

TARTU ÜLIKOOL
Loodus- ja täppisteaduste valdkond
Keemia instituut
Analüütilise keemia õppetool

Carmen Kesküla

**Nõrkade NH-hapete happelisuse määramine atsetonitriili
keskkonnas**

Bakalaureusetöö (12 EAP)

Keemia

Juhendajad: Märt Lõkov, PhD
prof Ivo Leito, PhD

Tartu 2023

Infoleht

Nõrkade NH-hapete happelisuse määramine atsetonitriili keskkonnas

Käesolevas töös täiendati varasemalt avaldatud neutraalsete Brønsted hapete pK_a -skaalat atsetonitriilis. Skaalale lisati 15 aine – 12 aromaatses lämmastikheterotsükli ja 3 atsükliilise happelisustsentriga ühendi – happelisused atsetonitriili keskkonnas. Skaala nõrkade hapete piirkond sisuliselt ehitati ümber, sest seal oli varasemalt aineid vähe ning nendevahelised seosed olid vähem usaldusväärsed kui ülejäänud skaalas. Vaadeldi, kuidas mõjutab aromaatsete lämmastikheterotsükliite pK_a väärtust lämmastikuaatomite ja aromaatsete tuumade lisandumine molekuli struktuuri. Mõlemal juhul leiti, et tegemist on hapestava efektiga. Uuriti ka varasemalt avaldatud korrelatsioonivõrrandite headust pK_a ümberarvutusteks atsetonitriili keskkonda DMSO ja vee näitel. Võrreldes eksperimentaalseid ja arvutuslikke tulemusi järeldati, et DMSO on selles piirkonnas antud ainete korral pK_a teisendusteks sobivam lahusti.

Märksõnad: pK_a , atsetonitriil, UV-Vis spektrofotomeetria, korrelatsioonivõrrandid

CERCS: P300 Analüütiline keemia

Determining the acidity of weak NH-acids in acetonitrile medium

In this work, the previously published pK_a scale of neutral Brønsted acids in acetonitrile was updated. Acidities of 15 compounds (12 aromatic nitrogen heterocycles and 3 compounds with acyclic acidity centres) in acetonitrile medium were added to the scale. The scale was significantly revised in the area of weak acids because there were fewer substances and the links between them were less reliable than in the rest of the scale. It was observed how the pK_a values of aromatic nitrogen heterocycles are affected by the addition of nitrogen atoms and fused aromatic rings to the molecular structure. In both cases, it was found to have an acidifying effect. The quality of previously published correlation equations for pK_a recalculations in the medium of acetonitrile in the example of DMSO and water was also investigated. By comparing experimental and calculated results, it was concluded, that DMSO is a more suitable solvent for pK_a transformations for the given substances in this acidity range.

Keywords: pK_a , acetonitrile, UV-Vis spectrophotometry, correlation equations

CERCS: P300 Analytical Chemistry

Sisukord

Infoleht.....	2
Kasutatud lühendid	5
1. Sissejuhatus ja töö eesmärgid	6
2. Teoreetiline taust.....	7
2.1. pK_a kui hapete tugevuse näitaja	7
2.2. Atsetonitriil keskkonnana	8
2.3. Uuritud ained	9
2.3.1. Lämmastikheterotsükliid.....	10
2.3.2. Sulfoksimiinid.....	11
2.4. UV-Vis spektrofotomeetria.....	11
2.5. Alternatiivsed meetodid happelisuse määramiseks atsetonitriilis.....	12
2.5.1. Potentsiomeetiline tiitrimine.....	12
2.5.2. Tuumamagnetresonantsspektromeetria.....	12
3. Eksperimentaalne osa.....	14
3.1. Hapete pK_a väärtuste mõõtmine UV-Vis spektrofotomeetria meetodil.....	14
3.2. Kasutatud ainete puhtuse hindamine	16
3.3. Võrdlushapete valimine	18
3.4. Mõõtetulemustest pK_a väärtuse arvutamine.....	19
3.5. Kasutatud tarkvara	22
4. Tulemused ja arutelu.....	23
4.1. Ülevaade saadud tulemustest	23
4.2. Määratud pK_a väärtuste kokkulangevus ennustatud väärtustega	25
4.3. Molekuli struktuuri mõju aine happelisusele.....	28
4.3.1. Lämmastike arvu ja asukoha mõju pK_a väärtusele	28
4.3.2. Asendusrühmade mõju pK_a väärtusele	30
4.3.3. Sulfoksimiinide struktuuri mõju pK_a väärtusele	32
4.4. Molekuli struktuuri mõju UV-Vis spektritele.....	32

Kokkuvõte.....	35
Kasutatud kirjandus	37
Lisad.....	41

Kasutatud lühendid

ϵ_r	suhteline dielektriline läbitavus
DMSO	dimetüülsulfoksiid
MeCN	atsetonitril
nm	nanomeeter
pK_a	$-\log K_a$, negatiivne kümnendlogaritm happe dissotsiatsioonikonstandist K_a
ppm	miljondikosa, võrdne 0,0001%-lise osakaaluga
RMSE	ruutkeskmine hälve
TMR	tuumamagnetresonants
UV	ultraviolettkiirgus
Vis	elektromagnetkiirgus nähtavas alas
ΔpK_a	suhteline pK_a ehk kahe happe pK_a väärtuste vahe

1. Sissejuhatus ja töö eesmärgid

Varasemalt on Tartu ülikooli analüütilise keemia õppetooli liikmed koostanud, avaldanud¹ ja jooksvalt täiendanud² neutraalsete Brønsted'i hapete pK_a -skaalat atsetonitriilis. Mittevesikeskkondade happelisuse (ja ka aluselisuse) andmed leiavad laialdast kasutust nii meditsiinis kui ka erinevates sünteesimeetodites. Avaldatud skaala hõlmab pK_a väärtuste vahemiku 2,8 kuni 32,6, kuid mõnedes piirkondades, eriti kõrgemate pK_a väärtuste juures on skaalal aineid hõredalt. Vahemikus 29 – 33 pK_a ühikut on 5 hapet, samas kui vahemikus 26 – 29 on aineid 29. Samuti on vahemikus 29 – 33 paiknevad pK_a väärtused vähem usaldusväärsed kui mujal. Selle skaala parandamiseks ja täiendamiseks seati käesoleva bakalaureusetöö esimeseks eesmärgiks viia läbi täiendavaid mõõtmisi, lisades skaala kõrgemate väärtustega alale aromaatsete lämmastikheterotsükliite ja atsüklilise happelisustsentriga ühendite pK_a väärtused atsetonitriilis. Selles piirkonnas skaala täiendamine looks rohkem seoseid (vahetult määratud pK_a väärtuste erinevusi ehk ΔpK_a mõõtmisi) piirkonnas olevate hapete vahel, muutes seeläbi tulemused usaldusväärsemaks.

Uurimiseks valitud ained – aromaatsed lämmastikheterotsükliidid ja atsüklilise happelisustsentriga ühendid – on ühest küljest huvipakkuvad ained, mille happelisusi oleks kasulik teada, aga mida ei ole atsetonitriilis veel mõõdetud. Teisest küljest on nad nõrgad happed, mistõttu sobivad nad hästi eespool seatud eesmärgi – atsetonitriili pK_a -skaala nõrgemate hapete piirkonna parandamise ja täiendamise – saavutamiseks.

Varasemalt avaldatud artiklites on kirjeldatud ka üleminekuvõrrandeid², mis võimaldavad teisendada pK_a väärtuseid ühest keskkonnast teise. Käesoleva bakalaureusetöö teiseks eesmärgiks oli hinnata antud võrrandite headust nõrgalt happeliste lämmastikheterotsükliite pK_a väärtuste ennustamisel üleminekul DMSO ja vesikeskkondadest atsetonitriili.

2. Teoreetiline taust

2.1. pK_a kui hapete tugevuse näitaja

Brønsted-Lowry teooria kohaselt kirjeldab neutraalse happe HA happelisust lahustis S võrrand 1. Happelisust väljendab pK_a , negatiivne kümnendlogaritm happe dissotsiatsioonikonstandist K_a , mis kirjeldab, kui suurel määral hape lahuses dissotsieerub solvateeritud vesinikiooniks H^+ ja aniooniks A^- (võrrand 2).¹



$$pK_a = -\log \frac{a(A^-) \cdot a(SH^+)}{a(HA)} \quad (2)$$

Võrrandites tähistab a lahusti aktiivsust.

Tugevad happed dissotsieeruvad lahuses praktiliselt täielikult ioonideks, mistõttu on nende dissotsiatsioonikonstant suurem. Sellest tulenevalt on tugevatel hapetel pK_a väärtus väiksem ja nõrkadel hapetel suurem.³ Mittevesilahustes on vahetult mõõdetavaks suuruseks sageli suhteline pK_a (ΔpK_a). Selle üheks oluliseks eeliseks on, et ΔpK_a väärtust mõõtes ei pea mõõtma vesinikioonide aktiivsust (mis mittevesikeskkonnas on keeruline). Lisaks taandub suur hulk määramatuse allikaid kas osaliselt või täielikult välja.¹ Uuritavate ainete ja titrantide kontsentratsioonide mõju, selliste lisandite mõju, mis kiirgust ei neela (või mille spektrid tiitrimise käigus ei muutu), samuti H^+ -iooni aktiivsus (võrreldes olukorraga, kui seda oleks vaja mõõta) taanduvad täielikult välja. Niiskuse sisaldus lahustis ja selliste lisandite mõju, mille spektrid muutuvad tiitrimise käigus, taanduvad välja osaliselt.

Uuritava happe HA_1 ning võrdlushappe HA_2 vahelise prootonvahetuse tasakaalu kirjeldab võrrand 3:¹



Sellisel juhul on nende hapete happelisuste vahe (ΔpK_a) defineeritud võrrandiga 4:

$$\Delta pK_a = pK_a(HA_2) - pK_a(HA_1) = \log \frac{a(HA_2) \cdot a(A_1^-)}{a(HA_1) \cdot a(A_2^-)} \quad (4)$$

$pK_a(HA_1)$ ja $pK_a(HA_2)$ tähistavad vastavalt uuritava ning võrdlushappe pK_a väärtuseid, a hapete ja nende anioonide aktiivsuseid.¹

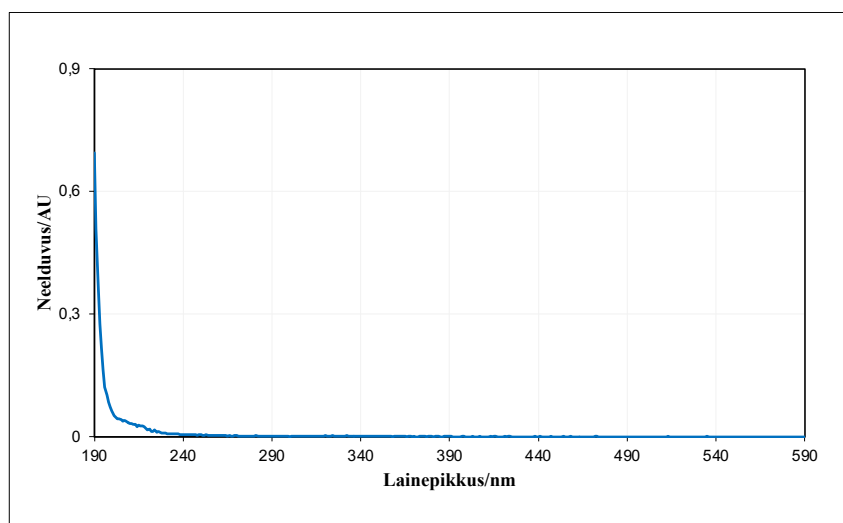
Tehakse eeldus – niinimetatud Hammett'i postulaat – et neutraali ja aniooni aktiivsuskoeffitsientide suhe $\frac{f(\text{HA})}{f(\text{A}^-)}$ on mõlema happe puhul võrdne. Samuti puudub ΔpK_a võrrandist vesinikiooni aktiivsus $a(\text{SH}^+)$ – vesinikioonide aktiivsus taandub välja. Saadakse võrrand 5, kus logaritmi all on vaid hapete anioonide ja neutraalide tasakaaluliste kontsentratsioonide suhted, mida on võimalik eksperimentaalselt usaldusväärselt mõõta.¹

$$\Delta pK_a = pK_a(\text{HA}_2) - pK_a(\text{HA}_1) = -\log \frac{[\text{HA}_2] \cdot [\text{A}_1^-]}{[\text{HA}_1] \cdot [\text{A}_2^-]} \quad (5)$$

2.2. Atsetonitriil keskkonnana

Atsetonitriil ($\text{H}_3\text{C-CN}$) on väga levinud lahusti tema mitmete kasulike omaduste tõttu.¹ Atsetonitriilil on küllaltki kõrge suhteline dielektriline läbitavus ($\epsilon_r = 36$), mis omakorda soodustab ionpaaride dissotsieerumist vabadeks ionideks.² Samuti on tegemist lahustiga, millel on madal aluselisus ning anioonide solvateerimise võime. Madala aluselisuse tõttu on atsetonitriilis hea mõõta tugevaid happeid, mis annab atsetonitriilile eelise teise happe-aluse tasakaalude uurimises levinud lahusti – DMSO – ees.¹

Atsetonitriil on mõõtmisteks piisavalt läbipaistev lainepikkustel alates 190 nm. Kuna käesolevas töös viiakse läbi arvutusi kasutades pikemaid lainepikkusi kui 190 nm, siis on lahusti läbipaistvus selles piirkonnas kasulik, sest vastasel juhul oleks lahusti tugeva neeldumise tõttu uuritavate ainete neeldumine täielikult varjutatud.¹ (Joonis 1)



Joonis 1. Atsetonitriili neelduvusspekter käesolevas töös kasutatavas spektrialas.

Kõige enam on eksperimentaalseid pK_a väärtuseid määratud vees, kuid ka mittevahelise osatähtsus keemias on väga suur. Mittevahelisekeskkondade happelisus- ja ka aluselisisandmeid rakendatakse nt farmaatsiatööstuses, elektrosünteesis ja erinevates orgaanilistes sünteesi meetodites.³⁻⁵

Atsetonitriili pK_a -skaala olulisus ja rakendus väljendub selles, et kui on teada aine pK_a väärtus ühes kindlas lahendis, on võimalik ennustada tema pK_a väärtust mõnes teises keskkonnas, kasutades korrelatsioonivõrrandeid.² Mida sarnasemad keskkonnad üksteisele on (happelisuselt, aluselisisanduselt, muudelt füüsiko-keemilistelt omadustelt), seda usaldusväärsemad on ka korrelatsioonid. Enamikul juhtudel piisab ka vaid ligikaudse pK_a teadmise või on vaja ainult happelisuse erinevust.⁵

Atsetonitriili seost teiste keskkondadega kirjeldavad võrrandid, mis võimaldavad juba teadaolevaid pK_a väärtuseid näiteks veest (võrrand 6) või DMSO keskkonnast (võrrand 7) üle viia atsetonitriili. Siinkohal on välja toodud NH-hapete spetsiifilised üleminekute võrrandid:²

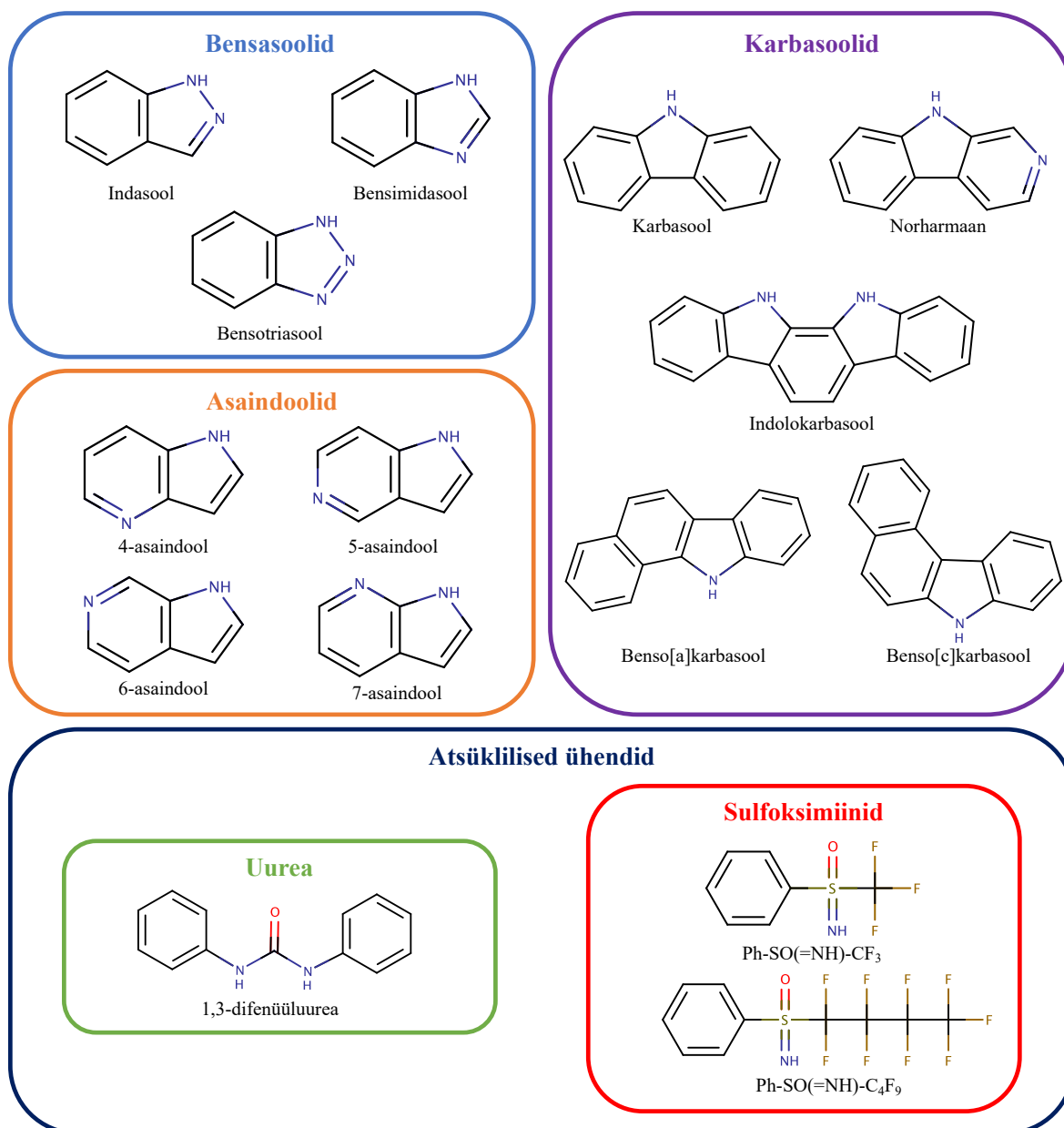
$$pK_a(\text{H}_2\text{O}) = pK_a(\text{MeCN}) \cdot 0,70(0,02) - nS \cdot 2,9(0,2) - nH \cdot 0,24(0,06) - 3,9(0,4) \quad (6)$$

$$pK_a(\text{DMSO}) = pK_a(\text{MeCN}) \cdot 1,00(0,02) + X\text{-SO}_2 \cdot 2,0(0,2) + nN \cdot 0,3(0,1) - 12,6(0,6) \quad (7)$$

Võrrandites olev $pK_a(\text{MeCN})$ tähistab aine pK_a väärtust atsetonitriilis, $pK_a(\text{H}_2\text{O})$ ja $pK_a(\text{DMSO})$ vastavalt vees ja DMSO keskkonnas. Väävliaatomite arv uuritavas aines on tähistatud kui nS , vesinikuaatomite arv nH ning lämmastikuaatomite arv nN . Happelisustsentriga vahetult ühenduses olevad sulfonüülrühmad on valemis märgitud tähisega $X\text{-SO}_2$. Sulgudes on toodud koefitsientide standardhälbed.²

2.3. Uuritud ained

Bakalaureusetöös uuriti 15 aine happelisust atsetonitriilis. Kokku määrati pK_a väärtused 12 aromaatselise lämmastikheterotsükli ja 3 atsükliilisele ühendile. Viimased jagunesid omakorda kaheks sulfoksimiini ning üheks asendatud ureaks – 1,3-difenüüluureaks. Üks uuritavatest lämmastikheterotsüklistest on indolo[2,3-a]karbasool, mida lihtsuse eesmärgil edaspidiselt nimetatakse indolokarbasooliks. Atsükliiliste ühendite all peetakse käesolevas töös silmas ühendeid, kus happelisustsenter ei paikne tsükli sees. (Joonis 2)



Joonis 2. Bakalaureusetöös uuritud ühendite struktuurid ja nimetused.

2.3.1. Lämmastikheterotsüklid

Heterotsüklid on orgaaniliste ühendite klass, mis hõlmab endas molekule, milles kõik või osa aatomeid on seotud tsüklisse, kus vähemalt üks süsinik on asendatud mõne teise elemendi aatomiga. Peamiselt on tegemist viie- või kuuelüliliste tsüklitega, mis sisaldavad lämmastikku (nt püridiin), hapnikku (nt furaan) või väävlit (nt tiofeen).⁶ Igas käesolevas töös käsitletavas ühendis on just viielüliline tsükel see, mis sisaldab NH-rühma, ja on seeläbi ka happelisustsentriks. Aromaatse elektronide seksteti moodustumiseks panustab

lämmastikuaatom kaks elektroni, mistõttu ta kannab märkimisväärsed positiivset osalaengut, mis omakorda soodustab NH-rühma deprotoneerumist.⁷

Uuritavad ühendid on sulandunud tuumadega lämmastikheterotsüklid, mis tähendab, et kaks või enam tsüklit on liitunud selliselt, et neil on kaks ühist aatomit, mille vahel on üks ühine side.⁸ Lämmastikheterotsüklid on olulised ained, millel on mitmeid rolle ja kasutusalasid. Käesolevas töös uuritud ühendite struktuurid esinevad sageli mitmesuguste bioaktiivsete ühendite koostises – näiteks asaindoolide derivaate sisaldub ravimites astma, HIV ja kasvajate vastu.⁹ Karbasooli ühendeid kasutatakse samuti farmaatsias, aga ka orgaanilistes päikeseplatereides ja valgust kiirgavates diodides.^{10–12}

2.3.2. Sulfoksimiinid

Sulfoksimiinid $[X-S(=O)(=NH)-Y]$ on ühendid, kus on väevliaatomiga on kaksiksidemega seotud hapnik ja lämmastik. Ülejäänud kaks sidet on üksiksidemed asendusrühmadega X ja Y, mis enamasti on alküül- või arüülrühmad ning võivad olla asendatud. Samuti võib olla asendatud lämmastikuga ühenduses olev happeline vesinik. Sulfoksimiinide happelised ja aluselised omadused sõltuvad enim just lämmastikuaatomi juures paiknevast asendusrühmast – kui vesinik on asendamata, on aine võimeline käituma nii vesiniksideme doonori kui ka aktseptorina.¹³

Perfluoroalküülaseendatud sulfoksimiine kasutatakse reagentidena fluoroalküülimisreaktsioonides, mis kujutavad endast ainetele selliste süsinikahelate liitmist, kus üks või mitu vesinikku on asendatud fluoriaatomitega. Samuti kasutatakse sulfoksimiine erinevates katalüüsireaktsioonides lahkuva rühmana või ligandina liitumisreaktsioonides metallidega (nt vask).¹⁴ Antud töös määratakse happelisust sulfoksimiinidel, millel lämmastiku juures paiknev vesinik on asendamata, teiseks asendusrühmaks on fenüülrühm ning kolmas asendusrühm on perfluoreeritud alküülrühm (Joonis 2).

