

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Nives Bebek

**SINTEZA I REAKTIVNOST BENZHIDRIL-
PENTAFLUORFENIL-ETERA U 80%-TNOJ
VODENOJ OTOPINI ETANOLA**

Zagreb, 2016.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod vodstvom dr. sc. Mirele Matić i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2015./2016.

KRATICE

2,4,5-T:	2,4,5-triklorfenoksiocetna kiselina (prema eng. <i>2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid</i>)
DKM:	diklormetan
HFB:	heksafluorbenzen
LFER:	linearni odnos slobodnih energija (prema eng. <i>linear free energy relationship</i>)
MCPA:	2-metil-4-klorfenoksiocetna kiselina (prema eng. <i>2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid</i>)
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
PFP:	pentafluorfenolat
PSB	protonska spužva (prema eng. <i>Proton Sponge Base</i>)
THF:	tetrahidrofuran
TLC:	tankoslojna kromatografija (prema eng. <i>Thin layer chromatography</i>)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Nukleofilna supstitucija	1
1.2. Solvoliza	1
1.3. Nukleofugalnost i elektrofugalnost	1
1.4. Fenolati i fenoksi skupine	7
2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA	9
3. MATERIJALI I METODE	10
3.1. Reagensi i otapala	10
3.2. Priprava spojeva	10
3.2.1. 4-metoksibenzhidrol (A2)	12
3.2.2. 4,4' dimetoksibenzhidrol (B2)	12
3.2.3. 4-metoksi-4'-metilbenzhidrol (C2)	12
3.2.4. 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrol (D2)	13
3.2.5. 4-metoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (A3)	14
3.2.6. 4,4'-dimetoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (B3)	14
3.2.7. 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (C3)	15
3.2.8. 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (D3)	15
3.3. Identifikacija spojeva	16
3.4. Kinetička mjerenja	16
4. REZULTATI	18
5. RASPRAVA	20
6. ZAKLJUČCI	22
7. ZAHVALA	23
8. POPIS LITERATURE	24
9. SAŽETAK	26
10. SUMMARY	27

11.	PRILOZI.....	28
11.1.	^1H NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera	28
11.2.	^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera	29
11.3.	^{19}F NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera.....	30
11.4.	^1H NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera	31
11.5.	^{13}C NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera.....	32
11.6.	^{19}F NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera.....	33
11.7.	^1H NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-etera.....	34
11.8.	^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-etera	35
11.9.	^{19}F NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-etera	36
11.10.	^1H NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera	37
11.11.	^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera	38
11.12.	^{19}F NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera	39

1. UVOD

1.1. Nukleofilna supstitucija

Zamjena izlazne skupine vezane na alifatski ugljik nukleofilom, kao jedna od najvažnijih transformacija u organskoj kemiji, može se odvijati na principu dva različita mehanizma. U S_N2 reakciji, koja se odvija u jednom stupnju, brzina reakcije ovisi o koncentracijama polaznog spoja i nukleofila. Polarnost otapala ne utječe na brzinu S_N2 reakcije, a zbog steričkih su utjecaja najbrže reakcije na primarnom ugljikovom atomu. U S_N1 reakciji, koja se odvija u dva stupnja, heterolitička disocijacija je prvi supanj i kao najsporiji određuje brzinu reakcije. Brzina S_N1 reakcije ovisi o koncentraciji polaznog spoja, a karbokation na koji se nukleofil adira nastaje u sporom stupnju, pa nukleofil nema utjecaj na brzinu reakcije. Reakcija se odvija S_N1 mehanizmom ako je nastajanje karbokationa povoljno, odnosno kada je ugljikov atom na kojemu se supstitucija odvija tercijaran ili vezan na elektron-donirajuću skupinu. Kiseli i neutralni uvjeti pogoduju S_N1 reakciji, a prikladnija su polarna otapala, jer je nastajanje karbokationa stupanj koji određuje brzinu reakcije (Clayden i sur., 2012).

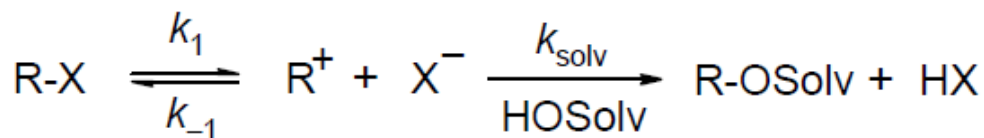
1.2. Solvoliza

Kada pri nukleofilnoj supstituciji otapalo ima ulogu nukleofila, govorimo o solvolizi. S obzirom da u takvoj reakciji nije prisutan jaki nukleofil, najčešće se radi o S_N1 mehanizmu reakcije i kinetici prvog reda. Reakcija se odvija u dva ili više koraka uz nastanak karbokationskog intermedijera (Morrison i Boyd, 1992). Ukoliko je riječ o primarnom ugljikovom atomu, izgledno je da će doći do S_N2 reakcije. S obzirom da je otapalo u velikom suvišku, uzima se da je koncentracija otapala konstantna, pa govorimo o kinetici pseudoprvog reda.

1.3. Nukleofugalnost i elektrofugalnost

Nukleofugalnost i elektrofugalnost moguće je objasniti uz pomoć pojmova nukleofilnost i elektrophilnost, te Lewisovih definicija kiselina i baza (Denegri i sur., 2006). Negativno nabijeni nukleofil privlači pozitivno nabijeni elektrophil te u reakciji s njim donira dva svoja vezna elektrona. Sukladno tome, izlazne se skupine dijele na elektrofuge i

nukleofuge (McNaught i sur., 1997). Nukleofil se ponaša kao donor elektrona, dok nukleofug kao izlazna skupina prima i odnosi elektronski par (Slika 1), pa iz toga proizlazi da će dobar nukleofug biti slab nukleofil. Nukleofuzi mogu biti negativno nabijeni ili neutralni, dok je elektrofug kao izlazna skupina pozitivno nabijen.



Slika 1. Pojednostavljena shema solvolize (Streidl, 2010)

U S_N2 reakciji, nova veza između nukleofila i ugljikovog atoma nastaje simultano s pucanjem veze ugljika i odlazeće skupine. S_N1 reakcija odvija se stupnjevito: u prvom koraku, koji određuje brzinu reakcije, supstrat se ionizira uz nastajanje nukleofuga (aniona) i elektrofuga (karbokationa). Karbokation tada brzo reagira s molekulom otapala, pa je u takvoj reakciji konduktometrijskim ili titrimetrijskim praćenjem nastanka konjugirane kiseline izlazne skupine HX (Slika 1) moguće odrediti konstantu brzine solvolize (Streidl, 2010).

S obzirom da nukleofugalnost ne ovisi samo o tome radi li se o S_N1 ili S_N2 mehanizmu reakcije, već i o prirodi otapala i supstrata, jasno je da opća ljestvica nukleofugalnosti ne može postojati. Primjerice, fluor je slabiji nukleofug od drugih halogenida u protičnim otapalima iz razloga što nukleofugalnost ovisi o prirodi otapala zbog različitih energija solvatacije izlaznih skupina (Nolte i sur., 2012). Benzhidrilni bromidi u etanolu solvoliziraju otprilike 30 puta brže od benzhidrilnih klorida, dok u trifluoretanolu bromidi i kloridi imaju podjednake reaktivnosti, a utjecaj prirode otapala još je izraženiji kada se uspoređuju anionska i neutralna izlazna skupina (Denegri i sur., 2006). U S_N1 tipu solvolize, velike izlazne skupine, poput primjerice tosilata, odvajaju se velikom brzinom od razgranatih supstrata zbog steričkih repulzija u osnovnom stanju (Brown i Fletcher, 1949).

Konduktometrijski ili titrimetrijski nije moguće odrediti konstante brzine solvolize veće od 10⁻² s⁻¹. Konstante brzine takvih brzih solvoliza moguće je odrediti pomoću *stopped flow*-a (do 10⁵ s⁻¹). Što se tiče sporih reakcija, konduktometrijski je moguće odrediti konstante brzine reda veličine 10⁻⁵ s⁻¹, a uz ekstrapolacije i do 10⁻⁶ s⁻¹.

Noyceova ljestvica nukleofugalnosti zasniva se na konstantama brzine solvolize 1-feniletilnih estera i halogenida u vodenom etanolu pri 75 °C i obuhvaća reaktivnosti opsega šest redova veličine (Noyce i Virgilio, 1972). Noyce je proširio svoju ljestvicu reaktivnosti do

14 redova veličine tako što je uključio u ispitivanje i supstituirane 1-feniletilne derivate. Dio konstanti dobiven je ekstrapolacijom pomoću Grunwald-Winsteinove jednadžbe (LFER, prema eng. *linear free energy relationship*) (1) uz poštivanje pretpostavke konstantnih omjera reaktivnosti. Glavni nedostatak ove ljestvice jest taj da solvacijski efekti nisu uzeti u obzir, s obzirom da su solvolitičke konstante brzine određene samo u 80%-tnom etanolu. Osim toga, isti referentni elektrofug u svim supstratima ograničava reakcijsko područje, pa je mali broj izlaznih skupina čije je reaktivnosti moguće uspoređivati.

$$\log \frac{k_{x,\text{sol}}}{k_{x,80\% \text{ EtOH}}} = mY \quad (1)$$

U Grunwald-Winsteinovoj jednadžbi, $k_{x,\text{sol}}$ predstavlja ispitivanu konstantu brzine solvolize, $k_{x,80\% \text{ EtOH}}$ označava konstantu brzine solvolize u 80%-tnom vodenom etanolu, Y je kvantitativna mjera ionizirajuće sposobnosti otapala (definirana kao razlika $\log k$ za *t*-butil-klorid u 80%-tnom etanolu i ispitivanom otapalu), dok je m vrijednost karakteristična za supstrat, a opisuje utjecaj promjene otapala na konstantu brzine ($m = 1$ za *t*-butil-klorid). Konstanta brzine solvolize *t*-butil-klorida gotovo je neovisna o temperaturi. (Grunwald i Winstein, 1948; Streidl i sur., 2010).

Mayrova jednadžba (2), izvedenica Grunwald-Winsteinove jednadžbe omogućila je stvaranje najopsežnije danas postojeće ljestvice nukleofilnosti:

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

Parametri N i s , karakteristični za nukleofil i ovisni o otapalu, a dobiveni iz brzine reakcije određenog nukleofila s elektrofilom kojeg karakterizira elektrofilnost E , mogu biti iskorišteni za predviđanje brzine reakcija u kojima sudjeluju različiti karbokationi.

Jednadžba (3) analogna je jednadžbi (2), a odnosi se na reakcije heterolize:

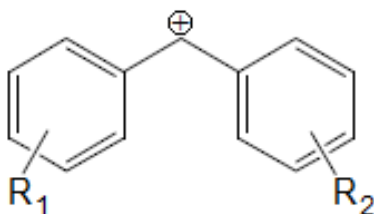
$$\log k(25 \text{ °C}) = s_f(N_f + E_f), \quad (3)$$

gdje je k solvolitička konstanta brzine (s^{-1}), E_f parametar koji opisuje reaktivnost kationskog dijela supstrata – elektrofuga, a N_f i s_f opisuju reaktivnost izlazne skupine. Kao kod jednadžbe (2), analognim pristupom i ovdje je moguće predvidjeti konstante brzine reakcija supstrata različitih reaktivnosti. Kako promjena otapala različito utječe na reaktivnost različitih izlaznih skupina, parametri N_f i s_f definirani su za kombinaciju izlazne skupine i otapala (Streidl i sur.,

2010). Parametar E_f neovisna je varijabla koja se odnosi na sposobnost karbokationa, nastalog u S_N1 heterolitičkoj reakciji, da napusti nukleofug. Ako promatramo jednadžbu (3) kao linearnu funkciju $\log k$ u ovisnosti o parametru E_f , N_f možemo odrediti kao negativni odsječak na osi x, dok je vrijednost parametra s_f jednaka nagibu pravca.

Na jednadžbi (3) temelje se do danas najopsežnije postojeće ljestvice nukleofugalnosti i elektrofugalnosti. Takvim pristupom razdvojeni su doprinosi nukleofuga i elektrofuga solvolitičkoj reaktivnosti. Ljestvica, u kojoj su reaktivnosti izlaznih skupina definirane za kombinacije izlaznih skupina i otapala, sadrži brojne podatke o određenim nukleofugalnostima strukturno različitih izlaznih skupina, a među njima su neki karbonati (Denegri i Kronja, 2007), karboksilati (Denegri i Kronja, 2010; Denegri i sur., 2014; Matić i sur., 2014a; Matić i sur., 2014b), sulfonati, benzoati (Matić i sur., 2012a; Matić i sur. 2012c), fenolati (Matić i sur., 2010) i druge.

