

# Sveobuhvatna ljestvica nukleofugalnosti izlaznih skupina u odabranim otapalima

---

Škiljan, Viktorija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:163:633946>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-01**



Repository / Repozitorij:

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



**Viktorija Škiljan**

**Sveobuhvatna ljestvica nukleofugalnosti izlaznih skupina u odabranim otapalima**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

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

### *Zahvala*

*Prije svega željela bih zahvaliti svojoj mentorici doc. dr. sc. Mireli Matić na susretljivosti, pruženim odgovorima na brojna pitanja, uloženom vremenu i stručnom vodstvu. Hvala Vam na svojoj pomoći prilikom pisanja ovog rada bez koje njegova izrada ne bi bila moguća.*

*Također, posebna zahvala ide mojim roditeljima i sestrama na svojoj pruženoj podršci tijekom studiranja.*

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1 NUKLEOFILNA SUPSTITUCIJA NA ZASIĆENOM UGLJIKOVOM ATOMU .....	1
1.2 SOLVOLIZA.....	3
1.3 KVANTIFIKACIJA NUKLEOFILNOSTI.....	4
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	6
3. MATERIJALI I METODE .....	7
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	8
4.1 NUKLEOFUGALNOST I ELEKTROFUGALNOST.....	8
4.2 HAMMETOVA I HAMMET-BROWNOVA JEDNADŽBA .....	11
4.3 KVANTIFIKACIJA NUKLEOFUGALNOSTI.....	12
4.3.1. Noyceova ljestvica nukleofugalnosti .....	12
4.3.2. Mayrova jednadžba .....	12
4.3.3. Eksperimentalno dobivene vrijednosti parametara nukleofugalnosti .....	17
4.3.4. Povezanost Mayrove i Hammet-Brownove jednadžbe.....	19
4.3.5. Reakcijska konstanta, $s_f$ , i solvatacijski efekti otapala.....	20
4.3.6. Izračunate vrijednosti parametara nukleofugalnosti .....	23
4.4 PRIMJENA MAYROVE JEDNADŽBE .....	25
4.4.1. Relativna reaktivnost izlaznih skupina .....	25
4.4.2. Semikvantitativno predviđanje konstanti brzina solvolize .....	26
4.5 LJESTVICE PARAMETARA NUKLEOFUGALNOSTI.....	28
5. ZAKLJUČCI .....	41
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....	42
7. LITERATURA.....	44
8. SAŽETAK/SUMMARY .....	48
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

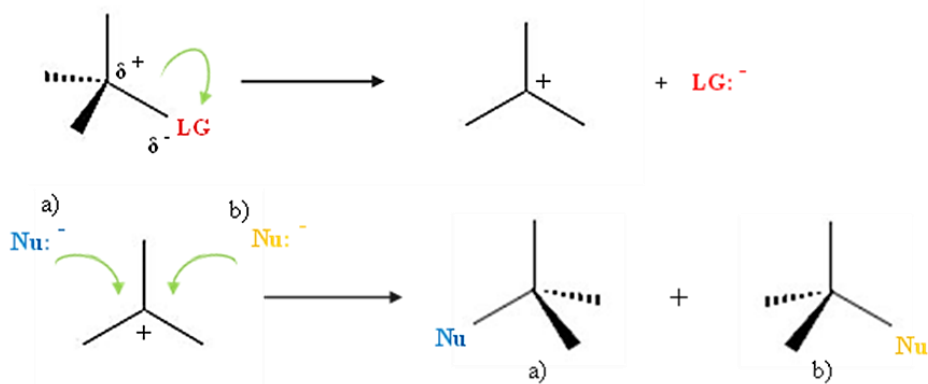
## 1. UVOD

### 1.1 NUKLEOFILNA SUPSTITUCIJA NA ZASIĆENOM UGLJIKOVOM ATOMU

Većina organskih reakcija uključuje prijenos elektrona s jedne na drugu molekulu. Molekule koje u tom slučaju primaju elektrone nazivamo elektrofilima, a one koje ih doniraju nukleofilima (Clayden i sur., 2012). Naziv nukleofil potječe iz grčkog jezika i znači „onaj koji voli jezgru“ te je shodno tome bogat elektronima i reagira s pozitivnim ili parcijalnim pozitivnim nabojem. Analogno, naziv elektrofil znači „onaj koji voli elektrone“, deficitarn je elektronima i reagira s negativnim ili parcijalno negativnim nabojem. Nukleofil može donirati elektronski par čime predstavlja Lewisovu bazu, a elektrofil Lewisovu kiselinu (Klein, 2012).

Nukleofilna supstitucija predstavlja zamjenu izlazne skupine vezane na zasićeni ugljik nukleofilom prilikom čega dolazi do heterolitičkog kidanja veze. Izlazna skupina najčešće je heteroatom elektronegativniji od ugljika zbog čega je veza između njih polarna, a ugljik djelomično pozitivnog karaktera (elektrofilan) što omogućava napad nukleofila. Nukleofilna supstitucija može se odvijati u jednom ili dva stupnja te se ovisno o tome mogu razlikovati dva mehanizma:  $S_N1$  i  $S_N2$ .

$S_N1$  predstavlja monomolekulsku nukleofilnu supstituciju koja se odvija u dva stupnja. Prvi korak je heterolitička disocijacija pri čemu nastaje karbokation na kojeg se u drugom koraku veže nukleofil (Slika 1) (Pine, 1996). Kinetičkim eksperimentima pokazano je da brzina reakcije ovisi samo o koncentraciji supstrata te stoga pripada u reakcije prvog reda (Clayden i sur., 2012; Pine, 1996). To se objašnjava time što iz stabilne organske molekule nastaje nestabilan karbokation zbog čega se taj korak odvija sporo i određuje ukupnu brzinu reakcije.



Slika 1. Prvi i drugi korak  $S_N1$  reakcije

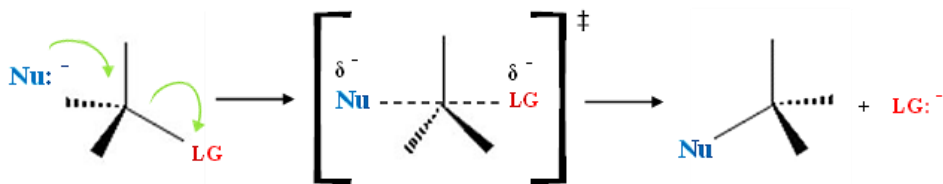
Kad jednom nastane, karbokation je jako reaktivan elektrofil i reakcija koja slijedi bit će vrlo brza neovisno o samom nukleofilu (Clayden i sur., 2012).

Promatrajući dijagram promjene energije  $S_N1$  reakcije vidljiva su dva prijelazna stanja, prvo koje prikazuje djelomičnu disocijaciju veze izlazne skupine nakon koje nastaje karbokation te drugo koje prikazuje djelomično nastajanje veze s nukleofilom (Pine, 1996). Prvi korak nastanka karbokationa (međuproducta) je, kao što je već rečeno, spor te ima višu energiju prijelaznog stanja od drugog koraka. Energija prvog prijelaznog stanja određuje ukupnu brzinu reakcije i usko je povezana sa stabilnošću karbokationskog međuproducta. Na temelju toga zaključeno je da je stabilnost formiranog karbokationa najvažniji faktor koji utječe na brzinu  $S_N1$  reakcije jer će prijelazno stanje koje vodi do najstabilnijeg međuproducta biti niže energije nego ono koje vodi do manje stabilnog međuproducta (Clayden i sur., 2012, Pine 1996). Njegova planarna struktura gdje sve tri veze leže u istoj ravnini omogućava napad nukleofila s obje strane pa stoga u najvećem broju slučajeva dolazi do racemizacije tj. nastajanja dvaju produkata suprotnih konfiguracija.

Glavni faktor koji određuje mehanizam reakcije je struktura oko mjesta supstitucije u supstratu (Clayden, 2012; Pine, 1996). Kako bi spojevi reagirali  $S_N1$  mehanizmom mora biti omogućen nastanak stabilnog karbokationa. Takvi supstrati u svojoj strukturi najčešće sadrže tercijarni ugljikov atom (daje tercijarni karbokation čiji pozitivni naboj stabiliziraju tri alkilne elektron-donorske skupine), nezasićene skupine ili heteroatome s neveznim parovima koji omogućuju rezonancijsku stabilizaciju karbokationa (npr. kisik) (Pine, 1996).

Reakcijska sredina također utječe na samu supstituciju pa stoga  $S_N1$  reakcijama pogoduju polarna protična otapala koja stabiliziraju međuproducte i prijelazna stanja stvaranjem vodikovih veza s anionima (negativnim nabojem), dok s kationima (pozitivnim nabojem) ulaze u dipol-dipol interakcije preko slobodnih elektronskih parova (Klein 2012; Pine, 1996).

$S_N2$  je pak bimolekularna nukleofilna supstitucija koja se odvija u jednom stupnju. Dolazi do gotovo istovremenog kidanja veze ugljikovog atoma sa izlaznom skupinom i nastanka nove veze s nukleofilom bez nastajanja međuproducta (Slika 2). Brzina ove reakcije ovisi o koncentracijama i supstrata i nukleofila te stoga pripada u reakcije drugog reda (Pine, 1996). To je utvrđeno i pokusima u kojima je udvostručenje koncentracije nukleofila ili supstrata uzrokovalo udvostručenje brzine reakcije (Klein, 2012).



Slika 2. Shematski prikaz  $S_N2$  reakcije

Dijagram promjene energije  $S_N2$  reakcije prikazuje samo jedno prijelazno stanje u kojem se nalazi ugljikov atom s tri supstituenta djelomično vezan i za izlaznu skupinu i za nukleofil što predstavlja energijski najviše stanje reakcije (Pine, 1996). Budući da  $S_N2$  supstitucija ima samo jedan korak, to je ujedno i korak koji određuje njenu ukupnu brzinu (Clayden i sur., 2012). U prijelaznom stanju ugljik je pentakoordiniran, a elektronski parovi valentnih ljusaka nastoje se razmjestiti tako da su što udaljeniji i odbijanja što manja. Nukleofil stoga prilazi supstratu sa strane suprotno od izlazne skupine pa produkti pokazuju većinsku inverziju konfiguracije (Klein, 2012; Pine, 1996). Također, u prijelaznom stanju skupine oko ugljika su zbijenije, a kutovi između njih se smanjuju pa veliki supstituenti povećavaju njegovu energiju i sterički ometaju prilaz nukleofila čak i ako nisu izravno vezani za mjesto reakcije (Pine, 1996). Iz toga je vidljivo kako primarni ugljikovi atomi i metilne skupine najviše pogoduju  $S_N2$  reakcijama te reagiraju brzo, a sekundarni sporo (Clayden, 2012; Klein, 2012).

Otapalo u kojem se odvija reakcija u nešto manjoj mjeri utječe na  $S_N2$ , nego na  $S_N1$  mehanizam reakcije. Budući da nukleofil na neki način istiskuje izlaznu skupinu, mora biti što jači, tj. trebao bi biti što bolji donor elektrona (Pine, 1996). Ovoj reakciji stoga pogoduju polarna aprotična otapala jer ne mogu stvarati vodikove veze pa su nukleofili više energije zbog čega imaju nižu energiju aktivacije i slobodniji su za reakciju (Klein, 2012).

## 1.2 SOLVOLIZA

Osim razmatranja reakcija supstitucije koje se odvijaju u otapalu, mogu se promatrati i reakcije supstrata s otapalom. U slučaju kad je otapalo ujedno i nukleofil reakcija se naziva solvoliza, a ukoliko je nukleofil voda hidroliza.

Prilikom određivanja mehanizma reakcije bitna je jačina nukleofila. Budući da kod  $S_N1$  reakcija nukleofil ne sudjeluje u stupnju koji određuje brzinu reakcije i nastanak karbokationa, jačina nukleofila nije važna. S druge strane,  $S_N2$  reakcije će se odvijati samo uz prisutnost jakih nukleofila. Dobrim nukleofilima se smatraju spojevi koji su ujedno i dobre Lewisove baze. Tako unutar periode, ako se uspoređuju slični spojevi, povećanjem atomskog broja rastu nukleofilnost i bazičnost, no unutar skupine odnos je suprotan pa se povećanjem nukleofilnosti

bazičnost smanjuje. Budući da veći atomi imaju slabije lokalizirane elektrone koji su raspršeni u većem volumenu, oni su polarizabilniji i lakše stvaraju nove veze doniranjem elektrona čime su i bolji nukleofili, ali ne i baze jer raspršeniji elektroni slabije drže protone.

Otapala su najčešće slabi nukleofili pa su solvolize većinom S<sub>N</sub>1 reakcije, ali zbog njihove prisutnosti u velikom suvišku u odnosu na supstrat mogu dovesti i do S<sub>N</sub>2 reakcija bez obzira na nukleofilnost. Ispitivanjem ovisnosti brzina solvolitičkih reakcija o koncentraciji supstrata i otapala (nukleofila) ne može se odrediti mehanizam budući da je otapalo u velikom suvišku i koncentracija mu se gotovo ne mijenja. Mijenja se jedino koncentracija supstrata, a reakcija postaje pseudo prvog reda (jednadžba 1) (Pine, 1996).

$$\text{brzina} = k[\text{otapalo}][\text{supstrat}] = k'[\text{supstrat}] \quad (1)$$

### 1.3 KVANTIFIKACIJA NUKLEOFILNOSTI

Sredinom 20. st. započeli su prvi pokušaji kvantifikacije nukleofilnosti i elektrofilnosti, tj. reaktivnosti nukleofila i elektrofila, a krajem 20. stoljeća na temelju korelacijske analize konstanta brzina reakcija nukleofila s elektrofilima dolazi se do jednadžbe 2 koja dobro opisuje eksperimentalno određene konstante brzina (Mayr i Patz, 1994) i pomoću koje su dobiveni *N* i *s* parametri za 56 nukleofila te *E* parametri za 43 elektrofila (Mayr i sur., 2001).

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

U jednadžbi 2 *E* i *N* karakteriziraju reaktivnost elektrofila i nukleofila,  $\log k$  predstavlja logaritam konstante brzine reakcije, a *s* je parametar nagiba pravca koji se veže uz nukleofil i koji se odnosi na otapalo u kojem se određena reakcija odvija (Mayr i Patz, 1994). Unatoč velikoj strukturnoj razlici supstrata i uključenih reakcija, konstante brzina reakcija izračunate pomoću ove jednadžbe dosta su točne u odnosu na eksperimentalno dobivene vrijednosti *s* razlikama za faktor od 10 do 100 ukoliko se isključe reagensi sa znatnim steričkim smetnjama poput tritilijevog iona (Mayr i sur., 2001). S vremenom su uz korištenje prvih ljestvica referentnih vrijednosti nukleofilnosti i elektrofilnosti određene reaktivnosti sve većeg broja nukleofila što je omogućilo njihovu širu primjenu (Mayr i Ofial, 2008).

Brojne reakcije u kemijskoj sintezi u svom ključnom koraku uključuju upravo reakciju nukleofilne supstitucije u kojoj se može zamisliti bezbroj različitih kombinacija nukleofila i elektrofila od kojih mnoge neće stvarati produkte. Kako bi se ustvrdilo hoće li se reakcija odvijati, potrebno je poznavati njenu približnu brzinu. To je omogućeno jednadžbom 2 u koju se uvrste vrijednosti *E* i *N* željenog elektrofila i nukleofila čime se dobiva konstanta brzine



reakcije. Njenim daljnjim uvrštavanjem u jednadžbu 3 (npr. za reakcije drugog reda s jednakim početnim koncentracijama reaktanata) dobiva se vrijeme polureakcije ( $t_{1/2}$ ) iz kojeg se zaključuje hoće li se reakcija odvijati na sobnoj temperaturi. Primjerice, smjesa s početnom koncentracijom oba reaktanta od 1 M će u nešto manje od 3 h dati 50 % produkata s konstantom brzine drugog reda  $k > 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  ukoliko uz parametar nagiba pravca  $0,7 < s < 1,2$  vrijedi  $E + N > -5,7$  do  $-3,3$ .

$$t_{1/2} = 1/(kc_0) \quad (3)$$

Ovakva su razmatranja dovela do pravila prema kojem se moglo predvidjeti da će se reakcije odvijati na sobnoj temperaturi ukoliko je  $E + N > -5$  što uvelike olakšava odabir supstrata za sinteze (Mayr i sur., 2003).

Osim navedenih reakcija nukleofilne supstitucije, često su zastupljene i reakcije heterolize koje suprotno sintezi spojeva u većini slučajeva nisu poželjne (Streidl i sur., 2010). Stoga se poput određivanja konstanti brzina reakcija nukleofila s elektrofilima prilikom sinteza spojeva uz pomoć parametara nukleofilnosti i elektrofilnosti, pokušalo odrediti i konstante brzine solvolize uz pomoć analognih parametara nukleofugalnosti i elektrofugalnosti o kojima se detaljno govori u nastavku ovog rada.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Svakodnevnim laboratorijskim eksperimentima dolazi se do novih podataka, kako u mnogim drugim područjima, tako i u području ljestvice nukleofugalnosti. Određivanje nukleofugalnosti (reaktivnosti) dosad neodređenih izlaznih skupina, tj. nukleofuga, relativno je sporo jer obuhvaća sinteze spojeva i opsežna laboratorijska mjerenja pretežno kinetičke prirode, no unatoč tome kontinuirano se objavljuju novi rezultati. Kako bi se sve dosad izmjerene vrijednosti sakupile na jedno mjesto i omogućila njihova jednostavna upotreba, cilj ovoga rada je napraviti sveobuhvatnu ljestvicu nukleofugalnosti izlaznih skupina u najčešće korištenim otapalima i njihovim smjesama. Otapala uključena u izradu ljestvice su: metanol, etanol, aceton, acetonitril, 2,2,2-trifluoetanol i njihove smjese s vodom.

Osim eksperimentalnih određivanja, korišteni su i kvantno-kemijski izračuni s modelnim reakcijama koje omogućuju izračunavanje nukleofugalnosti velikog broja izlaznih skupina u kraćem periodu i na jednostavniji način jer ne zahtijevaju sintetiziranje spojeva i kinetička mjerenja. Vrijednosti dobivene na ovaj način također su uključene u ovaj rad budući da dobro koreliraju s eksperimentalnima te se mogu uvrstiti u tablicu i dalje primjenjivati kao i eksperimentalno dobivene vrijednosti.

### 3. MATERIJALI I METODE

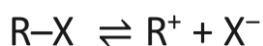
Izrada ovog rada prvenstveno je bila teorijske prirode. Stručna i znanstvena literatura pregledana je s ciljem pronalaska svih dosad objavljenih parametara nukleofugalnosti kako bi se omogućila izrada sveobuhvatne ljestvice. Također, obrađena je teorijska podloga i sama konstrukcija ljestvice nukleofugalnosti. Tijekom izrade proučene su razne stručne knjige i znanstvena literatura. Prvenstveno su korištene knjige iz organske kemije i internetske baze podataka. Najviše su se značajnima pokazale baze ACS Publications, Online Wiley Library, MDPI, ScienceDirect, ResearchGate, PubMed, Hrčak i repozitorij Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta. Neke od ključnih riječi korištenih prilikom pretraživanja stručnih i znanstvenih časopisa su: nucleofugality, electrofugality, solvolysis, heterolysis, nucleophylic substitution, carbocation, nucleofuge, electrofuge, leaving group, nucleophilicity i druge. Naposljetku, svi prikupljeni podaci sistematično su prikazani u tablicama i obrađeni.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1 NUKLEOFUGALNOST I ELEKTROFUGALNOST

Poznavanje reaktivnosti spojeva u raznim otapalima od velike je važnosti u mnogim postupcima gdje je potrebno njima rukovati. Tako je u postupku pročišćavanja nekog spoja nakon sinteze, npr. kod kromatografiranja ili prekrystalizacije, njegova reakcija s otapalom nepoželjan proces. Stoga je poznavanje vremena poluživota supstrata u određenom otapalu presudno u svakodnevnoj laboratorijskoj praksi, dok ga je dosad bilo teško ili nemoguće procijeniti (Streidl i sur., 2010; Denegri i sur., 2006a). Upravo je konstrukcija ljestvica nukleofugalnosti i elektrofugalnosti po prvi put omogućila semikvantitativnu procjenu konstanti brzina solvoliza (i vremena poluživota) u različitim otapalima (Denegri i sur., 2006a).

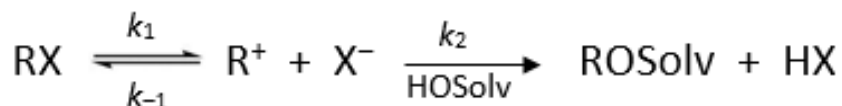
Nukleofugalnost i elektrofugalnost su kinetički pojmovi koji opisuju reaktivnost izlaznih skupina kemijskih spojeva koje nastaju heterolizom. Izlazna skupina može biti nukleofug koji sa sobom odnosi elektronski par čime postaje negativno nabijen anion ili elektrofug koji predaje elektrone i postaje pozitivno nabijen karbokation u slučaju neutralnih supstrata (Slika 3) (Matić i sur., 2012b; Bentley, 2006; Denegri i sur., 2006b). Navedeni pojmovi mogu se odnositi i na pozitivno nabijene supstrate, a u tom slučaju heterolizom nastaju neutralni nukleofuzi (Jurić i Kronja, 2015). S nukleofugalnosti i elektrofugalnosti su povezani i kinetički pojmovi nukleofilnost i elektrofilitnost (Denegri i sur., 2006b) koji se mogu gledati kao suprotnosti. U jednu ruku reakcijom nukleofila i elektrofila nastaju novi spojevi, dok se u drugu kidanjem takve veze stvaraju upravo nukleofuzi i elektrofuzi.