2.4. UV-Vis spektrofotomeetria

Töö eksperimentaalsena põhines uuritavate hapete pK_a väärtuste mõõtmisel UV-Vis spektrofotomeetria meetodil. Meetod seisnes proovi läbiva ultraviolet- ja nähtava valguse neelduvuse (A) ja lainepikkuse sõltuvuse mõõtmises võrdluses tühiprooviga. Praktilises UV-Vis spektrofotomeetrias kasutatakse ultraviolettkiirgust lainepikkuste vahemikus

(190 – 380) nm ning nähtavat valgust lainepikkuste vahemikus (380 – 780) nm. Mõõtmise käigus läbis valgus proovi ning sõltuvalt proovist neeldus teatud lainepikkustel. Nii uuritavat lahust kui ka tühiproovi läbinud kiirgus suunati detektorisse, kus saadud valgus muundati loetavaks signaaliks.¹⁵ UV-Vis spektrofotomeetria kasutamist pK_a väärtuste mõõtmisel on detailselt kirjeldatud ajalaotuses 3.1.

UV-Vis spektrofotomeetria kvantitatiivsed rakendused, sh tasakaalukonstantide määramine põhinevad Beer-Lamberti seadusel, mida kirjeldab võrrand 8. Seadus näitab, kuidas neelduvus A konkreetsel lainepikkusel λ sõltub valguse esialgse intensiivsuse I_0 ja proovi läbinud valguse intensiivsuse I jagatise logaritmist. Samuti sõltub neelduvus neeldumistegurist ϵ^λ , uuritava aine kontsentratsioonist c ning valguse läbitud teekonnast ehk küveti läbimõõdust l . Neelduvus sõltub kõikidest eelnimetatud teguritest võrdeliselt.¹⁶

$$A^\lambda = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon^\lambda l c \quad (8)$$

2.5. Alternatiivsed meetodid happelisuse määramiseks atsetonitriilis

2.5.1. Potentsiomeetriline tiitrimine

Potentsiomeetriliselt tiitrides tiitritakse uuritavat hapet aluselise titrandiga atsetonitriili lahuses ning tiitrimise kulgemise jälgimiseks kasutatakse indikaator- ja võrdluselektroodi, mis jooksvalt mõõdavad potentsiaali E muutust.¹⁷ Tiitrimiskõvera kuju muutuse järgi arvutatakse pK_a väärtus võrdluses tühja tiitrimisega (tiitrimine ilma happe juuresolekuta).¹⁸

Potentsiomeetria on hästi automatiseeritud ja võrdlemisi odav. Samuti ei nõua potentsiomeetriline tiitrimine ainetelt valguse neelamist UV-Vis alas ega nii kõrget puhtusastet. Meetodi olulisteks puudusteks on see, et tiitrimise käigus ei ole võimalik reaktsiooni kulgemist vahetult jälgida ning vaja on umbes kaks suurusjärku kõrgemaid kontsentratsioone kui UV-Vis spektrofotomeetria korral, mistõttu kasvab oht kõrvalprotsesside toimumiseks, on vaja suuremaid ainekoguseid ja ainete paremat lahustuvust.¹⁸

2.5.2. Tuumamagnetresonantsspektromeetria

Tuumamagnetresonantsspektromeetria meetodil mõõtmiseks peab kasutatav tuum olema TMR-aktiivne: pK_a määramiseks on peamiselt sobilikud ^1H , ^{13}C , ^{19}F ja ^{31}P . Happelisuse uurimisel lisatakse happele teadaolev kogus alust ja deprotoneerumise käigus mõõdetakse

keemilise nihke muutust. Mittevsesikeskkonnas mõõdetakse enamjaolt suhtelisi pK_a väärtuseid – nihe mõõdetakse võrdlushappe suhtes, sest nii ei pea keskkonna happelisust määrama.¹⁷⁻¹⁹

TMR meetodi eeliseks nii potentsiomeetrilise tiitrimise kui ka UV-Vis spektrofotomeetria ees on see, et võimalik on uurida ka segusid, mis sisaldavad lisandeid. Nimelt mõõdetakse enamasti signaalide nihkeid, mitte signaalide intensiivsuseid. Seetõttu ei ole täpseid kontsentratsioone vaja teada.¹⁷ Peamised TMR meetodi puudused pK_a väärtuste mõõtmistel on vajadus kasutada umbes kahe suurusjärgu võrra kõrgemaid kontsentratsioone kui UV-Vis spektrofotomeetrias ning pikemaid mõõtmisaegu ja meetodit on keerukam ühendada kuivkapi kasutusega.¹⁸

3. Eksperimentaalne osa

3.1. Hapete pK_a väärtuste mõõtmine UV-Vis spektrofotomeetria meetodil

Meetod, millega käesolevas töös pK_a väärtused määrati, on suhteline UV-Vis spektrofotomeetria, mis võimaldab mõõta pK_a väärtuste erinevusi ehk ΔpK_a väärtusi. Mõõtmisseriesid viidi läbi nii, et mõõdeti nii uuritavate hapete, võrdlushapete kui ka hapete segu neelduvused atsetonitriilis, varieerides lahuste happelisust (tiitrides happelise või aluselise titrandiga), et saavutada lahuses olevate hapete erinev dissotsiatsioonimäär. Saadud spektrite põhjal arvutati uuritava happe ja võrdlushappe ΔpK_a väärtus antud keskkonnas.

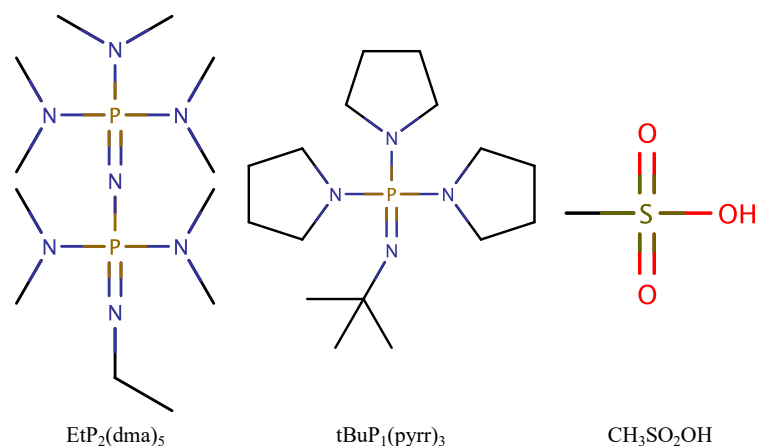
Kõik mõõtmised viidi läbi kuivkapis, kuhu tekitati hapniku- ja veevaba keskkond – nii hapnikku kui vett oli seal vähem kui 1 ppm, töögaasiks oli argoon (5.0, Linde Gas). Mõõtmisi sooritati Agilent Cary 60 UV-Vis spektrofotomeetriga pilulaiusega 2 nm ja skaneerimiskiirusega 600 nm/min. Spektrofotomeeter oli kiudoptiliste kaablitega ühendatud kuivkapis asuva välise küvetikambriga, mis võimaldas läbi viia kõik mõõtmisega seotud tegevused seadmest eemal, kontrollitud atmosfääris. Kuivkapis on termostateerimine keeruline, kuid kontrolliti temperatuuri küvetikambris, mis oli enamasti vahemikus $(24,5 \pm 1,5) ^\circ\text{C}$ ja alati vahemikus $(25,5 \pm 2,3) ^\circ\text{C}$.

Temperatuuri mõju pK_a väärtustele mõnekraadises vahemikus ei ole eeldatavasti suur, seda enam, et temperatuur mõjutab suhtelise mõõtmise korral mõlemat hapet. Siiski, kinnitamaks temperatuuri mõju puudumist, viidi läbi korrelatsioonanalüüs mõnede ainetega, mille korral temperatuur varieerus rohkem, korreleerides üksikutest mõõtmistest saadud pK_a väärtusi mõõtmiste temperatuuridega. Kõigil juhtudel leiti, et korrelatsioon puudub. See näitab, et temperatuuri mõju on sedavõrd väike, et ei ole mõõtmiste tavapärase korratavuse tingimustes tuvastatav.

Uuritav hape lahustati atsetonitriilis (Romil 190 SpS far-UV/gradient quality). Selle lahusti spetsifikatsioonijärgne veesisaldus oli alla 50 ppm ning veesisalduse täiendavaks alandamiseks hoiti lahustit 3 Å pooriläbimõõduga molekulaarsõeltel. Niiskusesisaldust kontrolliti pisteliselt kulonomeetrilise Karl Fischeri tiitrimise teel ja see oli alati alla 7 ppm. Mõõdetavate ainete lahused atsetonitriilis valmistati madalate kontsentratsioonidega $\left[(3,5 \cdot 10^{-6} - 2,3 \cdot 10^{-4}) \frac{\text{mol}}{\text{L}} \right]$, et saavutada kasutatavas lainepikkuste vahemikus neelduvuse väärtused 0,2 ja 1,2 ühiku vahel.

Kuna kasutatav mõõtemetod on suhteline, võimaldades mõõta pK_a väärtuste erinevusi (ΔpK_a väärtusi), siis oli uuritava aine pK_a määramiseks vaja võrdlus- ehk referentshapet, mille pK_a väärtus oli kõrge usaldusväärsusega teada. Selleks võeti võrdlushapetena kasutusele ained, mille pK_a väärtused atsetonitriilis olid teada 2021. aastal avaldatud skaalast.² Võrdlushape valiti selle järgi, et tema pK_a väärtus atsetonitriilis erineks uuritava happe eeldatavast pK_a väärtusest eelistatult mitte üle 1 pK_a ühiku. Kui pK_a väärtused erinevad üle 1,5 ühiku, siis on tulemuste usaldusväärsus selgelt madalam võrreldes tulemustega, mille korral pK_a väärtuste erinevus on 1 ühiku ümber või alla selle. Uuritavate hapete eeldatavaid pK_a väärtuseid sai tuletada valemitest, mis võimaldavad ennustada teistes keskkondades – antud töös vees (võrrand 6) ja DMSO keskkonnas (võrrand 7) – määratud pK_a väärtuste põhjal pK_a väärtuseid atsetonitriilis.² Sellise lihtsa arvutuse abil saadud pK_a hinnang atsetonitriilis on ebatäpne, kuid annab umbkaudse pK_a piirkonna, mille alusel on võimalik edasist tööd planeerida – eeskätt võrdlusaineid valida. Enamasti on DMSO kaudu arvatud pK_a väärtused tegelikule lähedasemad, sest DMSO on keskkonnana atsetonitriilile sarnasem kui vesi.

Iga mõõteseria käigus mõõdeti 5 – 28 nii uuritava kui ka võrdlusaine UV-Vis spektrit – neutraalse ja anioonse vormi, samuti mõned vahepealsed spektrid, mis vastasid lahustele, kus ained olid osaliselt neutraalses ja osaliselt anioonses vormis. Spektrid registreeriti, varieerides keskkonna happelisust, lisades vastavalt vajadusele aluselist või happelist titranti. Happeliseks titrandiks kasutati igal mõõtmisel $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OH}$ ning aluseliseks titrandiks fosfaseeni $\text{EtP}_2(\text{dma})_5$, välja arvatud bensotriasooli korral, mil kasutati fosfaseeni $\text{tBuP}_1(\text{pyrr})_3$ (Joonis 3). Titrantide kontsentratsioonid atsetonitriilis olid suurusjärgus $n \cdot 10^{-3} \frac{\text{mol}}{\text{L}}$. Piirvormide spektrid olid enamikul juhtudel äratuntavad selle järgi, et kui titrandi edasisel lisamisel spekter enam ei muutunud, siis oli tekkinud aine neutraalne või anioonne vorm. Lõppvormi määramisel tuli olla täpne, sest teatud happed (nt bensimidiasool või indolokarbasool) on võimelised ületitrimisel edasi protoneeruma, põhjustades spektri edasist muutumist ning takistades korrektse lõpp-punkti saavutamist.



Joonis 3. Titrantide struktuurid ja tähistused.

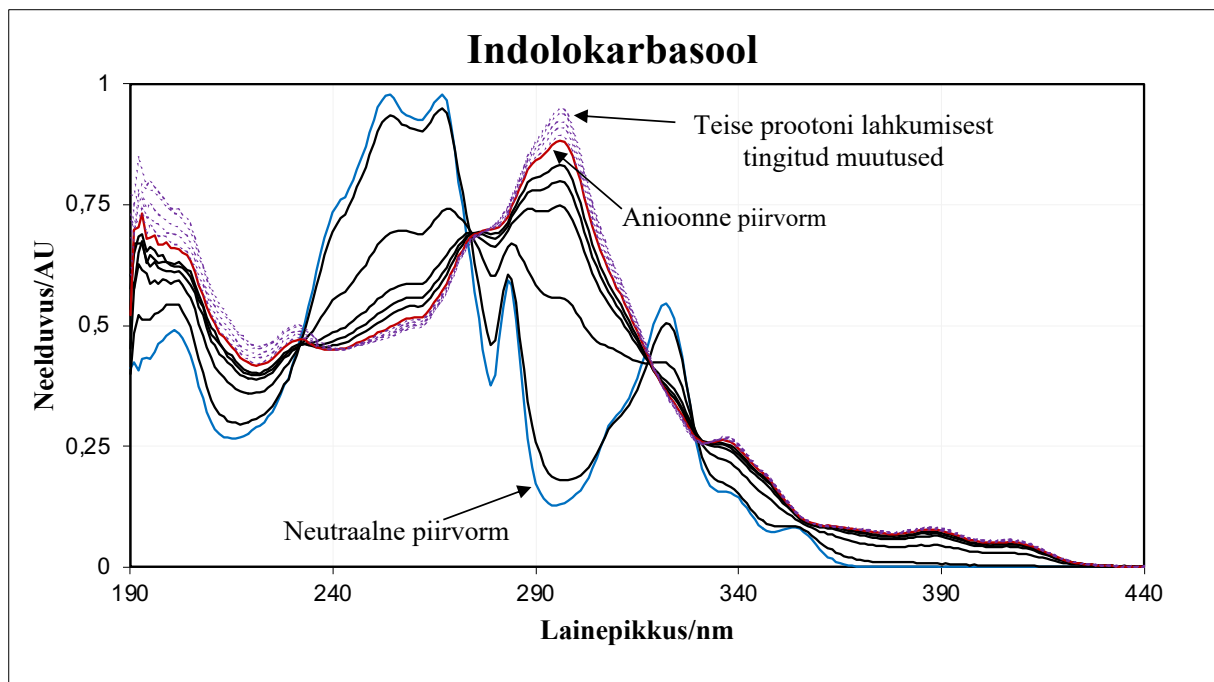
Kahe happe pK_a väärtuste erinevuse mõõtmiseks valmistati lahus, lisades atsetonitrilile mõlemat hapet. Sellises segu lahuses ainete vormide spektrid liitusid ning moodustasid keerukama spektrite komplekti. Spektrid mõõdeti eelmainitud viisil. Erinevuseks oli see, et lisaks selliste lahuste spektritele, milles mõlemad ained olid neutraali või aniooni vormis, registreeriti suurem arv (14 kuni 49) vahepealseid spektreid. Need vastasid lahustele, milles mõlemad happed olid osaliselt ioniseerunud. Just selliseid osaliselt ioniseerunud hapete segu spektreid kasutades leiti pK_a väärtuste erinevus (vt alajaotus 3.4.).

3.2. Kasutatud ainete puhtuse hindamine

Iga mõõteseeria korral veenduti ka ainete ja lahusti puhtuses ning mõõtmise kvaliteedis. Selleks vaadeldi UV-Vis spektrite vastavust tavapärasele, uuritavate ja võrdlushapete isosbestiliste punktide (punktid spektris, milles happe neutraali ja aniooni neeldumistegur on sama) teravust (nende olemasolul), tiitrimise pöörduvust. Kõiki uuritud happeid mõõdeti mitme mõõteseeria käigus ja oluliseks kriteeriumiks oli pK_a väärtuste seeriavaheline kokkulangevus.

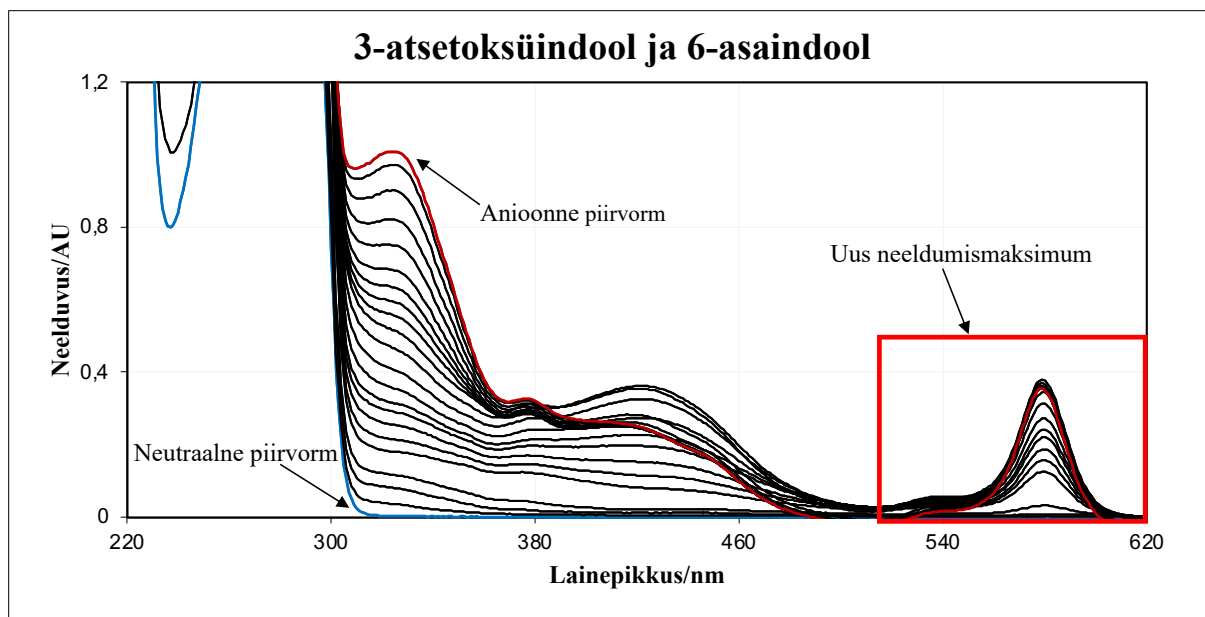
Kõikide ainete korral ei saanud olla veendunud täielikus puhtuses. Nii indolokarbasooli kui ka 3-atsetoksüindooli korral oli UV-Vis spektritest näha nihkes isosbestilisi punkte, samuti ei suudetud välistada kõrvaliste protsesside toimumise võimalust. Puhtuse parandamiseks ümberkristallis nooremteadur Marta-Lisette Pikma mõlemaid aineid, kuid täiesti puhtaks aineid ei saadudki. Sellel põhjusel on ka hilisemates alajaotustes eelnimetatud ainete pK_a väärtused antud ühe komakohaga (Tabel 1).

Indolokarbasoolil on struktuuris kaks NH-rühma, mis kujutavad endast kaht happelisustsentrilt (Joonis 2). Et saavutada indolokarbasooli täielik üleviimine vormi, kus vesiniku on loovutanud vaid üks NH-rühm, tuli lõpp-punkti lähedal tiitrida ainet ja selle segusid väikeste koguste madala kontsentratsiooniga $\text{EtP}_2(\text{dma})_5$ titrandiga, et tabada hetke, mil üks NH-rühm on täielikult deprotoneerunud, aga teine NH-rühm ei ole veel deprotoneeruma hakanud. Teise NH-rühma deprotoneerumise algus väljendus spektri edasises muutumises pärast spektri muutuse ajutist seiskumist mono-deprotoneeritud vormi saavutamisel (tähistatud Joonisel 4 katkendjoonega). Kuna mono-deprotoneeritud vormi täpne tabamine oli keerukas, siis on selle ainega saadud tulemused mõnevõrra madalama usaldusväärsusega.



Joonis 4. Indolokarbasooli UV-Vis spektrid atsetonitriilis.

3-atsetoksüindooli korral ilmnis mõõtmistes neelduvusi, mis viitasid lisandite olemasolule või kõrvaliste protsesside toimumisele. Kasutades 3-atsetoksüindooli 6-asaindooli võrdlushappena, tekkis 500 ja 600 nm vahel uus neeldumismaksimum, mida kummalgi ainel eraldi ei esine. Neelduvus mõjutas ka ülejäänud mõõtmist, langetades tiitrimise lõpp-punktile lähenedes intensiivsust lainepikkustel üle 380 nm. (Joonis 5) Seetõttu on ka atsetoksüindooli pK_a väärtus madalama usaldusväärsusega.



Joonis 5. 3-atsetoksüindooli ja 6-asaindooli segu UV-Vis spektrid atsetonitriilis.

3.3. Võrdlushapete valimine

Võrrandites 6 ja 7 toodud NH-hapetele koostatud mudelite põhjal tehti enne mõõtmisi uuritavate ainetega arvutused, et leida nende eeldatavad pK_a väärtused atsetonitriilis. Saadud tulemustele tuginedes valiti võrdlushapped, millega sooritati edasised mõõtmised. Eesmärgiks võeti, et uuritava ja võrdlushappe pK_a väärtuste vahe ei oleks rohkem kui 1,5 ühikut. Arvutustulemused on toodud Tabelites 3 ja 4.

Arvutuste kontrollimiseks võrreldi tulemusi ka üldiste mudelitega 9 ja 10, mis on rakendatavad kõikidele ainetele ning ei ole vaid NH-hapete spetsiifilised:²

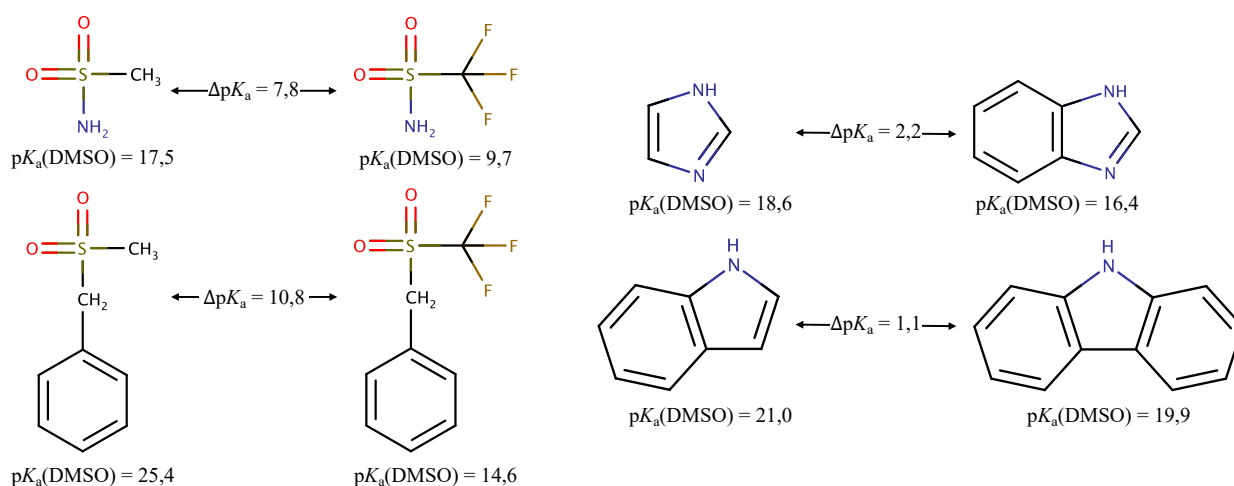
$$pK_a(\text{H}_2\text{O}) = pK_a(\text{MeCN}) \cdot 0,72(0,03) + nC \cdot 0,45(0,05) + nON \cdot 0,19(0,05) - X-\text{CO} \cdot 1,6(0,5) - 12,0(0,6) \quad (9)$$

$$pK_a(\text{DMSO}) = pK_a(\text{MeCN}) \cdot 0,94(0,02) + n\text{HBD} \cdot 1,1(0,2) + X-\text{SO}_2 \cdot 1,8(0,3) - X-\text{H} \cdot 0,8(0,3) - 10,7(0,5) \quad (10)$$

Valemities tähistavad nC , nON ja $n\text{HBD}$ vastavalt süsinike, hapnike ja lämmastike ning vesiniksidemete doonorite arvu. $X-\text{CO}$, $X-\text{SO}_2$ ja $X-\text{H}$ tähistavad happelisustsentriga seotud olevaid $-\text{CO}$, $-\text{SO}_2$ ja $-\text{H}$ rühmi. Sulgudes on standardhälbed.² Ülaltoodud valemid on ebatäpsemad kui NH-hapetele kohandatud valemid, kuid aitavad kinnitada võrdlushappe valikut. Samuti saab antud tulemusi hiljem rakendada võrrandite endi kvaliteedi hindamiseks.

