

# Sinteze i mehanizmi etanolize derivata benzilnih bromida

---

Šahić, Armin

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:163:901961>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-01**



Repository / Repozitorij:

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



**Armin Šahić**

**Sinteze i mehanizmi etanolize derivata  
benzilnih bromida**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj je diplomski rad prijavljen na kolegiju Organska kemija Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te izrađen pod stručnim mentorstvom doc. dr. sc. Mirele Matić uz komentorstvo izv. prof. dr. sc. Bernarda Denegrija.

### Zahvala

Iznimno sam zahvalan svojoj mentorici doc. dr. sc. Mireli Matić na svom trudu, razumijevanju, uloženom vremenu i pomoći tijekom izrade ovog rada.

Zahvalio bih se i izv. prof. dr. sc. Bernardu Denegriju na prenesenom znanju i savjetima.

Posebno hvala mojoj obitelji i svim prijateljima koji su me podržavali dugi niz godina.

# Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 1.1. Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovom atomu ..... | 1  |
| 1.1.1. S <sub>N</sub> 1 mehanizam .....                           | 2  |
| 1.1.2. S <sub>N</sub> 2 mehanizam .....                           | 4  |
| 1.2. Sinteze benzil-bromida .....                                 | 6  |
| 1.3. Teorija prijelaznog stanja.....                              | 8  |
| 1.4. Hammett-Brownova korelacijska jednadžba .....                | 9  |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME.....   | 12 |
| 3. MATERIJALI I METODE.....                                       | 13 |
| 3.1. Reagensi i otapala .....                                     | 13 |
| 3.2. Priprava spojeva.....  | 13 |
| 3.2.1. 4-fenilbenzil-bromid.....                                  | 14 |
| 3.2.2. 4-(metiltio)benzil-bromid .....                            | 15 |
| 3.2.3. 4-metoksibenzil-bromid .....                               | 15 |
| 3.2.4. 4-fenoksibenzil-bromid .....                               | 16 |
| 3.2.5. 4-metilbenzil-bromid.....                                  | 16 |
| 3.2.6. 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromid.....                    | 17 |
| 3.2.7. 3,4-dimetilbenzil-bromid.....                              | 17 |
| 3.2.8. 3,5-dimetilbenzil-bromid.....                              | 18 |
| 3.3. Identifikacija spojeva.....                                  | 18 |
| 3.4. Kinetička mjerenja .....                                     | 18 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA .....                                     | 20 |
| 4.1. Rezultati .....  | 20 |
| 4.2. Rasprava.....  | 23 |
| 5. ZAKLJUČCI .....  | 25 |
| 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....                          | 26 |
| 7. LITERATURA .....   | 27 |
| 8. SAŽETAK / SUMMARY .....  | 29 |

|  |    |
|--|----|
| 9. PRILOZI.....  | 31 |
| 9.1. <sup>1</sup> H NMR spektar 4-fenilbenzil-bromida.....                 | 31 |
| 9.2. <sup>13</sup> C NMR spektar 4-fenilbenzil-bromida .....               | 32 |
| 9.3. <sup>1</sup> H NMR spektar 4-(metiltio)benzil-bromida.....            | 33 |
| 9.4. <sup>13</sup> C NMR spektar 4-(metiltio)benzil-bromida.....           | 34 |
| 9.5. <sup>1</sup> H NMR spektar 4-metoksibenzil-bromida .....              | 35 |
| 9.6. <sup>13</sup> C NMR spektar 4-metoksibenzil-bromida .....             | 36 |
| 9.7. <sup>1</sup> H NMR spektar 4-fenoksibenzil-bromida .....              | 37 |
| 9.8. <sup>13</sup> C NMR spektar 4-fenoksibenzil-bromida .....             | 38 |
| 9.9. <sup>1</sup> H NMR spektar 4-metilbenzil-bromida.....                 | 39 |
| 9.10. <sup>13</sup> C NMR spektar 4-metilbenzil-bromida .....              | 40 |
| 9.11. <sup>1</sup> H NMR spektar 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromida.....  | 41 |
| 9.12. <sup>13</sup> C NMR spektar 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromida..... | 42 |
| 9.13. <sup>1</sup> H NMR spektar 3,4-dimetilbenzil-bromida.....            | 43 |
| 9.14. <sup>13</sup> C NMR spektar 3,4-dimetilbenzil-bromida .....          | 44 |
| 9.15. <sup>1</sup> H NMR spektar 3,5-dimetilbenzil-bromida .....           | 45 |
| 9.16. <sup>13</sup> C NMR spektar 3,5-dimetilbenzil-bromida .....          | 46 |
| 10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD             |    |

# 1. UVOD

## 1.1. Mehanizmi nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu

Nukleofilna supstitucija predstavlja zamjenu atoma ili skupine atoma atomom ili skupinom atoma koji su bogati elektronima, a događa se na zasićenom ugljikovom atomu. (Humski, 1974). Dolazi do zamjene izlazne skupine određenim nukleofilom – ionom ili molekulom koji imaju slobodan par elektrona. Nukleofili su po prirodi Lewisove baze te „vole“ pozitivan naboj. Zajednička karakteristika spojeva koji sudjeluju u reakciji nukleofilne supstitucije je prisutnost heteroatoma na zasićenom ugljikovom atomu. Heteroatom je atom koji nije vodik ili ugljik i upravo taj heteroatom je izlazna skupina budući da je elektronegativniji od ugljika. Veza između ugljika i heteroatoma, tj. izlazne skupine je polarizirana, a ugljik je djelomično pozitivnog karaktera (Pine, 1994).

Nukleofilna supstitucija može se odvijati i u slučaju kada poseban nukleofilni reaktant nije prisutan. U tom slučaju govorimo o solvolizi, a moguća je zbog nukleofilnosti najčešće korištenih otapala (etanol, voda). Uobičajeno korištena otapala su uglavnom slabi nukleofili.

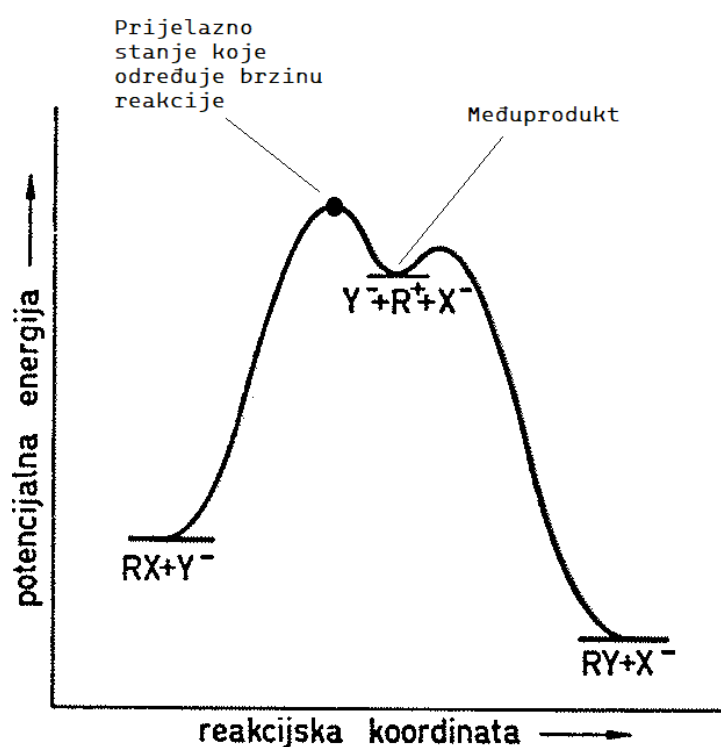
Postoje 2 mehanizma reakcija supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu, to su  $S_N1$  i  $S_N2$  mehanizam. Osnovne karakteristike i podjela reakcija prema mehanizmu kojim se odvijaju prikazani su u tablici 1 (Wade, 2017.).

Tablica 1. Osnovna svojstva  $S_N1$  i  $S_N2$  mehanizama

|                        | $S_N1$              | $S_N2$                      |
|------------------------|---------------------|-----------------------------|
| <b>nukleofil</b>       | slabi               | jaki                        |
| <b>supstrat (RX)</b>   | $3^\circ > 2^\circ$ | metil $> 1^\circ > 2^\circ$ |
| <b>izlazna skupina</b> | dobra               | dobra                       |
| <b>kinetika</b>        | prvog reda          | drugog reda                 |
| <b>stereokemija</b>    | racemizacija        | inverzija                   |
| <b>pregrađivanje</b>   | moguće              | rijetko                     |

### 1.1.1. S<sub>N</sub>1 mehanizam

Reakcije koje se odvijaju S<sub>N</sub>1 mehanizmom sastoje se od dva stupnja. Heterolitička disocijacija prvi je stupanj u kojem dolazi do odcjepljenja izlazne skupine i formiranja karbokationa. Taj stupanj, najsporiji je stupanj procesa i određuje brzinu reakcije. Napad nukleofila na nastali karbokation drugi je stupanj procesa u kojem dolazi do adicije nukleofila. Prvi stupanj je endoterman proces i odvija se znatno sporije, dok je drugi stupanj brži i egzoterman proces (Slika 1.; Humski, 1974.).

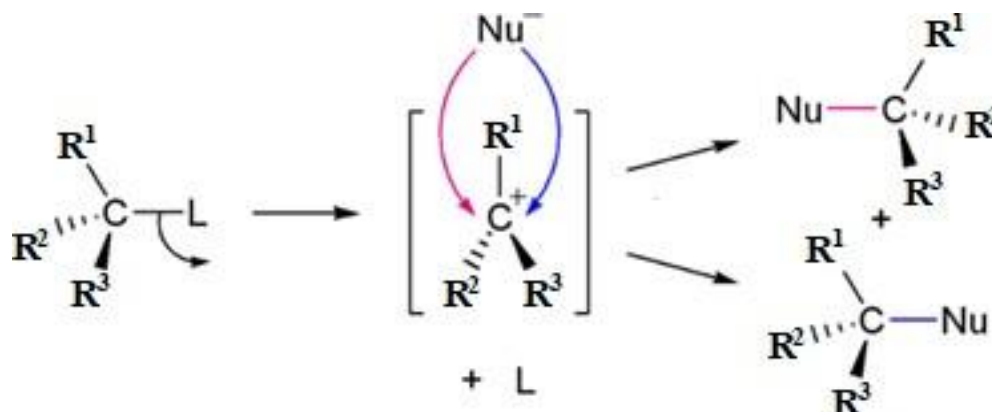


Slika 1. Energetski profil S<sub>N</sub>1 reakcije

Drugi stupanj reakcije uključuje nukleofil stoga brzina S<sub>N</sub>1 reakcije ovisi samo o koncentraciji supstrata (RX). Priroda i koncentracija nukleofila ne utječu na brzinu S<sub>N</sub>1 reakcije. Kinetika reakcija prvog je reda (Wade, 2017). Reakcije u kojima sudjeluju „slabi“ nukleofili pretežno se odvijaju S<sub>N</sub>1 mehanizmom.

Kod S<sub>N</sub>1 mehanizma karbokation određuje stereokemijski tijek reakcije, stoga je očekivano dobiti racemičnu smjesu produkata (retencija i inverzija konfiguracije) ako do supstitucije dolazi na asimetričnom ugljikovom atomu. Do racemizacije može doći jer se u

prvom stupnju reakcije stvara karbokation i nema izlazne skupine koja bi ometala napad nukleofila tako da nukleofil može prići s obje strane kationa (Slika 2.).



Slika 2. Racemizacija S<sub>N</sub>1 reakcije (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> – supstituenti, L – izlazna skupina, Nu<sup>-</sup> - nukleofil)

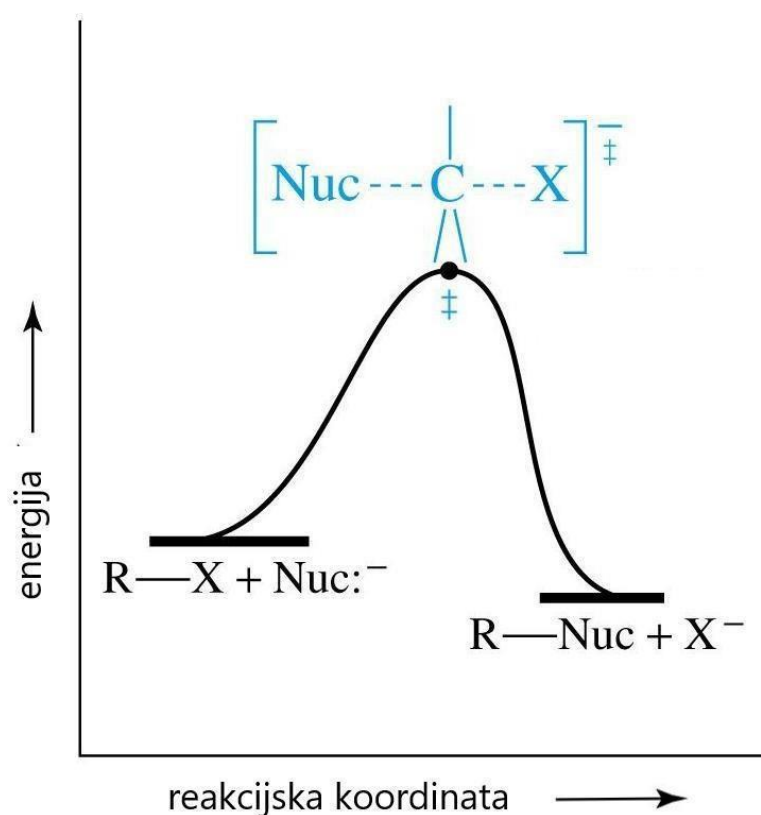
Kod ovog mehanizma treba obratiti pažnju i na ionizacijsku snagu otapala te stoga uzeti u obzir dva faktora – sposobnost otapala da solvatizira nastale ione i dielektričnu konstantu otapala (Humski, 1974.). Tako će polarna otapala poput vode, etanola ili metanola bolje solvatizirati ione u prijelaznom stanju te smanjivati energiju aktivacije. Posljedica toga je veća brzina S<sub>N</sub>1 reakcija u polarnim otapalima.

Da bi karbokation nastao, mora doći do elektronske stabilizacije prazne *p*-orbitale ugljikovog atoma karbokationa. Ako se stabilizacija postiže doniranjem ili prijenosom elektrona kroz  $\sigma$ -veze, govorimo o induktivnom efektu. Pozitivno nabijeni ugljikov atom karbokationa privlači dio elektronskog oblaka iz polarizabilnih alkilnih skupina s kojima je vezan te se tako karbokation stabilizira (Wade, 2017.). Drugi efekt koji dovodi do stabilizacije karbokationa je rezonantni efekt. Taj efekt podrazumijeva prijenos elektrona kroz  $\pi$ -vezu (Humski, 1974.). Također, može doći i do prekrivanja prazne *p*-orbitale C atoma karbokationa s popunjenim sp<sup>3</sup> orbitalama susjednih alkilnih skupina i na taj način dodatne stabilizacije karbokationa. Ta se pojava naziva hiperkonjugacija. Budući da se vezana alkilna skupina konstanto rotira, jedna od njezinih  $\sigma$ -veza je uvijek u povoljnom položaju za prekrivanje s nepopunjenom *p*-orbitalom karbokationa (Wade, 2017.). Posljedično, S<sub>N</sub>1 reakcijama najviše pogoduju tercijarni, zatim sekundarni supstrati, dok kod primarnih supstrata u pravilu dolazi do pregrađivanja u stabilniji karbokation prije napada nukleofila. Do pregrađivanja dolazi kad god postoji mogućnost nastajanja stabilnijeg kationa, a pomaci koji se najčešće događaju su hidridni ili metilni.



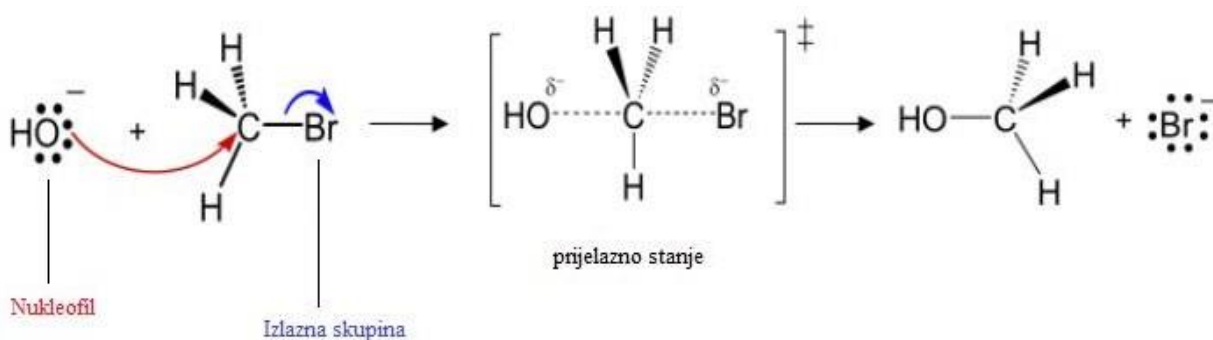
### 1.1.2. S<sub>N</sub>2 mehanizam

S<sub>N</sub>2 reakcije nukleofilne supstitucije su procesi kod kojih se kidanje jedne veze i stvaranje nove odvijaju istodobno u jednom koraku. Dolazi do sudara nukleofila (s odgovarajućom energijom aktivacije i usmjerenjem) sa supstratom RX. Veza s izlaznom skupinom X se prekida, a veza s nukleofilom (Nuc) istovremeno se stvara (Slika 3.) (Humski, 1974).