Slika 3. Shema heterolitičke reakcije

Reaktivnost izlaznih skupina, nukleofuga i elektrofuga, ovisi primarno o mehanizmu reakcije ( $S_N1$  ili  $S_N2$ ), a zatim unutar pojedinog mehanizma o strukturi samog supstrata i otapalu pa se sa sigurnošću može konstatirati kako univerzalna ljestvica nukleofugalnosti, kao i nukleofilnosti, ne može postojati (Streidl i sur., 2010; Denegri i sur., 2006b). Velika većina eksperimentalno utvrđenih vrijednosti nukleofugalnosti i elektrofugalnosti temelji se upravo na  $S_N1$  reakcijama (Streidl, 2010). Prvi korak  $S_N1$  reakcije solvolize supstrata (Slika 4) uključuje i nastanak slobodne izlazne skupine – nukleofuga ( $X^-$ ) i karbokationskog intermedijera ( $R^+$ ) – elektrofuga. Utjecaj različitih strukturnih značajki elektrofuga na reaktivnost supstrata, kao i utjecaj otapala, detaljno je istraživao većinu druge polovice 20. st., dok su utjecaji nukleofuga

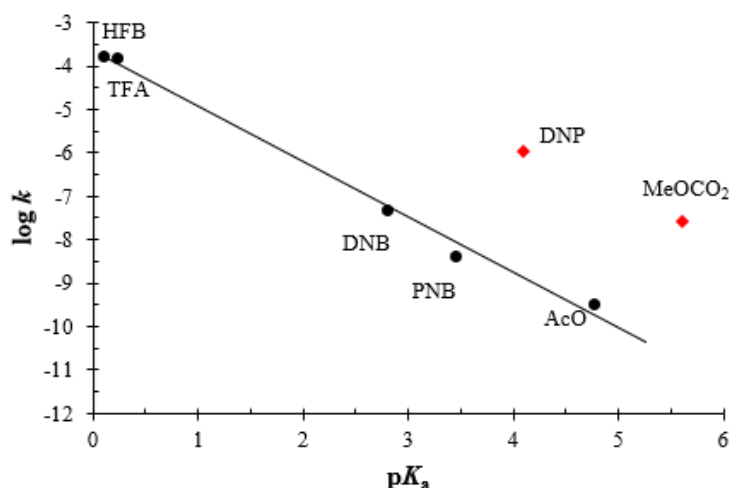
bili uglavnom zanemareni te su uočeni efekti pripisivani utjecaju karbokationa ili otapala (Matić i sur., 2017a; Denegri i sur., 2006a) unatoč važnoj ulozi nukleofugalnosti u kvantitativnom definiranju brzine heterolitičkog cijepanja veze (prvi korak S<sub>N</sub>1 reakcije) – koraka koji određuje brzinu mnogih organskih reakcija (Denegri i sur., 2014).



Slika 4. Pojednostavljena shema solvolize

Nukleofugalnost je u mnogim udžbenicima opisana samo kvalitativno tj. povezana je s Lewisovom bazičnošću izlaznih skupina te je do unazad 20-ak godina relativno malo vremena bilo uloženo u njenu kvantifikaciju (Denegri i sur., 2014; Denegri i sur., 2006b). Prema navedenom kvalitativnom pravilu, slabija Lewisova baza čini bolju i reaktivniju izlaznu skupinu, a same izlazne skupine poredane su prema jačini njihovih konjugiranih Brønstedovih kiselina, HX. Nedostaci ovakvog pristupa su prvenstveno mogućnost različite Lewisove bazičnosti prema protonu i karbokationu, ali i zanemarivanje varijabilnosti intrinzične barijere kod heterolize supstrata sa strukturno različitim izlaznim skupinama (npr. halid, karboksilat, karbonat) (Denegri i sur., 2017; Matić i sur., 2017a; Denegri i sur., 2014). Jedan od primjera kako bazičnost nije dobro mjerilo za uspoređivanje reaktivnosti strukturno različitih izlaznih skupina te da njihova povezanost nužno ne postoji su tosilati čija konstanta brzine solvolize u 80 %-tnom etanolu je oko 5 redova veličine veća od konstante brzine solvolize klorida za odgovarajući supstrat, no klorovodična kiselina je jača od *p*-toluensulfonske kiseline (Denegri i sur., 2017; Matić i sur., 2017a).

S druge strane, pokazano je da unutar iste skupine spojeva sličnih struktura (kao što su npr. karbonati, karboksilati, benzoati i sl.) obično postoji dobra korelacija između nukleofugalnosti i kiselosti uz neke iznimke što je u skladu s kvalitativnim pravilom. U ovom slučaju je bitan podatak da je nukleofugalnost kinetički pojam izveden iz konstante brzine solvolize, a kiselost termodinamički pojam izveden iz konstante ravnoteže. To znači da će se, dok su stabilizirajući efekti osnovnog i prijelaznog stanja unutar iste skupine spojeva slični, s porastom konstante brzine smanjivati *pK<sub>a</sub>* vrijednosti, tj. odnos će im biti linearan. Navedeno je prikazano na Slici 5 na kojoj se može vidjeti kako se različiti karboksilati nalaze na jednom pravcu u grafu ovisnosti log *k* / *pK<sub>a</sub>*, dok npr. dinitrofenolat, strukturno različit od karboksilata, odstupa od navedenog pravca (Matić i sur., 2010).



Slika 5. Ovisnost  $\log k$  o  $pK_a$  na 25 °C u 80 %-tnom etanolu za neke karboksilatne izlazne skupine (podaci uzeti iz Matić i sur., 2010)

Nadalje, efekti osnovnog stanja (eng. *ground state effects*), tj. elektronske i steričke interakcije izlazne skupine s ostalim supstituentima na reakcijskom centru, uzrokuju ovisnost relativne reaktivnosti izlazne skupine o prirodi elektrofuga. Kao dobar primjer upravo spomenutog utjecaja strukture supstrata na nukleofugalnost i ovdje se mogu navesti tosilati. Solvolizirajući  $S_N1$  mehanizmom, kao velike izlazne skupine, prilično lako se izdvajaju iz npr. razgranatih supstrata zbog steričkih odbijanja s ostatkom molekule te prilično brzo ioniziraju (Streidl i sur., 2010; Denegri i sur., 2006b). Elektronski efekti u izlaznim skupinama koji utječu na sveukupnu solvolitičku reaktivnost supstrata najčešće obuhvaćaju rezonanciju, negativnu hiperkonjugaciju te induktivne efekte. Tako će primjerice prisustvo halogenih atoma na karboksilatima povećavati njihovu reaktivnost preko induktivnih efekata koji su ujedno i aditivni pa će s povećanjem broja supstituenata sve više rasti i jačina nukleofuga.

Naposljetku, važan faktor koji određuje brzinu reakcije heterolize supstrata RX je različita potreba za solvatacijom u osnovnom i prijelaznom stanju što znači da reaktivnost izlaznih skupina  $X^-$  ovisi i o vrsti otapala (Denegri i sur., 2017). Promatrajući benzhidril-bromid uočeno je kako u etanolu solvolizira 30 puta brže nego odgovarajući klorid, dok su im u trifluoretanolu približno slične reaktivnosti te time i usporedive nukleofugalnosti. Ako se usporede anionske i neutralne izlazne skupine vidljiva je još veća razlika u utjecaju otapala na njihovu reaktivnost. Ukoliko promijenimo reakcijsku sredinu iz 100 %-tnog u 20 %-tni etanol, konstanta brzine solvolize za 1-adamantil-klorid naraste za faktor  $10^{6.6}$  na 25 °C, dok istom promjenom otapala kod 1-adamantildimetilsulfonijevog iona naraste samo za faktor 1,7 na 70,4 °C (Denegri i sur., 2006b).

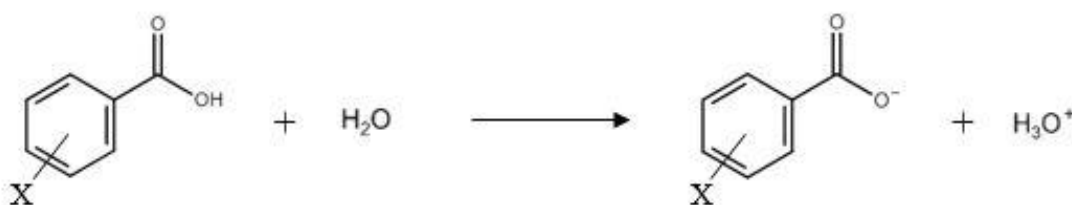
## 4.2 HAMMETTOVA I HAMMET-BROWNOVA JEDNADŽBA

Jedna od jednadžbi koja opisuje utjecaj strukture na konstante brzine reakcije ili ravnotežnu konstantu je Hammettova jednadžba. Hammet je proučavao reakcije ionizacije različito supstituiranih benzojevih kiselina te uvidio kako jednostavna korelacija (jednadžba 4) dovoljno precizno opisuje utjecaj supstituenata, koji su smješteni u *meta*- i *para*-položaj, na brzinu reakcija u velikom broju slučajeva.

$$\log (k/k_0) = \rho\sigma \quad (4)$$

$$\log (K/K_0) = \rho\sigma \quad (5)$$

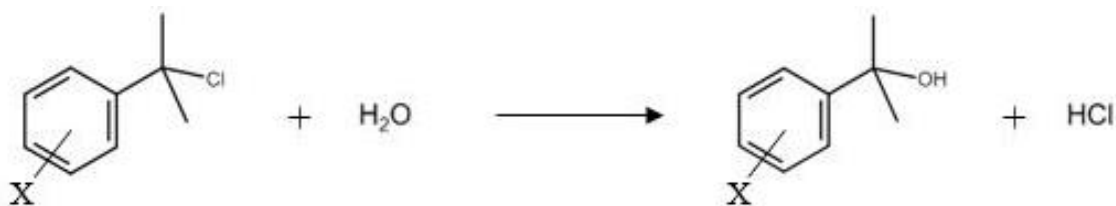
U njegovom izrazu,  $\sigma$  je parametar supstituenta i ovisi o samom supstituentu,  $\rho$  je reakcijska konstanta koja ovisi o reakciji, otapalu i temperaturi te predstavlja nagib pravca ovisnosti  $\log k$  ( $\log K_a$ ) o  $\sigma$ ,  $k/K$  je konstanta brzine/ravnotežna konstanta disocijacije supstituirane benzojeve kiseline, a  $k_0/K_0$  konstanta brzine/ravnotežna konstanta disocijacije nesupstituirane benzojeve kiseline, tj. referentne reakcije (Slika 6). Budući da je  $\sigma\rho$  umnožak, za reakcije disocijacije supstituiranih benzojevih kiselina u vodi na 25 °C konstanti  $\rho$  proizvoljno je pripisana vrijednost 1 (Matić, 2013; Lowry i Schueller Richardson, 1987; Hammet, 1937).



Slika 6. Ionizacija supstituiranih benzojevih kiselina u vodi

S vremenom je utvrđeno kako  $\sigma$  vrijednosti pojedinih supstituenata u *para*-položaju ne koreliraju dobro s reaktivnostima nekih arilnih supstrata jer originalni Hammetovi parametri kvantitativno opisuju samo induktivne efekte supstituenata u *meta*- i *para*-položajima, dok do rezonantne konjugacije s reakcijskim centrom referentne reakcije – karboksilnom skupinom niti ne dolazi. Zato oni supstituenti koji doprinose rezonantnim efektom u *para*-položaju odstupaju od korelacijskog pravca  $\log k$  o  $\sigma$ . Iz tog razloga Brown je modificirao Hammetovu jednadžbu (jednadžba 6) i uveo novu referentnu reakciju – solvolizu supstituiranih  $\alpha$ -kumil klorida u 90 %-tnom acetonu na kojoj se temelji nova ljestvica  $\sigma^+$  vrijednosti (Slika 7).

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



Slika 7. Solvoliza supstituiranih  $\alpha$ -kumil klorida

Uz pomoć nove Hammet-Brownove korelacije izmijenjene su  $\sigma$  vrijednosti supstituenata u *para*-položaju koji konjugacijom s reakcijskim centrom učinkovito delokaliziraju nastali pozitivni naboj i koje se sad označavaju kao  $\sigma^+$ , dok kod supstituenata u *meta*-položaju nema promjene jer oni s reakcijskim centrom međudjeluju samo induktivno. Također, uvedene su i  $\sigma^-$  vrijednosti, određene reakcijom ionizacije *para*-supstituiranih fenola, a namijenjene su za reakcije kod kojih se na reakcijskom centru razvija negativan naboj. Nijedna od prethodno navedenih korelacija ne uzima u obzir *orto* supstituente zbog mogućih steričkih utjecaja čiji se doprinos ne može razdvojiti od elektronskih i solvatacijskih (Matić, 2013; Hansch i sur., 1991).

### 4.3 KVANTIFIKACIJA NUKLEOFUGALNOSTI

#### 4.3.1. Noyceova ljestvica nukleofugalnosti

Noyce je prvi pokušao izraditi ljestvicu nukleofugalnosti kvantificirajući reaktivnost izlaznih skupina. Usporedio je reaktivnost 8 različitih skupina na temelju konstanti brzine solvolize 1-feniletinskih derivata (1-feniletil-LG) u 80 %-tnom alkoholu. Koristeći samo jedan referentni elektrofug, 1-feniletil, dobio je vrlo uzak raspon reaktivnosti od 6 redova veličine pri temperaturi od 75 °C. Općenito, konstrukcija ljestvica koje obuhvaćaju 10 ili više redova veličine gotovo je nemoguća na temelju jednog elektrofuga, no Noyce je ekstrapolacijom konstanti brzina s viših i nižih temperatura te preračunavanjem konstanti za različite 1-feniletinske derivate iz drugih sustava (otapala) pretpostavljajući konstantne omjere reaktivnosti proširio ljestvicu na 14 redova veličine koja je obuhvaćala 20 različitih izlaznih skupina. Najveća mana ovog pristupa je zanemarivanje utjecaja solvatacijskih efekata na reaktivnost izlaznih skupina budući da su određene samo u jednom otapalu – 80 %-tnom etanolu (Matić i sur., 2017a; Matić, 2013; Denegri i sur., 2006b; Noyce i Virgilio, 1972).

#### 4.3.2. Mayrova jednadžba

Naposljetku su Mayr i suradnici uveli novi oblik LFER jednadžbe (jednadžba linearnog odnosa slobodnih energija, eng. *linear free energy relationship*) koja je određena trima parametrima na temelju koje su kreirane današnje ljestvice nukleofugalnosti i elektrofugalnosti

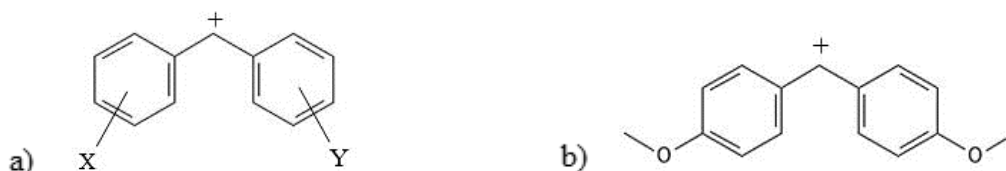


(jednadžba 7) (Matić i sur., 2017a; Matić i sur., 2012b; Streidl i sur., 2010). Ova korelacija analogna je prethodno konstruiranoj jednadžbi 2, također definiranoj trima parametrima, korištenoj za izradu ljestvica nukleofilnosti i elektrofilnosti. Parametri  $N$  i  $s$  izvedeni su iz konstanti brzina reakcija nukleofila s referentnim elektrofilima, a  $N_f$  i  $s_f$  iz konstanti brzina solvolize supstrata sastavljenih od nukleofuga i referentnih elektrofuga. Benzhidrilni karbokationi (Slika 8a) primijenjeni su u oba slučaja – i kao referentni elektrofil i kao referentni elektrofuzi (Matić i sur., 2017a; Streidl i sur., 2010; Denegri i sur., 2006b).

$$\log k (25 \text{ }^\circ\text{C}) = s_f (N_f + E_f) \quad (7)$$

U LFER jednadžbi (7)  $k$  je konstanta brzine solvolize prvog reda ( $\text{s}^{-1}$ ) pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $s_f$  i  $N_f$  su parametri nukleofugalnosti pri čemu je  $s_f$  nagib korelacije  $\log k / E_f$ , a  $E_f$  predstavlja parametar elektrofugalnosti. Budući da je većina reakcija solvoliza mjerena pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , referentna temperatura se razlikuje od one u jednadžbi 2 koja iznosi  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ .  $E_f$  parametar koji opisuje reaktivnost elektrofuga definiran je neovisno o otapalu. S druge strane,  $N_f$  i  $s_f$  parametri opisuju reaktivnost nukleofuga, koja ovisi i o strukturi supstrata i o prirodi otapala, te su stoga uvijek definirane za kombinaciju izlazne skupine i otapala, npr.  $\text{Cl}^-$  u etanolu ili  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  u 60 %-tnom acetonitrilu. Na ovaj način su pojedinačni doprinosi elektrofuga i nukleofuga ukupnoj reaktivnosti supstrata razdvojeni te se mogu semikvantitativno procijeniti apsolutne brzine reakcija heterolize za različite kombinacije nukleofuga i elektrofuga.

Kako bi se dobila polazišna točka za konstrukciju ljestvice nukleofugalnosti, predefinirani su parametri: elektrofugalnost za dianisilkarbenijev elektrofug (4,4'-dimetoksibenzhidrilijev karbokation) (Slika 8b) koja iznosi nula ( $E_f = 0,00$ ) i nagib za  $\text{Cl}^-$  (klorid) u 100 %-tnom etanolu koji iznosi jedan ( $s_f = 1,00$ ) (Matić i sur., 2017a; Matić i sur., 2012b; Streidl i sur., 2010; Denegri i sur., 2006b). Povezivanje ove korelacije s jednadžbom 2 i rasvjetljavanje veze između ljestvica nukleofugalnosti/elektrofugalnosti i nukleofilnosti/elektrofilnosti razlog je odabira benzhidrilnih sustava u oba slučaja (Denegri i sur., 2006b; Denegri i sur., 2004).

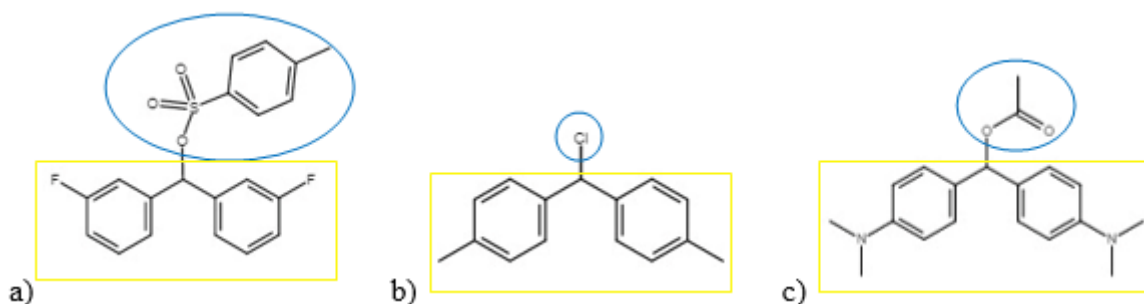


Slika 8. Strukture: a) benzhidrilni karbokation, b) dimetoksibenzhidrilijev karbokation

Jedna od prednosti benzhidrilnih iona kao referentnih elektrofuga je reakcijsko središte s približno konstantnim steričkim utjecajima supstituenata bilo koje vrste zbog njihovih udaljenih pozicija u *meta*- i *para*-položajima. Osim toga, njihova reaktivnost može se lako prilagoditi promjenom supstituenata na fenilnim prstenovima što omogućava konstruiranje različitih supstrata čija se reaktivnost može izmjeriti konvencionalnim tehnikama (Denegri i sur., 2017; Matić i sur., 2017a; Streidl i sur., 2010).

Budući da u  $S_N1$  reakcijama spori korak ionizacije prati brza reakcija karbokationa s otapalom, konstante brzine solvolize izvode se iz brzina nastajanja kiseline HX (Slika 4) (Streidl i sur., 2010) za što su korištene konduktometrijska ili titrimetrijska metoda. One omogućavaju mjerenje konstanti brzine u području reaktivnosti  $10^{-2}$  do  $10^{-6}$ , dok je uz pomoć “stopped-flow“ tehnika moguće izmjeriti konstante brzine ionizacije čija su vremena polureakcije reda veličine oko jedne milisekunde. Također, neke konstante brzine su ekstrapolirane s viših i nižih temperatura na 25 °C (Matić i sur., 2017a).

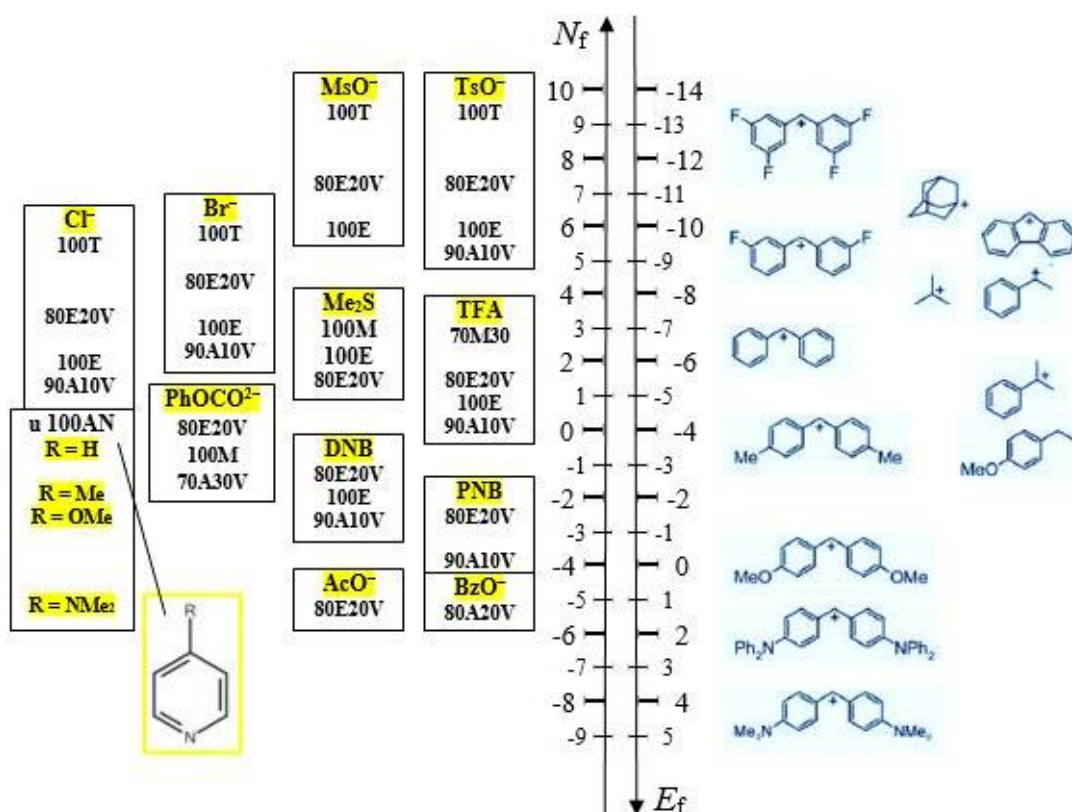
Konstante brzine solvolize moraju se moći lako mjeriti u laboratoriju, no zbog ograničenja brzinom miješanja vrlo teško je odrediti one brže od  $10^2 \text{ s}^{-1}$ , dok s druge strane reakcije s brzinama manjim od  $10^{-6} \text{ s}^{-1}$  traju predugo, čak i ako se uzme u obzir povišenje temperature reakcije (Denegri i sur., 2006b). Kako bi se osiguralo da konstanta brzine solvolize supstrata bude unutar mjerljivog područja,  $10^{-6} \text{ s}^{-1} < k < 10^2 \text{ s}^{-1}$ , koriste se kombinacije nukleofuga i elektrofuga koje daju supstrate srednje reaktivnosti: dobre izlazne skupine (jaki nukleofuzi) s destabiliziranim benzhidrilnim ionima (slabim elektrofuzima), npr. oni koji imaju elektron-akceptorske supstituente poput  $F^-$ , zatim kombinacije izlaznih skupina i elektrofuga



Slika 9. Kombinacije elektrofuga i nukleofuga različitih reaktivnosti: a) slab elektrofug/jak nukleofug, b) srednje jaki elektrofug i nukleofug, c) jak elektrofug/slaba nukleofug (preuzeto i prilagođeno iz Streidl i sur., 2010)

srednjih reaktivnosti, npr. onih s metil- ili metoksi-supstuentima te loše izlazne skupine sa stabiliziranim benzhidrilnim ionima, npr. onih s amino-supstuentima (Slika 9) (Matić i sur., 2017a; Streidl i sur., 2010; Denegri i sur., 2006b).

