

# Sinteze i mehanizmi solvolize benzilnih klorida

---

Vaško, Monika

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:185900>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Monika Vaško**

**Sinteze i mehanizmi solvolize benzilnih klorida**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, godina 2020.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Organska kemija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za organsku kemiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Bernarda Denegrija i suvoditeljstvom doc. dr. sc. Mirele Matić.

### Zahvala

Velika zahvala doc. dr. sc. Mireli Matić na neizmjernom strpljenju, ohrabrujućim riječima i velikoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Bernardu Denegriju na uloženom vremenu, stručnim savjetima i pomoći u pisanju ovog diplomskog rada.

Posebnu zahvalu iskazujem svojem tati koji je uvijek bio moja najveća podrška i nikada nije prestao vjerovati u mene.

Zahvaljujem se i svojim kolegicama iz V8. Zajedno smo prolazile najteže ispite, motivirale jedna drugu i stvarale nezaboravne uspomene. Iskustvo studiranja ne bi bilo isto bez njih.

Velika hvala svima!

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovom atomu .....	1
1.2. S <sub>N</sub> 1 mehanizam .....	1
1.3. S <sub>N</sub> 2 mehanizam .....	3
1.4. Teorija prijelaznog stanja .....	5
1.5. Hammett-Brownova korelacijska jednadžba.....	6
1.6. Sinteze .....	8
1.6.1. Sinteza benzilnih klorida pomoću koncentrirane klorovodične kiseline.....	8
1.6.2. Sinteza benzilnih klorida pomoću tionil-klorida.....	9
1.6.3. Kloriranje alkohola pomoću plinovitog klorovodika .....	10
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	11
3. MATERIJALI I METODE .....	12
3.1. Reagensi i otapala.....	12
3.2. Priprava spojeva .....	12
3.2.1. Priprava 4-fenoksibenzilnog klorida .....	12
3.2.2. Priprava 4-(metiltio)benzilnog klorida.....	13
3.2.3. Priprava 4-metoksibenzilnog klorida .....	14
3.2.4. Priprava 4- <i>tert</i> -butilbenzilnog klorida.....	14
3.2.5. Priprava 4-metilbenzilnog klorida.....	15
3.2.6. Priprava 4-fenilbenzilnog klorida.....	15
3.3. Identifikacija spojeva .....	16
3.4. Kinetička mjerenja .....	16
3.5. Kvantno-mehanički izračuni .....	17
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	18
4.1. Rezultati .....	18
4.2. Rasprava.....	22

5. ZAKLJUČCI.....	25
6. LITERATURA.....	27
7. SAŽETAK / SUMMARY .....	29
8. PRILOZI.....	31
8.1. <sup>1</sup> H NMR 4-metoksibenzilnog klorida .....	31
8.2. <sup>13</sup> C NMR 4-metoksibenzilnog klorida .....	32
8.3. <sup>1</sup> H NMR 4-(metiltio)benzilnog klorida .....	33
8.4. <sup>13</sup> C NMR 4-(metiltio)benzilnog klorida.....	34
8.5. <sup>1</sup> H NMR 4-fenoksibenzilnog klorida .....	35
8.6. <sup>13</sup> C NMR 4-fenoksibenzilnog klorida .....	36
8.7. <sup>1</sup> H NMR 4-metilbenzilnog klorida.....	37
8.8. <sup>13</sup> C NMR 4-metilbenzilnog klorida.....	38
8.9. <sup>1</sup> H NMR 4- <i>tert</i> -butilbenzilnog klorida.....	39
8.10. <sup>13</sup> C NMR 4- <i>tert</i> -butilbenzilnog klorida.....	40
8.11. <sup>1</sup> H NMR 4-fenilbenzilnog klorida.....	41
8.12. <sup>13</sup> C NMR 4-fenilbenzilnog klorida.....	42
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOKUMENTATION CARD	

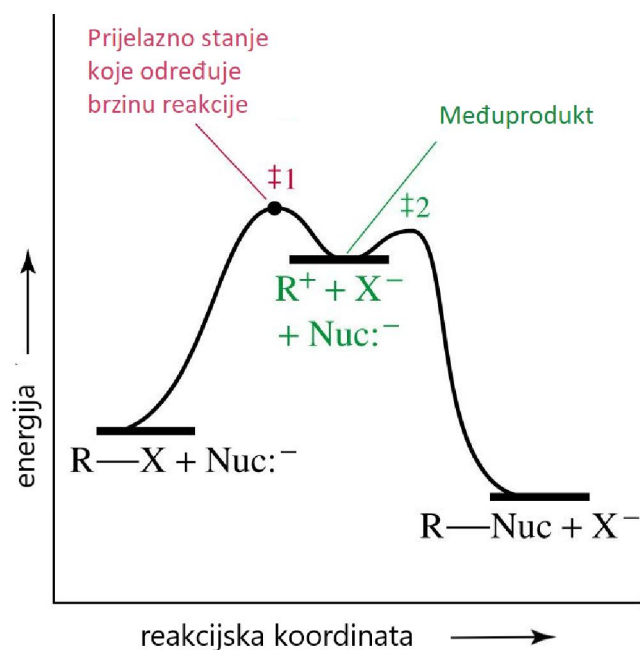
## 1. UVOD

### 1.1. Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovom atomu

Nukleofilna supstitucija je reakcija u kojoj se atom ili grupa atoma zamijene atomom ili grupom atoma bogatom elektronima (Humski, 1974), odnosno jednostavnije rečeno, nukleofil zamjenjuje izlaznu skupinu. Nukleofili su specije (ion ili molekula) koje imaju slobodan par elektrona te mogu biti negativno nabijeni ili imati parcijalni negativni naboj na nekom dijelu molekule. Nadalje, to su Lewisove baze te „vole“ pozitivan naboj. Supstitucija na zasićenom ugljikovom atomu može se dogoditi na dva načina i to  $S_N1$  ili  $S_N2$  mehanizmom (Pine, 1994).

### 1.2. $S_N1$ mehanizam

$S_N1$  mehanizam nukleofilne supstitucije je proces koji se sastoji od 2 stupnja. Prvi stupanj je ionizacija, a drugi stupanj tog procesa je napad nukleofila na nastali karbokation. Brzina cijele reakcije određena je najsporijim stupnjem, a to je ionizacija kojom nastaju međuprodukti. Na Slici 1. može se vidjeti kako je ionizacija sporiji endoterman proces, a napad nukleofila brzi egzoterman proces.



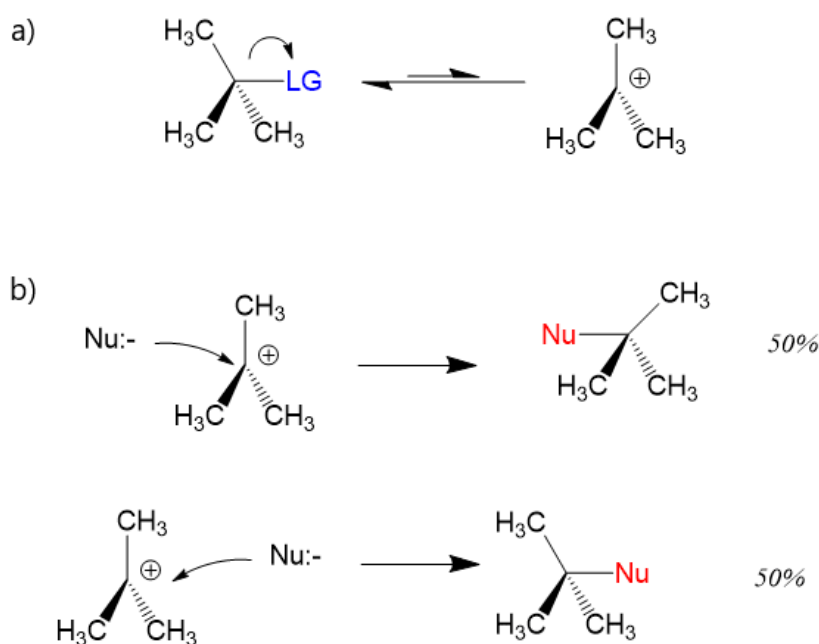
Slika 1. Prikaz energetskog profila  $S_N1$  mehanizma nukleofilne supstitucije

Nadalje, kako je brzina reakcije određena brzinom ionizacije, može se zaključiti da brzina ne ovisi ni o prirodi ni koncentraciji nukleofila, nego ovisi samo o koncentraciji reaktanta RX (Clayden i sur., 2012). Iz svega navedenog proizlazi da je kinetika reakcija S<sub>N</sub>1 mehanizma prvog reda. Jednadžba koja opisuje upravo rečeno je sljedeća:

$$v = k [RX] \quad (1)$$

U jednadžbi (1),  $v$  predstavlja brzinu reakcije,  $k$  je oznaka za konstantu brzine,  $[RX]$  označava koncentraciju supstrata.

Ako optički aktivan supstrat sudjeluje u reakciji S<sub>N</sub>1 mehanizmom i nukleofilna supstitucija se odvija na asimetričnom ugljikovom atomu, dolazi do djelomične racemizacije, to jest retencije i inverzije konfiguracije, dakle prisutan je jedan i drugi enantiomer. Racemizacija je moguća zato što u prvom stupnju reakcije dolazi do stvaranja karbokationa (Slika 2. a)), izlazne skupine više nema i ona ne ometa napad nukleofila Nu<sup>-</sup>. Tako nukleofil Nu<sup>-</sup> u drugom stupnju može neometano „prići“ karbokationu s bilo koje strane (Slika 2. b)).



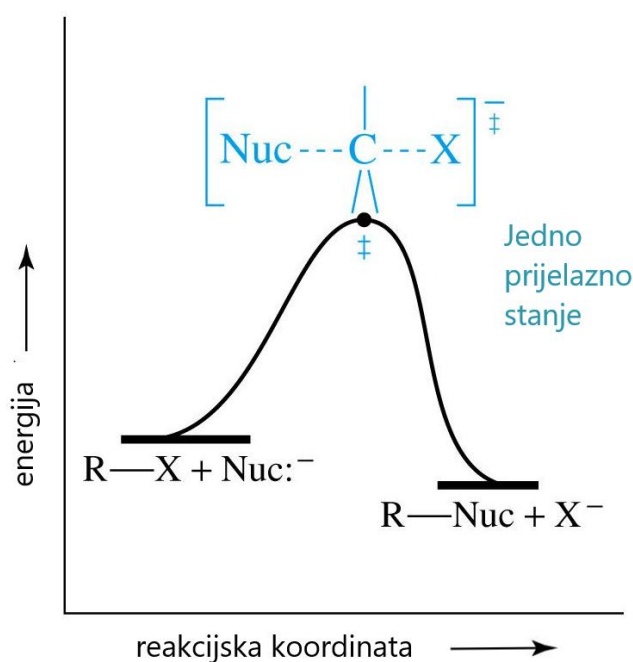
Slika 2. a) Prikaz prvog stupnja S<sub>N</sub>1 mehanizma nukleofilne supstitucije u kojem nastaje karbokation

b) Prikaz drugog stupnja S<sub>N</sub>1 mehanizma nukleofilne supstitucije (napad nukleofila Nu<sup>-</sup> i nastajanje produkata racemizacije)

Reakcije u kojima sudjeluju „slabi“ nukleofili favorizirane su u korist  $S_N1$  mehanizma. Budući da je već nekoliko puta spomenuto da ionizacija određuje brzinu cijele reakcije, treba uzeti u obzir i ionizacijsku snagu otapala. Kada se govori o ionizacijskoj snazi otapala, treba promatrati dva faktora, a to su dielektrična konstanta i sposobnost otapala da solvativira nastale ione (Humski, 1974). Stoga su  $S_N1$  reakcije brže u polarnim otapalima, kao što su voda, metanol, etanol i karboksilne kiseline, te takva polarna protična otapala bolje solvativiraju ione u prijelaznom stanju te smanjuju energiju aktivacije. Nadalje, reakcije u kojima sudjeluju supstrati koji daju stabilan kation, kao što je terciarni karbokation, većinom idu  $S_N1$  mehanizmom. Kod ovih reakcija bitna je i izlazna skupina pa su tako slabe baze „dobre“ izlazne skupine (Humski, 1974). Također, za reakcije koje se odvijaju  $S_N1$  mehanizmom karakteristično je da može doći do pregrađivanja.

### 1.3. $S_N2$ mehanizam

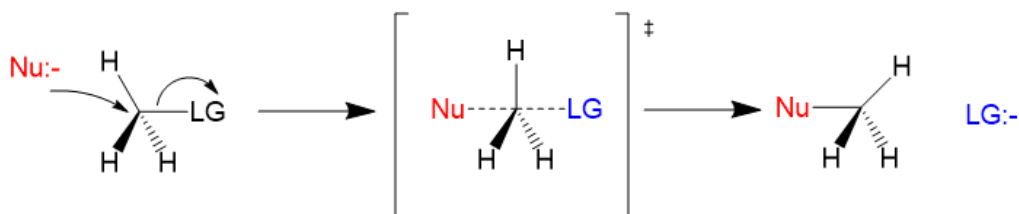
$S_N2$  reakcije nukleofilne supstitucije sastoje se od jednog stupnja, u kojem se istovremeno kida jedna veza, a druga nastaje. Nukleofil s dovoljnom energijom aktivacije i odgovarajućim usmjerenjem, sudari se sa supstratom  $RX$ . U tom trenutku nastaje jedno prijelazno stanje tako što se istovremeno prekine veza s izlaznom skupinom, a nova veza nastane s nukleofilom (Slika 3.) (Humski, 1974).



Slika 3. Prikaz energetskog profila  $S_N2$  mehanizma nukleofilne supstitucije



Kada u reakciji sudjeluje optički aktivni supstrat i supstitucija se događa na asimetričnom centru, dolazi do inverzije konfiguracije zato što nukleofil Nu:<sup>-</sup> može „napasti“ supstrat samo s jedne strane. S obzirom da je na drugoj strani izlazna skupina zbog koje nukleofil ne može prići toj strani molekule, preostaje mu „napad“ na slobodnu stranu molekule (Slika 4.).



Slika 4. Prikaz S<sub>N</sub>2 mehanizma nukleofilne supstitucije

Brzina reakcije, za razliku od reakcije koja se odvija S<sub>N</sub>1 mehanizmom, ovisi o koncentraciji supstrata i nukleofila te to opisuje jednažba (2)

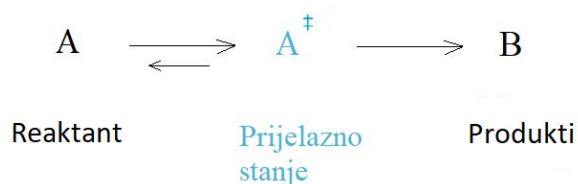
$$v = k[\text{RX}][\text{Y}:] \quad (2)$$

Prema jednažbi (2),  $v$  je oznaka za brzinu reakcije,  $k$  označava konstantu brzine,  $[\text{RX}]$  predstavlja koncentraciju supstrata te  $[\text{Y}:]$  označava koncentraciju nukleofila.

Na temelju svega navedenog može se zaključiti da je kinetika S<sub>N</sub>2 reakcije drugog reda. Kao i kod reakcija S<sub>N</sub>1 mehanizma, svojstva otapala utječu na brzinu reakcije. Ako otapala ne mogu dobro solvatizirati anion, onda su favorizirane S<sub>N</sub>2 reakcije (Humski, 1974). Polarna protična otapala stvaraju vodikove veze i tako stabiliziraju nukleofil te je on tako manje reaktivan i smanjene je jakosti. Nasuprot tomu, u polarnim neprotičnim otapalima, kao što su acetonitril, aceton i dimetilformamid (DMF), nukleofil je reaktivniji. Nadalje, kod S<sub>N</sub>2 reakcija bitan je nukleofil pa se tako može reći da u tim reakcijama sudjeluju „jaki“ nukleofili koji imaju veliku želju „podijeliti“ svoj par elektrona s ugljikovim atomom. Kada bi gledali kakvi supstrati sudjeluju u ovim reakcijama, to su većinom oni supstrati koji imaju primarni ugljikov atom. Također, ako supstrat ima više supstituenata i ti su supstituenti veći i razgranatiji, onda oni sterički ometaju napad nukleofila i može se reći da na neki način „štite“ molekulu reaktanta onemogućavajući da dođe do S<sub>N</sub>2 reakcije. Isto kao i kod reakcija S<sub>N</sub>1 mehanizma, za brzinu reakcija bitna je izlazna skupina. Budući da se S<sub>N</sub>2 reakcije odvijaju u jednom stupnju te ne nastaje međuprodukt, ne događa se pregrađivanje tijekom reakcije kao što je to bio slučaj kod S<sub>N</sub>1 mehanizma (Humski, 1974; Wade, 2017).