Korištenjem visokostabiliziranih benzhidrilnih karbokationa (Slika 2) kao elektrofuga za karakterizaciju slabih nukleofuga, odnosno slabije stabiliziranih benzhidrilnih kationa za karakterizaciju jakih nukleofuga, moguće je kvantitativno usporediti različito jake nukleofuge, od vrlo slabih poput malonata, do jakih kao što je primjerice tosilat (Denegri i sur, 2014; Denegri i sur., 2006). Različitim supstituentima na aromatskim jezgrama benzhidrilnog iona u *meta*- i *para*- položaju moguće je utjecati na njegovu stabilizaciju, a da se pritom ne mijenjaju sterički uvjeti oko reakcijskog centra, koji bi mogli imati utjecaj na reaktivnost supstrata ili izlazne skupine.



Slika 2. Benzhidrilni karbokation

Ljestvica elektrofugalnosti fiksirana je na način da je za 4,4'-dimetoksibenzhidrilni elektrofug ($R_1 = R_2 = 4\text{-OCH}_3$) odabrana vrijednost $E_f = 0$ (Tablica 1), a za s_f parametar nukleofugalnosti kloridne izlazne skupine u 100%-tnom etanolu uzet je $s_f = 1$ (Streidl i sur., 2010).

Tablica 1. Neki od parametara elektrofugalnosti (E_f) meta- i parasupstituiranih benzhidrilnih derivata (Streidl i sur., 2010)

R ₁	R ₂	E_f
-N(Me) ₂	-N(Me) ₂	4.84
-N(Ph)(Me)	-N(Ph)(Me)	3.46
-N(Et) ₂ O	-N(Et) ₂ O	3.03
-N(Me) ₂	-H	2.38
-N(Ph) ₂	-N(Ph) ₂	1.78
-OMe	-OMe	0.00
-OMe	-OPh	-0.86
-OMe	-Me	-1.32
-OMe	-H	-2.09
-OMe	-H	-3.44
-OPh	-H	-3.52
-Me	-H	-4.63
-OPh	-NO ₂	-5.60
-F	-H	-5.72
-H	-H	-6.03
-Cl	-H	-6.44
-Br	-H	-6.62
-Cl	-Cl	-6.91
-NO ₂	-H	-9.20

Tablica 2. Neki od parametara nukleofugalnosti N_f i s_f za različite kombinacije izlazne skupine i otapala (Streidl i sur., 2010; Denegri i Kronja, 2009; Matić i sur., 2014b; Matić i sur. 2012c; Denegri i Kronja, 2007; Matić i sur., 2010)

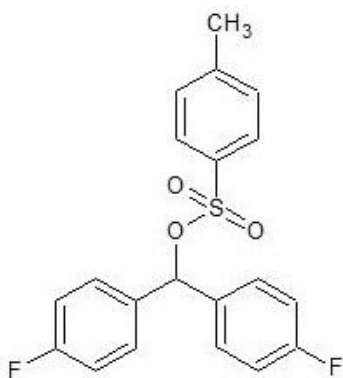
izlazna skupina	otapalo ^a	N_f^b	s_f^b
klorid	TFE	5.54	0.85
tosilat	TFE	9.73	0.94
fluoracetat	90E10V	-1.94±0.06	1.04±0.02
	80E20V	-1.72±0.01	1.00±0.01
	70E30V	-1.59±0.06	0.96±0.02
trifluoracetat	80E20V	1.58±0.09	0.85±0.02
	70E30V	1.87±0.07	0.84±0.02
	60E40V	2.20±0.22	0.83±0.06
	90E10V	-2.27±0.11	1.01±0.03

kloracetat	80E20V	-1.95±0.04	1.01±0.01
	70E30V	-1.84±0.07	0.97±0.02
dikloracetat	90E10V	-0.79±0.02	0.97±0.01
	80E20V	-0.59±0.04	0.91±0.01
	70E30V	-0.37±0.04	0.90±0.01
trikloracetat	90E10V	0.84±0.04	0.90±0.01
	80E20V	1.21±0.02	0.90±0.01
	70E30V	1.46±0.02	0.89±0.01
3,5-dinitrobenzoat	80AN20V	-2.31±0.02	0.98±0.01
	60AN40V	-2.16±0.10	0.90±0.03
	60A40V	-2.20±0.18	0.90±0.05
2,4,6-trifluorbenzoat	80AN20V	-2.36±0.10	1.00±0.03
	60AN40V	-2.05±0.03	0.95±0.01
	60A40V	-2.30±0.07	0.97±0.02
pentafluorbenzoat	80AN20V	-1.43±0.07	0.91±0.02
	60AN40V	-1.12±0.03	0.87±0.01
	60A40V	-1.15±0.07	0.92±0.02
fenilkarbonat	100M	-1.05±0.13	0.88±0.04
	90M10V	-0.70±0.12	0.83±0.03
	80M20V	-0.41±0.14	0.79±0.03
metilkarbonat	100M	-1.99±0.02	1.02±0.01
	90M10V	-1.66±0.05	0.98±0.02
	80M20V	-1.43±0.08	0.95±0.03
	100E	-2.22±0.11	1.15±0.04
	90E10V	-2.01±0.06	1.04±0.02
2,4-dinitrofenolati	100M	-0.22±0.07	1.03±0.02
	90M10V	0.04±0.17	0.97±0.05
	100E	-0.75±0.04	1.06±0.01
	90E10V	-0.18±0.04	1.02±0.01
	80E10V	0.22±0.09	1.03±0.02
	90A10V	-0.85±0.06	1.16±0.02
	60A40V	-0.14±0.05	0.98±0.01

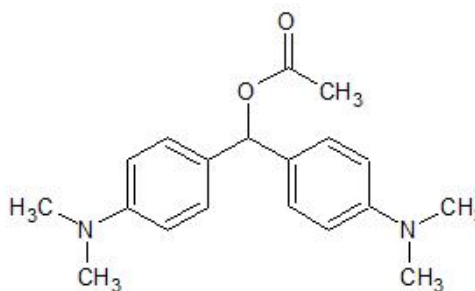
^a navedeni udjeli otapala su volumni (25°C): A = aceton, AN = acetonitril, E = etanol, M = metanol, TFE = 2,2,2-trifluoetanol, V = voda

^b navedene pogreške odnose se na standardnu devijaciju

Sintezom supstrata koji su kombinacija jakog nukleofuga i slabog elektrofuga (Slika 3), slabog nukleofuga i jakog elektrofuga (Slika 4), odnosno srednje jakih nukleofuga i elektrofuga, moguće je mjeriti brzinu solvolize pri 25°C, a pomoću različitih referentnih elektrofuga i odrediti nukleofugalnost za izlazne skupine značajno različitih reaktivnosti.



Slika 3. Primjer supstrata: jak nukleofug – slab elektrofug (Streidl, 2010)



Slika 4. Primjer supstrata: slab nukleofug – jak elektrofug (Streidl, 2010)

U ljestvicu nukleofugalnosti (Slika 5) uvršteno je i više od 100 vrijednosti dobivenih pomoću kvantno-kemijskog računa na temelju opažene korelacije izmjerenih i izračunatih podataka (Denegri i sur., 2014; Matić i sur., 2014a; Matić i sur., 2012a).

Praktična primjena ljestvica nukleofugalnosti i elektrofugalnosti je procjena trajanja solvolize različitih supstrata u raznim otapalima. Primjerice, prilikom pročišćavanja sintetiziranih spojeva ili izolacije bioaktivnih tvari iz prirodnih materijala, poznavanjem ovih podataka moguće je u startu eliminirati upotrebu otapala u kojima se spoj raspada u vremenu kraćem od trajanja samog postupka obrade (prekristalizacija, kromatografija, ekstrakcija i sl.), čime se postižu značajne uštede materijala i vremena. S druge strane, ljestvice elektrofugalnosti i nukleofugalnosti mogu biti korisne u razjašnjavanju mehanizama reakcija.

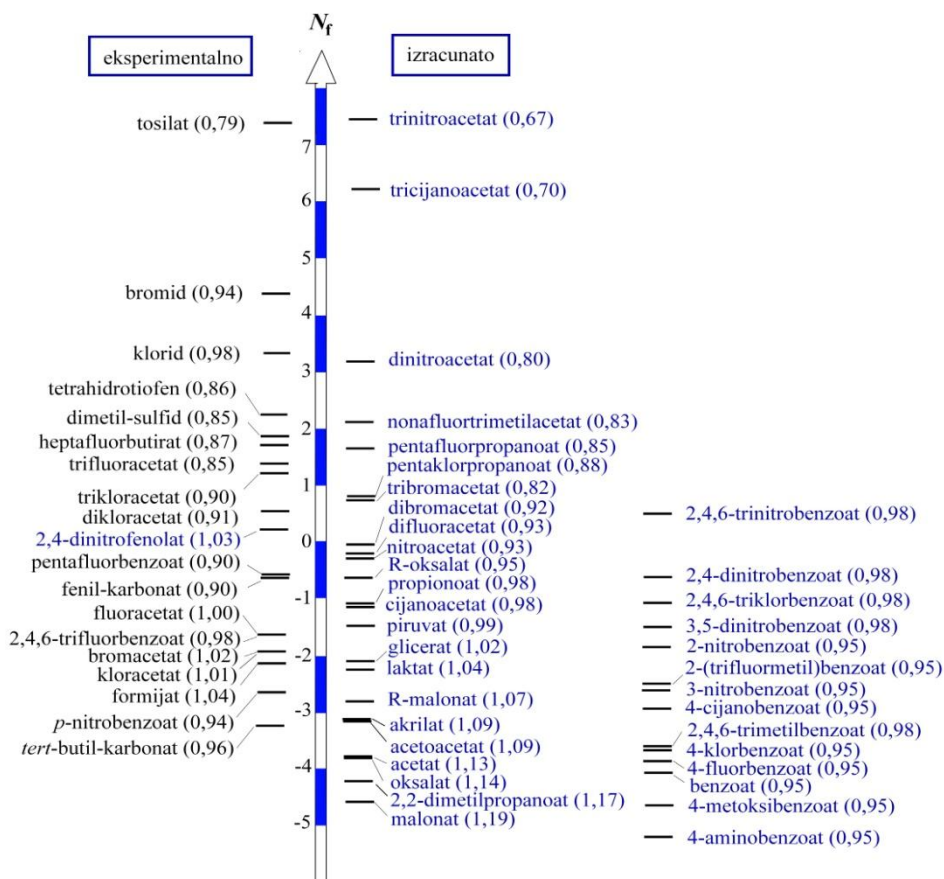
1.4. Fenolati i fenoksi skupine

U odnosu na ranije ispitane izlazne skupine, fenolati (do sada ispitani dinitrofenolati i ovdje ispitivani pentafluorfenolati - PFP) imaju drugačiji tip stabilizacije nastajućeg negativnog naboja u prijelaznom stanju, odnosno anionu. Solvolizom benzhidrilnih aromatskih etera S_N1 mehanizmom, u neutralnoj sredini, dolazi do heterolitičkog cijepanja

veze između α -C atoma i atoma kisika, pri čemu u sporom stupnju nastaju benzhidrilni kation i fenolatni anion. Kod fenolatne izlazne skupine, negativni se naboj s atoma kisika kao reakcijskog centra rezonantno delokalizira u benzenski prsten.

Fenol i njegovi derivati, kao i strukture s fenoksi skupinom u obliku soli (natrijev fenoksid), etera (fenoksietanol), halogeniranih bisfenila (triklosan) i drugih, poznati su antimikrobni agensi koji se već dugo koriste kao konzervansi, antiseptici i dezinficijensi, te su prisutni u brojnim registriranim pripravcima na tržištu.

Halogenirane fenoksi skupine, osim što ih nalazimo u strukturi nekih antimikrobika, sastavni su dio struktura poznatih herbicida kao što su MCPA ili 2,4,5-T, koji sadrže klorirane fenoksi skupine. Pentafluorfenol i njegovi esteri imaju primjenu u sintezi peptida (Gross i Meienhofer, 1981). Pentafluorfenoksi skupine nalaze se u strukturi reagensa za derivatizaciju u kromatografskoj analizi (Nollet i Gelder, 2013) ili organometalnih spojeva kao aktivatora polimerizacije (Sauter i sur., 2016).



Slika 5. Usporedni prikaz računski dobivenih nukleofugalnosti karboksilata (desno) i eksperimentalno određenih nukleofugalnosti nekih izlaznih skupina (lijevo) u 80%-tnom etanolu (Matić, 2013)

2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA

Opći cilj mjerenja konstanti brzine solvolize jest procjena solvolitičkih reaktivnosti supstrata u odgovarajućim otapalima, odnosno procjena duljine trajanja solvolitičkih reakcija raznih supstrata sastavljenih iz različitih kombinacija nukleofuga i elektrofuga. Dobiveni su podaci, sadržani u ljestvicama nukleofugalnosti i elektrofugalnosti, praktično iskoristivi - primjerice, odabir adekvatnog otapala ili eliminacija otapala koja će prebrzo dovesti do raspada spoja prilikom obrade.

