

Sinteze i mehanizmi nukleofilne supstitucije benzilbromida

Župan, Tina

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:557335>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

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



Tina Župan

**Sinteze i mehanizmi nukleofilne supstitucije
benzil-bromida**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 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 doc. dr. sc. Mirele Matić i suvoditeljstvom izv. prof. dr. sc. Bernarda Denegrija.

Veliku zahvalnost dugujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mireli Matić za predanost, razumijevanje i svu pomoć tijekom izrade ovog rada.

Hvala i komentoru izv. prof. dr. sc. Bernardu Denegriju na posvećenom vremenu i prenesenom znanju i savjetima.

Hvala mojim prijateljima koji su uvijek vjerovali u mene.

Posebno hvala mojoj cijeloj obitelji koja me je uvijek podržavala i upućivala na pravi put.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovom atomu.....	1
1.1.1. Varijable u nukleofilnoj supstituciji	2
1.2. Sinteze benzil-bromida.....	3
1.3. Teorija prijelaznog stanja	4
1.4. Hammett-Brownova korelacijska jednadžba.....	5
2. OBRAZLOŽENJE TEME	8
3. MATERIJALI I METODE	9
3.1. Reagensi i otapala	9
3.2. Priprava spojeva.....	9
3.2.1. 4-fenoksibenzil-bromid.....	10
3.2.2. 4-(metiltio)benzil-bromid	11
3.2.3. 4-metoksibenzil-bromid.....	11
3.2.4. 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromid	12
3.2.5. 4-metilbenzil-bromid.....	12
3.2.6. 4-fenilbenzil-bromid.....	12
3.3. Identifikacija spojeva	13
3.4. Kvantno-mehanički izračuni.....	13
3.5. Kinetička mjerenja	13
4. REZULTATI I RASPRAVA	15
4.1. Rezultati.....	15
4.2. Rasprava	18
5. ZAKLJUČCI.....	21
6. LITERATURA.....	22
7. SAŽETAK / SUMMARY.....	24
8. PRILOZI	26
8.1. ¹ H NMR spektar 4-fenoksibenzil-bromida.....	26
8.2. ¹³ C NMR spektar 4-fenoksibenzil-bromida.....	27
8.3. ¹ H NMR spektar 4-(metiltio)benzil-bromida.....	28
8.4. ¹³ C NMR spektar 4-(metiltio)benzil-bromida	29
8.5. ¹ H NMR spektar 4-metoksibenzil-bromida.....	30

8.6. ^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzil-bromida	31
8.7. ^1H NMR spektar 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromida	32
8.8. ^{13}C NMR spektar 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromida	33
8.9. ^1H NMR spektar 4-metilbenzil-bromida	34
8.10. ^{13}C NMR spektar 4-metilbenzil-bromida	35
8.11. ^1H NMR spektar 4-fenilbenzil-bromida	36
8.12. ^{13}C NMR spektar 4-fenilbenzil-bromida	37
9. Temeljna dokumentacijska kartica / Basic documentation card	

1. UVOD

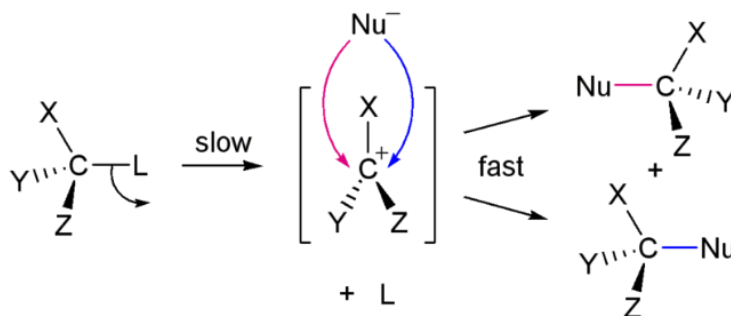
1.1. Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovom atomu

Brojne sintetske reakcije odvijaju se mehanizmom nukleofilne supstitucije. Kada je riječ o supstratu sa zasićenim ugljikovim atomom, dolazi do zamjene izlazne skupine vezane na zasićeni ugljik s nukleofilom koji napada taj ugljik.

Postoje dva moguća reakcijska mehanizma nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu: S_N1 mehanizam, koji se odvija u najmanje dva stupnja, te S_N2 mehanizam koji se odvija u jednom stupnju.

Prvi stupanj S_N1 reakcije je heterolitička disocijacija, tj. otcjepljenje izlazne skupine i formiranje karbokationa. Taj stupanj, kao sporiji jer je endoterman, određuje brzinu reakcije. U drugom stupnju nukleofil napada karbokation te dolazi do adicije nukleofila (Slika 1.). Kako drugi, brži, egzotermni stupanj uključuje nukleofil, tako onda brzina S_N1 reakcije ne ovisi o koncentraciji nukleofila, nego samo o koncentraciji supstrata. Kinetika reakcije je prvog reda. Uz to, karbokation je jak elektrofil, reagira odmah s nukleofilom pa nije značajna ni reaktivnost nukleofila koji često može biti i samo otapalo.

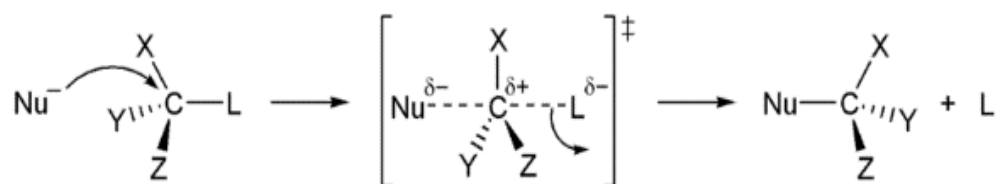
Ukoliko se supstitucija odvija na asimetričnom ugljikovom atomu, stereokemijski tijek reakcije određen je karbokationom. On je sp^2 -hibridiziran, planaran, akiralan pa je vjerojatan napad nukleofila s obe strane te racemična smjesa produkata.



Slika 1. S_N1 dvostupanjska reakcija s racemičnom smjesom produkata (X, Y, Z – supstituenti, L – izlazna skupina, Nu^- – nukleofil)

S_N2 reakcije su, s druge strane, jednostupanjske jer se u prijelaznom stanju nukleofil adira na zasićeni ugljikov atom u vrijeme kada se kidava veza ugljikovog atoma s izlaznom skupinom (Slika 2.). Tako ugljikov atom u prijelaznom stanju postaje pentakoordiniran, vezan sa svoja tri supstituenta te djelomično s nukleofilom i izlaznom skupinom. Kinetika reakcije je drugog reda te ovisi o koncentracijama supstrata i nukleofila.

Pošto se nukleofil približava ugljiku sa suprotne strane od izlazne skupine te nastane približno koplanarna struktura, reakcija je popraćena inverzijom konfiguracije produkta (Pine, 1994; Humski, 1974).



Slika 2. S_N2 jednostupanjska reakcija u kojoj nastane produkt inverzne konfiguracije

1.1.1. Varijable u nukleofilnoj supstituciji

Brzina S_N1 reakcija ovisi o vrsti supstrata (mjestu supstitucije) te stabilnosti nastalog karbokationa. Karbokation ima jednu praznu *p*-orbitalu koja se može stabilizirati elektronima efektom rezonancije, npr. u nezasićenom sustavu. Slobodna energija karbokationa snizi se i hiperkonjugacijom kao i induktivnim (elektron-donorskim) efektom alkilnih skupina supstrata koji razmazuju naboj preko molekule. Najstabilniji su tercijarni, zatim sekundarni i naposljetku primarni karbokationi zbog čega postoji mogućnost pregrađivanja nestabilnijeg karbokationa u stabilniji prije napada nukleofila. Na pregrađivanje treba obratiti pozornost i, ako je moguće, usmjeriti reakciju preko S_N2 mehanizma gdje do pregrađivanja ne može doći pa tako ni do miješanih produkata.

Kod S_N2 reakcija sterički faktori znatno utječu na brzinu reakcije i reaktivnost supstrata. Steričko ometanje može i potpuno onemogućiti reakciju ako ne dopušta pristup nukleofila ugljikovom atomu. Posljedično su najpogodniji za reakciju primarni, a najmanje tercijarni supstrati.

Nadalje, dok brzina S_N1 reakcije proporcionalno ovisi samo o koncentraciji supstrata, brzinu S_N2 reakcije određuje i koncentracija i priroda nukleofila. Nukleofili su Lewisove baze sa slobodnim elektronskim parom. Općenito su dobri nukleofili dobri elektron-donori (npr. vrste s negativnim nabojem jači su nukleofili od sličnih neutralnih čestica, OH⁻ bolji je nukleofil od H₂O).

Kod oba tipa mehanizama nukleofilne supstitucije reaktivnost ovisi o izlaznoj skupini, a ta ovisnost puno je jače izražena kod S_N1 mehanizma. Kao dobre izlazne skupine smatraju se slabe baze (konjugirane baze jakih kiselina, stabilni anioni).

Brzina S_N1 reakcija osjetljiva je i na otapalo i njegovu ionizacijsku snagu jer je ionizacija ta koja određuje brzinu cijele reakcije.

Općenito, reakciji pogoduju polarna protična otapala, kao što su etanol i voda, jer solvativiraju karbokation i tako ga stabiliziraju (manja je razlika slobodne energije između osnovnog stanja i međuprodukta).

Otapalo utječe i na S_N2 reakcije gdje je reakcija ubrzana ako otapalo ne stvara vodikovu vezu s negativno nabijenim nukleofilom jer su slobodni anioni reaktivniji i, da bi došlo do reakcije, ne moraju se raskidati vodikove veze. Iz tog slijedi da reakciji pogoduju slabo polarna i polarna aprotična otapala (nemaju O-H ili N-H skupinu, npr. acetonitril).

Vrlo su značajne reakcije nukleofilne supstitucije u kojima kao nukleofilni reagens sudjeluje otapalo. Te reakcije nazivamo solvolize i upravo su one predmet ovog rada.

Pošto su otapala većinom neutralna i slabi nukleofili, solvolize slijede kinetiku prvog reda S_N1 mehanizmom.

Ako je otapalo jači nukleofil i supstituira se sekundarni ugljikov atom, moguć je i S_N2 mehanizam. Brzina reakcije ne ovisi o koncentraciji otapala jer je, pretpostavljeno, u suvišku, tj. koncentracija mu ostaje konstantna i kinetika je pseudo-prvog reda (Humski, 1974).

1.2. Sinteze benzil-bromida

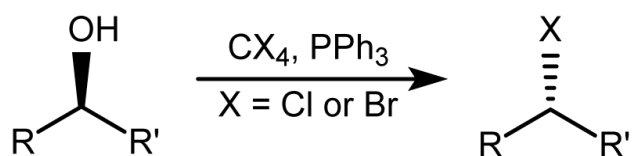
Brom je halogeni kemijski element, reaktivan i ujedno jedan od najelektronegativnijih elemenata (prema Paulingu -2,96). U sastavu je mnogih anorganskih i organskih spojeva. Lako se veže reakcijama adicije na nezasićene ugljikovodike, a na benzensku jezgru reakcijama supstitucije.

Za potrebe ovog rada sintetizirani su benzil-bromidi iz odgovarajućih benzilnih alkohola, a u literaturi je opisano nekoliko načina bromiranja različitih alkohola. Najčešće korišteni reagens je fosforov tribromid kojim se u reakciji nukleofilne supstitucije -OH grupa alkohola zamijeni bromom. Postupak se izvodi tako da se u suhu tikvicu lijevkom za dokapavanje doda otopina odgovarajućeg alkohola u diklormetanu i ohladi do 0 °C. Fosforov tribromid u diklormetanu doda se kada se otopina dobro izmiješala. Zatim se reakcijska smjesa temperira na sobnu temperaturu i nastavi miješati još barem tri sata. Nakon uparavanja, dobije se odgovarajući bromid (Nolte i Mayr, 2010).

Drugi često korišteni reagens je acetil-bromid. Za sintezu se odgovarajući alkohol refluksira s acetil-bromidom (10 ekvivalenata alkohola) 15 minuta, uz sniženi tlak kako bi se odmah odvodili plinoviti nusprodukti. Ostatak se kristalizira iz diklormetan/n-pentana (oko 1/10 ekv.). Suvišak acetil-bromida odvoji se uparavanjem produkta u vakuumu, ukoliko ne nastaje kruti produkt (Nolte i sur., 2012).

Bromiranje je moguće provesti i u struji bromovodika, plina koji se generira bromiranjem tetrahidronaftalena. Otopina alkohola u diklormetanu provodi se kroz struju suhog bromovodika, uz bezvodni Na₂SO₄. Prati se promjena na GC-u ili TLC-u. Nakon uparavanja u vakuumu, bromidi se kristaliziraju iz petroletera ili heksana (Denegri i sur., 2006).

Zanimljiva je i Appelova reakcija (Slika 3.) u kojoj se bromid dobije iz alkohola uz tetrabrommetan i trifenilfosfin. Mehanizam reakcije je S_N2 pa dolazi do inverzije konfiguracije nastalog bromida (WO 2014/152144).



Slika 3. Appelova sinteza halogenida iz odgovarajućeg alkohola

1.3. Teorija prijelaznog stanja

Prijelazno stanje je stanje najviše energije u sudaru molekula koje sudjeluju u reakciji. Ono je nestabilno i trenutačno pa se ne može izolirati. Molekule iz tog stanja mogu prijeći u produkte ili se vratiti u reaktante ovisno o uloženoj energiji za reakciju. Razliku energije između reaktanata i prijelaznog stanja predstavlja energija aktivacije, E_a . Molekule moraju svladati tu energiju da bi nastao reakcijski produkt (Wade, 2017).

Teorija prijelaznog stanja pretpostavlja da su reaktanti u termodinamičkoj ravnoteži s aktiviranim kompleksom molekula u prijelaznom stanju. Zato je definirana pripadajuća konstanta ravnoteže (K^\ddagger) te slobodna energija aktivacije (ΔG^\ddagger) prema jednadžbi:

$-\Delta G^\ddagger = RT \ln K^\ddagger$. Nadalje, definirana je konstanta brzine za ravnotežnu reakciju reaktanata i prijelaznog stanja pomoću Eyringove jednadžbe (Maskill, 1984):

$$k = \frac{k_B \times T}{h} \times e^{-\Delta G^\ddagger / RT}, \quad (1)$$

gdje je:

k - konstanta brzine reakcije (s^{-1})

k_B - Boltzmannova konstanta

T - temperatura (K)

h - Planckova konstanta

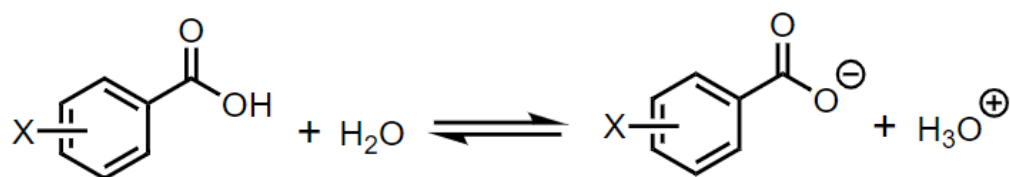
ΔG^\ddagger - slobodna energija aktivacije ($G_{ts} - G_{supstrat}$) (kcal/mol)

R - opća plinska konstanta

Prema Eyringu brzina reakcije ovisi o broju aktiviranih kompleksa molekula koji prijeđu u jednoj sekundi preko barijere aktivacijske energije, odnosno o frekvenciji raspadanja aktiviranih kompleksa na reakcijske produkte (Murati, 1980).

