

TARTU ÜLIKOOL

Loodus- ja täppisteaduste valdkond

Keemia instituut

Analüütilise keemia õppetool

Jan Erik Soosaar

**Sulfoksimiinide ja mõnede muude nõrkade aluste aluselisus
atsetonitriilis**

Bakalaureusetöö (12 EAP)

Keemia

Juhendajad:

Prof. Ivo Leito, PhD

Märt Lõkov, PhD

Tartu 2024

Infoleht

Sulfoksimiinide ja mõnede muude nõrkade aluste aluselisus atsetonitriilis

Käesolevas töös täiendati varasemalt avaldatud aluste pK_{aH} -skaalat atsetonitriilis. Kokku lisati skaalasse 16 uut alust: kaheksa sulfoksimiini, viis aromaatsset amiini, kaks sulfoonamiidi ja üks sulfoksiid. Täiendati skaala nõrkade aluste piirkonda ning pikendati seda. Leiti seoseid aluste struktuuri ning pK_{aH} väärtuste vahel. Leiti, et induktsiooni- ja konjugatsiooniefektid, mis stabiliseerivad aluse neutraalset vormi alandavad aluse aluselisust. Avastati veel, et kõige nõrgematel alustel, mida mõõdeti, on praeguse skaala kontekstis negatiivsed pK_{aH} väärtused, mis viitab, et skaala nõrkade aluste piirkond on tegelike väärtustega võrreldes nihkes.

Märksõnad: pK_{aH} , atsetonitriil, UV-vis spektrofotomeetria

CERCS: P300 Analüütiline keemia

Basicity of sulfoximines and some other weak bases in acetonitrile

In this work, the previously published pK_{aH} scale of bases in acetonitrile was updated with a total of 16 new bases, added to the scale: 8 sulfoximines, 5 aromatic amines, 2 sulfonamides and one sulfoxide. The range of weak bases of the scale was extended. Relationships between the structure of the bases and pK_{aH} were established. It was found that induction and conjugation effects that stabilize the neutral form of the base lower the basicity of the base. It was discovered that the weakest bases that were measured have negative pK_{aH} values in the context of the current scale, which suggests that the area of weak bases of the scale is shifted compared to the actual values.

Keywords: pK_{aH} , acetonitrile, UV-vis spectrophotometry

CERCS: P300 Analytical Chemistry

Sisukord

Kasutatud lühendid.....	4
1. Sissejuhatus	5
2. Kirjanduse ülevaade	6
2.1 Prootonvahetuse tasakaalud lahustes.....	6
2.2 Atsetonitriil ainete happe-aluselisuse mõõtmise keskkonnana.....	7
2.3 Teised lahustid ainete happe-aluselisuse mõõtmise keskkonnana.....	8
2.4 Sulfoksimiinid	9
2.5 Aromaatset amiinid.....	10
2.6 Sulfoonamiidid	10
2.7 UV-vis spektrofotomeetria.....	10
2.8 Teised meetodid pK_a väärtuste määramiseks.....	11
3. Eksperimendi kirjeldus.....	12
3.1 Kasutatud kemikaalid	12
3.2 Kasutatud töövahendid	12
3.3 Happelis-aluseliste tasakaalude uurimine.....	14
3.4 ΔpK_a arvutusmeetod	17
3.5 Massispektromeetrilised analüüsid.....	18
4. Tulemused ja arutelu	19
4.1 pK_{aH} väärtuste mõõtmiste tulemused.....	19
4.2 Protoneerumis- ja deprotoneerumisprotsessi pöörduvuse kontroll	20
4.3 Uuritud aluste aluselisuse sõltuvus aine struktuurist.....	22
4.4 Aluselisuse skaala laienemine.	25
5. Kokkuvõte	27
6. Kasutatud allikad.....	28
7. Lisad.....	30

Kasutatud lühendid

A^λ	neelduvus lainepikkusel λ
α	Kamlet-Taft'i parameeter, mis kirjeldab lahusti vesiniksideme-donoorsust
β	Kamlet-Taft'i parameeter, mis kirjeldab lahusti vesiniksideme-akseptorsust
ϵ_x^λ	osakese x neeldumistegur lainepikkusel λ
K_a	happe dissotsiatsioonikonstant
MeCN	atsetonitril
MS	massispektromeetria
pK_a	$-\log K_a$, negatiivne kümnendlogaritm happe dissotsiatsioonikonstandist K_a
pK_{aH}	$-\log K_{aH}$, negatiivne kümnendlogaritm aluse konjugeeritud happe dissotsiatsioonikonstandist K_{aH}
pK_{auto}	$-\log K_{auto}$, negatiivne kümnendlogaritm lahusti autoprotolüüsikonstandist K_{auto}
TMR	tuumamagnetresonantsspektroskoopia
UV	ultraviolettkiirgus
vis	elektromagnetkiirguse nähtav osa

1. Sissejuhatus

Hape-alus tasakaal on väga oluline paljude ainete puhul ja see mõjutab paljusid protsesse, näiteks reaktsioonivõimet või affiinsust mõnes bioloogilises süsteemis. Sellist tasakaalu kirjeldatakse aine pK_a väärtusega.¹ Kuigi enamik pK_a mõõtmistest toimub vesikeskkonnas pole võimalik kõikide ainete puhul hape-alus tasakaalu vees määrata ja sageli pakub hapete ja aluste käitumine huvi just mittevesilahustes, seega on vajalik uurida hape-alus tasakaalusid ka teistes keskkondades.² Atsetonitriil on huvipakkuv keskkond, sest seal on lai aluselisuse skaala mõõtmisteks², lisaks on see populaarne lahusti orgaanilises sünteesis. Sulfoksimiinid on huvipakkuvad ühendid orgaanilise sünteesi ja meditsiinilise keemia jaoks.^{3,4} Töö eesmärkideks on mõõta koostööpartneritelt saadud sulfoksimiinide ja mõnede lähedaste väävlit sisaldavate ühendite aluselisused atsetonitriili keskkonnas ning leida seoseid saadud tulemuste ning ühendite struktuuride vahel.

2. Kirjanduse ülevaade

2.1 Prootonvahetuse tasakaalud lahustes

Vastavalt Brønsted-Lowry teooriale on happed prootonite doonorid ja alused prootonite aktseptorid.⁵ Käesolevas töös käsitletakse neutraalsete aluste aluselisust ehk katioonsete hapete happelisust. Sellest tulenevalt on järgnev ülevaade ning vastavad võrrandid esitatud just katioonseid happeid silmas pidades. Lahustis kujutab prootonvahetuse tasakaalu happe BH^+ ja lahusti S molekuli vahel järgmine võrrand (1):



kus B on neutraalne alus ning BH^+ on tema konjugeeritud hape. SH^+ tähistab solvateeritud prootonit (protoneeritud lahusti molekuli) ning selle kontsentratsioon määrab lahuse happelisuse. Aluse B konjugeeritud happe BH^+ happelisust lahustis S väljendab dissotsiatsioonikonstant K_a , mis avaldub kui võrrand (2):

$$K_a = \frac{a(SH^+) \cdot a(B)}{a(BH^+)} \quad (2)$$

Võrrandis (2) on $a(BH^+)$ ning $a(B)$ aluse B happelise ja aluselise vormi aktiivsused ja $a(SH^+)$ solvateeritud prootoni aktiivsus, mis kirjeldab lahuse happelisust.

Kuna K_a väärtused varieeruvad paljude suurusjärgude ulatuses, siis on K_a väärtuse asemel mugavam kasutada pK_a väärtust ehk negatiivset kümnendlogaritmi K_a väärtusest.

$$pK_a = -\log(K_a) = -\log \frac{a(SH^+) \cdot a(B)}{a(BH^+)} \quad (3)$$

Vältimaks segadust, kasutatakse aluste aluselisuse väljendamiseks pK_a asemel sageli tähistust pK_{aH} , mis on arvuliselt võrdne aluse B konjugeeritud happe BH^+ pK_a väärtusega.

Mittevesikeskkondades on solvateeritud prootoni aktiivsuse $a(SH^+)$ korrektne mõõtmine raskendatud ning mõnedes lahustites praegusel hetkel võimatu.⁶ Seetõttu on ka absoluutsete pK_a ja pK_{aH} väärtuste mõõtmine raske või võimatu. Selle asemel mõõdetakse mittevesilahustes enamasti hoopis suhtelisi aluselisusi⁶, kus kaks alust ja nende konjugeeritud happed on tasakaalus:



B_1H^+ ning B_2H^+ on vastavalt aluste B_1 ja B_2 konjugeeritud happed. Võrrandi (4) tasakaalukonstandi logaritm väljendab nüüd kahe aluse B_1 ning B_2 aluselisuste erinevust antud keskkonnas.

$$\Delta pK_{aH} = pK_{aH}(B_1H^+) - pK_{aH}(B_2H^+) = -\log \frac{a(B_1H^+) \cdot a(B_2)}{a(B_2H^+) \cdot a(B_1)} \quad (5)$$

Erinevalt absoluutsete aluselisuste (pK_{aH}) määramisest ei ole suhtelise aluselisuse (ΔpK_{aH}) määramiseks vaja mõõta solvateeritud prootoni aktiivsusust. Sama laengutüübiga aluste korral võib lahjades lahustes eeldada, et mõlema aluse korral on protoneeritud vormi ja neutraalse aluse aktiivsuskoeffitsientide suhted $f(BH^+)/f(B)$ lähedased ning seega on võimalik asendada aktiivsuste suhted tasakaaluliste kontsentratsioonide suhetega.^{7,8}

$$\Delta pK_a = -\log \frac{[B_1H^+] \cdot [B_2]}{[B_2H^+] \cdot [B_1]} \quad (6)$$

Ideaalis võiksid alustele olla mõõdetud absoluutsed mitte suhtelised aluselisused. Samas ei ole absoluutsed aluselisused alati praktikas ilmtingimata vajalikud. Enamasti on pakub huvi kahe aluse omavaheline võrdlus, mitte aluste absoluutsed tugevused. Vajadusel saab absoluutseid pK_{aH} väärtusi arvutada kui teha suhteline mõõtmine võrdlusainete vastu, mille absoluutsed pK_{aH} väärtused on juba teda

Aluselisuse mõõtmist vastavalt võrrandile (4) võivad segada kõrvalprotsessid nagu ioonpaardumine, homokonjugatsioon ning heterokonjugatsioon.⁶ Nende kõigi ulatus sõltub suuresti lahusti polaarsusest ning ioone solvateerivast võimest. Mida kõrgem on lahusti polaarsus ja mida madalam on happe või aluse kontsentratsioon, seda vähem intensiivselt need protsessid kulgevad. Ioonpaardumise käigus on katioon ja anioon omavahel seotud elektrostaatilise vastasmõju kaudu. Homokonjugatsioon on nähtus, mille käigus happe ning tema konjugeeritud aluse vahel tekib vesinikside. Heterokonjugatsioon on nähtus, mille korral ühe happe ning mõne teise happe konjugeeritud aluse vahel tekib vesinikside.

2.2 Atsetonitriil ainete happe-aluselisuse mõõtmise keskkonnana

Üks levinumaid mittevesikeskkondasid on atsetonitriil (MeCN). Atsetonitriilil on veest oluliselt nõrgem aluselisus ja happelisus. Atsetonitriili vesinikuaatomid on nõrgalt polariseeritud, mistõttu on atsetonitriili nõrk vesiniksideme doonor, see kirjeldab lahusti üldist happelisust ($\alpha = 0,19^5$). Atsetonitriili lämmastikuaatomil on vaba elektronpaar ja negatiivne osalaeng, mis annab sellele keskmise vesiniksideme akseptoorse võime, mis kirjeldab lahusti üldist aluselisust

($\beta = 0,40^5$). Ioonide eraldumine on atsetonitriilis soodustatud, sest atsetonitriilil on küllaltki kõrge suhteline dielektriline läbitavus ($\epsilon_r = 36$)⁹, mis näitab mitu korda on kahe laengu vastasmõju keskkonnas nõrgem kui vaakumis. Veel üks oluline parameeter on lahusti autoprotolüüsi konstant, mis kirjeldab lahusti enda prootonvahetus tasakaalu valemis (7). Lisaks kirjeldab see kvantitatiivselt nii lahusti happelisi kui ka aluselisi omadusi.⁵

$$K_{\text{auto}} = [\text{SH}_2^+] \cdot [\text{S}^-] \quad (7)$$

Atsetonitriili autoprotolüüsi konstant on väga madal, ($\text{p}K_{\text{auto}} \approx 40$)¹⁰, ehk atsetonitriilis on võimalik happelisuste-aluseliste ulatus väga lai. Seega on võimalik uurida nii väga nõrku kui ka väga tugevaid happeid ja aluseid, kusjuures eriti sobiv on MeCN just nõrkade ning keskmise tugevusega aluste ja tugevate ning keskmise tugevusega hapete uurimiseks, tänu MeCN väga madalale aluselisele. Tänu atsetonitriili veest nõrgemale ioone solvateerivale võimele on vahemaa eri ainete $\text{p}K_a$ ja $\text{p}K_{\text{aH}}$ väärtuste vahel atsetonitriilis suurem kui vees, st atsetonitriil on veest paremate diferentseerivate omadustega. Atsetonitriilil on veega võrreldes parem võime lahustada mittepolaarseid ühendeid tänu oma keskmisele polaarsusele. UV-Vis spektrofotomeetria meetod on atsetonitriilis $\text{p}K_a$ mõõtmiste jaoks väga sobiv, sest MeCN on läbipaistev alates 200 nm ning atsetonitriil on saadaval kõrge puhtusega.⁸

2.3 Teised lahustid ainete happe-aluselise mõõtmise keskkonnana

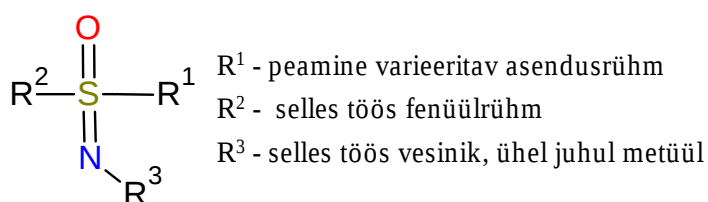
Kõige enam kasutatakse happe-aluse tasakaalude mõõtmistes lahustina vett, aga lisaks mitmetele eelistele on veel $\text{p}K_a$ väärtuste määramise seisukohast ka puudusi. Suurteks eelisteks on väga hea kättesaadavus, ulatuslik kasutus paljudes süsteemides, usaldusväärse ning lihtsate eksperimendivahenditega kasutatava pH skaala olemasolu ning ulatuslike andmete olemasolu. Puudusteks on, et vees kui väga polaarses lahustis ei pruugi mittepolaarsed ühendid lahustuda, mis teeb nende $\text{p}K_a$ määramise vesikeskkonnas võimatuks. Lisaks kulgevad paljud huvipakkuvad protsessid, mille juures ainete happelise või aluselise oluline, muudes keskkondades, mida vesilahuse $\text{p}K_a$ ja $\text{p}K_{\text{aH}}$ pole adekvaatsed kirjeldama. Vesi on kõige sobilikum keskmise tugevusega hapete ja aluste uurimiseks, sest vee $\text{p}K_{\text{auto}} = 14$ ja see piirab vees mõõdetavate hapete ja aluste tugevust.¹⁰

Atsetonitriili kõrval kasutatakse orgaaniliste lahustite hulgast kõige laialdasemalt dimetüülsulfoksiidi (DMSO). Sarnaselt atsetonitriilile on DMSO aprotoonne ning polaarne lahusti ning ka tema suhteline dielektriline läbitavus on kõrge ($\epsilon_r = 46,5$).^{5,11} Kuna DMSO on aluselsem ($\beta = 0,76$)¹² kui atsetonitriilil, siis on nõrku aluseid selles raske või isegi võimatu

mõõta, sest esmalt protoneerub lahusti ise, mitte uuritav alus. Seega ei ole DMSO lahustina selles töös kasutada võimalik.

2.4 Sulfoksimiinid

Sulfoksimiinid¹³ on sulfoonide¹⁴ ja sulfoonamiididega¹⁵ sarnane ainegrupp (Joonis 1), mis avastati üle 70 aasta tagasi, aga mille vastu on suurem huvi tekkinud alles viimase kümnendi jooksul. Eriti on sulfoksimiine hakatud uurima meditsiinilise keemia ja orgaanilise sünteesi otstarbeks.⁴



Joonis 1. Sulfoksimiinide üldine struktuurvalem.

