

# Sinteza različito supstituiranih benzhidrilnih dietilfosfata

---

**Gerić, Nicole**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*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:163:640949>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Nicole Gerić**

**Sinteza različito supstituiranih benzhidrilnih  
dietil-fosfata**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, godina 2018.

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

*Prije svega, htjela bih se zahvaliti mentorici dr. sc. Mireli Matić na pomoći prilikom izrade diplomskog rada. Hvala na uloženom vremenu i trudu, savjetima, ugodnoj radnoj atmosferi te najviše od svega, hvala na strpljenu.*

*Diplomski rad posvećujem svojim roditeljima. Bez vas ne bih bila ovdje gdje jesam. Posebna zahvala ide sestri i Josipu te prijateljima. Uz vašu sam podršku uspjela u svom naumu.*

## SADRŽAJ

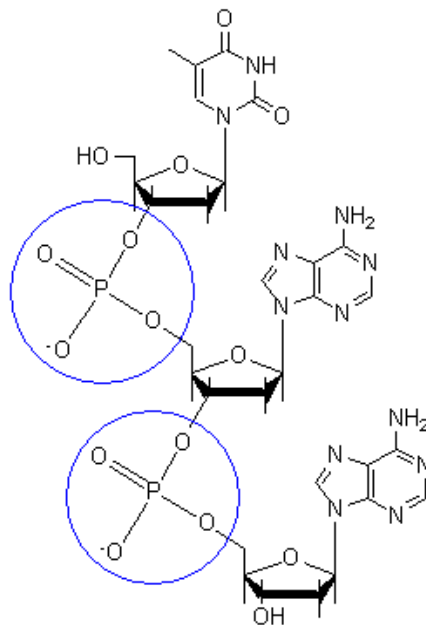
1. UVOD .....	1
1.1. Fosfati.....	1
1.2. Načini dobivanja organo fosfata .....	4
1.3. Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) .....	8
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	10
3. MATERIJALI I METODE .....	11
3.1. Reagensi i otapala.....	11
3.2. Priprava spojeva .....	11
3.2.1. Priprava srebrovog dietil- fosfata .....	12
3.2.2. Priprava supstituiranih benzhidrola.....	12
3.2.2.1. Priprava 4,4'-dimetilbenzhidrola .....	13
3.2.2.2. Priprava 4- metilbenzhidrola .....	13
3.2.2.3. Priprava 4- fluorbenzhidrola .....	13
3.2.2.4. Priprava nesupstituiranog benzhidrola .....	14
3.2.3. Priprava supstituiranih benzhidrilnih bromida .....	14
3.2.3.1. Priprava 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida .....	14
3.2.3.2. Priprava 4- metilbenzhidrilnog bromida .....	15
3.2.3.3. Priprava 4- fluorbenzhidrilnog bromida.....	15
3.2.3.4. Nesupstituirani benzhidrilni klorid.....	16
3.2.4. Priprava supstituiranih benzhidrilnih dietil- fosfata.....	16
3.2.4.1. Priprava 4,4'-dimetilbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	16
3.2.4.2. Priprava 4- metilbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	17
3.2.4.3. Priprava 4- fluorbenzhidrilnog dietil- fosfata.....	17
3.2.4.4. Priprava nesupstituiranog benzhidrilnog dietil- fosfata .....	18
3.3. Identifikacija spojeva .....	18
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	19
5. ZAKLJUČAK .....	21
6. LITERATURA .....	22
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	24
8. PRILOZI.....	26
8.1. <sup>1</sup> H NMR spektar srebrovog dietil- fosfata.....	26
8.2. <sup>13</sup> C NMR spektar srebrovog dietil- fosfata .....	27

8.3.	<sup>31</sup> P NMR spektar srebrovog dietil- fosfata .....	28
8.4.	<sup>1</sup> H NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidrola .....	29
8.5.	<sup>13</sup> C NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidrola .....	30
8.6.	<sup>1</sup> H NMR spektar 4-metilbenzhidrola .....	31
8.7.	<sup>13</sup> C NMR spektar 4- metilbenzhidrola .....	32
8.8.	<sup>1</sup> H NMR spektar 4-fluorbenzhidrola .....	33
8.9.	<sup>13</sup> C NMR spektar 4- fluorbenzhidrola .....	34
8.10.	<sup>19</sup> F NMR spektar 4- fluorbenzhidrola .....	35
8.11.	<sup>1</sup> H NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida .....	36
8.12.	<sup>13</sup> C NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida .....	37
8.13.	<sup>1</sup> H NMR spektar 4-metilbenzhidrilnog bromida .....	38
8.14.	<sup>13</sup> C NMR spektar 4- metilbenzhidrilnog bromida .....	39
8.15.	<sup>1</sup> H NMR spektar 4-fluorbenzhidrilnog bromida .....	40
8.16.	<sup>13</sup> C NMR spektar 4- fluorbenzhidrilnog bromida .....	41
8.17.	<sup>19</sup> F NMR spektar 4- fluorbenzhidrilnog bromida .....	42
8.18.	<sup>1</sup> H NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	43
8.19.	<sup>13</sup> C NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	44
8.20.	<sup>31</sup> P NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	45
8.21.	<sup>1</sup> H NMR spektar 4- metilbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	46
8.22.	<sup>13</sup> C NMR spektar 4- metilbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	47
8.23.	<sup>31</sup> P NMR spektar 4- metilbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	48
8.24.	<sup>1</sup> H NMR spektar 4-fluorbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	49
8.25.	<sup>13</sup> C NMR spektar 4- fluorbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	50
8.26.	<sup>19</sup> F NMR spektar 4- fluorbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	51
8.27.	<sup>31</sup> P NMR spektar 4- fluorbenzhidrilnog dietil- fosfata .....	52
8.28.	<sup>1</sup> H NMR spektar benzhidrilnog dietil- fosfata .....	53
8.29.	<sup>13</sup> C NMR spektar benzhidrilnog dietil- fosfata .....	54
8.30.	<sup>31</sup> P NMR spektar benzhidrilnog dietil- fosfata .....	55
<b>9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD</b>		

# 1. UVOD

## 1.1. Fosfati

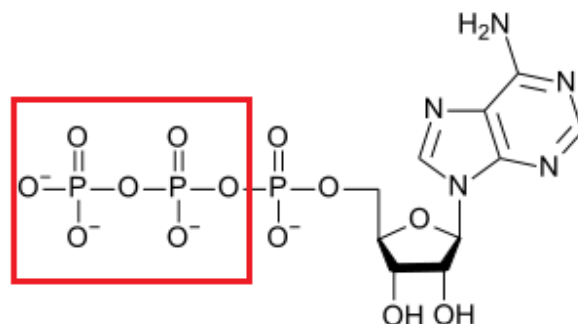
Fosfati, soli fosforne kiseline, igraju jako veliku ulogu u biokemiji. Oni se nalaze u najjedinstvenijoj postojećoj molekuli, molekuli DNA, kao i u molekuli odgovornoj za metaboličku energiju u organizmu, ATP. DNA molekula predstavlja ljudski identitet te zajedno s RNA sudjeluje u prijenosu informacija s jedne generacije na drugu. Nukleinske kiseline sastoje se od četiri dušične baze, šećera i fosfata. Nukleotidi, jedinice koje se sastoje od baze i šećera, su međusobno povezani fosfodieterskom vezom u smjeru 3'-5', odnosno 3' C-atom jednog nukleotida je preko fosfatne skupine povezan s 5' C-atomom na šećeru iz drugog nukleotida (Slika 1). Baze se duž DNA mijenjaju, a okosnica koju čini niz šećera povezanih fosfodieterskom vezom je nepromjenjiva. (Sinden, 2012; Berg i sur., 2013).



**Slika 1.** Fosfodieterska veza u molekuli DNA

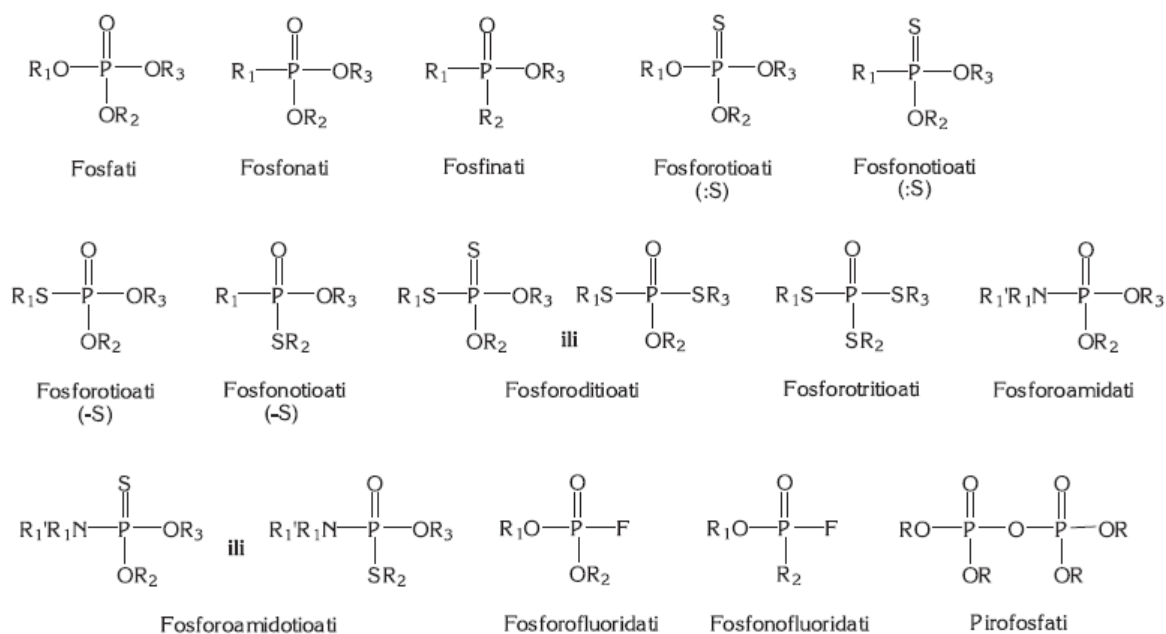
Adenozin trifosfat, ATP, je također nukleotid i predstavlja najčešću energijsku valutu u biološkim sustavima. Molekula se sastoji od adenina, riboze i tri fosfatne skupine. Prvi fosfat vezan je na ribozu kovalentnom vezom, a druga dva vezana su fosfoanhidridnom vezom (Slika 2). Hidrolizom upravo tih fosfoanhidridnih veza oslobađa se mnogo energije. ATP se može hidrolizirati u ADP, pri čemu se oslobađa ortofosfat te u AMP, pri čemu se oslobađa pirofosfat. Osnovno načelo izmjene energije u biološkim sustavima čini ciklus ATP-

ADP. Molekule koje se oksidiraju do ugljikovog dioksida poput glukoze i masti, u tom će procesu osloboditi energiju potrebnu za regeneraciju ATP-a iz ADP-a i ortofosfata (Berg i sur., 2013).



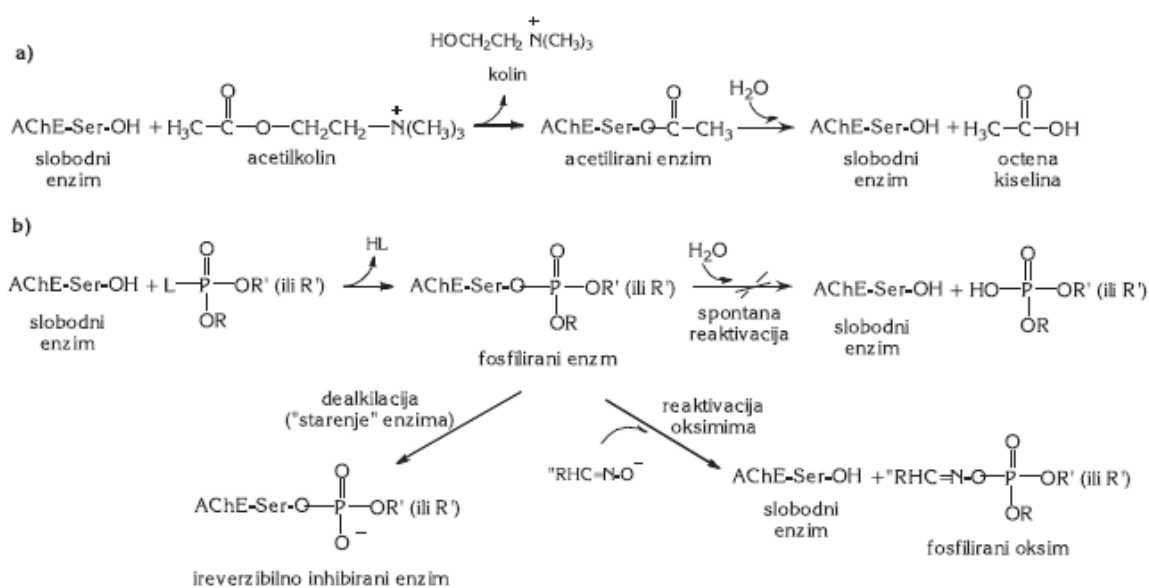
**Slika 2.** Fosfoanhidridna veza u ATP molekuli

Organofosforni spojevi čine veliku skupinu organskih spojeva, a podrazumijevaju derivate fosfatne, fosfonske i fosfinske kiseline kod kojih atomi kisika, vezani neposredno na atom fosfora, mogu biti zamijenjeni atomima sumpora ili dušika (Slika 3) (Bosak, 2006).



**Slika 3.** Strukture organofosfornih spojeva (Bosak, 2006)

Organofosfati se najčešće koriste kao pesticidi, neki su lijekovi, a postoje i jako toksični spojevi koji predstavljaju živčane bojne otrove. Mehanizam njihove toksičnosti temelji se na inhibiciji acetilkolinesteraze, enzima koji je odgovoran za hidrolizu acetilkolina. Acetilolin ima ulogu prijenosnika živčanih impulsa u sinapsama. Inhibicijom njegove hidrolize dolazi do nakupljanja acetilkolina na postsinaptičkoj membrani čime se onemogućuje prolaz idućeg živčanog impulsa te dolazi do kontinuirane stimulacije kolinergičkih receptora. Mehanizam reakcije acetilkolinesteraze i acetilkolina prikazuje acetiliranje enzima uz oslobađanje kolina, a zatim spontanu hidrolizu i regeneraciju enzima. Međutim, kod reakcije enzima s organofosfatima, nakon prvotne fosforilacije na serinskom ostatku, ne dolazi do hidrolize i regeneracije enzima. Razlog tomu je to što je dealkilacija alkoksi skupine na fosforu puno brža od defosforilacije serinskog ostatka. Nastaje negativno nabijeni spoj i takav enzim ostaje trajno inhibiran. S druge strane, oksimi su jači nukleofili od vode, pa je u njihovom prisustvu veća vjerojatnost ponovne aktivacije fosforiliranog enzima u odnosu na vodu. Iz tog se razloga oksimi, kao što je pralidoksim, koriste kao antidoti kod trovanja organofosfatima (Slika 4) (Bosak, 2006).

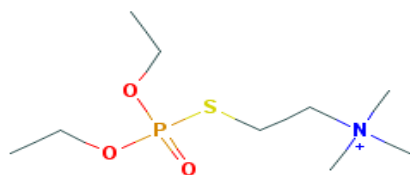


**Slika 4.** Mehanizam toksičnosti organofosfata: a) reakcija enzima sa supstratom; b) reakcija enzima s organofosforinim spojem (Bosak, 2006)

Organofosforini spojevi koriste se i kao lijekovi, a primjer je ekotiopat kao oftalmički pripravak u obliku jodida koji se koristi u liječenju glaukoma. Radi se o potentnom, dugodjelujućem, ireverzibilnom inhibitoru kolinesteraze. (Humphreys i Holmes, 1963).



Ekotiopat smanjuje očni tlak na način da povećava izlučivanje tekućine iz oka, što dovodi do smanjenja zjenica i odgovora na svjetlo/tamu. (<https://www.drugs.com>)

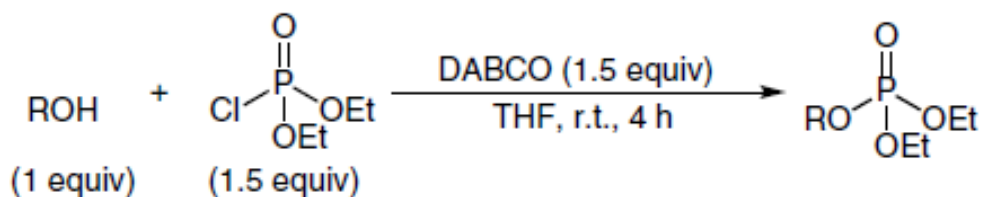


**Slika 5.** Struktura ekotiopata (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

## 1.2. Načini dobivanja organofosfata

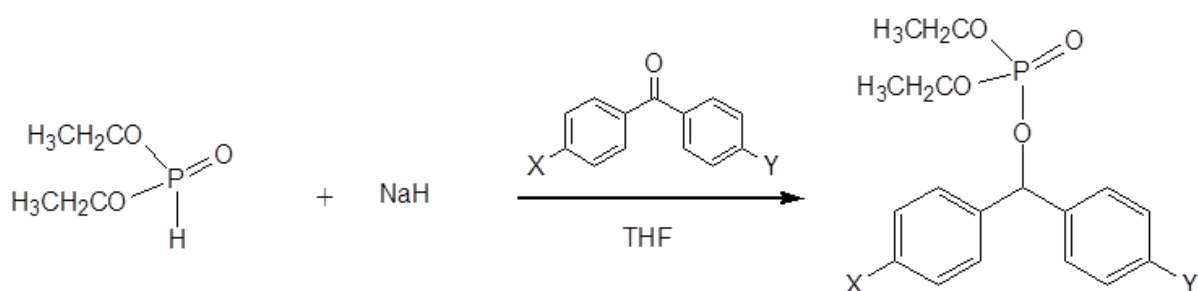
Organofosfati, osim što sudjeluju u vitalnim procesima bioloških sustava i dio su osnovnih gradivnih jedinica organizma, koriste se i u farmaceutskoj tehnologiji u svrhu formuliranja prolijekova kako bi se povećala bioraspodivnost lijekova. Zbog njihove važnosti, razvijene su različite metode sinteze fosfata (Pisarek i sur., 2012).

Jedan od načina sinteze dialkil-fosfata je reakcijom alkohola ili fenola i dialkil-klorfosfata uz prisutnost neke baze. Poznata je sinteza u prisutstvu baze DABCO (1,4-diazolbiciklo[2.2.2]oktan) koji ima ulogu katalizatora. Iskorištenja ovakvih reakcija su vrlo dobra, preko 90%. Postupak sinteze je jednostavan: alkohol, dialkil-klorfosfat i DABCO pomiješaju se u omjeru 1:1,5:1,5 te se ostave miješati 4 sata na sobnoj temperaturi. Kao otapalo se koristi THF (Slika 6). U literaturi je ovaj način sinteze opisan za dobivanje derivata porfirinfosfata (Pisarek i sur., 2012). Osim spomenute kombinacije baze i otapala, mogu se koristiti i druge kao npr. piridin, DMAP (4-dimetilaminopiridin) i NaH (natrijev hidrid) kao baze te dietil-eter i toluen kao otapala (Colin i sur., 1989; Zhang i sur., 2014).



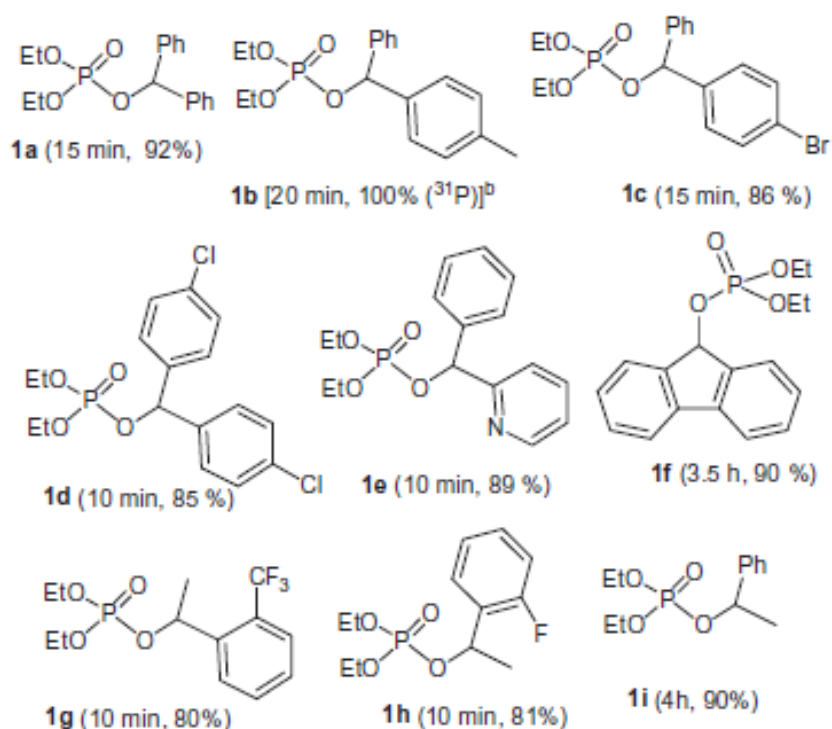
**Slika 6.** Sinteza dietil-fosfata u prisutnosti DABCO-a (Pisarek i sur., 2012)

Opisana je i sinteza organofosfata reakcijom dialkil-fosfita i aromatskih ketona u prisutnosti jakih baza kao što je natrijev hidrid. Problem je što nastajanje produkta prati snažna egzotermna reakcija. Međutim, utvrđeno je kako uz vrlo male količine baze, na temperaturama ispod 30 °C dolazi do stvaranja dialkil-diaril-fosfonata. Uz povećanu koncentraciju baze čak i pri sobnoj temperaturi dolazi do preraspoređivanja unutar molekule i nastajanja odgovarajućih fosfata. Slika 7 prikazuje reakciju dietil-fosfita s benzofenomom. Natrijev hidrid korišten je kao baza, a THF kao otapalo. Produkt reakcije je benzhidrilni dietil-fosfat. Osim THF, otapalo može biti benzen ili etanol. (Timmer i Kurz, 1971).