1.4. Hammett-Brownova korelacijska jednadžba

U središtu mnogih kemijskih korelacijskih analiza nalaze se odnosi strukture kemijskih spojeva i njihovih reaktivnosti. Proučavaju se utjecaji strukturnih promjena na konstante ravnoteže, kao i na konstante brzine reakcije. U tu svrhu, tj. da bi se opisala priroda supstituenta na aromatskom prstenu, uveden je parametar supstituenta σ . Za reaktante su uzeti spojevi s aromatskim prstenom pogodnim za mnoge supstitucijske reakcije. Parametar σ govori o relativnom efektu pojedinog supstituenta na disocijaciju, odnosno kiselost *meta* ili *para*-supstituirane benzojeve kiseline u vodi na 25 °C (Slika 4.). Definiran je empirijski u odnosu na kiselost nesupstituirane benzojeve kiseline u vodi na 25 °C, odnosno kada je supstituent sam vodik (Maskill, 1999).



Slika 4. Ionizacija supstituiranih benzojevih kiselina u vodi

Pozitivne σ -vrijednosti govore da supstituent povećava kiselost benzojeve kiseline privlačeći elektrone, i obrnuto. Osim što se saznaje o elektronskim efektima supstituenta na reakcijski centar, saznaje se i o mjestu supstitucije jer se, ovisno o tome je li supstituent u *meta* ili *para*-položaju, mijenjaju i σ -vrijednosti (Maskill, 1999; research.cm.utexas.edu).

Kao konstanta proporcionalnosti, tj. nagib pravca ovisnosti $\log K_a$ ($\log k$) o σ , uvedena je reakcijska konstanta ρ . Ta konstanta karakteristična je za srodnu skupinu spojeva različitih samo po supstituentu, pod određenim uvjetima reakcije (temperatura, otapalo) (Tablica 1.). Ukoliko se promjene uvjeti reakcije, vrijednost ρ se mijenja zbog različitih eksperimentalno dobivenih $\log K_a$ ($\log k$) vrijednosti koje se koreliraju s istim σ -vrijednostima (Maskill 1999).

Tablica 1. Veličina i značaj reakcijske konstante ρ za ravnotežu reakcije

Reakcijska konstanta	$\rho = 1$	$\rho > 0$	$\rho = 0$	$\rho < 0$
Reakcija	Referentna disocijacija supstituirane benzojeve kiseline u vodi na 25 °C	Što je pozitivniji ρ , veća je osjetljivost reakcije na elektron-privlačeći supstituent koji povisi konstantu ravnoteže	Supstituenti nemaju utjecaj na konstantu ravnoteže reakcije (npr. jer je udaljen reakcijski centar)	Elektron-privlačeći supstituenti snize konstantu ravnoteže

Općenito, za ravnotežne reakcije arilnih supstrata vrijedi Hammettova korelacijska jednadžba (Hammett, 1937):

$$\log\left(\frac{K^X}{K^H}\right) = \rho \times \sigma_X, \quad (2)$$

gdje je:

K^X - konstanta ravnoteže za X-supstituirani član srodnih aromatskih struktura

K^H - konstanta ravnoteže za član srodnih aromatskih struktura kojemu je X = H

σ_X - parametar supstituenta X ($\sigma_X = \text{p}K_a(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}) - \text{p}K_a(\text{XC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H})$)

ρ - reakcijska konstanta specifična za srodne aromatske strukture

Uz jednadžbu $-\Delta G^\ominus = RT \ln K_a^\ominus$ (Maskill, 1984) i jednadžbu (2), proizlazi da supstituent koji utječe na povećanje konstante ravnoteže smanji slobodnu energiju reakcije i reakcija je poželjnija.

Osim linearnih odnosa $\log(K^X/K^H)$ sa σ -vrijednostima, linearni graf daje i $\log(k^X/k^H)$ u odnosu na iste σ -vrijednosti kada je k^X konstanta brzine X-supstituiranog člana spojeva s aromatskim strukturama:

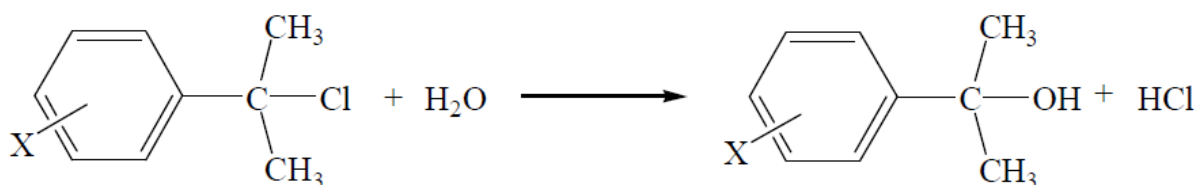
$$\log\left(\frac{k^X}{k^H}\right) = \rho \times \sigma_X. \quad (3)$$

Jednadžba (3) vrijedi za konstante brzine bilo kojeg reda reakcije (Maskill, 1999).

Hammett je uzimao u obzir supstituente u *meta*- i *para*-položajima, a *orto*-supstituenti nisu razmatrani jer se ne mogu razlučiti njihovi elektronski i solvacijski efekti od mogućih steričkih utjecaja na reakcijski centar te dobiti jedinstvene σ -vrijednosti.

Nadalje, kako su σ -vrijednosti određene prema referentnoj reakciji ionizacije benzojeve kiseline i kvantitativno opisuju samo induktivne efekte, to je dovelo do lošijih korelacija σ -vrijednosti s reaktivnosti u slučajevima kada supstituenti u *para*-položaju pridonose i rezonantnim elektronskim efektom.

Brown je, zato, modificirao Hammettovu jednadžbu na temelju nove referentne reakcije (Slika 5.) u kojoj su *para*-supstituenti u konjugaciji s reakcijskim centrom. Bila je to solvoliza supstituiranih α -kumil-klorida u 90%-tnom acetonu (Brown i Okamoto, 1958; 1957; Okamoto i Brown, 1957).



Slika 5. Solvoliza supstituiranih α -kumil-klorida u vodi

Dobivena je ljestvica σ^+ -vrijednosti, a modificirana jednadžba glasi:

$$\log\left(\frac{k^X}{k^H}\right) = \rho^+ \times \sigma^+_X, \text{ odnosno: } \log(k^X) = \rho^+ \times \sigma^+_X + \log k^H \quad (4)$$

σ^- -vrijednosti (za reakcije kod kojih se na reakcijskom centru razvije negativni naboj) određene su reakcijom ionizacije *para*-supstituiranih fenola. Kod σ -vrijednosti supstituenata u *meta*-položaju ne dolazi do promjena jer oni utječu samo induktivno na reakcijski centar (Hansch i sur., 1991).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Cilj ovog rada je sintetizirati različito supstituirane benzil-bromide s visokim postotkom iskorištenja reakcije. Reagensi primijenjeni za bromiranje benzilnih alkohola bili su fosforov tribromid te acetil-bromid. Sintetizirani su spojevi: 4-fenoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid, 4-metoksibenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid i 4-fenilbenzil-bromid.

Nadalje, da bi se više saznalo o mehanizmu nukleofilne supstitucije reakcije solvolize navedenih bromida u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola na 25 °C, provedena su kinetička mjerenja i dobivene konstante brzine reakcija.

Koreliranjem $\log k$ i σ^+ -vrijednosti, provedena je kvantitativna korelacijska analiza strukture sintetiziranih bromida i njihove reaktivnosti uz Hammett-Brownovu jednadžbu (4). Hammett-Brownov graf dao je dobru linearnu korelaciju, ali u vidu dva odvojena pravca, pretpostavljeno zbog promjene mehanizma nukleofilne supstitucije mijenjanjem supstituenata benzil-bromida.

Kvantno-mehanički izračuni provedeni su računalnom metodom u svrhu boljeg razumijevanja reakcijskog mehanizma solvolize benzil-bromida iz odnosa izračunatih slobodnih energija aktivacije i konstanti brzine prvog reda reakcije.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Reagensi i otapala

Za sinteze spojeva korištene su kemikalije bez dodatnog pročišćavanja, i to: 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), acetil-bromid (Aldrich), fosforov tribromid (Alfa Aesar).

Nadalje su korišteni: otapalo diklormetan (Fisher Chemical, Analytical reagent grade), dietil-eter (J.T.Baker), petroleter (Carlo Erba), plin argon (Messer), NaCl (Lach-Ner).

Za ekstrakcije konačnih spojeva korišteni su: destilirana voda, natrijev karbonat dekahidrat (T.T.T.), natrijev hidrogenkarbonat (Merck), a potom za sušenje produkta bezvodni natrijev sulfat (Gram-Mol).

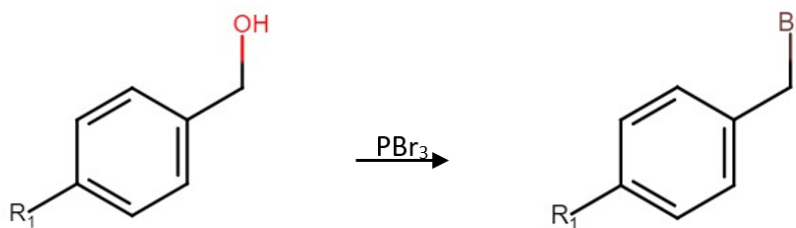
U postupku TLC-a, rabljeni su: silikagel (Kemika), heksan (Carlo Erba), etil-acetat (Panreac), jod (Riedel-de Haën).

U kinetičkim mjerenjima rabljen je 96 %-etanol (Carlo Erba).

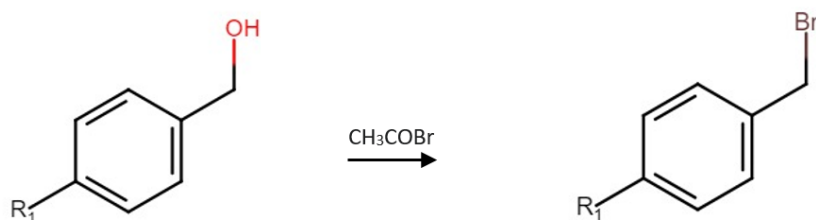
Za snimanje NMR spektara spojevi su otopljeni u deuteriranom kloroformu uz TMS (Cambridge).

3.2. Priprava spojeva

Benzil-bromidi sintetizirani su iz odgovarajućeg supstituiranog benzilnog alkohola na dva načina, uz fosforov tribromid (Slika 6.) te uz acetil-bromid (Slika 7.).



Slika 6. Sintaza R_1 -supstituiranog benzil-bromida iz odgovarajućeg benzilnog alkohola uz fosforov tribromid



Slika 7. Sinteza R_1 -supstituiranog benzil-bromida iz odgovarajućeg benzilnog alkohola uz acetil-bromid

3.2.1. 4-fenoksibenzil-bromid

U dvogrlu tikvicu dodan je 4-fenoksibenzilni alkohol (0,15 g; 0,75 mmol) te oko 20 ml diklormetana. Nakon hlađenja te smjese 10-ak minuta na ledu, kapaljkom je dodan fosforov tribromid (0,24 g; 0,89 mmol) pomiješan s diklormetanom. Smjesa se miješala 1 h na ledu, potom 2 h na sobnoj temperaturi, uz povremeno propuhivanje argona. Produkt je ekstrahiran prvo 3 puta vodenom otopinom natrijeva karbonata te onda 3 puta destiliranom vodom. Nakon ekstrakcije, donji sloj je sušen iznad bezvodnoga natrijeva sulfata te uparen u vakuumu čime se uklonilo otapalo diklormetan. U tikvici je preostalo žućkasto ulje (0,13 g; 65,0 %).

Radi provjere čistoće dobivenog 4-fenoksibenzil-bromida, napravljena je tankoslojna uzlazna kromatografija. Nakon što se komora zasitila parama mobilne faze (heksan i etil-acetat u omjeru 9:1), na stacionarnu fazu silikagel, tj. na startnu liniju, nanesen su uzorci 4-fenoksibenzilnog alkohola te sintetiziranog 4-fenoksibenzil-bromida. Kada je mobilna faza prešla oko dvije trećine ploče, ploča je osušena i mrlje su detektirane uz pare elementarnog joda. Zaključeno je da nema tragova onečišćenja u uzorku, tj. sav je 4-fenoksibenzilni alkohol izreagirao, a 4-fenoksibenzil-bromid nastao bez drugih onečišćenja vidljivih na kromatogramu.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): δ/ppm = 4.47 (s; 2H; ArCH_2Br); 6,94 (d; 2H; J = 8,6 Hz; ArH); 7,01 (d; 2H; J = 8,9 Hz; ArH); 7,11 (t; 1H; J = 7.3 Hz); 7,31–7,35 (m; 4H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): δ/ppm = 33,4 (ArCH_2Br); 118,7; 119,4; 123,8; 129,9; 130,7; 132,4; 156,6; 157,6 (Ar).

3.2.2. 4-(metiltio)benzil-bromid

4-(metiltio)benzilnom alkoholu (0,30 g; 1,95 mmol) brzo je dokapan acetil-bromid (1,92 g; 15,62 mmol). Smjesa je miješana na uljnoj kupelji oko 40 min (temperatura ulja: 40-50 °C), uz povremeno propuhivanje argona. Nakon hlađenja, bez prethodne obrade, smjesa je uparena te je kristalizacija produkta potaknuta dodavanjem etera i petroletera. Nastali kristali profiltrirani su preko sinter lijevka. Kristali su analizirani na TLC-u gdje je pokazano da ne sadrže 4-(metiltio)benzilni alkohol. Dobiveno je ukupno oko 0,31 g svjetložutih kristala (oko 73,8 %).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,45$ (s; 3H; Ar-SCH₃); 4,45 (s; 2H; ArCH₂Br); 7,19 (d; 2H; $J = 8,4$ Hz; ArH); 7,28 (d; 2H; $J = 8,5$ Hz; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 15,6$ (Ar-SCH₃); 33,5 (ArCH₂Br); 126,5; 129,5; 134,3; 139,2 (Ar).