Meditsiinilises keemias kasutatakse seda aineklassi näiteks erinevate inhibiitorite väljatöötamisel. Üks töögrupp on kasutanud erinevaid sulfoksimiinide derivaate CDK9 kinaasi inhibiitori väljatöötamisel, mida kasutatakse vähiteraapias.³ Sulfoksimiini fragmendi kasutamine inhibiitori struktuuris suurendab oluliselt lahustuvust vees.⁴

Veel uuritakse sulfoksimiini fragmentide kasutamist "ehituskividena" tsükliliste peptiidide moodustamisel, kus nende otstarbeks on ühendada peptiidi otsad. Tsüklilised peptiidid on olulised, sest neil on võime kõrge afiinsuse ja selektiivsusega seonduda valkude külge.^{4,16} Usutakse, et sulfoksimiinid lisavad uusi disaini võimalusi tsüklilistele peptiididele loomisele nendes sisalduva lämmastiku tõttu, mis annab ühe lisa mitmekesisuse loomise kohta.^{4,17}

Sulfoksimiinide struktuuri põhjal võiks eeldada, et sellel on nõrgad aluselised kui ka happelised omadused. Sulfoksimiinidel asub nii aluselise kui ka happelise tsenter lämmastikuaatomil. Üldstruktuuris ei esine konjugeeritud süsteeme ega muid stabiliseerivaid rühmi. Carmen Kesküla meie grupist on varasemalt määranud kahele käesolevas töös uuritud perfluoroalküülasendatud sulfoksimiinile ka pK_a väärtused atsetonitriilis. Uuritud sulfoksimiinid $Ph-SO(=NH)-CF_3$ ja $Ph-SO(=NH)-C_4F_9$ osutusid nõrgalt happelisteks, nende pK_a väärtusteks atsetonitriilis saadi vastavalt 27,01 ja 26,48 ühikut.¹⁸

2.5 Aromaatsed amiinid

Aromaatsed amiinid on lai rühm ühendeid, milles aromaatsse tuumaga on vahetult seotud aminorühm. Neid kasutatakse ulatuslikult pigmentide, farmaatsiatoodete ning põllumajanduskemikaalide vaheühenditena või sünteesi lähteainetena.¹⁹

Aromaatsed amiinid on nõrkade aluseliste omadustega. Aluselisuse tsenter asub lämmastikul ning nende nõrk aluselisus tuleneb sellest, et lämmastiku vaba elektronpaar on märgatavalt delokaliseerunud aromaatsel tuumal.¹ Aromaatsete amiinide aluselisust on võimalik varieerida läbi erinevate asendusrühmade lisamisega lämmastikule või aromaatssele tuumale.²⁰

2.6 Sulfoonamiidid

Sulfoonamiidid on ained, mis sisaldavad $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ rühma. Sulfoonamiidid on populaarne ainegrupp meditsiinilises keemias, kus ta esineb ravimites, antibiootikumides.²¹ Sulfoonamiidid on nõrgad happed ja väga nõrgad alused. Aluselisuse tsenter asub peaaegu alati lämmastiku aatomil.²²

2.7 UV-vis spektrofotomeetria

Töös kasutati $\text{p}K_a$ väärtuste mõõtmiseks UV-vis spektrofotomeetria.²³ Meetodi abil on võimalik mõõta proovi läbinud UV ning nähtava valguse neeldumist mõõdetavatel lainepikkustel. Esialgu kiiratud valguse ning proovi läbinud osaliselt neeldunud valguse erinevuse põhjal on võimalik kvantitatiivselt määrata ainehulki, kasutades Lambert-Beer'i seadust. Selleks registreeritakse esmalt neeldumisspekter tühiproovist, et hiljem oleks võimalik maha arvestada valguse neeldumine lahustis ja küvetis. $\text{p}K_a$ määramisel salvestatakse spektreid nii tühiproovist, uuritava aine erineva happelisusega lahustest (Joonis 5a), võrdlusaine erineva happelisusega lahustest (Joonis 5b) ning võrreldavate ainete segu erineva happelisusega lahustest (Joonis 5c). Nendest spektrite kogumitest leitud neelduvuse väärtustest erinevatel lainepikkustel on matemaatilise töötluse abil võimalik arvutada uuritava aine ning võrdlusaine vaheline $\Delta\text{p}K_a$ väärtus (peatükk 3.4). Meetodi eelisteks on võimalus kasutada madalaid kontsentratsioone, enamasti $n \cdot 10^{-5}$.. $n \cdot 10^{-4}$ mol L^{-1} , mis võimaldab tagasi tõrjuda homokonjugatsiooni ja ioonpaardumise protsesse, lihtsus läbiviimisel, kiirus võrreldes teiste meetoditega ning käesoleva töö seisukohast: võimalus teostada kõik mõõtmised kuivkappi paigutatud välises küvetikambris. UV-vis spektrofotomeetria puuduseks on, et lisandid võivad segada mõõtmist, kui nad samaaegselt uuritava ainega protoneeruvad/deprotoneeruvad ning kui selle käigus muutub nende spekter (samas, lisandid, mille spekter tiitrimise käigus ei muutu, probleeme ei põhjusta). Selle läbi tekivad spektris muutused, mis ei kuulu uuritavale ainele,

mistõttu peavad uuritavad ained ning võrdlusained olema võimalikult puhtad. Oluliseks piiranguks on ka see, et mõõdetavatel ainetel peab olema kromofoorne rühm, et oleks võimalik üldse ainet UV-vis spektrilt näha ning protoneerumise-deprotoneerumise protsessi käigus peab aset leidma spektri muutus.

2.8 Teised meetodid pK_a väärtuste määramiseks

Lisaks UV-Vis spektrofotomeetria on pK_a väärtuste määramiseks sobilikke meetodeid veel. Järgnevalt vaatleme kahte meetodit, mis on UV-Vis kõrval kõige levinumad.

Tuumamagnetresonantsspektroskoopia (TMR) meetodil pK_a väärtuste määramiseks mõõdetakse molekulis leiduva mingi sobiva tuuma keemilist nihet, mis reageerib uuritava aine protoneerumisele või deprotoneerumisele. Sarnaselt UV-vis spektrofotomeetria kasutatakse enamasti suhtelisi mõõtmisi, kus võrreldakse kahe korraga samas lahuses asuva aine protoneerumist. Meetodi eelisteks on, et uuritavates ainetes ei pea olema kromofoorseid rühmi ja lisandid, mis ainetes võivad esineda, ei sega mõõtmist, kui nende signaalid TMR spektrites ei kattu, sest erinevate ainete muutused ei mõjuta üksteist. TMR meetodi puudusteks on vajadus kasutada kõrgemaid kontsentratsioone (enamasti $n \cdot 10^{-4} \dots n \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), pikemad mõõtmise ajad ning raskused TMR ühendamisel kuivkapiga.²⁴

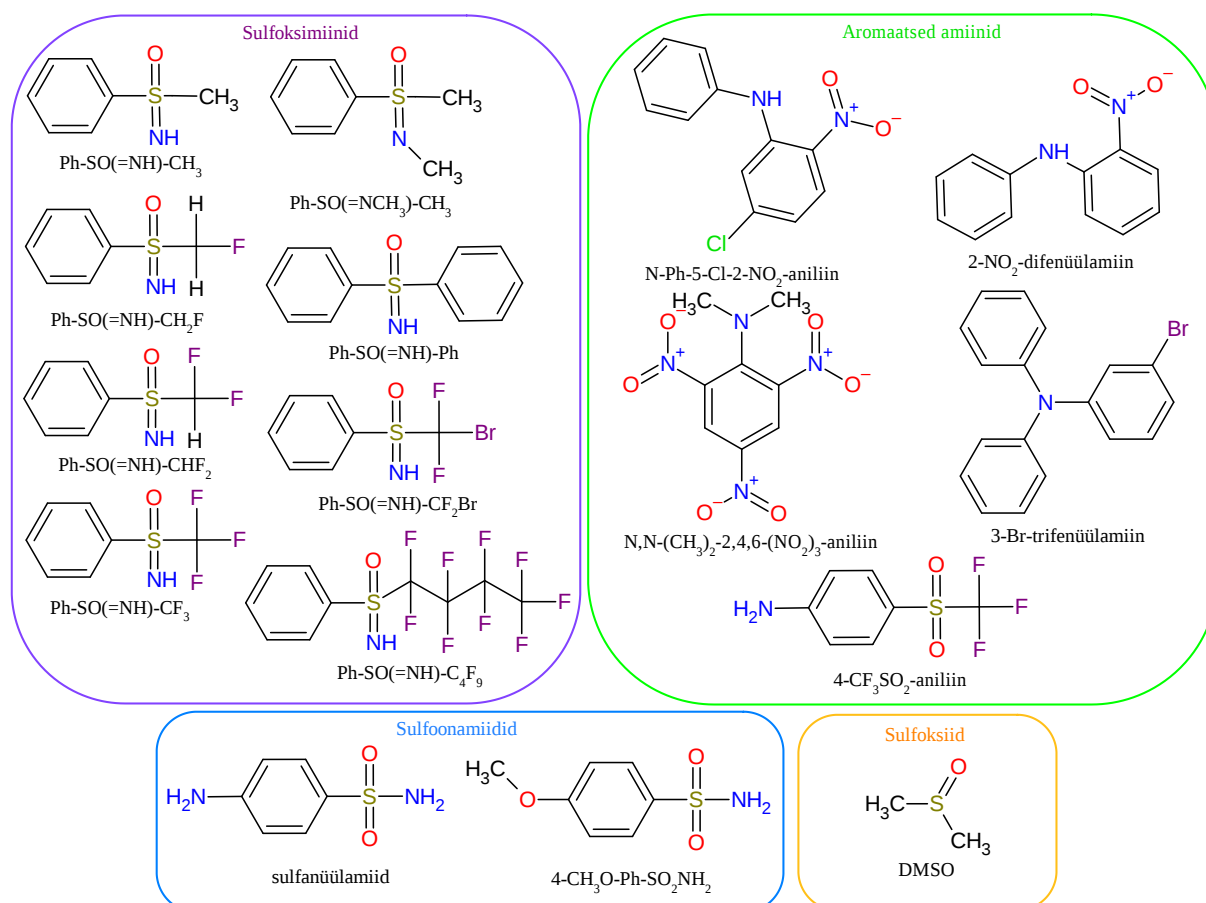
Potentsiomeetriline tiitrimine on ilmselt kõige levinum pK_a mõõtmise meetod, eriti just vesilahustes. Selle meetodi kasutamise korral mõõdetakse potentsiaalide vahe muutust pH-tundliku indikaatorelektroodi ning võrdluselektroodi vahel, kui uuritava aine lahusele lisatakse järk-järgult kindlad kogused titranti. Meetodi eelisteks on lihtsus, automatiseeritavus ning odavus. Samas on puudusteks vajadus oluliselt kõrgemate kontsentratsioonide järele (enamasti $n \cdot 10^{-3} \dots n \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) võrreldes UV-vis meetodiga ning see, et võrreldavad ained ei ole samas lahuses koos ja neid ei saa vahetult võrrelda. Probleemi suurendab asjaolu, et mittevesilahustes on potentsiomeetrilised mõõtesüsteemid sageli küllaltki ebastabiilsed. Suurimaks potentsiomeetria probleemiks on, et potentsiomeetrilise tiitrimise käigus ei ole võimalik saada täiendavat infot lahuses toimuvate protsesside kohta. Tiitrimiskõver, mis tekib võib olla mõjutatud mõnest muust protsessist, halvematel juhtudel isegi täielikult kajastada muud protsessi.²⁴

Veel on pK_a väärtuste määramiseks võimalik kasutada näiteks konduktomeetriat, voltamperomeetriat, kalorimeetriat, elektroforeesi ja kõrgefektiivset vedelikkromatograafiat.²⁴

3. Eksperimenti kirjeldus

3.1 Kasutatud kemikaalid

Selles töös uuriti kokku 16 nörka alust, milles kaheksa olid sulfoksimiinid, viis aromaatsed amiinid, kaks sulfoonamiidid ning üks sulfoksiid (Joonis 2). Aluste uurimiseks kasutati 27 võrdlusalust ning aluste protoneerumiseks ja deprotoneerumiseks kasutati kolme happelist ning kahte aluselist titranti (Lisa 1).



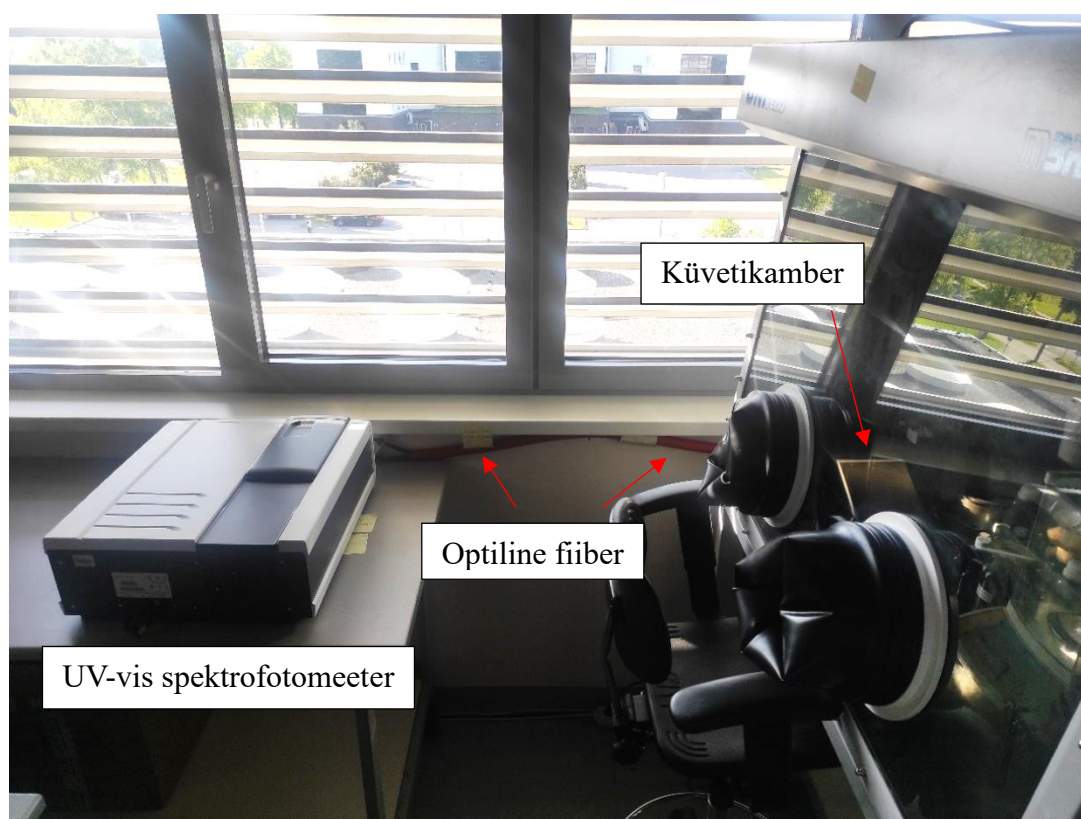
Joonis 2. Töös uuritud alused.

3.2 Kasutatud töövahendid

Aluselisuste mõõtmiseks kasutati Agilent Technologies Cary 60 UV-vis spektrofotomeetrit ning Mbrauni UNILab tüüpi kuivkappi (Joonis 3). Töö toimub kuivkapis, et tagada vee- ja õhuvaba keskkond. Kuna pK_{aH} väärtusi määratakse veest oluliselt madalama polaarsusega mittevesilahuses, siis vee lisandid lahustes võivad mõjutada tulemusi. Seetõttu hoitakse ka kõiki kasutatavaid töövahendeid kas kuivkapis, kus on inertgaasi keskkond või kuivatuskapis, kus on piisavalt kõrge temperatuur ($120\text{ }^\circ\text{C}$), et takistada vee adsorptsiooni töövahendite pinnale.

Spektrofotomeetri küvetikamber asub kuivkapi sees, aga ülejäänud instrument väljaspool kuivkappi. Spektrofotomeetrist viib üks kvartskiust optiline kaabel esialgse kiire küvetikambrisse ning sealt teise optilise kaabli läbi liigub pärast proovi läbimist järele jäänud valgus tagasi spektrofotomeetrisse. Sellise lahenduse suureks eeliseks on see, et ainete spektrite mõõtmiseks ei ole vaja kordagi aineid ega lahuseid kuivkapist välja võtta. See võib ainetele endile kahjulik olla ning lisaks hoiab see palju aega kokku, sest iga eksperimendi käigus registreeritakse vähemalt 40 UV-Vis spektrit.

Massispektromeetritelists mõõtmisteks kasutati MassLynx Quattro micro API Mass Spec massispektromeetrit (Joonis 4).



Joonis 3. Mbraun UNIlab kuivkapp ning Agilent Technologies Cary 60 spektrofotomeeter koos välise küvetikambriga, mida töös kasutati.



Joonis 4. Töös kasutatud massispektromeeter MassLynx Quattro micro API Mass Spec.

3.3 Happelis-aluseliste tasakaalude uurimine

Enne eksperimendi läbiviimist valitakse uuritavale ainele pK_{aH} määramiseks sobiv võrdlusalus. Võrdlusaluse pK_{aH} ei tohiks olla oluliselt üle ühe ühiku võrra erinev uuritavast alusest, sest soovitakse, et mõõtmise käigus protoneeruksid alused samal ajal. Siin võib ühe puudusena välja tuua, et alati ei pruugi leida sobiva pK_{aH} ja spektriga võrdlusaineid. See polnud siiski käesoleva töö juures probleemiks, sest varasemalt määratud pK_{aH} väärtusega aineid, mida võrdlusainetena kasutada, oli uuritavas pK_{aH} väärtuste piirkonnas piisavalt.^{8,7,25}

Töö alguses seadistati kuivkapi alumine ja ülemine rõhupiir vastavalt -2 mbar ja 6 mbar peale, selleks et käte sisestamisel kuivkappi ei tekiks ülerõhk, milles on raske töötada. Antud juhul näitavad need rõhupiirid seda, kui palju madalam või kõrgem saab kuivkapis sees rõhk olla võrreldes välisrõhuga. Kuivatuskapist võeti kuivad viaalid ning klaasist Pasteuri pipetid ning viidi need kuivkappi, kasutades selleks lüüsi. Töövahendite kuivkappi viimisel vakumeeriti lüüsi alati kolm korda, et vältida hapniku ning õhuniiskuse pääsemist kuivkappi. Viaaldiesse valmistati umbes $5 \cdot 10^{-3}$ M standardlahused uuritavast ainest, võrdlusalusest, happelisest ning aluselise titrandist. Selleks kaaluti umbes 1,5 ml (1,2 g) lahustit ning enamasti nii vähe kui

võimalik ainet. Kuna ühte katses kasutatud happelist titranti hoiustati teises kuivkapis külmikus, siis tuli selle happe kaalumise viaali teises kuivkapis läbi viia. Valmistatud lahuste ligikaudne kontsentratsioon arvutati välja tabelarvutussüsteemis. Uuritava aluse ning võrdlusaluste emalahuste täpne kontsentratsioon ei olnud oluline, sest arvutustes kasutatakse suhtelisi kontsentratsioone, mis leitakse spektritest. Nii happelise kui ka aluselise titrandi puhul pole täpne kontsentratsioon oluline, sest eesmärk oli valmistada sellise kontsentratsiooniga titranti, mille abil oleks mõistliku arvu titrandi lisamisega võimalik jõuda aluste mõlema piirvormideni.