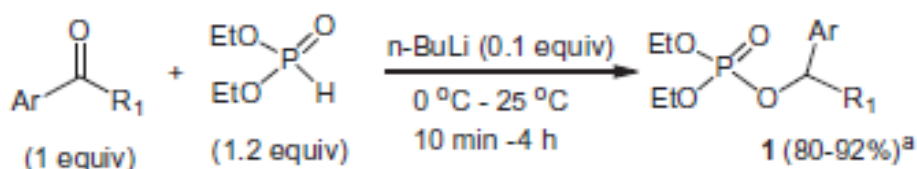


**Slika 7.** Sinteza benzhidrilnog dietil-fosfata u prisutnosti jake baze

Nadalje, široki spektar organofosfata sintetiziran je iz aldehida i ketona reakcijama u kojima reagens *n*-BuLi (*n*-butil-litij) ima glavnu ulogu (Slika 8). Među mnoštvom organskih i anorganskih reagensa, *n*-BuLi (10 mol %) se pokazao daleko najučinkovitijim. Približno sličan učinak pokazala je sinteza s natrijevim hidridom, međutim u tom postupku potrebna je veća količina baze u odnosu na reakciju s *n*-BuLi. Aromatski ketoni kao što su benzofenoni reagiraju s dietil-fosfitom u omjeru 1:1,2 uz dodatak *n*-BuLi-ja (0,1 eq). Reakcija teče uz dozvoljeni temperaturni raspon od 0 do 25 °C, najčešće pri sobnoj temperaturi (Slika 9). Za jednostavnije supstituirane derivate, npr. 4-metil-, 4-brom-, 4,4'-diklor- te nesupstituirani benzhidrilni dietil-fosfat, potrebno je kratko vrijeme za sintezu, manje od pola sata (Liu i sur., 2014; Pallikonda i sur., 2015).

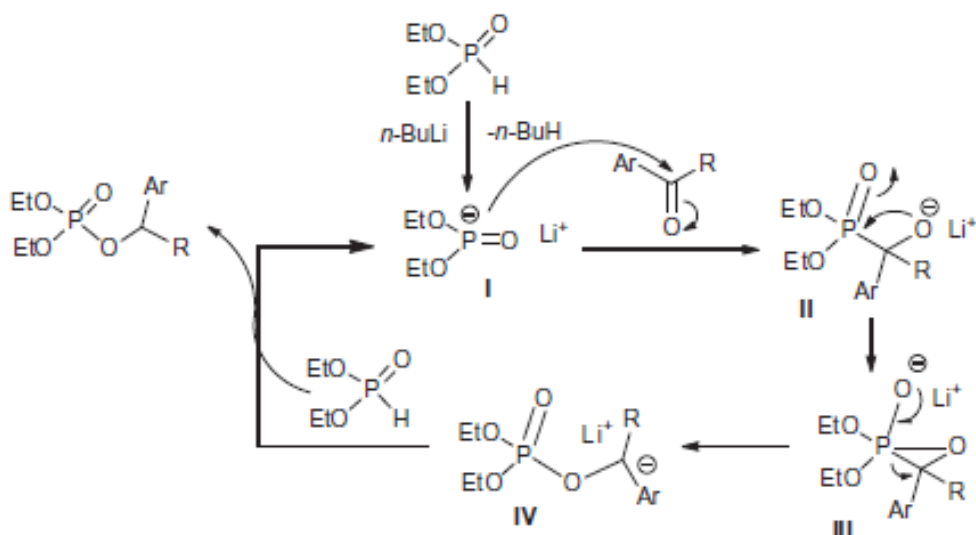


**Slika 8.** Različito supstituirani dietil-fosfati dobiveni reakcijama s *n*-BuLi (Pallikonda i sur., 2015)



**Slika 9.** Reakcija aromatskog ketona s dietil-fosfitom (Pallikonda i sur., 2015)

Predloženi mehanizam reakcije dobivanja organofosfata iz ketona ili aldehida i dietil-fosfita uz katalitičku količinu *n*-BuLi prikazan je na Slici 10. Iz prikazanog predloženog reakcijskog puta uočljivo je da je za sam početak reakcije neophodan *n*-BuLi. To objašnjava činjenicu da do reakcije ne dolazi pri vrlo niskim količinama *n*-BuLi jer bi u tom slučaju koncentracija nastalog karbaniona bila preniska za održavanje dovoljne koncentracije fosfitnog aniona te bi katalitički put stao što za posljedicu ima nenastajanje produkta.



**Slika 10.** Predloženi mehanizam sinteze fosfata (Pallikonda i sur., 2015)

Bitno je naglasiti kako su za ovu sintezu potrebni posebni uvjeti, inertna atmosfera, budući da je *n*-BuLi eksplozivan, korozivan, toksičan te burno reagira s vodom (Slika 11) (<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product>).

## Safety Information

Symbol	 GHS02, GHS05, GHS07, GHS08, GHS09
Signal word	Danger

**Slika 11.** Sigurnosne informacije o *n*-BuLi (<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product>)

U literaturi se može pronaći sinteza nesupstituiranog benzhidrilnog difenil-fosfata iz srebrove soli i odgovarajućeg klorfosfata. U reakciji sudjeluje srebrov difenil-fosfat, benzhidrilni klorid te otapalo, diklormetan. Sinteza je provedena u tamnim uvjetima te je nakon filtracije srebrovog klorida i uklanjanja otapala dobiven benzhidrilni difenil-fosfat s vrlo visokim iskorištenjem (Kolovos i Froussios, 1984).

### 1.3. Nuklearna magnetska rezonancija (NMR)

Nuklearna magnetska rezonancija je spektroskopska tehnika koja je vrlo rasprostranjena u ispitivanjima strukture organskih spojeva. Neke jezgre poput  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  posjeduju magnetski moment. Kada se takve jezgre smjeste u vanjsko magnetsko polje, one će zauzeti određenu orijentaciju (paralelnu ili antiparalelnu) u odnosu na njega. Razlika u energijama te dvije orijentacije proporcionalna je jačini primjenjenog magnetskog polja. Za prijelaz iz niže energetske razine, paralelna orijentacija, u višu energetska razine, antiparalelna orijentacija, odgovorna je apsorpcija elektromagnetskog zračenja. Kada se energija koju je jezgra primila izjednači s energijom potrebnom za prijelaz u višu energetska razine, postignut je uvjet za nuklearnu magnetsku rezonanciju. Apsorpciju, a potom i emisiju energije detektira radiofrekvencijski prijamnik koji bilježi signal u NMR spektru. Postoje dvije tehnike po kojima uređaj radi. Prva je tehnika kontinuiranog vala kod koje se energija koja se prenosi na molekule mijenja kontinuiranom promjenom magnetskog polja ili radiofrekvencije. Tom tehnikom dobivaju se rutinski  $^1\text{H}$  NMR spektri, međutim ona nije ispunila uvjete za zadovoljavajući  $^{13}\text{C}$  NMR spektar. Iz tog je razloga osmišljena nova tehnika u kojoj se sve jezgre istodobno pobuđuju jednim vrlo kratkim elektronskim pulsom te je zato nazvana pulsna tehnika ili tehnika pulsne Furierove transformacije.

NMR spektroskopija temelji se na činjenici da jakost magnetnog polja pri jezgri nije jednaka jakosti primjenjenog magnetskog polja. To se događa zbog zaklanjanja pojedinih jezgara od magnetnog polja. Elektroni svakog atoma proizvode mala inducirana magnetska polja koja su suprotnog smjera od primjenjenog magnetskog polja. Brojna inducirana magnetska polja zaklanjaju jezgre te umanjuju jakost primjenjenog polja. Posljedica toga je da su jezgre u različitoj magnetskoj okolini izložene energiji potrebnoj za postizanje nuklearne magnetske rezonancije.

Kemijski pomak je položaj u NMR spektru pri kojem nastupa rezonancija pojedine jezgre u određenoj molekulskoj okolini u odnosu na standardni rezonancijski signal. Kao referentna vrijednost uzima se rezonancijski signal metilnih skupina TMS-a (tetrametilsilana). Dakle, u  $^1\text{H}$  NMR spektru svi protoni u molekuli apsorbiraju energiju pri istoj jačini primjenjenog magnetskog polja, ali se signali pojedinih protona javljaju na različitim kemijskim pomacima, zavisno o njihovoj atomskoj okolini. Zbog utjecaja susjednih atoma, dolazi do efekta cijepanja signala. Iz tih se razloga neki signali pojavljuju kao pojedinačni

signali, singleti, a neki kao skupovi višestrukih signala, multipleti. Cijepanje nastupa između magnetski neekvivalentnih atoma, odnosno između jezgara sa različitim kemijskim pomacima. U  $^1\text{H}$  NMR spektru signal se cijepa prema pravilu  $N = n + 1$ , pri čemu  $N$  predstavlja broj vrhova signala, a  $n$  broj ekvivalentni susjednih protona. (Pine, 1994).

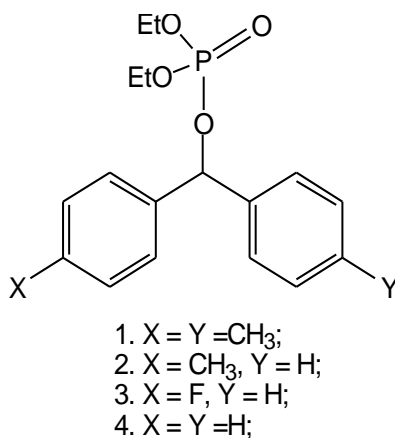
U današnje vrijeme, nuklearna magnetska rezonancija postala je nezaobilazna tehnika u identifikaciji i određivanju struktura organskim spojevima. U farmaceutskoj analitici koristi se za određivanje trodimenzionalne strukture molekula lijekova u otopinama, određivanje onečišćenja te za određivanje lijekova i njihovih metabolita u biološkim tekućinama. Također, NMR-om moguće je kvantitativno analizirati lijekove u dozirnim oblicima. U farmakopejskim monografijama NMR tehnika služi u svrhu primarna i sekundarne identifikacije tvari (Nigović, 2015).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kemija organofosfata opsežno je proučavana zbog njihove značajne uloge u mnogim važnim fiziološkim procesima kao što je transfer energije ili fotosinteza. Uobičajena opisana procedura dobivanja fosfata uključuje primjenu odgovarajućih alkohola i klorfosfata koji se vrlo lako raspadaju na zraku, a ujedno su i vrlo štetni. Kod alkohola s prisutnim steričkim smetnjama u okolini reakcijskog centra (npr. različito supstituirani benzhidroli) fosfati se na spomenuti način ili ne mogu dobiti ili su iskorištenja reakcija vrlo mala. Stoga je u ovom diplomskom radu objašnjena sinteza benzhidrilnih dietil-fosfata uz pomoć soli srebrovog dietil-fosfata pri čemu se produkti dobivaju s visokim iskorištenjima.

Sintetizirana su četiri različito supstituirana benzhidrilna dietil-fosfata: 4,4'-dimetil-, 4-metil-, 4-fluor- te nesupstituirani benzhidrilni dietil-fosfat (Slika 12). Spojevi su dobiveni reakcijom spomenutog srebrovog dietil-fosfata i odgovarajuće supstituiranih benzhidrilnih bromida. Srebrov dietil-fosfat sintetiziran je iz srebrovog oksida i dietil-klorfosfata (Scanlon, 1954), a benzhidrilni bromidi bromiranjem benzhidrilnih alkohola acetil-bromidom (Nolte i sur., 2012). Benzhidrilni alkoholi prethodno su dobiveni redukcijom iz odgovarajućih ketona (benzofenona). Svi spojevi identificirani su NMR spektroskopskom metodom ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) te im je na taj način utvrđena čistoća.

Spojevi su sintetizirani kako bi im se izmjerile konstante brzine solvolize u svrhu procjene reaktivnosti dietil-fosfata kao izlazne skupine u odgovarajućim otapalima, međutim to nije tema ovog diplomskog rada.



**Slika 12.** Struktura supstituiranog benzhidrilnog dietil-fosfata

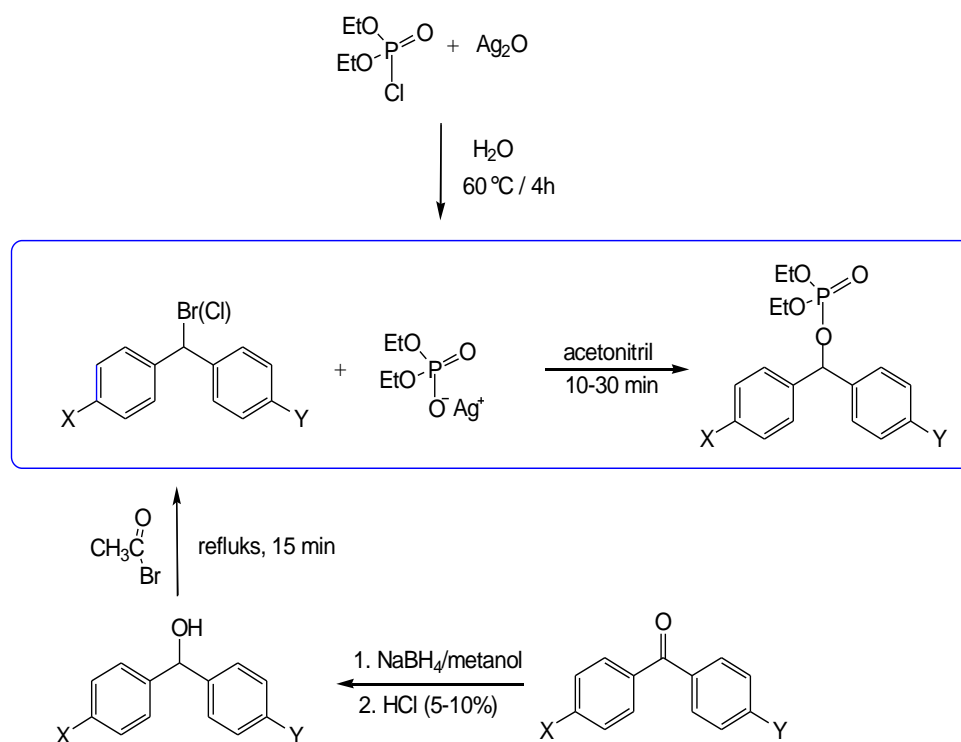
### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Reagensi i otapala

Za sintezu spojeva korištene su komercijalno dostupne kemikalije najvećeg stupnja čistoće te nisu dodatno pročišćavane: srebrov (I) oksid (Alfa Aesar), dietil-klorfosfat (Alfa Aesar), ketoni (Aldrich i Alfa Aesar), diklormetan (Fischer chemical), acetil-bromid (Aldrich), benzhidril klorid (Fluka), dietil-eter (J. T. Baker), metanol (Alfa Aesar), natrijev borhidrid (Merck), bezvodni  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (Gram-Mol),  $\text{HCl}$  (Carlo Erba), natrijev hidrogenkarbonat (Merck), acetonitril na sitima (Fluka).

#### 3.2. Priprava spojeva

Sinteza benzhidrilnih dietil-fosfata teče u 3 koraka: prvo se odgovarajući keton reducira u benzhidrol, nakon čega slijedi reakcija supstitucije sa bromom te u konačnici reakcija sa srebrovim dietil-fosfatom, kojeg je također bilo potrebno sintetizirati (Slika 13).



**Slika 13.** Ukupna reakcijska shema



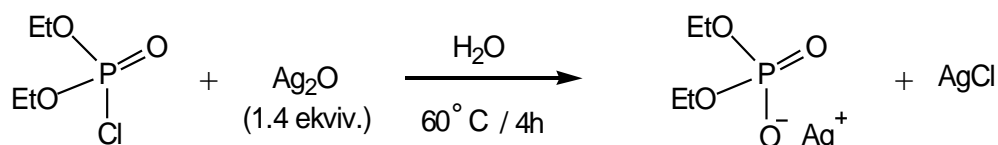
### 3.2.1. Priprava srebrvog dietil-fosfata

U okruglu tikvicu izvaže se 2,50 g dietil-klorfosfata (0,01 mol) te se otopini doda srebrv oksid u omjeru 1:1,4 (4,70 g; 0,02 mol) i 15 mL vode. Smjesa se stavi kuhati na 5 sati na vodenoj kupelji uz stalno miješanje, pri čemu se temperatura održava na 60 °C. Nastali talog AgCl se odfiltrira, a zaostala voda se upari na vakuum uparivaču. Nakon toga, provede se prekrizalizacija iz vruće vode. Dobiveno je 1,52 g bijelog produkta (5,82 mmol). Iskorištenje reakcije je 40,2% (Slika 14).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 1,24$  (td; 6H;  $J = 7,1$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ ); 3,87-3,94 (m; 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ ).

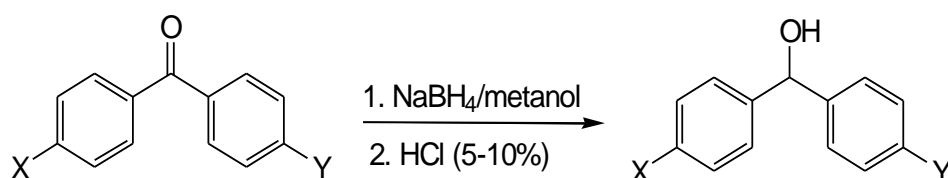
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 16,0$  (d,  $J = 7,3$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ ); 61,3 (d,  $J = 5,7$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 5,63$ .



Slika 14. Sintaza srebrvog dietil-fosfata

### 3.2.2. Priprava supstituiranih benzhidrola



Slika 15. Sintaza X, Y-supstituiranih benzhidrola

### 3.2.2.1. Priprava 4,4'-dimetilbenzhidrola

U okruglu tikvicu izvaže se 5,00 g 4,4'-dimetilbenzofenona (23,8 mmol), doda 100 mL metanola i stavi miješati na magnetsku mješalicu. U dva obroka dodaje se 1,80 g NaBH<sub>4</sub> (47,5 mmol). Smjesa se miješa oko sat vremena te se zatim doda voda. Nastali kompleks hidrolizira se 5 - 10% otopinom HCl do neutralnog pH. Za provjeru pH vrijednosti koristi se univerzalni indikatorski papir. Nastali produkt izolira se ekstrakcijom 3 x 15 mL diklormetana, nakon čega se dodaje sredstvo za sušenje (bezvodni Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Diklormetan se iz otopine upari na vakuumskom uparivaču. Nakon uparavanja diklormetana, dobiven je bezbojan uljasti produkt koji nakon kratkog vremena kristalizira dajući 4,20 g bijelog produkta (20,0 mmol). Iskorištenje reakcije je 83,2 % (Slika 15).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 2,31 (s; 7H; Ar<sub>2</sub>CHOH + Ar-CH<sub>3</sub>); 5,73 (s; 1H; Ar<sub>2</sub>CHOH); 7,12 (d; 4H; *J* = 7,7 Hz; ArH); 7,23 (d; 4H; *J* = 7,7 Hz; ArH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 21,0 (Ar-CH<sub>3</sub>); 75,8 (Ar<sub>2</sub>CHOH); 126,3; 129,0; 137,0; 141,0 (Ar).

### 3.2.2.2. Priprava 4-metilbenzhidrola

4-metilbenzhidrol dobiven je redukcijom 4-metilbenzofenona prema postupku za pripravu 4,4'-dimetilbenzhidrola. U reakciji je korišteno 5,00 g 4-metilbenzofenona (25,5 mmol) i 1,80 g NaBH<sub>4</sub> (47,7 mmol). Dobiveno je 4,30 g bijelog kristalnog produkta (20,0 mmol). Iskorištenje reakcije je 85,1 %.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 2,31 (s; 4H; Ar<sub>2</sub>CHOH + Ar-CH<sub>3</sub>); 5,75 (s; 1H; Ar<sub>2</sub>CHOH); 7,12 (d; 2H; *J* = 7,7 Hz; ArH); 7,22-7,35 (m; 7H; ArH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 21,0 (Ar-CH<sub>3</sub>); 76,0 (Ar<sub>2</sub>CHOH); 126,3; 126,4; 127,3; 128,3; 129,0; 137,2; 140,9; 143,9 (Ar).

### 3.2.2.3. Priprava 4-fluorbenzhidrola

4-Fluorbenzhidrol dobiven je redukcijom 4-fluorbenzofenona prema postupku za pripravu 4,4'-dimetilbenzhidrola. U reakciji je korišteno 5,00 g 4-fluorbenzofenona (25,0

mmol) i 1,8 g NaBH<sub>4</sub> (47,5 mmol). Dobiveno je 3,60 g bijelog produkta (20,0 mmol). Iskorištenje reakcije je 71,3 %.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 2,50 (s; 1H; Ar<sub>2</sub>CHOH); 5,73 (s; 1H; Ar<sub>2</sub>CHOH); 6,97 (t; 2H; J<sub>HHF</sub> = 17,5 Hz; ArH); 7,21-7,32 (m; 7H; ArH).

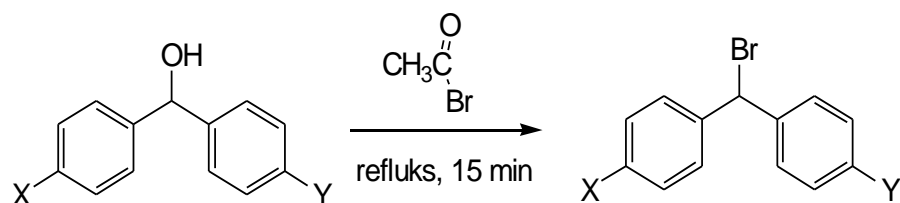
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = 75,9 (Ar<sub>2</sub>CHOH); 115,5; 115,8; 126,8; 128,1; 128,5; 128,7; 128,9; 139,9; 144,0; 160,9; 164,1 (Ar).

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 20 °C): δ/ppm = - 115,1 (Ar-F).

#### 3.2.2.4. Priprava nesupstituiranog benzhidrola

Nesupstituirani benzhidrol nije sintetiziran u svrhu ovog diplomskog rada nego je korišten kupljeni pripravak u obliku klorida.