3.2.3. 4-metoksibenzil-bromid

U dvogrlu tikvicu dodan je 4-metoksibenzilni alkohol (1,00 g; 7,24 mmol) te mu je dokapan acetil-bromid (8,90 g; 72,39 mmol). Acetil-bromid se dodaje polako zbog burne egzotermne reakcije koja se zato provodi uz povratno hladilo i povremeno propuhivanje argona. Argonom se uklanjaju plinoviti nusprodukti reakcije. Smjesu se, uz stalno miješanje, nastavilo grijati na uljnoj kupelji 20 min (temp. ulja: 80-85 °C) te je, nakon hlađenja na sobnoj temperaturi, dodan dietil-eter. Organski sloj je ekstrahiran prvo destiliranom vodom pa 3 puta natrijevim hidrogenkarbonatom te još 2 puta destiliranom vodom. Nakon ekstrakcije organski sloj je prvo sušen iznad bezvodnoga natrijeva sulfata pa je otapalo upareno kako bi se dobio čisti produkt. Nastalo je žućkasto ulje (0,75 g; 51,4 %).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 3,81$ (s; 3H; Ar-OCH₃); 4,53 (s; 2H; ArCH₂Br); 6,90 (d; 2H; $J = 7,4$ Hz; ArH); 7,35 (d; 2H; $J = 7,4$ Hz; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 34,1$ (ArCH₂Br); 55,4 (Ar-OCH₃); 114,2; 130,0; 130,5; 159,7 (Ar).

3.2.4. 4-*tert*-butilbenzil-bromid

4-*tert*-butilbenzil-bromid pripravljen je jednakim postupkom kao i 4-fenoksibenzil-bromid pri čemu je korišten 4-*tert*-butilbenzilni alkohol (0,50 g; 3,04 mmol) te fosforov tribromid (0,99 g; 3,66 mmol). Dobivena je prozirna tekućina (0,35 g; 50,7 %).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 1,39$ (s; 9H; Ar-(CH_3)₃); 4,55 (s; 2H; Ar CH_2 Br); 7,39 (d; 2H; $J = 8,5$ Hz; ArH); 7,34 (d; 2H; $J = 8,3$ Hz; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 31,3$ (Ar-C(CH_3)); 33,7 (Ar CH_2 Cl); 34,7 (Ar-C(CH_3)); 125,8; 128,8; 134,8; 151,6 (Ar).

3.2.5. 4-metilbenzil-bromid

4-metilbenzil-bromid pripravljen je jednakim postupkom kao i 4-fenoksibenzil-bromid pri čemu je korišten 4-metilbenzilni alkohol (0,50 g; 4,09 mmol) te fosforov tribromid (1,33 g; 4,91 mmol). Hlađenjem produkta nastali su bijeli kristali (0,35 g; 46,1 %).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,43$ (s; 3H; Ar- CH_3); 4,55 (s; 2H; Ar CH_2 Br); 7,22 (d; 2H; $J = 8,1$ Hz; ArH); 7,36 (d; 2H; $J = 8,1$ Hz; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 21,3$ (Ar- CH_3); 33,8 (Ar CH_2 Br); 129,0; 129,5; 135,6; 140,1 (Ar).

3.2.6. 4-fenilbenzil-bromid

4-fenilbenzil-bromid pripravljen je jednakim postupkom kao i 4-fenoksibenzil-bromid pri čemu je korišten 4-fenilbenzilni alkohol (0,50 g; 2,71 mmol) te fosforov tribromid (0,88 g; 3,25 mmol). Uparavanjem produkta nastali su bijeli kristali (0,51 g; 76,1 %).

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 4,51$ (s; 2H; Ar CH_2 Br); 7,31–7,44 (m; 5H; ArH); 7,53–7,57 (m; 4H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 33,5$ (Ar CH_2 Br); 127,1; 127,6; 127,6; 128,9; 129,5; 136,8; 140,4; 141,4 (Ar).

3.3. Identifikacija spojeva

Spojevi, otopljeni u deuteriranom kloroformu s TMS-om, identificirani su nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR) pomoću uređaja *Varian INOVA400*. Dobiveni su spektri (^1H , ^{13}C) obrađeni programom *MestReNova* te je asignacijom signala potvrđen identitet sintetiziranih benzil-bromida.

3.4. Kvantno-mehanički izračuni

Kvantno-mehanički izračuni provedeni su programskim paketom Gaussian 16 (Gaussian 16, 2016). Geometrije odabranih benzil-bromida i geometrije $\text{S}_{\text{N}}2$ prijelaznih stanja reakcije s vodom optimizirane su na M08HX/6-311+G(3df,3pd) razini teorije, uz korištenje IEFPCM solvatacijskog modela za vodu. Za navedene optimizirane geometrije izračunate su elektronske energije, a entalpije i slobodne energije izračunate su pri standardnim uvjetima (1 atm, 25 °C) frekvencijskim računom. Iz dobivenih slobodnih energija bromida i pripadajućih prijelaznih stanja izračunate su slobodne energije aktivacije.

Zatim su iz pripadajućih teorijskih slobodnih energija aktivacije reakcije benzil-bromida s vodom (ΔG^\ddagger) izračunate teorijske konstante brzine $\text{S}_{\text{N}}2$ reakcije na 25 °C pomoću Eyringove jednadžbe (1).

3.5. Kinetička mjerenja

Konstante brzine solvolize sintetiziranih benzil-bromida određene su konduktometrijskom metodom. Korišten je konduktometar *WTW LF 530* s elektrodama *WTW LTA1* i *Pt LNA 1/NS*. Računalo je bilo povezano s konduktometrom preko kartice MeilhausElectronic 2600 PCI. Tijekom mjerenja podaci su obrađeni u aplikaciji Conductivity pri čemu je dobivena vodljivost kao funkcija vremena. U programskom paketu Origin zatim su izračunate konstante brzine solvolize primjenom jednadžbe (5).

Sam postupak mjerenja počinje pipetiranjem 96 %-tnog etanola i destilirane vode u suhu tikvicu da se dobije 80 %-tna vodena otopina etanola. Tikvica se termostatira na potrebnu temperaturu ($\pm 0,1$ °C), pogodnu za praćenje kinetike reakcije, pomoću termostata Julabo FP40. 5 mg ispitivanog benzil-bromida otopi se u diklormetanu i injektira u tikvicu. Spoji se elektroda i pokrene konduktometrijsko mjerenje. Nakon kraja reakcije (mjeri se 4 poluvremena reakcije kada se smatra da je gotovo 100 % reaktanata izreagiralo), završi se i mjerenje. Graf ovisnosti vodljivosti o vremenu slijedi ovisnost koncentracije produkta o vremenu kinetikom prvog reda s obzirom na to da se vodljivost eksponencijalno povećava vremenom kako se solvolizom

supstrata oslobađaju ioni produkata. Dobiveni su podaci podvrgnuti nelinearnoj regresiji, izuzev prvih 10-ak sekundi kada se miješaju tvari i stabilizira temperatura reakcijske smjese.

Za svaki sintetizirani benzil-bromid određeno je više konstanti brzine solvolize metodom najmanjih kvadrata prema jednadžbi (5) koja vrijedi za kinetiku prvog reda:

$$G = a \times (1 - e^{-k \times t}) + b, \quad (5)$$

gdje je:

G - vodljivost

a - ukupna promjena vodljivosti otopine od početka reakcije do kompletne solvolize

k - konstanta brzine solvolize

t - vrijeme

b - vodljivost otopine (tj. samog otapala) bez ispitivanog supstrata

Konačna konstanta brzine na temperaturi mjerenja je srednja vrijednost triju individualnih konstanti ako su mjerenja izvršena na 25 °C, a na drugim temperaturama aritmetička sredina dviju individualnih konstanti. Pošto su pojedine reakcije bile prespore na 25 °C, mjerenja su provedena na višim temperaturama (50 °C, 60 °C, 70 °C) pri kojima se reakcija brže odvija (Wade, 2017). Konačna je konstanta na 25 °C ekstrapolirana s viših temperatura pomoću Eyringove jednadžbe (1).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Rezultati

Različito supstituirani benzil-bromidi sintetizirani su metodama koje daju visoka iskorištenja reakcije. 4-fenoksibenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid te 4-fenilbenzil-bromid dobiveni su iz odgovarajućeg alkohola i fosforova tribromida, dok su 4-(metiltio)benzil-bromid i 4-metoksibenzil-bromid dobiveni uz acetil-bromid.

Da bi se istražio mehanizam solvolize benzil-bromida u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola, kinetičkim mjerenjima određene su konstante brzine na 25 °C (Tablica 2.). Pratila se promjena vodljivosti u vremenu na određenoj temperaturi na kojoj je pogodna brzina reakcije. 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid i 4-fenilbenzil-bromid, zbog spore solvolize na 25 °C, mjereni su na povišenim temperaturama (70 °C, 60 °C, 50 °C) te je konstanta brzine solvolize na 25 °C izračunata ekstrapolacijom pomoću Eyringove jednadžbe (1) (Tablica 3.).

Tablica 2. Izmjerene konstante brzine solvolize benzil-bromida u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola na 25 °C te izračunate srednje vrijednosti konstanti sa standardnim devijacijama

Supstrat	Otapalo ^a	k / s^{-1}	$(\bar{k} \pm sd) / s^{-1}$
4-metoksibenzil-bromid	80E20V	$1,04 \times 10^{-2}$	$(1,06 \pm 0,03) \times 10^{-2}$
		$1,04 \times 10^{-2}$	
		$1,10 \times 10^{-2}$	
4-fenoksibenzil-bromid	80E20V	$1,33 \times 10^{-4}$	$(1,32 \pm 0,01) \times 10^{-4}$
		$1,32 \times 10^{-4}$	
		$1,32 \times 10^{-4}$	
4-(metiltio)benzil-bromid	80E20V	$6,13 \times 10^{-4}$	$(6,15 \pm 0,02) \times 10^{-4}$
		$6,15 \times 10^{-4}$	
		$6,18 \times 10^{-4}$	

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

Tablica 3. Izmjerene konstante brzine solvolize benzil-bromida u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola na povišenim temperaturama te izračunate srednje vrijednosti konstanti sa standardnim devijacijama

Supstrat	Otapalo ^a	t / °C	k / s ⁻¹	($\bar{k} \pm \text{sd}$) / s ⁻¹
4-metilbenzil-bromid	80E20V	70	1,18 × 10 ⁻³ 1,19 × 10 ⁻³	(1,19 ± 0,01) × 10 ⁻³
		60	5,14 × 10 ⁻⁴ 5,20 × 10 ⁻⁴	(5,17 ± 0,03) × 10 ⁻⁴
		50	2,09 × 10 ⁻⁴ 2,10 × 10 ⁻⁴	(2,10 ± 0,01) × 10 ⁻⁴
4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromid	80E20V	70	9,08 × 10 ⁻⁴ 9,12 × 10 ⁻⁴	(9,10 ± 0,02) × 10 ⁻⁴
		60	4,00 × 10 ⁻⁴ 3,95 × 10 ⁻⁴	(3,98 ± 0,03) × 10 ⁻⁴
		50	1,62 × 10 ⁻⁴ 1,54 × 10 ⁻⁴	(1,58 ± 0,04) × 10 ⁻⁴
4-fenilbenzil-bromid	80E20V	70	6,15 × 10 ⁻⁴ 6,26 × 10 ⁻⁴	(6,21 ± 0,06) × 10 ⁻⁴
		60	2,71 × 10 ⁻⁴ 2,75 × 10 ⁻⁴	(2,73 ± 0,02) × 10 ⁻⁴
		50	1,09 × 10 ⁻⁴ 1,07 × 10 ⁻⁴	(1,08 ± 0,01) × 10 ⁻⁴

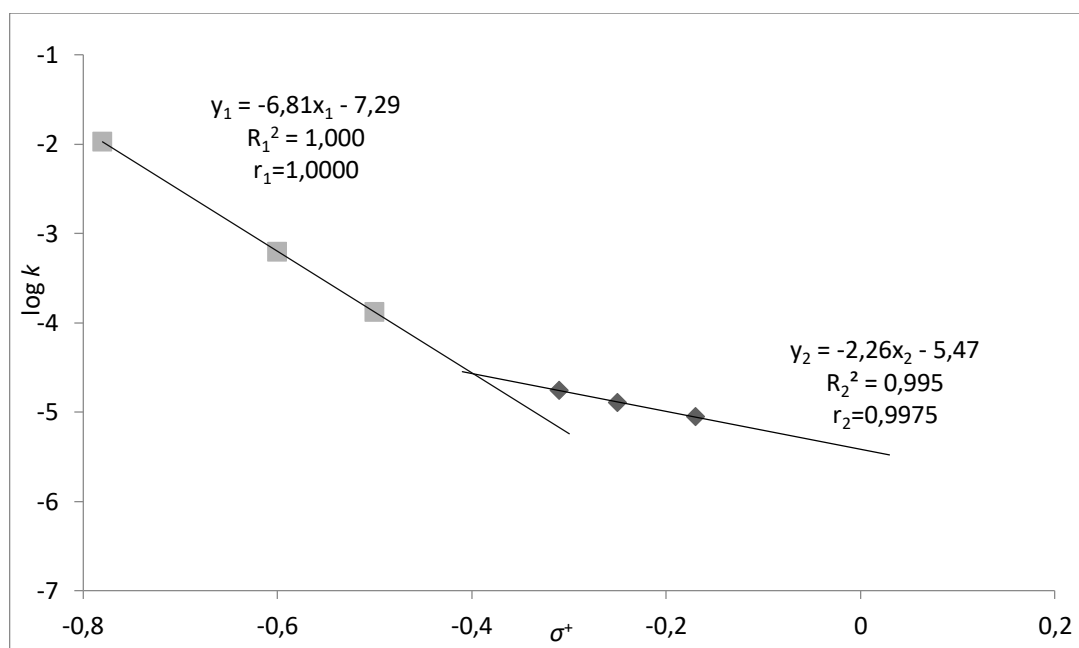
^a sastav otapala izražen u volumnim udjelima (v/v) na 25 °C; E = etanol, V = voda

Tablica 4. Vrijednosti konstanti brzine solvolize benzil-bromida mjenjenih na 25 °C u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola te ekstrapolirane vrijednosti konstanti 4-metilbenzil-bromida, 4-*tert*-butilbenzil-bromida i 4-fenilbenzil-bromida, uz pripadajuće $\log \bar{k}$ i σ^+ -vrijednosti

Supstrat	Otapalo ^a	\bar{k} / s^{-1}	$\log \bar{k}$	σ^+ ^b
4-metoksibenzil-bromid \blacksquare	80E20V	$(1,06 \pm 0,03) \times 10^{-2}$	-1,97	-0,78
4-fenoksibenzil-bromid \blacksquare	80E20V	$(1,32 \pm 0,01) \times 10^{-4}$	-3,88	-0,50
4-(metiltio)benzil-bromid \blacksquare	80E20V	$(6,15 \pm 0,02) \times 10^{-4}$	-3,21	-0,60
4-metilbenzil-bromid \blacklozenge	80E20V	$1,75 \times 10^{-5}$	-4,76	-0,31
4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromid \blacklozenge	80E20V	$1,29 \times 10^{-5}$	-4,89	-0,25
4-fenilbenzil-bromid \blacklozenge	80E20V	$8,84 \times 10^{-6}$	-5,05	-0,17

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

^b σ^+ -vrijednosti za navedene supstrate, osim za 4-*tert*-butilbenzil-bromid, preuzeti iz Ritchie i Sager, 1964, a za 4-*tert*-butilbenzil-bromid iz Okamoto i Brown, 1957



Slika 8. Hammett-Brownov graf ovisnosti logaritama konstanti brzine solvolize ($\log k$) suspsituiranih benzil-bromida (25 °C, 80 %-tni etanol) o pripadajućim σ^+ -vrijednostima

4.2. Rasprava

Iz odgovarajućeg supstituiranog benzilnog alkohola, uz reagens acetil-bromid ili fosforov tribromid, sintetizirani su benzil-bromidi. Nakon pročišćavanja dobivenih bromida, potvrđeni su njihovi identiteti i čistoća nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR).

