

TARTU ÜLIKOOL  
LOODUS- JA TEHNOLOOGIATEADUSKOND  
Keemia Instituut

**SOLVENDIEFEKTIDE UURIMINE VESI-ETANOOL JA VESI-  
2,2,2-TRIFLUOROETANOOL SOLVENTSEGUDES**

Henry Vider

Bakalaureusetöö (12 EAP)

Juhendaja: Siim Salmar, PhD  
Kaasjuhendaja: Morten Vaalma

Kaitmisele lubatud .....

Juhendaja .....

*allkiri, kuupäev*

TARTU 2014

## Sisukord

1. Kasutatud lühendid.....	3
2. Sissejuhatus .....	4
3. Kirjanduse ülevaade .....	5
3.1. Teoreetiline taust .....	5
3.2 Vesi-orgaanilistes solventsegudes teostatud pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilised uuringud .....	8
3.3 Solvatatsiooni uurimine molekulaardünaamiliste simulatsioonidega .....	9
4. Eksperimentaalne osa.....	11
4.1 Aparatuur ja töövahendid .....	11
4.2 Mudelstri 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi süntees .....	12
4.3 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi hüdrolüüsi kineetika mõõtmised vesi-alkohol solventsegudes.....	12
4.4 Molekulaardünaamiliste simulatsioonide ülesehitus.....	14
5. Tulemused ja arutelu .....	17
5.1 Mudelreaktsiooni kineetika mõõtmised .....	17
5.1.1 Mudeli valik reaktsioonikineetika mõõtmisel .....	17
5.1.2 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetika mõõtmised vesi-etanool ja vesi-2,2,2-trifluoroetanool solventsegudes .....	18
5.2 Molekulaardünaamilised simulatsioonid.....	21
5.2.1 Mudelite valik molekulaardünaamilistes simulatsioonides.....	21
5.2.2 Molekulaardünaamilised simulatsioonid etüülatsetaat-vesi-etanool ja etüülatsetaat-vesi-2,2,2-trifluoroetanool süsteemidega .....	23
6. Kokkuvõte .....	30
7. Summary .....	31
8. Kasutatud kirjanduse loetelu .....	32
Lisad .....	38

## 1. Kasutatud lühendid

- 4-MP – *4-methoxyphenol* – 4-metoksüfenool
- 4-MPDCA – *4-methoxyphenyl dichloroacetate* – 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaat
- ATR – *attenuated total reflectance* – nõrgendatud täielik sisepeegeldus
- CN – *coordination number* - koordinatsiooni arv
- EtOAc – *ethyl acetate* - etüülatsetaat
- EtOH – *ethanol* - etanool
- HCl – *hydrochloric acid* - vesinikkloriidhape
- HFIP – *hexafluoro-2-isopropanol* – heksafluoroisopropanool
- IP – *infrared spectroscopy* - infrapunaspektroskoopia
- MD – *molecular dynamics* - molekulaardünaamika
- MeCN – *acetonitrile* – atsetonitriil
- MeOH – *methanol* – metanool
- RDF – *radial distribution function* – radiaalne jaotusfunktsioon
- SDF – *spatial distribution function* – ruumiline jaotusfunktsioon
- TFE – *2,2,2-trifluoroethanol* – 2,2,2-trifluoroetanool
- TMR – *nuclear magnetic resonance* – tuumamagnetresonants spektroskoopia
- UV-Vis – *ultraviolet-visible spectroscopy* – ultraviolet-nähtava ala spektroskoopia
- VLS – *Linear Free-Energy Relationship* – vabaenergia lineaarne sõltuvus

## 2. Sissejuhatus

Vesi-orgaanilised solventsegud on leidnud pikemat aega laialdast rakendust nii tööstuses kui ka laboris. Näiteks antud töö uurimisobjekte, vesi-alkoholide segasolvente, kasutatakse laialdaselt reaktsioonikeskkonnana, kõrgefektiivses vedelikkromatograafias, biomolekulide konformatsioonide uurimisel ja teistes valdkondades. Tänapäevaks on puhaste solventide ja puhta vee mõju reaktsioonivõimele piisavalt lahti mõtestatud, kuid vesi-orgaaniliste solventsegude mõju pole kaugeltki selge. Põhjus on selles, et kõnealused solventsegud on oma olemuselt väga keerulised, kuna seal eksisteerivad vesiniksidemete struktuur, mikroheterogeensused, hüdrofoobsed interaktsioonid ja solutide eelissolvatatsioon, mis kõik mõjutavad keemiliste protsesside kiirust ja tasakaalu.

Meie töögrupis on püütud solvendiefekte uurida reaktsioonivõime kaudu. Oleme kogunud ning analüüsinud kirjandusest kättesaadavaid andmeid vesi-orgaanilistes solventsegudes läbi viidud reaktsioonide kohta ning leidnud, et estri pH-st sõltumatut hüdrolüüsi on uuritud väga vähe. Solvendiefektide paremaks mõistmiseks vesi-orgaanilistes solventsegudes on pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetika kohta tarvis koostada süsteemsem uurimine erinevate omadustega kaassolventide vesisegudes, mille abil läbi viia täiendavaid teoreetilisi analüüse.

Käesolev töö on üks osa suuremast projektist, mille raames on praeguseks mudelestri 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi (4-MPDCA) pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilised mõõtmised teostatud laias kaassolventi vahemikus vesi-atsetonitriil (MeCN), -metanool (MeOH), -dioksaan ja -dimetüülsulfoksiid (DMSO) solventsegudes.

Solvendiefektide paremaks mõistmiseks vesi-orgaanilistes segudes oleme kasutusele võtnud uude molekulaardünaamiliste (MD) simulatsioonide meetodi. MD simulatsioonide arvutused annavad väga väärtusliku informatsiooni substraatide võimaliku solvatatsiooni kohta solventsegudes molekulaarsel tasemel.

Käesoleva töö eesmärgiks on viia läbi 4-MPDCA kineetika mõõtmised vesi-etanool (EtOH) ja vesi-2,2,2-trifluoroetanool (TFE) solventsegudes laias kaassolventi sisalduse vahemikus temperatuuril 25 °C. Leidmaks seletusi solvendiefektidele nendes vesi-orgaanilistes solventsegudes on töö teiseks eesmärgiks vaadelda MD simulatsioonide abil mudelestriks valitud etüülatsetaadi (EtOAc) solvatatsiooni EtOAc-vesi-EtOH ja EtOAc-vesi-TFE süsteemides.

### 3. Kirjanduse ülevaade

#### 3.1. Teoreetiline taust

Vesi-orgaanilised solventsegud on erinevates keemiavaldkondades, nii tööstuses kui laboris, leidnud laialdast kasutust juba kaua aega ja on siiani intensiivselt huviorbiidis nii akadeemilistel kui ka rakenduslikel kaalutlustel [1-6]. Vesi-orgaaniliste segasolventide mõju keemiliste ja biokeemiliste protsesside kiirusele ja tasakaalule (nt. segude lahutamine, kõrgefektiivne vedelikkromatograafia, ekstraksioonid, valkude ja peptiidide konformatsioonilised muutused) on uurimisobjektiks arvukates uusimates publikatsioonides [6-12]. Lisaks on viimastel kümnenditel hakatud laialdaselt kasutama orgaaniliste reaktsioonide keskkonnana vett ja seda kahel põhjusel: 1) esmalt kui kõige keskkonnasõbralikumal, ohutumal ja odavaimal solventil; 2) teisalt on leitud arvukalt reaktsioone, mis on võrreldes traditsiooniliste orgaaniliste solventidega märgatavalt soodustatud vesikeskkonnas [6-11]. Samas on vesi halb lahusti mittepolaarsetele ühenditele ja praktilises keemiatehnoloogias rakendatakse just orgaanilise kaassolventi lisandeid, soodustamaks reagentide lahustuvust, mis laiendab omakorda märkimisväärselt vesikeskkonnas läbiviidavate reaktsioonide spektrit [6].

Kui puhaste solventide ja puhta vee keskkonna toimet erinevatele keemilistele protsessidele on uuritud väga põhjalikult ja praeguseks küllaldaselt lahtimõtestatud [6], siis vesi-orgaaniliste segasolventide korral pole veel kaugeltki ühest arusaama.

On tehtud katseid kirjeldamiseks solvendiefekte segasolventides kasutades empiirilisi multiparameetrilisi korrelatsioonivõrrandeid või rakendatud suhteliselt lihtsaid solventvahetuse mudeleid, mis käsitlevad soluudi lähimat ümbrust [3,6,13]. Kuni hiljutise ajani on kahekomponentsete segude segunemisomadusi käsitletud valdavalt lähtudes termodünaamilistest parameetritest nagu segunemisentalpia või molaarsed osarõhud [4]. Samas juba paljud varasemad teoreetilised arvutused, näiteks Kirkwood-Buff integraalfunktsioonid, on näidanud, et vesi-kaassolvent segud on mikroheterogeensed [14].

Alles hiljutised arengud füüsikalistes analüüsimeetodites nagu madalnurga röntgen- (SAXS) ja neutronhajutus (SANS) tehnikates ning erinevad spektroskoopia meetodid [4,15-19], mida toetavad ka MD arvutisimulatsioonid [4], on võimaldanud aru saada vesi-orgaaniliste solventsegude segusolekutest mesoskoopilisel skaalal.

Viimasel 20 aastal on füüsikaliste meetoditega süstemaatiliselt uuritud paljusid vesi-orgaanilisi kahekomponentseid segusid, kusjuures just vesi-alkohol solventsegude omadused püüdsid uurijate tähelepanu esimesena [20,21]. Kuna käesoleva bakalaureusetöö

uurimisfookus on vesi-etanool (EtOH) ja vesi-2,2,2-trifluoroetanool (TFE) solventsegudel, siis järgnevas lühikeses ülevaates kasutame seda tüüpi vesi-alkoholide segusid näitamaks probleemide keerukust.

Teatavasti segunevad MeOH, EtOH kui ka TFE ja heksafluoroisopropanool (HFIP) veega igas vahekorras ja makroskaalal lihtsustatud lähenemisel on neid peetud homogeenise lahuse klassikalisteks näideteks. SANS, röntgendifraktsioon spektroskoopia ning teised spektroskoopilised eksperimendid aga näitavad, et alkohol ja vesi on molekulaarsel tasandil segunenud mittehomoogeenselt, kus lahuses eksisteerivad koos alkoholi-rikkad ja vee-rikkad klastrid, mille koostised omakorda muutuvad segu koostise muutumisel [15-21]. Teatavasti on vesi tugevasti struktureeritud, kuna vee molekulide vahel eksisteerib vesiniksidemete võrgustik [6]. Tänu hüdroksüülrühma võimele moodustada vesiniksidemeid, osalevad alkoholide molekulid samuti vesiniksidemete struktuuris, mis on ka alkoholide vees hästi lahustumise põhjuseks. Samas hüdrofoobsed alküülrühmad agregeeruvad omavahel, et vähendada ebasoodsat kokkupuudet veega. Vesilahustes on kirjeldatud alkoholide polümeerilaadsete agregaatide teket suuremate kaassolvendi hulka juures [20,21]. Näiteks on SANS analüüs välja toonud, et polüfluoreeritud alkoholid nagu TFE ja HFIP moodustavad vesilahustes tugevamaid klastreid kui alifaatsete alkoholide nagu näiteks EtOH ja 2-propanool molekulid [22].

Praeguseks ajaks on jõutud kindlale arusaamale, et vesi-orgaaniliste solventsegude struktuur, klastrite teke ning hüdrofoobsed interaktsioonid mõjutavad keemilisi reaktsioone ja tasakaale lahustes [3,8-11]. Alkohol-vesi lahuseid kasutatakse laialdaselt eluentidena vedelikkromatograafias, fluoroalkohol-vesi kahekomponentseid segusid kasutatakse näiteks polüamiidide ja nailoni [23,24] või mõnede perfluoroalküülühendite lahutamisel [25], mis klassikaliste eluentidega nagu MeCN-vesi ei ole võimalik. On välja pakutud, et just orgaaniliste komponentide jaotumine fluoreeritud alkoholi klastrite ja vee klastrite vahel võib olla võtmeks ekstraktsiooni mehhanismis [4].

On teada, et tänu hüdrofoobsetele interaktsioonidele põhjustavad alkoholide lisandid vesilahustes valkude ja peptiidide konformatsioonilisi muutusi, mistõttu on viimastel aastakümnetel vesi-alkoholide solventsegude mõju laialdaselt analüüsitud. Solvendi füüsikokeemiliste omaduste muutmine on andnud olulise panuse voltumise termodünaamika ja kineetika fundamentaalseks mõistmiseks [26]. Näiteks on leitud, et TFE [27] ja HFIP [28] toime konformatsioonilistele muutustele on suurem kui EtOH või 2-PrOH korral.

Kõige viimased uuringud on näidanud, et kahekomponentsetele vesi-alkoholide segudele hüdrofoobse lisandi (lahustunud aine, reagent jms.) lisamine võib tugevasti mõjutada solvendi mikrostruktuuri ning lõhkuda klastreid või muuta nende koostist [29-31]. Polaarsete reaktsioonide korral on reagentide solvatatsioon kõige tähtsam faktor, mis määrab reaktsioonikiiruse [6]. Solventsegude korral on see sõltuvus tunduvalt keerulisem, kuna esineb eelissolvatatsioon, mis tähendab, et vee ja kaassolvendi molekulide suhe reagenti solvaatkattes on erinev suhtest kogu lahuses [2,3].