#### 1.4. Teorija prijelaznog stanja

Prijelazno stanje označava prijelaznu strukturu između reaktanata i produkata (Wade, 2017). Prijelazno stanje nije međuprodukt, već je stanje koje je nestabilno i nije izolirano. Upravo je to glavna razlika između prijelaznog stanja i međuprodukta koji ima određenu stabilnost i postoji neko vrijeme te se može izolirati za razliku od prijelaznog stanja. Sudarom reaktanta (A) dovoljne energije nastaje prijelazno stanje ( $A^\ddagger$ ). Polazni spojevi su u termodinamičkoj ravnoteži s prijelaznim stanjem, odnosno aktiviranim kompleksom ( $A^\ddagger$ ) te je na temelju toga definirana brzina reakcije (Slika 5.).



Slika 5. Prikaz ravnoteže reaktanta i prijelaznog stanja

Eyringova jednadžba opisuje odnos slobodne energije aktivacije ( $\Delta G^\ddagger$ ) i konstante brzine reakcije ( $k$ ):

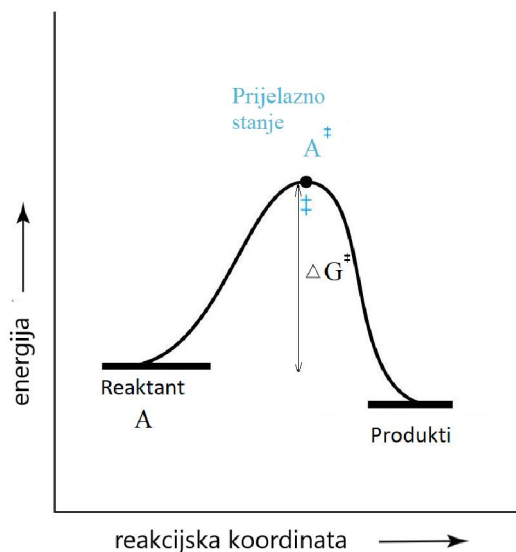
$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad (3)$$

U jednadžbi (3),  $k$  predstavlja konstantu brzine reakcije,  $k_B$  označava Boltzmannovu konstantu te iznosi  $1,380658 \times 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$ ,  $h$  je Planckova konstanta koja iznosi  $6,6260755 \times 10^{-34} \text{ J s}$ ,  $T$  je oznaka za termodinamičku temperaturu,  $\Delta G^\ddagger$  je teorijska slobodna energija aktivacije te  $R$  predstavlja plinsku konstantu i iznosi  $8,314472 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ .

Konstanta brzine ( $k$ ) i slobodna energija aktivacije ( $\Delta G^\ddagger$ ) obrnuto su proporcionalni. Brze reakcije karakterizira mala vrijednost slobodne energije aktivacije, a velika vrijednost konstante brzine. Nasuprot tome, spore reakcije imaju veliku vrijednost slobodne energije aktivacije, a malu konstantu brzine (Maskill, 1999).

Na Slici 6. prikazan je energijski dijagram egzotermne reakcije. Os  $y$  predstavlja ukupnu potencijalnu energiju, a os  $x$  označava reakcijsku koordinatu pomoću koje se prati napredovanje reakcije. Energetski maksimum, odnosno najviša točka na krivulji predstavlja prijelazno stanje. Na dijagramu je vidljivo kako je slobodna energija aktivacije razlika energije prijelaznog stanja i energije reaktanata. Štoviše, slobodna energija aktivacije je

svojevrsna „prepreka“ koja se mora prevladati kako bi došlo do reakcije. Što je ta prepreka manja, to je brzina reakcije veća i obrnuto (Wade, 2017).



Slika 6. Energijski dijagram egzotermne reakcije

### 1.5. Hammett-Brownova korelacijska jednadžba

Hammettova korelacijska jednadžba služi za koreliranje reaktivnosti spoja i termodinamičke ravnoteže reakcije sa strukturom spoja (Hammett, 1937).

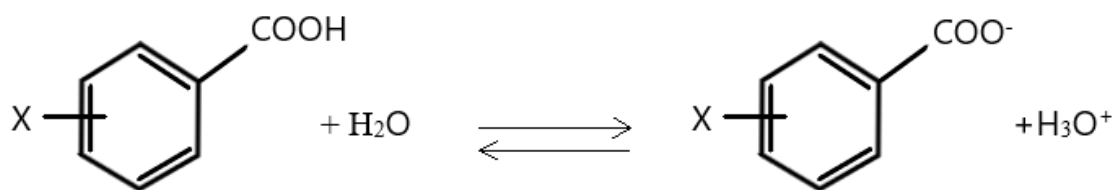
$$\log (K/K_0)=\rho\sigma \quad (4)$$

U jednadžbi (4),  $K$  označava konstantu disocijacije *meta* i *para*-supstituiranih benzojevih kiselina,  $K_0$  predstavlja konstantu disocijacije nesupstituirane benzojeve kiseline,  $\rho$  je reakcijska konstanta koja ima zadanu vrijednost 1 kada se radi o disocijaciji supstituirane benzojeve kiseline u vodi na 25 °C.

$$\log (k/k_0)=\rho\sigma \quad (5)$$

U jednadžbi (5),  $k$  predstavlja konstantu brzine reakcije za supstituirane spojeve,  $k_0$  označava konstantu brzine za nesupstituirani spoj.

Reakcija koja se uzima kao standardna je disocijacija supstituiranih benzojevih kiselina u vodi na 25 °C (Slika 7.) (Maskill, 1999).



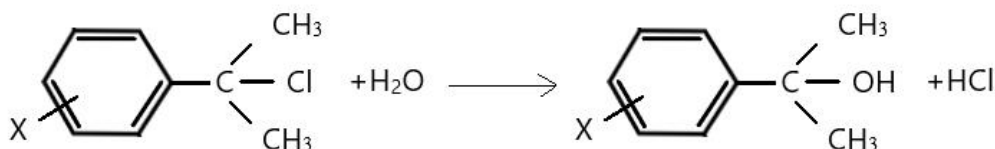
Slika 7. Prikaz disocijacije *meta* i *para*-supstituiranih benzojevih kiselina u vodi na 25 °C

Parametar  $\sigma$  definiran je korelacijskim jednadžbama (4 i 5) te reakcijom disocijacije supstituiranih benzojevih kiselina u vodi na 25 °C (Slika 7.). Pozitivne vrijednosti  $\sigma$  ukazuju da supstituent „privlači i oduzima“ elektrone i time „jača“ benzojevu kiselinu. S druge strane, negativne vrijednosti  $\sigma$  ukazuje da supstituent „donira“ elektrone benzojevoj kiselini i time ju „slabi“. Dakle,  $\sigma$  parametar kvantitativno opisuje odnos strukture i reaktivnosti spoja. Vrijednost parametra  $\rho$  mijenja se ovisno o uvjetima reakcije kao što su temperatura i otapalo. Ionizacijom benzojeve kiseline nastaje anion (Slika 7.), stoga ako je vrijednost  $\rho$  negativna, supstituenti utječu na promatranu reakciju potpuno suprotno nego što je slučaj kod standardne reakcije. Iz toga slijedi zaključak da je  $\rho$  vrijednost negativna kada se razvija pozitivan naboj na reakcijskom centru, a brzina reakcije će se u tom slučaju povećavati s elektron donirajućim supstituentima. Kada se razvija negativan naboj na reakcijskom centru, parametar  $\rho$  ima pozitivnu vrijednost te će se brzina reakcije povećati sa supstituentima koji odvlače elektrone.

U supstituiranoj benzojevoj kiselini nema rezonantnog utjecaja supstituenata u *para*-položaju na reakcijski centar, stoga Hammettovi  $\sigma$  parametri kvantitativno opisuju samo induktivni utjecaj supstituenata koji su u *meta* i *para*-položaju. Uočeno je da ako supstituenti u *para*-položaju doprinose rezonantnim elektronskim efektom, onda odstupaju od  $\log k/k_0$  korelacijskog pravca (Brown i Okamoto, 1957; 1958; Okamoto i Brown, 1957). Zbog svega navedenog, bilo je potrebno prilagoditi  $\sigma$  vrijednosti supstituenata u *para*-položaju. Vrijednosti supstituenata u *meta*-položaju nije bilo potrebno mijenjati iz razloga što oni mogu samo induktivnim efektom djelovati na reakcijski centar pa nije dolazilo do odstupanja. Brown je izradio potpuno novu ljestvicu s  $\sigma^+$  i  $\sigma^-$  vrijednostima te je promijenio Hammettovu jednadžbu (5), te ona glasi:

$$\log (k/k_0) = \rho^+ \sigma^+ \quad (6)$$

Kako je Hammett uzeo za referentnu reakciju disocijaciju benzojeve kiseline u vodi na 25 °C, tako je Brown promatrao solvolizu supstituiranih  $\alpha$ -kumil-klorida u 90 %-tnom acetonu (Brown i Okamoto, 1957; 1958; Okamoto i Brown, 1957) (Slika 8.).



Slika 8. Prikaz solvolize supstituiranih  $\alpha$ -kumil-klorida

Ukoliko se na reakcijskom centru razvija pozitivan naboj kada je u rezonantnoj konjugaciji sa supstituentima na aromatskom prstenu, koriste se  $\sigma^+$  vrijednosti. Također postoje i  $\sigma^-$  vrijednosti koje su određene na temelju reakcije ionizacije *para*-supstituiranih fenola te se primjenjuju kada se na reakcijskom centru, koji je u rezonantnoj konjugaciji sa supstituentima, razvija negativan naboj (Anslyn i Dougherty, 2004).

Ovom korelacijskom analizom razmatraju se supstituenti u *para* i *meta*-položaju, a ne u *orto*- položaju na aromatskom prstenu iz razloga što supstituenti u *orto*-položaju mogu imati sterički utjecaj na reakcijski centar te se u tom slučaju taj sterički utjecaj ne može razdvojiti od elektronskih i solvatacijskih efekata (Lowry i Richardson, 1987).

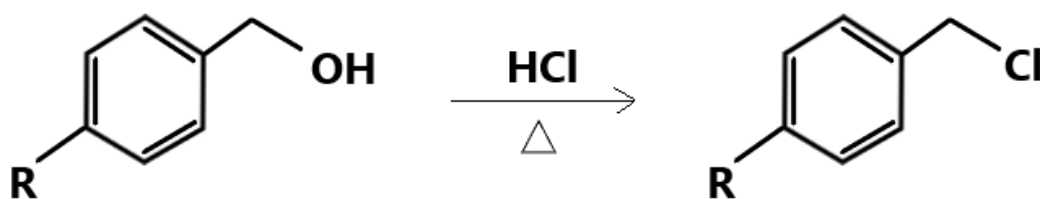
## 1.6. Sinteze

U literaturi je opisano više načina kloriranja različitih alkohola, od toga su za potrebe ovog diplomskog rada i sinteze različito supstituiranih benzilnih klorida istražene mogućnosti kloriranja alkohola pomoću koncentrirane klorovodične kiseline, tionil-klorida i plinovitog klorovodika.

### 1.6.1. Sinteza benzilnih klorida pomoću koncentrirane klorovodične kiseline

Reakciju benzilnog alkohola i koncentrirane klorovodične kiseline prvi put objavio je J.F.Norris 1907. godine. Koraci sinteze obuhvaćaju prvo reakciju 12M klorovodične kiseline s benzilnim alkoholom, pri čemu nastaje bistra smjesa. Nakon toga slijedi polagano zagrijavanje do 60 °C. Nakon 20 minuta na 60 °C, reakcijska smjesa je razdvojena na dvije faze te se ostavi da se ohladi na sobnu temperaturu. Slijedi ekstrakcija ohlađene smjese s

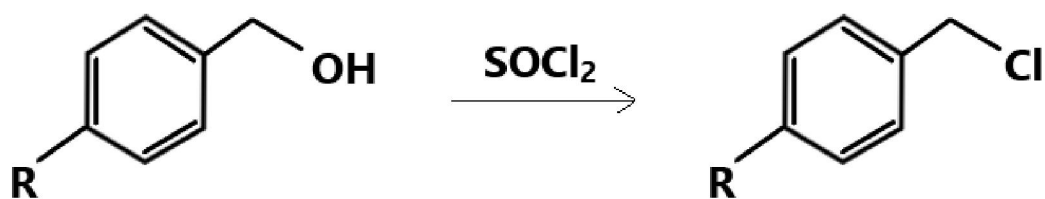
heksanom. Gornji sloj sadrži benzilni klorid i heksan, a donji sloj je vodeni. Zatim se donji vodeni sloj ekstrahira ponovno pomoću heksana te se gornji sloj sjedini s organskim slojem benzilnog klorida iz prethodne ekstrakcije. Organski sloj (benzil klorid i organski sloj iz ekstrakcije vodenog sloja s heksanom) ekstrahira se s destiliranom vodom, zatim s 5 % otopinom natrijeva bikarbonata,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i s otopinom  $\text{NaCl}$  koja se naziva "brine". Nakon ekstrakcije, organski sloj suši se pomoću sredstva za sušenje npr. kalcijevim kloridom ( $\text{CaCl}_2$ ). Filtracijom se ukloni sredstvo za sušenje, a organsko otapalo (heksan) ukloni se uparavanjem (Norris, 1907).



Slika 9. Prikaz sinteze *para*-supstituiranih benzilnih klorida iz *para*-supstituiranih benzilnih alkohola i koncentrirane klorovodične kiseline uz zagrijavanje

### 1.6.2. Sinteza benzilnih klorida pomoću tionil-klorida

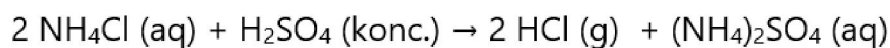
Odgovarajući benzilni alkohol otopi se u diklormetanu ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) u ledenoj kupelji pri  $0\text{ }^\circ\text{C}$  te mu se dokapa tionil-klorid ( $\text{SOCl}_2$ ) u diklormetanu. Reakcijska smjesa miješa se na ledu uz sniženi tlak. Nakon 2 sata miješanja isparili su plinoviti produkti kao i ostatak neizreagiranih reagensa tionil-klorida ( $\text{SOCl}_2$ ). Nakon što se izjednači tlak i sadržaj tikvice temperira do sobne temperature, nastali produkt reakcije benzilni klorid izolira se uparavanjem. Pročišćavanje, ukoliko je potrebno, može se provesti ekstrakcijom s natrijevim karbonatom nakon čega slijedi sušenje pomoću sredstva za sušenje npr. bezvodnog natrijevog sulfata. Jedan od načina pročišćavanja je i kromatografija na stupcu. Također, spoj se može pročišćavati i destilacijom pri sniženim tlakom ili kristalizacijom i vakuumskom sublimacijom (Barclay i sur., 1972).



Slika 10. Prikaz sinteze *para*-supstituiranih benzilnih klorida pomoću tionil-klorida i *para*-supstituiranih benzilnih alkohola

### 1.6.3. Kloriranje alkohola pomoću plinovitog klorovodika

Klorovodik za laboratorijske potrebe proizvede se reakcijom amonijevog klorida i koncentrirane sulfatne kiseline, pri čemu nastane plin HCl i amonijev sulfat.



Slika 11. Prikaz jednadžbe nastajanja klorovodika

Odgovarajući alkohol otopi se u diklormetanu ili benzenu / petroleju u prisutstvu bezvodnog  $\text{CaCl}_2$ . Nastali suhi klorovodik se zatim dovodi reakcijskoj smjesi odgovarajućeg alkohola i otapala. Reakcija se prati pomoću plinske (GC) ili tankoslojne kromatografije (TLC). Otapalo i HCl uklonjeni su destilacijom pri sniženim tlakom (Denegri i sur., 2006)

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Ovaj diplomski rad baziran je na sintezama *para*-supstituiranih benzilnih klorida iz *para*-supstituiranih benzilnih alkohola. Korištene su dvije vrste sinteza benzilnih klorida i to sinteza pomoću koncentrirane klorovodične kiseline i pomoću tionil-klorida. Za svaki spoj određen je najbolji način sintetiziranja prema iskorištenju i uspješnosti reakcije. Za potrebe rada sintetizirani su sljedeći spojevi: 4-metoksibenzilni klorid, 4-(metiltio)benzilni klorid, 4-fenoksibenzilni klorid, 4-metilbenzilni klorid, 4-*tert*-butilbenzilni klorid, 4-fenilbenzilni klorid. Navedeni spojevi su nakon sintetiziranja pročišćeni te su im identitet i čistoća potvrđeni nuklearnom magnetskom rezonancijom.