Elektrofuzi i nukleofuzi za koje vrijedi da je  $N_f + E_f = -4$  (ako se uzme u obzir da  $s_f$  približno iznosi od 0,8 do 1,2) imaju vremena polureakcije od 18 min do 5,0 h te su neki od njih prikazani na Slici 10 na kojoj se nalaze na istoj razini. Upravo kombiniranje nukleofuga i elektrofuga na istoj razini daje supstrate srednje reaktivnosti čije se brzine solvolize onda mogu mjeriti na sobnoj temperaturi (Streidl i sur., 2010).



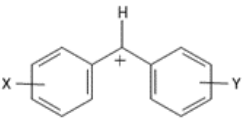
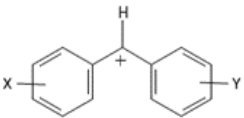
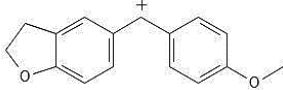
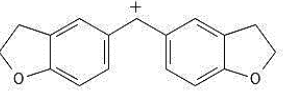
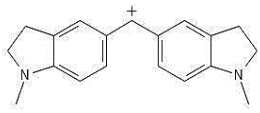
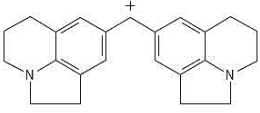
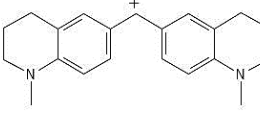
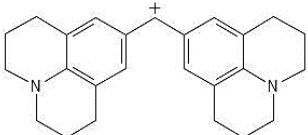
Slika 10. Primjeri kombinacija elektrofuga i nukleofuga s prosječnim vremenom polureakcije od 1h (preuzeto i prilagođeno iz Streidl i sur., 2010)

Kao referentni elektrofuzi i nukleofuzi odabrani su skup od 39 benzhidrilnih iona i 101 kombinacija često korištenih izlaznih skupina s otapalima (14 različitih nukleofuga). 628 konstanti brzina solvolize supstrata sastavljenih od navedenih benzhidrilnih derivata na 25 °C podvrgnuti su procesu utočnjavanja te su dobivene referentne vrijednosti  $E_f$  (raspona vrijednosti 18 redova veličine) kao i  $N_f$  i  $s_f$  (raspona vrijednosti 15 redova veličine). Obje skupine parametara prikazane su u tablicama (Tablice 1 i 2) (Matić i sur., 2017a; Streidl i sur., 2010).

Tablica 1. Referentni nukleofuzi (podaci uzeti iz Streidl i sur., 2010)

BR	Izlazna skupina	Otapalo	$N_f$	$s_f$	BR	Izlazna skupina	Otapalo	$N_f$	$s_f$	
1.	tosilat (OTs)	90A10V	5,38	0,89	52.		90M10V	1,75	0,84	
2.		80A20V	6,00	0,83	53.		80M20V	2,13	0,83	
3.		60AN40V	7,97	0,82	54.		70M30V	2,47	0,81	
4.		100E	6,09	0,78	55.	fenilkarbonat (PhOCO <sub>2</sub> )	70A30V	-1,73	0,88	
5.		80E20V	7,45	0,80	56.		60A40V	-1,39	0,83	
6.		100M	7,33	0,82	57.		50A50V	-1,06	0,77	
7.		100TFE	9,73	0,94	58.		90E10V	-0,91	0,96	
8.	mesilat (OMs)	80A20V	5,85	0,84	59.		80E20V	-0,74	0,90	
9.		60AN40V	7,70	0,83	60.		70E30V	-0,57	0,85	
10.		100E	5,82	0,80	61.		60E40V	-0,40	0,81	
11.		80E20V	7,49	0,84	62.		100M	-0,95	0,90	
12.	bromid (Br)	90A10V	2,29	1,01	63.		3,5- dinitrobenzoat (DNB)	90A10V	-2,68	1,13
13.		80A20V	3,01	0,90	64.			80A20V	-2,34	1,10
14.		60AN40V	5,23	0,99	65.	60A40V		-2,20	0,90	
15.		100E	2,93	0,93	66.	60AN40V		-2,06	0,97	
16.		80E20V	4,36	0,95	67.	100E	-2,05	1,09		
17.		100M	4,23	0,99	68.	80E20V	-1,43	0,98		
18.		100TFE	6,19	0,95	69.		70.	metilkarbonat (MeOCO <sub>2</sub> )	70A30V	-2,83
19.	klorid (Cl)	90A10V	1,14	1,11	71.	4-nitrobenzoat (PNB)	90A10V	-3,70	1,17	
20.		80A20V	2,03	1,05	72.		80A20V	-3,40	1,16	
21.		60A40V	3,30	0,97	73.		60A40V	-2,79	1,11	
22.		90AN10V	2,23	1,08	74.		80AN20V	-3,41	0,98	
23.		80AN20V	2,96	1,00	75.		60AN40V	-3,30	0,91	
24.		60AN40V	3,84	0,96	76.		80E20V	-2,78	0,95	
25.		100E	1,82	1,00	77.		iso-butilkarbonat (iButOCO <sub>2</sub> )	50A50V	-2,51	0,87
26.		80E20V	3,24	0,99	78.			90E10V	-2,46	0,98
27.		100M	2,91	0,99	79.		tert-butilkarbonat (tButOCO <sub>2</sub> )	60E40V	-2,04	0,89
28.		100TFE	5,54	0,85	80.			60A40V	-3,62	0,94
29.	heptafluorbutirat (HFB)	80A20V	1,01	0,91	81.	benzoil (BzO)	80A20V	-4,46	1,17	
30.		70A30V	1,52	0,91	82.		60A40V	-3,89	1,15	
31.		60A40V	1,86	0,88	83.	80AN20V	-4,19	1,12		
32.		50A50V	2,31	0,87	84.		60AN40V	-3,92	1,02	
33.		100E	0,77	0,93	85.		acetat (AcO)	80A20V	-4,73	1,18
34.		90E10V	1,37	0,88	86.	60A40V		-4,05	1,17	
35.		80E20V	1,80	0,88	87.	80AN20V		-4,52	1,11	
36.		70E30V	1,99	0,86	88.	60AN40V		-4,18	1,08	
37.		60E40V	2,30	0,86	89.	trifluoracetat (TFA)	90A10V	0,21	0,97	
38.		100M	1,52	0,90	90.		80A20V	0,65	0,88	
39.		90M10V	2,09	0,89	91.		70A30V	1,23	0,88	
40.		80M20V	2,33	0,84	92.		60A40V	1,66	0,86	
41.		70M30V	2,71	0,84	93.		50A50V	2,03	0,81	
42.		60M40V	3,06	0,84	94.		100E	0,34	0,89	
43.	trifluoracetat (TFA)	90A10V	0,21	0,97	95.		80E20V	1,42	0,82	
44.		80A20V	0,65	0,88	96.	70E30V	1,83	0,84		
45.		70A30V	1,23	0,88	97.	60E40V	2,11	0,82		
46.		60A40V	1,66	0,86	98.	acetat (AcO)	80A20V	-4,73	1,18	
47.		50A50V	2,03	0,81	99.		60A40V	-4,05	1,17	
48.		100E	0,34	0,89	100.		80AN20V	-4,52	1,11	
49.	80E20V	1,42	0,82	101.	60AN40V	-4,18	1,08			
50.	70E30V	1,83	0,84							
51.	60E40V	2,11	0,82							

Tablica 2. Referentni elektrofuzi (podaci uzeti iz Streidl i sur., 2010)

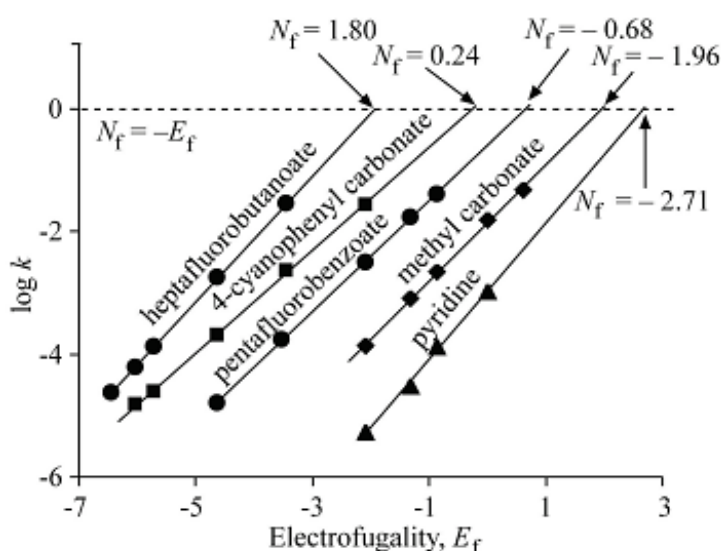
Elektrofug				Elektrofug			
							
BR.	X =	Y =	$E_f$	BR.	X =	Y =	$E_f$
1.	3,5-Cl <sub>2</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>	-12,93	24.	4-OMe	4-OPh	-0,86
2.	3,5-F <sub>2</sub>	3,5-F <sub>2</sub>	-12,60	25.	4-OMe	4-OMe	0,00
3.	3,5-Cl <sub>2</sub>	3-Cl	-11,20	26.			0,61
4.	3,5-F <sub>2</sub>	3-F	-10,88	27.			1,07
5.	3-Cl	3-Cl	-9,55	28.	4-N(Ph) <sub>2</sub>	4-N(Ph) <sub>2</sub>	1,78
6.	3-F	3-F	-9,26	29.	4-N(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )(Ph)	4-N(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )(Ph)	1,79
7.	4-NO <sub>2</sub>	H	-9,20	30.	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	2,38
8.	3-Cl	4-Cl	-8,15	31.	4-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	4-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	3,03
9.	3-Cl	H	-7,69	32.	4-N(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )(CH <sub>3</sub> )	4-N(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )(CH <sub>3</sub> )	3,13
10.	3-F	H	-7,53	33.	4-N(Ph)(CH <sub>3</sub> )	4-N(Ph)(CH <sub>3</sub> )	3,46
11.	4-Cl	4-Cl	-6,91	34.			4,83
12.	4-Br	H	-6,62	35.	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,84
13.	4-Cl	H	-6,44	36.			5,05
14.	H	H	-6,03	37.			5,22
15.	3-Me	H	-5,73	38.	4-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	5,35
16.	4-F	H	-5,72	39.			5,61
17.	4-OPh	4-NO <sub>2</sub>	-5,60				
18.	3,5-Me <sub>2</sub>	H	-5,43				
19.	4-Me	H	-4,63				
20.	4-OPh	H	-3,52				
21.	4-Me	4-Me	-3,44				
22.	4-OMe	H	-2,09				
23.	4-OMe	4-Me	-1,32				

#### 4.3.3. Eksperimentalno dobivene vrijednosti parametara nukleofugalnosti

Referentni elektrofuzi omogućavaju određivanje reaktivnosti velikog broja različitih izlaznih skupina. Analogno, uz korištenje referentnih vrijednosti nukleofugalnosti mogu se

dobiti i reaktivnosti drugih vrsta elektrofuga, no pokazalo se da, za razliku od benzhidrilnih derivata, daju korelacije slabije kvalitete (Streidl i sur., 2010).

Kako bi se došlo do novih  $N_f$  i  $s_f$  vrijednosti, željeni nukleofug kombinira se s 4 ili 5 različitih referentnih elektrofuga, a dobivenim supstratima mjeri se konstanta brzine solvolize u odabranom otapalu. Logaritmi dobivenih konstanti brzina,  $\log k$ , koreliraju se s odgovarajućim elektrofugalnostima,  $E_f$ , te se dobiva graf koji prikazuje linearan odnos (Slika 11). Nagib pravca predstavlja  $s_f$ , tj. reakcijsku konstantu, dok je  $N_f$  definiran kao negativan odsječak na apscisi ( $N_f = -E_f$ ) (Matić i sur., 2017a; Denegri i sur., 2006b). Kada se promatra doprinos izlazne skupine ukupnoj brzini reakcije, on je većinski određen upravo s parametrom  $N_f$  jer vrijednosti reakcijskih konstanti,  $s_f$ , variraju unutar određenog raspona bliskog jedinici za sve kombinacije izlaznih skupina i otapala te na taj način minimalno mijenjaju iznose konstanti brzina. Stoga su sami  $N_f$  parametri često dovoljno točni za usporedbu reaktivnosti nukleofuga.



Slika 11. Graf ovisnosti  $\log k$  (25 °C) o  $E_f$  za solvolizu različito supstituiranih benzhidrilnih heptafluorbutanoata, metil-karbonata, piridina i drugih u 80%-tnom etanolu (preuzeto iz Matić i sur., 2017a, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Parametri nukleofugalnosti, kao što je poznato, određuju se za negativno nabijene izlazne skupine nastale solvolizom neutralnih supstrata, ali i za nenabijene izlazne skupine (piridin, sulfid) nastale solvolizom nabijenih supstrata poput piridinijevih i sulfonijevih soli. Uočeno je da, za razliku od neutralnih kojima raste, nabijenim supstratima reaktivnost pada s porastom polarности otapala, tj. većim udjelom vode u binarnim otapalima (Denegri i sur., 2017: Matić i sur., 2017a), što je posljedica različite solvatacije osnovnog i prijelaznog stanja.

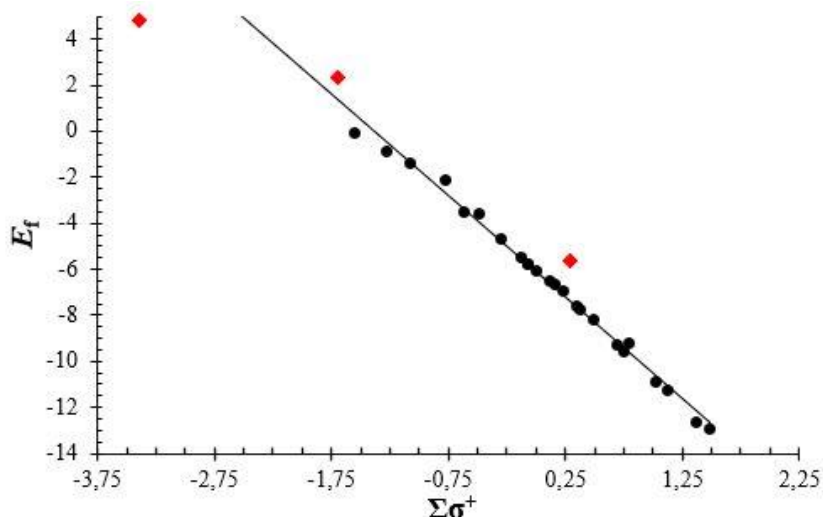
Neutralni supstrati stvaraju nabijene intermedijere preko prijelaznog stanja u kojem dolazi do djelomičnog razdvajanja pozitivnog i negativnog naboja te je solvatacija važnija u prijelaznom stanju gdje postoji naboj nego u supstratu. Što su polarnija otapala, bolje stabiliziraju prijelazno stanje te uzrokuju smanjenje reakcijske barijere i povećavaju reaktivnost spojeva. Kod nabijenih supstrata, u ovom slučaju pozitivnih, solvatacija je važnija u osnovnom stanju zbog lokaliziranijeg naboja na supstratu nego u prijelaznom stanju gdje dolazi do prijenosa pozitivnog naboja od nukleofuga prema elektrofugu i njegove daljnje delokalizacije. Sada što su otapala polarnija, bolja je solvatacija i stabilizacija supstrata što uzrokuje povećanje reakcijske barijere i smanjenje reaktivnosti nabijenih spojeva (Denegri i sur., 2017).

#### 4.3.4. Povezanost Mayrove i Hammet-Brownove jednadžbe

Usporedbom jednadžbe 7 s Hammet-Brownovom, uočeno je da su osnove  $E_f$  i  $\sigma^+$  parametara kao i  $s_f$  i  $\rho^+$  parametara slične, pri čemu vrijede i odnosi  $\rho^+ = -4,4s_f$  (Denegri i sur., 2017; Matić i sur., 2012a; Denegri i Kronja, 2009) te  $E_f = -4,39\Sigma\sigma^+ - 6,14$  (Matić i sur., 2012a; Denegri i Kronja, 2009). Jedna od razlika Mayrove jednadžbe u odnosu na Hammet-Brownovu je ta što Hammet-Brownovi  $\sigma^+$  parametri određuju doprinose supstituenata ukupnoj reaktivnosti supstrata, dok  $E_f$  parametri određuju doprinos cijelog karbokationskog dijela supstrata, u ovom radu benzhidrila, ukupnoj solvolitičkoj reaktivnosti (Matić, 2013).

Korelacija između parametara elektrofugalnosti i  $\Sigma\sigma^+$  je linearna (Slika 12) uz nekoliko točaka koje odstupaju od pravca (Streidl i sur., 2010). Devijacije se javljaju kod nekih asimetrično supstituiranih benzhidrilnih derivata za koje je uočeno da Hammet-Brownova jednadžba pokazuje malu točnost zbog neaditivnosti  $\sigma^+$  parametara (Denegri i sur., 2017, Matić i sur., 2012a). Odstupanja od linearnosti u korelaciji  $\log k / \sigma^+$ , tj.  $\log k / \Sigma\sigma^+$  (kod većeg broja supstituenata), pojavljuju se kod reaktivnijih benzhidrilnih supstrata koji su asimetrično supstituirani s rezonantnim elektron-donorskim supstituentima kao posljedica različitih diedarskih kuteva između  $\pi$ -sustava pojedinih supstituiranih fenilnih skupina benzhidrilnog kationa i nastajuće  $p$ -orbitale na karbokationskom reakcijskom centru. Zbog toga zbrajanje iznosa  $\sigma^+$  parametara ne daje ukupni efekt s jednakim udjelima doprinosa supstituenata.

Ovakva odstupanja nisu primjećena kod  $\log k / E_f$  korelacije što je njezina prednost nad Hammet-Brownovom jednadžbom (Matić, 2013), unatoč tome što se Hammet-Brownova jednadžba može primijeniti na veći broj strukturno različitih spojeva.



Slika 12. Korelacija  $E_f$  parametara benzhidrilnih iona s Hammetovim  $\sigma^+$  konstantama (vrijednosti za Hammetove konstante uzete iz Hansch i sur., 1991, a vrijednosti elektrofugalnosti iz Streidl i sur., 2010)

Činjenica da Mayrova jednadžba nema navedenih iznimki i daje vrlo dobre  $\log k / E_f$  korelacije za sve benzhidrilne supstrate bez obzira na izlaznu skupinu ili otapalo (pri čemu je  $r$  većinom  $> 0,999$ ) omogućuje upotrebu vrijednosti  $s_f$  parametara za opisivanje utjecaja solvatacijskih efekata i strukture izlazne skupine na relativni položaj prijelaznog stanja na reakcijskoj koordinati (Denegri i sur., 2017, Matić i sur., 2012a).

#### 4.3.5. Reakcijska konstanta, $s_f$ , i solvatacijski efekti otapala

Proučavanjem vrijednosti reakcijskih konstanti,  $s_f$ , različitih izlaznih skupina u različitim otapalima, uočeno je nekoliko fenomena. Tako se  $s_f$  parametar, kao i Hammet-Brownov parametar  $\rho^+$ , smatra mjerom pozitivnog naboja nastalog u prijelaznom stanju te u tom slučaju može označavati prisutnost ranijeg ili kasnijeg prijelaznog stanja (prijelaznog stanja manje ili više sličnog karbokationu) no samo u slučajevima kada se uspoređuju strukturno slični supstrati u čijim se izlaznim skupinama pojavljuju istovrsni stabilizacijski efekti. Primjerice, slabije reaktivni metil-karbonat ima više vrijednosti reakcijskih konstanti u svim otapalima nego fenil-karbonat što pokazuje da solvolizira preko prijelaznog stanja sličnijeg karbokationu u kojem postoji veći stupanj razdvajanja naboja. Isto vrijedi i za fluorirane benzoate gdje reaktivniji pentafluorbenzoat ( $s_f = 0,87$ ) ima niži  $s_f$  nego manje reaktivni 2,4,6-trifluorbenzoat ( $s_f = 0,94$ ) u 70 %-tnom etanolu (Matić i sur., 2012a).