Meie töögrupp on uurinud solvendiefekte erinevates vesi-orgaanilistes segasolventides lähtudes reaktsioonivõime muutumisest nendes segudes. Oleme rakendanud ka ultraheli meetodit, et uurida erinevate polaarsete reaktsioonide kineetikat vesi-EtOH segasolventides [32]. Me näitasime, et ultraheli kineetilised efektid on lineaarselt seotud substraatide hüdrofoobsusega [33].

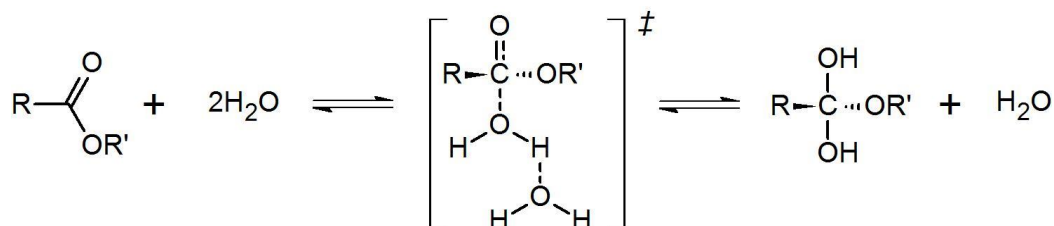
Hiljuti on meie töögrupp kirjandusest kogunud kõik avaldatud kineetilised andmed erinevat tüüpi orgaanilistele reaktsioonidele, mis on teostatud laias orgaanilise kaassolvendi sisaldusega vesilahustes [34]. Väga ulatuslik vabaenergia lineaarse sõltuvuse (VLS) põhimõtetel teostatud analüüs nende andmetega tõstis esile solvendiefektide sarnase olemuse sõltumata reaktsiooni või kaassolvendi tüübist. Lisaks järeldati, et täheldatud solvendiefektid on seotud vee eriliste solvateerivate omadustega, mis määravad reaktsioonivõime isegi märkimisväärsel vee lahjendamisel orgaanilise kaassolvendiga. Esmakordselt seoti otseselt solvendiefektid vesi-orgaanilistes segudes reageerivate ühendite struktuuriga [34].

Kirjandusest leitud informatsiooni põhjal koostatud andmebaasi analüüsil selgus, et laias kaassolvendi sisalduse vahemikus on valdavalt uuritud  $S_N1$ -tüüpi solvolüüsi reaktsioonide kineetikat, näiteks *t*-butüülkloriidi solvolüüsi reaktsioone. Samas estri hüdrolüüsi kineetikat on uuritud vähesel määral ja enamasti happe- ja aluskatalüütilistes tingimustes. Estrite pH-st sõltumatu (neutraalse) hüdrolüüsi reaktsioonide kineetika kohta on andmeid kirjanduses väga vähe – kineetilisi mõõtmisi on teostatud vaid mõne estri ning üksiku kaassolvendi väikese hulgaga segudes [34]. Põhjuseks võib olla selle reaktsiooni suhteline aeglus.

Tehniliselt on pH määramine vesi-orgaanilistes segasolventides väga komplitseeritud kuna kaassolvendi lisamine mõjutab lahuse pH-d. Seetõttu on happe- ja aluskatalüütilise hüdrolüüsi kineetika mõõtmine võrreldes pH-st sõltumatu hüdrolüüsiga väga keeruline. Estri pH-st sõltumatu hüdrolüüsi reaktsioonivõime uurimist vesi-orgaanilistes solventsegudes on aga peetud väga informatiivseks solvendiefektide lahtimõtestamisel. Näiteks Engberts ja

Blandamer on väga elegantselt rakendanud seda mudelreaktsiooni hüdrofoobsete interaktsioonide kvantitatiivsel kirjeldamisel vesi-alkoholide segudes, kuid ainult mõne moolprotsendi kaassolvendi lisandi korral [7].

Estri pH-st sõltumatu hüdroolüüs toimub läbi vesi-katalüütilise vee nukleofiilse ataki, milleks on vaja vähemalt 2 vee molekuli. Reaktsiooni kiirust limiteeriv etapp on esitatud Skeemil 1 [10, 37-40].



**Skeem 1.** Reaktsiooni kiirust määravas etapis tekib neutraalne tetraeedriline vaheühend.

Selle mehhanismi järgi moodustub kiirust limiteerivas staadiumis neutraalne tetraeedriline vaheühend [40], mis vastavalt kvantkeemilistele arvutustele asub reaktsioonikoordinaadil kõrgemal energiatasemel kui reagent. Viimase järgi on üldiselt arusaam, et ei ole põhjust oodata olulisi erinevusi solvatatsioonis neutraalse vaheühendi ja reaktsiooni algolekus oleva estri vahel. Kuna vaheühendi energia on suhteliselt suur võrreldes algolekuga, siis vastavalt Hammondi printsiibile võib oletada produktisarnast (vaheühend) siirdeolekut. Seega ei tohiks toimuda suuri muutusi solvatatsioonis teel reagentist vaheühendini ja sellisel juhul peaksid hüdroolüüsi reaktsioonile leitud solvendiefektid kajastama substraadi ja keskkonna vahelisi interaktsioone. Eelnevast tulenevalt aitaks algoleku (reagendi) solvatatsiooni lähem uurimine aru saada solvendiefektidest vesi-organilistes solventsegudes.

### 3.2 Vesi-organilistes solventsegudes teostatud pH-st sõltumatu hüdroolüüsi kineetilised uuringud

Kirjanduses leiduvate estrite hüdroolüüsi käsitlevates töodes esineb ingliskeelset terminit *pH-independent hydrolysis*, mille eestikeelne vaste oleks pH-st sõltumatu hüdroolüüs. Vanemas kirjanduses on kasutatud ka „neutraalse hüdroolüüsi“ mõistet kuid üks võimalus oleks seda reaktsiooni nimetada ka vesi-katalüütiliseks hüdroolüüsiks. Kirjeldatud hüdroolüüsi näol ei ole tegemist reaktsiooniga, mis toimub neutraalses pH alas, vaid reaktsiooniga, mis ei

ole happe- ega aluskatalüütiline. Näiteks toimub 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüs puhtas vees laias pH vahemikus (pH 2-5) [10].

Engbertsi töögrupp on mõõtnud vesi-katalüütilist hüdrolüüsikineetikat mitmetes vesi-orgaanilistes solventsegudes, kuid enamjaolt vaid mõne moolprotsendi kaassolvendi sisalduse juures. Ulatuslikumad kineetilised mõõtmised on nad läbi viinud vesi-2-metüül-2-propanooli (t-BuOH) segudes 4-nitrofenüül-2,2-dikloroatsetaadi ja 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadiga (4-MPDCA) [35]. Viimase kineetikat on nad uurinud ka vesi-MeCN segudes [10].

Estri neutraalset hüdrolüüsi on veel uurinud El Seoudi uurimisgrupp, kes on mõõtnud kolme estri, 4-nitrofenüülheptafluorobutüraat, 4-nitrofenüülkloroformiaat ja *bis*-2,4-dinitrofenüülkarbonaat, kineetikat ainult vesi-MeCN segudes [6,9].

Solvendiefektide paremaks mõistmiseks solventsegudes on vaja süsteemset andmebaasi, mis sisaldab vesi-orgaanilistes solventsegudes mõõdetud estri hüdrolüüsireaktsioonide kineetilisi andmeid. Lisaks annab taolise andmebaasi olemasolu võimaluse teostada täiendavaid teoreetilisi analüüse nagu näiteks VLS analüüs. Meie töögrupp on mõõtnud estri pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetikat 4-nitrofenüülkloroatsetaadi mudelsüsteemis vesi-EtOH segudes puhtast veest kuni 95 massi% etanooli sisalduseni 25 °C juures. Lisaks on läbi viidud ulatuslikud 4-MPDCA neutraalse hüdrolüüsi kineetilised mõõtmised vesi-MeCN, vesi-MeOH, vesi-dioksaan, vesi-DMSO solventsegudes. Vesi-MeCN ja vesi-MeOH puhul puhtast veest kuni 60 massi% kaassolvendi sisalduseni ja temperatuurivahemikus 15 – 45 °C, vesi-dioksaan segudes 0 - 60 massi% dioksaani sisalduseni ja temperatuurivahemikus 15 – 50 °C ning vesi-DMSO solventsegudes 0 - 90 massi% DMSO sisalduseni temperatuuril 25 °C.

### **3.3 Solvatatsiooni uurimine molekulaardünaamiliste simulatsioonidega**

Substraatide solvatatsiooni uurimine on solvendiefektide mõistmise mõttes väga oluline ning selle paremaks arusaamiseks on vaja näha substraatide ümber toimuvat ka molekulaarsel tasandil. Kuna instrumentaalanalüüsi vahenditega on molekul ümbritsevat keskkonda väga keeruline kirjeldada, siis on appi võetud kaasaegne arvutuskeemia meetod MD simulatsioonid, mis on kujunenud standardmeetodiks selliste probleemide lahendamisel.

MD simulatsioone on kasutatud laialdaselt mitmetes keemia ja materjaliteaduse valdkondades. Näiteks on bioloogiliste makromolekulide uurimisel kasutatud MD

simulatsioone peptiidide ja valkude solvatatsiooni ja konformatsioonimuutuste uurimiseks kahekomponentsetes vesi-orgaanilistes solventsegudes [22,40-42]. Materjaliteaduses on kasutatud MD simulatsiooni näiteks uute materjalide modelleerimisel ja uurimisel [43,44].

MD simulatsioone on kasutatud laialdaselt ka kahekomponentsete solventsegude struktuuri ja interaktsioonide kirjeldamiseks [45-47]. J. T. Gerig kirjeldas oma töös MD simulatsioonide abil vesi-TFE 40 massi% kaassolvendi sisaldusega segu struktuuri ning hindas selle mikroheterogeensust [48].

Soluutide solvatatsiooni kahekomponentsetes süsteemides on MD simulatsioonide abil hakatud uurima alles viimastel aastatel. Takamuku *et al.* on vaadelnud 1,4-pentadiooli solvatatsiooni vesi-EtOH, -TFE ja -HFIP segudes ning sidunud SANS-i, tuumamagnetresonantsi (TMR) ja infrapunaspetspektroskoopiaga (IP) eksperimentaalselt saadud analüüsi tulemused MD simulatsioonide tulemustega [4]. Lisaks eelnimetatule on kasutatud MD simulatsiooni erinevate sahhariidide solvatatsiooni kirjeldamiseks vesi-MeCN segudes [49]. Nendes töödes on leitud, et MD simulatsioonide rakendamine võimaldab näha soluutide eelissolvatatsiooni molekulaarsel tasandil.

Oma uurimisgrupis oleme samuti kasutanud MD arvutisimulatsioone reagentide solvatatsiooni kirjeldamiseks. Varasemalt oleme vaadelnud mudeliks valitud EtOAc solvatatsiooni kahes erinevas vesi-kaassolvent segus ning sidunud reaktsioonivõime lineaarselt esimese solvaatkihi koostisega [38,39].

## 4. Eksperimentaalne osa

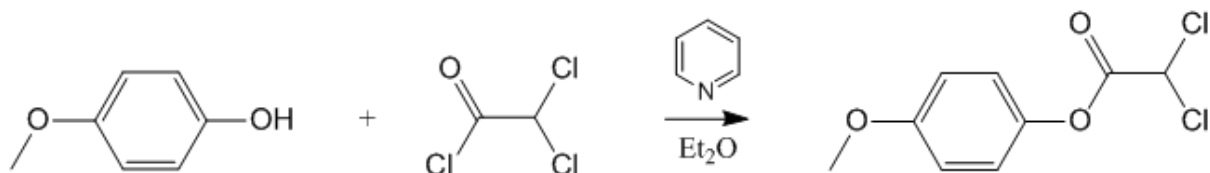
### 4.1 Aparatuur ja töövahendid

- Reaktiivide ja lahuste kaalumised teostati KERN EW420-3NM ja RADWAG WAS 220/C/2 digitaalsetel kaaludel.
- Tuumamagnetresonants spektroskoopia (TMR) analüüsid viidi läbi masinal Bruker Avance II 200.
- Infrapunaspektroskoopilised (IP) analüüsid viidi läbi FT-IR Perkin Elmer PC16 spektromeetril ning kasutati ATR peegeldustehnikat.
- Spektrofotomeetrilised mõõtmised teostati ThermoScientific Evolution 160 UV-Vis spektrofotomeetriga, mille küvetihoidja oli varustatud STARNA SCS 1.22 magnetsegajaga. Spektrofotomeetri juhtprogrammiks oli VISIONlite 4.0.
- Temperatuuri hoiti konstantsena termostaadiga Huber K6s-NR, jahutusmasin oli Microprocessor Control MPC-E ( $\pm 0,01$  °C).
- pH mõõtmised teostati Metrohm 744 pH-meetriga.
- Andmeanalüüs teostati programmiga Microsoft Office Excel 2010.
- Sulamistäpp määrati Gallenkampi digitaalse sulamistäpi määramise seadmega.
- Molekulaardünaamiliste simulatsioonide arvutused viidi läbi Tartu Ülikooli Teadusarvutuste Keskuse Aurumasina klastris või lokaalses simulatsiooniarvutis Lenovo ThinkCentre-Edge-72z.
- MD simulatsioonid viidi läbi GROMACS-i programmi versiooniga 4.6.5.
- Pildid simulatsioonikastidest visualiseeriti Visual Molecular Dynamics (VMD) tarkvara versiooni 1.9.1 abil.