Kako je svrha rada bila proučiti mehanizme nukleofilne susptitucije solvolize benzil-bromida, provedena su kinetička mjerenja u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola. Konduktometrijska mjerenja dala su eksponencijalnu ovisnost vodljivosti o vremenu koja slijedi kinetiku prvog reda. Na temelju vrijednosti konstanti brzine (Tablica 4.), najreaktivniji spoj je 4-metoksibenzil-bromid.

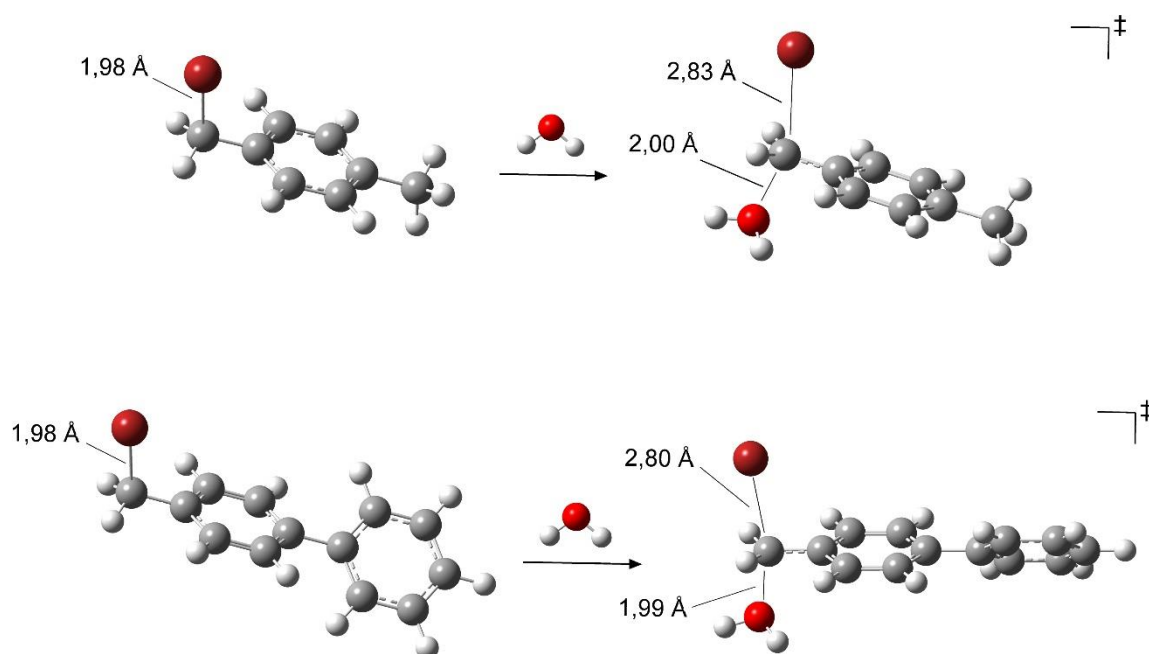
Da bi se kvantitativno pratili odnosi molekulske strukture s reaktivnosti supstrata u solvolizi, provedena je korelacijska analiza logaritama konstanti brzine reakcije sa σ^+ -vrijednostima susptituenata na benzenskom prstenu (Tablica 4.). Dva dobivena pravca (Slika 8.) s visokim koeficijentom korelacije ($r_1 = 1,0000$, $r_2 = 0,9975$) ukazuju na gotovo savršeno linearan odnos $\log k$ i σ^+ -vrijednosti. Međutim, dva zasebna pravca predstavljaju odstupanje od linearnosti Hammett-Brownove korelacijske jednadžbe (4), što odgovara dvama zasebnim mehanizmima u solvolizi serije srodnih supstrata. Vrijednost nagiba dobivenih pravaca (reakcijska konstanta ρ^+) govori o stupnju osjetljivosti brzine reakcije na supstituent na benzenskom prstenu usporedno s referentnom reakcijom ionizacije benzojeve kiseline gdje nastaje benzoatni anion (Tablica 1.). Kako je reakcijska konstanta negativna za oba pravca, može se zaključiti da supstituenti djeluju suprotno na provedenu reakciju solvolize nego u referentnoj ionizaciji, tj. da nastaje pozitivan naboj na reakcijskom centru ili nestaje negativan naboj. U slučaju lijevog pravca (Slika 8.), visoka negativna vrijednost reakcijske konstante ($\rho_1^+ = -6,81$) ukazuje na nastajanje stabilnog karbokationa u prvom stupnju S_N1 reakcije. Manji nagib kod desnog pravca ($\rho_2^+ = -2,26$) tako govori da pripadajući benzil-bromidi slijede S_N2 mehanizam (Um i sur., 2002).

Nadalje, σ^+ -vrijednosti kvalitativno i kvantitativno ukazuju na snagu supstituenta da donira ili privuče elektrone k sebi. Negativne vrijednosti javljaju se kad su supstratu alkili u *meta*- i *para*-položaju, ili je *para*-alkoksi skupina, metiltio- itd. Kao elektron-donirajuće skupine, ti supstituenti povećaju elektronsku gustoću na reakcijskom centru slobodnim elektronskim parom (direktnom rezonantnom interakcijom) ili induktivnim efektom alkilnih supstituenata. Najjači elektron-donor među supstituentima sintetiziranih benzil-bromida upravo je 4-metoksi- pa se i solvoliza 4-metoksibenzil-bromida na 25 °C najbrže odvija. Naime, rezonantnom interakcijom neveznih elektrona kisikova atoma s π -elektronima aromatske jezgre povećava se elektronska gustoća na reakcijskom centru čime se stabilizira djelomično pozitivno nabijeni

karbokationski fragment prijelaznog stanja te prijelazno stanje u cjelini. 4-metoksibenzilni supstrat tako najbrže solvolizira i, posljedično, daje najstabilniji karbokation u solvolizi ove serije spojeva. Slijedi ga 4-(metiltio)benzilni pa 4-fenoksibenzilni karbokation.

Slabiji donorski efekt i favoriziranje S_N2 mehanizma uočava se kod supstrata koji pripadaju drugom pravcu ($\rho_2^+ = -2,26$), tj. kod 4-metilbenzil-bromida, 4-*tert*-butilbenzil-bromida i 4-fenilbenzil-bromida, koji je ujedno i najinertniji supstrat za provedene solvolize. S obzirom na to da vrijednost nagiba pravca nije jednaka nuli, može se zaključiti da kod S_N2 prijelaznih stanja supstituenti i dalje utječu na brzinu solvolize, što pokazuje da je dio pozitivnog naboja u prijelaznom stanju zadržan na benzilnom fragmentu.

Uz eksperimentalne izračune, reakcijski mehanizam solvolize proučen je i računalnom metodom tako da su optimizirane geometrije 4-metilbenzil-bromida i 4-fenilbenzil-bromida te njihovih S_N2 prijelaznih stanja u reakciji s otapalom, tj. vodom (Slika 9.). Kvantno-mehanički izračuni provedeni su programskim paketom Gaussian 16 (Gaussian 16, 2016). Geometrije su optimizirane na M08HX/6-311+G(3df,3pd) razini teorije, uz korištenje IEFPCM solvacijskog modela za vodu.



Slika 9. Geometrije 4-metilbenzil-bromida i 4-fenilbenzil-bromida i geometrije njihovih prijelaznih stanja S_N2 reakcije s vodom optimizirane na M08HX/6-311+G(3df,3pd) razini teorije, uz korištenje IEFPCM solvacijskog modela za vodu

Frekvencijskim računom (Tablica 5.) pri standardnim uvjetima (1 atm, 25 °C) izračunate su entalpije i slobodne energije benzil-bromida i odgovarajućih S_N2 prijelaznih stanja te čiste vode kako bi se dalje izračunale pripadajuće slobodne energije aktivacije S_N2 reakcija. Iz slobodnih energija aktivacije potom su izračunate teorijske konstante brzine prvog reda pomoću Eyringove jednadžbe (1) (Tablica 6.).

Tablica 5. Elektronske energije (*E*), entalpije (*H*²⁹⁸) i slobodne energije (*G*²⁹⁸) bromida i prijelaznih stanja za S_N2 reakciju s vodom izračunate na M08HX/6-311+G(3df,3pd) razini teorije, uz korištenje IEFPCM solvacijskog modela za vodu

spoj	<i>E</i> / a.u.	<i>H</i> (298 K) / a.u.	<i>G</i> (298 K) / a.u.
4-metilbenzil-bromid	-2884,4872037	-2884,330962	-2884,377217
4-metilbenzil-bromid ts ^a	-2960,8905906	-2960,707274	-2960,760358
4-fenilbenzil-bromid	-3076,2383503	-3076,025621	-3076,079127
4-fenilbenzil-bromid ts ^a	-3152,6407383	-3152,400918	-3152,461150
voda	-76,437689300	-76,41226400	-76,43367300

^a ts - prijelazno stanje

Tablica 6. Slobodne energije aktivacije (ΔG^\ddagger) i pripadajuće teorijske konstante brzine za S_N2 reakciju benzilnih bromida i vode na 25 °C izračunate na M08HX/6-311+G(3df,3pd) razini teorije, uz korištenje IEFPCM solvacijskog modela za vodu

supstrat	ΔG^\ddagger / kcal mol ⁻¹	<i>k</i> / s ⁻¹
4-metilbenzil-bromid	31,71	3,55 × 10 ⁻¹¹
4-fenilbenzil-bromid	32,41	1,09 × 10 ⁻¹¹

^a $\Delta G^\ddagger = G_{ts} - \sum G_{supstrat+voda}$ (Maskill, 1984)

Iz dobivenih vrijednosti, uočava se odnos slobodnih energija aktivacije s konstantama brzine prvog reda reakcije. Veća konstanta brzine, a manja slobodna energija aktivacije odgovaraju bržoj reakciji jer se lakše svlada manja barijera do prijelaznog stanja (Wade, 2017; Maskill, 1984). Pošto ovaj solvacijski model podrazumijeva samo čista otapala, dobivene teorijske konstante brzine ne mogu se usporediti s konstantama dobivenima kinetičkim mjerenjima u 80 %-tnom etanolu. Svakako se iz veće vrijednosti teorijske konstante brzine za S_N2 reakciju 4-metilbenzil-bromida, u odnosu na reakciju 4-fenilbenzil-bromida, potvrđuje da je 4-metilbenzil-bromid reaktivniji spoj, kao što su pokazala i eksperimentalna mjerenja.

5. ZAKLJUČCI

Dvjesto metoda sinteze, uz fosforov tribromid te acetil-bromid, sintetizirani su različito supstituirani benzil-bromidi. Identitet i čistoća dobivenih spojeva potvrđeni su NMR spektroskopskom metodom.

Konduktometrijskim mjerenjima u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola izmjerene su konstante brzine reakcija solvolize sintetiziranih benzil-bromida na 25 °C. Proučavanjem dobivenih kinetičkih podataka, pretpostavljeno je da efekt supstituenta korelira s reaktivnosti supstrata. Korelacija je provedena Hammett-Brownovom korelacijskom analizom i dobivena su dva pravca različitih nagiba sa sjecištem u jednoj točki. Zaključeno je da je do odstupanja od linearnosti došlo zbog promjene mehanizma nukleofilne supstitucije u solvolizi. Po iznosu i predznaku reakcijske konstante ρ^+ saznaje se o promjeni naboja na reakcijskom centru tijekom solvolize. Kada je ρ^+ negativan, dolazi do razvoja naboja suprotnog od onog u referentnoj reakciji. Budući da u referentnoj reakciji nastaje negativni benzoatni ion, to upućuje na nastanak pozitivnog naboja na reakcijskom centru benzila u provedenim solvolizama.

Zaključno s time, kod bromida lijevog pravca kojima je $\rho_1^+ = -6,81$ (4-metoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid i 4-fenoksibenzil-bromid) generira se uočljivo više pozitivnog naboja na reakcijskom centru prijelaznog stanja nego kod onih na drugom pravcu ($\rho_2^+ = -2,26$). Supstituenti navedenih bromida svojim donirajućim efektom povećaju elektronsku gustoću na reakcijskom centru benzila, stabilizirajući pozitivan naboj u karbokationskom fragmentu prijelaznog stanja tijekom S_N1 solvolize. Stabilizacijom prijelaznog stanja, snižava se reakcijska barijera i povećava brzina reakcije. Najreaktivniji među njima je 4-metoksibenzil-bromid zbog rezonantne interakcije neveznog elektronskog para na kisiku s π -sustavom aromatske jezgre. Sljedeći je 4-(metiltio)benzil-bromid sa slabijim elektronskim efektima te 4-fenoksibenzil-bromid, a ostali s još slabijim, tj. induktivnim donorskim efektom reagiraju s otapalom S_N2 mehanizmom.

Provedeni su i kvantno-mehanički izračuni iz kojih se zaključuje da veća konstanta brzine, a manja slobodna energija aktivacije odgovaraju bržoj reakciji. U ovom slučaju, brže s vodom S_N2 mehanizmom reagira 4-metilbenzil-bromid nego 4-fenilbenzil-bromid, a to su potvrdila i eksperimentalna mjerenja. Osim toga, optimizirana geometrija 4-metilbenzil-bromida ukazuje na planarnu strukturu benzilnog fragmenta unutar prijelazne strukture, što omogućuje dobro preklapanje p -orbitale na reakcijskom centru i π -sustava benzila.

6. LITERATURA

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

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

Denegri B, Streiter A, Jurić S, Ofial A, Kronja O, Mayr H. Kinetics of the Solvolyses of Benzhydryl Derivatives: Basis for the Construction of a Comprehensive Nucleofugality 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.