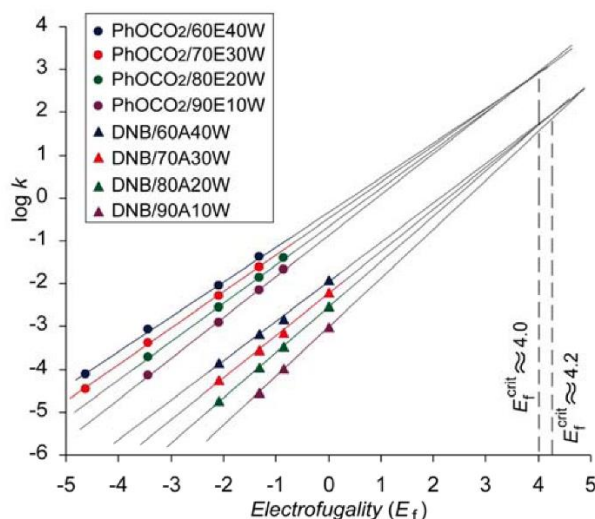
Nadalje, kod nekih benzhidrilnih derivata (npr. s halogenim izlaznim skupinama uz neke iznimke), njihovi korelacijski pravci  $\log k$  o  $E_f$  su paralelni u seriji nekog određenog otapala



(npr. kloridi u 90 – 60 %-tnom etanolu) što znači i da su  $s_f$  vrijednosti nepromjenjive. Stoga je zaključeno da porast polarnosti otapala uzrokuje porast konstanti brzina solvoliza za isti faktor kod svih benzhidrilnih derivata pojedine izlazne skupine neovisno o njihovoj strukturi. Budući da su korelacijski pravci dobiveni iz supstrata s istom izlaznom skupinom, a različitim elektrofuzima, vidljivo je da su elektrostatski solvatacijski efekti usmjereni na izlaznu skupinu čija je solvatacija izraženija od solvatacije elektrofuga s delokaliziranim pozitivnim nabojem što objašnjava iste  $s_f$  vrijednosti (Matić i sur., 2012a). Navedeno vrijedi i za nabijene supstrate, npr. sulfonijeve soli, uz iznimke da se povećanjem polarnosti otapala smanjuje reaktivnost (za isti faktor), a solvatacijski efekti su usmjereni na pozitivno nabijeni supstrat u osnovnom stanju, a ne izlaznu skupinu (Denegri i sur., 2017; Matić i sur., 2012a).

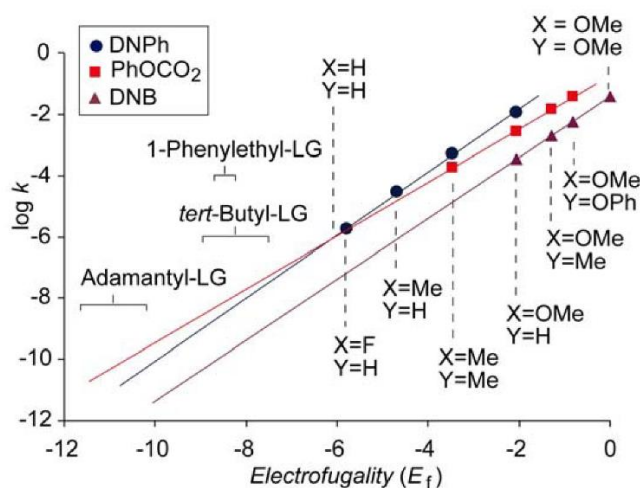
Konvergencija  $\log k$  o  $E_f$ , tj. smanjenje nagiba korelacijskih pravaca s povećanjem polarnosti otapala, primijećena je prvo kod karbonata, a zatim i kod DNB-a, DNP-a, fluoriranih benzoata te fenolata. Ona se javlja kod spojeva u kojima osim na elektrofugu, do delokalizacije naboja dolazi i kod izlazne skupine zbog čega je njezina solvatacija u prijelaznom stanju smanjena pa sada do izražaja dolaze razlike u solvataciji elektrofuga koje onda utječu i na brzinu reakcije. Stabilniji elektrofuzi s izraženijom delokalizacijom pozitivnog naboja imaju manju potrebu za solvatacijom u prijelaznom stanju, dok manje stabilni elektrofuzi imaju lokaliziraniji pozitivni naboj te je potreba za solvatacijom veća. Stoga je utjecaj polarnosti otapala veći kod spojeva koji stvaraju nestabilnije benzhidrilne ione, tj. polarnije otapalo će bolje stabilizirati aktivirani kompleks, što potvrđuju i eksperimentalne vrijednosti. Konačan rezultat je konvergencija pravaca (Slika 13) zbog smanjenja omjera brzine solvolize supstrata između polarnijih i manje polarnih otapala s porastom elektrofugalnosti što znači da će polarnija otapala dovesti do manjeg porasta brzine solvolize ukoliko se u supstratu nalazi stabilniji elektrofug i obrnuto (Matić i sur., 2012a; Denegri i Kronja, 2009). Jedan od primjera je 3,5-dinitrobenzoat (Slika 13) čiji negativni naboj je rezonantno delokaliziran na dva karboksilatna kisikova atoma te negativnim induktivnim efektom na dvije nitro-skupine na fenilnom prstenu (Denegri i Kronja, 2009).

Pri višim  $E_f$  vrijednostima gdje dolazi do križanja pravaca smatra se da postoji kritična elektrofugalnost,  $E_f^{\text{crit}}$ , (Slika 13) nakon koje brzine solvolize supstrata više ne ovise o udjelu vode u organskom otapalu, tj. polarnosti, no to je još potrebno i eksperimentalno dokazati (Matić i sur., 2012a; Denegri i Kronja, 2009).



Slika 13. Graf ovisnosti  $\log k$  o  $E_f$  za reakcije solvolize benzhidrilnih derivata fenil-karbonata i 3,5-dinitrobenzoata u vodenim otopinama etanola i acetona (preuzeto iz Matić i sur., 2012a, <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Naposljetku, usporedba dviju izlaznih skupina bliskih  $N_f$  parametara, a čije se konstante  $s_f$  znatno razlikuju, može dovesti do pogrešne procjene relativnih reaktivnosti izlaznih skupina zbog mogućeg presijecanja korelacijskih pravaca  $\log k$  o  $E_f$ . Npr. korelacijski pravci DNP-a (2,4-dinitrofenolat) i DNB-a (3,5-dinitrobenzoat) (Slika 14) se ne sijeku te će svi derivati DNP-a uvijek solvolizirati brže od odgovarajućih DNB-a bez obzira na elektrofug. S druge strane, pravci DNP-a i fenil-karbonata se sijeku te dolazi do inverzije relativnih reaktivnosti izlaznih

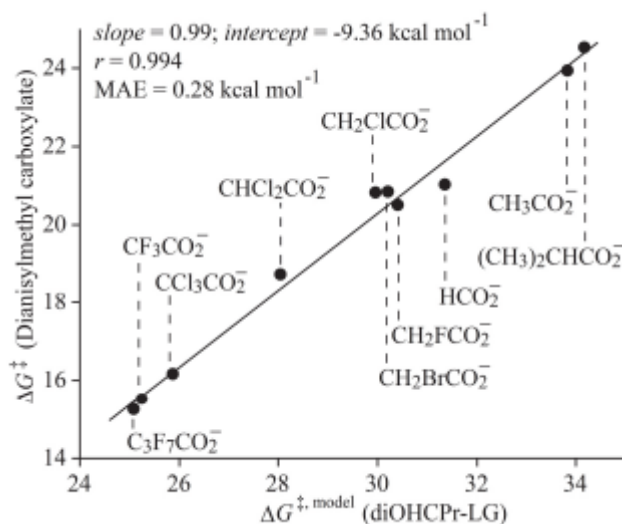


Slika 14. Usporedba grafova ovisnosti  $\log k$  o  $E_f$  za 2,4-dinitrofenolat, fenil-karbonat i 3,5-dinitrobenzoat u 80 %-tnom etanolu na 25 °C (preuzeto iz Matić i sur., 2012a, <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

skupina. DNP će brže solvolizirati s reaktivnijim elektrofuzima, dok će nakon točke presijecanja sa slabijim elektrofuzima brže solvolizirati fenil-karbonati (Matić i sur., 2012a).

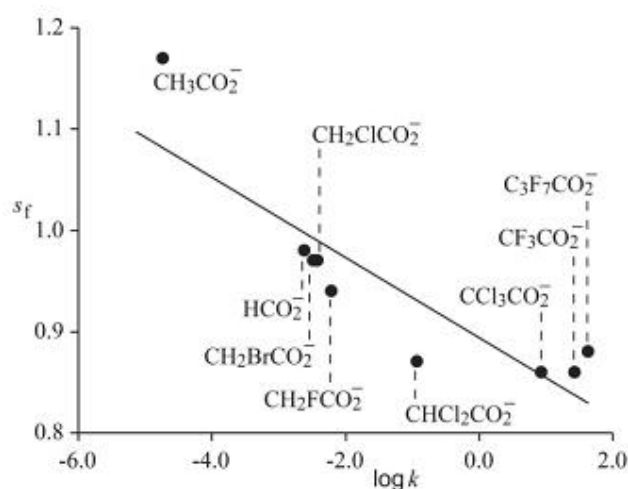
#### 4.3.6. Izračunate vrijednosti parametara nukleofugalnosti

Drugi način izračuna  $N_f$  parametara je, osim iz eksperimentalno dobivenih konstanti brzine solvolize, procjena njihovih vrijednosti korištenjem kvantno-kemijskih izračuna. S obzirom da se ne može optimizirati prijelazno stanje heterolitičke reakcije neutralnih supstrata u kojima nastaju negativno nabijen nukleofug (izlazna skupina) i pozitivno nabijen elektrofug (karbokation), kao dobro rješenje pokazale su se modelne reakcije u kojima se odlazak izlazne skupine odvija uz participaciju susjedne skupine. Heterolitičke reakcijske barijere neke modelne reakcije dobivene kvantno-kemijskim računima trebaju dobro korelirati s eksperimentalno izmjerenim barijerama solvolize benzhidrilnih derivata kako bi se takva korelacija mogla koristiti za procjenu reaktivnosti i drugih izlaznih skupina iste vrste (npr. različitih karboksilata). Slika 15 pokazuje vrlo dobru  $\Delta G^{\ddagger \text{model}} / \Delta G^{\ddagger}$  korelaciju dobivenu za različito supstituirane karboksilate (navedene na slici). Navedena korelacija primjenjuje se za daljnje procjene reaktivnosti drugih karboksilata na način da se za neki novi benzhidrilni karboksilat kvantno-kemijski izračuna barijera ( $\Delta G^{\ddagger \text{model}}$ ) te se iz navedene korelacije procijeni izračunata vrijednost  $\Delta G^{\ddagger}$ , a iz nje se dalje izračuna konstanta brzine solvolize navedenog supstrata.



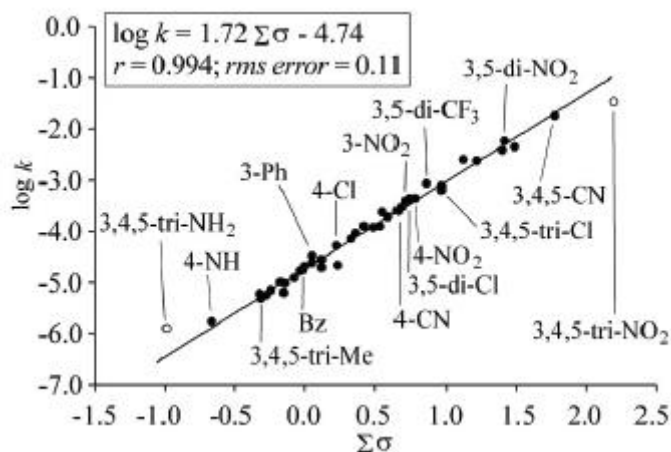
Slika 15. Graf ovisnosti eksperimentalnih vrijednosti slobodnih energija aktivacije ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) na  $25^\circ\text{C}$  o izračunatim vrijednostima energija aktivacije za karboksilatne derivate u 60 %-tnom acetonu (preuzeto iz Matić i sur., 2014b, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Nakon izračunavanja  $\Delta G^{\ddagger\text{calc}}$  i konstanti brzine solvolize,  $k^{\text{calc}}$ , izračunaju se i reakcijske konstante,  $s_f^{\text{estim}}$ , za reakcije heterolize ispitivanih izlaznih skupina s 4,4'-dimetoksibenzhidrilnim elektrofugom ( $E_f = 0,00$ ). Vrijednosti  $s_f^{\text{estim}}$  se pak procjenjuju iz grafa ovisnosti  $s_f$  o  $\log k$  (dobivenih eksperimentalno) (Slika 16) određenima za reakcije heterolize tog istog karbokationa sa izlaznim skupinama (strukturno sličnim ispitivanima) u odabranom otapalu za koje je već utvrđeno da pokazuju približno linearnu korelaciju (Denegri i sur., 2017; Matić i sur., 2017a; Denegri i sur., 2014). Uvrštavanjem navedenih vrijednosti ( $k^{\text{calc}}$  i  $s_f^{\text{estim}}$ , kao i vrijednosti  $E_f$ ) u jednadžbu 7 dobiju se željeni parametri nukleofugalnosti,  $N_f^{\text{calc}}$ .



Slika 16. Graf ovisnosti  $s_f$  vrijednosti o  $\log k$  za solvolizu dianisilmetilnih karboksilata u 60 %-tnom acetonu na 25 °C (preuzeto iz Matić i sur., 2014b, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Prikladnost kvantno-kemijskog modela potvrđena je i korelacijom logaritama izračunatih konstanti brzina solvolize dianisilmetilnih supstrata sa zbrojem Hammetovih  $\sigma$  parametara pri čemu dobiveni graf prikazuje linearnu ovisnost (Slika 17). Osim monosupstituiranih, dobro koreliraju i di- i trisupstituirane izlazne skupine što pokazuje da su izračunati efekti supstituenata aditivni (Denegri i sur., 2014; Matić i sur., 2012b) te da utjecaj svakog novog supstituenta ne ovisi o već postojećim supstituentima na supstratu (Denegri i sur., 2017).



Slika 17. Graf ovisnosti izračunatih brzina solvolize dianisilmetilnih benzoata,  $\log k$ , o sumi Hammetovih  $\sigma$  parametara u 80 %-tnom acetonitrilu na 25 °C (preuzeto iz Matić i sur., 2012c, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Zbog dobre korelacije izračunatih i eksperimentalno dobivenih reaktivnosti, ljestvica nukleofugalnosti proširuje se uvrštavanjem  $N_f^{\text{calc}}$  i  $s^{\text{estim}}$  vrijednosti koje se dalje mogu koristiti u predviđanju konstanti brzina  $S_N1$  solvoliza. Iako je korištenje modelnih reakcija do sada prikazano samo na primjeru alifatskih karboksilata, supstituiranih benzoata, organskih karbonata i supstituiranih N-alkil-piridinijevih iona, postignuta linearna ovisnost podrazumijeva mogućnost upotrebe ovog pristupa na druge vrste supstrata u budućnosti (Matić i Denegri, 2021; Matić i Denegri, 2018; Denegri i sur., 2014; Matić i sur., 2012b). Budući da parametri nukleofugalnosti dobiveni kvantno-kemijskim izračunom i ekstrapolacijama nisu eksperimentalno provjereni, ne može se sa sigurnošću jamčiti njihova točnost zbog čega su u ljestvicama uvijek označeni s  $N_f^{\text{calc}}$  i  $s_f^{\text{estim}}$  (Matić i Denegri, 2018).

#### 4.4 PRIMJENA MAYROVE JEDNADŽBE

Glavne primjene Mayrove jednadžbe uključuju procjenu relativnih reaktivnosti izlaznih skupina i semikvantitativno predviđanje apsolutnih konstanti brzina solvolize supstrata u željenom otapalu.

##### 4.4.1. Relativna reaktivnost izlaznih skupina

U većini slučajeva  $N_f$  vrijednosti omogućuju usporedbu relativnih reaktivnosti izlaznih skupina (Matić i sur., 2017a). Razlika u iznosu  $N_f$  parametra između dvije izlazne skupine koji odgovara jedinici predstavlja jedan red veličine razlike u njihovoj reaktivnosti u određenom otapalu (Denegri i sur., 2017; Matić i sur., 2017a). Primjerice, tosilat ( $N_f = 7,45$ ) je reaktivniji od 4-nitrobenzoata ( $N_f = -2,78$ ) u 80 %-tnom etanolu i to za otprilike 10 redova veličine. Osim

direktnog uspoređivanja, može se pratiti i utjecaj pojedine vrste supstituenata na određenu izlaznu skupinu u danom otapalu. Na taj način npr. razni halogeni supstituenti, prisutni u različitom broju, povećavaju reaktivnost alifatskih karboksilata i do 6 redova veličine. Nadalje, moguće je promatrati i razlike u reaktivnosti koje su posljedica utjecaja otapala. Unatoč tome što je dikloracetat generalno reaktivnija izlazna skupina od fenil-karbonata, u 60 %-tnom etanolu fenilkarbonat solvolizira brže nego odgovarajući dikloracetat u 80 %-tnom etanolu. Također, utjecaj otapala je, kao što je već navedeno, puno snažniji kod neutralnih nego nabijenih supstrata. Stoga izlazne skupine poput kloracetata, bromacetata i drugih karboksilata solvoliziraju za približno jedan red veličine brže u 80 %-tnom etanolu nego u 80 %-tnom acetonitrilu, dok razlika u reaktivnosti za piridin u tim istim otapalima iznosi samo 0,1.

Iznimke prilikom usporedbi reaktivnosti različitih izlaznih skupina javljaju se zbog inverzije njihove relativne reaktivnosti kao što je već objašnjeno. Jedan od primjera su i 2,4-dinitrofenolat ( $N_f = 0,22$ ,  $s_f = 1,03$ ) i 4-klorfenil-karbonat ( $N_f = -0,46$ ,  $s_f = 0,84$ ). Strmiji korelacijski pravac  $\log k$  o  $E_f$  fenolata siječe položeniji pravac karbonata pri vrijednosti  $E_f$  od  $-3,5$ . Stoga spojevi 2,4-dinitrofenolata s elektrofuzima reaktivnosti manje od  $-3,5$  solvoliziraju sporije od odgovarajućih 4-klorfenil-karbonata, a oni s elektrofuzima veće reaktivnosti solvoliziraju brže. U ovakvom slučaju usporedba samih  $N_f$  parametara nije dovoljna za uspoređivanje reaktivnosti supstrata, već je potrebno uključiti i  $s_f$  parametar (Matić i sur., 2017a).

#### 4.4.2. Semikvantitativno predviđanje konstanti brzina solvolize

Najvažnija primjena jednadžbe 7 te ljestvica nukleofugalnosti i elektrofugalnosti je već spomenuto semikvantitativno predviđanje konstanti brzina solvolize supstrata koji se sastoje od bilo kojeg nukleofuga i elektrofuga u željenom otapalu na 25 °C (Matić i sur., 2022; Matić i Denegri, 2018; Matić i sur., 2017a). Približna vrijednost apsolutnih brzina solvolize različitih spojeva od posebne je važnosti u laboratorijima kako bi se mogla izračunati vremena polureakcije i procijeniti jesu li željeni spojevi dovoljno stabilni, tj. imaju li dovoljno dugo vrijeme polureakcije ( $t_{1/2}$ ) za rukovanje u danom otapalu (Matić i sur., 2017a). Izračun  $t_{1/2}$  omogućuje jednadžba 8 koja povezuje vrijeme polureakcije ( $t_{1/2}$ ) s konstantom brzine prvog reda, tj. s jednadžbom 7 (Denegri i sur., 2006a).

$$t_{1/2} = (\ln 2) / k \quad (8)$$

Pojedina  $t_{1/2}$  izračunata iz  $E_f$ ,  $N_f$  i  $s_f$  parametara prikazana su u Tablici 3 i mogu se koristiti za brzu procjenu vremena polureakcije većine spojeva koji solvoliziraju  $S_N1$  mehanizmom (Streidl i sur., 2010). Uvrštavanjem dostupnih parametara elektrofugalnosti i nukleofugalnosti u LFER jednadžbu za pojedini supstrat na 25 °C dobije se vrijednost koja omogućava izračun konstante brzine solvolize, tj. njegove reaktivnosti (Denegri i sur., 2017), a usporedbom s izračunatim podacima (Tablica 3) može ga se za početak smjestiti u neki od navedenih raspona.

Tablica 3. Vremena polureakcije solvolize (podaci uzeti iz Streidl i sur., 2010)

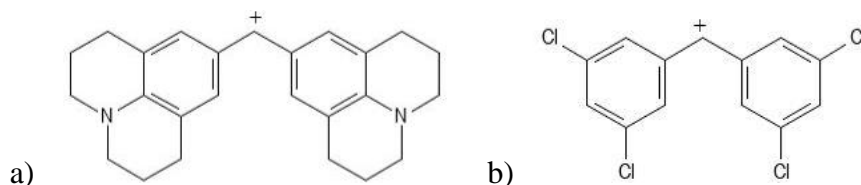
$t_{1/2}$	$k/s^{-1}$	$s_f (N_f + E_f)$
1 min	$1,2 \times 10^{-2}$	-1,9
1 h	$1,9 \times 10^{-4}$	-3,7
1 dan	$8,0 \times 10^{-6}$	-5,1
1 mjesec	$2,6 \times 10^{-7}$	-6,6

Za primjenu jednadžbe 7 potrebni su, izuzev  $N_f$  i  $s_f$  vrijednosti, i  $E_f$  parametri. Osim  $E_f$  vrijednosti referentnih benzhidrida, elektrofugalnosti strukturno različitih elektrofuga su određene pomoću referentnih nukleofuga i literaturnih podataka o konstantama brzina reakcija. Budući da se svi  $N_f$  parametri temelje na konstantama brzina solvoliza benzhidrilnih derivata, njihove konstante brzine solvolize, kao i konstante brzine solvolize supstrata s drugim aromatskim elektrofuzima se mogu predvidjeti s velikom točnošću. Za razliku od njih,  $E_f$  vrijednosti alifatskih elektrofuga pokazuju odstupanja u različitim otapalima do vrijednosti jednog reda veličine,  $\pm 1,0$ , no unatoč tome daju  $t_{1/2}$  koja su još uvijek dovoljno pouzdana za procjenu reaktivnosti supstrata u otapalima na 25 °C (Matić i sur., 2017a), tj.  $k_{exp}/k_{calc}$  varira od 0,1 do 10 što je prihvatljivo za kvalitativnu procjenu na temelju jednadžbe koja pokriva raspon reaktivnosti od 25 redova veličine (Streidl i sur., 2010).

