

Sinteze i mehanizmi nukleofilne supstitucije benzilnih bromida u 50%-tnom acetonu

Bare, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:163:052437>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-04**



Repository / Repozitorij:

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



Luka Bare

Sinteze i mehanizmi nukleofilne supstitucije
benzilnih bromida u 50 %-tnom acetonu

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Diplomski rad je prijavljen na kolegiju Organska kemija Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i izrađen je na Zavodu za organsku kemiju pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Bernarda Denegrija i komentorstvom doc. dr. sc. Mirele Matić.

Zahvaljujem se mentorima izv. prof. dr. sc. Bernardu Denegriju i doc. dr. sc. Mireli Matić za njihov angažman i vrijeme uloženo za izradu ovog rada.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji i prijateljima te svojoj djevojci koji su me podržali u studiju.

Zahvaljujem se kolegama i prijateljima na fakultetu.

SADRŽAJ

1	UVOD	1
1.1	Nukleofilna supstitucija na zasićenom ugljikovom atomu.....	1
1.1.1	SN1 reakcije	1
1.1.2	SN2 reakcije	2
1.2	Utjecaj strukture na reaktivnost.....	4
1.3	Hammettova jednadžba	5
1.3.1	Hammett-Brownova jednadžba	6
1.4	Eyringova jednadžba	7
1.5	Sinteze bromida.....	8
2	OBRAZLOŽENJE TEME	10
3	MATERIJALI I METODE	11
3.1	Reagensi i otapala.....	11
3.2	Priprema spojeva	11
3.2.1	Priprema 4-metilbenzil-bromida	11
3.2.2	Priprema 4-(metiltio)benzil-bromida.....	12
3.2.3	Priprema 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromida	12
3.2.4	Priprema 4-fenoksibenžil-bromida.....	13
3.2.5	Priprema 4-fenilbenzil-bromida	13
3.2.6	Priprema 3,4-dimetilbenzil-bromida	14
3.2.7	Priprema nesupstituiranog benžil-bromida.....	14
3.2.8	Priprema 4-metoksibenžil-bromida.....	14
3.3	Pročišćavanje acetona.....	15
3.4	Identifikacija spojeva	15
3.5	Kinetička mjerenja	15
4	REZULTATI I RASPRAVA	17
4.1	Rezultati	17
4.2	Rasprava.....	20
5	ZAKLJUČCI	22
6	LITERATURA.....	23
7	SAŽETAK/SUMMARY	24
8	PRILOZI.....	25
8.1	¹ H spektar 4-metilbenzil-bromida	25
8.2	¹³ C spektar 4-metilbenzil-bromida	26
8.3	¹ H spektar 4-(metiltio)benzil-bromida	27
8.4	¹³ C spektar 4-(metiltio)benzil-bromida	28
8.5	¹ H spektar 4-fenoksibenžil-bromida.....	29

8.6	^{13}C spektar 4-fenoksibenzil-bromida.....	30
8.7	^1H spektar 4-metoksibenzil-bromida.....	31
8.8	^{13}C spektar 4-metoksibenzil-bromida.....	32
8.9	^1H spektar 3,4-dimetilbenzil-bromida	33
8.10	^{13}C spektar 3,4-dimetilbenzil-bromida	34
8.11	^1H spektar 4-fenilbenzil-bromida	35
8.12	^{13}C spektar 4-fenilbenzil-bromida	36
8.13	^1H spektar 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromida	37
8.14	^{13}C spektar 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromida	38
8.15	^1H spektar benzil-bromida.....	39
8.16	^{13}C spektar benzil-bromida.....	40
9	TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD	

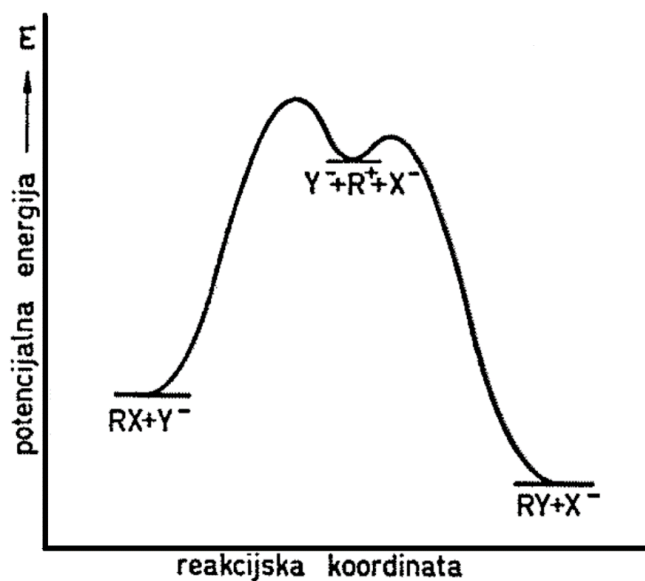
1 UVOD

1.1 NUKLEOFILNA SUPSTITUCIJA NA ZASIĆENOM UGLJIKOVOM ATOMU

U reakciji nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu nukleofil zamjenjuje izlaznu skupinu na atomu ugljika koristeći se neveznim elektronskim parom za tvorbu nove veze s atomom ugljika (Wade, 2017). Ta reakcija se može odvijati u jednom ili dva koraka i prema tome se svrstavati u S_N2 ili S_N1 vrstu nukleofilne supstitucije.

1.1.1 S_N1 reakcije

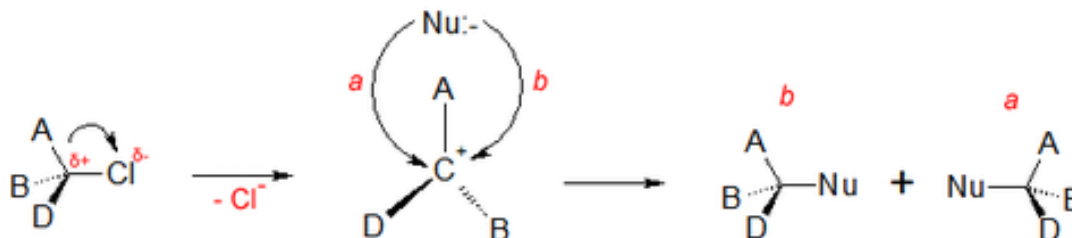
S_N1 je monomolekulski tip reakcije nukleofilne supstitucije (Pine, 1994). Termin monomolekulska označuje da je samo jedna molekula prisutna u prijelaznome stanju stupnja koji određuje brzinu reakcije (Wade, 2017). Reakcija se odvija u dva stupnja prikazana na slici 1.



Slika 1. Energetski dijagram S_N1 reakcije

U prvom, sporijem stupnju reakcije dolazi do heterolitičke disocijacije izlazne skupine (X^-) od ugljikovog atoma zajedno sa veznim elektronskim parom. Nastaje karbokationski međuprodukt na koji se u drugom stupnju veže nukleofil (Y^-). (Pine, 1994)

Zbog odvajanja izlazne skupine nukleofil može slobodno prići s obje strane molekulske ravnine karbokationa te postoji mogućnost nukleofilnog napada s jedne i druge strane ravnine molekule. Zato u reakciji nastaje racemat odnosno smjesa oba enantiomera (Slika 2.).



Slika 2. Racemizacija u S_N1 reakciji

U ovoj vrsti nukleofilne supstitucije prvi korak ima višu energiju aktivacije (Slika 1.). Zato je prvi korak, odnosno pucanje veze između izlazne skupine i ugljika te nastanak karbokationa, korak koji određuje brzinu reakcije. Kako brzina tog koraka ne ovisi o koncentraciji nukleofila već samo o koncentraciji supstrata, tako i brzina cijele reakcije ovisi samo o koncentraciji supstrata te se reakcija odvija kinetikom prvog reda.

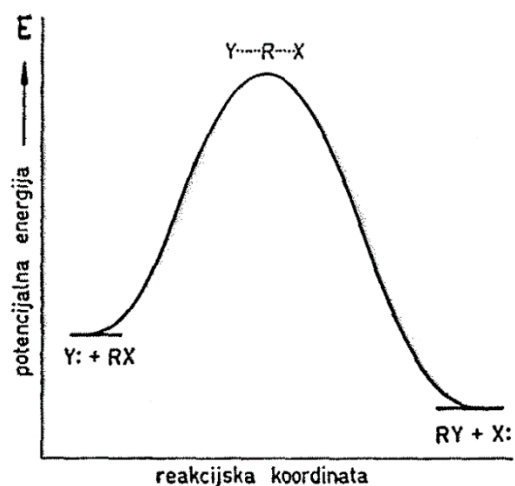
Alkilne skupine vezane na ugljikov atom stabiliziraju karbokatione dajući elektrone preko σ -veza i prekrivanjem popunjenih orbitala s praznom p -orbitalom karbokationa. Višestruko supstituirani karbokationi stoga su stabilniji (Wade, 2017). Zato su tercijarni supstrati pogodniji za S_N1 supstitucije od primarnih ili sekundarnih.

S_N1 reakcije odvijaju se mnogo brže u polarnim otapalima koja stabiliziraju ione tako što solvatiziraju ione interakcijom dipolnog otapala i nabijenog iona. (Wade, 2017).

U slučaju solvolize, nukleofil je otapalo koje je u reakciji u velikom suvišku i koncentracija mu je konstantna, pa je reakcija pseudo-prvog reda u odnosu na supstrat.

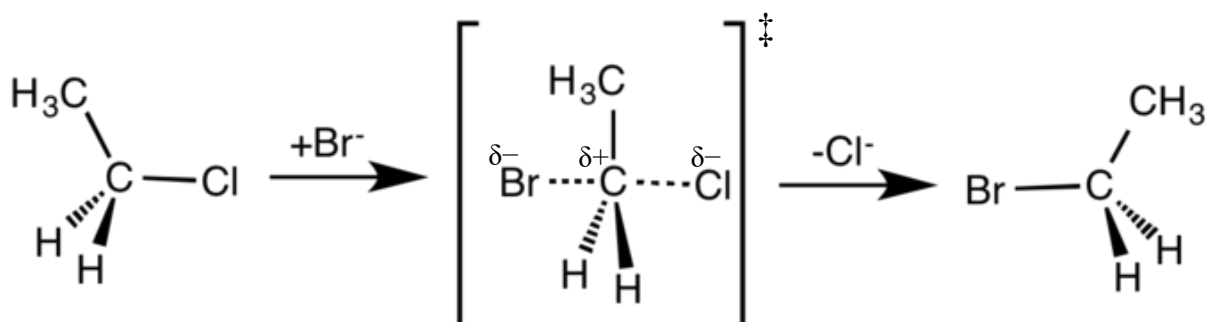
1.1.2 S_N2 reakcije

S_N2 je bimolekulski tip reakcije nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu (Pine, 1994). Termin bimolekulski označuje da prijelazno stanje stupnja koji određuje brzinu reakcije obuhvaća sudar dviju molekula (Wade, 2017). Ova jednostupanjska reakcija je prikazana na slici 3:



Slika 3. Energetski dijagram S_N2 reakcije

Kako u S_N2 reakciji nastaje prijelazno stanje u kojemu su nukleofil (Y:) i izlazna skupina (X:) istovremeno vezani na centralni ugljikov atom, nukleofil i izlazna skupina se zbog steričkih smetnji moraju nalaziti na suprotnim stranama centralnog ugljika. Zato prilikom ove reakcije dolazi do inverzije konfiguracije (Slika 4.).



Slika 4. Inverzija konfiguracije u S_N2 reakciji sa kloridom kao izlaznom skupinom i bromidom kao nukleofilom

Kako je nukleofilni napad na centralni ugljikov atom dio stupnja koji određuje brzinu reakcije, jači nukleofili ubrzavaju provođenje S_N2 reakcije. Da bi ion ili molekula djelovala kao nukleofil, mora prići blizu ugljikovu atomu i napasti ga. Velike skupine u blizini reakcijskog centra nukleofilu ometaju pristup, stoga smanjuju brzinu S_N2 reakcije (Wade, 2017).

Polarnost otapala manje je važna kod S_N2 reakcija u odnosu na S_N1 , zato što je manja i separacija naboja u prijelaznom stanju. Ukoliko je nukleofil slab, polarno aprotično otapalo će povećati njegovu jakost. Prejaka solvatacija u slučaju jakih nukleofila smanjuje jakost

nukleofila i može usporiti reakciju jer je potrebna energija da bi se uklonile molekule otapala kako bi nukleofil mogao reagirati (Wade, 2017).

Kod S_N2 mehanizma u stupnju koji određuje brzinu reakcije sudjeluju i supstrat i nukleofil te je reakcija drugog reda, prvog reda za svaki reaktant. (Pine, 1994)

1.2 UTJECAJ STRUKTURE NA REAKTIVNOST

Ako se definira funkcionalna skupina X nekog spoja, mijenjanjem ostataka molekule R može se promatrati utjecaj strukture R na reaktivnost skupine X u određenoj vrsti reakcija. Taj se utjecaj može uglavnom podijeliti na tri vrste: induktivni, rezonantni i sterički. (Humski, 1974)

Djelomično odvajanje naboja u jednoj vezi (nastajanje dipola) može inducirati (podstaknuti) odvajanje naboja u susjednoj vezi, pa još i dalje duž lanca atoma. To je induktivni utjecaj koji opada s udaljenošću.

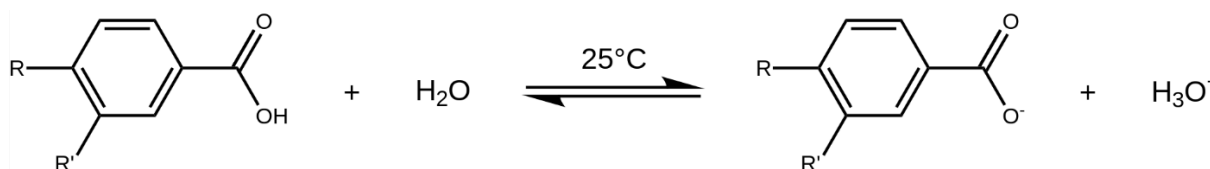
Rezonantni utjecaj imaju atomi i grupe koje mogu mijenjati gustoću elektrona u nezasićenom sustavu. Kada su to grupe sa slobodnim parom elektrona na atomu povezanom s nezasićenim sustavom, tada je elektronska gustoća te grupe manja nego što bi se očekivalo, a veća je gustoća elektrona na nezasićenom sustavu. Grupe koje imaju višestruko vezan elektronegativni atom i koje su direktno vezane na nezasićeni sustav privlače elektrone nezasićenog sustava, pa nastaje dodatni broj graničnih struktura koje stabiliziraju rezonantni hibrid, odnosno molekulu. (Humski, 1974)

Sterički utjecaj je nevezna interakcija koja utječe na konformaciju i reaktivnost iona i molekula. Posljedica je činjenice da svi atomi unutar molekule zauzimaju prostor. Preklapanje elektronskih oblaka atoma u molekuli uzrokuje odbojne steričke sile. Sterički utjecaj tako usporava fizički ometane reakcije. (Mann, 2008)

1.3 HAMMETTOVA JEDNADŽBA

Utjecaj promjene strukture na brzinu reakcije je u samoj osnovi moderne organske kemije. Određivanje hoće li neka reakcija ubrzati ili usporiti uvođenjem pojedinog supstituenta u spoj je uobičajeno i relativno jednostavno, ali kvantifikacija te promjene za svaki supstituent zahtjeva parametar koji bi numerički odredio promjenu brzine reakcije. U svrhu određivanja tog parametra potrebno je provesti korelacijsku analizu. (Maskill, 1999)

Za induktivne utjecaje i utjecaje rezonancije, koji se često nazivaju elektronskim utjecajima, postoji kvantitativni pristup u obliku nekoliko izraza, od kojih je najvažniji Hammettova jednadžba (1) koja se temelji na referentnoj ravnotežnoj reakciji disocijacije supstituiranih benzojevih kiselina u vodi (Slika 5.) (Humski, 1974).