U ovom radu sintetizirani su supstrati – različito supstituirani derivati benzhidril-pentafluorfenil-etera, te su podvrgnuti reakcijama solvolize u smjesi etanola i vode volumnog omjera 80:20. Konduktometrijski su izmjerene konstante brzine, pomoću kojih su određeni parametri nukleofugalnosti (N_f i s_f) pentafluorfenolata kao izlazne skupine. Dobiveni će podaci proširiti ljestvicu nukleofugalnosti, što je specifični cilj rada.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Reagensi i otapala

Za sintezu spojeva korištene su komercijalno dostupne kemikalije najvećeg stupnja čistoće – za sintezu ili *p.a.*, te nisu dodatno pročišćavane: ketoni (Aldrich), natrijev borhidrid (Merck), magnezij (Fluka), elementarni jod (Riedel de Haën), *p*-anisaldehid (Sigma), bromtoluen (Aldrich), bromdifenileter (Alfa Aesar), kalij (Aldrich) i heksafluorbenzen (Alfa Aesar).

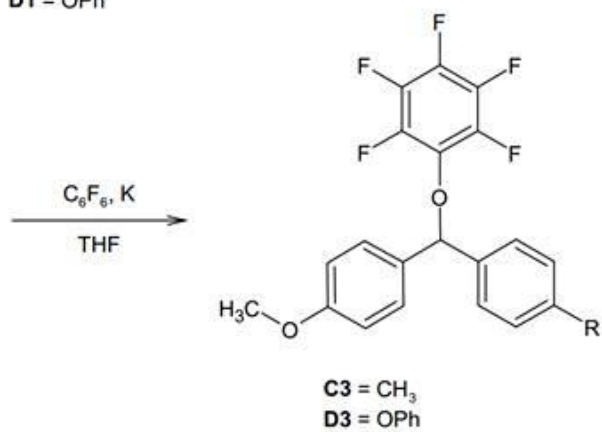
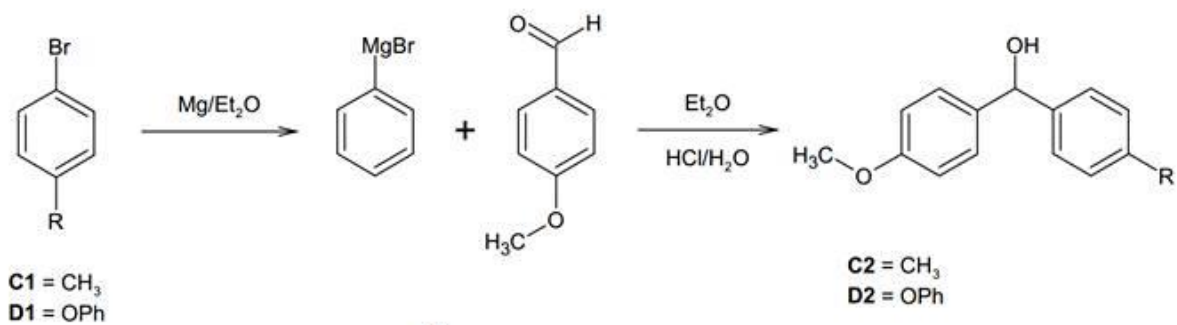
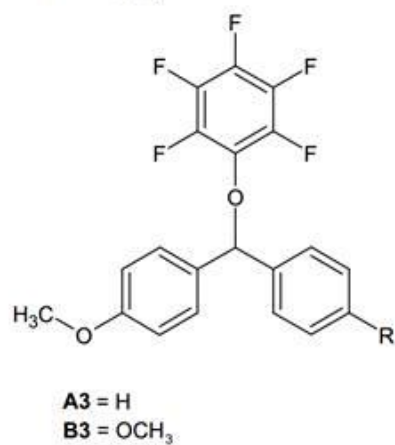
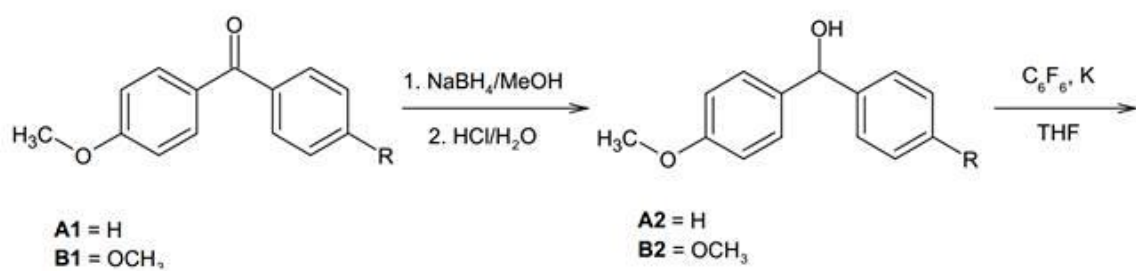
Korišten je bezvodni dietil-eter (J. T. Baker), koji je destiliran i sušen iznad natrija. Ostala otapala, tetrahidrofuran (Carlo Erba), metanol (Alfa Aesar) i diklormetan (Fischer chemical), korištena su bez dodatnog pročišćavanja.

3.2. Priprava spojeva

Svi sintetizirani fenilni eteri dobiveni su Williamsonovom reakcijom benzhidrilnih alkohola i heksafluorbenzena, uz dodatak kalija. Međusobno se razlikuju po supstituentima u *p*-položajima na benzhidrilnom dijelu.

Benzhidrilni alkoholi 4-metoksibenzhidrol i 4,4'-dimetoksibenzhdrol dobiveni su direktnom redukcijom odgovarajućeg benzofenona uz NaBH₄, dok su 4-metoksi-4'-metilbenzhdrol i 4-metoksi-4'-fenoksibenzhdrol dobiveni Grignardovom reakcijom iz supstituiranog benzaldehida i odgovarajućeg aril-halogenida.

Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), pri čemu su korištene aluminijske pločice sa silikagelom (Merck). Detekcija je izvršena vizualno pomoću para elementarnog joda.



Slika 6. Reakcijska shema

3.2.1. 4-metoksibenzhidrol (A2)

U okrugloj tikvici odvaže se 3,0 g 4-metoksibenzofenona (A1; 14,1 mmol) u 100 mL metanola i stavi na magnetsku miješalicu. U dva navrata se uz miješanje doda 1,6 g NaBH₄ (42,3 mmol). Smjesa se ostavi miješati 1 h, a potom doda 200 mL vode. Tijek redukcije prati se tankoslojnom kromatografijom. Nastali se kompleks hidrolizira razrijeđenom klorovodičnom kiselinom (5-10%), pazeći pritom da pH otopine ne prijeđe iz neutralnog u kiselo područje. Provjera pH vrši se pomoću univerzalnog indikatorskog papira. Nastali produkt izolira se postupkom ekstrakcije tri puta s po 30 mL diklormetana (DKM), a dobivene organske frakcije sjedine. Potom se doda sredstvo za sušenje (Na₂SO₄). Organsko otapalo ukloni se na vakuumskom uparivaču. Dobiveno je 2,54 g bijelih kristalića 4-metoksibenzhidrola (11,9 mmol). Iskorištenje reakcije je 84,4%.

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

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

3.2.2. 4,4' dimetoksibenzhidrol (B2)

Redukcija 4,4'-dimetoksibenzofenona (B1) (3,0 g; 12,3 mmol), provedena je na jednak način kao redukcija 4-metoksibenzofenona uz 1,6 g NaBH₄ (42,3 mmol). Dobiveno je 2,34 g bijelih kristalića 4,4'dimetoksibenzhidrola (9,6 mmol, 78,0%).

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

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

3.2.3. 4-metoksi-4'-metilbenzhidrol (C2)

Magneziju (1,5 g; 61,7 mmol) se doda nekoliko kristalića joda te se nakon nekoliko minuta započne s polaganim dokapavanjem otopine 4-bromtoluena (C1; 8 g; 46,8 mmol) u dietil-eteru. Reakcija je egzotermna, pa se provodi uz povratno hladilo, ali je njen početak

potrebno potaknuti zagrijavanjem. Smjesa se miješa 90 minuta. U nastali Grignardov reagens potom se polagano dokapava prethodno pripravljena otopina 4-metoksibenzaldehida (4,5 g; 33,1 mmol) u dietil-eteru (30 mL). Smjesa se ostavi miješati preko noći. Nakon toga se postepeno dodaje voda (30 mL), pri čemu nastaje bijeli talog. Smjesi se zatim dodaje razrijeđena klorovodična kiselina (5-10%) dok indikatorski papir ne pokaže neutralno područje. Smjesa se prelije u lijevak za odjeljivanje i ekstrahira tri puta s po 20 mL vode. Sakupljene se organske frakcije suše iznad bezvodnog Na₂SO₄, a eter ukloni uparavanjem na vakuumskom uparivaču. Nakon uparavanja, dobiveno svijetložuto ulje prekrystalizira se smjesom petroleter:dietil-eter (4:1), čime je dobiveno 4,97 g bijelih kristalića 4-metoksi-4'-metilbenzhidrola (21,8 mmol; 65,8%).

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

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

3.2.4. 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrol (D2)

Alkohol 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrol (D2) pripravljen je jednakim postupkom kao i alkohol C2, pri čemu je uz magnezij (1,3 g; 53,5 mmol) korišten 4-bromdifetil-eter (8,6 g; 34,5 mmol) i 4-metoksibenzaldehid (3,3 g; 24,2 mmol). Nakon prekrystalizacije, dobiveno je 2,78 g kristalića 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrola (9,1 mmol, 37,8%).

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

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

3.2.5. 4-metoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (A3)

Heksafluorbenzen (HFB; 0,8 g; 4,3 mmol) otopi se u suhom tetrahidrofuranu (THF; 20 mL) i doda se komadić kalija (0,2 g; 5,1 mmol). Smjesa se kratko zagrijava uz miješanje na magnetskoj miješalici u atmosferi argona, a potom se smjesi dokapa 4-metoksibenzhidrol (0,92 g; 4,3 mmol) otopljen u THF-u uz nastavak zagrijavanja i miješanja, sve dok se ne prestanu razvijati mjehurići. Višak kalija se ukloni filtracijom. Smjesi se doda 20 mL dietil-etera, te se reakcijska smjesa tri puta ispiri vodom. Nakon sušenja iznad bezvodnog natrijevog sulfata, THF se uklanja na vakuumskom uparivaču. Dobiveno je svijetložuto ulje, kojem je dodan heksan. U smjesi je nakon stajanja u hladnjaku iskristalizirao eter A3. Dobiveno je 0,72 g svijetložutog uljastog produkta (1,9 mmol; 44,0%).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 3,74$ (s; 3H; Ar-OCH₃); 6,30 (s; 1H; Ar₂CH); 6,81 (d; 2H; $J = 8,8$ Hz; ArH); 7,26–7,41 (m; 7H; ArH).

^{13}C NMR (150 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 52,4$ (ArOCH₃); 84,1 (Ar₂CH); 111,0; 124,2; 125,5; 125,7; 126,1; 128,6; 137,0; 140,9; 157,0 (Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = -157,3$ (d; 2F; $J_{\text{FF}} = 21,2$ Hz; F₅Ar); $-165,9$ (t; 1F; $J_{\text{FF}} = 41,8$ Hz; F₅Ar); $-166,7$ (t, 2F; $J_{\text{FF}} = 45,4$ Hz; F₅Ar).

3.2.6. 4,4'-dimetoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (B3)

4,4'-dimetoksibenzhidrol (0,8 g; 3,3 mmol) otopi se u THF-u (20 ml), doda komadić kalija (0,2 g; 5,1 mmol) te se smjesa stavi na magnetsku miješalicu uz zagrijavanje u atmosferi argona. Nakon 15 minuta, dodaje se heksafluorbenzen (0,61 g; 3,3 mmol) pomiješan s THF-om (15 ml). Smjesa se ostavi 50 minuta ili do prestanka nastajanja mjehurića uz zagrijavanje i miješanje. Preostali kalij se ukloni filtracijom. Zbog miješanja tetrahidrofurana i vode, smjesi se dodaje malo benzena, a potom dvaput ispiri s vodom. Nakon sušenja iznad bezvodnog natrijeva sulfata, te uparavanja otapala, dobivenom svijetložutom ulju dodaje se heksan, te ostavi preko noći u hladnjaku. Dobiveno je 0,76 g svijetložutog ulja. (1,9 mmol; 56,1 %).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 3,79$ (s; 6H; Ar-OCH₃); 6,29 (s; 1H; Ar₂CH); 6,86 (d; 2H; $J = 8,8$ Hz; ArH); 7,32 (d; 2H; $J = 8,7$ Hz; ArH) .

^{13}C NMR (150 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 55,4$ (ArOCH_3); 86,8 (Ar_2CH); 114,0; 128,8; 131,9; 159,8 (Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = -154,4$ (d; 2F; $J_{\text{FF}} = 25,4$ Hz; F_5Ar); $-163,1$ (t; 1F; $J_{\text{FF}} = 44,1$ Hz; F_5Ar); $-163,8$ (t; 2F; $J_{\text{FF}} = 40,1$ Hz; F_5Ar).