Kõikide mõõdetavate ainete (näiteks sulfoksimiini ja bensokarbasoolide) korral ei ole aga teada pK_a väärtuseid teistes keskkondades. Sellisel juhul tuleb ennustamiseks kasutada teistsuguseid tehnikaid. Nimelt on teada sarnase sulfoksimiini (Ph-SO(=NH)-CH_3) happelisuus DMSO keskkonnas [$pK_a(\text{DMSO}) = 24,3$].²⁰ Kasutades korrelatsioonivõrrandeid 7 ja 10, leiti et metüülrühmaga sulfoksimiini pK_a atsetonitriilis oleks ennustatavalt natukene alla 37 ühiku. Selline väärtus on aga liiga kõrge eksperimentaalselt määramiseks.

Asendades $-\text{CH}_3$ asendusrühm $-\text{CF}_3$ -ga, langeb lähedaste struktuuridega hapetes atsetonitriili korral pK_a 7 – 11 ühikut.²⁰ Sama kehtib ka teiste selles töös kasutatavate sulfoksimiini kohta – siit saab järeldada, et antud töös uuritavate ainete pK_a väärtused jäävad mõõtmiseks sobivasse piirkonda. Sarnast tehnikat kasutati ka uuritud bensokarbasoolidega. Vaadeldi, kuidas kuuelülilise tsükli lisamine sarnaste ühendite pK_a väärtuseid mõjutab ning leiti, et enamjaolt on mõjutused väiksemad kui trifluorometüülrühmade korral – umbkaudu 1 – 3 ühikut.²⁰ (Joonis 6)



Joonis 6. Struktuursete faktorite mõju sulfoksimiini ja karbasoolide pK_a väärtustele DMSO keskkonnas.²⁰

3.4. Mõõtetulemustest pK_a väärtuse arvutamine

Ühes mõõteserias registreeriti UV-Vis spektrid atsetonitriili lahuses nii uuritavale happele, võrdlushappele kui ka hapete segule. Saadud spektritelt valiti lainepikkuste vahemik, milles mõlema aine spekter protoneerumise-deprotoneerumise protsessi käigus oluliselt muutus. Eelistati lainepikkuseid üle 250 nm, sest sellest madalamatel väärtustel ei ole saadud spektrid enam nii usaldusväärsed, kuna selles piirkonnas on palju potentsiaalseid aineid, mis võivad

lisaks uuritavatele ühenditele hakata kiirgust neelama (lisandid titrantides, lahustis, uuritavas aines).

Puhaste ainete ning nende segu protoneerunud ja deprotoneerunud vormidega viidi läbi multilineaarne regressioonanalüüs, mille käigus võrreldi HA_1 ja HA_2 neelduvusi valitud lainepikkuste vahemikus. Regressioonanalüüsist saadi dissotsiatsioonimäärad α -d (võrrand 11).

$$\alpha_1 = \frac{[A_1^-]}{C(HA_1)} \quad \text{ja} \quad \alpha_2 = \frac{[A_2^-]}{C(HA_2)} \quad (11)$$

$[A_1^-]$ ja $[A_2^-]$ tähistavad valemis uuritava ja võrdlushappe aniooni kontsentratsiooni. Aniooni ja neutraalse vormi tasakaalulised kontsentratsioonid on võrdsed ka happe analüütilise kontsentratsiooniga.

Tuginedes Beeri-Lamberti seadusele saadi võrrand 12:

$$A^\lambda = \varepsilon_{A_1^-}^\lambda \cdot l \cdot [A_1^-] + \varepsilon_{HA_1}^\lambda \cdot l \cdot [HA_1] + \varepsilon_{A_2^-}^\lambda \cdot l \cdot [A_2^-] + \varepsilon_{HA_2}^\lambda \cdot l \cdot [HA_2] \quad (12)$$

A^λ on neelduvus lainepikkusel λ . $\varepsilon_{A_1^-}^\lambda$, $\varepsilon_{A_2^-}^\lambda$ tähistavad vastavalt uuritava ja võrdlushappe anioonse vormi neeldumiskoeffitsienti, $\varepsilon_{HA_1}^\lambda$, $\varepsilon_{HA_2}^\lambda$ neutraalsete vormide omasid. Nurksulgudes on kontsentratsioonid, l vastab küveti läbimõõdule.

Puhaste ainete mõõtmisi kirjeldasid seosed 13 – 16:

$$\begin{cases} A_{A_1^-}^\lambda = \varepsilon_{A_1^-}^\lambda \cdot l \cdot C_1^0 \\ A_{HA_1}^\lambda = \varepsilon_{HA_1}^\lambda \cdot l \cdot C_1^0 \\ A_{A_2^-}^\lambda = \varepsilon_{A_2^-}^\lambda \cdot l \cdot C_2^0 \\ A_{HA_2}^\lambda = \varepsilon_{HA_2}^\lambda \cdot l \cdot C_2^0 \end{cases} \quad (13 - 16)$$

$A_{A_1^-}^\lambda$, $A_{HA_1}^\lambda$, $A_{A_2^-}^\lambda$, $A_{HA_2}^\lambda$ kirjeldavad võrrandis uuritava või võrdlushappe anioonse või neutraalse vormi neelduvust kindlal lainepikkusel. C_1^0 ja C_2^0 on analüütilised kontsentratsioonid vastavalt uuritava ja võrdlushappe mõõtmisel.

Viies võrrandisse 12 sisse võrrandis 11 toodud seosed, saadi segude mõõtmist kirjeldav võrrand 17:

$$A^\lambda - \varepsilon_{\text{HA}_1}^\lambda \cdot l \cdot C_1 - \varepsilon_{\text{HA}_2}^\lambda \cdot l \cdot C_2 = \alpha_1 \cdot C_1 \cdot l \cdot (\varepsilon_{\text{A}_1^-}^\lambda - \varepsilon_{\text{HA}_1}^\lambda) + \alpha_2 \cdot C_2 \cdot l \cdot (\varepsilon_{\text{A}_2^-}^\lambda - \varepsilon_{\text{HA}_2}^\lambda) \quad (17)$$

Edasiste teisendustega saadi võrrand 18, mille tegurid vastavad regressioonvõrrandi teguritele. Võrrand kirjeldab ühte konkreetset segu spektrit.

$$\begin{array}{ccccccc} A^\lambda - A_{\text{HA}_1}^\lambda \cdot C_1^{\text{rel}} - A_{\text{HA}_2}^\lambda \cdot C_2^{\text{rel}} = \alpha_1 \cdot C_1^{\text{rel}} \cdot (A_{\text{A}_1^-}^\lambda - A_{\text{HA}_1}^\lambda) + \alpha_2 \cdot C_2^{\text{rel}} \cdot (A_{\text{A}_2^-}^\lambda - A_{\text{HA}_2}^\lambda) & (+ b_0) \\ \downarrow & & \downarrow & & \downarrow & & \downarrow \\ y & = & b_1 & \cdot & x_1 & + & b_2 & \cdot & x_2 \end{array} \quad (18)$$

C_1^{rel} , C_2^{rel} on vastavalt uuritava ja võrdlushappe suhtelised kontsentratsioonid.

Regressioonanalüüsi tulemusel saadi võrrand 19, millega leiti otsitav pK_a väärtuste erinevus:

$$\Delta pK_a = pK_{a_2} - pK_{a_1} = \log \frac{K_{a_1}}{K_{a_2}} = \log K = \log \frac{\alpha_1 \cdot (1 - \alpha_2)}{(1 - \alpha_1) \cdot \alpha_2} \quad (19)$$

pK_{a_1} ja pK_{a_2} tähistavad vastavalt uuritava ning võrdlushappe pK_a väärtuseid, K_{a_1} ja K_{a_2} nende dissotsiatsioonikonstante ning α_1 , α_2 hapete dissotsiatsioonimäärasid.¹

Arvutusteks kasutati mõõdetud spektritest 3 – 29 mõõtmist, mille korral mõlema aine dissotsiatsioonimäärad α -d olid vahemikus 0,1 – 0,9. Iga uuritava ainega sooritati ΔpK_a määramised vähemalt kahe erineva võrdlushappe suhtes, seega on ühe pK_a väärtuse arvutamiseks kasutatud vähemalt 6 mõõtmist.

Happe lõpliku pK_a väärtuse leidmiseks kasutati vähimruutude meetodit vastavalt võrrandile 20, kus ΔpK_a^i on mõõdetud ainepaari happelisuste vahe, $pK_a(\text{HA}_1)$ ja $pK_a(\text{HA}_2)$ vastavalt esimese ja teise happe pK_a väärtused ning n_m tiitrimiste koguarv. Minimiseerimine viidi läbi, lastes kõigi töös uuritavate aine pK_a väärtused vabalt muutuma ja hoides kõigi teadaolevate usaldusväärsete happelisustega võrdlushapete väärtused konstantsed (välja arvatud kolm probleemset võrdlushapet: 3-atsetoksüindool, 7-nitroindool ja indool). Peamine kriteerium sellise sõltuvuse määramisel oli, et üksikute punktide hälvete ruutude summa oleks minimaalne.¹

$$SSD = \sum_{i=1}^{n_m} \{ \Delta pK_a^i - [pK_a(HA_2)] - [pK_a(HA_1)] \}^2 \rightarrow \min \quad (20)$$

Saadud tulemuste kooskõlalikus oli hinnatav kooskõlalisuse standardhälve s , mida kirjeldas võrrand 21. Võrrandis tähistab n_m kõikide ΔpK_a mõõtmiste arvu ning n_c kõigi mõõtmiste peale kokku määratud pK_a väärtuste arvu.¹

$$s = \sqrt{\frac{SSD}{n_m - n_c}} \quad (21)$$

Kooskõlalisuse standardhälve võtab keskmistatult arvesse kõik mõõtmiste juures esinevad juhuslikud efektid ja kui mõõtemetodi määramatust põhjustavad süstemaatilised efektid on väikesed (nagu on käesolevas töös kasutatud meetodi puhul), siis on kooskõlalisuse standardhälve heaks hinnanguks mõõtemetodi keskmistatud liitstandardmääramatusele.^{1,2}

3.5. Kasutatud tarkvara

Bakalaureusetöös kasutati UV-Vis spektrite mõõtmisteks programmi Cary WinUV Scan Application (versioon 5.1.0.1016), andmetöötluseks ja arvutusteks tabelarvutussüsteemi MS Excel ning molekulide struktuuride joonistamiseks MarvinSketch 23.5 tarkvara.

4. Tulemused ja arutelu

4.1. Ülevaade saadud tulemustest

Varasemalt avaldatud atsetonitriili happelisuse skaala² ülemine osa alates pK_a väärtusest 28 kuni nõrgima happe indoolini (avaldatud pK_a atsetonitriilis 32,57) oli varasemalt kaetud vaid kümne ainega. Samuti on selles piirkonnas varasemalt paljud ained skaalasse mõõdetud suurte ΔpK_a väärtustega – mitmed üle 2 pK_a ühiku – mis langetavad selles piirkonnas pK_a väärtuste usaldusväärsust veelgi.² Käesolevas töös sooritatud mõõtmiste käigus ilmsid ebakõlad varasemalt avaldatud ning mõõdetud tulemuste vahel ning seetõttu otsustati enne käesolevas töös põhilist huvi pakkuvatele ainetele pK_a väärtuste omistamist kogu skaala ülemine piirkond uuesti ehitada. Selleks kasutati läbiviidud ΔpK_a mõõtmisi ning saadud tulemuste töötlemist vähimruutude meetodil (nn minimiseerimist, vt alajaotus 3.3).

Minimiseerimise käigus lasti lisaks uuritavate ainete pK_a väärtustele vabalt muutuma selliste võrdlushapete pK_a väärtused, mille korral mõõtmistulemused pidevalt samas suunas hälbisid või millel varasemalt puudusid piisavalt usaldusväärsed mõõtmised. Sellisteks võrdlusaineteks olid indool, 3-atsetoksüindool ning 7-nitroindool. Indool ja 3-atsetoksüindool valiti seetõttu, et nendega varasemalt sooritatud mõõtmised olid suurte ΔpK_a väärtustega (indoolil 2,58 ja 2,61 pK_a ühikut ning 3-atsetoksüindoolil 1,82 ja 2,58 pK_a ühikut).² Mõõtmistes, kus kasutati 7-nitroindooli võrdlushapena, oli näha trendi, et saadud tulemused olid teiste võrdlushapetega saadud tulemustest umbes 0,15 ühiku võrra madalamad. Ka 7-nitroindooliga varasemalt avaldatud mõõtmised olid kõrgete ΔpK_a väärtustega: 1,74, 1,88, 2,21 ja 2,61 ühikut.²

Bakalaureusetöö raames viidi eelmainitud võrdlushapetega läbi 13 täiendavat mõõtmist ning tuginedes saadud tulemustele, parandati hapete pK_a väärtusi atsetonitriilis. 3-atsetoksüindooli uueks pK_a väärtuseks määrati 30,2. 7-nitroindooli pK_a väärtus tõusis 29,99 pealt 30,17 peale. Indooli pK_a väärtus nihkus väärtuselt 32,57 väärtusele 32,7, tõstes seeläbi kogu skaala ulatust üle 0,1 pK_a ühiku. Indooli happelisus on käesolevas töös mõõdetud vaid ühe mõõtmisega ning sellest tulenevalt ei peetud õigustatuks esitada aine pK_a väärtust kahe komakohaga. Siiski on tegemist olulise happega, mida tasuks tulevikus kindlasti edasi uurida.

Skaalale lisati ka 15 uuritud ainega läbi viidud ΔpK_a väärtuste mõõtmised. Seega saadi ühtekokku 44 mõõteseeriast ning neid kõiki kasutades viidi läbi hapete skaala ülemise osa

korrigeerimine. Parandamisel võeti arvesse ka üht varasemalt avaldatud mõõtmist 7-nitroindooli ja 3-atsetoksüindooli vahel, mille ΔpK_a oli 0,06 ühikut² ning mida võis madala väärtuse tõttu usaldusväärseks pidada. Samuti lisati juurde üks varasem Märt Lõkovi sooritatud mõõtmine $-CF_3$ asendusrühmaga sulfoksimiini ja võrdlushappe $(Ph)(C_6F_5)CHCN$ vahel, mille ΔpK_a oli -0,91 ühikut.

Kõik antud töös tulemustena esitatud pK_a väärtused on esitatud saadud korrigeeritud skaala suhtes ning on koondatud Tabelisse 1. Korrigeeritud skaalaosa kooskõllalalise standardhälbeks arvutati $s = 0,06 pK_a$ ühikut, mis viitab heale kooskõllale.

Tabel 1. Bakalaureusetöös uuritud happelisuse skaala ülemise osa korrigeeritud pK_a väärtused atsetonitriilis.^a

Hape	pK_a	ΔpK_a
1 <i>Indool</i> (avaldatud $pK_a = 32,57$)	32,7	
2 Karbasool	31,75	0,99
3 1,3-difenüüluurea	30,95	0,77
4 7-asaindool	30,82	1,03
5 4-asaindool	30,61	1,07
6 Benso[c]karbasool	30,40	0,30
7 <i>3-atsetosküindool</i> (avaldatud $pK_a = 29,97$)	30,2	1,61
8 Benso[a]karbasool	30,19	1,52
9 <i>7-NO₂-indool</i> (avaldatud $pK_a = 29,99$)	30,17	0,73
10 5-asaindool	30,11	0,38
11 Indolokarbasool	29,9	0,09
12 6-asaindool	29,83	0,23
13 Indasool	29,83	0,71
14 Norharmaan	29,36	1,04
15 <i>tBu₄Box₂CH₂</i>	28,85	0,81
16 <i>4-CN-2,3,5,6-F₄-aniliin</i>	28,78	0,06
17 <i>9-C₆F₅-fluoreen</i>	28,14	0,41
18 Bensimidasool	27,92	0,05
19 <i>C₆H₅-CH₂-SO₂CF₃</i>	27,19	0,17
20 Ph-SO(=NH)-CF₃	27,01	0,44
21 <i>(4-Me-C₆F₄)(C₆H₅)CHCN</i>	26,98	0,30
22 Ph-SO(=NH)-C₄F₉	26,48	0,82
23 <i>(Ph)(C₆F₅)CHCN</i>	26,16	1,19
24 <i>4-CN-C₆H₄-CH₂-SO₂CF₃</i>	23,19	0,98
25 Bensotriasool	22,98	0,43
26 <i>3,5-(CF₃)₂-C₆H₃-CH₂-SO₂CF₃</i>	22,84	0,95
27 <i>(4-Me-C₆F₄)(C₆F₅)CHCN</i>	21,94	1,71

^a Bakalaureusetöös uuritud ained on tabelis märgitud paksus kirjas. Võrdlushapped, mille pK_a väärtust bakalaureusetöös muudeti, on märgitud kaldkirjas. Võrdlushapped, millel kasutati varasemalt määratud pK_a väärtusi², on esitatud tavalises püstkirjas.

Uuritavaid happeid mõõdeti 2 – 6 võrdlushappe vastu. Kaks mõõtmisseeriat viidi läbi benso[c]karbasooliga ning sulfoksimiiniga Ph-SO(=NH)-CF₃. Enim mõõtmisseeriaid teostati karbasooli ning 5- ja 6-asaindoolidega.

Kokkulangevaimad tulemused saadi 1,3-difenüüluurea, benso[c]karbasooli, indasooli, norharmaani, Ph-SO(=NH)-C₄F₉ ja bensotriasooliga, kus kõik määratud pK_a väärtused erinesid keskmisest alla 0,05 ühiku. Suurimad hälvimised esinesid karbasooli ja asaindoolide mõõtmistes, kus määratud happelisused erinesid kuni 0,2 ühikut, mis kajastuvad ka nende ainete pK_a väärtuste kõrgemates määramatuse hinnangutes (Tabel 2).

Tabel 2. Uuritavate ainete pK_a väärtused koos mõõtemääramatustega.

Uuritav aine	Määratud pK _a ^a
Karbasool	31,75 ± 0,11
1,3-difenüüluurea	30,95 ± 0,05
7-asaindool	30,82 ± 0,11
4-asaindool	30,61 ± 0,13
Benso[c]karbasool	30,40 ± 0,05
Benso[a]karbasool	30,19 ± 0,08
5-asaindool	30,11 ± 0,12
Indolokarbasool	29,9 ± 0,2
6-asaindool	29,83 ± 0,11
Indasool	29,83 ± 0,05
Norharmaan	29,36 ± 0,05
Bensimidasool	27,92 ± 0,06
Ph-SO(=NH)-CF ₃	27,01 ± 0,07
Ph-SO(=NH)-C ₄ F ₉	26,48 ± 0,05
Bensotriasool	22,98 ± 0,05

^a Mõõtemääramatused on antud standardmõõtemääramatustena (kattetõenäosus umbes 68%), on hinnatud konservatiivselt, arvestades kõigi mõõteseriaite tulemusi ning kehtivad skaala suhtes. ^{21–23}

4.2. Määratud pK_a väärtuste kokkulangevus ennustatud väärtustega

Üks bakalaureusetöö eesmärkidest oli pK_a väärtuste lahustitevahelise ümberarvutamise korrelatsioonivõrrandite headuse hindamine. Selleks kasutati varasemalt vesi- ja DMSO keskkondades avaldatud eksperimentaalseid pK_a väärtuseid ning arvutati eeldatav happelisus

atsetonitriilis. Arvutusteks kasutati nii NH-hapetele loodud võrrandeid 6 ja 7 kui ka üldvõrrandeid 9 ja 10, headust hinnati ruutkeskmise hälbega (RMSE).

DMSO ennustusmudelite headust hinnati, kasutades nelja lämmastikheterotsükli ja 1,3-difenüüluurea eksperimentaalselt määratud pK_a väärtuseid DMSO keskkonnas. Korrelatsioonivõrrandite ennustatud pK_a väärtuseid atsetonitriilis vaadates on näha, et üldjuhul hindas ennustusmudel pK_a väärtusi eksperimentaalsetest kõrgemaks. Vaid ühel juhul – 1,3-difenüüluurea pK_a ennustamisel üldvõrrandiga – ennustas võrrand pK_a väärtust eksperimentaalsest madalamaks. Varasemalt avaldatud artiklis on antud NH-hapete spetsiifilisele ja üldisele võrrandile hälbed vastavalt 0,5 ja 1,1.² Käesolevas töös saadud NH-hapete võrrandi hälve on võrreldav artikli omaga, kuid fakt, et ka üldvõrrandi ennustuste erinevus eksperimentaalsetest on samaväärne, näitab, et mõlemad mudelid sobivad väga hästi ligikaudsete pK_a hinnangute saamiseks uuritavas piirkonnas (Tabel 3).

Tabel 3. Ennustatud (DMSO keskkonnas mõõdetud pK_a väärtuste põhjal, korrelatsioonivõrrandite abil) ja eksperimentaalselt määratud pK_a väärtuste kokkulangevus atsetonitriilis.

Uuritav aine	Ekspri- mentaalne pK_a (MeCN)	Ekspri- mentaalne pK_a (DMSO) ²⁰	Ennustatav pK_a (MeCN) DMSO NH-hapete võrrandi järgi	Erinevus ekspri- mentaalsest	Ennustatav pK_a (MeCN) DMSO üldvõrrandi järgi	Erinevus ekspri- mentaalsest
Karbasool	31,75	19,9	32,20	0,45	32,23	0,48
1,3-difenüüluurea	30,95	19,6	31,60	0,65	30,74	-0,21
Indasool	29,83	18,2 ²⁴	30,20	0,37	30,43	0,60
Bensimidiasool	27,92	16,4	28,40	0,48	28,51	0,59
Bensotriasool	22,98	11,92	23,62	0,64	23,74	0,76
			RMSE:	0,53	RMSE:	0,56

Vee ennustusmudelite headust hinnati, kasutades seitsme lämmastikheterotsükli eksperimentaalselt määratud pK_a väärtust vee keskkonnas. Vee korrelatsioonivõrrandite kaudu ennustatud ja eksperimentaalsete pK_a väärtuste kokkulangevus atsetonitriilis on silmnähtavalt halvem. NH-hapete jaoks koostatud võrrand hindas pK_a väärtust atsetonitriilis pigem alla (v.a karbasool), andes RMSE 2,92. Üldvõrrand hälbis eksperimentaalsest vähem (RMSE = 1,56) ning hindas pK_a väärtusi tegelikest kõrgemaks kõigi uuritavate ainete korral (v.a 7-asaindool). 7-asaindooli ennustatavad pK_a väärtused on mõlema võrrandi korral väga

tugevalt allapoole nihkes. Seetõttu võib oletada, et vees määratud eksperimentaalne pK_a väärtus võib samuti olla tegelikkusest madalam. Ilma 7-asaindoolita oleksid RMSE väärtused vastavalt 2,04 ja 1,41. Varasemalt avaldatud artiklis on antud NH-hapete spetsiifilisele ja üldisele võrrandile hälbed vastavalt 0,3 ja 1,2.² Töös arvatud hälbed artikli hälvetega kokku ei lange, mis näitab, et võrrandid sobivad paremini teistsuguste ainete ja madalamate pK_a väärtuste kirjeldamiseks (Tabel 4).

Tabel 4. Ennustatud (vee keskkonnas mõõdetud pK_a väärtuste põhjal, korrelatsioonivõrrandite abil) ja eksperimentaalselt määratud pK_a väärtuste kokkulangevus atsetonitriilis.