Na elektrofugalnost, ovisno o strukturi, također mogu utjecati i vrste izlaznih skupina i tipovi otapala tako da su devijacije u  $E_f$  vrijednostima elektrofuga, strukturno značajno različitih od benzhidrilnih, uzrokovane steričkim i elektronskim interakcijama između nukleofuga i elektrofuga u supstratu kao i različitom solvatacijom karbokationa zbog drugačijih mogućnosti delokalizacije elektrona. Unatoč svemu, valjanost jednadžbe 7 kod drugih vrsta karbokationa odlično prikazuju konstante brzina solvoliza 1-adamantil estera koje unutar 6 redova veličine daju  $E_f$  vrijednosti s odstupanjem od  $\pm 0,7$  što pokazuje kako se jednadžba može primijeniti na veliki broj strukturno različitih supstrata (Denegri i sur., 2006a). Međutim, valjanost korelacije

prestaje ukoliko se koriste  $\alpha$ -alkoksi- i  $\alpha$ -amino-supstituirani karbenijevi ioni koji ulaze u interakciju s izlaznom skupinom (Streidl i sur., 2010).

Za sada najreaktivniji elektrofug i najmanje reaktivan elektrofug prikazani su na Slici 18 s vrijednostima  $E_f = 5,61$ , odnosno  $E_f = -12,94$ .



Slika 18. a) najreaktivniji elektrofug,  $E_f = 5,61$ , b) najmanje reaktivan elektrofug,  $E_f = -12,94$

Ukoliko su prilikom provedbe laboratorijskih mjerenja potrebni stabilni supstrati, a žele se koristiti umjereno jaki elektrofuzi poput alilnih (npr. 2-cikloheksenil,  $E_f = -6,33$ ), oni se ne mogu kombinirati niti s jakim (npr. bromid, klorid) niti s umjereno jakim nukleofuzima (npr. TFA) jer u otapalu, u ovom slučaju 80 %-tnom alkoholu, prebrzo solvoliziraju, tj. imaju prekratko  $t_{1/2}$ . Potrebno ih je kombinirati sa slabim nukleofuzima (npr. 3-metoksibenzoat) koji daju spojeve s dugim  $t_{1/2}$  (npr. 180 g.) što osigurava da ne dođe do prebrzog raspada. Također, uočeno je i da su vrlo dobri elektrofuzi (npr. 4,4'-dimetoksibenzhidril,  $E_f = 0,0$ ), za razliku od manje reaktivnih, nestabilni i u kombinacijama s vrlo slabim nukleofuzima (npr. 4-metilpiridin,  $N_f = -3,48$ ) što je potrebno uzeti u obzir prilikom njihova odabira (Matić i sur., 2017a).

#### 4.5 LJESTVICE PARAMETARA NUKLEOFUGALNOSTI

Svi dosad određeni parametri nukleofugalnosti ( $N_f$  i  $s_f$ ) u odabranim organskim otapalima skupljeni su i prikazani u dvjema tablicama (uključene su i referentne  $N_f$  vrijednosti), tj. odvojeni su eksperimentalno određeni i izračunati parametri (Tablice 4 te 5 i 6). Odabrana otapala su aceton i acetonitril (aprotična otapala) te etanol, metanol i 2,2,2-triflouretanol (protična otapala) kao i njihove smjese s vodom izražene kao volumni udjeli pri 25 °C. U ljestvicama se nalazi ukupno 1349 vrijednosti nukleofugalnosti, pri čemu je 310 eksperimentalnih, a 1039 izračunatih vrijednosti.

Eksperimentalno određeni parametri nukleofugalnosti ( $N_f$  i  $s_f$ ) prikazani su u Tablici 4 te navedeni sljedećim redom: mesilat i tosilat, halogeni, karboksilati, karbonati, fosfati i fosfinati, fenolati, benzoati, dimetilsulfid, tetrahidrotiofen i piridini.



Tablica 4. Eksperimentalno utvrđeni parametri nukleofugalnosti ( $N_f$  i  $s_f$ ) u odabranim organskim otapalima pri 25 °C

Izlazna skupina	Otapalo <sup>P</sup>	$N_f$	$s_f$
mesilat (OMs)	80A20V <sup>a</sup>	5,85	0,84
	60AN40V <sup>a</sup>	7,70	0,83
	100E <sup>a</sup>	5,82	0,80
	80E20V <sup>a</sup>	7,49	0,84
	100TFE <sup>a</sup>	9,84	1,00
tosilat (OTs)	90A10V <sup>a</sup>	5,38	0,89
	80A20V <sup>a</sup>	6,00	0,83
	60AN40V <sup>a</sup>	7,97	0,82
	100E <sup>a</sup>	6,09	0,78
	80E20V <sup>a</sup>	7,45	0,80
	100M <sup>a</sup>	7,33	0,82
fluorid (F)	100TFE <sup>a</sup>	9,73	0,94
	80A20V <sup>b</sup>	-2,72	1,07
	60A40V <sup>b</sup>	-2,23	0,79
	80AN20V <sup>b</sup>	-2,13	0,99
	60AN40V <sup>b</sup>	-1,47	0,83
	100E <sup>b</sup>	-2,08	1,13
	80E20V <sup>b</sup>	-1,24	0,92
klorid (Cl)	100M <sup>b</sup>	-1,44	0,99
	90A10V <sup>a</sup>	1,14	1,11
	80A20V <sup>a</sup>	2,03	1,05
	70A30V <sup>a</sup>	2,72	1,00
	60A40V <sup>a</sup>	3,30	0,97
	50A50V <sup>a</sup>	4,26	1,03
	90AN10V <sup>a</sup>	2,23	1,08
	80AN20V <sup>a</sup>	2,96	1,00
	60AN40V <sup>a</sup>	3,84	0,96
	100E <sup>a</sup>	1,82	1,00
	90E10V <sup>a</sup>	2,62	0,98
	80E20V <sup>a</sup>	3,24	0,99
	70E30V <sup>a</sup>	3,63	0,96
	60E40V <sup>a</sup>	4,09	0,97
	100M <sup>a</sup>	2,91	0,99
	90M10V <sup>a</sup>	3,56	0,99
	80M20V <sup>a</sup>	4,12	1,00
	100TFE <sup>a</sup>	5,54	0,85
	80T20E <sup>a</sup>	5,11	1,15
	60T40E <sup>a</sup>	4,44	1,16
	40T60E <sup>a</sup>	3,45	1,04
bromid (Br)	90A10V <sup>a</sup>	2,29	1,01
	80A20V <sup>a</sup>	3,01	0,90
	70A30V <sup>a</sup>	3,96	0,95
	60A40V <sup>a</sup>	4,67	0,97
	50A50V <sup>a</sup>	5,11	0,93
	60AN40V <sup>a</sup>	5,23	0,99
	100E <sup>a</sup>	2,93	0,93
	90E10V <sup>a</sup>	3,73	0,93
	80E20V <sup>a</sup>	4,36	0,95
	70E30V <sup>a</sup>	4,83	0,96
	100M <sup>a</sup>	4,23	0,99
	90M10V <sup>a</sup>	4,83	0,99

Izlazna skupina	Otapalo <sup>P</sup>	$N_f$	$s_f$
	80M20V <sup>a</sup>	5,34	1,00
	100TFE <sup>a</sup>	6,19	0,95
	80T20E <sup>a</sup>	5,86	1,15
	60T40E <sup>a</sup>	5,14	1,08
formijat (Form)	60A40V <sup>d</sup>	-2,70	0,98
	80AN20V <sup>d</sup>	-3,16	0,99
	60AN40V <sup>d</sup>	-2,67	0,93
	90E10V <sup>c</sup>	-2,41	1,06
	80E20V <sup>c</sup>	-2,13	1,04
	70E30V <sup>c</sup>	-1,96	1,01
acetat (AcO)	60E40V <sup>c</sup>	-1,87	0,95
	80A20V <sup>a</sup>	-4,73	1,18
	60A40V <sup>a</sup>	-4,05	1,17
	80AN20V <sup>a</sup>	-4,52	1,11
	60AN40V <sup>a</sup>	-4,18	1,08
	90E10V <sup>c</sup>	-3,79	1,15
	80E20V <sup>c</sup>	-3,61	1,12
	70E30V <sup>c</sup>	-3,60	1,06
	60E40V <sup>c</sup>	-3,63	1,00
	80M20V <sup>a</sup>	-3,92	0,91
fluoracetat (FAcO)	60M40V <sup>a</sup>	-3,59	0,87
	60A40V <sup>d</sup>	-2,40	0,94
	80AN20V <sup>d</sup>	-2,77	0,98
	60AN40V <sup>d</sup>	-2,38	0,91
	90E10V <sup>c</sup>	-1,94	1,04
	80E20V <sup>c</sup>	-1,72	1,00
	70E30V <sup>c</sup>	-1,59	0,96
	60E40V <sup>c</sup>	-1,47	0,92
trifluoracetat (TFA)	90A10V <sup>a</sup>	0,21	0,97
	80A20V <sup>a</sup>	0,65	0,88
	70A30V <sup>a</sup>	1,23	0,88
	60A40V <sup>a</sup>	1,66	0,86
	50A50V <sup>a</sup>	2,03	0,81
	80AN20V <sup>d</sup>	1,49	0,90
	60AN40V <sup>d</sup>	1,90	0,86
	100E <sup>a</sup>	0,34	0,89
	90E10V <sup>c</sup>	1,19	0,86
	80E20V <sup>a</sup>	1,42	0,82
	70E30V <sup>a</sup>	1,83	0,84
kloracetat (ClAcO)	60E40V <sup>a</sup>	2,11	0,82
	90M10V <sup>a</sup>	1,75	0,84
	80M20V <sup>a</sup>	2,13	0,83
	70M30V <sup>a</sup>	2,47	0,81
	60A40V <sup>d</sup>	-2,59	0,97
	80AN20V <sup>d</sup>	-2,86	1,01
	60AN40V <sup>d</sup>	-2,58	0,93
	90E10V <sup>c</sup>	-2,27	1,01
dikloracetat	80E20V <sup>c</sup>	-1,95	1,01
	70E30V <sup>c</sup>	-1,84	0,97
	60E40V <sup>c</sup>	-1,75	0,93
	60A40V <sup>d</sup>	-1,07	0,87

Izlazna skupina	Otapalo <sup>P</sup>	N <sub>f</sub>	s <sub>f</sub>
(diClAcO)	80AN20V <sup>d</sup>	-1,18	0,92
	60AN40V <sup>d</sup>	-0,87	0,85
	90E10V <sup>c</sup>	-0,79	0,97
	80E20V <sup>c</sup>	-0,59	0,91
	70E30V <sup>c</sup>	-0,37	0,90
	60E40V <sup>c</sup>	-0,24	0,85
trikloracetat (triClAcO)	60A40V <sup>d</sup>	1,09	0,86
	80AN20V <sup>d</sup>	0,86	0,84
	60AN40V <sup>d</sup>	1,49	0,89
	90E10V <sup>c</sup>	0,84	0,90
	80E20V <sup>c</sup>	1,21	0,90
	70E30V <sup>c</sup>	1,46	0,89
bromacetat (BrAcO)	60A40V <sup>d</sup>	-2,60	0,97
	80AN20V <sup>d</sup>	-2,92	1,00
	60AN40V <sup>d</sup>	-2,60	0,93
	90E10V <sup>c</sup>	-2,16	1,05
	80E20V <sup>c</sup>	-1,93	1,02
	70E30V <sup>c</sup>	-1,83	0,98
2-metilpropanoat (izobutirat)	60A40V <sup>d</sup>	-4,71	1,10
	80AN20V <sup>d</sup>	-5,14	1,08
	60AN40V <sup>d</sup>	-4,92	1,01
	90E10V <sup>c</sup>	-4,16	1,17
	80E20V <sup>c</sup>	-3,97	1,15
	70E30V <sup>c</sup>	-4,11	1,09
2,2-dimetilpropanoat (pivalat)	60A40V <sup>d</sup>	-5,32	1,02
	90E10V <sup>c</sup>	-4,44	1,20
	80E20V <sup>c</sup>	-4,29	1,17
	70E30V <sup>c</sup>	-4,43	1,10
	60E40V <sup>c</sup>	-4,54	1,03
	heptafluorbutanoat (HFB)	80A20V <sup>a</sup>	1,01
70A30V <sup>a</sup>		1,52	0,91
60A40V <sup>a</sup>		1,86	0,88
50A50V <sup>a</sup>		2,31	0,87
80AN20V <sup>d</sup>		1,84	0,94
60AN40V <sup>d</sup>		2,16	0,89
100E <sup>a</sup>		0,77	0,93
90E10V <sup>a</sup>		1,37	0,88
80E20V <sup>a</sup>		1,80	0,88
70E30V <sup>a</sup>		1,99	0,86
60E40V <sup>a</sup>		2,30	0,86
100M <sup>a</sup>		1,52	0,90
90M10V <sup>a</sup>		2,09	0,89
80M20V <sup>a</sup>		2,33	0,84
70M30V <sup>a</sup>		2,71	0,84
60M40V <sup>a</sup>	3,06	0,84	
metilkarbonat (MeOCO <sub>2</sub> )	70A30V <sup>a</sup>	-2,83	0,94
	60A40V <sup>a</sup>	-2,56	0,88
	50A50V <sup>a</sup>	-2,13	0,86
	90E10V <sup>a</sup>	-2,20	0,98
	80E20V <sup>a</sup>	-1,96	0,95
	70E30V <sup>a</sup>	-1,74	0,93
60E40V <sup>a</sup>	-1,59	0,89	

Izlazna skupina	Otapalo <sup>P</sup>	N <sub>f</sub>	s <sub>f</sub>	
	100M <sup>a</sup>	-2,00	1,01	
	90M10V <sup>a</sup>	-1,66	0,97	
	80M20V <sup>a</sup>	-1,43	0,94	
etilkarbonat (EtOCO <sub>2</sub> )	60A40V <sup>c</sup>	-2,72	0,93	
	80AN20V <sup>m</sup>	-2,85	0,99	
	60AN40V <sup>c</sup>	-2,54	0,90	
	80E20V <sup>c</sup>	-2,04	0,99	
60E40V <sup>c</sup>	60E40V <sup>c</sup>	-1,80	0,92	
	izopropilkarbonat (iPrOCO <sub>2</sub> )	60A40V <sup>c</sup>	-2,86	0,97
		60AN40V <sup>c</sup>	-2,94	0,88
80E20V <sup>c</sup>		-2,26	1,00	
60E40V <sup>c</sup>		-2,03	0,93	
izobutilkarbonat (iButOCO <sub>2</sub> )	50A50V <sup>a</sup>	-2,51	0,87	
	90E10V <sup>a</sup>	-2,46	0,98	
	60E40V <sup>a</sup>	-2,04	0,89	
tertbutilkarbonat (tButOCO <sub>2</sub> )	60A40V <sup>a</sup>	-3,62	0,94	
	60AN40V <sup>a</sup>	-3,28	0,96	
	80E20V <sup>a</sup>	-3,12	0,96	
	60E40V <sup>a</sup>	-2,91	0,89	
fenilkarbonat (PhOCO <sub>2</sub> )	70A30V <sup>a</sup>	-1,73	0,88	
	60A40V <sup>a</sup>	-1,39	0,83	
	50A50V <sup>a</sup>	-1,06	0,77	
	90E10V <sup>a</sup>	-0,91	0,96	
	80E20V <sup>a</sup>	-0,74	0,90	
	70E30V <sup>a</sup>	-0,57	0,85	
	60E40V <sup>a</sup>	-0,40	0,81	
	100M <sup>a</sup>	-0,95	0,90	
	90M10V <sup>a</sup>	-0,61	0,85	
	80M20V <sup>a</sup>	-0,33	0,81	
4-metilfenilkarbonat (4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCO <sub>2</sub> )	60A40V <sup>e</sup>	-1,55	0,84	
	60AN40V <sup>e</sup>	-1,26	0,80	
	80E20V <sup>e</sup>	-0,80	0,92	
60E40V <sup>e</sup>	60E40V <sup>e</sup>	-0,52	0,84	
	4-metoksifenilkarbonat (4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCO <sub>2</sub> )	60A40V <sup>e</sup>	-1,52	0,84
		60AN40V <sup>e</sup>	-1,24	0,81
80E20V <sup>e</sup>		-0,88	0,91	
60E40V <sup>e</sup>	60E40V <sup>e</sup>	-0,57	0,82	
	4-fluorfenilkarbonat (4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCO <sub>2</sub> )	60A40V <sup>e</sup>	-0,94	0,87
		60AN40V <sup>e</sup>	-0,79	0,81
80E20V <sup>e</sup>		-0,49	0,90	
60E40V <sup>e</sup>	60E40V <sup>e</sup>	-0,08	0,84	
	4-klorfenilkarbonat (4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCO <sub>2</sub> )	60A40V <sup>e</sup>	-0,80	0,84
		60AN40V <sup>e</sup>	-0,62	0,79
80E20V <sup>e</sup>		-0,46	0,84	
60E40V <sup>e</sup>	60E40V <sup>e</sup>	0,00	0,80	
	4-nitrofenilkarbonat (4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCO <sub>2</sub> )	60A40V <sup>e</sup>	0,12	0,81
		60AN40V <sup>e</sup>	0,27	0,80
80E20V <sup>e</sup>		0,31	0,80	
60E40V <sup>e</sup>	60E40V <sup>e</sup>	1,05	0,80	
	4-cijanofenilkarbonat (4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCO <sub>2</sub> )	60A40V <sup>e</sup>	-0,03	0,83
		60AN40V <sup>e</sup>	0,10	0,80
80E20V <sup>e</sup>		0,24	0,84	
60E40V <sup>e</sup>	60E40V <sup>e</sup>	0,82	0,80	
	dietilfosfat (DEP)	80E20V <sup>n</sup>	1,45	0,94
		60E40V <sup>n</sup>	1,90	0,90

Izlazna skupina	Otapalo <sup>P</sup>	N <sub>f</sub>	s <sub>f</sub>
difenilfosfinat (DPP)	60A40V <sup>j</sup>	-0,08	0,91
	60AN40V <sup>j</sup>	0,08	0,86
	80E20V <sup>j</sup>	0,19	0,93
	60E40V <sup>j</sup>	0,49	0,89
pentafluorfenolat (PFP)	90A10V <sup>i</sup>	-2,28	1,34
	80A20V <sup>i</sup>	-1,66	1,34
	70A30V <sup>i</sup>	-1,40	1,26
	60A40V <sup>i</sup>	-1,12	1,21
	60AN40V <sup>i</sup>	-0,63	1,34
	100E <sup>i</sup>	-1,79	1,36
	90E10V <sup>i</sup>	-1,23	1,33
	80E20V <sup>i</sup>	-0,97	1,29
2,4-dinitrofenolat (DNP)	70E30V <sup>i</sup>	-0,91	1,20
	90A10V <sup>h</sup>	-0,85	1,16
	80A20V <sup>h</sup>	-0,53	1,10
	70A30V <sup>h</sup>	-0,37	1,02
	60A40V <sup>h</sup>	-0,14	0,98
	50A50V <sup>h</sup>	-0,03	0,91
	100E <sup>h</sup>	-0,75	1,06
	90E10V <sup>h</sup>	-0,18	1,02
	80E20V <sup>h</sup>	0,22	1,03
	70E30V <sup>h</sup>	0,36	0,99
	100M <sup>h</sup>	-0,22	1,03
	90M10V <sup>h</sup>	0,04	0,97
	80M20V <sup>h</sup>	0,37	0,94
benzoat (BzO)	80A20V <sup>a</sup>	-4,46	1,17
	60A40V <sup>a</sup>	-3,89	1,15
	80AN20V <sup>a</sup>	-4,19	1,12
	60AN40V <sup>a</sup>	-3,92	1,02
2,4,6-trifluorbenzoat (TFB)	90A10V <sup>f</sup>	-3,18	1,17
	80A20V <sup>f</sup>	-2,80	1,08
	70A30V <sup>f</sup>	-2,60	1,00
	60A40V <sup>f</sup>	-2,30	0,97
	80AN20V <sup>g</sup>	-2,36	1,00
	60AN40V <sup>g</sup>	-2,05	0,95
	100E <sup>f</sup>	-2,19	1,10
	90E10V <sup>f</sup>	-1,90	1,01
	80E20V <sup>f</sup>	-1,75	0,98
pentafluorbenzoat (PFB)	70E30V <sup>f</sup>	-1,68	0,94
	90A10V <sup>f</sup>	-2,04	1,06
	80A20V <sup>f</sup>	-1,58	1,04
	70A30V <sup>f</sup>	-1,41	0,96
	60A40V <sup>f</sup>	-1,15	0,92
	80AN20V <sup>g</sup>	-1,43	0,91
	60AN40V <sup>g</sup>	-1,12	0,87
	100E <sup>f</sup>	-1,41	0,97
	90E10V <sup>f</sup>	-0,76	0,97
	80E20V <sup>f</sup>	-0,68	0,90
	70E30V <sup>f</sup>	-0,58	0,87