Cilj rada bio je eksperimentalno odrediti konstante brzine solvolize na 60 °C u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola prethodno sintetiziranih različito supstituiranih benzilnih klorida kako bi se mogla prikazati Hammett-Brownova korelacija. U tu svrhu izračunati su logaritmi konstanti brzine solvolize ( $\log k$ ) koji su korelirani sa  $\sigma^+$  vrijednostima kako bi se utvrdio mehanizam nukleofilne supstitucije, S<sub>N</sub>1 ili S<sub>N</sub>2, kojim se odvija solvoliza sintetiziranih supstrata.

Osim kinetičkih mjerenja, provedeni su i kvantno-mehanički izračuni. Provedena je geometrijska optimizacija sljedećih molekula: 4-metilbenzilnog klorida i 4-fenilbenzilnog klorida te njihovih prijelaznih stanja. Na optimiziranim geometrijama proveden je frekvencijski račun uz standardne uvjete (25 °C) kako bi se izračunale slobodne energije tih supstrata i prijelaznih stanja. Dobivene su vrijednosti teorijskih slobodnih energija aktivacije ( $\Delta G^\ddagger$ ) za reakciju 4-metilbenzilnog klorida te 4-fenilbenzilnog klorida s vodom. Iz dobivenih vrijednosti izračunate su teoretske konstante brzine za reakciju spomenutih klorida s vodom na 25 °C. Također, analizirane su geometrije prijelaznih stanja.



### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Reagensi i otapala

U sintezama benzilnih klorida korišteni su sljedeći spojevi: 4-fenoksibenzilni alkohol (Alfa Aesar), 4-(metiltio)benzilni alkohol (TCI), 4-metoksibenzilni alkohol (Acros Organics), 4-*tert*-butilbenzilni alkohol (Alfa Aesar), 4-metilbenzilni alkohol (Acros Organics), 4-fenilbenzilni alkohol (Aldrich), tionil-klorid (SOCl<sub>2</sub>) (Acros Organics), koncentrirana klorovodična kiselina (Carlo Erba).

U postupku ekstrakcije korištene su sljedeće tvari: heksan (Carlo Erba), natrijev klorid, NaCl (Lach:ner), natrijev karbonat dekahidrat, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> x 10 H<sub>2</sub>O (T.T.T.), natrijev hidrogenkarbonat, NaHCO<sub>3</sub> (Merck). Sredstva za sušenje koja su korištena: granule CaCl<sub>2</sub> (Gram-Mol), bezvodni Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Gram-Mol). Nadalje, u postupku tankoslojne kromatografije i kromatografije na stupcu korišteni su: jod (Riedel-de Haën), Silikagel 60-200µm (Kemika), Silikagel (Merck), etil-acetat (Panreac).

Za potrebe snimanja NMR spektra korišten je deuterirani kloroform koji sadrži TMS (Cambridge). U kinetičkim mjerenjima korišten je 96 %-tni etanol (Carlo Erba) te diklormetan (Fisher Chemical, Analytical reagent grade).

#### 3.2. Priprava spojeva

##### 3.2.1. Priprava 4-fenoksibenzilnog klorida

U dvogrlu tikvicu izvaže se 0,15 g 4-fenoksibenzilnog alkohola (0,75 mmol) i 0,30 g koncentrirane klorovodične kiseline (HCl) (3,00 mmol). Zatim se reakcijska smjesa stavi na uljnu kupelj da se zagrije na 90°C te se ostavi miješati 20 minuta. Sadržaj tikvice ohladi se na sobnu temperaturu i zatim ekstrahira. Smjesa se prelije u lijevak za ekstrakciju i doda 25 ml heksana te se promućka. Gornji sloj je 4-fenoksibenzilni klorid, a donji sloj je vodeni sloj. Vodeni sloj ekstrahira se s heksanom te se taj gornji organski sloj sjedini s gornjim slojem (4-fenoksibenzilnim kloridom) iz prethodne ekstrakcije. Slijedi ekstrakcija dobivenog organskog sloja dva puta s destiliranom vodom (2 x 25 ml), jedanput s 5 % otopinom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 x 25 ml) i dva puta sa zasićenom otopinom natrijevog klorida (NaCl), koja se naziva „brine“ (2 x 25 ml). Budući da je potrebna upravo 5 % otopina Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ona se pripravi tako da se otopi 4,25 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> x 10 H<sub>2</sub>O u 45,75 g destilirane H<sub>2</sub>O. Poslije ekstrakcije s vodenom otopinom

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  provjerava se pH otopine kako bi se utvrdilo je li uklonjena kiselina koja je glavno onečišćenje. Gornji organski sloj suši se 20 minuta pomoću sredstva za sušenje, u ovom slučaju to su bile granule  $\text{CaCl}_2$ . Nakon sušenja slijedi filtracija kako bi se odstranilo sredstvo za sušenje i uparavanje kojim se uklanja otapalo, u ovom slučaju heksan. Na aluminijsku pločicu sa silikagelom kapilarom je nanesen uzorak 4-fenoksibenzilnog alkohola te uzorak sintetiziranog produkta reakcije 4-fenoksibenzilnog klorida. Silikagel pločica, koja predstavlja stacionarnu fazu, postavljena je u komoru zasićenu parama mobilne faze heksana i etil-acetata u omjeru 9:1. Tankoslojni kromatogram razvijen je u komorici zasićenoj parama elementarnog joda. Tankoslojnom kromatografijom (TLC) praćen je tijek reakcije, odnosno da li je sav 4-fenoksibenzilni alkohol izreagirao s koncentriranom klorovodičnom kiselinom, kao i je li nastao produkt reakcije 4-fenoksibenzilni klorid.

Reakcijom 0,15 g 4-fenoksibenzilnog alkohola (0,75 mmol) i 0,30 g koncentrirane klorovodične kiseline (3,00 mmol) nastalo je 0,11 g 4-fenoksibenzilnog klorida (prozirno ulje, 0,50 mmol). Iskorištenje reakcije bilo je 68,8 %.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 4,55 (s; 2H;  $\text{ArCH}_2\text{Cl}$ ); 6,95–7,02 (m; 4H; ArH); 7,11 (t; 1H;  $J = 7.3$  Hz); 7,31–7,35 (m; 4H; ArH); .

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 46,0 ( $\text{ArCH}_2\text{Cl}$ ); 118,8; 119,3; 123,7; 129,9; 130,3; 132,2; 156,8; 157,6 (Ar).

### 3.2.2. Priprava 4-(metiltio)benzilnog klorida

U dvogrlu tikvicu se izvaže 0,50 g 4-(metiltio)benzilnog alkohola (3,24 mmol) te se otopi u diklormetanu. Tikvica se stavi na led i uključi magnetna mješalica. Nakon što se tikvica ohladila, u nju se brzo dokapa smjesa  $\text{SOCl}_2$  (0,57 g; 4,86 mmol) i diklormetana te se reakcijska smjesa miješa na ledu uz sniženi tlak (između 520 i 560 mmHg) iduća 2 sata. Sljedeći korak je ekstrakcija nakon što se izjednači tlak i sadržaj tikvice temperira do sobne temperature. Smjesa se prelije u lijevak za odjeljivanje i doda 25 ml destilirane vode. Nakon izmućkavanja gornji sloj je vodeni, a donji sloj je organski i sadrži produkt reakcije. Donji organski sloj se ekstrahira tri puta s vodenom otopinom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 x 25 ml). Poslije zadnje ekstrakcije radi se provjera pH otopine kako bi se provjerilo je li uklonjena sva kiselina koja je glavno onečišćenje. Slijede dvije ekstrakcije s destiliranom vodom (2 x 25 ml). Organski sloj se zatim suši 20 minuta pomoću bezvodnog natrijevog sulfata ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Naposljetku se

radi filtracija kako bi se uklonilo sredstvo za sušenje i nakon toga uparavanje kako bi se uklonilo otapalo (diklormetan).

Reakcijom 0,50 g 4-(metiltio)benzilnog alkohola (3,24 mmol) i 0,57 g tionil-klorida (4,86 mmol) dobiveno je 0,40 g 4-(metiltio)benzilnog klorida (bijeli kristali, 2,32 mmol). Iskorištenje reakcije je 71,4 %.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 2,48 (s; 3H; Ar-SCH<sub>3</sub>); 4.59 (s; 2H; ArCH<sub>2</sub>Cl); 7,23 (d; 2H;  $J$  = 8,4 Hz; ArH); 7,31 (d; 2H;  $J$  = 8,4 Hz; ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 15,6 (Ar-SCH<sub>3</sub>); 46,1 (ArCH<sub>2</sub>Cl); 126,5; 129,1; 134,1; 139,2 (Ar).

### 3.2.3. Priprava 4-metoksibenzilnog klorida

4-metoksibenzilni klorid pripravlja se istim postupkom kao i 4-(metiltio)benzilni klorid. Reakcijom 1,00 g 4-metoksibenzilnog alkohola (7,24 mmol) i 1,30 g  $\text{SOCl}_2$  (10,86 mmol) nastalo je 0,87 g 4-metoksibenzilnog klorida (bezbojno ulje, 5,56 mmol). Iskorištenje reakcije je 77,0 %.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 3,74 (s; 3H; Ar-OCH<sub>3</sub>); 4.52 (s; 2H; ArCH<sub>2</sub>Cl); 6,84 (d; 2H;  $J$  = 8,7 Hz; ArH); 7,27 (d; 2H;  $J$  = 8,7 Hz; ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 46,4 (ArCH<sub>2</sub>Cl); 55,3 (Ar-OCH<sub>3</sub>); 114,2; 129,8; 130,2; 159,8 (Ar).

### 3.2.4. Priprava 4-*tert*-butilbenzilnog klorida

4-*tert*-butilbenzilni klorid pripravljen je jednakim postupkom kao i spoj 4-(metiltio)benzilni klorid. Nakon sinteze uslijedila je kromatografija na stupcu. Stacionarna faza bila je silikagel (60 do 200  $\mu\text{m}$ ), a mobilna faza sastojala se od heksana i etil-acetata u omjeru 9:1. Cilj kromatografije na stupcu bio je razdvojiti produkt reakcije 4-*tert*-butilbenzilni klorid od onečišćenja. Zatim su uzimani uzorci iz frakcija koje su dobivene kromatografijom na stupcu i nanoseni su na silikagel pločicu uz uzorak 4-*tert*-butilbenzilnog alkohola. Silikagel pločica stavljena je u komoru zasićenu parama mobilne faze kao i kod prethodne kromatografije. Kromatogrami su razvijeni pomoću para joda. Tankoslojnom

kromatografijom (TLC) ustanovljeno je u kojim se frakcijama nalazi produkt te su te frakcije spojene i nakon toga uparene kako bi se uklonilo otapalo.

Reakcijom 0,50 g 4-*tert*-butilbenzilnog alkohola (3,04 mmol) i 0,54 g SOCl<sub>2</sub> (4,57 mmol) dobiveno je 0,42 g 4-*tert*-butilbenzilnog klorida (bezbojno ulje, 2,30 mmol). Iskorištenje reakcije bilo je 75,0 %.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 1,31 (s; 9H; Ar-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 4,56 (s; 2H; ArCH<sub>2</sub>Cl); 7,31 (d; 2H; *J* = 8,1 Hz; ArH); 7,38 (d; 2H; *J* = 8,6 Hz; ArH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 31,3 (Ar-C(CH<sub>3</sub>)); 34,6 (Ar-C(CH<sub>3</sub>)); 46,1 (ArCH<sub>2</sub>Cl); 125,7; 128,3; 134,5; 151,5 (Ar).

### 3.2.5. Priprava 4-metilbenzilnog klorida

4-metilbenzilni klorid sintetizira se na isti način kao i spoj 4-(metiltio)benzilni klorid. Tako je reakcijom 0,70 g 4-metilbenzilnog alkohola (5,73 mmol) i 1,02 g SOCl<sub>2</sub> (8,60 mmol) nastalo 0,53 g 4-metilbenzilnog klorida (bezbojno ulje, 3,77 mmol). Iskorištenje reakcije je 65,4 %.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 2,34 (s; 3H; Ar-CH<sub>3</sub>); 4,56 (s; 2H; ArCH<sub>2</sub>Cl); 7,16 (d; 2H; *J* = 8,0 Hz; ArH); 7,27 (d; 2H; *J* = 8,0 Hz; ArH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 21,2 (Ar-CH<sub>3</sub>); 46,3 (ArCH<sub>2</sub>Cl); 128,6; 129,4; 134,6; 138,3 (Ar).

### 3.2.6. Priprava 4-fenilbenzilnog klorida

Spoj 4-fenilbenzilni klorid pripravlja se kao i spoj 4-fenoksibenzilni klorid. Reakcijom 0,50 g 4-fenilbenzilnog alkohola (2,71 mmol) i 1,10 g konc.HCl (10,84 mmol) dobiveno je 0,41 g 4-fenilbenzilnog klorida (bijeli kristali, 2,02 mmol). Iskorištenje reakcije bilo je 74,6 %.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 4,58 (s; 2H; ArCH<sub>2</sub>Cl); 7,30–7,55 (m; 9H; ArH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 46,2 (ArCH<sub>2</sub>Cl); 127,2; 127,6; 127,7; 128,9; 129,2; 136,5; 140,5; 141,4 (Ar).

### 3.3. Identifikacija spojeva

Svi sintetizirani spojevi identificirani su nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR, *Varian INOVA400*). Dobiveni su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  spektri čijom je analizom i asignacijom signala, pomoću programa *MestReNova*, potvrđen identitet spojeva.

### 3.4. Kinetička mjerenja

Prije početka mjerenja, u reakcijsku tikvicu otpipetira se određeni volumen 96 %-tnog etanola i vode kako bi dobili 80 %-tnu vodenu otopinu etanola (80E20V). Zatim se reakcijska tikvica, u kojoj je 80 %-tna vodena otopina etanola, stavi u termostat (Julabo FP40) kako bi se postigla željena temperatura, u ovom slučaju 60 °C. Reakcije, koje se odvijaju na 25 °C, su prespore stoga bi i samo mjerenje trajalo jako dugo. Budući da se brzina reakcije utrostručuje kako se temperatura povisi za 10 °C, tako su se sva mjerenja odvijala na 60 °C kako bi reakcija tekla prikladnom brzinom (Wade, 2017). Izvaže se određena količina ispitivanog spoja i otopi u 0,1 ml diklormetana te se injektira u reakcijsku tikvicu koja je prethodno termostatirana na 60 °C. U istom trenutku pokrene se mjerenje na računalu pomoću aplikacije Conductivity. U reakcijskoj tikvici odvija se solvoliza kojom nastaju ioni koji povećavaju vodljivost te se napredovanje reakcije prati mjerenjem promjene vodljivosti u ovisnosti o vremenu. Mjerenje se provodi konduktometrom (korišten je *WTW LF 530* konduktometar s odgovarajućom *WTW* elektrodom). Mjerenje traje više od četiri poluvremena ( $\tau$ ) reakcije te se rezultati podvrgavaju nelinearnoj regresiji uz pomoć programskog paketa Origin pri čemu se dobivaju konstante brzine solvolize. Prema jednadžbi (7) vidi se povezanost vodljivosti reakcijske smjese i vremena.

$$G = a(1 - e^{-kt}) + b \quad (7)$$

U navedenoj jednadžbi (7),  $G$  predstavlja vodljivost reakcijske smjese,  $k$  označava konstantu brzine reakcije,  $t$  je oznaka za vrijeme,  $a$  predstavlja ukupnu promjenu vodljivosti otopine od početka do završetka reakcije te  $b$  označava vodljivost otopine prije dodatka supstrata. Iz svega navedenog proizlazi međusobna ovisnost vodljivosti i vremena koja prati kinetiku prvog reda. Obzirom da se mjerenje konstante brzine svakog supstrata ponavlja više puta, konačna vrijednost konstante je srednja vrijednost najmanje triju izmjerenih konstanti.