## 4.2 Mudelestri 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi süntees

Mudelestri süntees toimus standartse sünteesieeskirja järgi [50]. Sünteesis kasutatud ained – 4-metoksüfenool (4-MP), dikloroatsetüülkloriid, püridiin ja dietüüleeter – telliti Sigma-Aldrichi kataloogist ja kasutati edasise puhastamiseta.

Magnetseguri pulgaga varustatud 250 ml kolbi kaaluti 12,41 g (0,1 mol) 4-MP, mis lahustati 150 ml-s veevabas dietüületris. Lahusele lisati 7,91 g (0,1 mol) püridiini. Segule lisati tilkhaaval 14,74 g (0,1 mol) 50 ml-s dietüületris lahustatud dikloroatsetüülkloriidi. Reaktsioonil lasti käia püstjahuti all ja argooniatmosfääris toatemperatuuril 60 minutit, mille järel filtreeriti püridiiniumkloriid välja ning pesti kaks korda vähese koguse dietüüleetriga. Dietüüleeter eemaldati rotaatoraurutil. Saadud 4-MPDCA kristalliseeriti ümber dietüüleeter-heksaan segus (1:1). Sulamistäpiks määrati 61 °C. Saagis oli 68%.



**Skeem 2.** 4-MPDCA sünteesi reaktsioonivõrrand [51].

IP: 1760 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1606 cm<sup>-1</sup> (Ar C=C), 1188 cm<sup>-1</sup> (Ar-OC), 775 cm<sup>-1</sup> (C-Cl)

TMR: <sup>1</sup>H TMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 (d, J = 8.22 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 9.58 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

<sup>13</sup>C TMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163, 158, 144, 121,115, 64, 55.

## 4.3 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi hüdrolüüsi kineetika mõõtmised vesi-alkohol solventsegudes

4-MPDCA hüdrolüüsi kineetiliste andmete kogumiseks vajalikud solventsegud valmistati kaalumise teel massiprotsendi järgi 20 mL viaalidesse. 20 g kogumassiga lahused valmistati kaassolvendist ning deioniseeritud veest. Solventsegude valmistamisel kasutatud 99,9% puhtusega TFE telliti Sigma-Aldrichi kataloogist. EtOH osteti Moe Piiritusetehasest ja

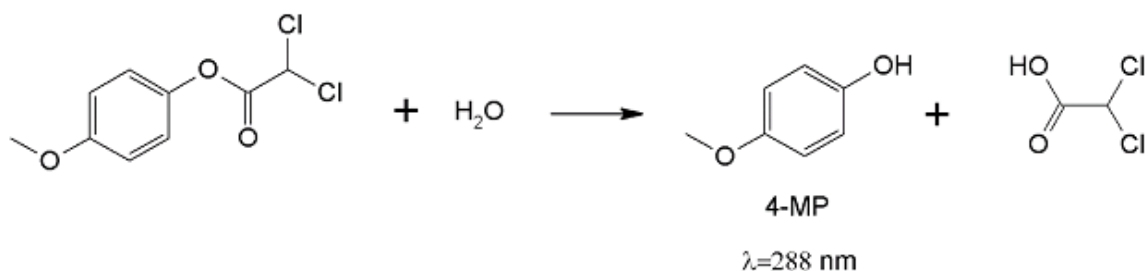
oli 95,6 massi%. Vesi-EtOH solventsegude valmistamisel võeti arvesse EtOH-s olev veelisand.

Tagamaks pH-st sõltumatu hüdroolüüsi tingimused, lisati igale lahusele pipetiga 0,06 – 0,09 g 1% HCl vesilahust. Lisatud happe kogust varieeriti korduskatsetel, et kontrollida hüdroolüüsi pH-st sõltumatus alas püsimist. Sellises lisatud happes koguse vahemikus kiiruskonstantide väärtustes olulisi muutusi ei esinenud, millest järeldati, et püsiti pH-st sõltumatus alas.

4-MPDCA lahustumine puhtas vees on madal, mistõttu kasutati estri küveti viimisel emalahuseid, mis valmistati estrist ja kaassolvendist. Vajalik kogus estrit kaaluti 20 mL viaali ja lisati automaatpipetiga 5 mL kaassolventi. Kuni 30 massi% kaassolvendiga lahustes kineetika mõõtmisel valmistati emalahused nii, et estri algkontsentratsioon küvetis oleks  $1,1 \cdot 10^{-4}$  M. Üle 30 massi% segude puhul kasutati küvetis estri algkontsentratsiooni  $2,5 \cdot 10^{-4}$  M. Emalahuse kiire vananemise tõttu valmistati igal mõõtmise päeval uus emalahus. 4-MPDCA-d hoiti 10 torrises vaakumis ja eksikaatoris P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> kohal.

Kineetika mõõtmised viidi läbi UV-Vis spektrofotomeetriga. Spektromeetri küvetihoidja oli varustatud termostaadi ja magnetsegajaga. Magnetseguri süvendiga ja magnetseguri pulgaga varustatud kvartsküveti (1,000 cm) pipeteeriti automaatpipetiga 3 mL solventsegu ning termostateeriti temperatuurile  $25,0 \pm 0,01$  °C. Seejärel võeti õhkpadja tehnikaga mikrosüstla abil 3 µl emalahust, süstiti küveti ning käivitati spektromeeter.

Skeemil 3 on toodud 4-MPDCA hüdroolüüsi reaktsioonivõrrand. Hüdroolüüsireaktsiooni tulemusel tekkiva 4-MP neelduvuse muut ( $\lambda_{\max} = 288$  nm) registreeriti fikseeritud intervalliga spektrofotomeetri juhtprogrammiga. Neelduvuste registreerimise ajavahemik valiti vastavalt reaktsioonikiirusele. Madalamate kaassolvendi hulkade juures (EtOH ja TFE 1 massi%), kus mõõtmiste pikkuseks oli 15 minutit, registreeriti küvetis oleva lahuse neelduvus 2 sekundilise ajavahega. Suurema kaassolvendi kontsentratsiooniga lahustes (EtOH 95,6 massi%, TFE 87,5 massi%) kineetika mõõtmistel, mille katsete pikkused olid üle 72 h, registreeriti neelduvus iga 600 sekundi tagant.



**Skeem 3.** 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi reaktsioonivõrrand [52].

Katsetelt saadud mõõtmistulemusi analüüsiti Rudakovi diferentsiaalmeetodi abil, mis on klassikaline kineetikaandmete analüüsis [53]. Arvutiprogrammis Microsoft Excel 2010 seati vastavuse  $\ln(A_t + \Delta t - A_t)$  ja  $\bar{t}$ , kus  $A_t$  on neelduvus ajahetkel  $t$ ,  $A_{t+\Delta t}$  on neelduvus ajahetkel  $t + \Delta t$  ja  $\bar{t}$  on antud ajahetkede aritmeetiline keskmine. Saadud sirgete tõusudest leiti regressioonanalüüsiga pseudo-esimest järku kiiruskonstandid (**Lisa 1.**).

#### 4.4 Molekulaardünaamiliste simulatsioonide ülesehitus

Simulatsioonid viidi läbi GROMACS-i programmi 4.6.5. versiooniga. EtOAc ja EtOH parameetrid olid saadaval GROMACS-i paketest. Kasutati ka kahte erinevat vee mudelit, kolme-punktiline SPC/E ja viie-punktiline TIP5P, mis olid samuti saadaval GROMACS-i paketest. Töös kasutatud TFE parameetrid võeti kirjandusest [4].

Simulatsioonide läbiviimisel kasutati perioodilisi äärtetingimusi (PBC), mille rakendamisel ei ole simulatsioonikastil suletud ääri. PBC korral jätkab osake simulatsioonikasti äärega kokkupuutudes liikumist samal kiirusel ilmudes kasti vastaspoolelt uuesti välja. Molekulide geomeetria – sidemepikkused, sidemenurgad, väändenurgad, aatomilaengud ja van der Waalsi parameetrid – arvutamiseks kasutati OPLS (*optimised potentials for liquid simulations*) jõuvälja. Aatomitevahelised sidemed hoiti konstantsena LINCS-i algoritmiga [54]. Newtoni liikumisvõrrandid integreeriti *leap-frog* algoritmiga ja ajasammuga 1 fs [55]. Lennard-Jonesi interaktsioone võeti arvesse 10 Å raadiusega sfääri ulatuses. Kulonilisi kaugmõjusi korrigeeriti *particle mesh Ewald* (PME) meetodiga ning samuti 10 Å raadiusega sfääri ulatuses [56]. Temperatuuri kontrolliti modifitseeritud Berendseni termostaadi algoritmiga ja rõhku Parrinello-Rahmani meetodiga [57,58].

Simulatsioonide läbiviimisel lähtuti meetodist, kus süsteemi temperatuur viidi sammhaaval 200 K pealt 450 K peale ning seejärel jahutati väiksemate sammudega maha kuni temperatuur oli 300 K. Enne simulatsiooni lasti süsteemidel tasakaalustumiseks igal temperatuuril relakseeruda. Konstantsel ruumalal ja temperatuuril (NVT) ning konstantsel 1

atm rõhul ja temperatuuril (NPT) lasti süsteemidel mõlemal juhul relakseeruda 0,5 ns kasutades ajasammu 1 fs. Pärast relakseerumist toimus MD simulatsioon, mille pikkuseks kujunes 2 ns ning mis teostati samuti ajasammuga 1 fs. Simulatsioonikastide visualiseerimiseks kasutati VMD tarkvara 1.9.1 versiooni.

Simulatsioonide trajektoorfailidest arvutati intermolekulaarsed aatom-aatom radiaalsed jaotusfunktsioonid (RDF). RDF-ide arvutamine toimus GROMACS-i paketi olemasoleva funktsiooni kaudu mis kasutab RDF-ide leidmiseks järgnevat võrrandit:

$$g(r) = 4\pi r^2 \rho(r) dr$$

Võrrand kirjeldab  $b$  tüüpi aatomi leidmise tõenäosust kaugusel  $r$   $a$  tüüpi aatomist. Arvutamisel jaotatakse aatomi  $a$  ümber olevad  $b$  aatomid kauguse järgi histogrammidena ning tulemus keskmistatakse. Käesolevas töös arvutati RDF-ide EtOAc ja alkoholid molekuli ning EtOAc ja vee molekulide vahelistele interaktsioonidele. Lisaks arvutati RDF-ide võttes  $a$  aatomiks EtOAc karbonüülse süsiniku (C=O) ning  $b$  aatomiks süsteemis oleva kaassolvendi ja vee aatomid. Lisaks RDF-idele leiti ka ruumilised jaotusfunktsioonid (SDF), mida oli programmi VMD abil võimalik vaadelda.

RDF-ide jooksva integraaliga leiti vee ja kaassolvendi koordinatsiooniarvud (CN) EtOAc ümbruses. CN arvutus toimub GROMACS-i programmis järgmise võrrandi kaudu:

$$CN = \int_0^R 4\pi r^2 \rho_b g_{ab}(r) dr$$

Selles võrrandis on  $\rho_b$   $b$  aatomite tihedus ning  $R$  vastab mingile kaugusele (esimesele miinimumile)  $g_{ab(r)}$  funktsioonis.

Arvutused viidi läbi kuubilises 6,5 nm küljepikkusega simulatsioonikastis, mis sisaldas 2500 molekuli. Käesolevas töös otsustati simulatsioonides kasutada 10 EtOAc molekuli ja SPC/E vee mudelit, et oleks võimalus simulatsioonide võrdlemiseks meie uurimisgrupis varasemalt läbi viidud simulatsioonidega. Vesi-EtOH süsteemides läbi viidud simulatsioonid on toodud Tabelis 1.

**Tabel 1.** Seitsme erineva etüülatsetaat-etanool-vesi süsteemide koostised, millega teostati MD simulatsioonid kasutades SPC/E vee mudelit.

Süsteemi nimi	Etüülatsetaadi molekulide arv	Etanooli molekulide arv	Vee molekulide arv
10etac_0etoh_2490water	10	0	2490
10etac_250etoh_2240water	10	250	2240
10etac_500etoh_1990water	10	500	1990
10etac_750etoh_1740water	10	750	1740
10etac_1000etoh_1490water	10	1000	1490
10etac_1250etoh_1240water	10	1250	1240
10etac_1500etoh_990water	10	1500	990

Vesi-TFE segude simuleerimisel SPC/E vee mudelit kasutades esinevate probleemide tõttu otsustati kasutada TIP5P vee mudelit. Lisaks otsutati solvaatkihi paremaks jälgimiseks ning mudeli korrektsuse mõttes kasutada süsteemides eelneva 10 EtOAc molekuli asemel 1 EtOAc molekuli. Tabelis 2 on toodud kõik simulatsioonid vesi-TFE segudega kasutades TIP5P vee mudelit. Lisaks tabelis toodule viidi läbi ka üks lisasimulatsioon vesi-EtOH segus, mis sisaldas 1 EtOAc, 250 EtOH ja 2249 vee molekuli. Viimases kasutati TIP5P vee mudelit.

**Tabel 2.** Kuue erineva etüülatsetaat-TFE-vesi süsteemide koostised, millega teostati MD simulatsioonid kasutades TIP5P vee mudelit.

