

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Ivana Tarandek i Lu Turković

**Sinteza benzhidrilnih difenil-fosfinata i
nukleofugalnost difenil-fosfinatne izlazne skupine u
vodenim otopinama etanola**

Zagreb, 2018.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod vodstvom doc. dr. sc. Mirele Matić i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2017./2018.

KRATICE

DPP – difenil-fosfinat

LFER – linearni odnos slobodnih energija (prema eng. Linear Free Energy Relationship)

Me – metil

MeO – metoksi

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

TEA – trietilamin

TMS – tetrametilsilan

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Nukleofilna supstitucija.....	1
1.2. Nukleofugalnost i elektrofugalnost.....	6
1.3. Fosfinati.....	15
2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA.....	18
3. MATERIJALI I METODE.....	19
3.1. Reagensi i otapala.....	19
3.2. Priprava spojeva.....	19
3.2.1. Priprava supstituiranih benzhidrola.....	20
3.2.1.1. 4-fluorbenzhidrol.....	20
3.2.1.2. 4-metilbenzhidrol.....	21
3.2.1.3. 4,4'-dimetilbenzhidrol.....	21
3.2.1.4. 4-metoksibenžhidrol.....	21
3.2.2. Priprava supstituiranih benzhidrilnih bromida.....	22
3.2.2.1. 4-fluorbenzhidril-bromid.....	22
3.2.2.2. 4-metilbenzhidril-bromid.....	22
3.2.2.3. 4,4'-dimetilbenzhidril-bromid.....	23
3.2.2.4. 4-metoksibenžhidril-bromid.....	23
3.2.3. Priprava srebrovog difenil-fosfinata.....	23
3.2.4. Priprava različito supstituiranih difenil-fosfinata.....	25
3.2.4.1. 4-fluorbenzhidrilni difenil-fosfinat.....	25
3.2.4.2. 4-metilbenzhidrilni difenil-fosfinat.....	25
3.2.4.3. 4,4'-dimetilbenzhidrilni difenil-fosfinat.....	26
3.2.4.4. 4-metoksibenžhidrilni difenil-fosfinat.....	26
3.3. Identifikacija spojeva.....	26
3.4. Kinetička mjerenja.....	27
4. REZULTATI.....	29
5. RASPRAVA.....	34
6. ZAKLJUČAK.....	38
7. ZAHVALA.....	39
8. POPIS LITERATURE.....	40
9. SAŽETAK.....	44

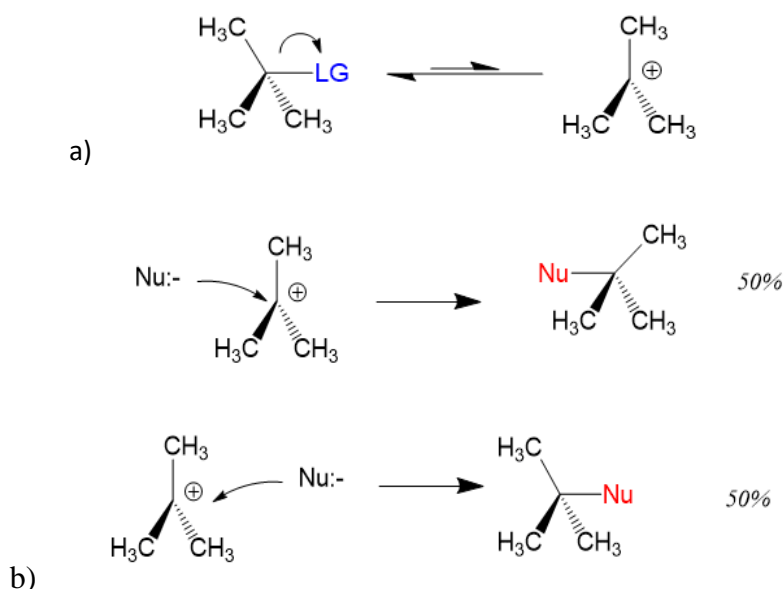
10. SUMMARY.....	45
11. PRILOZI.....	46
11.1. ¹ H NMR spektrar 4-fluorbenzhidrola.....	46
11.2. ¹³ C NMR 4-flourbenzhidrola.....	47
11.3. ¹⁹ F NMR 4-fluorbenzhidrola.....	48
11.4. ¹ H NMR 4-metilbenzhidrola.....	49
11.5. ¹³ C NMR 4-metilbenzhidrola.....	50
11.6. ¹ H NMR 4,4'-dimetilbenzhidrola.....	51
11.7. ¹³ C NMR 4,4'-dimetilbenzhidrola.....	52
11.8. ¹ H NMR 4-metoksibenzhidrola.....	53
11.9. ¹³ C NMR 4-metoksibenzhidrola.....	54
11.10. ¹ H NMR 4-fluorbenzhidrilnog bromida.....	55
11.11. ¹³ C NMR 4-flourbenzhidrilnog bromida.....	56
11.12. ¹⁹ F NMR 4-flourbenzhidrilnog bromida.....	57
11.13. ¹ H NMR 4-metilbenzhidrilnog bromida.....	58
11.14. ¹³ C NMR 4-metilbenzhidrilnog bromida.....	59
11.15. ¹ H NMR 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida.....	60
11.16. ¹³ C NMR 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida.....	61
11.17. ¹ H NMR 4-metoksibenzhidrilnog bromida.....	62
11.18. ¹³ C NMR 4-metoksibenzhidrilnog bromida.....	63
11.19. ¹ H NMR srebrove soli difenil-fosfinata.....	64
11.20. ¹³ C NMR srebrove soli difenil-fosfinata.....	65
11.21. ¹ H NMR 4-flourbenzhidrilnog difenil-fosfinata.....	66
11.22. ¹³ C NMR 4-flourbenzhidrilnog difenil-fosfinata.....	67
11.23. ¹⁹ F NMR 4-flourbenzhidrilnog difenil-fosfinata.....	68
11.24. ¹ H NMR 4-metilbenzhidrilnog difenil-fosfinata.....	69
11.25. ¹³ C NMR 4-metilbenzhidrilnog difenil-fosfinata.....	70
11.26. ¹ H NMR 4,4'-dimetilbenzhidrilnog difenil-fosfinata.....	71
11.27. ¹³ C NMR 4,4'-dimetilbenzhidrilnog difenil-fosfinata.....	72
11.28. ¹ H NMR 4-metoksibenzhidrilnog difenil-fosfinata.....	73
11.29. ¹³ C NMR 4-metoksibenzhidrilnog difenil-fosfinata.....	74

1. UVOD

1.1. Nukleofilna supstitucija

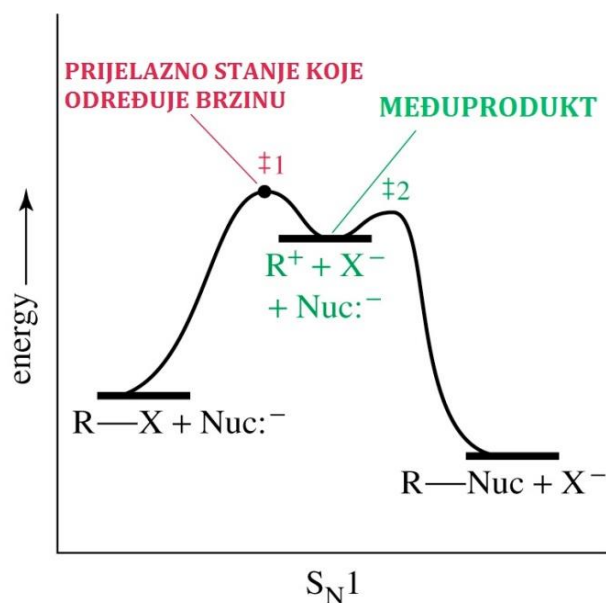
Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovom atomu je reakcija u kojoj nukleofil (molekula ili anion sa slobodnim elektronskim parom koja teži prema jezgri) napada elektrofil (zasićeni ugljikov atom) i pritom dolazi do otpuštanja izlazne skupine. Zasićeni ugljikov atom je gotovo uvijek vezan na neki elektronegativniji heteroatom koji privlači elektrone iz zajedničke veze čineći ju polarnom, zbog čega ugljik pokazuje djelomično pozitivan karakter, odnosno on je elektrofilan. Moguća su dva mehanizma nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu: S_N1 ili S_N2 .

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



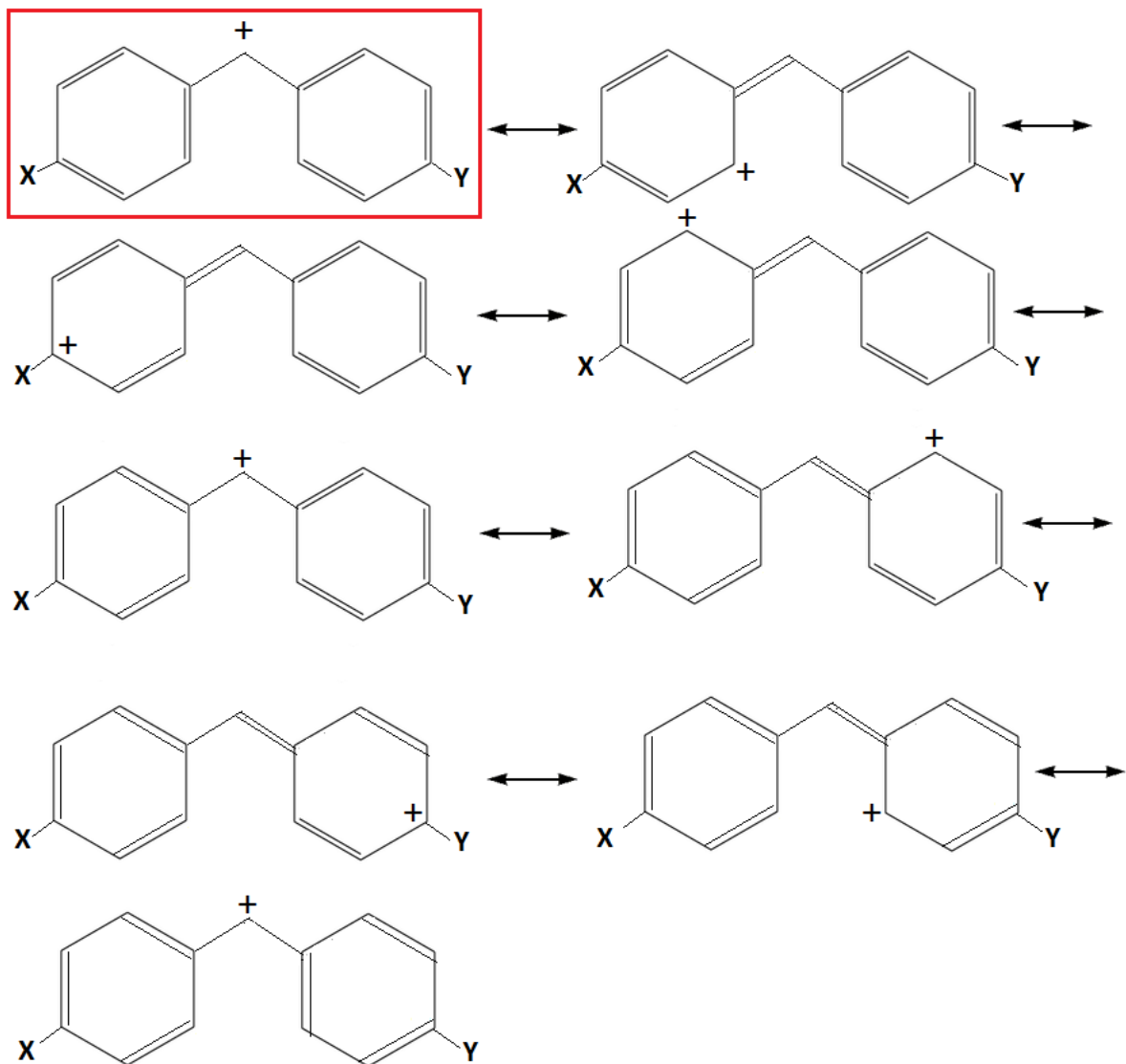
Slika 1. a) Prvi spori stupanj S_N1 reakcije **b)** Drugi brzi stupanj S_N1 reakcije

S druge strane, adicija nukleofila je izrazito egzotermna i odvija se brzo (Slika 1.b)). Budući da nukleofil nije prisutan u prijelaznom stanju prvog stupnja, ne utječe na brzinu reakcije. Niti reaktivnost nukleofila ne utječe značajno na brzinu, tako da u S_N1 supstitucijama sudjeluju slabi nukleofili (Wade, 2017).



Slika 2. Energetski dijagram S_N1 reakcije

Supstrati koji mogu formirati stabilan karbokation većinom reagiraju S_N1 mehanizmom. Najstabilniji karbokationi su oni koji su višestruko supstituirani, tercijarni karbokationi, jer alkilne skupine pridonose stabilizaciji karbokationa induktivnim efektom i doniranjem elektrona iz C-H veze u praznu p -orbitalu (hiperkonjugacija). Na stabilizaciju karbokationa utječe i rezonancija, tj. delokalizacija pozitivnog naboja u susjedne nezasićene skupine. Primjerice, alilni karbokation, unatoč tome što je primarni, sudjeluje u S_N1 reakciji. U odnosu na alilni karbokation, benzhidrilni karbokation je 7000 puta reaktivniji uslijed širenja delokalizacije pozitivnog naboja preko arilnih prstenova (Slika 3). Također, u njegovoj stabilizaciji sudjeluju supstituenti u *ortho*- i *para*-položaju, pa benzhidril supstituiran elektron donorskim skupinama brže podliježe S_N1 reakciji (Pine, 1994).



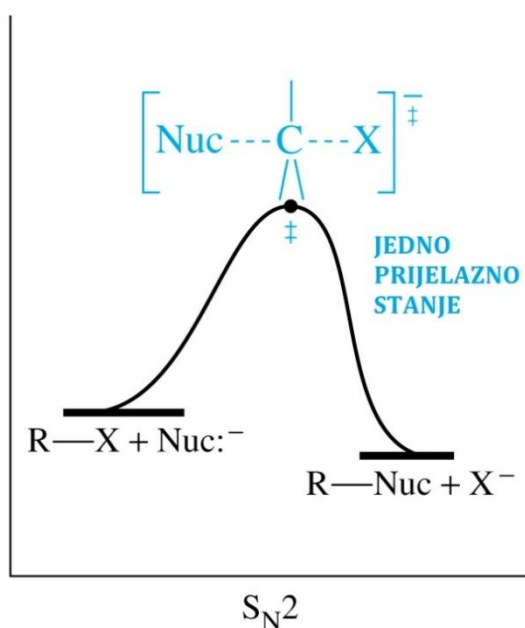
Slika 3. Rezonantne strukture benzhidrilnog karbokationa

Bitnu ulogu u reakciji ima i sredina u kojoj se odvija, odnosno polarnost otapala, pošto se heterolitički procesi većinom odvijaju u otopini. S_N1 reakcije su brže u polarnom otapalu zbog bolje solvatacije iona. Često se koriste protična otapala poput etanola ili metanola jer mogu s anionom tvoriti vodikove veze, a preko slobodnih elektronskih parova na kisiku formirati kompleks s kationom (Wade, 2017; Pine, 1994).

Ako se S_N1 supstitucija odvija na asimetričnom ugljikovom atomu, nastat će racemična smjesa produkata. Razlog tome je planarnost karbokationa koji je sp^2 -hibridiziran, pa nukleofil može napasti karbokation s obje strane. Racemizacija je prikazana na slici 1 b) (Wade, 2017).

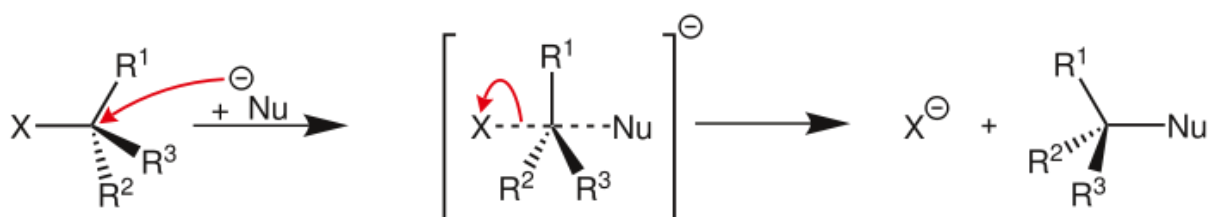
S_N2 reakcija je jednostupanjska reakcija u kojoj se nastajanje nove veze s nukleofilom i cijepanje postojeće veze s izlaznom skupinom zbiva istodobno.

Brzina reakcije u ovom slučaju ovisi i o koncentraciji supstrata i koncentraciji nukleofila, drugim riječima kinetika reakcije je drugog reda. Postoji samo jedan stupanj reakcije pa je taj stupanj ujedno i onaj koji određuje brzinu reakcije kao što je to prikazano na dijagramu (Slika 4). Najviša točka na energetskom dijagramu predstavlja nestabilno pentakoordinirano prijelazno stanje u kojem je ugljik potpuno vezan sa tri supstituenta, a djelomično s nukleofilom i izlaznom skupinom.



Slika 4. Energetski dijagram S_N2 reakcije

Za S_N2 reakciju su najpogodniji primarni supstrati u kojima ugljik nije sterički ometen, kako bi se nukleofil mogao približiti elektrofilu. Moguće su reakcije i sa sekundarnim supstratima, no zbog steričkih su smetnji sporije. Nukleofil najčešće prilazi supstratu sa strane suprotne izlaznoj skupini pa dolazi do izvrtanja molekule, odnosno inverzije konfiguracije (Slika 5) (Pine, 1994).



Slika 5. Prikaz S_N2 reakcije

Veliku ulogu u S_N2 tipu reakcije ima nukleofilnost reagensa. Općenito će bolji nukleofili biti negativno nabijeni reagensi, primjerice metoksi anion je bolji nukleofil od metanola (Wade, 2017). U većini slučajeva su dobri nukleofili jače Lewisove baze. Isto tako vrlo su bitni čimbenici veličina i oblik reagensa. Ako je nukleofil glomazan, razgranat, teško će prići supstratu (Pine, 1994).

Polarnost otapala nema toliki utjecaj na S_N2 reakciju kao na S_N1. Kakvo će otapalo pogodovati brzini reakcije ovisi o naboju u prijelaznom stanju. Ako u prijelaznom stanju nastaje naboj, otapalo bi trebalo biti polarnije, a ako se naboj gubi ili raspršuje, tada je za S_N2 reakciju pogodnije manje polarno otapalo (Pine, 1994).

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

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

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

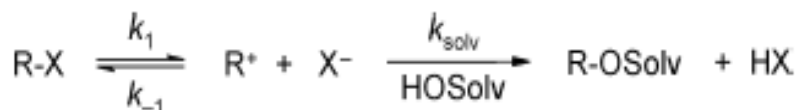
$$\text{brzina} = k [\text{otapalo}] [\text{supstrat}] = k' [\text{supstrat}]$$

1.2. Nukleofugalnost i elektrofugalnost

Reakcije nukleofilnih supstitucija vrlo su zastupljene u organskoj kemiji stoga je za njihovo razumijevanje od velikog značaja poznavanje reaktivnosti reaktanata – nukleofilnosti i elektrofилности, kao i reaktivnosti izlaznih skupina – nukleofugalnosti i elektrofugalnosti.

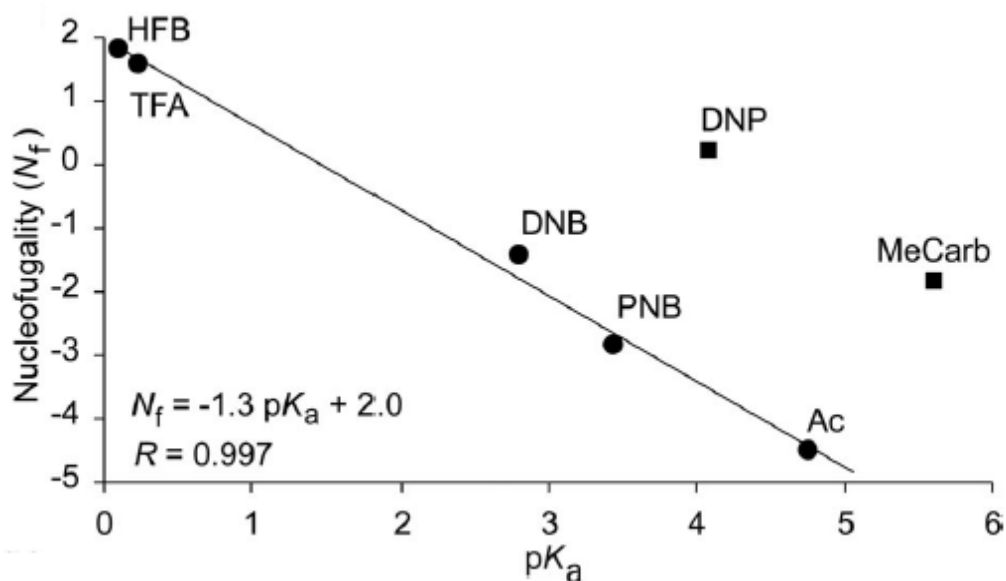
Nukleofil predstavlja reaktant sa slobodnim elektronskim parom kojeg u reakciji donira elektropozitivnoj speciji – elektrofilu. (Wade, 2017; Pine, 1994). Nukleofilnost i elektrofилност do danas su već opširno proučeni. (Smith i March, 2007; Anslyn i Dougherty, 2006)

Pojmovi koji na sličan način, s obzirom na pripadnost veznog elektronskog para, ali tijekom heterolize supstrata (Slika 6), definiraju reaktivnosti izlaznih skupina – nukleofugalnost i elektrofugalnost, u literaturi se mnogo rjeđe susreću. Nukleofug je izlazna skupina koja odnosi elektrone iz veze i pritom ima negativan naboj ili je neutralan (u slučaju solvolize soli), dok elektrofug ostaje pozitivno nabijen (Denegri i sur., 2006b; Streidl i sur., 2010).



Slika 6. Pojednostavljena shema solvolize (Streidl i sur., 2010)

Nadalje, nukleofilnost se u literaturi također često poistovjećuje s Lewisovom bazičnošću zbog elektron donorskog ponašanja nukleofila, dok je nukleofug to jači što čvršće veže elektronski par (dakle, što je slabija baza). Doista, tome u prilog ide činjenica da je 3,5-dinitrobenzoat kao konjugirana baza jače kiseline (pK_a 3,5-dinitrobenzoatne kiseline = 2,8) (Aakeröy i sur., 2005) bolja izlazna skupina od acetata, konjugirane baze slabije kiseline (pK_a octene kiseline = 4,76) (Dippy i sur., 1959). Međutim, ovo pravilo ne vrijedi uvijek, tako je 2,4-dinitrofenolat znatno reaktivniji od slabije bazičnih 3,5-dinitro- i 4-nitrobenzoata (Slika 7) zbog efekata stabilizacije prijelaznog stanja koji smanjuju energetska barijeru (Matić i sur., 2010).



Slika 7. Ovisnost N_f o pK_a za različite izlazne skupine u 80%-tnom etanolu.

HFB – heptafluorbutirat, TFA – trifluoracetat, DNB – 3,5-dinitrobenzoat, PNB – 4-nitrobenzoat, Ac – acetat, DNP – 2,4-dinitrofenolat, MeCarb – metil-karbonat.

(Matić i sur., 2010)

Važno je zato primijetiti da su kiselost i bazičnost u prvom redu termodinamički pojmovi proizašli iz konstante ravnoteže, dok se nukleofilnost i nukleofugalnost odnose na kinetiku reakcije. Drugim riječima, kiselost/bazičnost ukazuje na razliku u energiji između reaktanata i produkta (je li reakcija endotermna ili egzotermna, odnosno, najčešće, hoće li se dogoditi spontano), a nukleofilnost/fugalnost na energetska barijeru koju treba svladati (što je nukleofil/fug bolji, barijera je niža, a reakcija brža) (Matić i sur., 2010).

U praksi, poznavanje parametara nukleofugalnosti i elektrofugalnosti izlaznih skupina od velike je važnosti za procjenu stabilnosti pojedinog supstrata u određenom mediju. Pomoću njih se zapravo može utvrditi je li neki spoj prerekativan ili prestabilan kako bi se odgovarajući postupak ili reakcija mogla uopće provesti u odabranom otapalu.

Tako će npr. spoj koji se sastoji od jačeg (stabilnijeg) nukleofuga u kombinaciji s jačim (stabilnijim) elektrofugom vrlo brzo solvolizirati u polarnom otapalu, stoga će za njegovo čuvanje i baratanje, zbog velike reaktivnosti, primjerice u postupcima sinteze, izolacije ekstrakcijom, pročišćavanja prekrizacijom ili analize kromatografijom biti potrebni posebni uvjeti rada.