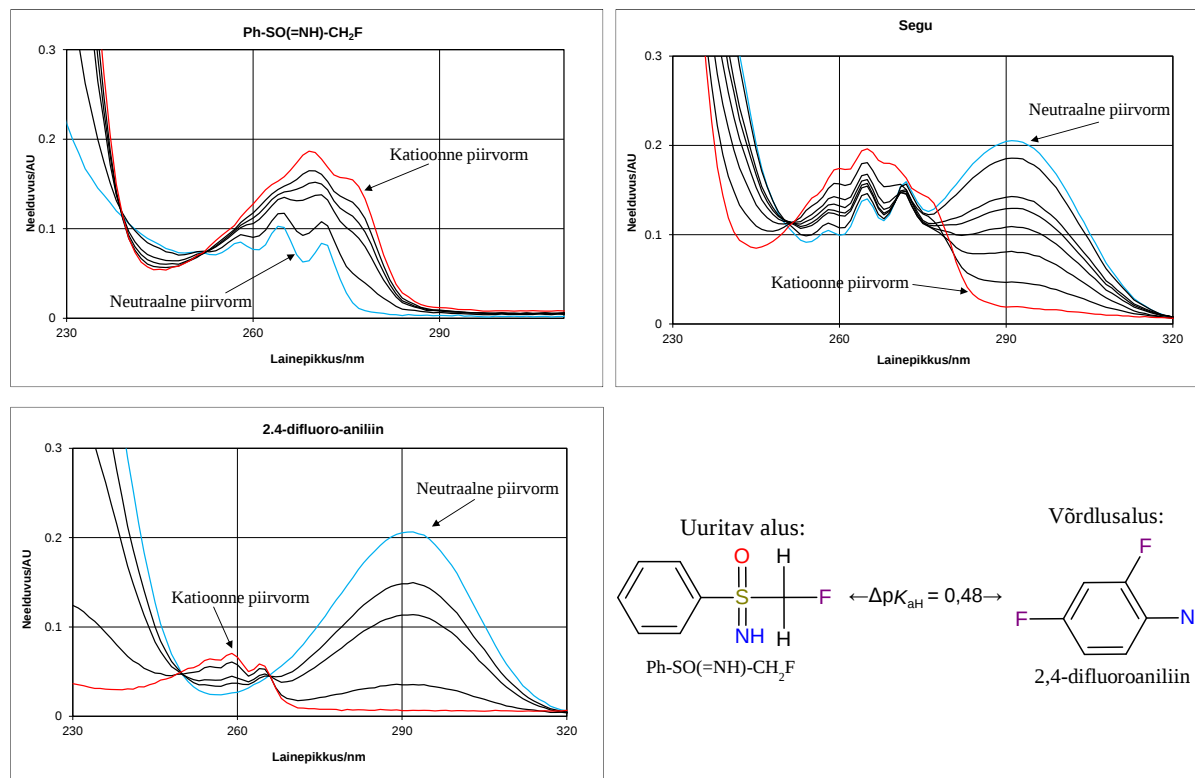
Seejärel lülitati sisse UV-vis spektrofotomeeter, lasti sellel soojeneda ning registreeriti nelja erineva lahuse spektrid. Nendeks on lahusti spekter, uuritava aluse erineva aluselisusega lahuste spektrid (Joonis 5a), võrdlusaluse erineva aluselisusega lahuste spektrid (Joonis 5b) ning uuritava aluse ning võrdlusaluse seguerineva aluselisusega lahuste spektrid (Joonis 5c). Lahusti spekter mõõdetakse selleks, et veenduda lahusti puhtuses ning selleks, et lahustist tulenev neeldumine järgnevatest spektritest maha lahutada.

Järgnevalt valmistati uuritava aluse ning võrdlusaluse lahjendused. Lahjenduste kontsentratsioonid olid umbes $5 \cdot 10^{-5}$ M ja lahjenduste tegemiseks võeti 1,8 ml (1,5g) lahust ning mõned tilgad aine standardlahust. Kontsentratsioonide tegelik väärtus leiti kaalumise kaudu. Vajadusel tõsteti kontsentratsiooni lisades standardlahust.

Kõigepealt registreeriti uuritava aluse ja siis võrdlusaluse spekter. Individuaalsete ainete spektrid mõõdetakse, sest nendest on vaja ΔpK_{aH} arvutuste tegemisel neutraalse ja katioonse vormi piirvormide neeldumist. Lisaks saab ka kontrollida ainete puhtust vaadates, kas isosbestilised punktid (kui need on olemas) on teravad ja ega ei esine ootamatuid neeldumisi. Siiski, kui lahuses leidub lisandeid ei pruugi need pK_{aH} määramist segada. Kui lisand ei oma neelduvust, mis kattub uuritavate ainete spektritega, siis ei saa need ka tulemust mõjutada. Iga lahuse puhul salvestatakse 5 - 20 spektrit, et jälgida neelduvuse muutust ainete protoneerumisel. Spektreid salvestatakse vahemikus 190-600 nm.

Mõõtmiste alguses lisati mõlemale ainele ja ainete segule väike kogus aluselist titranti, et kontrollida, kas alused on neutraalses piirvormis. Seejärel lisati vähehaaval happelist titranti, nii et puhaste aluste lahustes jääks kahe piirvormi spektrijoonte vahele 5-7 spektrijoont ning ainete segu puhul umbes 15-20. Pärast iga aluse või happe lisamist kaaluti küvett uuesti, et leida masside erinevus. Erinevused kirjutati üles, et leida, kui palju lahus oli tiitrimise jooksul lahjenenud. Segu puhul oli hea, kui spektreid oli rohkem, sest siis oli näha kuidas muutub tasakaal ainete protoneerunud ja protoneerumata vormide vahel. Kui alust uuriti esimest korda,

siis kontrolliti ka protoneerumise-deprotoneerumise pöördumist ehk seda kas konjugeeritud hape oli võimeline deprotoneeruma ilma kõrvalprotsessideta. Selleks lisati vähehaaval aluselist titranti katioonses piirvormis olevale proovile nii, et oleks võimalik deprotoneerumisel võrrelda spektreid.



Joonis 5. a) Aine Ph-SO(=NH)-CH₂F UV-vis spekter, b) 2,4-difluoroaniliini UV-Vis spekter, c) kahe aine segu UV-Vis spekter ning võrreldud aluste struktuurid.

Täiendavaks massispektromeetriliseks analüüsiks oli mõnedest lahustest vaja tiitrimise vahepeal võtta proove, et kontrollida aine püsivust. Proovid võeti enne protoneerumise algust, happega protoneerumise lõpus, deprotoneerumise poole peal ning täielikult deprotoneerunud proovist. Proove võeti umbes 0,1 ml.

Lõpuks imporditi kõik andmed ühte tabelarvutussüsteemi tabelisse ning viidi läbi arvutused, nagu kirjeldatud alajaotuses 3.4. Selleks, et saada usaldusväärset infot aine pK_{aH} kohta tuli viia mõõtmised läbi veel kahe teise võrdlusalusega. Saadud tulemustest arvutati aritmeetiline keskmine ehk keskmistatud pK_{aH} väärtus.

Meetodi üheks suureks eeliseks on, et iga ainepaari tehtud mõõtmine kontrollib kõiki teisi. Näiteks, kui mõõta omavahel alused B₁ ja B₂ ning B₂ ja B₃, siis tänu suhtelistele mõõtmistele

on võimalik leida ka B_1 ja B_3 vaheline ΔpK_{aH} väärtus ning kui $\Delta pK_{aH}(B_1, B_2)$ ja $\Delta pK_{aH}(B_2, B_3)$ summa langeb kokku $\Delta pK_{aH}(B_1, B_3)$ väärtusega, siis mõõtmised kinnitavad üksteise tõesust. Lisaks sellele, iga mõõdetud ΔpK_{aH} väärtus tuleb mõõtmiste seeriast, ehk kahe aine segu mõõtmisel salvestatakse kümneid spektreid, millest igaüks annab hinnangu kahe aine vahelisele ΔpK_{aH} väärtusele ning nende keskmistamisel saadakse ΔpK_{aH} väärtus.

3.4 ΔpK_a arvutusmeetod

Pärast spektrite mõõtmist eksporditakse kõik saadud andmed tabelarvutussüsteemi MS Excel. Seal valitakse välja pK_a arvutamiseks sobilik lainepikkuste vahemik – selline, milles mõlema uuritava aine spekter protoneerumis-deprotoneerumisprotsessi käigus oluliselt muutub – ning tehakse vajalikud arvutused.

Valemist (6) saab edasi tuletada valemi (8), kus C_x on vastava aine analüütiline kontsentratsioon ning α_1 ning α_2 , mis on vastavalt aluse B_1 ja B_2 dissotsiatsioonistmed, mida spektritest leitakse:

$$K_a = \frac{[HB_1^+][B_2]}{[HB_2^+][B_1]} = \frac{[B_1] \cdot (C_2 - [B_2])}{(C_1 - [B_1]) \cdot [B_2]} = \frac{[B_1]/C_1 \cdot (C_2 - [B_2])/C_2}{(C_1 - [B_1])/C_1 \cdot [B_2]/C_2} = \frac{\alpha_1 \cdot (1 - \alpha_2)}{(1 - \alpha_1) \cdot \alpha_2} \quad (8)$$

Segu neelduvuse saab väljendada järgmise valemiga (9), kusjuures kõigi segus olevate ainete neelduvused on aditiivsed:

$$A^\lambda = \varepsilon_{B_1}^\lambda \cdot l \cdot [B_1] + \varepsilon_{B_1H^+}^\lambda \cdot l \cdot [B_1H^+] + \varepsilon_{B_2}^\lambda \cdot l \cdot [B_2] + \varepsilon_{B_2H^+}^\lambda \cdot l \cdot [B_2H^+] \quad (9)$$

Tõstes ümber liikmeid valemis (9) ja tehes sarnaseid asendusi nagu valemis (8) saadakse võrrand (10):

$$A^\lambda - \varepsilon_{B_1H^+}^\lambda \cdot l \cdot C_1 - \varepsilon_{B_2H^+}^\lambda \cdot l \cdot C_2 = \alpha_1 \cdot l \cdot C_1 \cdot (\varepsilon_{B_1}^\lambda - \varepsilon_{B_1H^+}^\lambda) \cdot \alpha_2 \cdot l \cdot C_2 \cdot (\varepsilon_{B_2}^\lambda - \varepsilon_{B_2H^+}^\lambda) \quad (10)$$

Ainete B_1 ja B_2 piirvormide jaoks saadakse valemid (11):

$$\begin{aligned} A_{B_1}^\lambda &= \varepsilon_{B_1}^\lambda \cdot l \cdot C_1^o \\ A_{B_1H^+}^\lambda &= \varepsilon_{B_1H^+}^\lambda \cdot l \cdot C_1^o \\ A_{B_2}^\lambda &= \varepsilon_{B_2}^\lambda \cdot l \cdot C_2^o \\ A_{B_2H^+}^\lambda &= \varepsilon_{B_2H^+}^\lambda \cdot l \cdot C_2^o \end{aligned} \quad (11)$$

Asendades võrrandisse (10) $\varepsilon_x^\lambda \cdot l$ võrranditest (11) $\frac{A_x^\lambda}{C_x^o}$ saame võrrandi (12):

$$\underbrace{A^\lambda - A_{B_1H^+}^\lambda \cdot C_1^{rel} - A_{B_2H^+}^\lambda \cdot C_2^{rel}}_y = \underbrace{\alpha_1 \cdot C_1^{rel}}_{b_1} \cdot \underbrace{(A_{B_1}^\lambda - A_{B_1H^+}^\lambda)}_{x_1} + \underbrace{\alpha_2 \cdot C_2^{rel}}_{b_2} \cdot \underbrace{(A_{B_2}^\lambda - A_{B_2H^+}^\lambda)}_{x_2} + b_0 \quad (12)$$

Regressioonanalüüsi tulemusena saadakse võrrand (13), kus pK_{aH1} ning pK_{aH2} on uuritava aluse ning võrdlusaluse pK_{aH} väärtused ning a_1 ning a_2 on nende vastavad dissotsiatsioonimäärad:

$$\Delta pK_a = pK_{aH2} - pK_{aH1} = \log \frac{\alpha_1(1-\alpha_2)}{\alpha_2(1-\alpha_1)} \quad (13)$$

Selleks et leida iga aluse lõplik pK_{aH} väärtus kasutati vähimruutude meetodit, et leida saadud tulemuste kooskõllalisus parameeter ning selle standardhälve. Selleks minimiseeriti võrrandit (14), kus ΔpK_{aH}^i on kahe aluse mõõdetud aluselise vahe, $pK_{aH}(B_1)$ ning $pK_{aH}(B_2)$ nende aluste pK_{aH} vaatused ning n_m mõõtmiste arv. Minimeerimise käigus lasti muutuda kõigi uuritud aluste pK_{aH} väärtustel, aga võrdlusaluste väärtuseid ei muudetud.²⁶

$$SSD = \sum_{i=1}^{n_m} \{ \Delta pK_{aH}^i - [pK_{aH}(B_1)] - [pK_{aH}(B_2)] \}^2 \rightarrow \min \quad (14)$$

Läbi minimeerimise saadud tulemuste headust aitab hinnata tulemuste kooskõllalisuse standardhälve mis on näha võrrandis (15). n_m on kõigi tehtud pK_{aH} mõõtmiste arv ning n_c on kõigi uute leitud pK_{aH} väärtuste arv.

$$s = \sqrt{\frac{SSD}{n_m - n_c}} \quad (15)$$

3.5 Massispektromeetrilised analüüsid

Osade ainetega teostati täiendavalt massispektromeetiline (MS) analüüs erinevatel spektrofotomeetrilise tiitrimise etappidel, et kontrollida, ega uuritavate ainetega ei olnud toimunud kõrvalreaktsioone või lagunemist, mis ei ole UV-Vis spektroskoopiaga näha. Selleks kontrolliti molekulaariooni olemasolu ning määrati spektrist leiduvad tundmatud piigid. Selle lähenemise üks puudusi oli, et näha oli ainult seda kui aine laguneb, aga kui toimusid mingid molekulisisesed muutused, siis seda ei ole näha.

MS analüüsideks kasutati varem võetud proove. Olenevalt proovi kontsentratsioonist tehti 10-1000 kordne lahendus kasutatud lahustiga (99+%), et lahuse kontsentratsioon oleks MS analüüsi jaoks sobiv. Kõigepealt pesti massispektromeetria sisendsüsteem kolm korda lahustiga läbi, et eemaldada võimalikult palju jääke, mis olid varasematest analüüsides sinna jäänud. Pärast seda võeti u 0,3 ml lahust süstlasse, mis ühendati MS-ga ning asetati automaatsüstijasse. Iga proovi korral võeti nii positiivsete kui ka negatiivsete ionide spekter.

4. Tulemused ja arutelu

4.1 pK_{aH} väärtuste mõõtmiste tulemused

Saadud tulemused on näha tabelis 1. Kokku mõõdeti 16 alusele pK_{aH} väärtus 48 mõõteseria baasil. Alustest kaheksa olid sulfoksimiinid, viis aromaatsed amiinid, kaks sulfoonamiidid ning üks sulfoksiid.

Tabel 1. Töös tehtud mõõtmistest leitud suhtelised (ΔpK_{aH}) ja absoluutsed (pK_{aH}) aluselise väärtused uuritud ainetele atsetonitriili lahuses.^a

Alus	pK_{aH}	ΔpK_{aH}
2-CH ₃ -püridiin	13.28	
Akridiin	12.66	-0.96
Ph-SO(=NCH₃)-CH₃	12.32	0.33
4-CH ₃ -N,N-(CH ₃) ₂ -aniliin	12.24	-0.43
4-CH ₃ O-aniliin	11.87	-0.92
Ph-SO(=NH)-CH₃	11.24	0.66
Aniliin	10.64	0.60
2-CH ₃ -aniliin	10.49	-0.68
Ph-SO(=NH)-Ph	9.90	1.93
1-naftüülamiin	9.78	0.62
4-Br-aniliin	9.44	0.11
2,4-F ₂ -aniliin	8.39	-0.44
3-NO ₂ -N,N-(CH ₃) ₂ -aniliin	8.26	
4-CF ₃ -aniliin	8.03	0.48
Ph-SO(=NH)-CH₂F	7.93	0.52
2-Cl-aniliin	7.86	0.28
Sulfanüülamiid	7.75	0.27
3-NO ₂ -aniliin	7.68	0.26
4-F-3-NO ₂ -aniliin	7.68	0.11
2,5-Cl ₂ -aniliin	6.23	
4-NO ₂ -aniliin	6.22	-0.17
DMSO	6.08	0.07
Ph ₂ NH	5.98	0.05
Ph-SO(=NH)-CF₂H	5.28	0.96
2,6-Cl ₂ -aniliin	5.07	1.37
4-CF₃SO₂-aniliin	4.85	0.24
2-NO ₂ -aniliin	4.80	2.42
2-Cl-4-NO ₂ -aniliin	3.65	0.47
5-Cl-2-NO ₂ -aniliin	3.18	0.03
H-fenüülfulveen	2.90	
2,3,5,6-Cl ₄ -aniliin	2.72	0.61
Ph-SO(=NH)-CF₂Br	2.59	0.12
Cl-fenüülfulveen	2.56	0.80
2,3,4,5,6-Cl ₅ -aniliin	2.32	-0.28
Ph-SO(=NH)-CF₃	2.07	0.43
(2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃) ₃ P	1.68	0.30
Ph ₃ N	1.28	1.11
Ph-SO(=NH)-C₄F₉	1.23	0.41
2-NO ₂ -difenüülamiin	1.01	0.61
3-Br-trifenüülamiin	-0.01	1.30
N,N-(CH ₃) ₂ -2,4,6-(NO ₂) ₃ -aniliin	-0.17	0.05
4-CH ₃ O-Ph-SO ₂ NH ₂	-0.34	0.26
N-Ph-5-Cl-2-NO ₂ -aniliin	-0.47	0.99

^a Töös uuritud alused ja neile omistatud pK_{aH} väärtused on toodud rasvases kirjas. Kasutatud võrdlusalused ja nende pK_{aH} tugiväärtused on toodud tavakirjas.