### 3.5. Kvantno-mehanički izračuni

Provedeni su kvantno-mehanički računi programskim paketom Gaussian 16 (Gaussian 16, 2016). Provedena je optimizacija geometrije supstrata 4-metilbenzil-klorida i 4-fenilbenzil-klorida te  $S_N2$  prijelaznih stanja reakcije supstrata s vodom. Geometrije su optimizirane na wB97XD/6-311+G(3df, 3pd) razini teorije uz korištenje IEFPCM solvacijskog modela za vodu. Nadalje, na optimiziranim geometrijama proveden je frekvencijski račun uz standardne uvjete (25 °C) kako bi se dobile slobodne energije supstrata i prijelaznih stanja. Iz tih slobodnih energija izračunate su slobodne energije aktivacije za  $S_N2$  reakciju između supstrata i vode te konačno pripadajuće konstante brzine drugog reda prema Eyringovoj jednadžbi (3).

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Rezultati

Kinetičkim mjerenjima dobivene su konstante brzine prvog reda za solvolizu u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola na 60 °C za sljedeće *para*-supstituirane benzilne kloride: 4-metoksibenzilni klorid, 4-(metiltio)benzilni klorid, 4-fenoksibenzilni klorid, 4-metilbenzilni klorid, 4-*tert*-butilbenzilni klorid i 4-fenilbenzilni klorid. Nadalje, izračunati su logaritmi konstanti brzine solvolize ( $\log k$ ). Pomoću Hammett-Brownove korelacijske jednadžbe  $\log(k/k_0) = \rho^+ \sigma^+$ , dobivena je linearna korelacija između logaritama konstanti brzine prvog reda i parametra  $\sigma^+$ .

Tablica 1. Izmjerene konstante brzine solvolize supstrata u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola (80E20V) na 60 °C te izračunate srednje vrijednosti konstanti brzine sa standardnim devijacijama

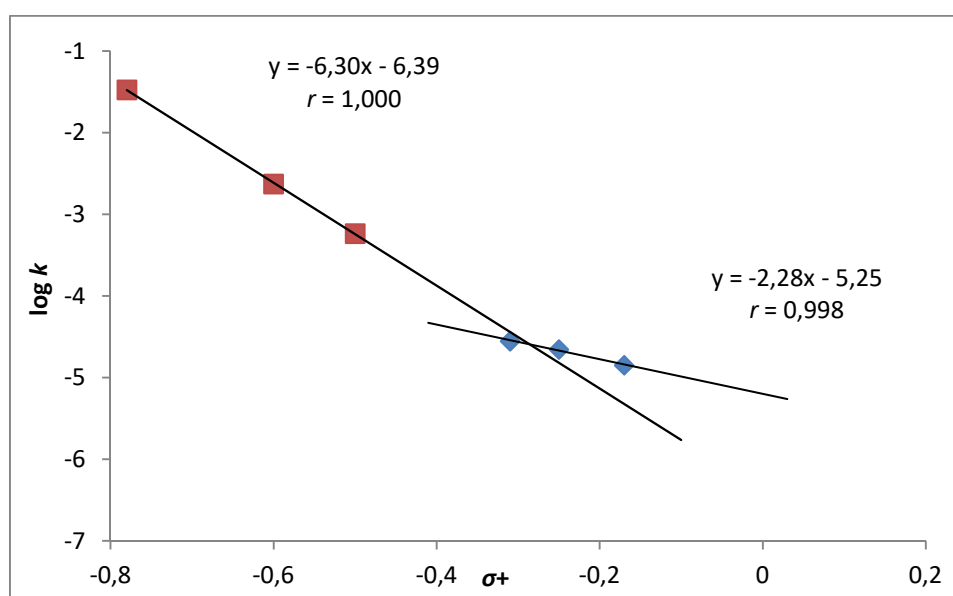
Supstrat	Otapalo <sup>a</sup>	$k/s^{-1}$	$(k \pm \text{sd})/s^{-1}$
4-metoksibenzilni klorid	80E20V	$3,40 \times 10^{-2}$ $3,37 \times 10^{-2}$ $3,36 \times 10^{-2}$	$(3,38 \pm 0,02) \times 10^{-2}$
4-(metiltio)benzilni klorid	80E20V	$2,38 \times 10^{-3}$ $2,37 \times 10^{-3}$ $2,37 \times 10^{-3}$	$(2,37 \pm 0,01) \times 10^{-3}$
4-fenoksibenzilni klorid	80E20V	$5,82 \times 10^{-4}$ $5,88 \times 10^{-4}$ $5,89 \times 10^{-4}$	$(5,86 \pm 0,03) \times 10^{-4}$
4-metilbenzilni klorid	80E20V	$2,79 \times 10^{-5}$ $2,74 \times 10^{-5}$ $2,94 \times 10^{-5}$	$(2,82 \pm 0,09) \times 10^{-5}$
4- <i>tert</i> -butilbenzilni klorid	80E20V	$2,22 \times 10^{-5}$ $2,28 \times 10^{-5}$ $2,18 \times 10^{-5}$	$(2,23 \pm 0,04) \times 10^{-5}$
4-fenilbenzilni klorid	80E20V	$1,30 \times 10^{-5}$ $1,51 \times 10^{-5}$ $1,47 \times 10^{-5}$	$(1,43 \pm 0,09) \times 10^{-5}$

<sup>a</sup> sastav otapala izražen u volumnim udjelima na 25 °C (v/v), E= etanol, V= voda

Tablica 2. Konstante brzine solvolize suspsituiranih benzilnih klorida u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola na 60 °C, logaritmi konstanti brzine solvolize ( $\log k/s^{-1}$ ) i odgovarajuće  $\sigma^+$  vrijednosti

Supstrat	Otapalo <sup>b</sup>	$k/s^{-1}$	$\log k/s^{-1}$	$\sigma^+$
4-metoksibenzilni klorid	80E20V	$3,38 \times 10^{-2}$	-1,47	-0,78
4-(metiltio) benzilni klorid	80E20V	$2,37 \times 10^{-3}$	-2,63	-0,60
4-fenoksibenzilni klorid	80E20V	$5,86 \times 10^{-4}$	-3,23	-0,50
4-metilbenzilni klorid	80E20V	$2,82 \times 10^{-5}$	-4,55	-0,31
4- <i>tert</i> -butilbenzilni klorid	80E20V	$2,23 \times 10^{-5}$	-4,65	-0,25
4-fenilbenzilni klorid	80E20V	$1,43 \times 10^{-5}$	-4,84	-0,17

<sup>a</sup> sastav otapala izražen u volumnim udjelima na 25 °C (v/v), E= etanol, V= voda



Slika 12. Hammett-Brownov graf ovisnosti logaritma konstanti brzine solvolize ( $\log k/s^{-1}$ ) suspsituiranih benzilnih klorida u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola na 60 °C o pripadajućim  $\sigma^+$ -vrijednostima

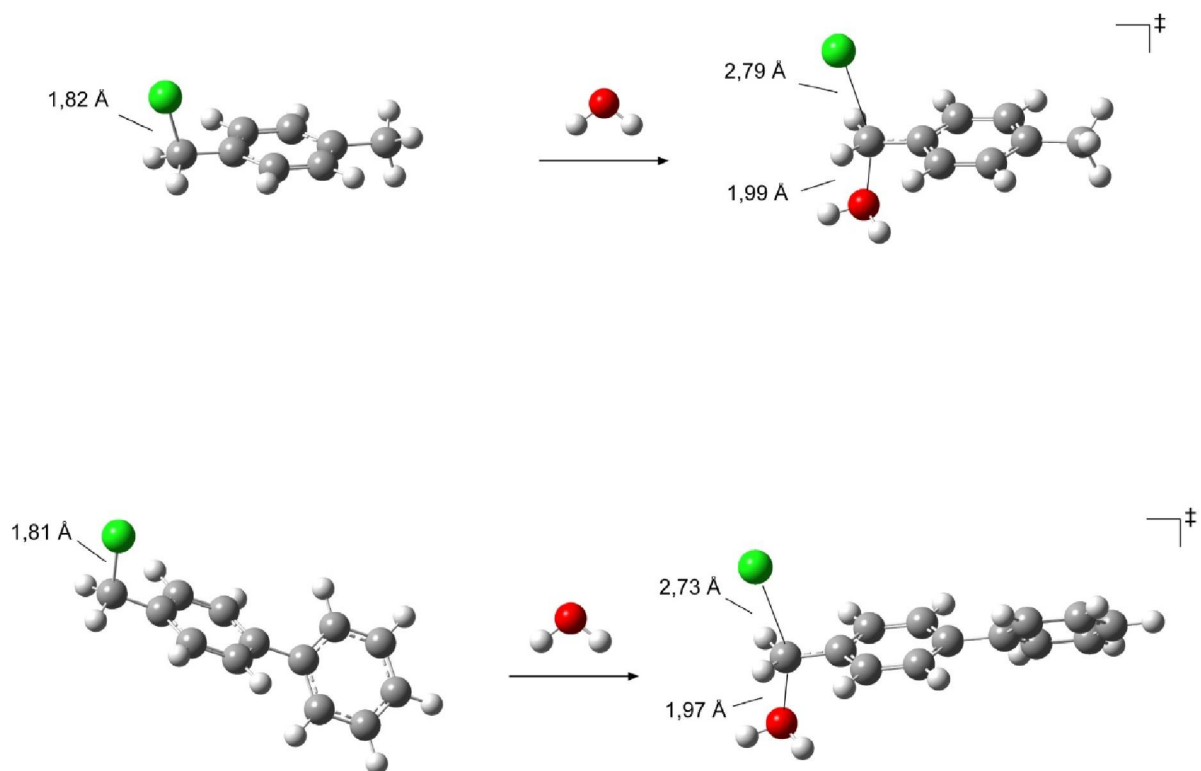


Tablica 3. Elektronske energije ( $E$ ), entalpije ( $H^{298}$ ) i slobodne energije ( $G^{298}$ ) klorida i prijelaznih stanja za  $S_N2$  reakciju benzilnih klorida i vode izračunate na wB97XD/6-311+G(3df, 3pd) razini teorije uz korištenje IEFPCM solvacijskog modela za vodu

Supstrat	$E$ /a.u.	$H$ (298 K) /a.u.	$G$ (298 K) /a.u.
4-metilbenzilni klorid	-770,4921003	-770,334457	-770,379600
4-metilbenzilni klorid prijelazno stanje	-846,8963464	-846,711911	-846,764059
4-fenilbenzilni klorid	-962,2215739	-962,007108	-962,058957
4-fenilbenzilni klorid prijelazno stanje	-1038,624655	-1038,383219	-1038,441558
voda	-76,4451528	-76,419808	-76,441875

Tablica 4. Slobodna energija aktivacije i pripadajuće konstante brzine za  $S_N2$  reakciju odabranih benzilnih klorida i vode pri standardnim uvjetima (25 °C) izračunate na wB97XD/6-311+G(3df, 3pd) razini teorije uz korištenje IEFPCM solvacijskog modela za vodu

Supstrat	$\Delta G^\ddagger$ / kcal mol <sup>-1</sup>	$k$ (25 °C) / s <sup>-1</sup>
4-metilbenzilni klorid	36,03	$2,42 \times 10^{-14}$
4-fenilbenzilni klorid	37,20	$3,38 \times 10^{-15}$



Slika 13. Geometrije 4-metilbenzilnog klorida i 4-fenilbenzilnog klorida i geometrije prijelaznih stanja  $S_N2$  reakcije benzilnih klorida i vode optimizirane na wB97XD/6-311+G(3df, 3pd) razini teorije uz korištenje IEFPCM solvacijskog modela za vodu

## 4.2. Rasprava

Sintetizirani su sljedeći *para*-supstituirani benzilni kloridi: 4-metoksibenzilni klorid, 4-(metiltio)benzilni klorid, 4-fenoksibenzilniklorid, 4-metilbenzilni klorid, 4-*tert*-butilbenzilni klorid i 4-fenilbenzilni klorid, s ciljem ispitivanja utjecaja supstituenta na brzinu i mehanizam solvolize *para*-supstituiranih benzilnih klorida. Sintezom pomoću klorovodične kiseline i benzilnog alkohola dobiveni su: 4-fenoksibenzilni klorid i 4-fenilbenzilni klorid (Slika 9.), a sintezom iz benzilnog alkohola i tionil-klorida pripremljeni su: 4-(metiltio)benzilni klorid, 4-metoksibenzilni klorid, 4-metilbenzilni klorid te 4-*tert*-butilbenzilni klorid (Slika 10.).

Konduktometrijskim mjerenjem dobivene su vrijednosti konstanti brzine solvolize u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola na 60 °C te su izračunate vrijednosti logaritama konstanti brzine ( $\log k/s^{-1}$ ), koje su korelirane sa  $\sigma^+$  vrijednostima kako bi se utvrdio mehanizam nukleofilne supstitucije, S<sub>N</sub>1 ili S<sub>N</sub>2.

Pratio se utjecaj supstituenata u *para*-položaju na benzilnom prstenu na brzinu solvolize spomenutih klorida. Za tu svrhu provedena je Hammett-Brownova korelacijska analiza. Grafičkim su prikazom ovisnosti  $\log k$  o  $\sigma^+$  vrijednosti dobivena dva pravca s različitim nagibima koji predstavljaju dva mehanizma reakcije solvolize benzilnih klorida, S<sub>N</sub>1 i S<sub>N</sub>2 mehanizam. Vrijednosti koeficijenata korelacije ( $r$ ) pravaca prikazanih na Slici 12 nadalje ukazuju na gotovo savršene linearne korelacije između logaritama konstanti brzine solvolize ( $\log k$ ) i  $\sigma^+$  vrijednosti.

Parametar  $\rho^+$  iz Hammett-Brownove jednadžbe definira nagib pravca te je njegova vrijednost izračunata za oba pravca. Velika negativna vrijednost za lijevi pravac na Slici 12. ( $\rho^+ = -6,30$ ) upućuje na to da se tijekom reakcije stvara velika količina pozitivnog naboja na reakcijskom centru prijelaznog stanja te da dolazi do S<sub>N</sub>1 mehanizma u kojem kao međuprodukt nastaje benzilni karbokation. Jaki elektron-donirajući supstituenti, preko benzilnog  $\pi$ -sustava, rezonantno doniraju elektronsku gustoću reakcijskom centru na kojem se generira pozitivan naboj te s time stabiliziraju prijelazno stanje, odnosno snižavaju energiju prijelaznog stanja. Na taj način supstituenti utječu na brzinu reakcije solvolize. Supstituent 4-metoksi-, u seriji supstituenata koji su korišteni, najjači je elektron donor te je reakcija solvolize 4-metoksibenzilnog klorida najbrža. Po elektron-donirajućim svojstvima, u seriji korištenih supstituenata, još se ističu 4-(metiltio)- i 4-fenoksi- supstituenti, koji također

rezonantno stabiliziraju S<sub>N</sub>1 prijelazno stanje kao i karbokationski međuprodukt. Dakle, reakcije solvolize 4-(metiltio)benzilnog klorida i 4-fenoksibenzilnog klorida također se odvijaju S<sub>N</sub>1 mehanizmom nukleofilne supstitucije, pri čemu u prvom stupnju reakcije nastaju benzilni karbokationi koji su rezonantno stabilizirani od strane jakih elektron-donorskih supstituenata.

Na desnoj strani Hammett-Brownovog graf prikazanog na Slici 12. nalazi se pravac s manjim nagibom ( $\rho^+ = -2,28$ ) koji ukazuje na to da pripadajući kloridi solvoliziraju S<sub>N</sub>2 mehanizmom nukleofilne supstitucije. Iako se pripadajuće solvolize odvijaju S<sub>N</sub>2 mehanizmom, tijekom tih reakcija ipak dolazi do stvaranja stanovite količine pozitivnog naboja na reakcijskom centru što se vidi iz pripadajuće  $\rho^+$  vrijednosti, iako u znatno manjoj količini nego u slučaju S<sub>N</sub>1 mehanizma. Supstituenti 4-*tert*-butil- i 4-fenil- slabiji su elektron-donori, koji djeluju induktivno te nisu u stanju delokalizirati veću količinu pozitivnog naboja kao gore spomenuti rezonantni elektron-donori. Dakle, reakcije solvolize 4-*tert*-butilbenzilnog klorida i 4-fenilbenzilnog klorida odvijaju se S<sub>N</sub>2 mehanizmom nukleofilne supstitucije. Budući da se 4-metilbenzilni klorid nalazi na sjecištu dvaju spomenutih pravaca, za taj spoj je potrebno izvršiti dodatna ispitivanja kako bi se utvrdio točan mehanizam reakcije. U ovom trenutku može se pretpostaviti da ipak solvolizira S<sub>N</sub>2 mehanizmom budući da metilna skupina djeluje induktivno, dakle kao slabi elektron-donor.