Prvotni pristup određivanja reaktivnosti izlaznih skupina oslanjao se na pK_a njihovih konjugiranih kiselina. Iz opisanih se razloga nije pokazao univerzalno točnim, prikladnim ni vjerodostojnim, i zato nije zaživio u primjeni u svakodnevnoj laboratorijskoj praksi. Problemu se stoga pristupilo s kinetičke strane: mjerenjem konstanti brzina solvolize različitih supstrata (jedan se dio molekule – nukleofug ili elektrofug – drži konstantnim, dok se ostatak varira), uz obradu adekvatnim matematičkim modelom, omogućeno je utvrđivanje doprinosa pojedine izlazne skupine ukupnoj reaktivnosti. Na taj su način konstruirane ljestvice nukleofugalnosti i elektrofugalnosti, pomoću kojih možemo s višom razinom sigurnosti saznati red veličine brzine solvolize supstrata od interesa. (Matić i sur., 2010; Streidl i sur., 2010)

Određivanju na ovaj način prvi je pristupio Noyce, sastavivši ljestvicu nukleofugalnosti prema konstantama brzine solvolize 1-feniletilnih derivata u 80%-tnom etanolu pri 75°C koja se sastojala od 8 izlaznih skupina i pokrivala 6 redova veličine. Ljestvica je proširena s različito supstituiranim feniletilnim derivatima na 20 izlaznih skupina i 14 redova veličine. Nedostaci ovog pristupa su upotreba samo jednog otapala, čime je zanemaren bitan solvatacijski utjecaj na reaktivnost, kao i primjena malog broja referentnih elektrofuga, što ograničava reakcijsko područje i onemogućuje usporedbu reaktivnosti većeg broja supstrata znatno različitih reaktivnosti. (Noyce i Virgilio, 1972)

Iz tog je razloga utemeljena polukvantitativna jednadžba (1) LFER (eng. linear free energy relationship) koja opisuje korelaciju strukture i heterolitičke reaktivnosti.

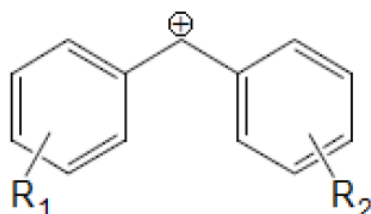
$$\log k_{25\text{ }^\circ\text{C}} = s_f (N_f + E_f) \quad (1)$$

Analogna je prethodno postavljenoj jednadžbi (2) koja se odnosi na reakcije kombinacije nukleofila s elektrofilima (svjedoči o brzini reakcije nekog nukleofila $-\pi$, n ili σ – s benzhidrilnim elektrofilom i može se koristiti za predviđanje konstanti brzine takvih reakcija). (Mayr i Patz, 1994)

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

U jednadžbi (1) k je konstanta brzine reakcije prvog reda, N_f i s_f su parametri nukleofugalnosti, a E_f je parametar elektrofugalnosti, tj. reaktivnosti kationskog dijela supstrata. Parametri nukleofugalnosti definiraju se uvijek za kombinaciju supstrata i otapala, dok je elektrofugalnost neovisna o otapalu.

lakše nastati, odnosno biti će jači elektro/nukleofuzi. No, budući da ovaj model ne uzima u obzir solvataciju karbokationa ni steričke efekte, ograničen je na elektrofuge benzhidrilne strukture pa se kod drugačijih supstrata mogu javiti odstupanja. (Streidl i sur., 2010; Denegri i sur., 2006a)



Slika 9. Benzhidrilni karbokation

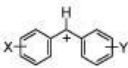
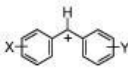
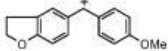
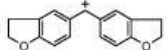
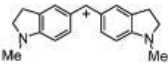
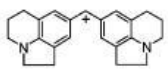
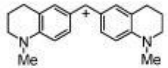
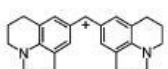
para- i *meta*- supstituirani benzhidrilni derivati uzeti su kao referentni upravo zbog svojih povoljnih svojstava. S jedne strane, smještanjem supstituenata na položaj *p*- ili *m*- na benzenskom prstenu eliminiraju se steričke razlike u neposrednoj okolini reakcijskog središta, koje bi također mogle utjecati na reaktivnost, a zbog čega se ne koriste benzhidrili sa supstituentima u *ortho*- položaju.

S druge strane, mijenjanjem supstituenata koji različitim induktivnim i rezonantnim elektronskim efektima stabiliziraju benzhidrilni karbokation omogućena je značajna manipulacija reaktivnosti elektrofuga. Tako slabi elektrofuzi imaju vezane elektron-akceptore poput halogena ili nitro-skupine, srednje jaki su derivati s metilnim i metoksi skupinama, a jaki su supstituirani elektron-donirajućim amino skupinama. (Streidl i sur., 2010)

Isto tako i stabilnost nukleofuga može biti posljedica raznih elektronskih efekata, poput induktivnosti i rezonancije, kao i negativne hiperkonjugacije te kombinacije ovih efekata, ovisno već o strukturi. (Denegri i sur., 2016; Denegri i sur., 2017)

Počevši s određivanjem elektrofugalnosti 39 referentnih elektrofuga te tako konstrukcijom ljestvice elektrofugalnosti (obuhvaća 18 redova veličine, Tablica 1) pomoću 101 kombinacije 14 nukleofuga s različitim otapalima uz upotrebu jednadžbe (1) konstruirana je dosad najopsežnija ljestvica nukleofugalnosti (Tablica 2). Do danas su okarakterizirane brojne izlazne skupine kao što su fenolati (Matić i sur., 2016), karboksilati (Matić i sur., 2014; Denegri i sur., 2014), karbonati (Denegri i Kronja, 2007; Matić i sur., 2017), benzoati (Matić i sur., 2012), acetati (Denegri i Kronja, 2009b), halogeni (Streidl i sur., 2010), sulfonati (Streidl i sur., 2010), fosfati i dr.

Tablica 1. Referentni elektrofuzi (Streidl i sur., 2010)

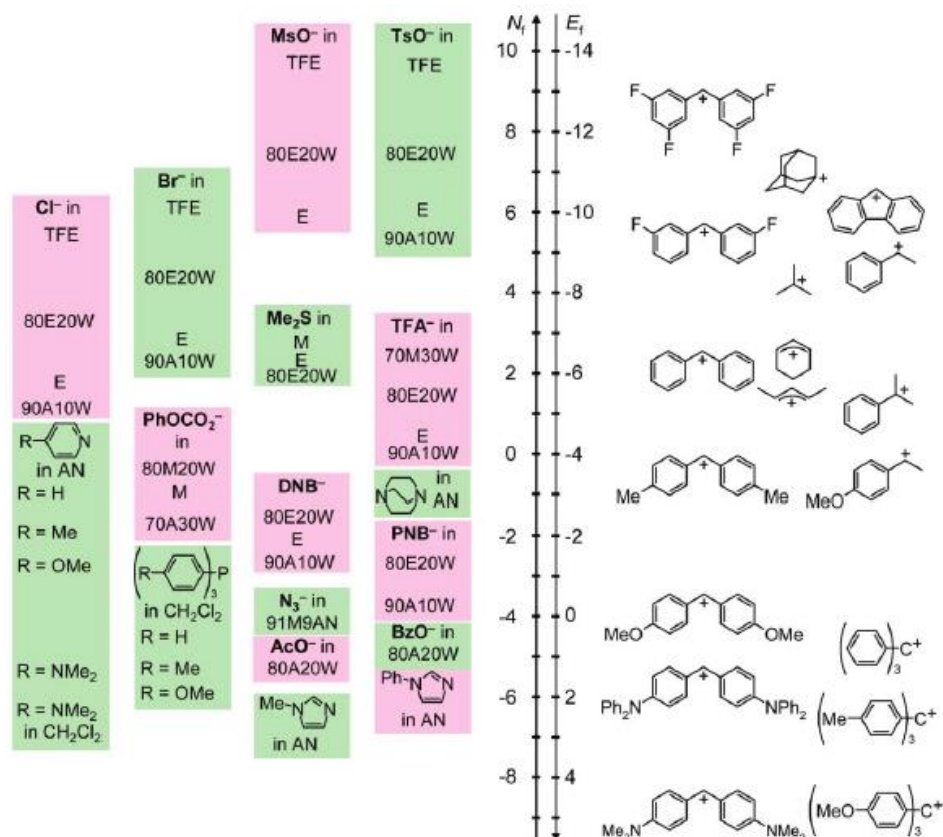
Electrofuges				Electrofuges			
			Electro- fugality E_f^a				Electro- fugality E_f^a
No.	X =	Y =		No.	X =	Y =	
E1	3,5-Cl ₂	3,5-Cl ₂	-12.93	E24	4-OMe	4-OPh	-0.86
E2	3,5-F ₂	3,5-F ₂	-12.60	E25	4-OMe	4-OMe	0.00
E3	3,5-Cl ₂	3-Cl	-11.20	E26			0.61
E4	3,5-F ₂	3-F	-10.88	E27			1.07
E5	3-Cl	3-Cl	-9.55	E28	4-N(Ph) ₂	4-N(Ph) ₂	1.78
E6	3-F	3-F	-9.26	E29	4-N(CH ₂ CF ₃)(Ph)	4-N(CH ₂ CF ₃)(Ph)	1.79
E7	4-NO ₂	H	-9.20	E30	4-N(CH ₃) ₂	H	2.38
E8	3-Cl	4-Cl	-8.15	E31	4-N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	4-N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	3.03
E9	3-Cl	H	-7.69	E32	4-N(CH ₂ CF ₃)(CH ₃)	4-N(CH ₂ CF ₃)(CH ₃)	3.13
E10	3-F	H	-7.53	E33	4-N(Ph)(CH ₃)	4-N(Ph)(CH ₃)	3.46
E11	4-Cl	4-Cl	-6.91	E34			4.83
E12	4-Br	H	-6.62	E35	4-N(CH ₃) ₂	4-N(CH ₃) ₂	4.84
E13	4-Cl	H	-6.44	E36			5.05
E14	H	H	-6.03	E37			5.22
E15	3-Me	H	-5.73	E38	4-N(CH ₂) ₄	4-N(CH ₂) ₄	5.35
E16	4-F	H	-5.72	E39			5.61
E17	4-OPh	4-NO ₂	-5.60				
E18	3,5-Me ₂	H	-5.43				
E19	4-Me	H	-4.63				
E20	4-OPh	H	-3.52				
E21	4-Me	4-Me	-3.44				
E22	4-OMe	H	-2.09				
E23	4-OMe	4-Me	-1.32				

Tablica 2. Referentni nukleofuzi (Streidl i sur., 2010)

Entry	Leaving group ^a	Solvent ^b	N_f/s_f^c	Entry	Leaving group ^a	Solvent ^b	N_f/s_f^c
N1	OTs	TFE	9.73/0.94	N52		70A30W	1.23/0.88
N2		M	7.33/0.82	N53		80A20W	0.65/0.88
N3		80E20W	7.45/0.80	N54		90A10W	0.21/0.97
N4		E	6.09/0.78	N55	PhOCO ₂	80M20W	-0.33/0.81
N5		60AN40W	7.97/0.82	N56		90M10W	-0.61/0.85
N6		80A20W	6.00/0.83	N57		M	-0.95/0.90
N7		90A10W	5.38/0.89	N58		60E40W	-0.40/0.81
N8	OMs	80E20W	7.49/0.84	N59		70E30W	-0.57/0.85
N9		E	5.82/0.80	N60		80E20W	-0.74/0.90
N10		60AN40W	7.70/0.83	N61		90E10W	-0.91/0.96
N11		80A20W	5.85/0.84	N62		50A50W	-1.06/0.77
N12	Br	TFE	6.19/0.95	N63		60A40W	-1.39/0.83
N13		M	4.23/0.99	N64		70A30W	-1.73/0.88
N14		80E20W	4.36/0.95	N65	DNB	80E20W	-1.43/0.98
N15		E	2.93/0.93	N66		E	-2.05/1.09
N16		60AN40W	5.23/0.99	N67		60AN40W	-2.06/0.97
N17		80A20W	3.01/0.90	N68		60A40W	-2.20/0.90
N18		90A10W	2.29/1.01	N69		80A20W	-2.34/1.10
N19	Cl	TFE	5.54/0.85	N70		90A10W	-2.68/1.13
N20		M	2.91/0.99	N71	MeOCO ₂	80M20W	-1.43/0.94
N21		80E20W	3.24/0.99	N72		90M10W	-1.66/0.97
N22		E	1.82/1.00	N73		M	-2.00/1.01
N23		60AN40W	3.84/0.96	N74		60E40W	-1.59/0.89
N24		80AN20W	2.96/1.00	N75		70E30W	-1.74/0.93
N25		90AN10W	2.23/1.08	N76		80E20W	-1.96/0.95
N26		60A40W	3.30/0.97	N77		90E10W	-2.20/0.98
N27		80A20W	2.03/1.05	N78		50A50W	-2.13/0.86
N28		90A10W	1.14/1.11	N79		60A40W	-2.56/0.88
N29	HFB	60M40W	3.06/0.84	N80		70A30W	-2.83/0.94
N30		70M30W	2.71/0.84	N81	PNB	80E20W	-2.78/0.95
N31		80M20W	2.33/0.84	N82		60AN40W	-3.30/0.91
N32		90M10W	2.09/0.89	N83		80AN20W	-3.41/0.98
N33		M	1.52/0.90	N84		60A40W	-2.79/1.11
N34		60E40W	2.30/0.86	N85		80A20W	-3.40/1.16
N35		70E30W	1.99/0.86	N86		90A10W	-3.70/1.17
N36		80E20W	1.80/0.88	N87	^t BuOCO ₂	60E40W	-2.04/0.89
N37		90E10W	1.37/0.88	N88		90E10W	-2.46/0.98
N38		E	0.77/0.93	N89		50A50W	-2.51/0.87
N39		50A50W	2.31/0.87	N90	^t BuOCO ₂	60E40W	-2.91/0.89
N40		60A40W	1.86/0.88	N91		80E20W	-3.12/0.96
N41		70A30W	1.52/0.91	N92		60AN40W	-3.28/0.96
N42		80A20W	1.01/0.91	N93		60A40W	-3.62/0.94
N43	TFA	70M30W	2.47/0.81	N94	BzO	60AN40W	-3.92/1.02
N44		80M20W	2.13/0.83	N95		80AN20W	-4.19/1.12
N45		90M10W	1.75/0.84	N96		60A40W	-3.89/1.15
N46		60E40W	2.11/0.82	N97		80A20W	-4.46/1.17
N47		70E30W	1.83/0.84	N98	AcO	60AN40W	-4.18/1.08
N48		80E20W	1.42/0.82	N99		80AN20W	-4.52/1.11
N49		E	0.34/0.89	N100		60A40W	-4.05/1.17
N50		50A50W	2.03/0.81	N101		80A20W	-4.73/1.18
N51		60A40W	1.66/0.86				

S obzirom na to da se radi o relativnoj skali (nukleofugalnost ovisi o otapalu i efektima poput elektronskih i steričkih interakcija između elektrofuga i nukleofuga pa je nemoguće definirati apsolutne vrijednosti), kao fiksna točka uzeto je da je E_f 4,4'-dimetoksibenzhidrilnog karbokationa jednak 0 i s_f klorida u 100%-tnom etanolu jednak 1. (Streidl i sur., 2010)

Iz jednadžbe (1) uočljivo je kako će brzina solvolize ovisiti o stabilnosti i elektrofuga i nukleofuga. Konvencionalnim metodama poput konduktometrije i titrimetrije mjerljive se vrijednosti konstante brzine na 25°C kreću u rasponu redova veličine od 10^{-5} do 10^{-2} s^{-1} iz praktičnih razloga: solvolize brže od 10^{-2} s^{-1} (u praksi $t_{1/2} < 20$ sekundi) ne mogu se izmjeriti s odgovarajućom točnošću jer uobičajenim kinetičkim metodama nije moguće izmjeriti toliko brze reakcije, a kod sporijih od 10^{-5} ($t_{1/2} > 19$ sati) mjerenja traju predugo, budući da se za dobivanje konstante brzine solvolize uzima vrijeme od 4 $t_{1/2}$. Zato je kod određivanja nukleofugalnosti potrebno odabrati referentne elektrofuge odgovarajuće reaktivnosti, odnosno kombinirati jači nukleofug sa slabijim elektrofugom i obrnuto kako bi se dobio supstrat čiju je reaktivnost moguće mjeriti uobičajenim metodama na sobnoj temperaturi (Slika 10).



Slika 10. Kombinacije nukleofuga i elektrofuga koje daju mjerljive konstante brzine solvolize pri 25 °C

Ako je potrebno, $\log k$ se također može odrediti ekstrapolacijom pomoću Eyringove jednadžbe (4) s viših ili nižih temperatura, čime se mogu izmjeriti i konstante brzine reda veličine 10^{-6} . (Streidl i sur., 2010; Matić i sur., 2012b; Denegri i sur., 2006b; Chang, 2005)

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (4)$$

k – konstanta brzine (h^{-1})

k_B – Boltzmannova konstanta ($1,381 \times 10^{-23} \text{ J/K}$)

T – apsolutna temperatura (K)

h – Planckova konstanta ($6,626 \times 10^{-34} \text{ Js}$)

ΔG^\ddagger – Gibbsova energija aktivacije

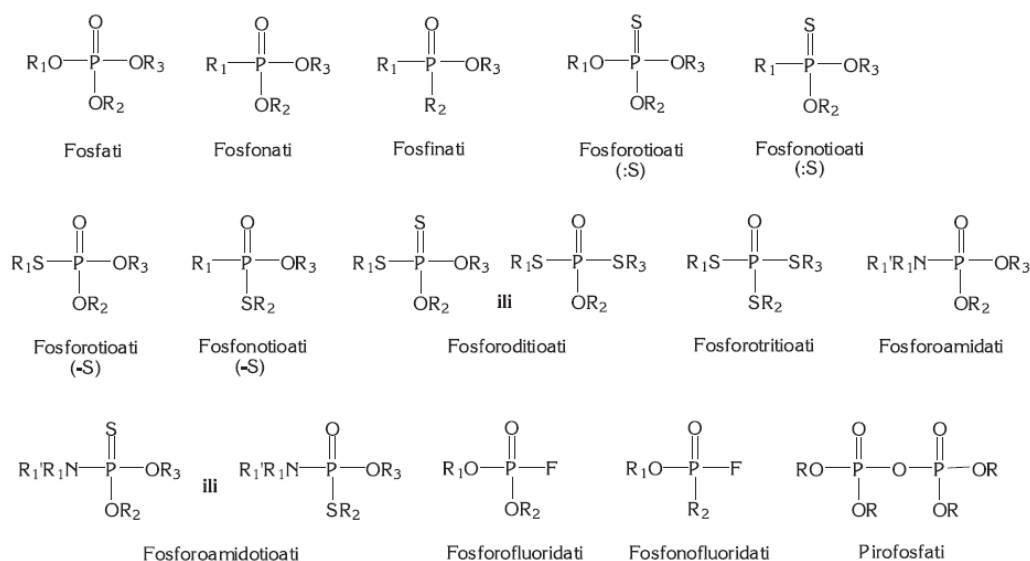
R – opća plinska konstanta ($8,314 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$)

Razmotrivši E_f i N_f , valja razjasniti i treći parametar LFER jednadžbe – s_f vrijednost – nagib korelacijskog pravca ovisnosti $\log k$ o E_f . Prema dosadašnjim spoznajama, ona je rezultanta dvaju učinaka: stupnja separacije naboja u prijelaznom stanju (koji određuje je li riječ o ranijem ili kasnijem prijelaznom stanju, odnosno prijelaznom stanju koje je manje ili više slično karbokationu) i stupnju delokalizacije naboja (koji određuje značaj solvatacije) (Denegri i Kronja, 2009a).

s_f je tim veći što je značajnija separacija naboja (kasnije prijelazno stanje, sličnije karbokationu) i što je manja delokalizacija naboja (značajnija solvatacija), ali se udio pojedinog učinka ne može odrediti (Matić i sur., 2012b; Denegri i Kronja, 2009a).

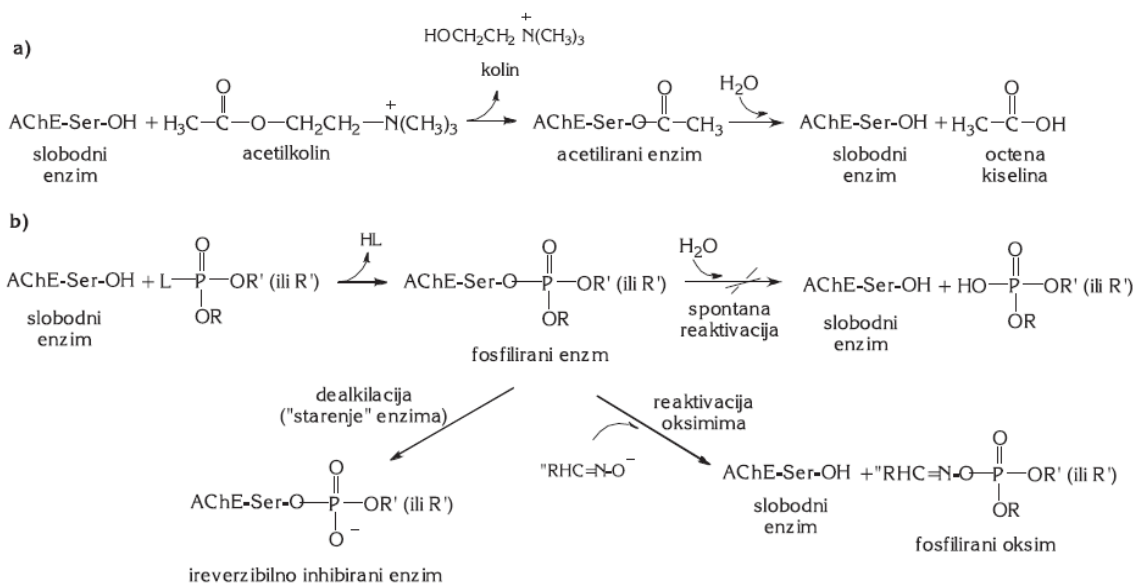
1.3. Fosfinati

Hipofosfiti, ili fosfinati, spojevi su u kojima je peterovalentni fosfor vezan za dva atoma kisika i dva alkilna ili arilna supstituenta, čime je njegov oksidacijski broj jednak +1. Među najrodnije spojeve spadaju fosfonati (fosfiti), s tri vezana kisika, te fosfati, sa četiri. Organski se fosfinati svrstavaju u skupinu organofosfornih spojeva koja obuhvaća širok dijapazon strukturno srodnih molekula (Slika 11).



Slika 11. Organofosforni spojevi s obzirom na prirodu atoma koji okružuju središnji fosfor (Bosak, 2006)

Kao i ostali organofosforni spojevi koji sadrže kisik vezan dvostrukom vezom za atom fosfora, fosfinati mogu inhibirati acetilkolinesterazu – enzim koji u sinapsi hidrolitički cijepa acetilkolin, time sprječavajući njegovo nakupljanje na postsinaptičkoj membrani i nastanak nekontroliranih kontrakcija poprečno-prugastih mišića. No, za razliku od organofosfata i fosfonata, inhibicija posredovana fosfinatima je relativno reverzibilna. Kod fosfata i fosfonata se zbog prisustva dviju O-alkil skupina, nakon stvaranja fosfoesterske veze s OH skupinom serina u aktivnom mjestu (pri čemu jedan O-alkil supstituent odlazi kao izlazna skupina), dalje može odviti O-dealkilacija kojom nastaje negativno nabijen kisikov atom. Između dvaju kisikovih atoma na fosforu dolazi do rezonancije čime elektroni prekrivaju i sam fosfor, čineći ga slabijim elektrofilom. Elektrofilnost središnjeg atoma fosfora nužan je preduvjet za djelovanje antidota organofosfornih spojeva – nukleofilnih oksima, koji dovode do cijepanja fosfoesterske veze. Kod fosfinata jedini O-alkil supstituent izlazi u prvom koraku te je nastali spoj pogodan supstrat za nukleofilni napad antidota (Slika 12).



Slika 12. Mehanizam inhibicije acetilkolinesteraze organofosornim spojevima (Bosak, 2006)

Zato se fosfinati mogu potencijalno primjenjivati kao antidoti i u profilaksi trovanja organofosfatima i organofosfonatima, koji ulaze u sastav brojnih insekticida i bojnih otrova. Eksperimentom na kokošima također je primijećen protektivan učinak kod odgođene neuropatije (neurotoksičnosti koja zavlada i do nekoliko tjedana nakon akutnog izlaganja organofosfatima, a koja se manifestira gubitkom osjetila i ataksijom uz degeneraciju osjetilnih i motoričkih aksona (Bosak, 2006; Joly, 1986).

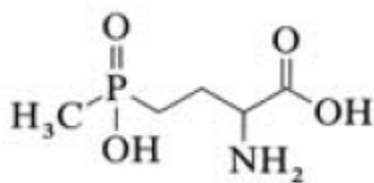
Osim inhibicije acetilkolinesteraze, pojedini fosfinati pokazuju inhibitorni učinak i na topoizomerazu i karboanhidrazu pa predstavljaju potencijalne antitumorske lijekove (Dastan i sur., 2017). Inhibiraju i bakterijske Mur enzime, dosad nedovoljno istražene mete antibiotika važne u nastanku peptidoglikana, što ih čini mogućim temeljem za razvoj novih antibakterijskih lijekova (Štrancar, 2007).

Dosad su najširu primjenu pronašli u metalurgiji zbog mogućnosti kompleksiranja dvovalentnih kationa pa se primjerice mogu koristiti za ekstrakciju i razdvajanje kobalta i nikla (Wellens i sur., 2013; Svara i sur., 2006) i zbog svojih reduktivnih svojstava korisnih u stvaranju zaštitnih slojeva za metale (Yudelevich, 1980).

Također se upotrebljavaju kao prihvatljiviji odabir inicijalnog reagensa u sintezi organofosornih spojeva od prethodno korištenog fosfornog triklorida ili njegovih zamjena, elementarnog fosfora i fosfina, jer pokazuju manju toksičnost i bolju stabilnost i topljivost, a

budući da je u njima fosfor peterovalentan umjesto trovalentan i uz to pokazuje velik reduktivni potencijal, uvelike olakšava sintezu (Montchamp, 2014).