Slika 5. Disocijacija supstituiranih benzojevih kiselina u vodi

Ta reakcija je izabrana jer su u literaturi već bila dostupna precizna mjerenja konstanti ravnoteže disocijacija supstituiranih benzojevih kiselina za širok spektar supstituenata.

$$\log \frac{K}{K_0} = \sigma \rho \quad (1)$$

K_0 – konstanta ravnoteže (ili konstanta brzine) disocijacije nesupstituirane benzojeve kiseline

K – konstanta ravnoteže (ili konstanta brzine) disocijacije supstituiranih benzojevih kiselina

σ – parametar karakterističan za određeni supstituent X

ρ – konstanta reakcije specifična za srodne aromatske strukture

Kako je rezultat jednadžbe umnožak σ i ρ , Hammett je proizvoljno odredio da je za standardnu reakciju disocijacije supstituiranih benzojevih kiselina u vodi pri 25 °C $\rho = 1$.

Parametar σ mjera je sposobnosti supstituenta X da modificira kiselost benzojeve kiseline. Pozitivna vrijednost σ ukazuje na supstituent koji povećava kiselost, što odgovara elektron privlačućem utjecaju supstituenta; negativne σ vrijednosti ukazuju na utjecaj slabljenja kiseline, obično su to supstituenti s elektron donirajućim učinkom. (Maskill, 1999)

Parametar σ je zbog steričkog utjecaja supstituenta u *orto* položaju određen samo za *para* i *meta* položaje supstituenata i razlikuje se za svaki supstituent ovisno o tome radi li se o *meta* ili *para* supstituiranom spoju.

Kako je već navedeno, $\rho = 1$ za disocijaciju supstituiranih benzojevih kiselina. Pozitivne ρ vrijednosti manje od 1 ukazuju da je utjecaj supstituenta na promatranu reakciju srodnih aromatskih struktura elektron odvlačeći (odnosno onakav kakav bi povećao kiselost benzojeve kiseline), ali u manjoj mjeri nego što bi utjecao na benzojevu kiselinu. Pozitivne ρ vrijednosti veće od 1 ukazuju da bi utjecaj supstituenata bio elektron odvlačeći i to u većoj mjeri nego što bi utjecao na benzojevu kiselinu. Ako uvođenje elektron odvlačećih supstituenata smanjuje konstantu ravnoteže, odnosno (za razliku od disocijacije benzojeve kiseline) smanjuje brzinu reakcije, onda će graf imati negativan nagib i $\rho < 0$. (Maskill, 1999)

1.3.1 Hammett-Brownova jednadžba

Naknadno je ustanovljeno da doprinosi pojedinih supstituenata u *para*-položaju, tj. njihove σ vrijednosti, ne koreliraju dobro s reaktivnostima kod nekih arilnih supstrata. Do odstupanja dolazi jer Hammettovi σ parametri kvantitativno opisuju samo induktivne efekte supstituenata u *meta* i *para* položajima obzirom da u referentnoj reakciji, disocijaciji benzojeve kiseline, ne dolazi do rezonancije između supstituenata u *para*-položaju i reakcijskog centra (Brown, 1957).

Za reakcije ovoga tipa gdje *para*-supstituent ima elektron-donirajući rezonantni utjecaj koji može međudjelovati sa reakcijskim središtem (Maskill, 1999), američki kemičar Herbert C. Brown konstruirao je novu ljestvicu σ^+ parametara (Brown, 1958) na temelju nove referentne reakcije – solvolize supstituiranih α -kumil-klorida u 90 %-tnom acetonu (Slika 6.) te je tako modificirao Hammettovu jednadžbu (1), te je dobivena takozvana Hammett – Brownova jednadžba (2):

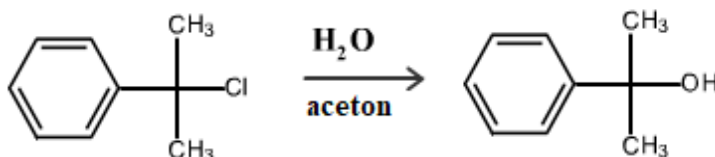
$$\log \frac{k}{k_0} = \sigma^+ \rho^+ \quad (2)$$

k_0 – konstanta brzine (ili konstanta ravnoteže) solvolize nesupstituiranog α -kumil-klorida

k – konstanta brzine (ili konstanta ravnoteže) solvolize supstituiranih α -kumil-klorida

σ^+ – parametar karakterističan za određeni supstituent X

ρ^+ – konstanta reakcije specifična za srodne aromatske strukture



Slika 6. Solvoliza α -kumil-klorida u 90 %-tnom acetonu

U reakcijama kod kojih se na reakcijskom centru razvija negativan naboj koristi se parametar σ^- . σ^- vrijednosti određene su reakcijom ionizacije *para*-supstituiranih fenola. Kod supstituenata u *meta*-položaju ne dolazi do promjene njihovih σ vrijednosti jer supstituenti u tom položaju utječu na reakciju samo induktivnim efektom.

1.4 EYRINGOVA JEDNADŽBA

Svi spojevi nisu odgovarajuće reaktivnosti da bi se mogli mjeriti na 25 °C, stoga ukoliko je reaktivnost nekog spoja mala, mjerenja se provode na povišenim temperaturama (uobičajeno na 3 različite temperature) te se onda pomoću Eyringove jednadžbe (3) provede ekstrapolacija na 25 °C. Ukoliko se radi o spoju koji je prereaktivan za mjerenja na sobnoj temperaturi, mjerenja se provode na nižim temperaturama te se onda provede ekstrapolacija na 25 °C

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{k_B}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} \quad (3)$$

k – konstanta brzine reakcije

k_B – Boltzmannova konstanta

T – apsolutna temperatura

h – Planckova konstanta

ΔS^\ddagger - entropija aktivacije

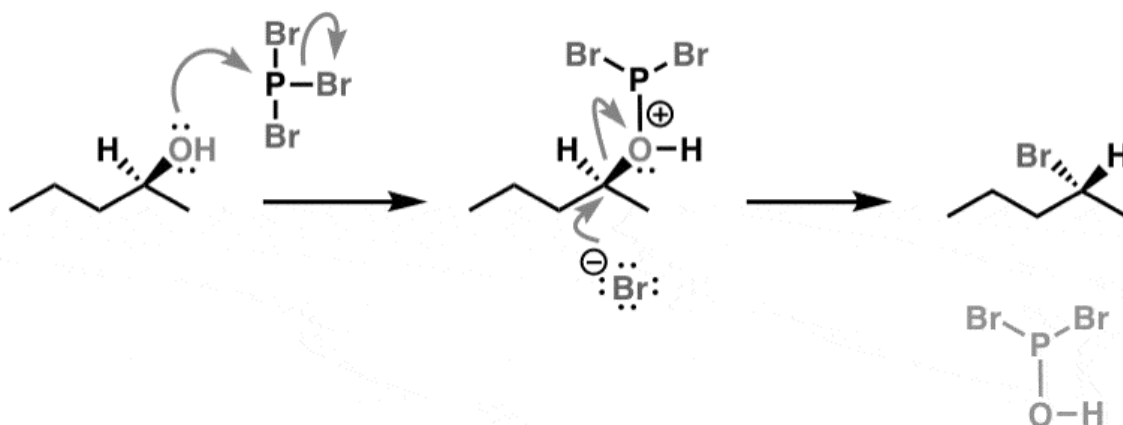
ΔH^\ddagger - entalpija aktivacije

R – opća plinska konstanta

1.5 SINTEZE BROMIDA

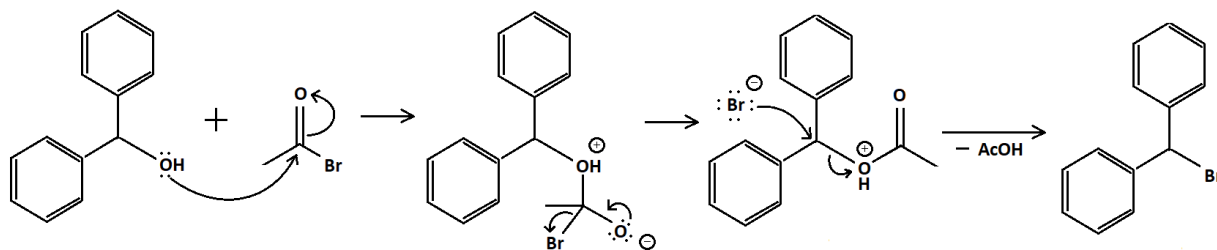
Benzilni bromidi najčešće se dobivaju reakcijama supstitucije hidroksilne skupine na benzilnim alkoholima. U literaturi je opisano više načina bromiranja alkohola.

Sinteza bromida pomoću fosforovog tribromida (Slika 7.) započinje dodavanjem odgovarajućeg alkohola otopljenog u diklormetanu u suhu tikvicu te hlađenjem na 0°C. Zatim se u dobro izmješanu otopinu polagano dodaje fosforov tribromid. Reakcija se 1 h odvija na ledenoj kupelji, a zatim još 2 sata na sobnoj temperaturi. (Nolte i Mayr 2010.)



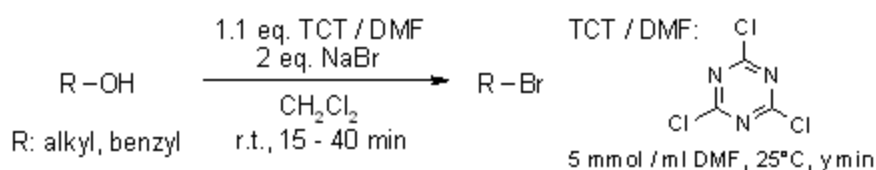
Slika 7. Bromiranje pomoću fosforovog tribromida

Sinteza bromida pomoću acetil-bromida (Slika 8.) započinje zagrijavanjem odgovarajućeg alkohola s 10 ekvivalenata acetil-bromida 15 minuta. Nakon otparavanja pod vakuumom ostatak se kristalizira pomoću smjese otapala diklormetan/n-pentana (u omjeru 1:10). (Nolte i sur. 2012.)



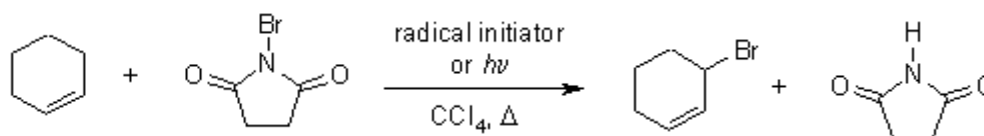
Slika 8. Bromiranje pomoću acetil-bromida

Reakcija visoke iskoristivosti za pretvaranje alkohola u odgovarajuće kloride može se provesti na sobnoj temperaturi u metilen kloridu, koristeći 2,4,6-trikloro(1,3,5)triazin i N,N-dimetil formamid. Dodatak NaBr omogućuje sintezu odgovarajućig bromida. Reakcija dovodi do inverzije konfiguracije. (de Luca i sur. 2002.) (Slika 9.)



Slika 9. Bromiranje preko kloridnog međuprodukta

Još jedna opcija za dobivanje bromida je i Wohl–Zieglerovo bromiranje (Slika 10.). Supstrat za bromiranje najprije se otapa u ugljikovom tetrakloridu. Dodaje se N-bromosukcinimid te se reakcijska tikvica zagrijava na vrelište otapala uz povratno hladilo. Završetak reakcije označava nestanak netopljivog N-bromoimida na dnu tikvice. (Djerassi, 1948)



Slika 10. Wohl-Zieglerovo bromiranje cikloheksena

2 OBRAZLOŽENJE TEME

Cilj ovog rada je proučavanje mehanizama i kinetike solvolize niza *para*-supstituiranih benzilnih bromida u 50 %-tnoj vodenoj otopini acetona. Iz odgovarajućih benzilnih alkohola sintetizirani su slijedeći spojevi: 4-metilbenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid, 4-metoksibenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenoksibenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i benzil-bromid. Za reakcije sinteze kao bromirajući agensi korišteni su acetil-bromid i fosforov tribromid. Nakon sinteze i pročišćavanja, spojevima je potvrđen identitet i čistoća pomoću tankoslojne kromatografije i nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR).

Kako bismo istražili mehanizme solvolize bilo je potrebno provesti kinetička mjerenja. Solvolize čije su konstante brzine za potrebe ovog rada eksperimentalno određene provedene su u 50 %-tnoj vodenoj otopini acetona u rasponu temperatura između 25 i 50 °C. Konstante brzine reakcija mjerenih na povišenim temperaturama ekstrapolirane su na 25 °C pomoću Eyringove jednačbe.

Mehanizmi solvolize analizirani su izradom Hammet-Brownovog korelacijskog grafa. Logaritmirane konstante brzine solvolize ($\log k$) korelirane su sa σ^+ vrijednostima kako bi se dobio Hammett-Brownov korelacijski graf. Korelacijski graf se sastojao od dva pravca različitih nagiba, pretpostavljeno zbog promjene mehanizma supstitucije.

3 MATERIJALI I METODE

3.1 REAGENSI I OTAPALA

Prilikom sinteza benzilnih bromida kao polazni alkoholi korišteni su: 4-metilbenzilni alkohol (Acros Organics), 4-metoksibenzilni alkohol (Acros Organics), 4-(metiltio)benzilni alkohol (TCI), 4-*tert*-butilbenzilni alkohol (Alfa Aesar), 4-fenoksibenzilni alkohol (Alfa Aesar), 3,4-dimetilbenzilni alkohol (Alfa Aesar), 4-fenilbenzilni alkohol (Sigma Aldrich) i nesupstituirani benzilni alkohol (Merck). Kao sredstva za bromiranje korišteni su fosforov tribromid (Alfa Aesar) i acetyl-bromid (Sigma Aldrich).

U sintezama i postupcima pročišćavanja korišteni su diklormetan (Fischer Analytics), dietil-eter (J. T. Baker), argon (Messer), destilirana voda, natrijev karbonat dekahidrat (T. T. T.), natrijev hidrogenkarbonat (Merck), bezvodni natrijev sulfat (Gram-Mol), kalijev karbonat (Fluka) i kalcijev klorid (Kemika) za klor kalcijevu cjevčicu.

Konstante brzine solvolize mjerene su u acetonu (Gram-Mol) pomiješanom s destiliranom vodom u volumnom omjeru 50:50.

Za NMR analize korišten je deuterirani kloroform (Cambridge), a u TLC analizi korišteni su Silika gel 60 F₂₅₄ (Merck), etil-acetat (Panreac), jod (Riedel-de Haën) i heksan (Carlo Erba).

3.2 PRIPREMA SPOJEVA

3.2.1 Priprema 4-metilbenzil-bromida

U dvogrlu tikvicu odvagano je 0,50 g (4,09 mmol) 4-metilbenzilnog alkohola. Kao otapalo dodano je 15 mL diklormetana. Otopina je hlađena 10 minuta na ledu uz miješanje. Odvagano je 1,33 g (4,90 mmol) fosforovog tribromida te je nakon isteka 10 minuta fosforov tribromid pomiješan s 10 mL diklormetana dodan u tikvicu. Reakcija je uz miješanje i povremeno propuhivanje argona trajala jedan sat na ledu, a zatim dva sata na 25 °C. Nakon sinteze spoja napravljena je ekstrakcija s tri puta po 15 mL vodene otopine Na₂CO₃ (5 g/100 mL). Lužnatost vodene otopine nakon ekstrakcije provjerena je pomoću indikatorskih papirića. Ponovno je napravljena ekstrakcija s tri puta po 15 mL destilirane vode. Provjerena je neutralnost vodene otopine pomoću indikatorskih papirića. U odvojeni organski sloj dodano je par žlica bezvodnog Na₂SO₄ i ostavljeno sušiti 15 minuta. Smjesa je filtrirana u prethodno odvagano tikvicu i uparavana na vakuum uparivaču.

