

Sinteze i mehanizmi solvolize benzil-bromida u metanolu

Dedić, Medina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:163:696662>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-09**



Repository / Repozitorij:

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



Medina Dedić

**Sinteze i mehanizmi solvolize
benzil-bromida u metanolu**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za organsku kemiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Mirele Matić.

ZAHVALA

Hvala mentorici prof. dr. sc. Mireli Matić na uloženom trudu prilikom odrađivanja eksperimentalnog dijela Diplomskog rada i na jasnoj i brznoj komunikaciji tijekom pisanja istog te na prenesenom znanju.

Također, hvala svim mojim najbližima, obitelji i prijateljima na podršci tijekom cijelog studija uz koje su i neki možda teški trenutci bili puno lakši, a lijepi trenutci još i ljepši.

SADRŽAJ

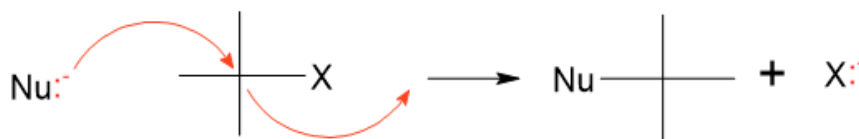
1.	UVOD.....	1
1.1.	NUKLEOFILNA SUPSTITUCIJA NA ZASIĆENOM UGLJIKOVOM ATOMU.....	1
1.1.1.	S_N1 mehanizam	2
1.1.2.	S_N2 mehanizam	3
1.2.	TEORIJA PRIJELAZNOG STANJA.....	5
1.3.	HAMMETT-BROWNOVA KORELACIJSKA JEDNADŽBA	6
1.4.	SINTEZE BENZIL-BROMIDA	8
1.4.1.	Bromiranje benzilnog alkohola fosforovim tribromidom	8
1.4.2.	Bromiranje benzilnog alkohola acetyl-bromidom	9
1.4.3.	Bromiranje benzilnog alkohola u struji plina bromovodika.....	9
1.4.4.	Appelova reakcija.....	10
2.	OBRAZLOŽENJE TEME.....	11
3.	MATERIJALI I METODE	12
3.1.	REAGENSI I OTAPALA	12
3.2.	PRIPRAVA SPOJEVA.....	12
3.2.1.	Sinteza 4-metoksibenzil-bromida.....	13
3.2.2.	Sinteza 4-(metiltio)benzil-bromida	13
3.2.3.	Sinteza 4-fenoksibenzil-bromida.....	14
3.2.4.	Sinteza 4-metilbenzil-bromida	15
3.2.5.	Sinteza 3,4-dimetilbenzil-bromida	15
3.2.6.	Sinteza 4-fenilbenzil-bromida	15
3.2.7.	Sinteza 4-<i>tert</i>-butilbenzil bromida	16
3.2.8.	Sinteza 3,5-dimetilbenzil-bromida	16
3.3.	IDENTIFIKACIJA SPOJEVA	17
3.4.	KINETIČKA MJERENJA.....	17
4.	REZULTATI I RASPRAVA	19
4.1.	REZULTATI	19
4.2.	RASPRAVA.....	22
5.	ZAKLJUČCI.....	25

6.	POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA.....	27
8.	SAŽETAK/SUMMARY.....	30
9.	PRILOZI	32
9.1.	¹³ C NMR spektar 4-metoksibenzil-bromida	32
9.2.	¹ H NMR spektar 4-metoksibenzil-bromida	33
9.3.	¹³ C NMR spektar 4-(metiltio)benzil-bromida.....	34
9.4.	¹ H NMR spektar 4-(metiltio)benzil-bromida.....	35
9.5.	¹³ C NMR spektar 4-fenoksibenzil-bromida	36
9.6.	¹ H NMR spektar 4-fenoksibenzil-bromida	37
9.7.	¹³ C NMR spektar 4-metilbenzil-bromida.....	38
9.8.	¹ H NMR spektar 4-metilbenzil-bromida.....	39
9.9.	¹³ C NMR spektar 3, 4-dimetilbenzil-bromida	40
9.10.	¹ H NMR spektar 3, 4-dimetilbenzil-bromida	41
9.11.	¹³ C NMR spektar 4-fenilbenzil-bromida.....	42
9.12.	¹ H NMR spektar 4-fenilbenzil-bromida	43
9.13.	¹³ C NMR spektar 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromida	44
9.14.	¹ H NMR spektar 4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromida.....	45
9.15.	¹³ C NMR spektar 3, 5-dimetilbenzil-bromida	46
9.16.	¹ H NMR spektar 3, 5-dimetilbenzil-bromida	47
10.	TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

1.1. NUKLEOFILNA SUPSTITUCIJA NA ZASIĆENOM UGLJIKOVOM ATOMU

Alkil-halogenidi su spojevi koji na sp^3 -hibridizirani atom ugljika alkilne skupine imaju vezan halogen. S obzirom na činjenicu da je halogeni atom elektronegativniji u odnosu na atom ugljika, veza ugljik-halogen u navedenim spojevima je polarna te u većini reakcija dolazi do cijepanja ove veze. Ugljikov atom, dakle ima parcijalni pozitivni naboj, što ga čini elektrofilom, odnosno pogodnim mjestom za napad nukleofila (donor elektronskog para, Lewisova baza), pri čemu je halogeni atom vezan na elektrofil izlazna skupina. Kada se veza između elektrofila i izlazne skupine, halogeni atom izlazi u obliku iona te nastaje nova veza između elektrofila i nukleofila, što je shematski prikazano na Slici 1. (Wade, 2017.)



Slika 1. Opći prikaz reakcije nukleofilne supstitucije

Reakcija nukleofilne supstitucije može se odvijati i u slučaju kada nukleofil nije prisutan u reakcijskoj smjesi kao zasebna molekula, već ulogu nukleofila ima korišteno protično otapalo (otapala koja imaju kiseli proton, najčešće sadrže skupine O – H ili N – H) u kojima se alkil-halogenidi obično dobro otapaju, a koji imaju slobodni elektronski par, poput klasičnih nukleofila. Ukoliko otapalo u reakciji ima ulogu nukleofila, govorimo o reakciji solvolize. (Humski, 1974.).

Dva su osnovna mehanizma kojima se odvija reakcija nukleofilne supstitucije: S_N1 i S_N2 , a koji mehanizam će prevladati, sažeto je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1. S_N1 i S_N2 reakcije; faktori koji pogoduju tipu reakcije te svojstva pojedinog tipa

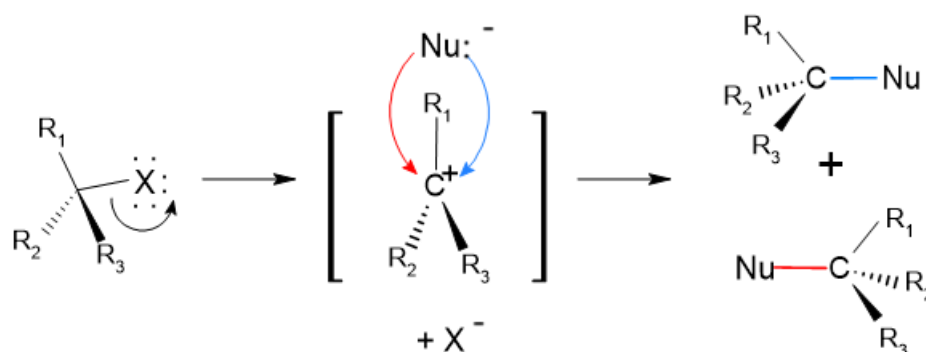
	S_N1	S_N2
nukleofil	slab	jak
supstrat	$3^\circ > 2^\circ$	$CH_3X-R > 1^\circ > 2^\circ$
otapalo	dobro ionizirajuće	širok raspon
izlazna skupina	dobra	dobra
Svojstva		
kinetika	prvog reda	drugog reda
stereokemija	racemat	potpuna inverzija
pregrađivanje	uobičajeno	nije moguće

1.1.1. S_N1 mehanizam

S_N1 reakcija, prikazana na Slici 2, odvija se u dva stupnja, uz nastanak međuprodukta. Prvi stupanj, koji određuje brzinu reakcije, karakterizira odcjepljenje izlazne skupine s molekule supstrata, pri čemu nastaje karbokation koji je jak elektrofil. U drugom stupnju nukleofil napada formirani karbokation i ta reakcija se odvija vrlo brzo. Dakle, brzina reakcije ovisi samo o koncentraciji supstrata, što znači da prati kinetiku prvoga reda prema jednadžbi:

$$\text{brzina reakcije} = k[\text{supstrat}] \quad (1)$$

Jaki nukleofil doveo bi do reakcije drugog reda. Stoga je nukleofil koji reagira u S_N1 reakciji najčešće slab. Elektrofilni ugljikov atom je pogodniji za ovu reakciju što je više supstituiran, odnosno ako je napadnuti ugljik tercijarni, vjerojatnije je da će preferirani mehanizam reakcije biti S_N1. Napad nukleofila moguć je s obje strane molekule, te ovisno o tome s koje strane se dogodi, rezultat su različiti enantiomeri. Dakle, konačni produkt je racemat. (Wade, 2017.)

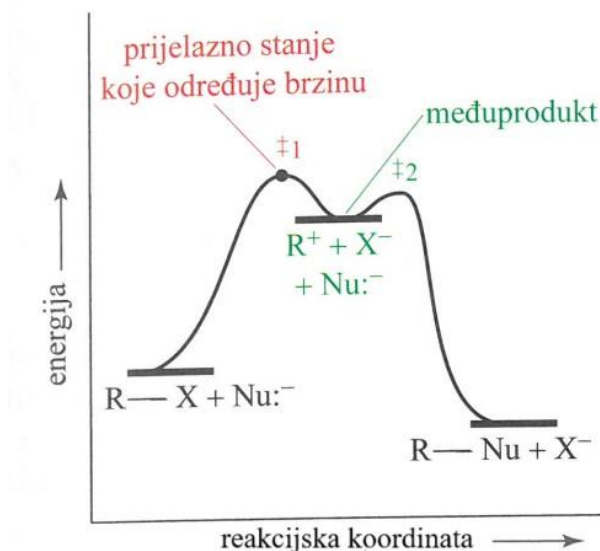


Slika 2. Nukleofilna supstitucija S_N1 mehanizmom uz racemizaciju

Spomenuto je da je supstrat koji je pogodniji za ovu reakciju tercijarni ugljik. Uzrok tomu je ovisnost o stabilnosti karbokationa koji se formira u međukoraku. Što je više supstituiran ugljik koji otpušta izlaznu skupinu, karbokation će biti stabilniji i manje reaktivan. Iz tog razloga, karbokationi su podložni pregrađivanju tijekom ili nakon otpuštanja izlazne skupine. Može doći do hidridnog pomaka, pri čemu se pomiče jedan atom vodika, ili do alkilnog pomaka, kao npr. metilnog, pri čemu se pregradnja vrši pomakom metilne skupine. Cilj pregrađivanja je nastanak stabilnijih (više supstituiranih) međuprodukata. (Wade, 2017; Humski, 1974.)

Energijski dijagram S_N1 reakcije prikazan na Slici 3 ima 2 prijelazna stanja, uz nastajanje međuprodukta (karbokationa). Prvi stupanj reakcije je ionizacija koja je izrazito endotermna i energija aktivacije ovog stupnja reakcije određuje ukupnu brzinu reakcije. Zatim

slijedi nukleofilni napad, koji ima znatno manju energiju aktivacije i produkt nastaje vrlo brzo te ovaj korak ne utječe značajno na ukupnu brzinu reakcije, stoga je ukupni proces supstitucije izrazito egzoterman.



Slika 3. Energijski dijagram S_N1 reakcije (preuzeto i prilagođeno prema Wade, 2017.)

1.1.2. S_N2 mehanizam

S_N2 reakcija, za razliku od S_N1 reakcije, odvija se u jednom stupnju, bez prethodnog formiranja karbokationa (ne nastaje karbokation te stoga pregrađivanje u ovom tipu reakcije nije moguće). Nukleofil napada elektrofil, u isto vrijeme se kida veza između elektrofila i izlazne skupine i formira druga veza između nukleofila i elektrofila, takozvano prijelazno stanje (Slika 4). Promjenom koncentracije bilo kojeg od reaktanata dolazi do promjene brzine reakcije. Dakle, reakcija je prvog reda u odnosu na svaki pojedini reaktant, a ukupno je drugog reda i prati jednadžbu:

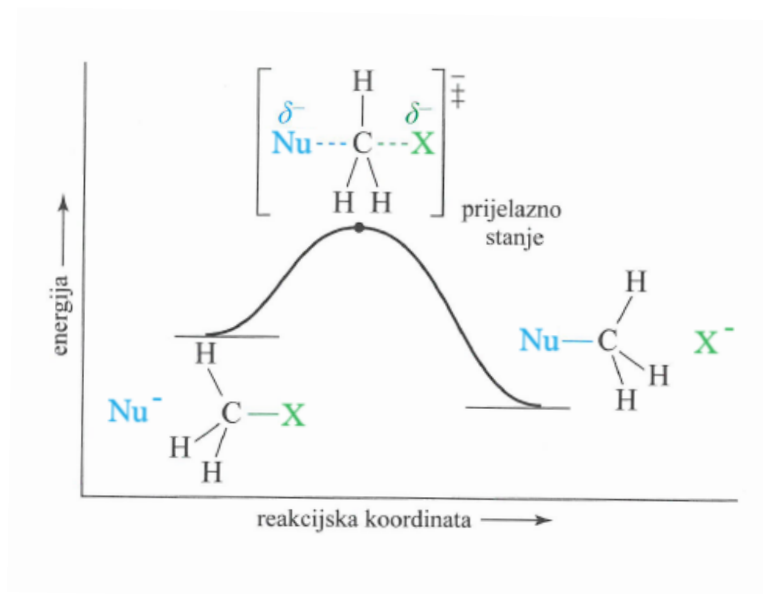
$$\text{brzina reakcije} = k[\text{nukleofil}][\text{supstrat}] \quad (2)$$

U slučaju S_N2 reakcije, nukleofil je jak i reakcija se odvija u jednom koraku kinetikom drugog reda. Izglednije je da će se reakcija odviti navedenim mehanizmom ukoliko je elektrofilni ugljikov atom primaran, odnosno što je manje supstituenata na C-atomu, pogodniji je elektrofil za S_N2 reakciju. Produkti reakcije su supstituirani spoj inverzne konfiguracije u odnosu na početni supstrat i izlazna skupina u obliku aniona. (Wade, 2017; Pine 1994.)



Slika 4. Nukleofilna supstitucija S_N2 mehanizmom uz inverziju konfiguracije

S_N2 reakcija ima samo jedno prijelazno stanje i ne postoje međuprodukti. U prijelaznom stanju su prisutni i nukleofil i izlazna skupina, a učestalost sudara proporcionalna je koncentracijama obaju reaktanata. Reaktanti imaju višu energiju u odnosu na produkte, što znači da je reakcija egzotermna, odnosno da se energija oslobađa. (Slika 5.) U prijelaznom stanju prisutne parcijalne veze na pentakoordiniranom ugljikovom atomu, zbog čega ima značajno višu energiju. (Wade, 2017.)

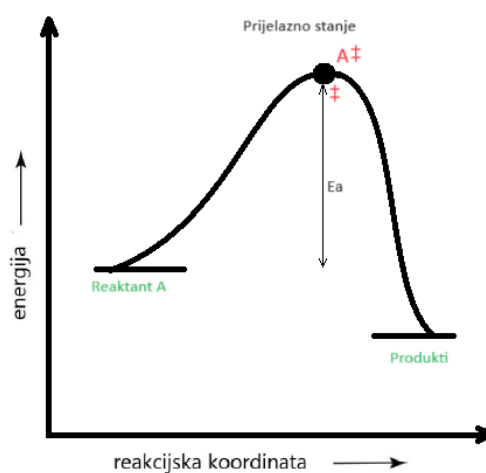


Slika 5. Energijski dijagram S_N2 reakcije (preuzeto i prilagođeno prema Wade, 2017.)

Kada se reakcija odvija S_N2 mehanizmom, nukleofil napada elektrofil sa stražnje strane molekule, pri čemu dolazi do izvrtanja tetraedra, zbog čega nastaje produkt stereokemijski suprotan u odnosu na supstrat, to jest dolazi do inverzije konfiguracije. (Pine, 1994).

1.2. TEORIJA PRIJELAZNOG STANJA

Kinetička energija koju molekule koje sudjeluju u kemijskoj reakciji moraju imati da bi prevladale odbijanja njihovih elektronskih oblaka te da bi došlo do sudara jest energija aktivacije, E_a . Ona predstavlja razliku energetske stanja reaktanata i prijelaznog stanja (Slika 6). Ako molekule posjeduju dovoljnu kinetičku energiju (koja odgovara energiji aktivacije), doći će do sudara te posljedično do reakcije. Dakle, prijelazno stanje predstavlja najvišu energiju pri sudaru molekula, to jest kemijskoj reakciji. Prijelazno stanje je zapravo prijelazna struktura između reaktanata i produkata, ali koja je nestabilna i ne može se izolirati kao zasebna molekula. Iz prijelaznog stanja dakle mogu nastati produkti ili može doći do povratne reakcije, tj. ponovnog nastajanja jednog ili više reaktanata. Postojeće veze u molekulama moraju se pokidati prije nego što nove mogu nastati, zbog čega prijelazno stanje ima visoku energiju. (Wade, 2017.)