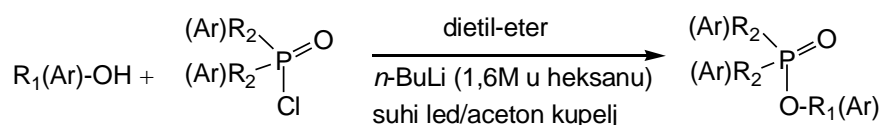
Među gotovim organofosforinim spojevima fosfinotricin (glufozinat) (Slika 13) sadrži inkorporiranu fosfinilnu kiselinu, a djeluje kao herbicid (Svara i sur., 2006).



Slika 13. Totalni herbicid fosfinotricin (Svara i sur., 2006)

Osim što su ekološki prihvatljiviji od fosforinog triklorida, također su se pokazali pouzdanima u sredstvima za gašenje požara – aluminijev dietil-fosfinat nije štetan za ljudsko zdravlje i ne dovodi do ekotoksičnosti, jedini je problem njegova velika kemijska stabilnost zbog koje se dugo zadržava u okolišu (www.clariant.com). Ostale upotrebe fosfinata uključuju povećanje stabilnosti poliamida na temperaturu i svjetlost (Svara i sur., 2006) te proizvodnju fotografskih filmova koji ne tamne stajanjem (Yudelevich, 1980).

Sinteza organskih O-supstituiranih fosfinata uobičajeno se provodi reakcijom odgovarajućeg alkohola i fosfinilnog klorida uz prisustvo baze (npr. *n*-butil-litij) (Slika 14) (Bourne i sur., 1988; Leonard i Joullié, 2002). Opisan je postupak dobivanja organskih fosfinata i reakcijom odgovarajućih alkohola i klor-difenil-fosfina uz dodatak piridina i olovnog tetraacetata (Noyce i Virgilio, 1972).



Slika 14. Sinteza organskih fosfinata iz odgovarajućih alkohola i fosfinil-klorida

2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA

Među opće ciljeve ovog rada spadaju sinteze različito supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfinata. S obzirom na to da ih nije bilo moguće sintetizirati uobičajenom metodom reakcije odgovarajućih alkohola i difenil-fosfinatnih klorida zbog velike benzhidrilne skupine, zamišljeno je da se sinteze provedu modificiranjem postupka primijenjenog za sintezu analogno supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfata. Nadalje, cilj je, konduktometrijskim određivanjem konstanti brzina solvolize sintetiziranih spojeva sačinjenih od istog nukleofuga te elektrofuga različitih stabilnosti, upoznati doprinos pojedine izlazne skupine ukupnoj reaktivnosti molekule u određenom otapalu. Dobivene informacije, u obliku ljestvica elektrofugalnosti i nukleofugalnosti, od koristi su pri npr. izboru pogodnog otapala za neki supstrat, ovisno o potrebama, pri čemu se mogu odbaciti ona koja bi prebrzo ili presporo dovela do solvolize tog supstrata.

Specifični cilj rada jest proširiti postojeću ljestvicu nukleofugalnosti s novim parametrima (N_f i s_f) za difenil-fosfinatnu izlaznu skupinu u 60- i 80%-tnom etanolu. Time se također postiže i uvid u važnost stabilizirajućih elektronskih efekata, napose negativne hiperkonjugacije utvrđene u prethodnim istraživanjima kod strukturno srodnih difenil-fosfata, zbog prisustva dvaju dodatnih kisikovih atoma vezanih za središnji fosfor, kojih kod difenil-fosfinata nema.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Reagensi i otapala

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

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

Tijekom postupaka sinteze korišten je argon (dobavljač Messer).

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

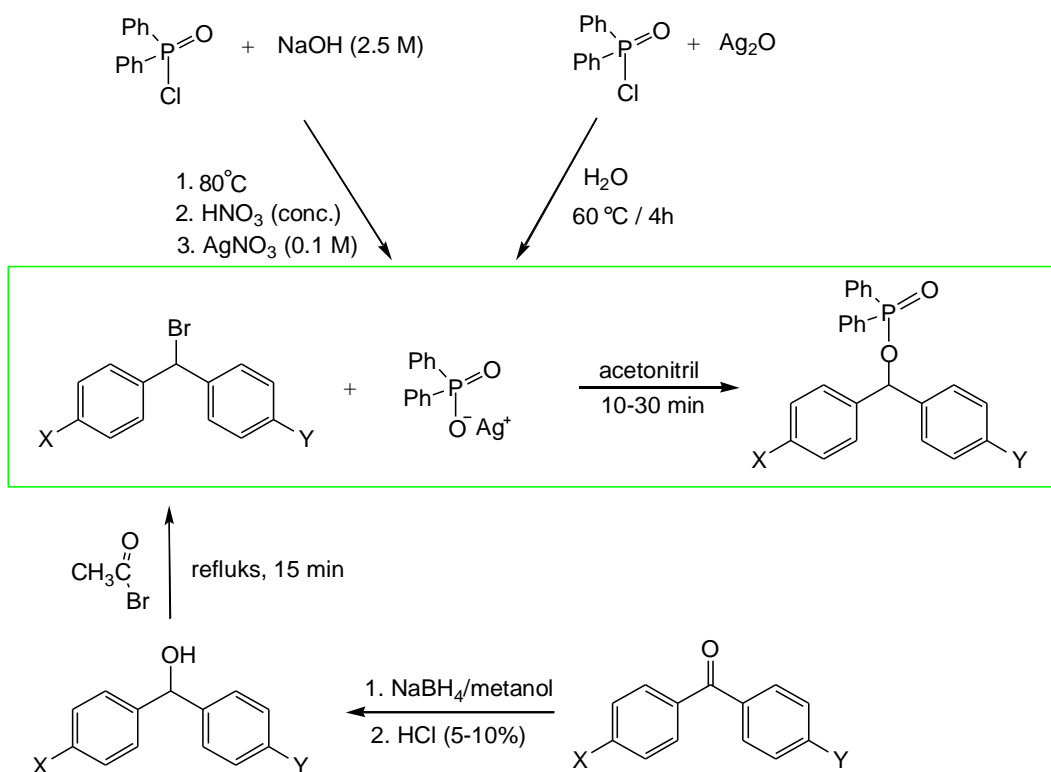
Za snimanje NMR spektara spojevi su otopljeni u deuteriranom kloroformu uz TMS (Aldrich).

3.2. Priprava spojeva

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

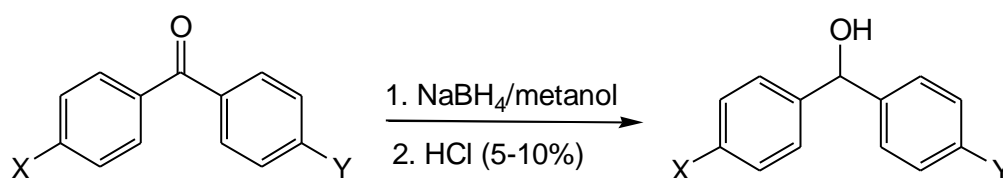
Srebrova sol difenil-fosfinata može se pripremiti iz difenil-klor-fosfinata na dva načina, s podjednakim iskorištenjem – uz srebrov (I) oksid ili srebrov nitrat.

Benzhidrilni bromid se dobiva nakon redukcije odgovarajućeg benzhidrilnog ketona, pomoću NaBH₄, u alkohol koji se zatim bromira s acetil-bromidom (Slika 15).



Slika 15. Reakcijska shema

3.2.1. Priprava supstituiranih benzhidrola



Slika 16. Sinteza X,Y-supstituiranih benzhidrola

Svi benzhidrilni alkoholi pripremljeni su prema ref. Denegri i sur., 2006b. (Slika 16)

3.2.1.1. 4-fluorbenzhidrol

5,00 g 4-fluorbenzofenona (25,0 mmol) otopi se u 30 ml metanola u okrugloj tikvici, stavi na magnetsku miješalicu i u dva navrata uz miješanje doda NaBH_4 u suvišku (ukupno 1,80 g natrijeva borhidrida, 47,6 mmol). Ostavi se miješati do prestanka razvoja mjehurića i zatim ulije 200 ml vode te neutralizira pomoću razrijeđene klorovodične kiseline (5-10%) uz provjeru pH univerzalnim indikator papirom (ne smije prijeći u kiselo). Smjesa se ostavi miješati preko noći i potom ekstrahira tri puta s po 20 ml diklormetana. Sakupljene organske frakcije se sjedine i osuše s Na_2SO_4 , nakon čega se organsko otapalo upari, pri čemu dolazi do

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

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

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

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

3.2.1.2. 4-metilbenzhidrol

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

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

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

3.2.1.3. 4,4'-dimetilbenzhidrol

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

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

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

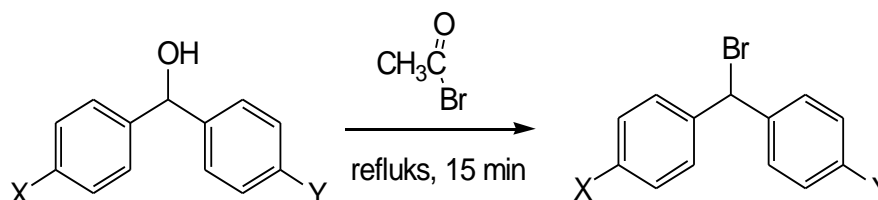
3.2.1.4. 4-metoksibenzhidrol

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

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

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

3.2.2. Priprava supstituiranih benzhidrilnih bromida



Slika 17. Sinteza X, Y-supstituiranih benzhidrilnih bromida

Benzhidrilni bromidi sintetizirani su postupkom opisanim u ref. Nolte i sur., 2012. (Slika 17)

3.2.2.1. 4-fluorbenzhidril-bromid

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

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

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

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

3.2.2.2. 4-metilbenzhidril-bromid

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

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

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

3.2.2.3. 4,4'-dimetilbenzhidril-bromid

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

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

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

3.2.2.4. 4-metoksibenzhidril-bromid

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

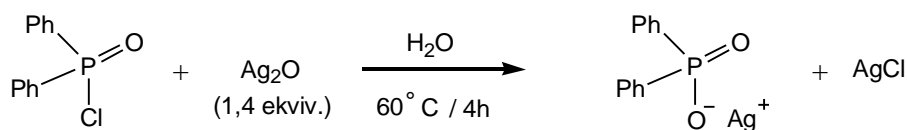
^1H NMR (400 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): δ/ppm = 3,76 (s; 3H; Ar- OCH_3); 6,29 (s; 1H; Ar_2CHBr); 6,84 (d; 2H; J = 8,2 Hz; ArH); 7,25–7,46 (m; 7H, Ar);

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): δ/ppm = 55,4 (Ar- OCH_3); 55,8 (Ar_2CHBr); 113,9; 128,1; 128,4; 128,6; 129,8; 133,4; 141,2; 159,3 (Ar).

3.2.3. **Priprava srebrovog difenil-fosfinata**

Sinteza srebrove soli difenil-fosfinata može se provesti na dva jednako vrijedna načina (Slike 18 i 19). Oba postupka izvedena su modificiranjem prethodno opisanih sinteza odgovarajućih srebrovih soli fosfata (Scanlon i Collin, 1954; Hazel i Collin, 1972.; Posternak, 1949).

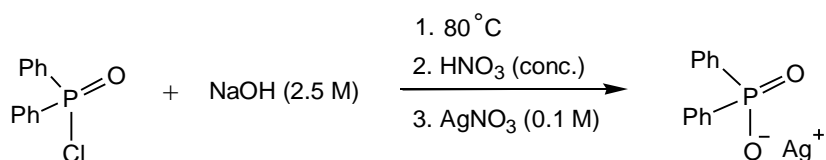
Prvi način:



Slika 18. Sinteza srebrovog difenil-fosfinata iz srebrovog oksida

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

Drugi način:



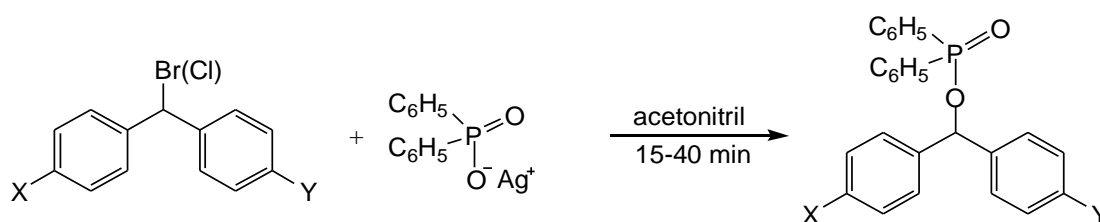
Slika 19. Sinteza srebrovog difenil-fosfinata iz srebrovog nitrata

Reakcija je provedena zagrijavanjem difenil-fosfinilnog klorida (1,50 g; 6,30 mmol) na vodenoj kupelji s 2,5 M NaOH u dvostrukom suvišku (5,10 ml, 12,6 mmol) dok se difenil-fosfinilni klorid ne otopi, nakon čega se provodi neutralizacija s koncentriranom dušičnom kiselinom uz fenolftalein. Toj se otopini dodaje 0,1 M AgNO_3 u dvostrukom suvišku (126,0 ml, 12,6 mmol), grije do vrenja i filtrira nastali talog AgCl . Uparavanjem dijela otopine i hlađenjem matičnice nastaju iglasti bijeli kristalići koji se pročišćavaju prekrizacijom iz vruće vode. Stajanjem na zraku mogu potamniti. Dobiveno je 0,62 g produkta (1,90 mmol, iskorištenje 30,1%).

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

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

3.2.4. Priprava različito supstituiranih difenil-fosfinata



Slika 20. Sinteza X, Y-supstituiranih benzhidrilnih difenilfosfinata

Ovaj postupak odnosi se na dobivanje svih benzhidrilnih difenil-fosfinata sintetiziranih u ovom radu. Difenil-fosfinati pripremljeni su prema djelomično izmijenjenom postupku opisanom za sintezu nesupstituiranog benzhidrilnog difenil-fosfata (Kolovos i Froussios, 1984; Douglas i Williams, 1976) (Slika 20). Srebrov se difenil-fosfinat pomiješa s odgovarajuće supstituiranim benzhidrilnim bromidom u molarnom omjeru 1:1 u bezvodnom acetonitrilu, uz otvoren dotok argona. Ostavi se miješati dok ne nastane bistra otopina iznad zelenkastog taloga (15 do 40 minuta). Supernatant se odvoji, profiltrira kroz filter za šprice (0,2 μm) i otapalo otpari. Svi dobiveni produkti su bijeli kristali, a iskorištenja su iznosila od 84,2 do 90,0 %.

3.2.4.1. 4-fluorbenzhidrilni difenil-fosfinat

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

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

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

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

3.2.4.2. 4-metilbenzhidrilni difenil-fosfinat

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

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

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

3.2.4.3. 4,4'-dimetilbenzhidrilni difenil-fosfinat

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

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

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

3.2.4.4. 4-metoksibenzhidrilni difenil-fosfinat

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

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 3,75$ (s, 3H, Ar- OCH_3); 6,46 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz; $\text{Ar}_2\text{CH-}$); 6,77 (d; 2H; $J = 8,7$ Hz; ArH); 7,19-7,47 (m; 13H; ArH); 7,68-7,75 (m; 4H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 55,2$ (Ar- OCH_3); 78,4 (d, $J = 5,6$ Hz; $\text{Ar}_2\text{CH-}$); 113,7; 127,0; 127,7; 128,2 (d, $J = 13,3$ Hz; Ar); 128,3; 128,8; 131,3; 131,8 (d, $J = 10,3$ Hz; Ar); 131,9 (d, $J = 2,81$ Hz; Ar); 132,5; 140,9 (d, $J = 4,4$ Hz; Ar); 159,3.

3.3 Identifikacija spojeva

Spojevi su otopljeni u deuteriranom kloroformu identificirani nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR) pomoću uređaja *Varian INOVA 400*. Dobiveni su spektri (^1H , ^{13}C i ^{19}F) obrađeni preko programa *MestReNova*.

3.4. Kinetička mjerenja

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

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

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

Budući da se radi o kinetici prvog reda, vrijedi jednačba

$$G = a (1 - e^{-kt}) + b \quad (5)$$

gdje je G vodljivost, t je vrijeme, k je konstanta brzine solvolize, a je ukupna promjena vodljivosti otopine od početka reakcije do kompletne solvolize, a b je vodljivost otopine (otapalo i baza) bez ispitivanog supstrata. Konstante brzine solvolize izračunate su prema jednačbi (5) metodom najmanjih kvadrata. Konačna konstanta za svako pojedinačno mjerenje dobivena je kao srednja vrijednost konstanti tri i četiri poluvremena reakcije.

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

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

4. REZULTATI

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

Prema jednadžbi (1) stavljene su u odnos vrijednosti logaritama konstanti brzine solvolize ($\log k$) i parametri elektrofugalnosti. Iz korelacijskih pravaca za svako pojedino otapalo mogu se odrediti parametri nukleofugalnosti (N_f i s_f), pri čemu s_f predstavlja nagib pravca, a N_f je jednak negativnoj vrijednosti odsječka na apscisi ili kvocijentu odsječka na ordinati i nagiba pravca.

Tablica 3. Izmjerene konstante brzine solvolize na 25 °C

Elektrofug ^a	Otapalo ^b	$k(25\text{ °C})/s^{-1}$ ^c	Baza ^d
4-Me/4'-H	80E20V	0,0000756 0,0000767 0,0000765 0,0000746 0,0000788	TEA 1:5-1:35
	60E40V	0,000219 0,000213 0,000219	TEA 1:3-1:7
4-Me/4'-Me	80E20V	0,001140 0,001120 0,001130	TEA 1:10-1:25
	60E40V	0,002930 0,002920 0,002750 0,002880	TEA 1:3-1:10
4-MeO/4'-H	80E20V	0,015600 0,016300 0,016100	TEA 1:10-1:20
	60E40V	0,035400 0,033000 0,034900	TEA 1:3-1:7

^a supstituenti u *para*-položajima benzhidrilnih supstrata

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

^c izmjerene konstante brzine solvolize na 25 °C

^d TEA = trietilamin, omjer baza:supstrat

Tablica 4. Izmjerene konstante brzine solvolize na povišenim temperaturama, izračunate srednje vrijednosti i standardne devijacije

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

^a supstituent u *para*-položaju benzhidrilnog supstrata

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

^c izmjerene konstante brzine solvolize na određenoj temperaturi

^d srednja vrijednost izmjerenih konstanti brzine solvolize sa standardnim devijacijama

^e TEA = trietilamin, omjer baza:supstrat

Tablica 5. Konstante brzine solvolize benzhidrilnih difenil-fosfinata u 80%-tnom etanolu

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

^a supstituenti u *para*-položajima benzhidrilnih supstrata

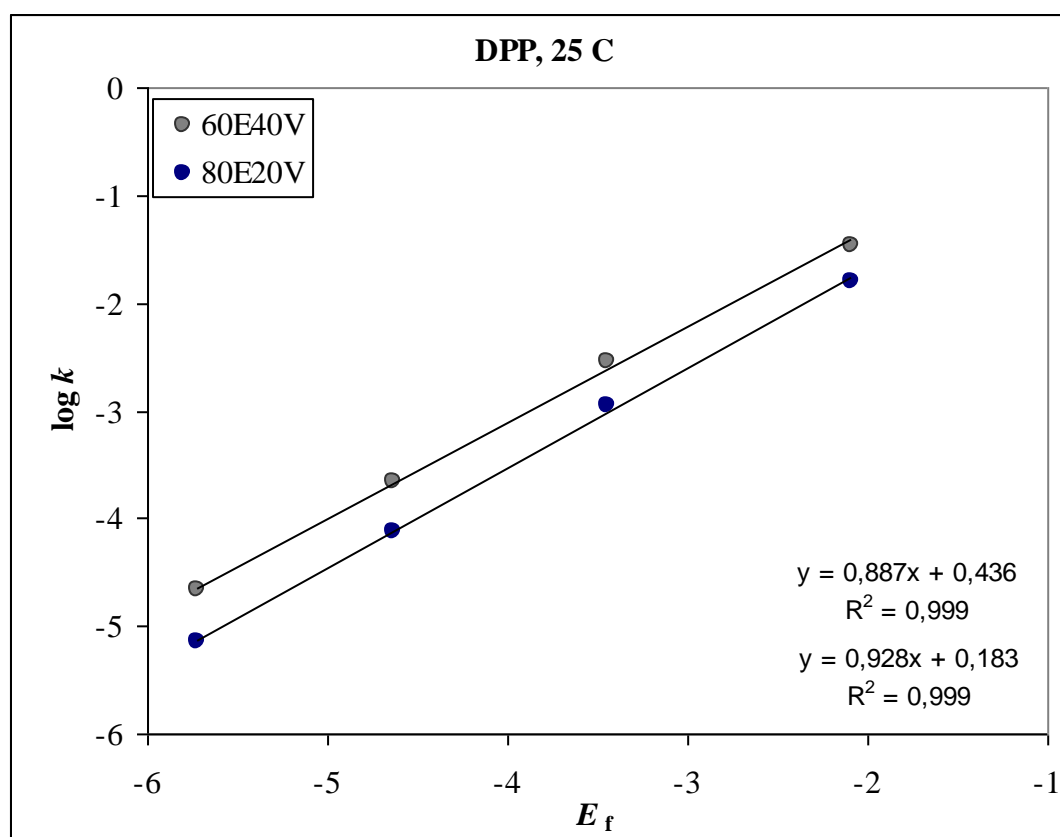
^b vrijednosti parametra elektrofugalnosti preuzeti iz Streidl i sur., 2010b.

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

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

^a supstituenti u *para*-položajima benzhidrilnih supstrata

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



Slika 21. Graf ovisnosti logaritma konstante solvolize ($\log k$) različito supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfinata o parametru elektrofugalnosti (E_f) u 60%-tnom (60E40V) i 80%-tnom (80E20V) etanolu

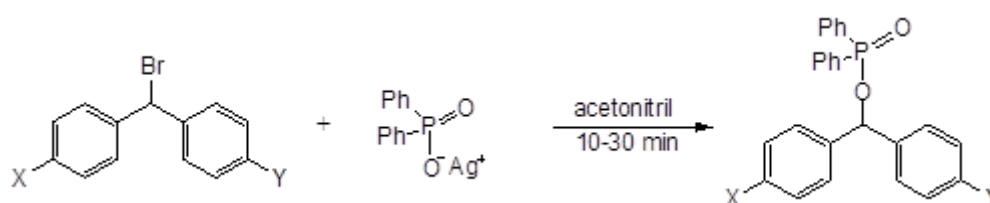
Tablica 7. Dobivene vrijednosti parametara nukleofugalnosti za difenil-fosfinatnu izlaznu skupinu

Otapalo ^a	N_f	s_f
80E20V	0,19	0,93
60E40V	0,49	0,89

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

5. RASPRAVA

Organski fosfinati uobičajeno se dobivaju reakcijom klorida fosfinata i odgovarajućeg alkohola. Reakcija je moguća kod alkohola koji su jednostavni i sterički neometani. Kod različito supstituiranih benzhidrola prisutne su steričke smetnje oko reakcijskog centra, zbog prisutnih dviju fenilnih skupina, tako da do reakcije s difenil-fosfinil-kloridom ne dolazi. Stoga smo sintetizirali benzhidrilne difenil-fosfinatne analogno sintezi benzhidrilnih difenil-fosfata reakcijom između odgovarajućeg benzhidril-bromida i srebrove soli difenil-fosfinata (Slika 22). Srebrova sol difenil-fosfinata sintetizirana je na dva različita načina, prema prethodno opisanoj proceduri za dobivanje srebrovog dietil-fosfata koji se može prirediti iz dietil-fosfatnog klorida i srebrovog oksida (Hazel i Collin, 1972), te prema proceduri opisanoj za sintezu srebrovog difenil-fosfata iz srebrovog nitrata i difenil-fosfatnog klorida (Posternak, 1949).