Reakcijom je nastalo 0,39 g (1,94 mmol) 4-metilbenzil-bromida. Iskorištenje reakcije je 51,32 %. Produkt je bio u obliku kristalića smeđe boje.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,43$ (s; 3H; Ar- CH_3); 4,55 (s; 2H; Ar CH_2Br); 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_2Br); 129,0; 129,5; 135,6; 140,1 (Ar).

3.2.2 Priprema 4-(metiltio)benzil-bromida

Proveden je isti postupak kao i za sintezu 4-metilbenzil-bromida (3.2.1).

U reakciji 0,50 g (3,24 mmol) 4-(metiltio)benzilnog alkohola i 1,05 g (3,88 mmol) fosforovog tribromida nastalo je 0,38 g (1,75 mmol) 4-(metiltio)benzil-bromida. Iskorištenje reakcije je 53,98 %. Produkt je bio u obliku kristalića žute boje.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,45$ (s; 3H; Ar-S CH_3); 4,45 (s; 2H; Ar CH_2Br); 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-S CH_3); 33,5 (Ar CH_2Br); 126,5; 129,5; 134,3; 139,2 (Ar).

3.2.3 Priprema 4-*tert*-butilbenzil-bromida

Proveden je isti postupak kao i za sintezu 4-metilbenzil-bromida (3.2.1).

U reakciji 0,50 g (3,04 mmol) 4-*tert*-butilbenzilnog alkohola i 0,99 g (3,66 mmol) fosforovog tribromida nastalo je 0,47 g (2,07 mmol) 4-*tert*-butilbenzil-bromida. Iskorištenje reakcije je 68,12 %. Produkt je bila prozirna tekućina.

Čistoća ovog spoja potvrđena je tankoslojnom kromatografijom. Kao stacionarnu fazu korišten je silikagel, a mobilna faza bila je smjesa etil-acetata i heksana u omjeru 1:9. Na početnu crtu nanoseni su 4-*tert*-butilbenzilni alkohol i 4-*tert*-butilbenzil-bromid koji su otopljeni u vrlo malim jednakim volumenima diklormetana. TLC je razvijen u uspravnoj komori zasićenoj parama mobilne faze. Nakon detekcije jodom, primjećene su dvije mrlje. Mrlja bromida imala je veću R_f vrijednost od mrlje benzilnog alkohola. Mrlja koja bi odgovarala alkoholu nije primjećena na strani na koju je nanesen bromidni produkt. Tako je utvrđena čistoća produkta.

^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_2Br); 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_2Cl); 34,7 (Ar-C(CH_3)); 125,8; 128,8; 134,8; 151,6 (Ar).

3.2.4 Priprema 4-fenoksibenzil-bromida

Proveden je isti postupak kao i za sintezu 4-metilbenzil-bromida (3.2.1).

U reakciji 0,30 g (1,50 mmol) 4-fenoksibenzilnog alkohola i 0,49 g (1,81 mmol) fosforovog tribromida nastalo je 0,23 g (0,87 mmol) 4-fenoksibenzil-bromida. Iskorištenje reakcije je 58,34 %. Konačni produkt bilo je žućkasto ulje.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 4.47$ (s; 2H; Ar CH_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): $\delta/\text{ppm} = 33,4$ (Ar CH_2Br); 118,7; 119,4; 123,8; 129,9; 130,7; 132,4; 156,6; 157,6 (Ar).

3.2.5 Priprema 4-fenilbenzil-bromida

Proveden je isti postupak kao i za sintezu 4-metilbenzil-bromida (3.2.1).

U reakciji 0,50 g (2,71 mmol) 4-fenilbenzilnog alkohola i 0,88 g (3,25 mmol) fosforovog tribromida nastalo je 0,54 g (2,19 mmol) 4-fenilbenzil-bromida. Iskorištenje reakcije je 80,60 %. Konačan produkt bio je u obliku bijelih kristalića.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 4.47$ (s; 2H; Ar CH_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): $\delta/\text{ppm} = 33,4$ (Ar CH_2Br); 118,7; 119,4; 123,8; 129,9; 130,7; 132,4; 156,6; 157,6 (Ar).

3.2.6 Priprema 3,4-dimetilbenzil-bromida

Proveden je isti postupak kao i za sintezu 4-metilbenzil-bromida (3.2.1).

U reakciji 0,30 g (2,20 mmol) 3,4-dimetilbenzilnog alkohola i 0,72 g (2,64 mmol) fosforovog tribromida nastalo je 0,21 g (1,05 mmol) 3,4-dimetilbenzil-bromida. Iskorištenje reakcije je 47,88 %. Konačni produkt bio je u obliku žućkastih kristalića.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,24$ (s; 6H; Ar- CH_3); 4,45 (s; 2H; Ar CH_2Br); 7,09-7,15 (m; 3H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 19,6$ (Ar- CH_3); 19,8 (Ar- CH_3); 34,0 (Ar CH_2Br); 126,5; 130,1; 130,3; 135,3; 137,1; 137,1 (Ar).

3.2.7 Priprema nesupstituiranog benzil-bromida

Proveden je isti postupak kao i za sintezu 4-metilbenzil-bromida (3.2.1).

U reakciji 0,50 g (4,62 mmol) benzilnog alkohola i 1,50 g (5,55 mmol) fosforovog tribromida nastalo je 0,26 g (1,52 mmol) benzil-bromida. Iskorištenje reakcije je 32,88 %. Konačni produkt bilo je žućkasto ulje.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 4,47$ (s; 2H; Ar CH_2Br); 7,26-7,38 (m; 5H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 33,6$ (Ar CH_2Br); 128,4; 128,8; 129,1; 137,8.

3.2.8 Priprema 4-metoksibenzil-bromida

U dvogrlu tikvicu odvagano je 0,50 g (3,62 mol) 4-metoksibenzilnog alkohola te je pomoću lijevka za dokapavanje dodano 4,45 g (36,19 mmol) acetil-bromida. Zatim je tikvica zagrijavana 20 minuta u uljnoj kupelji na 80 °C uz povratno hladilo. Nakon provedene reakcije napravljene su ekstrakcije prvo s 15 mL destilirane vode, zatim tri puta s po 15 mL vodene otopine NaHCO_3 (5 g/100 mL), pa onda još dva puta s po 15 mL destilirane vode. Nakon ekstrakcija u odvojeni organski sloj dodano je par žlica bezvodnog Na_2SO_4 i ostavljeno je sušiti 15 minuta. Smjesa je filtrirana u prethodno odvagano tikvicu i uparavana na vakuum uparivaču.

Reakcijom je nastalo 0,45 g (2,24 mmol) 4-metoksibenzil-bromida. Iskorištenje reakcije je 61,84 %. Produkt je bilo ulje žućkaste boje.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): δ/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): δ/ppm = 34,1 (ArCH₂Br); 55,4 (Ar-OCH₃); 114,2; 130,0; 130,5; 159,7 (Ar).

3.3 PROČIŠĆAVANJE ACETONA

Konstante brzine solvolize mjerene su u acetonu pomiješanom s destiliranom vodom u volumnom omjeru 50:50.

Kako je za brzinu odvijanja reakcije solvolize izrazito važan sastav otapala, bilo je potrebno osigurati da aceton koji koristimo ne sadrži vodu. Tako smo osigurali da u eksperimentima zaista svaki put koristimo 50 %-tnu otopinu acetona u vodi.

Aceton je sušen nad kalijevim karbonatom 24 sata u zatvorenoj boci. Zatim je destiliran u struji argona. Na izlazu aparature za destilaciju postavljena je klor kalcijeva cjevčica kako vlaga iz zraka ne bi ulazila u aparaturu.

3.4 IDENTIFIKACIJA SPOJEVA

Identifikacija dobivenih spojeva provedena je nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR, *Varian INOVA400*). ^1H i ^{13}C spektri koji su potvrdili čistoću spojeva snimljeni su u deuteriranom kloroformu, a analizirani su pomoću MestReNova programa.

3.5 KINETIČKA MJERENJA

U tikvicu u kojoj će se odvijati reakcija pomoću dvije birete dodaju se aceton i voda u omjeru 1:1 (po 15 mL svakog) kako bi dobili 30 mL 50 %-tne homogene smjese acetona i vode (v/v). Tikvici se tijekom reakcije svi otvori drže zatvorenima kako vlaga iz zraka ne bi imala utjecaja na mjerenje. U reakcijsku smjesu se uranja elektroda i termometar. Koristili smo WTW LTA1 i Pt LNA 1/NS elektrode. Elektroda se priključuje na WTW FL 530 konduktometar. Konduktometar se povezuje sa računalom preko MeilhausElectronix 2600 PCI kartice. Reakcijska tikvica se postavlja u termostat (Julabo FP40) i termostatira na 25 °C. 5,0 mg mjerenog benzilnog bromida se otapa u 0,1 mL diklormetana i injektira u reakcijsku tikvicu. Jednadžba prikazuje promjenu vodljivosti reakcijske smjese s vremenom.

$$dG/dt = G_{\max}(1 - e^{-kt}) + C \quad (4)$$

G_{\max} – ukupna promjena vodljivosti od početka do kraja reakcije

k – konstanta brzine reakcije

t – vrijeme

C – vodljivost u reakcijskoj posudi prije dodavanja supstrata.

Provodi se mjerenje vodljivosti u reakcijskoj tikvici u trajanju od četiri poluvremena reakcije (τ). Konačna konstanta brzine reakcije na 25 °C određuje se kao aritmetička sredina najmanje tri mjerenja. Za spojeve koji reagiraju presporo mjerenja se izvode po dva puta na tri povišene temperature; 35 °C, 45 °C i 50 °C. Zatim se vrijednosti konstanti brzina pomoću Eyringove jednadžbe (3) ekstrapoliraju na 25 °C iz prosječnih vrijednosti za svaku od povišenih temperatura. Prosjek triju ekstrapoliranih vrijednosti daje konačnu konstantu brzine reakcije na 25 °C za ispitivani benzilni bromid.

4 REZULTATI I RASPRAVA

4.1 REZULTATI

Konduktometrijskim mjerenjima na 25 °C dobivene su vrijednosti konstanti brzina (k) solvolize u 50 %-tnom acetonu u vodi (v/v) za sljedeće benzilne bromide: 4-metilbenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-fenoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid. Konduktometrijskim mjerenjima na povišenim temperaturama između 35 i 50 °C dobivene su vrijednosti konstanti brzina solvolize u 50 %-tnom acetonu u vodi na povišenim temperaturama za sljedeće benzilne bromide: 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid. Vrijednosti k na 25 °C za 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid dobivene su ekstrapolacijom prema Eyringovoj jednadžbi iz srednjih vrijednosti k za svaku od povišenih temperatura. Brzina solvolize 4-metoksibenzil-bromida bila je prevelika za mjerenje na 25 °C. Brzina solvolize nesupstituiranog benzil-bromida u 50 %-tnom acetonu u vodi bila je premala za mjerenje čak i na povišenim temperaturama. Sukladno Hammett-Brownovoj jednadžbi, $\log(k/k_0) = \rho^+\sigma^+$, dobivena je korelacija logaritama konstanti brzine i odgovarajućih σ^+ parametara (Slika 11.).

Tablica 1. Izmjerene konstante brzine solvolize u 50 %-tnom acetonu u vodi (v/v) provedenih na povišenim temperaturama, njihove srednje vrijednosti sa standardnim devijacijama i vrijednosti k na 25°C ekstrapolirane prema Eyringovoj jednadžbi (3).

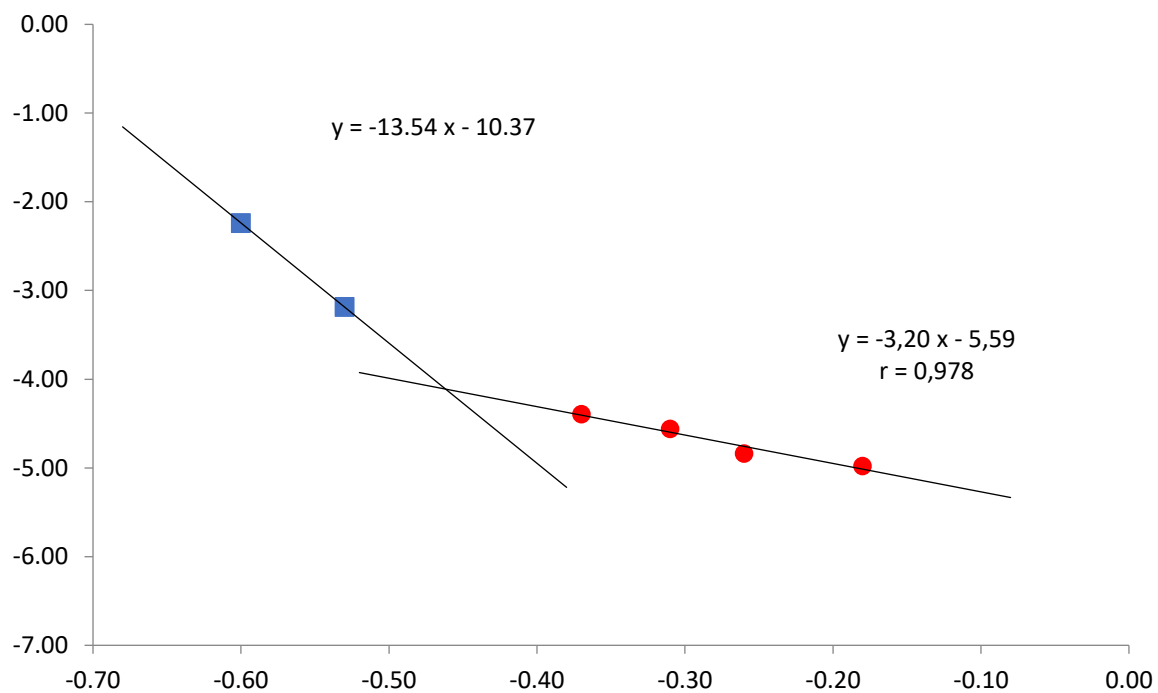
	$t/^\circ\text{C}$	k/s^{-1}	$(k \pm \text{sd})/\text{s}^{-1}$	$k(25^\circ\text{C})/\text{s}^{-1}$
4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromid	50	$1,93 \times 10^{-4}$	$(1,92 \pm 0,02) \times 10^{-4}$	$1,45 \times 10^{-5}$
		$1,90 \times 10^{-4}$		
	45	$1,14 \times 10^{-4}$	$(1,17 \pm 0,03) \times 10^{-4}$	
		$1,20 \times 10^{-4}$		
	35	$4,24 \times 10^{-5}$	$(4,28 \pm 0,04) \times 10^{-5}$	
		$4,31 \times 10^{-5}$		
4-fenilbenzil-bromid	50	$1,11 \times 10^{-4}$	$(1,15 \pm 0,04) \times 10^{-4}$	$1,05 \times 10^{-5}$
		$1,18 \times 10^{-4}$		
	45	$7,10 \times 10^{-5}$	$(7,30 \pm 0,20) \times 10^{-5}$	
		$7,50 \times 10^{-5}$		
	35	$2,93 \times 10^{-5}$	$(2,87 \pm 0,07) \times 10^{-5}$	
		$2,80 \times 10^{-5}$		

Tablica 2. Izmjerene konstante brzine solvolize benzilnih bromida u 50 %-tnom acetonu u vodi (v/v) na 25 °C i njihove srednje vrijednosti sa standardnim devijacijama

	k / s^{-1}	$(k \pm sd) / s^{-1}$
4-metilbenzil-bromid	$2,76 \times 10^{-5}$	$(2,75 \pm 0,02) \times 10^{-5}$
	$2,72 \times 10^{-5}$	
	$2,77 \times 10^{-5}$	
3,4-dimetilbenzil-bromid	$3,99 \times 10^{-5}$	$(4,01 \pm 0,06) \times 10^{-5}$
	$3,95 \times 10^{-5}$	
	$4,10 \times 10^{-5}$	
4-fenoksibenzil-bromid	$6,43 \times 10^{-4}$	$(6,50 \pm 0,10) \times 10^{-4}$
	$6,42 \times 10^{-4}$	
	$6,64 \times 10^{-4}$	
4-(metiltio)benzil-bromid	$5,90 \times 10^{-3}$	$(5,77 \pm 0,12) \times 10^{-3}$
	$5,72 \times 10^{-3}$	
	$5,86 \times 10^{-3}$	
	$5,60 \times 10^{-3}$	

Tablica 3. Srednje vrijednosti konstanti brzina solvolize supstituiranih benzilnih bromida u 50 %-tnom acetonu u vodi (v/v) na 25 °C, logaritmi konstanti brzina solvolize i σ^+ vrijednosti supstituenata benzilnih bromida

	k / s^{-1}	$\log k$	σ^+
4-fenilbenzil-bromid	$1,05 \times 10^{-5}$	-4,98	-0,18
4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromid	$1,45 \times 10^{-5}$	-4,84	-0,26
4-metilbenzil-bromid	$2,75 \times 10^{-5}$	-4,56	-0,31
3,4-dimetilbenzil-bromid	$4,01 \times 10^{-5}$	-4,40	-0,37
4-fenoksibenzil-bromid	$6,50 \times 10^{-4}$	-3,19	-0,53
4-(metiltio)benzil-bromid	$5,77 \times 10^{-3}$	-2,24	-0,6



Slika 11. Hammet-Brownov graf ovisnosti logaritama konstanti brzine reakcija solvolize supstituiranih benzilnih bromida na 25 °C u 50 %-tnom acetonu o σ^+ vrijednostima odgovarajućih supstituenata

4.2 RASPRAVA

Benzilni bromidi sintetizirani su iz odgovarajućih benzilnih alkohola pomoću acetilbromida i fosforovog tribromida. Njihovi su identiteti i čistoća potvrđeni nuklearnom magnetskom rezonancijom i tankoslojnom kromatografijom.