Süsteemi nimi	Etüülatsetaadi molekulide arv	2,2,2-trifluoroetanooli molekulide arv	Vee molekulide arv
1etac_0TFE_2499water	1	0	2499
1etac_250TFE_2249water	1	250	2249
1etac_500TFE_1999water	1	500	1999
1etac_750TFE_1749water	1	750	1749
10etac_250TFE_2240water	10	250	2240
10etac_500TFE_1990water	10	500	1990

## 5. Tulemused ja arutelu

### 5.1 Mudelreaktsiooni kineetika mõõtmised

#### 5.1.1 Mudeli valik reaktsioonikineetika mõõtmisel

Saamaks paremat arusaama solvendi mõjust reaktsioonivõimele vesi-orgaanilistes segudes, on meie töögrupi uurimisprojekti raames mõõdetud 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetikat juba paar aastat. Kuna seda tüüpi hüdrolüüsi reaktsioonide kohta on kirjanduses andmeid väga vähe, siis laiemal projekti ühe osana soovitakse saada piisav hüdrolüüsi kineetika andmemass vesi ja eritüüpi kaassolventide segudes, et selle referents süsteemiga viia läbi edasisi teoreetilisi analüüse. Töögrupi varasemates töodes on teostatud mudelestri 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetika spektrofotomeetriselised mõõtmised kasutades kaassolventidena MeOH-i, -dioksaani, MeCN-i ja DMSO-d. Konkreetse mudelestri valikul on mänginud põhirolli lihtne kineetika mõõtmise meetodika (UV-Vis spektrofotomeetria kasutamine), sobilik reaktsioonikiirus kui ka asjaolu, et antud mudelreaktsioon on osutunud parimaks ultrahelimeetodiga kineetiliste efektide uurimisel nendes solventsegudes, mida teostatakse paralleelselt suurema uurimisprojekti raames [38,39]. Käesoleva bakalaureusetöö üheks eesmärgiks on täiendada antud kaassolventide rida ja teostada 4-MPDCA hüdrolüüsi kineetika mõõtmised vesi-EtOH ja vesi-TFE segudes laias kaassolvendi koostise vahemikus.

Kuna 4-MPDCA polnud otstarbekas osta, siis sünteesiti see töögrupis ise ja samuti antud töö tegija poolt vastavalt eeskirjale peatükis 4.2.

Mudelestri hüdrolüüsi jälgitakse UV-Vis spektrofotomeetriselt tekkiva 4-MP maksimaalsel neelduvusel ( $\lambda_{\max}=288$  nm), temperatuuril 25 °C. Läbi viidi standardsed spektrofotomeetriselised eelkatsed kontrollimaks Bouguer-Lambert-Beer'i seaduse kehtivust ja võimalike solvatokroomsete nihete esinemist uuritavates vesisegudes. Eelkatsed viidi läbi 10 ja 80 massi% vesi-EtOH ja vesi-TFE lahustes vastava HCl lisandiga, kus mõõdeti 4-MP spektreid. Leiti et nii EtOH kui ka TFE segudes jäävad kontsentratsioon ja neelduvus proportsionaalseks. Pseudo-esimest järku kiiruskonstante saab leida otse mõõdetavatest absorptsioonidest ja seega kalibreerimine ja täpsete kontsentratsioonide määramine pole vajalik kõigi kaassolventide segude jaoks. Solvatokroomsed nihked olid mõlema kaassolvendi segus väikesed, 3 nm, ja ei sega kineetika mõõtmist, mis teostati edaspidi kõigil juhtudel lainepikkusel  $\lambda_{\max} = 288$  nm.

### 5.1.2 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetika mõõtmised vesi-etanool ja vesi-2,2,2-trifluoroetanool solventsegudes

4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetika mõõtmised viidi läbi temperatuuril 25 °C vesi-EtOH segudes 1; 5; 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90; 95,6 massi% EtOH juures ( $X_{\text{EtOH}} = 0,004 - 0,980$ ). Leiti, et hüdrolüüsireaktsioon allub pseudo-esimest järku kineetikale kõigis mõõdetud segudes. Eksperimentaalselt leitud mudelestri hüdrolüüsi pseudo-esimest järku kiiruskonstandid vesi-EtOH segudes on toodud Tabelis 3.

Vesi-TFE segudes teostati 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetika mõõtmised 25 °C juures järgmistel TFE kontsentratsioonidel: 1; 10; 20; 30; 40; 50; 71; 87,5 massi% TFE-d ( $X_{\text{TFE}} = 0,002 - 0,557$ ) ja vastavad pseudo-esimest järku kiiruskonstandid on esitatud Tabelis 4. Reaktsiooni väga madala kiiruse tõttu polnud suuremal TFE sisaldusel kui 87,5 massi% kineetika mõõtmine enam otstarbekas.

Kui mudelestri reaktsiooni poolestusajad ulatusid vesi-EtOH segudes 4 minutist kuni 46 tunnini siis TFE segudes olid need 4 minutist kuni isegi 137 tunnini. Kiiruskonstantide leidmisel kasutatud Rudakovi diferentsiaalmeetod [53] võimaldab saada häid tulemusi jälgides reaktsiooni vähem kui 1 poolestusaeg, mistõttu reaktsiooni üle ühe poolestusaja üldiselt ei mõõdetud. Vesi-TFE kõige suurema kaassolvendi hulga juures oli eksperimendi kestvus 148 tundi. Katsete pika kestvuse ning spektromeetri eluea huvides ei peetud mõistlikuks kõrgetel kaassolvendi kontsentratsioonidel viia läbi täiendavaid korduskatseid.

**Tabel 3.** 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi pseudo-esimest järku kiiruskonstandid vesi-EtOH solventsegus temperatuuril 25 °C.

<b>Etanool, massi%</b>	<b>Etanool, moolimurd X</b>	<b>Pseudo-esimest järku kiiruskonstant, <math>k_1 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}</math> <sup>a</sup></b>	<b>Korduskatsete arv</b>
1	0.004	276,33 ± 9,33	4
5	0,020	204,83 ± 9,88	3
10	0,042	141,33 ± 6,33	4
20	0,089	67,97 ± 2,47	3
30	0,143	23,77 ± 0,43	3
40	0,206	10,50 ± 0,40	3
50	0,279	5,00 ± 0,11	3
60	0,368	3,09 ± 0,06	3
70	0,474	1,86 ± 0,27	2
80	0,606	1,03 ± 0,08	2
90	0,766	0,64	1
95,6	0,980	0,42	1

<sup>a</sup> kiiruskonstant koos keskmisest absoluuthälbest saadud määramatusega

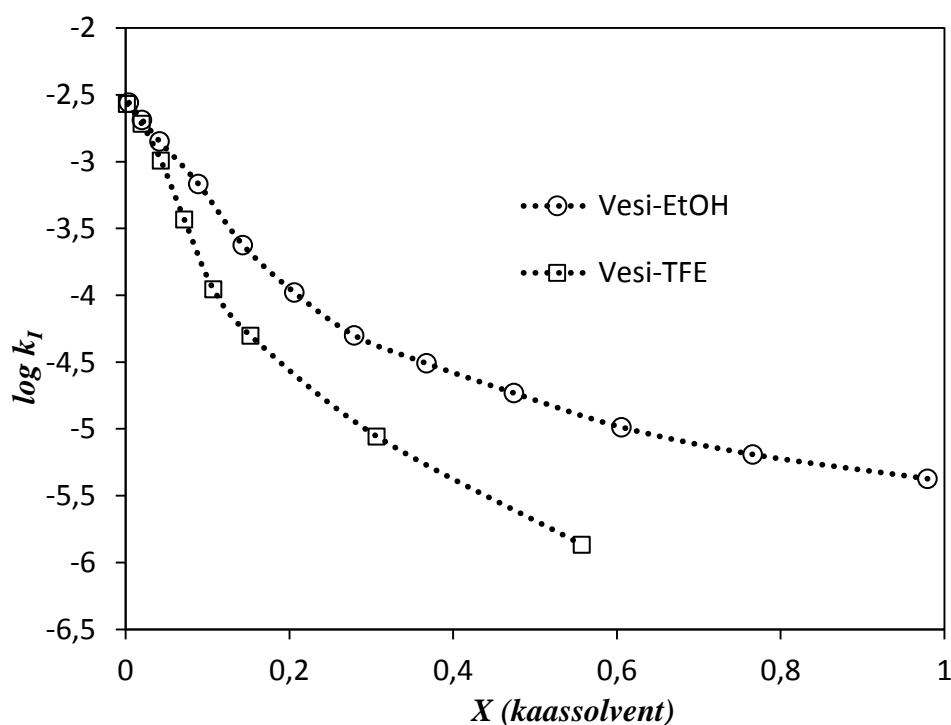
**Tabel 4.** 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi pseudo-esimest järku kiiruskonstandid vesi-TFE solventsegudes temperatuuril 25 °C.

<b>TFE, massi%</b>	<b>TFE, moolimurd X</b>	<b>Pseudo-esimest järku kiiruskonstant, <math>k_1 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}</math> <sup>a</sup></b>	<b>Korduskatsete arv</b>
1	0,002	269,33 ± 11,33	3
10	0,020	192,25 ± 14,75	3
20	0,043	101,67 ± 1,67	3
30	0,072	36,83 ± 0,53	3
40	0,107	11,10 ± 0,40	3
50	0,153	4,98 ± 0,14	2
71	0,307	0,88	1
87,5	0,557	0,14	1

<sup>a</sup> kiiruskonstant koos keskmisest absoluuthälbest saadud määramatusega

Kineetiliste andmete analüüsist on näha Tabelis 3 ja 4, et 4-MPDCA hüdrolüüsi kiirus langeb drastiliselt juba väga väikeste kaasolvendi lisandite korral. Reaktsioonivõime muutuse paremaks illustreerimiseks on koostatud Joonis 1, kus pseudo-esimest järku kiiruskonstantide logaritmid on pandud vastamisi kaasolvendi moolimurruga  $X$ . Nagu võib näha Jooniselt 1 on EtOH solvendiefektid väga suured ja juba EtOH-i moolimurrul  $X_{\text{EtOH}} = 0,042$  on kiiruse langus kahekordne. EtOH lisamisel langeb hüdrolüüsi kiirus pidevalt ja on ligi kolm suurusjärku väiksem 95,6 massi% EtOH juures ( $X_{\text{EtOH}} = 0,98$ ) võrreldes 1 massi% EtOH-s mõõdetuga.

Joonisel 1 olevad solvendiefektid vesi-TFE segudes on veelgi suuremad võrreldes vesi-EtOH segudega. Suuremate TFE sisalduse juures  $X_{\text{TFE}} = 0.56$  on aga kiiruskonstandi logaritmi võrreldes EtOH segudega samal moolimurrul ligi suurusjärgu väiksem. Sarnaseid suuri solvendiefekte pH-st sõltumatul 4-MPDCA hüdrolüüsil oleme oma töögrupi töös leidnud samuti vesi-MeCN ja vesi-dioksaan solventsegudes, kuid vesi-TFE segude korral on need suurimad.



**Joonis 1.** 4-MPDCA neutraalse hüdrolüüsi pseudo-esimest järku kiiruskonstantide logaritmid sõltuvus kaasolvendi kontsentratsioonist vesi-etanol ja vesi-TFE solventsegudes temperatuuril 25 °C.

## 5.2 Molekulaardünaamilised simulatsioonid

### 5.2.1 Mudelite valik molekulaardünaamilistes simulatsioonides

Solvendiefektide, mis leiti eksperimentaalselt ja esitati eelmises peatükis, paremaks arusaamiseks rakendasime MD simulatsiooni, mis võib anda väga väärtusliku informatsiooni erinevates solventsegudes lahustatud substraatide solvatatsiooni kohta molekulaarsel tasemel.

Meie töögrupis on varasemalt edukalt uuritud MD simulatsioonidega mudelestri EtOAc (1 molekul 500-st molekulist koosnevas süsteemis) solvatatsiooni EtOAc-vesi-EtOH ja EtOAc-vesi-MeCN süsteemides [38,39], mis võimaldasid meil seletada nii solvendiefekte kui ka kineetilisi ultraheliefekte estri hüdrolüüsile molekulaarsel tasemel. Järeldused, mis saadi EtOAc korral, leiti olevat vähemalt kvalitatiivselt kasutatavad ka teiste estrite puhul [39].