#### 3.2.3. Priprava supstituiranih benzhidrilnih bromida



**Slika 16.** Sinteza X, Y-supstituiranih benzhidrilnih bromida

##### 3.2.3.1. Priprava 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida

U okruglu tikvicu izvaže se 1,00 g 4,4'-dimetilbenzhidrola (4,7 mmol) i refluksira 15 minuta s acetil-bromidom u omjeru 1:10 (5,79 g; 47,0 mmol). Nakon hlađenja dodaje se dietil-eter, a zatim se vrši ekstrakcija 1 x H<sub>2</sub>O, 3 x NaHCO<sub>3</sub>, 2 x H<sub>2</sub>O. U otopinu se dodaje sredstvo za sušenje (bezvodni Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Dietil-eter se upari na vakuumskom uparivaču, nakon čega se dobije 0,98 g žućkastog uljnog produkta (3,6 mmol). Iskorištenje reakcije je 75,4 % (Slika 16).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 2,30$  (s; 6H; Ar- $\text{CH}_3$ ); 6,24 (s; 1H;  $\text{Ar}_2\text{CHBr}$ ); 7,10 (d; 4H;  $J = 8,1$  Hz; ArH); 7,32 (d; 4H;  $J = 8,0$  Hz; ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 21,2$  (Ar- $\text{CH}_3$ ); 55,9 ( $\text{Ar}_2\text{CHBr}$ ); 128,4; 129,3; 138,0; 138,4 (Ar).

### 3.2.3.2 Priprava 4-metilbenzhidrilnog bromida

4-metilbenzhidrilni bromid dobiven je iz 4-metilbenzhidrola prema postupku za pripremu 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida. U reakciji je korišteno 1,00 g 4-metilbenzhidrola (5,0 mmol) i 6,20 g acetil-bromida (50,0 mmol). Dobiveno je 0,98 g uljnog produkta (3,8 mmol). Iskorištenje reakcije je 74,2 %.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 2,31$  (s; 3H; Ar- $\text{CH}_3$ ); 6,26 (s; 1H;  $\text{Ar}_2\text{CHBr}$ ); 7,12 (d; 2H;  $J = 8,1$  Hz; ArH); 7,24–7,34 (m; 5H, Ar); 7,44 (d; 2H;  $J = 8,1$  Hz; Ar- $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 21,2$  (Ar- $\text{CH}_3$ ); 55,7 ( $\text{Ar}_2\text{CHBr}$ ); 128,1; 128,4; 128,5; 128,6; 129,3; 138,1; 138,3; 141,2 (Ar).

### 3.2.3.3. Priprava 4-fluorbenzhidrilnog bromida

4-Fluorbenzhidrilni bromid dobiven je iz 4-fluorbenzhidrola prema postupku za pripremu 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida. U reakciji je korišteno 1,00 g 4-fluorbenzhidrola (5,0 mmol) i 6,08 g acetil-bromida (50,0 mmol). Dobiveno je 0,95 g uljnog produkta (3,6 mmol). Iskorištenje reakcije je 64,9 %

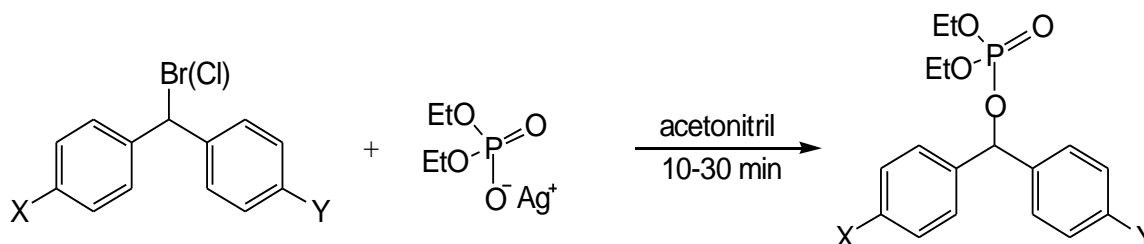
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 6,33$  (s; 1H;  $\text{Ar}_2\text{CHBr}$ ); 7,06 (t; 2H;  $J = 8,5$  Hz; Ar-F); 7,34–7,52 (m; 5H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 54,6$  ( $\text{Ar}_2\text{CHBr}$ ); 115,5 (d,  $J = 21,7$  Hz; Ar-F); 128,4 (d,  $J = 12,1$  Hz; F-Ar); 128,7; 130,3 (d,  $J = 8,3$  Hz; Ar-F); 137,1 (d,  $J = 3,4$  Hz; Ar-F); 140,9; 161,0; 163,5 (Ar).

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = -113,5$  (Ar-F).

### 3.2.3.4. Nesupstituirani benzhidrilni klorid

Nesupstituirani benzhidrilni bromid nije sintetiziran u svrhu ovog diplomskog rada nego je korišten kupljeni pripravak benzhidrilni klorid.

### 3.2.4. Priprava supstituiranih benzhidrilnih dietil-fosfata



**Slika 17.** Sinteza X, Y-supstituiranih benzhidrilnih dietil-fosfata

#### 3.2.4.1. Priprava 4,4'-dimetilbenzhidrilnog dietil-fosfata

Srebrov dietil-fosfat i 4,4'-dimetilbenzhidrilni bromid pomiješaju se u omjeru 1:1. U okrugloj tikvici se izvaže 0,20 g srebrovog dietil-fosfata (0,8 mmol) te se otopi u 10 mL suhog acetonitrila. U čašici se izvaže 0,21 g 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida (0,8 mmol) koji se također otopi u 10 mL suhog acetonitrila. Otopina 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida dokapa se u otopinu srebrovog dietil-fosfata te se ostavi miješati oko 10 minuta na magnetskoj mješalici dok otopina iznad nastalog taloga ne postane bistra. Acetonitril se upari na vakuum otparivaču te se dobije 0,22 g bijelog kristalnog produkta (0,6 mmol). Iskorištenje reakcije je 81,5 % (Slika 17).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 1,19$  (td; 6H;  $J = 7,1$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 2,34 (s, 6H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 3,94-4,00 (m; 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 6,34 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz;  $\text{Ar}_2\text{CH}-$ ); 7,21 (d; 4H;  $J = 7,9$  Hz; ArH); 7,31 (d; 4H;  $J = 8,2$  Hz; ArH).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 15,3$  (d,  $J = 6,8$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 20,2 (Ar- $\text{CH}_3$ ); 63,6 (d,  $J = 5,9$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 80,3 (d,  $J = 5,1$  Hz;  $\text{Ar}_2\text{CH}-$ ); 126,5; 129,1; 137,9(Ar); 138,3 (d,  $J = 5,1$  Hz; Ar).

$^{31}\text{P NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = -1,84$ .

### 3.2.4.2. Priprava 4-metilbenzhidrilnog dietil-fosfata

4-metilbenzhidrilni dietil-fosfat dobiven je iz 4-metilbenzhidrilnog bromida prema postupku za pripremu 4,4'-dimetilbenzhidrilnog dietil-fosfata. U reakciji je korišteno 0,15 g srebrovog dietil-fosfata (0,6 mmol) i 0,15 g 4-metilbenzhidrilnog bromida (0,6 mmol). Dobiveno je 0,17 g produkta (0,5 mmol). Iskorištenje reakcije je 89,5 %.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 1,19$  (td; 6H;  $J = 7,1$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 2,34 (s, 6H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 3,94-4,00 (m; 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 6,38 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz;  $\text{Ar}_2\text{CH}-$ ); 7,22 (d; 2H;  $J = 7,9$  Hz; ArH); 7,31-7,45 (m; 7H; ArH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 15,3$  (d,  $J = 6,8$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 20,2 (Ar- $\text{CH}_3$ ); 63,6 (d,  $J = 5,9$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 80,3 (d,  $J = 5,0$  Hz;  $\text{Ar}_2\text{CH}-$ ); 126,4; 126,6; 128,0; 128,5; 129,1; 138,0; 138,2 (d,  $J = 5,0$  Hz; Ar); 141,3 (d,  $J = 5,1$  Hz; Ar).

$^{31}\text{P}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = -1,84$ .

### 3.2.4.3. Priprava 4-fluorbenzhidrilnog dietil-fosfata

4-Fluorbenzhidrilni dietil-fosfat dobiven je iz 4-fluorbenzhidrilnog bromida prema postupku za pripremu 4,4'-dimetilbenzhidrilnog dietil-fosfata. U reakciji je korišteno 0,20 g srebrovog dietil-fosfata (0,8 mmol) i 0,20 g 4-fluorbenzhidrilnog bromida (0,8 mmol). Dobiveno je 0,25 g produkta (0,7 mmol). Iskorištenje reakcije je 92,3 %.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 1,18$  (td; 6H;  $J = 7,1$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 3,89-4,00 (m; 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 6,39 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz;  $\text{Ar}_2\text{CH}-$ ); 7,00 (t; 2H;  $J = 8,6$  Hz; Ar-F); 7,26-7,34 (m; 7H; ArH);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 15,3$  (d,  $J = 6,8$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 63,7 (d,  $J = 5,9$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 79,6 (d,  $J = 5,1$  Hz;  $\text{Ar}_2\text{CH}-$ ); 115,3 (d,  $J = 21,9$  Hz; Ar); 126,5; 128,2; 128,6 (Ar); 128,7 (d,  $J = 8,4$  Hz; Ar); 137,3, (dd,  $J = 5,0$ ; 3,2 Hz; Ar-F); 140,8 (d,  $J = 5,0$  Hz; Ar-F); 162,3 (d,  $J = 244,7$  Hz; Ar)

$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = -115,8$  (Ar-F).

$^{31}\text{P}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = -1,93$ .

#### 3.2.4.4. Priprava nesupstituiranog benzhidrilnog dietil-fosfata

Nesupstituirani benzhidrilni dietil-fosfat dobiven je iz benzhidrilnog klorida prema postupku za pripravu 4,4'-dimetilbenzhidrilnog dietil-fosfata. U reakciji je korišteno 0,15 g srebrovog dietil-fosfata (0,6 mmol) i 0,12 g benzhidrilnog klorida (0,6 mmol). Dobiveno je 0,16 g produkta (0,5 mmol). Iskorištenje reakcije je 88,9 %.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 1,19$  (td; 6H;  $J = 7,1$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 3,92-4,03 (m; 4H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 6,42 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz;  $\text{Ar}_2\text{CH}-$ ); 7,32-7,47 (m; 10H; ArH);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = 15,3$  (d,  $J = 6,8$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 63,6 (d,  $J = 5,9$  Hz;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$ ); 80,3 (d,  $J = 5,1$  Hz;  $\text{Ar}_2\text{CH}-$ ); 126,5; 128,1; 128,6(Ar); 141,1 (d,  $J = 5,0$  Hz; Ar).

$^{31}\text{P}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; 20 °C):  $\delta/\text{ppm} = -1,84$ .

### 3.3. Identifikacija spojeva

Identifikacije spojeva provedene su NMR spektroskopskom metodom na uređaju Varian *INOVA* 400. Kao otapala korišteni su deuterirani kloroform i acetonitril. Spektri su obrađeni programom MestReNova.

#### 4. REZULTATI I RASPRAVA

Do danas je u literaturi opisano više načina sinteze različitih organofosfata. Kao što je navedeno u uvodu, jedna od uobičajenih i najčešće korištenih metoda je sinteza iz odgovarajućih alkohola i klorfosfata uz prisustvo baze. Međutim, na taj način nije bilo moguće dobiti različito supstituirane benzhidrilne dietil-fosfate zbog steričkih smetnji koje uzrokuje velika benzhidrilna skupina.

Još jedan od čestih načina sinteze organofosfata opisanih u literaturi je pomoću *n*-butil-litija (*n*-BuLi), natrijevog hidrida (NaH) ili neke druge jače baze. Tim se sintetskim putem organofosfati dobivaju iz ketona ili aldehida reakcijom s odgovarajućim dialkil-klorfosfitima. Ovim su načinom, uz *n*-BuLi prethodno dobiveni nesupstituirani- i 4-metilbenzhidrilni dietil-fosfati, dok 4,4'-dimetil- i 4-fluorbenzhidrilni dietil-fosfat nisu. Ono što predstavlja problem u ovakvim sintezama je upotreba vrlo reaktivnih reagensa te su pri rukovanju s njima potrebni posebni uvjeti i inertna atmosfera kako ne bi došlo do reakcije sa vlagom iz zraka pri čemu može doći do zapaljenja. Takvi uvjeti nisu bili dostupni u laboratoriju gdje su se spojevi sintetizirali pa je bilo potrebno pronaći put kako dobiti željene spojeve na sigurniji način.

U literaturi je pronađeno da je nesupstituirani benzhidrilni difenil-fosfat dobiven reakcijom srebrovog difenil-fosfata i benzhidrilnog klorida u diklorometanu pri čemu je dobiven produkt s velikim iskorištenjem reakcije. Modifikacijom navedene reakcije sintetizirani su različito supstituirani benzhidrilni dietil-fosfati reakcijom srebrovog dietil-fosfata i supstituiranih benzhidrilnih bromida. Da bi se ta sinteza provela bilo je potrebno pripremiti, između ostalog, i srebrov dietil-fosfat. Prvotno ga se pokušalo sintetizirati reakcijom dietil-klorfosfata i srebrovog nitrata (Posternak, 1949), međutim zbog topljivosti srebrovog dietil-fosfata u vodi pri sobnoj temperaturi nije ga bilo moguće odvojiti od ostalih topljivih nus-produkata reakcije. Stoga je odabrana metoda sinteze srebrove soli fosfata reakcijom dietil-klorfosfata sa srebrovim oksidom pri čemu se kao produkti dobivaju netopljivi AgCl i konačni spoj, srebrov dietil-fosfat, kojeg je moguće izolirati zbog razlike u topljivosti između ta dva spoja.

Nadalje, budući da je moguće kupiti nesupstituirani benzhidrilni klorid, zamisao je bila da se ostale benzhidrole pokuša sintetizirati kao kloride. Uzet je 4-metilbenzhidrol,



prethodno dobiven redukcijom iz 4-metilbenzofenona, te je provedena reakcija sa  $\text{SOCl}_2$  (tionil-klorid), s ciljem dobivanja 4-metilbenzhidrilnog klorida. Međutim, zbog reaktivnosti nastalog produkta dolazilo je do njegovog raspadanja prilikom obrade pa su preostali korišteni benzhidroli bromirani uz pomoć acetil-bromida pri čemu su dobiveni čisti spojevi.

Izborom najprikladnijih postupaka sinteze dobiveni su željeni benzhidrilni dietil-fosfati, s prosjekom iskorištenja reakcije 80,6%. Svi spojevi uspješno su identificirani NMR sprektroskopskom metodom ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) kojom je utvrđena čistoća spojeva te su iskoristivi za daljnja istraživanja kao što je mjerenje brzine solvolize supstrata u svrhu procjenjivanja heterolitičke reaktivnosti dietil-fosfata.

## 5. ZAKLJUČAK

Sintetizirani su spojevi: 4,4'-dimetilbenzhidrilni dietil-fosfat, 4-metilbenzhidrilni dietil-fosfat, 4-fluorbenzhidrilni dietil-fosfat te nesupstituirani benzhidrilni dietil-fosfat. Navedeni spojevi dobiveni su reakcijom srebrvog dietil-fosfata i različito supstituiranih benzhidrilnih bromida/klorida uz izdavanje srebrvog bromida/klorida.

Prvi korak sinteze bila je redukcija odgovarajućih benzhidrilnih ketona u alkohole: 4,4'-dimetilbenzhidrol, 4-metilbenzhidrol i 4-fluorbenzhidrol. Dobiveni benzhidroli su pomoću acetil-bromida bromirani pri čemu su nastali 4,4'-dimetilbenzhidrilni bromid, 4-metilbenzhidrilni bromid i 4-fluorbenzhidrilni bromid. Nesupstituirani benzhidrol nije sintetiziran jer je korišten kupljeni pripravak benzhidrilni klorid.

Za dobivanje željenih produkata, benzhidrilnih dietil-fosfata, također je bilo potrebno pripremiti srebrvog dietil-fosfat koji je sintetiziran iz dietil-klorfosfata i srebrvog (I) oksida.

## 6. LITERATURA

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Metabolizam: osnovni pojmovi i svostva. U: Biokemija. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, Zagreb, Školska knjiga, 2013, str. 409-432.

Bosak A. Organofosforni spojevi: klasifikacija i reakcije s enzimima. *Arhiv Hig Rada Toksikol*, 2006, 57, 445-457.

Ecothiopate iodide, 2005, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 26.3.2018.

Echothiophate iodide ophthalmic, 2017, <https://www.drugs.com>, pristupljeno 26.3.2018.

Humphreys JA, Holmes JH. Systemic effects produced by echothiophate iodide in treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 1963, 69 (6), 737-743.

Kolovos M, Froussios C. O-diphenylmethylation of alcohols and carboxylic acids using diphenyl phosphate as alkylating agent. *Tetrahedron Lett*, 1984, 25, 3909-3912.

Liu C, Zhang Y, Qian Q, Yuan D, Yao Y. *n*-BuLi as a highly efficient precatalyst for hydrophosphonylation of aldehydes and unactivated ketones. *Org Lett*, 2014, 6172-6175.

*n*-Butyllithium solution 2.5M in hexan, <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product>, pristupljeno 21.3.2018.

Nigović B. Interna skripta za predavanja. Nuklearna magnetska rezonancija, 2015.

Nolte C, Ammer J, Mayr H. Nucleofugality and nucleophilicity of fluoride in protic solvents. *J Org Chem*, 2012, 77 (7), 3325-3335.

Pallikonda G, Santosh R, Ghosal S, Chakravarty M. BuLi-triggered phospho-Brook rearrangement: efficient synthesis of organophosphates from ketones and aldehydes. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56, 3796-3798.

Pine SH. Spektroskopske metode. U: Organska kemija. Pine SH, Zagreb, Školska knjiga, 1994, str. 1065-1094.

Pisarek S, Bednarski H, Gryko D. An efficient method for phosphorylation of alcohols: preparation of porphyrin-derived phosphates. *Synlett*, 2012, 23, 2667–2671.

Posternak T. Synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -glucose-1,6-diphosphate. *J Biol Chem*, 1949, 118, 1269–1278.

Scanlon J, Collin RL. Crystallographic data on some diester phosphate compounds. *Acta Cryst*, 1954, 7, 781-782.

Sinden RR. The structure of nucleic acids. U: DNA Structure and Function. Sinden RR, Houston, Elsevier, 2012, str. 3-10.

Timmler H, Kurz J. Zur Bildung von Phosphorsaureestern und  $\alpha$ -Hydroxyphosphonsaureestern bei der Umsetzung von Dialkylphosphiten mit aromatischen Ketonen. *Chem Ber*, 1971, 104, 3740–3749.

Zhang P, Xu J, Gao Y, Li X, Tang G, Zhao Y. Synthesis of diarylmethanes through palladium-catalyzed coupling of benzylic phosphates with arylsilanes. *Synlet*, 2014, 25, 2928–2932.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

Zbog značajne uloge organo fosfata u mnogim važnim fiziološkim procesima, do danas je osmišljeno više načina njihove sinteze. Za potrebe ovog rada sintetizirani su spojevi: 4,4'-dimetilbenzhidrilni dietil-fosfat, 4-metilbenzhidrilni dietil-fosfat, 4-fluorbenzhidrilni dietil-fosfat te nesupstituirani benzhidrilni dietil-fosfat. Navedeni spojevi dobiveni su nukleofilnom supstitucijom u reakciji srebrovog dietil-fosfata i različito supstituiranih benzhidrilnih bromida/klorida uz izdvajanje srebrovog bromida/klorida.

Prvi korak sinteze bila je redukcija odgovarajućih benzhidrilnih ketona u alkohole (benzhidrole). Dobiveni benzhidrolu su bromirani pri čemu su nastali benzhidrilni bromidi, reaktivniji međuprodukti s dobrom izlaznom skupinom.

Za dobivanje željenih produkata, benzhidrilnih dietil-fosfata, također je bilo potrebno pripremiti srebrov dietil-fosfat koji je sintetiziran iz dietil-klorfosfata i srebrovog (I) oksida.

Za sintezu su izabrani upravo ovi supstituirani benzhidrilni fosfati jer su tim spojevima naknadno izmjerene konstante brzine solvolize konduktometrijskom metodom u različitim protonskim i neprotonskim otapalima kako bi se naposljetku odredila heterolitička reaktivnost dietil-fosfatne izlazne skupine.

Due to the significant role of organophosphates in important physiological processes, many methods of their synthesis have been developed. For the purpose of this thesis, the following compounds were synthesized: 4,4'-dimethylbenzhydryl diethyl phosphate, 4-methylbenzhydryl diethyl phosphate, 4-fluorobenzhydryl diethyl phosphate and unsubstituted benzhydryl diethyl phosphate. These compounds are the result of a nucleophilic substitution in the reactions of silver diethyl phosphate and differently substituted benzhydryl bromides/chlorides which were followed with removal of silver bromide/chloride.