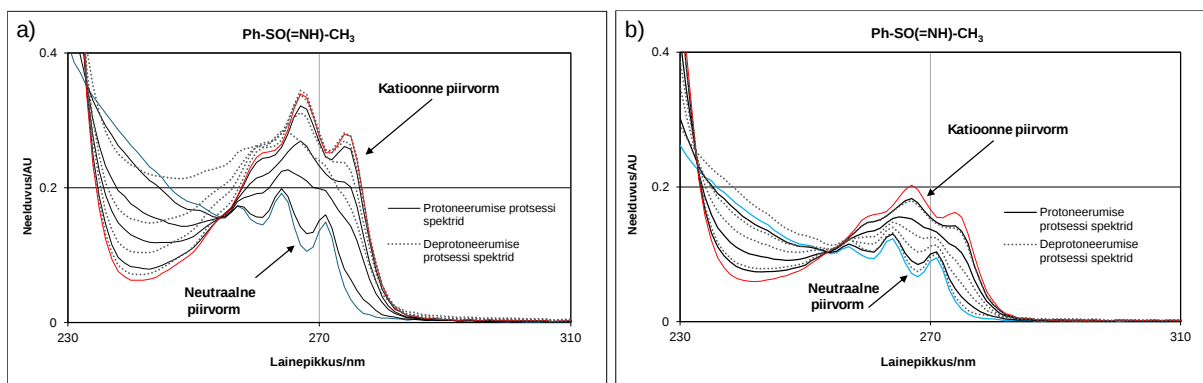
Saadud ΔpK_{aH} mõõtmiste tulemused on omavahel heas kooskõlas. Kõik ained jäid lõpuks oodatavasse pK_{aH} vahemikku ja nende aluselisuse järjestus on loogiline. Sooritatud mõõteseeriade üldise kooskõlalise standardhälbe väärtus on 0,05 pK_{aH} ühikut. Seni avaldatud aluste pK_{aH} skaala üldise kooskõlalise väärtuseks on 0,03 pK_{aH} ühikut.² Käesoleva töö tulemuste mõnevõrra kõrgem hajuvus on tõenäoliselt tingitud sellest, et skaala alumises otsas tehtud mõõtmised toetuvad teineteisele, sest olemasolevaid absoluutseid väärtusi nõrkadele alustele oli vähe.

Vahetult mõõdetud ΔpK_{aH} väärtused on suhtelised väärtused, aga nendest on võimalik saada absoluutsed pK_{aH} väärtused, mis on ära toodud Tabelis 1. Seda saadakse kui ΔpK_{aH} väärtus mõõdetakse mõne juba teadaoleva aluse vastu või kasutades mitmete mõõtmiste tulemusena valminud skaalat, kus kõik väärtused on mõõdetud mõne ankrupunkti vastu kas otse või läbi mõne teise aluse.

4.2 Protoneerumis- ja deprotoneerumisprotsessi pöörduvuse kontroll

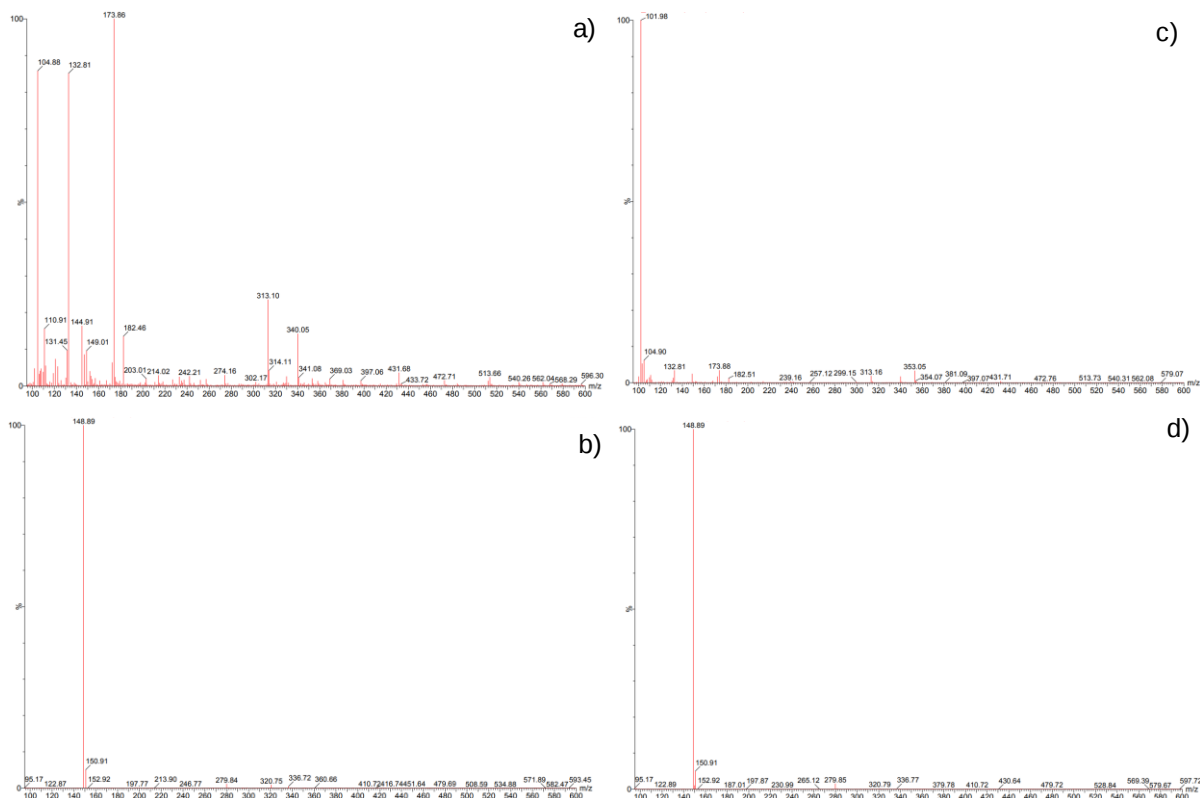
Iga uue ainega teostati esmalt protoneerumis- ja deprotoneerumisprotsessi pöörduvuse kontroll, mille käigus pärast happega tiitrimist lisati aluselist titranti ja salvestati sellest tuleneva muutuse spektrid. Kui pöörduvuse kontrolli spektrid langevad kokku happelise titrandi lisamise spektritega, siis annab see kinnitust sellele, et monitooritav tasakaal on tõesti protoneerumise-deprotoneerumise tasakaal ning uuritava ainega ei toimu tiitrimise käigus kõrvalprotsesse. Esimeste sulfoksimiini mõõtmise jooksul selgus, et kasutades deprotoneeriva alusena fosfaseeni $t\text{BuP}_1(\text{pyrr})_3$, toimuvad lahuses kõrvalprotsessid, ja uuritava aine protoneeritud vormi deprotoneerumisel aluselise titrandiga saadud spektri kuju ei ühti esialgsega. Olukorra selgitamiseks võeti mõõtelahustest proovid kontrollimaks massispektromeetrilise analüüsi abil, kas aine laguneb.

Joonistel 6a ja 6b on pidevjoonega märgitud happelise titrandiga protoneerumise spektrid ja punktiirjoontega seejärel läbi viidud aluselise titrandiga deprotoneerumise spektrid sulfoksimiini Ph-SO(=NH)-CH_3 puhul. Aine neutraalse piirvormi spekter on märgitud sinisega ning katioonne piirvorm punasega. On näha, et $t\text{BuP}_1(\text{pyrr})_3$ fosfaseeniga deprotoneerumisel on suured kõrvalekalded esialgsetest spektritest, kasutades titrandina trietüülamiini (Et_3N) seda probleemi ei esinenud.



Joonis 6. Pöörduvuse kontrollimine Ph-SO(=NH)-CH_3 korral, a) kasutades fosfaseeni $t\text{BuP}_1(\text{pyrr})_3$, b) kasutades trietüülamiini.

Massispektritelt (Joonised 7a-7d) oli näha, et kõrvalprotsessi käigus uuritavad sulfoksimiinid ei lagune. Seda sai järeldada sellest, et MS spektril oli näha sulfoksimiini, m/z suhtega 174, aga ei leidunud sulfoksimiini molekulaariooni fragmente, mis võiksid tekkida kui sulfoksimiin laguneb või mõni rühm kaob, mis oleks viidanud lagunemisele. Olulised signaalid joonistel 10 ja 11 vastavad m/z suhetele 174, 313, 102 ning 149 ning kuuluvad vastavalt $\text{Ph-SO(=NH)-CH}_2\text{F}$, $t\text{BuP}_1(\text{pyrr})_3$, Et_3N anioonidele ja trifluorometaansulfoonhappe katioonidele. Kõik ülejäänud signaalid vastasid ühenditele, mis olid jäänud massispektromeetrisse kinni varasemast kasutusest (seda oli näha fooni spektritest, mida kontrolliti enne uuritavate lahuste sisestamist) ning millel seega ei olnud seost käesolevas töös kasutatud protsessidega. Tiitrimisi korralti kasutades aluselise titrandina trietüülamiini. Massispektritelt kontrolliti molekulaariooni, molekulaariooni võimalike fragmentide ning kasutatud aluselise titrandi signaalide olemasolu. Jällegi nähti titrantide ioone (m/z suhted 102 ning 149) ning $\text{Ph-SO(=NH)-CH}_2\text{F}$ molekulaariooni (m/z suhe 174), aga ei leitud molekulaariooni fragmente, mis viitaksid aine lagunemisele. Analüüsides UV-vis spektreid ning massispektreid, oli näha, et trietüülamiini kasutades pöörduvuse kontrollil probleeme enam ei tekkinud. Edaspidi kasutatigi aluselise titrandina trietüülamiini, mis käesolevas töös uuritud nõrkade aluste ja nende konjugeeritud hapete jaoks on piisavalt aluseline titrant.



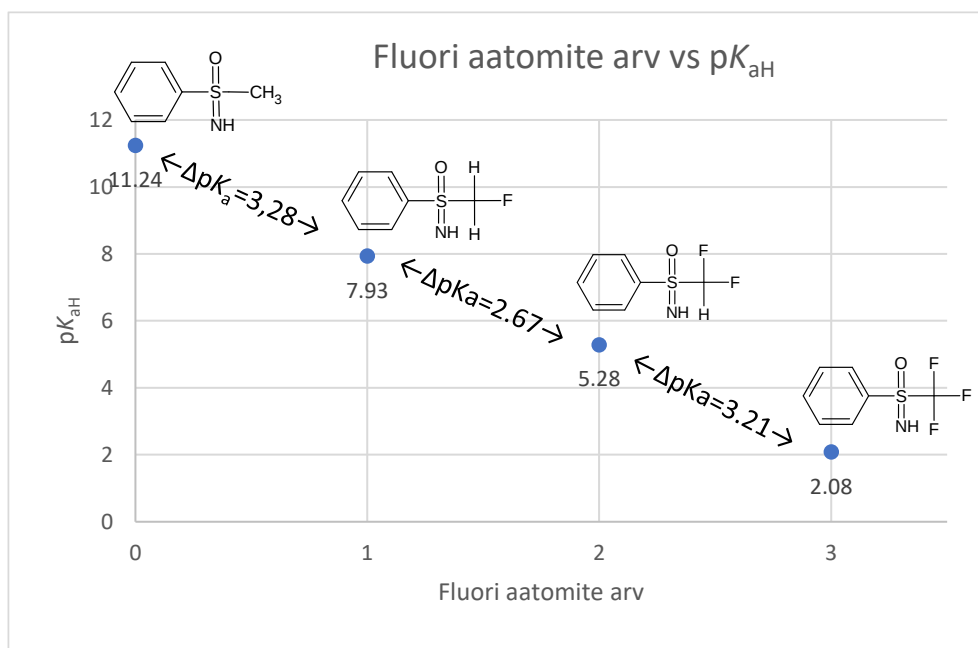
Joonis 7. Sulfoksimiini Ph-SO(=NH)-CH₂F MS spektrid. a) positiivsete ionide spekter - aluseline titrant fosfaseen, b) negatiivsete ionide spekter - aluseline titrant fosfaseen, c) positiivsete ionide spekter - aluseline titrant Et₃N, d) negatiivsete ionide spekter - aluseline titrant Et₃N

Kõik mõõtmisteks planeeritud ained osutusid lõppkokkuvõttes mõõdetavateks. Protoneerumise ning deprotoneerumise protsessid olid pöörduvad ning toimusid ilma kõrvalprotsessideta, kui aluselise titrandina kasutati trietüülamiini.

4.3 Uuritud aluste aluselisuse sõltuvus aine struktuurist

Käesolevas töös uuritud sulfoksimiinide tüviühendiks võib pidada Ph-SO(=NH)-CH₃ sulfoksimiini, mille pK_{aH} väärtuseks saadi 11,24 ühikut. Võrreldes seda =NCH₃ rühma sisaldava sulfoksimiiniga on metüülrühma lisamisel aluselisuse kasv 1,08 pK_{aH} ühikut. See on loogiline, sest asendades H aatomi metüülrühmaga on protoneeritud vorm täiendavalt stabiliseeritud nii induktsioon- kui (vähemal määral) ka hüperkonjugatsiooniefekti kaudu.

Kui võrrelda omavahel nelja sulfoksimiini, millel on asendusrühmad -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ ja -CF₃ pK_{aH} väärtusi, siis saame rea, mis on toodud Joonisel 8:



Joonis 8. Nelja sulfoksimiini pK_{aH} erinevus sõltuvalt Fluori aatomite arvust.

Sulfoksimiinide aluselisus langeb iga fluororühma lisamisega, sest fluororühm kui elektronegatiivne asendusrühm polariseerib molekuli ning elektrontihedus tema ümber suureneb. Tekib induktsiooniefekt, mis stabiliseerib neutraalset vormi, aga destabiliseerib katioonset vormi. Esimese fluororühma lisamise induktsiooniefekt on kõige suurem. Teise fluororühma lisamisel on efekt mõnevõrra väikesem, ning kolmanda fluororühma lisamisel on efekt võrreldav esimesega, samas kui pigem oleks ootuspärane, et efekt on väiksem, kui teise fluororühma lisamisel. Üks võimalik seletus hüppelisele aluselisuse langemisele kolmanda fluororühma lisamisel on, et protoneerumisel tekkivat katiooni stabiliseerib mõnevõrra katioonne hüperkonjugatsioon, mille jaoks on asendusrühmas vajalik vähemalt ühe vesinikuaatomi olemasolu. Lisades sulfoksimiinile kolmanda fluori, ei ole enam süsiniku küljes ühtegi vesinikuaatomit, mis võiks hüperkonjugatsiooni kaudu stabiliseerida katioonset piirvormi.

Veel on võimalik võrrelda $-CF_3$ ning $-CF_2Br$ funktsionaalrühmadega sulfoksimiine. Bromoderivaadi pK_{aH} väärtus on 0,52 ühikut kõrgem, mis tuleneb sellest, et induktsiooniefekt sõltub suures osas asendusrühma koosseisus olevate aatomite elektronegatiivsusest. Seega on tulemused omavahel kooskõlas, sest bromorühm kui vähem elektronegatiivne asendusrühm mõjutab molekuli laengujaotust vähem kui fluororühm.

Kui vaadata vahet $-\text{CF}_3$ ning $-\text{C}_4\text{F}_9$ asendusrühmadega sulfoksimiinidel, siis nende $\text{p}K_{\text{aH}}$ väärtuste vahe on 0,84 $\text{p}K_{\text{a}}$ ühikut, kusjuures $-\text{CF}_3$ funktsionaalrühmaga sulfoksimiin on aluselisem. Fluoreeritud süsinikahela pikenemisel ei ole muutus nii suur kui näiteks $-\text{CF}_2\text{H}$ ja $-\text{CF}_3$ asendusrühmadega sulfoksimiinide vahel, sest induktsiooniefekt sõltub suuresti mõjuri kaugusest aluselisuse tsentrist. Ahelas kaugemal paiknevad fluori aatomid küll omavad mõju aine aluselisusele, aga mida kaugemal fluori aatom ahelas asub, seda nõrgem on selle induktsiooniefekt.

Fenüülrühmaga sulfoksimiini Ph-SO(=NH)-Ph aluselisust saab võrrelda Ph-SO(=NH)-CH_3 sulfoksimiini aluselisusega. Metüülrühm, läbi oma induktsioonidonoorse efekti, stabiliseerib protoneeritud vormi rohkem kui fenüülrühm, mistõttu Ph-SO(=NH)-Ph $\text{p}K_{\text{aH}}$ väärtus on 1,34 ühikut madalam.