Provedena je optimizacija geometrije supstrata 4-metilbenzilnog klorida i 4-fenilbenzilnog klorida te S<sub>N</sub>2 prijelaznih stanja reakcije ovih supstrata s vodom. Geometrije su optimizirane na wB97XD/6-311+G(3df, 3pd) razini teorije uz korištenje IEFPCM solvatacijskog modela za vodu. Nadalje, na optimiziranim geometrijama proveden je frekvencijski račun uz standardne uvjete (25 °C) kako bi se dobile slobodne energije supstrata i prijelaznih stanja. Iz tih slobodnih energija izračunate su slobodne energije aktivacije za S<sub>N</sub>2 reakciju između ovih supstrata i vode te konačno pripadajuće konstante brzine.

Izračunata teoretska konstanta brzine prvoga reda reakcije 4-metilbenzilnog klorida s vodom na 25 °C iznosi  $2,42 \times 10^{-14} \text{ s}^{-1}$ , dok teoretska konstanta brzine reakcije 4-fenilbenzilnog klorida s vodom iznosi  $3,38 \times 10^{-15} \text{ s}^{-1}$ . Dakle, primijenjena razina teorije ispravno predviđa da 4-metilbenzilni klorid brže reagira s protonskim otapalom S<sub>N</sub>2 mehanizmom nego 4-fenilbenzilni klorid. Pri tome, potrebno je naglasiti kako se apsolutni

iznosi teoretskih konstanti brzine prvog reda ( $k$ ) i pripadajućih slobodnih energija aktivacije ( $\Delta G^\ddagger$ ) ne mogu direktno usporediti s eksperimentalnim podacima iz razloga što implicitni solvatacijski modeli uključuju samo čista otapala, dok su u eksperimentalnom radu korištena miješana otapala, odnosno 80 %-tna vodena otopina etanola. Osim toga, mjerenja i kvantno-mehanički računi su provedeni pri različitim temperaturama.

Analizom geometrija optimiziranih prijelaznih stanja na Slici 13. može se uvidjeti da su benzilni fragmenti u oba slučaja planarne strukture. Kao i u slučaju aromatskih karbokationa, planarna struktura omogućuje najbolje preklapanje  $p$ -orbitale na planarnom reakcijskom centru i aromatskog  $\pi$ -sustava benzila. Iako benzilni fragment  $S_N2$  prijelaznog stanja nosi znatno manje pozitivnog naboja nego benzilni fragment  $S_N1$  prijelaznog stanja, nagib  $S_N2$  pravca na Hammett-Brownovom grafu (prikazanom na Slici 12.) ukazuje na to da uslijed dobrog preklapanja spomenutih orbitala supstituenti znatno utječu na brzinu  $S_N2$  reakcije.

## 5. ZAKLJUČCI

Sintetizirani su sljedeći *para*-supstituirani benzilni kloridi: 4-fenilbenzilni klorid i 4-fenoksibenzilni klorid pomoću klorovodične kiseline, te 4-metilbenzilni klorid, 4-metoksibenzilni klorid, 4-(metiltio)benzilni klorid i 4-*tert*-butilbenzilni klorid pomoću tionilklorida. Navedeni spojevi su nakon sintetiziranja pročišćeni te su im identitet i čistoća potvrđeni nuklearnom magnetskom rezonancijom.

Konduktometrijskim mjerenjem dobivene su konstante brzine prvog reda za solvolize u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola (80E20V) prethodno sintetiziranih *para*-supstituiranih benzilnih klorida. Najveća konstanta brzine ( $k$ ) utvrđena je za solvolizu 4-metoksibenzilnog klorida te ta reakcija ima najmanju slobodnu energiju aktivacije ( $\Delta G^\ddagger$ ). Nasuprot tome, najmanja konstanta brzine utvrđena je za solvolizu 4-fenilbenzilnog klorida te reakcija ima najveću barijeru, odnosno slobodnu energiju aktivacije.

Također, prikazan je graf ovisnosti logaritama konstanti brzine solvolize ( $\log k$ ) na 60 °C o  $\sigma^+$  parametru Hammett-Brownove jednadžbe. U reakciji solvolize korišteni su *para*-supstituirani benzilni kloridi te, kako je već prije navedeno, supstituenti u *para*-položaju pridonose rezonantnim i induktivnim elektronskim efektom, stoga je korištena Hammett-Brownova korelacijska jednadžba. Potvrđena je linearna korelacija  $\log k$  (60 °C) i  $\sigma^+$  te su dobivena dva pravca koja ukazuju na dva mehanizma reakcije solvolize,  $S_N1$  i  $S_N2$ . Izračunate su vrijednosti nagiba pravca, odnosno  $\rho^+$  parametra te vrijednost tog parametra na 60°C u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola za reakciju  $S_N1$  mehanizma iznosi  $-6,30$ , dok za reakciju  $S_N2$   $\rho^+$  ima vrijednost  $-2,28$ .

4-metoksibenzilni klorid, 4-(metiltio)benzilni klorid i 4-fenoksibenzilni klorid solvoliziraju  $S_N1$  mehanizmom, dok 4-*tert*-butilbenzilni klorid i 4-fenilbenzilni klorid reagiraju s otapalom  $S_N2$  mehanizmom. Budući da se na grafu vidi da je spoj 4-metilbenzilni klorid na sjecištu dvaju pravaca, za taj spoj će se izvršiti dodatna ispitivanja kako bi se utvrdio točan mehanizam reakcije. Može se ipak pretpostaviti da njegova reakcija s otapalom teče  $S_N2$  mehanizmom.

Osim kinetičkih mjerenja, provedeni su i kvantno-mehanički računi programskim paketom Gaussian 16. Na IEFPCM-wB97XD/6-311+G(3df, 3pd) razini teorije optimizirana je geometrija 4-metilbenzilnog klorida i 4-fenilbenzilnog klorida te  $S_N2$  prijelaznih stanja reakcije ovih supstrata s vodom. Nadalje, na optimiziranim geometrijama proveden je frekvencijski račun uz standardne uvjete (25 °C) kako bi se dobile slobodne energije supstrata i prijelaznih stanja. Iz tih slobodnih energija izračunate su slobodne energije aktivacije za  $S_N2$  reakciju između supstrata i vode te konačno pripadajuće konstante brzine drugog reda. U relativnim iznosima, teoretske i eksperimentalne reaktivnosti supstrata su u skladu. Također, planarna geometrija benzilnog fragmenta optimiziranih prijelaznih stanja ukazuje na dobro preklapanje orbitala benzilnog reakcijskog centra i benzilnog  $\pi$ -sustava, što omogućuje kvalitetnu delokalizaciju nastalog pozitivnog naboja s reakcijskog centra i kod  $S_N2$  prijelaznih stanja.

## 6. LITERATURA

Anslyn EV, Dougherty DA. *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science Books, California, 2004.

Barclay LRC, Sonawane HR, Hudson JC. Sterically Hindered Aromatic Compounds. Solvolysis of t-Butyl-, Phenyl-, and Trialkyl Benzyl Chlorides in Ethanol-Water. Evidence for Steric Acceleration in 24,6-Tri-t-butylbenzyl Chloride. *Can J Chem*, 1972, 50, 2318–2325.

Brown HC, Okamoto Y. Substituent Constants for Aromatic Substitution. *J Am Chem Soc*, 1957, 79, 1913–1917.

Brown HC, Okamoto Y. Electrophilic Substituent Constants. *J Am Chem Soc*, 1958, 80, 4979-4987.

Clayden J, Greeves N, Warren SG. *Organic Chemistry*. Oxford university press, Oxford, 2012, str. 328–359.

Denegri B, Streiter A, Jurić S, Ofial AR, Kronja O, Mayr H. Kinetics of the Solvolyses of Benzhydryl Derivates: Basis for the Construction of Comprehensive Nucleofungality Scale. *Chem Eur J*, 2006, 12, 1648–1656.

Gaussian 16, Revision A.03, Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Petersson GA, Nakatsuji H, Li X, Caricato M, Marenich AV, Bloino J, Janesko BG, Gomperts R, Mennucci B, Hratchian HP, Ortiz JV, Izmaylov AF, Sonnenberg JL, Williams-Young D, Ding F, Lipparini F, Egidi F, Goings J, Peng B, Petrone A, Henderson T, Ranasinghe D, Zakrzewski VG, Gao J, Rega N, Zheng G, Liang W, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Throssell K, Montgomery Jr. JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark MJ, Heyd JJ, Brothers EN, Kudin KN, Staroverov VN, Keith TA, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell AP, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Millam JM, Klene M, Adamo C, Cammi R, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Farkas O, Foresman JB, Fox DJ. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.



Hammett LP. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. *J Am Chem Soc*, 1937, 59, 96–103.

Humski R. Reakcijski mehanizmi u organskoj kemiji. Zagreb, Školska knjiga, 1974, str.20–28.

Lowry, TH, Richardson KS. Mechanism and Theory in Organic Chemistry. 3. izd., Harper & Row, New York, 1987

Maskill H. Correlation analysis: quantitative relationships between molecular structure and chemical reactivity. U: Structure and reactivity in organic chemistry, Oxford University Press, New York, USA, 1999, str. 27–35.

Norris JF. I am trying to make benzyl chloride by the direct addition of calcium hypo to toluene. *American Chemical Journal*, 1907, 38, 647–642.

Okamoto Y, Brown HC. A Quantitative Treatment for Electrophilic Reactions of Aromatic Derivatives. *J Org Chem*, 1957, 22, 485–494.

Pine SH. Organska kemija. Zagreb, Školska knjiga, 1994, str. 316–342.

Ritchie CD, Sager WF. An Examination of Structure-Reactivity Relationships. U: Progress in Physical Organic Chemistry. Cohen SG., Streitwieser A. Jr, urednici, John Wiley & Sons, Vol. 2, 1964, str. 323–400.

Wade LG, Simek JW. Organic Chemistry 9th Edition. Pearson, 2017, str.142–153.

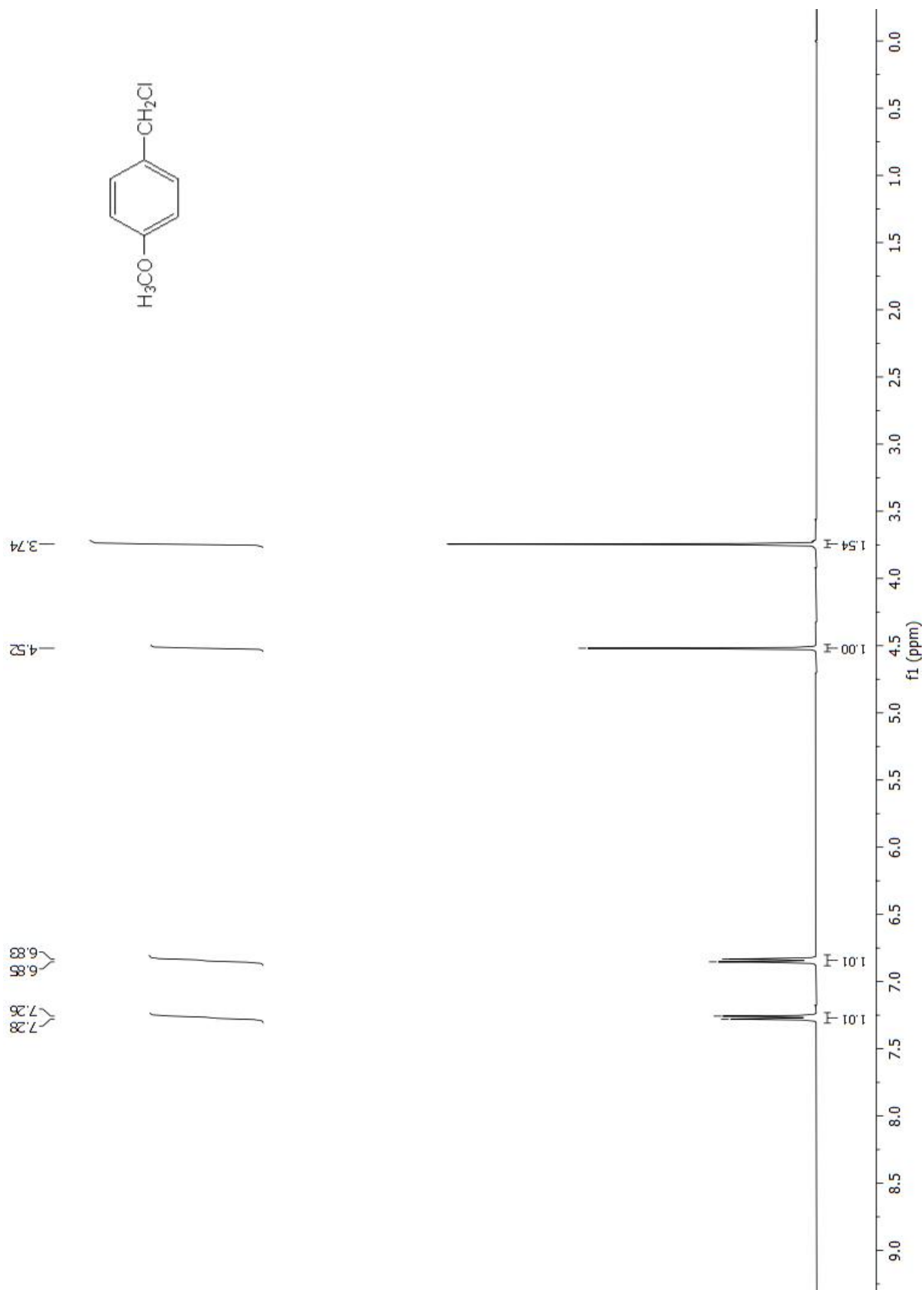
## 7. SAŽETAK / SUMMARY

Ovaj diplomski rad baziran je na sintezama *para*-supstituiranih benzilnih klorida iz *para*-supstituiranih benzilnih alkohola. Sintetizirani su sljedeći spojevi: 4-fenilbenzilni klorid i 4-fenoksibenzilni klorid pomoću klorovodične kiseline, a 4-metilbenzilni klorid, 4-metoksibenzilni klorid, 4-(metiltio)benzilni klorid i 4-*tert*-butilbenzilni klorid pomoću tionilklorida. Navedeni spojevi su nakon sintetiziranja pročišćeni te su im identitet i čistoća potvrđeni nuklearnom magnetskom rezonancijom. Konduktometrijskim mjerenjem određene su konstante brzine solvolize na 60 °C u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola prethodno sintetiziranih različito supstituiranih benzilnih klorida kako bi se mogla prikazati Hammett-Brownova korelacija. U tu svrhu izračunati su logaritmi konstanti brzine solvolize ( $\log k$ ) koji su korelirani sa  $\sigma^+$  vrijednostima kako bi se utvrdio mehanizam nukleofilne supstitucije,  $S_N1$  ili  $S_N2$ , kojim se odvija solvoliza sintetiziranih supstrata. Grafičkim su prikazom ovisnosti  $\log k$  o  $\sigma^+$  vrijednosti dobivena dva pravca koja ukazuju na dva mehanizma reakcije,  $S_N1$  i  $S_N2$  mehanizam nukleofilne supstitucije. 4-metoksibenzilni klorid, 4-(metiltio)benzilni klorid i 4-fenoksibenzilni klorid solvatiziraju  $S_N1$  mehanizmom, dok 4-*tert*-butilbenzilni klorid i 4-fenilbenzilni klorid reagiraju s otapalom  $S_N2$  mehanizmom. Budući da se spoj 4-metilbenzilni klorid nalazi na sjecištu dvaju pravaca, za taj spoj će se izvršiti dodatna ispitivanja kako bi se utvrdio točan mehanizam reakcije, iako se može pretpostaviti da njegova reakcija s otapalom teče  $S_N2$  mehanizmom. Provedeni su i kvantno-mehanički izračuni. Na IEFPCM - wB97XD/6-311+G(3df, 3pd) razini teorije optimizirana je geometrija sljedećih supstrata: 4-metilbenzilnog klorida i 4-fenilbenzilnog klorida te  $S_N2$  prijelaznih stanja reakcije supstrata s vodom. Na optimiziranim geometrijama proveden je frekvencijski račun uz standardne uvjete (25 °C) kako bi se dobile slobodne energije supstrata i prijelaznih stanja. Izračunate su slobodne energije aktivacije za  $S_N2$  reakciju između supstrata i vode te konačno pripadajuće konstante brzine. U relativnim iznosima, teoretske i eksperimentalne reaktivnosti supstrata su u skladu.