Slika 22. Reakcijska shema sinteze X,Y-supstituiranih benzhidrilnih difenil-fosfinata

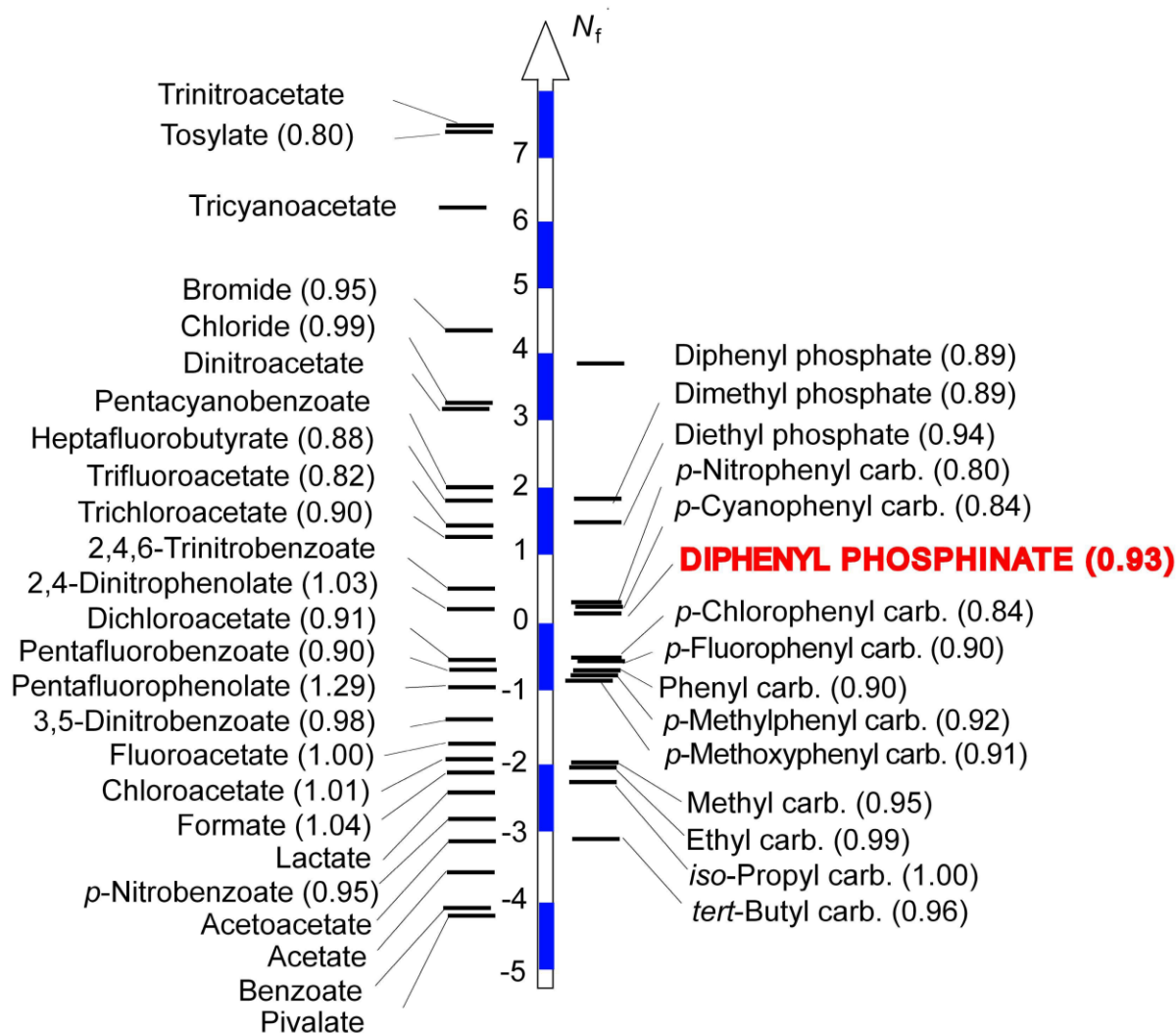
Sintetizirani su sljedeći benzhidrilni difenil-fosfinati: 4-fluorbenzhidrilni DPP, 4-metilbenzhidrilni DPP, 4,4'-dimetilbenzhidrilni DPP i 4-metoksibenzenzhidrilni DPP, te su im konduktometrijski izmjerene konstante brzine solvolize u 60%-tnom i 80%-tnom etanolu. Solvoliza se odvija S_N1 mehanizmom što znači da dolazi do heterolitičkog cijepanja veze između središnjeg C atoma benzhidrila i kisika difenil-fosfinatne izlazne skupine, odnosno nastaju benzhidrilni karbokation i difenil-fosfinatni anion. Difenil-fosfinatni anion brzo reagira s protonima stvarajući difenil-fosfinatnu kiselinu. Budući da se konstanta brzine solvolize mjeri konduktometrijski, za točno mjerenje dodana je baza trietilamin kako bi se difenil-fosfinatna kiselina u potpunosti ionizirala. Iz dobivenih vrijednosti konstanti brzine solvolize može se uočiti da je najreaktivniji spoj (od korištenih u eksperimentu) i u jednom i u drugom otapalu 4-metoksibenzenzhidrilni difenil-fosfinat. Razlog tomu je različita stabilnost benzhidrilnih karbokationa ovisno o njihovim supstituentima. Karbokation će biti stabilniji ako je u *para*-položaju supstituiran rezonantnim i induktivnim elektron donorom jer će u tom slučaju biti jače izražena delokalizacija pozitivnog naboja. U skladu s tim, 4-metoksibenzenzhidrilni elektrofug je najstabilniji od korištenih. 4,4'-dimetilbenzhidrilni je manje

stabilan, iako ima dvije donorske skupine, jer je metilna skupina znatno slabiji elektron donor od metoksi skupine. Zatim slijedi 4-metilbenzohidril, a najmanje stabilan elektrofug je 4-fluorbenzohidril jer fluor pokazuje suprotne elektronske utjecaje, odnosno induktivni je elektron akceptor i rezonantni elektron donor.

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

Usporedba dobivenih N_f vrijednosti difenil-fosfinata i postojećih N_f vrijednosti drugih izlaznih skupina ukazuje da je difenil-fosfinat kao izlazna skupina umjereno reaktivan te se

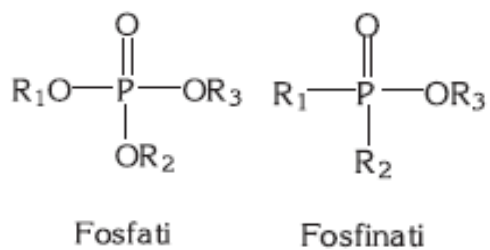
smjestio na sredinu ljestvice nukleofugalnosti (Slika 23). U 80%-tnom etanolu je manje reaktivan nukleofug od, primjerice, bromida za četiri reda veličine, dok je za tri reda veličine reaktivniji od *tert*-butil-karbonata. N_f vrijednost *p*-cijanofenil-karbonata u 80%-tnom etanolu iznosi 0,24, što je za 0,05 više od dobivene N_f vrijednosti za difenil-fosfinat - zapravo su reaktivnosti za navedene izlazne skupine gotovo jednake. Međutim, u 60%-tnom etanolu se vrijednosti N_f za DPP i *p*-cijanofenil-karbonat značajnije razlikuju (N_f (DPP) = 0,49, N_f (*p*-cijanofenil-karbonat) = 0,82). To se može objasniti različitim stabilizacijama izlaznih skupina.



Slika 23. Ljestvica nukleofugalnosti za 80%-tni etanol

N_f vrijednost difenil-fosfinata ($N_f = 0,19$) je u odnosu na N_f vrijednost difenil-fosfata ($N_f = 3,82$) u 80%-tnom etanolu manja za više od tri reda veličine, što se moglo i očekivati s obzirom da difenil-fosfat ima dva dodatna kisikova atoma preko kojih su povezane fenilne

skupine na fosfor (Slika 24) pa na stabilizaciju difenil-fosfatnog iona uz rezonancijski efekt vjerojatno utječe i negativna hiperkonjugacija. Sličan je efekt primijećen i kod karbonata.



Slika 24. Opće strukture fosfata i fosfinata (preuzeto iz Bosak, 2006.)

6. ZAKLJUČAK

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

Konduktometrijski su im izmjerene konstante brzine solvolize u 60%-tnom i 80%-tnom etanolu. Dobivene konstante brzine solvolize korelirane su s E_f vrijednostima korištenih elektrofuga te s obzirom da koeficijent determinacije za oba pravca iznosi $R^2 = 0,999$, korelacija $\log k/E_f$ je zadovoljavajuća te su rezultati dovoljno precizni.

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

Rezultati eksperimenta pokazuju kako se mijenja brzina reakcije i N_f vrijednost s obzirom na polarnost otapala. Povećanjem polarnosti otapala povećava se brzina reakcije solvolize pa tako i N_f vrijednost, dok se s_f vrijednost neznatno promijenila.

Usporedbom N_f parametra difenil-fosfinata i difenil-fosfata možemo zaključiti da je difenil-fosfat reaktivniji od difeni-fosfinata, kao što smo i predvidjeli na početku eksperimentalnog rada, no sada smo utvrdili da je razlika u reaktivnosti između njih veća od tri reda veličine (N_f difenil-fosfata = 3,82 u 80%-tnom etanolu i 4,38 u 60%-tnom etanolu). Razlog vjerojatno leži u stabilizaciji difenil-fosfatnog aniona negativnom hiperkonjugacijom koje kod difenil-fosfinata nema, no to je predmet daljnjih istraživanja.

7. ZAHVALA

Zahvaljujemo profesorici Olgi Kronja na motivaciji za znanstveno istraživanje baš na Zavodu za organsku kemiju.

Posebno zahvaljujemo našoj mentorici, Mireli Matić, na trudu, požrtvovnosti, strpljenju i uloženom vremenu. Također hvala na svim korisnim savjetima i prenesenom znanju te na vrlo ugodnoj radnoj atmosferi. Izrada ovog rada predstavljala nam je veliko zadovoljstvo i izrazito smo zahvalne na pruženoj prilici!

8. POPIS LITERATURE

- Aakeröy, C. B., Desper, J., Urbina, J. F. (2005). Supramolecular reagents: Versatile tools for non-covalent synthesis, *Chemical Communications*, 2820-2822
- Anslyn, E. V., Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Edwards Brothers, Inc., SAD, 2006.
- Bosak, A. (2006). Organofosforni spojevi: klasifikacija i reakcije s enzimima. *Arhiv Hig Rada Toksikol*, 57, 445-457
- Bourne, N., Chrystiuk, E., Davis, A. M., Williams, A. (1988). A Single Transition State in the Reaction of Aryl Diphenylphosphinate Esters with Phenolate Ions in Aqueous Solution. *Journal of the American Chemical Society*, 110 (6), 1890-1895
- Chang, R. *Physical Chemistry for the Biosciences*, University Science Books, SAD, 2005
- Clayden J., Greeves N., Warren S. G. *Organic chemistry*. Oxford University Press, Oxford, 2012
- Dastan, T., Kocyigit, U. M., Durna Dastan, S., Canturk Kilickaya, P., Taslimi, P., Cevik, O., Koparir, M., Orek, C., Gulçin, İ., Cetin, A. (2017). Investigation of acetylcholinesterase and mammalian DNA topoisomerases, carbonic anhydrase inhibition profiles, and cytotoxic activity of novel bis(α -aminoalkyl)phosphinic acid derivatives against human breast cancer. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 31 (11)
- Denegri, B., Kronja, O. (2007). Nucleofugality of Phenyl and Methyl Carbonates. *The Journal of Organic Chemistry*, 72, 8427-8433
- Denegri, B., Kronja, O. (2009a). Effect of the leaving group solvation on solvolytic behavior of benzhydryl derivatives. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 22, 495-503
- Denegri, B., Kronja, O. (2009b). Solvolytic Reactivity of Heptafluorobutyrate and Trifluoroacetate. *The Journal of Organic Chemistry*, 74, 5927-5933
- Denegri, B., Matić, M., Kronja, O. (2014). A DFT-based model for calculating solvolytic reactivity. The nucleofugality of aliphatic carboxylates in terms of Nf parameters. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 12, 5698-5709

- Denegri, B., Matić, M., Kronja, O. (2016). The Role of Negative Hyperconjugation in Decomposition of Bicarbonate and Organic Carbonate Anions. *ChemistrySelect*, 1, 5250 – 5259
- Denegri, B., Matić, M., Kronja, O. (2017). Impact of Electronic Effects on the Nucleofugality of Leaving Groups. *Synthesis*, 49, 3422-3432
- Denegri, B., Ofial, A. R., Jurić, S., Streiter, A., Kronja, O., Mayr, H. (2006a). How Fast Do R-X Bonds Ionize? A Semiquantitative Approach. *Chemistry – A European Journal*, 12 (6), 1657-1666
- Denegri, B., Streiter, A., Jurić, S., Ofial, A. R., Kronja, O., Mayr, H. (2006b). Kinetics of the Solvolyses of Benzhydryl Derivatives: Basis for the Construction of a Comprehensive Nucleofugality Scale. *Chemistry – A European Journal*, 12, (6), 1648-1656
- Dippy, J. F. J., Hughes, S. R. C., Rozanski, A. (1959). The dissociation constants of some symmetrically disubstituted succinic acids, *Journal of the Chemical Society*, 2492.
- Douglas, K. T., Williams, A. (1976). Nucleophilic versus General Base Catalysis in Phosphoryl Group Transfer: Application to α -Chymotrypsin Action. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 515-521
- Hazel, J. P., Collin, R. L. (1972). The Crystal Structure of Silver Diethyl Phosphate, $\text{AgPO}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$. *Acta Crystallographica*, B28, 2951-2957
- Joly, J. M., Brown, T. M. (1986). Metabolism of Aspirin and Procaine in Mice Pretreated with O-4-Nitrophenyl Methyl(phenyl)phosphinate or O-4-Nitrophenyl Diphenylphosphinate, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 84, 523-532
- Kolovos, M., Froussios, C. (1984). O-Diphenylmethylation of Alcohols and Carboxylic Acids Using Diphenylmethyl Diphenyl Phosphate as Alkylating Agent. *Tetrahedron Letters*, 25 (35), 3909-3912
- Leonard, M. S., Joullié, M. M. *Pentafluorophenyl diphenylphosphinate (FDPP)*. U: Leo A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 1, John Wiley & Sons, Ltd, Vol. 8, 2002

- Matić, M., Bebek, N., Denegri, B., Kronja, O. (2016). Nucleofugality of Pentafluorophenolate in Various Solvents: Solvolytic Behavior of Phenolates. *Croatica Chemica Acta*, 89 (3), 355–362
- Matić, M., Denegri, B., Kronja, O. (2010). Solvolytic Reactivity of 2,4-Dinitrophenolates. *European Journal of Organic Chemistry*, 31, 6019–6024
- Matić, M., Denegri, B., Kronja, O. (2012a). Method for Estimating SN1 Rate Constants: Solvolytic Reactivity of Benzoates. *The Journal of Organic Chemistry*, 77, 8986–8998
- Matić, M., Denegri, B., Kronja, O. (2014). Solvolytic Behavior of Aliphatic Carboxylates. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014 (7), 1477–1486
- Matić, M., Jurić, S., Denegri, B., Kronja, O. (2012b). Effect of the Leaving Group and Solvent Combination on the LFER Reaction Constants. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 2012-2024
- Matić, M., Katić, M., Denegri, B., Kronja, O. (2017). Solvolytic Behavior of Aryl and Alkyl Carbonates. Impact of the Intrinsic Barrier on Relative Reactivities of Leaving Groups. *The Journal of Organic Chemistry*, 82, 7820–7831
- Mayr, H., Patz, M. (1994). Scales of Nucleophilicity and Electrophilicity: A System for Ordering Polar Organic and Organometallic Reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 33, 938-957
- Montchamp, J. (2014). Phosphinate Chemistry in the 21st Century: A Viable Alternative to the Use of Phosphorus Trichloride in Organophosphorus Synthesis. *Accounts of Chemical Research*, 47 (1), 77–87
- Nolte, C., Ammer, J., Mayr, H. (2012). Nucleofugality and Nucleophilicity of Fluoride in Protic Solvents. *The Journal of Organic Chemistry*, 77, 3325–3335
- Noyce, D. S., Virgilio, J. A. (1972). The Synthesis and Solvolysis of 1-Phenylethyl Disubstituted Phosphinates. *The Journal of Organic Chemistry*, 37(17), 2643-2647
- Pine, S. H. *Organska kemija*. 3. izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 1994
- Posternak, T. (1949). Synthesis of α - and β -glucose-1,6-diphosphate. *The Journal of Biological Chemistry*, 118, 1269-1278

- Scanlon, J., Collin, R. L. (1954). Crystallographic Data on Some Diester Phosphate Compounds. *Acta Crystallographica*, 7, 781
- Smith, B. M., March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6th edition, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, 2007
- Streidl, N., Denegri, B., Kronja, O., Mayr, H. (2010). A Practical Guide for Estimating Rates of Heterolysis Reactions. *Accounts of chemical research*, 43 (12), 1537-1549
- Svara, Y., Weferling, N., Hofmann, T. (2006). Phosphorous Compounds, Organic. *Ullman's Encyclopedia of industrial chemistry*, Vol. 27
- Štrancar, K., Boniface, A., Blanot, D., Gobec, S. (2007). Phosphinate inhibitors of UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-glutamate: L-lysine ligase (MurE). *Archiv der Pharmazie*. 340 (3),127-34
- Wade, L.G., ml. *Organska kemija*, 7. izdanje (englesko), 1. izdanje (hrvatsko), Školska knjiga, Zagreb, 2017
- Wellens, S., Thijs, B., Möller, C., Binnemans, K. (2013). Separation of cobalt and nickel by solvent extraction with two mutually immiscible ionic liquids. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Issue 24.
- Yudelevich, V. I., Sokolov, L. B., Ionin, B. I. (1980). Phosphinates ("Hypophosphites") and Their Reactivity. *Russian Chemical Reviews*, 49 (1), 92-117
- <https://www.clariant.com/en/Corporate/Case-Studies/Flame-Retardants/Clariants-phosphinate-flame-retardant-receives-excellent-GreenScreen-Benchmark-3-rating>

9. SAŽETAK

Spojevi 4-fluorbenzohidril-difenil-fosfinat, 4-metilbenzohidril-difenil-fosfinat, 4,4'-dimetilbenzohidril-difenil-fosfinat i 4-metoksibenzoil-difenil-fosfinat sintetizirani su reakcijom odgovarajućeg benzohidrilnog bromida sa srebrovom soli difenil-fosfinata u acetonitrilu uz vrlo visoko iskorištenje (iznad 90%). Podvrgnuti su solvolizi u 80- i 60%-tnom etanolu, pri čemu su im konduktometrijskom metodom određene konstante brzine solvolize, u svrhu određivanja nukleofugalnosti difenil-fosfinatne izlazne skupine. Uvrštavanjem izmjerenih vrijednosti logaritama konstanti brzine solvolize, $\log k$, i poznatih parametara elektrofugalnosti supstituiranih benzohidrih, E_f , u jednačbu $\log k_{25\text{ }^\circ\text{C}} = s_f (N_f + E_f)$ dobiveni su pravci ovisnosti $\log k$ o E_f visokog stupnja korelacije ($R^2 = 0,999$) za oba otapala te su određene vrijednosti N_f i s_f . U 80%-tnom etanolu N_f iznosi 0,19, a s_f je 0,93, dok je u 60%-tnom etanolu $N_f = 0,49$ i $s_f = 0,89$. Sukladno očekivanjima, N_f parametar je veći u otapalu s većim udjelom vode (60%-tni etanol). Dakle, u polarnijem otapalu difenil-fosfinat je bolja izlazna skupina. U usporedbi sa strukturno sličnim difenil-fosfatom u 80%-tnom etanolu ($N_f/s_f = 3,82/0,89$) difenil-fosfinat je osjetno lošija izlazna skupina (slabije stabilizirani nukleofug). Dobiveni rezultati svrstavaju ga među umjereno jake nukleofuge na ljestvici nukleofugalnosti koja se proteže od acetata kao najmanje reaktivne izlazne skupine ($N_f/s_f = -4,73/1,18$) do tosilata kao najreaktivnije ($N_f/s_f = 7,45/0,80$).

Ključne riječi: difenil-fosfinat, benzohidrilni supstrat, nukleofugalnost, reaktivnost, solvoliza

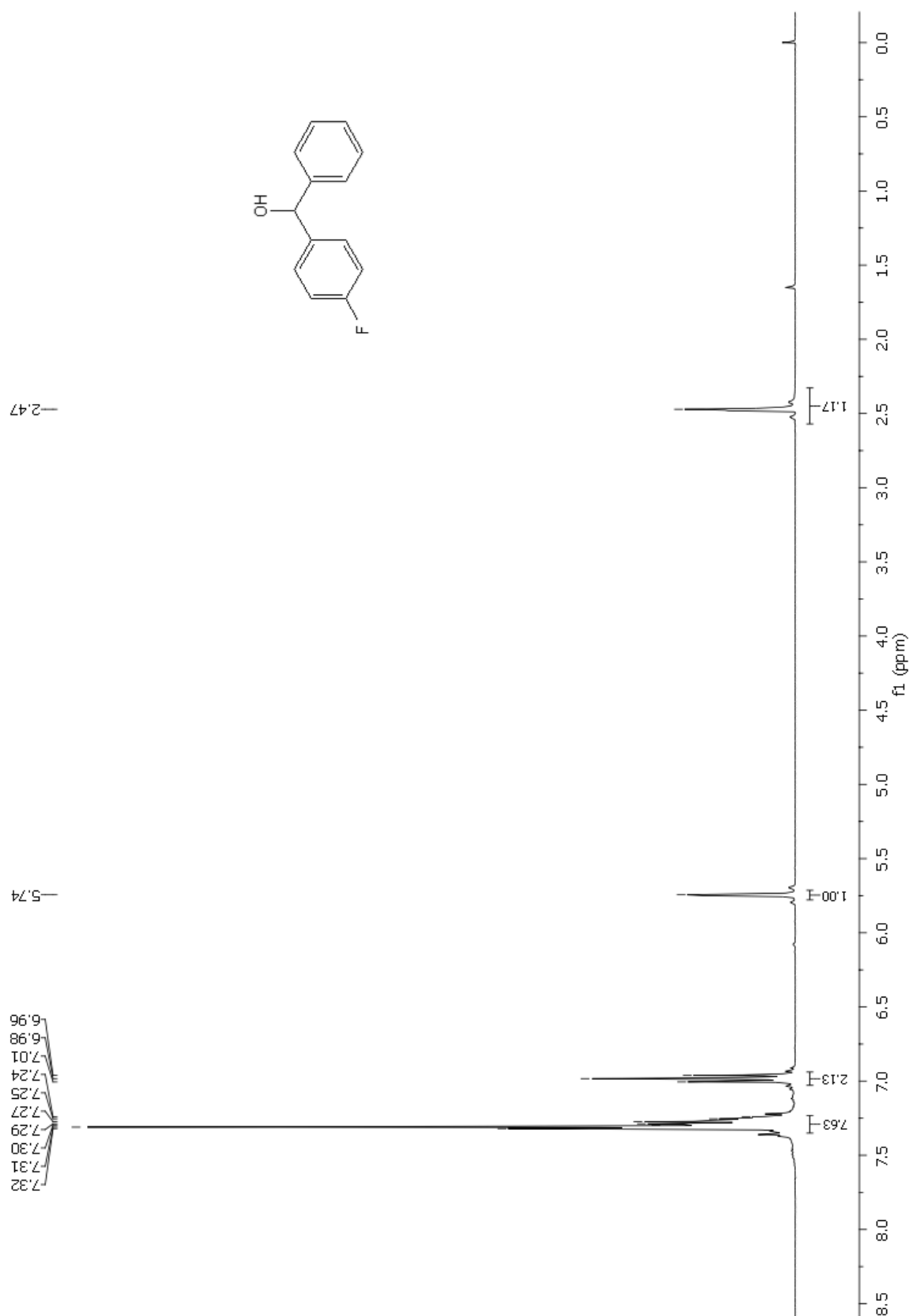
10. SUMMARY

The following compounds were synthesized: 4-fluorobenzhydryl diphenylphosphinate, 4-methylbenzhydryl diphenylphosphinate, 4,4'-dimethylbenzhydryl diphenylphosphinate, 4-methoxybenzhydryl diphenylphosphinate from the corresponding benzhydryl bromide and silver diphenylphosphinate in acetonitrile giving very high yields (above 90%). They were subjected to solvolysis in 80- and 60% aqueous ethanol in order to conductometrically measure their solvolysis constants in the purpose of determining the nucleofugality of the diphenylphosphinate leaving group. Inserting the measured values of the logarithms of the rate constants of solvolysis, $\log k$, and the previously established electrofugality parameters for the substituted benzhydriyls, E_f , into the equation $\log k_{25\text{ }^\circ\text{C}} = s_f (N_f + E_f)$, plots of $\log k$ vs E_f , showing high degrees of linear correlation ($R^2 = 0,999$), were constructed for both solvents, from which the values of the nucleofuge-specific parameters were obtained as follows: in 80% ethanol N_f equals 0.19 and s_f is 0.93, while in 60% ethanol $N_f = 0.49$ and $s_f = 0.89$. As expected, the N_f parameter is greater in the solvent with a higher amount of water (60% ethanol). That is, diphenylphosphinate is a better leaving group in a more polar solvent. In comparison to structurally similar diphenylphosphate in 80% ethanol ($N_f/s_f = 3,82/0,89$), diphenylphosphinate is a considerably weaker leaving group (a less stabilized nucleofuge). The results acquired here place diphenylphosphinate in the group of intermediately strong nucleofuges on the nucleofugality scale that ranges from acetate as the least reactive leaving group ($N_f/s_f = -4.73/1.18$) to tosylate as the most reactive one ($N_f/s_f = 7.45/0.80$).