Hansch C, Leo A, Taft WR. A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters. *Chem Rev*, 97, 1991, 165–195.

Humski K. Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovu atomu. U: Reakcijski mehanizmi u organskoj kemiji. Školska knjiga, Zagreb, 1974, str. 20–28.

Maskill H. Molecular mechanism and reaction rates. U: Structure and reactivity in organic chemistry. 1984, str. 15–18.

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.

Mechanisms and theory of organic reactions, Unit 4: Free energy relationships, 2004., research.cm.utexas.edu/nbauld/unit4.htm, pristupljeno 25.04.2020.

Murati I. Kemijska kinetika. U: Tehnička enciklopedija. 1980, sv.7, str. 45–50.

Nolte C, Ammer J, Mayr H. Nucleofugality and Nucleophilicity of Fluoride in Protic Solvents. *J Org Chem*, 2012, 3325–3335.

Nolte C, Mayr H. Kinetics of the Solvolyses of Fluoro-Substituted Benzhydryl Derivatives: Reference Electrofuges for the Development of a Comprehensive Nucleofugality Scale. *Eur J Org Chem*, volume 2010, 2010, 1435–1439.

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.

Um I, Han H, Ahn J, Kang S, Buncl E. Reinterpretation of Curved Hammett Plots in Reaction of Nucleophiles with Aryl Benzoates: Change in Rate-Determining Step or Mechanism versus Ground-State Stabilization. *J Org Chem*, 2002, 67, 8475–8480.

Wade L. Organska kemija. 7, 2017, str. 142–153

WO 2014/152144, str. 56

7. SAŽETAK / SUMMARY

Sintetizirani su spojevi 4-fenoksibenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid i 4-fenilbenzil-bromid uz reagens za bromiranje fosforov tribromid, a 4-(metiltio)benzil-bromid i 4-metoksibenzil-bromid uz acetil-bromid. Brzine solvolize sintetiziranih benzil-bromida određene su konduktometrijski u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola na 25 °C. Logaritmi izmjerenih solvolitičkih konstanti brzine korelirani su sa σ^+ -vrijednostima prema Hammett-Brownovoj korelacijskoj analizi. Analizom su dobivena dva pravca s različitim negativnim nagibima te visokim koeficijentima korelacije, što je potvrdilo validnost jednadžbe: $\log(k^x/k_H) = \rho^+ \times \sigma^+_x$. No, kako su dobivena dva pravca, to odstupanje od linearnosti objašnjeno je postojanjem dva mehanizma nukleofilne supstitucije u solvolizi ove serije bromida. Kako se mijenja priroda supstituenta benzil-bromida, mijenja se i reaktivnost pojedinog supstrata solvolize, kao i sam mehanizam. Vrijednost reakcijske konstante ρ^+ daje uvid u promjenu naboja na reakcijskom centru benzila, dok negativna vrijednost upućuje na nastanak i delokalizaciju pozitivnog naboja u karbokationskom fragmentu prijelaznog stanja, što je karakteristika S_N1 mehanizma kod solvolize. Negativniji ρ^+ ($\rho_1^+ = -6,81$) za bromide lijevog pravca (4-metoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid i 4-fenoksibenzil-bromid) govori da solvolizom nastaju prijelazna stanja sa znatnom količinom pozitivnog naboja na benzilnom reakcijskom centru, što je preduvjet za nastanak karbokationa, tj. odvijanje reakcije S_N1 mehanizmom. S obzirom na navedeno, može se zaključiti da 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid i 4-fenilbenzil-bromid s nukleofilom 80 %-tnim etanolom reagiraju S_N2 mehanizmom budući da je nagib pripadajućeg pravca iz Hammett-Brownove korelacijske analize manjeg negativnog iznosa ($\rho_2^+ = -2,26$).

4-metoksibenzil-bromid s najvećom konstantom brzine reakcije te s negativnom σ^+ -vrijednosti pokazuje najjači elektron-donorski efekt supstituenta kojim stabilizira pozitivan naboj na benzilnom dijelu prijelaznog stanja S_N1 reakcije solvolize, a samim time i pozitivan naboj slobodnog karbokationa koji nastaje u prvom stupnju S_N1 reakcije.

Reakcijski mehanizam solvolize proučen je i programskim paketom Gaussian 16. Optimizirane su geometrije supstrata 4-metilbenzil-bromida i 4-fenilbenzil-bromida i njihovih S_N2 prijelaznih stanja u reakciji s vodom te su provedeni frekvencijski računi na M08HX/6-311+G(3df,3pd) razini teorije, uz korištenje IEFPCM solvatacijskog modela za vodu. Iz dobivenih podataka, pomoću Eyringove jednadžbe, izračunate su konstante brzine prvog reda. Vrijednosti konstanti brzine ukazuju da je reaktivniji spoj 4-metilbenzil-bromid, kao što su pokazala i eksperimentalna mjerenja.

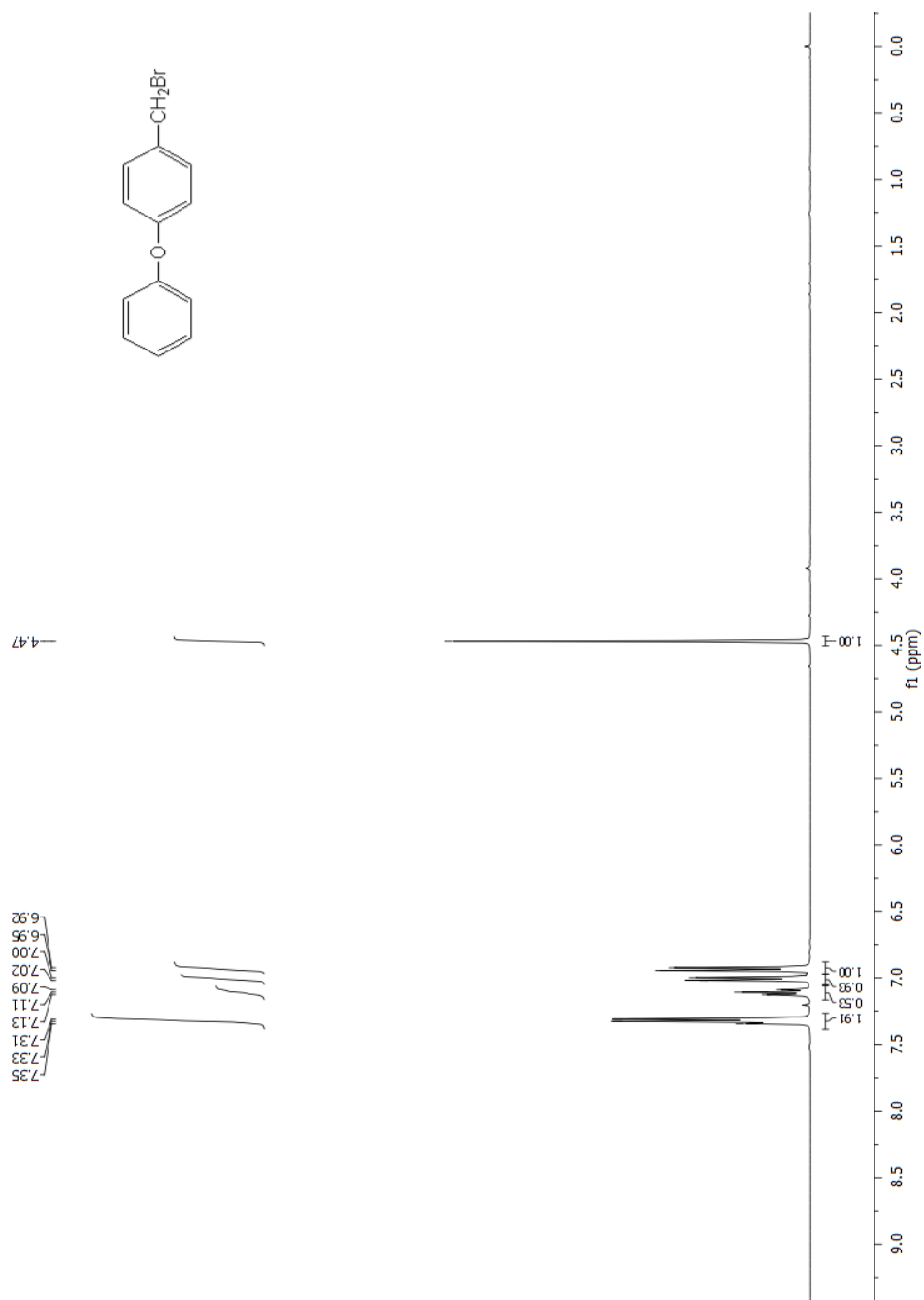
The following compounds were synthesized with a brominating agent phosphorus tribromide: 4-phenoxybenzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl bromide, 4-methylbenzyl bromide and 4-phenylbenzyl bromide, while 4-(methylthio)benzyl bromide and 4-methoxybenzyl bromide were synthesized with acetyl bromide. The rates of solvolysis of the synthesized compounds were determined conductometrically in 80 % aq. ethanol at 25 °C. The measured values of the logarithms of the rate constants of solvolysis were correlated with the σ^+ -values of the substituents according to the Hammett-Brown correlation analysis. Plots, with different negative slopes and the high degree of correlation were obtained, which confirmed the validity of the equation: $\log(k^x/k_H) = \rho^+ \times \sigma^+_x$. However, with two plots, this deviation from the linearity was explained by two different mechanisms of nucleophilic substitution of benzyl bromides. Changing the nature of the substituent, the reactivity and the mechanism were also changed. The magnitude of the reaction parameter ρ^+ gives an insight into the charge change on the benzyl reaction site. Its negative value refers to the delocalisation of a carbocation's positive charge, which is a characteristic of the S_N1 mechanism. The more negative value of ρ^+ ($\rho_1^+ = -6,81$) for bromides on the left plot (4-methoxybenzyl bromide, 4-(methylthio)benzyl bromide and 4-phenoxybenzyl bromide) than for ones on the right plot indicates that in the transition state of the first ones a lot of positive charge is generated. That is necessary for the formation of a carbocation in S_N1 mechanism. Therefore, 4-methylbenzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl bromide and 4-phenylbenzyl bromide with 80 % aq. ethanol react by S_N2 mechanism ($\rho_2^+ = -2,26$).

4-Methoxybenzyl bromide, with the highest value of the rate constant and a negative σ^+ -value, indicates the highest electron donating effect so it stabilizes the positive charge of the S_N1 carbocation.

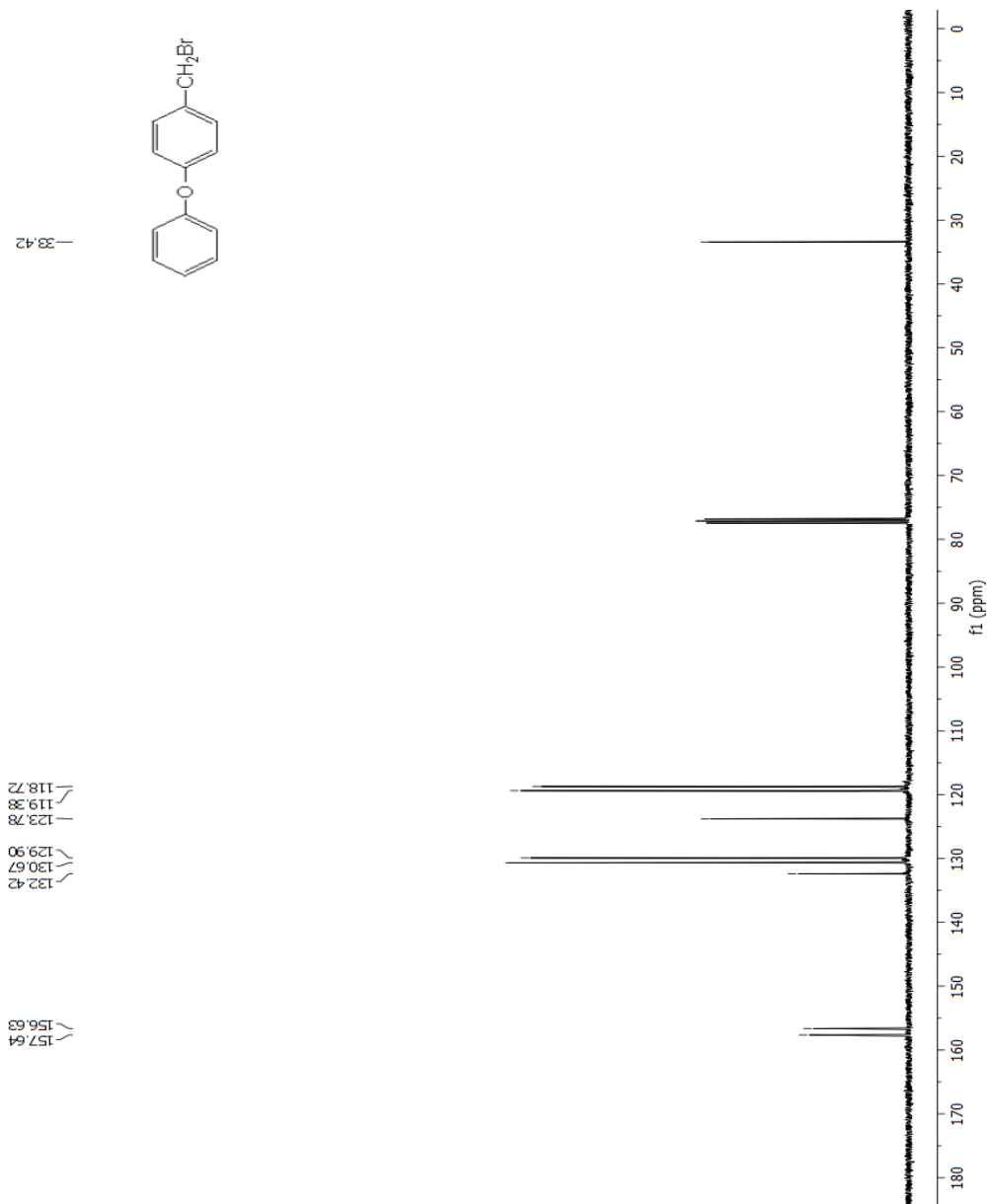
The reaction mechanism of solvolysis was also studied with software package Gaussian 16. The geometry optimization was made for the substrates 4-methylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and their transition states in S_N2 reaction with water. Then frequency calculations were performed at the M08HX/6-311+G(3df,3pd) level of theory using IEFPCM solvent model for water. The rate constants were measured from the data obtained with the Eyring equation. The values of the rate constants indicate 4-methylbenzyl bromide is more reactive than 4-phenylbenzyl bromide, as it was shown by experimental measurements.