Slika 6. Energijski dijagram egzotermne reakcije (uz oslobađanje energije) na kojemu su označeni energija aktivacije E_a i prijelazno stanje A^\ddagger

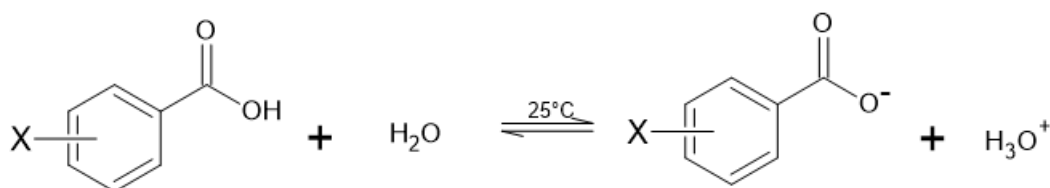
Jednadžba $-\Delta G^\ddagger = RT \ln K^\ddagger$ definira konstantu ravnoteže K^\ddagger i slobodnu energiju aktivacije ΔG^\ddagger , a odnos slobodne energije aktivacije i konstante brzine reakcije k reaktanata i prijelaznog stanja opisan je Eyringovom jednadžbom:

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

gdje je k_B Boltzmannova konstanta, T je temperatura, h je Planckova konstanta, a R je plinska konstanta. Velika vrijednost konstante brzine, a male vrijednosti slobodne energije aktivacije, s obzirom na njihovu obrnutu proporcionalnost koja se vidi iz izraza, opisuju brze reakcije (Maskill, 1999). Brzinu reakcije prema Eyringu određuje broj aktiviranih kompleksa molekula koji u jednoj sekundi savladavaju barijeru energije aktivacije, to jest frekvencija raspadanja aktiviranih kompleksa u produkte reakcije (Murati, 1980).

1.3. HAMMETT-BROWNOVA KORELACIJSKA JEDNADŽBA

Često se u organskoj kemiji promatra odnos strukture i reaktivnosti molekule. Posebno su u ovom području interesa aromatski spojevi, koji mogu biti različito supstituirani, a o tim supstituentima dalje ovisi reaktivnost molekule. Parametar koji određuje numeričku vrijednost utjecaja supstituenta na reaktivnost je σ . On zapravo opisuje efekt supstituenta na disocijaciju benzojeve kiseline u vodi pri 25° u odnosu na molekulu na kojoj se na mjestu supstituenta nalazi atom vodika. (Maskill, 1999.)



Slika 7. Disocijacija meta- i para- supstituiranih derivata benzojeve kiseline u vodi pri 25°C σ vrijednosti su konstante i definirane su za pojedine supstituente, a izračunate su iz razlika pK_a vrijednosti benzojeve kiseline i X supstituiranog spoja koji se promatra:

$$\sigma_X = p(C_6H_5CO_2H) - pK_a(XC_6H_4CO_2H) \quad (4)$$

Iz tog proizlazi da, ukoliko je σ vrijednost pozitivna, supstituent kiselinu čini jačom i najčešće je riječ o supstituentu koji ima elektron-privlačeci efekt. U suprotnom slučaju, ukoliko je σ vrijednost negativna, to ukazuje na supstituent koji kiselinu čini slabijom i taj supstituent najčešće ima elektron-donorski efekt. (Maskill, 1999.)

Linearnu ovisnost logaritma konstante ravnoteže arilnog supstrata o σ -vrijednosti pripadajućeg supstituenta opisuje Hammettova korelacijska jednadžba (Hammett, 1937):

$$\log \left(\frac{K^X}{K^H} \right) = \rho \times \sigma_X \quad (5)$$

u kojoj K^X predstavlja konstantu ravnoteže za X supstituiran aromatski spoj, K^H za spoj kojemu je X=H, σ_X je prethodno opisan parametar σ za supstituent X, a ρ vrijednost je uvedena kao konstanta proporcionalnosti i predstavlja reakcijsku konstantu koja je specifična za srodne aromatske spojeve, a određuje se eksperimentalno konstruiranjem grafičkog prikaza korelacijske jednadžbe na kraju provedenog istraživanja i jednaka je nagibu dobivenog pravca. Ukoliko je vrijednost konstante $\rho=1$, govorimo o disocijaciji supstituirane benzojeve kiseline u vodi na 25 °C, a promjenom uvjeta mijenja se i vrijednost konstante – što je pozitivnija, veći je utjecaj elektron-privlačćih supstituenata koji povećavaju konstantu ravnoteže. Ako ju smanjuju, vrijednost konstante ρ bit će negativna. (Maskill 1999.)

Ukoliko se umjesto konstanti ravnoteže promatraju konstante brzine reakcije, jednadžba ima oblik:

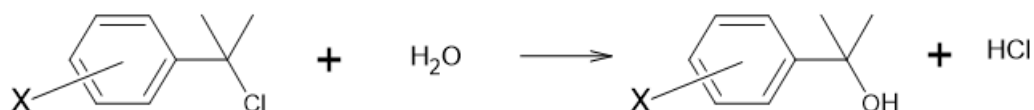
$$\log \left(\frac{k^X}{k^H} \right) = \rho \times \sigma_X \quad (6)$$

i vrijedi za konstante brzine za reakcije bilo kojeg reda. (Maskill 1999.)

σ parametri u Hammettovoju jednadžbi opisuju samo induktivni utjecaj supstituenata na benzojevoj kiselinu u *meta* i *para* položajima. Međutim, primijećeno je da, ako supstituent u *para* položaju ima rezonantni elektronski efekt, dolazi do odstupanja od pravca korelacije. Zbog toga je Brown prilagodio Hammettovu jednadžbu uvođenjem nove σ skale za supstituente u *para* položaju, σ^+ vrijednosti. Modificirana jednadžba glasi:

$$\log \left(\frac{k}{k_0} \right) = \rho^+ \times \sigma^+ \quad (7)$$

Nova σ skala dobivena je korištenjem reakcije solvolize supstituiranih α -kumil- klorida u 90%-tnom acetonu za referentnu reakciju, umjesto reakcije disocijacije benzojeve kiseline u vodi pri 25° C, koju je koristio Hammett za originalne σ vrijednosti. (Brown i Okamoto, 1958; 1957; Okamoto i Brown, 1957) Reakcija je prikazana na Slici 8.



Slika 8. Brownova reakcija solvolize supstituiranih α -kumil- klorida u 90%-tnom acetonu

Ukoliko se prilikom reakcije na reakcijskom centru razvija negativan naboj, govori se o σ^- vrijednostima, određenih reakcijom ionizacije *para*-supstituiranih fenola.

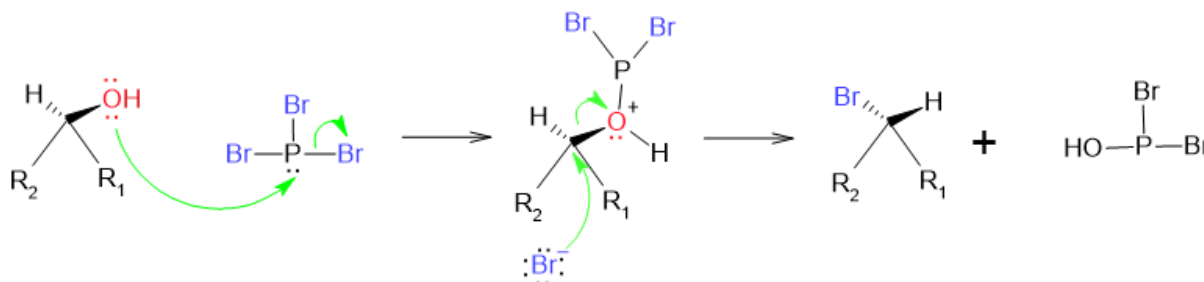
1.4. SINTEZE BENZIL-BROMIDA

Brom je izrazito elektronegativan atom (elektronegativnost broma iznosi -2,96), što se može zaključiti i prema njegovom položaju u periodnom sustavu elemenata jer je smješten u 17. skupinu, zajedno s ostalim halogenim elementima koji u valentnoj ljusci imaju po 7 elektrona. Iz toga razloga spojevi koji ga sadrže su reaktivni, a u reakcijama o kojima smo prethodno govorili ima funkciju izlazne skupine jer može primiti elektron. Stoga je često potrebno sintetizirati bromide reakcijama nukleofilne supstitucije, adicije ukoliko se radi o nezasićenim ugljikovodicima, ili reakcijama elektrofilne supstitucije ako je riječ o aromatskim spojevima. (Nolte i Mayr, 2010)

Reagensi korišteni za sinteze benzil-bromida pri izradi ovog diplomskog rada su fosforov tribromid i acetil-bromid, a osim navedena 2 načina, u praksi se često koristi bromiranje u struji plina bromovodika te bromiranje pomoću tetrabrommetana i trifenilfosfina (poznato pod nazivom Appelova reakcija).

1.4.1. Bromiranje benzilnog alkohola fosforovim tribromidom

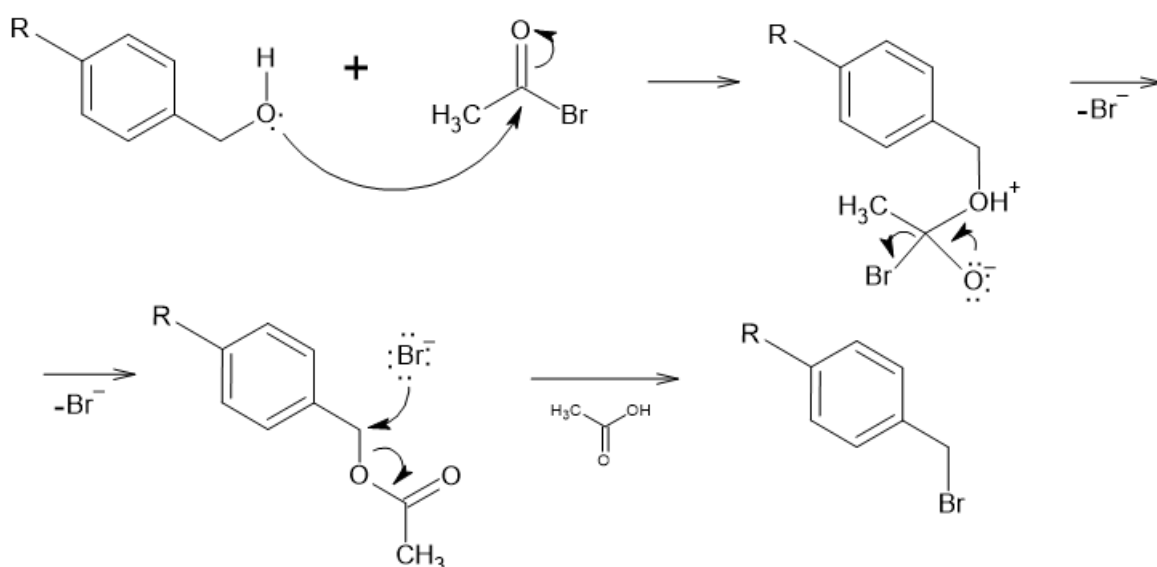
Odgovarajući benzilni alkohol otopi se u diklormetanu te se smjesa ohladi na 0° C. Zatim se dodaje reagens fosforov tribromid i miješa se jedan sat na hladnoj kupelji, a zatim sljedeća dva sata na sobnoj temperaturi. Nakon uparavanja konačne smjese dobije se odgovarajući benzil-bromid. Zapravo se odvija reakcija nukleofilne supstitucije na C-atomu na koji je vezana hidroksilna skupina. Produkt je suprotne konfiguracije u odnosu na reaktant. (Nolte i Mayr, 2010) Navedena reakcija prikazana je na slici 9.



Slika 9. Opća reakcija bromiranja korištenjem PBr₃

1.4.2. Bromiranje benzilnog alkohola acetil-bromidom

Sinteza pomoću reagensa acetil-bromida odvija se refluksiranjem odgovarajućeg benzilnog alkohola acetil-bromidom količinom koja odgovara 10 ekvivalenata alkohola kroz 15 minuta. Reakcijska smjesa se nakon hlađenja podvrgava kristalizaciji iz smjese diklormetana i n-pentana (otprilike 1/10 ekvivalenata). Ako produkt koji nastaje nije u krutom stanju, dalje je još potrebno upariti u vakuumu da bi se uklonio suvišak acetil-bromida. U reakciji prikazanoj na Slici 10 dolazi do napada benzilnog alkohola na acetil-bromid, rezultat kojeg je nastanak estera, a s obzirom da se reakcija odvija uz refluksiranje i suvišak reagensa, dalje će bromidni ion, kao jak nukleofil, napasti C-atom i kao produkt će nastati bromid. (Nolte i sur., 2012)



Slika 10. Opća reakcija bromiranja benzilnog alkohola acetil-bromidom

1.4.3. Bromiranje benzilnog alkohola u struji plina bromovodika

Reakcija koja nije korištena pri izradi ovog diplomskog rada, a pomoću koje se također mogu sintetizirati benzil-bromidi je sinteza u struji suhog bromovodika, kroz koju se provodi diklormetanska otopina odgovarajućeg benzilnog alkohola, uz korištenje bezvodnog natrijevog sulfata. Promjena se prati kromatografskim metodama GC ili TLC. Nakon provedene reakcije, smjesa se upari u vakuumu kako bi se uklonili zaostali bromovodik i diklormetan. Bromid se zatim kristalizira iz petroletera ili heksana. (Denegri i sur.; 2006)

1.4.4. Appelova reakcija

Još jedna reakcija korištena u sintezi benzil-bromida koju teorijski valja spomenuti jest Appelova reakcija. Reagensi koji se koriste za ovu reakciju su tetrabrometan i trifenilfosfin, koji se dodaju odgovarajućem benzilnom alkoholu. S obzirom na to da se reakcija odvija S_N2 mehanizmom, produkt će biti suprotne konfiguracije u odnosu na početni spoj. (WO 2014/152144)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Cilj ovog rada jest, nakon sinteze odabranih benzil-bromida, izmjeriti konstante brzine solvolize u metanolu na 25 °C, te iz dobivenih vrijednosti upotrebom Hammett-Brownove korelacijske jednadžbe, konstruirati graf iz čijeg se nagiba zatim zaključuje je li mehanizam reakcije kojim se odvijaju solvolize S_N1 ili S_N2.

Prvi korak bila je sinteza spojeva: 4-metoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid, 4-fenoksibenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid, 3,5-dimetilbenzil-bromid. Reagensi koji su se koristili pri sintezama su fosforov tribromid i acetil-bromid koji su se dodavali odgovarajućim benzilnim alkoholima te je sinteze bilo potrebno izvršiti sa što većim iskorištenjem reakcije. Nakon sinteze, spojevi su pročišćeni i potvrđeni su im identitet i čistoća NMR metodom i TLC-om.

Sljedeći korak je konduktometrijsko mjerenje konstante brzine u reakciji solvolize u metanolu. Zatim je potrebno konstruirati graf koristeći Hammett-Brownovu korelacijsku jednadžbu. U tu svrhu su izračunati logaritmi dobivenih vrijednosti konstanti brzine i korelirani su sa σ^+ vrijednostima. Konstruirala se graf koji je linearni pravac te se iz njegovog nagiba određuje mehanizam reakcije. Ukoliko su dobivena dva pravca različitih nagiba, reakcije se, ovisno o supstituentima na fenilnom prstenu benzila, odvijaju obama mehanizmima.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. REAGENSI I OTAPALA

Spojevi sintetizirani za potrebe ovog diplomskog rada su 4-metoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid, 4-fenoksibenzil-bromid, 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i 3,5-dimetilbenzil-bromid. Za njihove sinteze korišteni su odgovarajući benzilni alkoholi i reagensi za bromiranje acetil-bromid (Sigma Aldrich) i fosforov tribromid (Alfa Aesar). Korišteni benzilni alkoholi su 4-metoksibenzilni alkohol (Acros Organics), 4-(metiltio)benzilni alkohol (TCI), 4-fenoksibenzilni alkohol (Alfa Aesar), 3,4-dimetilbenzilni alkohol (Alfa Aesar), 4-metilbenzilni alkohol (Acros Organics), 4-*tert*-butilbenzilni alkohol (Alfa Aesar), 4-fenilbenzilni alkohol (Sigma Aldrich), 3,5-dimetilbenzilni alkohol (Alfa Aesar). Sinteze su provedene uz propuhivanje argonom (Messer).

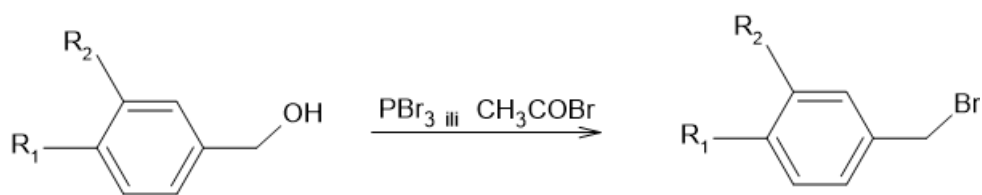
Tvari korištene u postupcima pročišćavanja sintetiziranih spojeva su destilirana voda, dietil-eter (J. T. Baker), diklormetan (Fischer Analytics), natrijev karbonat dekahidrat (T. T. T.), bezvodni natrijev sulfat (Gram-Mol) i natrijev hidrogenkarbonat (Merck).

Za analizu spojeva tankoslojnom kromatografijom upotrijebljena je pločica Silikagel 60 F254 (Merck), heksan (Carlo Erba), etil-acetat (Panreac) i jod (Riedel-de Haën). Za analizu nuklearnom magnetskom rezonancom (NMR) upotrijebljen je deuterirani kloroform (Cambridge).