Slika 3. Energetski profil S<sub>N</sub>2 reakcije

U prijelaznom stanju vidljivom na slici 3, ugljikov atom postaje pentakoordiniran. Uz postojeće veze sa svoja tri supstituenta ostaje djelomično u vezi s izlaznom skupinom i počinje stvarati vezu s nukleofilom. Kinetika S<sub>N</sub>2 reakcije je drugog reda, što znači da ovisi o koncentracijama i supstrata i nukleofila. Budući da se nukleofil ugljiku (reakcijskom centru) približava sa suprotne strane od izlazne skupine, doći će do inverzije konfiguracije produkta (Slika 4.) (Pine, 1994; Humski, 1974).



Slika 4. Primjer  $S_N2$  reakcije nukleofilne supstitucije

Sterički faktori imaju znatan utjecaj na reaktivnost supstrata i brzinu reakcije. Ukoliko je onemogućen pristup nukleofila ugljikovom atomu reakcijskog centra supstrata zbog steričkog ometanja, do reakcije supstitucije neće doći. Posljedično su za reakciju najpogodniji primarni, a najmanje tercijarni supstrati kod kojih će u pravilu dolaziti do eliminacije umjesto  $S_N2$  supstitucije.

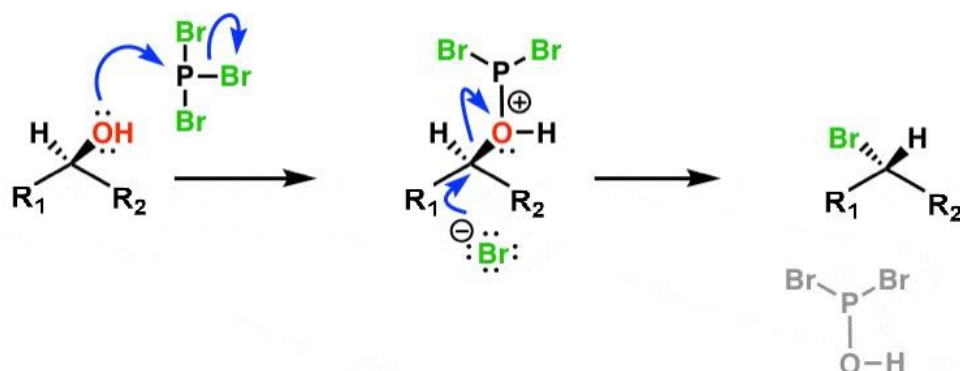
Na brzinu reakcije utječu i svojstva otapala. Ukoliko otapala nemaju sposobnost dobre solvatacije aniona, favorizirane su  $S_N2$  reakcije (Humski, 1974). Reakcija će se brže odvijati ako nema potrebe za kidanjem vodikovih veza između otapala i negativno nabijenog nukleofila. Stoga,  $S_N2$  reakciji više pogoduju slabo polarna i polarna aprotična otapala koja ne sadrže O-H ili N-H skupinu, npr. acetonitril, aceton jer neće stvarati vodikovu vezu s nukleofilom.

U  $S_N2$  reakcijama sudjeluju „jaki“ nukleofili koji žele „podijeliti“ elektronski par s ugljikovim atomom reakcijskog centra. Kod  $S_N2$  reakcija ne dolazi do pregrađivanja kao kod  $S_N1$  mehanizma, a razlog tome je odvijanje reakcije u jednom stupnju i izostanak stvaranja međuprodukta. (Humski, 1974; Wade, 2017).

## 1.2. Sinteze benzil-bromida

Brom je reaktivan, izrazito elektronegativan, halogeni kemijski element oblika crveno-smeđe tekućine na sobnoj temperaturi. Zbog svoje izrazite elektronegativnosti (-2,96 prema Paulingu) lako reagira s drugim reaktantima i nalazimo ga u sastavu mnogih organskih i anorganskih spojeva. Reakcijama adicije lako se veže na nezasićene ugljikovodike, a reakcijama elektrofilne aromatske supstitucije na benzensku jezgru. Također sudjeluju i u nukleofilnim supstitucijama.

Za potrebe ovog rada benzil-bromidi sintetizirani su pomoću fosforova tribromida te acetil-bromida. Ako se bromiranje vrši pomoću fosforova tribromida, doći će do nukleofilne supstitucije na ugljikovom atomu, na koji je vezana hidroksilna skupina, te do izmjene konfiguracije produkta u odnosu na konfiguraciju reaktanta (Slika 5.).



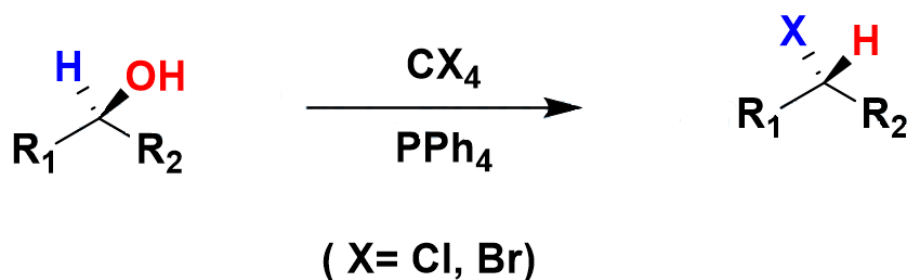
Slika 5. Bromiranje fosforovim tribromidom

Prvi je korak otapanje odgovarajućeg alkohola u diklormetanu i hlađenje smjese do 0 °C nakon čega se dodaje fosforov tribromid. Reakcijska smjesa se miješa jedan sat na ledenoj kupelji i onda još dva sata na sobnoj temperaturi. Uparavanje je zadnji korak sinteze nakon kojeg se dobije odgovarajući bromid (Nolte i Mayr, 2010).

Drugi korišten reagens u ovom diplomskom radu je acetil-bromid. Odgovarajući alkohol se refluxira s acetil-bromidom (u količini od 10 ekvivalenata alkohola) 15 minuta. Ukoliko produkt nije u krutom obliku, suvišak acetil-bromida uklanja se uparavanjem u vakuumu (Nolte i sur., 2012).

Bromirati se također može i u struji plinovitog bromovodika. Uz bezvodni natrijev sulfat, kroz struju suhog bromovodika provodi se odgovarajući alkohol otopljen u diklormetanu. Promjene se prate tankoslojnom ili plinskom kromatografijom. Kada je reakcija gotova, ostatak bromovodika i diklormetana ukloni se uparavanjem u vakuumu (Denegri i sur.; 2006).

U Appelovoj reakciji (Slika 6.) bromid se dobije iz odgovarajućeg alkohola pomoću tetrabrommetana i trifenilfosfina. Ova reakcija se odvija  $S_N2$  mehanizmom pa će doći i do inverzije konfiguracije produkta (WO 2014/152144).



Slika 6. Appelova sinteza halogenida

### 1.3. Teorija prijelaznog stanja

Prijelazno stanje je reakcijsko stanje molekule s najvećom energijom u kojem se istodobno raskida jedna veza i nastaje druga kemijska veza. Prijelazno stanje je nestabilno i nije ga moguće izolirati (nije međuprodukt). Energija aktivacije ( $E_a$ ) je razlika energije između reaktanata i prijelaznog stanja. Da bi došlo do nastanka produkta reakcije, molekule moraju svladati energiju aktivacije (Wade, 2017).

Reaktanti i aktivirani kompleks molekula u prijelaznom stanju se nalaze u termodinamičkoj ravnoteži. Jednadžbom:  $-\Delta G^\ddagger = RT \ln K^\ddagger$ , definirane su konstanta ravnoteže ( $K^\ddagger$ ) te slobodna energija aktivacije ( $\Delta G^\ddagger$ ). Konstanta brzine za navedenu ravnotežnu reakciju reaktanata i prijelaznog stanja definirana je Eyringovom jednadžbom (Maskill, 1984):

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

gdje je:

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

$k_B$  - Boltzmannova konstanta

$T$  - temperatura (K)

$h$  - Planckova konstanta

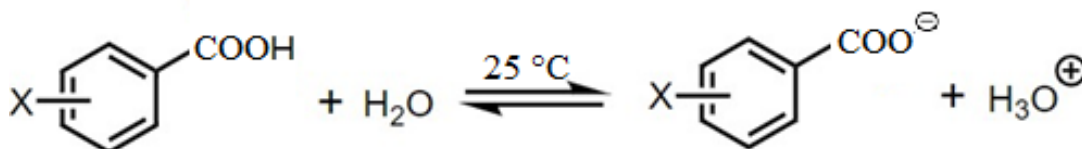
$\Delta G^\ddagger$  - slobodna energija aktivacije ( $G_{ts} - G_{supstrat}$ ) (kcal/mol)

$R$  - opća plinska konstanta

Konstanta brzine ( $k$ ) i slobodna energija aktivacije ( $\Delta G^\ddagger$ ) obrnute su proporcionalnosti. Brze reakcije će imati malu vrijednost slobodne energije aktivacije i veliku vrijednost konstante brzine. Suprotno vrijedi za spore reakcije (Maskill, 1999). Prema Eyringu, broj aktiviranih kompleksa molekula koji u jednoj sekundi savladaju barijeru energije aktivacije, odnosno frekvencija raspadanja aktiviranih kompleksa na reakcijske produkte određuje brzinu reakcije (Murati, 1980).

#### 1.4. Hammett-Brownova korelacijska jednađzba

Aromatski spojevi posebno su zanimljivi u organskoj kemiji jer benzenski prsten može sadržavati razne supstituente koji svojim induktivnim ili rezonantnim efektom utječu na reaktivnost molekule. U raznim kemijskim korelacijskim analizama proučavaju se utjecaji promjena strukture molekule na konstante ravnoteže kao i na konstante brzine reakcije. U tu svrhu, utjecaj određenog supstituenta na ostatak molekule kvantificiran je konstantom  $\sigma$ . Parametar  $\sigma$  pokazuje relativni efekt zasebnog supstituenta na disocijaciju, tj. kiselost *meta* ili *para*-supstituirane benzojeve kiseline u vodi na sobnoj temperaturi (Slika 7.). Supstituenti u *orto*-položaju nisu razmatrani zbog mogućih njihovih steričkih utjecaja na reakcijski centar koji se onda ne mogu razlučiti od elektronskih i solvatacijskih efekata koji se razmatraju. Pozitivne  $\sigma$ -vrijednosti ukazuju na povećanje kiselosti benzojeve kiseline jer supstituent privlači elektrone, i obrnuto. Dakle,  $\sigma$  parametar daje kvantitativan opis odnosa strukture i reaktivnosti spoja (Maskill, 1999).



Slika 7. Disocijacija supstituiranih benzojevih kiselina u vodi na 25°C

Hammettova korelacijska jednađzba vrijedi za ravnotežne reakcije arilnih supstrata (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

$\sigma_X$  - parametar supstituenta X ( $\sigma_X = pK_a(C_6H_5CO_2H) - pK_a(XC_6H_4CO_2H)$ )

$\rho$  - reakcijska konstanta specifična za srodne aromatske strukture

Kada je  $k^X$  konstanta brzine X-supstituiranog člana spoja s aromatskom strukturom linearni graf daje i ovisnost  $\log(k^X/k^H)$  o istim  $\sigma$ -vrijednostima:

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

Jednadžba (3) primjenjiva je na konstante brzine bilo kojeg reda reakcije (Maskill, 1999).

Reakcijska konstanta  $\rho$  uvedena je kao konstanta proporcionalnosti. Ako promatramo pravac ovisnosti  $\log Ka$  ( $\log k$ ) o  $\sigma$ , reakcijska konstanta je nagib. Pod određenim uvjetima reakcije (temperatura, otapalo), ona je karakteristična za srodnu skupinu spojeva koji se razlikuju samo po supstituentu. Ukoliko dođe do promjena uvjeta reakcije, vrijednost  $\rho$  se mijenja. Do promjene vrijednosti reakcijske konstante dolazi zbog različitih eksperimentalno dobivenih vrijednosti  $\log Ka$  ( $\log k$ ) koje se koreliraju s istim  $\sigma$  vrijednostima (Maskill 1999).

Ako je reakcijska konstanta vrijednosti  $\rho=1$ , tada govorimo o reakciji referentne disocijacije supstituirane benzojeve kiseline u vodi na 25 °C. Što je  $\rho$  pozitivniji, reakcija je osjetljivija na elektron-privlačeći supstituent koji povisuje konstantu ravnoteže. Ukoliko elektron-privlačeći supstituenti smanjuju konstantu ravnoteže (smanjuju brzinu reakcije) reakcijska konstanta je negativna (Maskill, 1999). Ako reakcijska konstanta, tj nagib iznosi 0, pravac će biti ravan jer supstituenti nemaju utjecaj na konstantu ravnoteže reakcije kao npr. kada je supstituent udaljen od reakcijskog centra.

S obzirom da su  $\sigma$  vrijednosti određene prema referentnoj reakciji benzojeve kiseline, u kojoj supstituenti u *meta*- i *para*-položaju na reakcijski centar utječu samo induktivnim, ali ne i rezonantnim efektom, u slučajevima kada supstituenti u *para*-položaju utječu na reakcijski centar rezonantnim efektom dolazi do odstupanja u  $\log k/\sigma$  korelaciji (Brown i Okamoto, 1957; 1958; Okamoto i Brown, 1957). Zbog toga je bila potrebna prilagodba  $\sigma$  vrijednosti supstituenata koji su u *para*-položaju.

Dok je Hammett kao referentnu reakciju koristio disocijaciju benzojeve kiseline u vodi na 25 °C, Brown je za referentnu reakciju uveo reakciju solvolize supstituiranih  $\alpha$ -kumil-klorida u 90%-tnom acetonu te je tako riješen problem navedenog odstupanja (Brown i Okamoto, 1957; 1958; Okamoto i Brown, 1957) (Slika 8.).



Slika 8. Brownova referentna reakcija solvolize

Prema dobivenoj ljestvici  $\sigma^+$ -vrijednosti modificirana je jednačba:

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

Za reakcije u kojima se na reakcijskom centru razvija negativan naboj  $\sigma^-$ -vrijednosti su određene reakcijom ionizacije *para*-supstituiranih fenola.  $\sigma^-$ -vrijednosti supstituenata koji se nalaze u *meta*-položaju se ne mijenjaju budući da oni na reakcijski centar utječu samo induktivno (Hansch i sur.; 1991).



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Cilj ovog rada bila je sinteza različito supstituiranih benzil-bromida. Fosforov tribromid i acetil-bromid korišteni su kao reagensi za bromiranje odgovarajućih benzilnih alkohola. Sintetizirani su sljedeći spojevi: 4-fenilbenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid, 4-metoksibenzil-bromid, 4-fenoksibenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid i 3,5-dimetilbenzil-bromid.

Sintetiziranim spojevima izmjerene su konstante brzine solvolize u etanolu na 25 °C, primjenom konduktometrijske metode, kako bi se istražio mehanizam nukleofilne supstitucije reakcije solvolize benzilnih bromida u navedenom otapalu.

Struktura navedenih benzilnih bromida i njihova reaktivnost kvantitativno su povezani pomoću Hammett-Brownove jednadžbe korelacijom  $\log k$  i  $\sigma^+$ -vrijednosti te se ta jednadžba može koristiti za procjenu mehanizama reakcija. Hammett-Brownov graf u ovom slučaju daje dobru linearnu korelaciju u obliku dva odvojena pravca. Pretpostavka je da se dobivaju dva pravca zbog promjene mehanizma nukleofilne supstitucije do koje dolazi mijenjanjem supstituenata benzil-bromida.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Reagensi i otapala

Za sinteze različito supstituiranih benzilnih bromida korišteni su spojevi za bromiranje – acetil-bromid (Sigma Aldrich) i fosforov tribromid (Alfa Aesar) kao i odgovarajući benzilni alkoholi. Benzilni alkoholi koji su korišteni su: 4-fenilbenzilni alkohol (Sigma Aldrich), 4-(metiltio)benzilni alkohol (TCI), 4-metoksibenzilni alkohol (Acros Organics), 4-fenoksibenzilni alkohol (Alfa Aesar), 4-metilbenzilni alkohol (Acros Organics), 4-*tert*-butilbenzilni alkohol (Alfa Aesar), 3,4-dimetilbenzilni alkohol (Alfa Aesar) i 3,5-dimetilbenzilni alkohol (Alfa Aesar). Reakcije sinteze su se provodile uz propuštanje plinovitog argona (Messer).

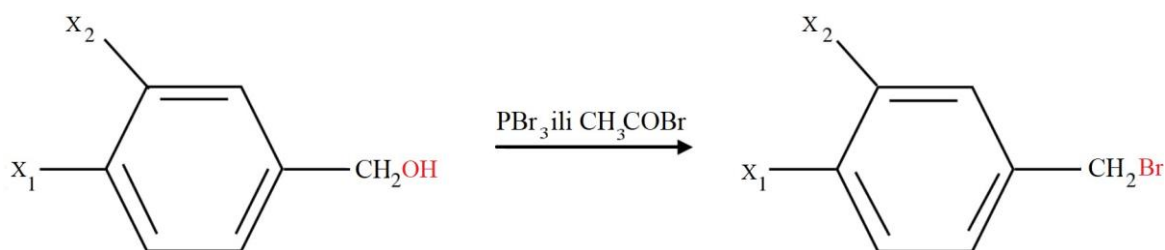
Za pročišćavanje spojeva korišteni su: destilirana voda, dietil-eter (J.T.Baker), diklormetan (Fischer Analytics), natrijev karbonat dekahidrat (T.T.T.), bezvodni natrijev sulfat (Gram-Mol) i natrijev hidrogenkarbonat (Merck).

Za provođenje TLC-a rabljeni su: Silikagel 60 F<sub>254</sub> (Merck), heksan (Carlo Erba), etil-acetat (Panreac), jod (Riedel-de Haën), a u NMR analizi korišten je deuterirani kloroform (Cambridge).