Svrha izrade rada bila je proučavanje utjecaja različitih supstituenata benzilnog prstena na brzinu i mehanizam solvolize benzilnih bromida. Solvolize su provođene u 50 %-tnoj vodenoj otopini acetona. Konstante brzine solvolize određene su konduktometrijski. Kako je rast vodljivosti s vremenom pratio eksponencijalnu funkciju prema jednadžbi (4), zaključujemo da su se reakcije odvijale kinetikom prvog reda u odnosu na supstrat odnosno kinetikom pseudo-prvog reda s obzirom da je otapalo u velikom suvišku. Najreaktivniji spoj u seriji bromida kojemu je određena konstanta brzine bio je 4-(metiltio)benzil-bromid, a najmanje reaktivan bio je 4-fenilbenzil-bromid. Brzina solvolize 4-metoksibenzil-bromida bila je prevelika za mjerenje pri 25 °C. S druge strane pokazalo se da je brzina solvolize nesupstituiranog benzil-bromida u 50 %-tnom acetonu u vodi bila je premala za mjerenje čak i na povišenim temperaturama.

Kako bi se ispitaio mehanizam solvolize serije benzilnih bromida, logaritmi izmjerenih konstanti brzine solvolize korelirani su s Hammett-Brownovim σ^+ vrijednostima. Korelacija je dala dva pravca različitih nagiba koji ukazuju na nelinearan odnos $\log k$ i σ^+ za ukupnu seriju ispitanih benzilnih bromida, ali i na postojanje odvojenih linearnih odnosa unutar dviju serija. Postojanje dva pravca u $\log k/\sigma^+$ korelaciji nedvosmisleno ukazuje na promjenu mehanizma reakcije unutar zadane serije ovisno o prisutnom supstituentu na benzilnom prstenu. Solvolize benzilnih bromida koje se pri istim uvjetima odvijaju istim mehanizmom imaju isti nagib korelacijskog pravca, odnosno istu vrijednost reakcijske konstante ρ^+ (Okamoto i Brown, 1957).

Vrijednosti ρ^+ parametara za svaki pravac govore nam u kojoj se mjeri brzine solvoliza supstrata mijenjaju s obzirom na sposobnost supstituenata da rezonantnim i induktivnim efektima doniraju ili privlače elektronsku gustoću s reakcijskog centra u prijelaznom stanju.

Strmiji pravac, odnosno pravac s negativnijom vrijednosti reakcijske konstante ($\rho^+ = -13,5$), definiran je točkama koje odgovaraju 4-fenoksibenzil-bromidu i 4-(metiltio)benzilbromidu. Tako visoka negativna vrijednost ρ^+ ukazuje na generiranje znatne količine pozitivnog naboja na reakcijskom centru (α -ugljik) u prijelaznom stanju solvolize te na nastajanje karbokationskog međuprodukta koji je karakterističan za monomolekulski proces, odnosno S_N1

reakciju (Brown 1958, Creary 1985). Karbokation je stabiliziran jer rezonantno elektron-donirajući supstituenti preko arilnog π -sustava usmjeravaju elektronsku gustoću prema reakcijskom centru, s čime se pozitivan naboj na α -ugljkovom atomu rezonantno delokalizira. Na isti način se generirani pozitivni naboj delokalizira i u solvolitičkom prijelaznom stanju, a to utječe na intenzivno snižavanje barijere i povećanje brzine reakcije.

Pravac s manjom apsolutnom vrijednosti nagiba, odnosno reakcijske konstante ($\rho^+ = -3,2$), ukazuje na S_N2 reakcijski mehanizam serije pripadajućih solvolitičkih reakcija. Konkretno, pravac definiraju točke koje odgovaraju 4-metilbenzil-bromidu, 3,4-dimetilbenzil-bromidu, 4-*tert*-butilbenzil-bromidu i 4-fenilbenzil-bromidu. Takva, u odnosu na prvi pravac manja negativna vrijednost ρ^+ , ukazuje na manju osjetljivost brzina reakcija u nizu na elektron-donirajuće, odnosno elektron-privlačeće sposobnosti supstituenata i njihov utjecaj putem rezonancije i induktivnog efekta (Okamoto i Brown 1957). Dolazi do generiranja pozitivnog naboja na reakcijskom centru, ali ne u dovoljnoj mjeri za nastanak karbokationskog međuprodukta. Zato se ove reakcije odvijaju S_N2 mehanizmom preko prijelaznog stanja u kojem su i nukleofil (molekula otapala) i izlazna skupina (bromid) istovremeno djelomično vezani za reakcijsko središte, tj. za α -ugljkov atom.

Sintetizirana je serija od osam različito supstituiranih benzilnih bromida. Korištene su metode bromiranja fosforovim tribromidom i acetil-bromidom. Identitet i čistoća spojeva potvrđeni su nuklearnom magnetskom rezonancijom i tankoslojnom kromatografijom.

Konstante brzine solvolize u 50 %-tnoj vodenoj otopini acetona (v/v) određene su konduktometrijskim mjerenjima za šest od osam sintetiziranih spojeva. Najveća konstanta brzine solvolize (k) utvrđena je za (metiltio)benzil-bromid, a najmanja za 4-fenilbenzil-bromid.

Konstruiran je i graf ovisnosti logaritama konstanti brzine reakcija solvolize na 25 °C o Hammett-Brownovim vrijednostima σ^+ . Na grafu su dobivena dva pravca različitih nagiba koji ukazuju na dva različita mehanizma nukleofilne supstitucije, S_N1 i S_N2 .

Prema Hammett-Brownovoj jednadžbi, nagib pravca jednak je reakcijskoj konstanti ρ^+ za svaki pravac. Za prvi pravac, koji odgovara 4-(metiltio)benzil-bromidu i 4-fenoksibenzil-bromidu, nagib iznosi $-13,5$ iz čega zaključujemo da kod tih spojeva tijekom reakcije solvolize nastaje znatna količina pozitivnog naboja na reakcijskom centru. Metiltio i fenoksi supstituenti pomiču elektronski oblak prema reakcijskom centru i na taj način stabiliziraju pozitivan naboj u prijelaznom stanju. S obzirom na predznak i iznos nagiba pravca, odnosno reakcijske konstante ρ^+ , zaključujemo da dolazi do nastanka karbokationskog međuprodukta i da se ove reakcije solvolize odvijaju S_N1 reakcijskim mehanizmom.

Drugi pravac, koji uključuje 4-metilbenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i 4-*tert*-butilbenzil-bromid, ima nagib (odnosno ρ^+) koji iznosi $-3,2$. Iz te vrijednosti zaključujemo da u ovim reakcijama solvolize nastaje znatno manja količina pozitivnog naboja na reakcijskom centru u prijelaznom stanju u odnosu na reakcije koje definiraju prvi pravac. Kako se radi o reakciji supstitucije u kojoj ne nastaje znatna količina pozitivnog naboja na reakcijskom centru (α -ugljikovom atomu) u prijelaznom stanju, zaključujemo da se reakcije solvolize navedenih benzilnih bromida odvijaju S_N2 reakcijskim mehanizmom.

6 LITERATURA

- Brown HC, Okamoto Y. Substituent Constants for Aromatic Substitution. *J Am Chem Soc*, 1957, 79, 1913–1917.
- Brown HC, Okamoto Y. Electrophilic Substituent Constants. *J Am Chem Soc*, 1958, 80, 4979–4987.
- Creary X, Underiner TL. Stabilization Demands of Diethyl Phosphonate Substituted Carbocations as Revealed by Substituent Effects. *J Org Chem* 1985, 50, 2165–2170.
- Djerassi C, Brominations with N-Bromosuccinimide and Related Compounds. The Wohl–Ziegler Reaction. *Chem Rev* 1948, 43 (2), 271–317
- de Luca L, Giacomelli G, Porcheddu A. An Efficient Route to Alkyl Chlorides from Alcohols Using the Complex TCT/DMF *Org Lett*, 2002, 4, 553–555.
- Hammett LP. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. *J Am Chem Soc*, 1937, 59, 96–103.
- Humski R. Reakcijski mehanizmi u organskoj kemiji. Zagreb, Školska knjiga, 1974, str. 20–28.
- Mann A. Conformational Restriction and/or Steric Hindrance in Medicinal Chemistry. U: Medicinal Chemistry. The Practice of Medicinal Chemistry, Elsevier, 2008, str. 363–379.
- 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.
- 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*, volume 2010, 2010, 1435–1439.
- Nolte C, Ammer J, Mayr H. Nucleofugality and Nucleophilicity of Fluoride in Protic Solvents. *J Org Chem*. 2012, 77, 3325–3335.
- 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.
- Wade LG, Simek JW. Organic Chemistry 9th Edition. Pearson, 2017, str. 142–153.

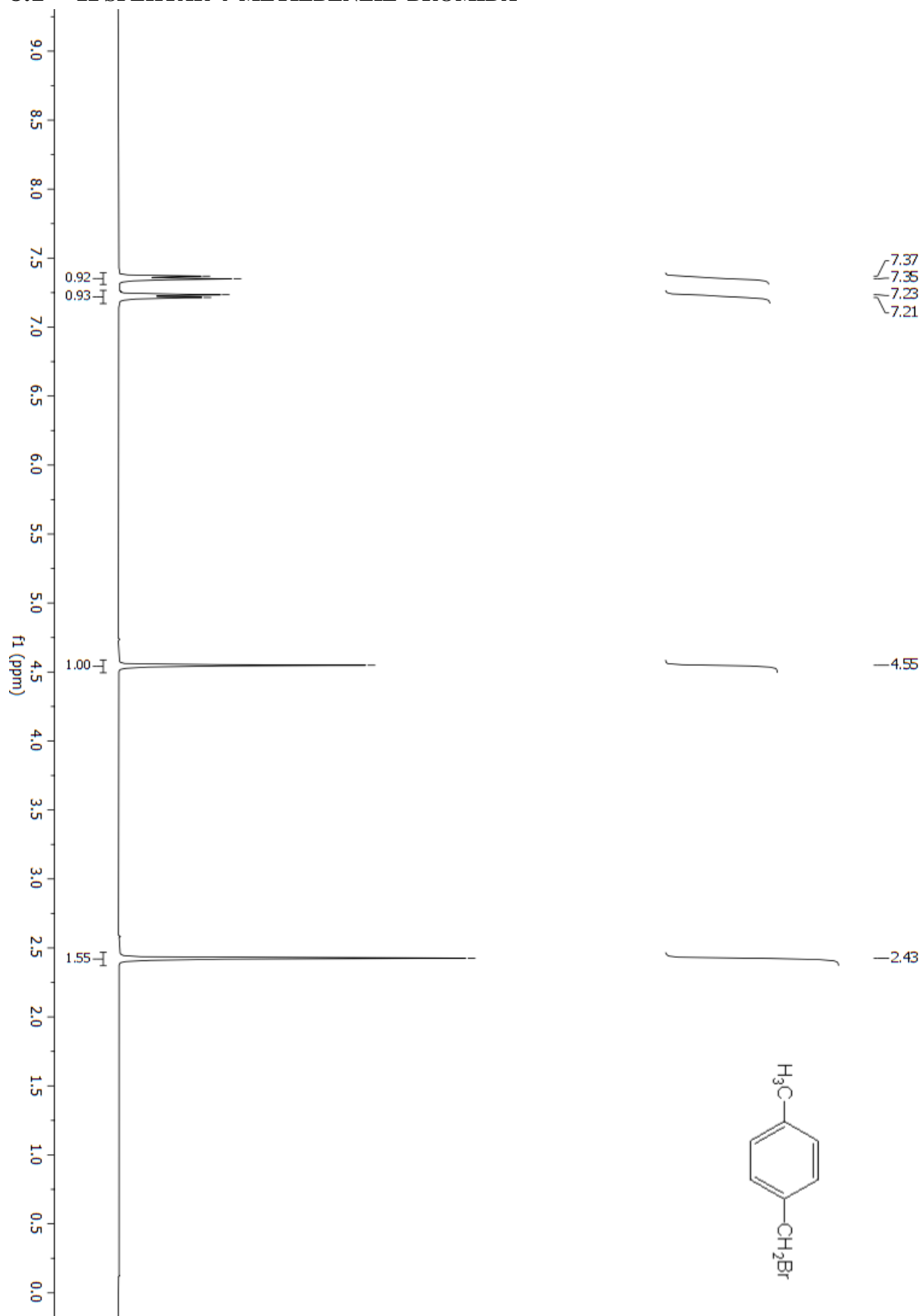
7 SAŽETAK/SUMMARY

Ovaj rad proučava sinteze i kinetike solvolize različito supstituiranih benzilnih bromida. Sintetizirani su 4-metilbenzil-bromid, 4-metoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenoksibenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i benzil-bromid. Identitet i čistoća spojeva potvrđena je nuklearnom magnetskom rezonancijom i tankoslojnom kromatografijom. Kinetike solvolize nije bilo moguće pratiti kod 4-metoksibenzil-bromida i benzil-bromida. Kinetička mjerenja solvolitičkih reakcija provedena su konduktometrijski u 50 %-tnoj vodenoj otopini acetona. Konstante brzina reakcija ekstrapolirane su na 25°C. Logaritmi konstanti brzina korelirani su sa σ^+ vrijednostima kako bi se prikazala Hammett-Brownova korelacija. Na korelacijskom grafu dobivena su dva pravca različitih nagiba, tj. različitih reakcijskih konstanti (ρ^+). Različiti nagibi pravaca ukazuju na promjenu reakcijskog mehanizma solvolize u seriji benzilnih bromida. Zaključeno je da 4-metilbenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid i 4-fenilbenzil-bromid solvoliziraju putem S_N2 reakcijskog mehanizma, a 4-fenoksibenzil-bromid i 4-(metiltio)benzil-bromid solvoliziraju putem S_N1 reakcijskog mehanizma.