Za kinetička mjerenja konstanta brzine reakcije solvolize korišten je 100% metanol (Carlo Erba).

3.2. PRIPRAVA SPOJEVA

Kao što je već spomenuto, dva su reagensa za bromiranje korištena za sinteze benzil-bromida – acetil-bromid ili fosforov tribromid, prema reakcijskoj shemi na Slici 11, uz prethodno navedene odgovarajuće benzilne alkohole.



Slika 11. Shematski prikaz sinteza benzil-bromida korištenih za izradu ovog diplomskog rada

3.2.1. Sinteza 4-metoksibenzil-bromida

Za sintezu spoja 4-metoksibenzil-bromida, korišten je 4-metoksibenzilni alkohol, odvagnut u količini od 0,50 g, što odgovara 3,62 mmol. Alkohol se prenese u dvogrlu tikvicu i postupno mu se dokapava reagens za sintezu bromida acetil-bromid, odvagnete mase 4,45 g, to jest 39,19 mmol, pri čemu dolazi do burne reakcije, što i jest razlog zbog kojeg se reagens ne može dodati odjednom, već se mora polako dokapavati, uz oslobađanje energije, dakle radi se o egzotermnoj reakciji. Pri reakciji nastaju plinoviti nusprodukti koji se trebaju ukloniti te se u tu svrhu povremeno vrši propuhivanje argonom i reakcija se provodi uz povratno hladilo. Zatim se reakcijska smjesa u tikvici grije na uljnoj kupelji zagrijanoj na približnih 80-85° C, uz miješanje na magnetskoj miješalici kroz 20 minuta, a zatim se, nakon hlađenja na sobnu temperaturu, smjesi doda dietil-eter. Sljedeći je korak ekstrakcija destiliranom vodom, potom 3 ekstrakcije s natrijevim hidrogenkarbonatom i još 2 ekstrakcije destiliranom vodom. U svrhu uklanjanja zaostale vode iz organskog sloja smjesi se dodaje bezvodni natrijev sulfat, a nakon filtriranja se utapalo upari vakuum uparivačem, da bismo dobili čisti produkt, koji ima oblik svjetložutog ulja. Masa nastalog produkta iznosi 0,12 g, a iskorištenje reakcije odgovara 16,49 %.

^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).

3.2.2. Sinteza 4-(metiltio)benzil-bromida

Benzilni alkohol korišten za sintezu 4-(metiltio)benzil-bromida jest 4-(metiltio)benzilni alkohol, izvagan u količini 0,50 g, što odgovara 3,24 mmol. Reagens za bromiranje korišten za

ovu reakciju sinteze jest fosforov tribromid, odvagnut u količini 1,05 g, odnosno 3,89 mmol. Alkohol se prenese u dvogrlu tikvicu, u koju se odmah doda diklormetan volumena približno 20 mL i ta smjesa se ostavi hladiti 10 minuta na ledu. Dok se smjesa hladi, odvagne se potrebna količina fosforovog tribromida i pomiješa s par mililitara diklormetana te se nakon 10 minuta hlađenja dodaje u tikvicu pomoću kapalice. Upotrebom magnetske mješalice, smjesa se zatim miješa prvih sat vremena na ledu, a zatim sljedeća dva sata na sobnoj temperaturi. Povremeno se vrši propuhivanje argonom, koji omogućuje da se reakcija odvija bez prisustva vlage iz zraka. Nastali produkt se zatim ekstrahira 3 puta vodenom otopinom natrijevog karbonata, a potom 3 puta destiliranom vodom. Dodatkom sredstva za sušenje, bezvodnog natrijevog sulfata, uklanja se voda zaostala u organskom sloju, a diklormetan se ukloni uparavanjem pomoću vakuum uparivača, kako bi se dobio konačan produkt u obliku bijelih kristala. Masa nastalog produkta iznosi 0,58 g, a iskorištenje odgovara 82,45%.

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

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

3.2.3. Sinteza 4-fenoksibenzil-bromida

Za sintezu 4-fenoksibenzil bromida primijenjen je jednak postupak kao u sintezi 4-(metiltio)benzil-bromida, opisan u poglavlju 3.2.2. Dakle, korišteni reagens za bromiranje je fosforov tribromid, odvagnut u količini 0,81 g, što odgovara 2,99 mmol. Benzilni alkohol upotrijebljen za sintezu je 4-fenoksibenzilni alkohol, odvagnut u količini 0,50 g, odnosno 2,50 mmol. Konačni produkt nastao u ovoj reakciji je žućkasto ulje. Masa nastalog produkta iznosi 0,33 g, a iskorištenje odgovara 50,22 %.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 4,47$ (s; 2H; ArCH₂Br); 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): $\delta/\text{ppm} = 33,4$ (ArCH₂Br); 118,7; 119,4; 123,8; 129,9; 130,7; 132,4; 156,6; 157,6 (Ar).

3.2.4. Sinteza 4-metilbenzil-bromida

Za sintezu 4-metilbenzil-bromida primijenjen je jednak postupak kao u sintezi 4-(metiltio)benzil-bromida, opisan u poglavlju 3.2.2. Fosforov tribromid odvagnut je u količini 1,33 g, što odgovara 4,91 mmol. Benzilni alkohol upotrijebljen za sintezu je 4-metilbenzilni alkohol, odvagnut u količini 0,50 g, odnosno 4,09 mmol. Konačni produkt nastao u ovoj reakciji su bijeli kristali. Masa nastalog produkta iznosi 0,43 g, a iskorištenje odgovara 56,77 %.

^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).

3.2.5. Sinteza 3,4-dimetilbenzil-bromida

Za sintezu 3,4-dimetilbenzil-bromida primijenjen je jednak postupak kao u sintezi 4-(metiltio)benzil-bromida, opisan u poglavlju 3.2.2. Fosforov tribromid odvagnut je u količini 0,72 g, što odgovara 2,66 mmol. Benzilni alkohol upotrijebljen za sintezu je 3,4-dimetilbenzilni alkohol, odvagnut u količini 0,30 g, odnosno 2,20 mmol. Konačni produkt nastao u ovoj reakciji su bijeli kristali. Masa nastalog produkta iznosi 0,29 g, a iskorištenje odgovara 66,13 %.

^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).

3.2.6. Sinteza 4-fenilbenzil-bromida

Za sintezu 4-fenilbenzil-bromida primijenjen je jednak postupak kao u sintezi 4-(metiltio)benzil-bromida, opisan u poglavlju 3.2.2. Fosforov tribromid odvagnut je u količini 0,88 g, što odgovara 3,25 mmol. Benzilni alkohol upotrijebljen za sintezu je 4-fenilbenzilni alkohol, odvagnut u količini 0,50 g, odnosno 2,71 mmol. Konačni produkt nastao u ovoj reakciji su bijeli kristali. Masa nastalog produkta iznosi 0,41 g, a iskorištenje odgovara 61,13 %.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 4,51$ (s; 2H; ArCH_2Br); 7,31–7,44 (m; 5H; ArH); 7,53–7,57 (m; 4H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 33,5$ (ArCH_2Br); 127,1; 127,6; 127,6; 128,9; 129,5; 136,8; 140,4; 141,4 (Ar).

3.2.7. Sinteza 4-*tert*-butilbenzil bromida

Za sintezu 4-*tert*-butilbenzil-bromida primijenjen je jednak postupak kao u sintezi 4-(metiltio)benzil-bromida, opisan u poglavlju 3.2.2. Fosforov tribromid odvagnut je u količini 0,99 g, što odgovara 3,66 mmol. Benzilni alkohol upotrijebljen za sintezu je 4-*tert*-butilbenzilni alkohol, odvagnut u količini 0,50 g, odnosno 3,04 mmol. Konačni produkt nastao u ovoj reakciji je prozirna tekućina. Masa nastalog produkta iznosi 0,39 g, a iskorištenje odgovara 56,40 %.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 1,39$ (s; 9H; $\text{Ar}-(\text{CH}_3)_3$); 4,55 (s; 2H; ArCH_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): $\delta/\text{ppm} = 31,3$ ($\text{Ar}-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$); 33,7 (ArCH_2Cl); 34,7 ($\text{Ar}-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$); 125,8; 128,8; 134,8; 151,6 (Ar).

3.2.8. Sinteza 3,5-dimetilbenzil-bromida

Za sintezu 3,5-dimetilbenzil-bromida primijenjen je jednak postupak kao u sintezi 4-(metiltio)benzil-bromida, opisan u poglavlju 3.2.2. Fosforov tribromid odvagnut je u količini 0,95 g, što odgovara 3,51 mmol. Benzilni alkohol upotrijebljen za sintezu je 3,5-dimetilbenzilni alkohol, odvagnut u količini 0,40 g, odnosno 2,94 mmol. Konačni produkt nastao u ovoj reakciji su bijeli kristali. Masa nastalog produkta iznosi 0,36 g, a iskorištenje odgovara 61,57 %.

^1H NMR (300 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 2,35$ (s; 6H; $\text{Ar}-\text{CH}_3$); 4,47 (s; 2H; ArCH_2Br); 6,97-7,05 (m; 3H; ArH).

^{13}C NMR (75 MHz; CDCl_3 ; 20 °C): $\delta/\text{ppm} = 21,2$ ($\text{Ar}-\text{CH}_3$); 33,9 (ArCH_2Br); 126,9; 130,2; 137,6; 138,4 (Ar).

3.3. IDENTIFIKACIJA SPOJEVA

Najpouzdanija metoda identifikacije za organske spojeve je nuklearna magnetska rezonancija (NMR). Iz tog razloga je upotrijebljena za identifikaciju spojeva pri izradi ovog rada. Spojevi su najprije otopljeni u deuteriranom kloroformu s TMS-om i zatim je njihov identitet potvrđen NMR uređajem Varian INOVA400. Za obradu podataka ^1H i ^{13}C spektara korišten je program MestReNova. Asignacija signala omogućila je potvrdu identiteta sintetiziranih spojeva.

Osim NMR-a, za potvrdu identiteta i čistoće spoja provedena je i tankoslojna kromatografija na pločici silikagela (stacionarna faza). Komora se najprije zasiti mobilnom fazom (heksan : etil-acetat = 9 : 1), a zatim se uroni pločica silikagela na koju je, pomoću kapilare, na startnu liniju nanesen uzorak sintetiziranog spoja i pripadajućeg benzilnog alkohola. Nakon razvoja kromatograma, pločica se osuši te se mrlje detektiraju parama elementarnog joda i izmjeri njihova R_f vrijednost koja bi trebala biti različita, a od svakog spoja bi trebala biti vidljiva samo po jedna mrlja ukoliko je sinteza bila uspješna i čistoća zadovoljavajuća.

3.4. KINETIČKA MJERENJA

Cilj je izmjeriti konstante brzine reakcija solvoliza sintetiziranih benzil-bromida u 100% metanolu. U tu svrhu koristi se metoda konduktometrijskog mjerenja vodljivosti. Metanol se najprije pipetira u tikvicu i termostatira na odgovarajuću temperaturu upotrebom termostata Julabo FP40. Odvagne se 5,0 mg benzil-bromida koji se ispituje i otopi u 0,5 mL diklormetana. Pokrene se konduktometrijsko mjerenje i otopina benzil-bromida u diklormetanu se zatim injektira u tikvicu. Mjere se 4 poluvremena reakcije, nakon kojih se smatra da je reaktant izreagirao gotovo u potpunosti.

Kako reakcija solvolize napreduje, oslobađaju se ioni produkta, a vodljivost raste eksponencijalno s vremenom. Za analizu podataka metodom nelinearne regresije izostavljeni su podaci izmjereni u prvih desetak sekundi, s obzirom da se u tom periodu temperatura reakcijske smjese stabilizira i spoj miješa s otapalom.

Prema jednadžbi (8), koja se može primijeniti za reakcije prvog reda, iz izmjerenih nekoliko vrijednosti ovisnosti vodljivosti (G) o vremenu za svaki pojedini prethodno sintetizirani benzil-bromid određuju se konstante brzine reakcije solvolize (k). a u jednadžbi

označava ukupnu promjenu vodljivosti otopine od početka reakcije do kraja mjerenja, kada se smatra da je solvoliza gotova, t je vrijeme, a b predstavlja vodljivost čistog otapala.

$$G = a \times (1 - e^{-k \times t}) + b \quad (8)$$

Kinetika solvolize nekih benzilnih bromida zahtijeva mjerenja na povišenim temperaturama (45 °C, 50 °C, 60 °C) jer bi pri sobnoj temperaturi (25 °C) reakcija trajala predugo, čak i danima (Wade, 2017). Na povišenim temperaturama reakcija se odvija znatno brže, što omogućava brže prikupljanje podataka. Kada se mjerenja obavljaju na 25 °C, konačna konstanta brzine izračunava se kao prosječna vrijednost triju pojedinačnih konstanti. Na višim temperaturama, gdje se mjerenja izvode dva puta na svakoj temperaturi za svaki benzilni bromid, konačna konstanta se dobiva kao srednja vrijednost tih dviju individualnih konstanti za svaku temperaturu. Konačna konstanta brzine za 25 °C određuje se ekstrapolacijom srednjih vrijednosti iz viših temperatura korištenjem Eyringove jednadžbe (3). Time se omogućava precizno određivanje brzine solvolize pri sobnoj temperaturi, koja je inače previše spora za direktno mjerenje.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. REZULTATI

Reagens fosforov tribromid i različiti benzilni alkoholi korišteni su u sintezi spojeva 4-(metiltilio)benzil-bromida, 4-fenoksibenzil-bromida, 4-metilbenzil-bromida, 3,4-dimetilbenzil-bromida, 4-fenilbenzil-bromida, 4-*tert*-butilbenzil-bromida, 3,5-dimetilbenzil-bromida. Za sintezu spoja 4-metoksibenzil-bromida korišten je drugi reagens za bromiranje, acetil-bromid.

U svrhu provjere kojim mehanizmom se odvijaju reakcije solvoliza u metanolu sintetiziranih benzil-bromida, najprije su kinetičkim mjerenjima na način opisan u poglavlju 3. određene konstante brzine solvolize pojedinog benzil-bromida. Dakle, izmjerena je ovisnost vodljivosti o vremenu iz čega su određene konstante brzine reakcije. Mjerenja reaktivnosti 4-metoksibenzil-bromida, 4-fenoksibenzil-bromida i 4-(metiltilio)benzil-bromida provedena su pri temperaturi 25°C (prikazano u Tablici 2), a za ostale bromide, s obzirom na njihovu nisku reaktivnost, temperature pri kojima su se mjerenja izvodila su bile povišene (45°, 50°C i 60°C; Tablica 3), a zatim je konstanta brzine solvolize pri temperaturi 25°C izračunata postupkom ekstrapolacije uporabom Eyringove jednadžbe (3) i te su vrijednosti prikazane u Tablici 4.

Tablica 2. Konstante brzine solvolize 4-metoksibenzil-bromida, 4-fenoksibenzil-bromida i 4-(metiltilio)benzil-bromida u metanolu pri 25°C te izračunate srednje vrijednosti konstanti brzine sa standardnim devijacijama.

SUPSTRAT	k/s^{-1}	$(\bar{k} \pm sd) / s^{-1}$
4-metoksibenzil-bromid	$3,27 \times 10^{-3}$	$(3,25 \pm 0,02) \times 10^{-3}$
	$3,22 \times 10^{-3}$	
	$3,27 \times 10^{-3}$	
4-fenoksibenzil-bromid	$6,40 \times 10^{-5}$	$(6,26 \pm 0,11) \times 10^{-5}$
	$6,14 \times 10^{-5}$	
	$6,15 \times 10^{-5}$	
	$6,33 \times 10^{-5}$	
4-(metiltilio)benzil-bromid	$1,89 \times 10^{-4}$	$(1,88 \pm 0,01) \times 10^{-4}$
	$1,88 \times 10^{-4}$	
	$1,88 \times 10^{-4}$	

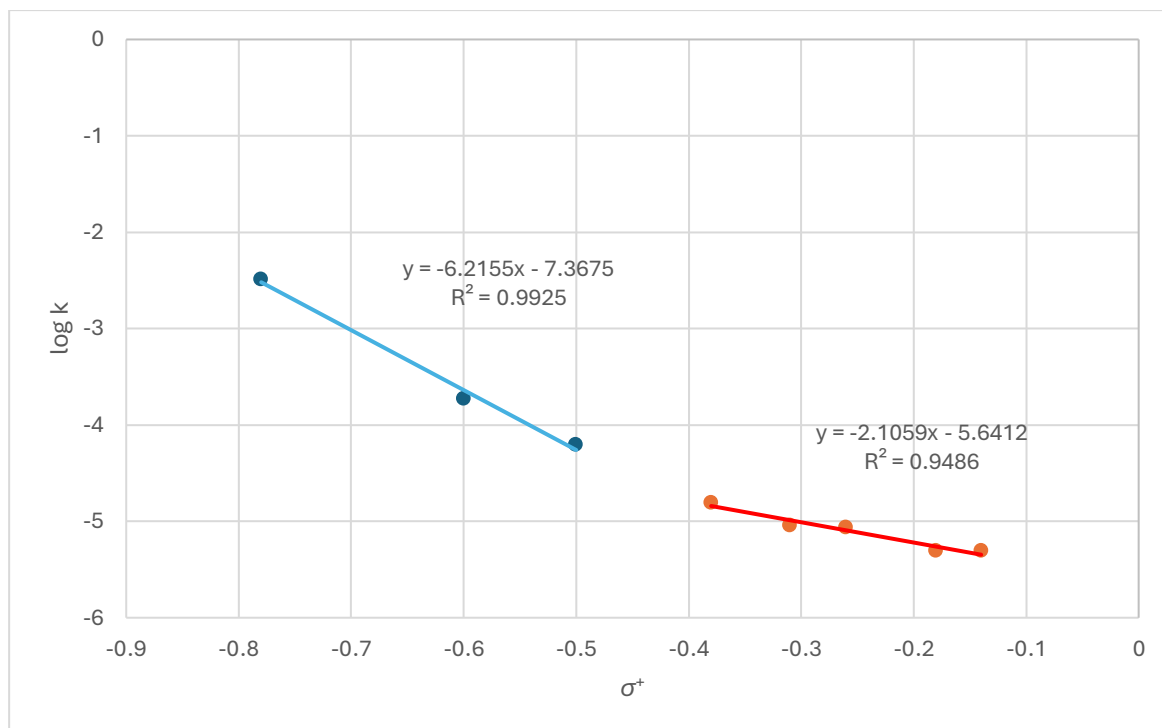
Tablica 3. Konstante brzine solvolize ostalih ispitanih benzil-bromida u metanolu pri povišenim temperaturama te izračunate srednje vrijednosti konstanti brzine sa standardnim devijacijama.