Izlazna skupina	Otapalo <sup>P</sup>	N <sub>f</sub>	s <sub>f</sub>
2-nitrobenzoat	60A40V <sup>g</sup>	-2,53	0,98
	80AN20V <sup>g</sup>	-2,58	1,01
	60AN40V <sup>g</sup>	-2,30	0,94
4-nitrobenzoat (PNB)	90A10V <sup>a</sup>	-3,70	1,17
	80A20V <sup>a</sup>	-3,40	1,16
	60A40V <sup>a</sup>	-2,79	1,11
	80AN20V <sup>a</sup>	-3,41	0,98
	60AN20V <sup>a</sup>	-3,30	0,91
	80E20V <sup>a</sup>	-2,78	0,95
3,5-dinitrobenzoat (DNB)	90A10V <sup>a</sup>	-2,68	1,13
	80A20V <sup>a</sup>	-2,34	1,10
	70A30V <sup>a</sup>	-2,28	0,98
	60A40V <sup>g</sup>	-2,20	0,90
	80AN20V <sup>g</sup>	-2,31	0,98
	60AN40V <sup>a</sup>	-2,06	0,97
	100E <sup>a</sup>	-2,05	1,09
	90E10V <sup>a</sup>	-1,54	1,06
dimetilsulfid (Me <sub>2</sub> S)	80E20V <sup>a</sup>	-1,43	0,98
	80AN20V <sup>o</sup>	2,64	0,94
	100E <sup>a</sup>	2,40	0,87
	80E20V <sup>a</sup>	1,96	0,86
	60E40V <sup>a</sup>	1,83	0,86
	100M <sup>a</sup>	2,74	0,89
	80M20V <sup>a</sup>	2,40	0,89
tetrahidrotiofen (THT)	60M40V <sup>a</sup>	2,06	0,85
	80AN20V <sup>o</sup>	2,87	0,97
	100E <sup>k</sup>	2,58	0,86
	80E20V <sup>k</sup>	2,20	0,86
	100M <sup>k</sup>	2,81	0,86
piridin (Py)	80M20V <sup>k</sup>	2,50	0,86
	80AN20V <sup>o</sup>	-2,64	1,04
	90A10V <sup>l</sup>	-2,93	1,09
	80A20V <sup>l</sup>	-3,22	1,03
	100E <sup>l</sup>	-2,24	1,21
	80E20V <sup>l</sup>	-2,71	1,10
4-metilpiridin (4-MePy)	100M <sup>l</sup>	-2,28	1,18
	80M20V <sup>l</sup>	-2,39	1,18
	80AN20V <sup>o</sup>	-3,51	1,05
	90A10V <sup>l</sup>	-3,80	1,09
	80A20V <sup>l</sup>	-4,20	1,03
4-klorpiridin (4-ClPy)	100E <sup>l</sup>	-3,01	1,23
	80E20V <sup>l</sup>	-3,48	1,12
	100M <sup>l</sup>	-3,06	1,21
	80M20V <sup>l</sup>	-3,30	1,16
	80AN20V <sup>o</sup>	-1,36	1,05
	100E <sup>l</sup>	-1,02	1,25
	80E20V <sup>l</sup>	-1,37	1,14
	100M <sup>l</sup>	-0,95	1,24
	80M20V <sup>l</sup>	-1,34	1,14

<sup>a</sup> vrijednosti uzete iz Streidl i sur., 2010, <sup>b</sup> vrijednosti uzete iz Nolte i sur., 2012, <sup>c</sup> vrijednosti uzete iz Matić i sur., 2014a, <sup>d</sup> vrijednosti uzete iz Matić i sur., 2014b, <sup>e</sup> vrijednosti uzete iz Matić i sur., 2017b, <sup>f</sup> vrijednosti uzete iz Matić i sur., 2012b, <sup>g</sup> vrijednosti uzete iz Matić i sur., 2012c, <sup>h</sup> vrijednosti uzete iz Matić i sur., 2010, <sup>i</sup> vrijednosti uzete iz Matić i sur., 2016, <sup>j</sup> vrijednosti uzete iz Matić i sur., 2022, <sup>k</sup> vrijednosti uzete iz Jurić i sur., 2011, <sup>l</sup> vrijednosti uzete iz Jurić i Kronja, 2015, <sup>m</sup> vrijednosti uzete iz Katić, 2015, <sup>n</sup> vrijednosti uzete iz Bister,

2017, ° vrijednosti uzete iz Jurić i sur., 2016, <sup>p</sup> sastav otapala izražen kao volumni udio (V/V) na 25 °C: A = aceton, AN = acetonitril, E = etanol, M = metanol, V = voda, TFE = 2,2,2-trifluoretanol

Većina izračunatih parametara nukleofugalnosti ( $N_f^{\text{calc}}$  i  $s_f^{\text{estim}}$ ) prikazana je u Tablici 5 te su redom navedeni alifatski karboksilati, benzoati i karbonati. U tablici su prikazane  $N_f^{\text{calc}}$  vrijednosti u sljedećim smjesama otapala: 60A40V, 80AN20V, 60AN40V, 90E10V, 80E20V, 70E30V i 60E40V u kojima su jedino i određene. Zbog praktičnosti, izračunati parametri nukleofugalnosti za N-alkil-X-piridinijeve ione prikazani su zasebno u Tablici 6 budući da su određeni u drugim smjesama otapala, tj. 80AN20V, 100E, 80E20V, 100M i 80M20V.

Tablica 5. Izračunati parametri nukleofugalnosti ( $N_f^{\text{calc}}$  i  $s_f^{\text{estim}}$ ) za alifatske karboksilate, benzoate i karbonate u odabranim organskim otapalima pri 25 °C

Izlazna skupina	60A40V <sup>f</sup>		80AN20V <sup>f</sup>		60AN40V <sup>f</sup>		90E10V <sup>f</sup>		80E20V <sup>f</sup>		70E30V <sup>f</sup>		60E40V <sup>f</sup>	
	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$
2,2-dimetilpropanoat (pivalat) <sup>b</sup>	-5,01	1,12	-5,67	1,09										
propanoat <sup>a,b</sup>	-4,33	1,08	-4,85	1,07	-4,43	0,99	-3,72	1,14	-3,63	1,12	-3,65	1,06	-3,57	1,00
butanoat <sup>a,b</sup>	-4,60	1,09	-5,14	1,08	-4,73	1,00	-3,92	1,16	-3,83	1,14	-3,86	1,08	-3,84	1,01
fenilacetat <sup>a,b</sup>	-3,86	1,06	-4,35	1,05	-3,87	0,98	-3,32	1,12	-3,22	1,10	-3,20	1,04	-3,10	0,98
propenoat (akrilat) <sup>a,b</sup>	-3,75	1,05	-4,19	1,05	-3,71	0,98	-3,21	1,11	-3,11	1,09	-3,06	1,04	-2,95	0,98
propionat <sup>a,b</sup>	-1,47	0,95	-1,76	0,97	-1,16	0,92	-1,30	0,99	-1,13	0,98	-0,92	0,95	-0,64	0,91
difluoracetat <sup>a,b</sup>	-0,41	0,91	-0,66	0,94	-0,04	0,89	-0,38	0,95	-0,20	0,93	0,06	0,91	0,39	0,88
dibromacetat <sup>a,b</sup>	-0,23	0,90	-0,47	0,93	0,16	0,89	-0,22	0,94	-0,04	0,92	0,24	0,90	0,58	0,87
tribromacetat <sup>a,b</sup>	0,74	0,87	0,50	0,91	1,14	0,87	0,61	0,90	0,82	0,88	1,12	0,87	1,49	0,85
pentafluorpropanoat <sup>a,b</sup>	1,70	0,84	1,44	0,89	2,10	0,85	1,44	0,87	1,68	0,85	2,01	0,84	2,39	0,83
pentaklorpropanoat <sup>a,b</sup>	0,76	0,87	0,53	0,91	1,17	0,87	0,63	0,90	0,84	0,88	1,15	0,87	1,52	0,85
pentabrompropanoat <sup>a,b</sup>	0,50	0,88	0,28	0,91	0,90	0,88	0,41	0,91	0,61	0,89	0,91	0,88	1,27	0,86
heptaklorbutanoat <sup>a,b</sup>	0,75	0,87	0,52	0,91	1,16	0,87	0,62	0,90	0,84	0,88	1,14	0,87	1,51	0,85
3,3,3-trifluorpropanoat <sup>a,b</sup>	-2,11	0,98	-2,44	0,99	-1,87	0,93	-1,85	1,02	-1,70	1,01	-1,53	0,97	-1,28	0,93
heksafluorizobutanoat <sup>a,b</sup>	-0,82	0,92	-1,08	0,95	-0,46	0,90	-0,73	0,97	-0,56	0,95	-0,32	0,92	0,00	0,89
nonafluorimetilacetat <sup>a,b</sup>	2,32	0,82	2,07	0,87	2,70	0,84	1,98	0,85	2,24	0,83	2,60	0,82	2,95	0,82
cijanoacetat <sup>a,b</sup>	-1,49	0,95	-1,79	0,97	-1,18	0,92	-1,31	1,00	-1,16	0,98	-0,95	0,95	-0,67	0,91
dicijanoacetat <sup>a,b</sup>	2,17	0,82	1,89	0,88	2,54	0,84	1,84	0,85	2,10	0,83	2,41	0,83	2,79	0,82
tricijanoacetat <sup>a,b</sup>	6,59	0,71	6,00	0,79	6,50	0,78	5,80	0,72	6,21	0,70	6,45	0,72	6,67	0,74
nitroacetat <sup>a,b</sup>	-0,49	0,91	-0,74	0,94	-0,11	0,90	-0,45	0,95	-0,27	0,93	-0,01	0,91	0,33	0,88
dinitroacetat <sup>a,b</sup>	3,31	0,79	3,00	0,85	3,60	0,83	2,86	0,81	3,12	0,80	3,47	0,80	3,83	0,80
trinitroacetat <sup>a,b</sup>	7,97	0,68	7,17	0,77	7,65	0,76	7,01	0,69	7,49	0,67	7,60	0,70	7,79	0,72
2-cijanopropenoat <sup>a,b</sup>	-1,19	0,94	-1,47	0,96	-0,87	0,91	-1,06	0,98	-0,90	0,96	-0,67	0,94	-0,37	0,90
2-hidroksietanoat <sup>a,b</sup>	-2,64	1,00	-3,00	1,01	-2,45	0,95	-2,29	1,05	-2,17	1,03	-2,03	0,99	-1,83	0,94
2-hidroksipropanoat <sup>a,b</sup>	-2,89	1,01	-3,26	1,02	-2,74	0,95	-2,51	1,06	-2,39	1,04	-2,26	1,00	-2,07	0,95
2,3-dihidroksipropanoat <sup>a,b</sup>	-2,47	0,99	-2,81	1,00	-2,26	0,94	-2,14	1,04	-2,01	1,02	-1,87	0,98	-1,64	0,94
oksoetanoat <sup>a,b</sup>	-0,50	0,91	-0,75	0,94	-0,13	0,90	-0,46	0,95	-0,28	0,93	-0,02	0,91	0,31	0,88
2-oksopropanoat <sup>a,b</sup>	-1,83	0,97	-2,16	0,98	-1,57	0,93	-1,62	1,01	-1,47	0,99	-1,28	0,96	-1,01	0,92
3-oksopropanoat <sup>a,b</sup>	-3,82	1,05	-4,27	1,05	-3,79	0,98	-3,28	1,11	-3,18	1,09	-3,13	1,04	-3,03	0,98
2-oksobutanoat <sup>a,b</sup>	-2,08	0,98	-2,42	0,99	-1,85	0,93	-1,83	1,02	-1,69	1,00	-1,51	0,97	-1,26	0,93
3-oksobutanoat <sup>a,b</sup>	-3,77	1,05	-4,21	1,05	-3,73	0,98	-3,23	1,11	-3,13	1,09	-3,08	1,04	-2,97	0,98
oksalat, 1.disocijacija <sup>a,b</sup>	-0,93	0,93	-1,19	0,95	-0,58	0,91	-0,83	0,97	-0,66	0,95	-0,42	0,93	-0,10	0,89

Izlazna skupina	60A40V <sup>f</sup>		80AN20V <sup>f</sup>		60AN40V <sup>f</sup>		90E10V <sup>f</sup>		80E20V <sup>f</sup>		70E30V <sup>f</sup>		60E40V <sup>f</sup>	
	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$
oksalat, 2.disocijacija <sup>a,b</sup>	-4,57	1,09	-5,10	1,08	-4,69	1,00	-3,89	1,16	-3,80	1,14	-3,83	1,08	-3,81	1,01
malonat, 1.disocijacija <sup>a,b</sup>	-3,39	1,03	-3,81	1,03	-3,28	0,97	-2,90	1,09	-2,79	1,07	-2,72	1,02	-2,59	0,96
malonat, 2.disocijacija <sup>a,b</sup>	-5,47	1,14	-6,16	1,11	-5,78	1,03	-4,66	1,21	-4,59	1,19	-4,71	1,12	-4,79	1,04
benzoat <sup>c</sup>							-4,43	0,95	-4,09	0,95	-3,88	0,95		
2-nitrobenzoat <sup>c</sup>							-2,14	0,95	-1,89	0,95	-1,73	0,95		
3-nitrobenzoat <sup>c,d</sup>	-2,88	1,11			-3,19	0,91	-3,06	0,95	-2,77	0,95	-2,59	0,95		
2,4-dinitrobenzoat <sup>c,d</sup>	-1,10	0,90	-1,02	0,90	-1,30	0,98	-0,73	0,98	-0,55	0,98	-0,42	0,98		
2,6-dinitrobenzoat <sup>c,d</sup>	-1,16	0,90	-1,07	0,90	-1,35	0,98	-0,79	0,98	-0,60	0,98	-0,47	0,98		
3,4-dinitrobenzoat <sup>c,d</sup>	-2,34	0,90	-2,14	0,90	-2,40	0,98	-1,86	0,98	-1,63	0,98	-1,48	0,98		
3,4,5-trinitrobenzoat <sup>c,d</sup>	-1,24	0,97	-1,17	0,95	-1,48	1,00	-0,95	0,98	-0,75	0,98	-0,62	0,98		
2,4,6-trinitrobenzoat <sup>c,d</sup>	0,12	0,97	0,08	0,95	-0,20	1,00	0,39	0,98	0,53	0,98	0,64	0,98		
2-cijanobenzoat <sup>c,d</sup>	-3,12	0,98	-2,95	0,94	-3,24	1,00	-2,91	0,95	-2,63	0,95	-2,45	0,95		
3-cijanobenzoat <sup>c,d</sup>	-3,08	1,11	-3,40	0,91	-3,70	0,98	-3,28	0,95	-2,99	0,95	-2,80	0,95		
4-cijanobenzoat <sup>c,d</sup>	-3,07	1,11	-3,68	0,98	-3,39	0,91	-3,27	0,95	-2,97	0,95	-2,79	0,95		
2,4-dicijanobenzoat <sup>c,d</sup>	-2,26	0,90	-2,06	0,90	-2,33	0,98	-1,79	0,98	-1,56	0,98	-1,40	0,98		
2,6-dicijanobenzoat <sup>c,d</sup>	-1,03	0,90	-0,96	0,90	-1,24	0,98	-0,67	0,98	-0,49	0,98	-0,36	0,98		
3,5-dicijanobenzoat <sup>c,d</sup>	-2,63	0,90	-2,39	0,90	-2,66	0,98	-2,12	0,98	-1,88	0,98	-1,72	0,98		
3,4-dicijanobenzoat <sup>c,d</sup>	-2,66	0,90	-2,42	0,90	-2,69	0,98	-2,15	0,98	-1,91	0,98	-1,75	0,98		
3,4,5-tricijanobenzoat <sup>c,d</sup>	-1,54	0,97	-1,44	0,95	-1,76	1,00	-1,24	0,98	-1,03	0,98	-0,89	0,98		
2,4,6-tricijanobenzoat <sup>c,d</sup>	0,06	0,97	0,03	0,95	-0,25	1,00	0,33	0,98	0,47	0,98	0,58	0,98		
pentacijanobenzoat <sup>c,d</sup>	1,62	0,92	1,50	0,87	1,24	0,91	1,93	0,90	2,02	0,90	2,10	0,90		
3-formilbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,28	1,11	-3,62	0,91	-3,92	0,98	-3,52	0,95	-3,21	0,95	-3,02	0,95		
4-formilbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,26	1,11	-3,61	0,91	-3,90	0,98	-3,50	0,95	-3,19	0,95	-3,00	0,95		
3,5-diformilbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,40	0,90	-3,09	0,90	-3,35	0,98	-2,83	0,98	-2,55	0,98	-2,38	0,98		
2-(trifluorometil)benzoat <sup>c,d</sup>	-3,06	0,98	-3,19	1,01	-2,89	0,94	-2,85	0,95	-2,57	0,95	-2,39	0,95		
3-(trifluorometil)benzoat <sup>c,d</sup>	-3,34	1,11	-3,69	0,91	-3,99	0,98	-3,59	0,95	-3,28	0,95	-3,09	0,95		
4-(trifluorometil)benzoat <sup>c,d</sup>	-3,35	1,11	-3,70	0,91	-3,99	0,98	-3,59	0,95	-3,29	0,95	-3,09	0,95		
2,4-bis(trifluorometil)benzoat <sup>c,d</sup>	-2,37	0,90	-2,16	0,90	-2,43	0,98	-1,89	0,98	-1,66	0,98	-1,50	0,98		
2,6-bis(trifluorometil)benzoat <sup>c,d</sup>	-2,05	0,90	-1,87	0,90	-2,14	0,98	-1,59	0,98	-1,37	0,98	-1,22	0,98		
3,5-bis(trifluorometil)benzoat <sup>c,d</sup>	-3,17	0,90	-3,14	0,98	-2,88	0,90	-2,61	0,98	-2,35	0,98	-2,18	0,98		
3,4bis(trifluorometil)benzoat <sup>c,d</sup>	-3,22	0,90	-2,92	0,90	-3,19	0,98	-2,66	0,98	-2,40	0,98	-2,23	0,98		
3,4,5-tris(trifluorometil)benzoat <sup>c,d</sup>	-2,23	0,97	-2,08	0,95	-2,41	1,00	-1,92	0,98	-1,69	0,98	-1,53	0,98		
2,4,6-tris(trifluorometil)benzoat <sup>c,d</sup>	-1,00	0,97	-0,94	0,95	-1,25	1,00	-0,71	0,98	-0,52	0,98	-0,39	0,98		
penta(trifluorometil)benzoat <sup>c,d</sup>	0,11	0,92	0,07	0,87	-0,24	0,91	0,40	0,90	0,55	0,90	0,67	0,90		
2-klorbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,24	0,98	-3,06	0,94	-3,35	1,01	-3,03	0,95	-2,74	0,95	-2,56	0,95		
3-klorbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,46	1,11	-3,82	0,91	-4,12	0,98	-3,73	0,95	-3,41	0,95	-3,22	0,95		
4-klorbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,69	1,11	-4,07	0,91	-4,37	0,98	-3,99	0,95	-3,67	0,95	-3,47	0,95		
2,4-diklorbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,27	0,90	-2,97	0,90	-3,23	0,98	-2,71	0,98	-2,44	0,98	-2,27	0,98		
2,6-diklorbenzoat <sup>c,d</sup>	-2,16	0,90	-1,97	0,90	-2,24	0,98	-1,70	0,98	-1,47	0,98	-1,32	0,98		
3,5-diklorbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,53	0,90	-3,47	0,98	-3,21	0,90	-2,95	0,98	-2,67	0,98	-2,49	0,98		
3,4-diklorbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,90	0,90	-3,54	0,90	-3,79	0,98	-3,28	0,98	-2,99	0,98	-2,81	0,98		
3,4,5-triklorbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,07	0,97	-2,84	0,95	-3,20	1,00	-2,74	0,98	-2,47	0,98	-2,30	0,98		
2,4,6 triklorbenzoat <sup>c,d</sup>	-1,64	0,97	-1,54	0,95	-1,86	1,00	-1,34	0,98	-1,13	0,98	-0,99	0,98		