Za kinetička mjerenja korišten je bezvodni etanol (Carlo Erba) bez dodatnog sušenja.

#### 3.2. Priprava spojeva

Sinteza benzil-bromida iz odgovarajućih benzilnih alkohola provedena je na dva načina: uz fosforov tribromid te uz acetil-bromid (Slika 9.).



Slika 9. Sinteza monosupstituiranih i disupstituiranih benzilnih bromida iz odgovarajućih benzilnih alkohola

### 3.2.1 Priprava 4-fenilbenzil-bromida

4-fenilbenzilni alkohol mase 0,50 g (2,71 mmol) dodan je u dvogrlu tikvicu. Nakon dodavanja diklormetana (oko 20 ml) smjesa se hladi desetak minuta na ledu. Tijekom hlađenja smjese izvaže se fosforov tribromid (0,88 g; 3,25 mmol) koji se završetkom 10 minuta kapaljkom dodaje u smjesu. Na središnje grlo tikvice spoji se nastavak za balon punjen argonom kako bi se reakcija odvijala bez prisustva vlage iz zraka. Smjesa se na taj način miješa ukupno 3 sata: prvih sat vremena na ledu, a preostala dva sata na sobnoj temperaturi. Nakon toga se provodi ekstrakcija (produkt je prvo ekstrahiran 3 puta vodenom otopinom natrijeva karbonata, a zatim 3 puta destiliranom vodom), sušenje donjeg sloja iznad bezvodnog natrijeva sulfata kako bi se uklonila preostala voda u organskom sloju te uparavanje u vakuumu čime se uklanja otapalo diklormetan. Konačan produkt koji preostaje u tikvici su bijeli kristali (0,31 g; 46,3%).

Provodi se tankoslojna uzlazna kromatografija kako bi se utvrdila čistoća dobivenog spoja. Komora se zasiti parama mobilne faze (smjesa heksana i etil-acetata 9:1), na stacionarnu fazu (silikagel), tj. na startnu liniju, nanese su 4-fenilbenzil-bromid (produkt) i 4-fenilbenzilni alkohol (reaktant). Nakon što mobilna faza pređe oko 2/3 ploče, ploča se suši te se vrši detekcija jodom. Budući da su oba spoja pokazala po jednu mrlju, različitih  $R_f$  vrijednosti, zaključeno je da tragovi onečišćenja u uzorku ne postoje.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 4.51 (s; 2H;  $\text{ArCH}_2\text{Br}$ ); 7,31–7,44 (m; 5H; ArH); 7,53–7,57 (m; 4H; ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 33,5 ( $\text{ArCH}_2\text{Br}$ ); 127,1; 127,6; 127,6; 128,9; 129,5; 136,8; 140,4; 141,4 (Ar).

### 3.2.2. Priprava 4-(metiltio)benzil-bromida

Postupak sinteze 4-(metiltio)benzil-bromida provodi se na isti način kao postupak sinteze 4-fenilbenzil-bromida (pogl. 3.2.1.). Izvagana masa 4-(metiltio)benzilnog alkohola korištenog u sintezi iznosila je 0,50 g (3,24 mmol), a masa fosforova tribromida 1,05 g (3,89 mmol). Konačan produkt su žuti kristali (0,53 g; 75,7%). Provedena je analiza čistoće TLC-om na isti način opisan kod 4-fenilbenzil-bromida (pogl. 3.2.1.) kojom je dokazano da dobiveni kristali ne sadržavaju 4-(metiltio)benzilni alkohol.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 2,45$  (s; 3H; Ar-SCH<sub>3</sub>); 4,45 (s; 2H; ArCH<sub>2</sub>Br); 7,19 (d; 2H;  $J = 8,4$  Hz; ArH); 7,28 (d; 2H;  $J = 8,5$  Hz; ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 15,6$  (Ar-SCH<sub>3</sub>); 33,5 (ArCH<sub>2</sub>Br); 126,5; 129,5; 134,3; 139,2 (Ar).

### 3.2.3. Priprava 4-metoksibenzil-bromida

U dvogrlu tikvicu dodan je 4-metoksibenzilni alkohol mase 0,50 g (3,62 mmol). Zatim je u tikvicu polako dokapan acetil-bromid (4,45 g; 36,20 mmol). Dodavanjem acetil-bromida dolazi do burne egzotermne reakcije. Iz tog razloga, dokapavanje se mora vršiti polako i uz povećan oprez. Kako bi se uklonili plinoviti nusprodukti reakcije, ona se izvodi uz povremeno propuhivanje argona. Smjesa se grije na uljnoj kupelji, uz povratno hladilo, 20 minuta uz konstantno miješanje (temp. ulja: 80-85 °C). Nakon hlađenja na sobnoj temperaturi, u tikvicu se dodaje dietil-eter. Organski sloj se zatim ekstrahira destiliranom vodom (1x), natrijevim hidrogenkarbonatom (3x) i na kraju još 2x destiliranom vodom. Slijedi sušenje s bezvodnim natrijevim sulfatom te se nakon toga uparava otapalo. Dobiven je čisti produkt u obliku žućkastog ulja. (0,36 g; 49,3%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 3,81$  (s; 3H; Ar-OCH<sub>3</sub>); 4,53 (s; 2H; ArCH<sub>2</sub>Br); 6,90 (d; 2H;  $J = 7,4$  Hz; ArH); 7,35 (d; 2H;  $J = 7,4$  Hz; ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 34,1$  (ArCH<sub>2</sub>Br); 55,4 (Ar-OCH<sub>3</sub>); 114,2; 130,0; 130,5; 159,7 (Ar).

### 3.2.4. Priprava 4-fenoksibenzil-bromida

4-fenoksibenzil-bromid sintetiziran je jednakim postupkom kao i 4-fenilbenzil-bromid (pogl. 3.2.1.). Odvagana masa korištenog 4-fenoksibenzilnog alkohola iznosila je 0,30 g (1,50 mmol), a masa fosforova tribromida 0,49 g (1,82 mmol). Konačni produkt sinteze bilo je žućkasto ulje (0,28 g; 71,8%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 4.47 (s; 2H;  $\text{ArCH}_2\text{Br}$ ); 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).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 33,4 ( $\text{ArCH}_2\text{Br}$ ); 118,7; 119,4; 123,8; 129,9; 130,7; 132,4; 156,6; 157,6 (Ar).

### 3.2.5. Priprava 4-metilbenzil-bromida

Postupak dobivanja 4-metilbenzil-bromida identičan je postupku dobivanja 4-fenilbenzil-bromida (pogl. 3.2.1.) pri čemu je masa odvaganaog 4-metilbenzilnog alkohola iznosila 0,50 g (4,09 mmol) dok je odvaga fosforovog tribromida bila 1,33 g (4,91 mmol). Uparavanjem nastaju kristali bijele boje (0,31 g; 40,8%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 2,43 (s; 3H;  $\text{Ar-CH}_3$ ); 4.55 (s; 2H;  $\text{ArCH}_2\text{Br}$ ); 7,22 (d; 2H;  $J$  = 8,1 Hz; ArH); 7,36 (d; 2H;  $J$  = 8,1 Hz; ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm}$  = 21,3 ( $\text{Ar-CH}_3$ ); 33,8 ( $\text{ArCH}_2\text{Br}$ ); 129,0; 129,5; 135,6; 140,1 (Ar).

### 3.2.6. Priprava 4-*tert*-butilbenzil-bromida

Postupak dobivanja 4-*tert*-butilbenzil-bromida opisan je u poglavlju 3.2.1. Pri sintezi 4-*tert*-butilbenzil-bromida koriste se 4-*tert*-butilbenzilni alkohol (0,50 g; 3,04 mmol) i fosforov tribromid (0,99 g; 3,66 mmol). Konačan produkt je prozirna tekućina (0,31 g; 44,9%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 1,39$  (s; 9H; Ar-( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>); 4,55 (s; 2H; ArCH<sub>2</sub>Br); 7,39 (d; 2H;  $J = 8,5$  Hz; ArH); 7,34 (d; 2H;  $J = 8,3$  Hz; ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 31,3$  (Ar-C( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )); 33,7 (ArCH<sub>2</sub>Cl); 34,7 (Ar- $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$ ); 125,8; 128,8; 134,8; 151,6 (Ar).

### 3.2.7. Priprava 3,4-dimetilbenzil-bromida

Sinteza 3,4-dimetilbenzil-bromida provodi se identično kao sinteza 4-fenilbenzil-bromida (pogl. 3.2.1.). 3,4-dimetilbenzilni alkohol mase 0,30 g (2,20 mmol) korišten je za sintezu, dok je masa fosforova tribromida bila 0,72 g (2,66 mmol). Nakon uparavanja nastalo je ulje žute boje (0,21 g; 47,73%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 2,24$  (s; 6H; Ar- $\text{CH}_3$ ); 4,45 (s; 2H; ArCH<sub>2</sub>Br); 7,09-7,15 (m; 3H; ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 19,6$  (Ar- $\text{CH}_3$ ); 19,8 (Ar- $\text{CH}_3$ ); 34,0 (ArCH<sub>2</sub>Br); 126,5; 130,1; 130,3; 135,3; 137,1; 137,1 (Ar).

### 3.2.8. Priprava 3,5-dimetilbenzil-bromida

3,5-dimetilbenzil-bromid sintetiziran je na isti način kao i 4-fenilbenzil-bromid (pogl. 3.2.1.), gdje je postupak opisan. Masa 3,5-dimetilbenzilnog alkohola korištenog u sintezi iznosila je 0,4 g (2,94 mmol), a masa fosforova tribromida 0,95 g (3,51 mmol). Produkt je nastao u obliku bijelih kristala (0,39 g; 66,1%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 2,35$  (s; 6H; Ar- $\text{CH}_3$ ); 4.47 (s; 2H; Ar $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 6,97-7,05 (m; 3H; ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 21.2$  (Ar- $\text{CH}_3$ ); 33,9 (Ar $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 126,9; 130,2; 137,6; 138,4 (Ar).

### 3.3. Identifikacija spojeva

Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) korištena je za identifikaciju spojeva otopljenih u deuteriranom kloroformu s TMS-om. Uređaj *Varian INOVA400* korišten je za potrebe identifikacije produkata. Dobiveni spektri ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) obrađeni su programom *MestReNova*. Identitet sintetiziranih benzil-bromida potvrđen je asignacijom signala.

### 3.4. Kinetička mjerenja

Sintetiziranim benzilnim bromidima određene su konstante brzine solvolize konduktometrijskom metodom. Za kinetička mjerenja korišten je konduktometar *WTW LF 530* s *Pt LNA 1/NS* elektrodom. Računalo i konduktometar bili su povezani preko kartice *MeilhausElectronix 2600 PCI*. Kako bi se dobila vodljivost kao funkcija vremena, podaci su obrađivani u aplikaciji *Conductivity* tijekom mjerenja. Zatim su u programskom paketu *Origin* izračunate konstante brzine solvolize primjenom jednadžbe (5).

Najprije se u suhu tikvicu odmjeri 20 ml bezvodnog etanola te se, pomoću termostata *Julabo FP40*, termostatira na odgovarajuću temperaturu. Zatim se u diklormetanu (0,1 ml) otopi 5,0 mg ispitivanog benzil-bromida te injektira u tikvicu. Program konduktometra se pokrene neposredno prije injektiranja benzilnog bromida. Mjeri se 4 poluvremena reakcije jer se smatra da je tada gotovo sav reaktant izreagirao.

Vodljivost s vremenom eksponencijalno raste kako se solvolizom supstrata oslobađaju ioni produkta. Dobiveni podaci podvrgnuti su nelinearnoj regresiji, izuzevši prvih 10-ak sekundi tijekom kojih dolazi do miješanja tvari i stabilizacije temperature reakcijske smjese.

Metodom najmanjih kvadrata se za svaki sintetizirani benzil-bromid određuje više konstanti brzine solvolize 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

Kinetika solvolize određenih benzilnih bromida se mora mjeriti na povišenim temperaturama (50 °C, 60 °C, 70 °C) jer bi njihova solvoliza na sobnoj temperaturi trajala danima, dok se na povišenim temperaturama reakcija znatno brže odvija (Wade, 2017). Ako su mjerenja provedena na 25 °C, konačna konstanta brzine srednja je vrijednost triju individualnih konstanti, dok je na višim temperaturama srednja vrijednost dviju individualnih konstanti na svakoj od temperatura. Konačna konstanta brzine solvolize dobije se ekstrapolacijom srednjih vrijednosti na 25 °C pomoću Eyringove jednadžbe (1).



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Rezultati

Iz odgovarajućih benzilnih alkohola sintetizirani su različito supstituirani benzil-bromidi. 4-fenilbenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid, 4-fenoksibenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid i 3,5-dimetilbenzil-bromid sintetizirani su pomoću fosforova tribromida, dok je 4-metoksibenzil-bromid dobiven uz acetil-bromid.

Kako bi se proučio mehanizam solvolize sintetiziranih benzil-bromida u etanolu, kinetičkim mjerenjima utvrđene su konstante brzine solvolize svakog spoja. Na određenoj temperaturi, pogodnoj za brzinu reakcije, mjerila se promjena vodljivosti u ovisnosti o vremenu. Temperatura pri kojoj su mjerene kinetike 4-metoksibenzil-bromida bila je 25 °C (Tablica 2.). Reaktivnost ostalih bromida je premala na 25 °C pa su njihove konstante brzine solvolize izmjerene na povišenim temperaturama (50 °C, 60 °C i 70 °C; Tablica 3). Naknadno je ekstrapolacijom izračunata konstanta brzine solvolize na 25 °C pomoću Eyringove jednadžbe (1) (Tablica 4).

Tablica 2. Izmjerene konstante brzine solvolize 4-metoksibenzil-bromida u etanolu na 25 °C te izračunate srednje vrijednosti konstanti brzine sa standardnim devijacijama

| Supstrat               | $k / s^{-1}$          | $(k \pm sd) / s^{-1}$            |
|------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 4-metoksibenzil-bromid | $2,51 \times 10^{-4}$ | $(2,53 \pm 0,02) \times 10^{-4}$ |
|                        | $2,53 \times 10^{-4}$ |                                  |
|                        | $2,55 \times 10^{-4}$ |                                  |

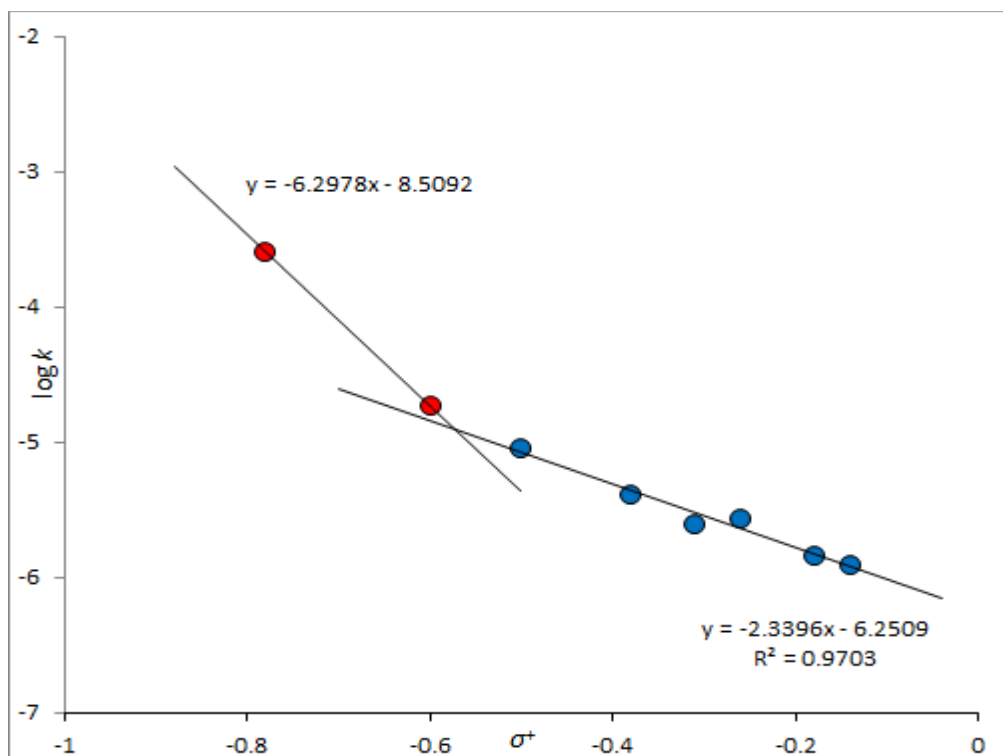
Tablica 3. Izmjerene konstante brzine solvolize benzil-bromida u etanolu na višimtemperaturama te izračunate srednje vrijednosti konstanti sa standardnim devijacijama