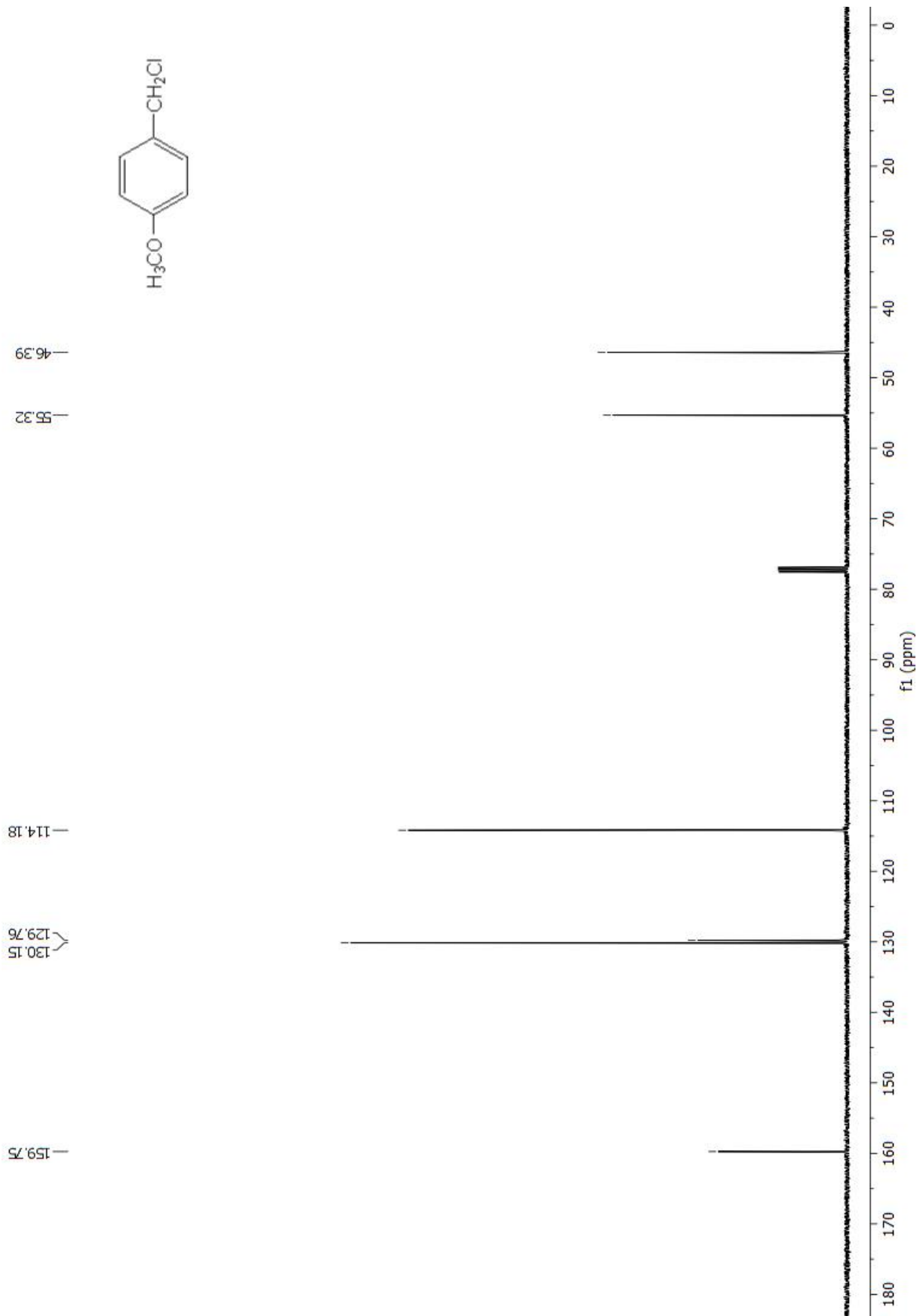
This thesis is based on the syntheses of *para*-substituted benzyl chlorides from *para*-substituted benzyl alcohols. The following compounds have been synthesized: 4-phenylbenzyl chloride and 4-phenoxybenzyl chloride using hydrochloric acid, and 4-methylbenzyl chloride, 4-methoxybenzyl chloride, 4-methyltiobenzyl chloride and 4-*tert*-butylbenzyl chloride using thionyl chloride. The above mentioned compounds were purified after the synthesis and their identity and purity were confirmed by nuclear magnetic resonance. Conductometric measurements were used to determine solvolysis rate constants at 60 °C in 80 % aqueous ethanol previously synthesised variously substituted benzyl chlorides in order to show Hammett-Brown correlation. For this purpose, logarithms of solvolysis rate constants ( $\log k$ ) were correlated with  $\sigma^+$  values in order to determine the nucleophilic substitution mechanism, S<sub>N</sub>1 or S<sub>N</sub>2, through which the solvolysis of these substrates proceeded. A correlation of  $\log k$  versus  $\sigma^+$  values yielded two lines which represented two reaction mechanisms, S<sub>N</sub>1 and S<sub>N</sub>2 nucleophilic substitution mechanism. Solvolysis reactions of 4-methoxybenzyl chloride, 4-methyltiobenzyl chloride and 4-phenoxybenzyl chloride proceed through S<sub>N</sub>1 mechanism, while 4-*tert*-butylbenzyl chloride and 4-phenylbenzyl chloride react with solvent through S<sub>N</sub>2 mechanism. Due to the fact that a point for 4-methylbenzyl chloride is situated at the intersection of the two lines, for this compound an additional investigation will be conducted in order to determine the exact reaction mechanism, however, it can be assumed that its solvolysis proceeds through the S<sub>N</sub>2 nucleophilic substitution mechanism. In addition, quantum-mechanical calculations were carried out. Using the IEFPCM-wB97XD/6-311+G(3df, 3pd) level of theory, geometries of 4-methylbenzyl chloride and 4-phenylbenzyl chloride, as well as those of the corresponding S<sub>N</sub>2 transition structures were optimized. A frequency calculations were further performed on the optimized geometries using standard conditions (25 °C) in order to estimate free energies of substrates and transition structures. Free energies of activation for the S<sub>N</sub>2 reactions of the substrates with water were calculated, as well as corresponding first-order rate constants. The results reveal that relative theoretical and experimental reactivities of the substrates are consistent.

## 8. PRILOZI

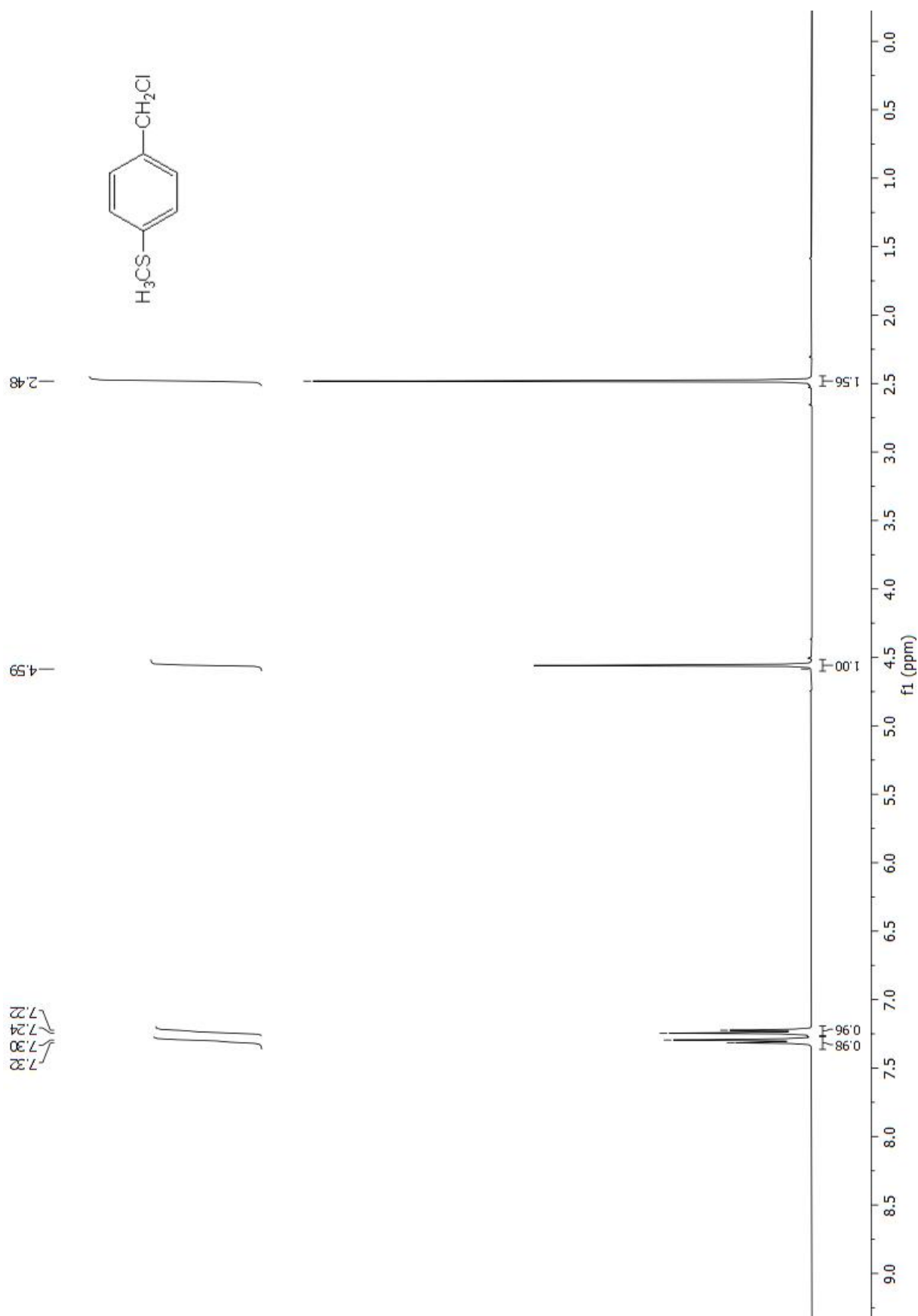
### 8.1. $^1\text{H}$ NMR 4-metoksibenzilnog klorida



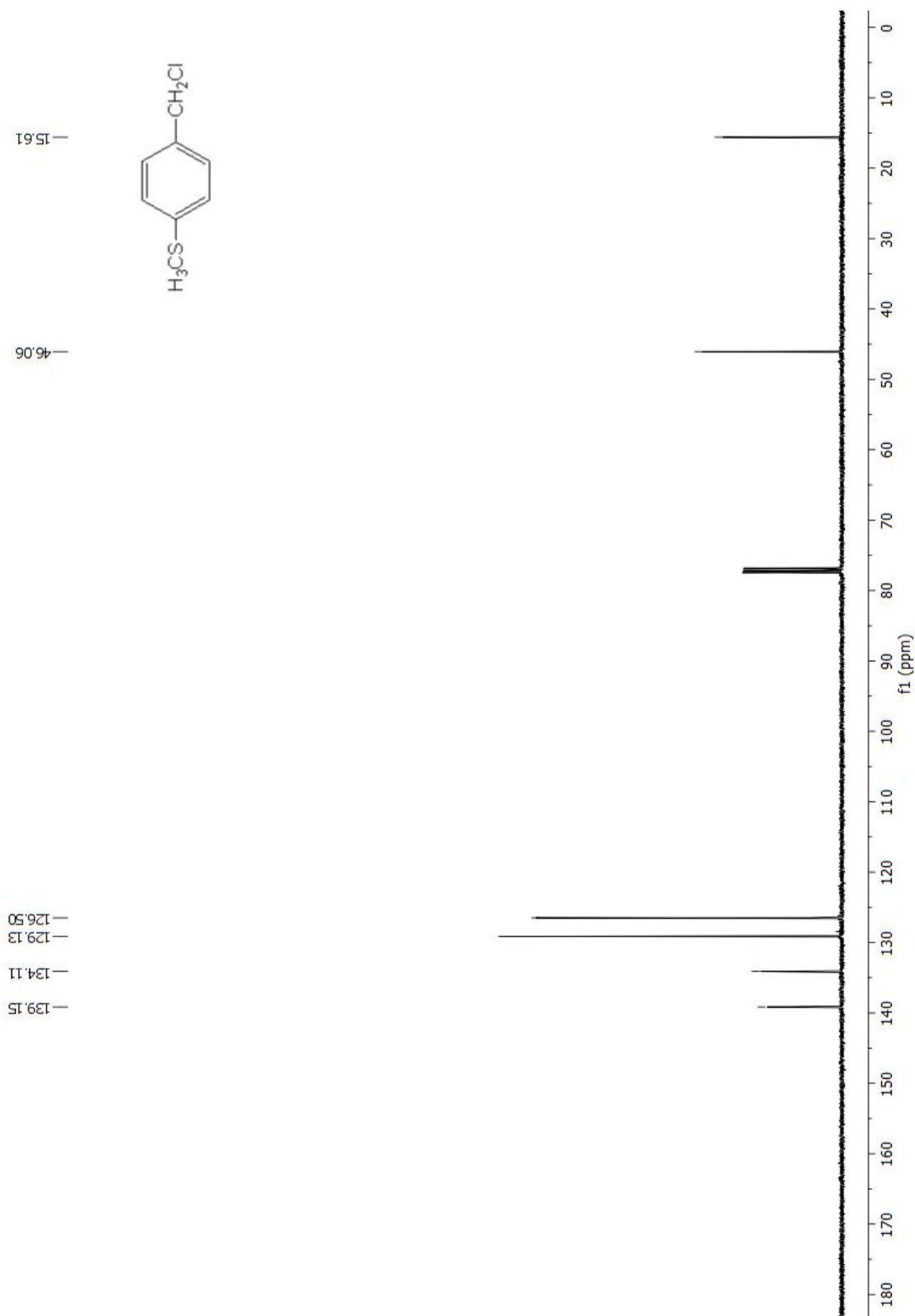
## 8.2. $^{13}\text{C}$ NMR 4-metoksibenzilnog klorida



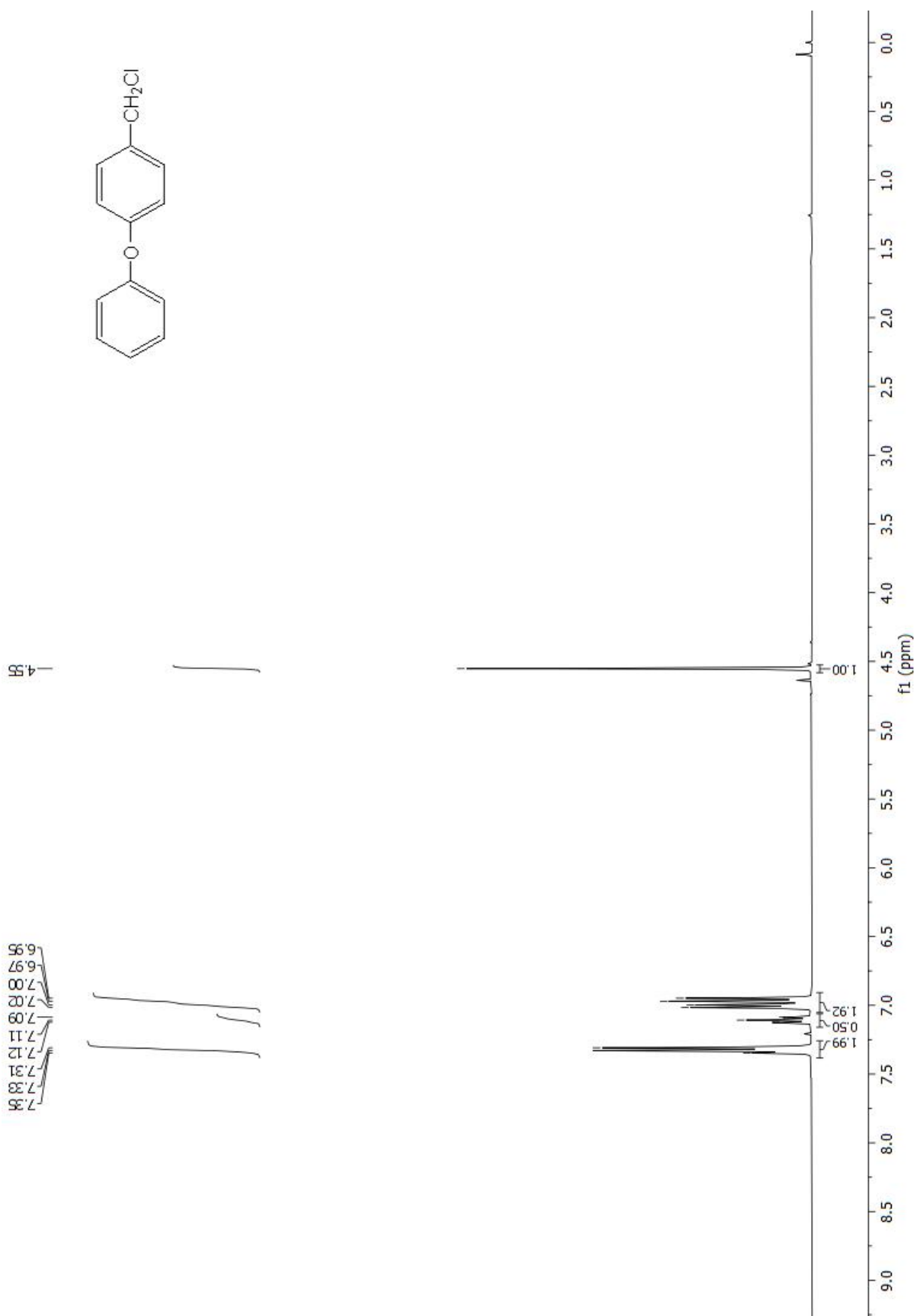
### 8.3. $^1\text{H}$ NMR 4-(metiltio)benzilnog klorida