3.2.7. 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (C3)

4-metoksi-4'-metilbenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter dobiven je na način kao i prethodni eter (B3). Korišteni su 4-metoksi-4'-metilbenzhidrol (0,8 g; 3,5 mmol), komadić kalija (0,2 g; 5,1 mmol), te heksafluorbenzen (0,65 g; 3,5 mmol). Dobiveni produkt je svijetložuto ulje mase 0,68 g (1,7 mmol; 49,3%)

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,32$ (s; 3H; Ar-CH_3); 3,77 (s; 3H; Ar-OCH_3); 6,30 (s; 1H; Ar_2CH); 6,85 (d; 2H; $J = 8,7$ Hz; ArH); 7,13–7,32 (m; 7H; ArH).

^{13}C NMR (150 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 21,2$ (ArCH_3); 55,2 (ArOCH_3); 86,9 (Ar_2CH); 113,8; 126,4; 127,0; 128,7; 129,2; 131,7; 136,8; 138,2; 159,7 (Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = -154,4$ (d; 2F; $J_{\text{FF}} = 20,6$ Hz; F_5Ar); $-163,2$ (t; 1F; $J_{\text{FF}} = 43,6$ Hz; F_5Ar); $-163,8$ (t; 2F; $J_{\text{FF}} = 40,3$ Hz; F_5Ar).

3.2.8. 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter (D3)

4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-2,3,4,5,6-pentafluorfenil-eter dobiven je na način kao i prethodna dva etera (B3 i C3). U sintezi su korišteni 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidrol (0,9 g; 2,9 mmol), komadić kalija (0,2 g; 5,1 mmol) i HFB (0,55 g; 2,9 mmol). Dobiveno je 0,63 g svijetložutog ulja D3 (1,3 mmol; 45,6%).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 3,78$ (s; 3H; Ar-OCH_3); 6,21 (s; 1H; Ar_2CH); 6,82–7,35 (m; 13H; ArH).

^{13}C NMR (150 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 55,2$ (ArOCH_3); 86,3 (Ar_2CH); 100,0; 113,7; 118,4; 119,1; 123,5; 128,7; 128,8; 129,8; 131,6; 134,6; 134,7; 156,8; 157,3; 159,6 (Ar).

^{19}F NMR (282 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = -154,4$ (d; 2F; $J_{\text{FF}} = 20,6$ Hz; F_5Ar); $-162,8$ (t; 1F; $J_{\text{FF}} = 44,0$ Hz; F_5Ar); $-163,6$ (t; 2F; $J_{\text{FF}} = 43,6$ Hz; F_5Ar).

3.3. Identifikacija spojeva

Identifikacije spojeva provedene su NMR spektroskopskom metodom (nuklearna magnetska rezonancija), na uređaju *Varian INOVA 400*. Kao otapalo korišten je deuterirani kloroform. Spektri su obrađeni programom *MestReNova*.

3.4. Kinetička mjerenja

Kinetička mjerenja provedena su konduktometrijski pomoću konduktometra *WTW LF 530* s elektrodama *Radiometer two-pole (CDC641T)* i *Pt LNA 1/NS*. Konduktometar je povezan s računalom preko *Meilhaus Electronic 2600 PCI* kartice. Podaci su sakupljeni i obrađeni aplikacijom *Conductivity* koja radi u *HP VEE 4.0* okruženju. Izračun konstanti brzine (nelinearna regresija) i statistička obrada podataka napravljeni su u programskom paketu *Origin*.

Postupak mjerenja započinje priređivanjem 30 mL binarne smjese etanola i vode u volumnom omjeru 80:20 u reakcijskoj tikvici. Otapalo se termostatira pomoću *Julabo FP40* termostata na 25 °C. 20 mg ispitivanog supstrata otopi se u 0,10 mL diklormetana, te injektira u prethodno pripremljeno, termostatirano otapalo.

Dobiveni rezultati (vodljivost u ovisnosti o vremenu) podvrgnuti su nelinearnoj regresiji. Desetak sekundi na početku mjerenja zanemaruju se, jer se za to vrijeme reakcijska smjesa miješa i temperatura stabilizira. Za nelinearnu regresiju korišteni su podaci dobiveni u periodu mjerenja u iznosu od četiri poluvremena.

Konstante brzine reakcija solvolize dobivene su iz eksperimentalnih podataka metodom najmanjih kvadrata prema jednadžbi (4) kinetike prvog reda:

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

gdje je G vodljivost, a t izmjereno vrijeme. Za svaki supstrat napravljeno je više mjerenja konstanti brzine, a kao konačna konstanta uzeta je srednja vrijednost triju konstanti izmjerenih pri 25 °C.

Solvolizom sintetiziranih eterskih supstrata nastaje pentafluorfenolatni anion (PFP), zbog čega se povećava vodljivost elektrolita u ovisnosti o vremenu prema zakonima kinetike prvog reda. Ta krivulja ima oblik rastuće eksponencijalne funkcije, što odgovara činjenici da

je jednadžba iz koje se izračunava konstanta brzine eksponencijalna, a mjeren je porast vodljivosti elektrolita kao posljedica povećanja koncentracije produkta.

Izlazne skupine nastale solvolizom ovdje korištenih supstrata jesu konjugirane baze slabih kiselina, stoga je mjerenja potrebno provesti uz dodatak organske baze, kako bi se nastala kiselina ionizirala. U ovom radu korištena je *Proton Sponge Base* (PSB) – 1,8-bis(dimetilamino)naftalen.

4. REZULTATI

Konduktometrijski su izmjerene konstante brzine solvolize sintetiziranih supstrata, različito supstituiranih benzhidril-pentafluorfenil-etera pri 25 °C u smjesi etanola i vode volumnog omjera 80:20. Razmatrane solvolize prate kinetiku prvoga reda i korelirane su s odgovarajućim elektrofugalnostima. Iz dobivenih korelacijskih pravaca određeni su parametri nukleofugalnosti: N_f kao kvocijent odsječka na ordinati i nagiba pravca, dok je s_f jednak nagibu pravca.

Tablica 3. Izmjerene konstante brzine solvolize (25 °C)

elektrofug ^a	otapalo ^b	$k(25\text{ °C}) / \text{s}^{-1}$	baza ^c
4-MeO/H	80E20V	0,0553	PSB; 1:10-1:15
		0,0547	
		0,0531	
4-MeO/4'-MeO	80E20V	0,00496	PSB; 1:10-1:15
		0,00481	
		0,00498	
4-MeO/4'-Me	80E20V	0,00108	PSB; 1:10-1:15
		0,00107	
		0,00109	
4-MeO/4'-PhO	80E20V	0,000118	PSB; 1:10-1:15
		0,000113	
		0,000115	

^asupstituenti u *para* položajima benzhidrilnih supstrata

^bnavedeni udjeli otapala su volumni; E = etanol; V = voda

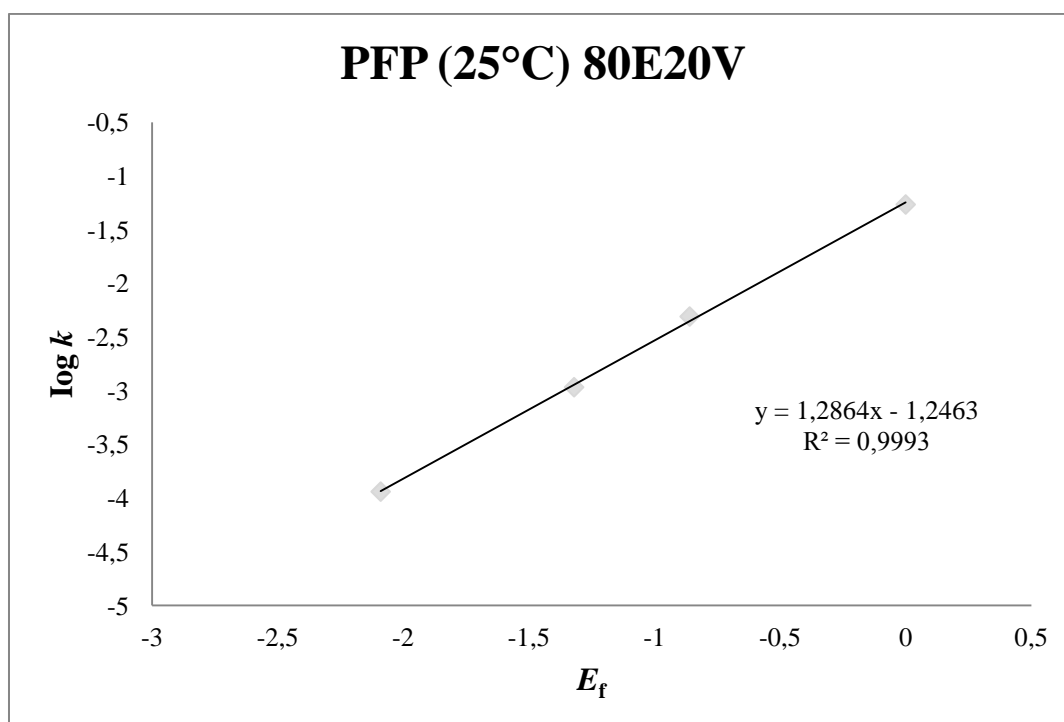
^cPSB = protonska spužva; omjer baza:supstrat

Tablica 4. Konstante brzine solvolize benzhidril-pentafluorfenil-etera u 80%-tnom etanolu

elektrofug ^a	nukleofug	E_f^b	$k(25\text{ °C}) / \text{s}^{-1}$	$\log k$
4-MeO/H	PFP	-2,09	$(1,15 \pm 0,02) \cdot 10^{-4}$	-3,93930
4-MeO/4'-Me	PFP	-1,32	$(1,08 \pm 0,01) \cdot 10^{-3}$	-2,96658
4-MeO/4'-PhO	PFP	-0,86	$(4,92 \pm 0,08) \cdot 10^{-3}$	-2,30803
4-MeO/4'-MeO	PFP	0,00	$(5,44 \pm 0,09) \cdot 10^{-2}$	-1,26440

^asupstituenti u *para* položajima benzhidrilnih supstrata

^bpodaci o parametrima elektrofugalnosti preuzeti iz Streidl i sur., 2010



Slika 7. Graf ovisnosti logaritma konstante brzine solvolize različito supstituiranih benzhidril-pentafluorfenil-etera o parametru elektrofugalnosti

Tablica 5. Dobiveni parametri nukleofugalnosti za PFF

	pentafluorfenolat	
	s_f	N_f
80E20V	$1,29 \pm 0,02$	$-0,97 \pm 0,04$

5. RASPRAVA

Sintetizirani su benzhidril-pentafluorfenil-eteri: 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-eter, 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-eter, 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-eter i 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-eter. Spojevi su identificirani spektroskopskom metodom nuklearne magnetske rezonancije (NMR).

Navedenim spojevima konduktometrijski su određene konstante brzine solvolize u 80%-tnom vodenom etanolu. Solvoliza benzhidrilnih aromatskih etera u neutralnoj sredini odvija se S_N1 mehanizmom, pri čemu dolazi do heterolitičkog cijepanja veze između α -C atoma benzhidrilnog dijela supstrata i atoma kisika iz fenoksi skupine. Tako nastaju benzhidrilni karbokation i fenolatni anion. Konstruiran je graf ovisnosti logaritma konstante brzine solvolize supstrata o parametru elektrofugalnosti E_f za četiri različita benzhidrilna elektrofuga. Eksperimentalno dobiveni podaci pokazuju značajnu linearnu korelaciju između $\log k$ za seriju sintetiziranih benzhidrilnih-pentafluorfenil-etera i pripadajućih parametara elektrofugalnosti E_f ($R^2 = 0,999$).

Prema jednadžbi (3), koju možemo promatrati kao linearnu funkciju $\log k$ u ovisnosti o E_f pri stalnom sastavu otapala, iz eksperimentalno dobivene jednadžbe pravca odrede se parametri s_f (nagib pravca) i N_f (negativni odsječak na osi x).

Dobiveni parametri nukleofugalnosti pentafluorfenolata u 80%-tnom etanolu iznose $s_f = 1,29$ i $N_f = -0,97$. Ranije ispitani dinitrofenolati (Matić i sur., 2010) u istom otapalu pokazuju vrijednosti $s_f = 1,03$ i $N_f = 0,22$.

Fenolati su u odnosu na prethodno ispitivane izlazne skupine specifični po tome što se u prijelaznom stanju negativni naboj s reakcijskog centra rezonantno delokalizira u benzenski prsten. Kod 2,4-dinitrofenolata, u *orto* i *para* položaju nalaze se dvije nitroskupine, koje kao jake elektron-akceptorske skupine dodatno rezonantno stabiliziraju negativni naboj s reakcijskog centra u prijelaznom stanju. Također, nitro skupine u *orto* položaju iz steričkih razloga dodatno pridonose reaktivnosti. Dinitrofenolati su ispitani u brojnim kombinacijama i omjerima otapala, kao što su: metanol, metanol/voda, etanol, etanol/voda, aceton/voda. N_f vrijednosti dinitrofenolata kreću se oko nule za sva korištena otapala (Tablica 2). Pentafluorfenolat kao izlazna skupina u 80%-tnom etanolu pokazuje vrijednost N_f parametra

značajno manju nego dinitrofenolat u istom otapalu, što ukazuje na manju reaktivnost pentafluorfenolata u odnosu na dinitrofenolate.