| Supstrat                           | $t / ^\circ\text{C}$ | $k / \text{s}^{-1}$  | $(k \pm \text{sd}) / \text{s}^{-1}$ |
|------------------------------------|----------------------|--|-------------------------------------|
| 4-metilbenzil-bromid               | 70                   | $2,10 \times 10^{-4}$<br>$2,08 \times 10^{-4}$   | $(2,09 \pm 0,01) \times 10^{-4}$    |
|                                    | 60                   | $8,84 \times 10^{-5}$<br>$8,85 \times 10^{-5}$   | $(8,85 \pm 0,01) \times 10^{-5}$    |
|                                    | 50                   | $3,48 \times 10^{-5}$<br>$3,22 \times 10^{-5}$   | $(3,35 \pm 0,13) \times 10^{-5}$    |
| 3,5-dimetilbenzil-bromid           | 70                   | $1,27 \times 10^{-4}$<br>$1,38 \times 10^{-4}$   | $(1,33 \pm 0,06) \times 10^{-4}$    |
|                                    | 60                   | $5,25 \times 10^{-5}$<br>$5,36 \times 10^{-5}$   | $(5,31 \pm 0,06) \times 10^{-5}$    |
|                                    | 50                   | $1,97 \times 10^{-5}$<br>$1,89 \times 10^{-5}$<br>$1,97 \times 10^{-5}$                          | $(1,94 \pm 0,04) \times 10^{-5}$    |
| 3,4-dimetilbenzil-bromid           | 70                   | $3,03 \times 10^{-4}$<br>$2,93 \times 10^{-4}$   | $(2,98 \pm 0,05) \times 10^{-4}$    |
|                                    | 60                   | $1,26 \times 10^{-4}$<br>$1,24 \times 10^{-4}$   | $(1,25 \pm 0,01) \times 10^{-4}$    |
|                                    | 50                   | $5,07 \times 10^{-5}$<br>$5,07 \times 10^{-5}$<br>$5,32 \times 10^{-5}$<br>$5,13 \times 10^{-5}$ | $(5,15 \pm 0,1) \times 10^{-5}$     |
| 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromid | 70                   | $3,25 \times 10^{-5}$<br>$3,44 \times 10^{-5}$<br>$3,25 \times 10^{-5}$                          | $(3,31 \pm 0,09) \times 10^{-5}$    |
|                                    | 60                   | $8,17 \times 10^{-5}$<br>$8,55 \times 10^{-5}$   | $(8,36 \pm 0,19) \times 10^{-5}$    |
|                                    | 50                   | $3,25 \times 10^{-5}$<br>$3,44 \times 10^{-5}$   | $(3,35 \pm 0,10) \times 10^{-5}$    |
| 4-fenilbenzil-bromid               | 70                   | $1,40 \times 10^{-4}$<br>$1,39 \times 10^{-4}$<br>$1,42 \times 10^{-4}$                          | $(1,40 \pm 0,01) \times 10^{-4}$    |
|                                    | 60                   | $5,92 \times 10^{-5}$<br>$5,84 \times 10^{-5}$   | $(5,88 \pm 0,04) \times 10^{-5}$    |
|                                    | 50                   | $2,15 \times 10^{-5}$<br>$2,10 \times 10^{-5}$   | $(2,13 \pm 0,03) \times 10^{-5}$    |
| 4-fenoksibenzil-bromid             | 70                   | $6,15 \times 10^{-4}$<br>$6,26 \times 10^{-4}$   | $(6,21 \pm 0,05) \times 10^{-5}$    |
|                                    | 60                   | $2,71 \times 10^{-4}$<br>$2,75 \times 10^{-4}$   | $(2,73 \pm 0,02) \times 10^{-4}$    |
|                                    | 50                   | $1,09 \times 10^{-4}$<br>$1,07 \times 10^{-4}$   | $(1,08 \pm 0,01) \times 10^{-4}$    |
| 4-(metiltio)benzil-bromid          | 70                   | $1,70 \times 10^{-3}$<br>$1,73 \times 10^{-3}$   | $(1,72 \pm 0,02) \times 10^{-3}$    |
|                                    | 60                   | $7,02 \times 10^{-4}$<br>$6,92 \times 10^{-4}$   | $(6,97 \pm 0,05) \times 10^{-4}$    |
|                                    | 50                   | $2,74 \times 10^{-4}$<br>$2,62 \times 10^{-4}$   | $(2,68 \pm 0,06) \times 10^{-4}$    |

Tablica 4. Vrijednosti konstanti brzine solvolize benzil-bromida mjenjenih na 25 °C u etanolu te ekstrapolirane vrijednosti konstanti brzine 4-(metiltio)benzil-bromida, 4- fenoksibenzil-bromida, 3,4-dimetilbenzil-bromida, 4-*tert*-butilbenzil-bromida, 4-metilbenzil- bromida, 4- fenilbenzil-bromida i 3,5-dimetilbenzil-bromida uz pripadajuće  $\log \bar{k}$  i  $\sigma^+$ - vrijednosti

| Supstrat   | $\bar{k}/s^{-1}$      | $\log \bar{k}$ | $\sigma^+ a$ |
|--|-----------------------|----------------|--------------|
| 4-metoksibenzil-bromid $\blacksquare$              | $2,53 \times 10^{-4}$ | -3,60          | -0,78        |
| 4-(metiltio)benzil-bromid $\blacklozenge$          | $1,86 \times 10^{-5}$ | -4,73          | -0,60        |
| 4-fenoksibenzil-bromid $\blacklozenge$             | $8,96 \times 10^{-6}$ | -5,05          | -0,50        |
| 3,4-dimetilbenzil-bromid $\blacklozenge$           | $4,12 \times 10^{-6}$ | -5,39          | -0,38        |
| 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromid $\blacklozenge$ | $2,69 \times 10^{-6}$ | -5,57          | -0,26        |
| 4-metilbenzil-bromid $\blacklozenge$               | $2,44 \times 10^{-6}$ | -5,61          | -0,31        |
| 4-fenilbenzil-bromid $\blacklozenge$               | $1,45 \times 10^{-6}$ | -5,84          | -0,18        |
| 3,5-dimetilbenzil-bromid $\blacklozenge$           | $1,23 \times 10^{-6}$ | -5,91          | -0,14        |

$\sigma^{+a}$ -vrijednosti za navedene supstituente preuzete iz Okamoto i Brown, 1957



Slika 10. Hammett-Brownov graf ovisnosti logaritama konstanti brzine solvolize ( $\log k$ ) različito supstituiranih benzil-bromida (na 25 °C u etanolu) o pripadajućim  $\sigma^+$ - vrijednostima

## 4.2. Rasprava

Sintetizirano je osam različito supstituiranih benzil-bromida iz odgovarajućih benzilnih alkohola korištenjem acetil-bromida ili fosforovog tribromida za provođenje bromiranja. Čistoća sintetiziranih spojeva potvrđena je tankoslojnom kromatografijom i nuklearnom magnetskom rezonancijom.

Kako bi proučili mehanizme nukleofilne supstitucije solvolize benzil-bromida, izvršena su kinetička mjerenja u etanolu. Konduktometrijskim mjerenjima dobivena je eksponencijalna ovisnost vodljivosti o vremenu, za svaki spoj, koja prati kinetiku prvog reda. Na temelju izmjerenih vrijednosti konstanti brzine solvolize (Tablica 4.), zaključujemo kako je 4-metoksibenzil-bromid najreaktivniji spoj.

S obzirom da su supstituenti na benzenskom prstenu benzila u konjugaciji s reakcijskim centrom, na kojem se razvija pozitivan naboj, oni mogu svojim utjecajem (induktivnim ili rezonantnim) povisiti ili sniziti barijeru solvolize i na taj način utjecati na konstantu brzine solvolize što je kvantificirano i označeno konstantom  $\sigma^+$ . Svi supstituenti sintetiziranih spojeva su elektron-donirajući. Logaritmi izmjerenih konstanti brzine solvolize korelirani su sa  $\sigma^+$ -vrijednostima koje odgovaraju supstituentima na benzenskom prstenu te je tako provedena Hammett-Brownova korelacijska analiza. Analiza je provedena kako bi se kvantitativno pratio odnos molekulske strukture i reaktivnosti supstrata prilikom solvolize (Tablica 4.). Dobivene točke se ne mogu povezati u jedinstveni pravac, već se dobivaju dva pravca različitih nagiba (Slika 10.) što ukazuje na odstupanje od linearnosti Hammett-Brownove korelacijske jednadžbe (4), a svaki pravac odgovara zasebnom mehanizmu solvolize. Prvi pravac čine točke koje predstavljaju 4-metoksibenzil-bromid i 4-(metiltio)benzil-bromid (solvoliziraju  $S_N1$  mehanizmom). Drugi pravac definiraju točke koje predstavljaju 4-fenoksibenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i 3,5-dimetilbenzil-bromid (solvoliziraju  $S_N2$  mehanizmom).

Reakcijska konstanta  $\rho^+$  definirana je nagibom pravca (pogl. 1.4.). Njena vrijednost ukazuje na stupanj osjetljivosti brzine reakcije na supstituent na benzenskom prstenu u usporedbi s reakcijom ionizacije benzojeve kiseline u kojoj nastaje benzoatni anion, a koja je referentna reakcija. Eksperimentalno dobivene negativne vrijednosti reakcijske konstante  $\rho^+$  upućuju na nastanak pozitivnog naboja na reakcijskom centru ili nestanak negativnog naboja tj. na suprotan utjecaj supstituenata na promatranu reakciju nego što je slučaj kod referentne reakcije ionizacije. Visok negativan iznos reakcijske konstante ( $\rho_1^+ = -6,30$ ) lijevog pravca (Slika 10.) upućuje na nastajanje stabilnog karbokationa u prvom stupnju  $S_N1$  reakcije. Manji nagib desnog pravca ( $\rho_2^+ = -2,34$ ) tako sugerira  $S_N2$  mehanizam pripadajućih benzil-bromida (Um i sur., 2002).

Nadalje,  $\sigma^+$ -vrijednosti kvantitativno i kvalitativno izražavaju snagu supstituenta kojom on donira ili privlači elektrone prema sebi. Vrijednost  $\sigma^+$  predstavlja zbroj elektronskih utjecaja (Humski, 1974), pa će tako  $\sigma^+$  vrijednost 3,4-dimetilbenzil-bromida iznositi ( $\sigma^+ = -0,375$ ) što odgovara zbroju  $\sigma^+$  vrijednosti za *para* supstituirane metilne ( $-0,306$ ) i *meta* supstituirane metilne skupine ( $-0,069$ ). Ti supstituenti, kao elektron-donirajuće skupine, preko benzilnog  $\pi$ -sustava povećaju elektronsku gustoću na reakcijskom centru rezonantnim ili induktivnim utjecajem te s time stabiliziraju prijelazno stanje, kao i karbokation koji nastaje nakon prvog stupnja  $S_N1$  reakcije. Najnegativnije  $\sigma^+$  vrijednosti imaju 4- metoksi i 4- metiltio skupine jer sadrže svaka po dva nevezna elektronska para što dovodi do toga da 4- metoksibenzil-bromid najbrže solvolizira čime ujedno nastaje najstabilniji karbokation (u usporedbi s ostalim mjerenim spojevima).

Eksperimentalno je potvrđeno da će spojevi s jačim elektron-donorskim supstituentom u solvolitičkim reakcijama reagirati brže. Drugi supstituenti imaju slabiji rezonantni efekt, stoga će oni stabilizaciju prijelaznog stanja postizati induktivnim efektom. Zbog toga su solvolize svih ostalih mjerenih spojeva tekle sporije u odnosu na solvolizu 4-metoksibenzil-bromida, a konstante brzine reakcije su morale biti mjerene pri povišenim temperaturama te ekstrapolirane na  $25^\circ\text{C}$  (Tablica 3.). Supstituenti supstrata koji sačinjavaju drugi pravac ( $\rho_2^+ = -2,34$ ) imaju slabiji donorski efekt te favoriziraju  $S_N2$  mehanizam. Negativna vrijednost  $\rho_2^+$  ovog pravca pokazuje da, iako znatno manje nego kod 4-metoksibenzil-bromida i 4-(metiltio)benzil-bromida, pri solvolizi ostalih benzil-bromida na reakcijskom centru također nastaje pozitivan naboj. Dakle, na konstantu brzine solvolize utječu i supstituenti spojeva koji solvoliziraju  $S_N2$  mehanizmom.

## 5. ZAKLJUČCI

Uspješno je provedena sinteza različito supstituiranih benzil-bromida korištenjem dviju metoda bromiranja: fosforovim tribromidom te acetil-bromidom. Čistoća spojeva potvrđena je TLC i NMR analizom.

Konstante brzine solvolize primijenjenih benzil-bromida izmjerene su konduktometrijskom metodom u etanolu na 25 °C. Provedena je Hamett-Brownova korelacijska analiza kojom su dobivena dva pravca različitih nagiba. Odstupanje od linearnosti (tj. odsustvo jedinstvenog pravca) dokazuje promjenu mehanizma nukleofilne supstitucije ispitanih bromida.

Vrijednosti  $\rho^+$  za oba pravca su negativne što znači da na reakcijskom centru tijekom reakcije nastaje naboj suprotan od naboja koji se pojavljuje u referentnoj reakciji. U referentnoj reakciji nastaje negativni naboj (benzoatni anion), što znači da je u solvolizama ispitivanih benzila na reakcijskom centru nastajao pozitivan naboj.

Reakcijska konstanta prvog pravca iznosi -6,30 (4-metoksibenzil-bromid i 4-(metiltio)benzil-bromid), a drugoga -2,34 (4-fenoksibenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i 3,5-dimetilbenzil-bromid). U prijelaznom stanju spojeva koji sačinjavaju lijevi pravac, na reakcijskom centru generira se znatno više pozitivnog naboja nego kod bromida drugog pravca što znači da 4-metoksi- i 4-metiltio- supstituenti povećaju elektronsku gustoću na reakcijskom centru benzila zbog svoje elektron-donorske prirode. Tako dovode do stabilizacije pozitivnog naboja u karbokationskom dijelu prijelaznog stanja  $S_N1$  solvolize. Zaključno, solvoliza 4-metoksibenzil-bromida i 4-(metiltio)benzil-bromida se odvija  $S_N1$  mehanizmom, dok se solvolize 4-fenoksibenzil-bromida, 3,4-dimetilbenzil-bromida, 4-metilbenzil-bromida, 4-*tert*-butilbenzil-bromida, 4-fenilbenzil-bromida i 3,5-dimetilbenzil-bromida odvijaju  $S_N2$  mehanizmom.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

- $1^\circ$  - primarni
- $2^\circ$  - sekundarni
- $3^\circ$  – tercijski
- $E_a$  – energija aktivacije
- **kcal** – kilo kalorije
- **NMR** – nuklearna magnetska rezonancija
- **ppm** – dijelova na milijun
- **R<sub>f</sub>** – retencijski faktor
- **sd** – standardna devijacija
- **S<sub>N</sub>1** – supstitucija, nukleofilna, monomolekulska
- **S<sub>N</sub>2** – supstitucija, nukleofilna, bimolekulska
- *tert* - tercijski
- **TLC** – tankoslojna kromatografija
- **TMS** - tetrametilsilan

## 7. 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.

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*, 1991, 97, 165–195.

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

Humski K. Utjecaj strukture na reaktivnost. U: Reakcijski mehanizmi u organskoj kemiji. Ivaniček L, urednik, Zagreb, Školska knjiga, 1974, str. 16–20.

Maskill H. Molecular mechanism and reaction rates. U: Structure and reactivity in organic chemistry. Davies SG, urednik, New York, USA, Oxford University Press, 1984, str. 15–18.



Maskill H. Correlation analysis: quantitative relationships between molecular structure and chemical reactivity. U: Structure and reactivity in organic chemistry. Davies SG, urednik, New York, USA, Oxford University Press, 1999, str. 27–45.

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 Electrodes for the Development of a Comprehensive Nucleofugality Scale. *Eur J Org Chem*, 2010, volume 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.

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. G., ml. Organska kemija 7 (1. hrvatsko izdanje), Školska knjiga, 2017, str. 157–158; 228–260.

WO 2014/152144, str. 56.

## 8. SAŽETAK / SUMMARY

Različito supstituirani benzil-bromidi su sintetizirani bromiranjem odgovarajućih benzilnih alkohola. Spojevi 3,4-dimetilbenzil-bromid, 3,5-dimetilbenzil-bromid, 4-fenoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid i 4-fenilbenzil-bromid sintetizirani su uz fosforov tribromid, a 4-metoksibenzil-bromid uz acetil-bromid.

Kako bi utvrdili čistoću spojeva provedene su nuklearna magnetska rezonancija (NMR) i tankoslojna tekućinska kromatografija (TLC). Konduktometrijski su određene konstante brzine solvolize sintetiziranih benzil-bromida u etanolu na 25 °C. Spojevima koji se zbog manje reaktivnosti nisu mogli mjeriti na 25 °C su konstante brzine solvolize izmjerene na povišenim temperaturama i naknadno ekstrapolirane na 25 °C. Logaritmi izmjerenih konstanti brzina solvolize korelirani su sa  $\sigma^+$  – vrijednostima odgovarajućih supstituenata prema Hammett-Brownovoj korelacijskoj analizi. Dobivena su dva pravca različitih nagiba pri čemu prvi pravac čine točke koje pripadaju 4-metoksibenzil-bromidu i 4-(metiltio)benzil-bromidu, a drugi je definiran točkama koje pripadaju ostalim spojevima (redom 4-fenoksibenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid, 3,5-dimetilbenzil-bromid). Svaki pravac predstavlja zaseban mehanizam nukleofilne supstitucije u solvolizi ove serije bromida. Iznos reakcijske konstante  $\rho^+$  (nagib pravaca) daje nam prikaz promjene naboja na reakcijskom centru benzila. Nagibi oba pravca negativnog su predznaka što upućuje na nastanak pozitivnog naboja na reakcijskom centru. Negativnija vrijednost  $\rho^+$  benzila lijevog pravca ( $\rho_1^+ = -6,30$ ) upućuje na nastajanje stabilnog karbokationa u prvom stupnju  $S_N1$  reakcije. Manje negativan nagib desnog pravca ( $\rho_2^+ = -2,34$ ) sugerira  $S_N2$  mehanizam pripadajućih benzil-bromida.