### 8.4. $^{13}\text{C}$ NMR 4-(metilto)benzilnog klorida

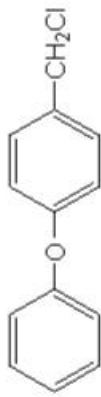


### 8.5. $^1\text{H}$ NMR 4-fenoksibenzilnog klorida





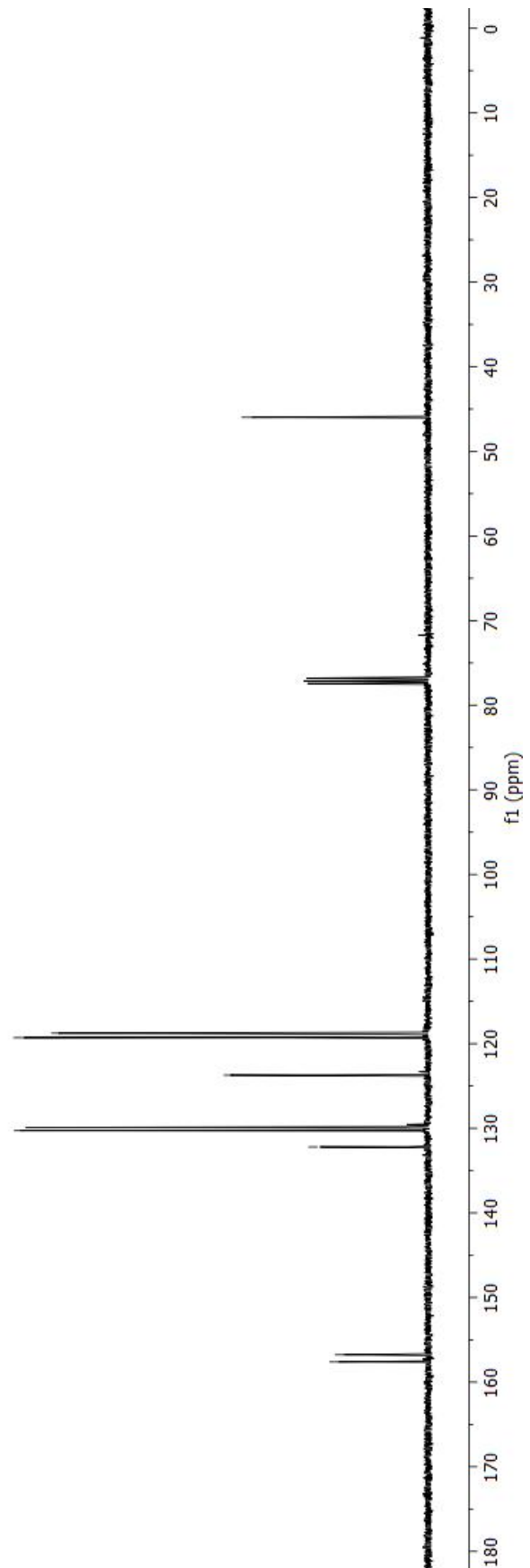
### 8.6. $^{13}\text{C}$ NMR 4-fenoksibenzilnog klorida



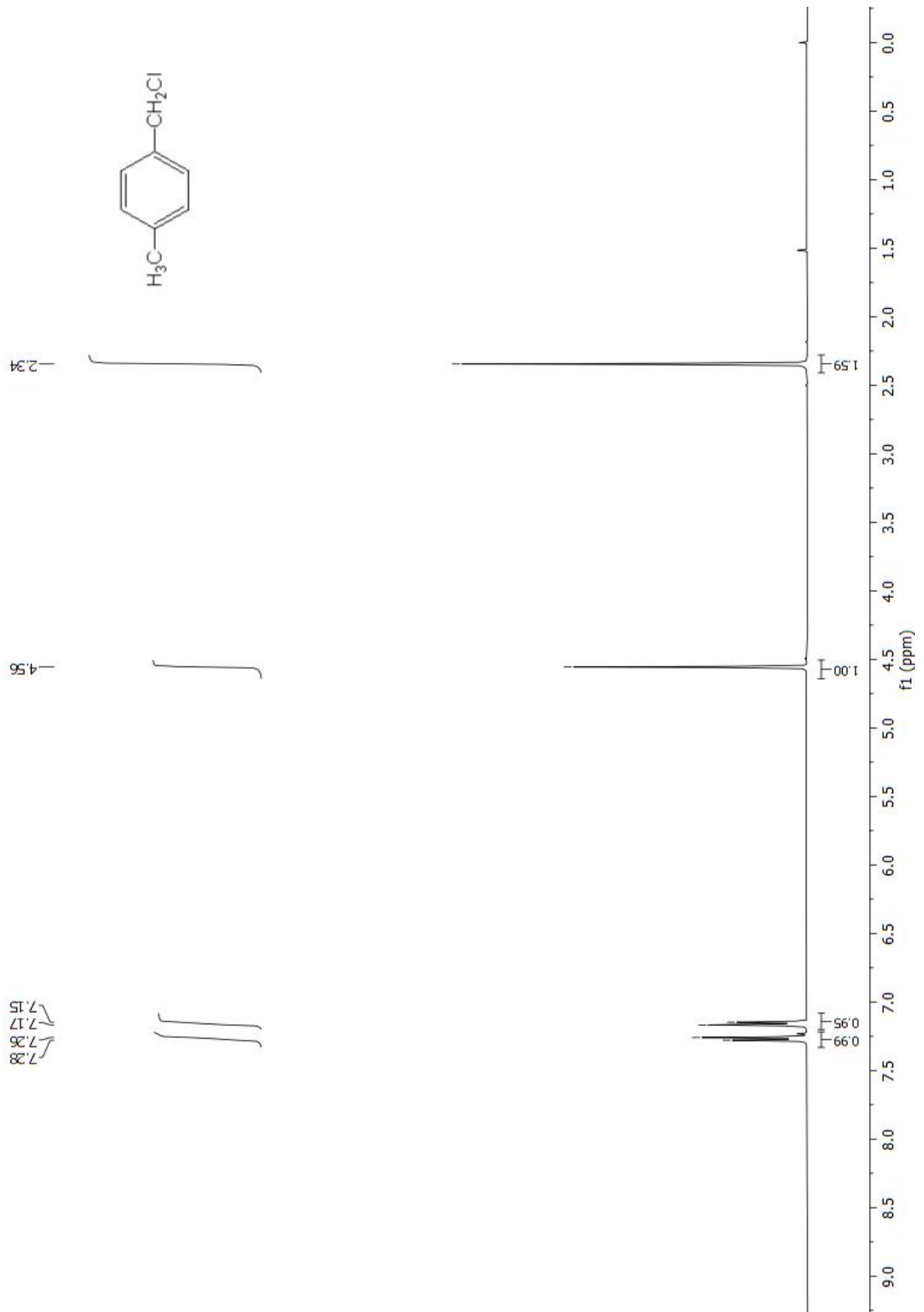
45.98

118.77  
119.30  
123.71  
129.90  
130.28  
132.20

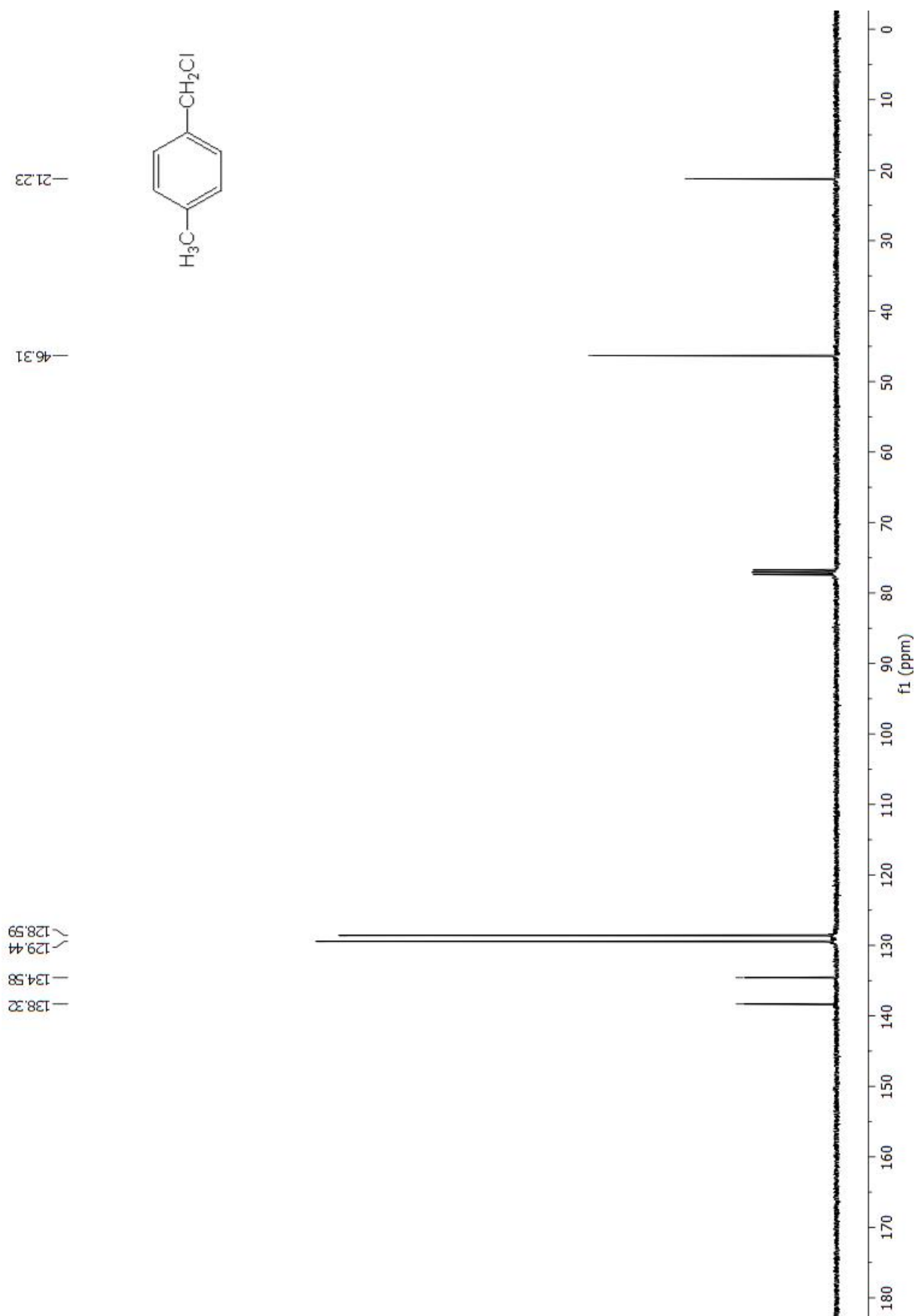
156.76  
157.61



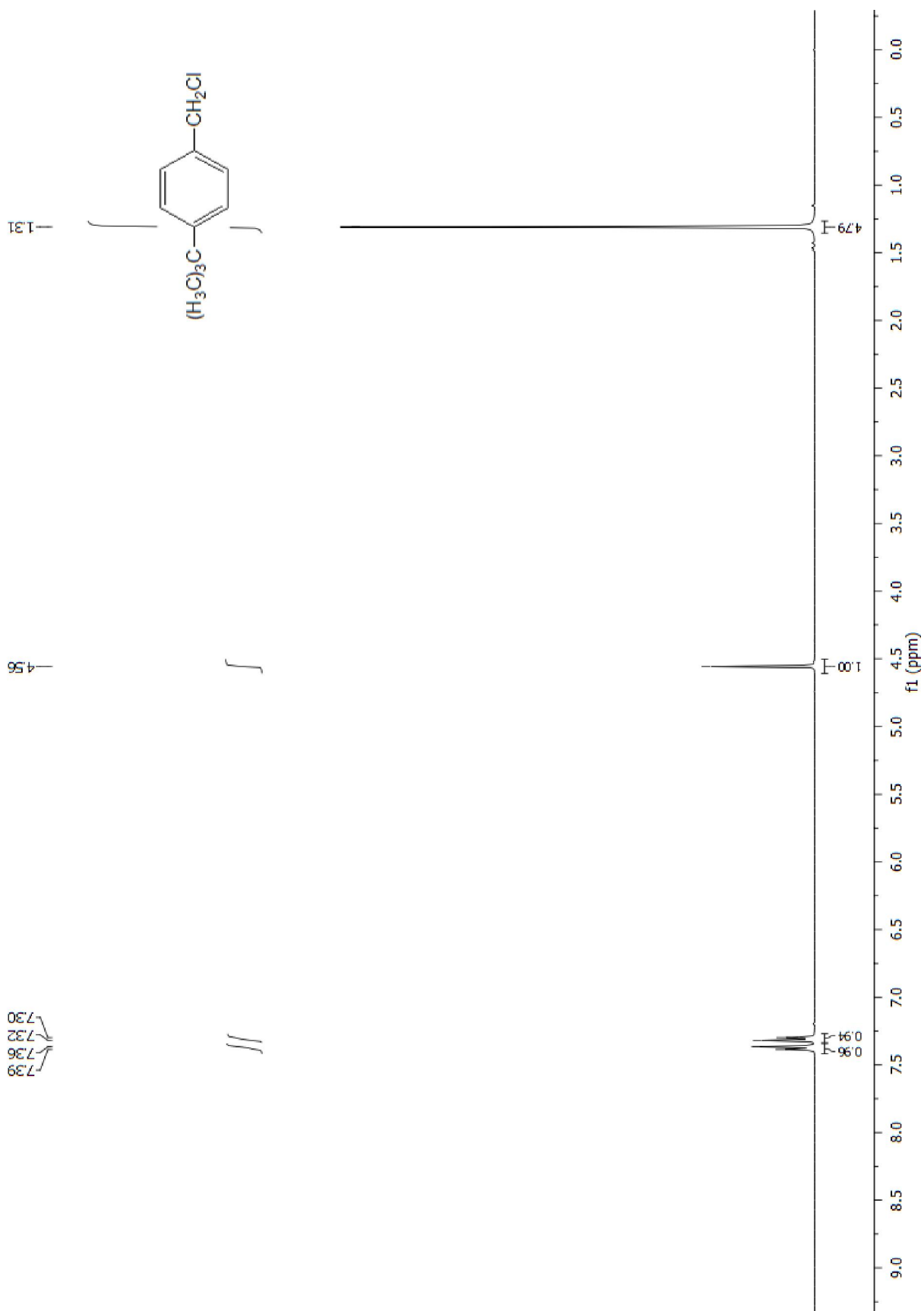
### 8.7. $^1\text{H}$ NMR 4-metilbenzilnog klorida