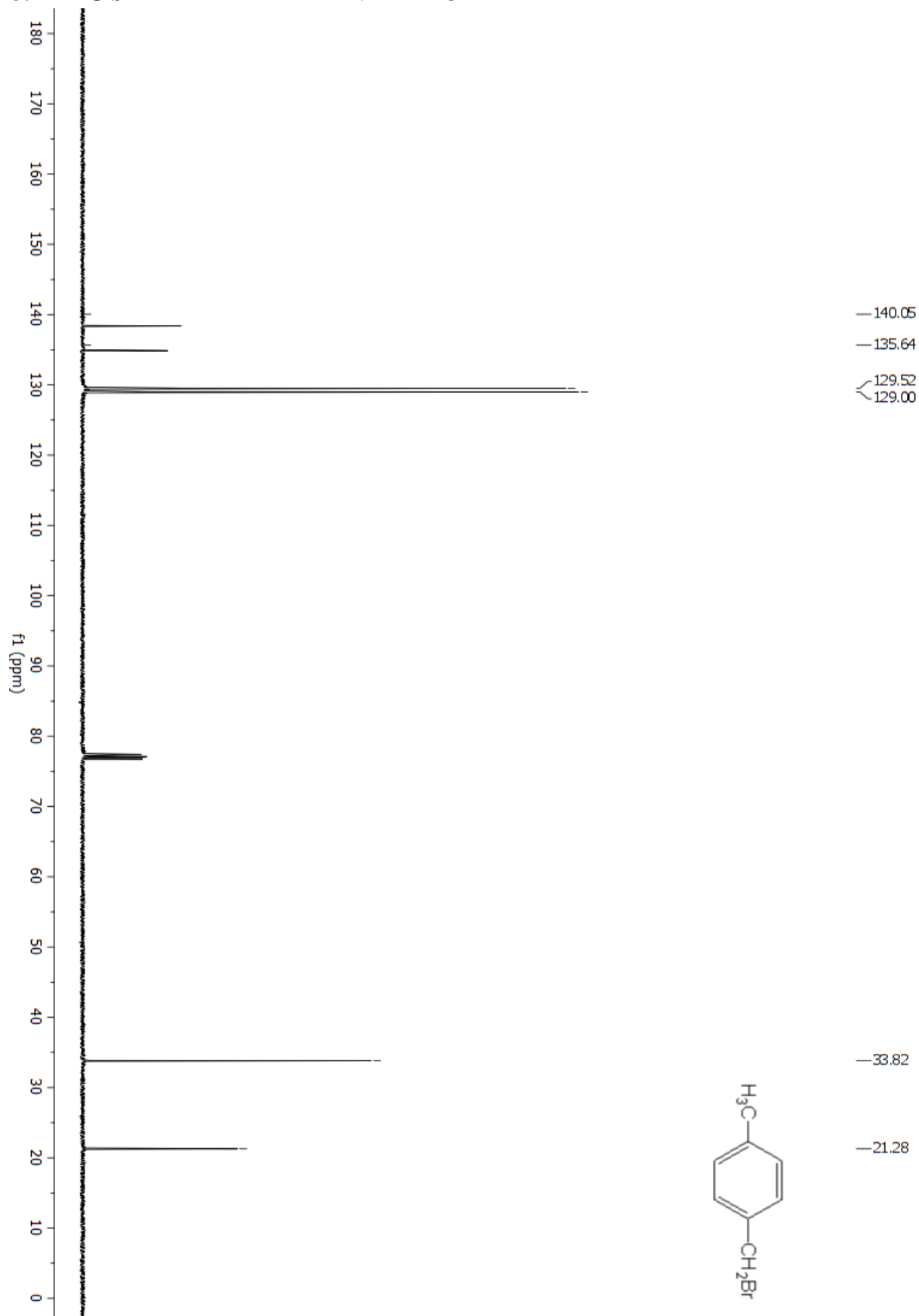
This thesis investigates syntheses and kinetics of solvolysis of differently substituted benzyl bromides. 4-methylbenzyl bromide, 4-methoxybenzyl bromide, 4-(methylthio)benzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl-bromide, 4-phenoxybenzyl bromide, 3,4-dimethylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and benzyl bromide have been synthesized. Their identity and purity have been confirmed by both nuclear magnetic resonance and thin layer chromatography. The kinetics of solvolysis of 4-methoxybenzyl bromide and benzyl bromide were not measurable. The kinetics of solvolysis in 50 % aqueous acetone were studied using conductometry. Rate constants were extrapolated to 25 °C. The logarithms of rate constants were correlated with σ^+ values in order to obtain Hammett-Brown's correlation. The correlation gave two lines of different slopes. The different slopes indicate a change in the reaction mechanism of solvolysis in the series of solvolyses. It has been concluded that the solvolyses 4-methylbenzyl bromide, 3,4-dimethylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and 4-*tert*-butylbenzyl bromide proceed through the S_N2 reaction mechanism whereas the solvolyses of 4-phenoxybenzyl bromide and 4-(methylthio)benzyl bromide proceed through the S_N1 mechanism.

8 PRILOZI

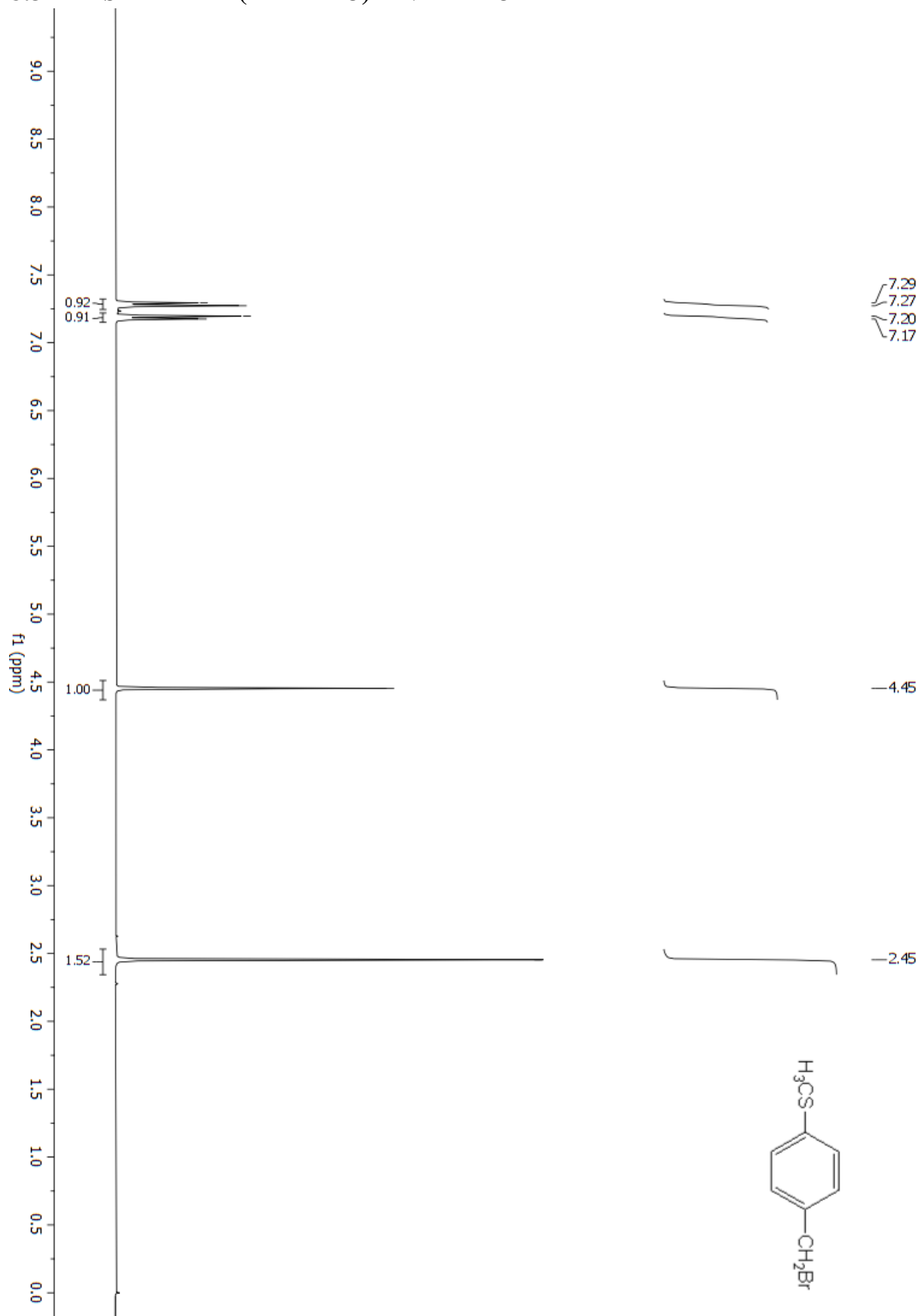
8.1 ^1H SPEKTAR 4-METILBENZIL-BROMIDA



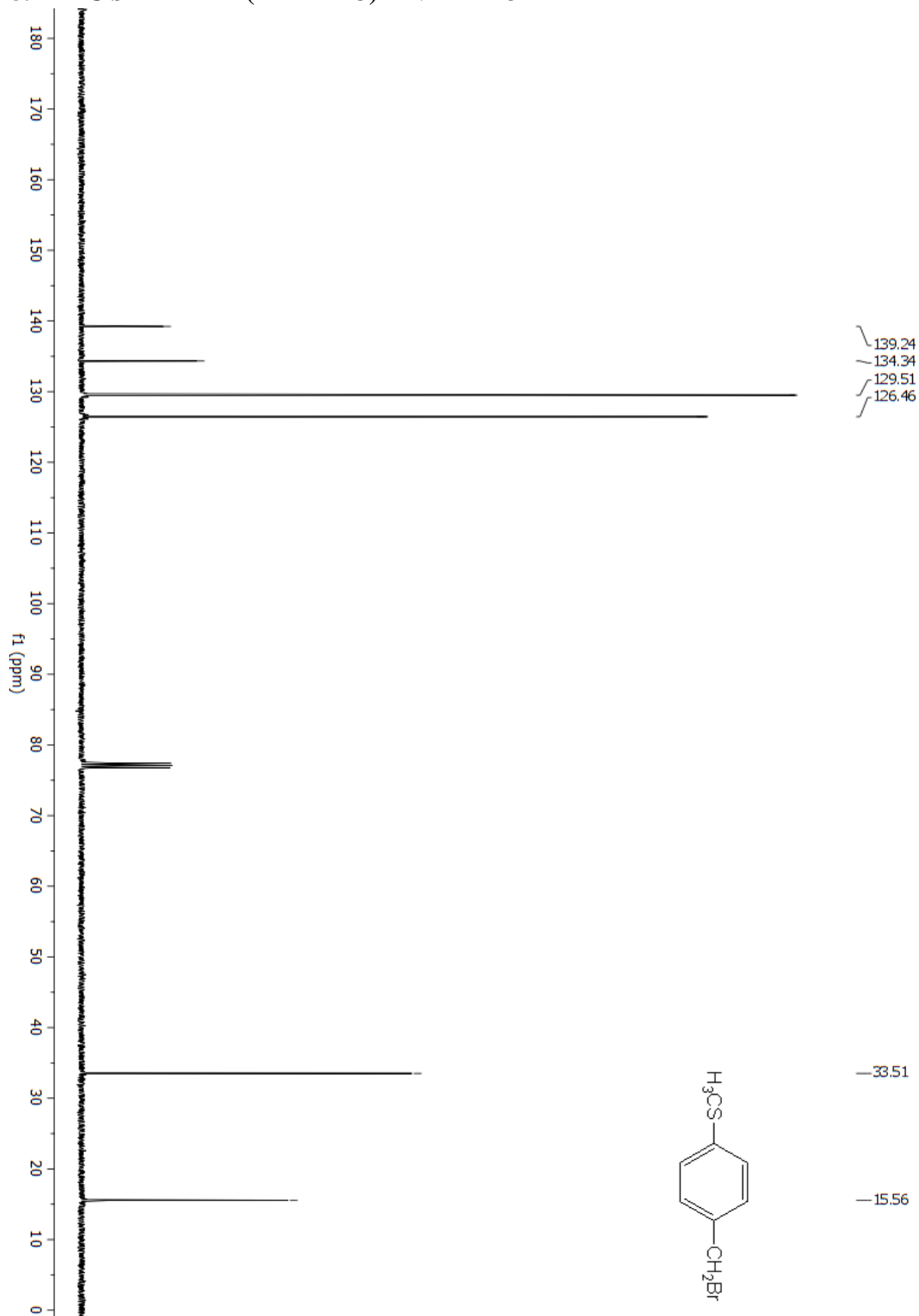
8.2 ¹³C SPEKTAR 4-METILBENZIL-BROMIDA



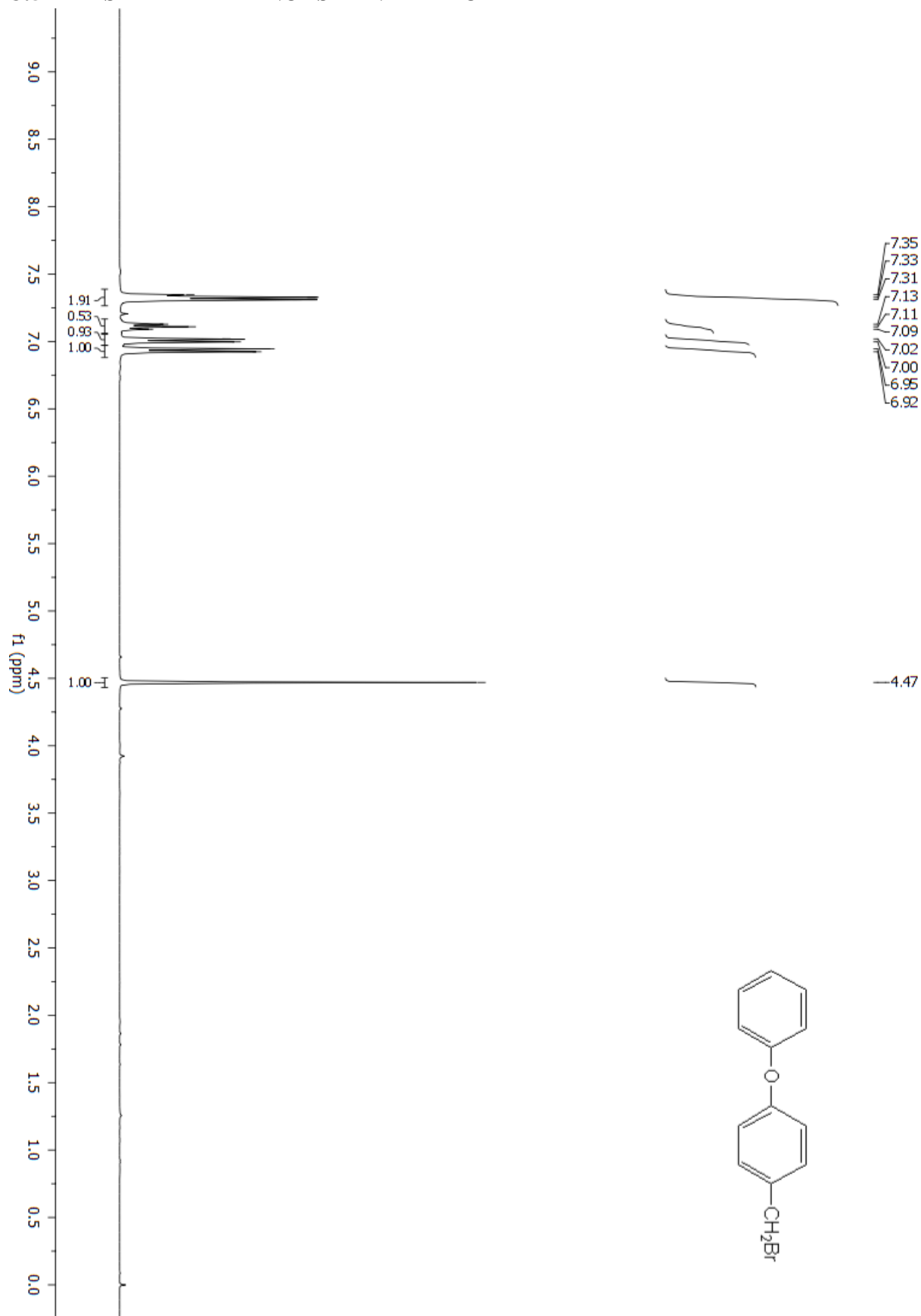
8.3 ^1H SPEKTAR 4-(METILTIO)BENZIL-BROMIDA