Uuritav aine	Eksperimentaalne $pK_a(\text{MeCN})$	Eksperimentaalne $pK_a(\text{H}_2\text{O})$	Ennustatav $pK_a(\text{MeCN})$ H_2O NH-hapete võrrandi järgi	Erinevus eksperimentaalsest	Ennustatav $pK_a(\text{MeCN})$ H_2O üldvõrrandi järgi	Erinevus eksperimentaalsest
Karbasool	31,75	16,7 ²⁵	32,51	0,76	32,10	0,35
7-asaindool	30,82	12,1 ²⁶	24,91	-5,91	28,57	-2,25
4-asaindool	30,61	15,5 ²⁷	29,77	-0,84	33,29	2,68
Indasool	29,83	13,56 ²⁸	27,00	-2,83	30,60	0,77
Norharmaan	29,36	14,5 ²⁹	29,03	-0,33	29,40	0,04
Bensimidiasool	27,92	12,87 ³⁰	26,01	-1,91	29,64	1,72
Bensotriasool	22,98	8,57 ³¹	19,53	-3,45	24,03	1,05
			RMSE:	2,92	RMSE:	1,56

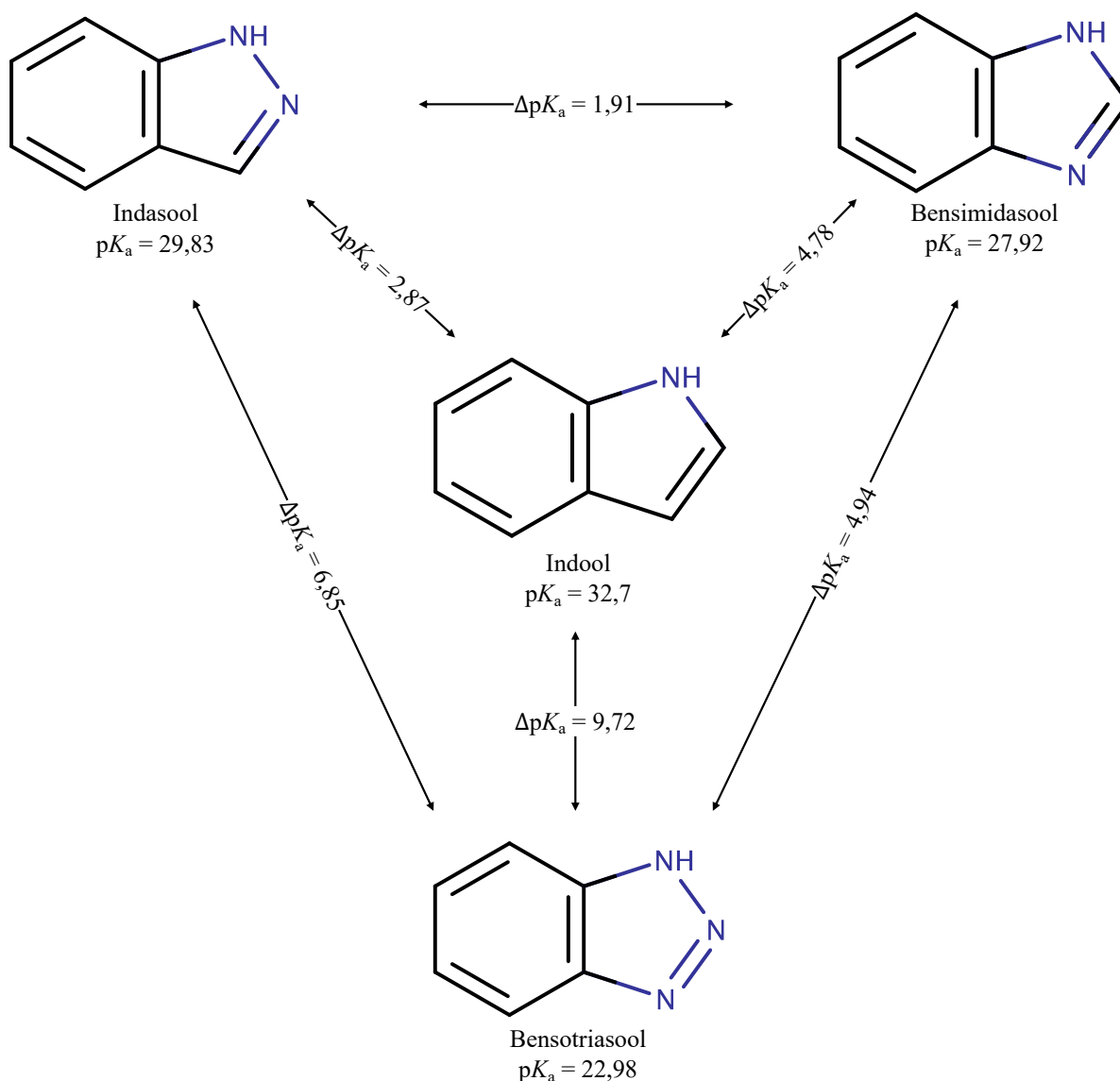
DMSO korrelatsioonivõrrandite väiksem hälvimine võrreldes vesikeskkonna võrranditega on loogiline, võttes arvesse fakti, et vesi on atsetonitriilist keskkonnana erinevam kui DMSO. Lisaks on enamiku kasutatud ainete vesilahuse pK_a väärtused lähedal väärtusele 14, mõned isegi üle selle, mis on vees pK_a mõõtmisvõimaluste piiri peal. Seetõttu nende vees määratud pK_a väärtuste usaldusväärsus võib olla küsitav. Üldiselt võib väita, et korrelatsioonivõrrandeid – eriti DMSO keskkonnast – võib atsetonitriili keskkonna pK_a väärtuste ennustamiseks kasutada. DMSO võrrandi korral saadud RMSE alla 0,6 on vägagi hea tulemus, eriti arvestades, et korrelatsioonivõrrandite koostamisel kasutati teisi aineklasse (mitte lämmastikheterotsükleid) ning skaala palju madalamate pK_a väärtustega osa. Vee korrelatsioonivõrrandid samavõrd usaldusväärsed ei ole, kuid pidades silmas keskkonna erinevust atsetonitriilist ning ülalmainitud võimalikke eksperimentaalseid probleeme vees, ei saa RMSE väärtuseid 2,92 ja 1,56 ka väga halbadeks pidada.

4.3. Molekuli struktuuri mõju aine happelisusele

4.3.1. Lämmastike arvu ja asukoha mõju pK_a väärtusele

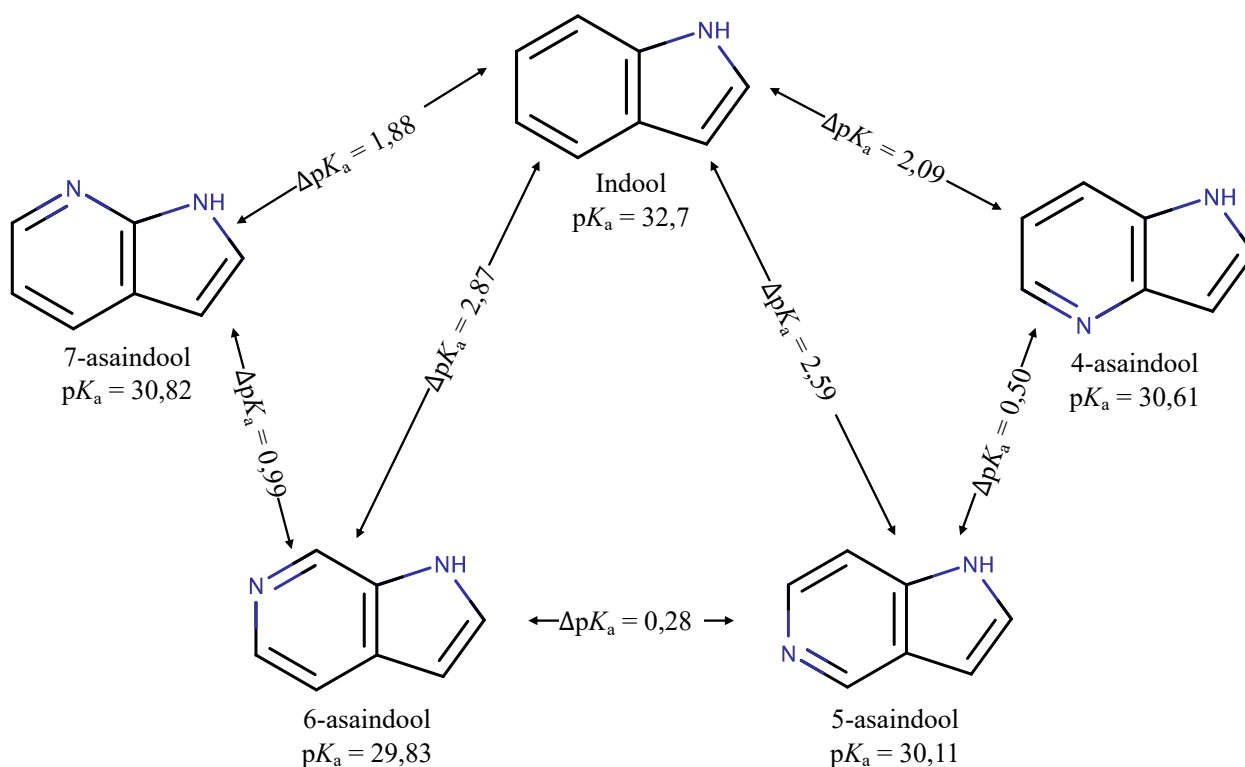
Bakalaureusetöös uuritud lämmastikheterotsükliid on vaadeldavad indooli derivaatidena, mis erinevad tuumades asuvate lämmastike arvult ja paigutuselt (Joonis 7; Joonis 8; Joonis 9). Indool on atsetonitriili pK_a -skaalal seni nõrgim hape. Käesolevas töös sai indool parandatud pK_a väärtuse 32,7 ühikut, mis erineb varasemast väärtusest 32,57² üle 0,1 pK_a ühiku võrra. Lämmastikuaatomite arv ning paigutus happelisustsentrri suhtes mõjutavad oluliselt vastava heterotsükli pK_a väärtust atsetonitriilis – mida rohkem on N-aatomeid, seda tugevam on hape. Samuti mängib happelisuse juures rolli see, kas lämmastik asendab süsiniku viie- või kuuelülilises tsükliis.

Indasool [pK_a (MeCN) = 29,83] , bensimidiasool [pK_a (MeCN) = 27,92] ja bensotriasool [pK_a (MeCN) = 22,98] on lämmastikheterotsükliid, kus lämmastikud asendavad süsiniku indooli viielülilises tsükliis. Indasooli korral on pK_a langus indoolist kõige väiksem (2,87 ühikut), sest lämmastik on molekulis asendanud teise süsinikuaatomi. Bensimidiasoolis on lämmastik happelisustsentrri küll ühe süsiniku võrra kaugemal, kuid hapestav efekt on tugevam – pK_a väärtus langeb kokku 4,78 ühikut. Võrreldes indasooliga on happelisuse kasv suurem, sest asendades kolmanda süsiniku, on induktsiooniefekt küll nõrgem, aga resonantsefekt seevastu tugevam. Mida tugevam on resonantsefekt, seda paremini on anioon stabiliseeritud ning selle tagajärjel kasvab ka happelisus rohkem. Kui asendada indooli molekuli viielülilises tsükliis nii teine kui ka kolmas süsinik, saadakse bensotriasool ja pK_a langeb 9,72 ühikut. Molekuli lisavanduvad kaks lämmastikku, mis aniooni stabiliseerivad ja seeläbi ka vastavat hapet hapestavad. (Joonis 7)



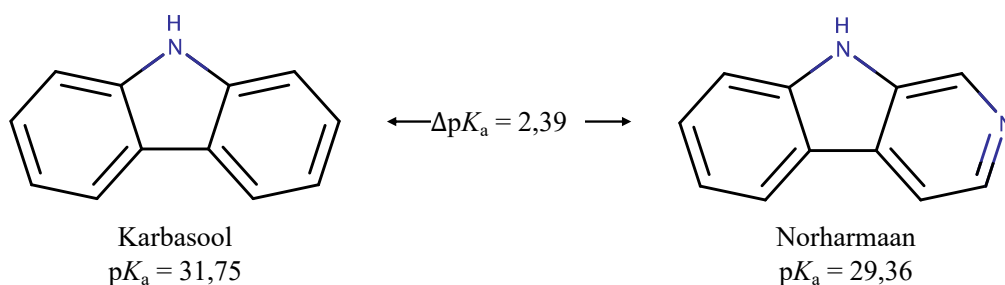
Joonis 7. Bensasoolide happelisuse sõltuvus lämmastike arvust ja asukohast.

Asaindoolide korral asendab lämmastikuaatom süsinikuaatomi kuuelülilises aromaatses tuumas. C-aatomi asendamine kuuelülilises tsükli ei avalda pK_a väärtusele nii tugevat mõju – lämmastikuaatom on kaugemal ning ei mõjuta viielülilises tsükli paiknevat happelisustsentrit seetõttu nii tugevalt. Kõikide asaindoolide happelisused jäävad 1 ühikulisse vahemikku ning erinevus indooli pK_a väärtusest on 1,88 – 2,87 ühikut. Nõrgemad happed on 4-asaindool [pK_a (MeCN) = 30,61] ja 7-asaindool [pK_a (MeCN) = 30,82], 5-asaindool [pK_a (MeCN) = 30,11] ja 6-asaindool [pK_a (MeCN) = 29,83] on tugevamad. Variatsioon pK_a väärtuses ei ole siiski väga suur (kuni 0,99 ühikut) ning ei saa ka väita, et leidub selge seos lämmastiku asendi ja happelisuse vahel. (Joonis 8)



Joonis 8. Asaindoolide happelisuse sõltuvus lämmastike asukohast.

Karbasooli [pK_a (MeCN) = 31,75] ja norharmaani [pK_a (MeCN) = 29,36] korral asendatakse samuti aromaatses tuumas olev süsinik, mille tagajärjel happelisus kasvab. Hapestav efekt on sarnane asaindoolidele – pK_a väärtus langeb 2,39 ühiku võrra. (Joonis 9)



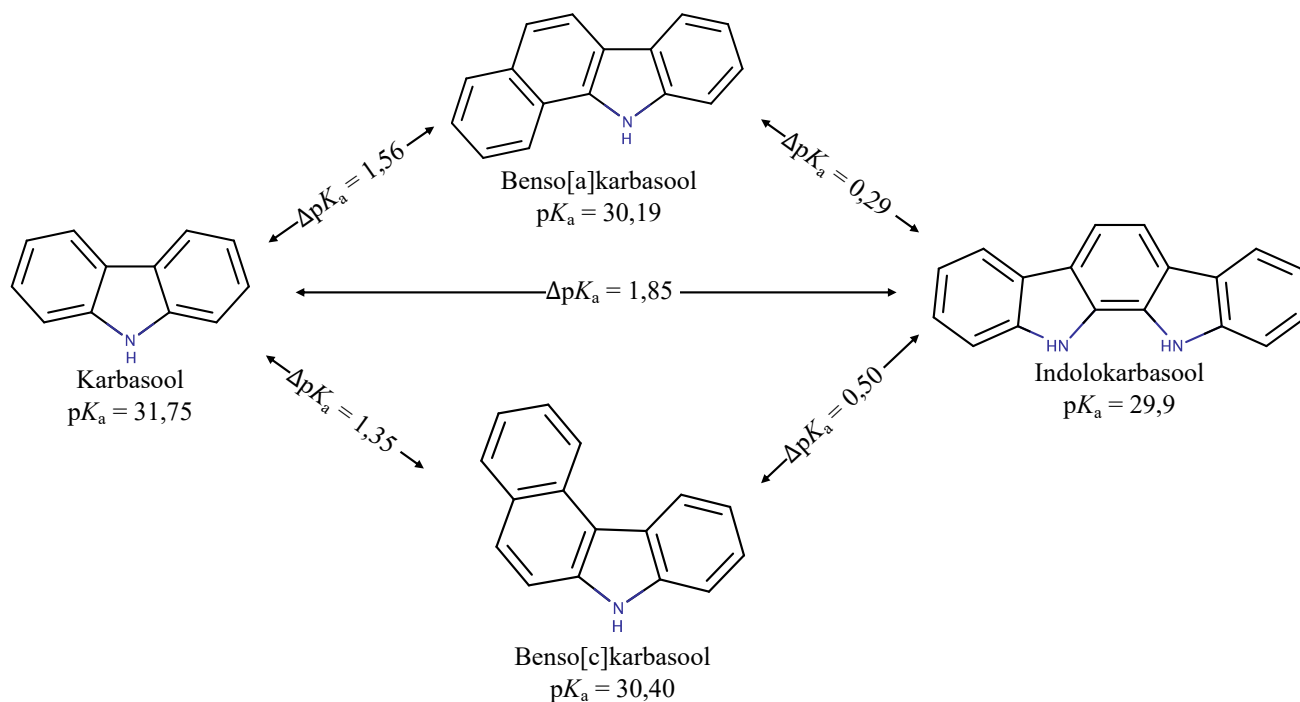
Joonis 9. Karbasoolide happelisuse sõltuvus lämmastike arvust.

4.3.2. Asendusrühmade mõju pK_a väärtusele

Bakalaureusetöö raames uuriti, kuidas mõjutab molekulide pK_a väärtust nende struktuurile aromaatses tuuma või indooli molekuli lisamine. Ained, mida vaadeldi, olid karbasool [pK_a (MeCN) = 31,75], benzo[a]karbasool [pK_a (MeCN) = 30,19], benzo[c]karbasool [pK_a (MeCN) = 30,40] ning indolokarbasool [pK_a (MeCN) = 29,9].

Benso[a]- ja benso[c]karbasooli korral on karbasooli molekulile lisatud aromaadne tuum, mis on kinnitunud vastavalt kas karbasooli kuuelülilise tsükli a- või c-küljele. Indolokarbasool on struktuurilt vaadeldav kui indooli ja karbasooli ühinemisel tekkinud molekul (Joonis 8; Joonis 10). Lisanduv NH-rühm on ka teine happelisustsenter, kuid bakalaureusetöös uuriti vaid esimese happelisustsentrini happelisust, mille käigus lahkus vaid üks vesinik ühe lämmastiku juurest. Teise NH-rühma happelisus on hinnanguliselt nii nõrk, et see ei ole atsetonitriilis määratav.

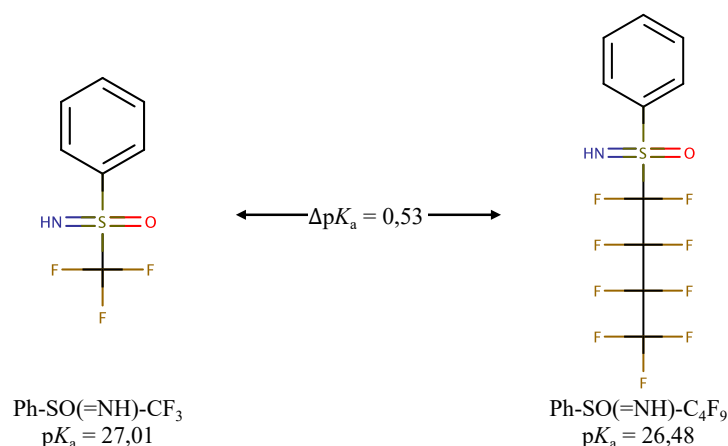
Benso[a]- ja benso[c]karbasooli korral langes pK_a väärtus vastavalt 1,56 ning 1,35 ühikut. Bensokarbasoolide omavaheline pK_a väärtuste erinevus on 0,21 ühikut, mida ei saa pidada eriti silmapaistvaks. Võib oletada, et erinevus on põhjustatud asendusrühma ümberpaiknemisest – benso[c]karbasooli struktuuris asub lisandunud aromaadne tuum happelisustsentrini kaugemal, karbasooli c-küljel, kus on resonantsefekt mõju nõrgem. Indolokarbasooli korral on hapestav efekt suurem ja pK_a väärtus langeb 1,85 ühikut. NH-rühma elektronpaar on seotud viielülilise tsükli sisse, suurendades nii induktsiooni- kui ka resonantsefekt, kuid ei käitu happelisustsentrini, kuna tiitrimine lõpetatakse enne teise prootoni lahkumist. Sellel põhjusel on indolokarbasooli puhul pK_a väärtuse langus suurim. Siiski on kõikide asendusrühmade lisandumisel happelisuse kasv üpriski samas suurusjärgus. (Joonis 10)



Joonis 10. Karbasoolide happelisuse sõltuvus molekuli struktuurist.

4.3.3. Sulfoksimiinide struktuuri mõju pK_a väärtusele

Bakalaureusetöös vaadeldi $-CF_3$ ja $-C_4F_9$ asendatud sulfoksimiine. $Ph-SO(=NH)-CF_3$ ja $Ph-SO(=NH)-C_4F_9$ happelisusteks saadi vastavalt 27,01 ja 26,48 ühikut. Seega langes pK_a väärtus atsetonitriilis süsinikahela pikenedes ja täiendavate fluoroasendajate lisandudes 0,53 ühikut. Happelisuse kasv tuleneb sellest, et fluoroasendajate lisandumisel suureneb induktsiooniefekti mõju happelisustsentriale, mis omakorda aniooni stabiliseerib ja seeläbi pK_a väärtust langetab. (Joonis 11)



Joonis 11. Sulfoksimiinide happelisuse sõltuvus molekuli struktuurist.

Varasemalt mõõdetud aineklassidest sarnanevad sulfoksimiinidele enim sulfoonamiidid. Atsetonitriili skaalas paikneb pK_a väärtusel 26,63 benseensulfoonamiid $Ph-SO_2-NH_2$.² Selle aine struktuur küll erineb sulfoksimiinide omast, kuid happelisuselt paigutub aine kahe mõõdetud sulfoksimiini vahele. Substituendikonstantide³² järgi peaksid mõlema sulfoksimiini perfluoroalküülhelate induktsiooniefektid küll omajagu hapestavad olema, kuid on loogiline, et kõik kolm ainet paigutuvad pK_a väärtustelt sarnasesse vahemikku.

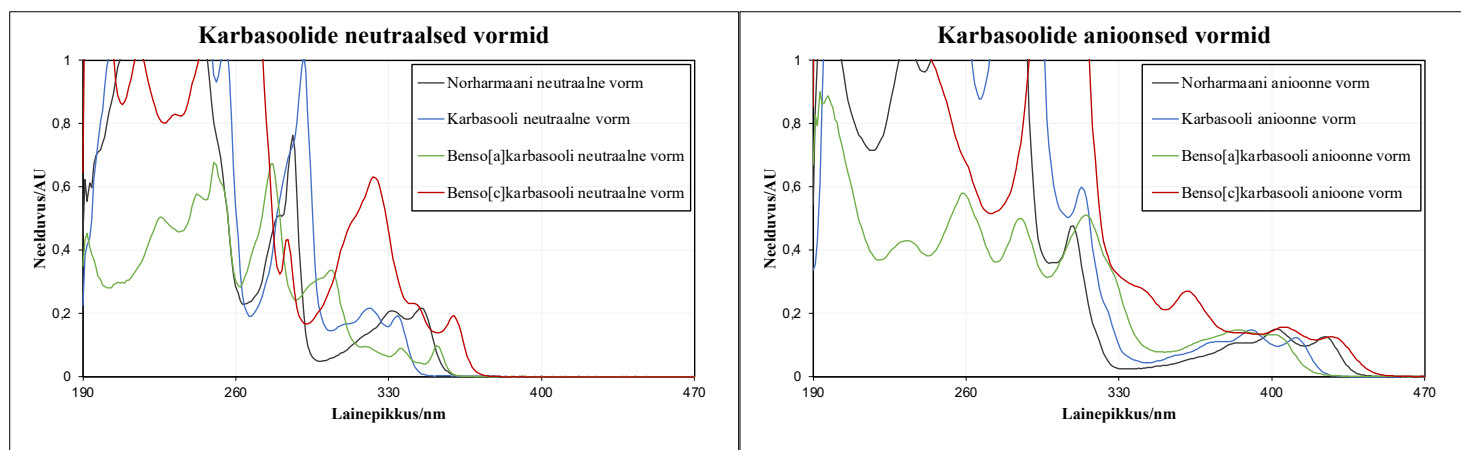
4.4. Molekuli struktuuri mõju UV-Vis spektritele

Ainete struktuurilised sarnasused väljenduvad tihti ka nende UV-Vis spektrites. Sarnaste struktuuridega molekulide neeldumismaksimumid asuvad sageli sarnastel lainepikkustel ning nende spektrid on tihti sarnaste kujudega.