Dakle, eksperimentom je dokazano da 4-metoksibenzil-bromid i 4-(metiltio)benzil-bromid u etanolu solvoliziraju  $S_N1$  mehanizmom, dok 4-fenoksibenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i 3,5-dimetilbenzil-bromid solvoliziraju  $S_N2$  mehanizmom. Budući da 4-metoksibenzil-bromid ima najveći apsolutan iznos  $\sigma^+$  vrijednosti supstituenta i najveću konstantu brzine reakcije, dokazana je početna pretpostavka da reakcija solvolize spojeva s jačim elektron-donorskim supstituentima teče brže.

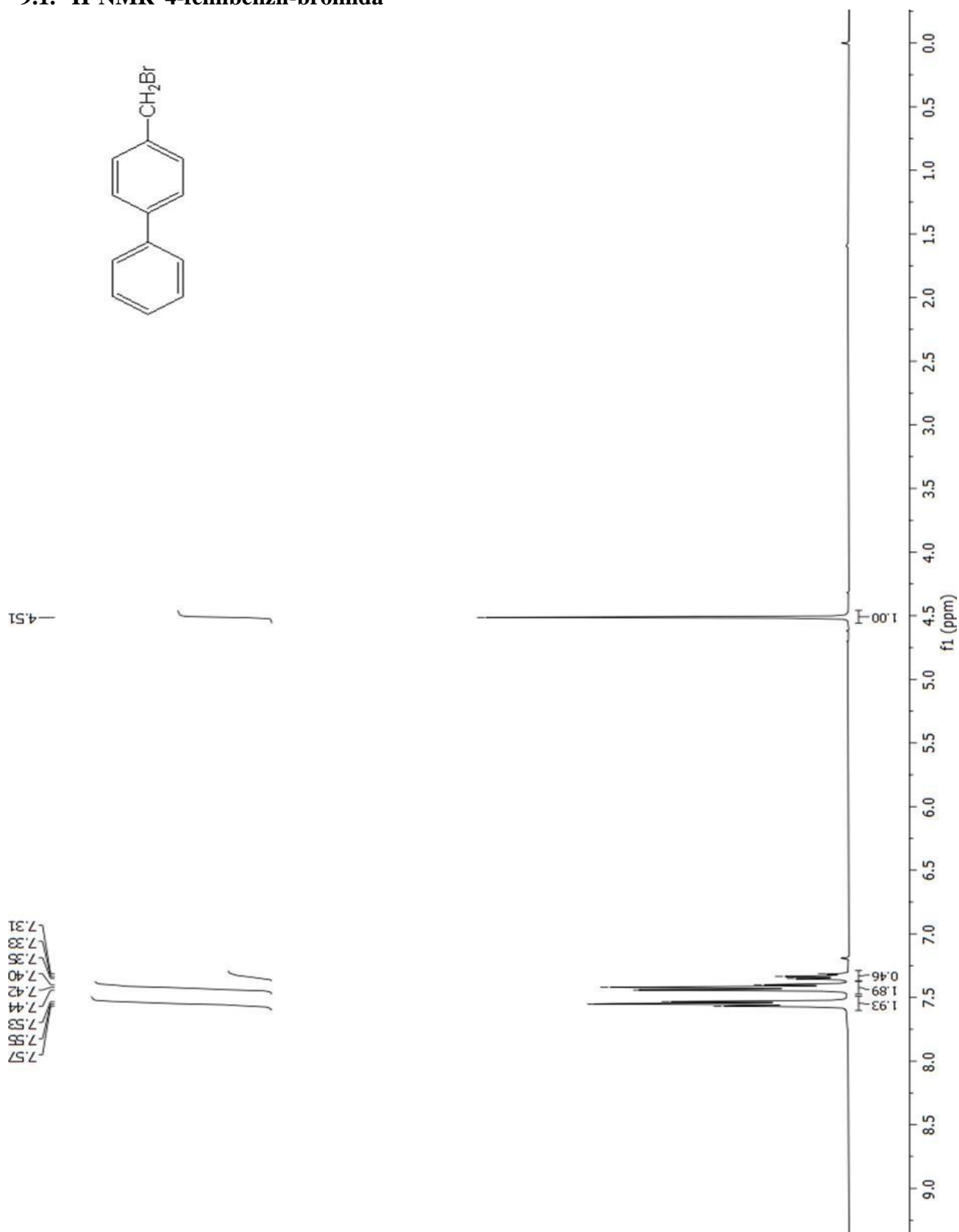
Differently substituted benzyl bromides were synthesized by bromination from adequate benzyl alcohols. Compounds 3,4-dimethylbenzyl bromide, 3,5-dimethylbenzyl bromide, 4-phenoxybenzyl bromide, 4-(methylthio)benzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl bromide, 4-methylbenzyl bromide and 4-phenylbenzyl bromide were synthesized with phosphorus tribromide, while 4-methoxybenzyl bromide was synthesized with acetyl bromide.

Nuclear magnetic resonance (NMR) and Thin-layer chromatography (TLC) were carried out to determine the purity of the compounds. The solvolysis rate constants of synthesized benzyl bromides were determined conductometrically in ethanol at 25 °C. Solvolysis reaction constants for compounds which couldn't be measured at 25 °C because of their lesser reactivity were determined at higher temperatures and later extrapolated to 25 °C. The measured values of the logarithms of reaction constants of solvolysis were correlated with the  $\sigma^+$ -values of adequate substituents according to the Hammett-Brown correlation analysis. Two plots with different slopes were obtained where the first plot includes data for 4-methoxybenzyl bromide and 4-(methylthio)benzyl bromide, while the second plot is defined by the data which belongs to other compounds (4-phenoxybenzyl bromide, 3,4-dimethylbenzyl bromide, 4-methylbenzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and 3,5-dimethylbenzyl bromide). Each plot represents a separate mechanism of nucleophilic substitution in solvolysis of this bromide series. The value of the reaction constant  $\rho^+$  (the slope of the plots) gives us a display of the charge change on the benzyl reaction site. The slopes of both plots have negative value which indicates a formation of a positive charge on the reaction center. The more negative value of  $\rho^+$  for benzyls on the left plot ( $\rho_1^+ = -6,30$ ) indicates the formation of a stable carbocation in the first step of an  $S_N1$  reaction. Lesser negative slope of the right plot ( $\rho_2^+ = -2,34$ ) suggests an  $S_N2$  mechanism of belonging benzyl bromides.

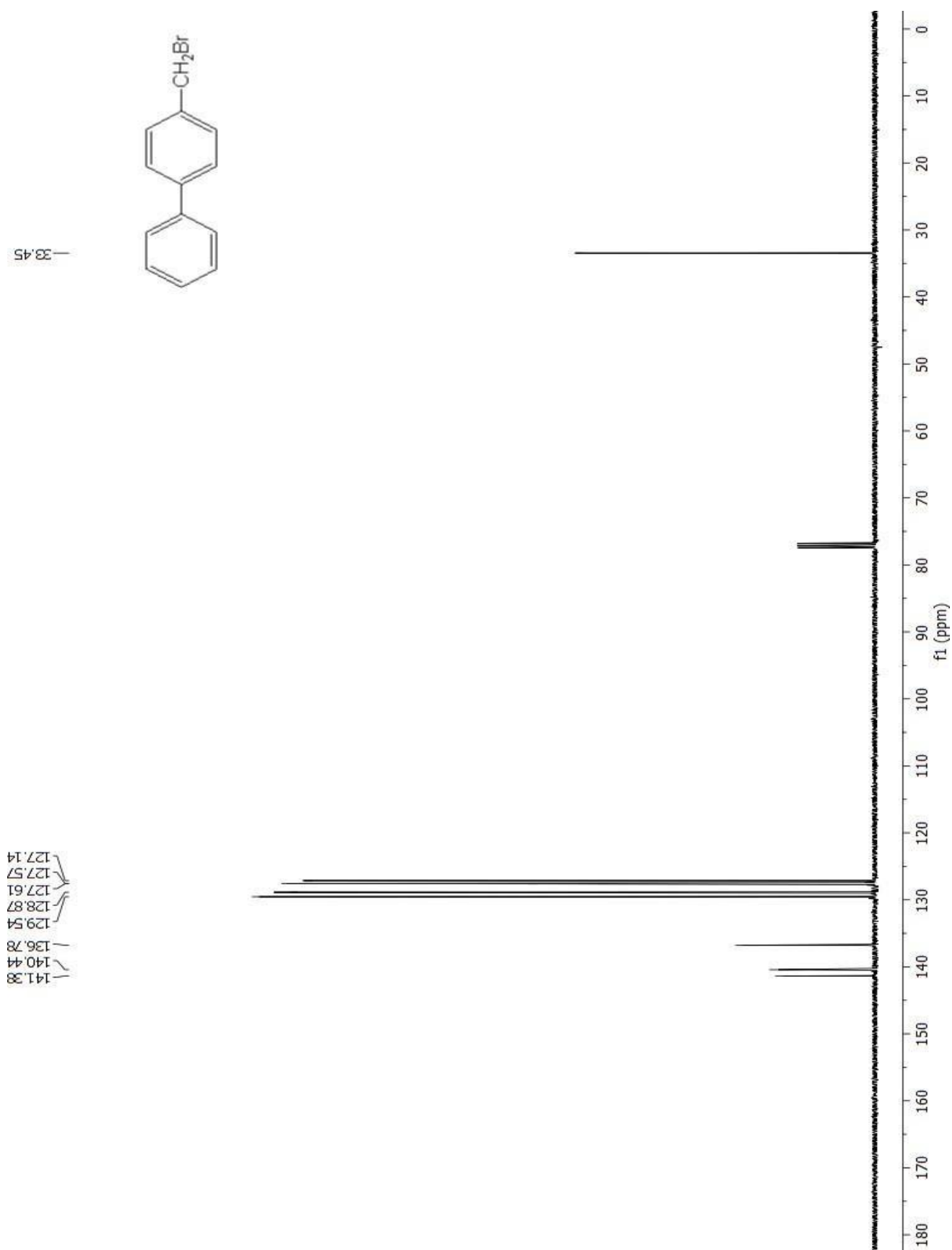
Therefore, the experiment has proven that 4-methoxybenzyl bromide and 4-(methylthio)benzyl bromide solvolyze in ethanol by  $S_N1$  mechanism, while 4-phenoxybenzyl bromide, 3,4-dimethylbenzyl bromide, 4-methylbenzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and 3,5-dimethylbenzyl bromide solvolyze by  $S_N2$  mechanism. Since 4-methoxybenzyl bromide has the highest absolute substituent  $\sigma^+$  value and the highest reaction rate constant, the initial assumption that the solvolysis reaction of compounds with stronger electron-donating substituents happens faster, was proven.

## 9. PRILOZI

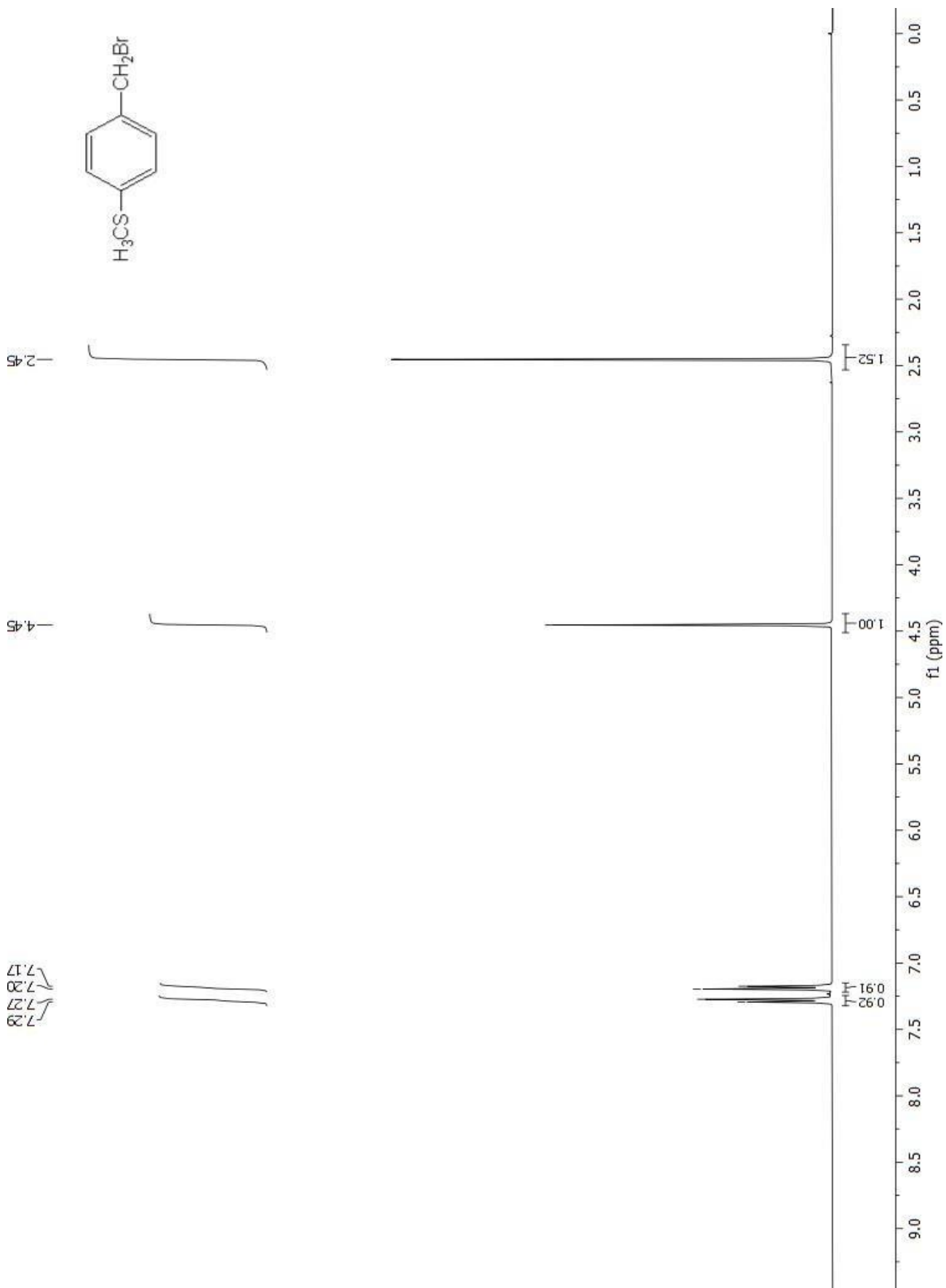
### 9.1. $^1\text{H}$ NMR 4-fenilbenzil-bromida



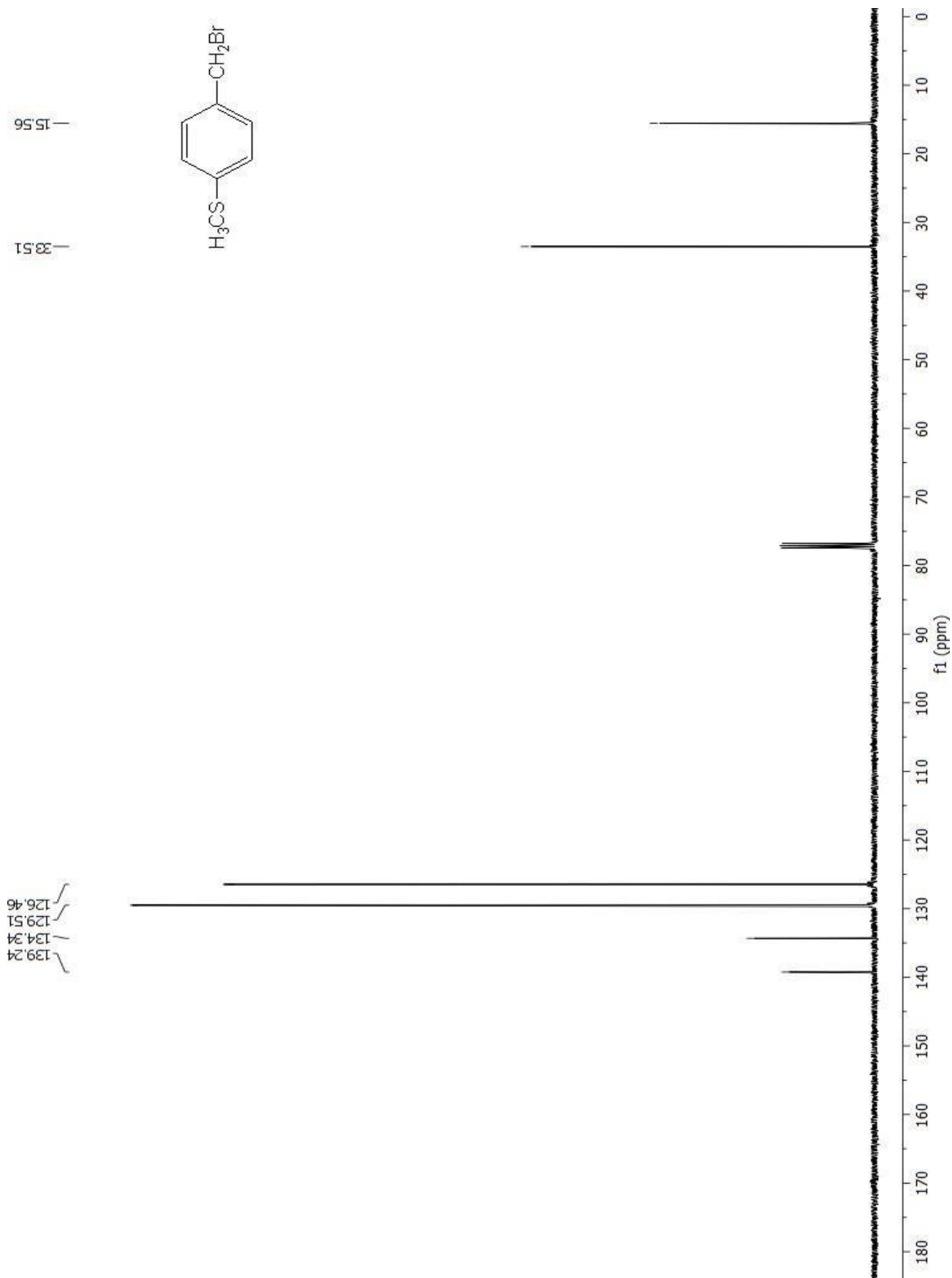
## 9.2. $^{13}\text{C}$ NMR 4-fenilbenzil-bromida