Võrrelda saab 2- NO_2 -difenüülamiini ning N-Ph-5-Cl-2- NO_2 -aniliini ning klororühma lisamise mõju. Kahe aine $\text{p}K_{\text{aH}}$ vahe on 1,48 ühikut, kusjuures 2- NO_2 -difenüülamiin on tugevam alus. Klororühma kui elektronegatiivse asendusrühma lisamine 5-asendisse destabiliseerib aluse protoneeritud vormi läbi induktsiooniefekti.

3-Br-trifenüülamiini saab võrrelda varem mõõdetud trifenüülamiini² vastu. 3-Br-trifenüülamiin on 1,29 $\text{p}K_{\text{aH}}$ ühikut nõrgem alus kui asendusrühmata trifenüülamiin. Ka siin elektronegatiivne bromorühm destabiliseerib aluse protoneeritud vormi.

4- CF_3SO_2 -aniliini saab esiteks võrrelda sulfanüülamiidiga, mis on 3,10 $\text{p}K_{\text{aH}}$ ühiku võrra tugevam alus. $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ rühm on tugevalt elektronegatiivne ja elektron-akseptoorne ning stabiliseerib aluse neutraalset vormi ning destabiliseerib protoneeritud vormi. Võrreldes 4- CF_3SO_2 -aniliini 4- CF_3 -aniliiniga² on näha kuidas sulforühma eemaldamine suurendab aluselisust 3,18 ühikut. Kuigi mõlemad asendusrühmad on elektronakseptoorseid ja elektronegatiivsed, on $-\text{CF}_3$ korral need efektid märksa nõrgemad, mis tingib 4- CF_3 -aniliini kõrgema aluselisuse.

Võrreldes sulfanüülamiidi ja 4- $\text{CH}_3\text{O-Ph-SO}_2\text{NH}_2$, siis on efekt metoksürühma asendamisel aminorühmaga suur, 8,09 $\text{p}K_{\text{aH}}$ ühikut. Vahe on suur, sest sulfanüülamiidi puhul asub aluselisuse tsenter aromaatses tuumaga seotud aminorühmal, aga metoksürühma lisamisel asub aluselisuse tsenter lämmastikul, mis on ühendatud SO_2 rühmaga, mis on tugevalt elektronegatiivne ja elektronaktseptoorne. Kui võrrelda 4- $\text{CH}_3\text{O-Ph-SO}_2\text{NH}_2$ ja 4- $\text{CH}_3\text{O-aniliini}$ ², siis on näha et aluselisus tõuseb SO_2 rühma eemaldamisel 12,34 $\text{p}K_{\text{aH}}$ ühikut.

DMSO on huvipakkuv aine, sest ta on populaarne lahusti. Mõõdetud pK_{aH} väärtuseks saadi 6,08 ühikut, mis läheb võrdlemisi hästi kokku kirjandusest leitud pK_{aH} väärtusega 5,80 ühikut.²⁷ DMSO struktuuris ei leidu rühmi mis suuresti stabiliseeriks protoneeritud vormi. seega on loogiline, et tegu on nõrga alusega.

N,N-(CH₃)₂-2,4,6-(NO₂)₃-aniliini puhul tõstavad aluselisust N,N asendatud metüülrühmad, aga tsüklil olevad nitrorühmad stabiliseerivad tugevalt aluse neutraalset vormi ning annavad sellele ainele selle töö madalaima pK_{aH} väärtuse -0,47 ühikut.

4.4 Aluselisuse skaala laienemine.

Nagu käesoleva töö tulemused näitavad, on sulfoksimiinid nõrgad alused ning ulatuslikult fluoreeritud sulfoksimiinide pK_{aH} väärtused asuvad skaala alumise piiri lähistel. Seega oli huvipakkuv teada saada, kui madalale nõrkade aluste suunas on pK_{aH} mõõtmistega võimalik jõuda. Testimise tulemusena jäid osade uuritavate ainete pK_{aH} väärtused allapoole praeguse skaala nullpunkti. See, et meie mõõtemetodiga on võimalik mõõta negatiivseid pK_{aH} väärtusi ei ole realistlik. Kui pK_{aH} on näiteks -0,4, siis protoneeritud piirvormi saamiseks peaks keskkonna pH (MeCN pH skaalas) olema vähemalt -1,4 ühikut. See omakorda tähendaks, et vesinikiooni kontsentratsioon lahuses peaks olema $10^{1,4} = 25,1$ M ja sellest tulenevalt ka trifluorometaansulfoonhappe kontsentratsioon vähemalt 25,1 M, mis ei ole realistlik. Kuna ained on siiski mõõdetavad ja erinevate võrdlusainete suhtes tehtud mõõtmiste kokkulangevus on hea (Tabel 1), on vähe tõenäoline, et mõõtmised on läbivalt vigased. Kui võrrelda tulemusi, mis saadi kui 4-CH₃O-Ph-SO₂NH₂ ja N,N-(CH₃)₂-2,4,6-(NO₂)₃-aniliin mõõdeti trifenüülamiini vastu, siis vastavalt $\Delta pK_a = 1,70$ ja $\Delta pK_a = 1,59$. Nende omavaheline $\Delta pK_a = 0,09$. Need tulemused langevad omavahel hästi kokku (Tabel 1). Seega on skaala nullpunkt kõrge tõenäosusega paigast ära.

Sellel olukorral on kaks võimalikku põhjust. Esiteks võib skaalas esineda kontraktsioon ehk skaala pK_a ühik esindab väiksemat ala kui tegelikkuses peaks. Teiseks võib olla vigane skaala ankrupunkt. Hetkel on skaala ankurdatud püriidini $pK_{aH} = 12,53$ ² väärtuse külge. See väärtus on küll mitmete gruppide ülene konsensusväärtus, aga võib siiski vale olla. Samuti võib olla tegu nende kahe võimaliku veaallika koosmõjuga. Negatiivsete pK_{aH} väärtuste saamine tähendab ebarealistlikke vesinikiooni ning happelise titrandi kontsentratsioone lahuses. Sellest võib järeldada, et skaala nullpunkt on tegelikkuses ilmselt vähemalt 2 pK_a ühikut madalamal kui praeguseni oli arvatud. Edasi tuleks uurida, mis on skaala nullpunkti tegelik asukoht ning

mis on ankrupunkti tegelik väärtus. Tegelikult nullpunkti leidmiseks tuleks mõõta otse MeCN lahuse pH väärtust ning sellest tulenevalt oleks võimalik teha skaalas vajalikud muudatused.

Siiski, see et skaala nullpunkt ei ole õige ei tähenda, et skaala oleks kasutu. Kuna skaala on üles ehitatud suhtelistele mõõtmistele, siis endiselt kehtivad ΔpK_a väärtused, mida on võimalik omavahel võrrelda ning kasutada ja aluste aluselisuste võrdlemine omavahel on selle skaala põhiline kasutusala. Lisaks on täiesti võimalik, et probleem puudutab vaid skaala nõrkade aluste piirkonda ja keskmise ning kõrge aluselisusega ainetega probleemi ei ole.

5. Kokkuvõte

Töös uuriti kolme nõrgalt aluselise sulfoksimiini aluselisust atsetonitriili keskkonnas. Kõik ained olid mõõdetavad ning toimisid alustena, kui aluselise titrandina võeti kasutusse Et₃N fosfaseeni asemel. Kõige nõrgemaks aluseks osutus N-Ph-5-Cl-2-NO₂-aniliin pK_{aH} väärtusega -0,47 ning tugevaimaks Ph-SO(=NCH₃)-CH₃ väärtusega 12,29.

Aine struktuur mõjutab pK_a väärtust. Selgelt tulid välja seosed, et elektronegatiivse aatomi lisamine aluselisuse tsentri lähestikku molekulis langetab aine neutraalse vormi aluselisust. Lisaks, mida stabiliseeritum on aine neutraalne vorm läbi konjugatsiooni või hüperkonjugatsiooni, seda vähem aluseline ta on.

Saadud tulemused viitavad sellele, et praegune aluselisuse skaala atsetonitriilis, või vähemalt selle nõrgemate aluste piirkond, on kõrge tõenäosusega tegelike väärtuste suhtes nihkes. Seniste tulemuste põhjal on võimalik oletada, et skaala nullpunkt asub vähemalt 2 pK_a ühikut madalamal kui seni arvatud. Edasistes uuringutes oleks vajalik välja selgitada, mis on selle nihke põhjus ning määrata skaala tegelik nullpunkt. See võimaldaks skaala korrigeerida ja oleks tulevikus edasist uurimist väärt teema.

Edaspidi saab uurida teisi sulfoksimiinidele sarnaseid aineid, lisaks tuleks laiendada skaala nõrkade aluste osa ning kindlaks määrata skaala nullpunkti tegelik asukoht.

6. Kasutatud allikad

- (1) McMurry, J. *Fundamentals of Organic Chemistry*; Thomson-Brooks/Cole, 2003.
- (2) Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Lõkov, M.; Kaljurand, I.; Saame, J.; Heering, A.; Plieger, P. G.; Vianello, R.; Leito, I. On the Basicity of Organic Bases in Different Media. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (40), 6735–6748. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900956>.
- (3) Wu, T.; Qin, Z.; Tian, Y.; Wang, J.; Xu, C.; Li, Z.; Bian, J. Recent Developments in the Biology and Medicinal Chemistry of CDK9 Inhibitors: An Update. *J. Med. Chem.* **2020**, 63 (22), 13228–13257. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00744>.
- (4) Lücking, U. New Opportunities for the Utilization of the Sulfoximine Group in Medicinal Chemistry from the Drug Designer's Perspective**. *Chem. – Eur. J.* **2022**, 28 (56), e202201993. <https://doi.org/10.1002/chem.202201993>.
- (5) *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 1st ed.; John Wiley & Sons, Ltd, 2010. <https://doi.org/10.1002/9783527632220>.
- (6) Kütt, A.; Selberg, S.; Kaljurand, I.; Tshepelevitsh, S.; Heering, A.; Darnell, A.; Kaupmees, K.; Piirsalu, M.; Leito, I. pKa Values in Organic Chemistry – Making Maximum Use of the Available Data. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59 (42), 3738–3748. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.08.054>.
- (7) Kaljurand, I.; Kütt, A.; Sooväli, L.; Rodima, T.; Mäemets, V.; Leito, I.; Koppel, I. A. Extension of the Self-Consistent Spectrophotometric Basicity Scale in Acetonitrile to a Full Span of 28 pKa Units: Unification of Different Basicity Scales. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (3), 1019–1028. <https://doi.org/10.1021/jo048252w>.
- (8) Lõkov, M. Basicity of Some Nitrogen, Phosphorus and Carbon Bases in Acetonitrile. Thesis, Tartu Ülikool, Tartu Ülikool, 2018. <https://dspace.ut.ee/handle/10062/61221> (accessed 2023-04-26).
- (9) Kütt, A.; Tshepelevitsh, S.; Saame, J.; Lõkov, M.; Kaljurand, I.; Selberg, S.; Leito, I. Strengths of Acids in Acetonitrile. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021 (9), 1407–1419. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001649>.
- (10) Himmel, D.; Goll, S. K.; Leito, I.; Krossing, I. A Unified pH Scale for All Phases. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (38), 6885–6888. <https://doi.org/10.1002/anie.201000252>.
- (11) Trummal, A.; Lipping, L.; Kaljurand, I.; Koppel, I. A.; Leito, I. Acidity of Strong Acids in Water and Dimethyl Sulfoxide. *J. Phys. Chem. A* **2016**, 120 (20), 3663–3669. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b02253>.
- (12) Kamlet, M. J.; Abboud, J. L. M.; Abraham, M. H.; Taft, R. W. Linear Solvation Energy Relationships. 23. A Comprehensive Collection of the Solvatochromic Parameters, .Pi.*, .Alpha., and .Beta., and Some Methods for Simplifying the Generalized Solvatochromic Equation. *J. Org. Chem.* **1983**, 48 (17), 2877–2887. <https://doi.org/10.1021/jo00165a018>.
- (13) Andresini, M.; Tota, A.; Degennaro, L.; Bull, J. A.; Luisi, R. Synthesis and Transformations of NH-Sulfoximines. *Chem. – Eur. J.* **2021**, 27 (69), 17293–17321. <https://doi.org/10.1002/chem.202102619>.
- (14) Liu, N.-W.; Liang, S.; Manolikakes, G. Recent Advances in the Synthesis of Sulfones. *Synthesis* **2016**, 48 (13), 1939–1973. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560444>.
- (15) Supuran, C. T. Special Issue: Sulfonamides. *Molecules* **2017**, 22 (10), 1642. <https://doi.org/10.3390/molecules22101642>.
- (16) Saunders, G. J.; Yudin, A. K. A Focus on the Discovery of Potent and Selective Cyclic Peptide Scaffolds for Drug Development. *Chem. Sci.* **2022**, 13 (44), 12942–12944. <https://doi.org/10.1039/D2SC90214A>.

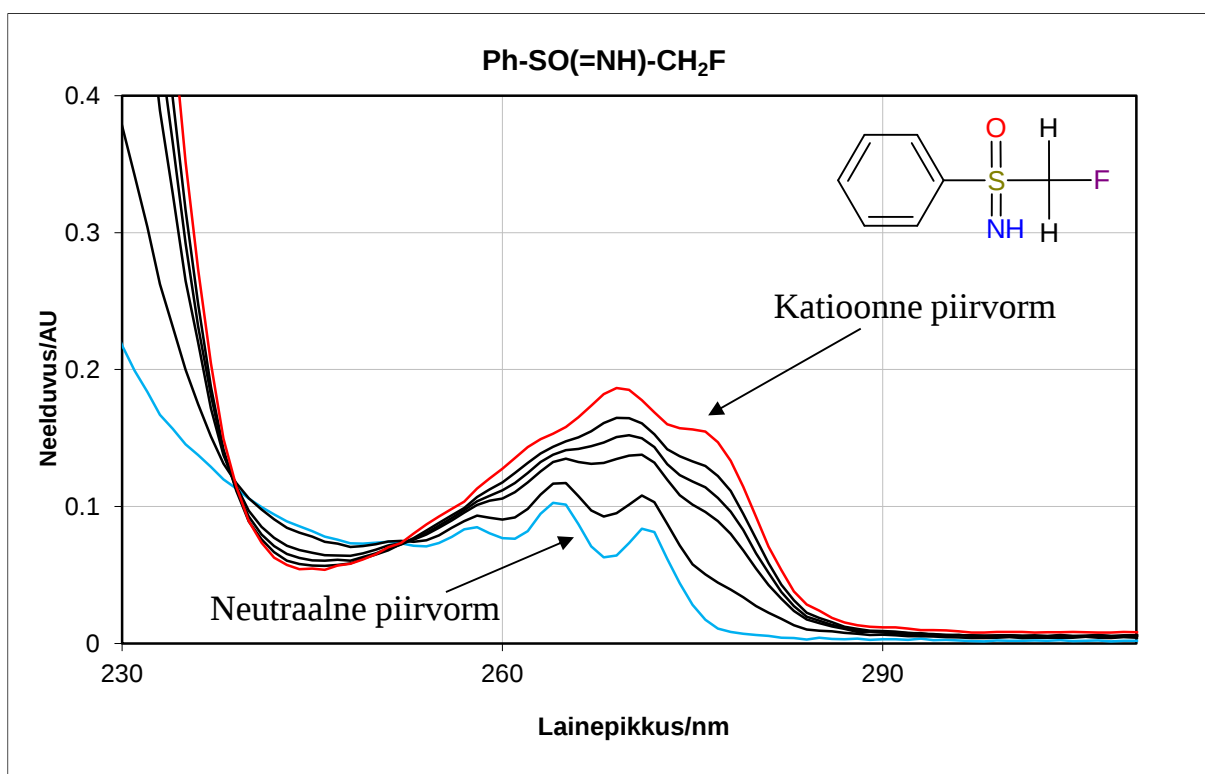
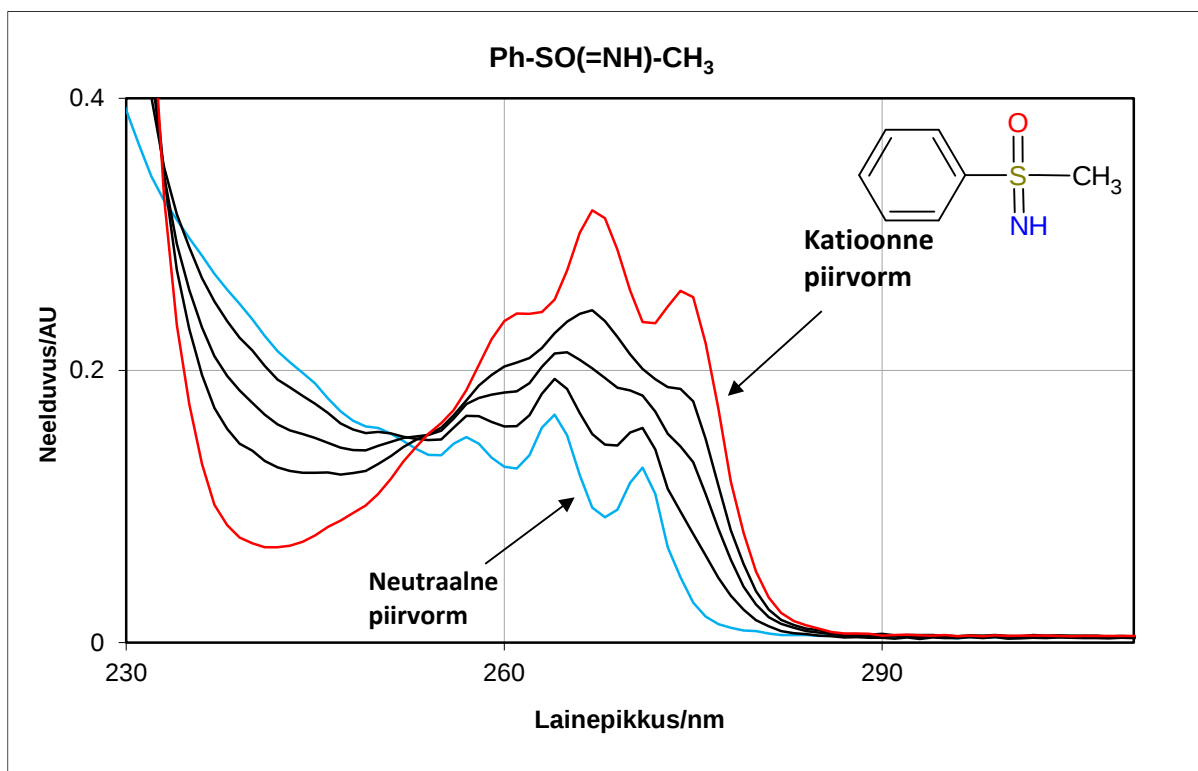
- (17) Heinis, C. Combining Biological and Chemical Diversity. *Nat. Chem.* **2021**, *13* (6), 512–513. <https://doi.org/10.1038/s41557-021-00722-1>.
- (18) Kesküla, C. Nõrkade NH-hapete happelisuse määramine atsetonitriili keskkonnas, Tartu Ülikool, 2023. <https://hdl.handle.net/10062/93531> (accessed 2024-05-17).
- (19) Vogt, P. F.; Gerulis, J. J. Amines, Aromatic. **2000**. https://doi.org/10.1002/14356007.a02_037.
- (20) Kaljurand, I.; Lilleorg, R.; Murumaa, A.; Mishima, M.; Burk, P.; Koppel, I.; Koppel, I. A.; Leito, I. The Basicity of Substituted N,N-Dimethylanilines in Solution and in the Gas Phase. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26* (2), 171–181. <https://doi.org/10.1002/poc.2956>.
- (21) Carta, F.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Sulfonamides: A Patent Review (2008 – 2012). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2012**.
- (22) Shainyan, B. A.; Chipanina, N. N.; Oznobikhina, L. P. The Basicity of Sulfonamides and Carboxamides. Theoretical and Experimental Analysis and Effect of Fluorinated Substituent. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25* (9), 738–747. <https://doi.org/10.1002/poc.2910>.
- (23) Perkampus, H.-H. *UV-VIS Spectroscopy and Its Applications*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1992. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-77477-5>.
- (24) Reijenga, J.; Hoof, A. van; Loon, A. van; Teunissen, B. Development of Methods for the Determination of pKa Values. *Anal. Chem. Insights* **2013**. <https://doi.org/10.4137/ACI.S12304>.
- (25) Haav, K.; Saame, J.; Kütt, A.; Leito, I. Basicity of Phosphanes and Diphosphanes in Acetonitrile. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (11), 2167–2172. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200009>.
- (26) Kütt, A.; Leito, I.; Kaljurand, I.; Sooväli, L.; Vlasov, V. M.; Yagupolskii, L. M.; Koppel, I. A. A Comprehensive Self-Consistent Spectrophotometric Acidity Scale of Neutral Brønsted Acids in Acetonitrile. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (7), 2829–2838. <https://doi.org/10.1021/jo060031y>.
- (27) Kolthoff, I. M.; Chantooni, M. K.; Bhowmik, Sadhana. Titration of Bases in Acetonitrile. *Anal. Chem.* **1967**, *39* (13), 1627–1633. <https://doi.org/10.1021/ac50156a039>.
- (28) Kaupmees, K.; Järviste, R.; Leito, I. Basicity of Very Weak Bases in 1,2-Dichloroethane. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22* (48), 17445–17449. <https://doi.org/10.1002/chem.201602629>.
- (29) Haberland, S.; Finke, A. D.; Kerisit, N.; Katan, C.; Trolez, Y.; Gawel, P.; Leito, I.; Lõkov, M.; Järviste, R.; Kaupmees, K.; Trapp, N.; Ruhlmann, L.; Boudon, C.; Himmel, D.; Diederich, F. Enhancement of Push–Pull Properties of Pentafulvene and Pentafulvalene Derivatives by Protonation at Carbon. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (6), 739–749. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800039>.
- (30) Greb, L.; Tussing, S.; Schirmer, B.; Oña-Burgos, P.; Kaupmees, K.; Lõkov, M.; Leito, I.; Grimme, S.; Paradies, J. Electronic Effects of Triarylphosphines in Metal-Free Hydrogen Activation: A Kinetic and Computational Study. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (7), 2788–2796. <https://doi.org/10.1039/C3SC50347J>.