SUPSTRAT	t/°C	k/s^{-1}	$(\bar{k} \pm sd) / s^{-1}$
4-metilbenzil-bromid	60	$3,00 \times 10^{-4}$	$(3,07 \pm 0,07) \times 10^{-4}$
		$3,14 \times 10^{-4}$	
	50	$1,21 \times 10^{-4}$	$(1,23 \pm 0,02) \times 10^{-4}$
		$1,25 \times 10^{-4}$	
	45	$7,34 \times 10^{-5}$	$(7,40 \pm 0,06) \times 10^{-5}$
		$7,45 \times 10^{-5}$	
3,5-dimetilbenzil-bromid	60	$1,57 \times 10^{-4}$	$(1,56 \pm 0,02) \times 10^{-4}$
		$1,54 \times 10^{-4}$	
	50	$6,22 \times 10^{-5}$	$(6,22 \pm 0,02) \times 10^{-5}$
		$6,18 \times 10^{-5}$	
	45	$3,96 \times 10^{-5}$	$(3,92 \pm 0,05) \times 10^{-5}$
		$3,87 \times 10^{-5}$	
4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromid	60	$2,67 \times 10^{-4}$	$(2,67 \pm 0,00) \times 10^{-4}$
		$2,67 \times 10^{-4}$	
	50	$1,07 \times 10^{-4}$	$(1,08 \pm 0,01) \times 10^{-4}$
		$1,08 \times 10^{-4}$	
	45	$6,61 \times 10^{-5}$	$(6,69 \pm 0,08) \times 10^{-5}$
		$6,77 \times 10^{-5}$	
4-fenilbenzil-bromid	60	$1,60 \times 10^{-4}$	$(1,61 \pm 0,01) \times 10^{-4}$
		$1,61 \times 10^{-4}$	
	50	$6,52 \times 10^{-5}$	$(6,56 \pm 0,04) \times 10^{-5}$
		$6,60 \times 10^{-5}$	
	45	$4,07 \times 10^{-5}$	$(3,92 \pm 0,11) \times 10^{-5}$
		$3,85 \times 10^{-5}$	
$3,83 \times 10^{-5}$			
3, 4-dimetilbenzil-bromid	60	$4,58 \times 10^{-4}$	$(4,69 \pm 0,11) \times 10^{-4}$
		$4,80 \times 10^{-4}$	
	50	$1,89 \times 10^{-4}$	$(1,92 \pm 0,03) \times 10^{-4}$
		$1,95 \times 10^{-4}$	
	45	$1,16 \times 10^{-4}$	$(1,19 \pm 0,03) \times 10^{-4}$
		$1,22 \times 10^{-4}$	

Tablica 4. Konstante brzine solvolize 4-metoksibenzil-bromida, 4-fenoksibenzil-bromida i 4-(metiltio)benzil-bromida izmjerene pri temperaturi 25°C i ekstrapolirane vrijednosti konstanti brzine 4-metilbenzil-bromida, 3,4-dimetilbenzil-bromida, 4-fenilbenzil-bromida, 4-*tert*-butilbenzil-bromida, 3,5-dimetilbenzil-bromida uz pripadajuće $\log \bar{k}$ i σ^+ vrijednosti.

SUPSTRAT	\bar{k} / s^{-1}	$\log \bar{k}$	$\sigma^+{}^a$
4-metoksibenzil-bromid	$3,25 \times 10^{-3}$	-2,49	-0,78
4-(metiltio)benzil-bromid	$1,88 \times 10^{-4}$	-3,73	-0,60
4-fenoksibenzil-bromid	$6,26 \times 10^{-5}$	-4,20	-0,50
3,4-dimetilbenzil-bromid	$1,56 \times 10^{-5}$	-4,81	-0,38
4-metilbenzil-bromid	$9,04 \times 10^{-6}$	-5,04	-0,31
4- <i>tert</i> -butilbenzil-bromid	$8,56 \times 10^{-6}$	-5,07	-0,26
4-fenilbenzil-bromid	$4,90 \times 10^{-6}$	-5,31	-0,18
3,5-dimetilbenzil-bromid	$4,97 \times 10^{-6}$	-5,30	-0,14

^a σ^+ - vrijednosti za navedene supstrate preuzete su iz Okamoto i Brown, 1957.



Slika 12. Hammett-Brownov graf ovisnosti logaritma konstanti brzine solvolize ($\log \bar{k}$) u metanolu različito supstituiranih benzil-bromida o pripadajućim σ^+ vrijednostima

4.2. RASPRAVA

Prvi korak u izradi ovog diplomskog rada bila je sinteza različito supstituiranih benzil-bromida, njih ukupno osam. Sintetizirani su iz odgovarajućih benzilnih alkohola, uporabom reagensa za bromiranje fosforova tribromida ili acetil-bromida prema postupcima opisanim u poglavlju 3.2., čiji je identitet zatim potvrđen metodama tankoslojne kromatografije i nuklearne magnetske rezonancije.

Nakon identifikacije, sintetiziranim benzil-bromidima izmjerene su konstante brzine reakcije solvolize u metanolu (metanoliza), radi utvrđivanja odvijaju li se reakcije S_N1 ili S_N2 mehanizmom. U tu svrhu provedena su konduktometrijska mjerenja, pri čemu se svakim pojedinim mjerenjem dobije ovisnost vodljivosti o vremenu koja se mijenja eksponencijalno, na temelju čega se može zaključiti da se reakcije odvijaju kinetikom prvoga reda. Iz dobivenih krivulja ovisnosti vodljivosti o vremenu odredi se konstanta brzine reakcije mjerenjem pri 25°C ili, u slučaju slabije reaktivnih benzil-bromida, pri povišenim temperaturama kako bismo ubrzali reakciju, nakon čega se konstanta brzine pri 25°C odredi metodom ekstrapolacije.

Konstante određene prilikom izrade ovog diplomskog rada prikazane su u Tablici 4., gdje je vidljivo da se reakcija solvolize 4-metoksibenzil-bromida u 100 % metanolu odvija najvećom brzinom. Supstituenti na benzenskom prstenu imaju rezonantni ili induktivni utjecaj na reaktivnost pojedinog benzil-bromida, što rezultira većim ili manjim vrijednostima konstanta brzine reakcija. Kvantitativna vrijednost opisanog utjecaja supstituenata izražena je pomoću σ^+ vrijednosti, koje, za razliku od σ vrijednosti, uzimaju u obzir rezonantni efekt koji korišteni elektron-donorski supstituenti imaju na reakcijski centar kada se nalaze u para- položaju u odnosu na njega. σ^+ vrijednosti za spojeve sintetizirane prilikom izrade ovog rada prikazane su u Tablici 4.

Izračunati su i logaritmi prethodno određenih vrijednosti konstanti brzina solvolize pri 25° C i stavljeni u korelaciju sa σ^+ vrijednostima te je dobivena Hammett-Brownova korelacijska jednadžba. Rezultati su zatim prikazani grafički te su dobivena 2 pravca (Slika 12), što upućuje na odstupanje od Hammett-Brownove korelacijske jednadžbe (7), odnosno, govori o tome da se solvoliza za pojedine benzil-bromide odvija S_N1 mehanizmom za spojeve čije su pripadajuće točke povezane jednim pravcem (4-metoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid i 4-fenoksibenzil-bromid), a za spojeve čije su točke povezane drugim pravcem (3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i 3,5-dimetilbenzil-bromid), reakcija se odvija S_N2 mehanizmom.

U prethodno objavljenom Diplomskom radu (Šahić, 2022.), u kojem je promatrana solvoliza u bezvodnom etanolu, točka koja pripada 4-fenoksibenzil-bromidu pripada drugom pravcu, što upućuje na to da se reakcija solvolize 4-fenoksibenzil-bromida u bezvodnom etanolu odvija S_N2 mehanizmom, za razliku od analize solvolize istog spoja u metanolu, obrađene ovim Diplomskim radom, gdje navedena točka pripada prvom pravcu (reakcija solvolize u metanolu odvija se S_N1 mehanizmom). Ova razlika upućuje na to da 4-fenoksibenzil-bromid u različitim otapalima solvolizira različitim mehanizmima. Međutim, navedenu je tvrdnju svakako potrebno potvrditi i drugim metodama.

Vrijednosti σ^+ kvantificiraju sveukupni elektronski utjecaj supstituenata, bilo da se radi o privlačenju ili doniranju elektrona (Humski, 1974). Primjerice, σ^+ vrijednost za 3,4-dimetilbenzil-bromid iznosi $-0,375$, što je rezultat zbroja σ^+ vrijednosti metilnih skupina u *para* ($-0,306$) i *meta* ($-0,069$) položajima. Te elektron-donorske skupine prenose elektronsku gustoću prema reakcijskom centru kroz benzilni π -sustav, što pomaže stabilizirati prijelazno stanje i karbokation koji je nastao u prvom koraku S_N1 reakcije. Najnegativnije σ^+ vrijednosti

imaju 4-metoksi- i 4-metiltio- skupine zbog prisutnosti dva slobodna elektronska para, što 4-metoksibenzil-bromidu daje najveću brzinu solvolize i najstabilniji karbokation.

Parametar ρ^+ reakcijska je konstanta koja predstavlja nagib pravca i dobivena negativna vrijednost ρ^+ u slučaju metanolize benzilnih bromida ukazuje na nastanak pozitivnog naboja na reakcijskom centru, tj, utjecaj supstituenata koji je suprotan onom referentne reakcije ionizacije benzojeve kiseline. Nagib prvog pravca je veći ($\rho^+ = -6,22$) u odnosu na nagib drugoga ($\rho^+ = -2,11$), a ta jako negativna vrijednost konstante za prvi pravac upućuje na nastanak stabilnog karbokationa u reakcijama solvolize benzilnih-bromida koji pripadaju prvom pravcu, dok će, s druge strane, pozitivnija (manje negativna) vrijednost konstante reakcije u slučaju drugog pravca govoriti o tome da se reakcije solvolize pripadajućih spojeva odvijaju S_N2 mehanizmom. Ovi rezultati, koji govore o reaktivnosti spojeva, također pokazuju zašto je neke reakcije bilo potrebno izvoditi pri povišenoj temperaturi. Supstituenti mogu imati utjecaj na stabilizaciju prijelaznog stanja, pa samim time i na brzinu reakcije, i kod S_N2 reakcija, međutim, taj utjecaj nije toliko značajan kao u prvom slučaju, tj. kod S_N1 mehanizma (Pine, 1994.)

5. ZAKLJUČCI

Prvi korak u izradi eksperimentalnog dijela ovog diplomskog rada bila je sinteza različitih benzil-bromida uporabom odgovarajuće supstituiranih benzilnih alkohola i reagensa pomoću kojih je izvršeno bromiranje, fosforovog tribromida ili acetil-bromida. Zatim je identitet sintetiziranih spojeva potvrđen tankoslojnom kromatografijom i nuklearnom magnetskom rezonancijom.

Polazeći od pretpostavke da različiti supstituenti na aromatskom prstenu sintetiziranih benzil-bromida različito utječu na konstante brzine reakcije solvolize u metanolu, tj. na reaktivnost molekule i time određujući hoće li se nukleofilne supstitucije odvijati S_N1 ili S_N2 mehanizmom, ideja ovog diplomskog rada bila je eksperimentalno odrediti kojim mehanizmom reakcije se odvija solvoliza pojedinih benzil-bromida u 100 % metanolu. To je određeno Hammett-Brownovom korelacijskom analizom, za koju je bilo potrebno izmjeriti konstante brzine reakcije, a za njihovo određivanje provedeno je konduktometrijsko mjerenje pri 25° C za reakcije koje se pri toj temperaturi odvijaju zadovoljavajućom brzinom, ili pri višim temperaturama za spore reakcije kako bi se mjerenje ubrzalo, a nakon čega je konstanta brzine pri 25° C, potrebna za potrebe provedenog istraživanja, određena metodom ekstrapolacije. Rezultati su potvrdili početnu pretpostavku – na grafičkom prikazu ovisnosti σ^+ o logaritmu konstanti brzine za promatrane reakcije dobivena su dva pravca različitih nagiba (odnosno ρ^+ vrijednosti), čime je potvrđeno da se solvoliza različito supstituiranih benzil-bromida u metanolu odvija različitim mehanizmima.

Negativne vrijednosti ρ^+ za oba konstruirana pravca ukazuju na to da se tijekom reakcije na reakcijskom centru formira naboj suprotan onome u referentnoj reakciji, u kojoj nastaje negativni benzoatni anion. Suprotno tomu, rezultati impliciraju da se na reakcijskom centru tijekom provođenja solvoliza za potrebe izrade ovog rada formirao pozitivan naboj.

Prvom pravcu pripadaju spojevi 4-metoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid i 4-fenoksibenzil-bromid, čije se reakcije solvolize u metanolu odvijaju S_N1 mehanizmom, a nagib pravca na kojemu se nalaze pripadajuće točke iznosi -6,22. Može se zaključiti da se na reakcijskom centru u prijelaznom stanju navedenih spojeva generira značajno jači pozitivan naboj, koji je stabiliziran elektron-donorskom prirodom supstituenata koji zbog toga povećavaju elektronsku gustoću reakcijskog centra, u odnosu na spojeve koji pripadaju drugom pravcu. S_N2 mehanizmom se odvijaju reakcije solvolize u metanolu spojeva 3,4-dimetilbenzil-bromida, 4-metilbenzil-bromida, 4-*tert*-butilbenzil-bromida, 4-fenilbenzil-bromida i 3,5-

dimetilbenzil-bromida, čije su pripadajuće točke smještene na drugi pravac nagiba -2,11. Supstituenti ovih benzil-bromida također utječu na konstante brzina reakcija solvoliza, međutim, slabiji su elektron-donori te je stoga favoriziran S_N2 mehanizam reakcije.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

- $1^\circ, 2^\circ, 3^\circ$ - primarni, sekundarni, tercijarni
- E_a – energija aktivacije
- GC – *gas chromatography*, plinska kromatografija
- NMR – nuklearna magnetska rezonancija
- R_f – retencijski faktor
- sd – standardna devijacija
- S_N1 – nukleofilna supstitucija, monomolekularna
- S_N2 – nukleofilna supstitucija, bimolekularna
- TLC – tankoslojna kromatografija
- TMS - tetrametilsilan
- *ppm* – *part per million*, dijelova na milijun
- ‡ - prijelazno stanje

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.

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

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.

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

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 Electrophiles for the Development of a Comprehensive Nucleofugality Scale. *Eur J Org Chem*, 2010, volume 2010, 1435–1439.

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

Šahić, A. (2022). *Sinteze i mehanizmi etanolize derivata benzilnih bromida*, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:901961>

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

Sintetizirani su različiti benzil-bromidi uporabom odgovarajućih benzilnih alkohola i reagensa za bromiranje, fosforovog tribromida ili acetil-bromida. Identitet dobivenih spojeva je zatim potvrđen TLC-om i NMR-om.

Pretpostavljeno je da različiti supstituenti na aromatskom prstenu benzil-bromida različito utječu na njihovu reaktivnost u metanolu, tj. utječu na mehanizam i brzinu reakcije nukleofilne supstitucije. Ideja ovog rada bila je odrediti kojim mehanizmom reakcije se odvija solvoliza pojedinih benzil-bromida pomoću Hammett-Brownove korelacijske analize u 100 % metanolu. Prvo su konduktometrijski određene konstante brzine reakcije pri 25° C. Konstruiran je graf ovisnosti σ^+ o logaritmu konstanti brzine i rezultati su potvrdili početnu pretpostavku – dobivena su dva pravca različitih nagiba (ρ^+ vrijednosti), čime je potvrđeno da se solvoliza različito supstituiranih benzil-bromida u metanolu odvija različitim mehanizmom (u eksperimentu su jedino mijenjani supstituenti na benzenskom prstenu benzil-bromida).

Za oba pravca vrijednosti ρ^+ su negativne i upućuju da se na reakcijskom centru formira naboj suprotan onome u referentnoj reakciji, u kojoj nastaje negativni benzoatni anion. Dakle, dokazano je da se na reakcijskom centru tijekom provođenja solvoliza različito supstituiranih benzilnih bromida formirao pozitivan naboj.