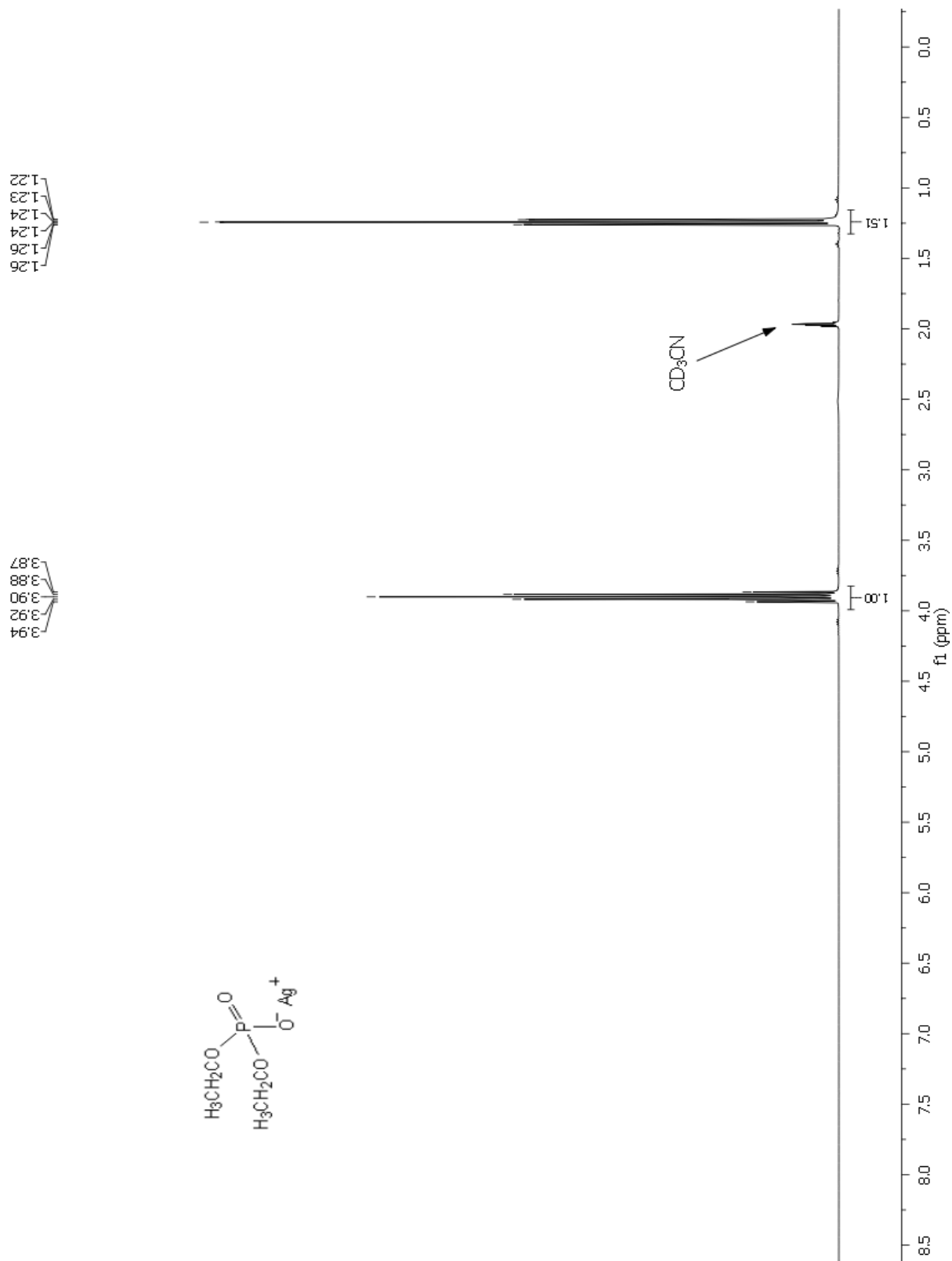
The first step of the synthesis was the reduction of corresponding benzhydryl ketons into alcohols (benzhydrols). Those benzhydrols were refluxed with acetyl bromide giving benzhydryl bromides, more reactive intermediates with better leaving groups.

To obtain wanted products, benzhydryl diethyl phosphates, it was also necessary to prepare silver diethyl phosphate from diethyl chlorophosphate and silver (I) oxide.

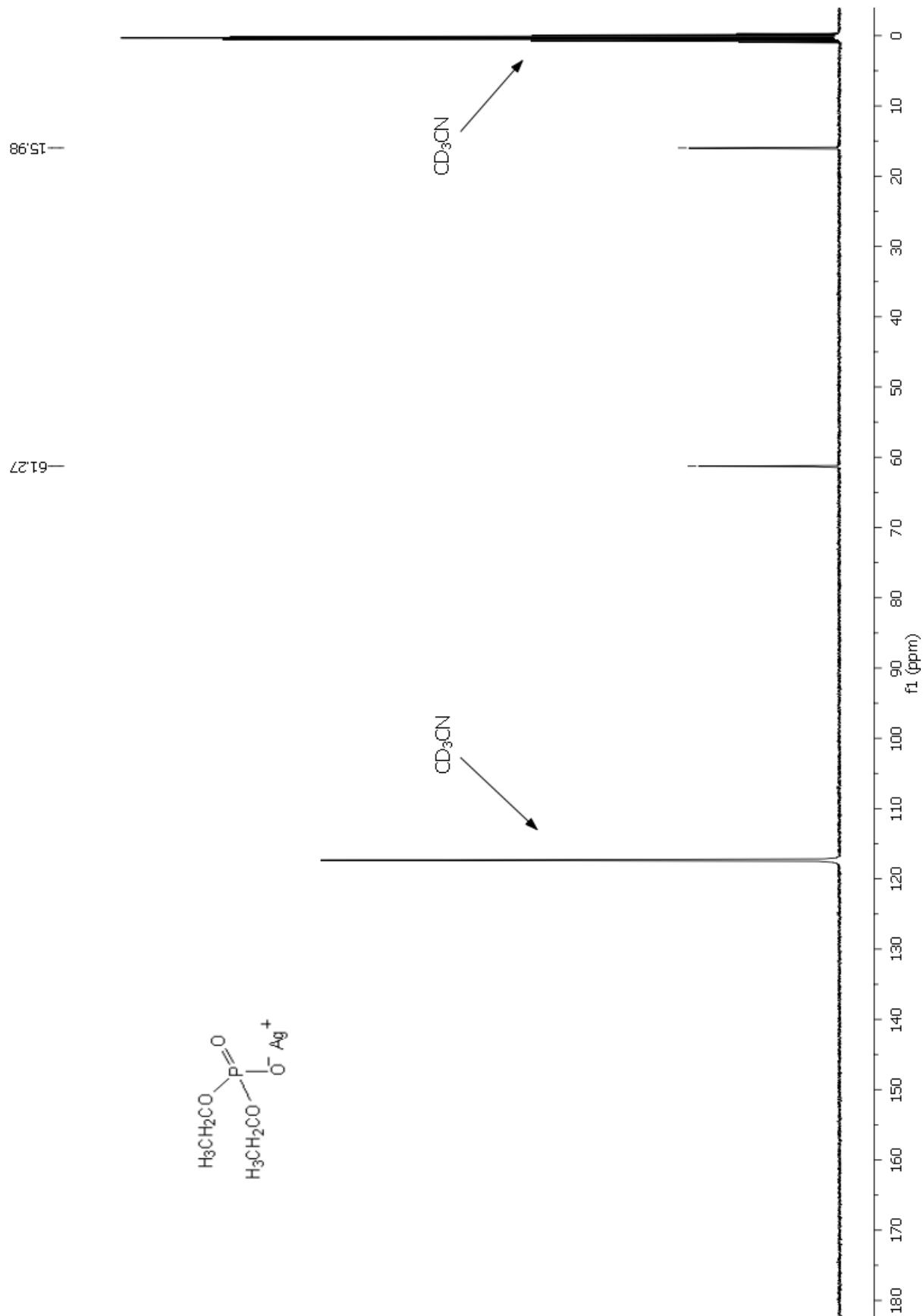
Synthesis of these specific compounds was chosen due to subsequently measured solvolytic rate constants in different protic and aprotic solvents. This was done conductometrically with the goal to determinate heterolitic reactivity of the diethyl phosphate leaving group.

## 8. PRILOZI

### 8.1. $^1\text{H}$ NMR spektar srebrovog dietil-fosfata

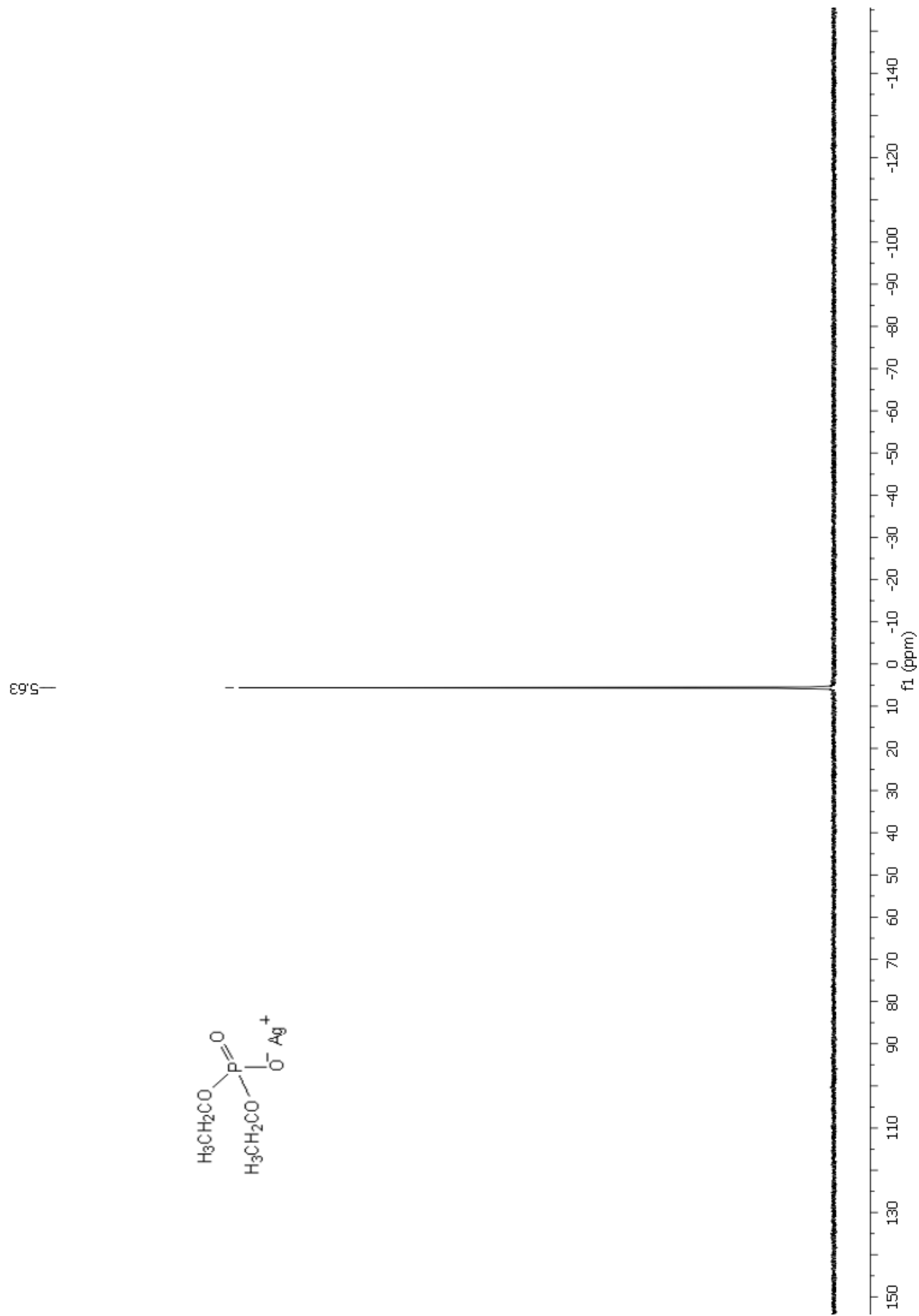


## 8.2. $^{13}\text{C}$ NMR spektar srebrovog dietil-fosfata

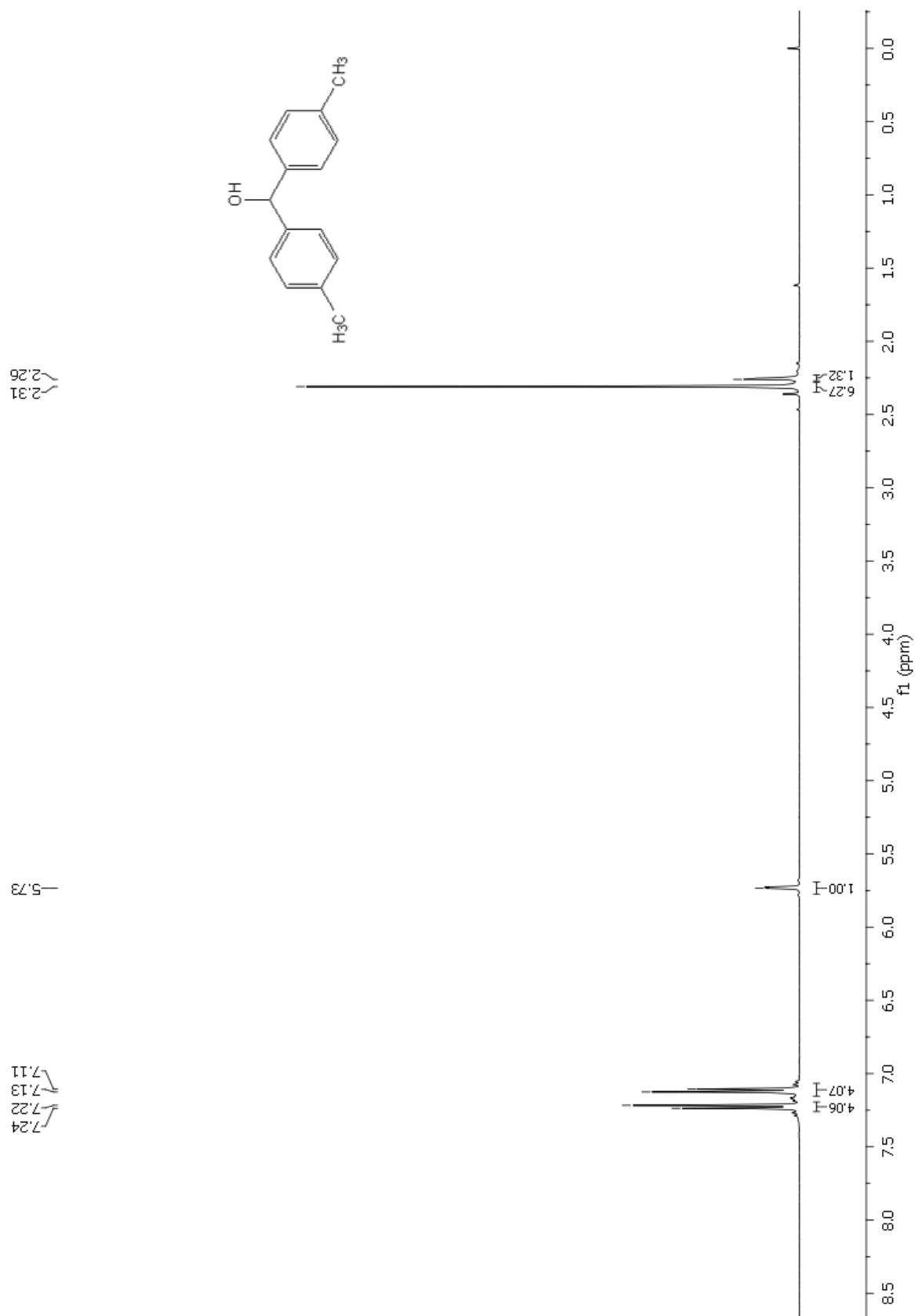




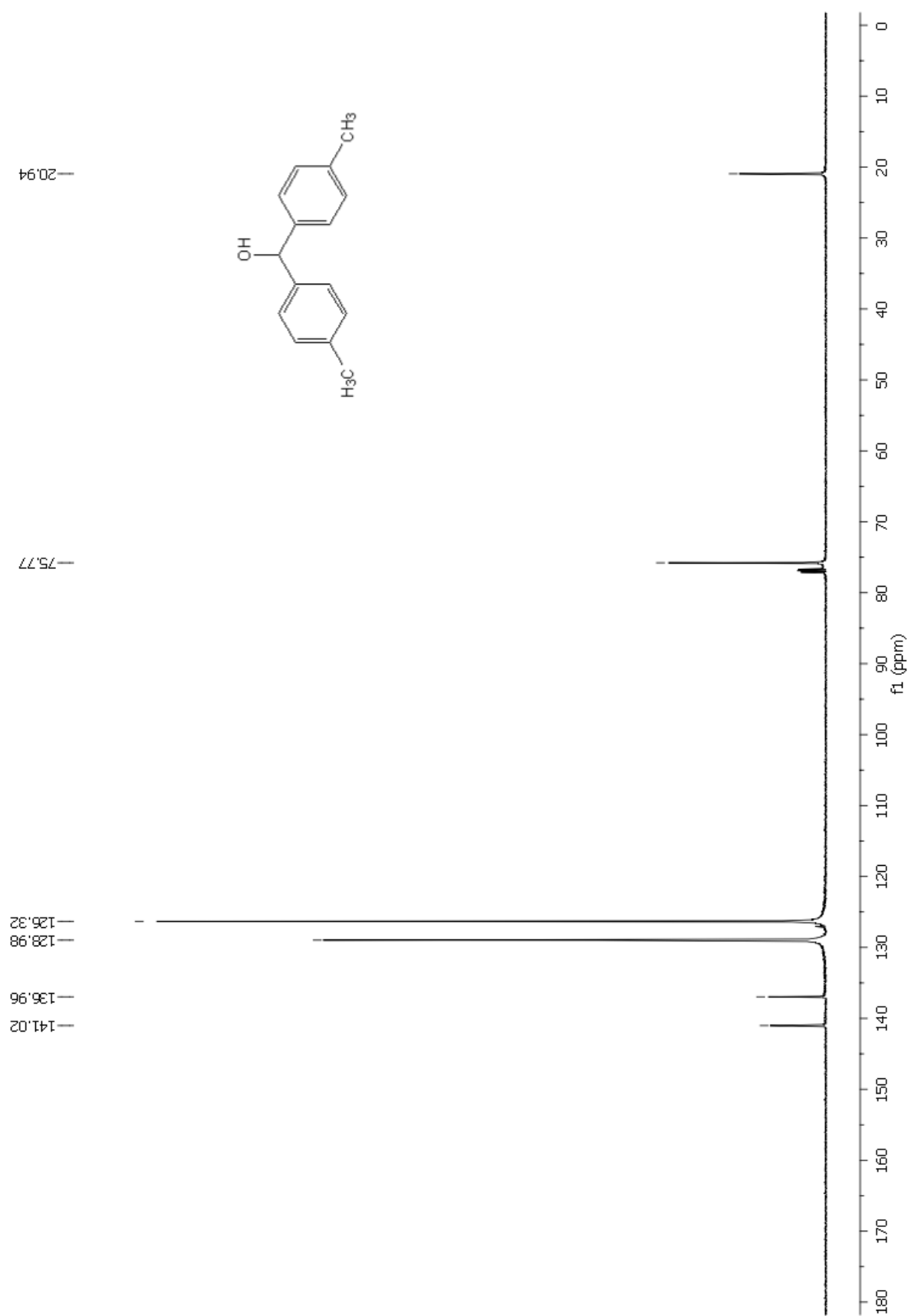
### 8.3. $^{31}\text{P}$ NMR spektar srebrvog dietil-fosfata



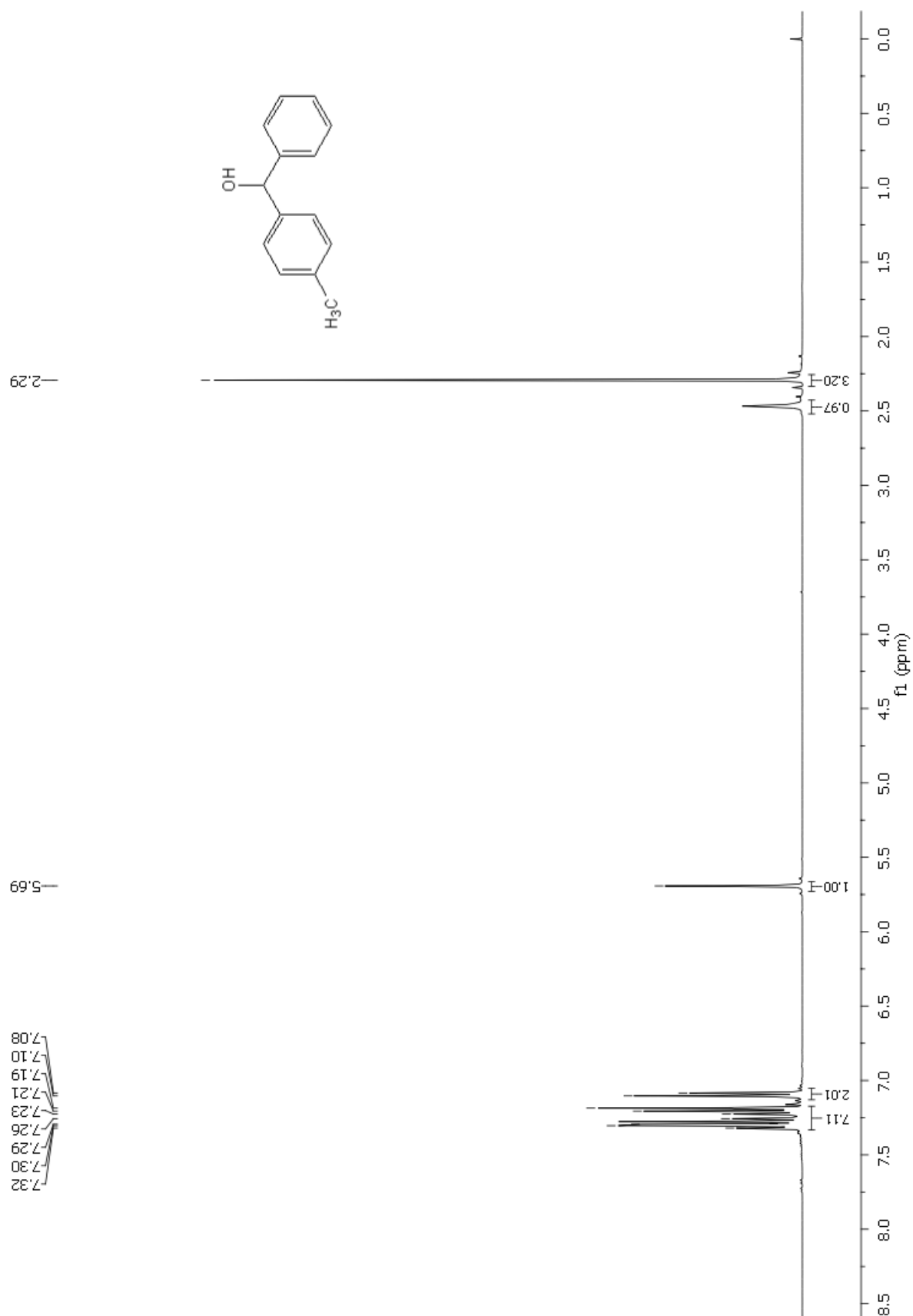
### 8.4. $^1\text{H}$ NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidrola



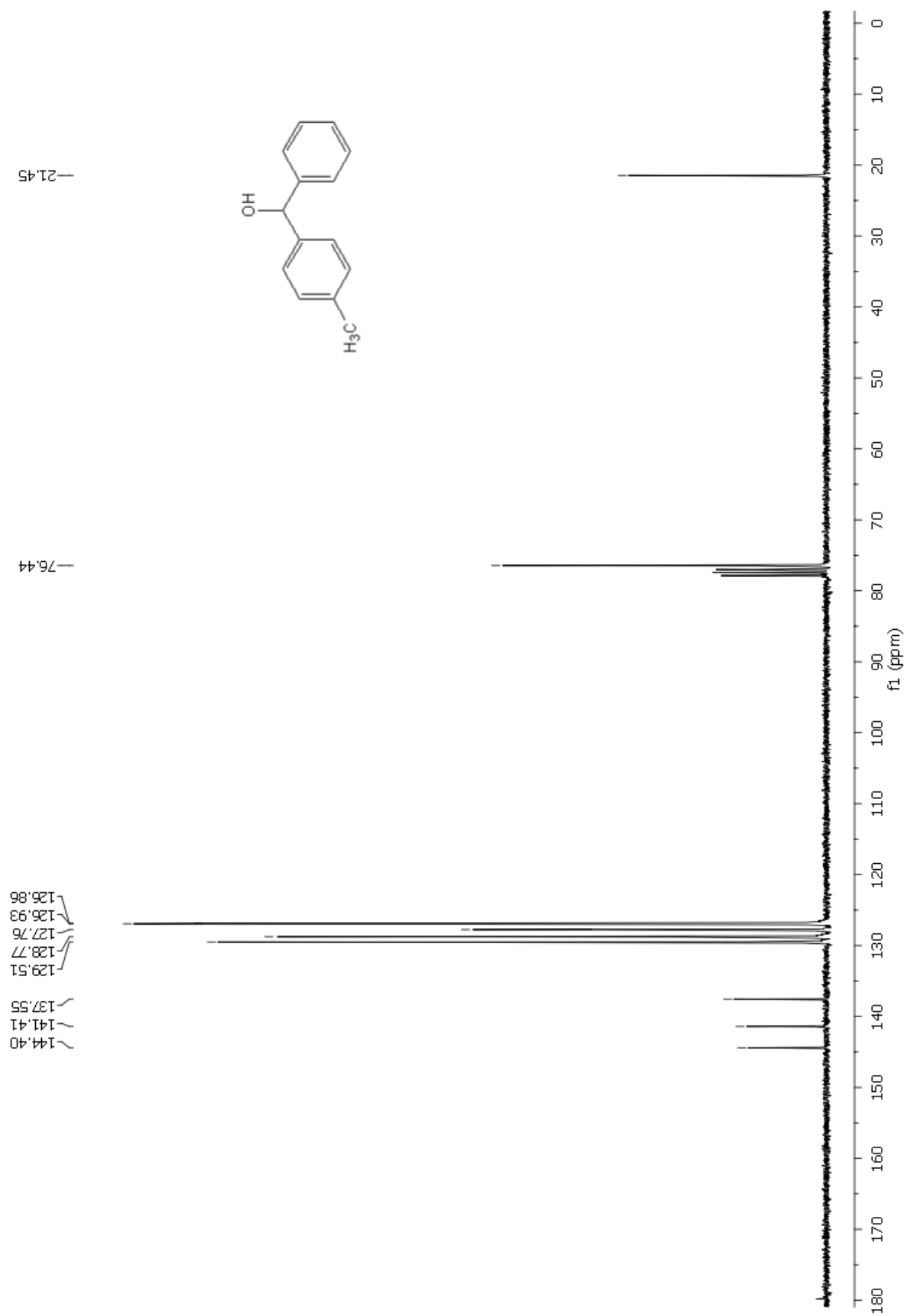
### 8.5. $^{13}\text{C}$ NMR spektr 4,4'-dimetilbenzhidrola



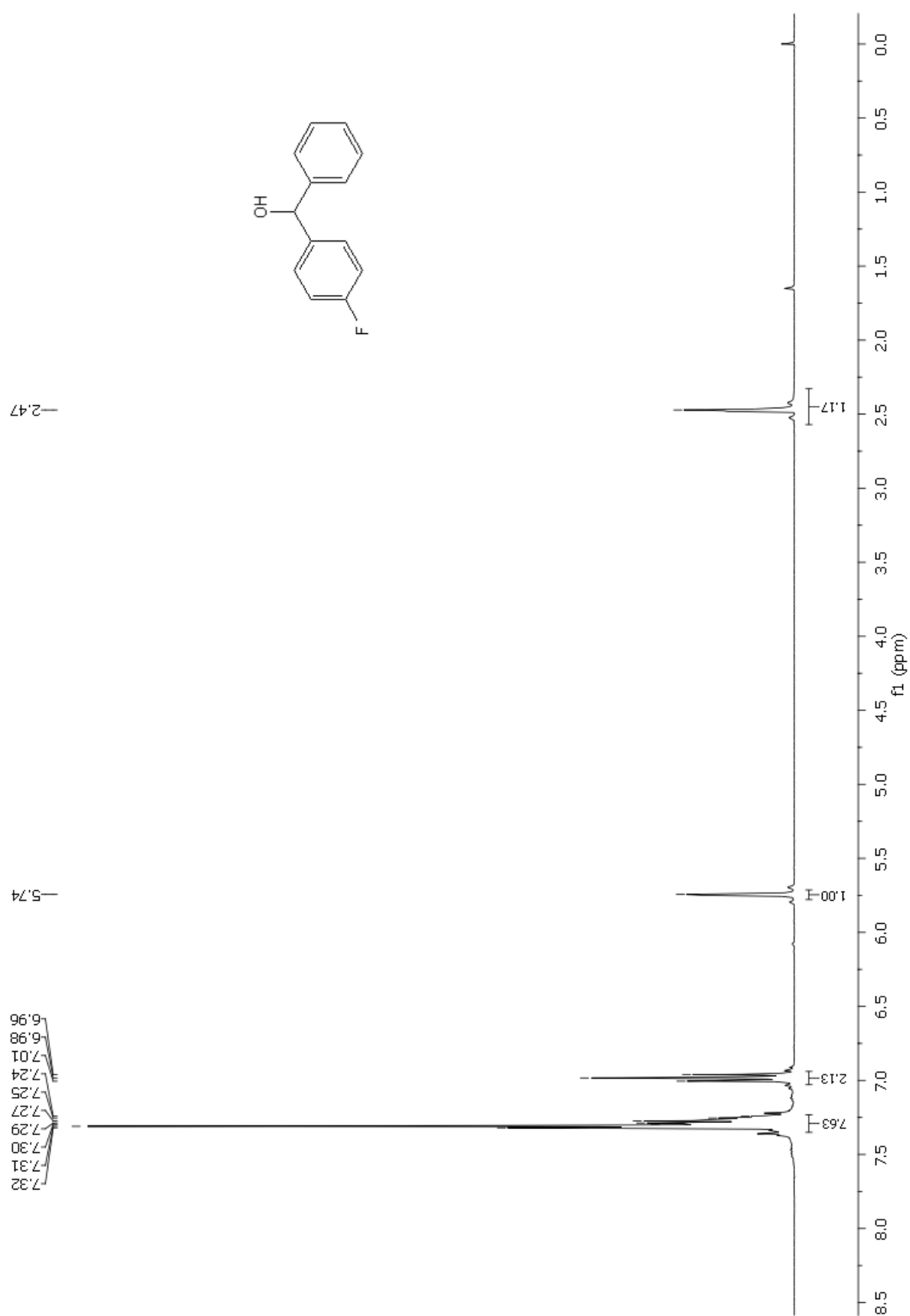
### 8.6. $^1\text{H}$ NMR spektar 4-metilbenzhidrola



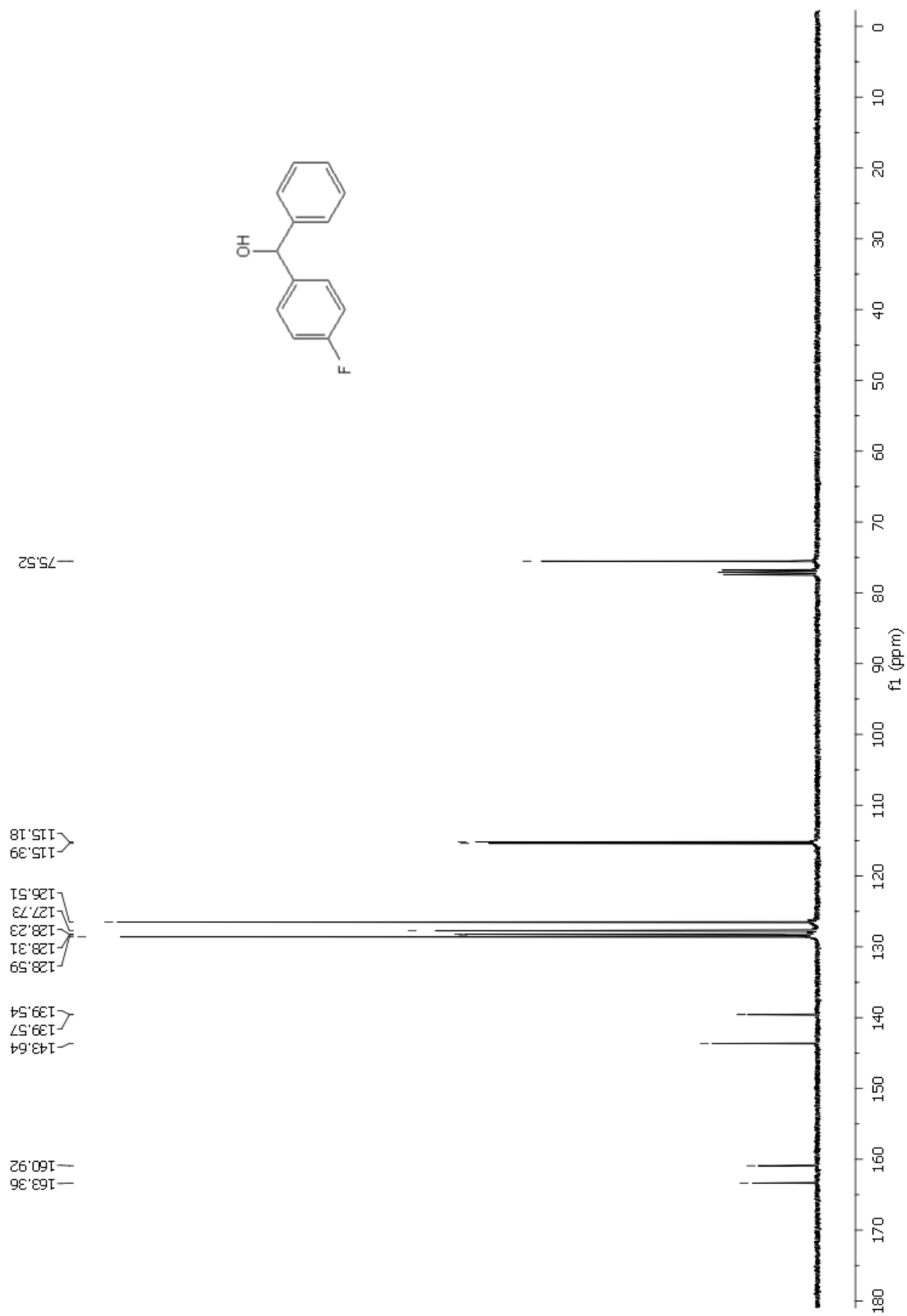
### 8.7. $^{13}\text{C}$ NMR spektar 4-metilbenzhidrola



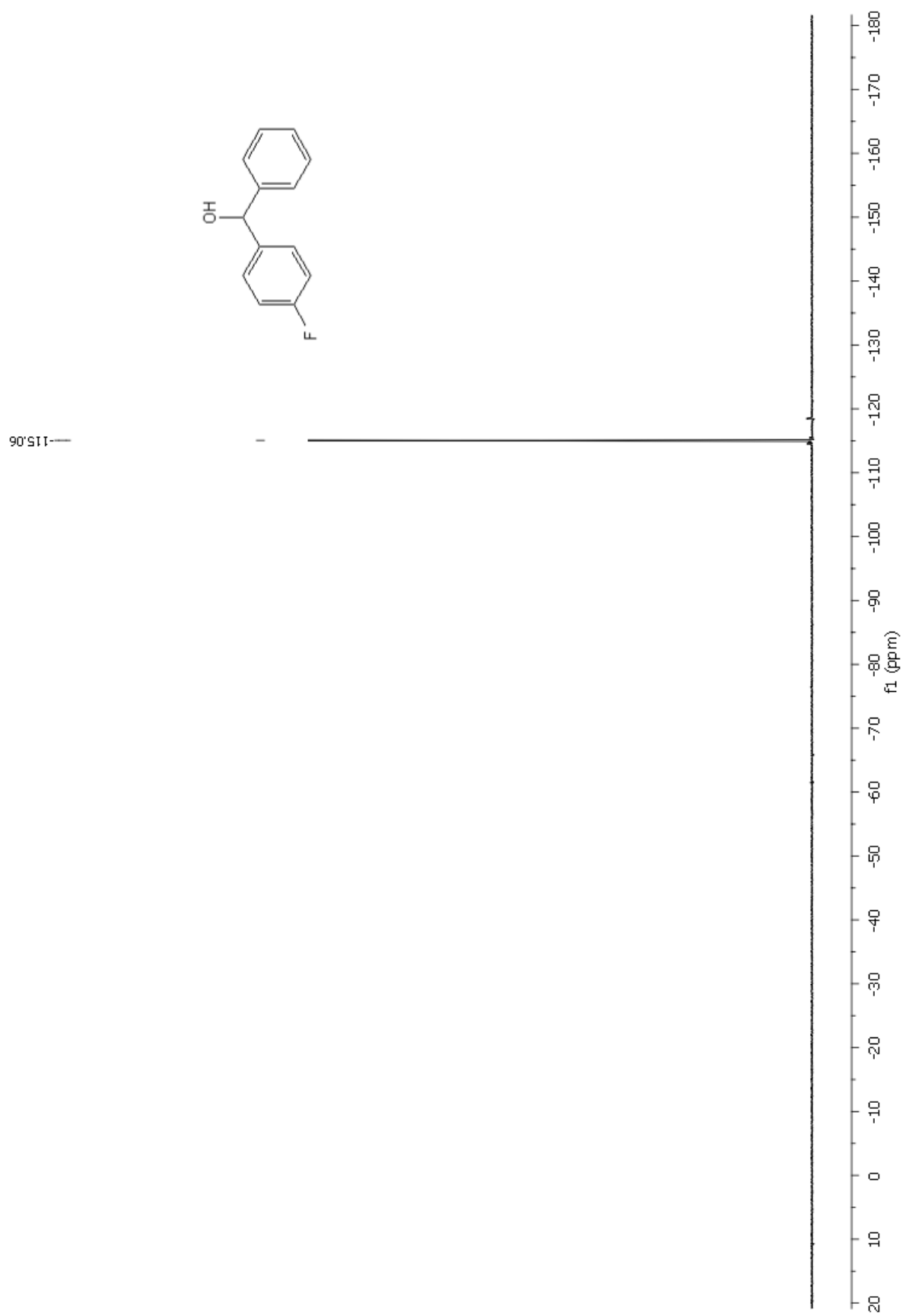
### 8.8. $^1\text{H}$ NMR spektr 4-fluorbenzhidrola