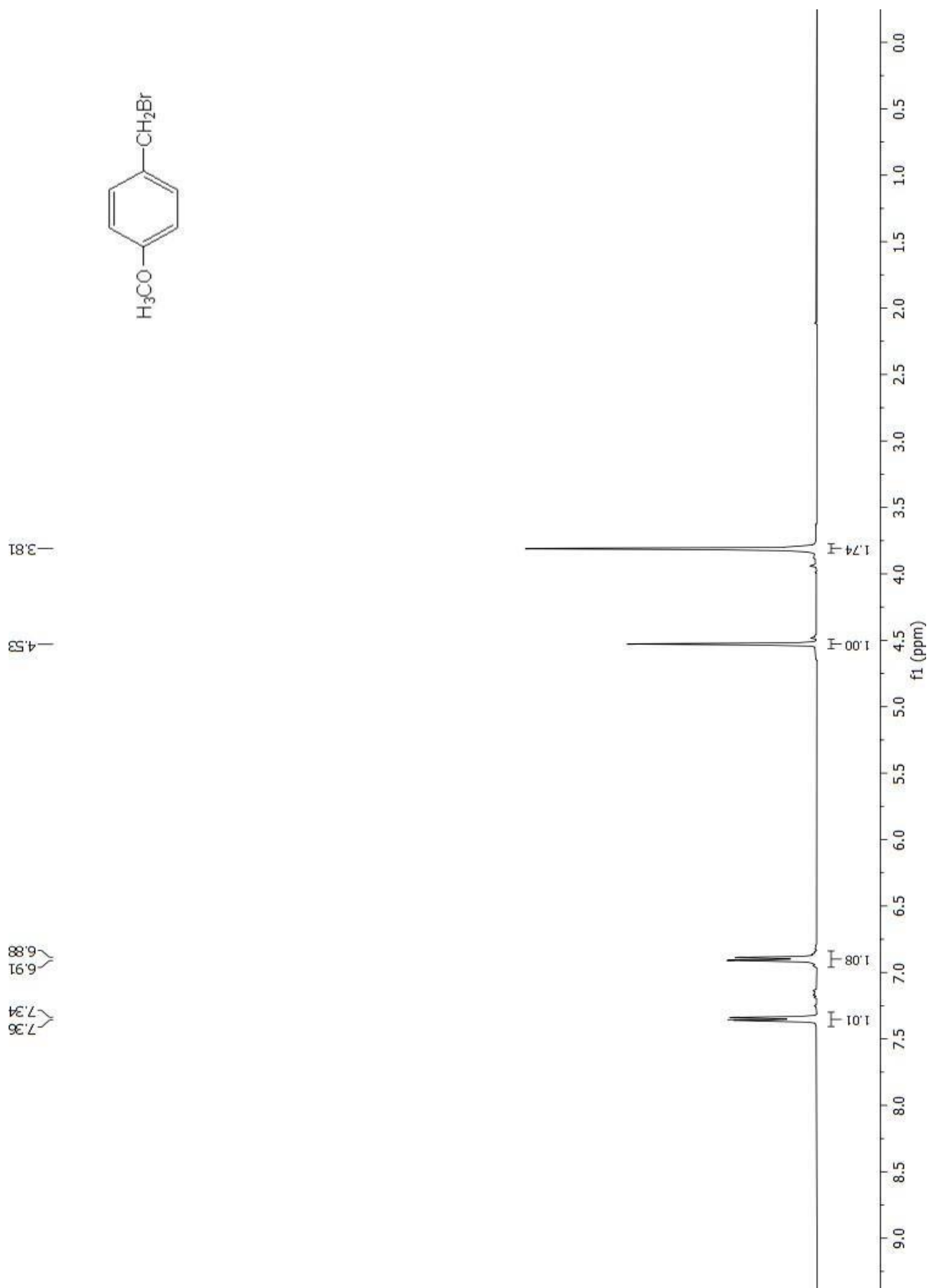
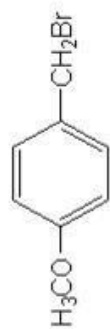
### 9.3. $^1\text{H}$ NMR 4-(metiltio)benzil-bromida



### 9.4. <sup>13</sup>C NMR 4-(metiltio)benzil-bromida

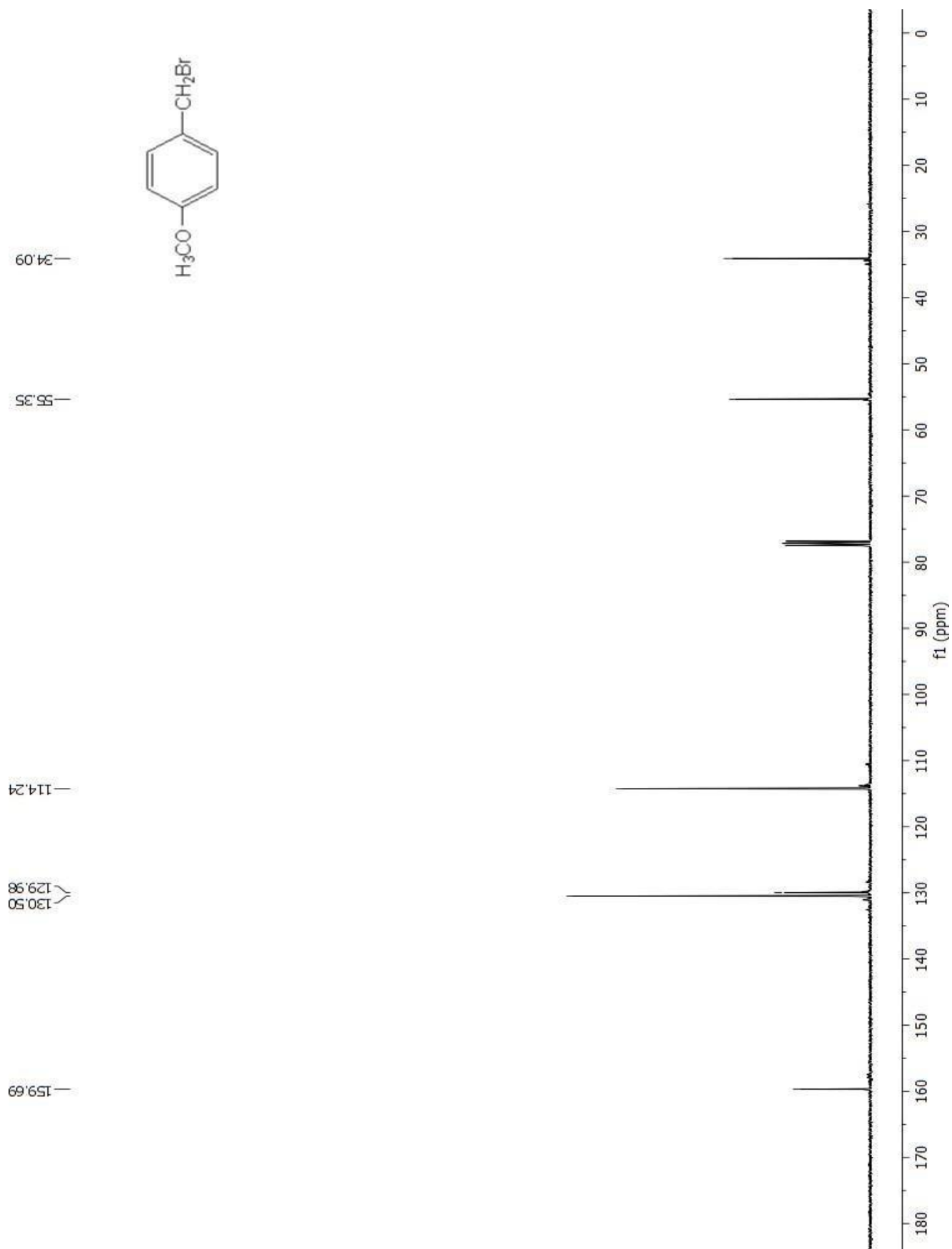


### 9.5. $^1\text{H}$ NMR 4-metoksibenzil-bromida

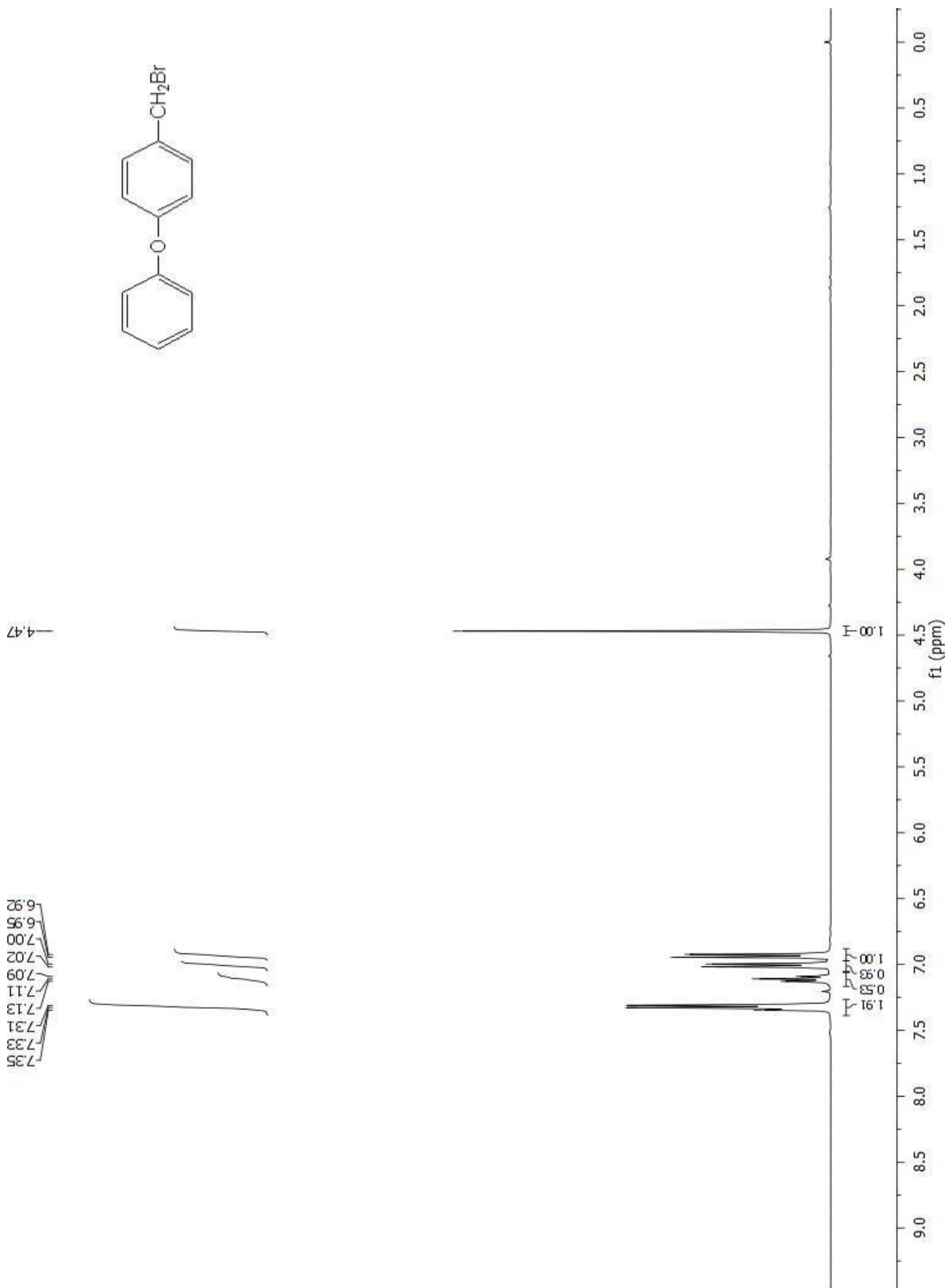




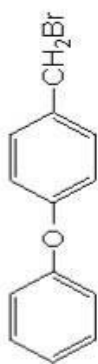
### 9.6. $^{13}\text{C}$ NMR 4-metoksibenzil-bromida



### 9.7. $^1\text{H}$ NMR 4-fenoksibenzil-bromida



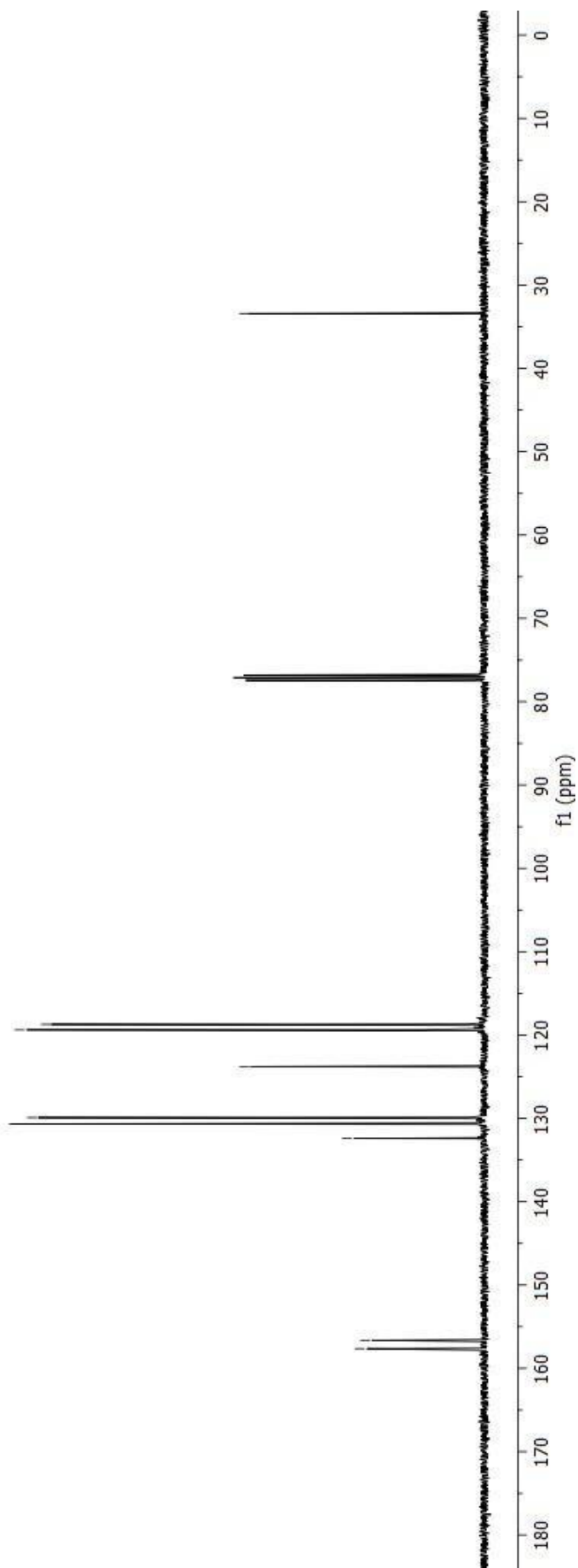
### 9.8. $^{13}\text{C}$ NMR 4-fenoksibenzil-bromida