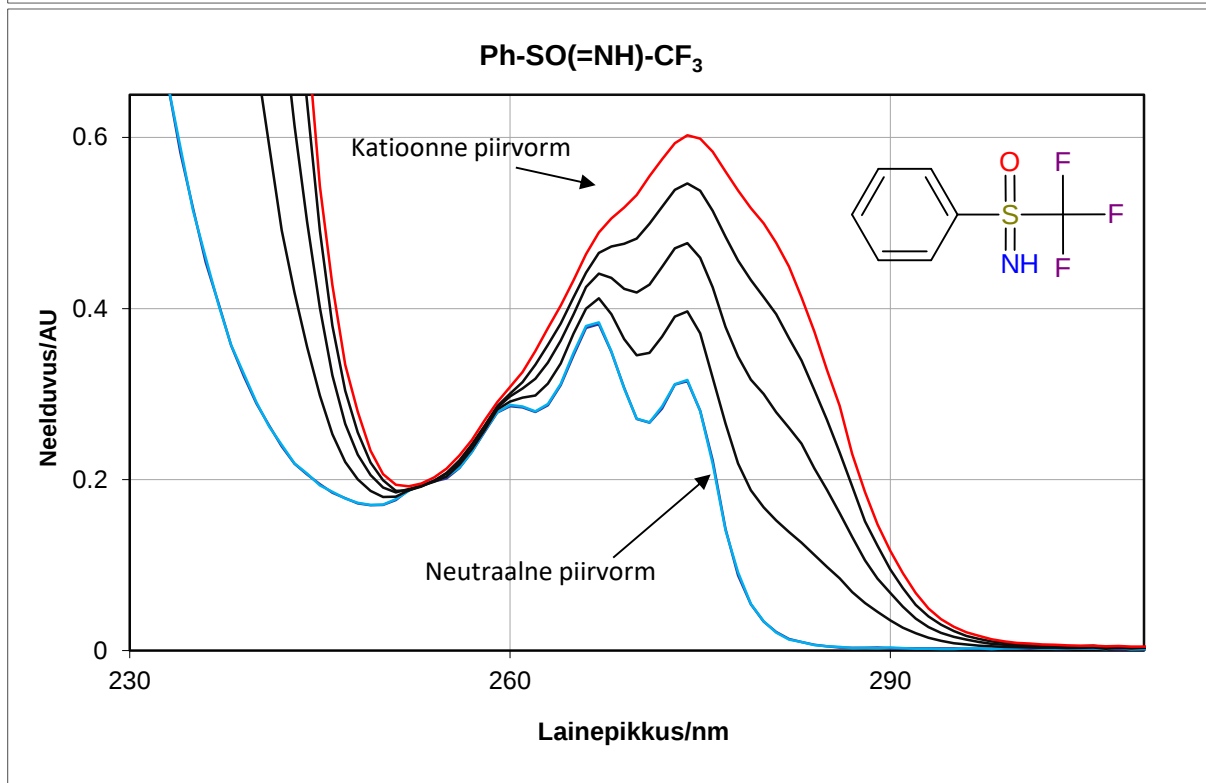
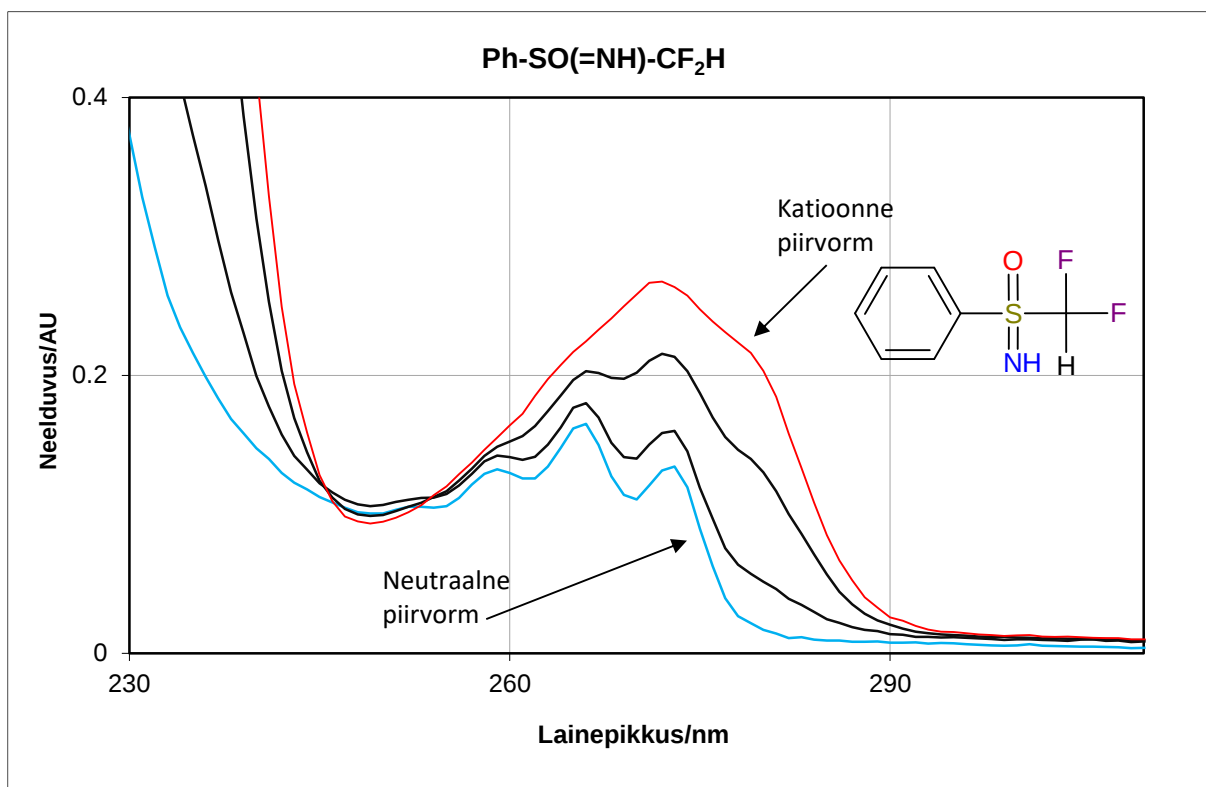
7. Lisad

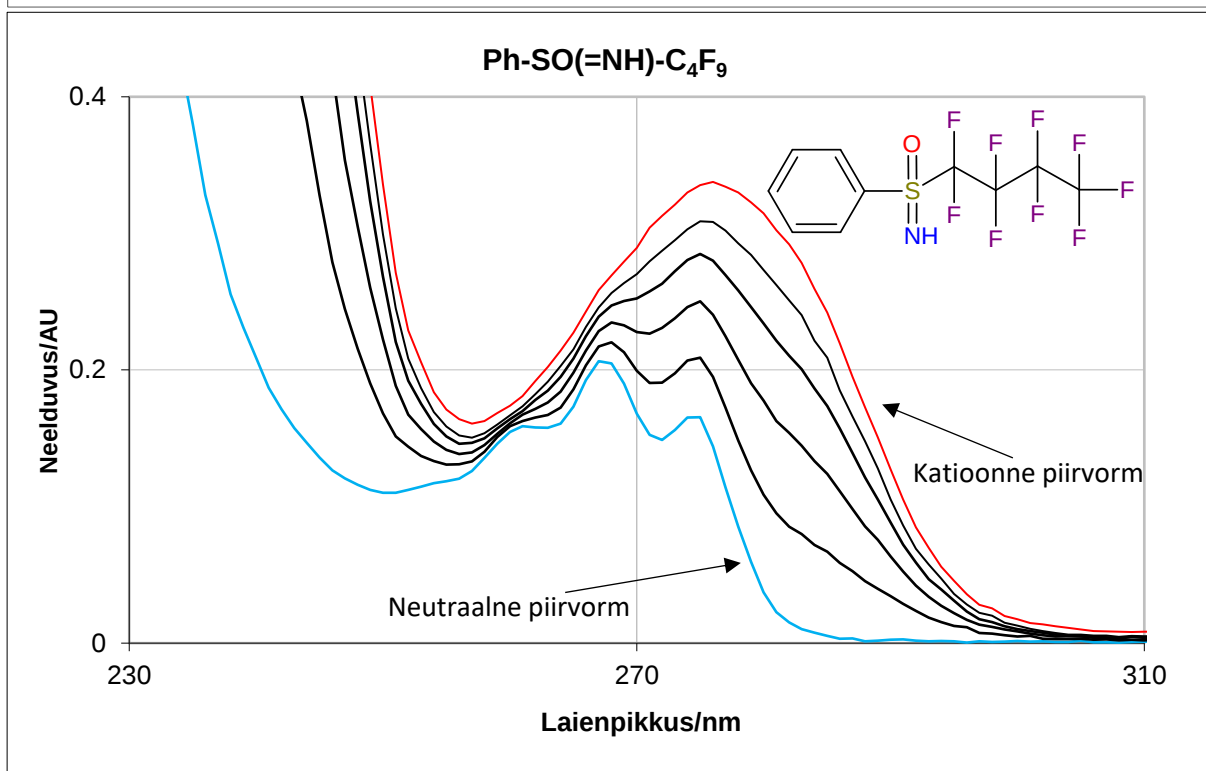
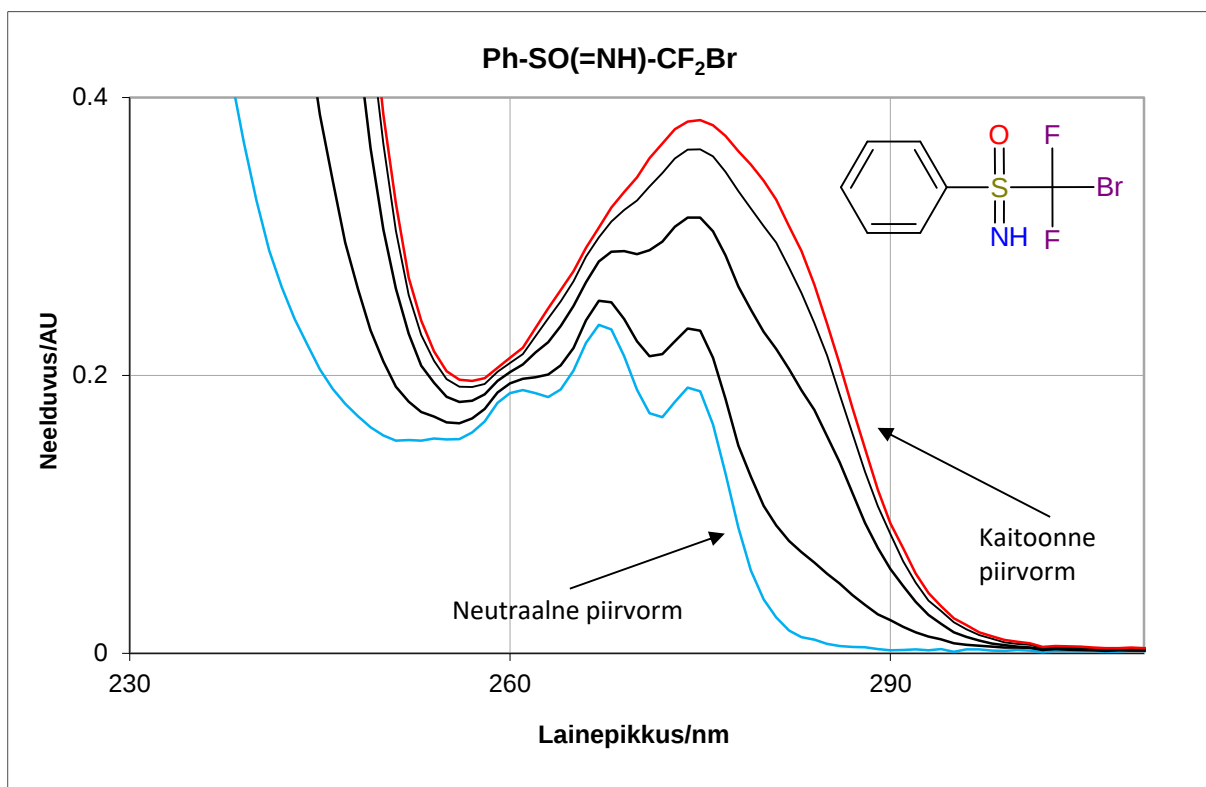
Lisa 1. Töös kasutatud ained ja nende päritolu.