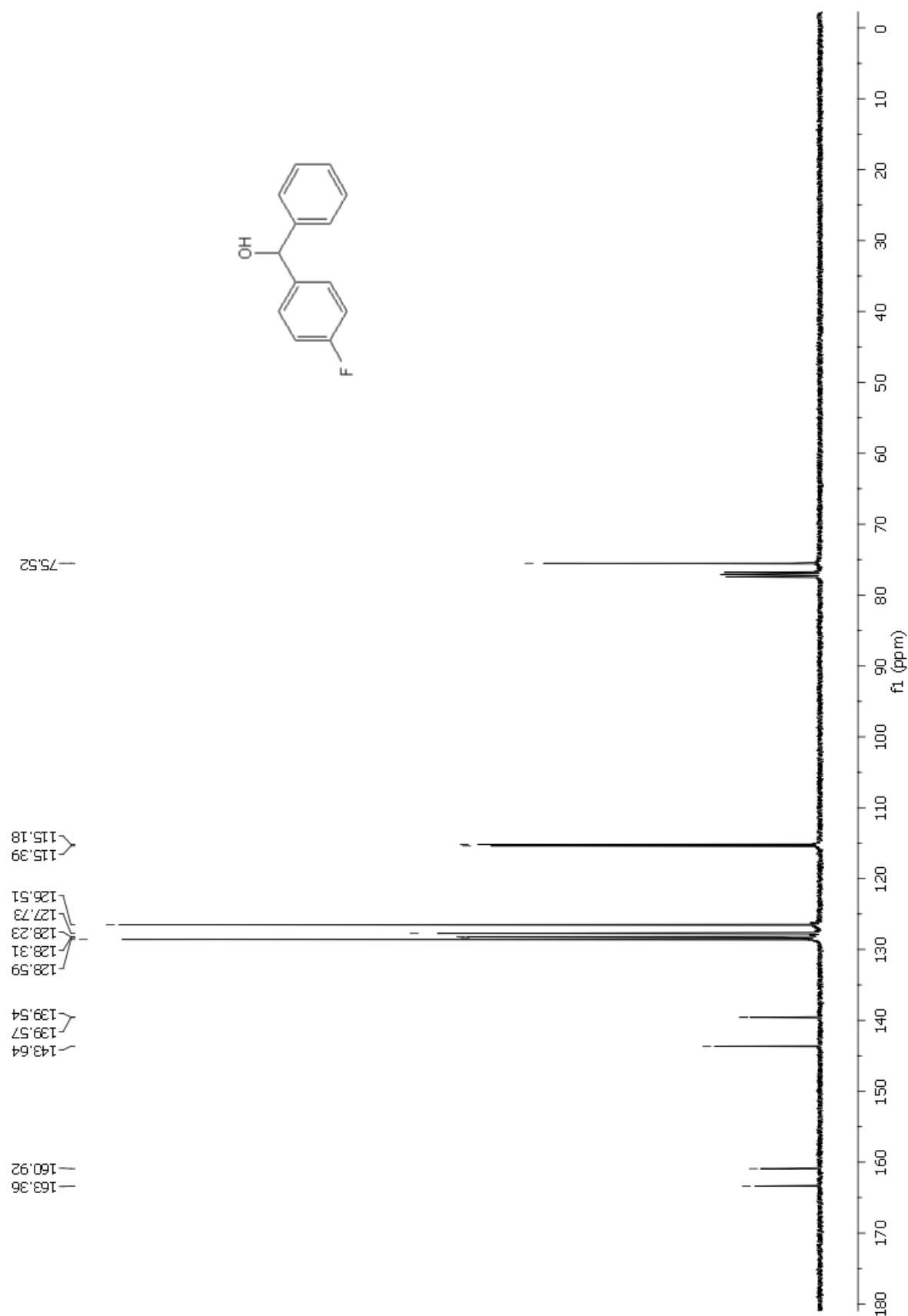
Keywords: diphenylphosphinate, benzhydrylium substrates, nucleofugality, reactivity, solvolysis

11. PRILOZI

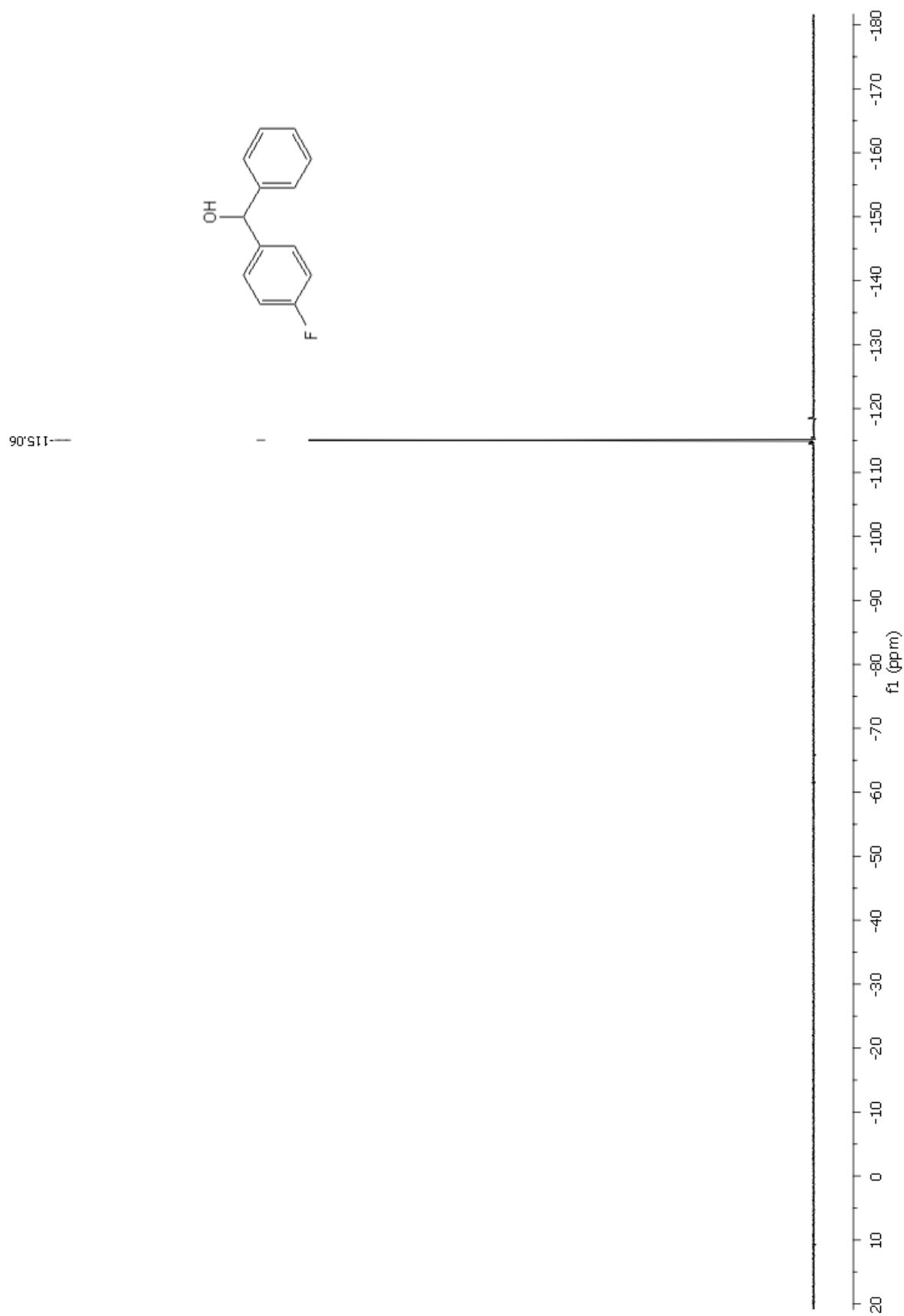
11.1. ^1H NMR spektar 4-fluorbenzhidrola



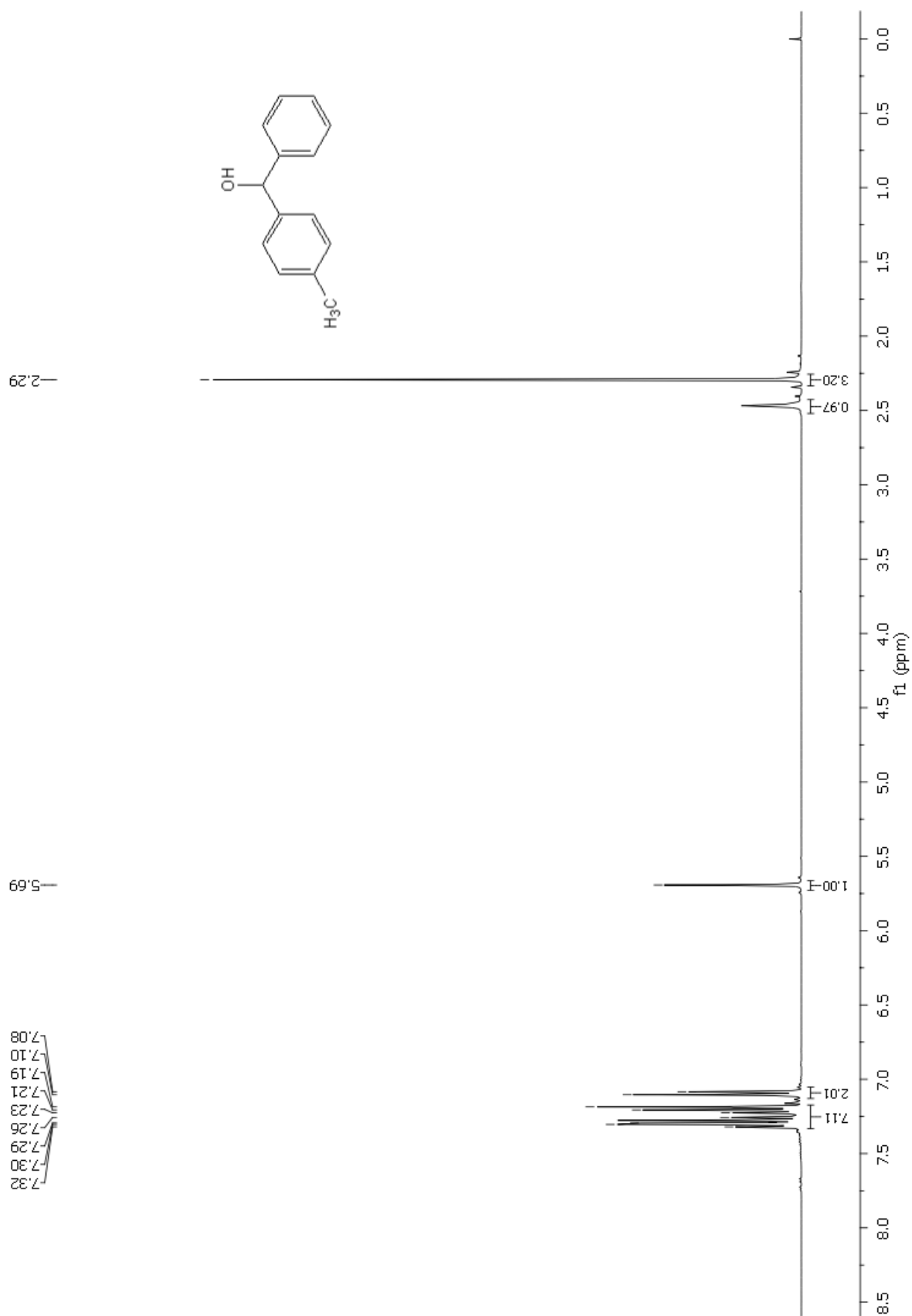
11.2. ^{13}C NMR 4-flourbenzhydrola



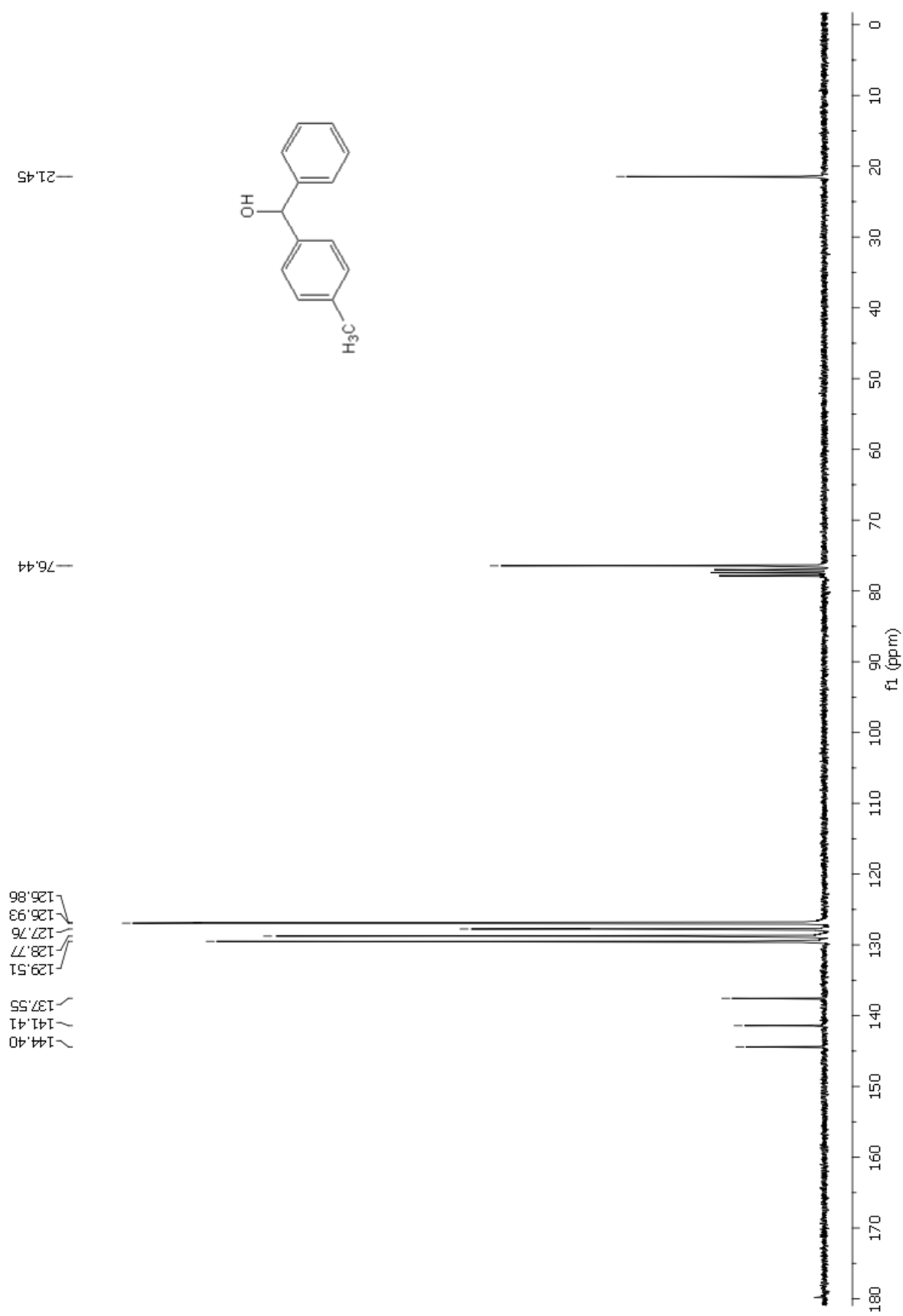
11.3. ^{19}F NMR 4-fluorbenzhidrola



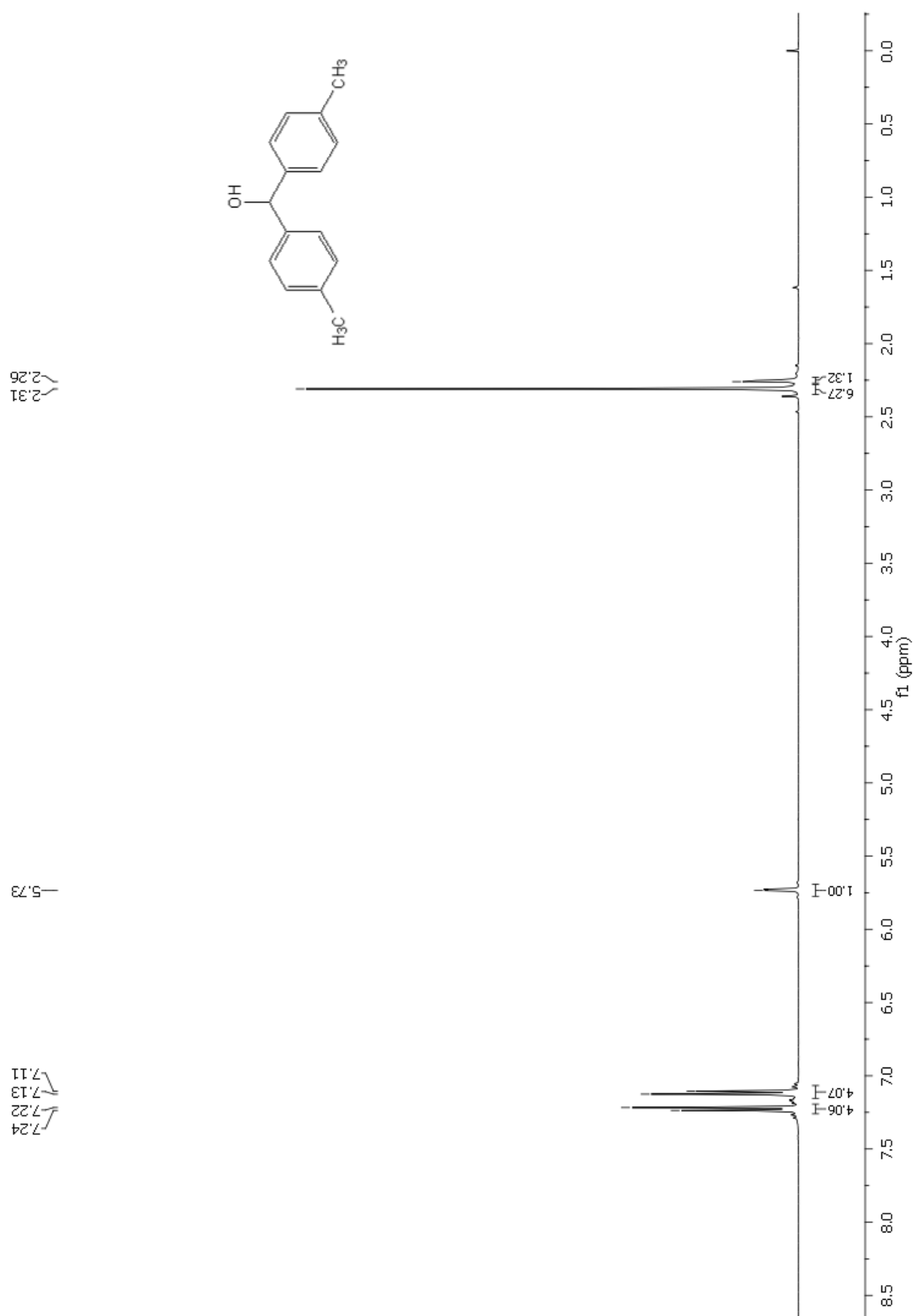
11.4. ^1H NMR 4-metilbenzhidrola



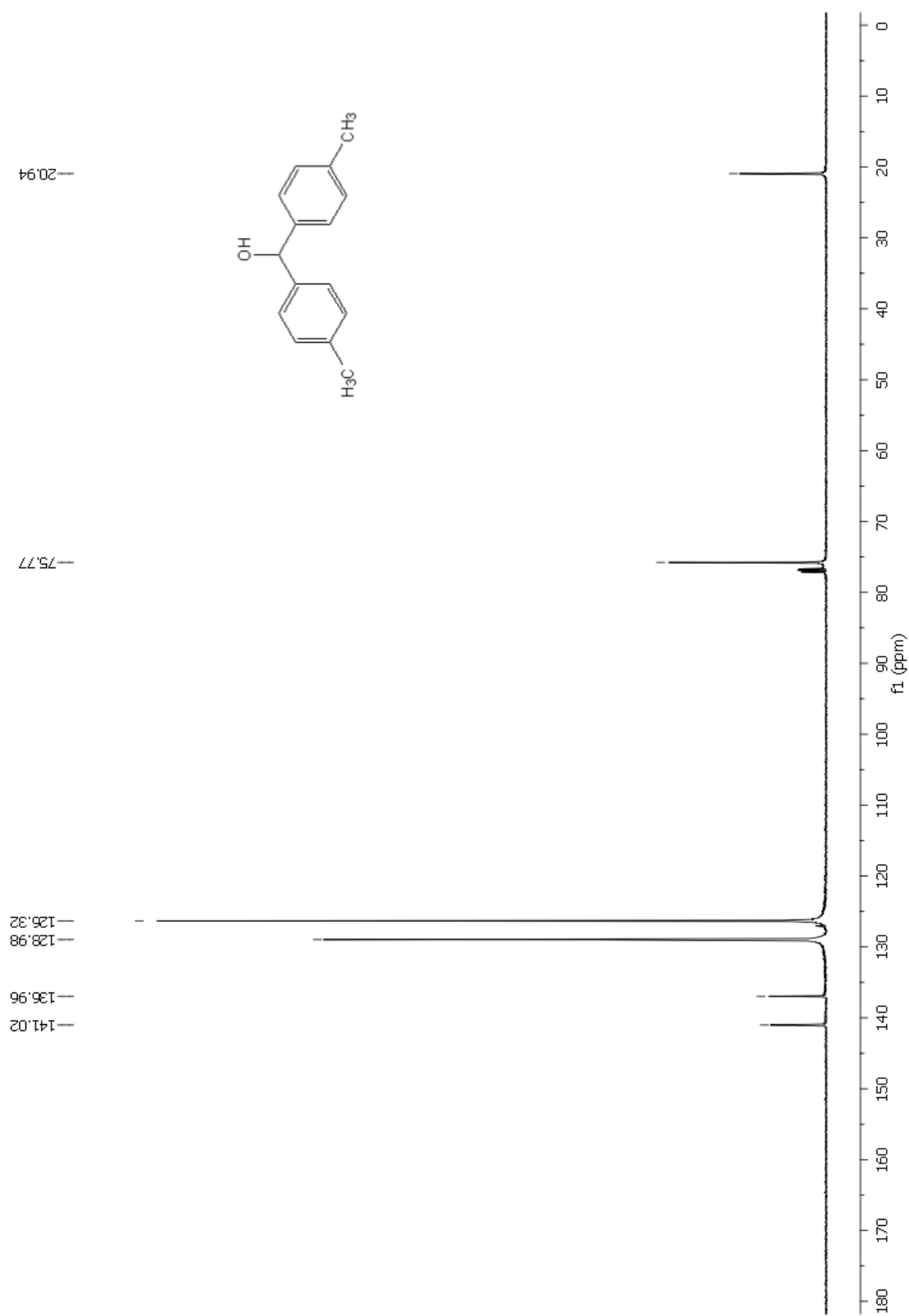
11.5. ^{13}C NMR 4-metilbenzhidrola



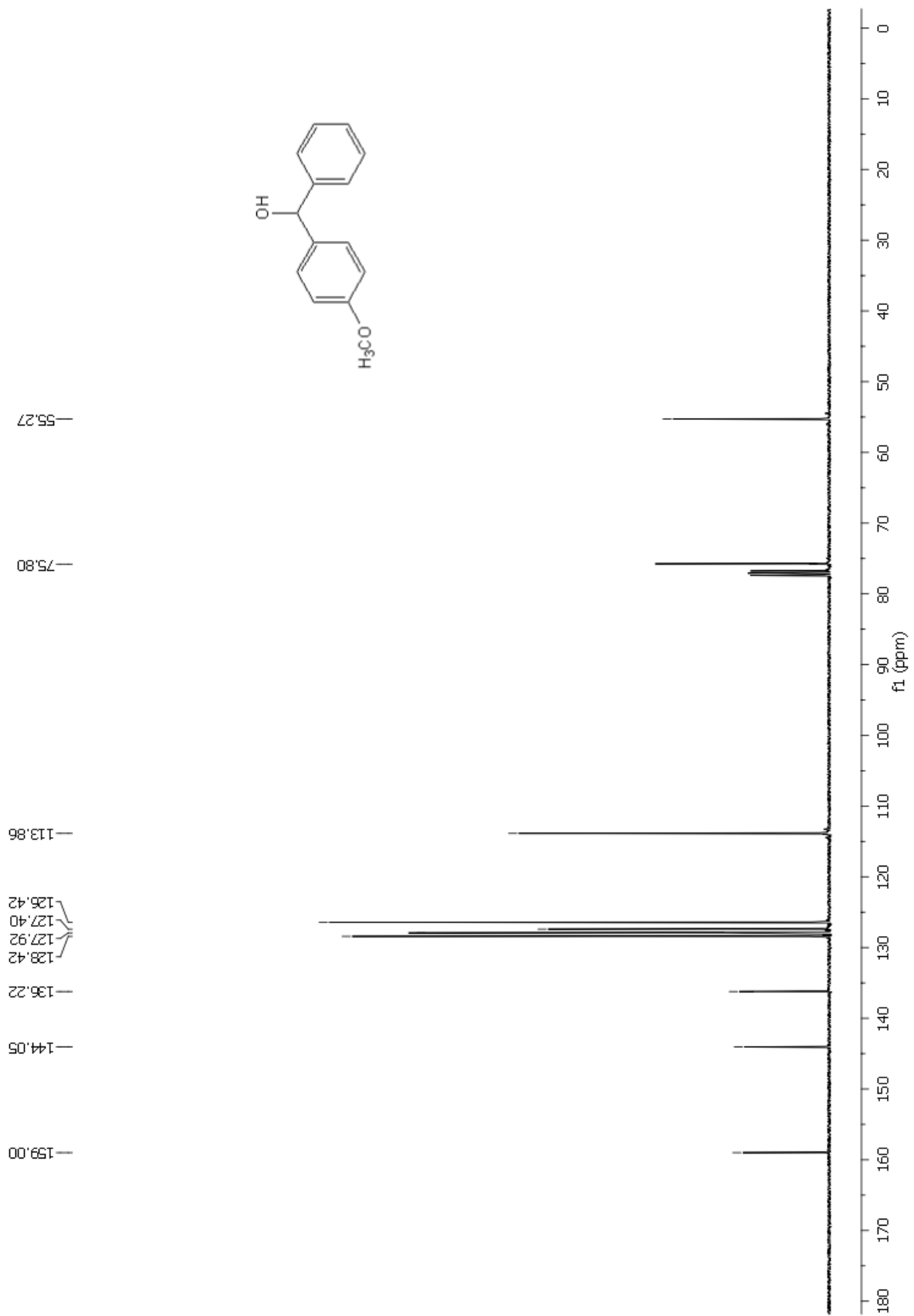
11.6. ^1H NMR 4,4'-dimetilbenzhidrola



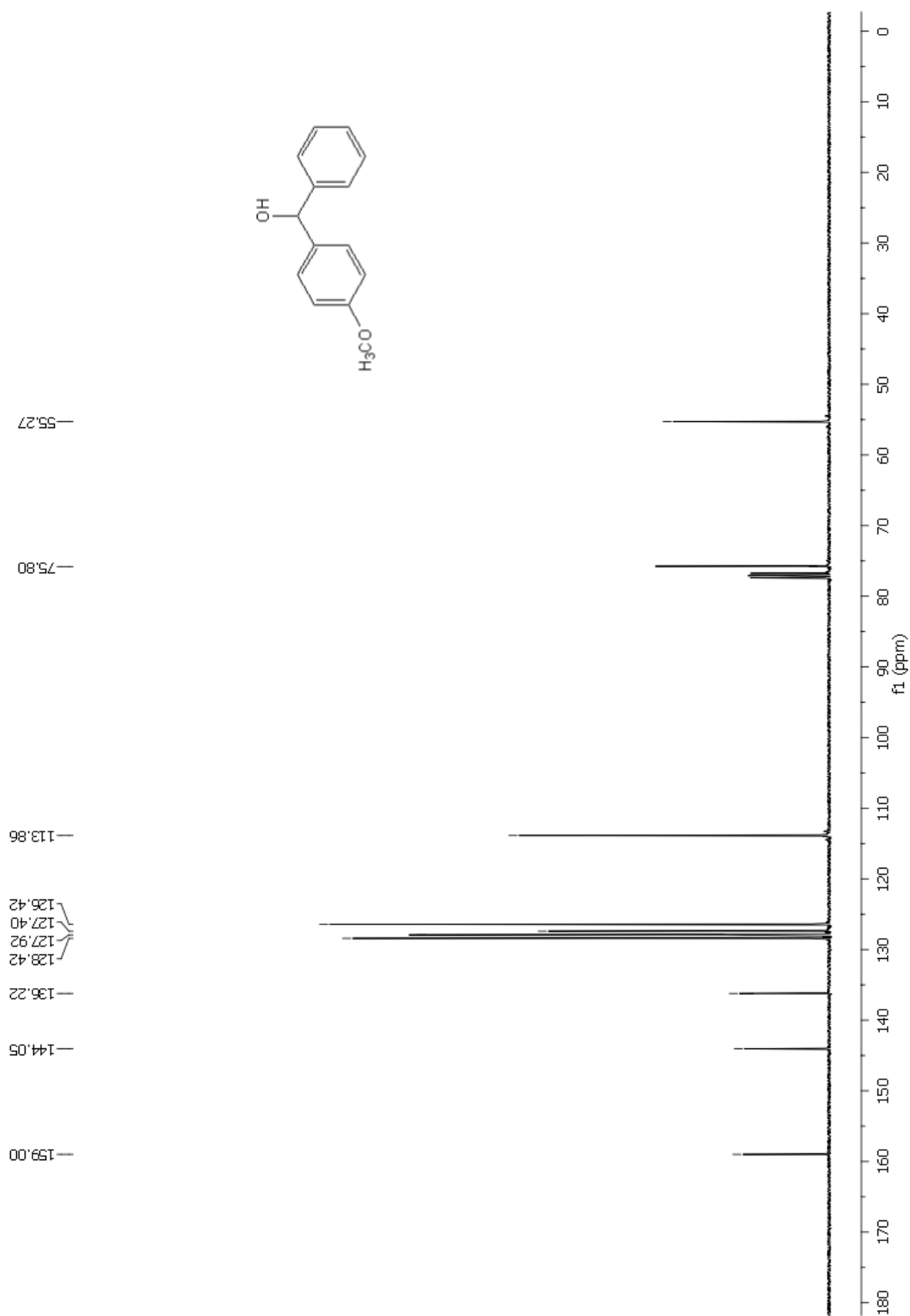
11.7. ^{13}C NMR 4,4'-dimetilbenzhidrola