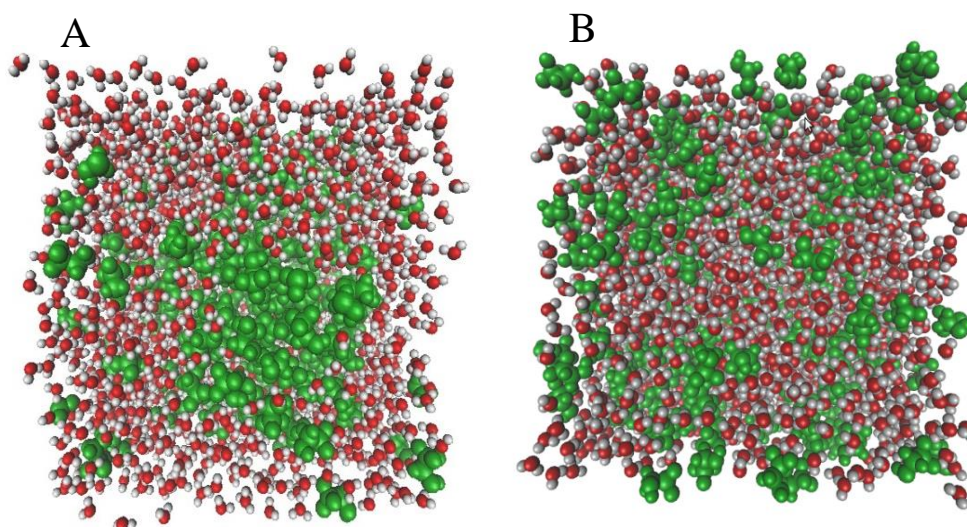
Käesolevas töös valiti MD simulatsioonides mudelestriks keerulise struktuuriga 4-MPDCA asemel samuti EtOAc. Lisaks arvutiressursi kokkuhoidmisele on EtOAc valik mudelis põhjendatud samuti tema lihtsa keemilise struktuuriga, mis lihtsustab simulatsiooni tulemuste interpreteerimist. Kirjanduses on vihjatud, et tänu aromaatsale tuumale 4-MPDCA-s on MD simulatsioonide andmete interpreteerimine olnud raskendatud [59]. Kui lähtuda asjaolust, et reaktsioonivõimet määrab tõenäoliselt estri karbonüülrühma (reaktsioonitsenter) solvatatsioon, siis sellise lihtsa mudelestri solvatatsiooni vaatlemine võib olla vähemalt kvalitatiivselt ammendav. Lisaks sellele oli võimalik kasutada EtOAc jaoks CROMACS-i programmi andmebaasis olemasolevaid ja testitud standardseid parameetreid.

Meie uurimisgrupi ühe teise käimasoleva projekti raames on kasutatud 2500-st molekulist koosnevat süsteemi 10 EtOAc molekuliga, et vaadelda estrite omavahelisi interaktsioone EtOAc-vesi-MeCN süsteemides. Et käesoleva bakalaureusetöö simulatsiooniandmed EtOAc-vesi-EtOH ja EtOAc-vesi-TFE süsteemidega oleks võrdluses kasutatavad ka mainitud projektis, toimiti käesolevas töös samamoodi – simulatsiooniks kasutati 2500 molekulist koosnevaid süsteeme. Simulatsioonis kasutatud EtOH parameetrid võeti GROMACS-i paketest ja TFE parameetrid kirjandusest [4].

MD simulatsioonides süsteemi ülesehituse mõttes on oluline ka see, mis tüüpi vee mudelit kasutatakse. Eelkõige soovitakse vee mudeli valikuga püüda võimalikult hästi jäljendada tema reaalset käitumist mingis kindlas süsteemis. Praeguseks on välja töötatud suur hulk erinevaid vee mudeleid, mille käitumine sõltub suuresti sellest, missuguses süsteemis

seada kasutatakse. EtOAc-Vesi-EtOH süsteemide MD simulatsioonides kasutati käesolevas töös väga levinud jäika kolme-punktilist SPC/E mudelit. Uurimisgrupi varasemates töodes on kasutatud sama vee mudelit EtOAc-vesi-MeCN ja EtOAc-vesi-EtOH süsteemide simulatsioonides 500 molekulist koosnevas süsteemis [38, 39].

EtOAc-Vesi-TFE süsteemide simulatsioonides püüti kasutada eelnevalt nimetatud SPC/E vee mudelit, mis aga tekitas probleeme (**Lisa 2**). Andmete analüüsist võis eeldada, et simulatsioonikastis esinevad makroheterogeensed alad - faasieraldus. Programmiga VMD simulatsioonikasti visualiseerides veenduti suure heterogeense ala esinemises (**Joonis 2A**).



**Joonis 2.** MD simulatsiooni pildid süsteemidele milles on 1 EtOAc, 250 EtOH ja 2249 vee molekuli, (A) SPC/E vee mudel ja (B) TIP5P vee mudel. Pildil A ja B on TFE tähistatud rohelise molekulina ning vesi ühendina punasest ja valgest osakesest.

Käesolevas töös aitas EtOAc-vesi-TFE süsteemide simulatsioonide läbiviimiseks vajaliku vee mudelit valida J.T. Gerigi poolt 2014 jaanuaris ilmunud artikkel [48]. Nimetatud töös näidati, et SPC/E ja teiste kolmepunktiliste vee mudelite kasutamisel tekib faasieraldus ning kõige paremini kajastab eksperimentaalsete ja arvutuslike tulemuste korreleerumist vesi-TFE süsteemide puhul viie-punktiline TIP5P vee mudel, mida kasutati edaspidi ka käesolevas bakalaureuse töös. Selle mudeli eripära seisneb selles, et vee hapnikule asetatakse kaks laenguga pseudoosakest, mis imiteerivad seal olevaid vabu elektronpaare. Simulatsioonid TIP5P veega näitasid, et selle vee mudeli puhul puudub meie valitud süsteemis makroheterogeensus (**Joonis 2B**).

Eelkatsetel EtOAc-vesi-TFE süsteemidega selgus aga, et solvatatsiooni uurimiseks ei ole nii palju substraadi molekule mõistlik kasutada. Tabelis 2 on toodud loetelu EtOAc-vesi-

TFE MD simulatsioonidest, mis teostati 10 EtOAc molekuliga 2500 molekuli sisaldavas süsteemis. Nende simulatsioonide andmete analüüsides leiti, et TFE võib solvateerida EtOAc-i molekule nii tugevalt, et väikeste kaassolvendi koguste juures ei jää kogu lahusesse piisavalt kaassolvendi molekule - tekib kaassolvendi defitsiit, mis moonutab kogu pilti. Ressursi kokkuhoiu mõttes ei peetud vajalikuks kogu süsteemi molekulide arvu tõsta ja edasised EtOAc-vesi-TFE süsteemide simulatsioonid viidi läbi 1 EtAc molekuliga, mis on selle töö eesmärki silmas pidades piisav substraadi solvatatsiooni vaatlemiseks.

Kontrollimaks kas erinevate vee mudelite kasutamine ning EtOAc-vesi(SPC/E)-EtOH ja EtOAc-vesi(TIP5P)-TFE süsteemide võrdlemine on põhjendatud, viidi läbi täiendav simulatsioon. Selleks teostati MD simulatsioon samuti 1 EtOAc molekuli ja 250 EtOH molekuli sisaldava, 2500 molekulist koosnevas vesi-EtOH süsteemis TIP5P veega. Sellega kontrolliti ühtlasi, kas on võimalik võrrelda 1 ja 10 EtOAc sisaldavaid süsteeme ning SPC/E ja TIP5P vee mudelite simulatsioonide tulemusi. Lisades esitatud graafiline koordinatsiooniarvude analüüs näitas, et EtOH puhul ei ole väga suurt erinevust 1 või 10 EtAc molekuli kasutamisel ning samuti SPC/E või TIP5P vee mudeli kasutamisel (**Lisa 3**). Nende simulatsioonide tulemustest lähtuvalt peaks olema võimalik EtOAc-vesi-TFE ja EtOAc-vesi-EtOH süsteemide omavaheline võrdlemine.

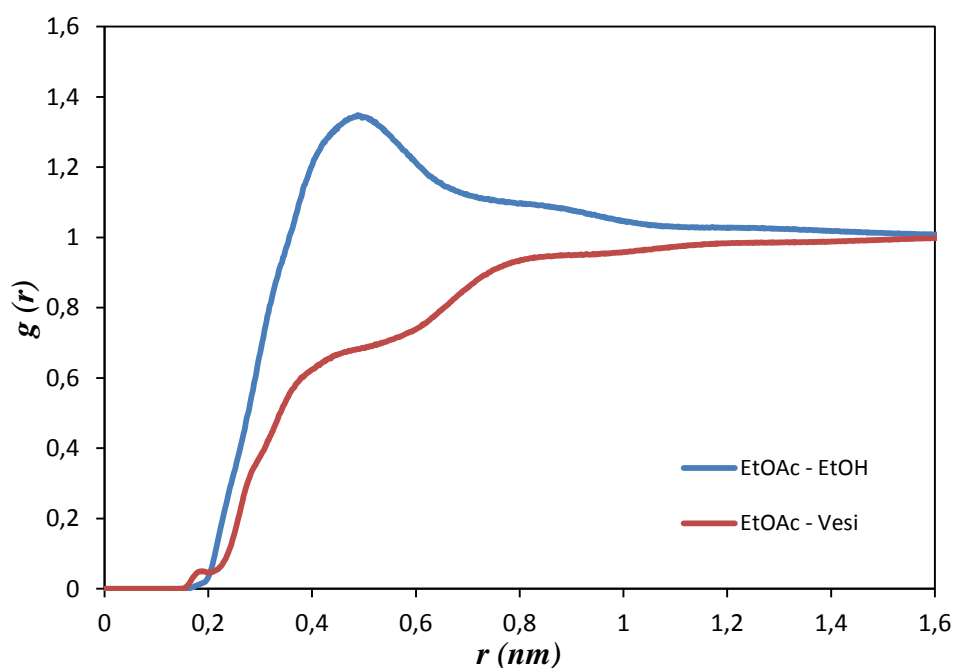
### **5.2.2 Molekulaardünaamilised simulatsioonid etüülatsetaat-vesi-etanool ja etüülatsetaat-vesi-2,2,2-trifluoroetanool süsteemidega**

Käesoleva töö raames viidi läbi EtOAc-vesi-EtOH segude simulatsioonid süsteemidega, mis sisaldasid 2500 molekuli. Kõikides EtOAc-vesi-EtOH süsteemides oli 10 EtOAc molekuli. Simulatsioonid viidi läbi järgnevate kaassolvendi hulkadega: 0; 250; 500; 750; 1000; 1250; 1500 (vt. Tabel 1, pt 4.4)

EtOAc-Vesi-TFE solventsegude simulatsioonid viidi samuti läbi 2500 molekuli sisaldavate süsteemidega. EtOAc-Vesi-TFE solventsegude simuleerimisel sisaldas süsteem 1 EtOAc molekuli. TFE hulgad, millega simulatsioonid läbi viidi olid järgnevad: 0; 250; 500; 750 (vt. Tabel 2, pt 4.4)

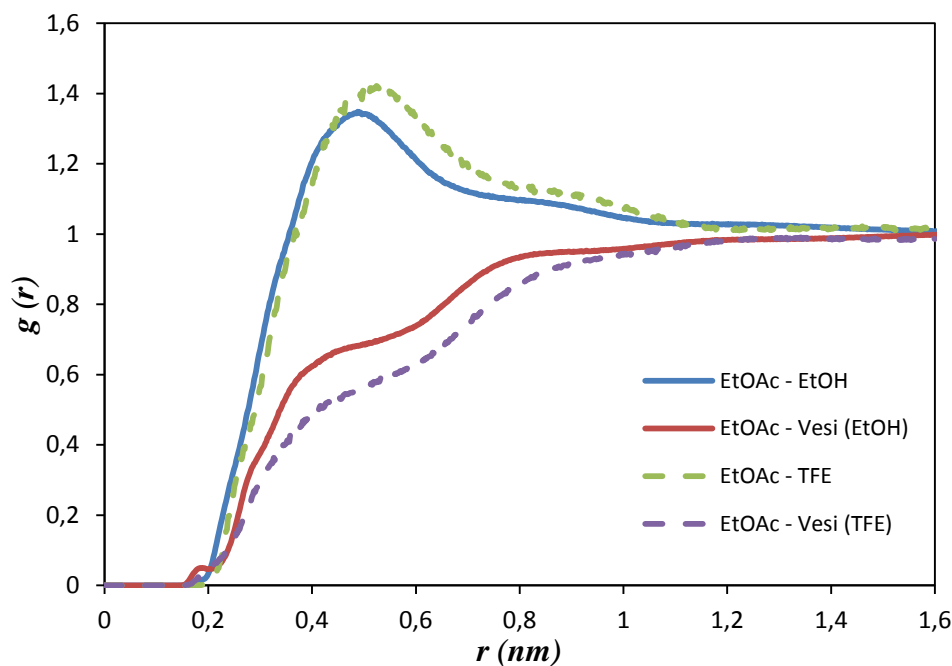
MD simulatsioonidest saadud andmetega arvutati kõikidele süsteemidele radiaalsed jaotusfunktsioonid (RDF). Esiteks arvutati RDF-id molekul-molekul interaktsioonidele, võttes keskseks osakeseks EtOAc molekuli ning vaadeldes tema ümber olevate vee ja kaassolvendi

molekulide leidumise tõenäosust. RDF-ide uurimisel on näha, et kõikides süsteemides, nii EtOAc-vesi-EtOH kui ka EtOAc-vesi-TFE, esineb kaassolvendi molekulide poolt EtOAc molekuli eelissolvatatsioon. Joonisel 3 on näitena toodud 500 EtOH molekuli sisaldava süsteemi molekulidevahelised RDF-id EtOAc ja EtOH ning EtOAc ja vee molekulide vahel. Jooniselt on näha, et EtOAc lähimbruses on statistiliselt EtOH molekulide suhteline esinemise tõenäosus, mis on tähistatud sinise joonega, märgatavalt suurem kui vee molekulide suhteline leidumise tõenäosus, mis on tähistatud punase joonega. See viitab sellele, et substraat EtOAc on eelissolvateeritud EtOH poolt.



**Joonis 3.** Radiaalsed molekul-molekul jaotusfunktsioonid etüülatsetaadi molekuli ja etanooli molekulide (sinine joon) ning etüülatsetaadi molekuli ja vee molekulide vahel (punane joon) simulatsiooni süsteemile 10etac\_500etoh\_1990water Tabelis 1.