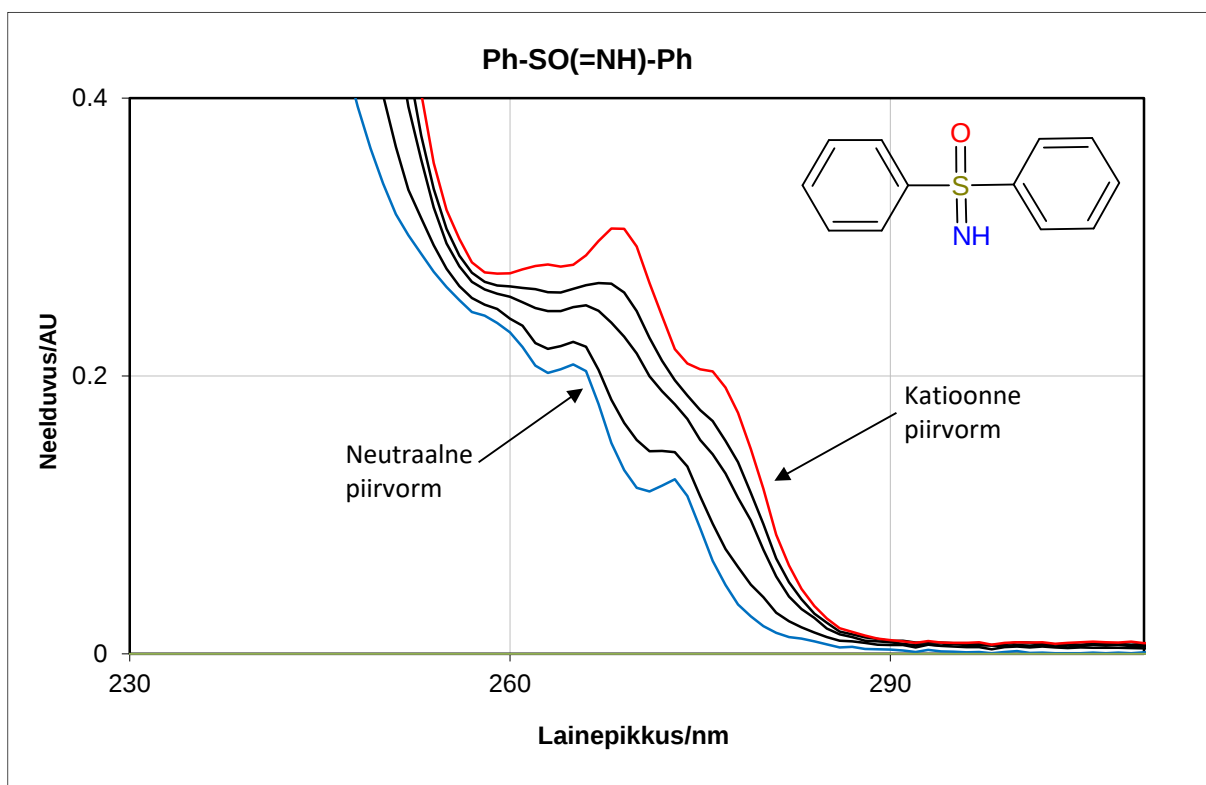
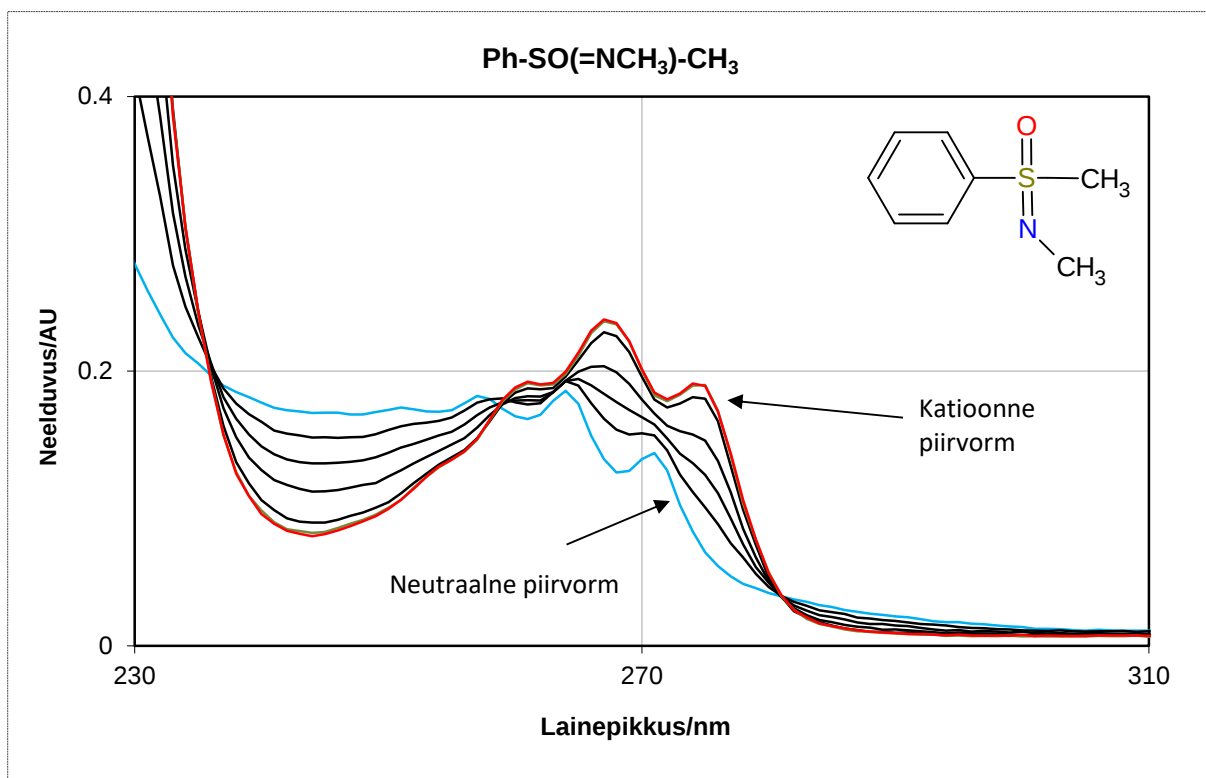
Rakendus	Tähistus	CAS-number	Päritolu
Lahusti	MeCN	75-05-8	Romil 190 SpS far-UV/gradient quality
Uuritav alus	Ph-SO(=NCH ₃)-CH ₃	30004-67-2	Sünteesitud Tours'i Ülikoolis Dr. Elsa Anselmi uurimisgrupis, 99+%
	Ph-SO(=NH)-CH ₃	4381-25-3	
	Ph-SO(=NH)-Ph	22731-83-5	
	Ph-SO(=NH)-CH ₂ F	1280126-02-4	
	Ph-SO(=NH)-CF ₂ H	1333375-53-3	
	Ph-SO(=NH)-CF ₂ Br	1334160-29-0	
	Ph-SO(=NH)-CF ₃	95414-68-9	
	Ph-SO(=NH)-C ₄ F ₉	1335014-68-0	
	Sulfanüülamiid	63-74-1	Carlo Erba, STD per microanalisi
	4-CH ₃ O-Ph-SO ₂ NH ₂	1129-26-6	Alfa Aesar, 98%
	4-CF ₃ SO ₂ -aniliin	473-27-8	Apollo Scientific, 97%
	DMSO	67-68-5	Fisher Scientific, 99.9+%
	2-NO ₂ -difenüülamiin	119-75-5	Aldrich, 98%
	3-Br-trifenüülamiin	78600-33-6	Aldrich, 97%
	N,N-(CH ₃) ₂ -2,4,6-(NO ₂) ₃ -aniliin	2493-31-4	Sama, mis varasemas artiklis ²⁸
	N-Ph-5-Cl-2-NO ₂ -aniliin	25781-92-4	Alfa Aesar, 98%
Võrdlusalus	2-CH ₃ -püridiin	109-06-8	Sama, mis varasemas artiklis ⁷
	Akriidiin	260-94-6	Fluka, >97%
	4-CH ₃ -N,N-(CH ₃) ₂ -aniliin	99-97-8	Sama, mis varasemas artiklis ²⁰
	4-CH ₃ O-aniliin	104-94-9	Sama, mis varasemas artiklis ⁷
	Aniliin	62-53-3	Alfa Aesar, 98%
	2-CH ₃ -aniliin	95-53-4	Sama, mis varasemas artiklis ⁷
	1-naftüülamiin	134-32-7	Sama, mis varasemas artiklis ⁷
	4-Br-aniliin	106-40-1	Sama, mis varasemas artiklis ⁷
	2,4-F ₂ -aniliin	367-25-9	Aldrich, 99%
	3-NO ₂ -N,N-(CH ₃) ₂ -aniliin	619-31-8	Sama, mis varasemas artiklis ²⁰
	4-CF ₃ -aniliin	455-14-1	Aldrich, 99%
	2-Cl-aniliin	95-51-2	Fluka, 98+%
	3-NO ₂ -aniliin	99-09-2	Sama, mis varasemas artiklis ⁷
	4-F-3-NO ₂ -aniliin	364-76-1	Aldrich, 97%
	2,5-Cl ₂ -aniliin	95-82-9	Aldrich, 99%
	4-NO ₂ -aniliin	100-01-6	Sama, mis varasemas artiklis ⁷
	Ph ₂ NH	122-39-4	p.a.Merck
	2,6-Cl ₂ -aniliin	608-31-1	Aldrich, 98%
	2-NO ₂ -aniliin	88-74-4	Sama, mis varasemas artiklis ⁷
	2-Cl-4-NO ₂ -aniliin	121-87-9	Sigma-Aldrich, 99%
	5-Cl-2-NO ₂ -aniliin	1635-61-6	Fluka, 99%
	H-fenüülfulveen	2193829-28-4	Sünteesitud S. Haberland'i poolt (ETH Zürich) ²⁹
	2,3,5,6-Cl ₄ -aniliin	3481-20-7	Dr. Ehrenstorfer GmbH, 99%
	Cl-fenüülfulveen	2193829-29-5	Sünteesitud S. Haberland'i poolt (ETH Zürich) ²⁹
	2,3,4,5,6-Cl ₅ -aniliin	527-20-8	Fluka, 99%
	(2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃) ₃ P	161258-19-1	Sünteesitud Dr. J. Paradies'i uurimisgrupis (Karlsruhe Tehnoloogiainstituut) ³⁰
	Ph ₃ N	603-34-9	Harkivi kemikaalitehas
Happeline titrant	trifluorometaansulfoonhape	1493-13-6	Sigma-Aldrich, 99+%
	bis(heptafluoropropaansulfoon)imiid	152894-12-7	Dr. Thomas Netscher'i käest firmast DSM Nutritional Products (Šveits)
	bis(trifluorometaansulfoon)imiid	82113-65-3	
Aluseline titrant	Fosfaseen tBuPI(pyrr) ₃	161118-67-8	Sigma-Aldrich, 97+%
	Et ₃ N	121-44-8	Sigma-Aldrich, 99+%

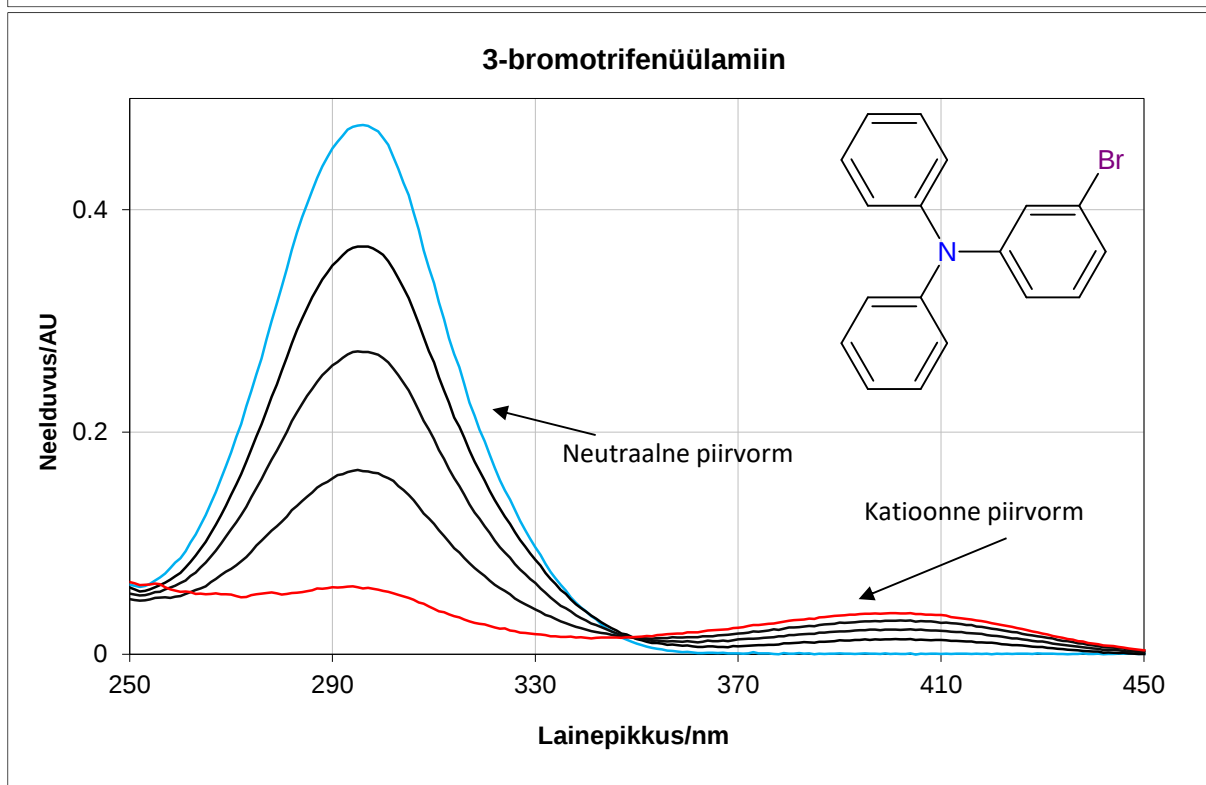
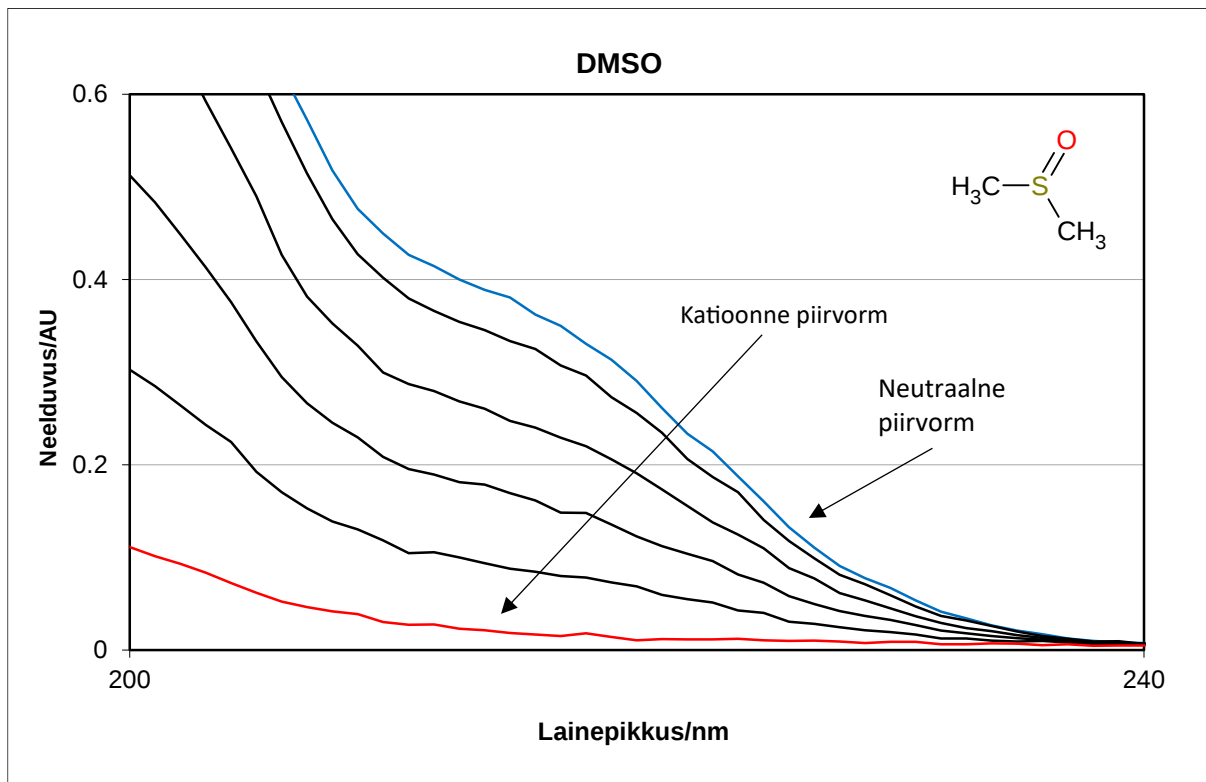
Lisa 2. Uuritud ainete UV-vis spektrid