Što se tiče drugog parametra nukleofugalnosti, s_f , kod pentafluorfenolata je ta vrijednost veća nego kod dinitrofenolata u 80%-tnom vodenom etanolu. To ukazuje na veću separaciju naboja kod pentafluorfenolata (kasnije prijelazno stanje), uslijed manje reaktivnosti u odnosu na dinitrofenolate.

6. ZAKLJUČCI

Određeni su parametri nukleofugalnosti pentafluorfenolata u 80%-tnom etanolu, koji iznose $s_f = 1,29$ i $N_f = -0,97$. Usporedba ovih parametara s parametrima nukleofugalnosti ranije ispitanih dinitrofenolata u otapalu jednakog sastava ukazuje da je pentafluorfenolat lošija izlazna skupina, odnosno manje reaktivan u odnosu na dinitrofenolate. Navedeno se podudara sa dodatnom rezonantnom stabilizacijom u prijelaznom stanju koju imaju dinitrofenolati, a za koju su odgovorne nitro skupine.

Prema reaktivnosti u 80%-tnom vodenom etanolu, pentafluorfenolat je u odnosu na najreaktivniji tosilat ($N_f/s_f = 7,45/0,80$) manje reaktivan za otprilike 6 redova veličine, dok je u usporedbi sa slabo reaktivnim acetatom ($N_f/s_f = -4,73/1,18$) reaktivniji za otprilike također 6 redova veličine. Zbog toga pentafluorfenolat možemo svrstati u umjereno reaktivne izlazne skupine.

Vrijednosti dobivene u ovom radu proširuju ljestvicu nukleofugalnosti, a daljnja ispitivanja aromatskih eterskih supstrata u različitim otapalima dat će detaljan pregled njihovih reaktivnosti, kao i mogućnost predviđanja reaktivnosti i vremena potrebnih za degradaciju mnogih drugih spojeva u različitim otapalima.

7. ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici, dr. sc. Mireli Matić, na vodstvu, strpljenju, savjetima, uloženom vremenu i prenesenom znanju tijekom nastajanja ovog rada.

Također, hvala mojoj obitelji i bližnjima na podršci tijekom cjelokupnog studija.

8. POPIS LITERATURE

Brown, H. C., Fletcher, R. S. (1949). Chemical effects of steric strains. *Journal of the American Society*, 71(5), 1845-1854.

Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. G. (2012). *Organic chemistry*. Oxford University Press.

Denegri, B., Kronja, O. (2007). Nucleofugality of phenyl and methyl carbonates. *The Journal of organic chemistry*, 72(22), 8427-8433.

Denegri, B., Kronja, O. (2009). Solvolytic reactivity of heptafluorobutyrate and trifluoroacetates. *The Journal of organic chemistry*, 74(16), 5927-5933.

Denegri, B., Kronja, O. (2010). Reactivity of Acetates in Aqueous Alcohols. *Croatica chemica acta*, 83(2), 223-226.

Denegri, B., Matić, M., Kronja, O. (2014). A DFT-based model for calculating solvolytic reactivity. The nucleofugality of aliphatic carboxylates in terms of N_f parameters. *Organic & biomolecular chemistry*, 12(30), 5968-5709.

Denegri, B., Streiter, A., Jurić, S., Ofial, A. R., Kronja, O., Mayr, H. (2006). Kinetics of the solvolyses of benzhydryl derivatives: Basis for the construction of a *comprehensive* nucleofugality scale. *Chemistry-A European Journal*, 12(6), 1648-1656.

Gross, E., Meienhofer, J. (1981). *Modern techniques of conformational, structural, and configurational analysis*. New York: Academic Press.

Grunwald, E., Winstein, S. (1948). The correlation of solvolysis rates. *Journal of the American Chemical Society*, 70(2), 846-854.

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

Matić, M., Denegri, B., Kronja, O. (2010). Solvolytic Reactivity of 2, 4-Dinitrophenolates. *European journal of organic chemistry*, 2010(31), 6019-6024.

Matić, M., Denegri, B., Kronja, O. (2012a). Method for Estimating S_N1 Rate Constants: Solvolytic Reactivity of Benzoates. *The Journal of organic chemistry*, 77(20), 8986-8998.

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(2).

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

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

Matić, M., Denegri, B., Kronja, O. (2014b). Solvolytic Behavior of Aliphatic Carboxylates. *European Journal of Organic Chemistry*. 2014(7), 1477-1486.

McNaught, A. D., Wilkinson A. (1997). *Compendium of chemical terminology: IUPAC recommendations*. Oxford: Blackwell Science.

Morrison, R. T., Boyd, R. N. (1992). *Organic chemistry*. Englewood, Cliffs, New Jersey: Prentice Hall.

Nollet, L. M., Gelder, L. D. (2013). *Handbook of Water Analysis, Third Edition*. CRC Press.

Nolte, C., Ammer, J., Mayr, H. (2012). Nucleofugality and Nucleophilicity of Fluoride in Protic Solvents. *The Journal of Organic Chemistry* 77(7), 3325-3335.

Noyce, D. S., Virgilio, J. A. (1972). Synthesis and solvolysis of 1-phenylethyl disubstituted phosphinates. *The Journal of Organic Chemistry*, 37(17), 2643-2647.

Sauter, D. W., Popoff, N., Bashir, M. A. et al. (2016). The design of a bipodal bis (pentafluorophenoxy) aluminate supported on silica as an activator for ethylene polymerization using surface organometallic chemistry. *Chemical Communications*, 52(26), 4776-4779.

Streidl, N. (2010). *Development of Comprehensive Nucleofugality and Electrofugality Scales* (Doctoral dissertation, LMU)

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.

9. SAŽETAK

Nives Bebek

SINTEZA I REAKTIVNOST BENZHIDRIL-PENTAFLUORFENIL-ETERA U 80%- TNOJ VODENOJ OTOPINI ETANOLA

Sintetizirani su spojevi: 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-eter, 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-eter, 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil eter i 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-eter; kojima su potom konduktometrijski određene konstante brzine solvolize u 80%-tnoj vodenoj otopini etanola. Konstruiran je graf ovisnosti logaritma eksperimentalno određenih konstanti brzine o parametru elektrofugalnosti, pri čemu možemo uočiti značajnu linearnu korelaciju između $\log k$ i E_f . Prema jednadžbi $\log k(25\text{ °C}) = s_f (N_f + s_f)$, iz eksperimentalno dobivene jednadžbe pravca određeni su parametri nukleofugalnosti pentafluorfenolata kao izlazne skupine: $N_f = 1,29$ i $s_f = -0,97$ u 80%-tnoj vodenoj otopini etanola. Usporedbom ovih vrijednosti s parametrima nukleofugalnosti za 2,4-dinitrofenolat u istom otapalu, utvrđeno je da će benzhidril-pentafluorfenil-eter biti manje reaktivan u odnosu na benzhidril-2,4-dinitrofenil-eter, odnosno da je pentafluorfenolat lošija izlazna skupina u odnosu na 2,4-dinitrofenolat. Prema reaktivnosti u vodenoj otopini etanola, pentafluorfenolat spada u umjereno reaktivne izlazne skupine, s obzirom da se smjestio u središnji dio ljestvice nukleofugalnosti u kojoj je tosilat najbolja izlazna skupina ($N_f/s_f = 7,45/0,80$), a acetat najmanje reaktivna eksperimentalno određena izlazna skupina ($N_f/s_f = -4,73/1,18$).

Ključne riječi: fenolati, nukleofugalnost, reaktivnost, solvoliza, benzhidrilni supstrat

10. SUMMARY

Nives Bebek

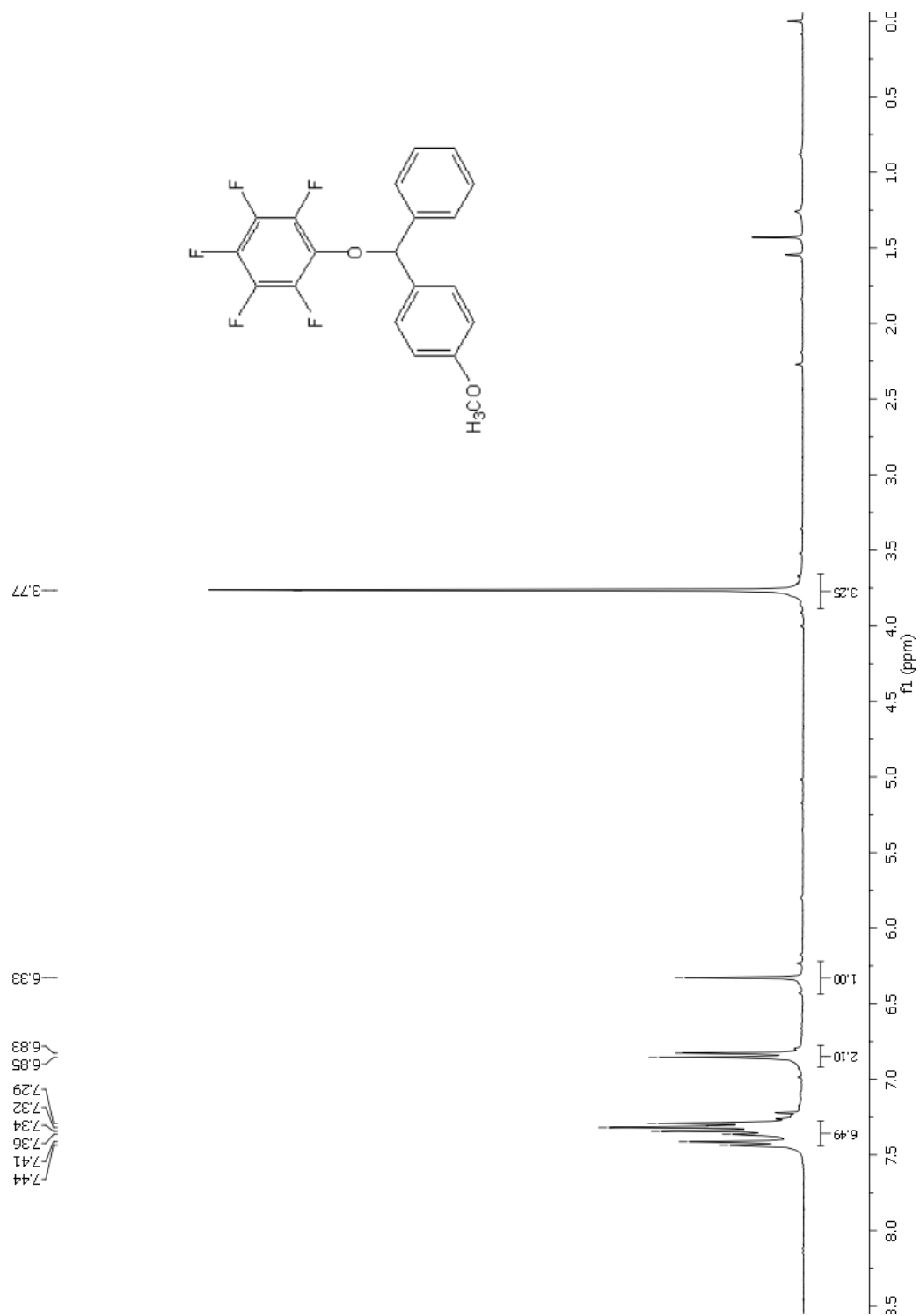
SYNTHESIS AND REACTIVITY OF BENZHYDRYL PENTAFLUOROPHENYL ETHERS IN 80% AQUEOUS ETHANOL

4-methoxybenzhydryl pentafluorophenyl ether, 4-methoxy-4'-methylbenzhydryl pentafluorophenyl ether, 4-methoxy-4'-phenoxybenzhydryl pentafluorophenyl ether and 4,4'-dimethoxybenzhydryl pentafluorophenyl ether have been synthesized. The rate constants of solvolysis for synthesized compounds have been determined conductometrically in 80% aqueous ethanol. The observed rate constants of solvolysis (k) have been used for plotting $\log k$ vs. $E_f -$ value graph, which shows significant linear correlation. The equation $\log k(25\text{ }^\circ\text{C}) = s_f (N_f + E_f)$ was used to calculate N_f and s_f values of pentafluorophenolate in 80% aqueous ethanol. Obtained values are $N_f = 1,29$ and $s_f = -0,97$. By comparing these values with nucleofugality parameters of 2,4-dinitrophenolates in 80% aqueous ethanol, it is evident that a benzhydryl pentafluorophenyl ether is less reactive than a benzhydryl 2,4-dinitrophenyl ether. In other words, 2,4-dinitrophenolate is a better leaving group than pentafluorophenolate in 80% aqueous ethanol. By observing reactivities in aqueous ethanol, pentafluorophenolate has been placed in the middle part of the nucleofugality scale, on which tosylate is the best leaving group ($N_f/s_f = 7,45/0,80$), and acetate is the least reactive experimentally determined leaving group ($N_f/s_f = -4,73/1,18$).