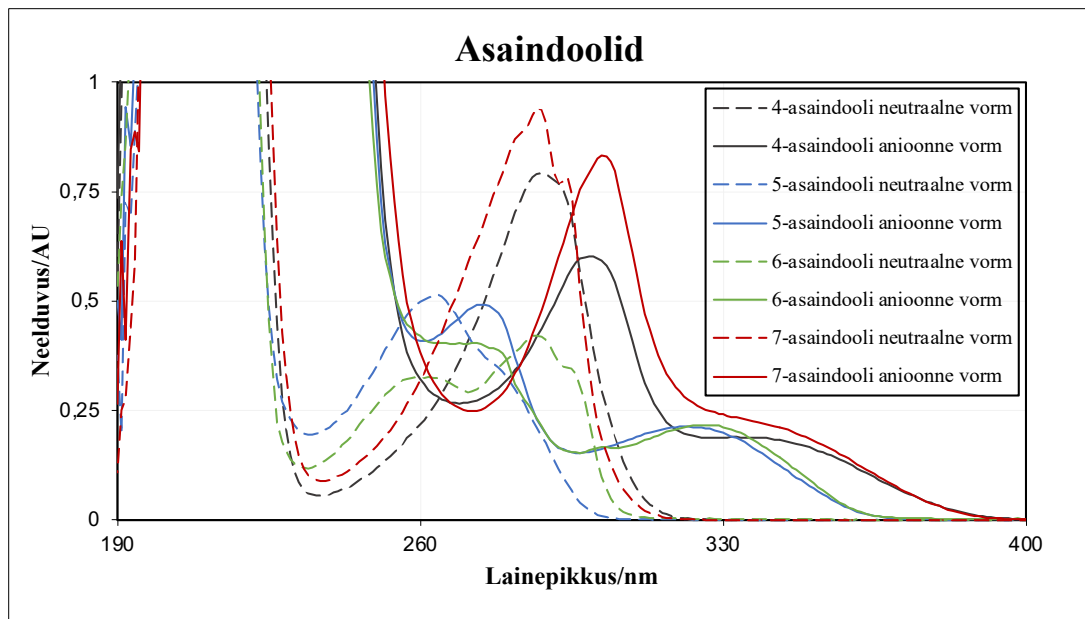
Norharmaan, karbasool, benzo[a]- ja benzo[c]karbasool on struktuurilt küllaltki sarnased – ained erinevad vaid ühe lisandunud aromaatsse tuuma või süsinik-lämmastik asenduse poolest (Joonis 2). Nende ainete sarnasus väljendub ka UV-Vis spektrites, mis on näidatud Joonisel 12, kus on välja toodud ainete neutraalsete ja anioonsete vormide spektrid. Neutraalsed vormid neelavad kõigil neljal happel kuni piirkonnani (340 – 370) nm. Umbes 315 nm juures

on igal ainel anioonses vormis neeldumismaksimum, kuid benso[c]karbasoolil on see tunduvalt intensiivsem (ülejäanud spektri suhtes) võrreldes teiste hapetega. Kõikidel ainetel on vahemikus (350 – 450) nm sarnase kujuga anioonse vormi neeldumine, kuid norharmaani ja benso[c]karbasool neelavad mõnevõrra pikema lainepikkuseni kui teised ained.

Joonis 12. Karbasoolide piirvormide UV-Vis spektrid.



4-, 5-, 6- ja 7-asaindool erinevad struktuurilt vaid sellepoolest, millise süsiniku lämmastik molekuli kuuelülilises tsükli asendanud on (Joonis 2). UV-Vis spektritel leidub sarnasusi kõigi nelja ühendi vahel, kuid eriti paistavad need välja 4- ja 7-asaindooli ning 5- ja 6-asaindooli vahel. Kõigil hapetel on isosbestilised punktid piirkonnas (265 – 300) nm ning need neelavad neutraalses vormis kuni lainepikkusteni (290 – 330) nm. Anioonses vormis neelavad 5- ja 6-asaindool umbes lainepikkuseni 370 nm, 4- ja 7-asaindool lainepikkuseni 400 nm. Piirkonnas (250 – 290) nm on 5- ja 6-asaindoolil anioonses vormis neelduvuse intensiivsuse kasv ning 4- ja 7-asaindoolil langus, lainepikkuste vahemikus (290 – 320) nm on olukord vastupidine. Põhjus, miks 5- ja 6-asaindool ning 4- ja 7-asaindool paarikaupa sarnasemad on, võib olla seotud ka nende happeliste omadustega – esimesel hapete paaril on atsetonitriilis madalamad pK_a väärtused kui teisel. (Joonis 13)



Joonis 13. Asaindoolide piirvormide UV-Vis spektrid.

Kokkuvõte

Bakalaureusetöö raames määrati viieteistkümne aine – kaheteistkümne lämmastikheterotsükli ja kolme atsüklilise ühendi – pK_a väärtused atsetonitriilis ning tulemusteks saadi väärtused vahemikus 22,98 kuni 31,75. Seni nõrgalt kaetud vahemikku 29 – 33 pK_a ühikut lisandus 11 uut ainet. Kõigi uuritavate ainete happelisus määrati kahe kuni kuue võrdlushappe suhtes ja seeläbi lisandus neutraalsete Brønsted'i hapete pK_a -skaalale kokku 44 uut seost. Koostatud skaalaosa kooskõlalisuse standardhälbeks arvutati $s = 0,06$ pK_a ühikut.

Parimad kokkulangevused saadi 1,3-difenüüluurea, benso[c]karbasooli, indasooli, norharmaani, Ph-SO(=NH)-C₄F₉ ja bensotriasooliga mõõtmistel, suuremaid hälvimisi täheldati karbasooli ja asaindoolide korral.

Ühendi pK_a väärtus on mõjutatud tema struktuurist. Eriti oluliselt mõjutavad happelisust aromaatsesse tuumadesse lisanduvad lämmastikuaatomid. Kui lämmastikuaatomid paiknevad resonantsefekte võimendavalt, langeb pK_a väärtus ühikuliselt rohkem, kuid igal juhul on süsiniku lämmastikuga asendamisel ühendile hapestav efekt. Samuti uuriti aromaatsete tuumade liitumise mõju pK_a väärtusele ning ka sellel struktuurimodifikatsioonil on pK_a väärtust alandav mõju.

Hinnati varasemalt avaldatud DMSO ja vee korrelatsioonivõrrandite headust aromaatsete lämmastikheterotsükliite pK_a väärtuste ümberarvutamiseks kõrgetel pK_a väärtustel atsetonitriili. Leiti, et DMSO ennustusvõrrandid sobivad soovitud eesmärgiks väga hästi nii NH-hapete spetsiifilist kui ka üldvõrrandit kasutades. Vee keskkonnast saadud eksperimentaalseid andmeid kasutades olid ruutkeskmised vead oluliselt kõrgemad ning järeldati, et see on tingitud keskkonna suuremast erinevusest atsetonitriilist.

Tulevikus saab käesolevat bakalaureusetööd edasi arendada, täiendades skaalat uute hapetega, mille pK_a väärtused atsetonitriilis veel määratud ei ole (nt asendatud karbasoolid). Nii on võimalik neutraalsete Brønsted'i hapete pK_a -skaalat atsetonitriilis muuta veelgi usaldusväärsemaks ja viia skaala ulatust kõrgemale – aluste skaala atsetonitriilis ulatub üle 33 pK_a ühiku²³, seega peaks olema võimalik ka happelisuse skaala sellisele ulatusele laiendada. Samuti on happelisuse skaala ülemises osas ainete arvu olulise suurenemise tõttu nüüd võimalik kohandada lahustite vahel pK_a ümberarvutamise korrelatsioonivõrrandeid selliselt, et

need kirjeldaksid paremini nii lämmastikheterotsükleid kui ka skaala kõrgete pK_a väärtustega ühendeid üleüldiselt.

Kasutatud kirjandus

1. A. Kütt, I. Leito, I. Kaljurand, L. Sooväli, V. M. Vlasov, L. M. Yagupolskii, I. A. Koppel. A Comprehensive Self-Consistent Spectrophotometric Acidity Scale of Neutral Brønsted Acids in Acetonitrile. *J. Org. Chem.* (2006) 71, 2829–2838, <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1021/jo060031y>.
2. A. Kütt, S. Tshepelevitsh, J. Saame, M. Lõkov, I. Kaljurand, S. Selberg, I. Leito. Strengths of Acids in Acetonitrile. *Eur. J. Org. Chem.* (2021) 2021, 1407–1419, <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/ejoc.202001649>.
3. A. Helmenstine. What is pKa in Chemistry? Acid Dissociation Constant. <https://sciencenotes.org/what-is-pka-in-chemistry-acid-dissociation-constant/> viimati uuendatud 25.03.2023.
4. M. Busch, E. Ahlberg, E. Ahlberg, K. Laasonen. How to Predict the pK_a of Any Compound in Any Solvent. *ACS Omega* (2022), 7, 17369–17383, <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.2c01393>.
5. A. Kütt, S. Selberg, I. Kaljurand, S. Tshepelevitsh, A. Heering, A. Darnell, K. Kaupmees, M. Piirsalu, I. Leito. pK_a values in organic chemistry – Making maximum use of the available data. *Tetrahedron Letters* (2018) 59, 3738–3748, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.08.054>.
6. O. V. Denisko. Heterocyclic compound. *Britannica*. <https://www.britannica.com/science/heterocyclic-compound> viimati uuendatud 09.08.2022.
7. P. J. Steel. Aromatic nitrogen heterocycles as bridging ligands; a survey. *Coordination Chemistry Reviews* (1990) 106, 227–265, [http://dx.doi.org/10.1016/0010-8545\(60\)80005-7](http://dx.doi.org/10.1016/0010-8545(60)80005-7).
8. H. Gao, Q. Zhang, J. M. Shreeve. Fused heterocycle-based energetic materials (2012–2019). *J. Mater. Chem. A*. (2020) 8, 4193–4216, <http://dx.doi.org/10.1039/C9TA12704F>.
9. D. R. Motati, R. Amaradhi, T. Ganesh. Azaindole therapeutic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2020) 28, 115830, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115830>.
10. A. Caruso, J. Ceramella, D. Iacopetta, C. Saturnino, M. V. Mauro, R. Bruno, S. Aquaro, M. S. Sinicropi. Carbazole Derivatives as Antiviral Agents: An Overview. *Molecules* (2019) 24, 1912, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24101912>.
11. G. Sathiyam, E. K. T. Sivakumar, R. Ganesamoorthy, R. Thangamuthu, P. Sakthivel. Review of carbazole based conjugated molecules for highly efficient organic solar cell

- application. *Tetrahedron Letters* (2016) 57, 243–252, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.057>.
12. J. V. Grazulevicius, P. Strohrriegl, J. Pielichowski, K. Pielichowski. Carbazole-containing polymers: synthesis, properties and applications. *Progress in Polymer Science* (2003) 28, 1297–1353, [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6700\(03\)00036-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6700(03)00036-4).
 13. Y. Han, K. Xing, J. Zhang, T. Tong, Y. Shi, H. Cao, H. Yu, Y. Zhang, D. Liu, L. Zhao. Application of Sulfoximines in Medicinal Chemistry from 2013 to 2020. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2021) 209, 112885, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112885>.
 14. M. Reggelin, C. Zur. Sulfoximines: Structures, Properties and Synthetic Applications. *Synthesis* (2000) 2000, 1–64, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-6217>.
 15. J. Tom. UV-Vis spectroscopy: Principle, Strengths and Limitations and Applications. <https://www.technologynetworks.com/analysis/articles/uv-vis-spectroscopy-principle-strengths-and-limitations-and-applications-349865> viimati uuendatud 17.05.2023.
 16. J. Clark. The Beer-Lambert Law. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy_Basics/The_Beer-Lambert_Law](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy/Electronic_Spectroscopy_Basics/The_Beer-Lambert_Law) viimati uuendatud 16.04.2022
 17. J. Reijenga, A. Van Hoof, A. Van Loon, B. Teunissen. Development of Methods for the Determination of pK_a Values. *Anal Chem Insights*. (2013) 8, ACI.S12304, <http://dx.doi.org/10.4137/ACI.S12304>.
 18. S. Babić, A. J. M. Horvat, D. Mutavdžić Pavlović, M. Kaštelan-Macan. Determination of pK_a values of active pharmaceutical ingredients. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* (2007) 26, 1043–1061, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2007.09.004>.
 19. A. Leesment, S. Selberg, I. Leito. NMR as biphasic pK_a measurement technique. *J. Chem. Metrol.* (2022) 60–67, <http://dx.doi.org/10.25135/jcm.79.2211.2639>.
 20. F. G. Bordwell. Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution. *Acc. Chem. Res.* (1988) 456–463, <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1021/ar00156a004>.
 21. Z. Zhu, M. Odagi, C. Zhao, K. A. Abboud, H. U. Kirm, J. Saame, M. Lõkov, I. Leito, D. Seidel. Highly Acidic Conjugate-Base-Stabilized Carboxylic Acids Catalyze Enantioselective oxa-Pictet–Spengler Reactions with Ketals. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2020) 59, 2028–2032, <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201912677>.

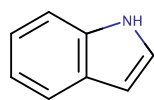
22. M. Lõkov, S. Tshepelevitsh, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello, I. Leito. On the Basicity of Conjugated Nitrogen Heterocycles in Different Media. *Eur. J. Org. Chem.* (2017) <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/ejoc.201700749>.
23. S. Tshepelevitsh, A. Kütt, M. Lõkov, I. Kaljurand, J. Saame, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello, I. Leito. On the Basicity of Organic Bases in Different Media. *Eur. J. Org. Chem.* (2019) 14, <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/ejoc.201900956>.
24. D. S. Wofford, D. M. Forkey, J. G. Russell. Nitrogen-15 NMR spectroscopy: prototropic tautomerism of azoles. *J. Org. Chem.* (1982) 47, 5132–5137, <http://dx.doi.org/10.1021/jo00147a018>.
25. J. Catalan, J. Elguero. Basicity and Acidity of Azoles. *Elsevier* (1987) 41, 187–274, [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60162-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60162-2).
26. Y. Chen, R. L. Rich, F. Gai, J. W. Petrich. Fluorescent species of 7-azaindole and 7-azatryptophan in water. *J. Phys. Chem.* (1993) 97, 1770–1780, <http://dx.doi.org/10.1021/j100111a011>.
27. J. M. Carnerero, A. González-Benjumea, C. Carmona, M. Balón. Spectroscopic study of the ground and excited state prototropic equilibria of 4-azaindole. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* (2012) 97, 1072–1078, <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2012.07.099>.
28. J. Catalan, M. Sanchez-Cabezudo, J. L. G. de Paz, J. Elguero. Acidity and basicity of azoles: Solvent effects. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* (1988) 166, 415–420, [http://dx.doi.org/10.1016/0166-1280\(88\)80471-8](http://dx.doi.org/10.1016/0166-1280(88)80471-8).
29. F. T. Vert, I. Z. Sanchez, A. O. Torrent. Acidity constants of β -carbolines in the ground and excited singlet states. *Journal of Photochemistry* (1983) 23, 355–368, [http://dx.doi.org/10.1016/0047-2670\(83\)87109-3](http://dx.doi.org/10.1016/0047-2670(83)87109-3).
30. T. C. Bruice, G. L. Schmir. Imidazole Catalysis. II. The Reaction of Substituted Imidazoles with Phenyl Acetates in Aqueous Solution. *J. Am. Chem. Soc.* (1958) 80, 148–156, <http://dx.doi.org/10.1021/ja01534a040>.
31. A. Albert, R. Goldacre, J. Phillips. 455. The strength of heterocyclic bases. *J. Chem. Soc.* (1948) 2240, <http://dx.doi.org/10.1039/jr9480002240>.
32. Corwin. Hansch, A. Leo, R. W. Taft. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. *Chem. Rev.* (1991) 91, 165–195, <http://dx.doi.org/10.1021/cr00002a004>.
33. K. Haav, S. A. Kadam, L. Toom, P. A. Gale, N. Busschaert, M. Wenzel, J. R. Hiscock, I. L. Kirby, T. Haljasorg, M. Lõkov, et al. Accurate Method To Quantify Binding in

Supramolecular Chemistry. *J. Org. Chem.* (2013) 78, 7796–7808, <http://dx.doi.org/10.1021/jo400626p>.

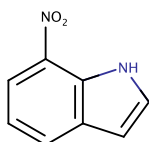
34. D. Trubitsõn, J. Martõnova, K. Erkman, A. Metsala, J. Saame, K. Kõster, I. Järving, I. Leito, T. Kanger. Enantioselective N-Alkylation of Nitroindoles under Phase-Transfer Catalysis. *Synthesis* (2020) 52, 1047–1059, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1690751>.
35. J. Kretsch, I. Koehne, M. Lõkov, I. Leito, D. Stalke. Bis(benzoxazol-2-yl)methanes Hounding NacNac: Varieties and Applications in Main Group Metal Coordination. *Eur. J. Inorg. Chem.* (2019) 2019, 3258–3264, <http://dx.doi.org/10.1002/ejic.201900631>.

Lisad

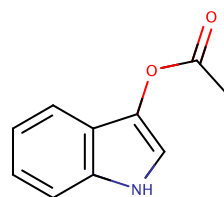
Lisa 1. Kasutatud võrdlushapped



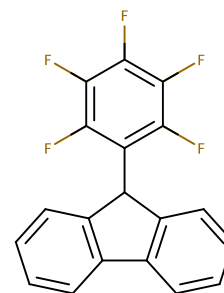
Indool



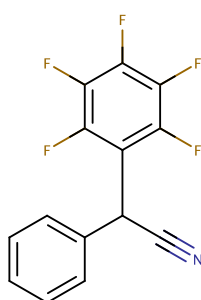
7-nitroindool



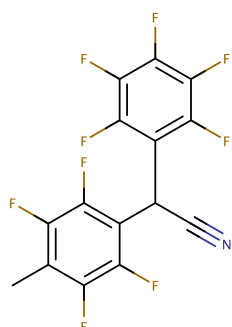
3-atsetoksüindool



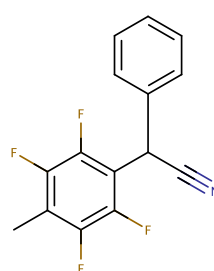
9-C₆F₅-fluoreen



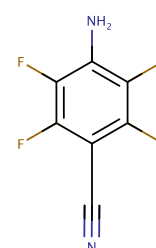
(Ph)(C₆F₅)CHCN



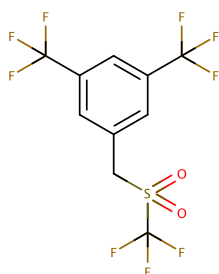
(4-Me-C₆F₄)(C₆F₅)CHCN



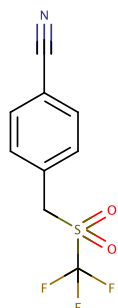
(4-Me-C₆F₄)(C₆H₅)CHCN



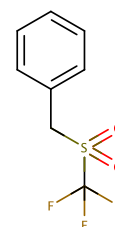
4-CN-2,3,5,6-F₄-aniliin



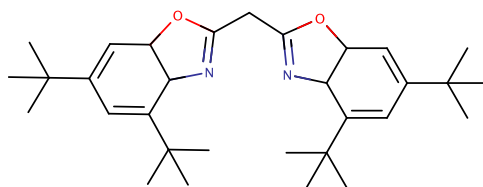
3,5-(CF₃)₂-C₆H₃-CH₂-SO₂CF₃



4-CN-C₆H₄-CH₂-SO₂CF₃



C₆H₅-CH₂-SO₂CF₃



tBu₄Box₂CH₂

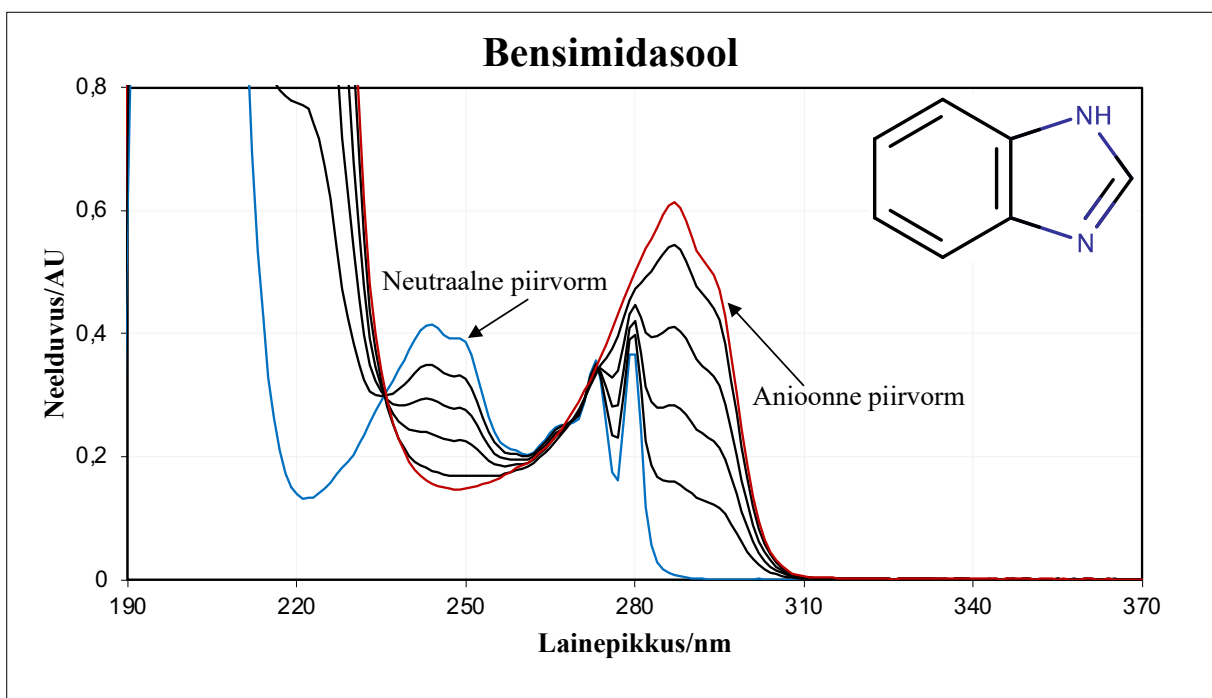
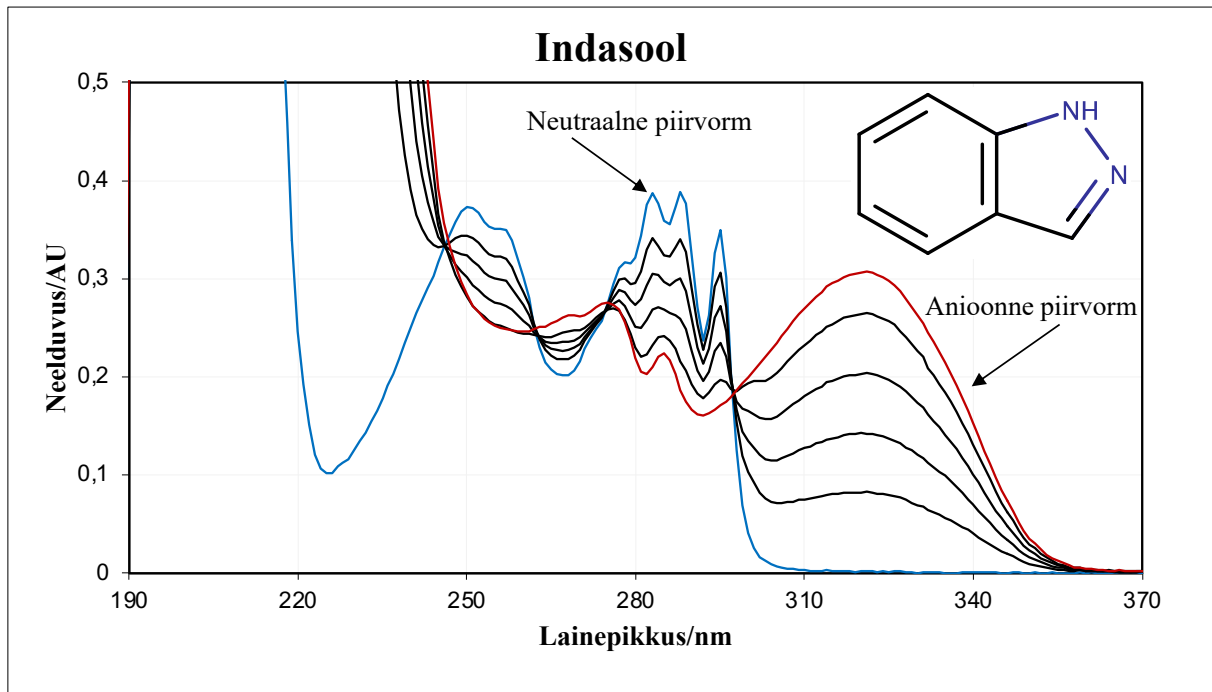
Joonis L1. Kasutatud võrdlushapete struktuurid ja tähistused.

