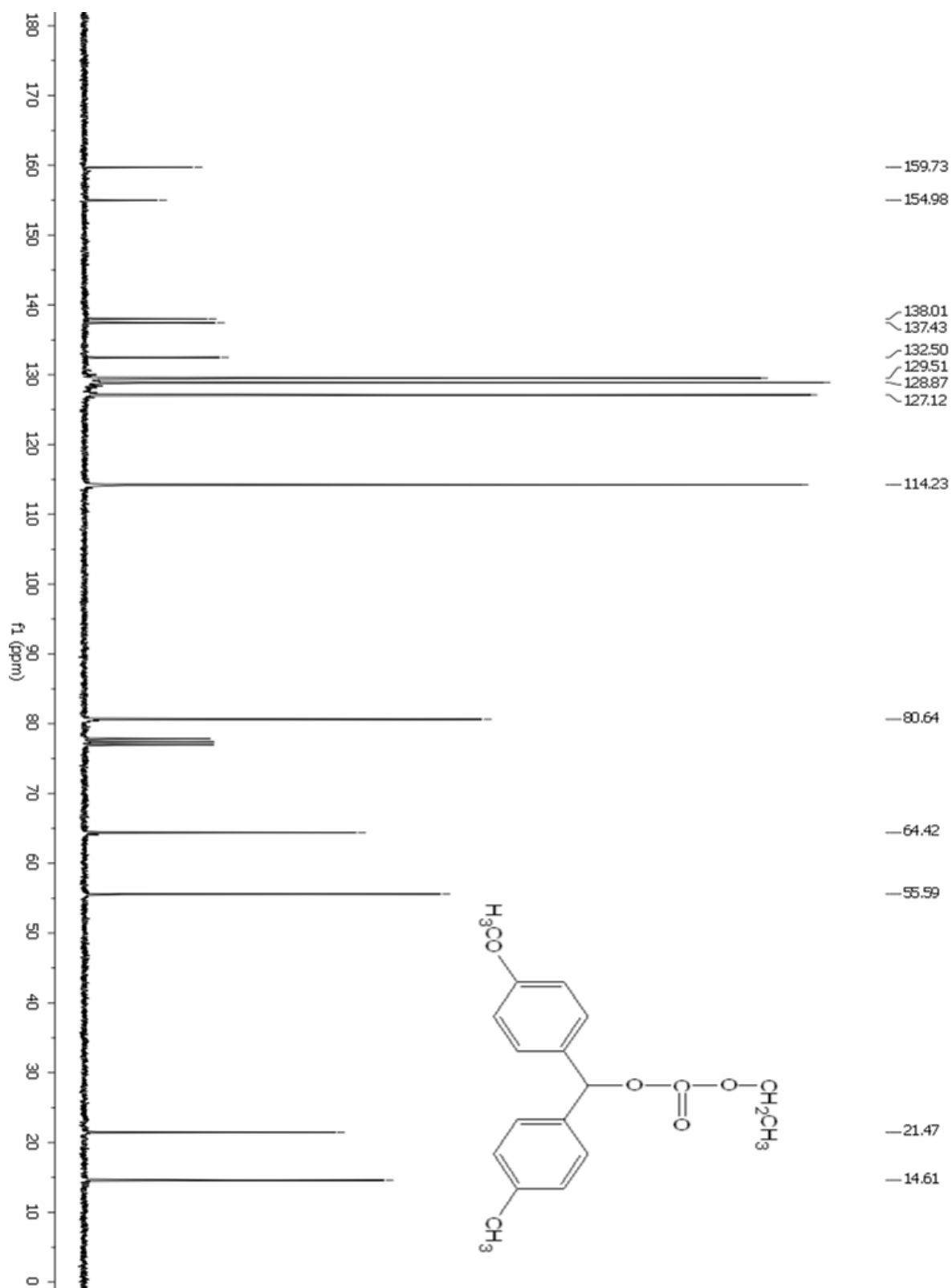
10.14 ^{13}C NMR spektr 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonata