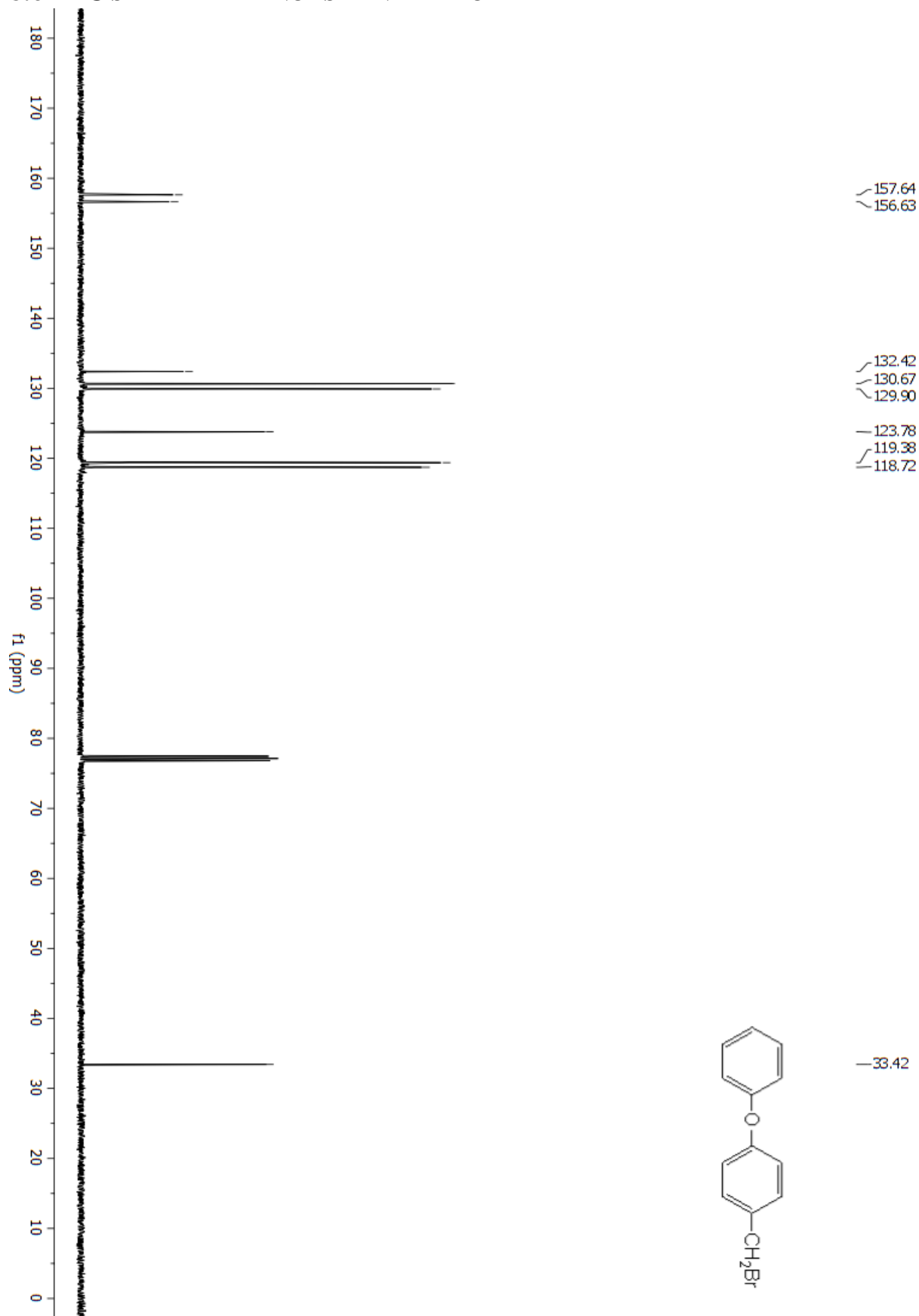
8.4 ^{13}C SPEKTAR 4-(METILTIO)BENZIL-BROMIDA



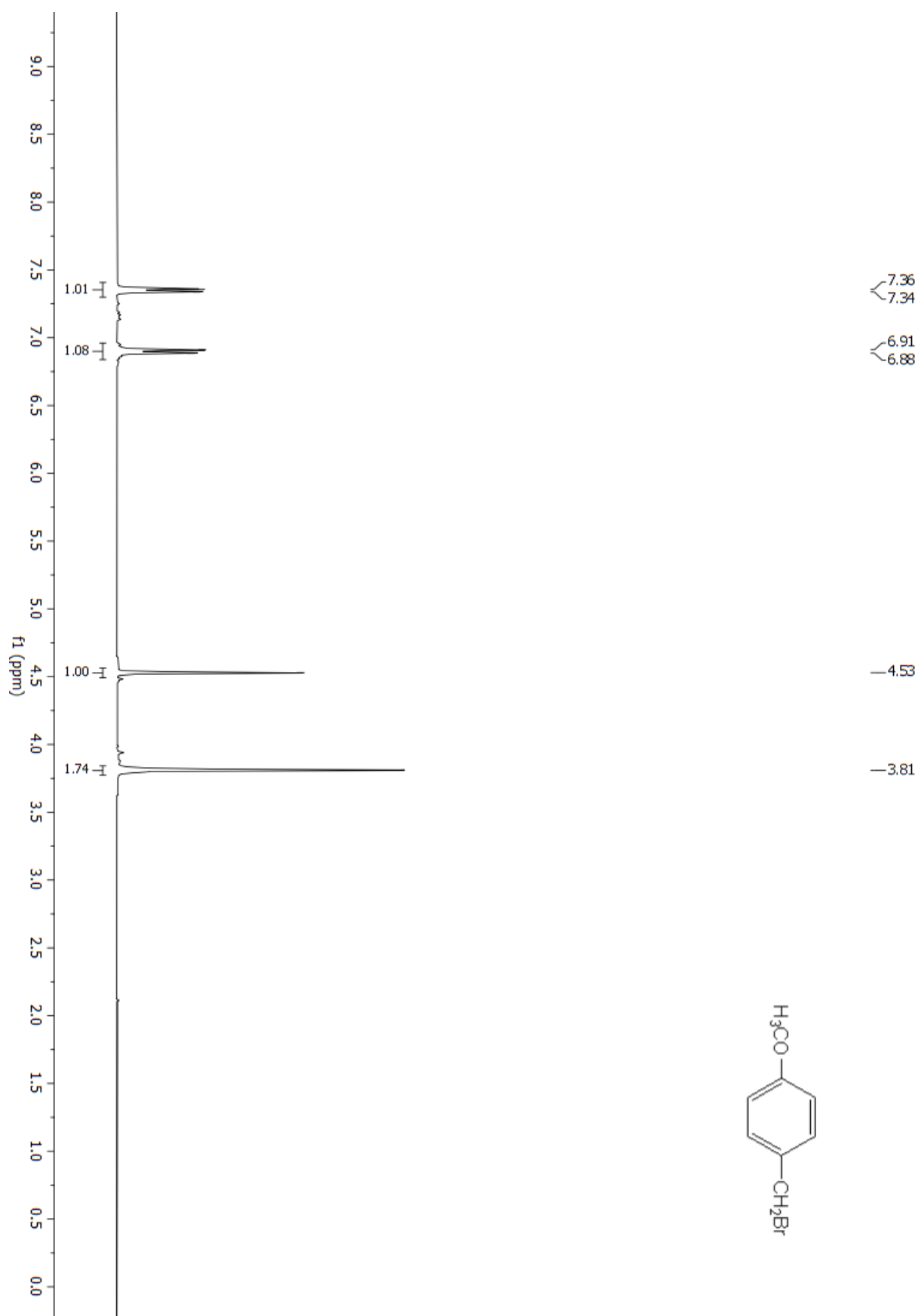
8.5 ^1H SPEKTAR 4-FENOKSIBENZIL-BROMIDA



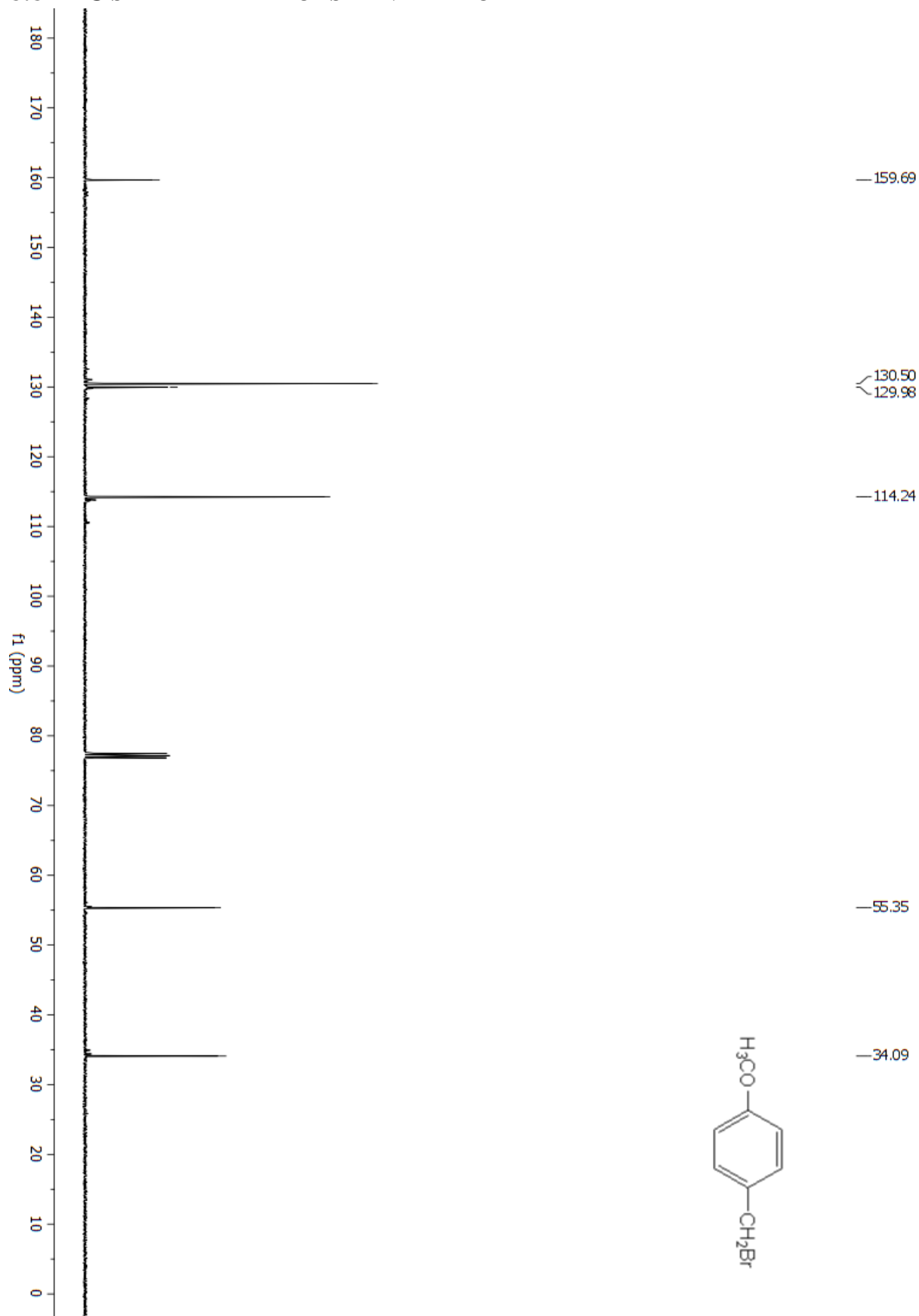
8.6 ^{13}C SPEKTAR 4-FENOKSIBENZIL-BROMIDA