Prvom pravcu pripadaju spojevi 4-metoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid i 4-fenoksibenzil-bromid, čije se reakcije metanolize odvijaju S_N1 mehanizmom, a nagib pravca iznosi -6,22. Može se zaključiti da se na reakcijskom centru u prijelaznom stanju ovih spojeva generira značajno jači pozitivan naboj koji je stabiliziran elektron-donorskom prirodom supstituenata koji zbog toga povećavaju elektronsku gustoću reakcijskog centra, u odnosu na spojeve koji pripadaju drugom pravcu. S_N2 mehanizmom se odvijaju reakcije spojeva 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-*tert*-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i 3,5-dimetilbenzil-bromid, smještenih na drugi pravac nagiba -2,11. Supstituenti ovih benzil-bromida također utječu na konstante brzina reakcija solvoliza, međutim, slabiji su elektron-donori te je stoga favoriziran S_N2 mehanizam reakcije.

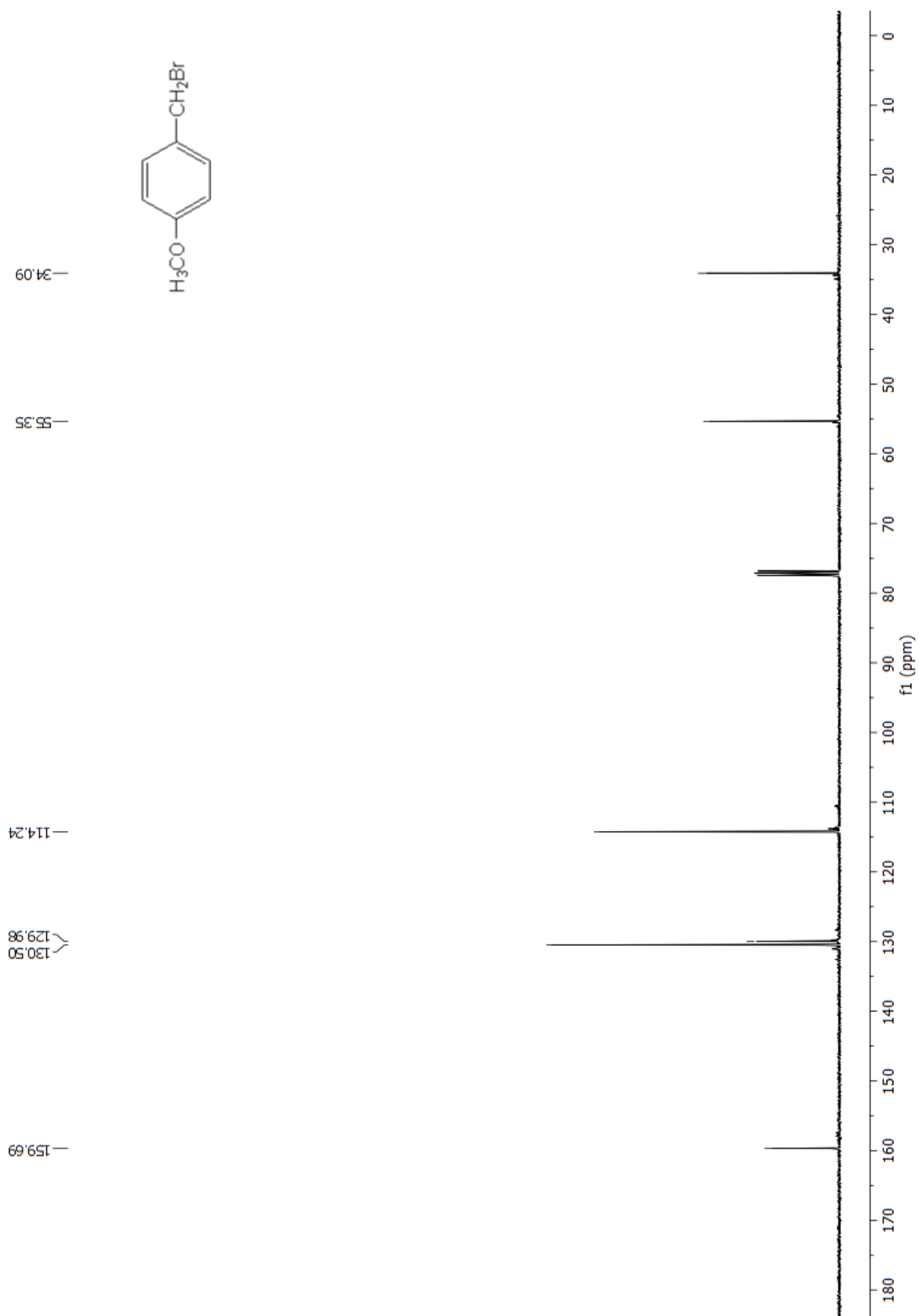
Various benzyl bromides were synthesized using homologous benzyl alcohols and brominating reagents, phosphorus tribromide or acetyl bromide. The identity of the obtained compounds was confirmed by TLC and NMR.

It was assumed that different substituents on the aromatic ring differently affect their reactivity, meaning they affect the mechanism and rate of the nucleophilic substitution reaction. The goal was to determine the mechanism of solvolysis for each benzyl bromide using Hammett-Brown correlation analysis in 100 % methanol. Reaction rate constants were first determined conductometrically at 25°C. A plot of σ^+ versus the logarithm of the rate constants was constructed, and the results confirmed the initial hypothesis – two lines with different slopes (ρ^+ values) were obtained, confirming that the solvolysis of differently substituted benzyl-bromides in methanol occurs via different mechanisms (the only variable in the experiment was the substituent on the benzyl bromides).

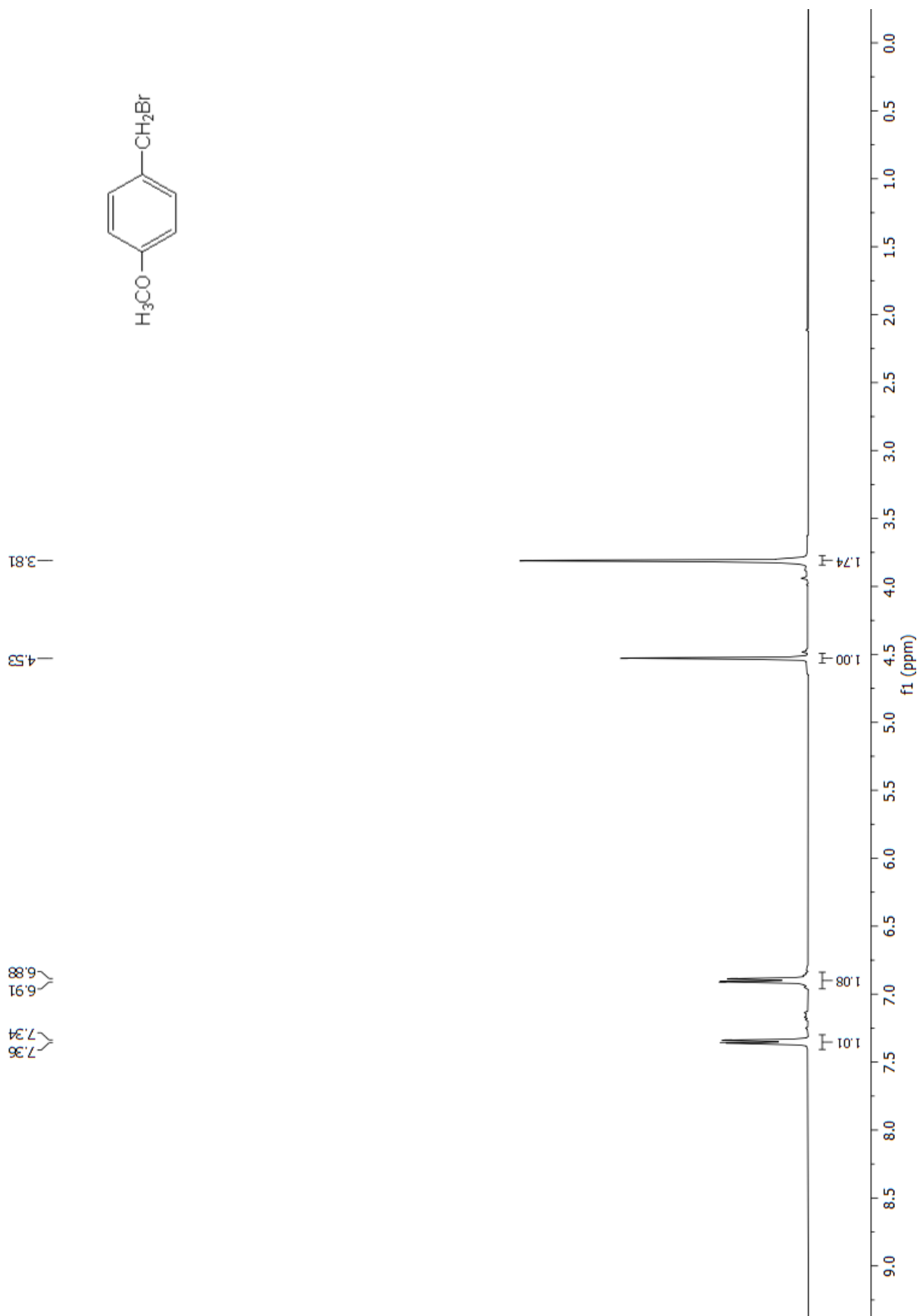
For both lines, the ρ^+ values are negative, indicating that a charge opposite to that in the reference reaction, where a negative benzoate anion forms, develops at the reaction center. It was proven that a positive charge forms at the reaction center during solvolysis of differently substituted benzyl bromides. The first line includes 4-methoxybenzyl bromide, 4-(methylthio)benzyl bromide and 4-phenoxybenzyl bromide, whose solvolysis reactions take place by the S_N1 mechanism, with a slope of -6.22. This suggests a significantly stronger positive charge is generated at the reaction center due to their electron-donating nature, stabilizing the carbocation intermediate. Reactions of 3,4-dimethylbenzyl bromide, 4-methylbenzyl bromide, 4-*tert*-butylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and 3,5-dimethylbenzyl bromide follow the S_N2 mechanism, represented by the second line with a slope of -2.11. The substituents of these benzyl-bromides also affect the reaction rate constants of solvolysis, however, they are weaker electron donors, and therefore the S_N2 reaction mechanism is favored.

9. PRILOZI

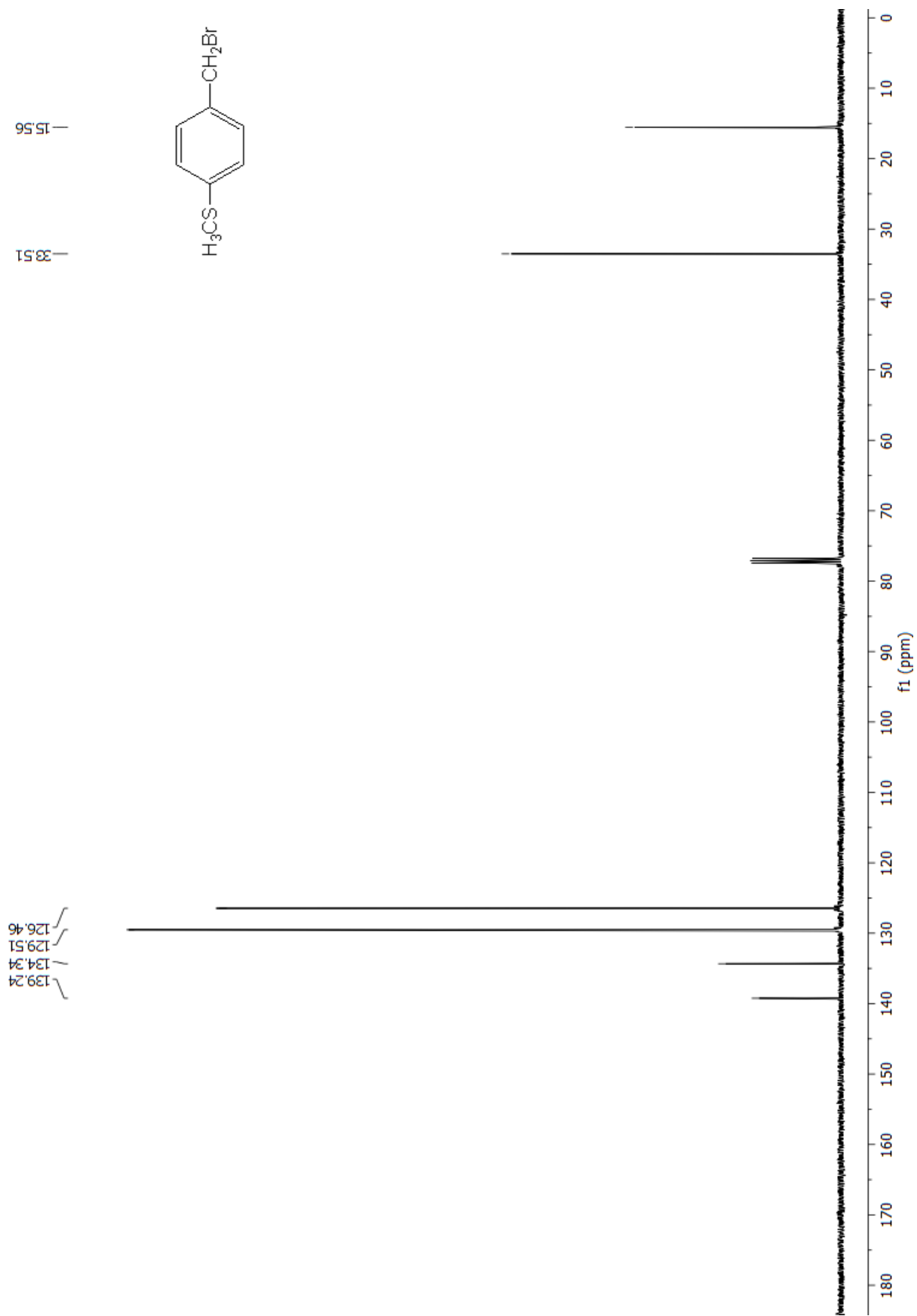
9.1. ^{13}C NMR spektar 4-metoksibenzil-bromida



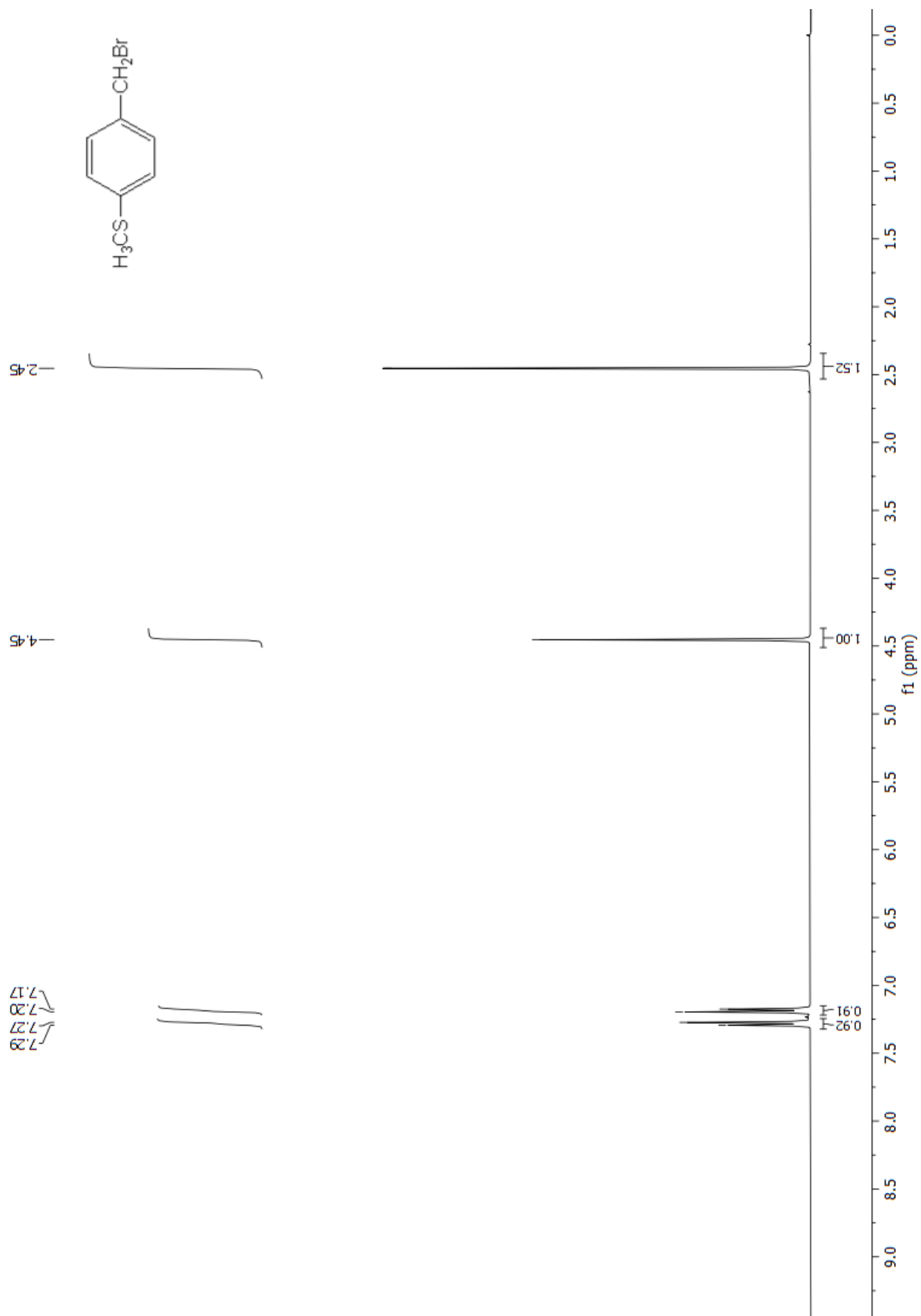
9.2. ^1H NMR spektar 4-metoksibenzil-bromida