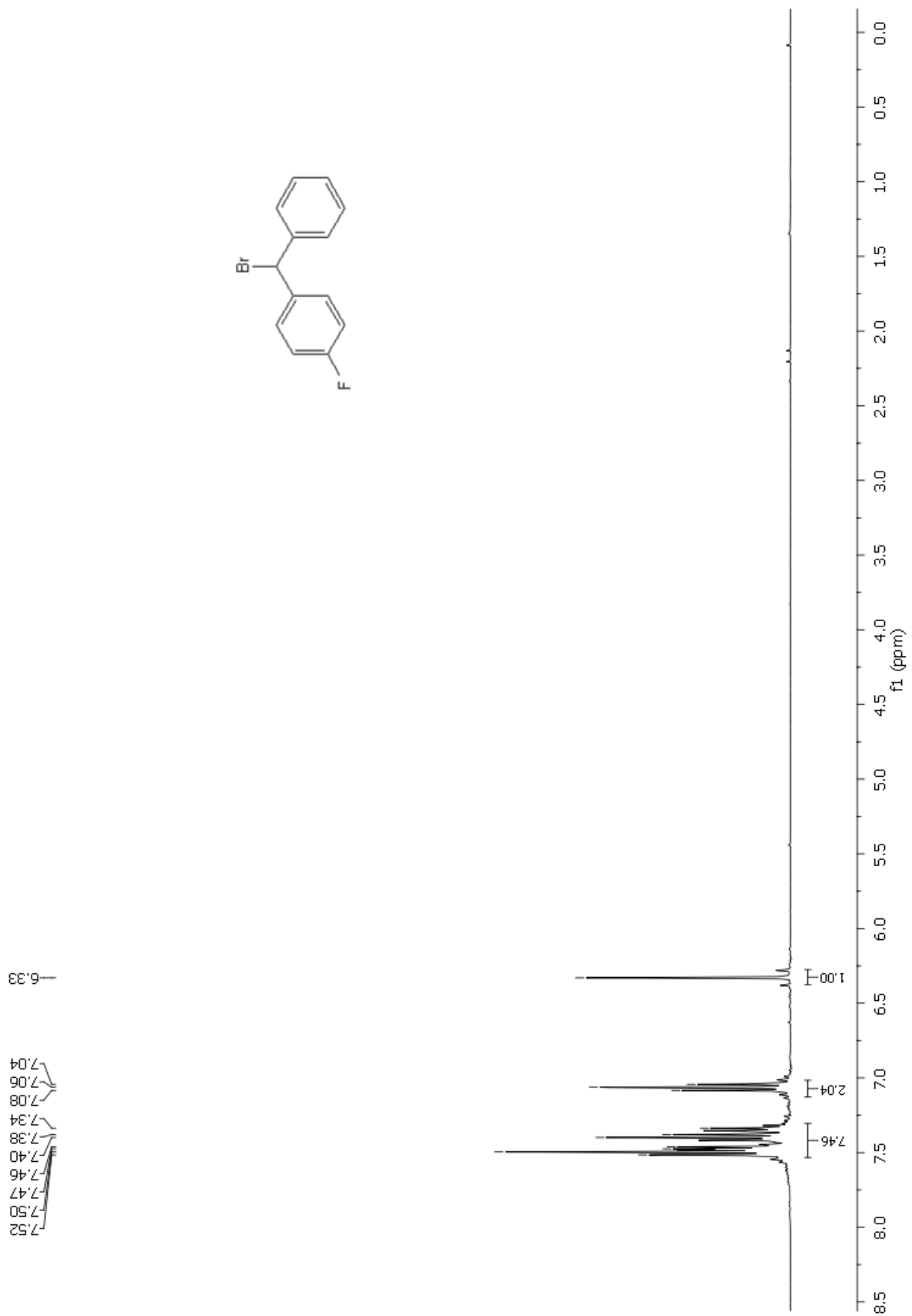
11.9. ^1H NMR 4-metoksibenzhidrola



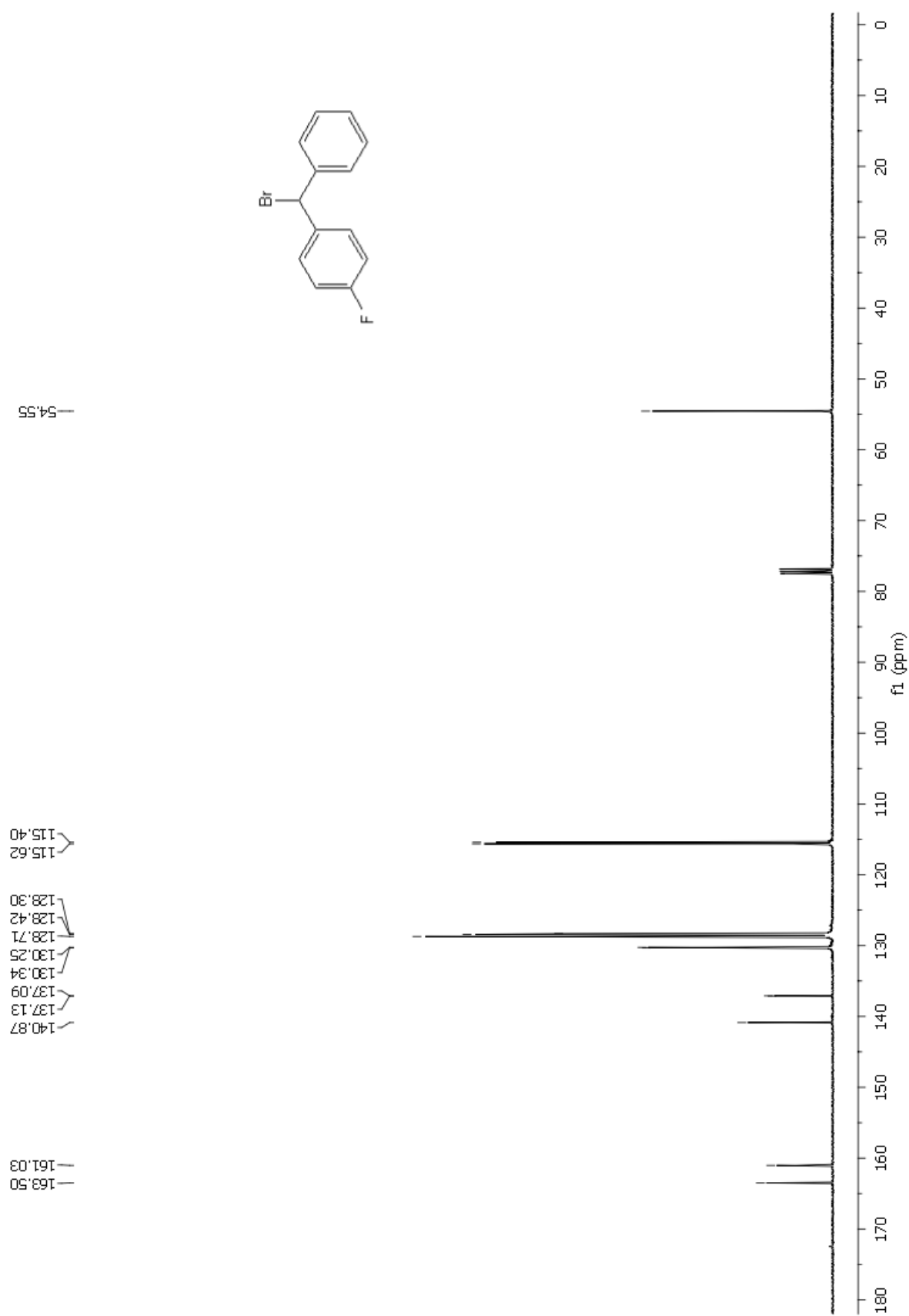
11.9. ^{13}C NMR 4-metoksibenzhidrola



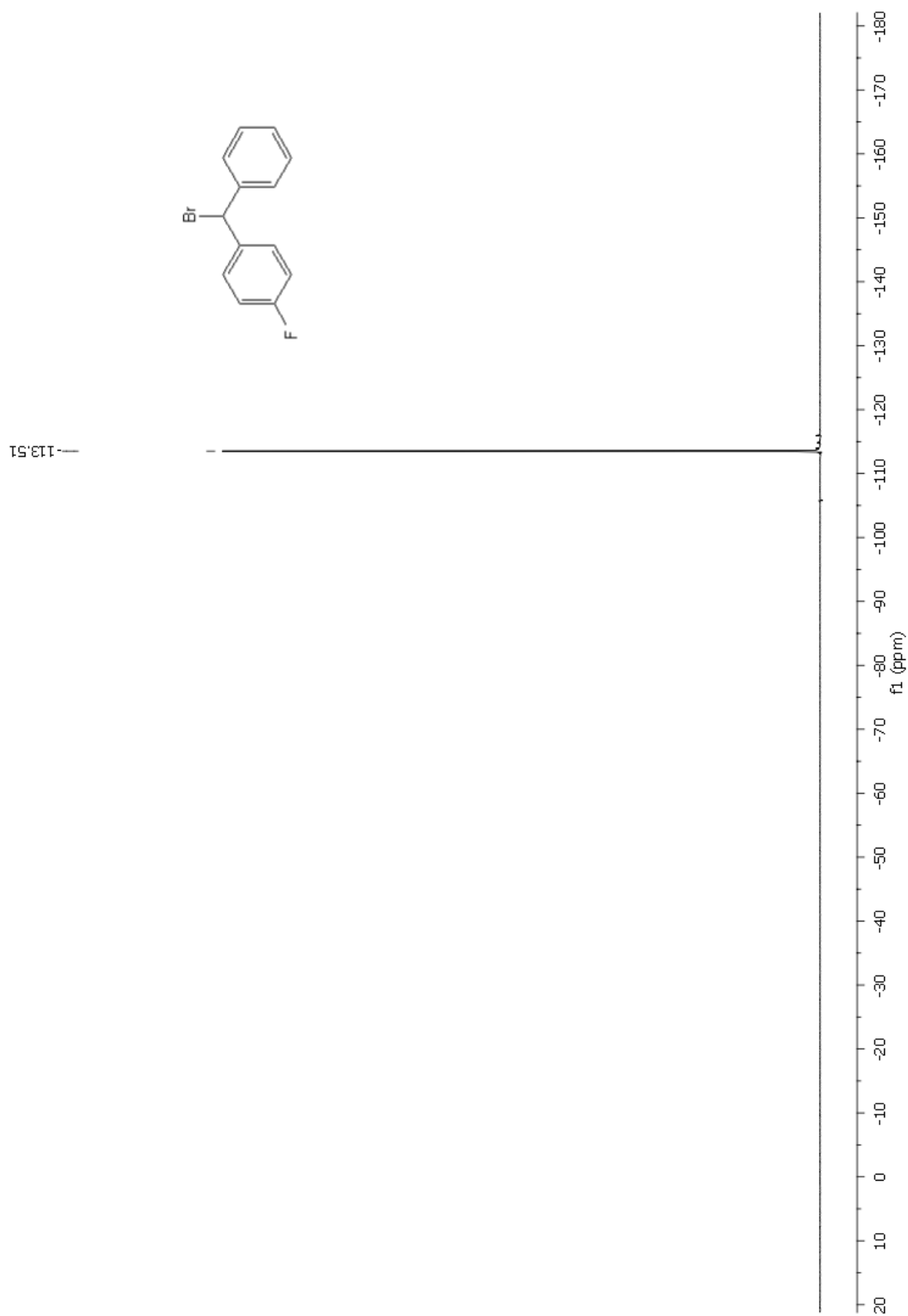
11.10. ^1H NMR 4-fluorbenzhydriinog bromida



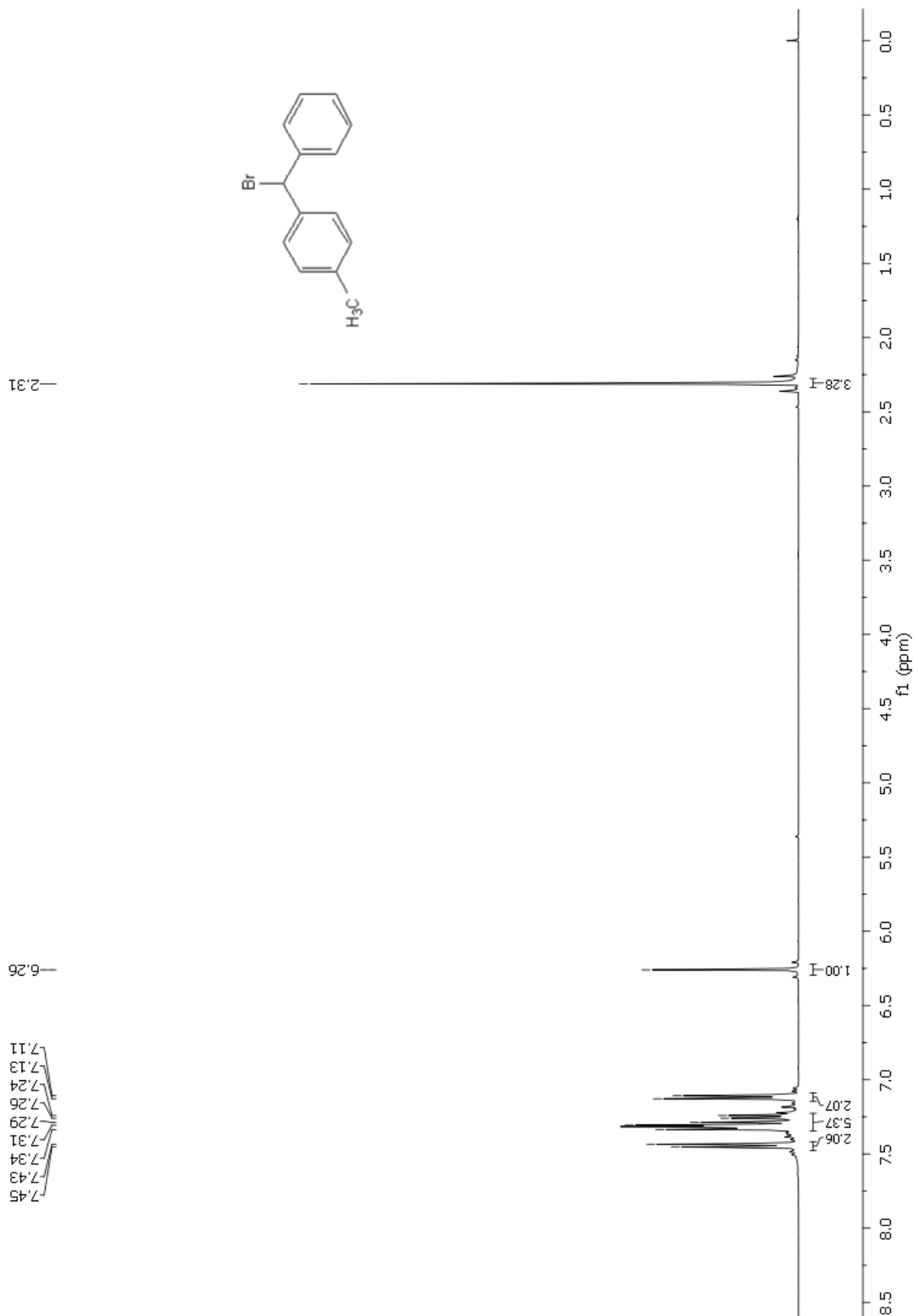
11.11. ^{13}C NMR 4-flourbenzhidrilnog bromida



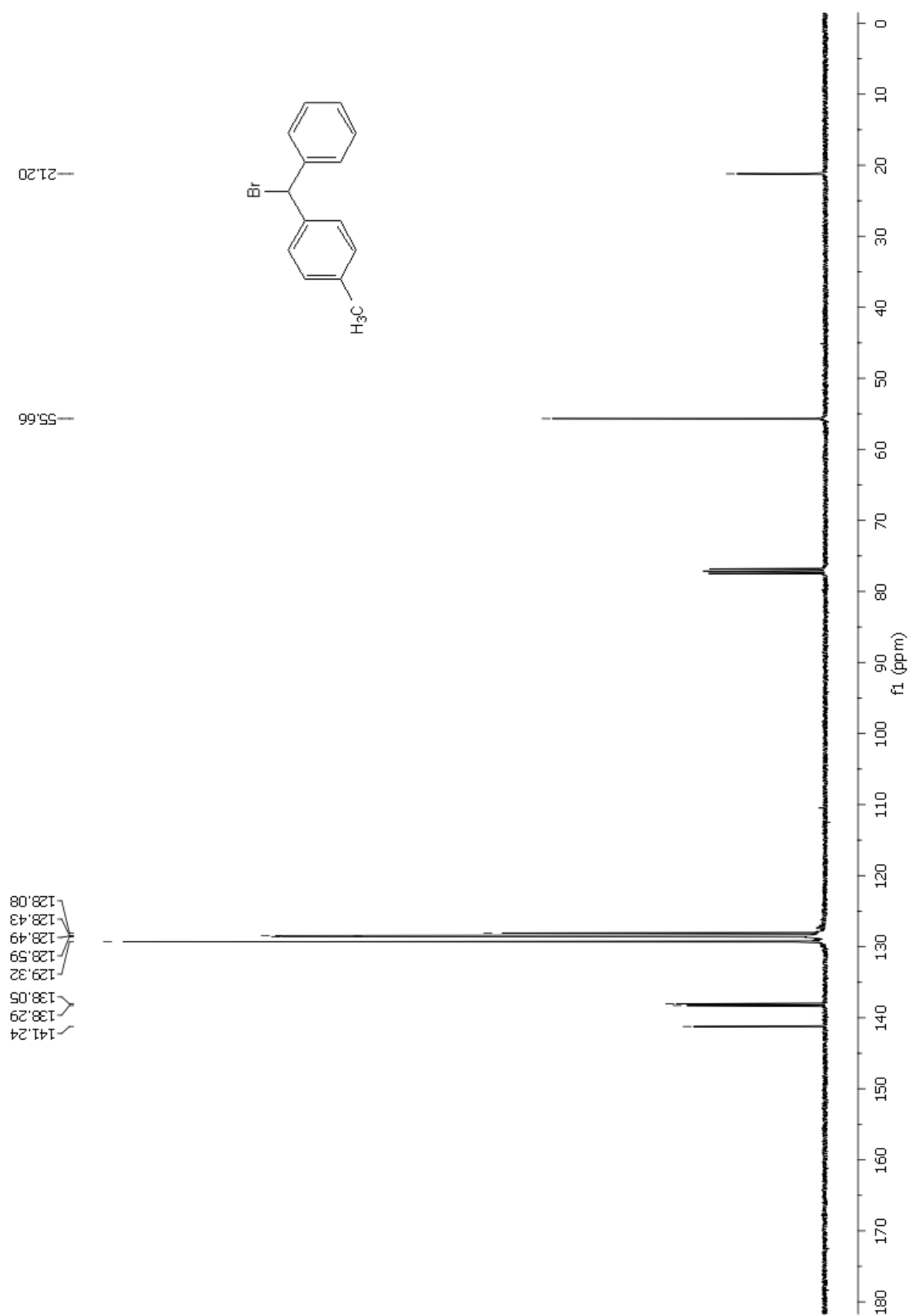
11.12. ^{19}F NMR 4-flourbenzhidrilnog bromida



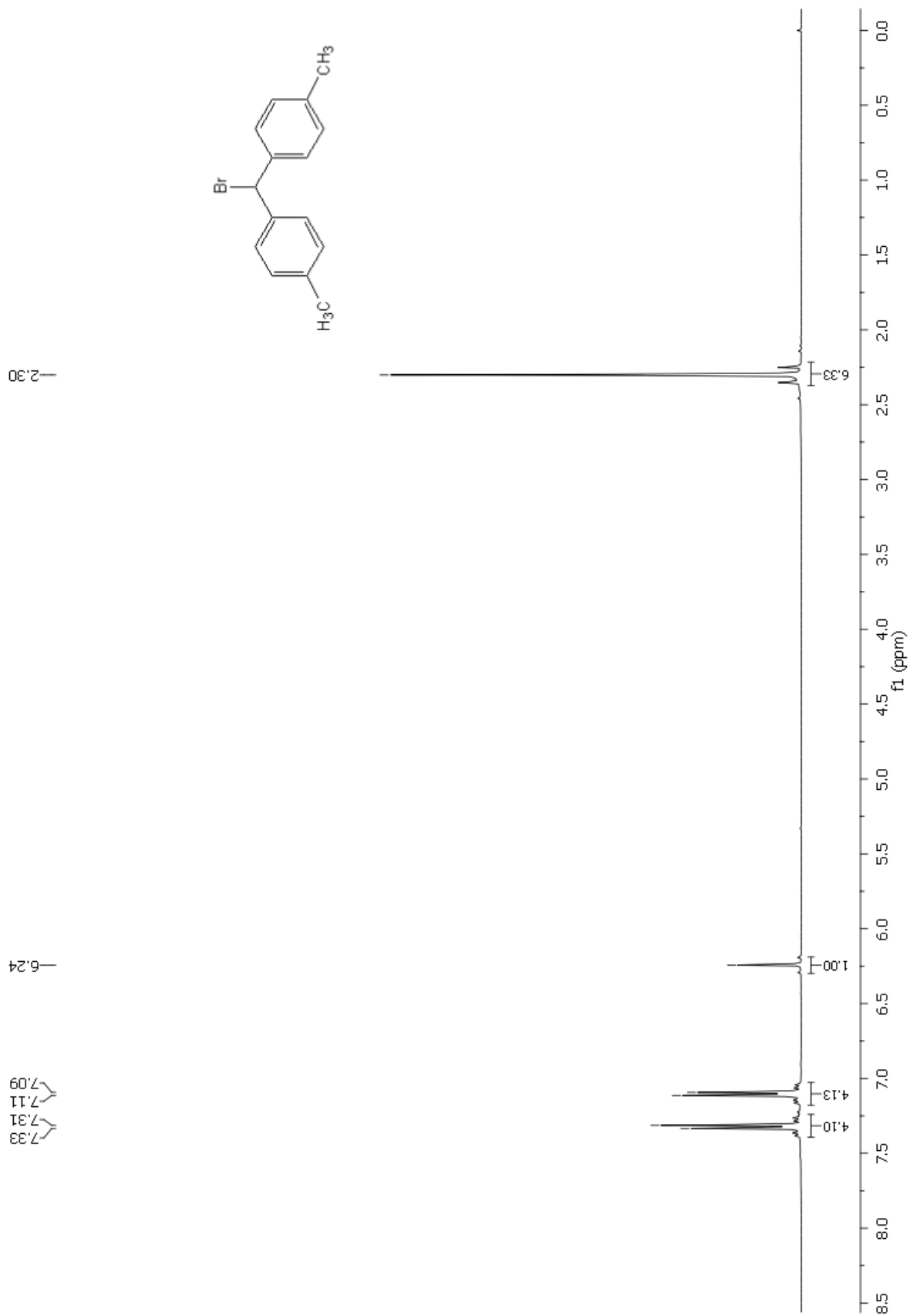
11.13. ^1H NMR 4-metilbenzhidrilmog bromida