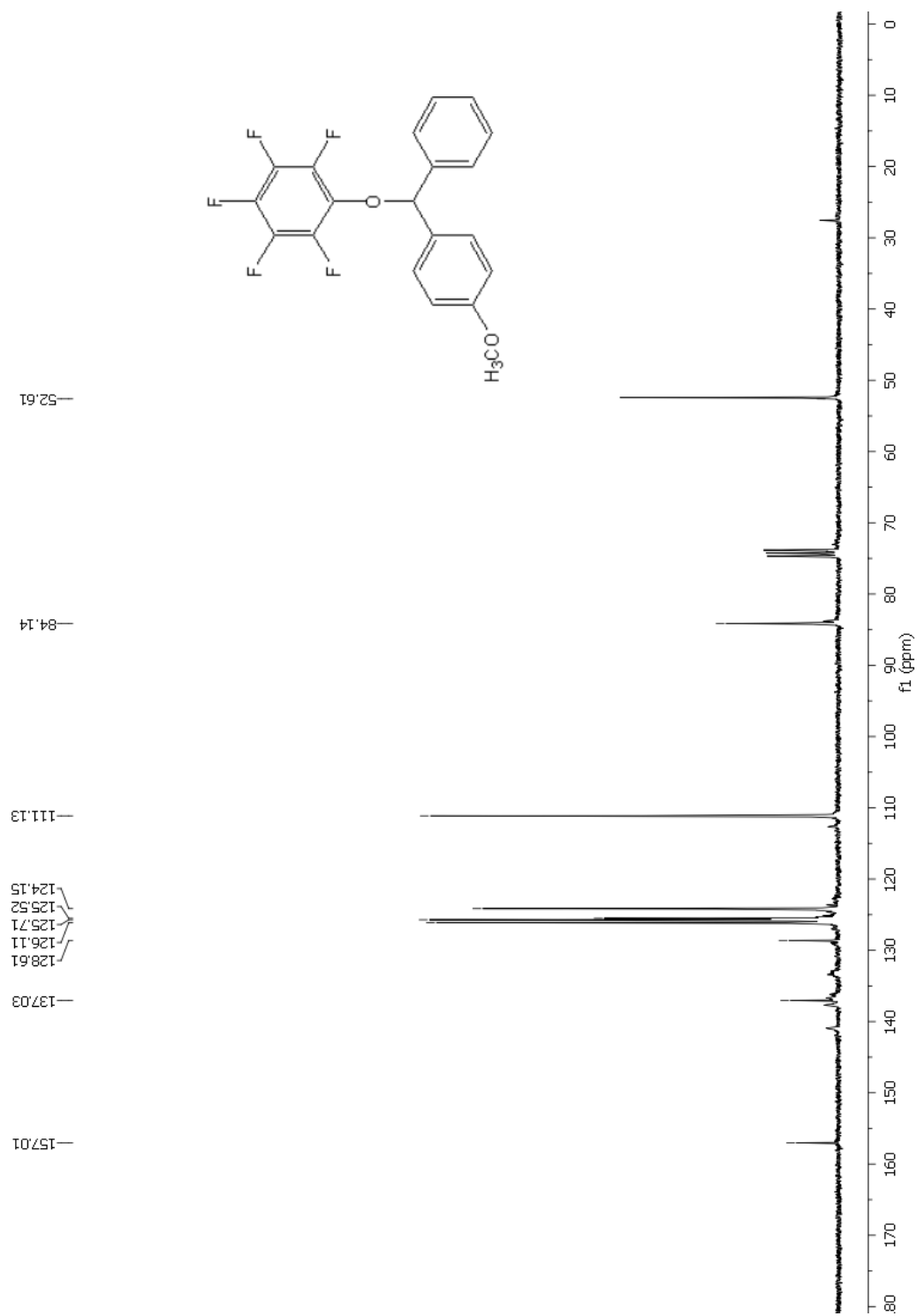
Keywords: phenolates, nucleofugality, reactivity, solvolysis, benzhydryl substrate

11. PRILOZI

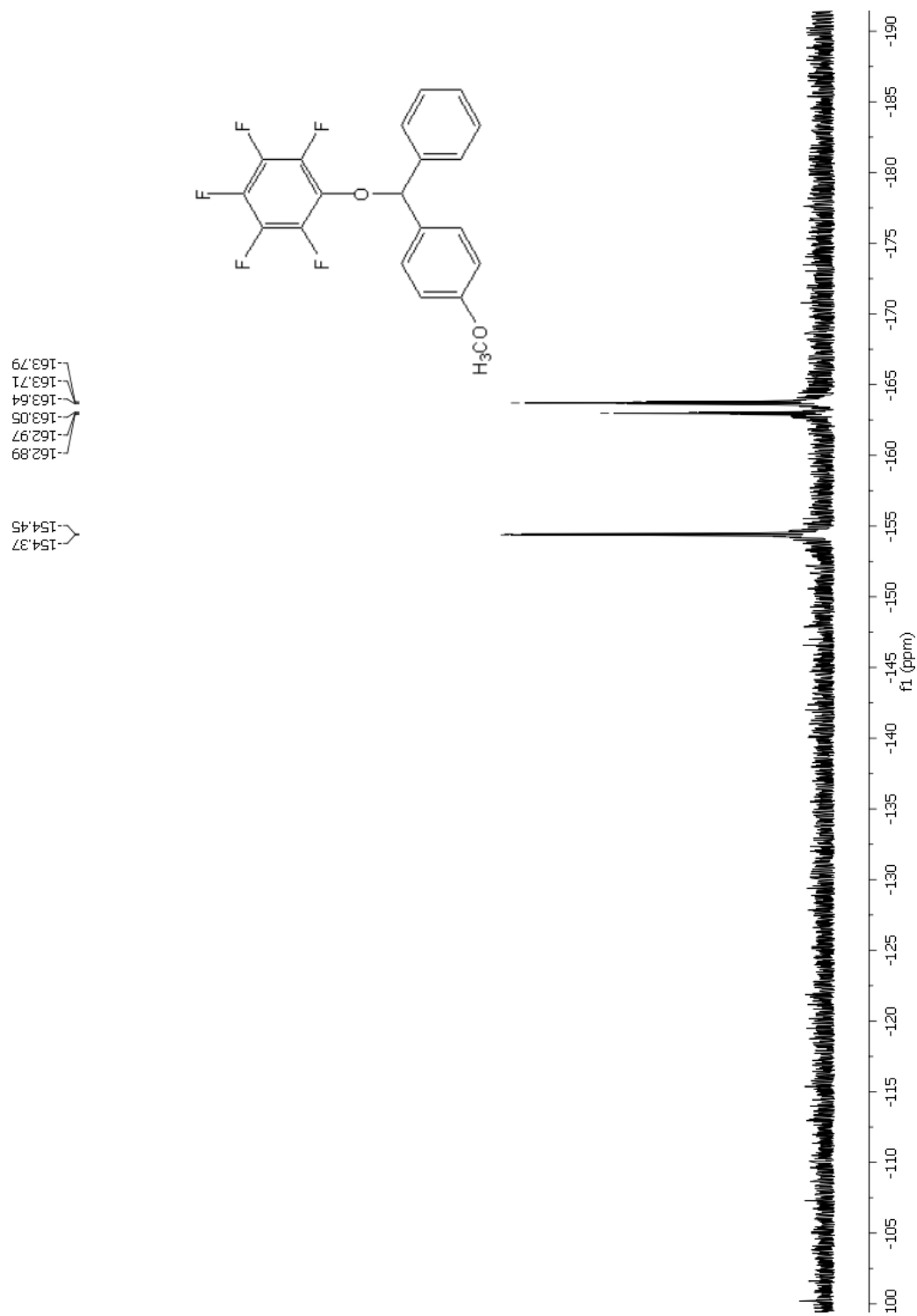
11.1. ^1H NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



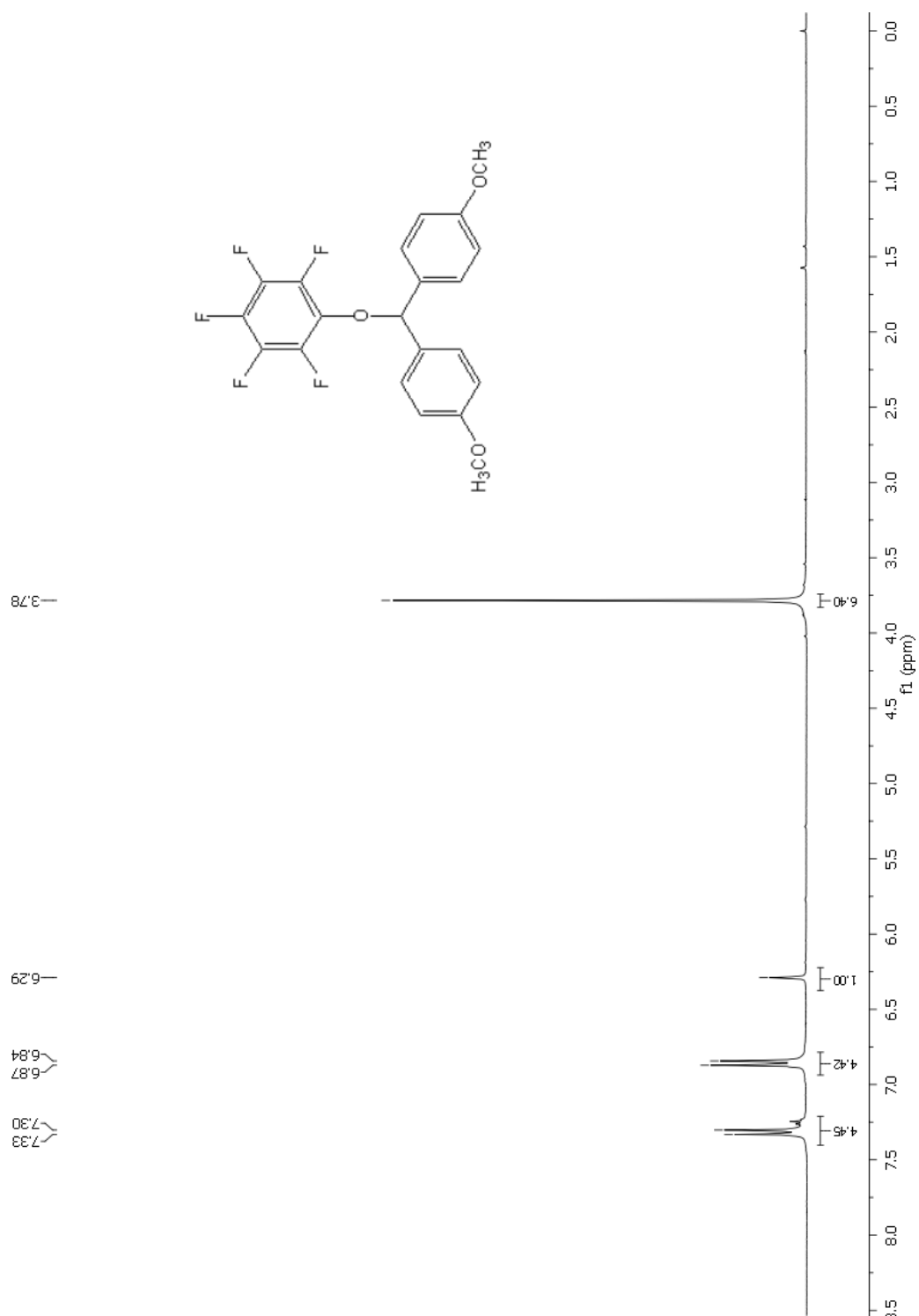
11.2. ^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