Joonisel 4 on võrdluseks toodud EtOAc-vesi-TFE 500 kaassolvendi molekuliga süsteemile arvatud molekulidevahelised RDF-id. Katkendliku rohelise joonega on tähistatud EtOAc-TFE jaotusfunktsioon, mis on märgatavalt intensiivsem ja laiem kui vastav EtOAc-EtOH jaotusfunktsioon. See näitab, et vesi-TFE segudes on EtOAc lähimbruses kaassolvendi molekuli suhteline esinemise tõenäosus suurem kui vastavas vesi-EtOH segudes. EtOAc-Vesi jaotusfunktsioonidega on pilt aga vastupidine – vesi-TFE segudes on EtOAc lähimbruses vee molekuli esinemise tõenäosus väiksem kui vesi-EtOH segudes. Sellest võib järeldada, et TFE eelissolvateerib estrit palju tugevamalt kui EtOH.

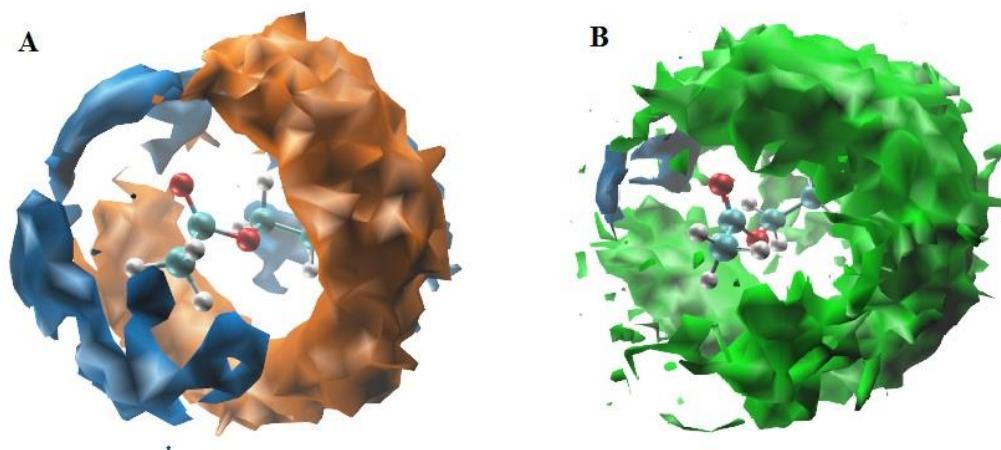


**Joonis 4.** Radiaalsed molekul-molekul jaotusfunktsioonid integratsioonidele etüülatsetaadi molekuli ja etanooli molekulide (sinine joon), etüülatsetaadi molekuli ja vee molekulide vahel (punane joon) simulatsiooni süsteemile 10etac\_500etoh\_1990water Tabelis 1 ning etüülatsetaadi molekuli ja TFE molekulide (roheline punktiirjoon), etüülatsetaadi molekuli ja vee (TFE) molekulide vahel (violetne punktiirjoon) simulatsiooni süsteemile 1etac\_500TFE\_1999water Tabelis 2.

Eelnevate RDF interaktsioonidele analüüsimisel on näha, et solvatatsioon toimub kihtidena. RDF interaktsioonidest EtOAc molekuli ja alkoholi molekulide vahel leiti, et esimese solvaatkatte paksus on EtOAc-vesi-EtOH ja EtOAc-vesi-TFE süsteemide korral erinev vastavalt esimesele miinumile  $g(r)$  funktsioonidel. EtOAc-vesi-EtOH süsteemides määrati esimese solvaatkatte paksuseks 0,64 nm ja EtOAc-vesi-TFE süsteemides 0,74 nm.

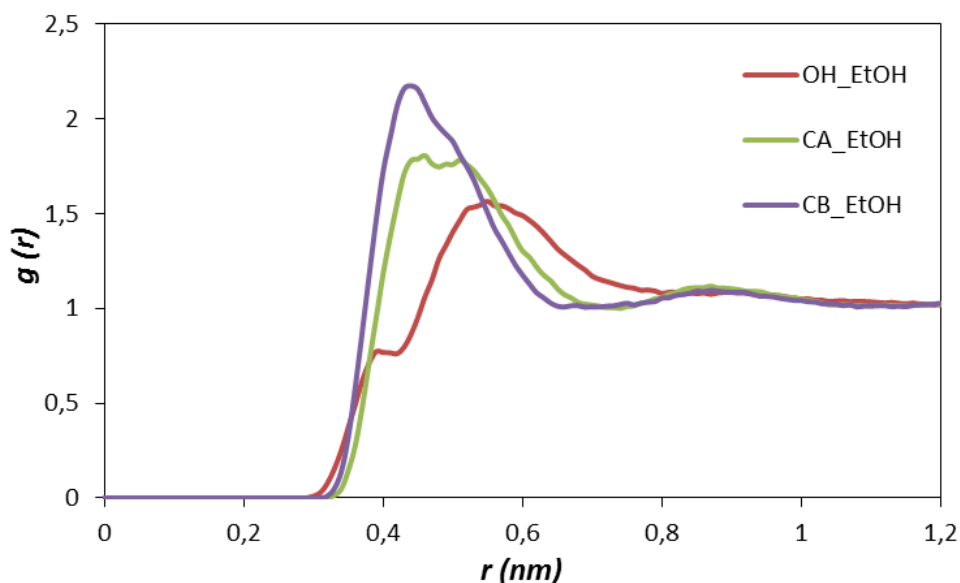
Simulatsiooniandmete analüüsimisel koostati EtOAc ümbruse kohta ruumilised jaotusfunktsioonid (SDF), mille abil saame vaadata EtOAc solvatatsiooni ka ruumiliselt. Joonis 5A kirjeldab EtOAc molekuli interaktsioone vee ja EtOH molekulidega vesi-EtOH 250 kaassolvendi molekuliga süsteemis. Pildil on oranžiga tähistatud EtOH molekulide ruum ning sinisega vee molekulide ruum. Joonisel 5B on toodud EtOAc molekuli interaktsioonid vee ja TFE molekulidega vesi-TFE 250 kaassolvendiga süsteemis. Sinisega on tähistatud vee molekulide ruum ning rohelisega TFE molekulide ruum. Joonisel 5 on võimalik näha ka ruumiliselt, et TFE solvateerib EtOAc tugevamalt kui EtOH ning et vee esinemise tõenäosus

EtOAc lähiumbruses on suurem EtOH sisaldavates süsteemides kui TFE sisaldavates süsteemides.



**Joonis 5.** Ruumilised jaotusfunktsioonid vee molekulidele (sinised pilved), etanooli molekulidele (oranžid pilved) ja 2,2,2-trifluoroetanooli molekulidele (rohelistes pilved) ümber etüülatsetaadi molekuli vesi-EtOH (**A**) ja vesi-TFE (**B**) segudes (250 alkoholi molekuliga süsteemid).

Koostades süsteemidele aatomitevahelised RDF-id, saame lisaks aatomite jaotuse kohta infot ka molekulide orientatsioonist. Aatomitevaheliste RDF-ide arvutamisel kasutati referentsina EtOAc-s olevat karbonüülset süsinikku ning vaadeldi teiste süsteemis olevate solvendi aatomite leidumise tõenäosust. Joonisel 6 toodud RDF-id on arvutatud EtOH aatomite ja EtOAc karbonüülse süsiniku vahel. Jooniselt 6 on näha, et EtOH  $\beta$ -süsiniku (CB) RDF on intensiivsem ja lähemal EtOAc karbonüülsele süsinikule kui EtOH  $\alpha$ -süsinik (CA) ja EtOH-i hüdroksüülrühma OH\_EtOH  $g(r)$  funktsiooni maksimum asub  $r$  teljel kõige kaugemal. Sarnased RDF aatom-aatom interaktsioonide pildid saadi ka TFE-d sisaldavate süsteemide korral (**Lisa 4**). Need funktsioonid viitavad sellele, et alkoholid on oma hüdrofoobse osaga suunatud karbonüülse süsiniku poole ja alkoholi hüdroksüülrühmad on suunatud vee keskkonna poole.



**Joonis 6.** Radiaalsed aatom-aatom jaotusfunktsioonid etüülatsetaadi karbonüülse süsiniku ja etanooli  $\beta$ -süsiniku (CB\_EtOH), etanooli  $\alpha$ -süsiniku (CA\_EtOH) ja etanooli hapniku (O\_EtOH) vahel simulatsiooni süsteemis 10etac\_500etoh\_1990water Tabelis 1.

Solvendi molekulide jaotust ümber estri saab kvantitatiivselt kirjeldada koordinatsiooniarvudega (CN), mis näitavad keskmist molekulide arvu esimeses solvaatkattes. CN-id arvutati kõigi vastavate RDF-ide integreerimisel esimese miinumini, milleks EtOH süsteemide puhul oli 0,64 nm ja TFE süsteemide puhul 0,74 nm. Kõik CN-id ja vastavad alkoholidele CN ja vee molekulide CN suhted on toodud Tabelites 5 ja 6.

**Tabel 5.** Vastavate radiaalsete jaotusfunktsioonide integreerimisel  $g(r)$  funktsiooni esimese miinumini, 0,64 nm, saadud etanooli ja vee molekulide koordinatsiooniarvud estri esimeses solvaatkis ja nende suhted erinevates EtOAc-EtOH-vesi segudes.

$X$ (EtOH)	$N_{\text{EtOH}} / N_{\text{Vesi}}$ (kogu lahus)	$CN_{\text{EtOH}}$ (0,64 nm)	$CN_{\text{Vesi}}$ (0,64 nm)	$CN_{\text{EtOH}} / CN_{\text{Vesi}}$
0			30,31	
0,1	0,11	3,82	18,72	0,20
0,2	0,25	5,81	12,86	0,45
0,3	0,43	7,04	8,93	0,79
0,4	0,67	7,62	6,92	1,10
0,5	1,01	8,12	5,55	1,46
0,6	1,52	8,60	3,84	2,24

**Tabel 6.** Vastavate radiaalsete jaotusfunktsioonide integreerimisel  $g(r)$  funktsiooni esimese miinimumini, 0,74 nm, saadud TFE ja vee molekulide koordinatsiooniarvud estri esimeses solvaatkahis ja nende suhted erinevates EtOAc-TFE- vesi segudes.

$X$ (TFE)	$N_{\text{TFE}} / N_{\text{Vesi}}$ (kogu lahus)	$CN_{\text{TFE}}$ (0,74 nm)	$CN_{\text{Vesi}}$ (0,74 nm)	$CN_{\text{TFE}} / CN_{\text{Vesi}}$
0			30,75	
0,1	0,11	4,17	14,58	0,29
0,2	0,25	5,38	9,49	0,57
0,3	0,43	5,99	7,22	0,83

Analüüsid CN-e on samuti näha, et kõikides süsteemides esineb eelissolvatatsioon kaassolvendi poolt. Vaadeldes Tabelis 5 ja 6 toodud molekulide suhteid kogu lahuses ja koordinatsiooniarvude suhet  $CN_{\text{kaassolvent}} / CN_{\text{Vesi}}$  EtOAc esimeses solvaatkattes on näha, et need ei ole võrdsed. Näiteks vesi-EtOH segude puhul  $X = 0,5$  korral on näha, et kui kogu lahuses on EtOH-i molekulide ja vee molekulide suhe 1,01, siis estri esimeses solvaatkattes on koordinatsiooniarvude suhe 1,46. Märkimisväärne erinevus on ka TFE ja vee CN-ide suhtes kogu lahuses ja estri esimeses solvaatkattes (**Tabel 6**). Samuti on näha, et alkoholide ja vee CN-ide suhe estri esimeses solvaatkattes kasvab pidevalt kaassolvendi hulga kasvamisega segus.

MD simulatsioonide andmete analüüsist saame nüüd teha kvalitatiivseid järeldusi solvendiefektide olemuse kohta estri hüdrolüüsile vesi-alkoholide segudes. Ester on eelissolvateeritud alkoholide molekulide poolt ja seda võib pidada peamiseks põhjuseks, miks toimub hüdrolüüsi kiiruse drastiline langus kaassolvendi hulga kasvamisega lahuses (nt **Joonis 1**). Hüdrolüüsi reaktsiooni toimumiseks on vajalik vee olemasolu. Kaassolvendi hulga kasv reagenti solvaatkattes vähendab vee aktiivsust selles mikrokeskkonnas, mis omakorda avaldub hüdrolüüsi kiiruse languses. Leiti, et estri esimese solvaatkatte koostis sõltub süsteemi koostisest – tõstes kaassolvendi hulka, rikastub kaassolvendiga ka esimene solvaatkate rohkem ning vee juurdepääs reaktsioonitsentritele on raskendatud.

Vesi-TFE segudes on hüdrolüüsi kiiruse langus vesi-EtOH segudega võrreldes veelgi suurema (**Joonis 1**). MD simulatsioonid näitasid, et vesi-TFE süsteemides on ester veelgi

rohkem solvateeritud kaassolvendi poolt, kui vesi-EtOH süsteemides. Siit võib järeldada, et estrite hüdrolyüsireaktsioonide kiirused vesi-orgaanilistes segudes on määratud substraadi solvatatsiooniga ja solvendiefekti määrab kaassolvendi eelissolvateeriv võime.