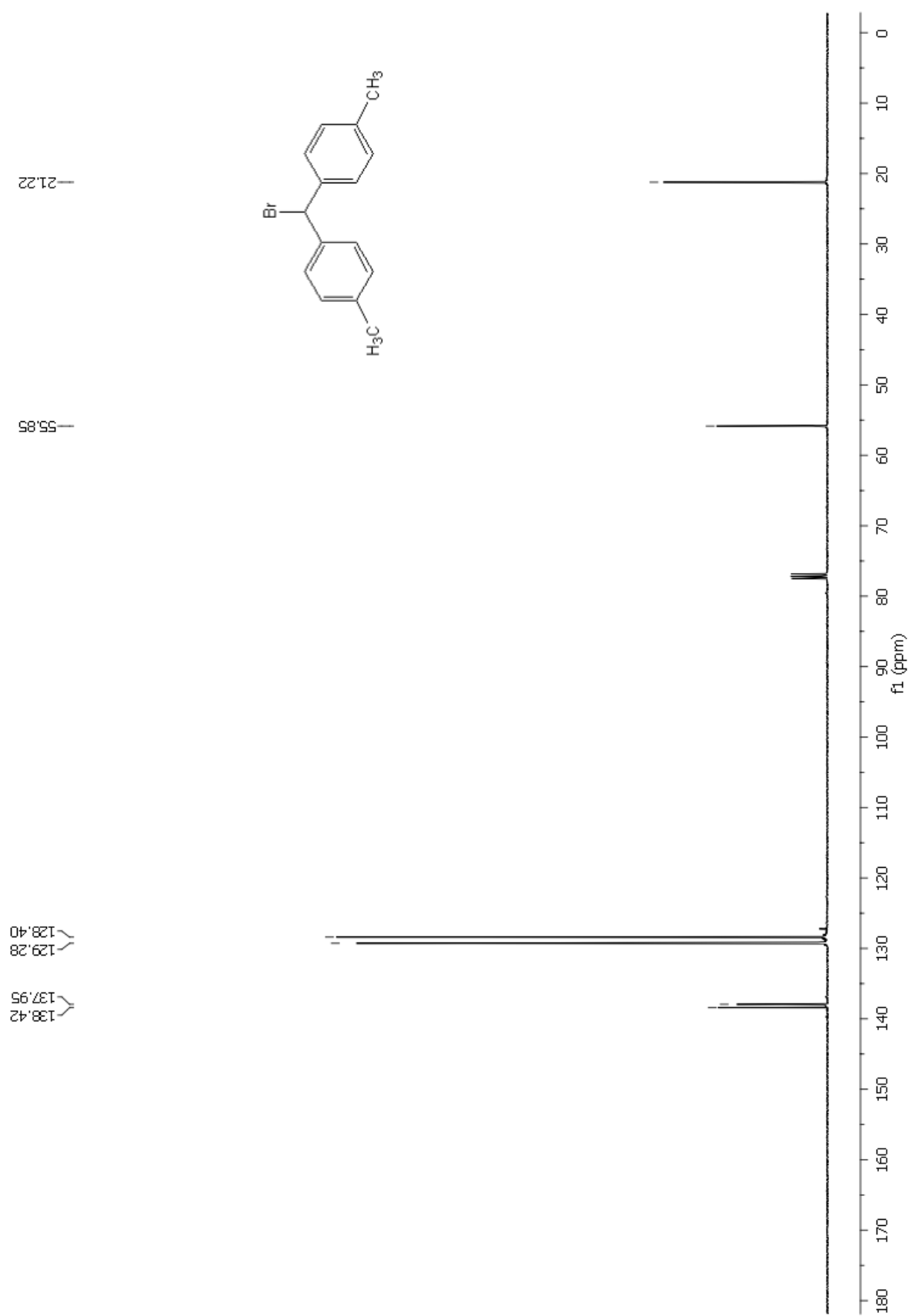
11.14. ^{13}C NMR 4-metilbenzidrilnog bromida



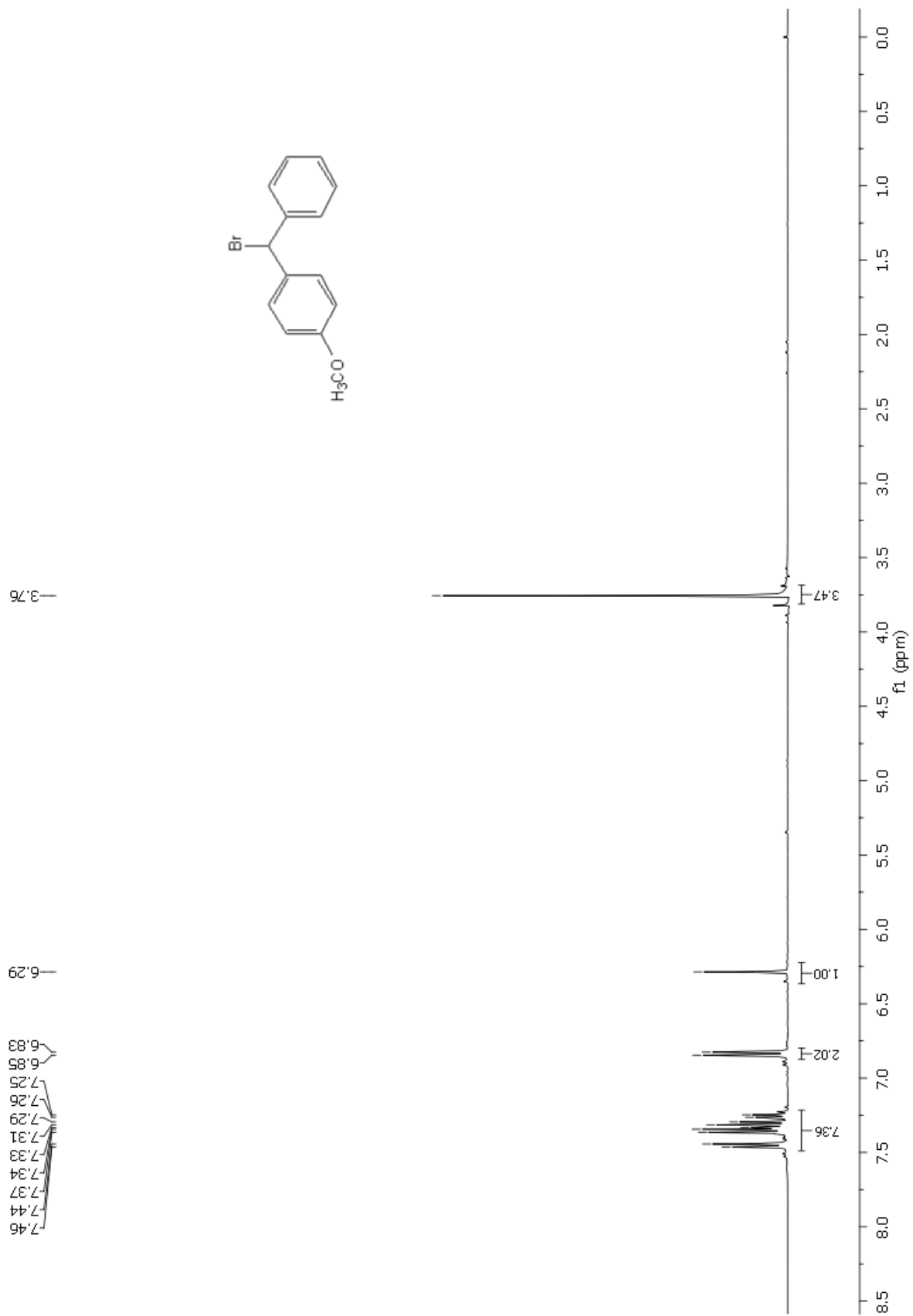
11.15. ^1H NMR 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida



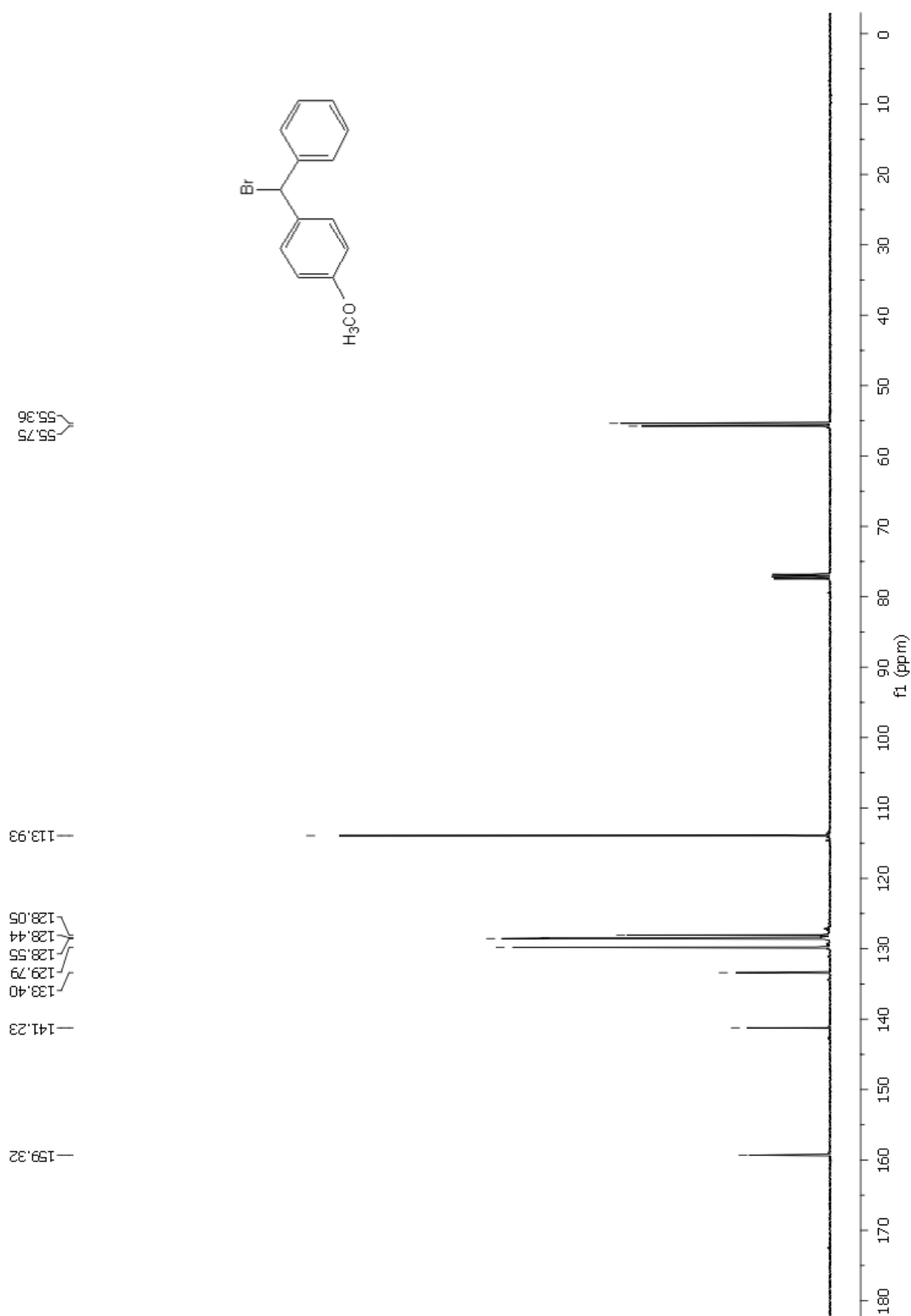
11.16. ^{13}C NMR 4,4'-dimetilbenzidrilnog bromida



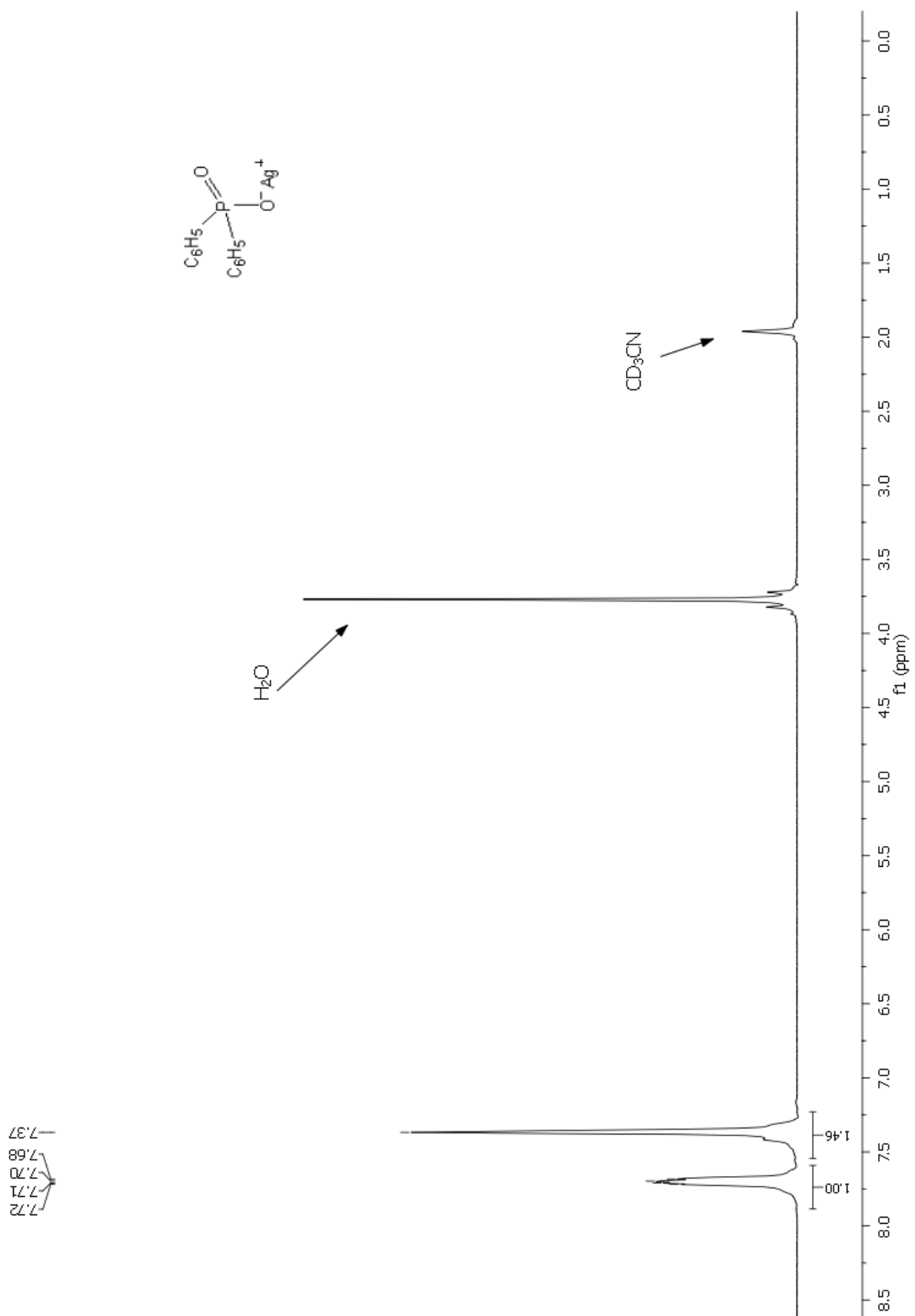
11.17. ^1H NMR 4-metoksibenzhidrilnog bromida



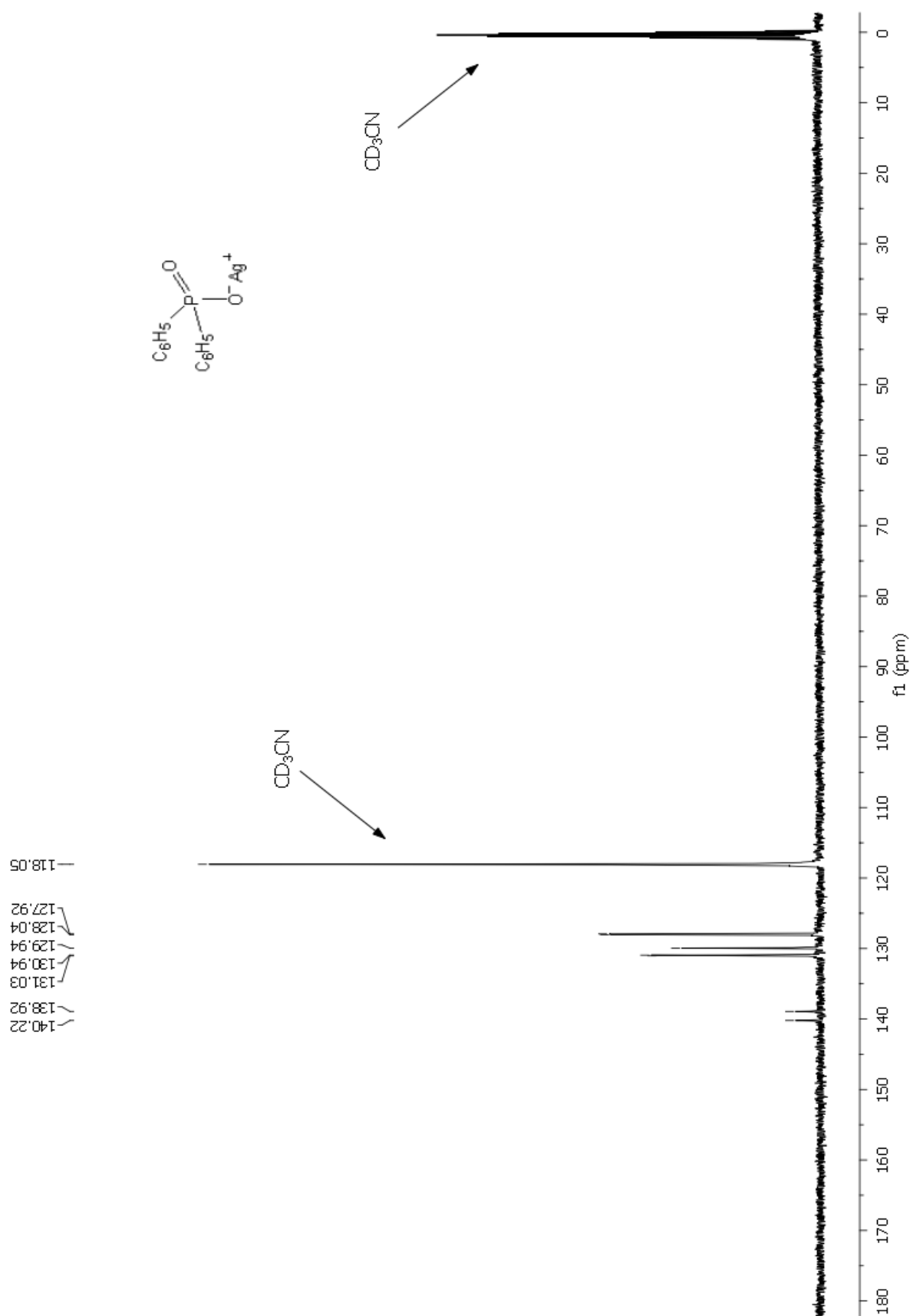
11.18. ^{13}C NMR 4-metoksibenzhidrilnog bromida



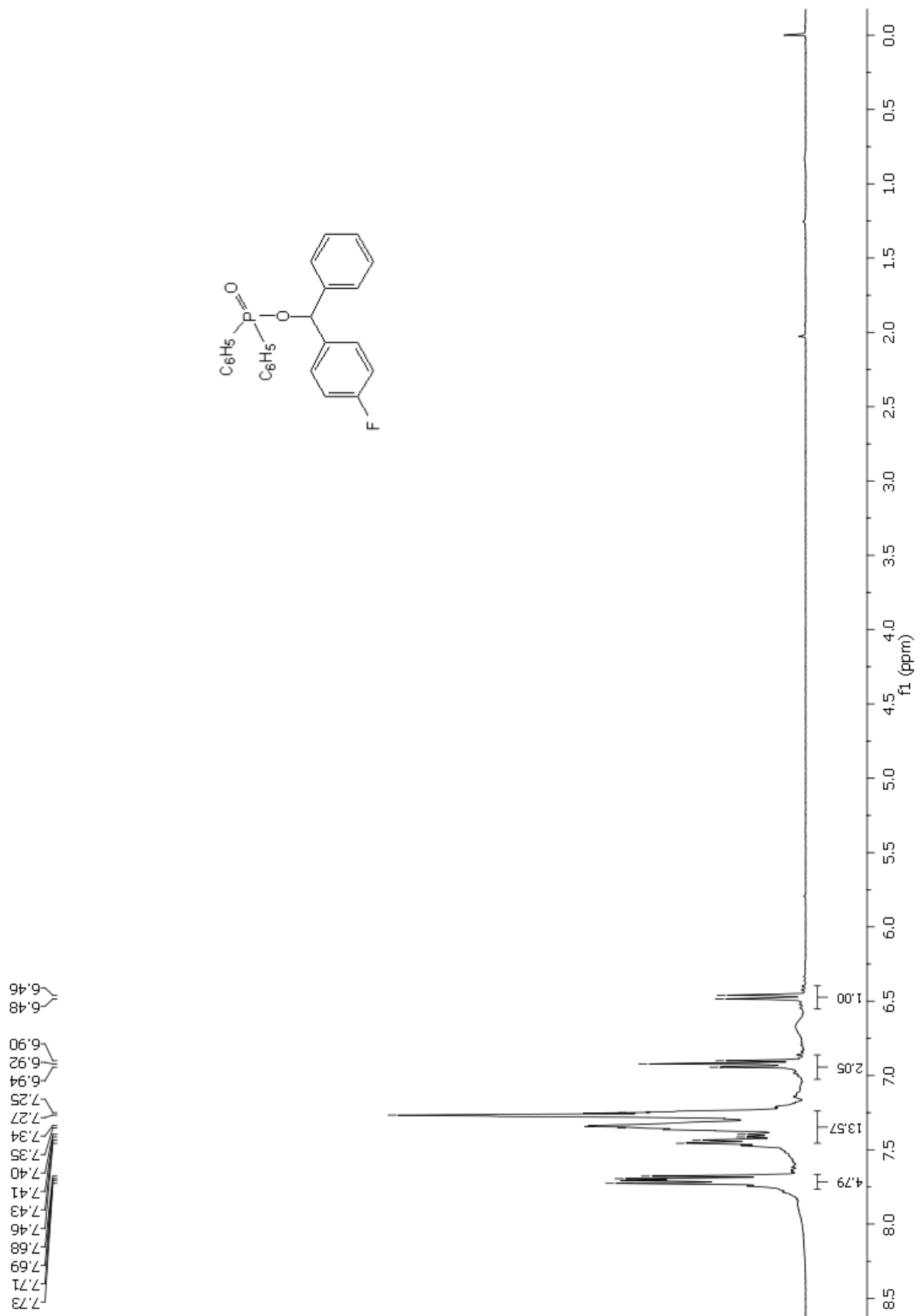
11.19. ^1H NMR srebrove soli difenil-fosfinata