### 8.9. $^{13}\text{C}$ NMR spektr 4-fluorbenzhidrola

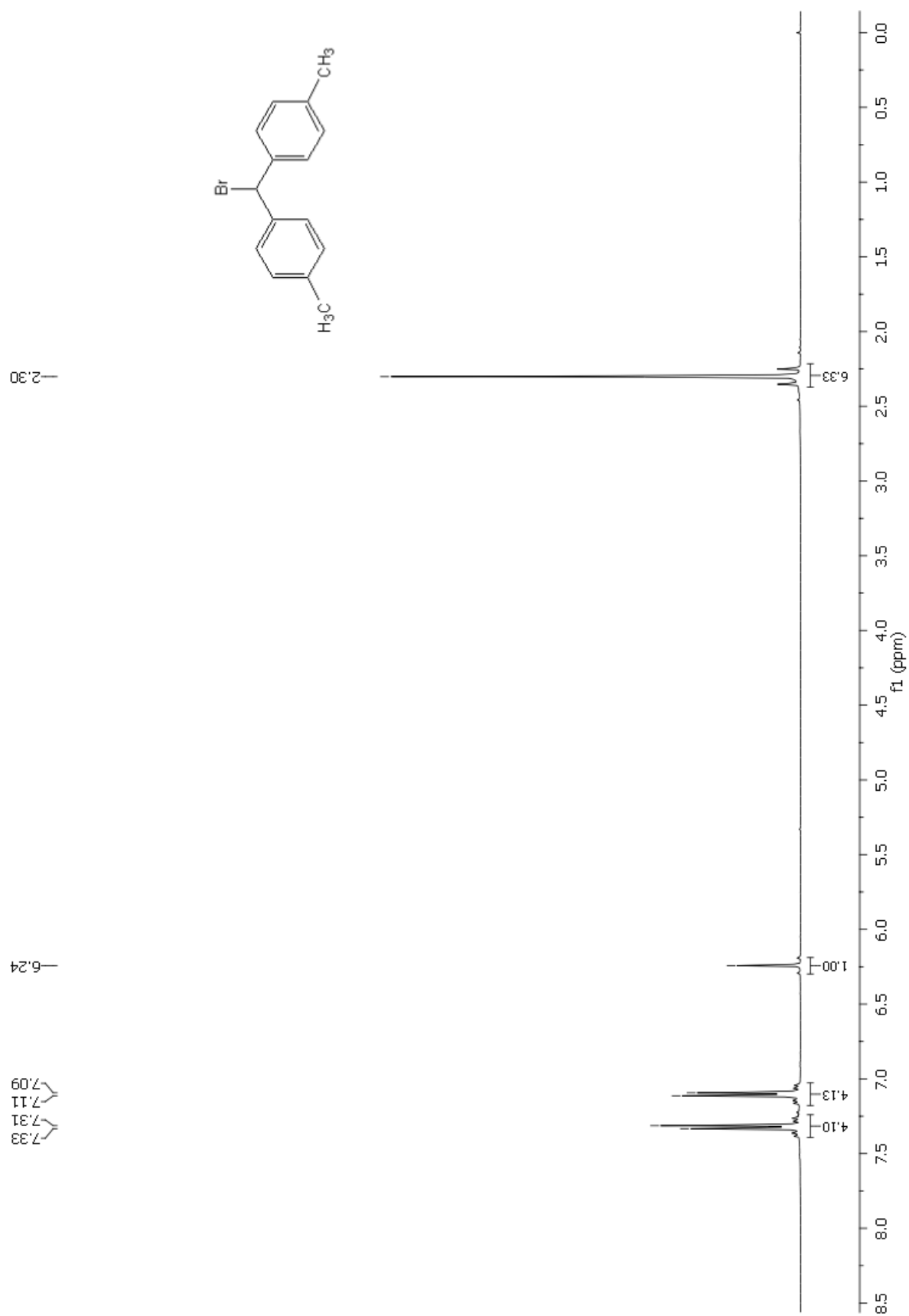


### 8.10. $^{19}\text{F}$ NMR spektar 4-fluorbenzhidrola

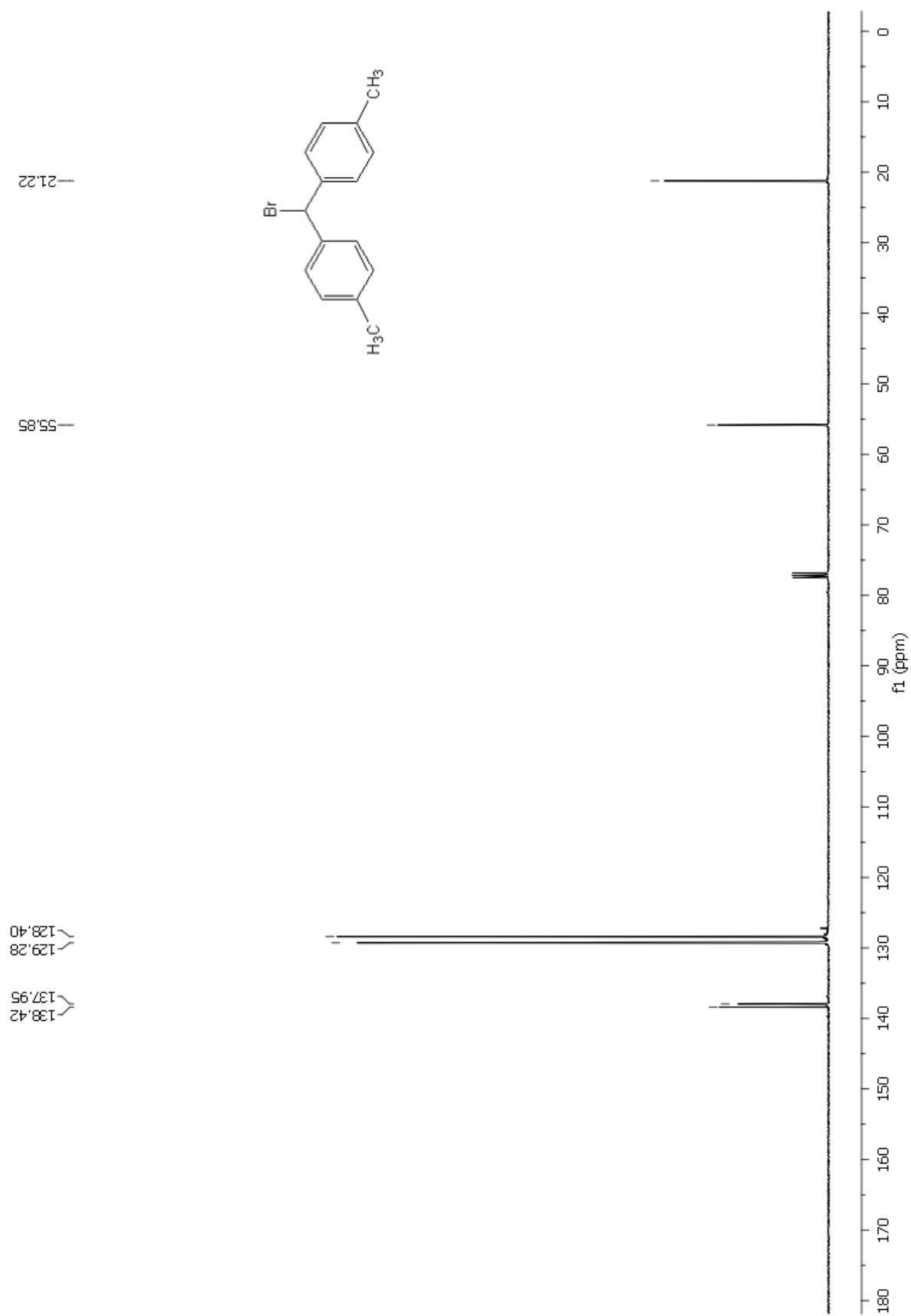




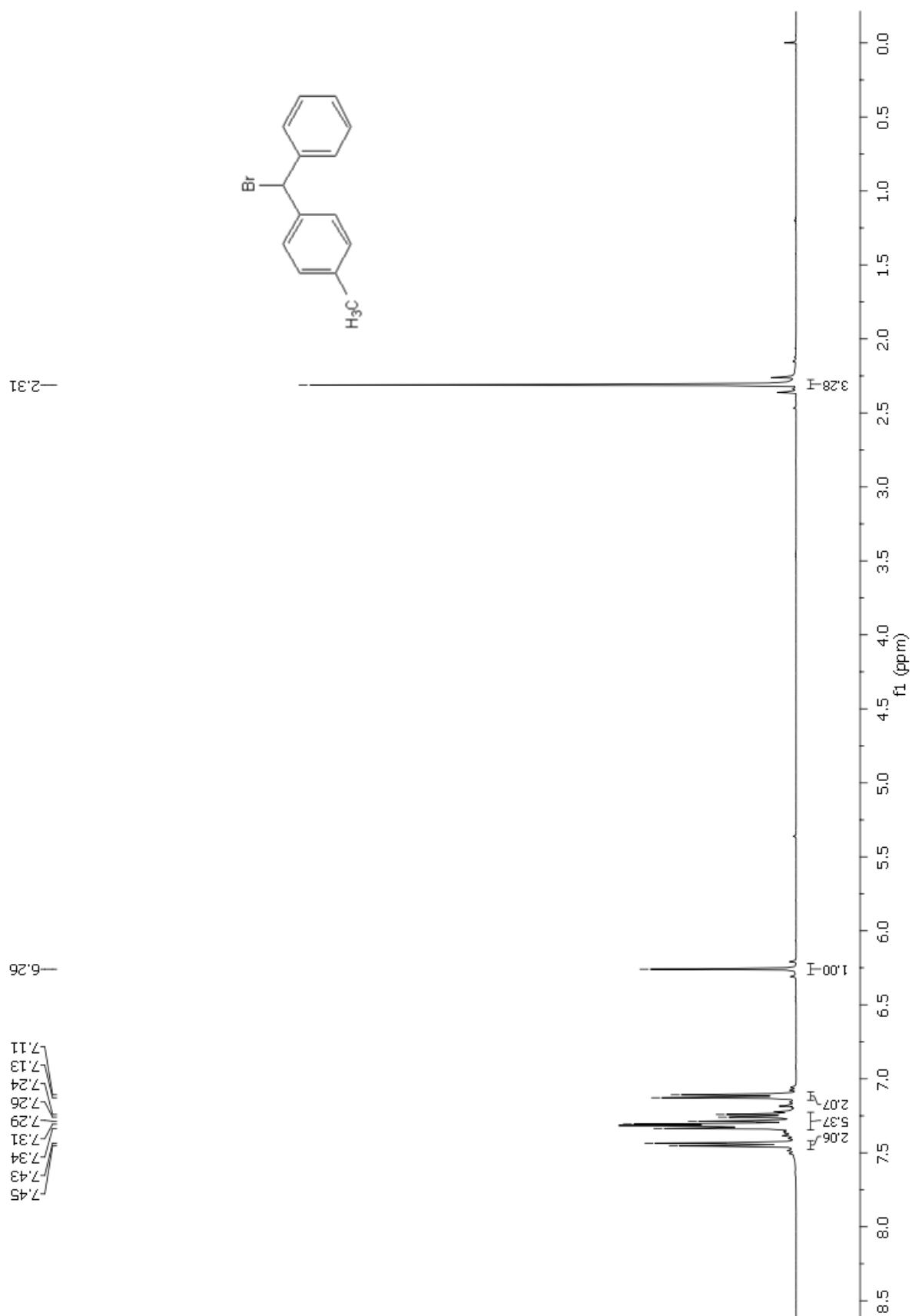
### 8.11. $^1\text{H}$ NMR spektar 4,4'-dimetilbenzidrilnog bromida



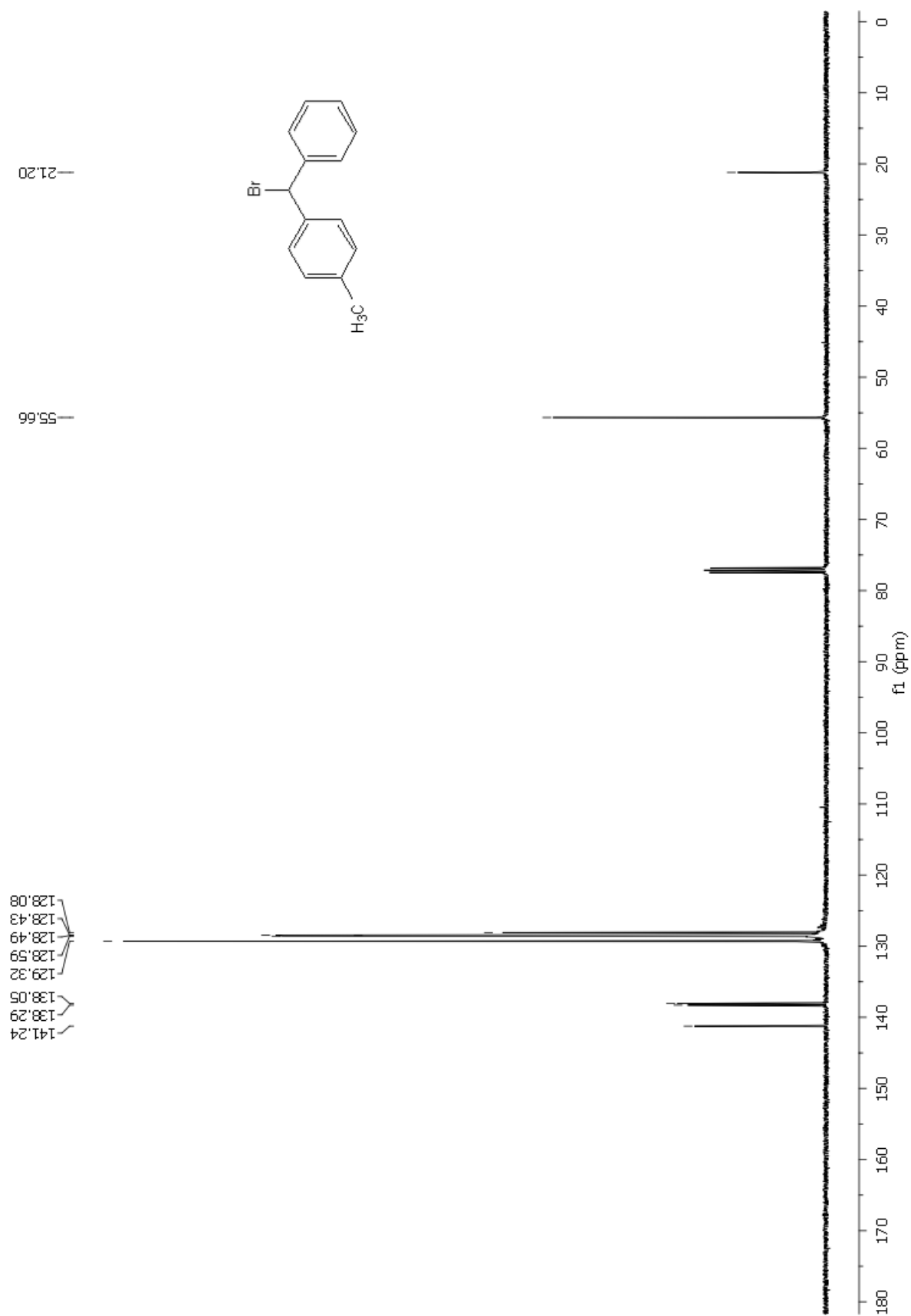
### 8.12. $^{13}\text{C}$ NMR spektar 4,4'-dimetilbenzhidrilnog bromida



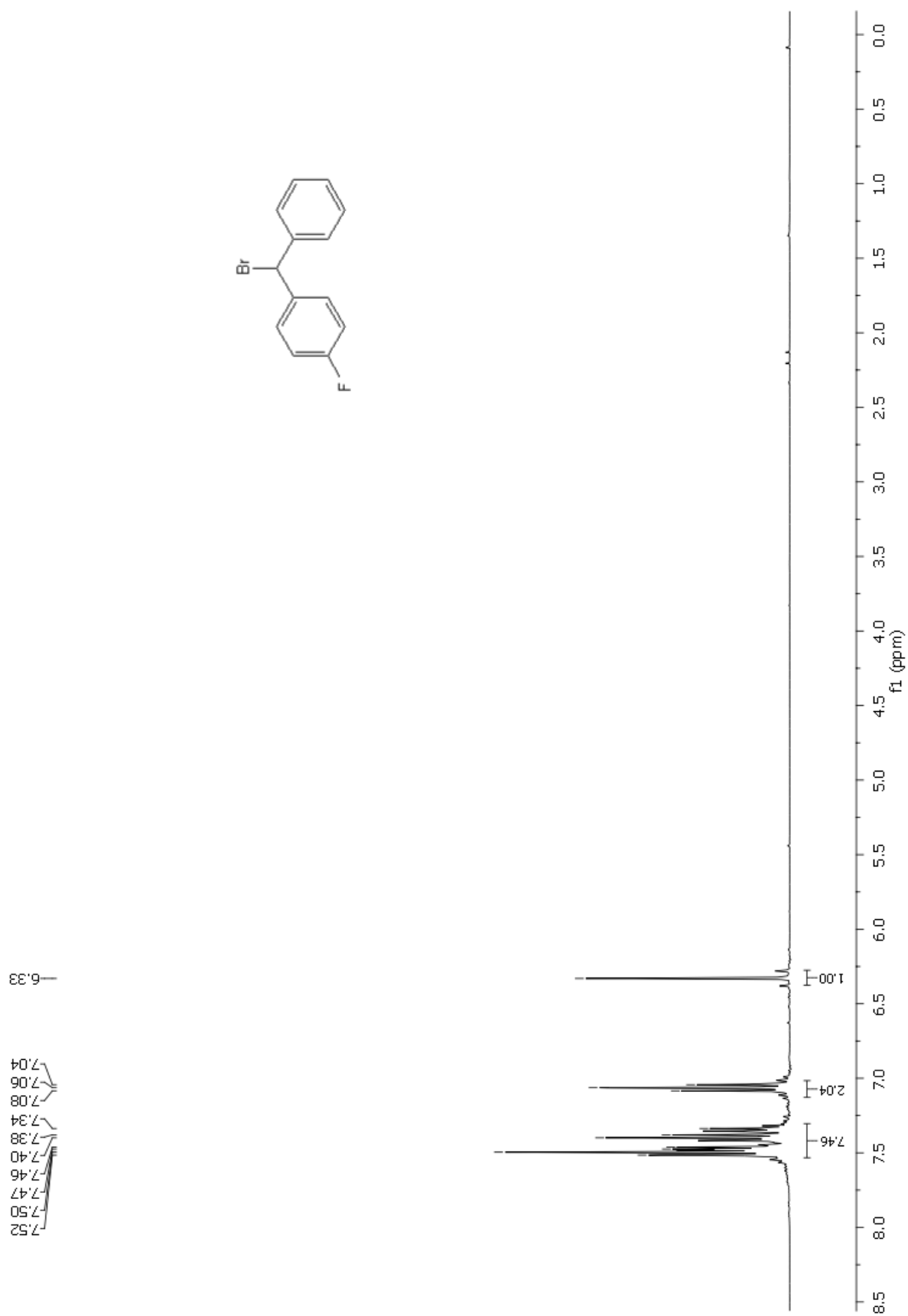
### 8.13. $^1\text{H}$ NMR spektar 4-metilbenzhidrilnog bromida



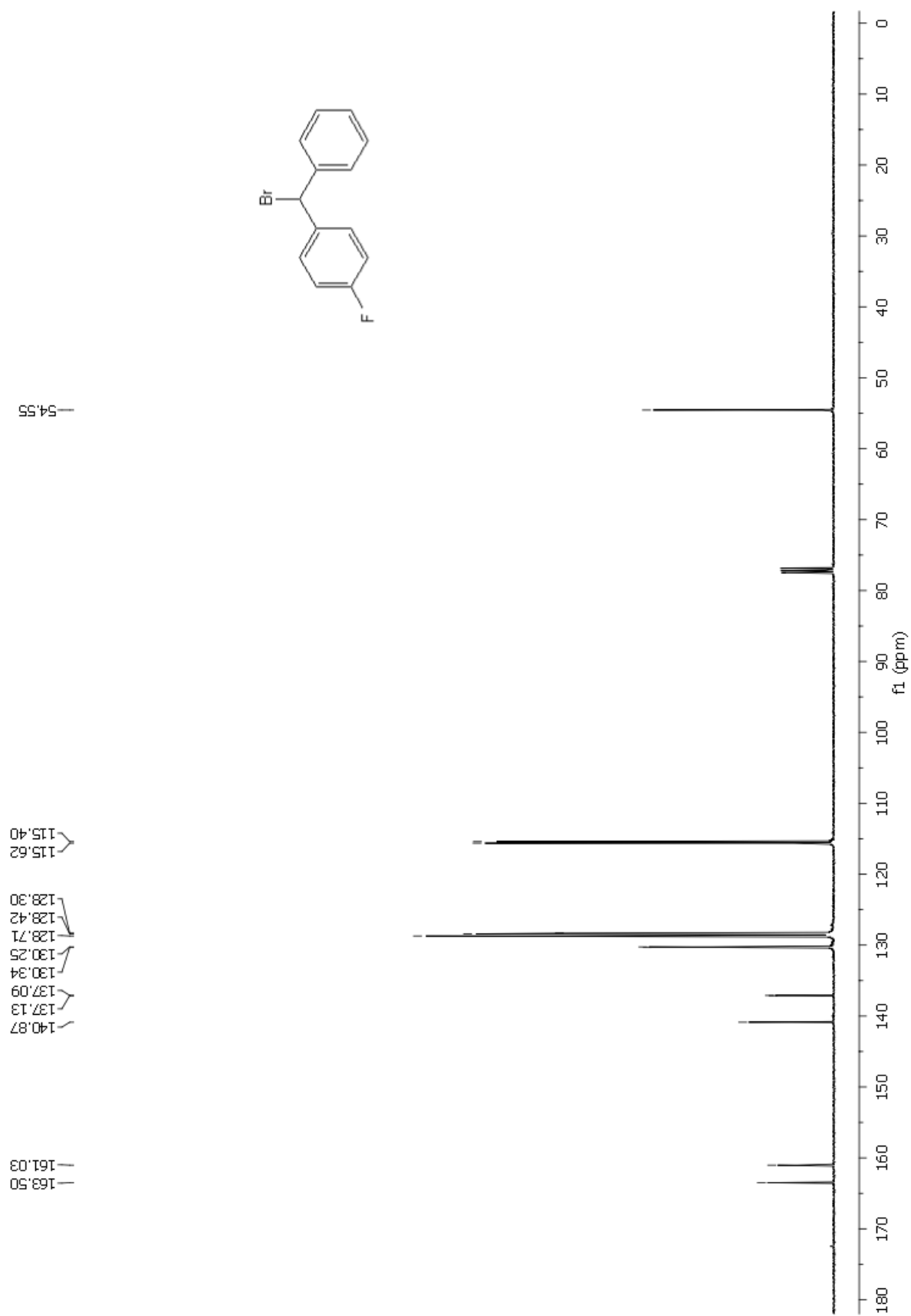
### 8.14. $^{13}\text{C}$ NMR spektar 4-metilbenzhidrilmog bromida



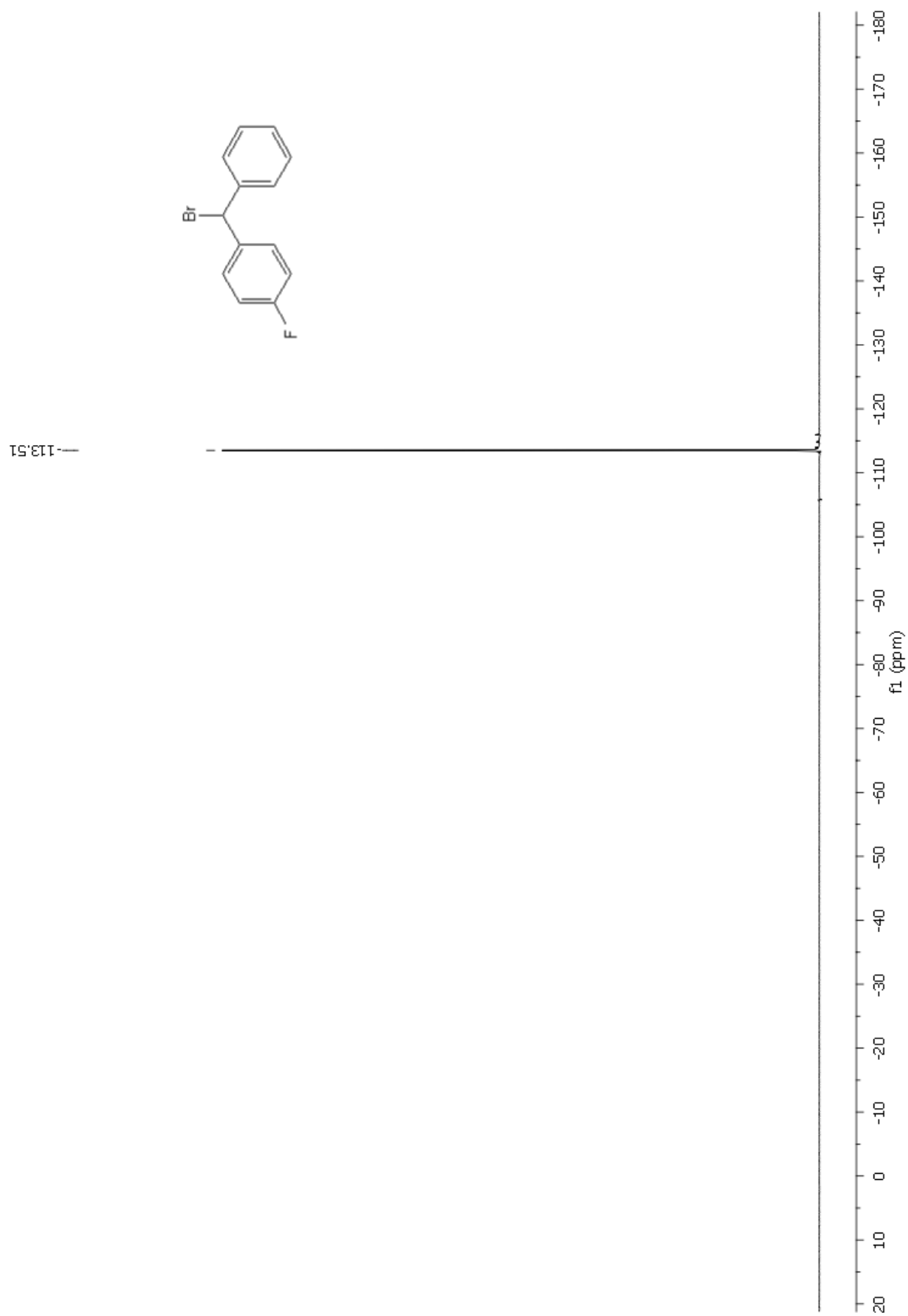
### 8.15. $^1\text{H}$ NMR spektar 4-fluorbenzidrilnog bromida



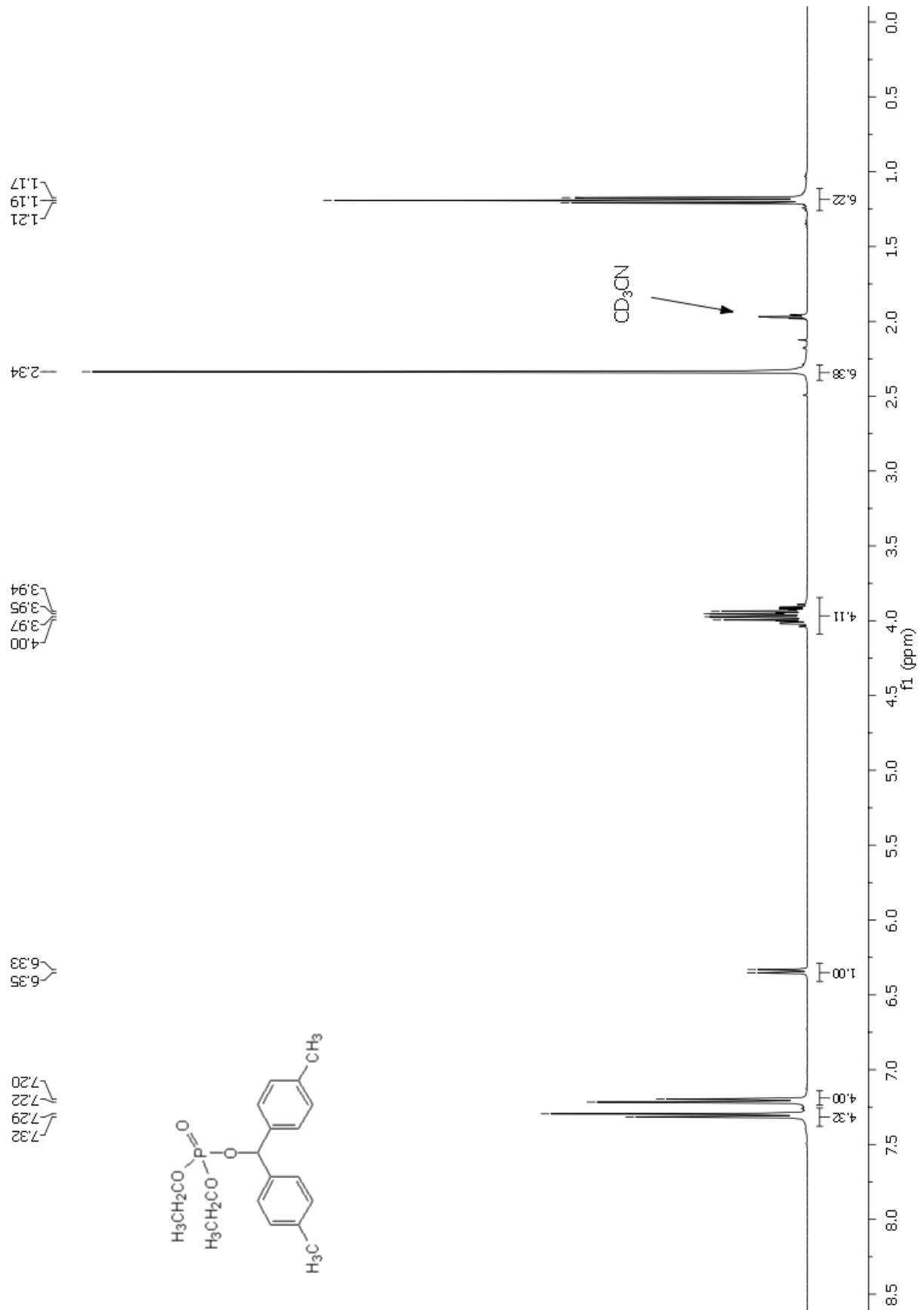
### 8.16. $^{13}\text{C}$ NMR spektar 4-fluorbenzhidrilnog bromida