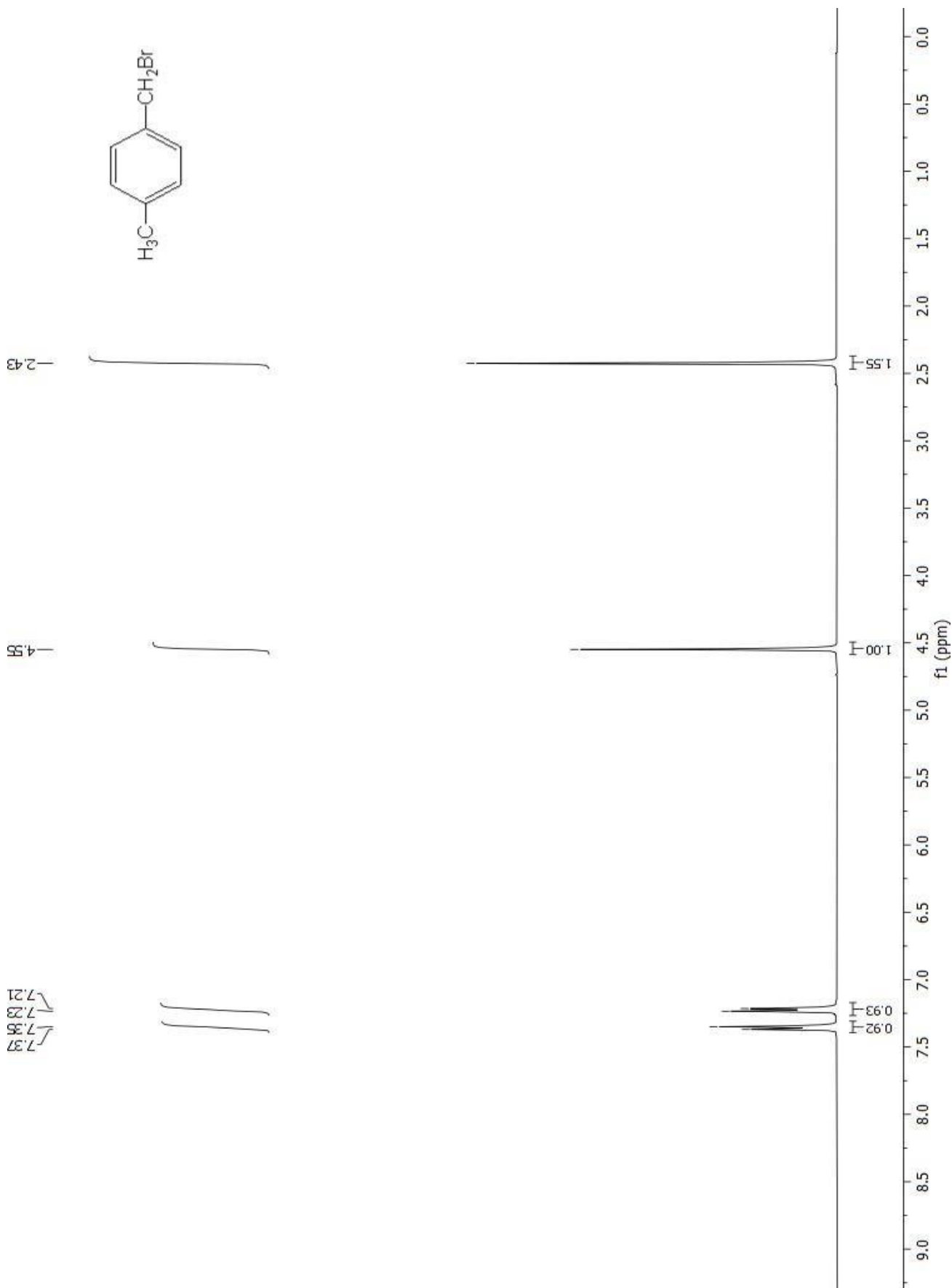
33.42

118.72  
119.38  
123.78  
129.90  
130.67  
132.42

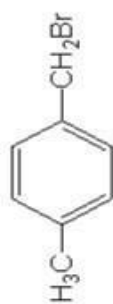
156.63  
157.64



### 9.9. $^1\text{H}$ NMR 4-metilbenzil-bromida



9.10. <sup>13</sup>C NMR 4-metilbenzil-bromida



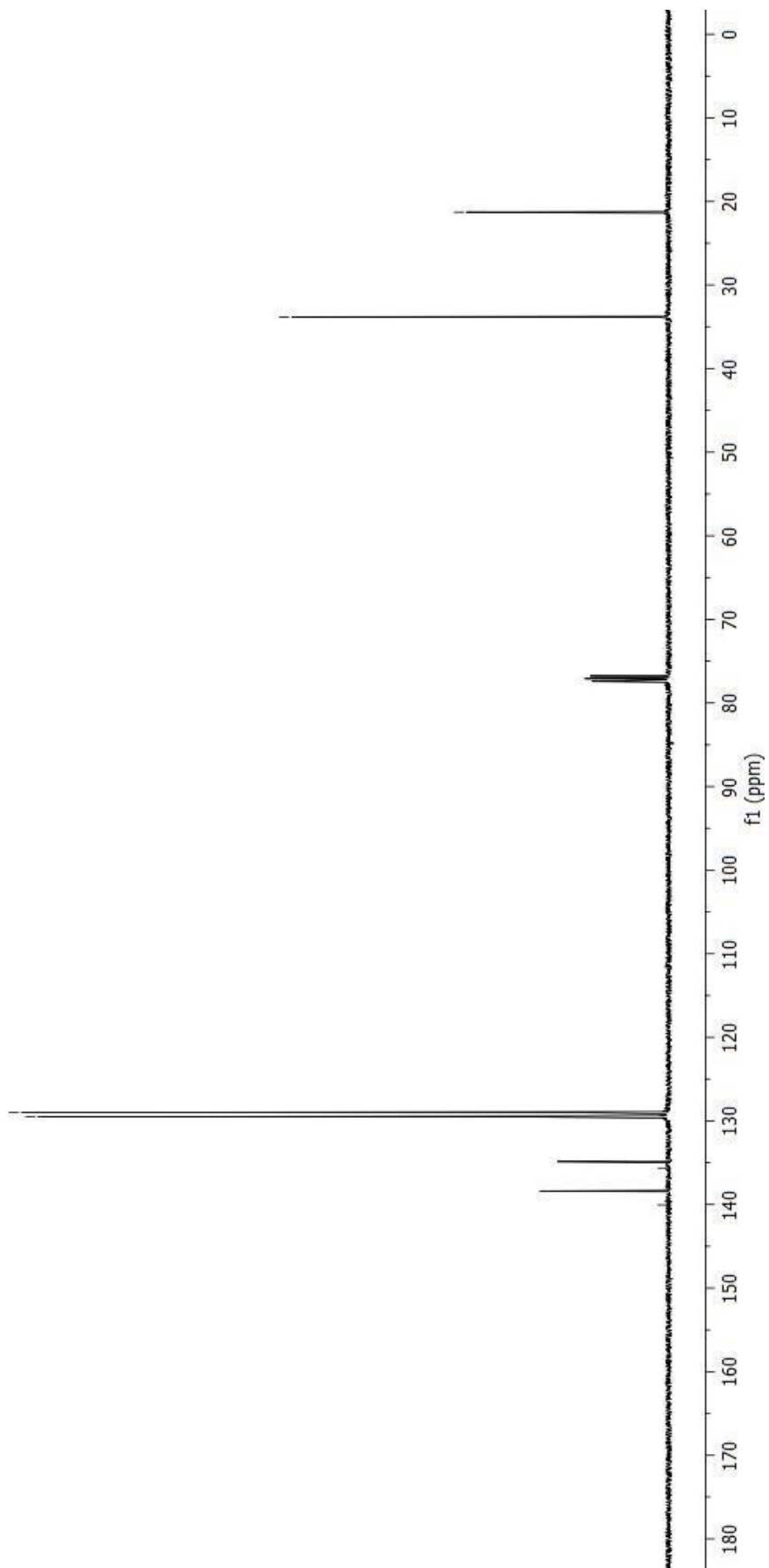
21.28

33.82

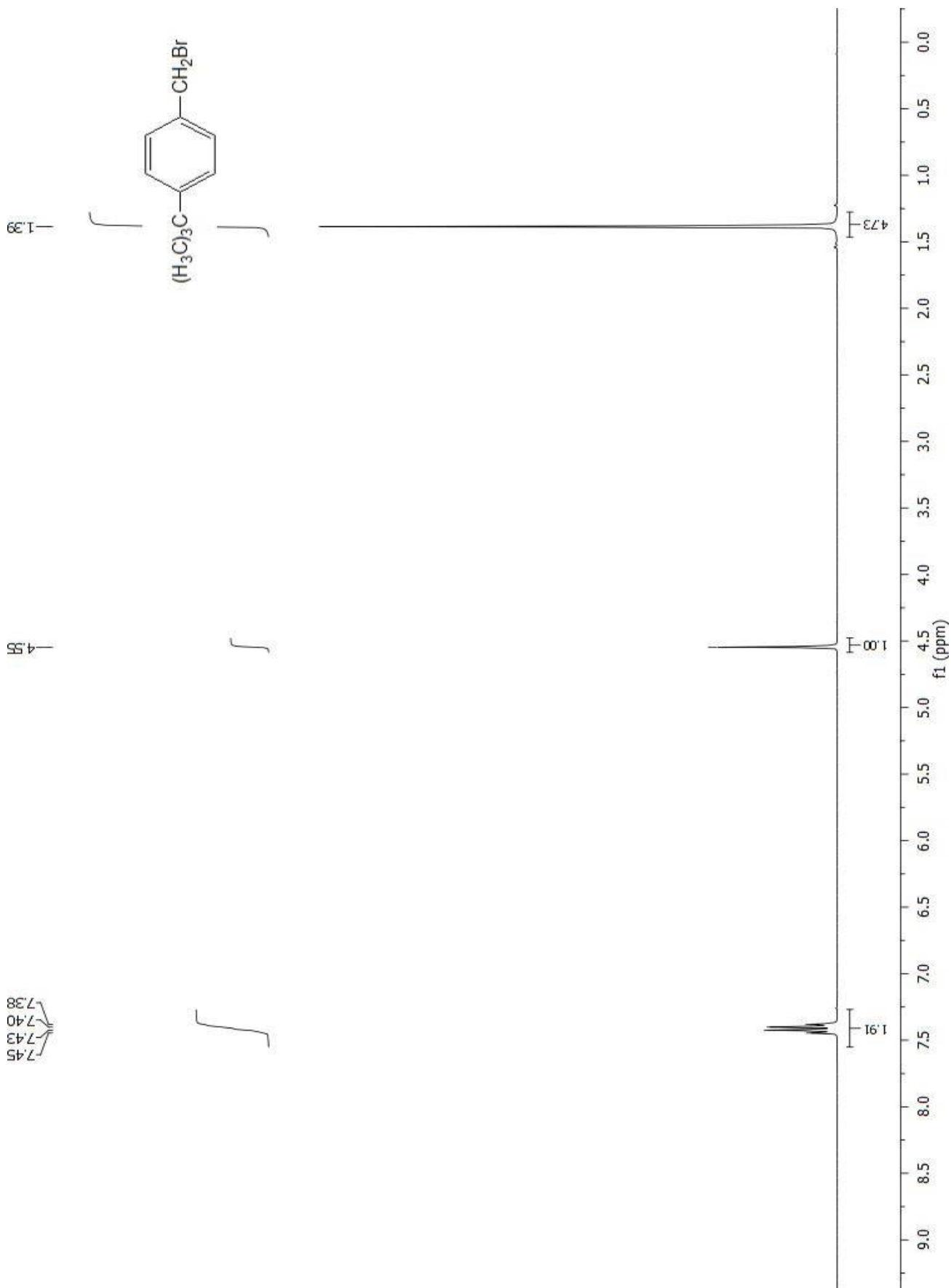
129.00  
129.52

135.64

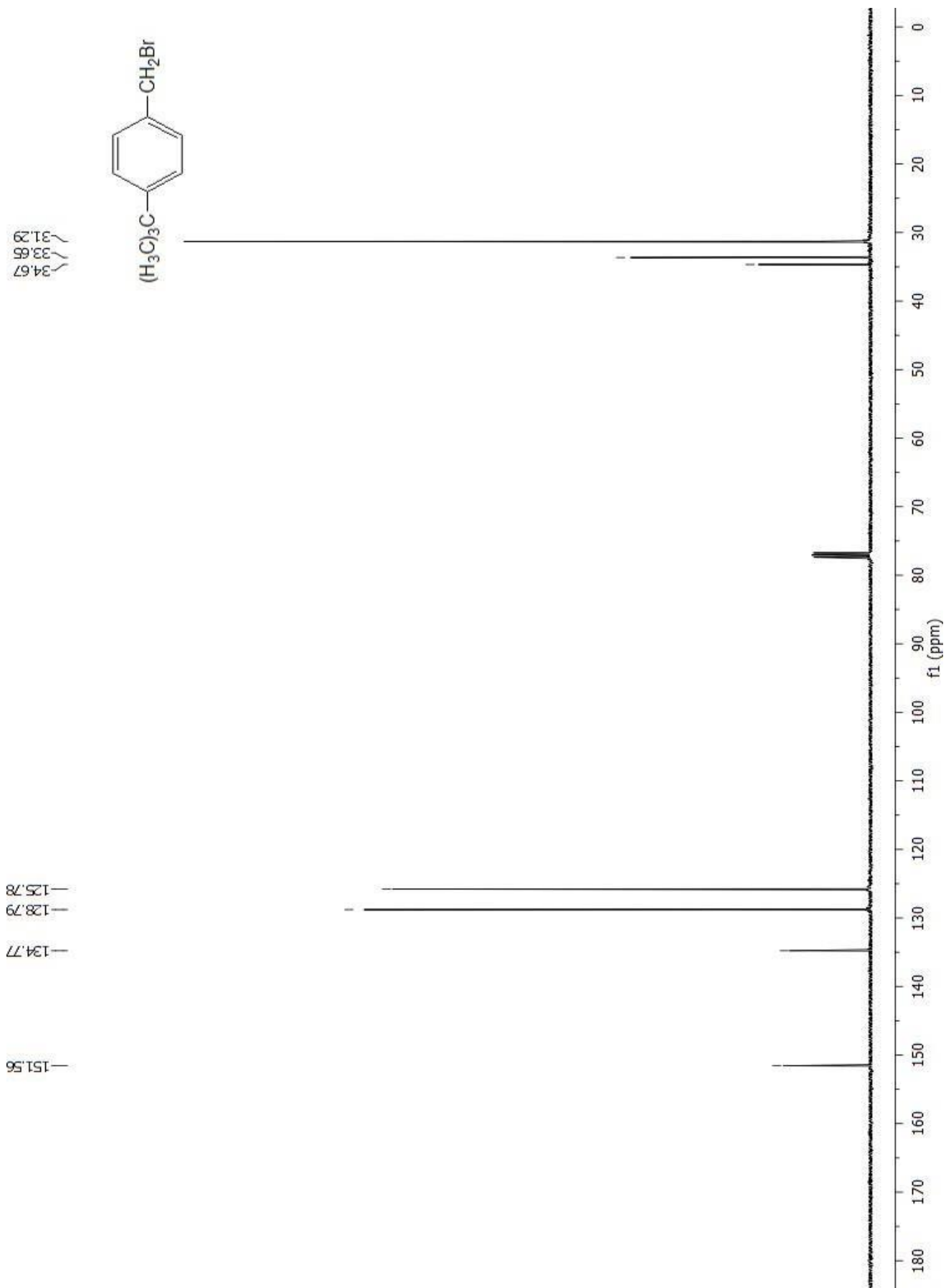
140.05



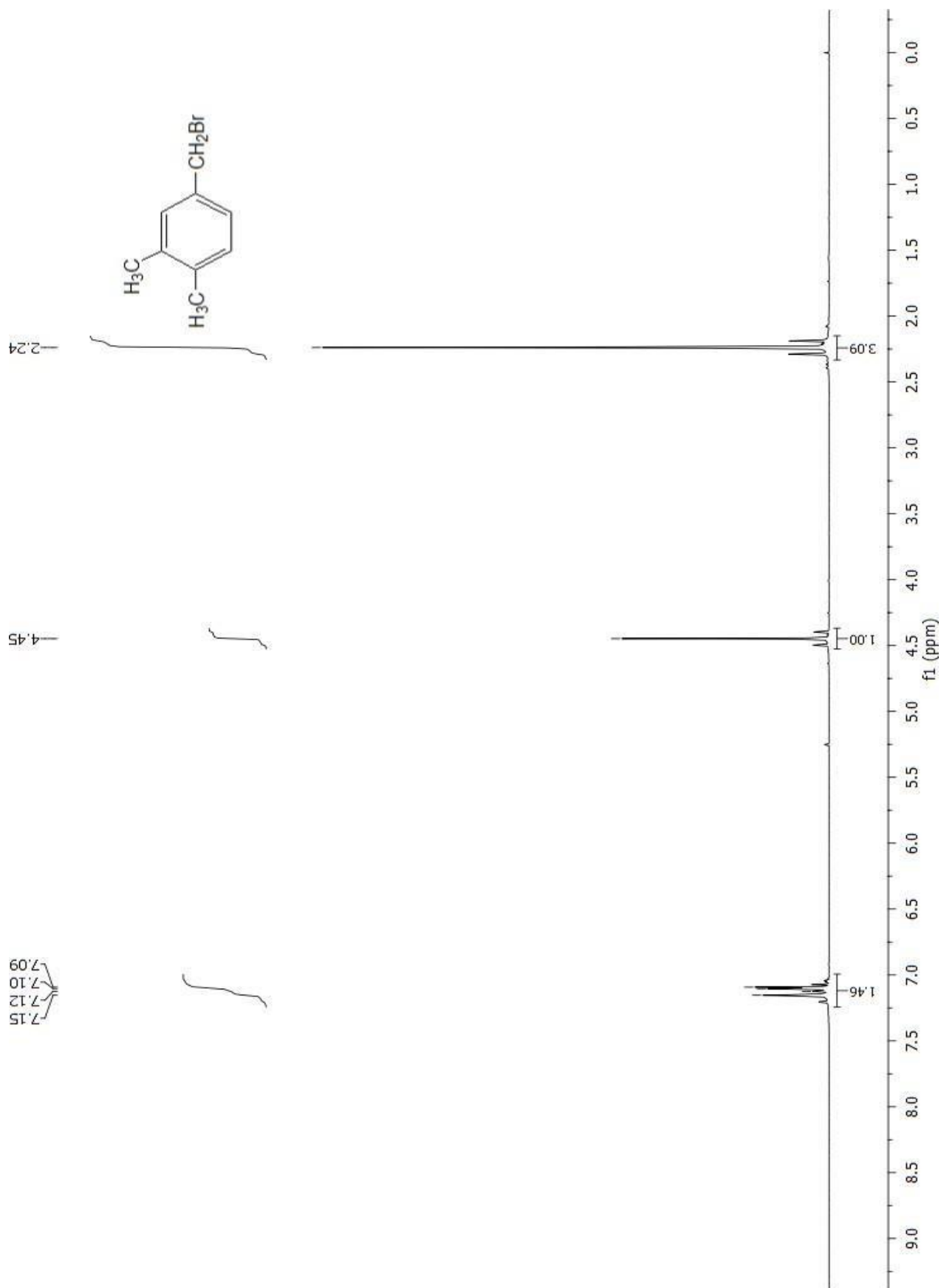
9.11.  $^1\text{H}$  NMR 4-*tert*-butilbenzil-bromida