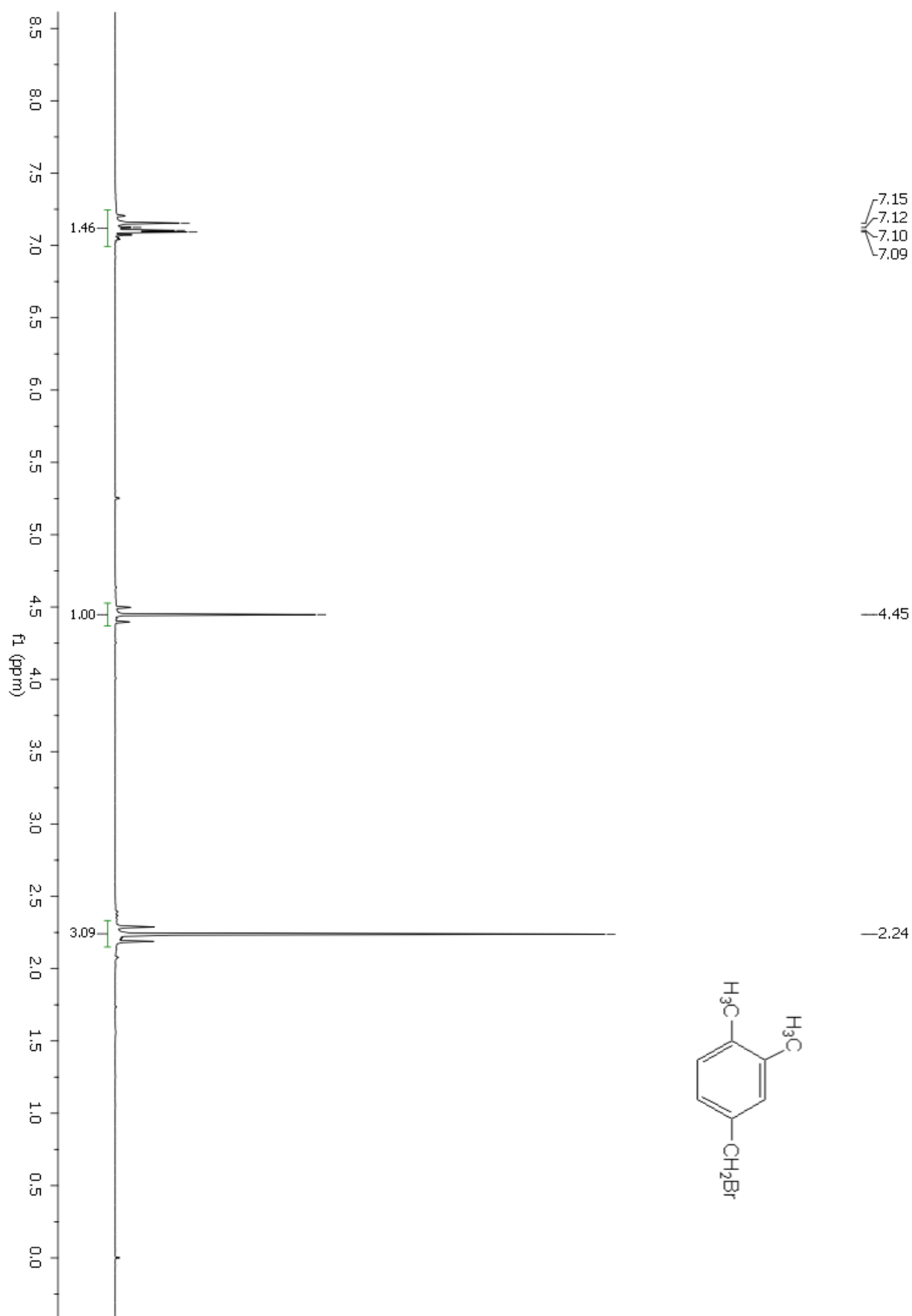
8.7 ^1H SPEKTAR 4-METOKSIBENZIL-BROMIDA



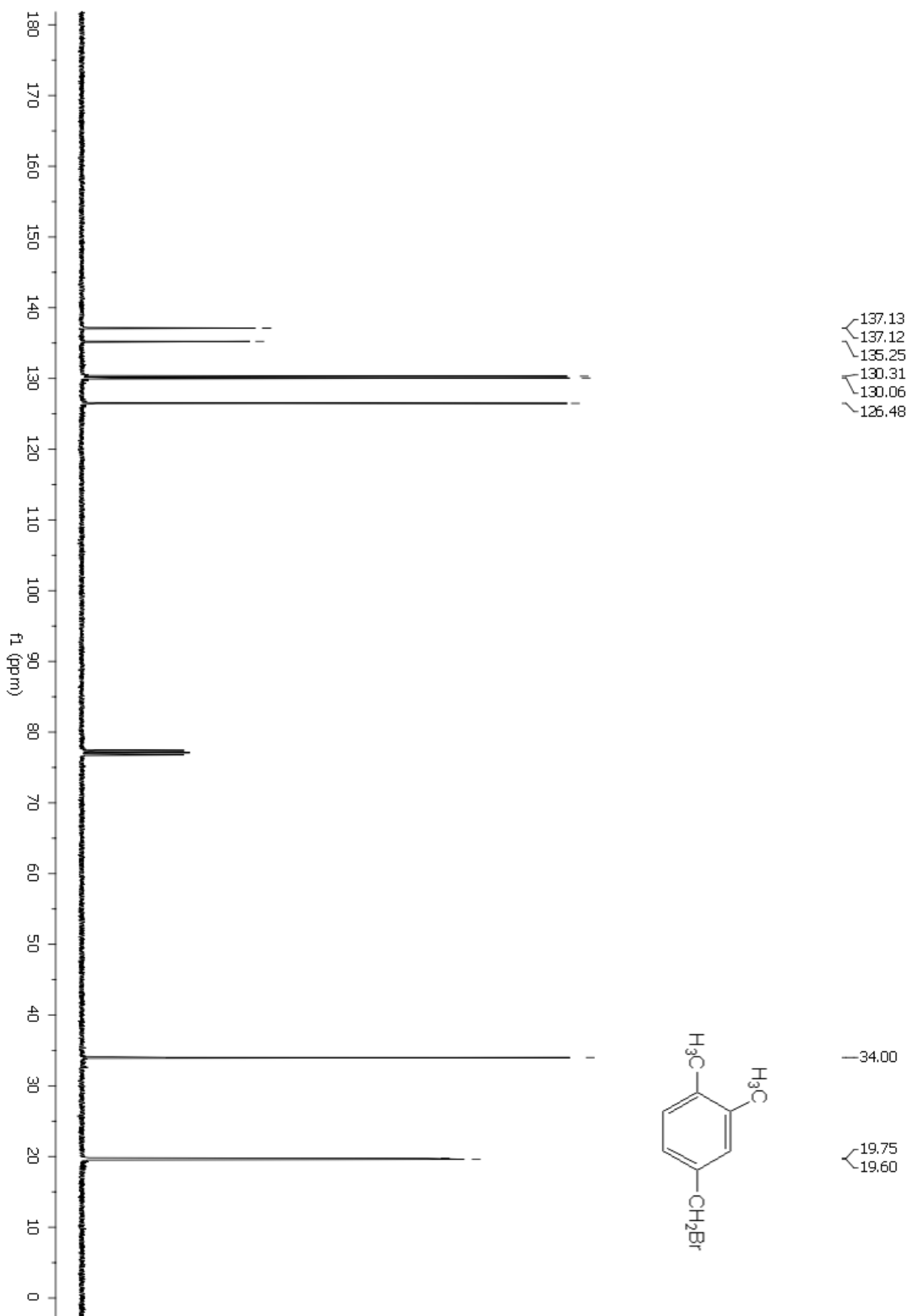
8.8 ¹³C SPEKTAR 4-METOKSIBENZIL-BROMIDA



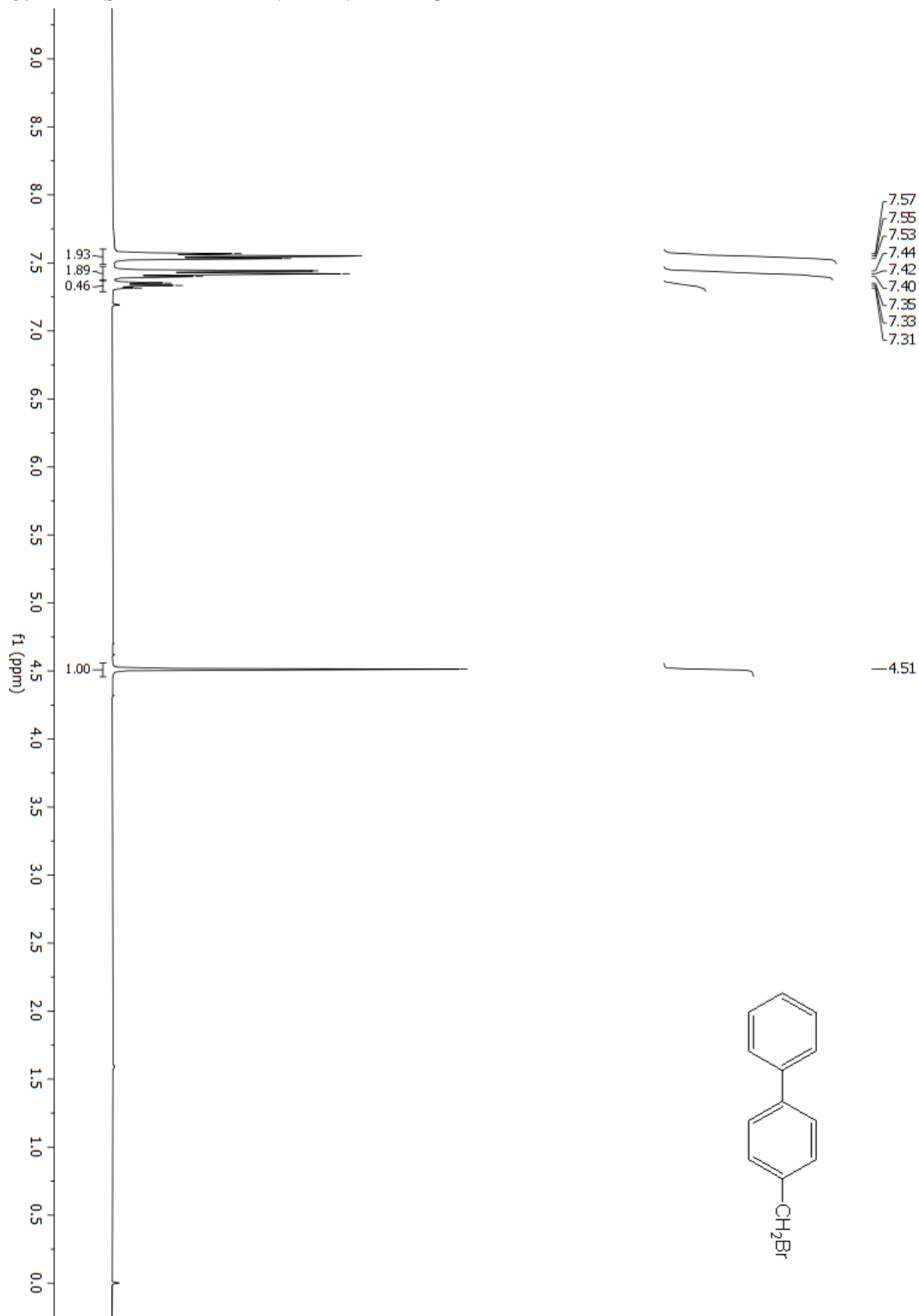
8.9 ^1H SPEKTAR 3,4-DIMETILBENZIL-BROMIDA



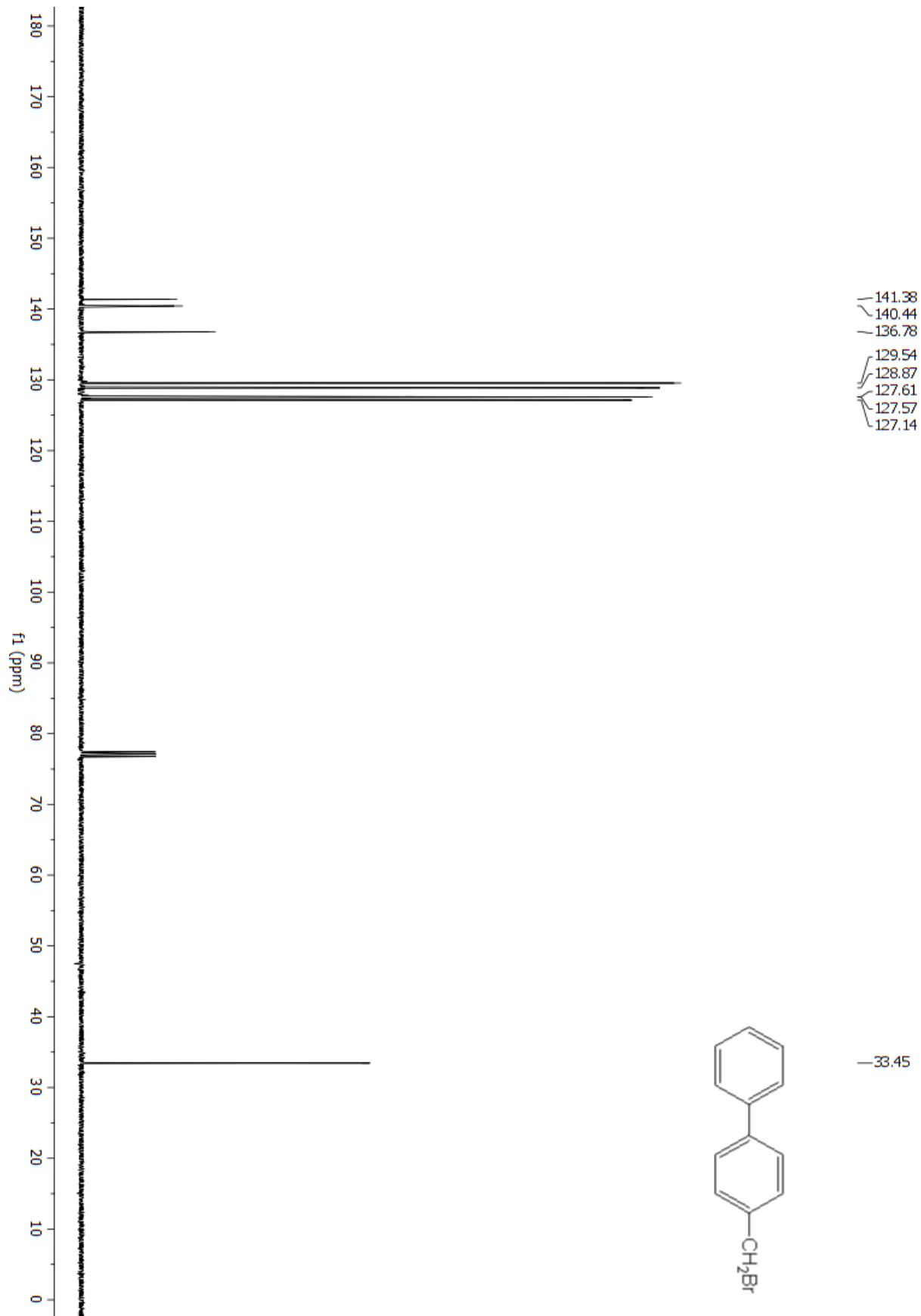
8.10 ^{13}C SPEKTAR 3,4-DIMETILBENZIL-BROMIDA