### 8.17. $^{19}\text{F}$ NMR spektar 4-fluorbenzohidrilnog bromida

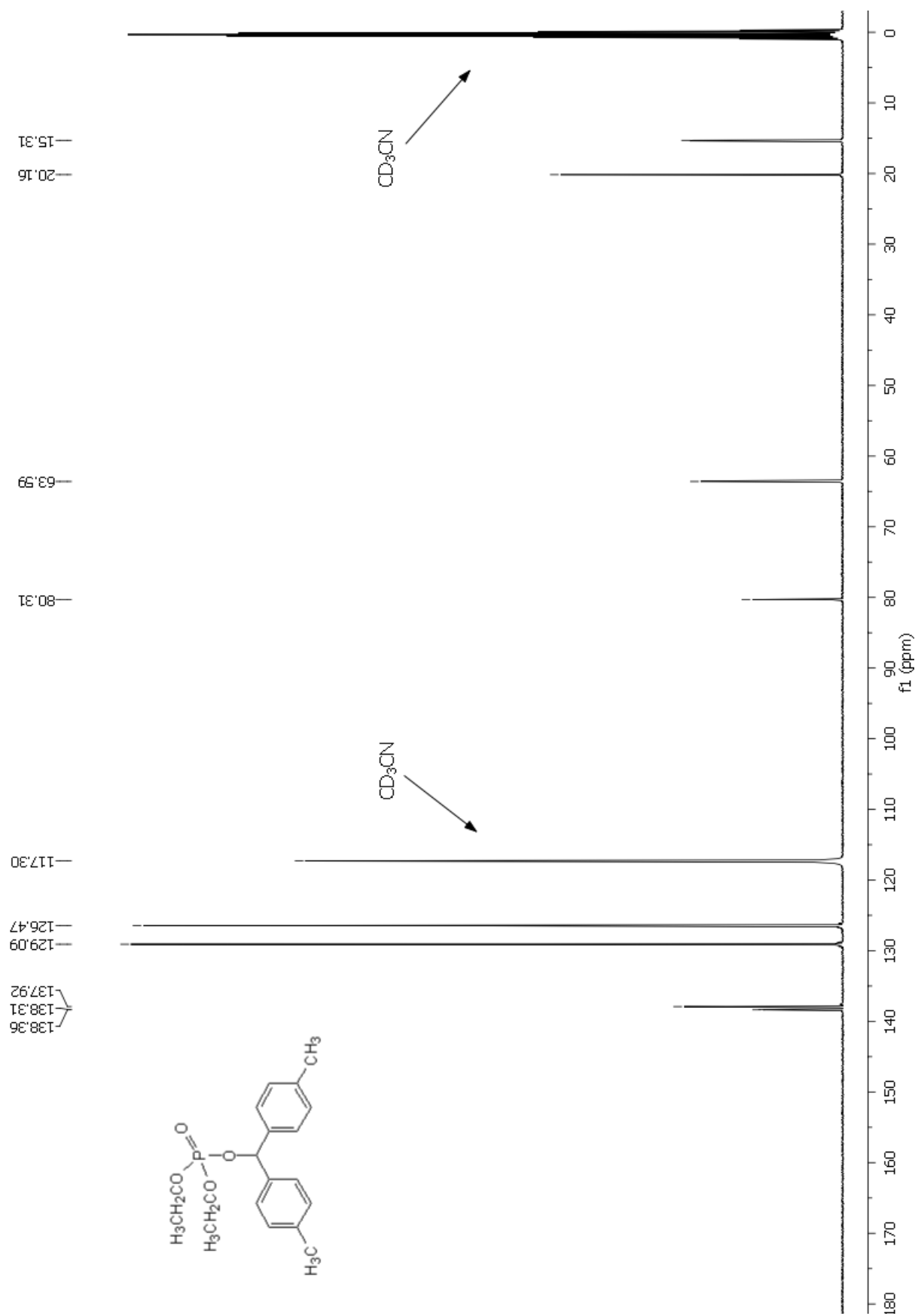


8.18.  $^1\text{H}$  NMR spektr 4,4'-dimetilbenzidrilnog dietil-fosfata

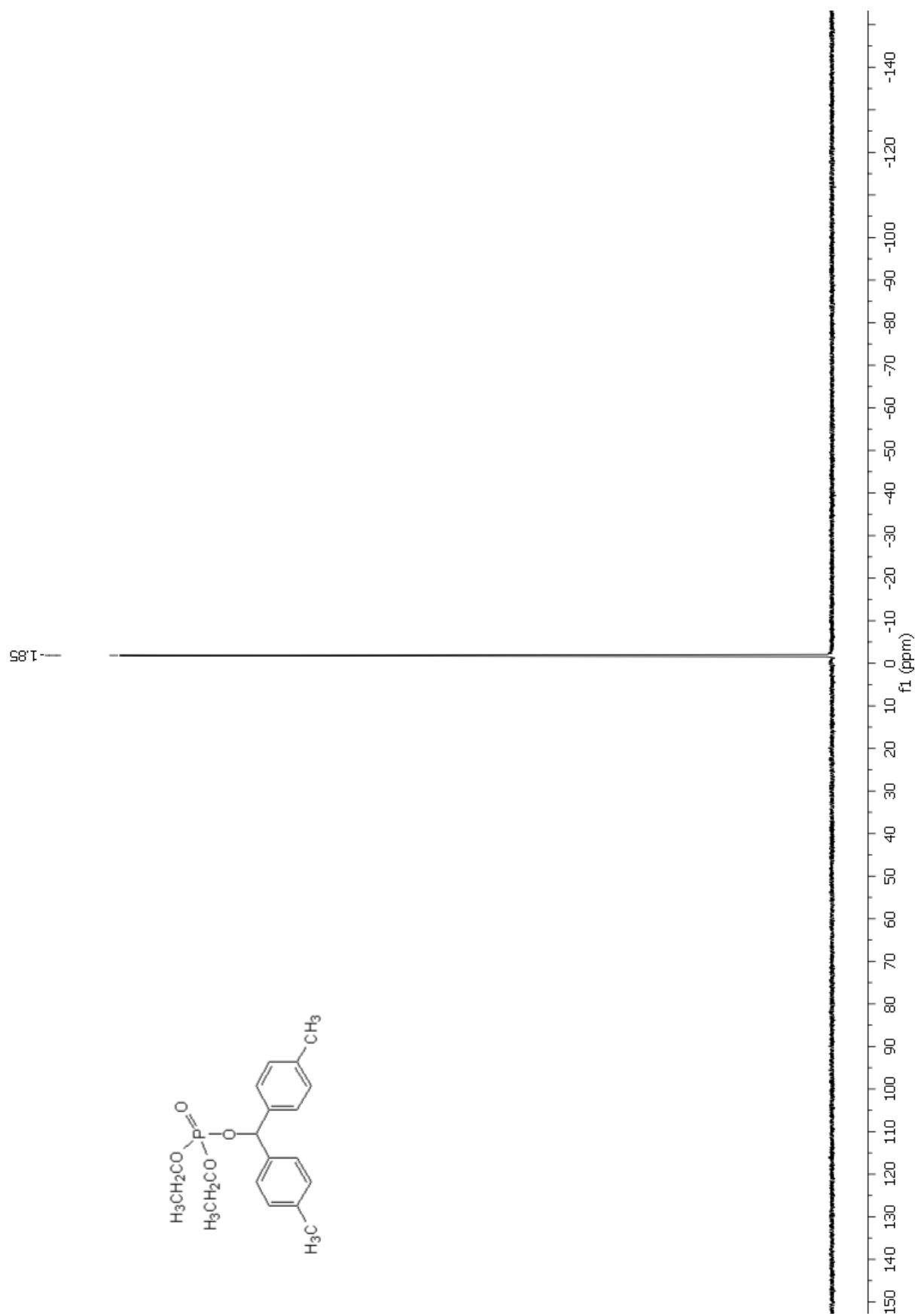




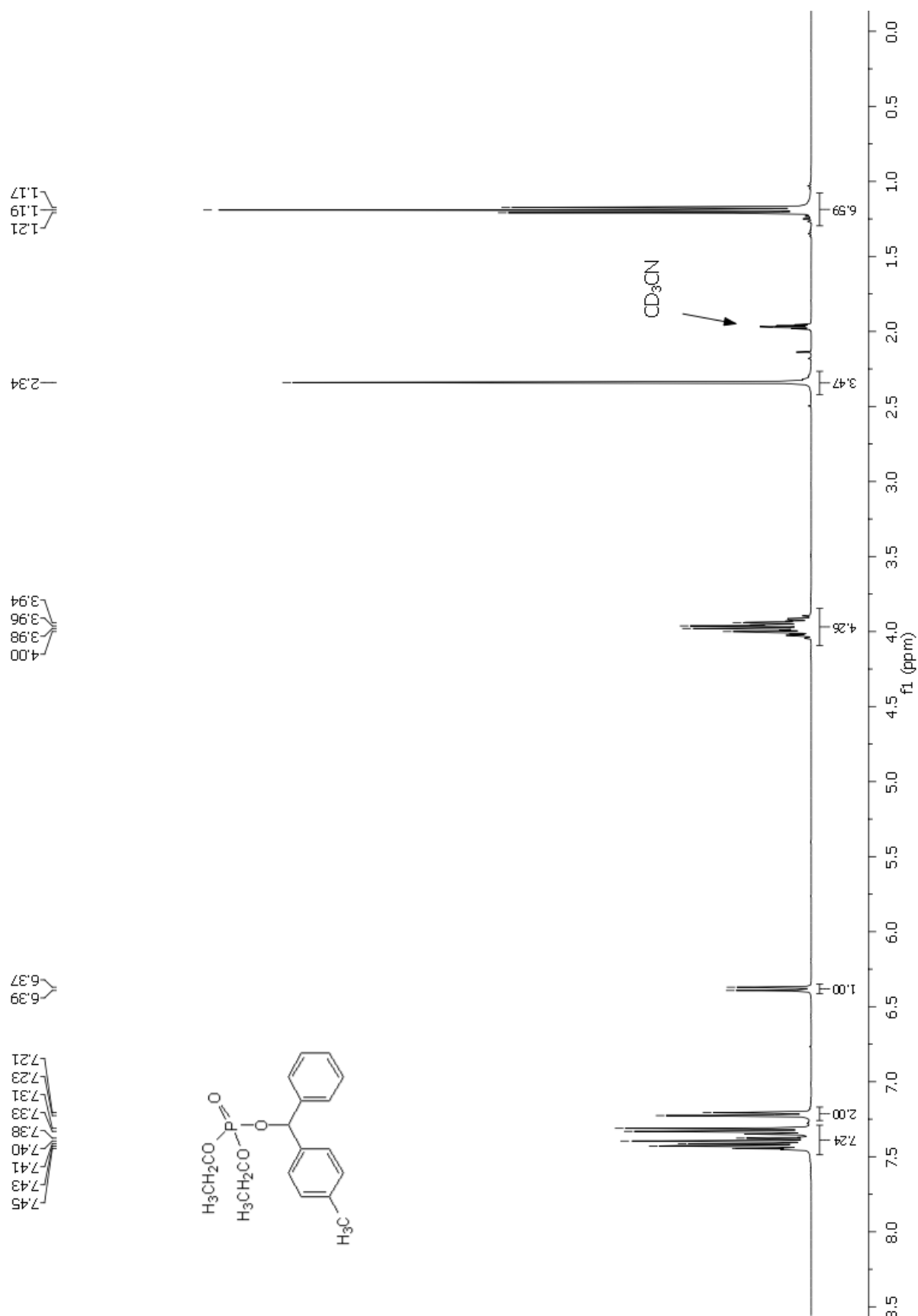
8.19.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 4,4'-dimetilbenzohidrilnog dietil-fosfata



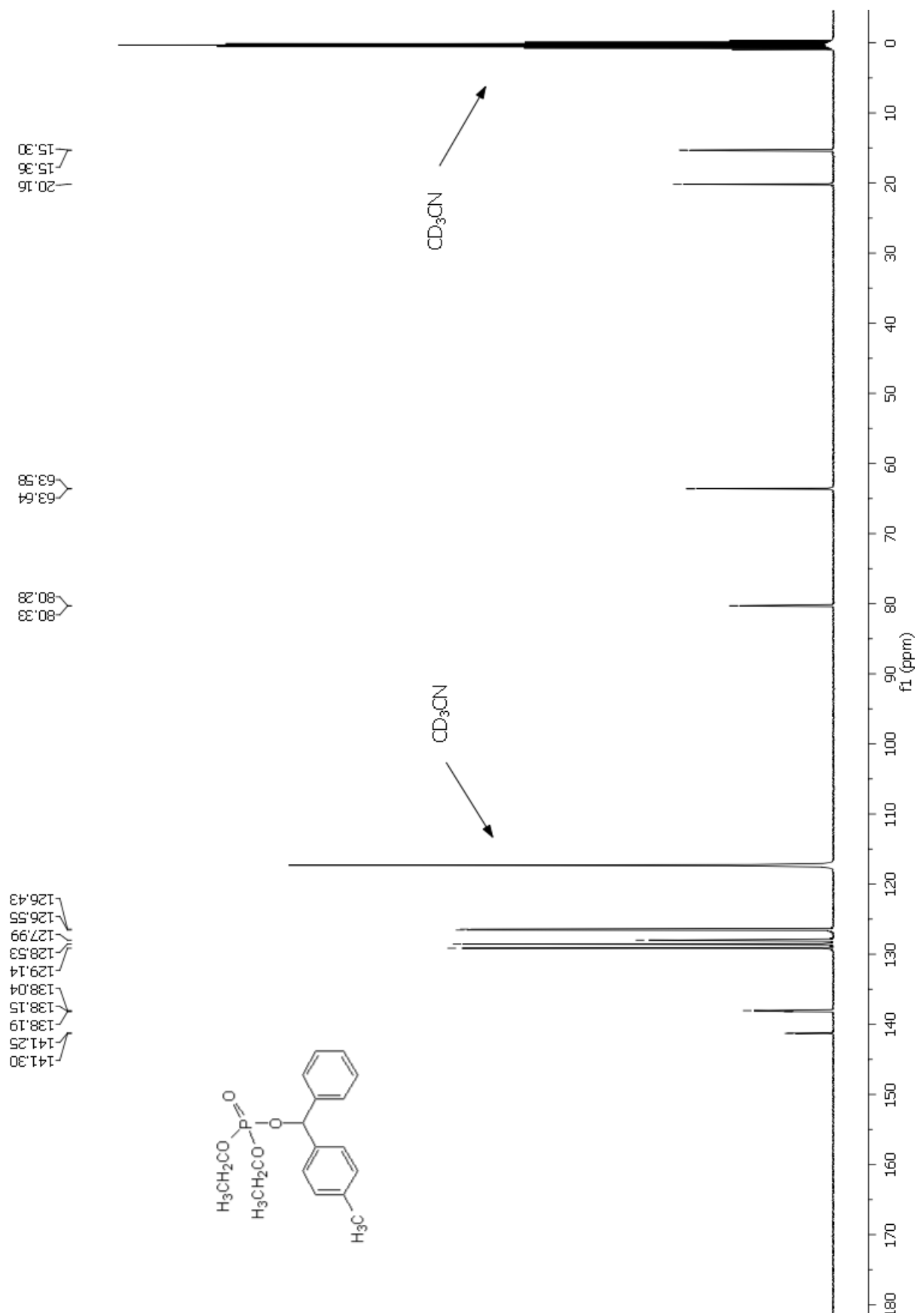
## 8.20. $^{31}\text{P}$ NMR spektar 4,4'-dimetilbenzidrilnog dietil-fosfata



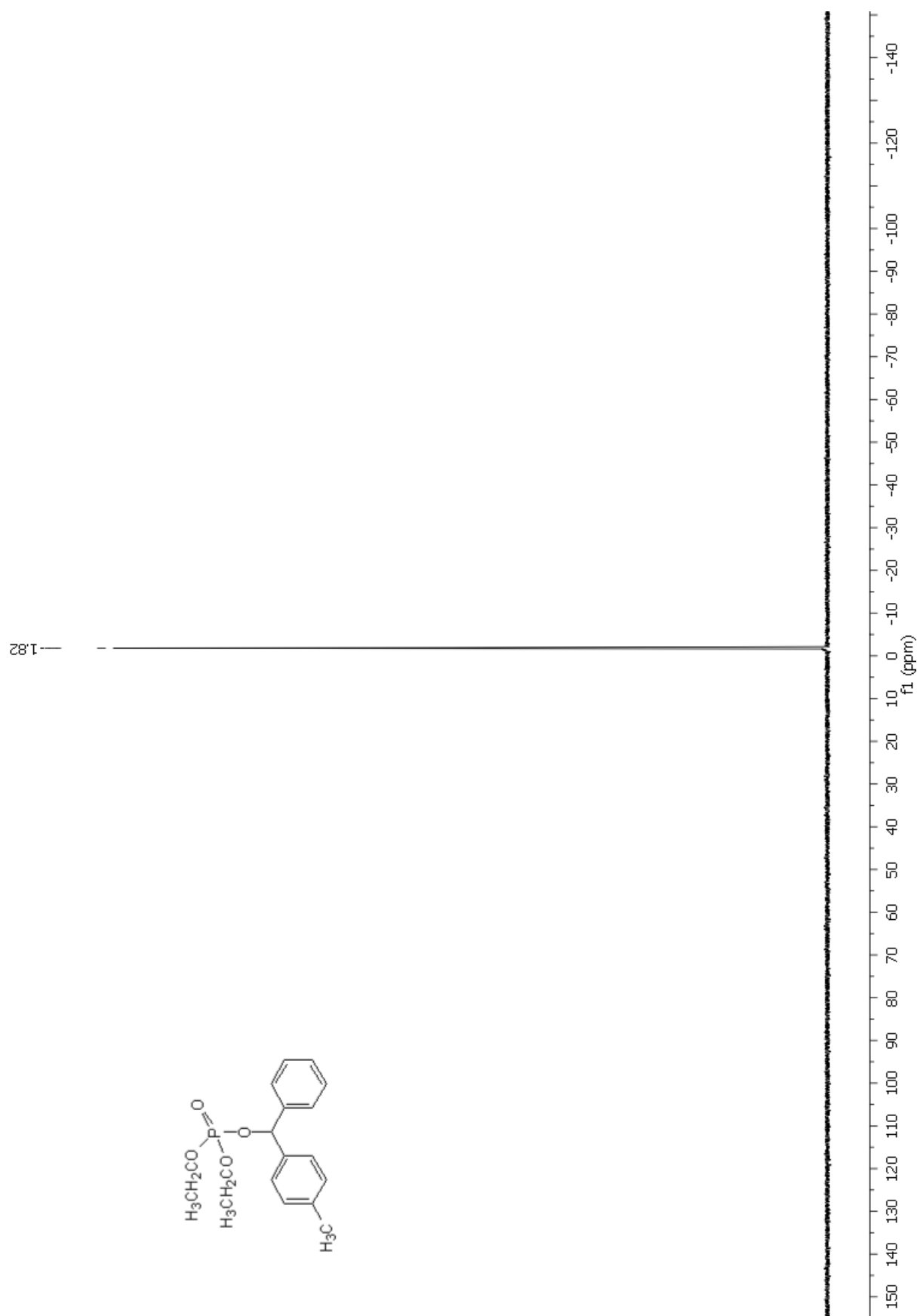
### 8.21. $^1\text{H}$ NMR spektar 4-metilbenzidrilnog dietil-fosfata