8. PRILOZI

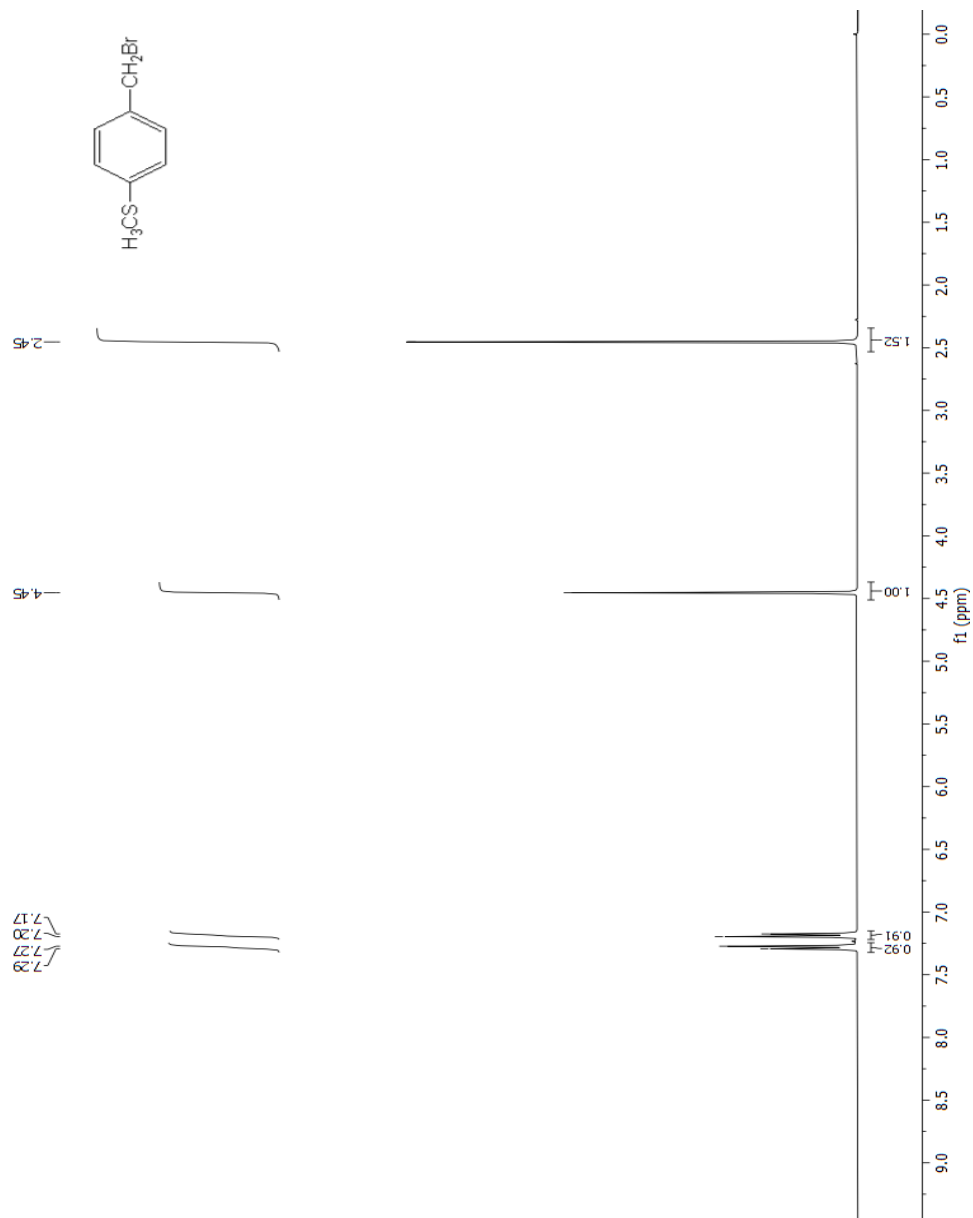
8.1. ^1H NMR spektar 4-fenoksibenzil-bromida



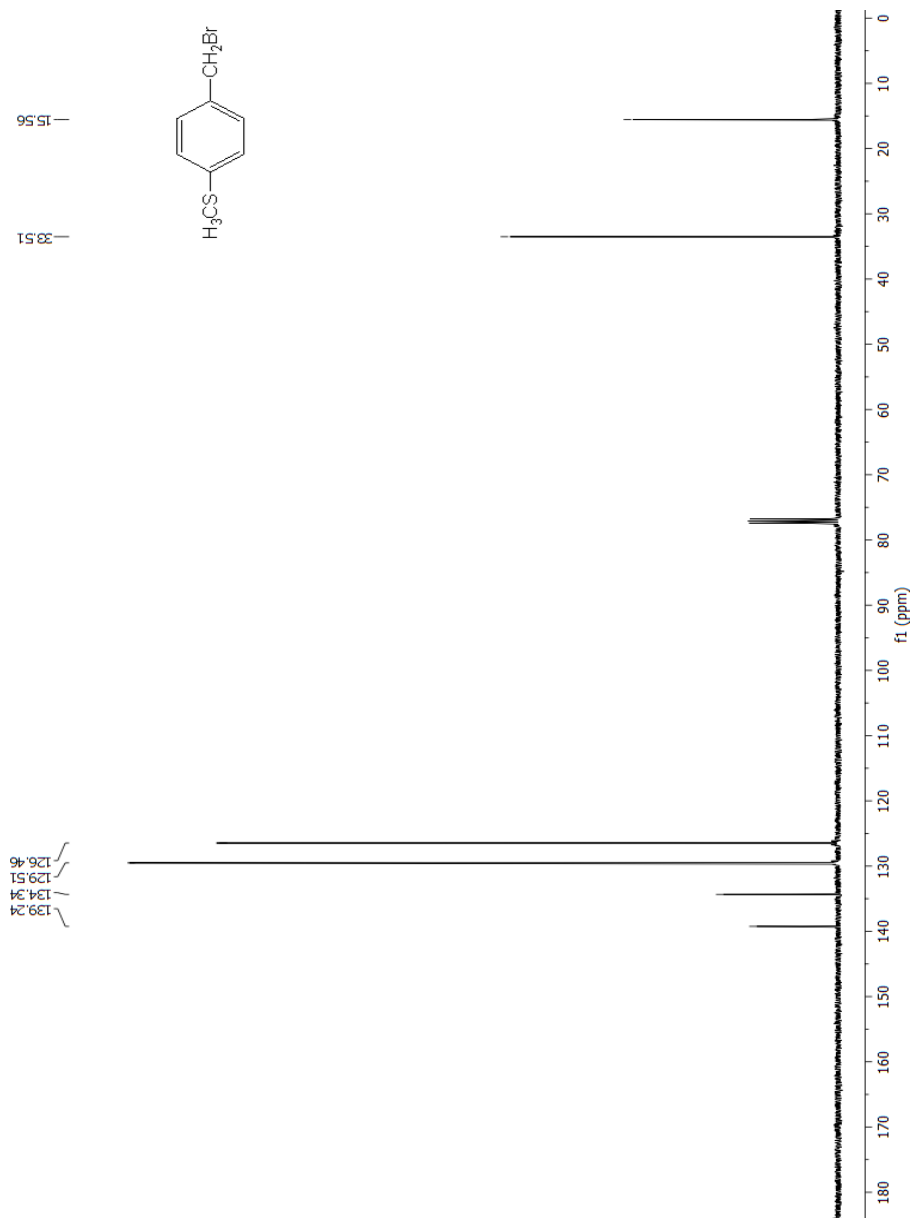
8.2. ^{13}C NMR spektar 4-fenoksibenzil-bromida



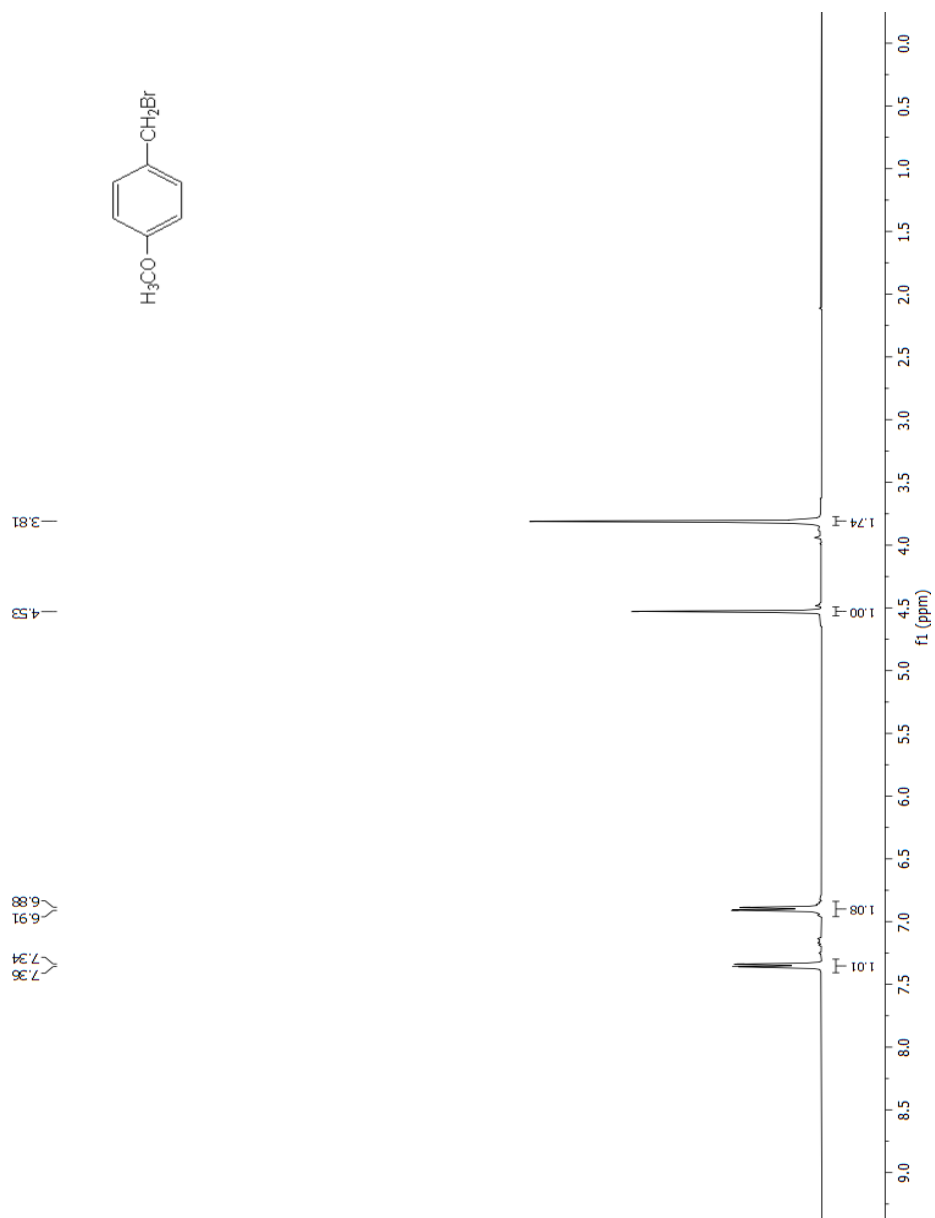
8.3. ^1H NMR spektar 4-(metiltio)benzil-bromida



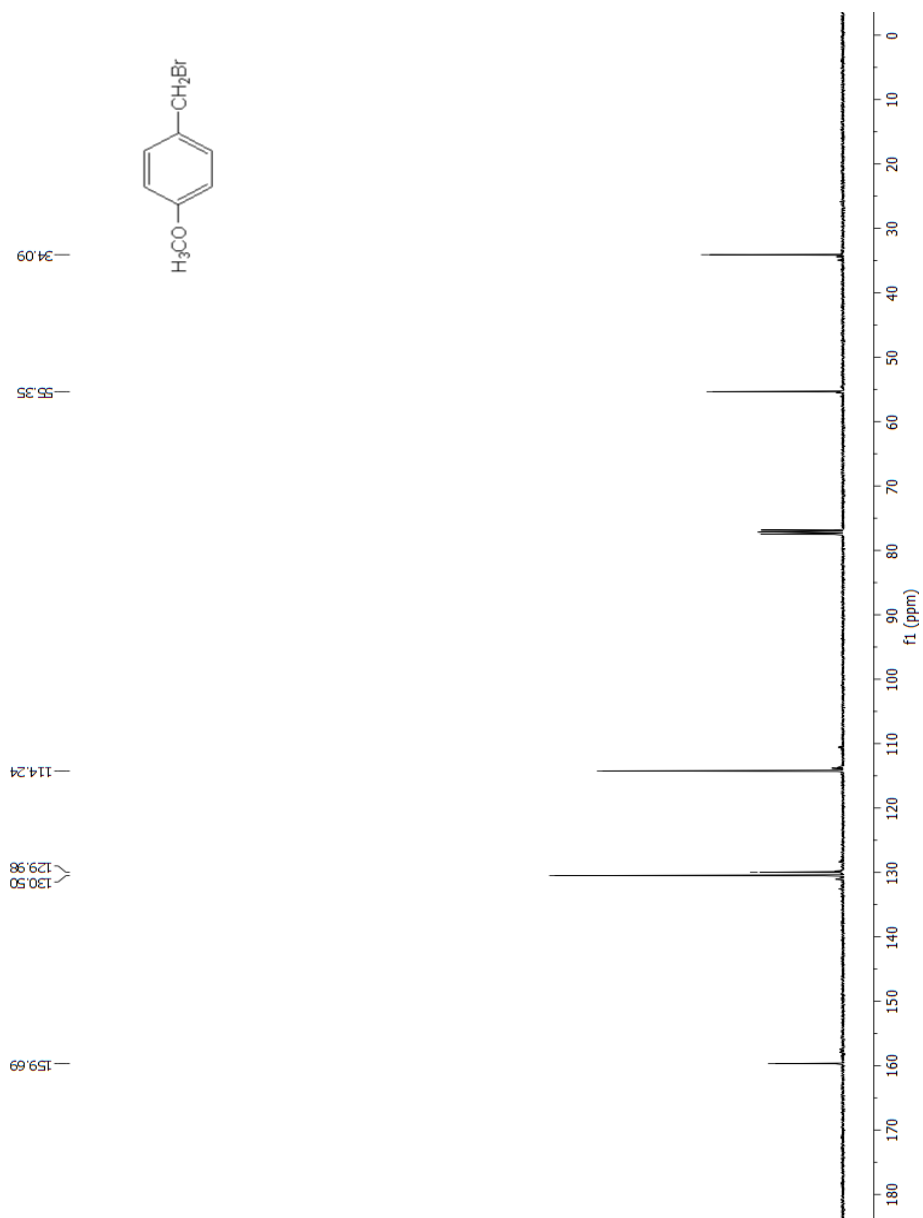
8.4. ^{13}C NMR spektr 4-(metilto)benzil-bromida