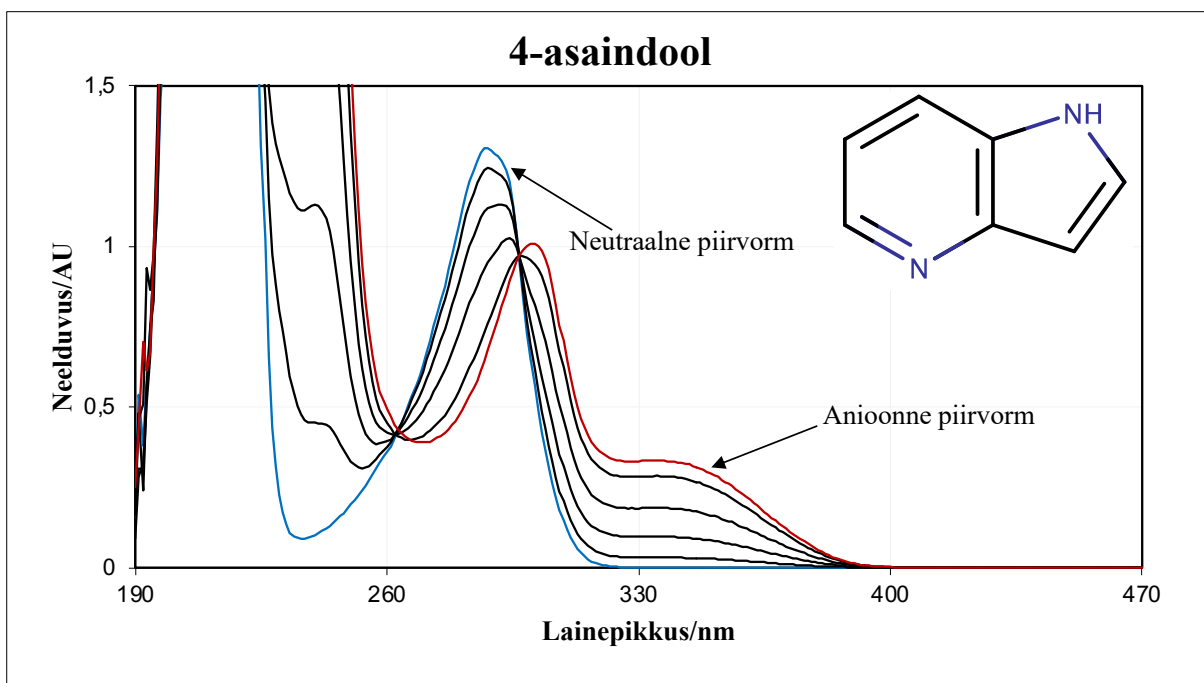
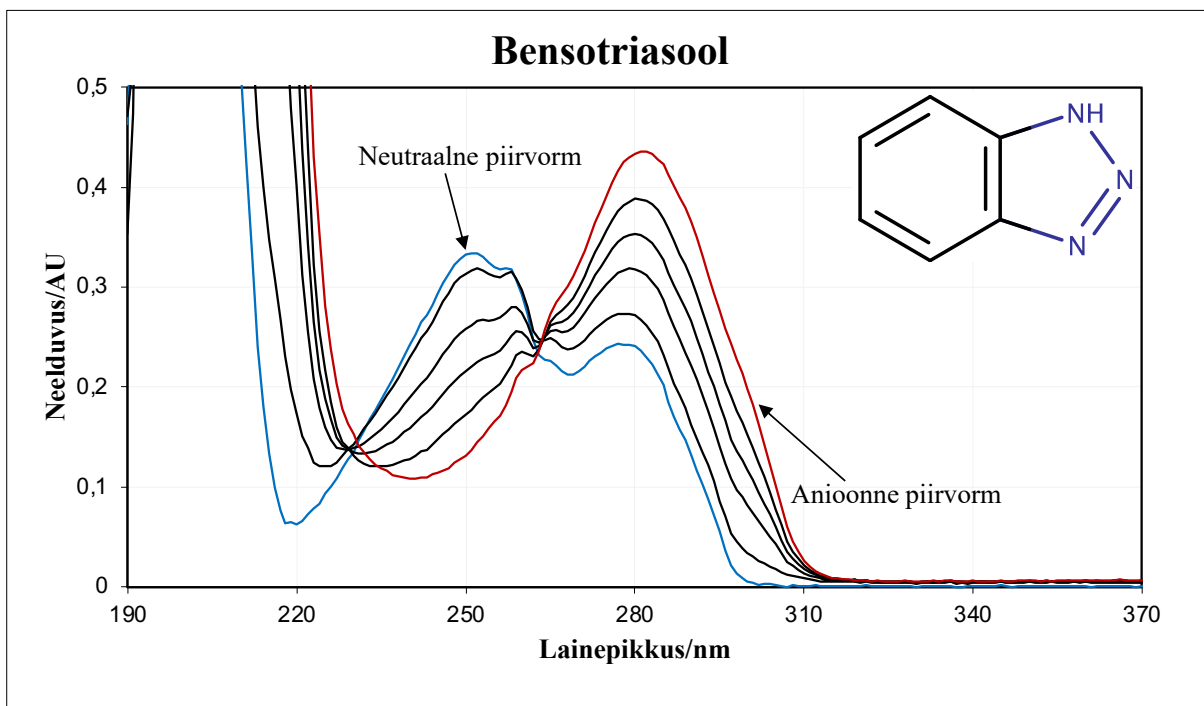
Lisa 2. Kasutatud kemikaalid

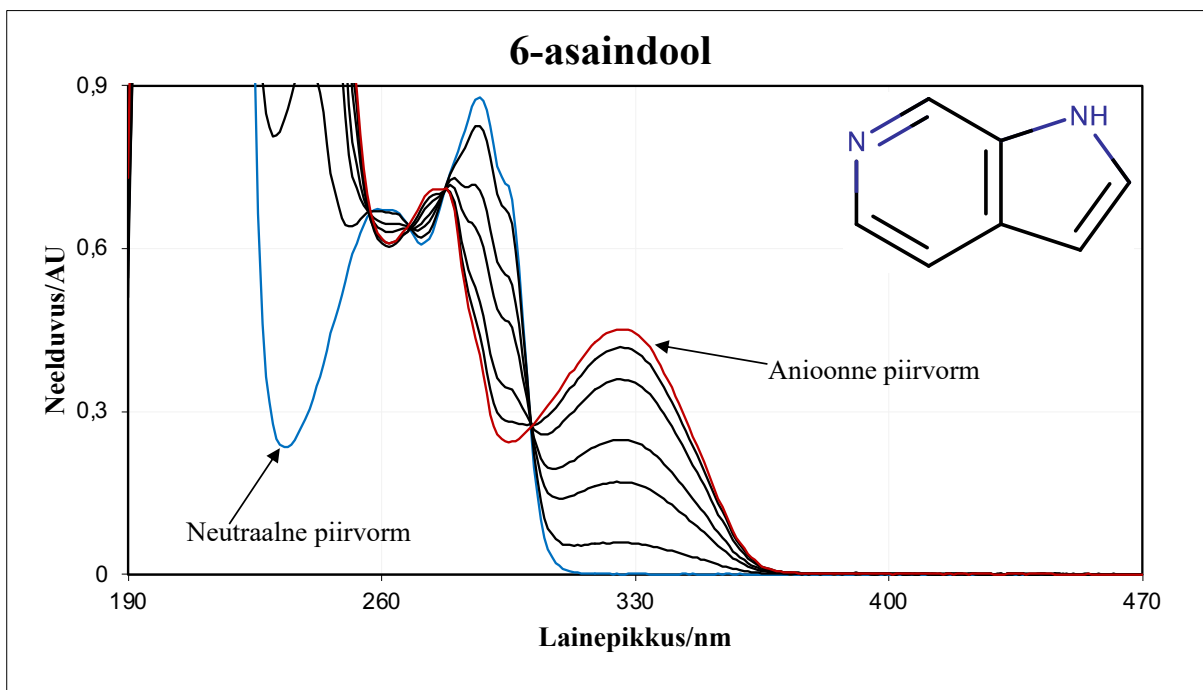
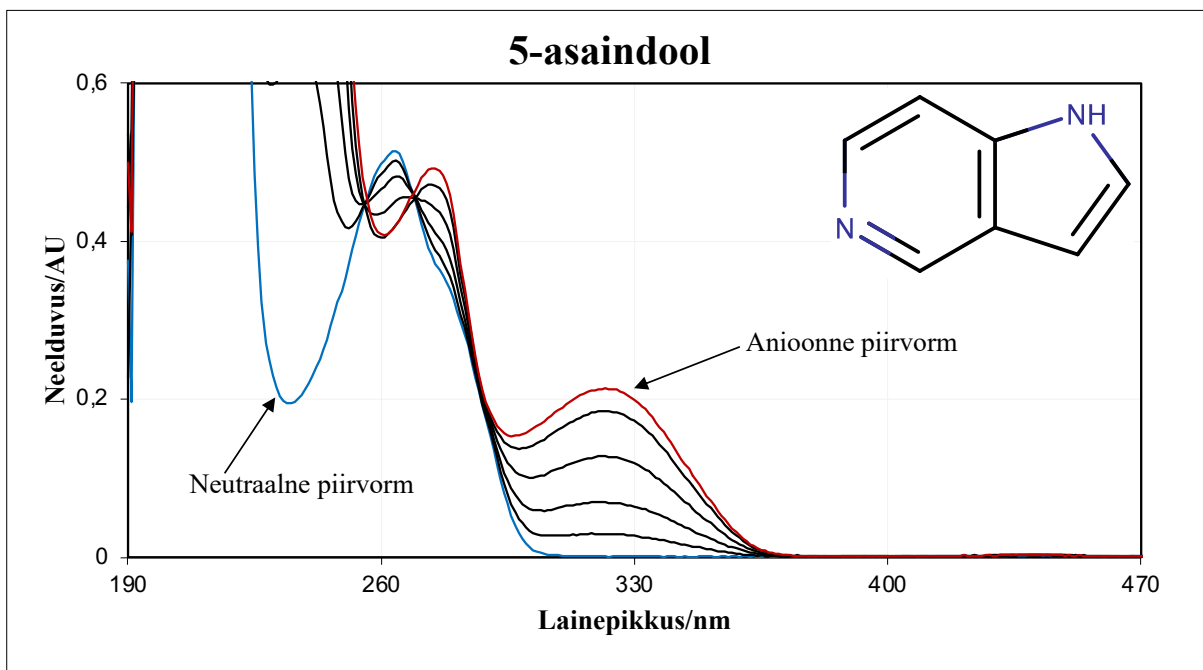
Tabel L1. Kasutatud kemikaalide päritolu.

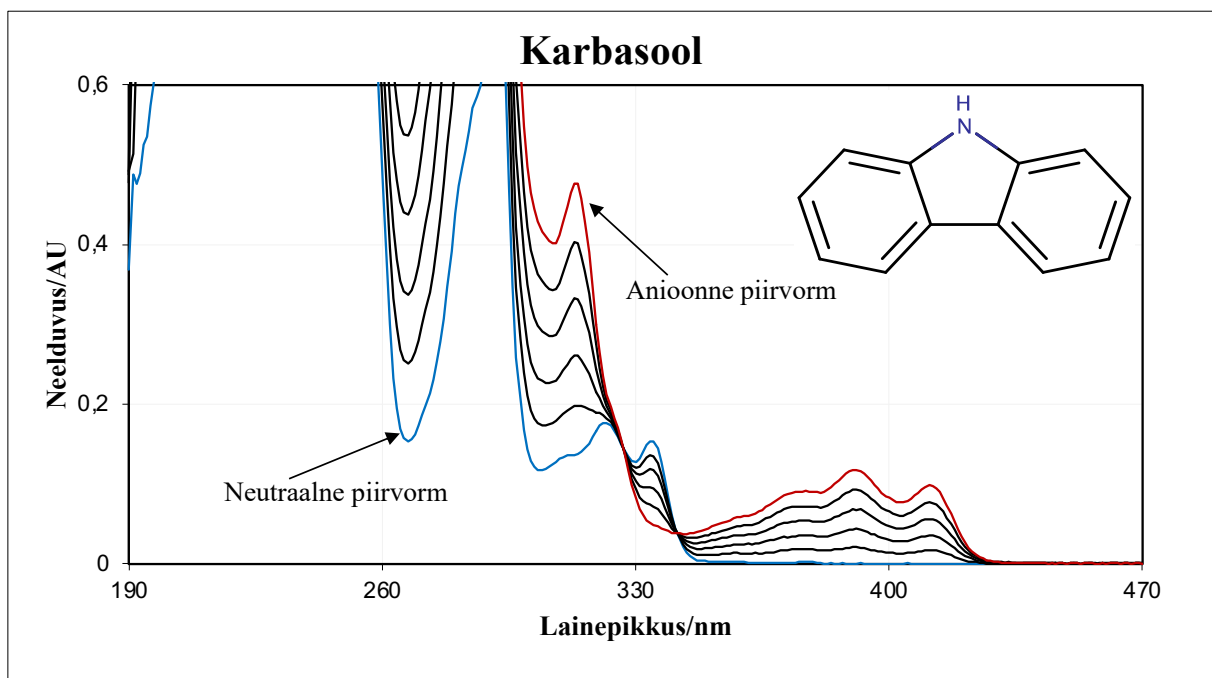
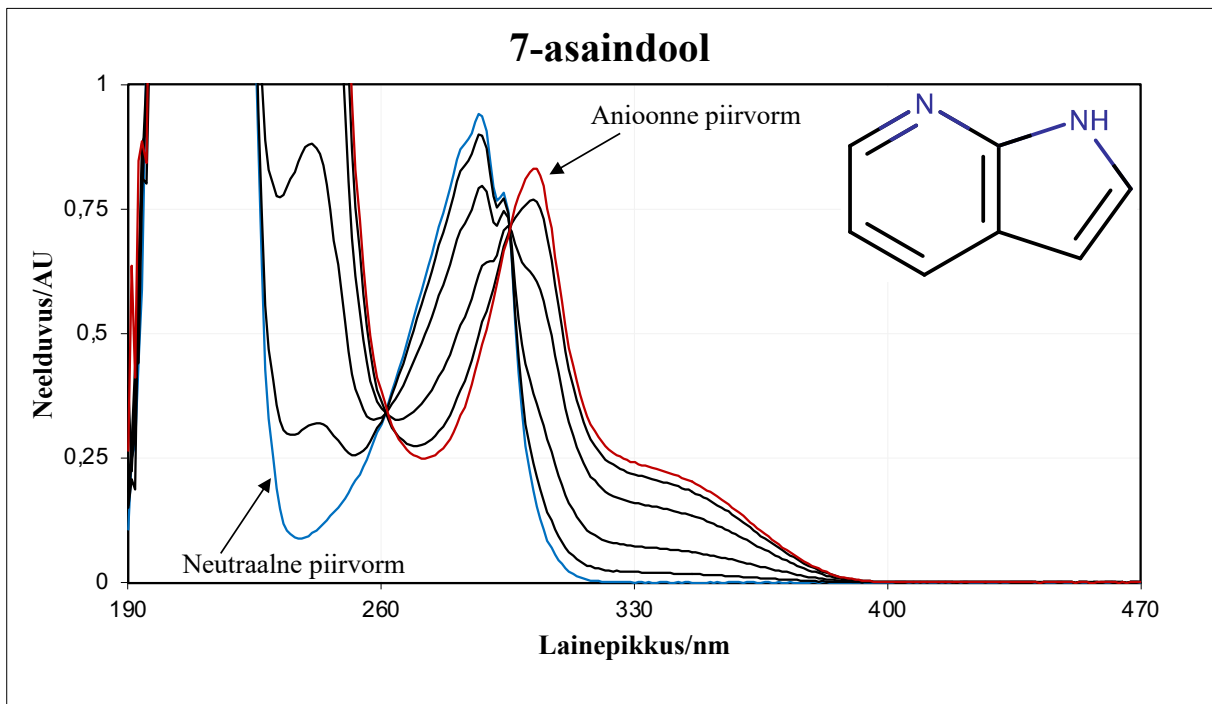
Rakendus	Kasutatud kemikaal	CAS-number	Kemikaali päritolu
Lahusti	Atsetonitriil	75-05-8	Romil 190 SpS far-UV/gradient quality
Uuritav aine	1,3-difenüüluurea	102-07-8	Aldrich, 98%
	4-asaindool	272-49-1	Thermo Scientific, 97%
	5-asaindool	271-34-1	Thermo Scientific, 98%
	6-asaindool	271-29-4	Thermo Scientific, ≥ 97%
	7-asaindool	271-63-6	Thermo Scientific, 98%
	Bensimidasool	51-17-2	Aldrich, 98%
	Benso[a]karbasool	239-01-0	BLD Pharmatech, 98%
	Benso[c]karbasool	205-25-4	BLD Pharmatech, 97%
	Bensotriasool	95-14-7	Reakhim, sama, mis varasemas artiklis ²²
	Indasool	271-44-3	Aldrich, 98%
	Indolo[2,3-a]karbasool	60511-85-5	Sama, mis varasemas artiklis ³³ , ümberkristallitud etanoolist nooremteadur Marta-Lisette Pikma poolt
	Karbasool	86-74-8	Aldrich, ümberkristallitud etanoolist nooremteadur Marta-Lisette Pikma poolt
	Norharmaan	244-63-3	Acros Organics, 98%
	Ph-SO(=NH)-C ₄ F ₉	1335014-68-0	Sünteesitud Tours'i Ülikoolis kaasprofessor Elsa Anselmi uurimisgrupis
Ph-SO(=NH)-CF ₃	95414-68-9		
Võrdlushape	3-atsetokstiindool	608-08-2	Chemapol, 2 korda ümberkristallitud 40% metanoolist nooremteadur Marta-Lisette Pikma poolt
	7-nitroindool	6960-42-5	Sünteesitud Tõnis Kangeri uurimisrühmas Tallinna Tehnikaülikoolis ³⁴
	Indool	120-72-9	Aldrich, ≥ 99%
	tBu ₄ Box ₂ CH ₂	2128672-84-2	Sama, mis varasemas artiklis ³⁵
	9-C ₆ F ₅ -fluoreen	73482-93-6	Sama, mis varasemas artiklis ¹
	(4-Me-C ₆ F ₄)(C ₆ F ₅)CHCN	52345-34-3	
	(4-Me-C ₆ F ₄)(C ₆ H ₅)CHCN	58432-62-5	
	(Ph)(C ₆ F ₅)CHCN	42238-33-5	
	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -CH ₂ -SO ₂ CF ₃	434957-15-0	Sama, mis varasemas artiklis ²
	4-CN-2,3,5,6-F ₄ -aniliin	17823-38-0	
	4-CN-C ₆ H ₄ -CH ₂ -SO ₂ CF ₃	73622-52-3	
C ₆ H ₅ -CH ₂ -SO ₂ CF ₃	4855-02-1		
Aluseline titrant	Etüülimino-bis(dimetüülamino)- (tris(dimetüülamino)- fosforanülideenamino)fosforaan [Fosfaseen EtP ₂ (dma) ₅]	165535-45-5	Sigma-Aldrich, ≥ 98%
	Tert-butüülimino- tris(tetrametüleenamino)fosforaan [tBuP ₁ (pyrr) ₃]	161118-67-8	Aldrich, ≥ 97%
Happeline titrant	Metaansulfoonhape (CH ₃ SO ₂ OH)	75-75-2	Sigma-Aldrich, ≥ 99%

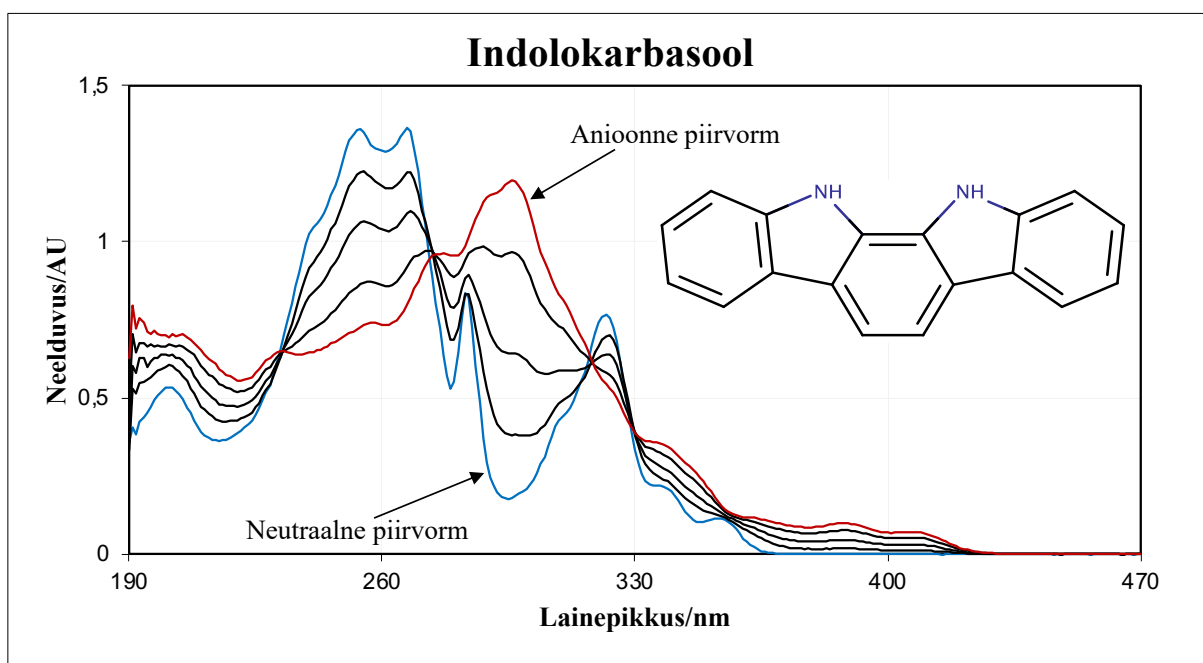
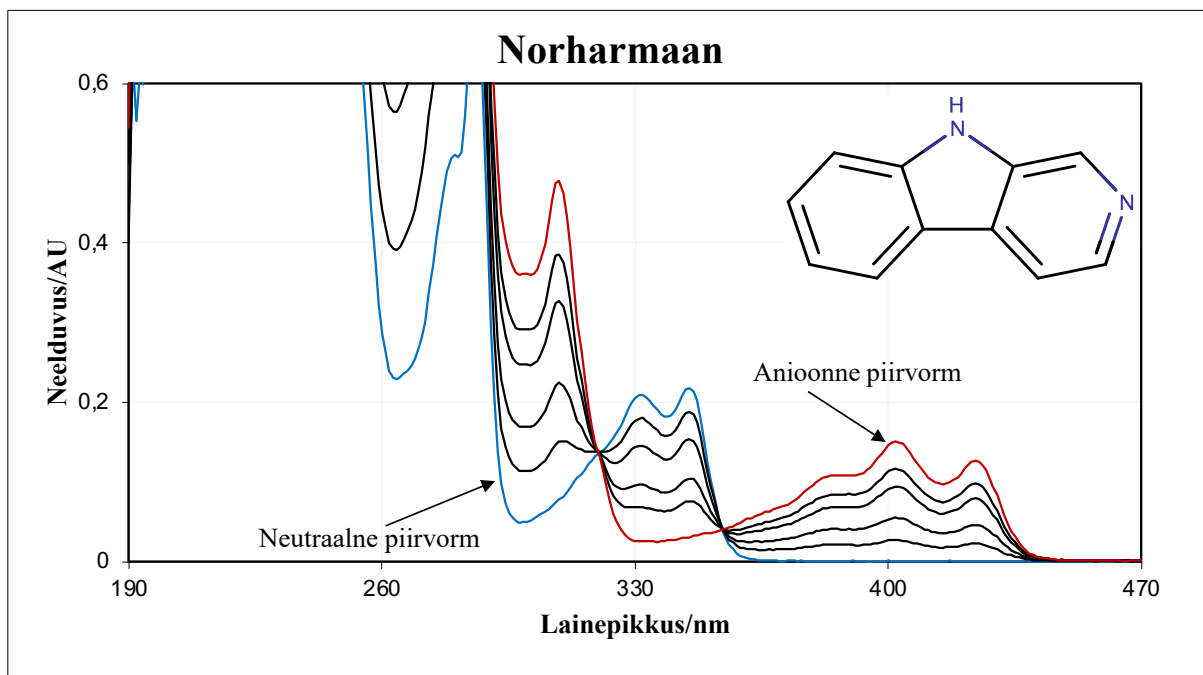
Lisa 3. Uuritud ainete spektrid atsetonitriilis