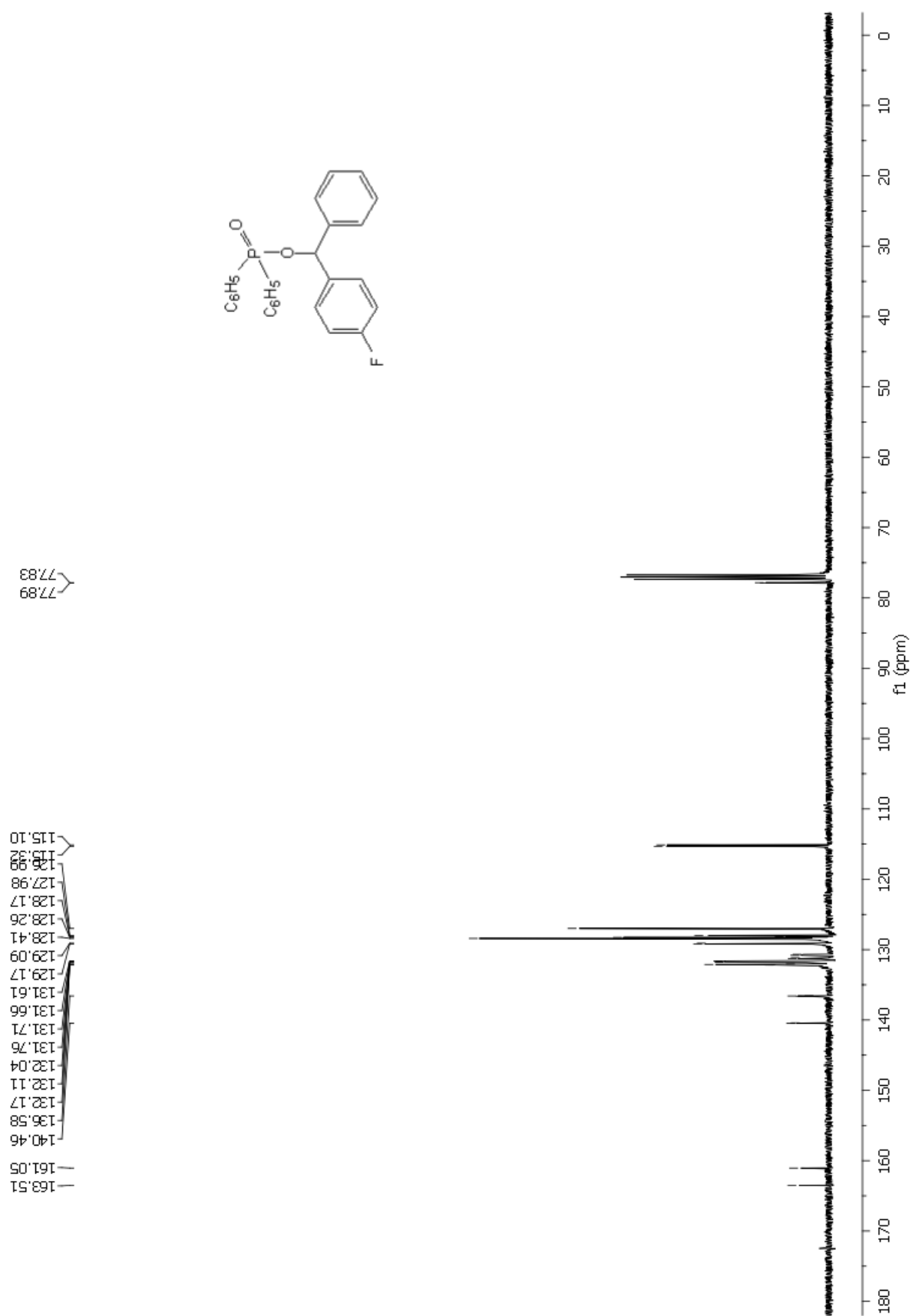
11.20. ^{13}C NMR srebrove soli difenil-fosfinata



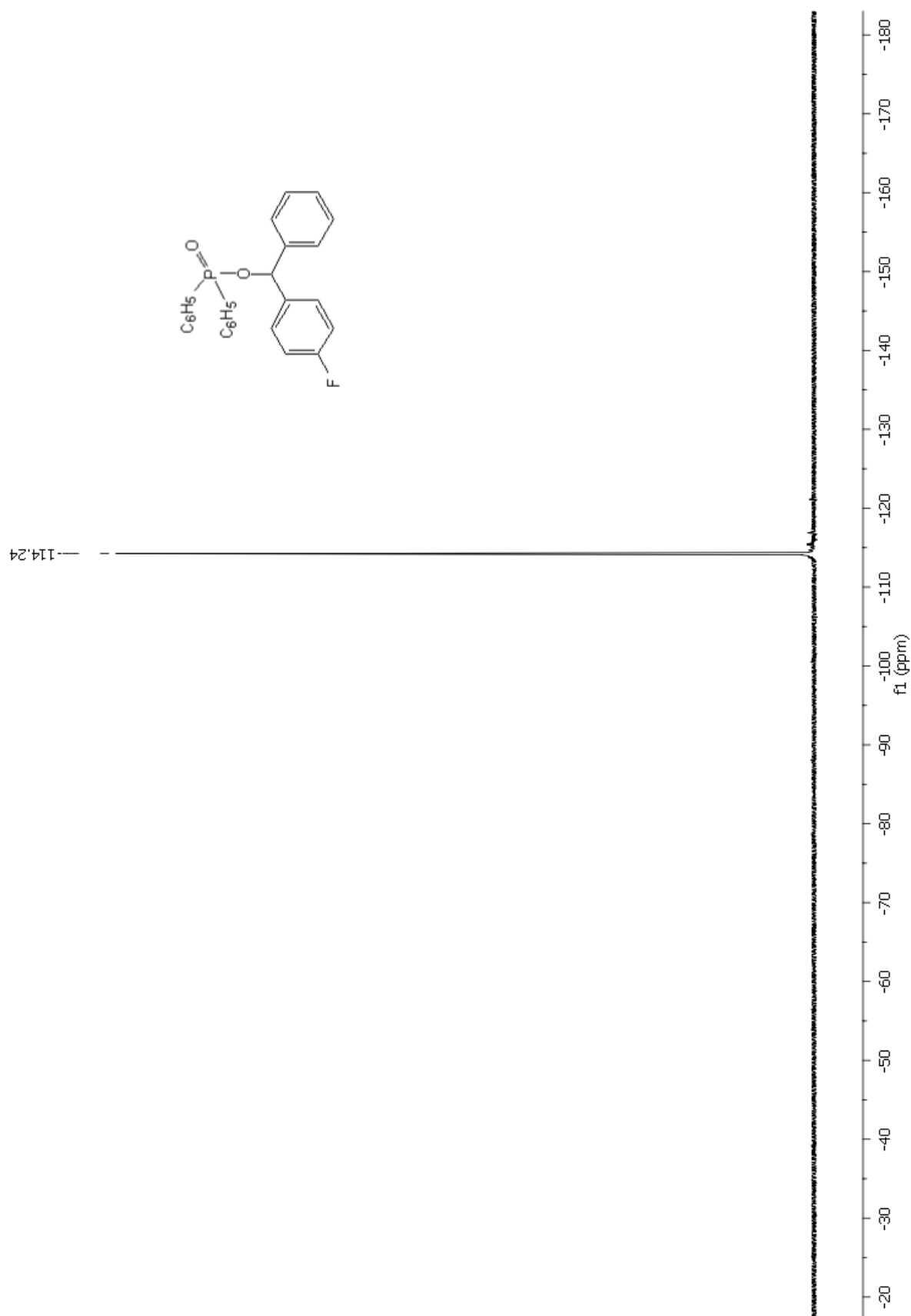
11.21. ^1H NMR 4-flourbenzhidrilnog difenil-fosfinata



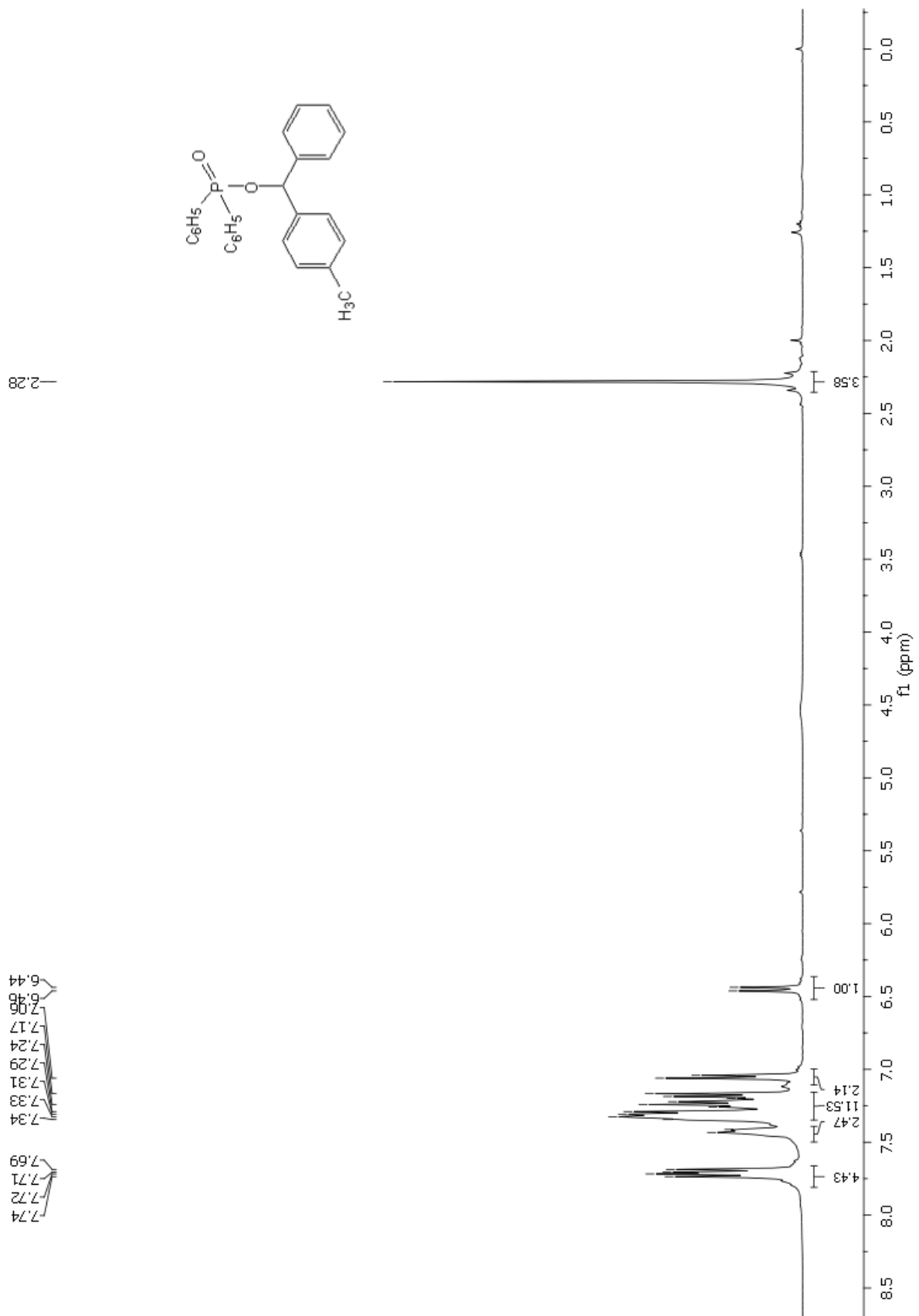
11.22. ^{13}C NMR 4-flourbenzhidrilnog difenil-fosfinata



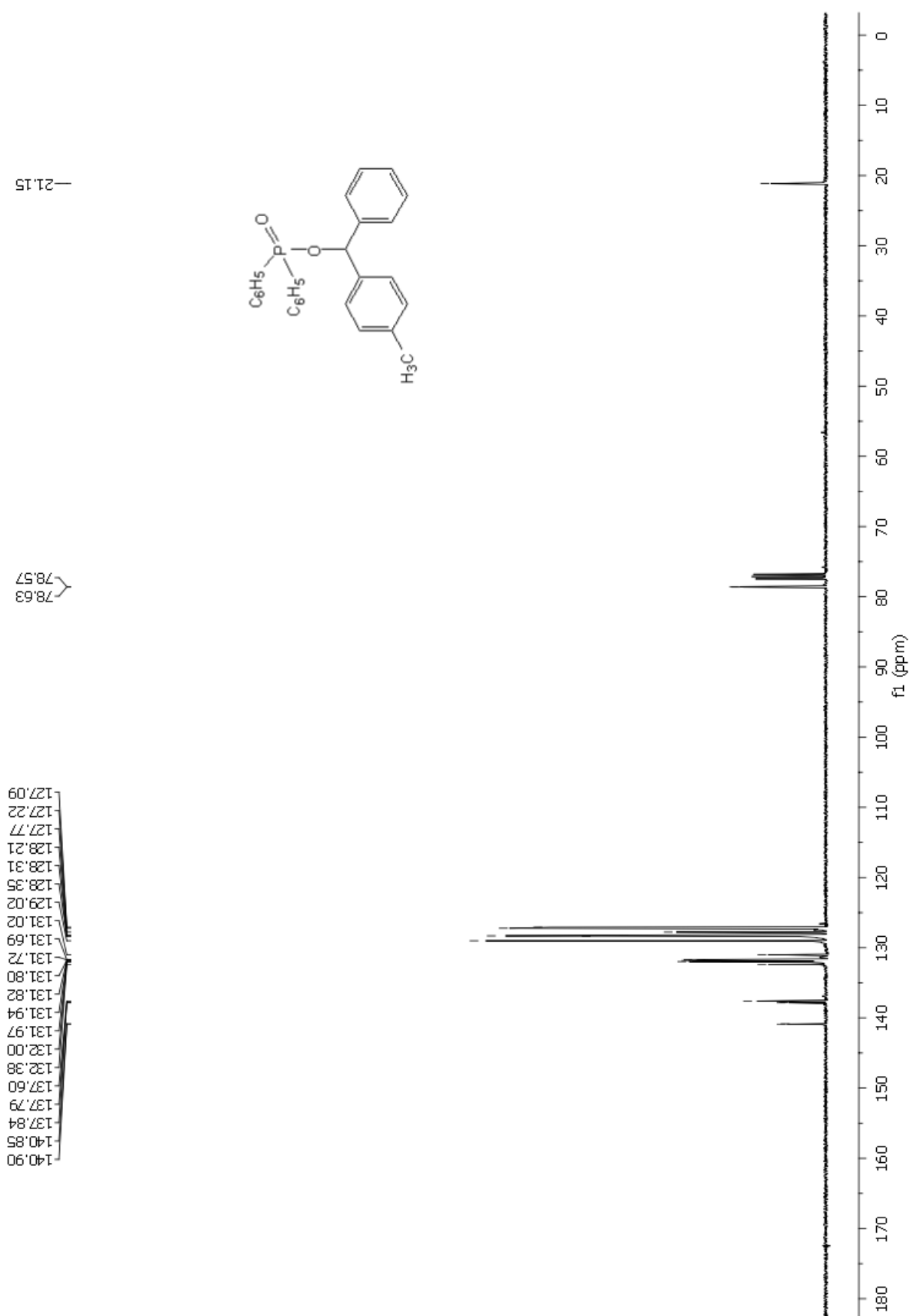
11.23. ^{19}F NMR 4-fluorbenzidrilnog difenil-fosfinata



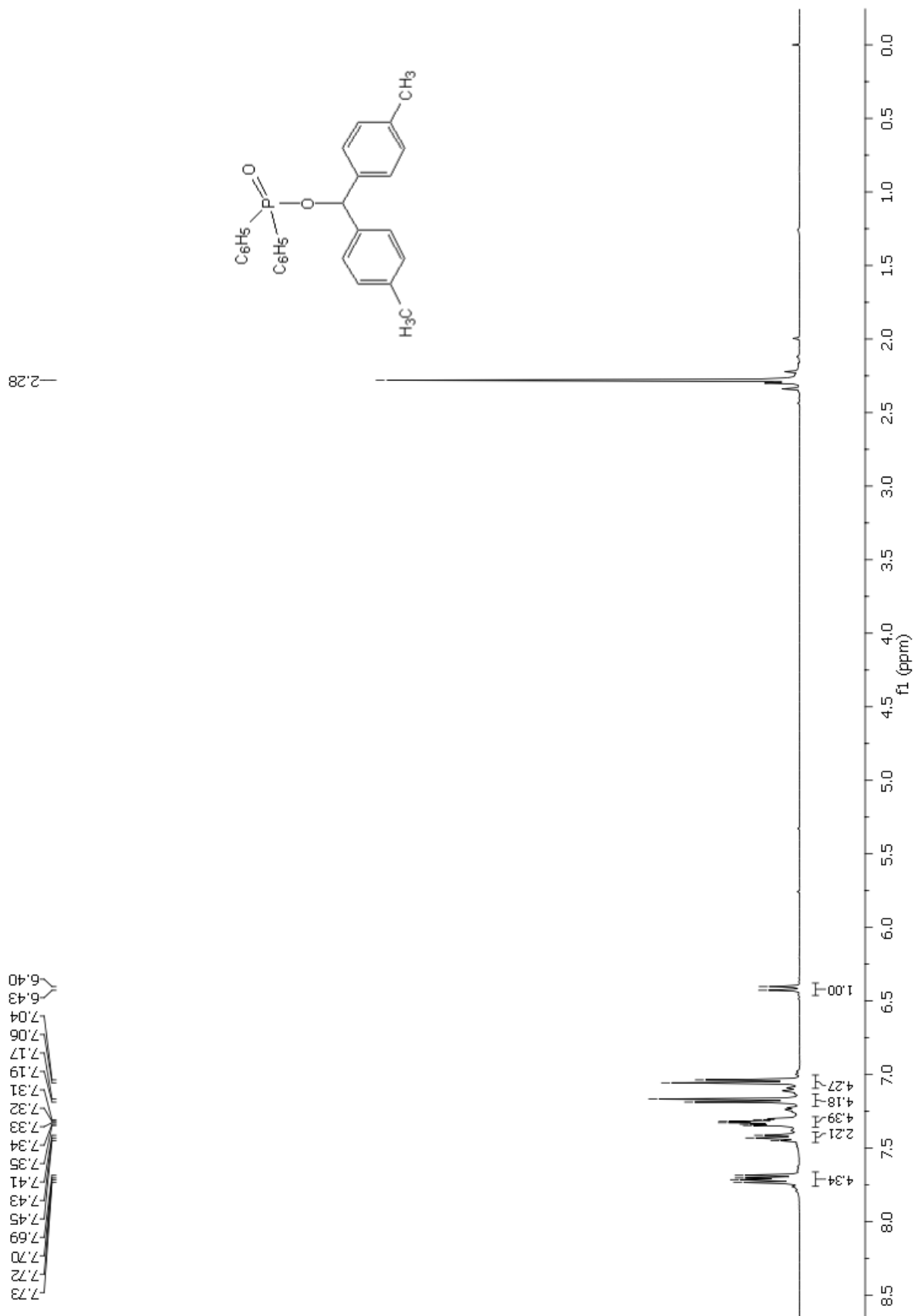
11.24. ^1H NMR 4-metilbenzidrilnog difenil-fosfinata



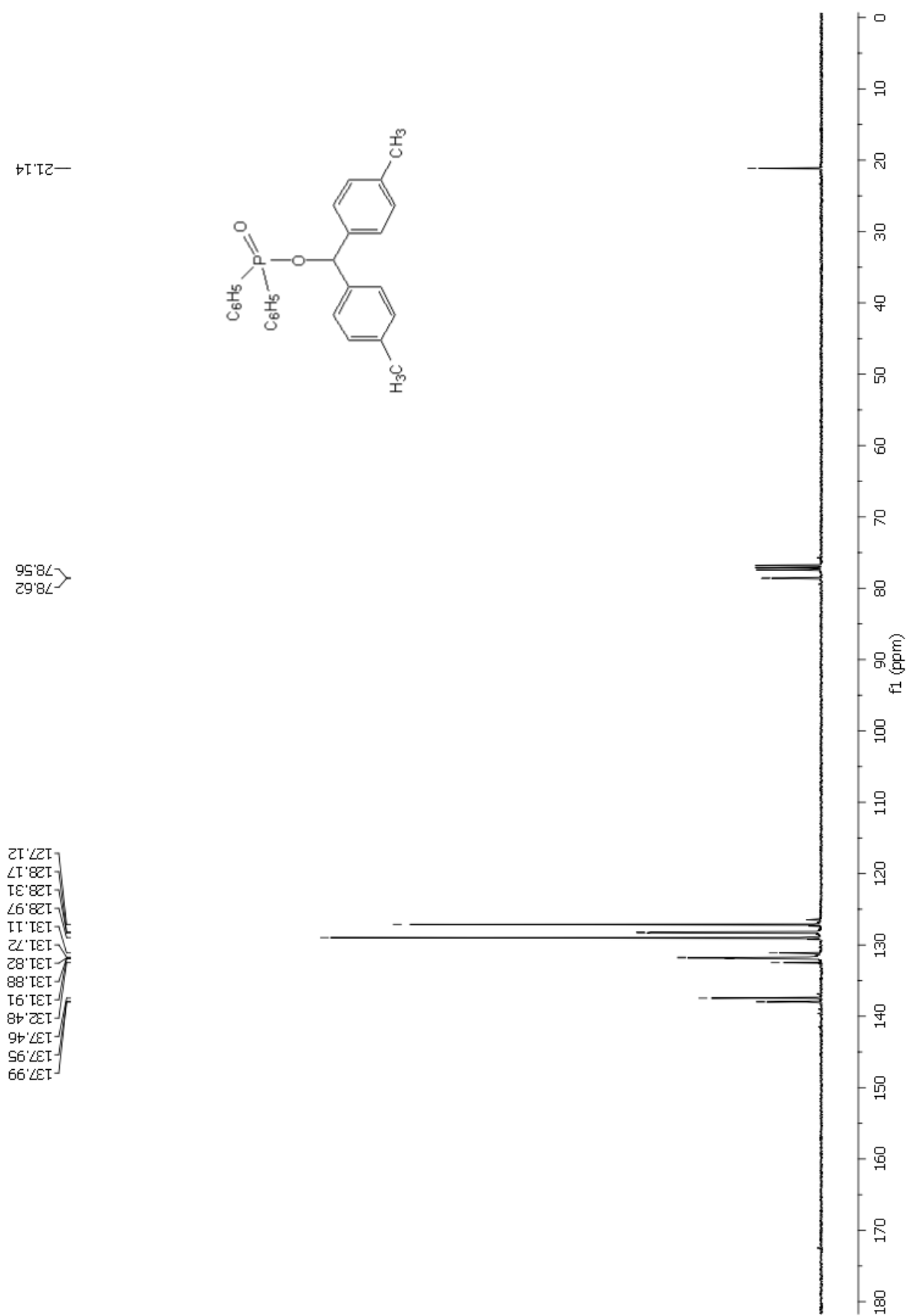
11.25. ^{13}C NMR 4-metilbenzidrilnog difenil-fosfinata



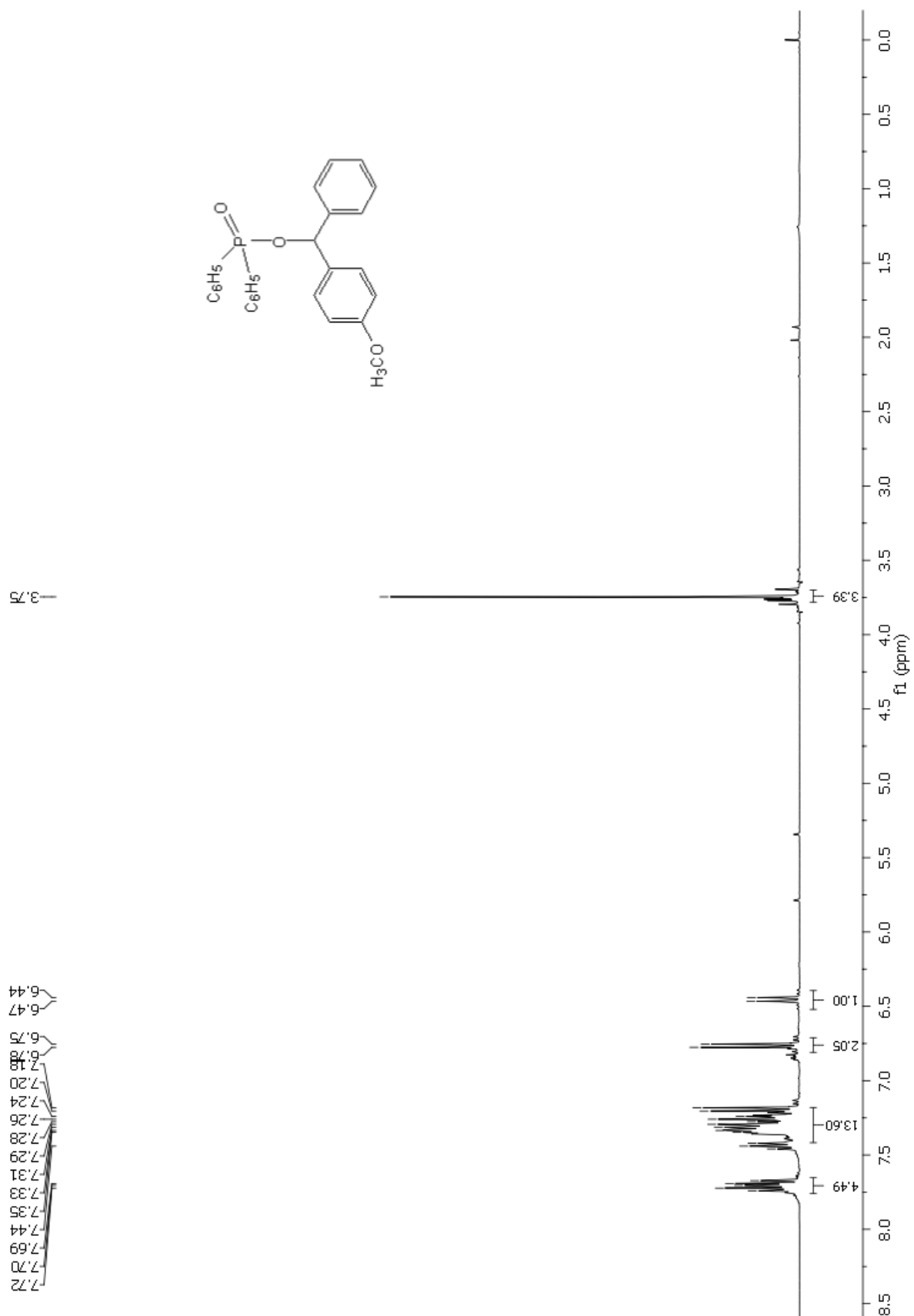
11.26. ^1H NMR 4,4'-dimetilbenzhidrilnog difenil-fosfinata



11.27. ^{13}C NMR 4,4'-dimetilbenzidrilnog difenil-fosfinata



11.28. ^1H NMR 4-metoksibenzhidrilnog difenil-fosfinata



11.29. ^{13}C NMR 4-metoksibenzhidrilnog difenil-fosfinata