Izlazna skupina	60A40V <sup>f</sup>		80AN20V <sup>f</sup>		60AN40V <sup>f</sup>		90E10V <sup>f</sup>		80E20V <sup>f</sup>		70E30V <sup>f</sup>		60E40V <sup>f</sup>	
	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$
pentaklorbenzoat <sup>c,d</sup>	-1,05	0,92	-1,03	0,87	-1,37	0,91	-0,77	0,90	-0,57	0,90	-0,43	0,90		
3-fluorbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,56	1,11	-3,93	0,91	-4,23	0,98	-3,84	0,95	-3,52	0,95	-3,33	0,95		
4-fluorbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,88	1,11	-4,28	0,91	-4,57	0,98	-4,21	0,95	-3,87	0,95	-3,67	0,95		
2,4-difluorbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,05	0,90	-3,66	0,90	-3,92	0,98	-3,41	0,98	-3,11	0,98	-2,93	0,98		
2,6-difluorbenzoat <sup>c,d</sup>	-2,39	0,90	-2,17	0,90	-2,44	0,98	-1,90	0,98	-1,67	0,98	-1,51	0,98		
3,5-difluorbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,71	0,90	-3,36	0,90	-3,62	0,98	-3,11	0,98	-2,82	0,98	-2,64	0,98		
3,4-difluorbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,13	0,90	-3,74	0,90	-4,00	0,98	-3,49	0,98	-3,19	0,98	-3,00	0,98		
3,4,5-trifluorbenzoat <sup>c,d</sup>	-3,25	0,97	-3,01	0,95	-3,37	1,00	-2,92	0,98	-2,64	0,98	-2,47	0,98		
2-fenilbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,23	0,98	-3,99	0,94	-4,28	1,01	-4,04	0,95	-3,71	0,95	-3,51	0,95		
3-fenilbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,00	1,11	-4,41	0,91	-4,71	0,98	-4,34	0,95	-4,01	0,95	-3,80	0,95		
4-fenilbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,14	1,11	-4,56	0,91	-4,86	0,98	-4,51	0,95	-4,16	0,95	-3,95	0,95		
3,5-difenilbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,85	0,90	-4,39	0,90	-4,64	0,98	-4,14	0,98	-3,82	0,98	-3,62	0,98		
2-metoksibenzoat <sup>c,d</sup>	-4,41	0,98	-4,46	1,01	-4,16	0,94	-4,23	0,95	-3,89	0,95	-3,69	0,95		
3-metoksibenzoat <sup>c,d</sup>	-4,08	1,11	-4,50	0,91	-4,80	0,98	-4,45	0,95	-4,10	0,95	-3,89	0,95		
4-metoksibenzoat <sup>c,d</sup>	-4,59	1,11	-5,06	0,91	-5,36	0,98	-5,03	0,95	-4,66	0,95	-4,44	0,95		
2,4-dimetoksibenzoat <sup>c,d</sup>	-5,84	0,90	-5,28	0,90	-5,52	0,98	-5,04	0,98	-4,68	0,98	-4,46	0,98		
2,6-dimetoksibenzoat <sup>c,d</sup>	-4,41	0,90	-3,99	0,90	-4,25	0,98	-3,74	0,98	-3,44	0,98	-3,24	0,98		
3,5-dimetoksibenzoat <sup>c,d</sup>	-4,98	0,90	-4,51	0,90	-4,75	0,98	-4,26	0,98	-3,93	0,98	-3,73	0,98		
3,4-dimetoksibenzoat <sup>c,d</sup>	-5,62	0,90	-5,07	0,90	-5,32	0,98	-4,84	0,98	-4,48	0,98	-4,27	0,98		
3,4,5-trimetoksibenzoat <sup>c,d</sup>	-4,75	0,97	-4,39	0,95	-4,78	1,00	-4,39	0,98	-4,05	0,98	-3,84	0,98		
2,4,6-trimetoksibenzoat <sup>c,d</sup>	-4,47	0,97	-4,13	0,95	-4,51	1,00	-4,11	0,98	-3,79	0,98	-3,59	0,98		
2-metilbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,90	0,98	-4,62	0,94	-4,92	1,01	-4,73	0,95	-4,37	0,95	-4,16	0,95		
3-metilbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,28	1,11	-4,72	0,91	-5,02	0,98	-4,67	0,95	-4,32	0,95	-4,10	0,95		
4-metilbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,36	1,11	-4,81	0,91	-5,11	0,98	-4,77	0,95	-4,41	0,95	-4,19	0,95		
2,4-dimetilbenzoat <sup>c,d</sup>	-5,72	0,90	-5,17	0,90	-5,41	0,98	-4,93	0,98	-4,57	0,98	-4,36	0,98		
2,6-dimetilbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,31	0,90	-3,90	0,90	-4,16	0,98	-3,65	0,98	-3,35	0,98	-3,16	0,98		
3,5-dimetilbenzoat <sup>c,d</sup>	-5,40	0,90	-4,88	0,90	-5,12	0,98	-4,64	0,98	-4,29	0,98	-4,08	0,98		
3,4-dimetilbenzoat <sup>c,d</sup>	-5,55	0,90	-5,02	0,90	-5,26	0,98	-4,78	0,98	-4,43	0,98	-4,21	0,98		
3,4,5-trimetilbenzoat <sup>c,d</sup>	-5,32	0,97	-4,90	0,95	-5,31	1,00	-4,94	0,98	-4,58	0,98	-4,36	0,98		
2,4,6-trimetilbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,28	0,97	-4,34	1,00	-3,96	0,95	-3,93	0,98	-3,61	0,98	-3,42	0,98		
pentametilbenzoat <sup>c,d</sup>	-4,77	0,92	-4,56	0,87	-5,01	0,91	-4,53	0,90	-4,17	0,90	-3,96	0,90		
3-aminobenzoat <sup>c,d</sup>	-4,36	1,11	-4,80	0,91	-5,10	0,98	-4,76	0,95	-4,40	0,95	-4,19	0,95		
4-aminobenzoat <sup>c,d</sup>	-5,08	1,11	-5,59	0,91	-5,89	0,98	-5,60	0,95	-5,21	0,95	-4,97	0,95		
3,5-diaminobenzoat <sup>c,d</sup>	-5,63	0,90	-5,08	0,90	-5,33	0,98	-4,85	0,98	-4,49	0,98	-4,28	0,98		
3,4,5-triaminobenzoat <sup>c,d</sup>	-5,95	0,90	-5,48	0,95	-5,91	1,00	-5,56	0,98	-5,18	0,98	-4,95	0,98		
hidrogenkarbonat <sup>e</sup>	-1,84	0,87			-1,62	0,86			-1,22	0,92			-0,82	0,87
metil-karbonat <sup>e</sup>					-2,46	0,89								
propil-karbonat <sup>e</sup>	-2,98	0,92			-2,77	0,91			-2,18	1,00			-1,91	0,92
etenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,97	0,83			-0,75	0,82			-0,46	0,87			0,04	0,82
etnil-karbonat <sup>e</sup>	2,78	0,71			3,00	0,70			3,08	0,70			3,85	0,68
fluormetil-karbonat <sup>e</sup>	-0,72	0,82			-0,50	0,81			-0,24	0,86			0,28	0,81
klormetil-karbonat <sup>e</sup>	-0,12	0,80			0,10	0,79			0,30	0,83			0,88	0,79
brommetil-karbonat <sup>e</sup>	0,18	0,79			0,40	0,78			0,57	0,81			1,18	0,78
cijanometil-karbonat <sup>e</sup>	-0,19	0,80			0,03	0,80			0,24	0,83			0,81	0,79
nitrometil-karbonat <sup>e</sup>	1,36	0,75			1,58	0,75			1,68	0,76			2,37	0,73
difluormetil-karbonat <sup>e</sup>	1,45	0,75			1,67	0,74			1,77	0,75			2,46	0,73
diklormetil-karbonat <sup>e</sup>	1,97	0,73			2,19	0,73			2,27	0,73			3,00	0,71
dibrommetil-karbonat <sup>e</sup>	2,09	0,73			2,30	0,72			2,39	0,73			3,12	0,70
dicijanometil-karbonat <sup>e</sup>	3,10	0,70			3,31	0,70			3,40	0,69			4,18	0,67
dinitrometil-karbonat <sup>e</sup>	4,54	0,66			4,75	0,66			4,92	0,63			5,74	0,63

Izlazna skupina	60A40V <sup>f</sup>		80AN20V <sup>f</sup>		60AN40V <sup>f</sup>		90E10V <sup>f</sup>		80E20V <sup>f</sup>		70E30V <sup>f</sup>		60E40V <sup>f</sup>	
	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$S_f^{estim}$
trifluorometil-karbonat <sup>e</sup>	3,17	0,70			3,45	0,69			3,47	0,68			4,23	0,67
triklorometil-karbonat <sup>e</sup>	2,33	0,72			2,61	0,72			2,63	0,72			3,34	0,70
tribromometil-karbonat <sup>e</sup>	3,39	0,69			3,66	0,69			3,69	0,68			4,45	0,66
tricijanometil-karbonat <sup>e</sup>	4,79	0,66			5,00	0,65			5,18	0,62			6,01	0,62
trinitrometil-karbonat <sup>e</sup>	9,97	0,56			10,14	0,55			11,41	0,47			11,97	0,50
fenil-karbonat <sup>e</sup>					-1,21	0,84								
2-(dimetilamino)fenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,53	0,85			-1,31	0,84			-0,95	0,91			-0,51	0,85
2-metoksifenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,63	0,86			-1,42	0,85			-1,04	0,91			-0,61	0,86
2-metilfenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,34	0,85			-1,12	0,84			-0,79	0,89			-0,33	0,84
2-fluorfenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,56	0,82			-0,34	0,81			-0,10	0,85			0,44	0,81
2-klorfenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,17	0,84			-0,95	0,83			-0,64	0,89			-0,16	0,83
2-(trifluorometil)fenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,54	0,82			-0,32	0,81			-0,08	0,85			0,46	0,81
2-cijanofenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,02	0,80			0,20	0,79			0,39	0,82			0,98	0,78
2-nitrofenil-karbonat <sup>e</sup>	0,24	0,79			0,46	0,78			0,63	0,81			1,23	0,77
3-(dimetilamino)fenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,94	0,87			-1,72	0,86			-1,31	0,93			-0,91	0,87
3-metoksifenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,56	0,85			-1,34	0,85			-0,98	0,91			-0,54	0,85
3-metilfenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,18	0,84			-0,97	0,83			-0,65	0,89			-0,18	0,83
3-fluorfenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,56	0,82			-0,34	0,81			-0,09	0,85			0,44	0,81
3-klorfenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,72	0,82			-0,50	0,81			-0,24	0,86			0,28	0,81
3-(trifluorometil)fenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,84	0,83			-0,62	0,82			-0,35	0,87			0,16	0,82
3-cijanofenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,44	0,81			-0,22	0,80			0,01	0,85			0,56	0,80
3-nitrofenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,60	0,82			-0,39	0,81			-0,14	0,85			0,39	0,81
4-(trifluorometil)fenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,89	0,83			-0,67	0,82			-0,39	0,87			0,11	0,82
2,4-dimetoksifenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,59	0,86			-1,37	0,85			-1,01	0,91			-0,57	0,85
2,4-difluorfenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,58	0,82			-0,36	0,81			-0,12	0,85			0,42	0,81
2,4-diklorfenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,10	0,80			0,12	0,79			0,32	0,83			0,90	0,79
2,4-dicijanofenil-karbonat <sup>e</sup>	1,31	0,75			1,53	0,75			1,64	0,76			2,32	0,73
2,4-dinitrofenil-karbonat <sup>e</sup>	1,85	0,74			2,06	0,73			2,15	0,74			2,87	0,71
3,5-dimetoksifenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,95	0,83			-0,73	0,82			-0,45	0,87			0,05	0,82
3,5-dimetilfenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,26	0,84			-1,05	0,83			-0,72	0,89			-0,25	0,84
3,5-difluorfenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,42	0,81			-0,20	0,80			0,03	0,84			0,58	0,80
3,5-diklorfenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,21	0,80			0,01	0,80			0,22	0,83			0,79	0,79
3,5-di(trifluorometil)fenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,12	0,80			0,09	0,79			0,30	0,83			0,87	0,79
3,5-dicijanofenil-karbonat <sup>e</sup>	0,62	0,78			0,83	0,77			0,98	0,79			1,61	0,76
3,5-dinitrofenil-karbonat <sup>e</sup>	1,00	0,76			1,21	0,76			1,33	0,78			2,00	0,74
3,4-dimetoksifenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,75	0,86			-1,53	0,85			-1,14	0,92			-0,73	0,86
3,4-dimetilfenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,90	0,87			-1,68	0,86			-1,27	0,93			-0,87	0,87
3,4-difluorfenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,54	0,82			-0,32	0,81			-0,08	0,85			0,46	0,81
3,4-diklorfenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,73	0,82			-0,51	0,81			-0,25	0,86			0,27	0,81
3,4-di(trifluorometil)fenil-karbonat <sup>e</sup>	0,37	0,78			0,59	0,78			0,75	0,80			1,36	0,77

Izlazna skupina	60A40V <sup>f</sup>		80AN20V <sup>f</sup>		60AN40V <sup>f</sup>		90E10V <sup>f</sup>		80E20V <sup>f</sup>		70E30V <sup>f</sup>		60E40V <sup>f</sup>	
	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$
3,4-dicijanofenil-karbonat <sup>e</sup>	0,89	0,77			1,11	0,76			1,23	0,78			1,89	0,75
2,4,6-trimetoksifenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,76	0,86			-1,55	0,85			-1,15	0,92			-0,74	0,86
2,4,6-trimetilfenil-karbonat <sup>e</sup>	-0,87	0,83			-0,65	0,82			-0,37	0,87			0,14	0,82
2,4,6-trifluorfenil-karbonat <sup>e</sup>	0,22	0,79			0,44	0,78			0,61	0,81			1,21	0,77
2,4,6-tri(trifluorometil)-fenil-karbonat <sup>e</sup>	1,63	0,74			1,85	0,74			1,94	0,75			2,65	0,72
2,4,6-tricijanofenil-karbonat <sup>e</sup>	3,20	0,70			3,41	0,69			3,50	0,68			4,29	0,67
2,4,6-trinitrofenil-karbonat <sup>e</sup>	4,16	0,67			4,37	0,67			4,50	0,65			5,31	0,64
pentametoksifenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,53	0,85			-1,31	0,84			-0,95	0,91			-0,51	0,85
pentametilfenil-karbonat <sup>e</sup>	-1,48	0,85			-1,26	0,84			-0,91	0,90			-0,47	0,85
pentafluorfenil-karbonat <sup>e</sup>	1,28	0,75			1,49	0,75			1,60	0,76			2,29	0,73
pentaklorfenil-karbonat <sup>e</sup>	2,34	0,72			2,56	0,72			2,64	0,72			3,39	0,69
penta(trifluorometil)fenil-karbonat <sup>e</sup>	2,90	0,71			3,11	0,70			3,20	0,69			3,97	0,68
pentacijanofenil-karbonat <sup>e</sup>	5,71	0,64			5,91	0,63			6,20	0,59			7,02	0,59

<sup>a</sup> vrijednosti uzete iz Denegri i sur., 2014

<sup>b</sup> vrijednosti uzete iz Matić i sur., 2014b

<sup>c</sup> vrijednosti uzete iz Matić i sur., 2012b

<sup>d</sup> vrijednosti uzete iz Matić i sur., 2012c

<sup>e</sup> vrijednosti uzete iz Matić i Denegri, 2018

<sup>f</sup> sastav otapala izražen kao volumni udio (V/V) na 25 °C: A = aceton, AN = acetonitril, E = etanol, V = voda

Tablica 6. Izračunati parametri nukleofugalnosti ( $N_f^{calc}$  i  $s_f^{estim}$ ) za N-alkil-X-piridinijeve ione u odabranim organskim otapalima pri 25 °C

Izlazna skupina	80AN20V <sup>b</sup>		100E <sup>b</sup>		80E20V <sup>b</sup>		100M <sup>b</sup>		80M20V <sup>b</sup>	
	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$	$N_f^{calc}$	$s_f^{estim}$
4-(1-pirolidinil)piridin <sup>a</sup>	-7,18	1,04	-6,41	1,21	-7,07	1,10	-6,77	1,18	-6,45	1,18
4-(dimetilamin)piridin <sup>a</sup>	-6,57	1,04	-5,84	1,21	-6,47	1,10	-6,16	1,18	-5,91	1,18
4-aminopiridin <sup>a</sup>	-6,38	1,04	-5,67	1,21	-6,29	1,10	-5,97	1,18	-5,74	1,18
4-metoksipiridin <sup>a</sup>	-3,94	1,04	-3,41	1,21	-3,90	1,10	-3,55	1,18	-3,54	1,18
4-fenilpiridin <sup>a</sup>	-3,25	1,04	-2,77	1,21	-3,22	1,10	-2,87	1,18	-2,92	1,18
4-fluorpiridin <sup>a</sup>	-1,69	1,04	-1,32	1,21	-1,68	1,10	-1,31	1,18	-1,52	1,18
4-cijanopiridin <sup>a</sup>	0,41	1,04	0,63	1,21	0,38	1,10	0,77	1,18	0,37	1,18
4-nitropiridin <sup>a</sup>	0,75	1,04	0,94	1,21	0,72	1,10	1,11	1,18	0,67	1,18
3-aminopiridin <sup>a</sup>	-3,12	1,04	-2,65	1,21	-3,08	1,10	-2,73	1,18	-2,81	1,18
3-metoksipiridin <sup>a</sup>	-2,00	1,04	-1,61	1,21	-1,98	1,10	-1,62	1,18	-1,79	1,18
3-metilpiridin <sup>a</sup>	-2,86	1,04	-2,41	1,21	-2,83	1,10	-2,48	1,18	-2,57	1,18
3-fenilpiridin <sup>a</sup>	-2,31	1,04	-1,89	1,21	-2,29	1,10	-1,92	1,18	-2,07	1,18
3-fluorpiridin <sup>a</sup>	-0,62	1,04	-0,33	1,21	-0,63	1,10	-0,25	1,18	-0,56	1,18
3-klorpiridin <sup>a</sup>	-0,51	1,04	-0,23	1,21	-0,52	1,10	-0,14	1,18	-0,46	1,18
3-cijanopiridin <sup>a</sup>	0,57	1,04	0,78	1,21	0,54	1,10	0,94	1,18	0,52	1,18
3-nitropiridin <sup>a</sup>	1,20	1,04	1,36	1,21	1,16	1,10	1,56	1,18	1,08	1,18
3,5-dicijanopiridin <sup>a</sup>	3,39	1,04	3,39	1,21	3,31	1,10	3,74	1,18	3,05	1,18



Izlazna skupina	80AN20V <sup>b</sup>		100E <sup>b</sup>		80E20V <sup>b</sup>		100M <sup>b</sup>		80M20V <sup>b</sup>	
	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$	$N_f^{\text{calc}}$	$s_f^{\text{estim}}$
3,5-dinitropiridin <sup>a</sup>	4,30	1,04	4,23	1,21	4,20	1,10	4,64	1,18	3,87	1,18

<sup>a</sup> vrijednosti uzete iz Matić i Denegri, 2021

<sup>b</sup> sastav otapala izražen kao volumni udio (V/V) na 25 °C: AN = acetonitril, E = etanol, M = metanol, V = voda - sve predložene  $s_f$  vrijednosti su vrijednosti ishodne izlazne skupine, tj. piridina, u odgovarajućim otapalima

Od svih eksperimentalno dobivenih i izračunatih vrijednosti nukleofugalnosti, najreaktivniji nukleofug je trinitrometil-karbonat ( $N_f = 11,97$ ) u 60 %-tnom etanolu, a najmanje reaktivan 4-(1-pirolidinil)piridin ( $N_f = -7,18$ ) u 80 %-tnom acetonitrilu što odgovara rasponu reaktivnosti od 19 redova veličine. Kada se u obzir uzmu oba parametra nukleofugalnosti, tada najveću reaktivnost pokazuje tosilat ( $N_f = 9,73$ ) u 2,2,2-trifluoretanolu što sad daje raspon reaktivnosti od 17 redova veličine za razliku od prijašnjeg koji iznosi 15. Reakcijske konstante koje su dobivene eksperimentalno kreću se od 0,77 do 1,36 (Denegri i sur., 2017), a ako se uzmu u obzir i procijenjene vrijednosti,  $s_f^{\text{estim}}$ , tada se donja granica pomiče do 0,47 (za trinitrometil-karbonat u 80 %-tnom etanolu).

Najreaktivnije izlazne skupine su, ako se promatraju u svim navedenim otapalima, tosilat i mesilat uz trinitrometil-karbonat, slijede ih bromid i klorid kao i karbonati i piridinijevi ioni koji u svom sastavu imaju dvije ili više cijano- ili nitro-skupine te naposljetku tricijanoacetat. Trinitrometil-karbonatu pripada najveća vrijednost  $N_f$ , no zbog relativno male reakcijske konstante ( $s_f = 0,50$ ), tosilat i mesilat ostaju reaktivnije izlazne skupine. To dokazuju i njihove konstante brzine solvoliza izračunate pomoću jednadžbe 7 (kao elektrofug uzet je dianisil) koja za trinitrometil-karbonat u 60 %-tnom etanolu iznosi  $9,7 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ , a za tosilat  $1,4 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$  u 2,2,2-trifluoretanolu. Najmanje reaktivnim nukleofuzima pokazali su se karboksilati (alifatski i aromatski): acetat, benzoat, izobutirat, pivalat, propanoat, butanoat, oksalat i malonat te fenil-, metil- i metoksi-supstituirani benzoati uz neke piridinijeve ione (4-(1-pirolidinil)piridin, 4-(dimetilamin)piridin, 4-aminopiridin). Većina preostalih izlaznih skupina pokazuje srednju reaktivnost, a velik broj  $N_f$  vrijednosti se nalazi u području oko nule.

Iz navedenog se može zaključiti kako vrijednosti koje se temelje na LFER jednadžbi daju informacije o stabilnosti spojeva u velikom rasponu reaktivnosti (Matić i sur., 2017a). Ako se u 80 %-tnom etanolu sastave supstrati od najmanje reaktivnog elektrofuga (Slika 17b) i najmanje reaktivnog nukleofuga (4-(1-pirolidinil)piridin) te najreaktivnijeg elektrofuga (Slika 17a) i najreaktivnijeg nukleofuga (tosilat) dobiju se konstante brzine solvolize prvog reda  $k \approx 10^{-22} \text{ s}^{-1}$  i  $k \approx 10^{10} \text{ s}^{-1}$  ( $t_{1/2} \approx 10^{21} \text{ s}$ , tj. oko 240 bilijuna god., i  $t_{1/2} \approx 10^{-11} \text{ s}$ ) koje predstavljaju

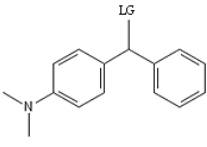
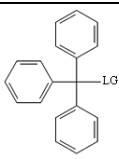
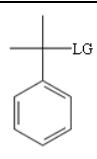
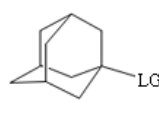
razliku u reaktivnosti od 32 reda veličine, što je za 4 više nego što navode Matić i suradnici (2017a).

Kako je jedna od najvažnijih primjena jednadžbe 7 i  $N_f$ ,  $E_f$  i  $s_f$  vrijednosti upravo predviđanje stabilnosti supstrata zanimljivo je usporediti vremena poluživota nekih supstrata u 80 %-tnom etanolu. U Tablici 7 prikazane su procijenjene konstante brzina solvolize i vremena poluživota (na temelju jednadžbe 7 i jednadžbe 8) 16 spojeva sastavljenih od nukleofuga i elektrofuga različitih reaktivnosti. Kao što se može vidjeti, jedan od reaktivnijih elektrofuga, *p*-dimetilaminobenzhidril, u kombinaciji s nukleofuzima bilo kojih reaktivnosti očekivano daje vrlo nestabilne supstrate. Primjerice, sa slabo reaktivnim 4-aminopiridinom nastaje supstrat čiji  $t_{1/2}$  iznosi nešto manje od 4 h, dok s TFB-om ili diklormetil-karbonatom daje supstrate s  $t_{1/2}$  manjim od 1 sekunde koji niti ne postoje u otopini, već odmah solvoliziraju. Spojevi sastavljeni od vrlo reaktivnih elektrofuga (ukoliko se ne kombiniraju s vrlo reaktivnim izlaznim skupinama) mogu biti korisni ukoliko je potrebno mjeriti brzinu solvolize na sobnoj temperaturi standardnim tehnikama budući da se njihove procijenjene konstante brzine većinom nalaze u mjerljivom rasponu od  $10^{-6} \text{ s}^{-1} < k < 10^2 \text{ s}^{-1}$ .

Približno 3 reda veličine manje reaktivan tritil stvara nešto stabilnije supstrate, no spojeve koji su postojani tijekom dužeg vremenskog perioda (blizu 1 godine) daje samo s vrlo slabim nukleofuzima poput 4-aminopiridina. Za razliku od reaktivnijih elektrofuga, pokazano je da elektrofug srednje reaktivnosti poput kumila može stvarati spojeve velike stabilnosti kojima se onda može rukovati u danom otapalu ukoliko se pravilno odabere izlazna skupina. Tako će npr. s pivalatom dati spoj čije vrijeme poluživota iznosi 1584 godine, s 4-aminopiridinom 56 tisuća godina, dok s puno reaktivnijim diklormetil-karbonatom oko 1 minute.

Naposljetku, adamantil – jedan od elektrofuga najmanje reaktivnosti, će već sa srednje reaktivnim izlaznim skupinama stvarati spojeve koji su na sobnoj temperaturi stabilni nekoliko dana ( $t_{1/2} = 22$  dana), a ukoliko se ipak kombinira s nešto slabijim ili vrlo slabim izlaznim skupinama, nastat će spojevi vrlo velike stabilnosti. Primjerice, s pivalatom daje supstrat čije vrijeme poluživota iznosi oko 2 milijarde godina, a s još lošijim nukleofuzima, kao što je 4-aminopiridin, ono raste i do nekoliko stotina milijardi godina. Takvi spojevi su osobito otporni na reakcijske uvjete te stoga poželjni produkti kemijskih sinteza.