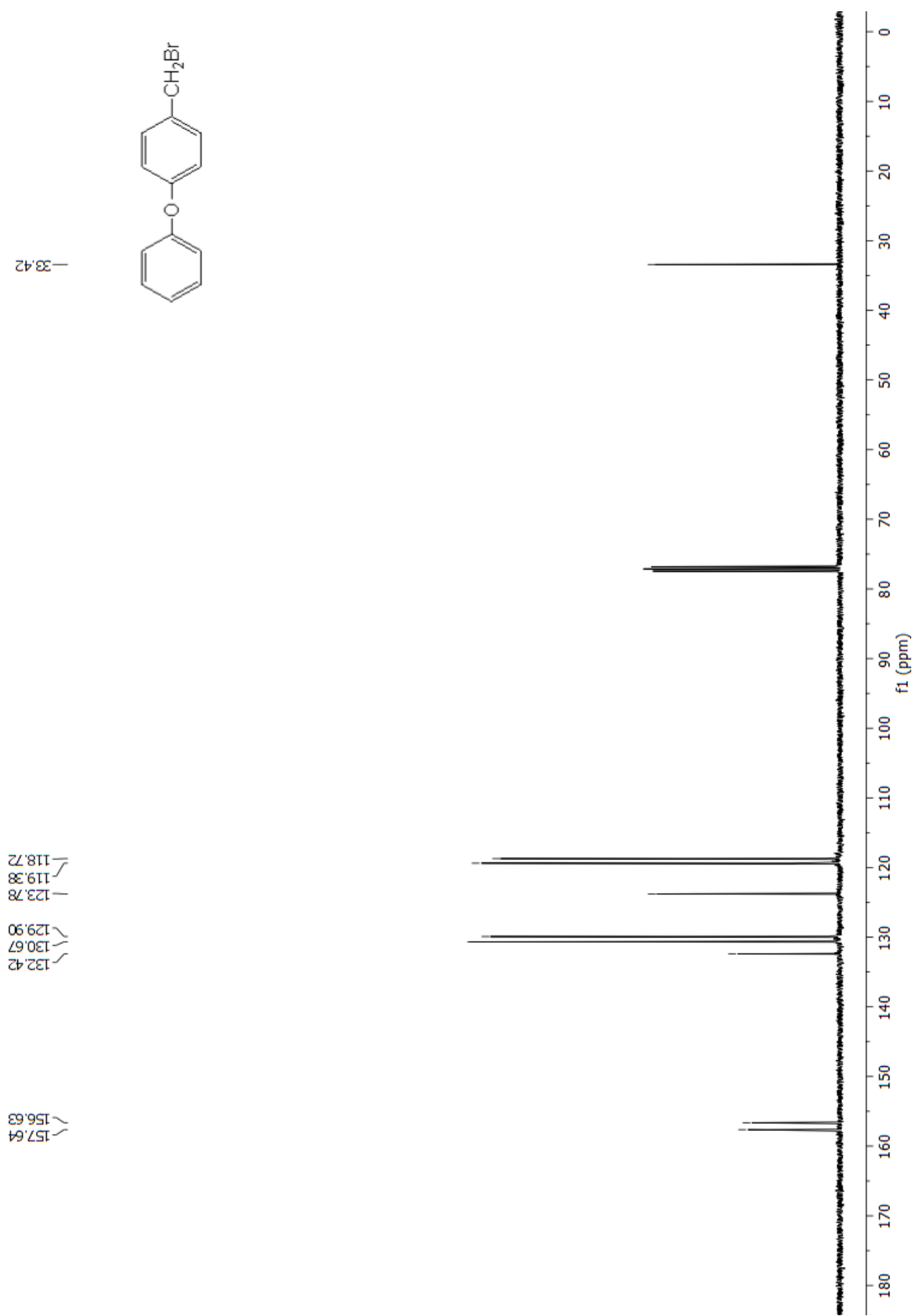
9.3. ^{13}C NMR spektr 4-(metiltio)benzil-bromida



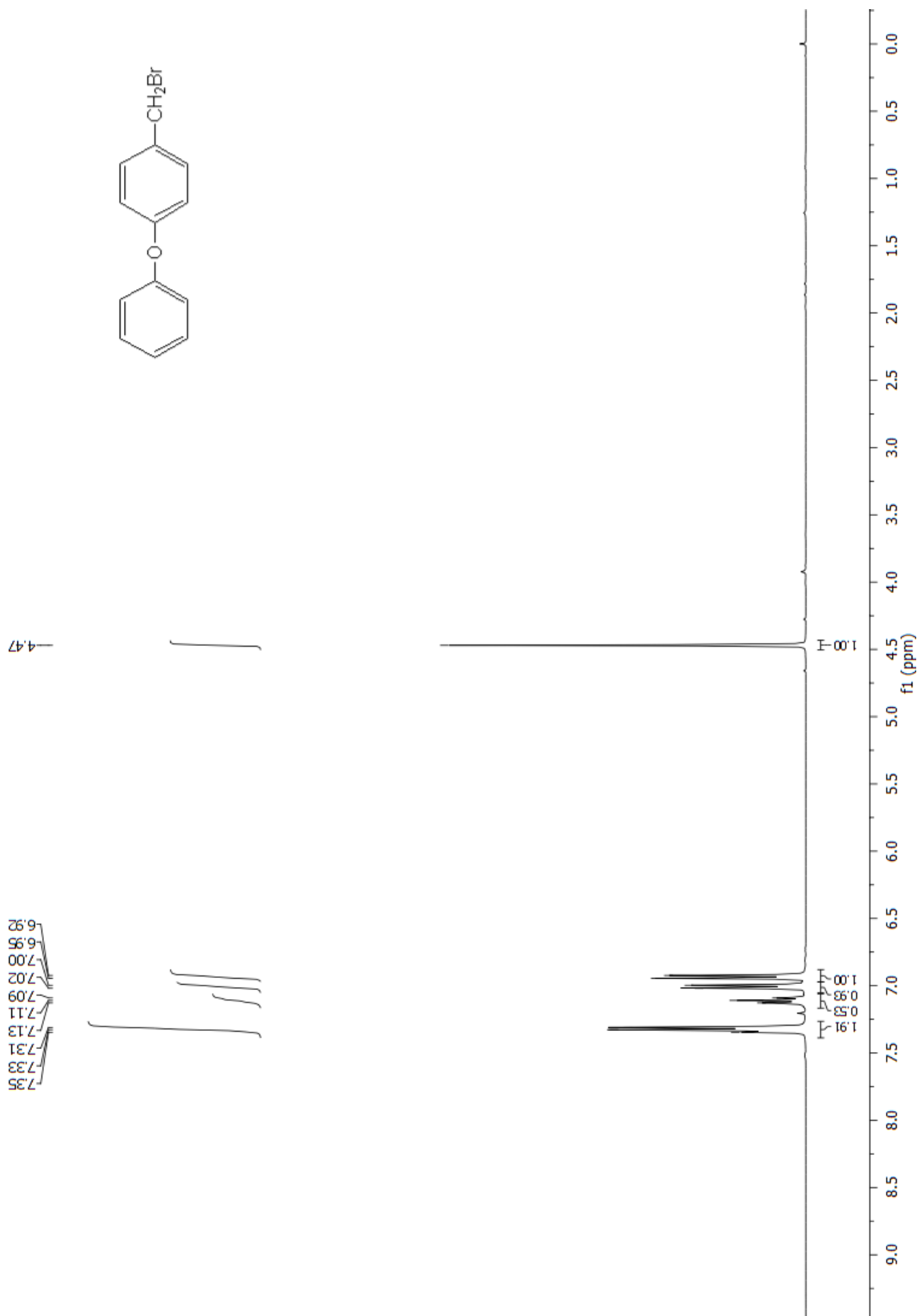
9.4. ^1H NMR spektr 4-(metiltio)benzil-bromida



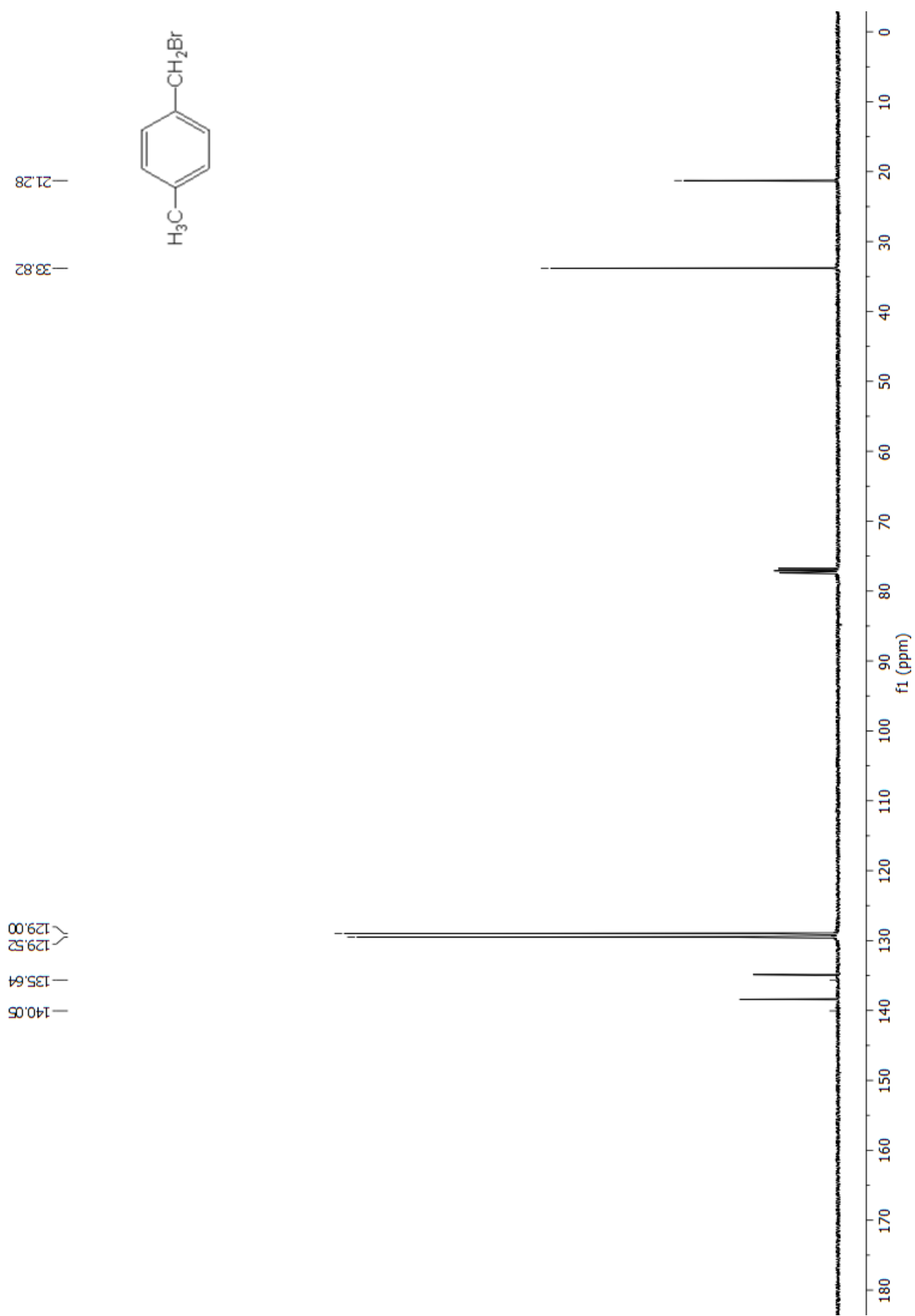
9.5. ^{13}C NMR spektar 4-fenoksibenzil-bromida



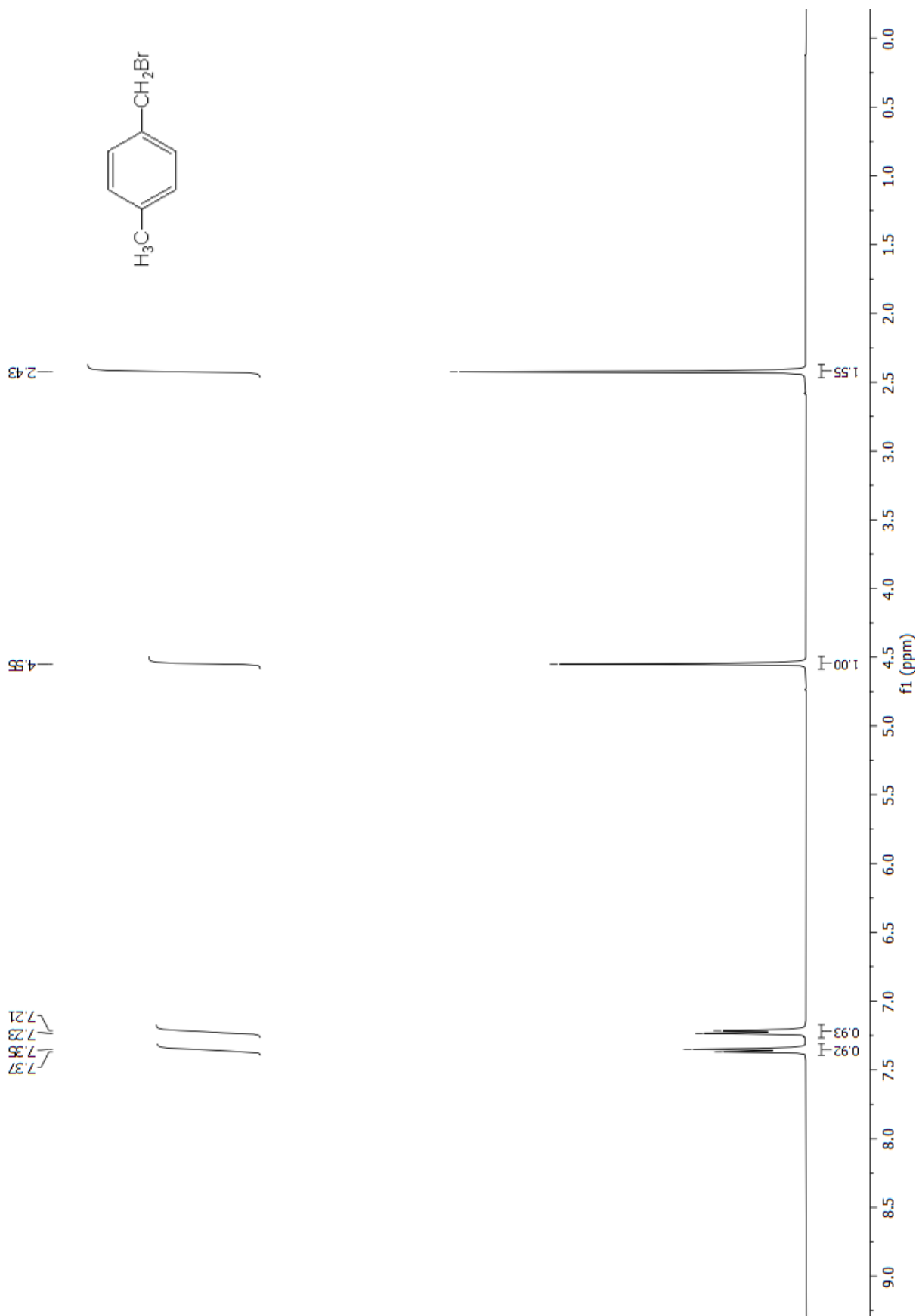
9.6. ^1H NMR spektar 4-fenoksibenzil-bromida