## 6. Kokkuvõte

Käesoleva lõputöö üheks eesmärgiks oli teostada 4-metoksüfenüüldikloroatsetaadi pH-st sõltumatu hüdrolyüsi kineetika mõõtmine vesi-etanool ja vesi-2,2,2-trifluoroetanool solventsegudes laia kaassolvendi sisalduse vahemikus 25 °C juures. Bakalaureusetöö teiseks eesmärgiks oli läbi viia kolmekomponentsete etüülatsetaat-vesi-kaassolvent süsteemide molekulaardünaamilised simulatsioonid kasutades kaassolvendina etanooli ja 2,2,2-trifluoroetanooli.

4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi pH-st sõltumatu hüdrolyüsi kineetika mõõtmine teostati vesi-etanool solventsegudes 1 – 95,6 massi% etanooli ja vesi-2,2,2-trifluoroetanool solventsegudes 1 – 87,5 massi% kaassolvendi sisalduse ja 25 °C juures ning leiti et estri hüdrolyüsi kiirus langeb drastiliselt juba väga väikeste kaasolvendi lisandite korral. Vesi-etanool segudes langes hüdrolyüsi kiiruskonstant etanooli sisalduse kasvamisel ligi kolm suurusjärku. Vesi-2,2,2-trifluoroetanool segudes olid solvendiefektid suuremad, kiiruskonstant kahanes üle kolme suurusjärgu juba 87,5 massi% kaassolvendi sisalduse korral.

Solvendiefektide paremaks mõistmiseks vesi-alkoholide segudes rakendasime molekulaardünaamiliste simulatsioonide meetodit. Simulatsioonid teostati 2500 molekuli sisaldavates süsteemides, kus varieeriti vee ja etanooli või 2,2,2-trifluoroetanooli molekulide suhet. Simulatsioonide abiga jälgiti etüülatsetaadi kui mudelestri esimest solvaatkatet.

Molekulaardünaamiliste simulatsioonide andmete analüüsist tehti järeldusi solvendiefektide olemuse kohta estri hüdrolyüsile vesi-alkoholide segudes. Ester on eelissolvateeritud alkoholide molekulide poolt ja seda võib pidada peamiseks põhjuseks, miks toimub hüdrolyüsi kiiruse langus kaassolvendi hulga kasvamisel lahuses. Leiti, et estri esimese solvaatkatte koostise muutus sõltub mittelineaarselt süsteemi koostise muutusest – tõstes kaassolvendi hulka, rikastub kaassolvendiga esimene solvaatkate.

Molekulaardünaamilistes simulatsioonid näitasid, et vesi-2,2,2-trifluoroetanool süsteemides on ester veelgi rohkem solvateeritud kaassolvendi poolt kui vesi-etanool süsteemides ja seda võib lugeda suure reaktsioonivõime languse põhjuseks.

## 7. Summary

### Solvent effects of water-ethanol and water-2,2,2-trifluoroethanol binary mixtures

Henry Vider

Over the last few decades, utilization of water as reaction media has risen dramatically. Unfortunately, dissolving non-polar compounds in water with traditional methods is complicated because of the polarity of water. In practice, organic solvents are used to overcome this problem. It is well known that the structure of and effects of binary solvents are fairly complicated.

Our workgroup has gathered a large amount of data available for organic reactions carried out in water-organic binary solvents. We have found that ester pH independent hydrolysis has not been comprehensively studied in water-organic binary solvents. To understand the solvent effects of water-organic binary solvents, an extensive database for theoretical calculations is required.

For polar reactions, solvation of the reagent is a key element for understanding solvent effects. The reaction mechanism of ester pH independent hydrolysis suggests that over the reaction, solvation stays the same throughout the reaction. Taking that into account, we have incorporated molecular dynamics simulation into our studies to understand the solvation of the chosen model ester ethyl acetate.

One of the aims of this bachelor's thesis was to carry out extensive kinetics measurements of 4-methoxyphenyl-2,2-dichloroacetate in water-ethanol and water-2,2,2-trifluoroethanol binary solvents in wide range of cosolvent composition. The second aim was to carry out molecular dynamics simulation with ethyl acetate-water-ethanol and ethyl acetate-water-2,2,2-trifluoroethanol systems in order to understand the solvation of ethyl acetate in these systems.

Molecular dynamics has shown us that the ester is preferentially solvated by cosolvent. This leads to low probability of having water in the first solvation shell. Since water is essential for the hydrolysis to take place, the dramatic drop of reaction rate in water-organic solvents could be explained by the strong interactions between cosolvent and the ester.

## 8. Kasutatud kirjanduse loetelu

- (1) Lindström, M. (Ed.). *Organic Reactions in Water: Principle, Strategies and Applications*. Blackwell Publishers: Oxford, **2007**.
- (2) Marcus, Y. *Solvent Mixtures - Properties and Selective Solvation*. Marcel Dekker, Inc: New York, **2002**.
- (3) El Seoud, O.A. Understanding Solvation. *Pure Appl. Chem.* **2009**, 81, 697–707.
- (4) Takamuku, T.; Tanaka, M.; Sako, T.; Shimomura, T.; Fujii K.; Kanzaki, R.; Takeuchi, M. Solvation of the Amphiphilic Diol Molecule in Aliphatic Alcohol-Water and Fluorinated Alcohol-Water Solutions. *J. Phys. Chem. B.* **2010**, 114, 4252–4260.
- (5) Marcus, Y. The structure of and interactions in binary acetonitrile + water mixtures. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25, 1072-1085.
- (6) Reichardt, C.; Welyon, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 4th Ed.* Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.
- (7) Blokzijl, W.; Engberts, J.B.F.N.; Jager, J., Blandamer, M.J. Description of Solvent Dependence of Rate Constants in Terms of Pairwise Group Gibbs Function Interaction Parameters. Medium Effects for Hydrolysis of p -Methoxyphenyl Dichloroacetate in Aqueous Solutions Containing Urea and Alkyl-Substituted Ureas. *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 6022–6027.
- (8) Otto, S.; Engberts, J.B.F.N. Hydrophobic Interactions and Chemical Reactivity. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2809–2820.
- (9) El Seoud, O.A.; Siviero, F. Kinetics of the pH-Independent Hydrolyses of 4-Nitrophenyl Chloroformate and 4-Nitrophenyl Heptafluorobutyrate in Water-Acetonitrile Mixtures: Consequences of Solvent Composition and Ester Hydrophobicity. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, 19, 793-802.
- (10) Rispens, T.; Caballeiro-Lago, C.; Engberts, J.B.F.N. Kinetics of Hydrolysis of 4-Methoxyphenyl-2,2-Dichloro Ethanoate in Binary Water-Cosolvent Mixtures; The Role of Solvent Activity and Solute-Solute Interactions. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 597–602.

- (11) Rispens, T.; Engberts, J.B.F.N. Cycloadditions in mixed aqueous solvents: the role of the water concentration. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, 18, 725–736.
- (12) Toal, S.; Amidi, O.; Schweitzer-Stenner, R. Conformational Changes of Trialanine Induced by Direct Interactions between Alanine Residues and Alcohols in Binary Mixtures of Water with Glycerol and Ethanol. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12728–12739.
- (13) Connors, K.A. In: G. Wypych (Ed.). *Handbook of Solvents*. ChemTech Publishing: Toronto, 2001, lk 281.
- (14) Blandamer, M. J.; Burgess, J.; Engberts, J. B. F. N.; Warrick, P. Analysis of kinetic data for reactions in binary aqueous mixtures using Kirkwood-Buff integral functions characterizing preferential solvation. *J. Mol. Liq.* **1992**, 52, 15-39.
- (15) Dixit, S.; Crain, J.; Poon, W. C. K.; Finney, J. L.; Soper, A. K. Molecular Segregation Observed in a Concentrated Alcohol-Water Solution. *Nature*. **2002**, 416, 829-832.
- (16) Wakisaka, K.; Matura, J. Microheterogeneity of Ethanol-Water Binary Mixtures Observed at the Cluster Level. *J. Mol. Liq.* **2006**, 129, 25-32.
- (17) Guo, J.-H.; Luo, Y.; Augustsson, A.; Kashtanov, S.; Rubensson, J.-E.; Shuh, D. K.; Ågren, H.; Nordgren, J. Molecular Structure of Alcohol-Water Mixtures. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, 91, 157401/1-157401/4.
- (18) Liu, Y.; Luo, X.; Shen, Z.; Lu J.; Ni, X. Studies on Molecular Structure of Ethanol-Water Clusters by Fluorescence Spectroscopy. *Optical Review*. **2006**, 13, 303-307.
- (19) Takamuku, T.; Shimomura, T.; Tachikawa, M.; Kanzaki, R. N,N-Dimethylformamide Induced Phase Separation of Hexafluoroisopropanol–Water Mixtures. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 11222–11232
- (20) Nishi, N.; Takahashi, S.; Matsumoto, M.; Tanaka, A.; Muraya, K.; Takamuku, T.; Yamaguchi, T. Hydrogen-bonded cluster formation and hydrophobic solute association in aqueous solutions of ethanol. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 462–468.

- (21) Egashira, K.; Nishi, N. Low-frequency Raman spectroscopy of ethanol–water binary solution: evidence for self-association of solute and solvent molecules. *J. Phys. Chem. B.* **1998**, *102*, 4054–4057.
- (22) Takamuku, T.; Kumai, T.; Yoshida, K.; Yamaguchi, T.; Otomo, T. Structure and Dynamics of Halogenoethanol–Water Mixtures Studied by Large-Angle X-ray Scattering, Small-Angle Neutron Scattering, and NMR Relaxation. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, *109*, 7667–7676.
- (23) Mengerinka, Y.; van der Wala, S.; Claessensb, H. A.; Cramersb, C. A. Analysis of higher polyamide-6 oligomers on a silica-based reversed-phase column with a gradient of formic acid as compared with hexafluoroisopropanol. *J. Chromatogr., A.* **2000**, *871*, 259–268.
- (24) Du, C. M.; Valko, K.; Bevan, C.; Reynolds, D.; Abraham, M. H. Characterizing the selectivity of stationary phases and organic modifiers in reversed-phase high-performance liquid chromatographic systems by a general solvation equation using gradient elution. *J. Chromatogr. Sci.* **2000**, *38*, 503–511.
- (25) Kipper, K.; Herodes, K.; Leito, I.; Nei, L. Two fluoroalcohols as components of basic buffers for liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometric determination of antibiotic residues. *Analyst.* **2011**, *136*, 4587.
- (26) Neuman Jr., R. C.; Gerig, J. T. Interaction of Alcohols with [Val5] angiotensin in Alcohol-Water Mixtures. *J. Phys. Chem. B.* **2010**, *114*, 6722–6731
- (27) Nelson, J. W.; Kallenbach, N. R. Stabilization of the ribonuclease S-peptide  $\alpha$ -helix by trifluoroethanol. *Proteins: Struct., Funct., Genet.* **1986**, *1*, 211–217.
- (28) Barrow, C. J.; Yasuda, A.; Kenny, P. T.; Zagorski, M. G. Solution conformations and aggregational properties of synthetic amyloid beta-peptides of Alzheimer's disease. Analysis of circular dichroism spectra. *J. Mol. Biol.* **1992**, *225*, 1075–1093.
- (29) Hu, N.; Wu, D.; Cross, K.; Burikov, S.; Dolenko, T.; Patsaeva, S.; Schaefer, D. W. Structurability: A Collective Measure of the Structural Differences in Vodkas. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *57*, 7394–7401.