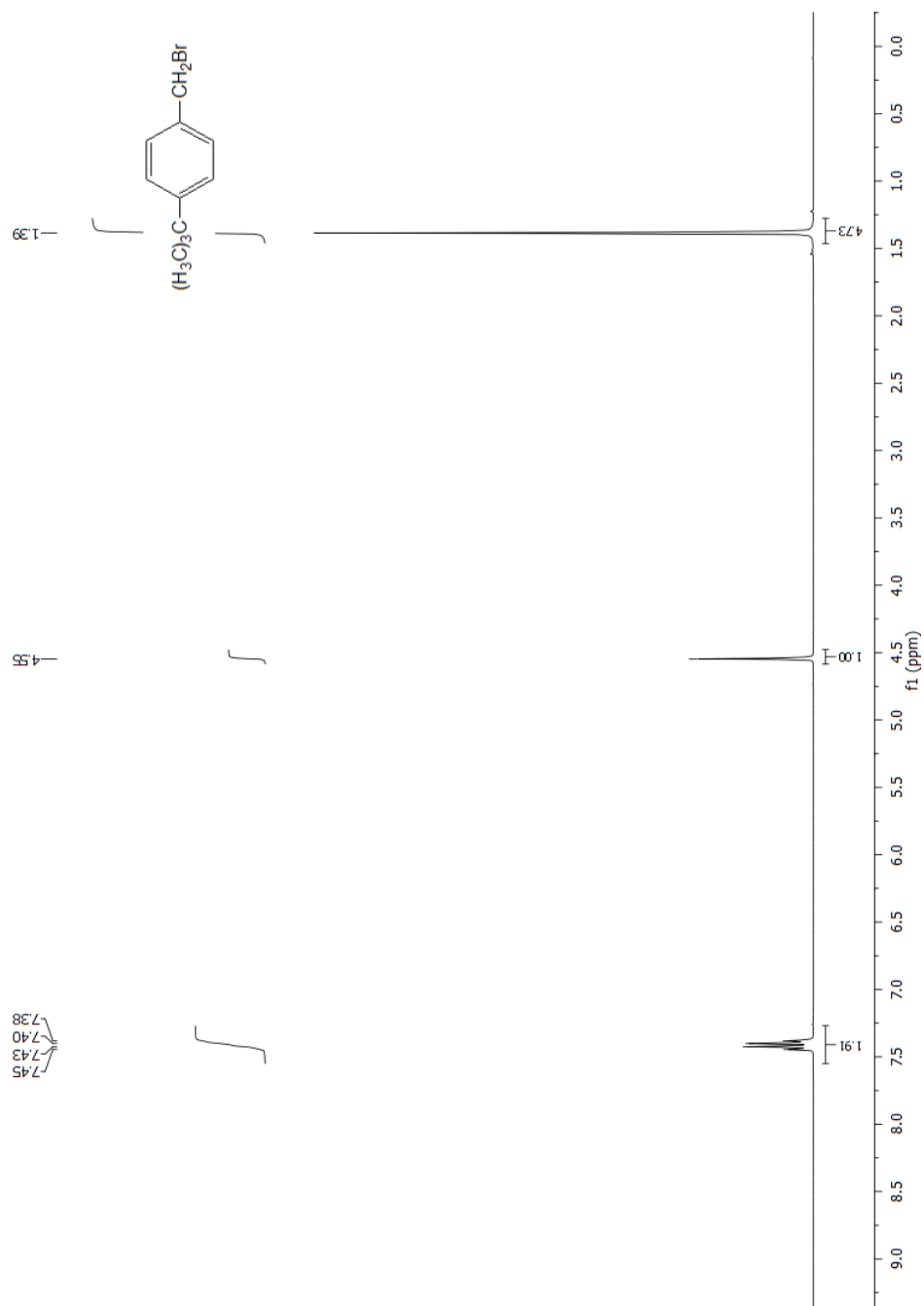
8.5. ^1H NMR spektar 4-metoksibenzil-bromida



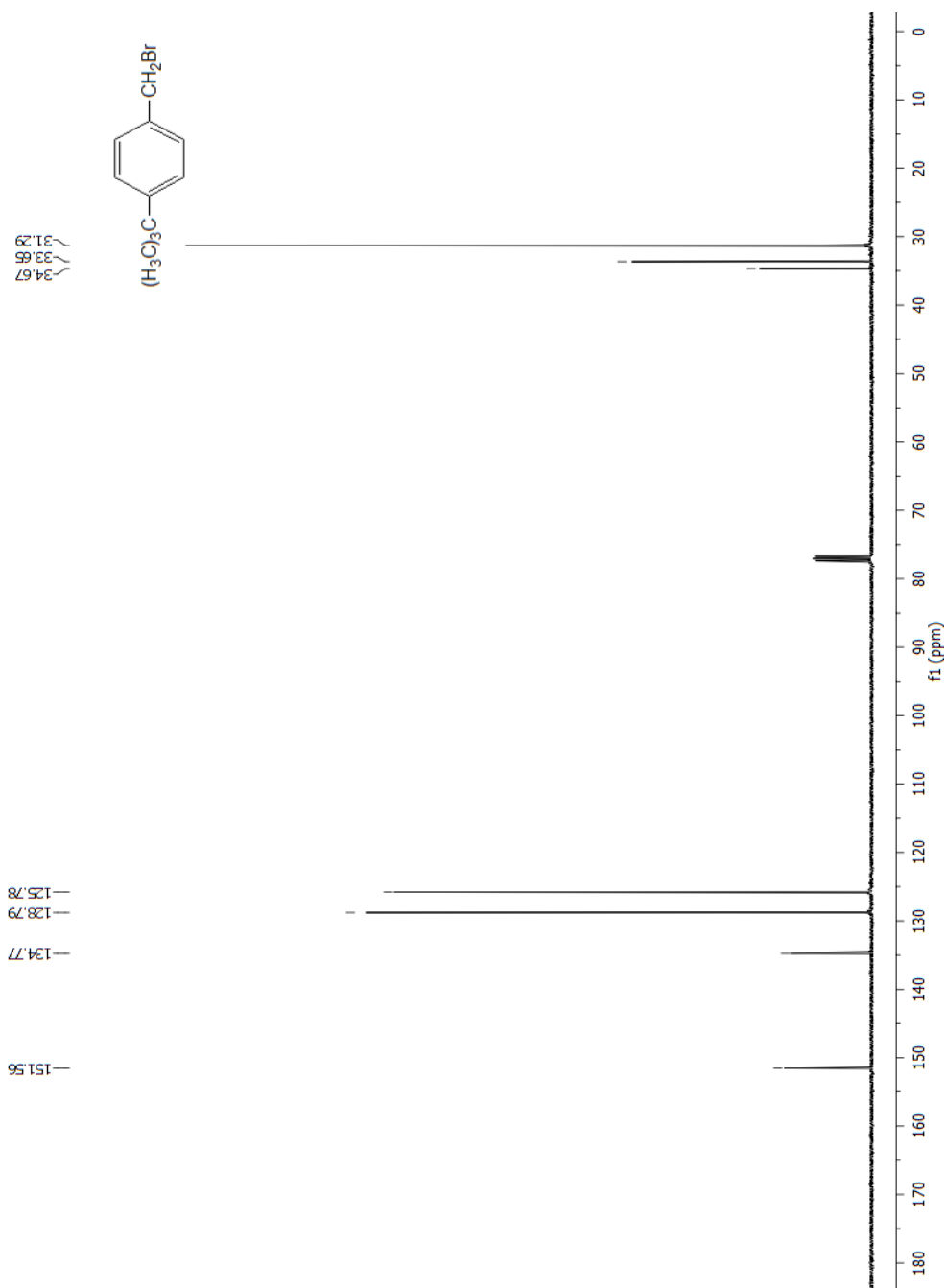
8.6. ^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzil-bromida



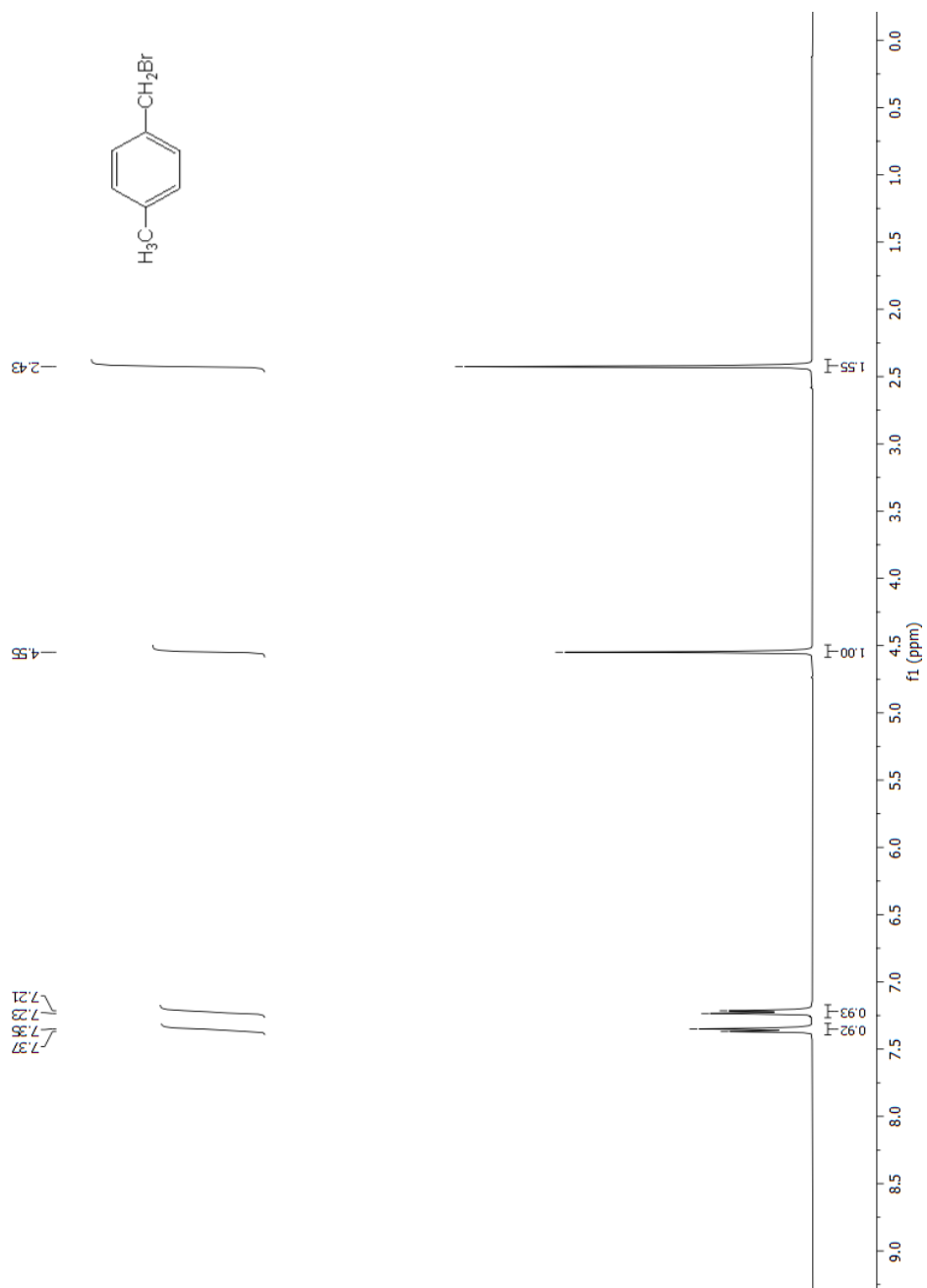
8.7. ^1H NMR spektar 4-*tert*-butilbenzil-bromida



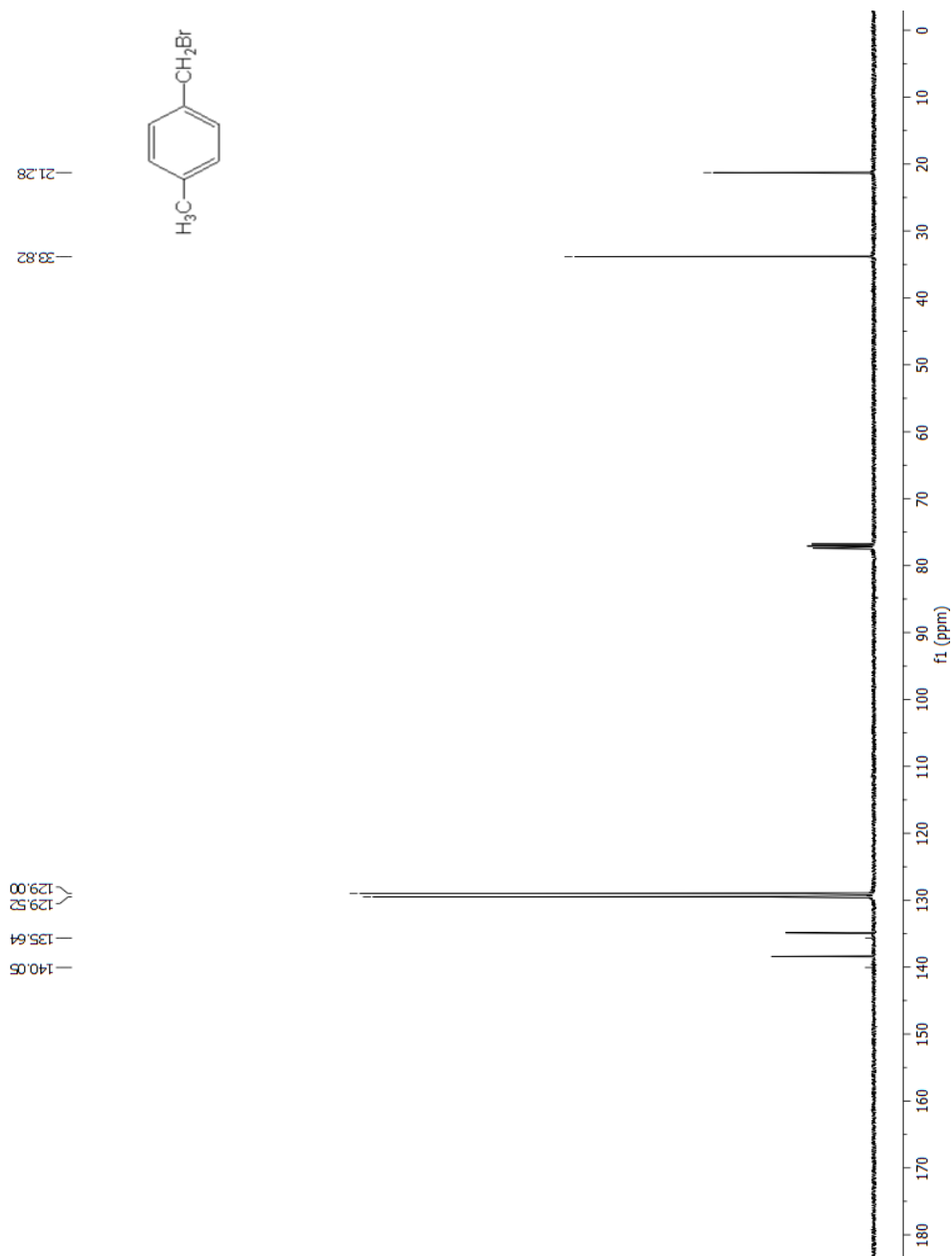
8.8. ^{13}C NMR spektar 4-*tert*-butilbenzil-bromida