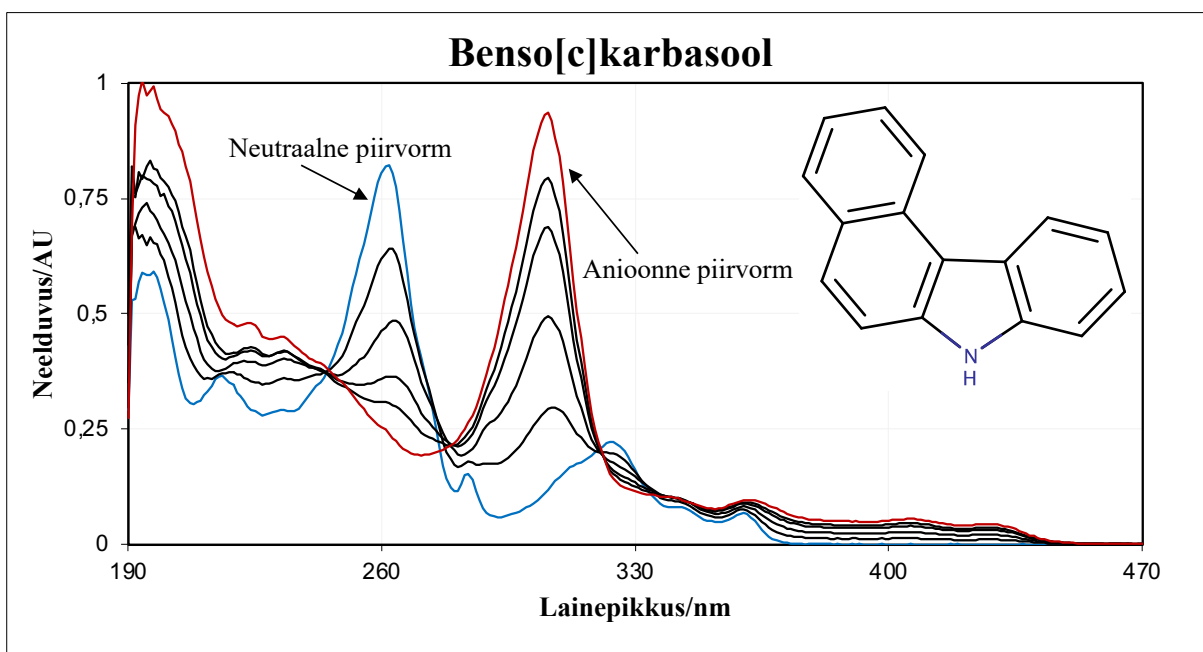
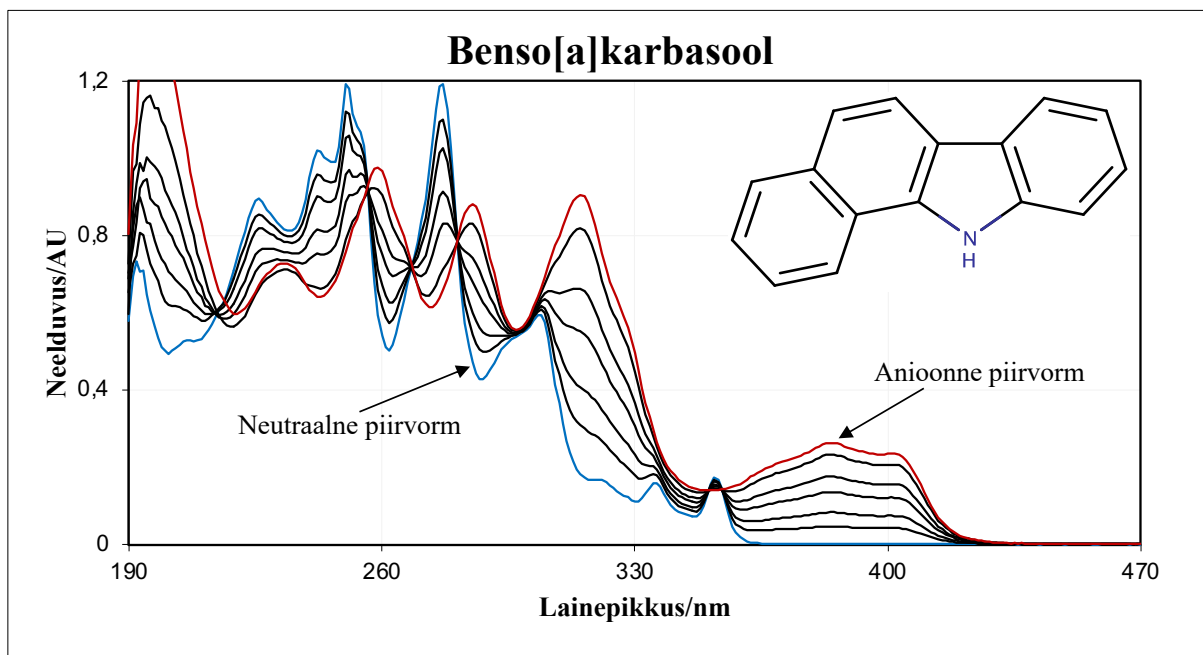


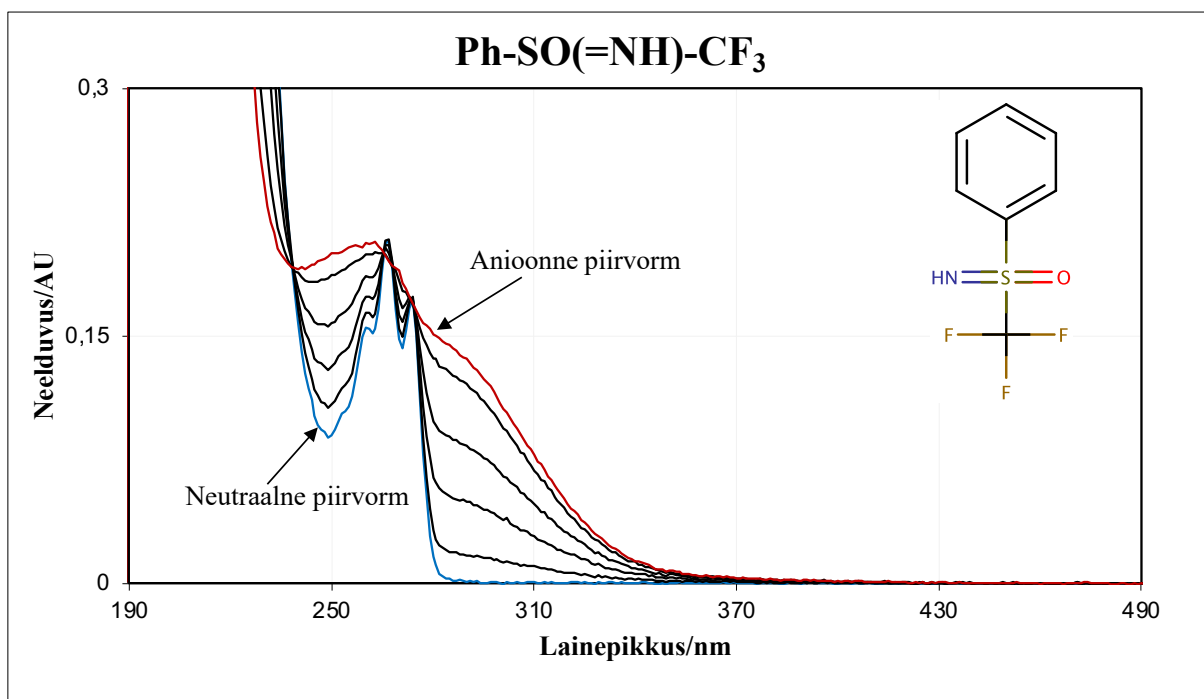
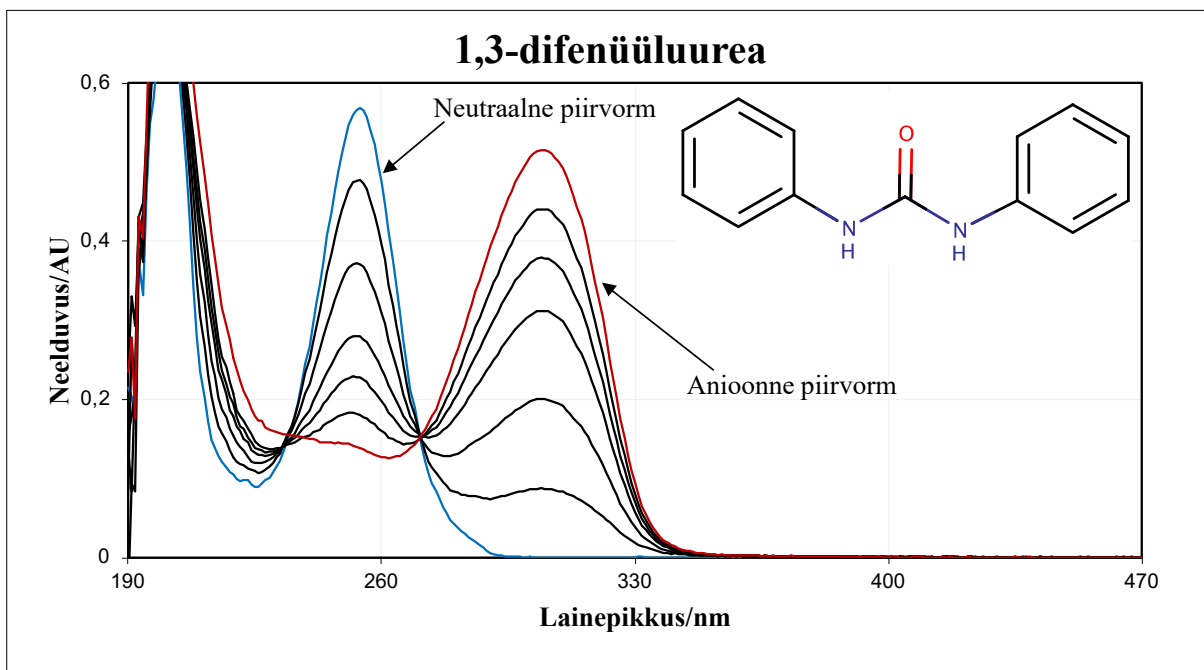


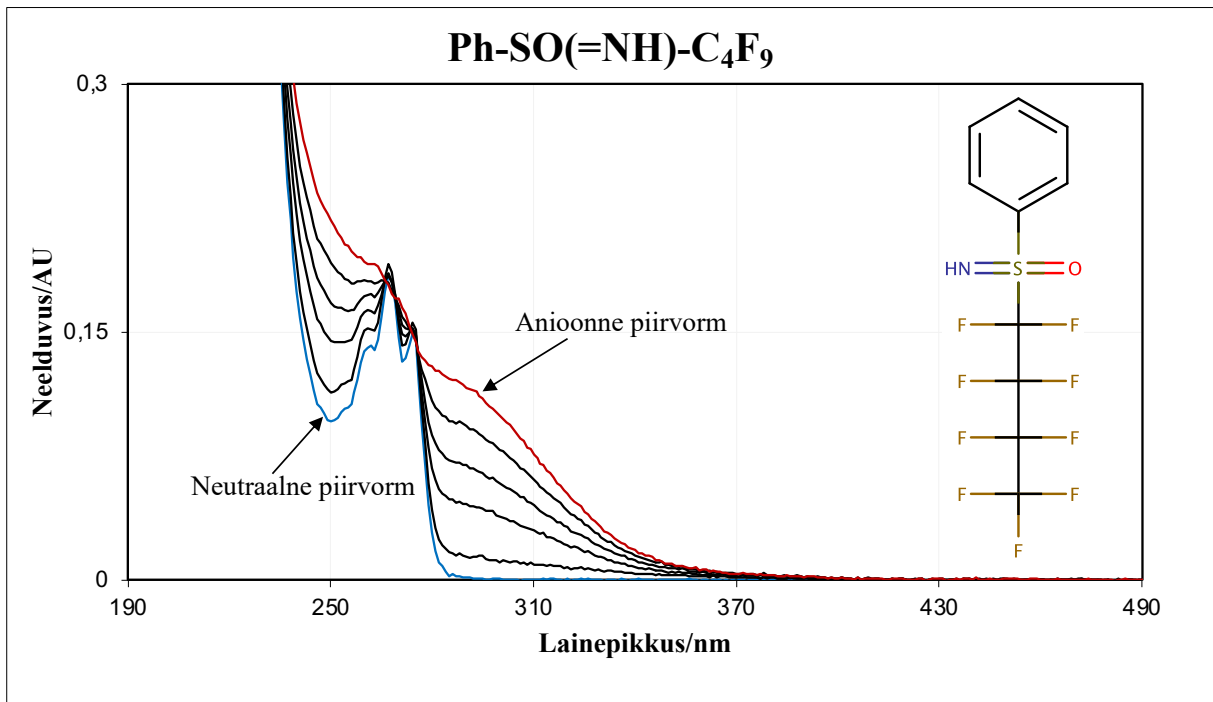




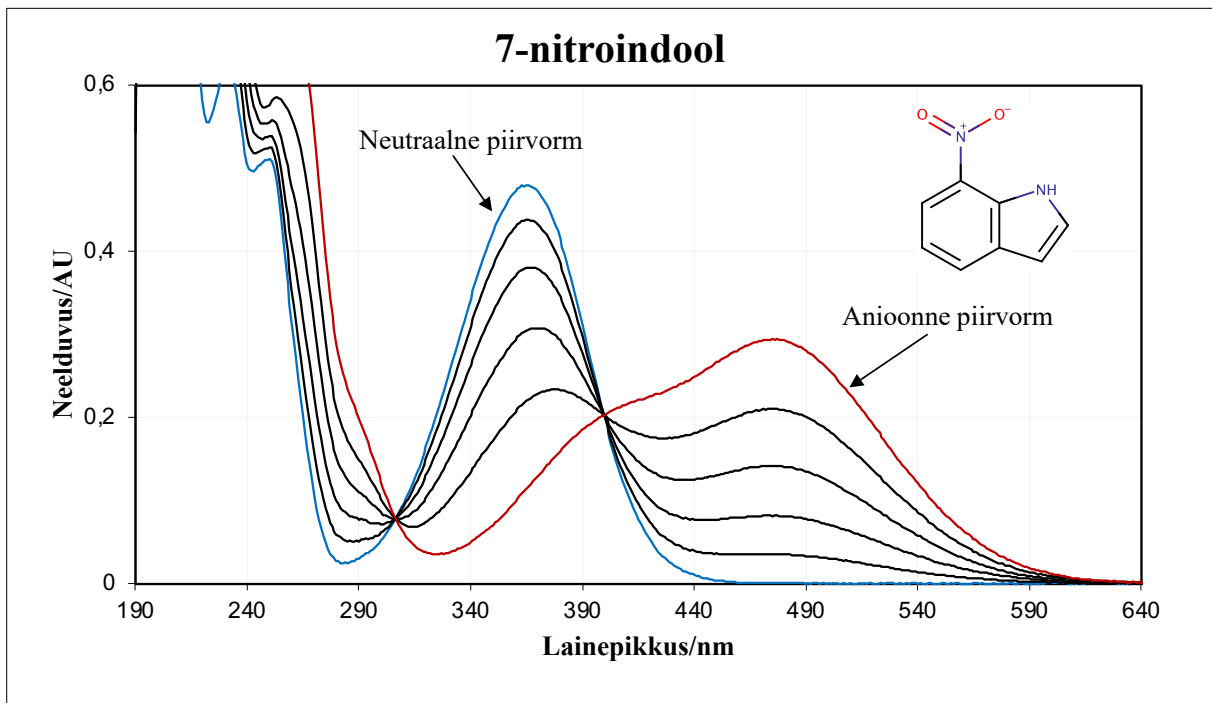
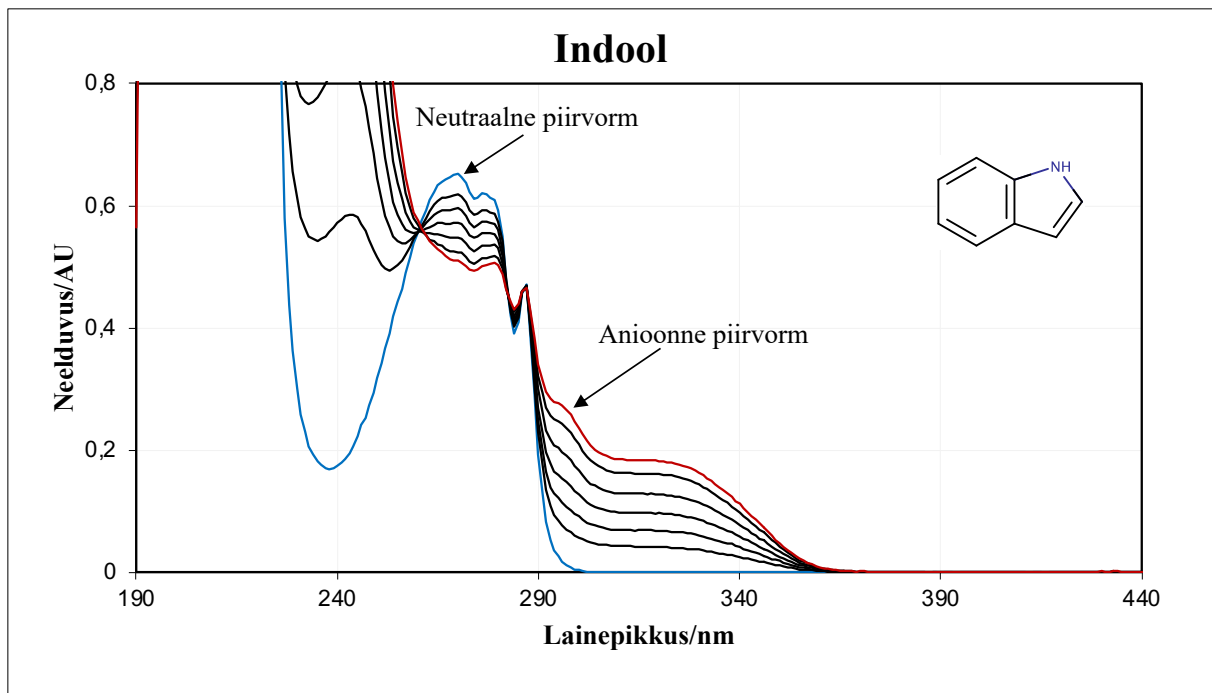


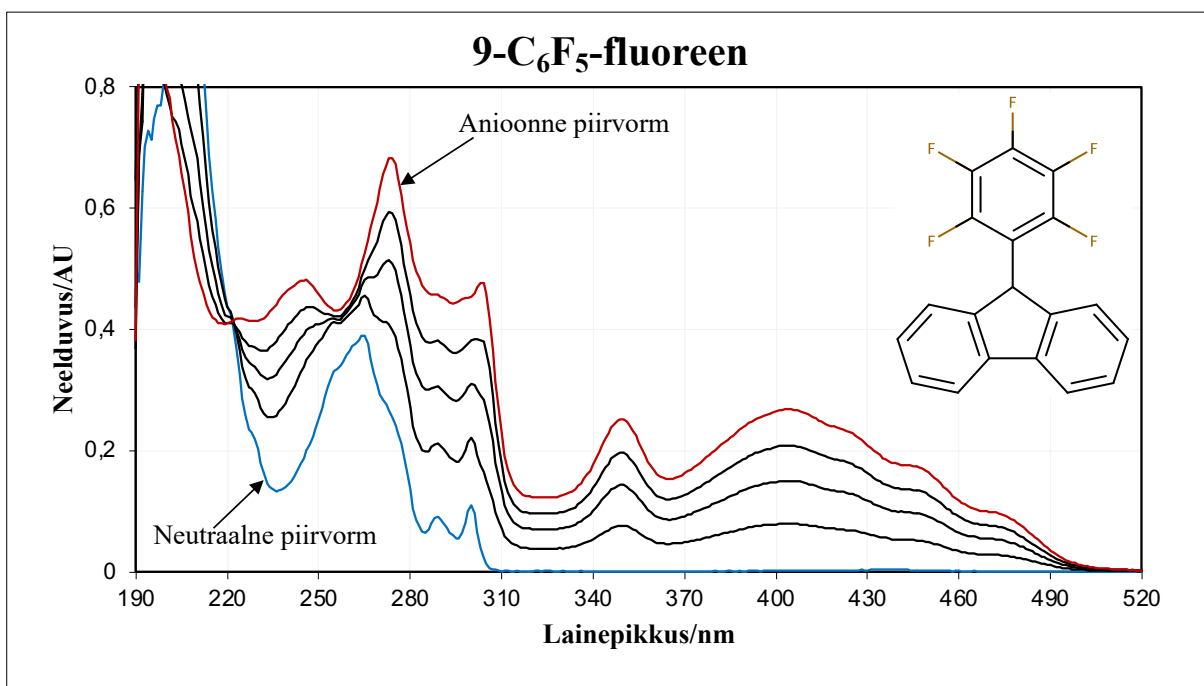
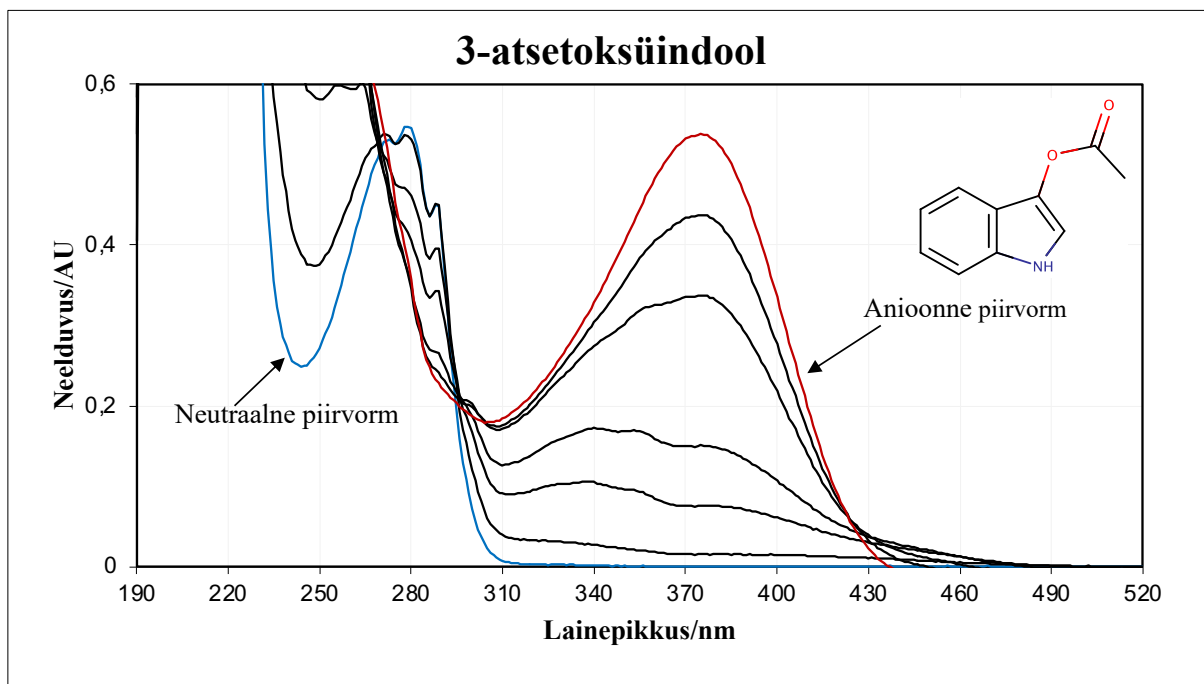