Tablica 7. Procijenjene brzine solvolize i vremena poluživota u 80 %-tnom etanolu za supstrate sastavljene od nukleofuga i elektrofuga različitih reaktivnosti

Elektrofug	Nukleofug/LG	$\log k^{\text{estim}}$	$k^{\text{estim}}/\text{s}^{-1}$	$t_{1/2}^{\text{estim}}$
 <p><i>p</i>-dimetilaminobenzhidril  <math>E_f = 2,38^a</math></p>	diklormetil-karbonat	3,4	$2,5 \times 10^3$	279 $\mu\text{s}$
	TFB	0,6	4,1	167 ms
	pivalat	-2,2	$5,8 \times 10^{-3}$	2 min
	4-aminopiridin	-4,3	$5,0 \times 10^{-5}$	3,85 h
 <p>tritol  <math>E_f = -0,63^b</math></p>	diklormetil-karbonat	1,2	15,7	44 ms
	TFB	-2,3	$4,7 \times 10^{-3}$	2,48 min
	pivalat	-5,8	$1,8 \times 10^{-6}$	4,6 dan
	4-aminopiridin	-7,6	$2,4 \times 10^{-8}$	0,9 god
 <p>kumil  <math>E_f = -4,99^c</math></p>	diklormetil-karbonat	-2,0	$1,0 \times 10^{-2}$	1,1 min
	TFB	-6,6	$2,5 \times 10^{-7}$	32 dan
	pivalat	-10,9	$1,4 \times 10^{-11}$	1584 god.
	4-aminopiridin	-12,4	$3,9 \times 10^{-13}$	56 tisuća god.
 <p>adamantil  <math>E_f = -11,1^c</math></p>	tricijanoacetat	-3,4	$3,8 \times 10^{-4}$	0,5 h
	diklormetil-karbonat	-6,4	$3,6 \times 10^{-7}$	22 dan
	TFB	-12,6	$2,6 \times 10^{-13}$	86 tisuća god.
	pivalat	-18,0	$9,9 \times 10^{-19}$	2 milijarde god.

<sup>a</sup> vrijednosti uzete iz Streidl i sur., 2010

<sup>b</sup> vrijednosti uzete iz Hansch i sur., 2011

<sup>c</sup> vrijednosti uzete iz Denegri i sur., 2006a

<sup>d</sup> vrijednosti izračunate korištenjem jednadžbe 7 i odgovarajućih  $N_f$ ,  $s_f$  i  $E_f$  parametara

- parametri nukleofugalnosti ( $N_f/s_f$ ): tricijanoacetat (6,21/0,7), diklormetil-karbonat (2,27/0,73), 2,4,6-trifluorbenzoat/TFB (-1,75/0,98), pivalat (-4,29/1,17), 4-aminopiridin (-6,29/1,1)

Procjena stabilnosti supstrata, osim što olakšava izbor otapala prilikom pročišćavanja spojeva i rukovanja s njima, daje znanstvenicima saznanja koji spojevi će biti dovoljno stabilni/nestabilni kao i u kojim reakcijskim uvjetima te im time omogućuje lakšu optimizaciju samih sinteza. Također, korištenje vrijednosti nukleofugalnosti i elektrofugalnosti zajedno s vrijednostima nukleofilnosti i elektrofilnosti može ubrzati odabir reaktanata te tako uštediti vrijeme i spriječiti neželjene troškove. Kombinacijom obiju ljestvica istovremeno dolazi se do saznanja o reaktivnostima i reaktanata i budućih produkata što znači da ako je unaprijed poznato da će nastali spoj biti nestabilan i neće se moći dalje koristiti (npr. prilikom kemijskih sinteza), birat će se novi izmijenjeni reaktanti unatoč tome što su i prijašnji stupali u željenu kemijsku

reakciju, a isto će vrijediti i u obrnutom slučaju. Ovakva predviđanja prije uvođenja  $N_f$  vrijednosti nisu bila moguća. Budući da se jednačina 7 (kao i jednačina 2) prvenstveno primjenjuje na  $S_N1$  tip reakcija, nepoznavanje mehanizma kojim pojedina vrsta supstrata solvolizira, kao i njihova različitost ovisno o izlaznim skupinama ili supstituentima na karbokationu, ograničava raspon njezinog korištenja.

Naposljetku, kako bi se ova jednačina uopće mogla široko primjenjivati, potrebno je poznavati što veći broj vrijednosti nukleofugalnosti, a budući da je njihovo eksperimentalno određivanje zahtjevno i skupo, proširivanje ljestvice na ovaj način relativno je sporo što se može smatrati jednim od najvećih problema u njezinoj konstrukciji. Unatrag 10 godina započelo je kvantno-kemijsko određivanje koje omogućuje izračun nukleofugalnosti velikog broja izlaznih skupina iste vrste u kratkom vremenu, no samo ukoliko se pokaže dobra korelacija s eksperimentalnim vrijednostima. Na ovaj način dosad su utvrđene mnogobrojne  $N_f$  vrijednosti, a unatoč tome što obuhvaćaju samo četiri vrste izlaznih skupina, brojem premašuju one određene eksperimentalno. Prema navedenom moglo bi se reći da će kvantno-kemijski izračunate vrijednosti nukleofugalnosti vjerojatno prevladavati brojem u budućem određivanju, no samo ukoliko će postojati i odgovarajuće eksperimentalne vrijednosti što bi značilo da će na kraju brzina određivanja novih vrijednosti međusobno ovisiti jedna o drugoj.

## 5. ZAKLJUČCI

LFER jednadžba ( $\log k (25\text{ °C}) = s_f (N_f + E_f)$ ), koju su početkom 20. st. predložili Mayr i suradnici, kvantificira nukleofugalnost i elektrofugalnost te omogućuje jednostavno semikvantitativno predviđanje konstanti brzina reakcija solvoliza ( $k$ ), time i vremena polureakcija ( $t_{1/2}$ ), na temelju zasebnih doprinosa nukleofuga i elektrofuga u supstratu koji su definirani pomoću  $N_f$  i  $s_f$  te  $E_f$  parametara. Izračun konstanti brzina solvoliza osobito je koristan znanstvenicima u svakodnevnoj laboratorijskoj praksi gdje je potrebno procjenjivati stabilnost supstrata u otapalima.

Vrijednosti  $N_f$  parametara omogućuju direktnu usporedbu relativnih reaktivnosti pojedinih izlaznih skupina u željenom otapalu ne uključujući  $s_f$  parametre budući da se oni većinom kreću u rasponu bliskom jedinici. Iznimke su izlazne skupine vrlo bliskih  $N_f$  vrijednosti čiji se  $s_f$  parametri znatno razlikuju što dovodi do presjecanja korelacijskih pravaca  $\log k$  o  $E_f$  i inverzije reaktivnosti izlaznih skupina.

Svi dosad određeni parametri nukleofugalnosti ( $N_f$  i  $s_f$ , tj.  $N_f^{\text{calc}}$  i  $s_f^{\text{estim}}$ ) u odabranim aprotičnim (acetonitril, aceton) i protičnim otapalima (metanol, etanol, 2,2,2-trifluoretanol) te njihovim smjesama s vodom sakupljeni su u ljestvicu koja trenutno obuhvaća 1349 vrijednosti pri čemu je 310 eksperimentalnih, a 1039 vrijednosti je izračunato.

Najreaktivnijim izlaznim skupinama pokazali su se tosilat, mesilat te trinitrometil-karbonat uz bromid i klorid, kao i karbonati i piridinijevi ioni koji u svojoj strukturi imaju dvije ili više cijano- ili nitro-skupine te naposljetku cijanoacetat. Najmanje reaktivnim izlaznim skupinama prvenstveno pripadaju karboksilati (acetat, benzoat, izobutirat, pivalat, propanoat, butanoat, oksalat i malonat), a zatim i fenil-, metil- i metoksi-supstituirani benzoati uz neke piridinijeve ione (4-(1-pirolidinil)piridin, 4-(dimetilamin)piridin, 4-aminopiridin).

Mayrova, tj. LFER jednadžba, proširivanjem ljestvice nukleofugalnosti daje informacije o stabilnosti spojeva u sve većem rasponu reaktivnosti koji sada iznosi 32 reda veličine i predstavlja razliku u reaktivnosti između spoja sastavljenog od najmanje reaktivnog nukleofuga i elektrofuga te spoja sastavljenog od najreaktivnijeg nukleofuga i elektrofuga (uključujući i eksperimentalne i izračunate parametre nukleofugalnosti) u 80 %-tnom etanolu kao jednom od najčešće korištenih otapala.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

A – aceton

AcO – acetat

AN – acetonitril

BzO – benzoat

DEP – dietil-fosfat

DNB – 2,4-dinitrobenzoat

DNP – 2,4-dinitrofenolat

DPP – difenil-fosfinat

E – etanol

Et – etil

Form – formijat

HFB – heptafluorbutanoat

*i*But – *iso*-butil

*i*Pr – *iso*-propil

LFER – linearni odnos slobodnih energija (engl. *linear free energy relationship*)

LG – izlazna skupina (engl. *leaving group*)

M – metanol

Me – metil

Nu – nukleofil

OMs – mesilat (metansulfonat)

OTs – tosilat (*p*-toluensulfonat)

PFB – pentafluorbenzoat

PFP – pentafluorfenolat

Ph – fenil

PNB – *p*-nitrobenzoat

Py – piridin

*t*But – *tert*-butil

TFA – trifluoracetat

TFB – 2,4,6-trifluorbenzoat

TFE – 2,2,2-trifluoretanol

THT – tetrahidrotiofen

TS – prijelazno stanje (engl. *transition state*)

V – voda

$\Delta G^\ddagger$  – Gibbsova slobodna energija aktivacije (engl. *Gibbs free energy of activation*)

## 7. LITERATURA

Bentley TW. Additivity rules using similarity models for chemical reactivity: Calculation and interpretation of electrofugality and nucleofugality. *Chem Eur J*, 2006, 12(25), 6514-6520.

Bister, L. *Nukleofugalnost dietil-fosfata u vodenim otopinama etanola*. Diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2017.

Clayden J, Greeves N, Warren S. Nucleophilic substitution at saturated carbon. U: Organic chemistry. New York, Oxford University Press, 2012, str. 328-347.

Denegri B, Kronja O. Effect of the leaving group solvation on solvolytic behavior of benzhydryl derivatives. *J Phy Org Chem*, 2009, 22(5), 495-503.

Denegri B, Matić M, Kronja O. A DFT-based model for calculating solvolytic reactivity. The nucleofugality of aliphatic carboxylates in terms of  $N_f$  parameters. *Org Biomol Chem*, 2014, 12(30), 5698-5709.

Denegri B, Matić M, Kronja O. Impact of electronic effects on the nucleofugality of leaving groups. *Synthesis*, 2017, 49(15), 3422-3432.

Denegri B, Minegishi S, Kronja O, Mayr H.  $S_N1$  reactions with inverse rate profiles. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43(17), 2302-2305.

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*, 2006a, 12(6), 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*, 2006b, 12(6), 1648-1656.

Hammett LP. The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives. *J Am Chem Soc*, 1937, 59(1), 96-103.

Hansch C, Leo A, Taft RW. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. *Chem Rev*, 1991, 91(2), 165-195.

Horn M, Metz C, Mayr H. Electrofugalities of acceptor-substituted tritylium ions. *Eur J Org Chem*, 2011, 2011(32), 6476-6485.

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



Jurić S, Kronja O. Solvolytic reactivity of pyridinium ions. *J Phys Org Chem*, 2015, 28(5), 314-319.

Jurić S, Portolan T, Kronja O. Nucleofugalities of neutral leaving groups in 80 % aqueous acetonitrile. *Croat Chem Acta*, 2016, 89(1), 65-70.

Katić, M. *Nukleofugalnost etil-karbonata u vodenim otopinama acetonitrila*. Diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2015.

Klein RD. Substitution reactions. U: Organic chemistry. Kraham L, Kalkut J, Rigby S, Gee L, Kulesa T, Wezdecki M, Stauber L, Levich E, urednici, New York, John Wiley & Sons, 2012, str. 281-332.

Lowry TH, Schueller Richardson K. Some fundamentals of physical organic chemistry. U: Mechanism and theory in organic chemistry. Berger LS, MacElree E, urednici, New York, Harper & Row Publishers, 1987, str. 143-159.

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. DFT-PCM study on solvolytic behaviour of N-alkyl-X-pyridinium ions. *ChemistrySelect*, 2021, 6(9), 2410-2423.

Matić M, Denegri B. A DFT/PCM-based methodology for predicting solvolytic reactivities of organic carbonates. *Org Biomol Chem*, 2018, 16(25), 4665-4674.

Matić M, Denegri B, Jurić S, Kronja O. Nucleofugality of leaving groups. *Croat Chem Acta*, 2017a, 90(4), 571-578.

Matić M, Denegri B, Kronja O. Method for estimating  $S_N1$  rate constants: Solvolytic reactivity of benzoates. *J Org Chem*, 2012b, 77(20), 8986-8998.

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

Matić M, Denegri B, Kronja O. Solvolytic behavior of aliphatic carboxylates. *Eur J Org Chem*, 2014a, 2014(7), 1477-1486.

Matić M, Denegri B, Kronja O. Solvolytic behavior of 2,4-dinitrophenolates. *Eur J Org Chem*, 2010, 2010(31), 6019-6024.

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

Matić M, Denegri B, Tarandek I, Turković L. Nucleofugality of diphenylphosphinate and kinetic stabilities of secondary and tertiary benzylic diphenylphosphinates in aqueous solvents. *Int J Chem Kinet*, 2022, 54(10), 561-569.

Matić M, Jurić S, Denegri B, Kronja O. Effect of the leaving group and solvent combination on the LFER reaction constants. *Int J Mol Sci*, 2012a, 13(2), 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*, 2017b, 82(15), 7820-7831.

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

Mayr H, Bug T, Gotta MF, Hering N, Irrgang 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(39), 9500-9512.

Mayr H, Kempf B, Ofial AR.  $\pi$ -nucleophilicity in carbon-carbon bond-forming reactions. *Acc Chem Res*, 2003, 36(1), 66-77.

Mayr H, Ofial AR. Do general nucleophilicity scales exist?. *J Phys Org Chem*, 2008, 21(7-8), 584-595.

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(9), 938-957.

Nolte C, Ammer J, Mayr H. Nucleofugality and nucleophilicity of fluoride in protic solvents. *J Org Chem*, 2012, 77(7), 3325-3335.

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

Pine SH. Nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljiku. U: *Organska kemija*. Runje V, Bešenić D, urednici, Zagreb, Školska knjiga, 1994, str. 316-347.

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

Streidl N. *Development of comprehensive nucleofugality and electrofugality scales*. Doktorska disertacija, Ludwig-Maximilians-University, Faculty for Chemistry and Pharmacy, 2010.

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

Nukleofugalnost i elektrofugalnost predstavljaju reaktivnost izlaznih skupina koje nastaju reakcijama heterolize. Prilikom solvolize neutralnog spoja, nukleofug je izlazna skupina koja odnosi elektronski par i postaje anion, a elektrofug predaje elektrone i postaje kation. Njihovu kvantifikaciju omogućila je jednadžba koju su predložili Mayr i suradnici početkom 21. st. ( $\log k (25\text{ }^{\circ}\text{C}) = s_f (N_f + E_f)$ ), a koja opisuje nukleofugalnost  $N_f$  i  $s_f$ , a elektrofugalnost  $E_f$  parametrom. Korelacija omogućuje semikvantitativno predviđanje konstanti brzina solvolize (i vremena polureakcije) što je važno u svakodnevnoj laboratorijskoj praksi za procjenu stabilnosti supstrata u otapalima, a sami parametri nukleofugalnosti međusobnu usporedbu reaktivnosti izlaznih skupina različitih struktura u pojedinom otapalu. Pregledom literature u ovom radu sakupljene su sve dosad objavljene eksperimentalne i izračunate vrijednosti nukleofugalnosti u odabranim organskim otapalima i njihovim smjesama s vodom te izrađena sveobuhvatna ljestvica. Opisana je i konstrukcija same ljestvice nukleofugalnosti te određivanje eksperimentalnih i izračunatih vrijednosti. Ukupan broj pronađenih vrijednosti nukleofugalnosti iznosi 1349, od kojih je 310 eksperimentalno određenih, a 1039 izračunatih. Najreaktivnijim izlaznim skupinama pokazali su se tosilat, mesilat i trinitrometil-karbonat, dok najmanje reaktivnim pripadaju prvenstveno karboksilati. Širok raspon reaktivnosti koji pokriva Mayrova jednadžba prikazan je na primjeru izračunatih konstanti brzina solvoliza supstrata sastavljenih od odabranih izlaznih skupina i elektrofuga različitih reaktivnosti.

Nucleofugality and electrofugality represent the reactivity of leaving groups which develop in heterolysis reactions. When neutral substrate undergoes solvolysis, nucleofuge is a leaving group that departs with an electron pair and becomes anion, while electrofuge gives its electrons over and becomes cation. Their quantification was made possible by an equation proposed by Mayr and coworkers at the beginning of 21st century ( $\log k (25\text{ }^\circ\text{C}) = s_f (N_f + E_f)$ ) in which nucleofugality is described with  $N_f$  and  $s_f$  parameters and electrofugality with  $E_f$  parameter. Correlation enables semiquantitative estimation of solvolysis rate constants (and half-life) which is important in everyday laboratory practice for evaluation of substrate stability in solvents, and nucleofugality parameters alone made possible mutual comparison of leaving group reactivities of different structures in a certain solvent. This paper shows comprehensive nucleofugality scale comprised of all experimentally obtained and calculated nucleofugality values in chosen organic solvents and their mixtures with water which have been published so far. The construction of the scale alone and determination of experimental and calculated nucleofugality values are described as well. Total number of nucleofugality values found by literature review is 1349, of which 310 were determined experimentally and 1039 were calculated. The most reactive leaving groups have proven to be tosylate, mesylate and trinitromethyl carbonate and the least reactive groups are primarily carboxylates. To illustrate wide reactivity range covered by Mayr equation, solvolysis rate constants were calculated for substrates comprised of chosen leaving groups and electrofuge of different reactivities.

## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### SVEOBUHVAATNA LJESTVICA NUKLEOFUGALNOSTI IZLAZNIH SKUPINA U ODABRANIM OTAPALIMA

Viktorija Škiljan

#### SAŽETAK

Nukleofugalnost i elektrofugalnost predstavljaju reaktivnost izlaznih skupina koje nastaju reakcijama heterolize. Prilikom solvolize neutralnog spoja, nukleofug je izlazna skupina koja odnosi elektronski par i postaje anion, a elektrofug predaje elektrone i postaje kation. Njihovu kvantifikaciju omogućila je jednadžba koju su predložili Mayr i suradnici početkom 21. st. ( $\log k (25\text{ }^{\circ}\text{C}) = s_f (N_f + E_f)$ ), a koja opisuje nukleofugalnost  $N_f$  i  $s_f$ , a elektrofugalnost  $E_f$  parametrom. Korelacija omogućuje semikvantitativno predviđanje konstanti brzina solvolize (i vremena polureakcije) što je važno u svakodnevnoj laboratorijskoj praksi za procjenu stabilnosti supstrata u otapalima, a sami parametri nukleofugalnosti međusobnu usporedbu reaktivnosti izlaznih skupina različitih struktura u pojedinom otapalu. Pregledom literature u ovom radu sakupljene su sve dosad objavljene eksperimentalne i izračunate vrijednosti nukleofugalnosti u odabranim organskim otapalima i njihovim smjesama s vodom te izrađena sveobuhvatna ljestvica. Opisana je i konstrukcija same ljestvice nukleofugalnosti te određivanje eksperimentalnih i izračunatih vrijednosti. Ukupan broj pronađenih vrijednosti nukleofugalnosti iznosi 1349, od kojih je 310 eksperimentalno određenih, a 1039 izračunatih. Najreaktivnijim izlaznim skupinama pokazali su se tosilat, mesilat i trinitrometil-karbonat, dok najmanje reaktivnim pripadaju prvenstveno karboksilati. Širok raspon reaktivnosti koji pokriva Mayrova jednadžba prikazan je na primjeru izračunatih konstanti brzina solvoliza supstrata sastavljenih od odabranih izlaznih skupina i elektrofuga različitih reaktivnosti. Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 49 stranica, 18 grafičkih prikaza, 7 tablica i 40 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: nukleofugalnost, elektrofugalnost, konstanta brzine solvolize, ljestvica nukleofugalnosti

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

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

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

**Dr. sc. Ana Budimir**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: svibanj 2023.

## 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

### COMPREHENSIVE NUCLEOFUGALITY SCALE OF LEAVING GROUPS IN CHOSEN SOLVENTS

Viktorija Škiljan

#### SUMMARY

Nucleofugality and electrofugality represent the reactivity of leaving groups which develop in heterolysis reactions. When neutral substrate undergoes solvolysis, nucleofuge is a leaving group that departs with an electron pair and becomes anion, while electrofuge gives its electrons over and becomes cation. Their quantification was made possible by an equation proposed by Mayr and coworkers at the beginning of 21st century ( $\log k (25\text{ }^\circ\text{C}) = s_f (N_f + E_f)$ ) in which nucleofugality is described with  $N_f$  and  $s_f$  parameters and electrofugality with  $E_f$  parameter. Correlation enables semiquantitative estimation of solvolysis rate constants (and half-life) which is important in everyday laboratory practice for evaluation of substrate stability in solvents, and nucleofugality parameters alone made possible mutual comparison of leaving group reactivities of different structures in a certain solvent. This paper shows comprehensive nucleofugality scale comprised of all experimentally obtained and calculated nucleofugality values in chosen organic solvents and their mixtures with water which have been published so far. The construction of the scale alone and determination of experimental and calculated nucleofugality values are described as well. Total number of nucleofugality values found by literature review is 1349, of which 310 were determined experimentally and 1039 were calculated. The most reactive leaving groups have proven to be tosylate, mesylate and trinitromethyl carbonate and the least reactive groups are primarily carboxylates. To illustrate wide reactivity range covered by Mayr equation, solvolysis rate constants were calculated for substrates comprised of chosen leaving groups and electrofuge of different reactivities.

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

Thesis includes: 49 pages, 18 figures, 7 tables and 40 references. Original is in Croatian language.

Keywords: nucleofugality, electrofugality, solvolysis rate constant, nucleofugality scale

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

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

The thesis was accepted: May 2023.