10.15 ¹H NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-etil-karbonata



10.16 ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-etil-karbonata



Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

NUKLEOFUGALNOST ETIL-KARBONATA U VODENIM OTOPINAMA ACETONITRILA

Matija Katić

SAŽETAK

Izmjerene su brzine solvolize sintetiziranih spojeva: 4,4'-dimetoksibenzhidril-etil-karbonata, 4-metoksibenzhidril-etil-karbonata, 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-etil-karbonata i 4-metoksi-4'-metilbenzimidril-etil-karbonata u 60%-tnoj i 80%-tnoj vodenoj otopini acetonitrila. Pomoću izračunatih brzina solvolize konstruiran je graf ovisnosti $\log k$ o E_f vrijednostima koji je pokazao izvrsnu linearnu korelaciju. Primjenom jednadžbe pravca, $\log k (25\text{ }^\circ\text{C}) = s_f (N_f + E_f)$, izračunati su parametri nukleofugalnosti etil-karbonata, i iznose: $N_f = -2,85$ i $s_f = 0,99$ u 80%-tnom acetonitrilu, te $N_f = -2,54$ i $s_f = 0,90$ u 60%-tnom acetonitrilu. Usporedbom vrijednosti izmjerenih u dvije vrste otapala uočeno je da se povećanjem udjela vode u otapalu, odnosno povećanjem polarosti otapala povećava reaktivnost izlazne skupine tj. nukleofugalnost, a smanjuje vrijednost s_f , što je u skladu s prethodno dobivenim rezultatima za metil- i fenil-karbonate. Prema reaktivnosti u vodenim otopinama acetonitrila, etil-karbonat se smjestio među manje reaktivne izlazne skupine pri čemu je tosilatna najreaktivnija ($N_f/s_f = 7,97/0,82$ u 60% acetonitrilu), a 2,2-dimetilpropanoatna ($N_f/s_f = -5,32/1,02$ u 60% acetonitrilu) najmanje reaktivna izlazna skupina.

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

Rad sadrži: 49 stranica, 6 grafičkih prikaza, 6 tablica i 26 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Karbonati, benzimidrilni supstrati, solvoliza, kinetika, nukleofugalnost, elektrofugalnost

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

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

Dr. sc. Ivana Perković, viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujna 2015.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

NUCLEOFUGALITY OF ETHYL CARBONATES IN AQUEOUS ACETONITRILE SOLUTIONS

Matija Katić

SUMMARY

The rate constants of solvolysis have been determined for synthesized compounds: 4,4'-dimethoxybenzhydryl ethyl carbonate, 4-methoxybenzhydryl ethyl carbonate, 4-methoxy-4'-phenoxybenzhydryl ethyl carbonate and 4-methoxy-4'-methylbenzhydryl ethyl carbonate in 80 % aqueous acetonitrile and 60 % aqueous acetonitrile. The observed and calculated rate constants of solvolysis have been used for plotting $\log k$ vs. E_f - value graph which shows great linear correlation. The equation $\log k (25\text{ }^\circ\text{C}) = s_f (N_f + E_f)$ was used to calculate N_f and s_f values in 80 % aqueous acetonitrile and 60 % aqueous acetonitrile. Obtained values are $N_f = -2,85$ and $s_f = 0,99$ in 80 % aqueous acetonitrile and $N_f = -2,54$ and $s_f = 0,90$ in 60 % aqueous acetonitrile. By comparing this values it can be seen that N_f value decreases as the water content in the solution increases, ie. the more polar solvent is, leaving group is more reactive, while s_f value decreases, which is in correspondence with previously known results for methyl and phenyl carbonates. According to reactivity in aqueous acetonitrile solutions, ethyl carbonate is less reactive leaving group, on the scale on which tosylate group is the most reactive, $N_f/s_f = 7,97/0,82$ in 60 % aqueous acetonitrile and pivalate group is the least reactive $N_f/s_f = -5,32/1,02$ in 60 % aqueous acetonitrile.

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

Thesis includes: 49 pages, 6 figures, 6 tables and 26 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Carbonates, benzhydrylium substrates, solvolysis, kinetics, electrofugality, nucleofugality.

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

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

The thesis was accepted: September 2015.