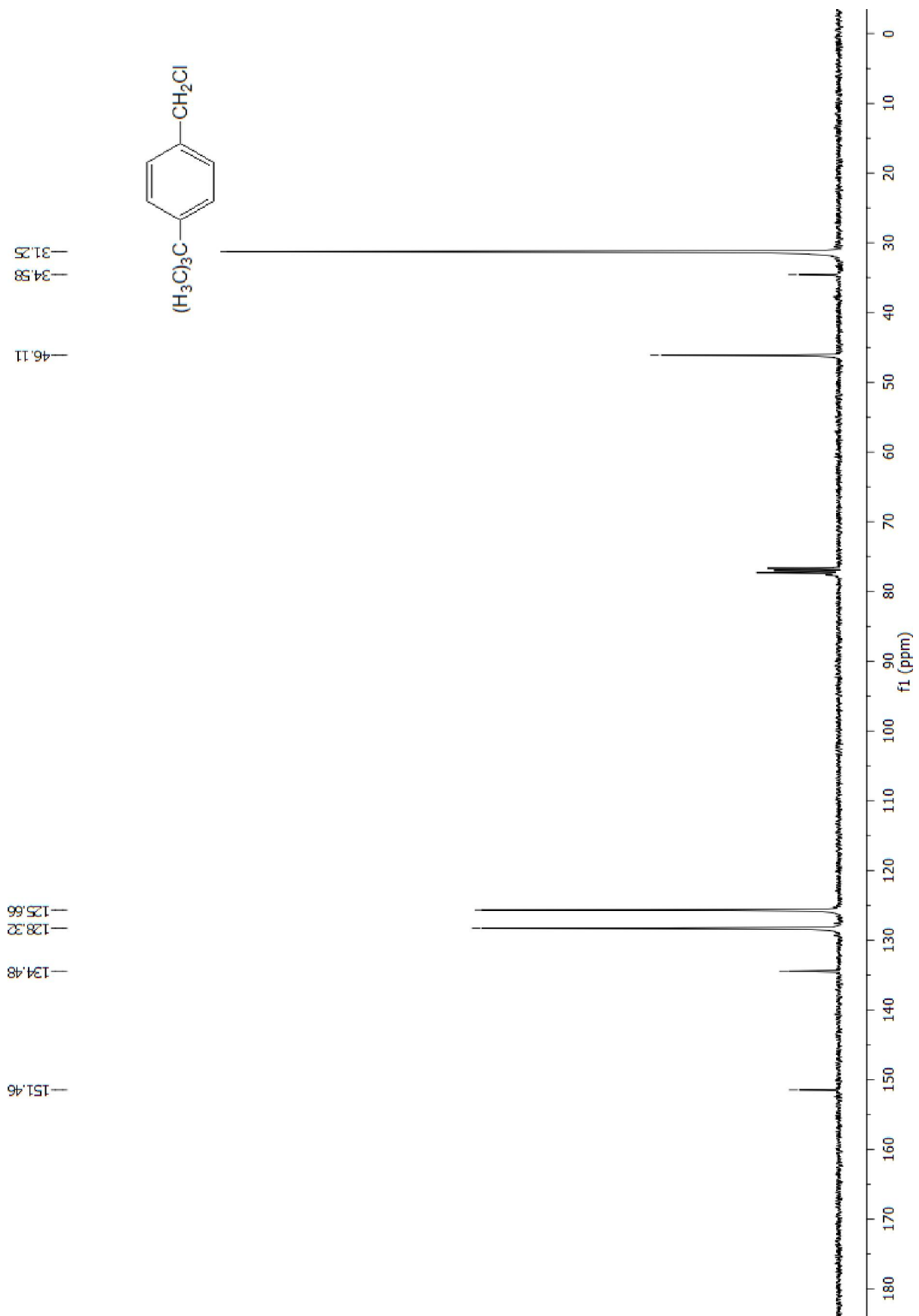
### 8.8. $^{13}\text{C}$ NMR 4-metilbenzilnog klorida



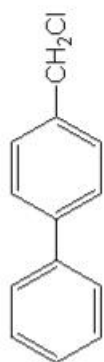
### 8.9. $^1\text{H}$ NMR 4-*tert*-butilbenzilnog klorida



### 8.10. $^{13}\text{C}$ NMR 4-*tert*-butilbenzilnog klorida

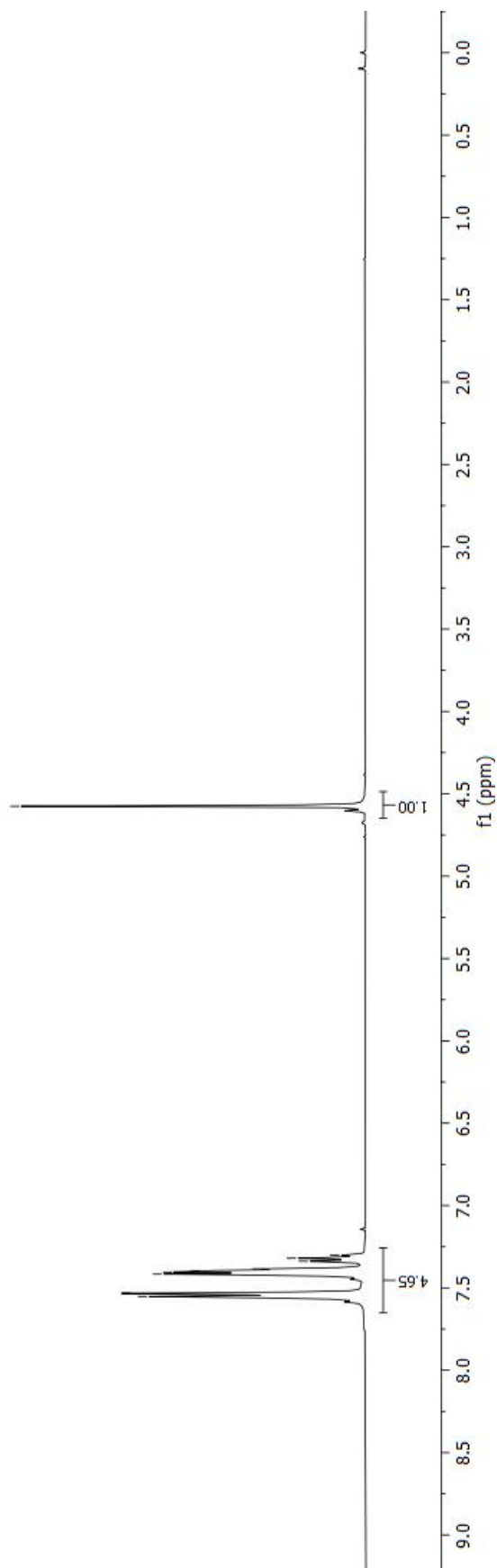


### 8.11. $^1\text{H}$ NMR 4-fenilbenzilnog klorida

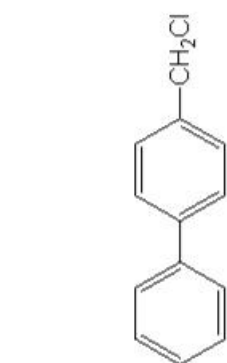


4.58

7.55  
7.53  
7.42  
7.40  
7.40  
7.38  
7.34  
7.32  
7.30

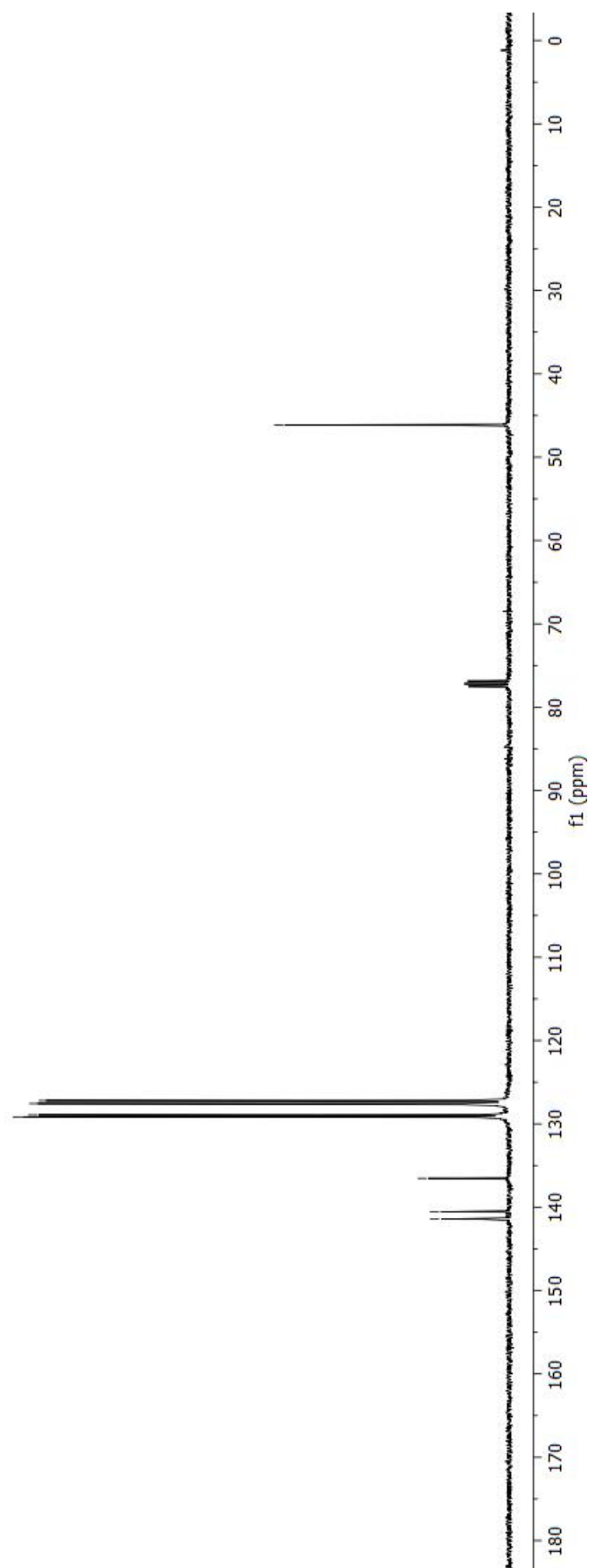


## 8.12. $^{13}\text{C}$ NMR 4-fenilbenzilnog klorida



— 46.15

— 141.42  
— 140.54  
— 136.53  
— 129.17  
— 128.98  
— 127.65  
— 127.56  
— 127.21



## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za organsku kemiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### Sinteze i mehanizmi solvolize benzilnih klorida

Monika Vaško

#### SAŽETAK

Ovaj diplomski rad baziran je na sintezama *para*-supstituiranih benzilnih klorida iz *para*-supstituiranih benzilnih alkohola. Sintetizirani su sljedeći spojevi: 4-fenilbenzilni klorid i 4-fenoksibenzilni klorid pomoću klorovodične kiseline, a 4-metilbenzilni klorid, 4-metoksibenzilni klorid, 4-(metiltilo)benzilni klorid i 4-*tert*-butilbenzilni klorid pomoću tionil-klorida. Navedeni spojevi su nakon sintetiziranja pročišćeni te su im identitet i čistoća potvrđeni nuklearnom magnetskom rezonancijom. Konduktometrijskim mjerenjem određene su konstante brzine solvolize na 60 °C u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola prethodno sintetiziranih različito supstituiranih benzilnih klorida kako bi se mogla prikazati Hammett-Brownova korelacija. U tu svrhu izračunati su logaritmi konstanti brzine solvolize ( $\log k$ ) koji su korelirani sa  $\sigma^+$  vrijednostima kako bi se utvrdio mehanizam nukleofilne supstitucije,  $S_N1$  ili  $S_N2$ , kojim se odvija solvoliza sintetiziranih supstrata. Grafičkim su prikazom ovisnosti  $\log k$  o  $\sigma^+$  vrijednosti dobivena dva pravca koja ukazuju na dva mehanizma reakcije,  $S_N1$  i  $S_N2$  mehanizam nukleofilne supstitucije. 4-metoksibenzilni klorid, 4-(metiltilo)benzilni klorid i 4-fenoksibenzilni klorid solvatiziraju  $S_N1$  mehanizmom, dok 4-*tert*-butilbenzilni klorid i 4-fenilbenzilni klorid reagiraju s otapalom  $S_N2$  mehanizmom. Budući da se spoj 4-metilbenzilni klorid nalazi na sjecištu dvaju pravaca, za taj spoj će se izvršiti dodatna ispitivanja kako bi se utvrdio točan mehanizam reakcije, iako se može pretpostaviti da njegova reakcija s otapalom teče  $S_N2$  mehanizmom. Provedeni su i kvantno-mehanički izračuni. Na IEFPCM -wB97XD/6-311+G(3df, 3pd) razini teorije optimizirana je geometrija sljedećih supstrata: 4-metilbenzilnog klorida i 4-fenilbenzilnog klorida te  $S_N2$  prijelaznih stanja reakcije supstrata s vodom. Na optimiziranim geometrijama proveden je frekvencijski račun uz standardne uvjete (25 °C) kako bi se dobile slobodne energije supstrata i prijelaznih stanja. Izračunate su slobodne energije aktivacije za  $S_N2$  reakciju između supstrata i vode te konačno pripadajuće konstante brzine. U relativnim iznosima, teoretske i eksperimentalne reaktivnosti supstrata su u skladu.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 42 stranica, 13 grafičkih prikaza, 4 tablica i 16 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *Para*-supstituirani benzilni kloridi, solvoliza, Hammett-Brownova korelacija

Mentor: **Dr.sc. Bernard Denegri**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Komentor: **Dr. sc. Mirela Matić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr.sc. Bernard Denegri**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Mirela Matić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr.sc. Jasna Jablan**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2020.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of organic chemistry  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Syntheses and mechanism of solvolysis of benzyl chlorides

Monika Vaško

#### SUMMARY

This thesis is based on the syntheses of *para*-substituted benzyl chlorides from *para*-substituted benzyl alcohols. The following compounds have been synthesized: 4-phenylbenzyl chloride and 4-phenoxybenzyl chloride using hydrochloric acid, and 4-methylbenzyl chloride, 4-methoxybenzyl chloride, 4-methyltiobenzyl chloride and 4-*tert*-butylbenzyl chloride using thionyl chloride. The above mentioned compounds were purified after the synthesis and their identity and purity were confirmed by nuclear magnetic resonance. Conductometric measurements were used to determine solvolysis rate constants at 60 °C in 80 % aqueous ethanol previously synthesised *para*-substituted benzyl chlorides in order to show Hammett-Brown correlation. For this purpose, logarithms of solvolysis rate constants were correlated with  $\sigma^+$  values in order to determine the nucleophilic substitution mechanism through which the solvolysis of these substrates proceeded. A correlation of  $\log k$  versus  $\sigma^+$  values yielded two lines which represented two reaction mechanisms, S<sub>N</sub>1 and S<sub>N</sub>2 mechanism. Solvolysis reactions of 4-methoxybenzyl chloride, 4-methyltiobenzyl chloride and 4-phenoxybenzyl chloride proceed through S<sub>N</sub>1 mechanism, while 4-*tert*-butylbenzyl chloride and 4-phenylbenzyl chloride react with solvent through S<sub>N</sub>2 mechanism. Due to the fact that a point for 4-methylbenzyl chloride is situated at the intersection of the two lines, for this compound will be conducted an additional investigation in order to determine the exact reaction mechanism, however, it can be assumed that its solvolysis proceeds through the S<sub>N</sub>2 mechanism. In addition, quantum-mechanical calculations were carried out. Using the IEFPCM-wB97XD/6-311+G(3df, 3pd) level of theory, geometries of 4-methylbenzyl chloride and 4-phenylbenzyl chloride, as well as those of the corresponding S<sub>N</sub>2 transition structures were optimized. A frequency calculations were further performed on the optimized geometries using standard conditions in order to estimate free energies of substrates and transition structures. Free energies of activation for the S<sub>N</sub>2 reactions of the substrates with water were calculated, as well as first-order rate constants. The results reveal that relative theoretical and experimental reactivities of the substrates are consistent.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 42 pages, 13 figures, 4 tables and 16 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *Para*-substituted benzyl chlorides, solvolysis, Hammett-Brown correlation

Mentor: **Bernard Denegri, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Comentor: **Mirela Matić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Bernard Denegri, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Mirela Matić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Jasna Jablan, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2020.