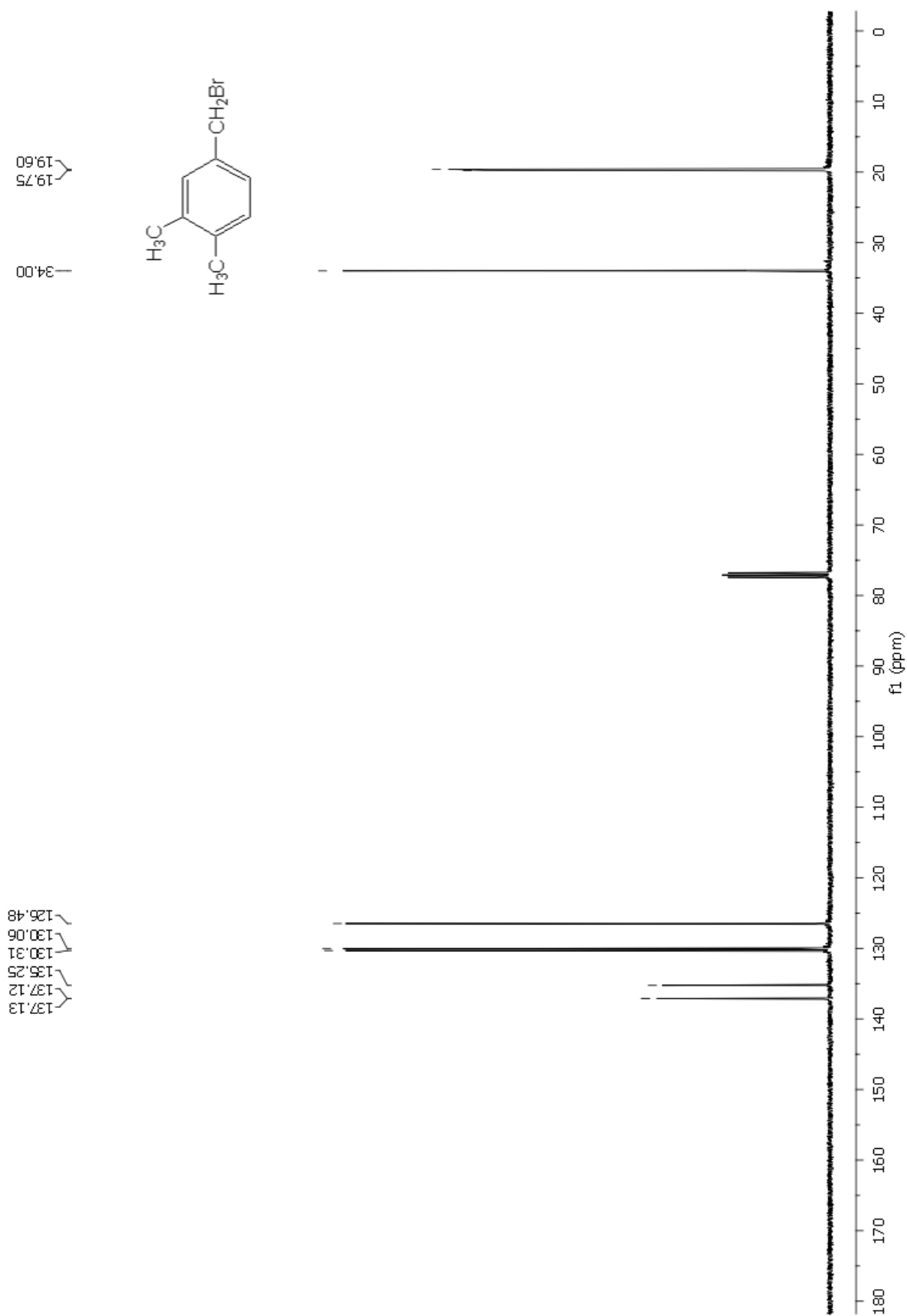
9.7. ^{13}C NMR spektar 4-metilbenzil-bromida



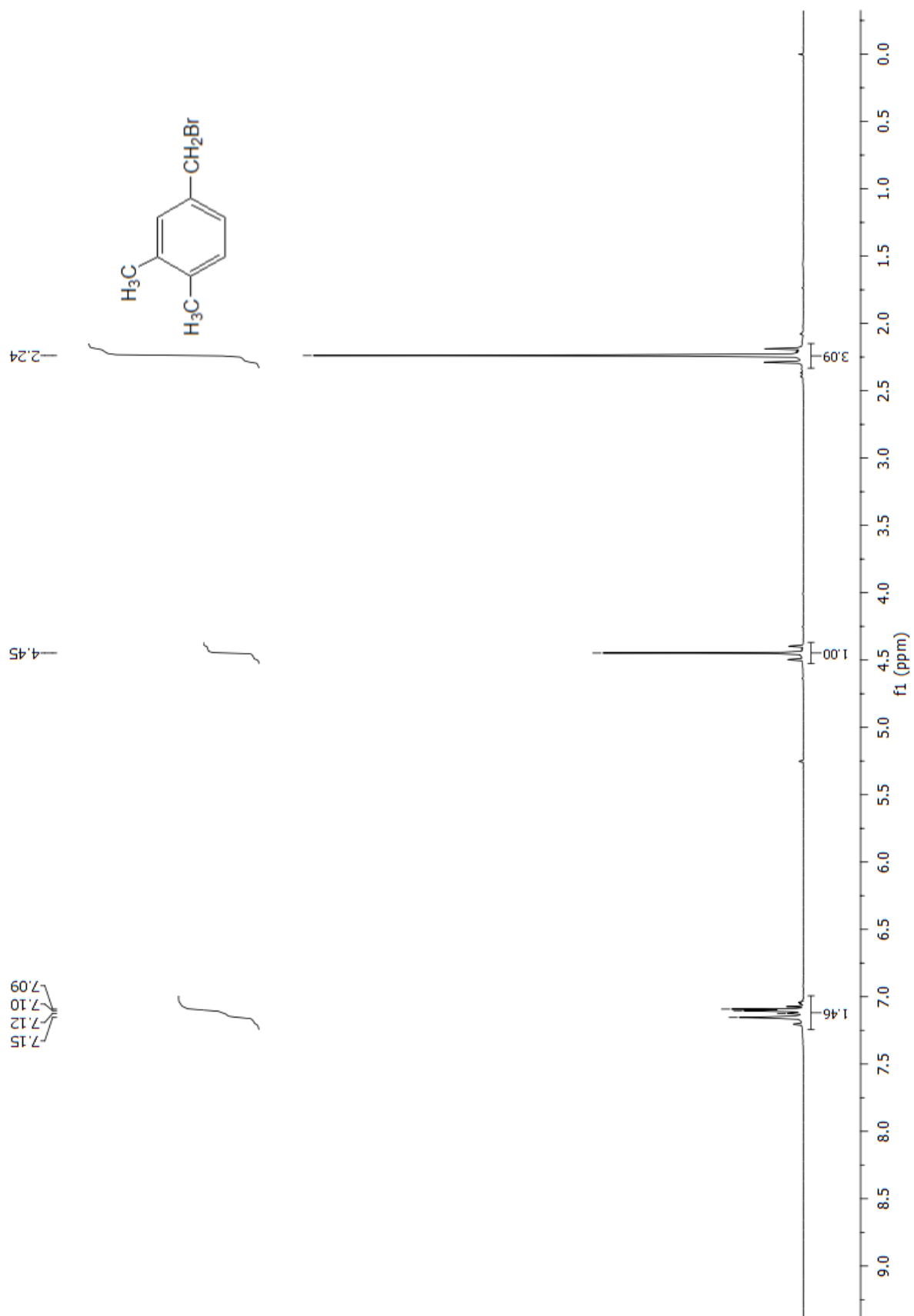
9.8. ^1H NMR spektr 4-metilbenzil-bromida



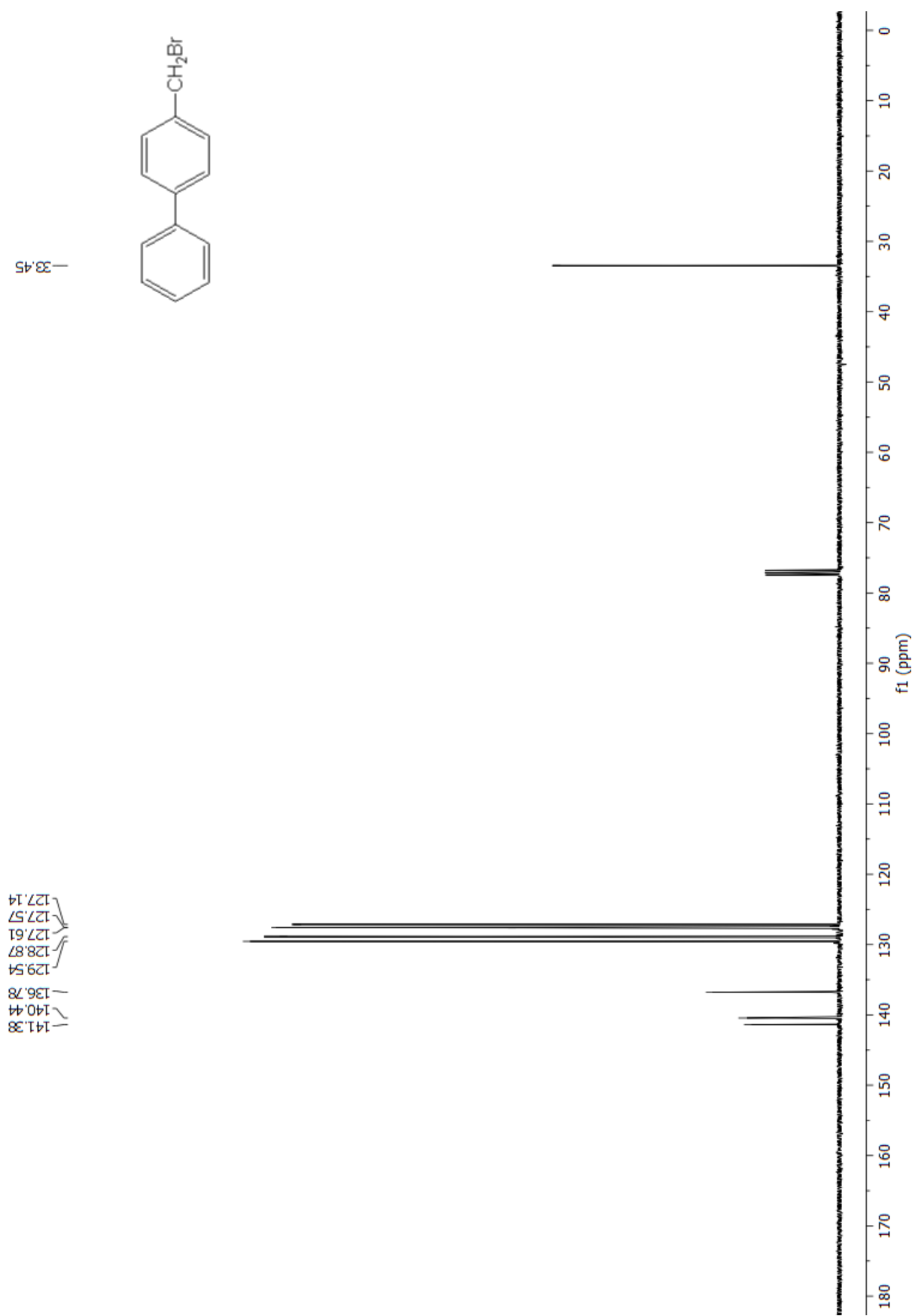
9.9. ^{13}C NMR spektar 3,4-dimetilbenzil-bromida



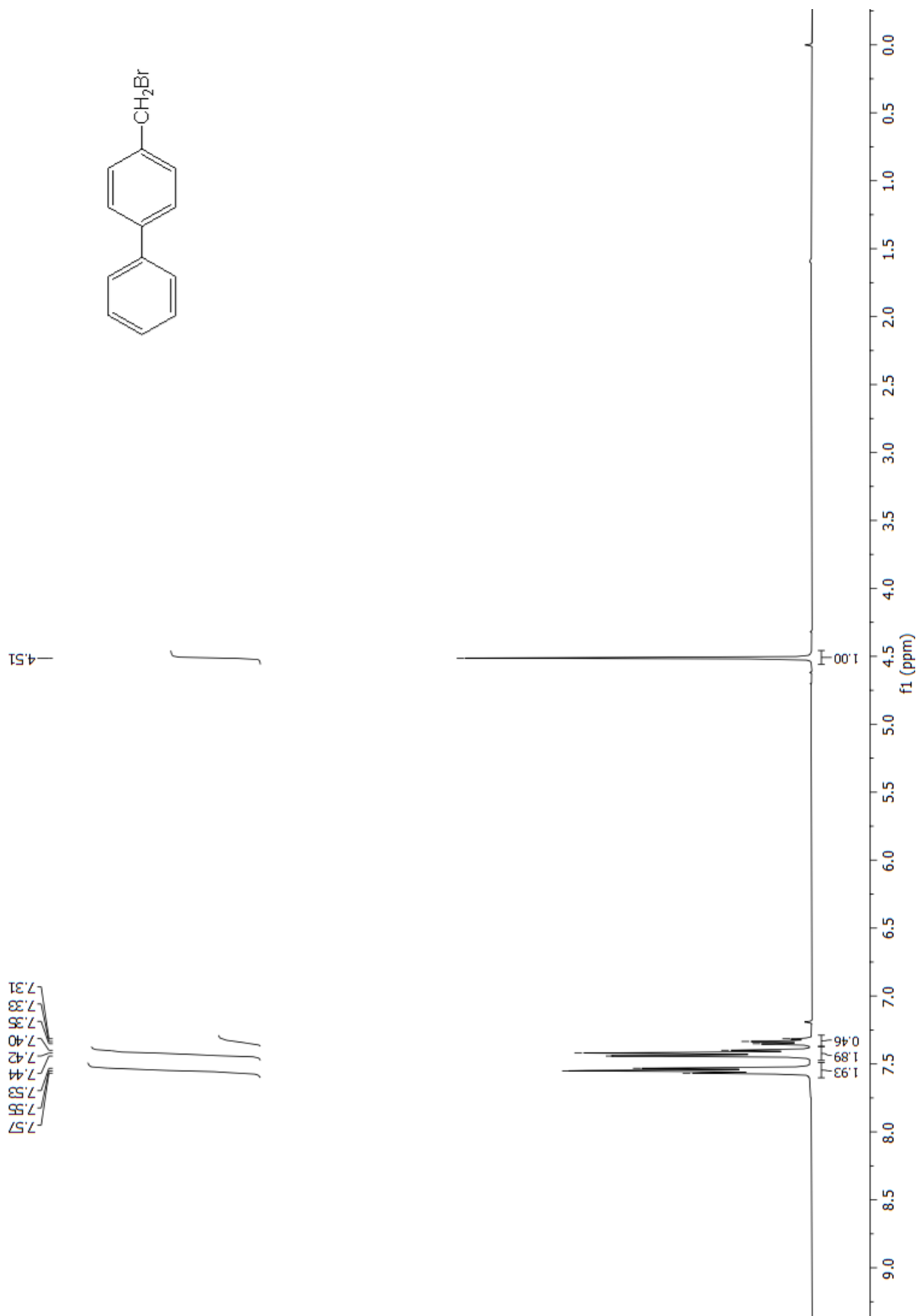
9.10. ^1H NMR spektr 3,4-dimetilbenzil-bromida



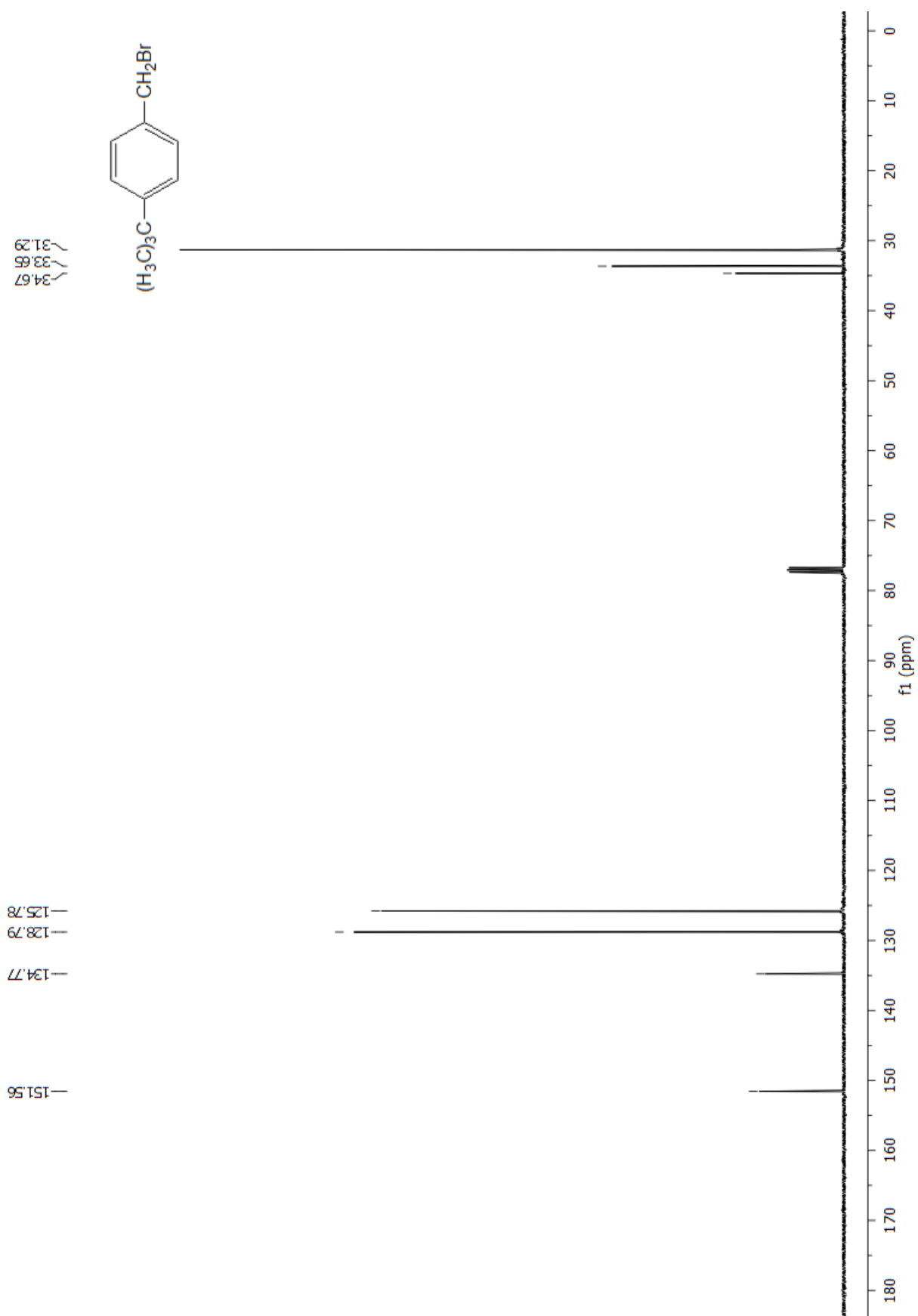
9.11. ^{13}C NMR spektar 4-fenilbenzil-bromida