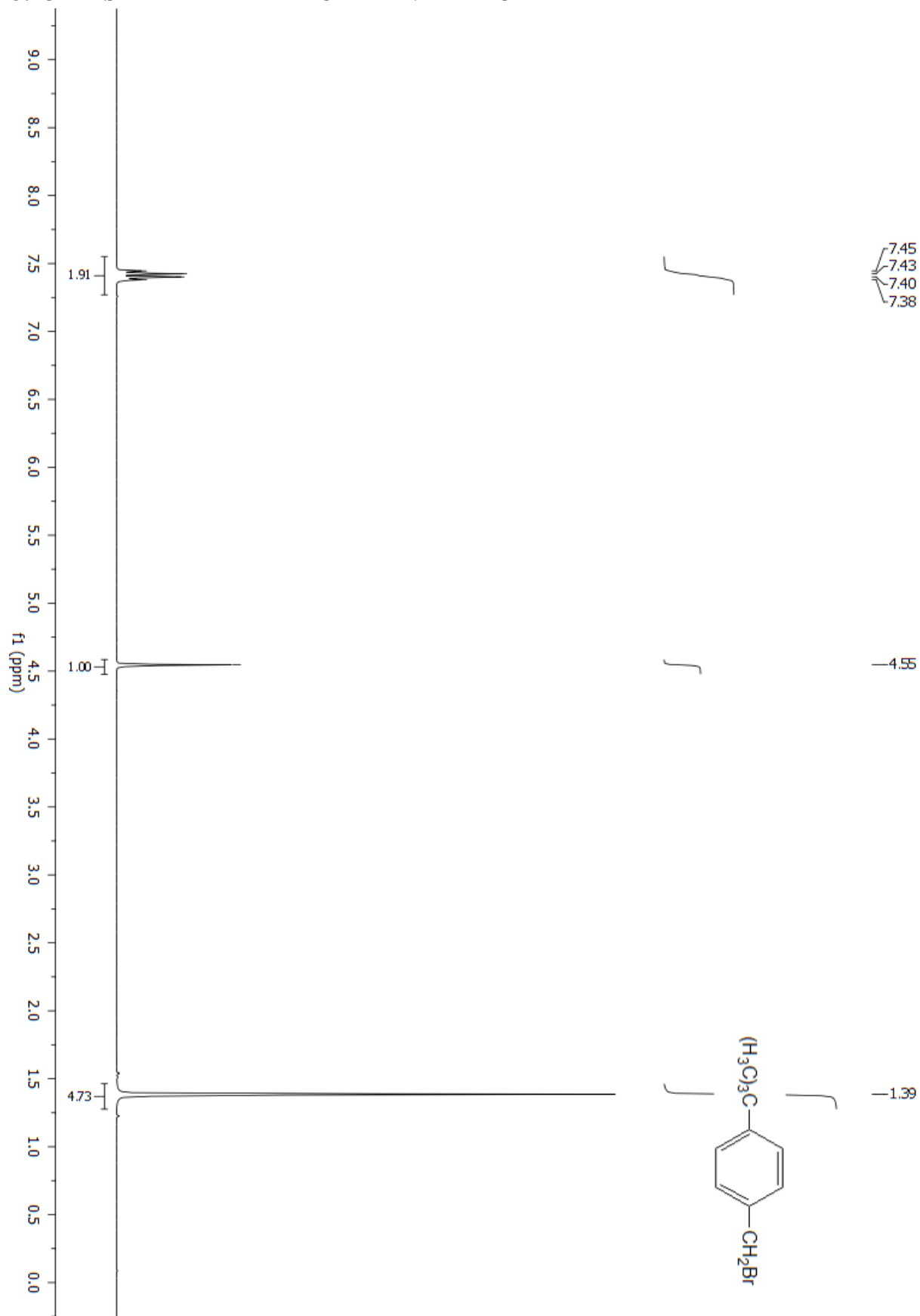
8.11 ^1H SPEKTAR 4-FENILBENZIL-BROMIDA



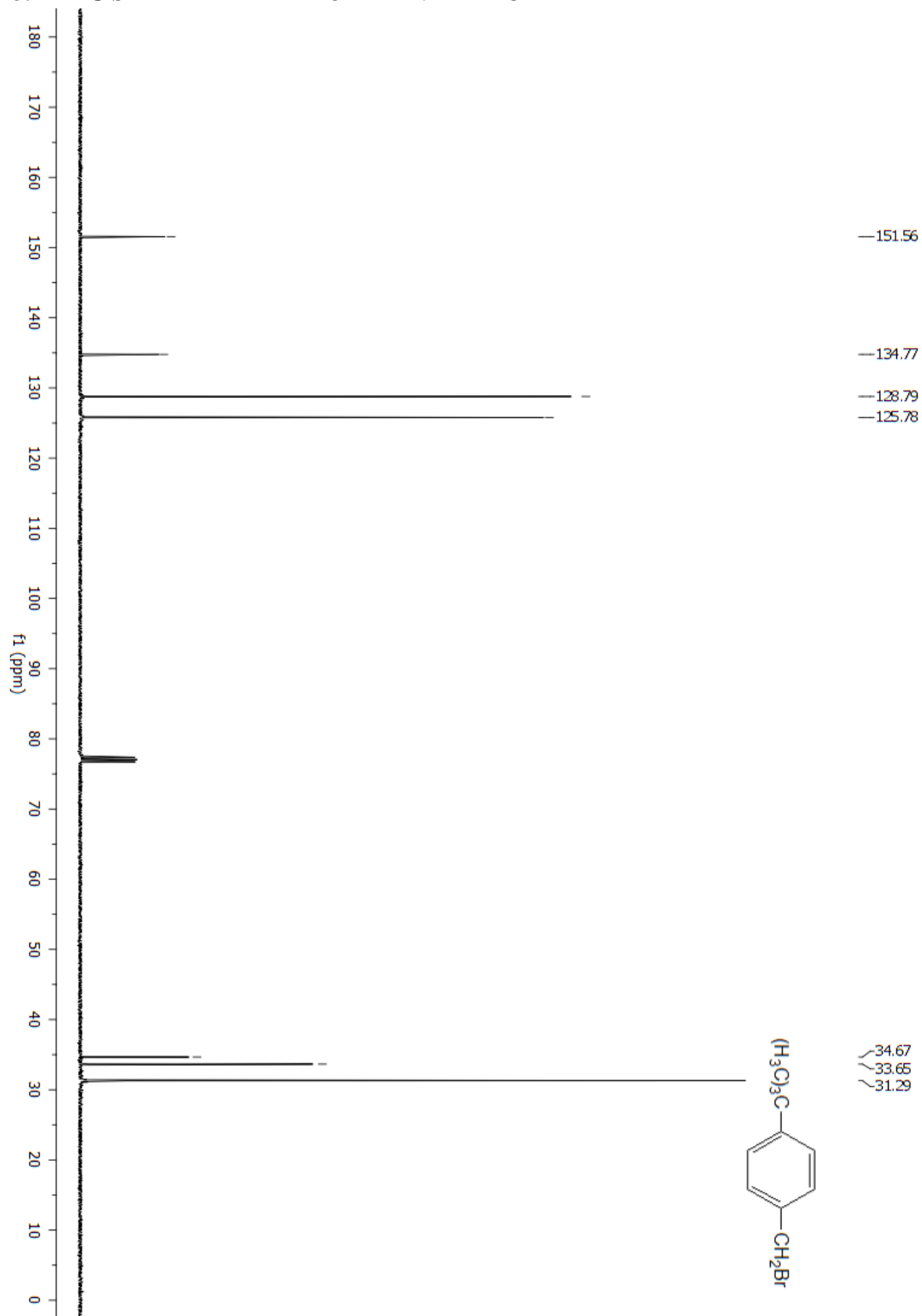
8.12 ^{13}C SPEKTAR 4-FENILBENZIL-BROMIDA



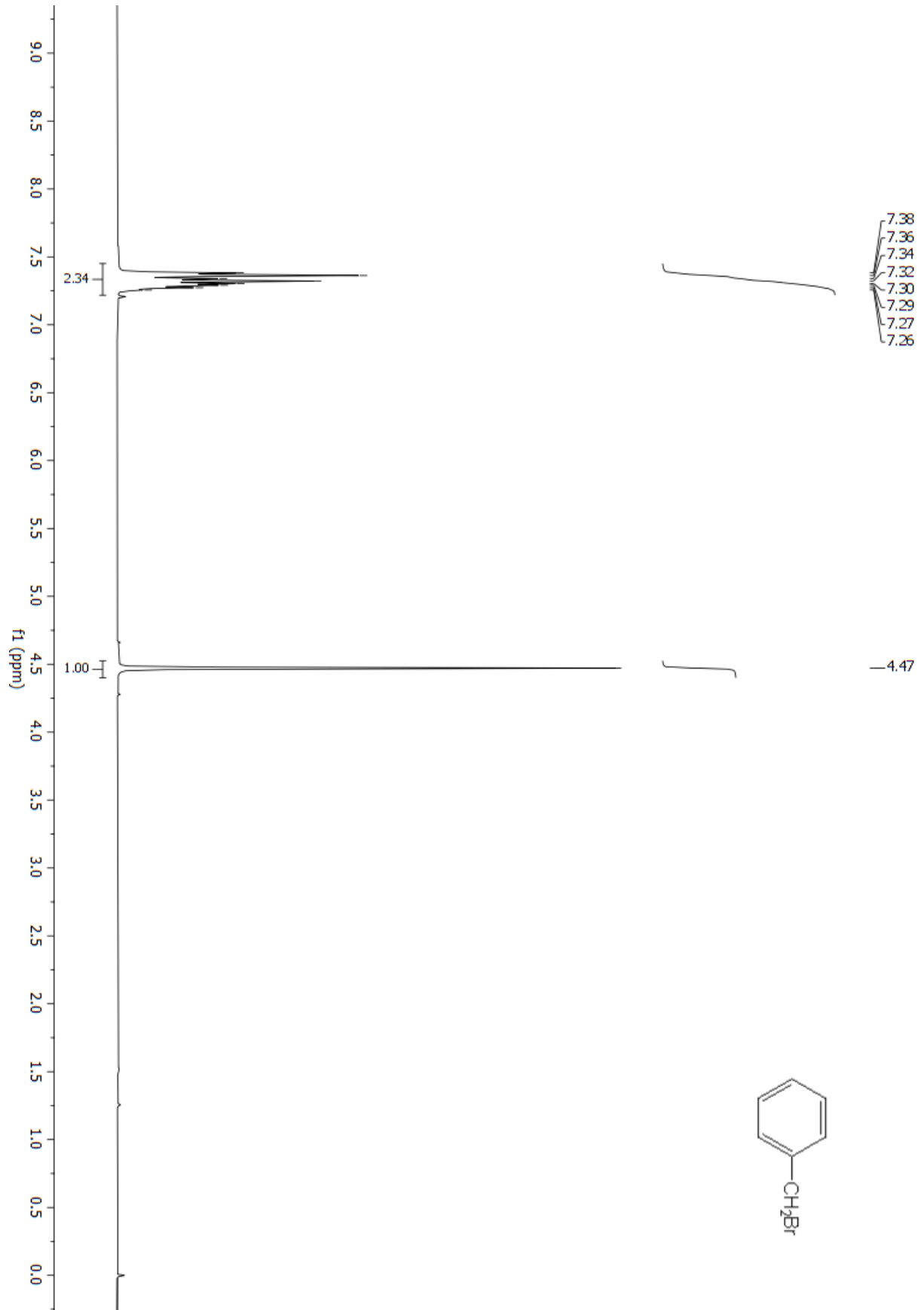
8.13 ^1H SPEKTAR 4-*TERT*-BUTILBENZIL-BROMIDA



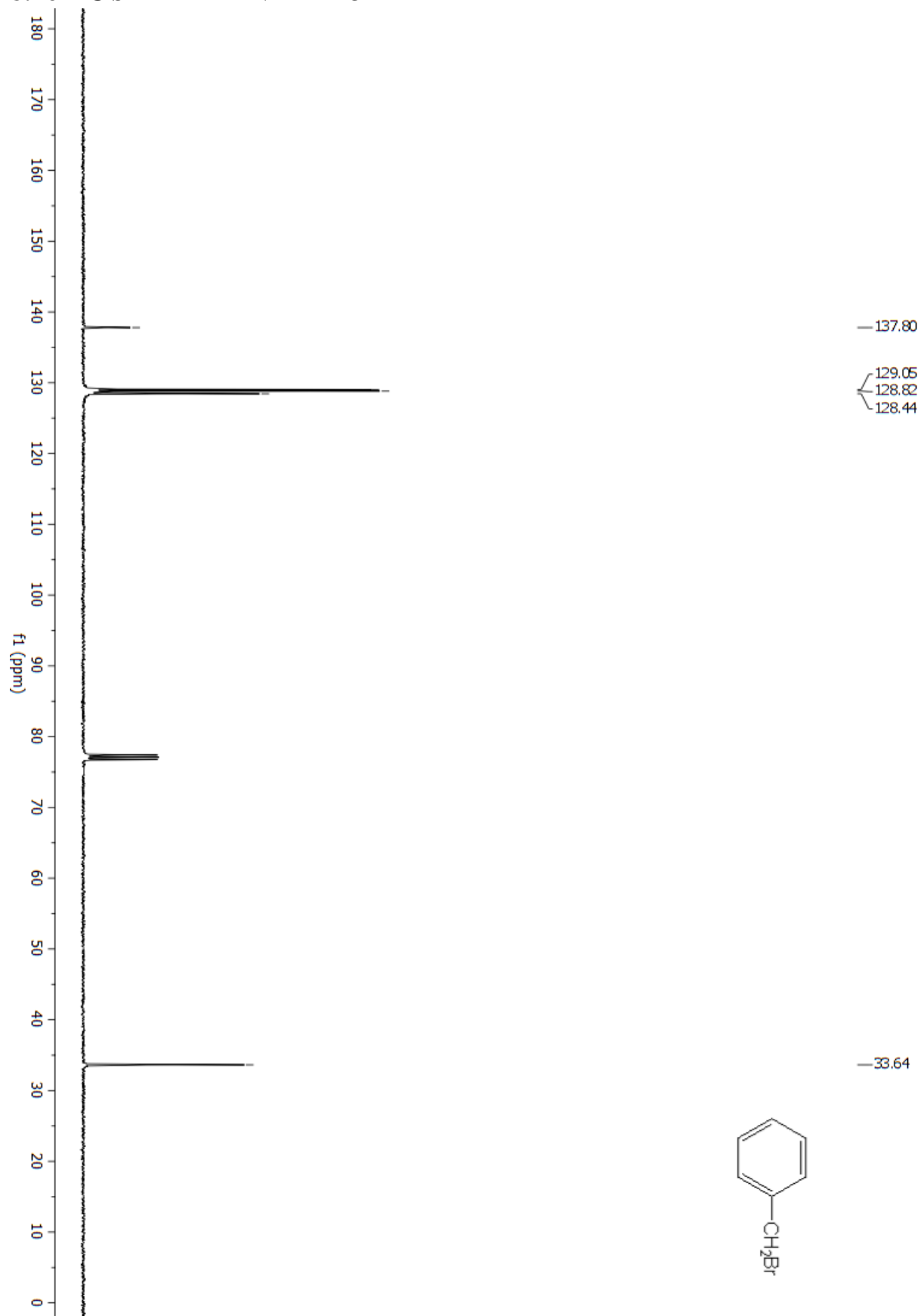
8.14 ¹³C SPEKTAR 4-*TERT*-BUTILBENZIL-BROMIDA



8.15 ^1H SPEKTAR BENZIL-BROMIDA



8.16 ^{13}C SPEKTAR BENZIL-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 benzilnih bromida u 50 %-tnom acetonu**Luka Bare****SAŽETAK**

Ovaj rad proučava sinteze i kinetike solvolize različito supstituiranih benzilnih bromida. Sintetizirani su 4-metilbenzil-bromid, 4-metoksibenžil-bromid, 4-(metiltio)benzil bromid, 4-tert-butilbenzil-bromid, 4-fenoksibenžil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i benžil-bromid. Identitet i čistoća spojeva potvrđena je nuklearnom magnetskom rezonancijom i tankoslojnom kromatografijom. Kinetike solvolize nije bilo moguće pratiti kod 4-metoksibenžil-bromida i benžil-bromida. Kinetička mjerenja solvolitičkih reakcija provedena su konduktometrijski u 50 %-tnoj vodenoj otopini acetona. Konstante brzina reakcija ekstrapolirane su na 25°C. Logaritmi konstanti brzina korelirani su sa σ^+ vrijednostima kako bi se prikazala Hammett-Brownova korelacija. Na korelacijskom grafu dobivena su dva pravca različitih nagiba, tj. različitih reakcijskih konstanti (ρ^+). Različiti nagibi pravaca ukazuju na promjenu reakcijskog mehanizma solvolize u seriji benzilnih bromida. Zaključeno je da 4-metilbenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-tert-butilbenzil-bromid i 4-fenilbenzil-bromid solvoliziraju putem SN2 reakcijskog mehanizma, a 4-fenoksibenžil-bromid i 4-(metiltio)benžil-bromid solvoliziraju putem SN1 reakcijskog mehanizma.

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

Rad sadrži: 40 stranica, 11 grafičkih prikaza, 3 tablice i 14 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Hammett-Brownova korelacija, solvoliza

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

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

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

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

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

Rad prihvaćen: rujan 2021.

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 bromides in 50 % acetone

Luka Bare

SUMMARY

This thesis investigates syntheses and kinetics of solvolysis of differently substituted benzyl bromides. 4-methylbenzyl bromide, 4-methoxybenzyl bromide, 4-(methylthio)benzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl-bromide, 4-phenoxybenzyl bromide, 3,4-dimethylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and benzyl bromide have been synthesized. Their identity and purity have been confirmed by both nuclear magnetic resonance and thin layer chromatography. The kinetics of solvolysis of 4-methoxybenzyl bromide and benzyl bromide were not measurable. The kinetics of solvolysis in 50 % aqueous acetone were studied using conductometry. Rate constants were extrapolated to 25 °C. The logarithms of rate constants were correlated with σ^+ values in order to obtain Hammett-Brown's correlation. The correlation gave two lines of different slopes. The different slopes indicate a change in the reaction mechanism of solvolysis in the series of solvolyses. It has been concluded that the solvolyses 4-methylbenzyl bromide, 3,4-dimethylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and 4-*tert*-butylbenzyl bromide proceed through the S_N2 reaction mechanism whereas the solvolyses of 4-phenoxybenzyl bromide and 4-(methylthio)benzyl bromide proceed through the S_N1 mechanism.

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

Thesis includes: 40 pages, 11 figures, 3 tables and 14 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Hammett-Brown correlation, solvolysis

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

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

Reviewers: **Bernard Denegri, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Mirela Matić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jasna Jablan, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2021.