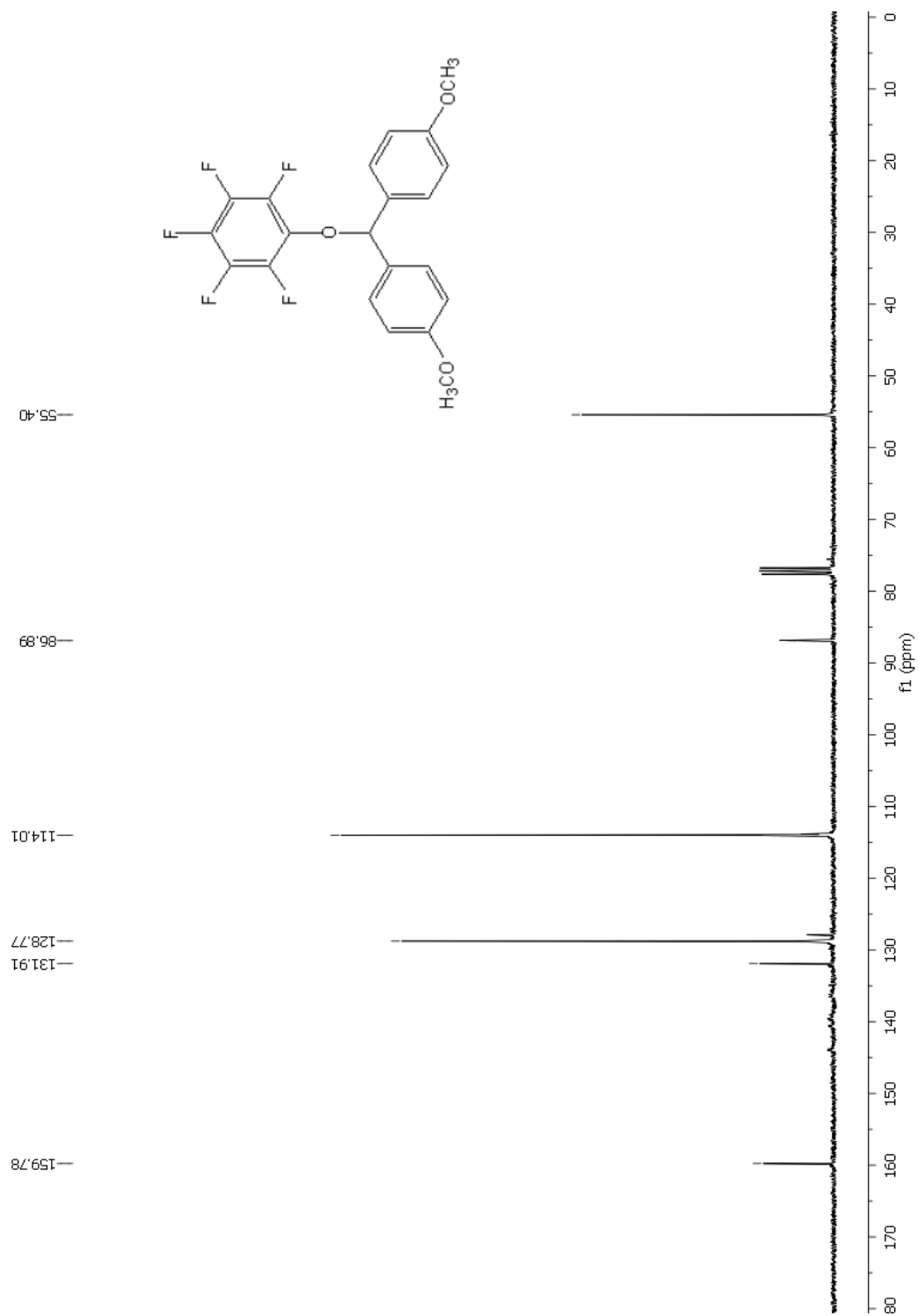
11.3. ^{19}F NMR spektar 4-metoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



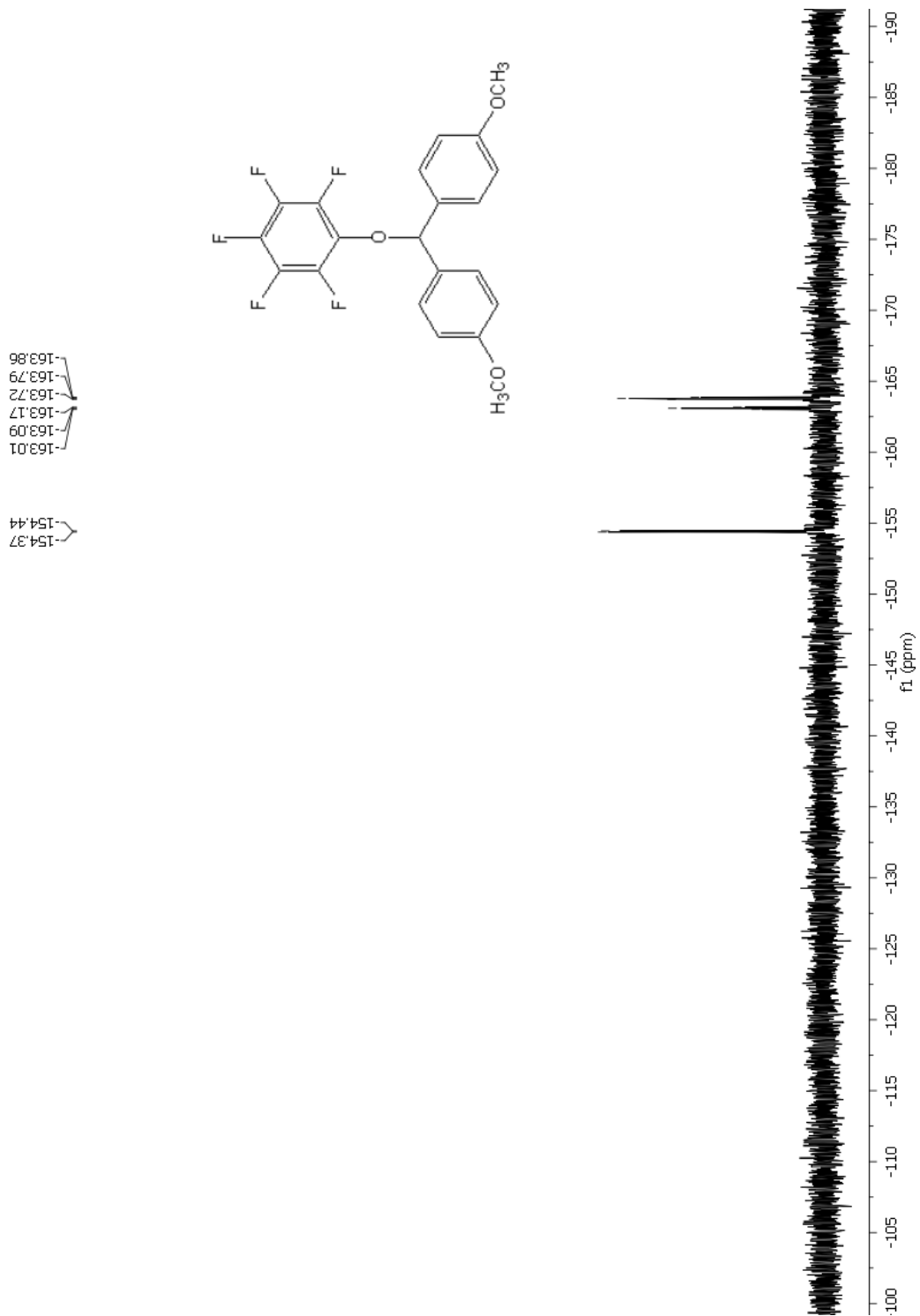
11.4. ^1H NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



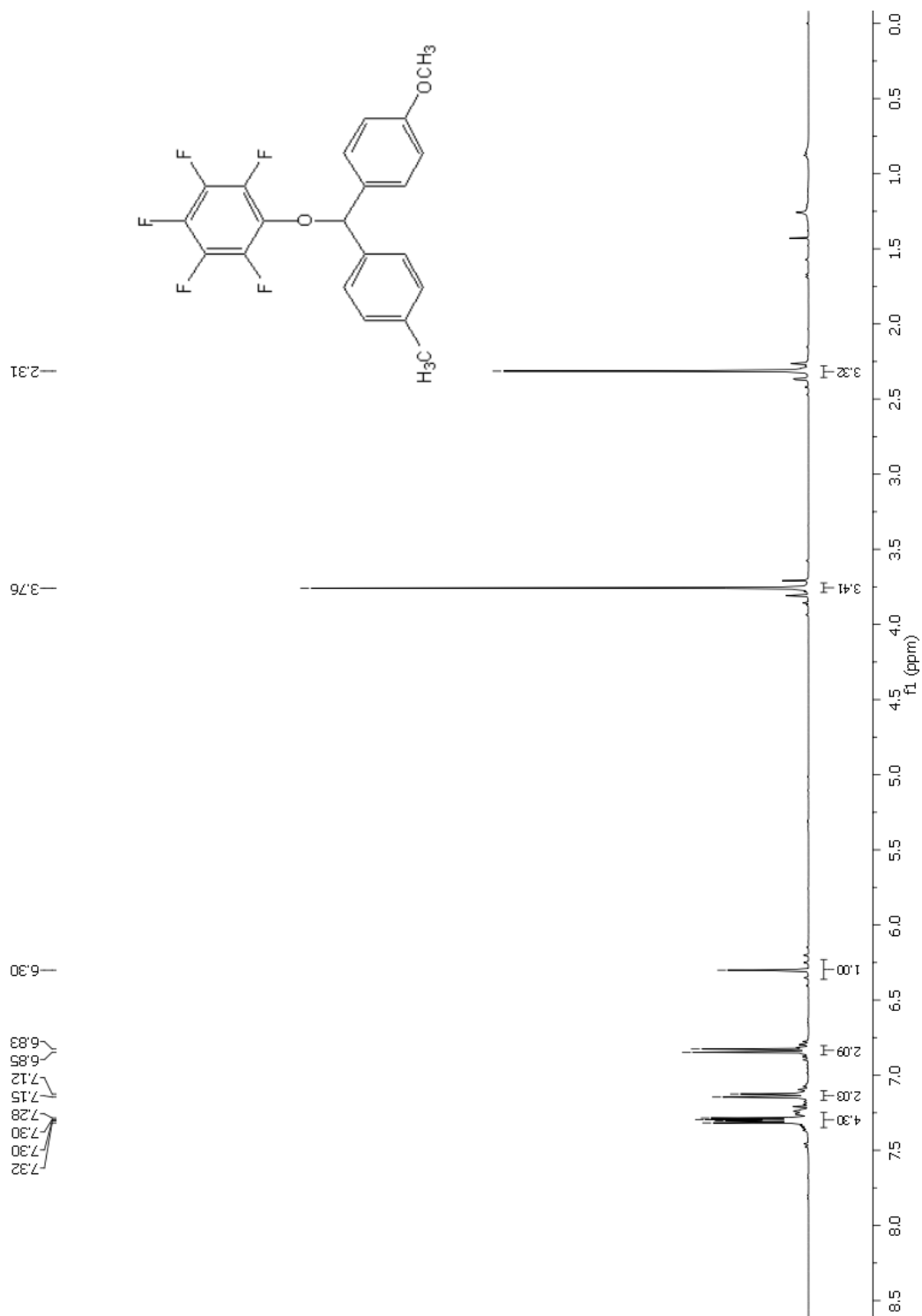
11.5. ^{13}C NMR spektar 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



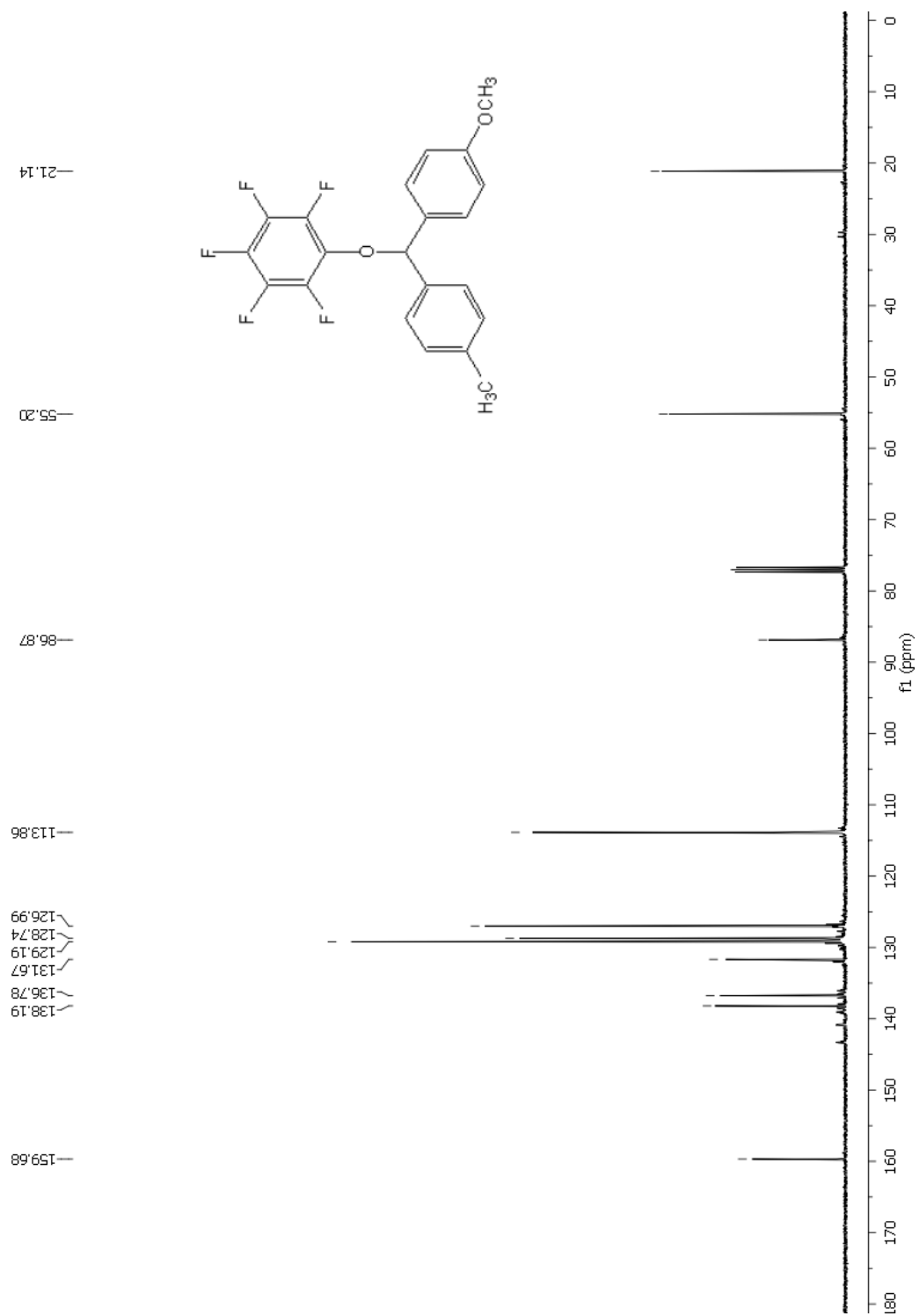
11.6. ^{19}F NMR spektr 4,4'-dimetoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