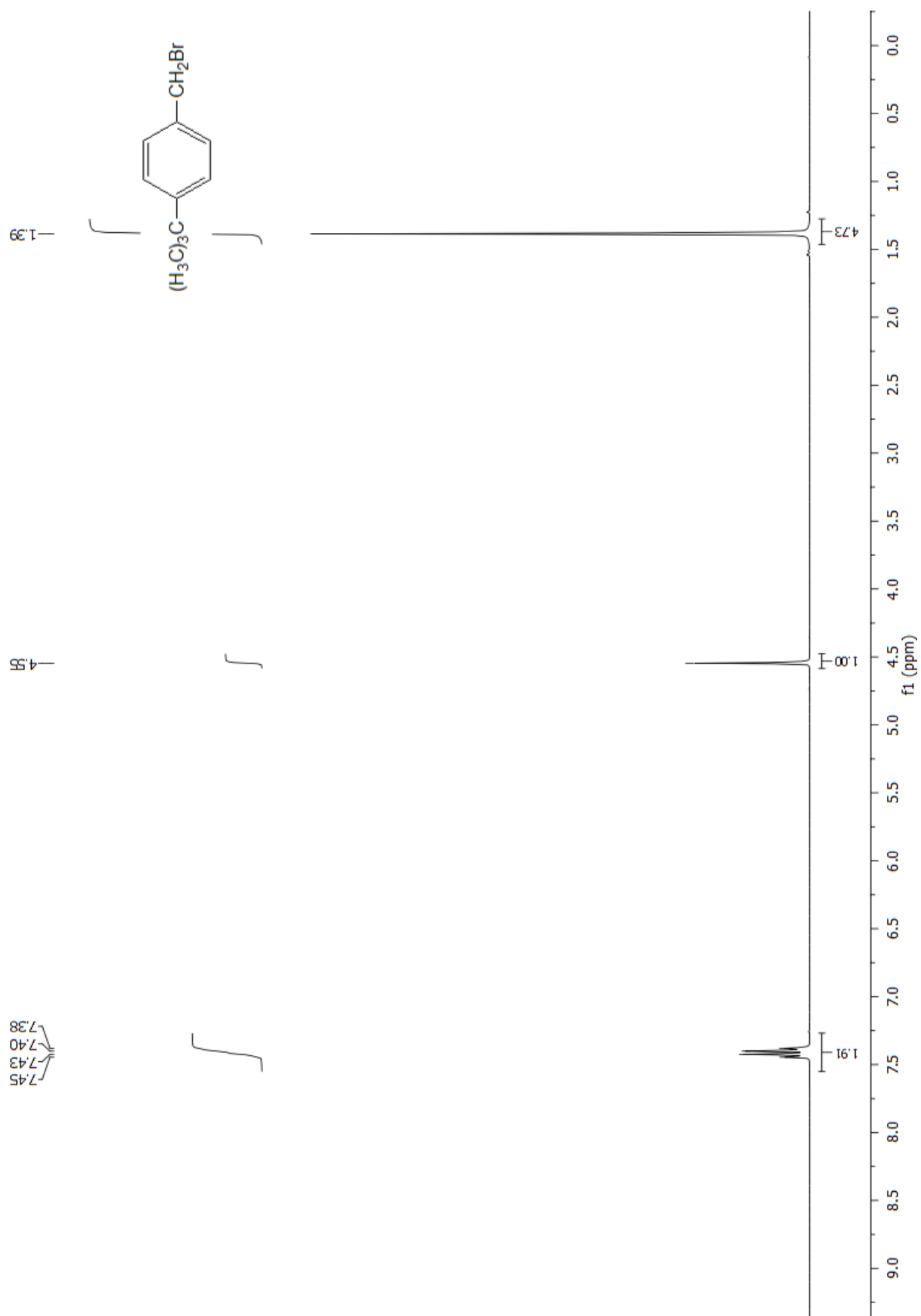
9.12. ^1H NMR spektar 4-fenilbenzil-bromida



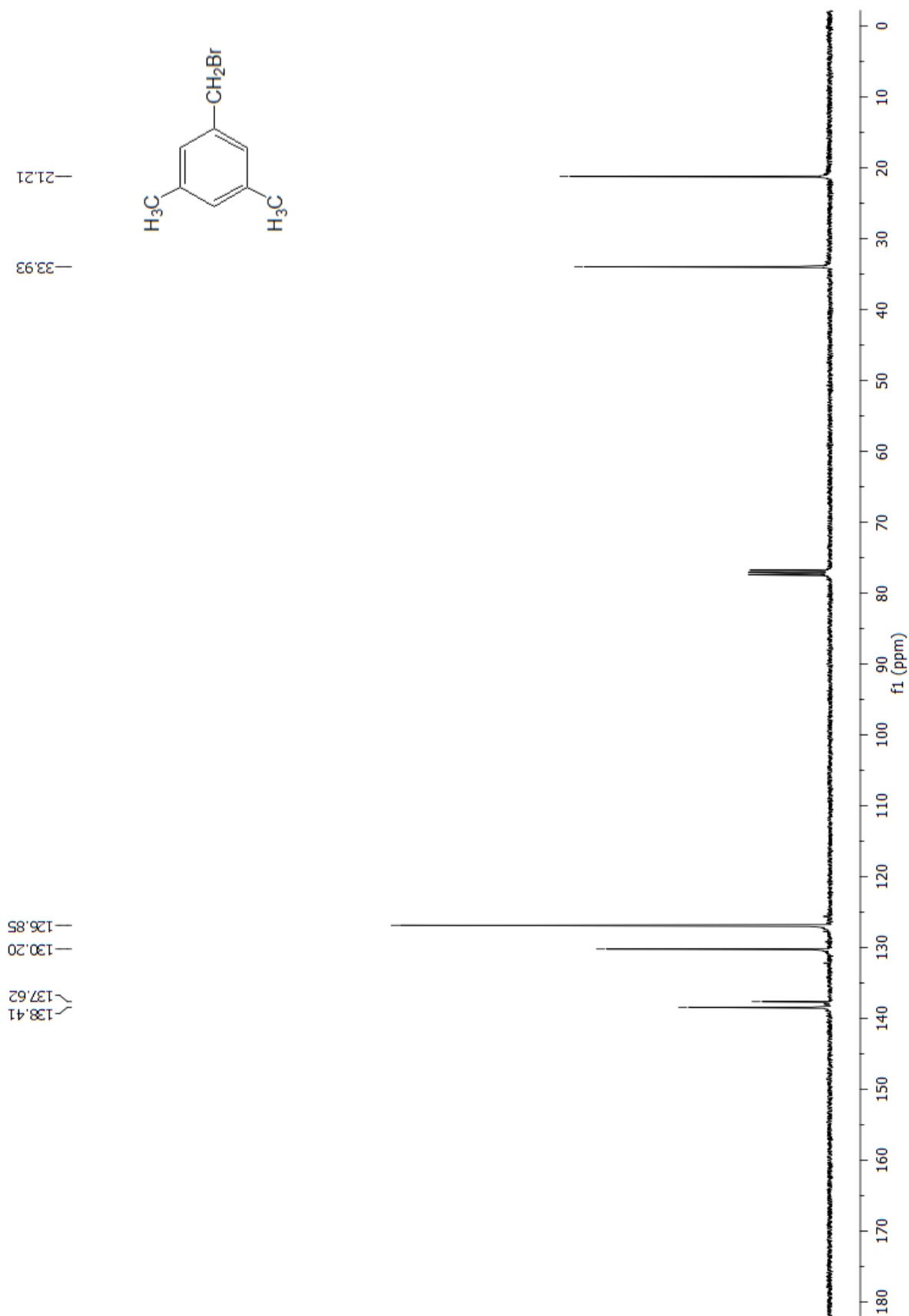
9.13. ^{13}C NMR spektr 4-*tert*-butilbenzil-bromida



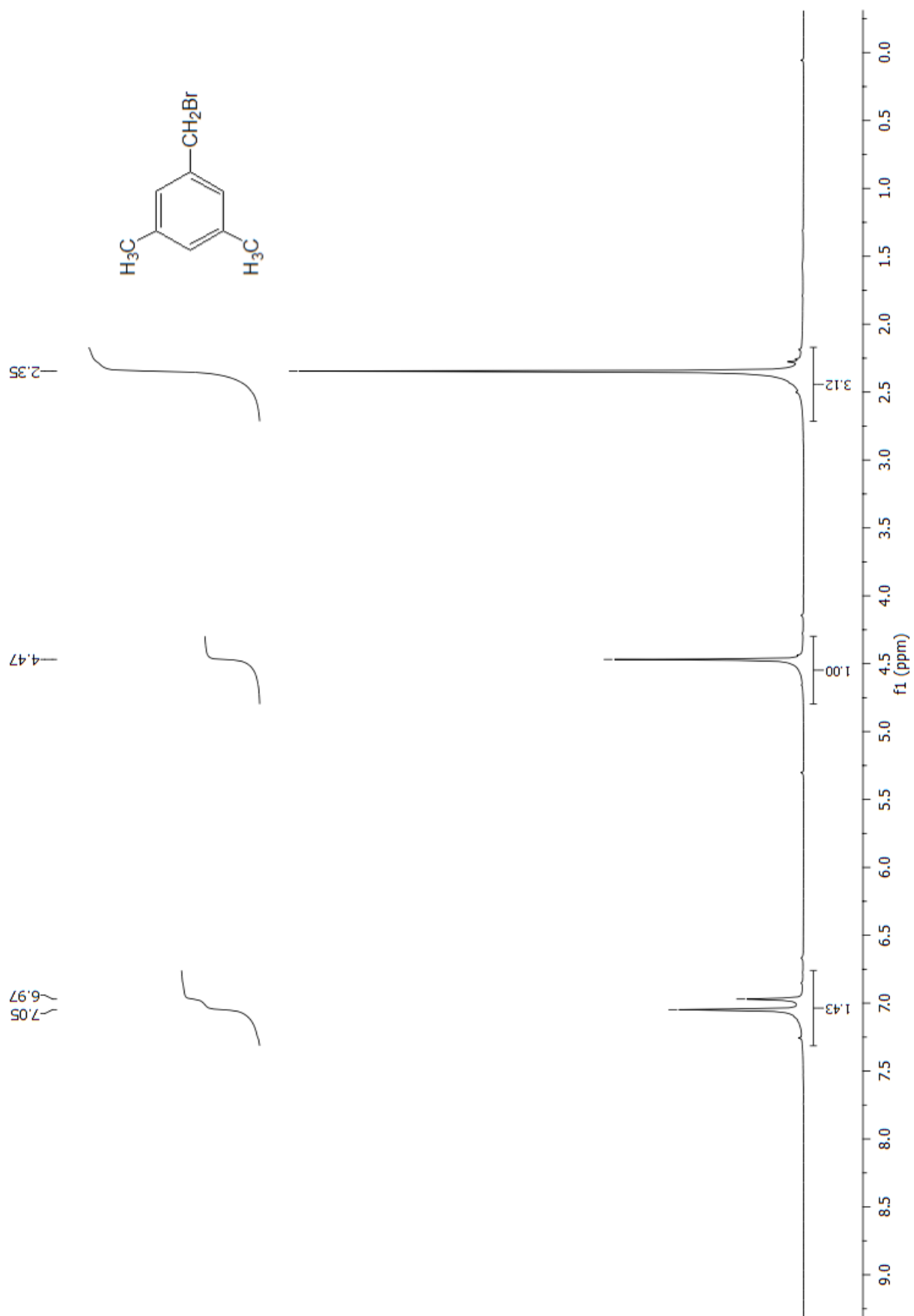
9.14. ^1H NMR spektar 4-*tert*-butilbenzil-bromida



9.15. ^{13}C NMR spektr 3,5-dimetilbenzil-bromida



9.16. ^1H NMR spektr 3, 5-dimetilbenzil-bromida



Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za Organsku kemiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

SINTEZE I MEHANIZMI SOLVOLIZE BENZIL-BROMIDA U METANOLU

Medina Dedić

SAŽETAK

Sintetizirani su različiti benzil-bromidi uporabom odgovarajućih benzilnih alkohola i reagensa za bromiranje, fosforovog tribromida ili acetil-bromida. Identitet dobivenih spojeva je zatim potvrđen TLC-om i NMR-om.

Pretpostavljeno je da različiti supstituenti na aromatskom prstenu benzil-bromida različito utječu na njihovu reaktivnost u metanolu, tj. utječu na mehanizam i brzinu reakcije nukleofilne supstitucije. Ideja ovog rada bila je odrediti kojim mehanizmom reakcije se odvija solvoliza pojedinih benzil-bromida pomoću Hammett-Brownove korelacijske analize u 100 % metanolu. Prvo su konduktometrijski određene konstante brzine reakcije pri 25° C. Konstruiran je graf ovisnosti σ^+ o logaritmu konstanti brzine i rezultati su potvrdili početnu pretpostavku – dobivena su dva pravca različitih nagiba (ρ^+ vrijednosti), čime je potvrđeno da se solvoliza različito supstituiranih benzil-bromida u metanolu odvija različitim mehanizmom (u eksperimentu su jedino mijenjani supstituenti na benzenskom prstenu benzil-bromida).

Za oba pravca vrijednosti ρ^+ su negativne i upućuju da se na reakcijskom centru formira naboj suprotan onome u referentnoj reakciji, u kojoj nastaje negativni benzoatni anion. Dakle, dokazano je da se na reakcijskom centru tijekom provođenja solvoliza različito supstituiranih benzilnih bromida formirao pozitivan naboj.

Prvom pravcu pripadaju spojevi 4-metoksibenzil-bromid, 4-(metiltio)benzil-bromid i 4-fenoksibenzil-bromid, čije se reakcije metanolize odvijaju S_N1 mehanizmom, a nagib pravca iznosi -6,22. Može se zaključiti da se na reakcijskom centru u prijelaznom stanju ovih spojeva generira značajno jači pozitivan naboj koji je stabiliziran elektron-donorskom prirodom supstituenata koji zbog toga povećavaju elektronsku gustoću reakcijskog centra, u odnosu na spojeve koji pripadaju drugom pravcu. S_N2 mehanizmom se odvijaju reakcije spojeva 3,4-dimetilbenzil-bromid, 4-metilbenzil-bromid, 4-tert-butilbenzil-bromid, 4-fenilbenzil-bromid i 3,5-dimetilbenzil-bromid, smještenih na drugi pravac nagiba -2,11. Supstituenti ovih benzil-bromida također utječu na konstante brzina reakcija solvoliza, međutim, slabiji su elektron-donori te je stoga favoriziran S_N2 mehanizam reakcije.

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

Rad sadrži: 47 stranica, 12 grafičkih prikaza, 4 tablice i 14 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Solvoliza, metanoliza, nukleofilna supstitucija, Hammett-Brownova korelacijska jednadžba

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

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

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

Dr. sc. Kristina Pavić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: listopad 2024.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

SYNTHESES AND MECHANISMS OF SOLVOLYSIS OF BENZYL-BROMIDES IN METHANOL

Medina Dedić

Summary

Various benzyl-bromides were synthesized using homologous benzyl alcohols and brominating reagents, phosphorus tribromide or acetyl bromide. The identity of the obtained compounds was confirmed by TLC and NMR.

It was assumed that different substituents on the aromatic ring differently affect their reactivity, meaning they affect the mechanism and rate of the nucleophilic substitution reaction. The goal was to determine the mechanism of solvolysis for each benzyl bromide using Hammett-Brown correlation analysis in 100 % methanol. Reaction rate constants were first determined conductometrically at 25°C. A plot of σ^+ versus the logarithm of the rate constants was constructed, and the results confirmed the initial hypothesis – two lines with different slopes (ρ^+ values) were obtained, confirming that the solvolysis of differently substituted benzyl bromides in methanol occurs via different mechanisms (the only variable in the experiment was the substituent on the benzyl bromides).

For both lines, the ρ^+ values are negative, indicating that a charge opposite to that in the reference reaction, where a negative benzoate anion forms, develops at the reaction center. It was proven that a positive charge forms at the reaction center during solvolysis of differently substituted benzyl bromides. The first line includes 4-methoxybenzyl bromide, 4-(methylthio)benzyl bromide and 4-phenoxybenzyl bromide, whose solvolysis reactions take place by the S_N1 mechanism, with a slope of -6.22. This suggests a significantly stronger positive charge is generated at the reaction center due to their electron-donating nature, stabilizing the carbocation intermediate. Reactions of 3,4-dimethylbenzyl bromide, 4-methylbenzyl bromide, 4-tert-butylbenzyl bromide, 4-phenylbenzyl bromide and 3,5-dimethylbenzyl bromide follow the S_N2 mechanism, represented by the second line with a slope of -2.11. The substituents of these benzyl bromides also affect the reaction rate constants of solvolysis, however, they are weaker electron donors, and therefore the S_N2 reaction mechanism is favored.

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

Thesis includes: 47 pages, 12 figures, 4 tables and 14 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Solvolysis, methanolysis, nucleophilic substitution, Hammett-Brown correlation equation

Mentor: **Mirela Matić, Ph. D.** / Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Mirela Matić, Ph. D.** / *Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Bernard Denegri, Ph. D. / *Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Kristina Pavić, Ph. D. / *Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis was accepted: October 2024