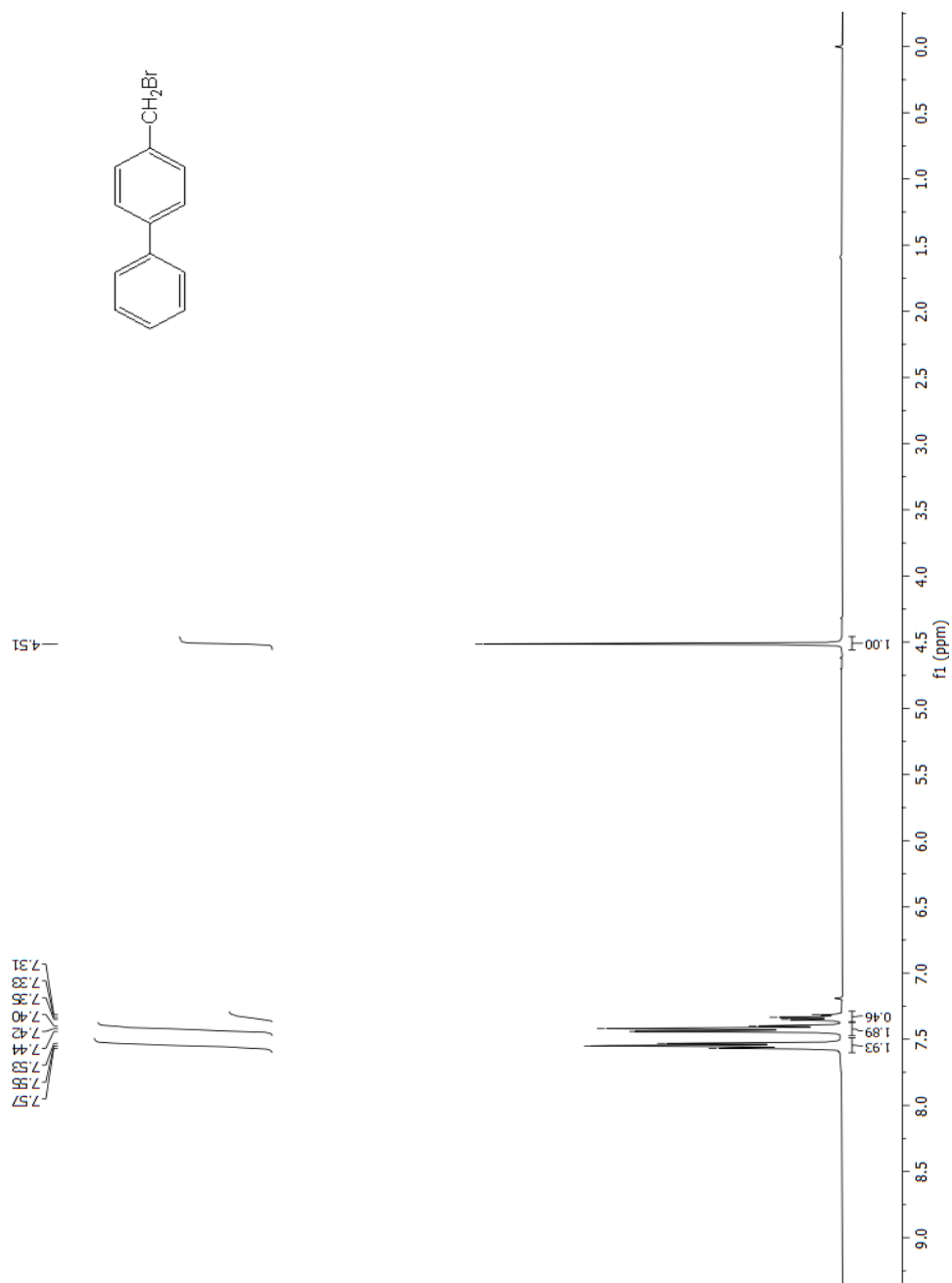
8.9. ^1H NMR spektar 4-metilbenzil-bromida



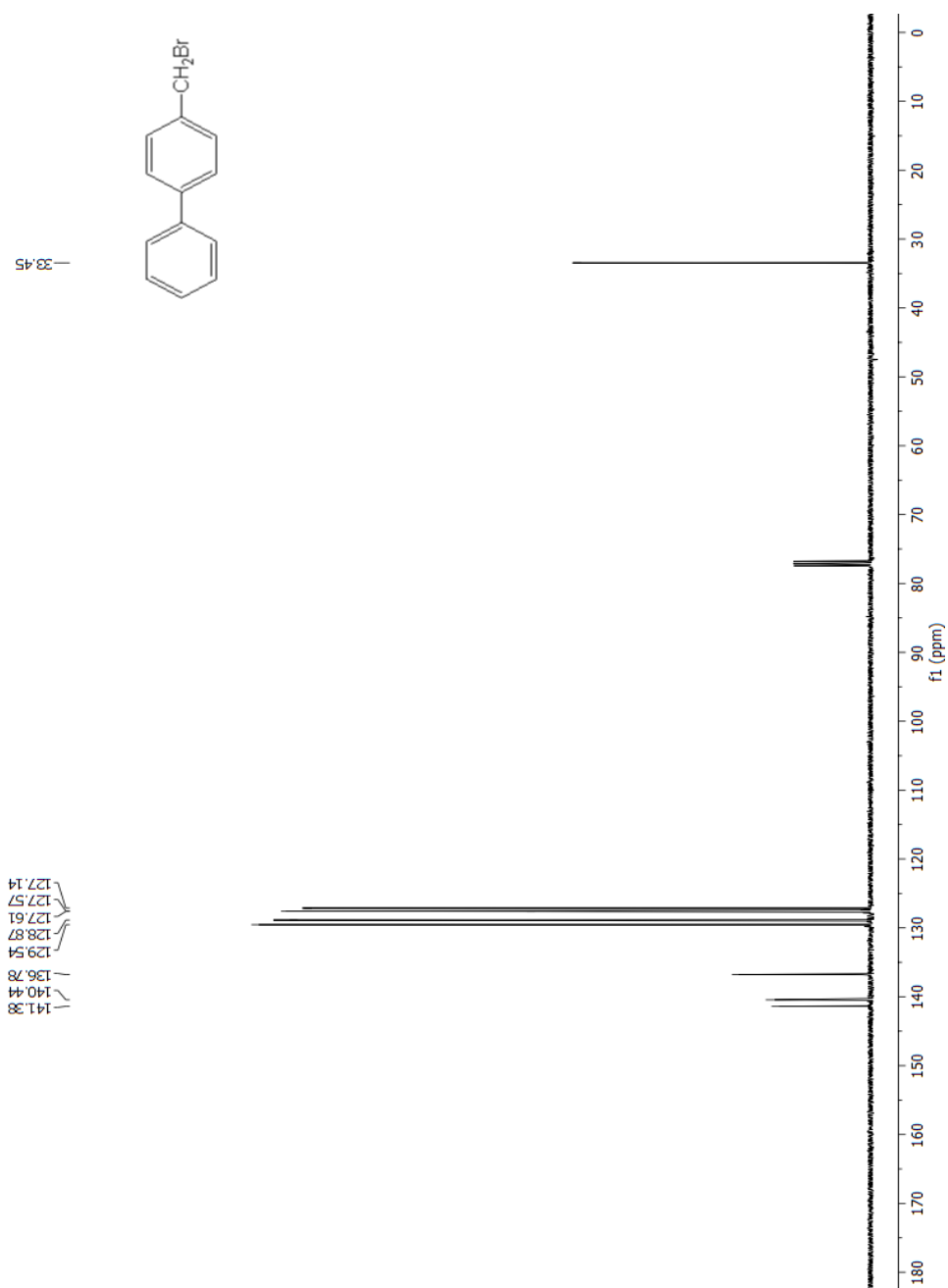
8.10. ^{13}C NMR spektar 4-metilbenzil-bromida



8.11. ^1H NMR spektr 4-fenilbenzil-bromida



8.12. ^{13}C NMR spektar 4-fenilbenzil-bromida



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 NUKLEOFILNE SUPSTITUCIJE BENZIL-BROMIDA

Tina Župan

SAŽETAK

Sintetizirani su spojevi 4-fenoksibenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid i 4-fenilbenzil-bromid uz reagens za bromiranje fosforov tribromid, a 4-(metiltio)benzil-bromid i 4-metoksibenzil-bromid uz acetil-bromid. Brzine solvolize sintetiziranih benzil-bromida određene su konduktometrijski u 80 %-tnoj vodenoj otopini etanola na 25 °C. Logaritmi izmjerenih solvolitičkih konstanti brzine korelirani su sa σ^+ -vrijednostima prema Hammett-Brownovoj korelacijskoj analizi. Analizom su dobivena dva pravca s različitim negativnim nagibima te visokim koeficijentima korelacije, što je potvrdilo validnost jednadžbe: $\log(k^X/k_H) = \rho^+ \times \sigma^+_X$. No, kako su dobivena dva pravca, to odstupanje od linearnosti objašnjeno je postojanjem dva mehanizma nukleofilne supstitucije u solvolizi ove serije bromida. Kako se mijenja priroda supstituenta benzil-bromida, mijenja se i reaktivnost pojedinog supstrata solvolize, kao i sam mehanizam. Vrijednost reakcijske konstante ρ^+ daje uvid u promjenu naboja na reakcijskom centru benzila, dok negativna vrijednost upućuje na nastanak i delokalizaciju pozitivnog naboja u karbokationskom fragmentu prijelaznog stanja, što je karakteristika S_N1 mehanizma kod solvolize. Negativniji ρ^+ ($\rho_1^+ = -6,81$) za bromide lijevog pravca (4-metoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid i 4-fenoksibenzil-bromid) govori da solvolizom nastaju prijelazna stanja sa znatnom količinom pozitivnog naboja na benzilnom reakcijskom centru, što je preduvjet za nastanak karbokationa, tj. odvijanje reakcije S_N1 mehanizmom. S obzirom na navedeno, može se zaključiti da 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid i 4-fenilbenzil-bromid s nukleofilom 80 %-tnim etanolom reagiraju S_N2 mehanizmom budući da je nagib pripadajućeg pravca iz Hammett-Brownove korelacijske analize manjeg negativnog iznosa ($\rho_2^+ = -2,26$).

4-metoksibenzil-bromid s najvećom konstantom brzine reakcije te s negativnom σ^+ -vrijednosti pokazuje najjači elektron-donorski efekt supstituenta kojim stabilizira pozitivan naboj na benzilnom dijelu prijelaznog stanja S_N1 reakcije solvolize, a samim time i pozitivan naboj slobodnog karbokationa koji nastaje u prvom stupnju S_N1 reakcije.

Reakcijski mehanizam solvolize proučen je i programskim paketom Gaussian 16. Optimizirane su geometrije supstrata 4-metilbenzil-bromida i 4-fenilbenzil-bromida i njihovih S_N2 prijelaznih stanja u reakciji s vodom te su provedeni frekvencijski računi na M08HX/6-311+G(3df,3pd) razini teorije, uz korištenje IEFPCM solvatacijskog modela za vodu. Iz dobivenih podataka, pomoću Eyringove jednadžbe, izračunate su konstante brzine prvog reda. Vrijednosti konstanti brzine ukazuju da je reaktivniji spoj 4-metilbenzil-bromid, kao što su pokazala i eksperimentalna mjerenja.

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

Rad sadrži: 37 stranica, 9 grafičkih prikaza, 6 tablica i 19 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Nukleofilna supstitucija, benzil-bromidi, solvoliza, Hammett-Brownova jednadžba

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

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

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

Dr. sc. Bernard Denegri, *izvanredni profesor 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 MECHANISMS OF NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION OF BENZYL BROMIDE

Tina Župan

SUMMARY

The following compounds were synthesized with a brominating agent phosphorus tribromide: 4-phenoxybenzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl bromide, 4-methylbenzyl bromide and 4-phenylbenzyl bromide, while 4-(methylthio)benzyl bromide and 4-methoxybenzyl bromide were synthesized with acetyl bromide. The rates of solvolysis of the synthesized compounds were determined conductometrically in 80 % aq. ethanol at 25 °C. The measured values of the logarithms of the rate constants of solvolysis were correlated with the σ^+ -values of the substituents according to the Hammett-Brown correlation analysis. Plots, with different negative slopes and the high degree of correlation were obtained, which confirmed the validity of the equation: $\log(k^X/k^H) = \rho^+ \times \sigma^+_X$. However, with two plots, this deviation from the linearity was explained by two different mechanisms of nucleophilic substitution of benzyl bromides. Changing the nature of the substituent, the reactivity and the mechanism were also changed. The magnitude of the reaction parameter ρ^+ gives an insight into the charge change on the benzyl reaction site. Its negative value refers to the delocalisation of a carbocation's positive charge, which is a characteristic of the S_N1 mechanism. The more negative value of ρ^+ ($\rho_1^+ = -6,81$) for bromides on the left plot (4-methoxybenzyl bromide, 4-(methylthio)benzyl bromide and 4-phenoxybenzyl bromide) than for ones on the right plot indicates that in the transition state of the first ones a lot of positive charge is generated. That is necessary for the formation of a carbocation in S_N1 mechanism. Therefore, 4-methylbenzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl bromide and 4-phenylbenzyl bromide with 80 % aq. ethanol react by S_N2 mechanism ($\rho_2^+ = -2,26$).

4-Methoxybenzyl bromide, with the highest value of the rate constant and a negative σ^+ -value, indicates the highest electron donating effect so it stabilizes the positive charge of the S_N1 carbocation.

The reaction mechanism of solvolysis was also studied with software package Gaussian 16. The geometry optimization was made for the substrates 4-methylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and their transition states in S_N2 reaction with water. Then frequency calculations were performed at the M08HX/6-311+G(3df,3pd) level of theory using IEFPCM solvent model for water. The rate constants were measured from the data obtained with the Eyring equation. The values of the rate constants indicate 4-methylbenzyl bromide is more reactive than 4-phenylbenzyl bromide, as it was shown by experimental measurements.

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

Thesis includes: 37 pages, 9 figures, 6 tables and 19 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Nucleophilic substitution, benzyl bromides, solvolysis, Hammett-Brown equation

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

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

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

Bernard Denegri, Ph.D. *Associate 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.