9.12. <sup>13</sup>C NMR 4-*tert*-butilbenzil-bromida

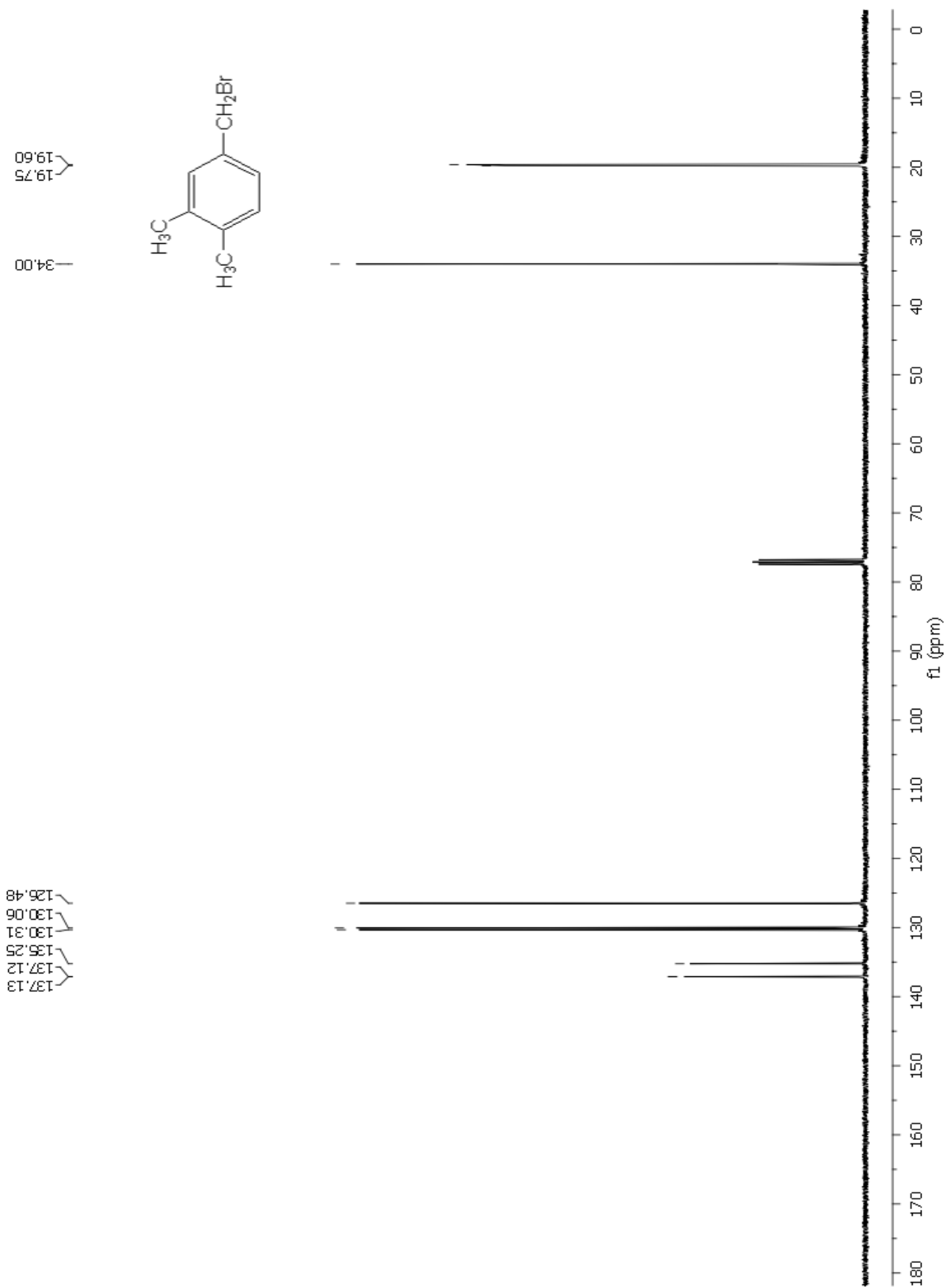


9.13. <sup>1</sup>H NMR 3,4-dimetilbenzil-bromida

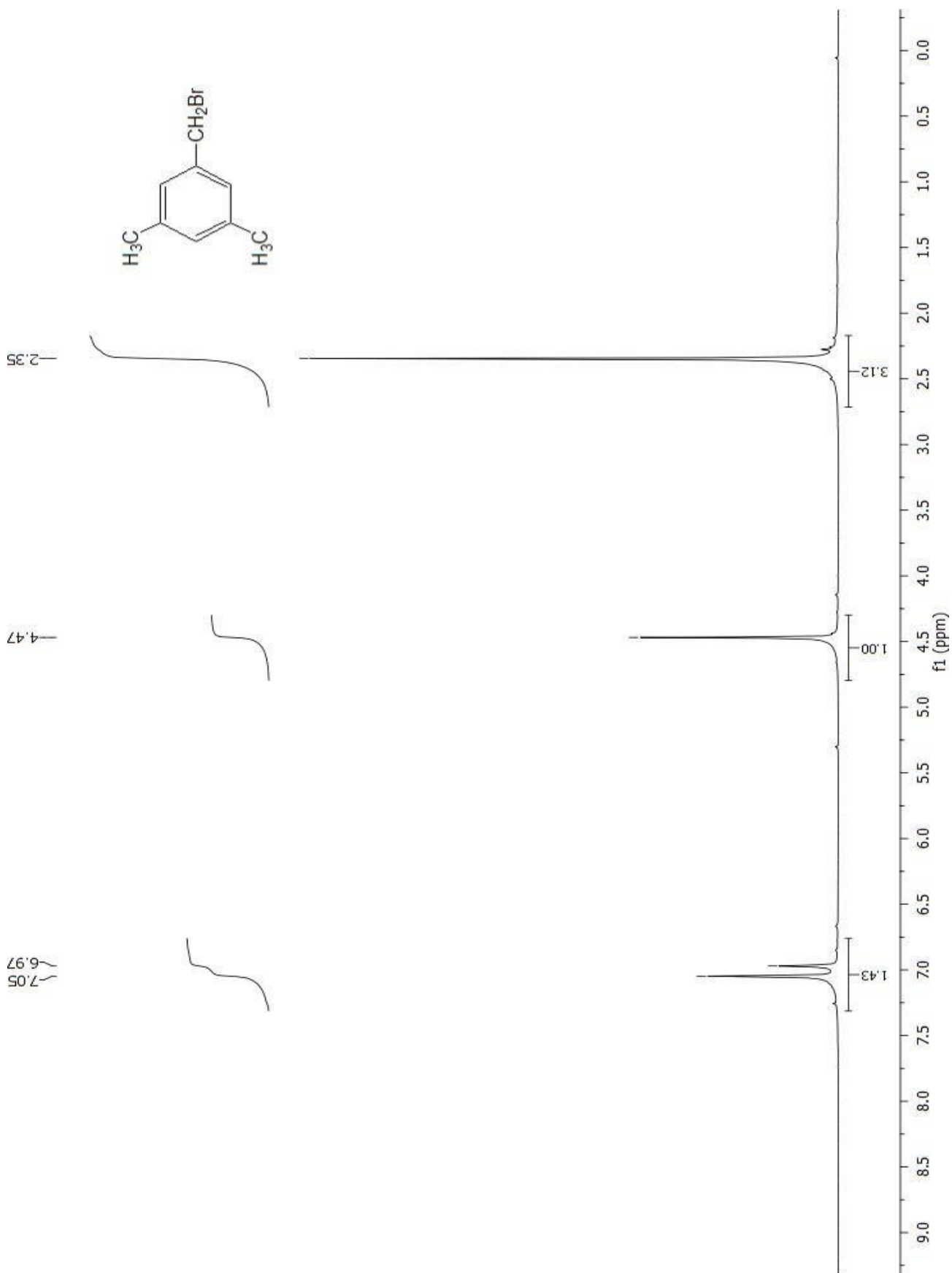




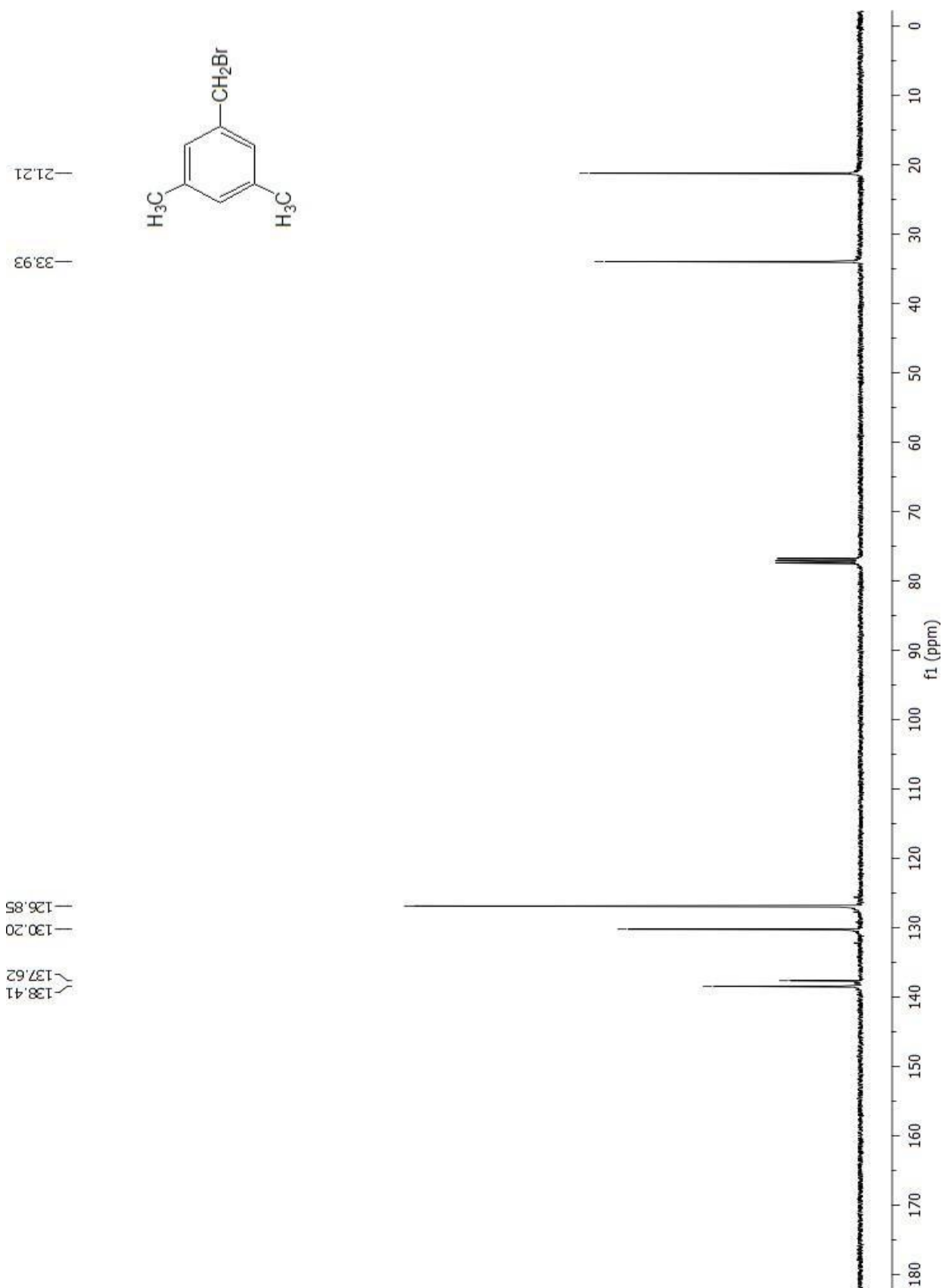
9.14. <sup>13</sup>C NMR 3,4-dimetilbenzil-bromida



9.15.  $^1\text{H}$  NMR 3,5-dimetilbenzil-bromida



9.16. <sup>13</sup>C NMR 3,5-dimetilbenzil-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 ETANOLIZE DERIVATA BENZILNIH BROMIDA

Armin Šahić

#### SAŽETAK

Različito supstituirani benzil-bromidi su sintetizirani bromiranjem odgovarajućih benzilnih alkohola. Spojevi 3,4-dimetilbenzil-bromid, 3,5-dimetilbenzil-bromid, 4-fenoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid i 4-fenilbenzil-bromid sintetizirani su uz fosforov tribromid, a 4-metoksibenzil-bromid uz acetil-bromid.

Kako bi utvrdili čistoću spojeva provedene su nuklearna magnetska rezonancija (NMR) i tankoslojna tekućinska kromatografija (TLC). Konduktometrijski su određene konstante brzine solvolize sintetiziranih benzil-bromida u etanolu na 25 °C. Spojevima koji se zbog manje reaktivnosti nisu mogli mjeriti na 25 °C su konstante brzine solvolize izmjerene na povišenim temperaturama i naknadno ekstrapolirane na 25 °C. Logaritmi izmjerenih konstanti brzina solvolize korelirani su sa  $\sigma^+$  – vrijednostima odgovarajućih supstituenata prema Hammett-Brownovoj korelacijskoj analizi. Dobivena su dva pravca različitih nagiba pri čemu prvi pravac čine točke koje pripadaju 4-metoksibenzil-bromidu i 4-(metiltio)benzil-bromidu, a drugi je definiran točkama koje pripadaju ostalim spojevima (redom 4-fenoksibenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid, 3,5-dimetilbenzil-bromid). Svaki pravac predstavlja zaseban mehanizam nukleofilne supstitucije u solvolizi ove serije bromida. Iznos reakcijske konstante  $\rho^+$  (nagib pravaca) daje nam prikaz promjene naboja na reakcijskom centru benzila. Nagibi oba pravca negativnog su predznaka što upućuje na nastanak pozitivnog naboja na reakcijskom centru. Negativnija vrijednost  $\rho^+$  benzila lijevog pravca ( $\rho_1^+ = -6,30$ ) upućuje na nastajanje stabilnog karbokationa u prvom stupnju  $S_N1$  reakcije. Manje negativan nagib desnog pravca ( $\rho_2^+ = -2,34$ ) sugerira  $S_N2$  mehanizam pripadajućih benzil-bromida.

Dakle, eksperimentom je dokazano da 4-metoksibenzil-bromid i 4-(metiltio)benzil-bromid u etanolu solvoliziraju  $S_N1$  mehanizmom, dok 4-fenoksibenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i 3,5-dimetilbenzil-bromid solvoliziraju  $S_N2$  mehanizmom. Budući da 4-metoksibenzil-bromid ima najveći apsolutan iznos  $\sigma^+$  vrijednosti supstituenta i najveću konstantu brzine reakcije, dokazana je početna pretpostavka da reakcija solvolize spojeva s jačim elektron-donorskim supstituentima teče brže.

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

Rad sadrži: 46 stranica, 10 grafičkih prikaza, 4 tablice i 17 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

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

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

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

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

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

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

Rad prihvaćen: travanj, 2022.

## 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 ETHANOLYSIS OF BENZYL BROMIDE DERIVATIVES

Armin Šahić

#### SUMMARY

Differently substituted benzyl bromides were synthesized by bromination from adequate benzyl alcohols. Compounds 3,4-dimethylbenzyl bromide, 3,5-dimethylbenzyl bromide, 4-phenoxybenzyl bromide, 4-(methylthio)benzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl bromide, 4-methylbenzyl bromide and 4-phenylbenzyl bromide were synthesized with phosphorus tribromide, while 4-methoxybenzyl bromide was synthesized with acetyl bromide.

Nuclear magnetic resonance (NMR) and Thin-layer chromatography (TLC) were carried out to determine the purity of the compounds. The solvolysis rate constants of synthesized benzyl bromides were determined conductometrically in ethanol at 25 °C. Solvolysis reaction constants for compounds which couldn't be measured at 25 °C because of their lesser reactivity were determined at higher temperatures and later extrapolated to 25 °C. The measured values of the logarithms of reaction constants of solvolysis were correlated with the  $\sigma^+$ -values of adequate substituents according to the Hammett-Brown correlation analysis. Two plots with different slopes were obtained where the first plot includes data for 4-methoxybenzyl bromide and 4-(methylthio)benzyl bromide, while the second plot is defined by the data which belongs to other compounds (4-phenoxybenzyl bromide, 3,4-dimethylbenzyl bromide, 4-methylbenzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and 3,5-dimethylbenzyl bromide). Each plot represents a separate mechanism of nucleophilic substitution in solvolysis of this bromide series. The value of the reaction constant  $\rho^+$  (the slope of the plots) gives us a display of the charge change on the benzyl reaction site. The slopes of both plots have negative value which indicates a formation of a positive charge on the reaction center. The more negative value of  $\rho^+$  for benzyls on the left plot ( $\rho_1^+ = -6,30$ )

indicates the formation of a stable carbocation in the first step of an S<sub>N</sub>1 reaction. Lesser negative slope of the right plot ( $\rho_2^+ = -2,34$ ) suggests an S<sub>N</sub>2 mechanism of belonging benzyl bromides.

Therefore, the experiment has proven that 4-methoxybenzyl bromide and 4-(methylthio)benzyl bromide solvolyze in ethanol by S<sub>N</sub>1 mechanism, while 4-phenoxybenzyl bromide, 3,4-dimethylbenzyl bromide, 4-methylbenzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and 3,5-dimethylbenzyl bromide solvolyze by S<sub>N</sub>2 mechanism. Since 4-methoxybenzyl bromide has the highest absolute substituent  $\sigma^+$  value and the highest reaction rate constant, the initial assumption that the solvolysis reaction of compounds with stronger electron-donating substituents happens faster, was proven.

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

Thesis includes: 46 pages, 10 figures, 4 tables and 17 references. Original is in Croatian language.

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

Mentor: **Mirela Matić**, 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 Matić**, 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: April 2022.