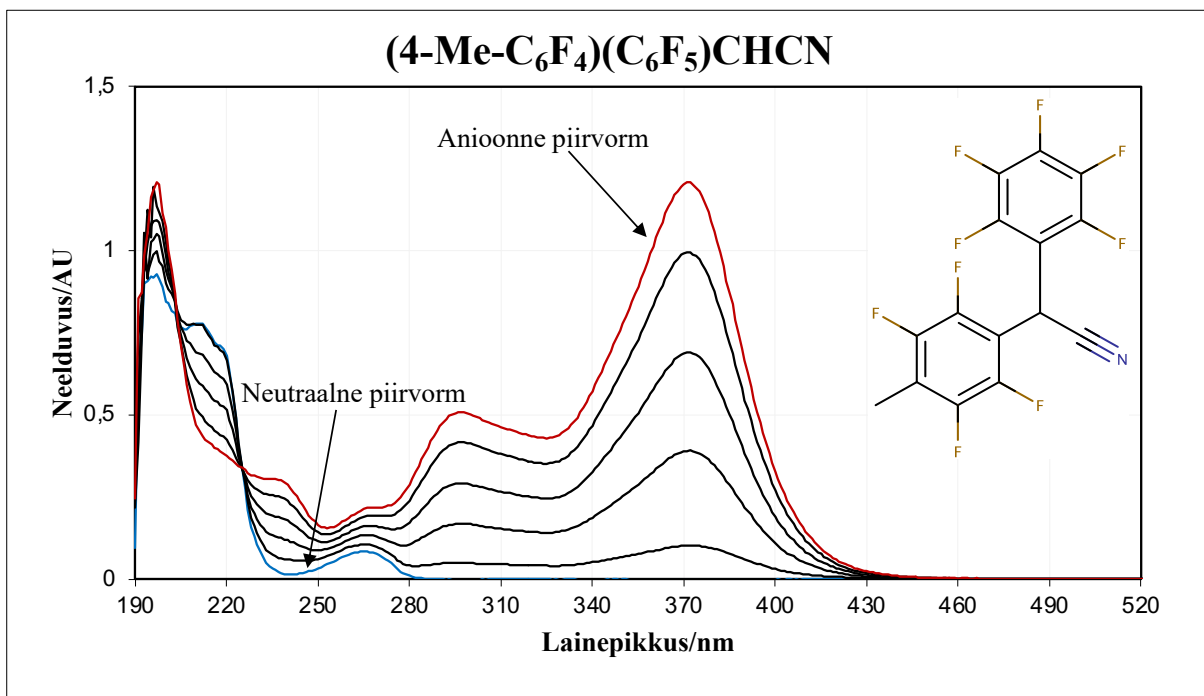
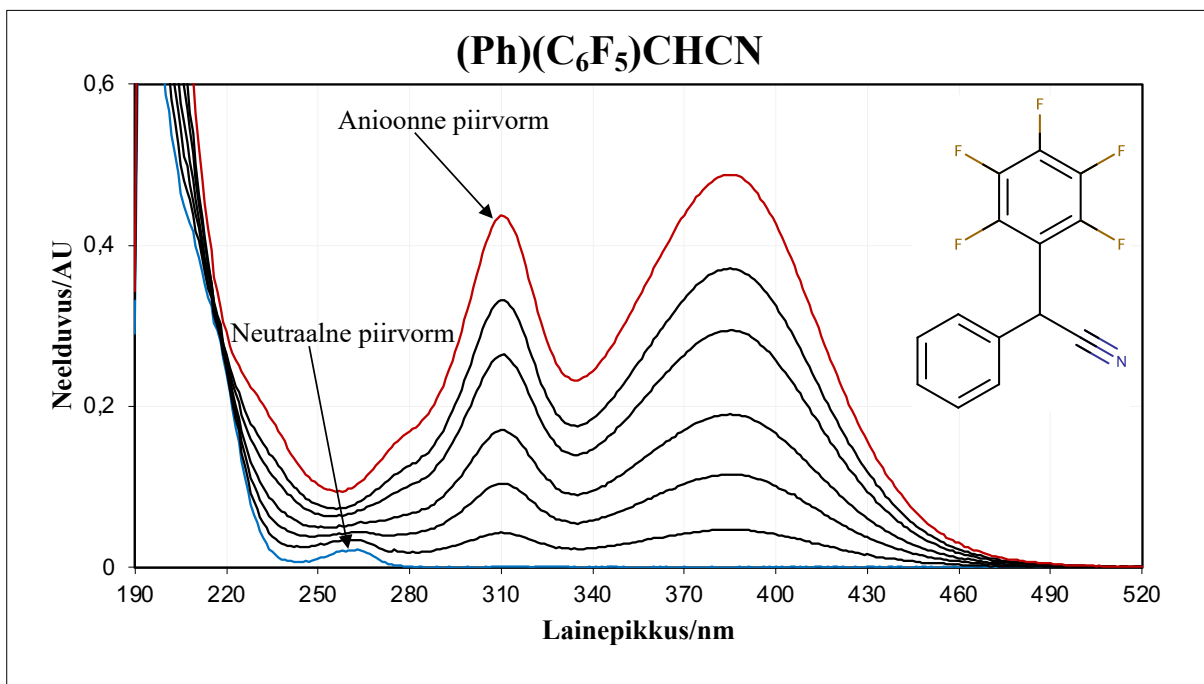


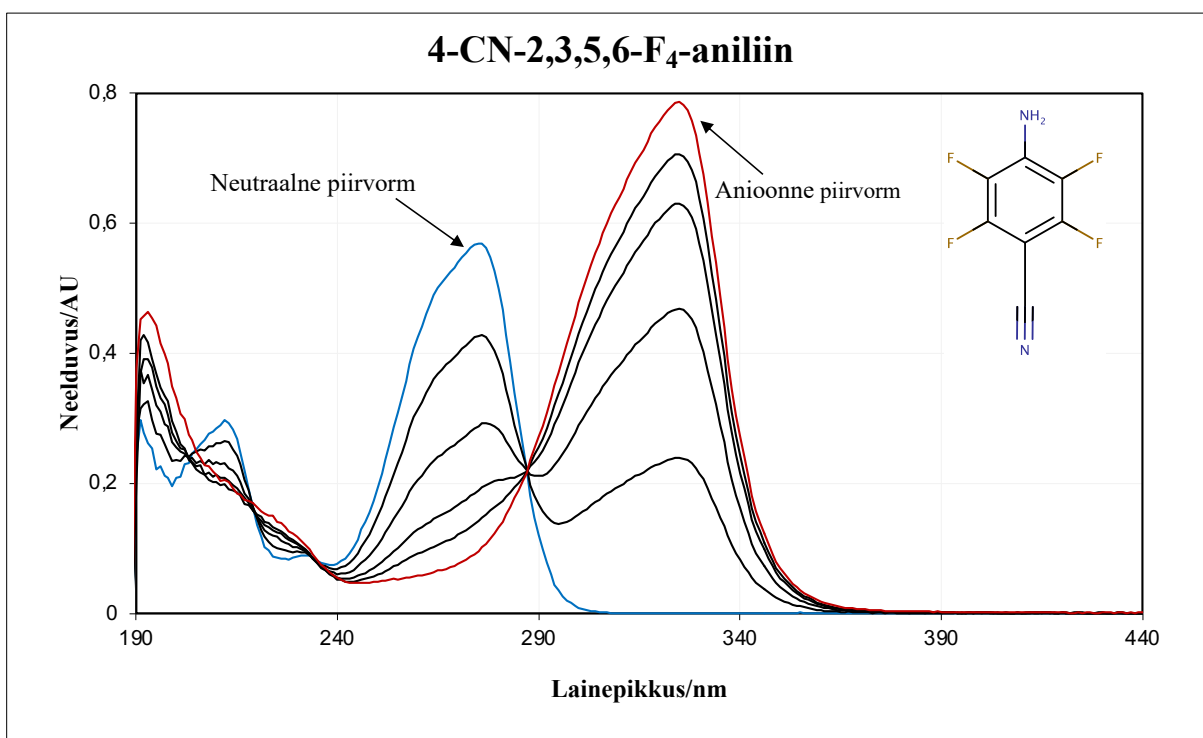
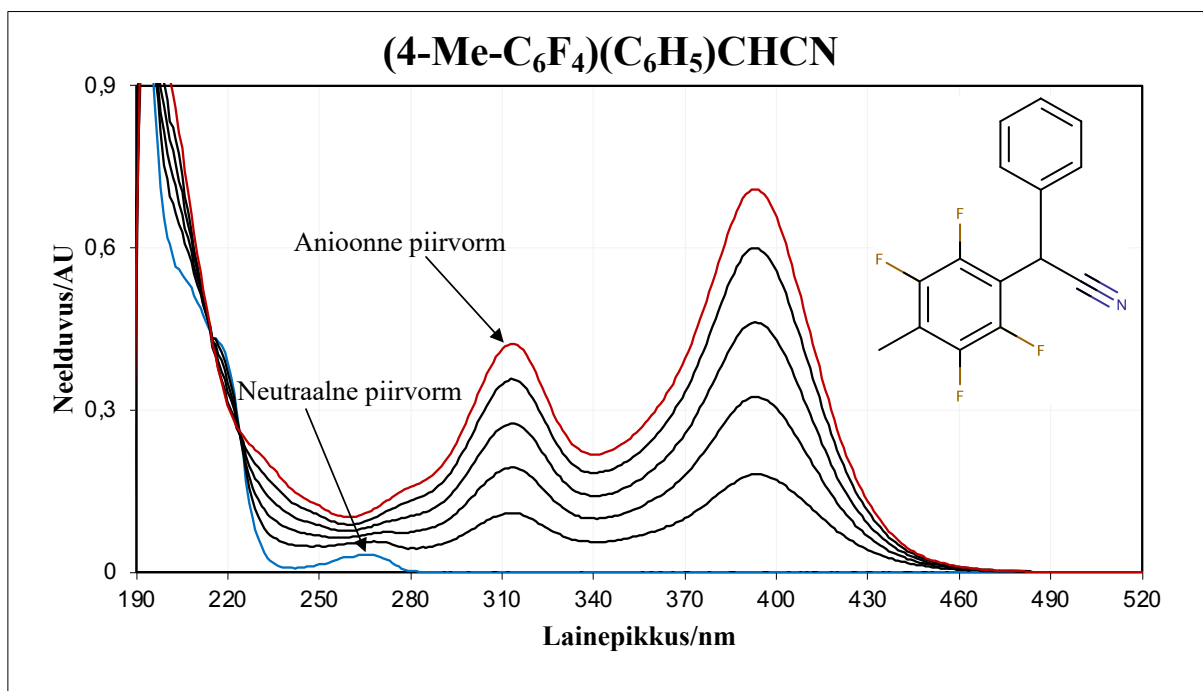


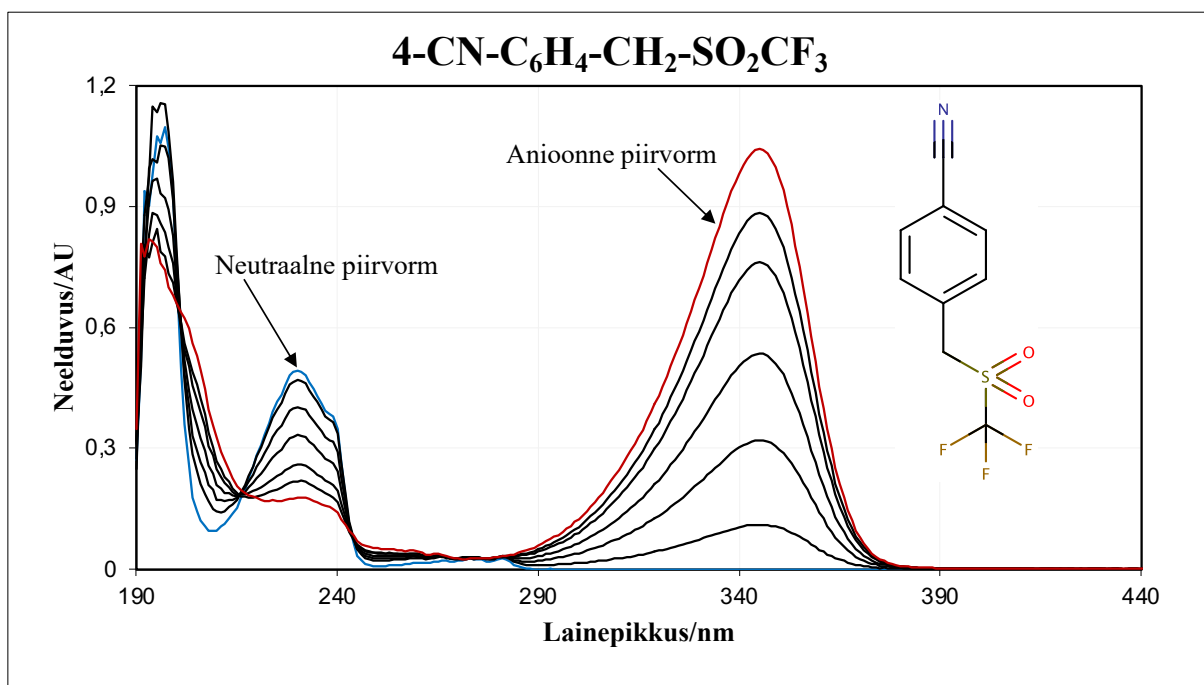
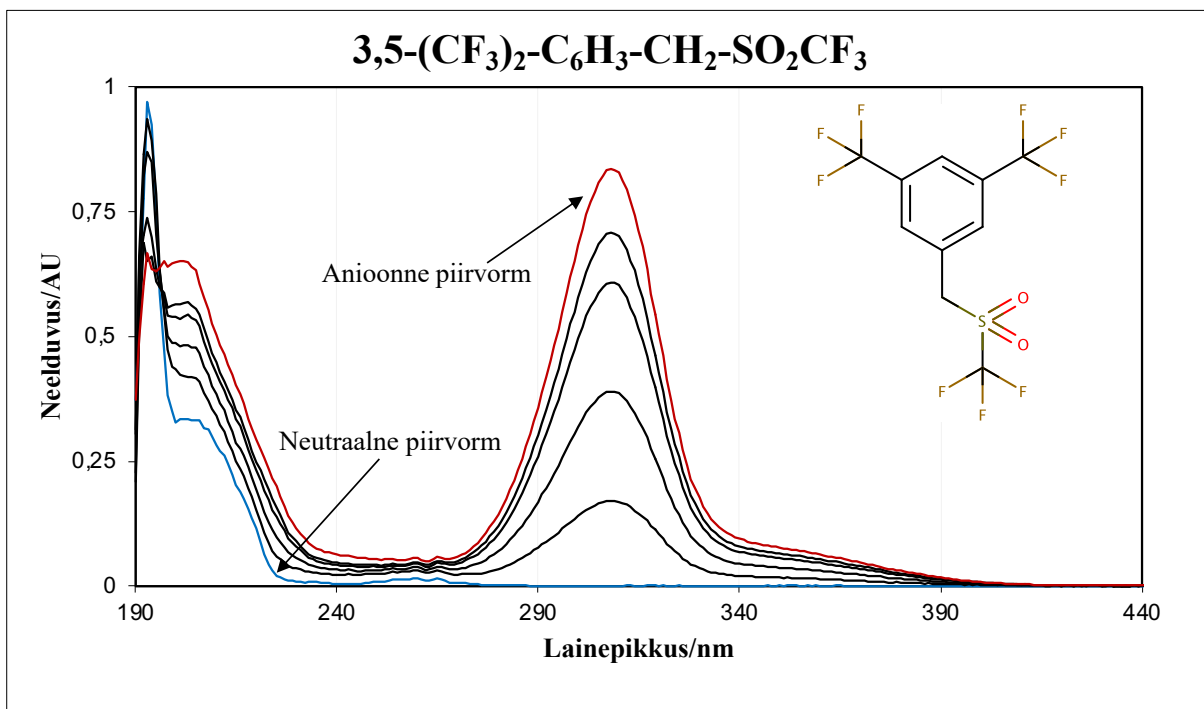
Lisa 4. Võrdlushapete spektrid atsetonitrilis

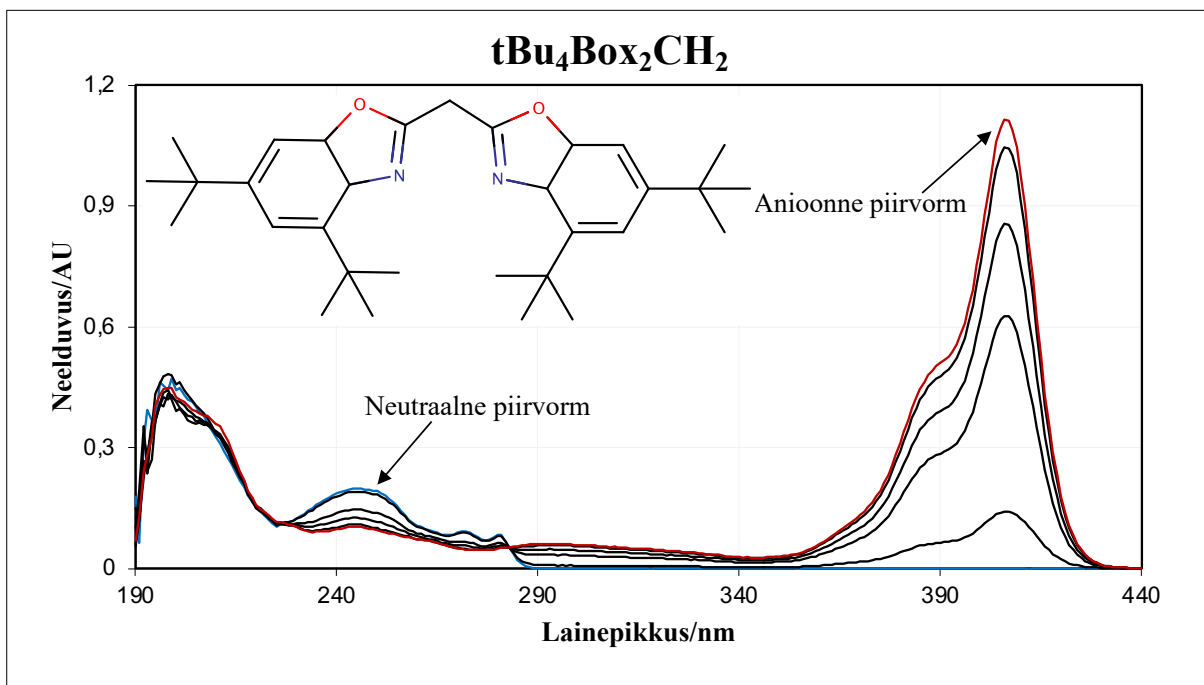
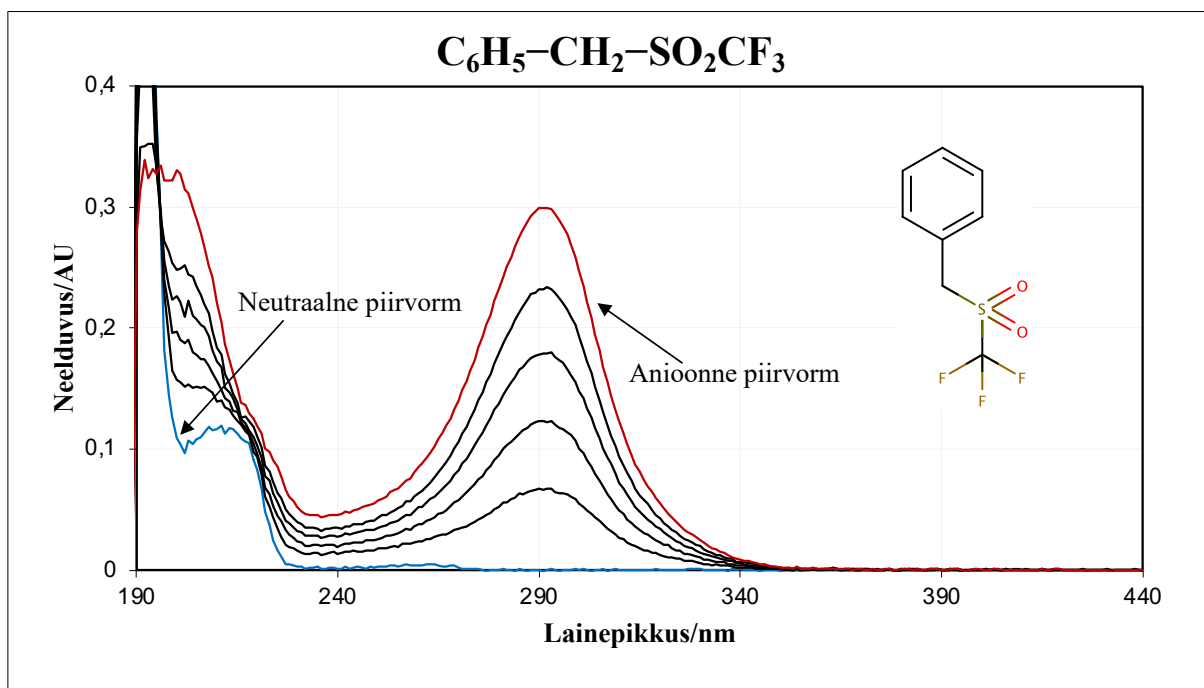












Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Carmen Kesküla

1. Annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

„Nõrkade NH-hapete happelisuse määramine atsetonitriili keskkonnas“, mille juhendajad on Märt Lõkov ja Ivo Leito,

1. 1.1 reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
2. 1.2 üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu alates 01.06.2025 kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 24.05.2023