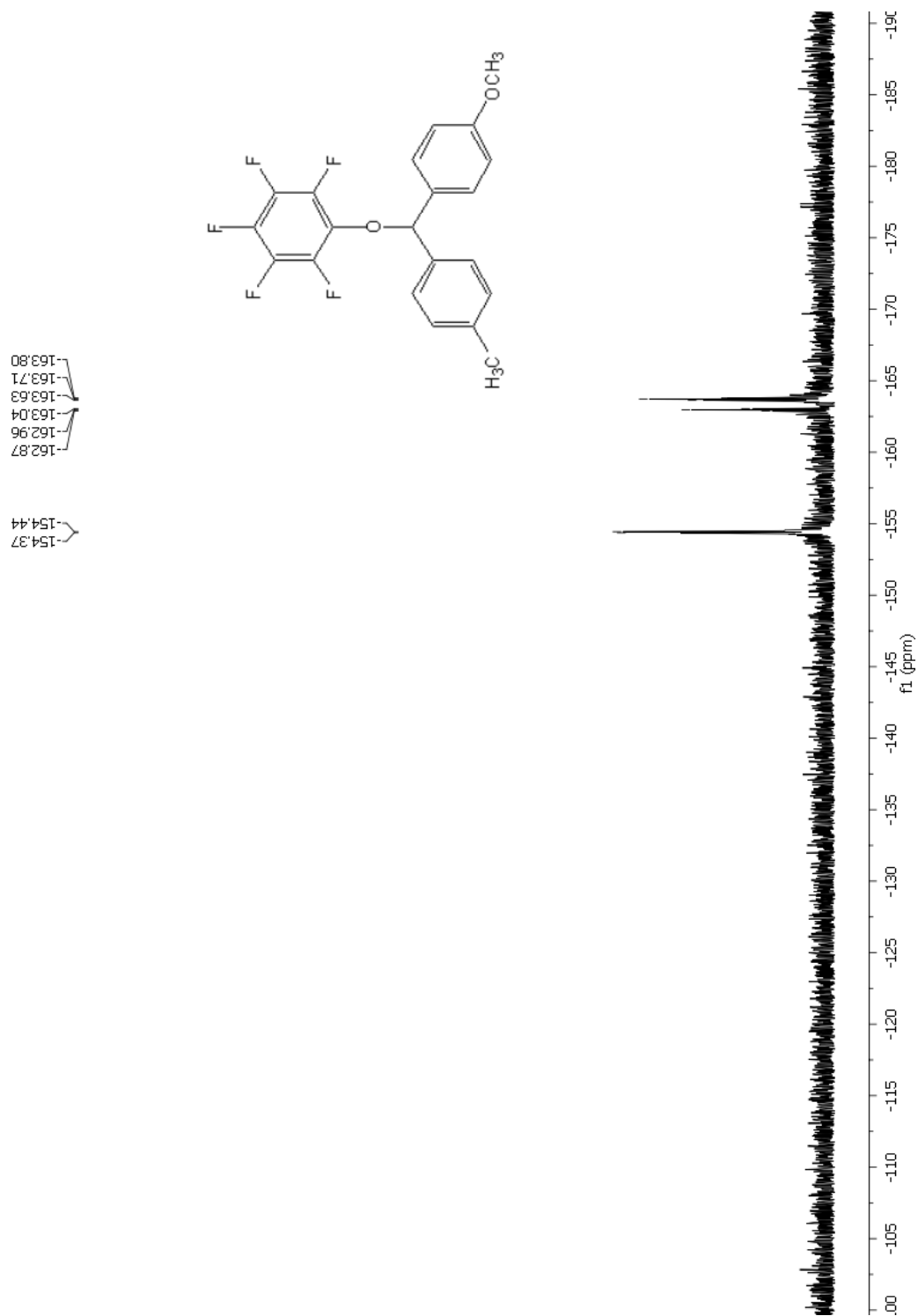
11.7. ^1H NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzidril-pentafluorfenil-etera



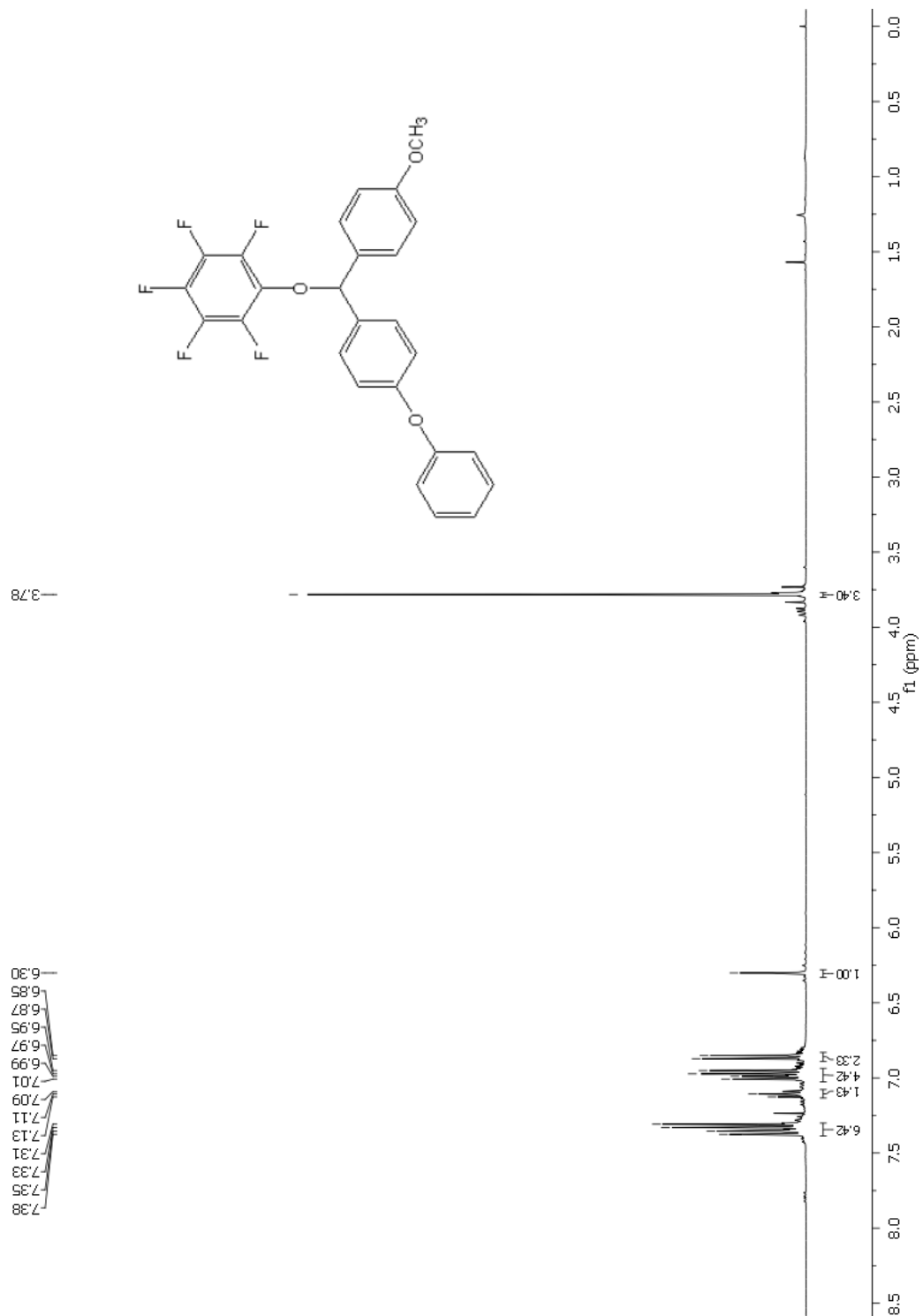
11.8. ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-metilbenzhidril-pentafluorfenil-etera



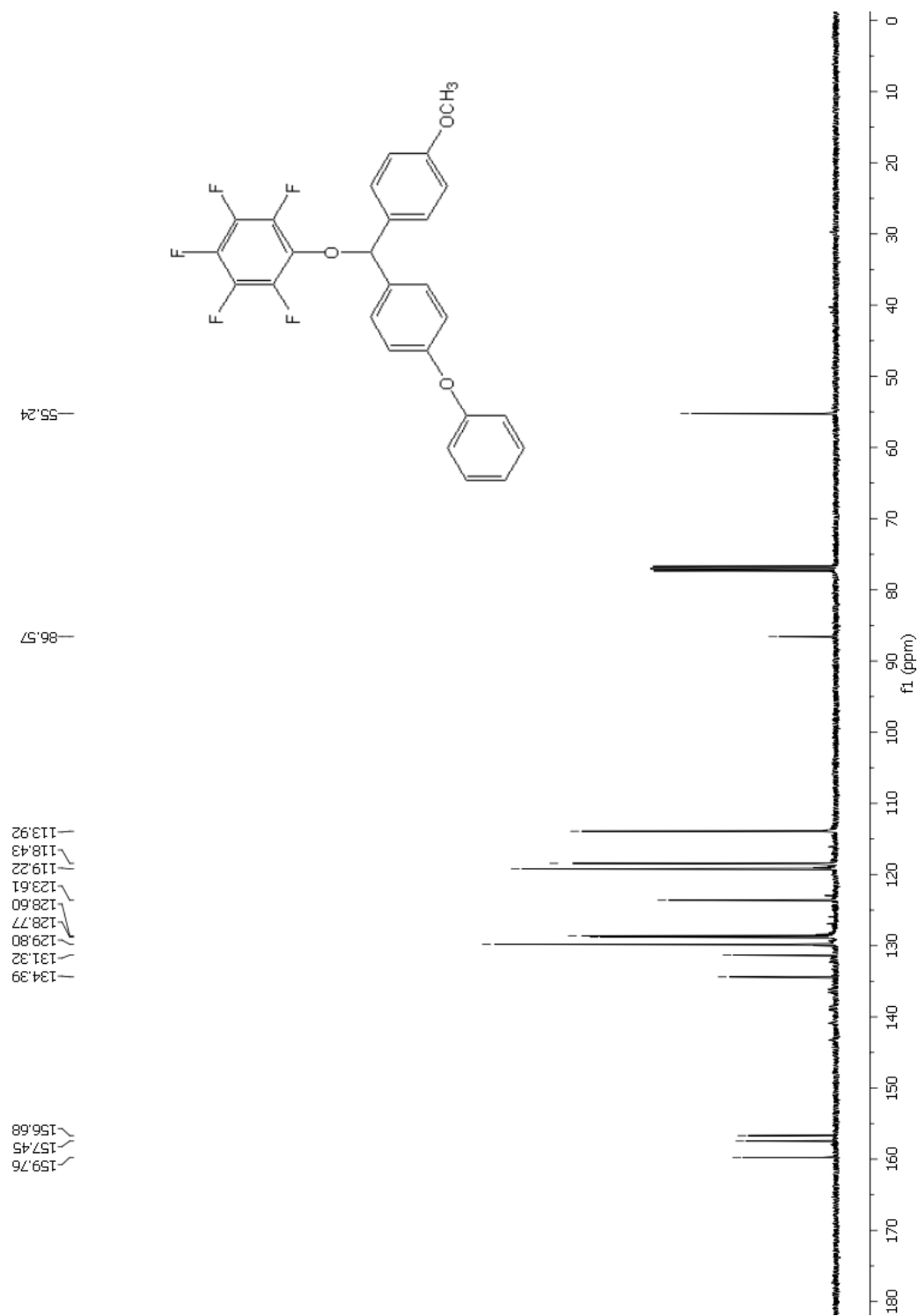
11.9. ^{19}F NMR spektr 4-metoksi-4'metilbenzhidril-pentafluorfenil-etera



11.10. ^1H NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



11.11. ^{13}C NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera



11.12. ^{19}F NMR spektar 4-metoksi-4'-fenoksibenzhidril-pentafluorfenil-etera