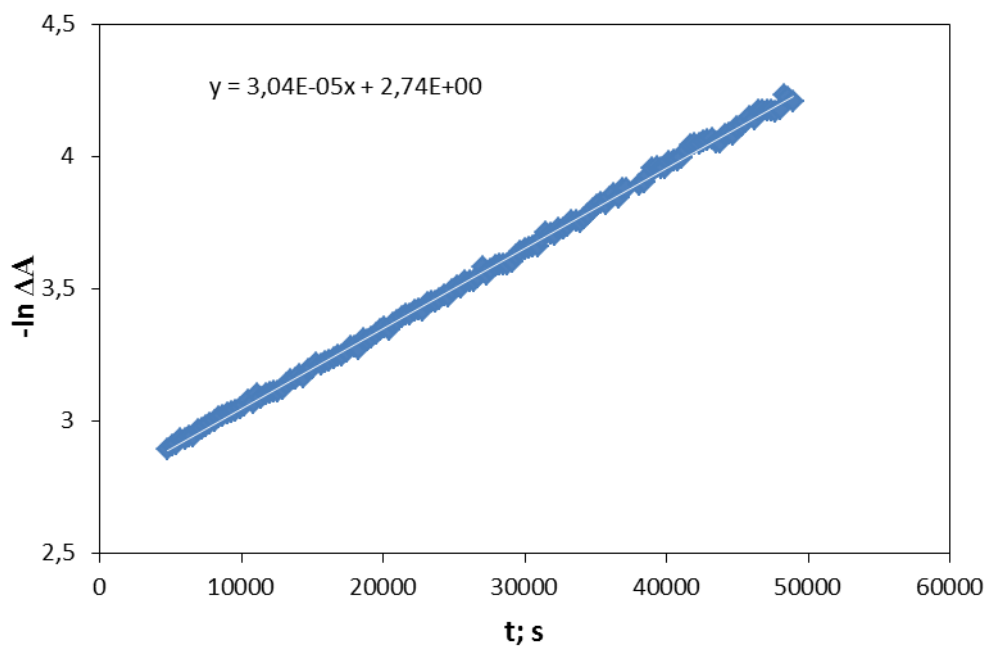
- (30) Hu, N.; Schaefer, D. W. Identification of Ethanol Hydrate Complexes by Multivariate Curve Resolution Analysis of Radial Distribution Functions. *J. Mol. Liq.* **2011**, *159*, 189-195.
- (31) Hu, N.; Schaefer, D. W. Effect of Impurity Compounds on Ethanol Hydration. *J. Mol. Liq.* **2010**, *155*, 29-36.
- (32) Salmar, S.; Cravotto, G.; Tuulmets, A.; Hagu, H. Effect on Ultrasound on the Base-Catalyzed Hydrolysis of 4-Nitrophenyl Acetate in Aqueous Ethanol. *Phys. Chem.* **2006**, *B110*, 5817-5821.
- (33) Tuulmets, A.; Järv, J.; Salmar, S.; Cravotto, G. Ultrasonic detection of hydrophobic interactions: a quantitative approach. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 1002-1006.
- (34) Salmar, S.; Järv, J.; Tenno, T.; Tuulmets, A. Role of Water in Determining Organic Reactivity in Aqueous Binary Solvents. *Cent. Eur. J. Chem.* **2012**, *10*, 1600-1608.
- (35) Engbersen, J. F. J.; Engberts, J. B. F. N. Water structure and its kinetic effects on the neutral hydrolysis of two acyl activated esters. *JACS.* **1975**, *97*, 1563-1568.
- (36) Asaad, N.; den Otter, M.J.; Engberts, J.B.F.N. Aqueous solutions that model the cytosol: studies on polarity, chemical reactivity and enzyme kinetics. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1404-1412.
- (37) R.A. Cox, *Revised Mechanisms for Simple Organic Reactions, Adv. In Phys. Org. Chem.* **2012**, *46*, 1-56.
- (38) Salmar, S.; Kuznetsov, A.; Tuulmets, A.; Järv, J.; Piiskop, S. Kinetic sonication effects in aqueous acetonitrile solutions. Reaction rate levelling by ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry.* **2013**, *20*, 1414-1418.
- (39) Salmar, S.; Kuznetsov, A.; Tuulmets, A.; Järv, J.; Piiskop, S. Kinetic sonication effects in light of molecular dynamics simulation of the reaction medium, *Ultrasonics Sonochemistry.* *20*, **2013**, 703-707.
- (40) Fioroni, M.; Burger, K.; Mark, A. E.; Roccatano, D.J. Model of 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-propan-2-ol for Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem. B.* **2001**, *105*, 10967-10975.

- (41) Fioroni, M.; Burger, K.; Mark, A. E.; Roccatano, D.J. Chiral discrimination in liquid 1,1,1-trifluoropropan-2-ol: A molecular dynamics study. *J. Phys. Chem. B.* **2003**, 107, 4855.
- (42) Holyoake J.; Sansom, M. S. P. Conformational Change in an MFS Protein: MD Simulations of LacY. *Structure.* **2003**, 7, 873-884.
- (43) Mendeleev, M. I.; Deng, C.; Schuh, C. A.; Srolovitz, D. J. Comparison of molecular dynamics simulation methods for the study of grain boundary migration. *Modelling Simul. Mater. Sci. Eng.* **2013**, 21, 045017.
- (44) Yamakov, V.; Wolf, D.; Phillpot, S. R.; Mukherjee, A. K.; Gleiter, H. Dislocation processes in the deformation of nanocrystalline aluminium by molecular-dynamics simulation. *Nature Materials.* **2002**, 1, 45-49.
- (45) Mijaković, M.; Kežić, B.; Zoranić, L.; Sokolić, F.; Asenbaum, A.; Pruner, C.; Wilhelm, E.; Perera A. Ethanol-water mixtures: ultrasonics, Brillouin scattering and molecular dynamics. *J. Mol. Liq.* **2010**, 164, 66-73
- (46) Noskov, S. Y.; Lamoreux, G.; Roux, B.; Molecular Dynamics Study of Hydration in Ethanol-Water Mixtures Using a Polarizable Force Field. *J. Phys. Chem.B.* **2005**, 109, 6705-6713.
- (47) Alavi, S.; Takeya, S.; Ohmura, R.; Woo, T. K.; Ripmeester, R. A. Hydrogen-bonding alcohol-water interactions in binary ethanol, 1-propanol, and 2-propanol+methane structure II clathrate hydrates. *J.Chem.Phys.* **2010**, 133, 074505.
- (48) Gerig, J.T. Toward a Molecular Dynamics Force Field for Simulations of 40% Trifluoroethanol-Water. *J. Phys. Chem. B,* **2014**, 118, 1471–1480.
- (49) Saielli G.; Bagno, A. Preferential solvation of glucose and talose in water-acetonitrile mixtures: a molecular dynamics simulation study. *J. Phys. Chem. B,* **2010**, 12, 2981-2988.

- (50) Buyle, R. Activated Esters. II. Preparation and Alkaline Hydrolysis of Mono-, Di-, and Trichloroacetyl hydrazides. *Helvetica Chimica Acta*. **1964**, 47, 2449.
- (51) Vaalma, M. Estri hüdrolüüsi kineetika uurimine vesi-orgaanilistes solventsegudes. Tartu Ülikool, Bakalaureusetöö, **2013**.
- (52) Pikalev, M. Estri hüdrolüüsi kineetika uurimine vesi-metanol solventsegudes. Tartu Ülikool, Bakalaureusetöö, **2013**.
- (53) Rudakov, E. Differential Methods of Determination of Rate Constants of Noncomplicated Chemical Reactions. *Kinetics and Catalysis I*. **1960**, 177.
- (54) Hess, B.; Bekker, H.; Berendsen, H.; Fraaije, J. LINCS: a linear constraint solver for molecular simulations. *J. Comput. Chem.* **1997**, 18, 1463-1472.
- (55) Hockney, R.W. The potential calculation and some applications. *Methods in Computational Physics*. **1970**, 9, lk 135–211.
- (56) Van Gunsteren, W.; Berendsen, H.; Computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications, and perspectives in chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed, Engl.* **1990**, 29, 992-1023
- (57) Berendsen, H.; Postma, J.; van Gunsteren, W.; DiNola, A.; Haak, J. Molecular dynamics with coupling to external bath. *J. Chem. Phys.* **1984**, 81, 3684-3690.
- (58) Parrinello, M.; Rahman, A. Polymorphic transitions in single crystals: a new molecular dynamics method. *J. App. Phys.* **1981**, 52, 7182-7190.
- (59) Rispen, T.; Lensink, M. F.; Berendsen, H.J.C.; Engberts, J.B.F.N. Molecular Dynamics Simulation of the Effect of Hydrophobic Cosolutes on the Neutral Hydrolysis of an Activated Ester. *J. Phys. Chem. B*. **2004**, 108, 5483–5488.

## Lisad

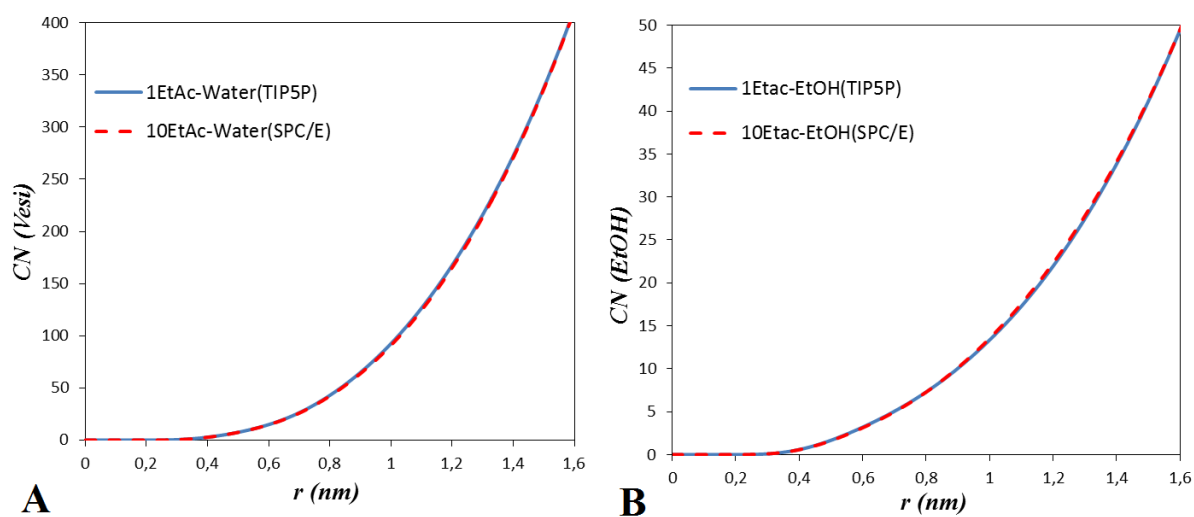
**Lisa 1.** 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kiiruskonstandi graafiline määramine 60 massi% EtOH vesisegus temperatuuril 25 °C  $\ln(\Delta A)$  vs.  $\bar{t}$  graafikult;  $\Delta A = A_{t+\Delta t} - A_t$ , kus  $A_t$  on neelduvus ajahetkel  $t$ ,  $A_{t+\Delta t}$  on neelduvus ajahetkel  $t+\Delta t$  ja  $\bar{t}$  on antud ajahetkede aritmeetiline keskmine.



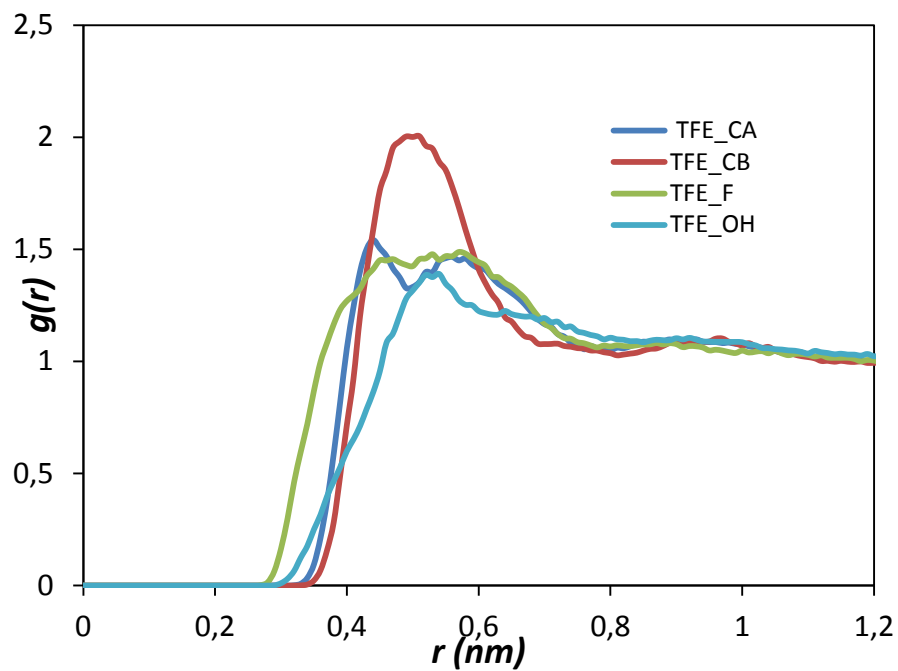
**Lisa 2.** Nelja erineva etüülatsetaat-TFE-vesi süsteemide koostised, millega teostati MD simulatsioonid kasutades SPC/E vee mudelit.

<b>Süsteemi nimi</b>	<b>Etüülatsetaadi molekulide arv</b>	<b>2,2,2-trifluoroetanolli molekulide arv</b>	<b>Vee molekulide arv</b>
10etac_100TFE_2390water	10	250	2390
10etac_200TFE_2290water	10	200	2290
10etac_400TFE_2090water	10	400	2090
10etac_1000TFE_1490water	10	1000	1490

**Lisa 3.** Radiaalsetest molekul-molekul jaotusfunktsioonidest arvatud koordinatsiooni- ja interaktsioonidele etüülatsetaadi molekuli ja vee molekulide vahel (**paneel A**) ja etüülatsetaadi molekuli ja etanooli molekulide vahel (**paneel B**) simulatsiooni süsteemides, millest üks sisaldas 1 EtOAc, 250 EtOH ja 2249 vee (TIP5P) molekuli (sinine pidev joon) ja teine SPC/E vee mudeliga (punane punktiirjoon) simulatsiooni süsteem 10etac\_250etoh\_2240water Tabelis 1.



**Lisa 4.** Radiaalsed aatom-aatom jaotusfunktsioonid etüülatsetaadi karbonüülse süsiniku ja TFE  $\beta$ -süsiniku (TFE\_CB), TFE  $\alpha$ -süsiniku (TFE\_CA) ja TFE fluoride (TFE\_F) TFE hapniku (TFE\_OH) vahel simulatsiooni süsteemis 1etac\_500TFE\_1999water Tabelis 2.



## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Henry Vider (31.05.1991),

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

\_\_\_\_\_ Solvendiefektide uurimine vesi-etanool ja vesi-2,2,2-trifluoroetanool  
solventsegudes  
\_\_\_\_\_

mille juhendaja on \_\_\_\_\_ Siim Salmar \_\_\_\_\_,

*(juhendaja nimi)*

1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu alates **30.05.2017** kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

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

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

Tartus, **30.05.2014**