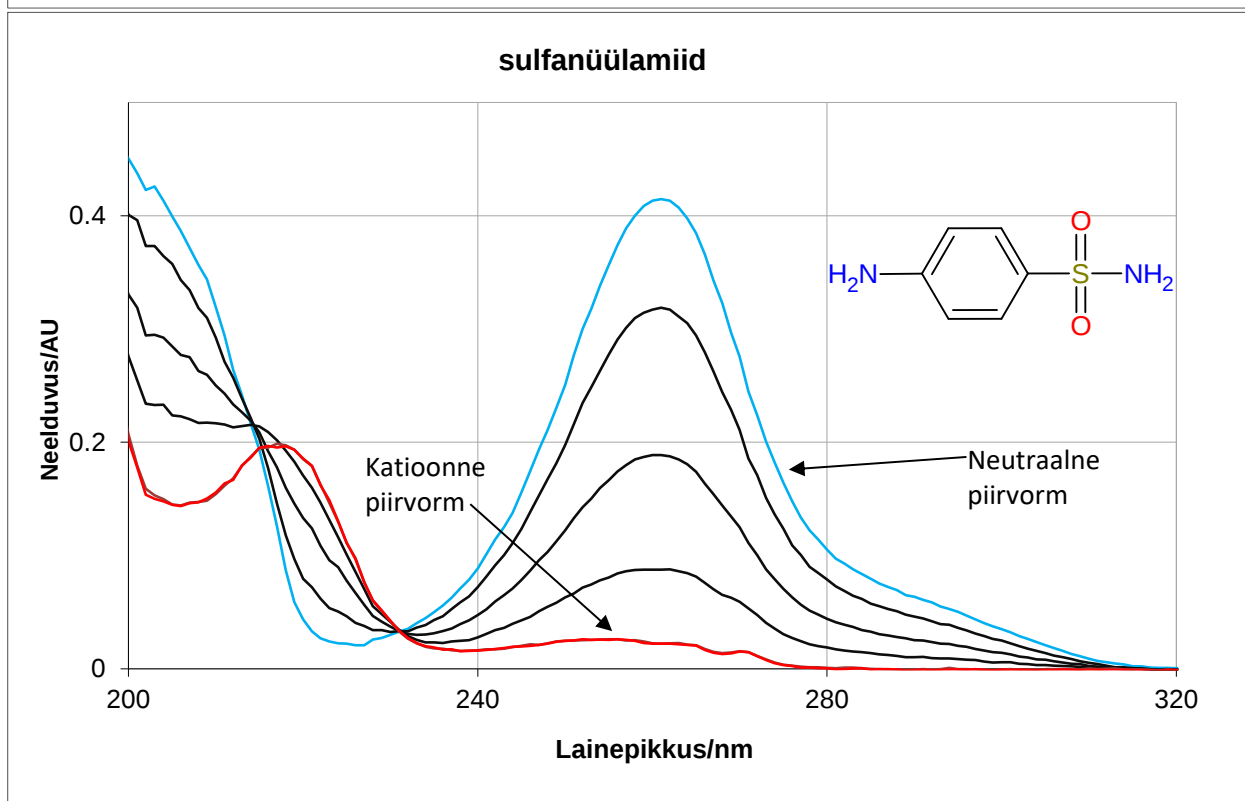
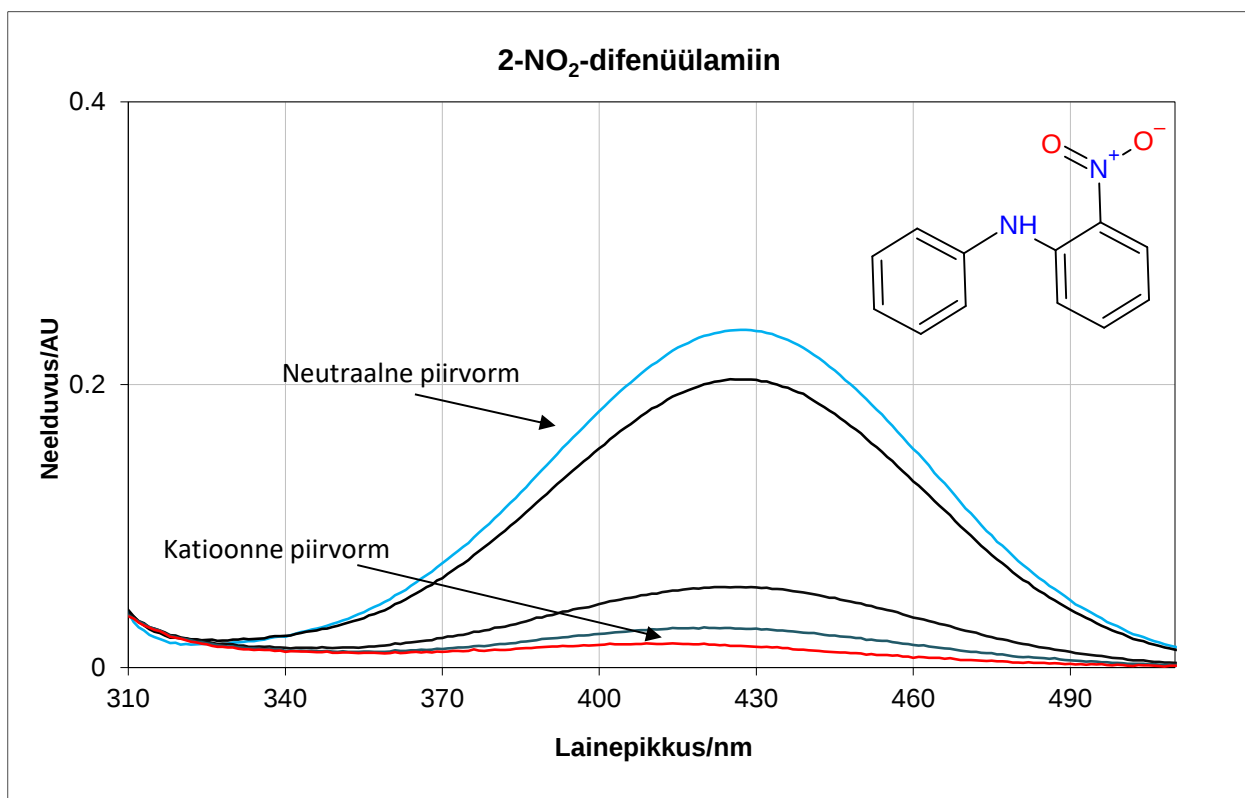


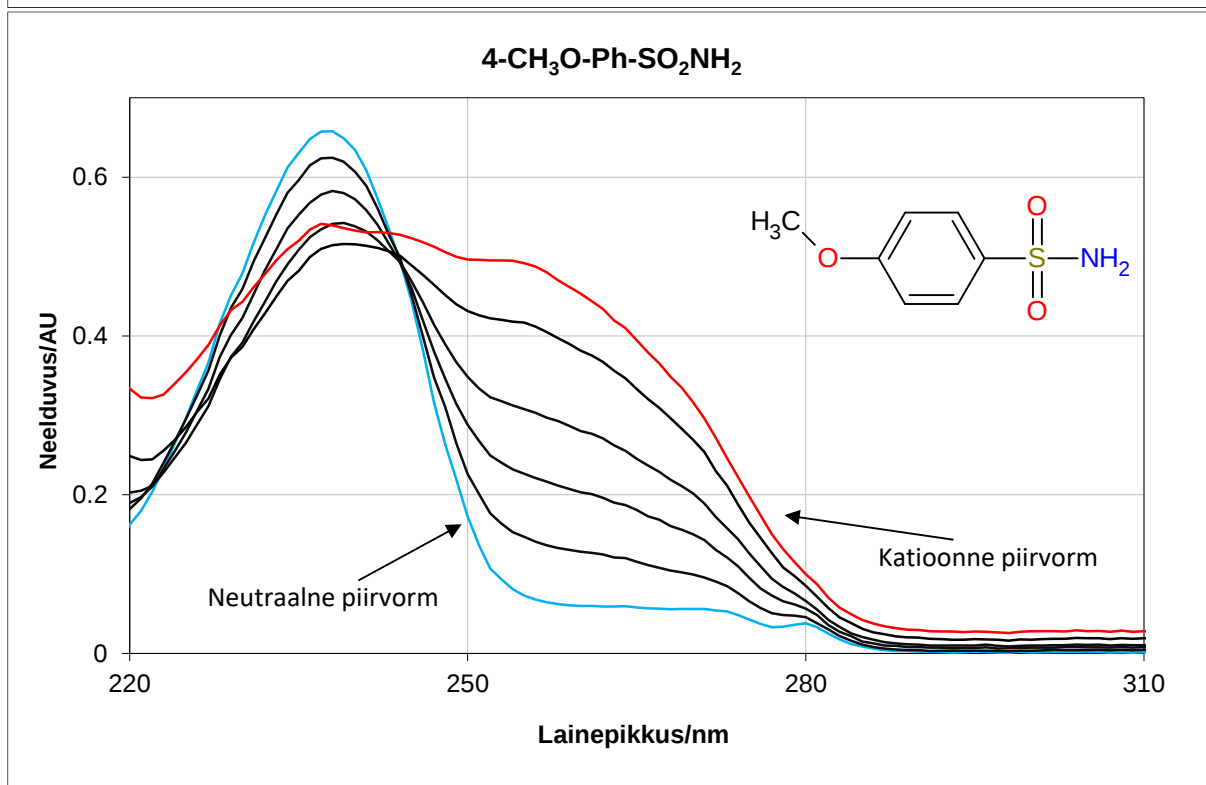
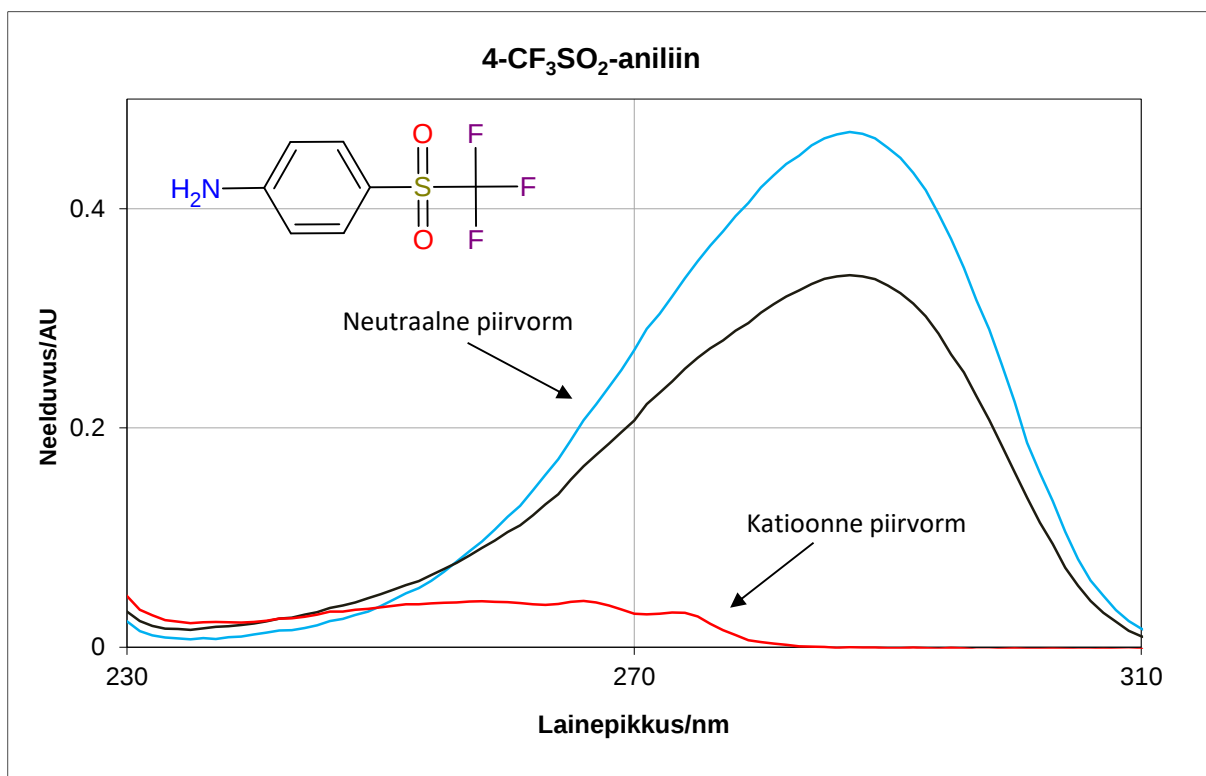


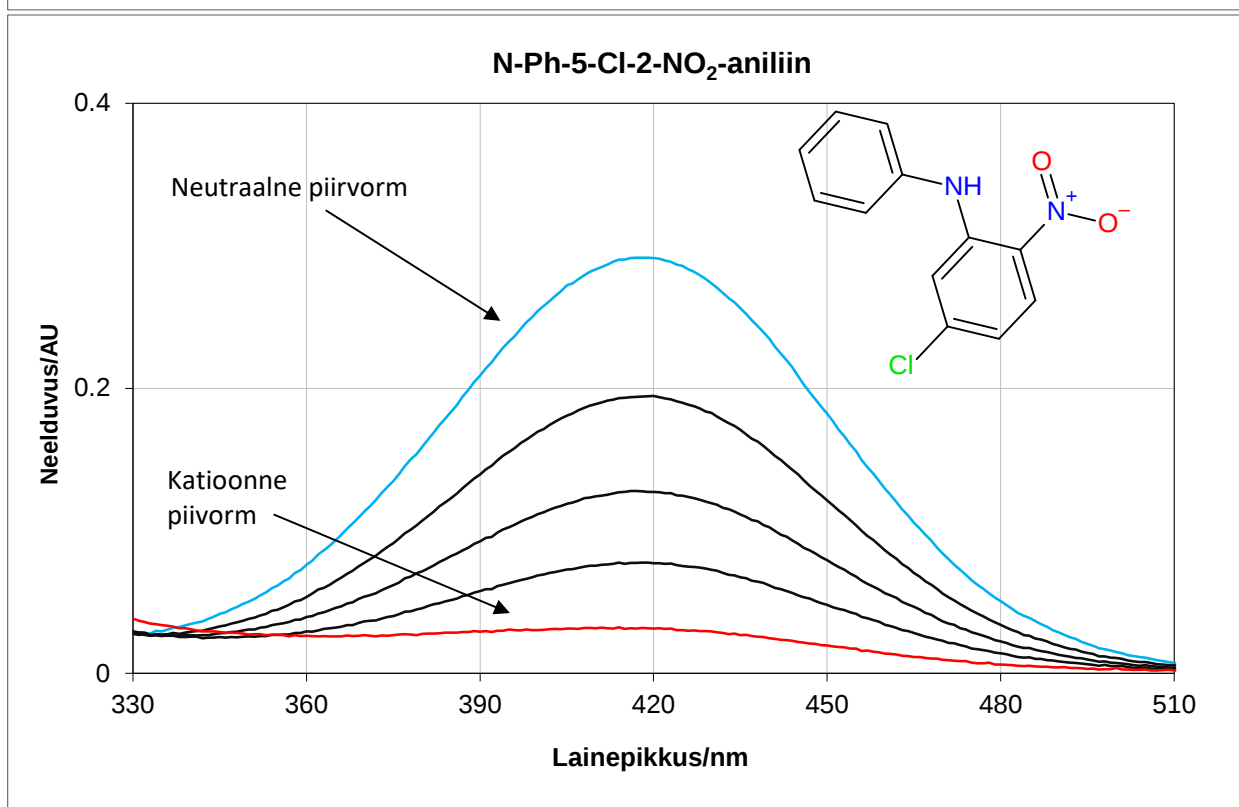
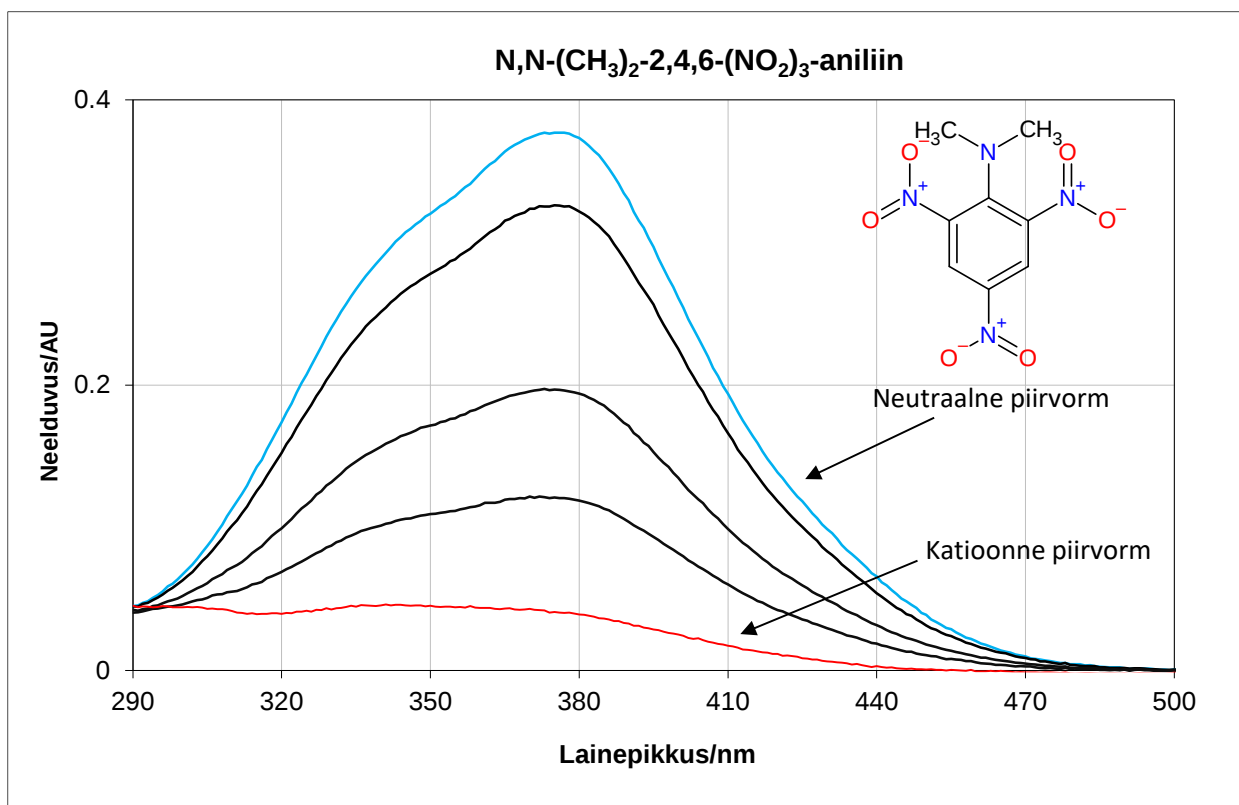












Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Jan Erik Soosaar,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose
„Sulfoksimiinide ja mõnede muude nõrkade aluste aluselisus atsetonitrilis“,

mille juhendajad on Märt Lõkov ja Ivo Leito,

reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, alates **01.06.2026** kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Jan Erik Soosaar

20.05.2024