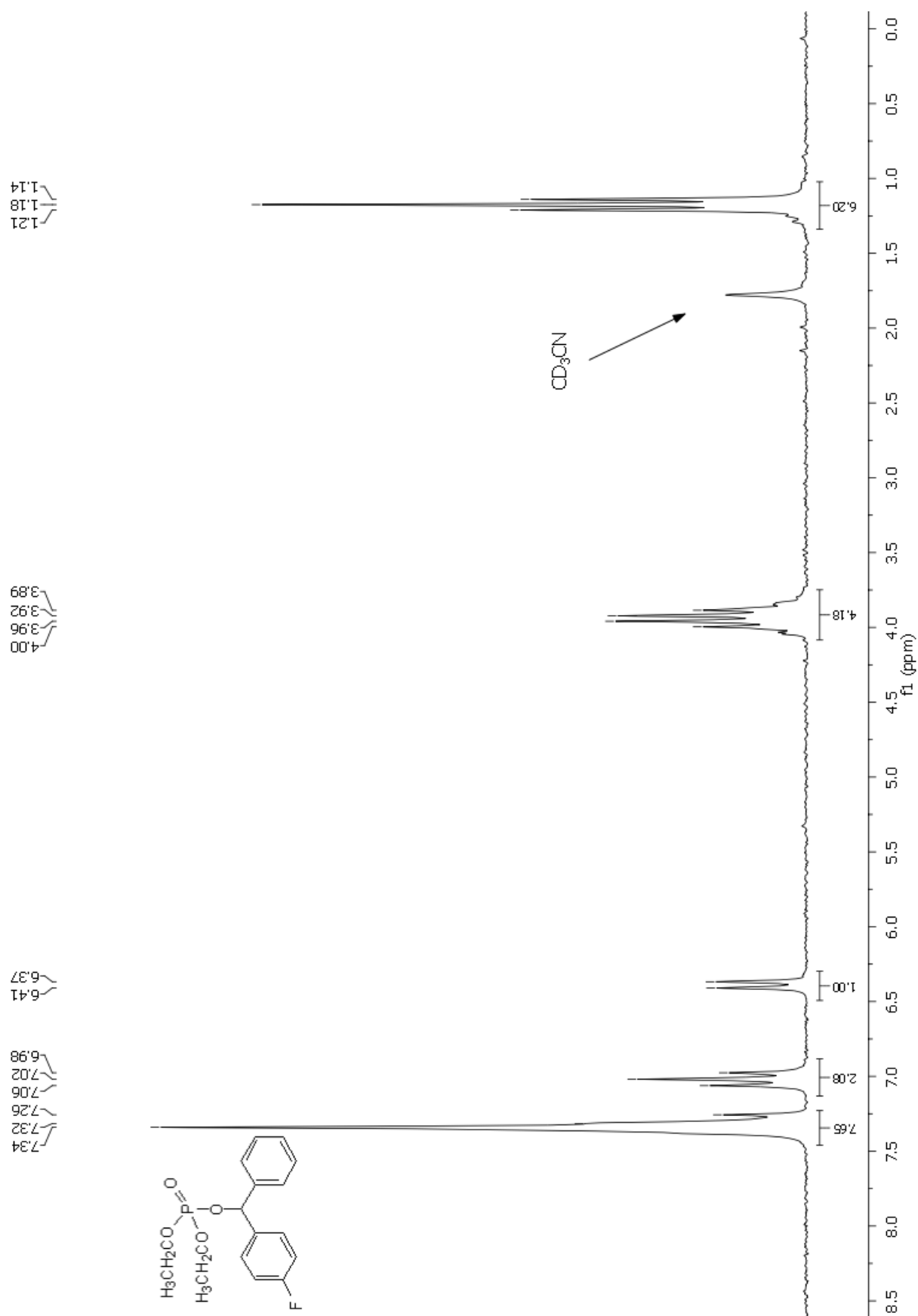
8.22.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 4-metilbenzhidrilmog dietil-fosfata



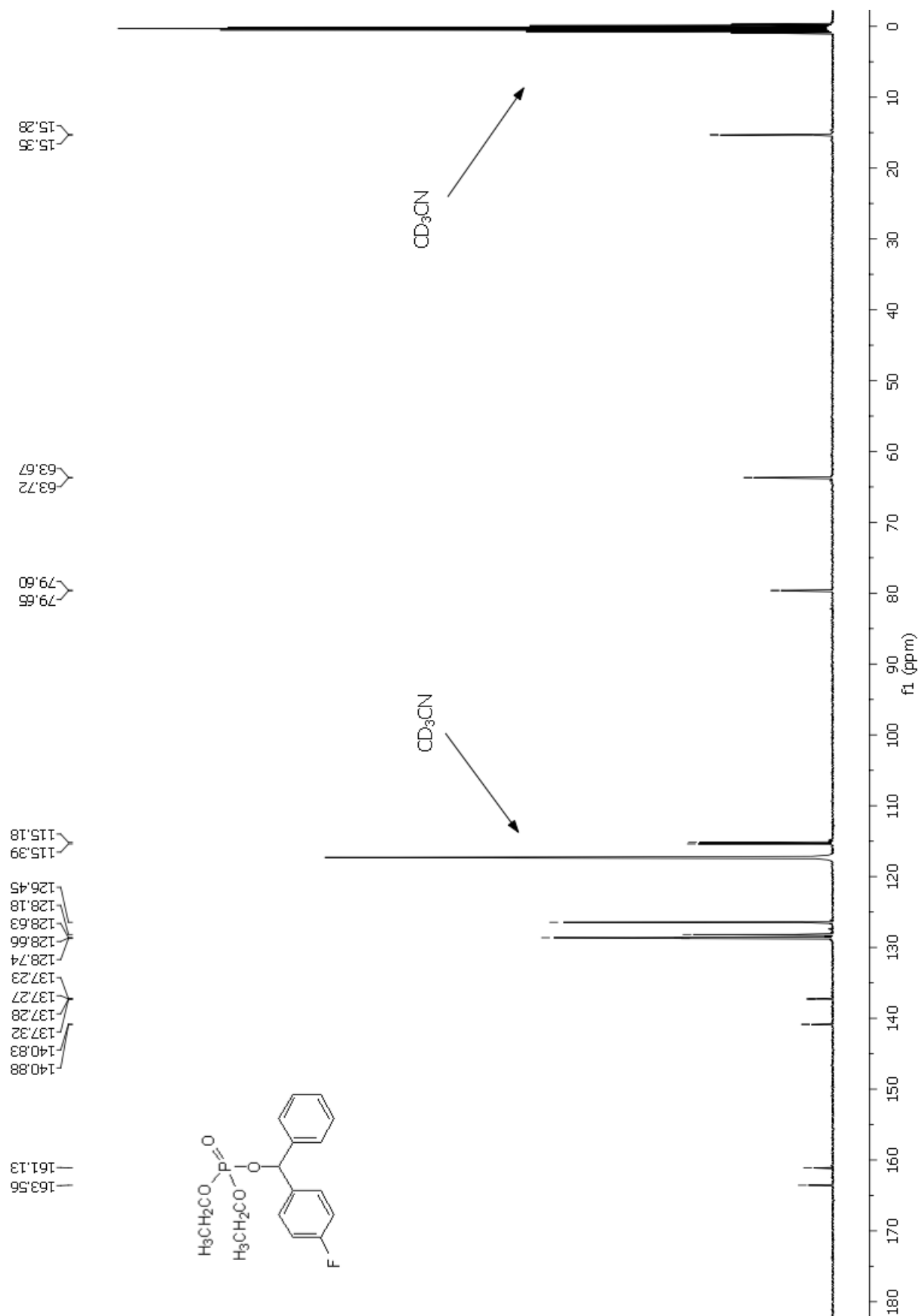
### 8.23. $^{31}\text{P}$ NMR spektar 4-metilbenzhidrlnog dietil-fosfata



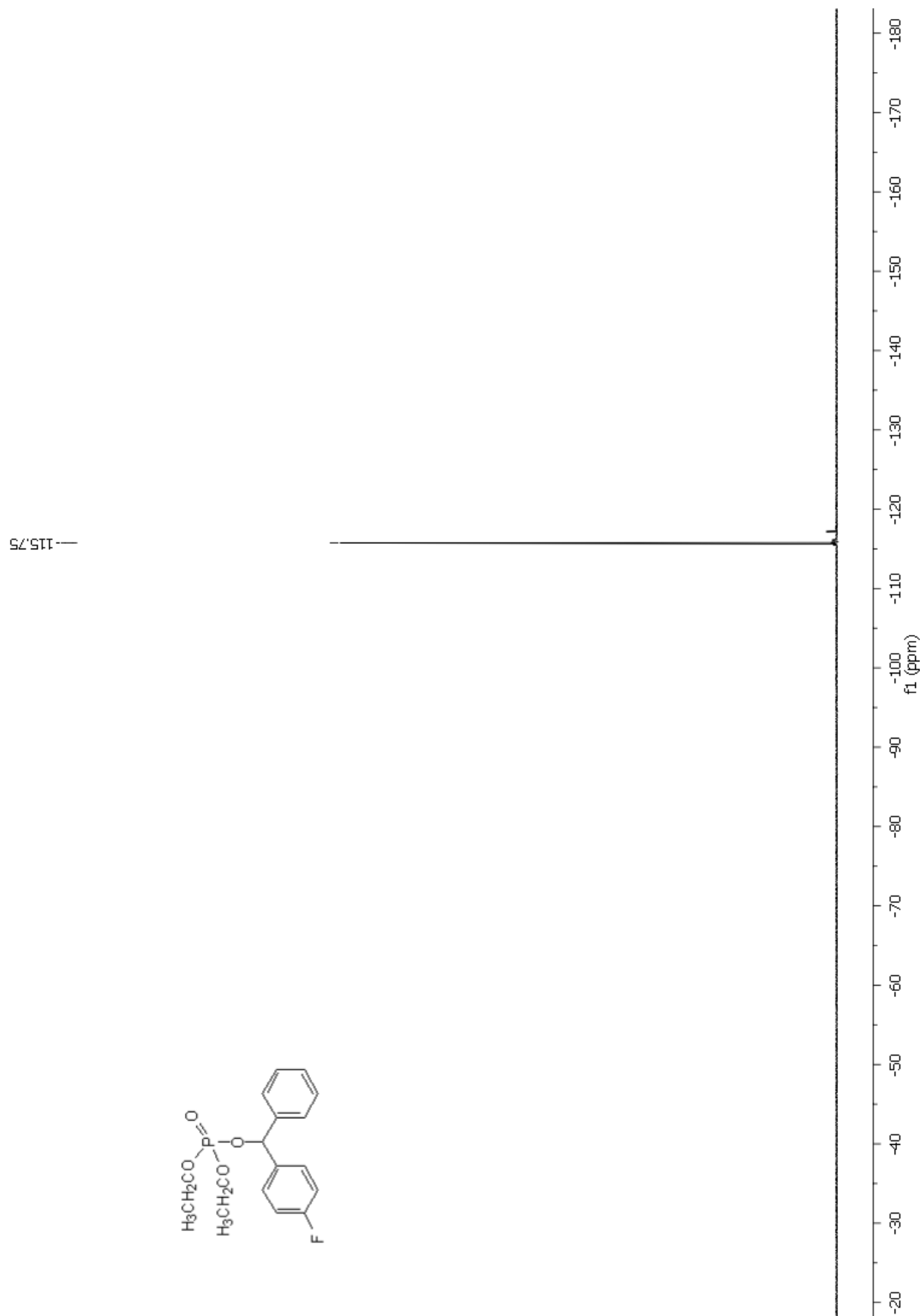
### 8.24. $^1\text{H}$ NMR spektr 4-fluorbenzidrilnog dietil-fosfata



8.25.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 4-fluorbenzhidrilnog dietil-fosfata

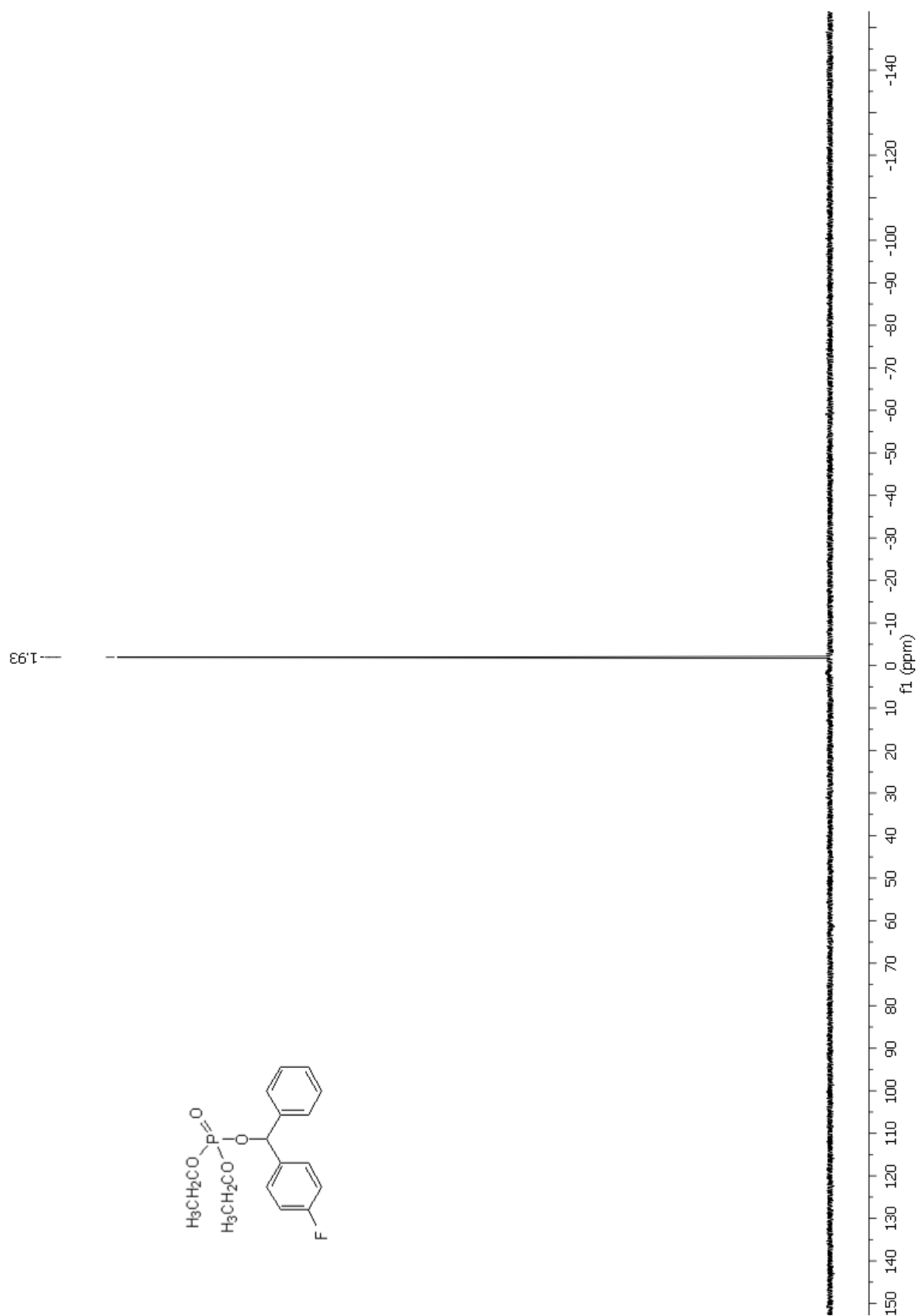


8.26.  $^{19}\text{F}$  NMR spektar 4-fluorbenzidrilnog dietil-fosfata

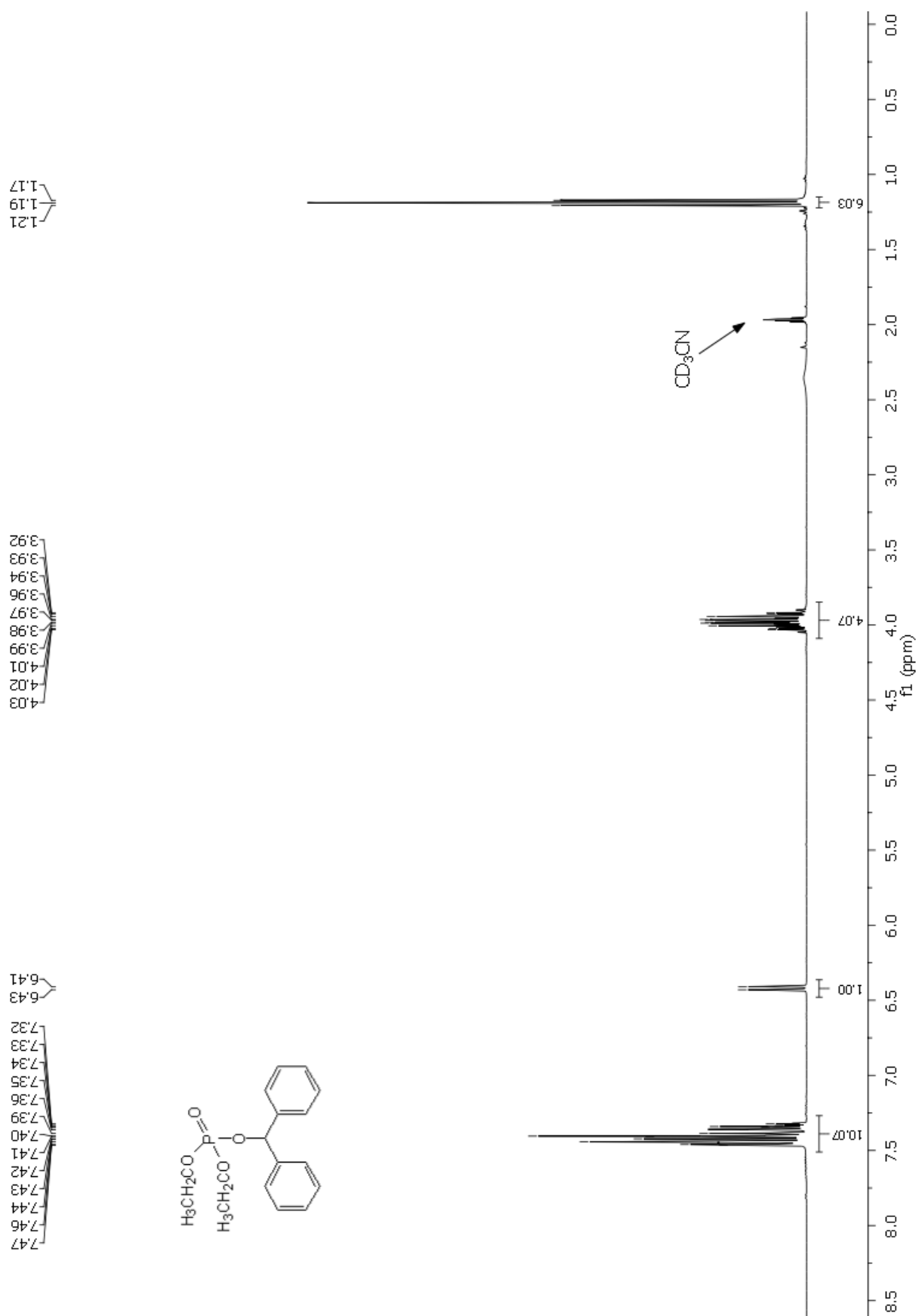




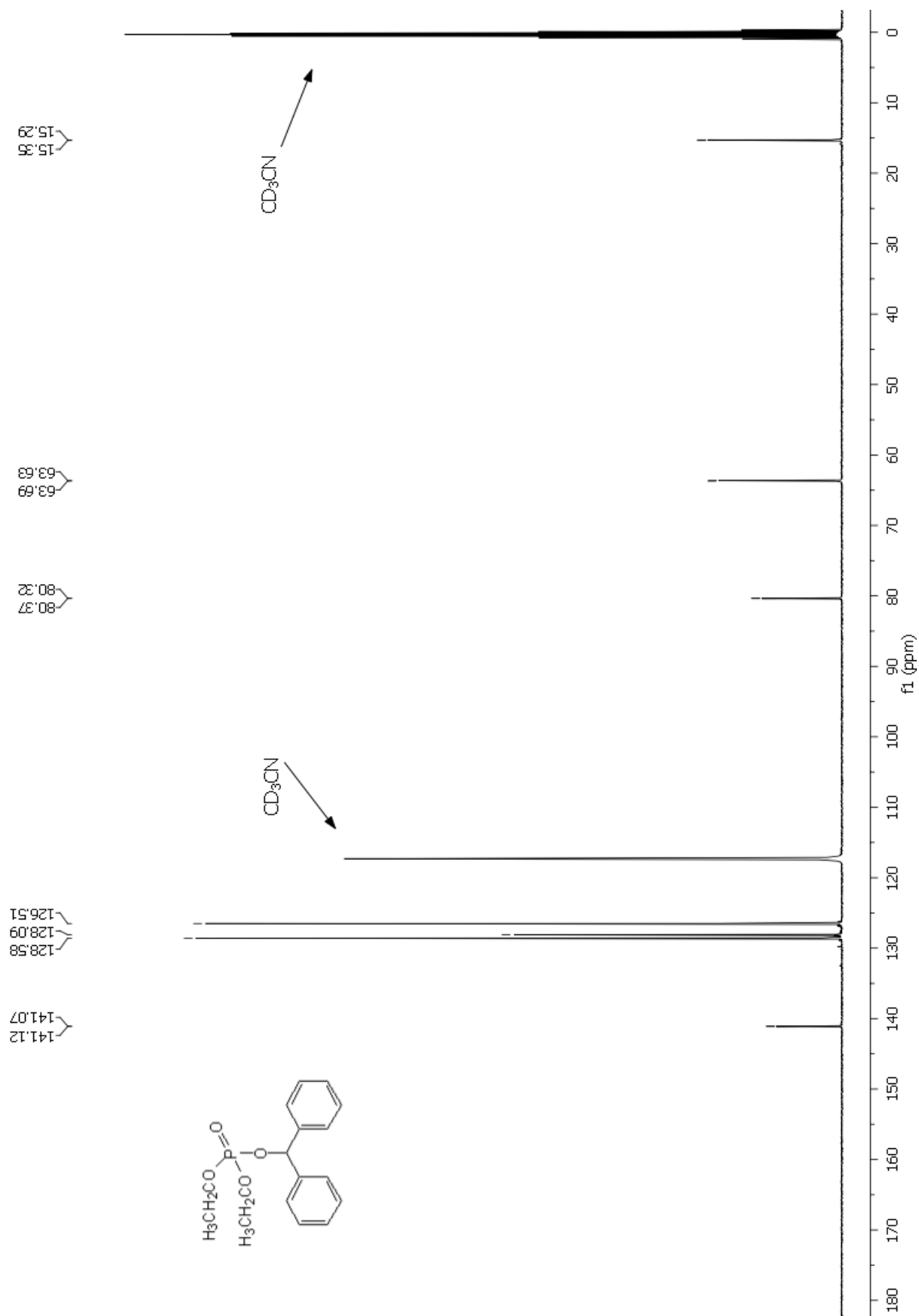
### 8.27. $^{31}\text{P}$ NMR spektar 4-fluorbenzhidrilnog dietil-fosfata



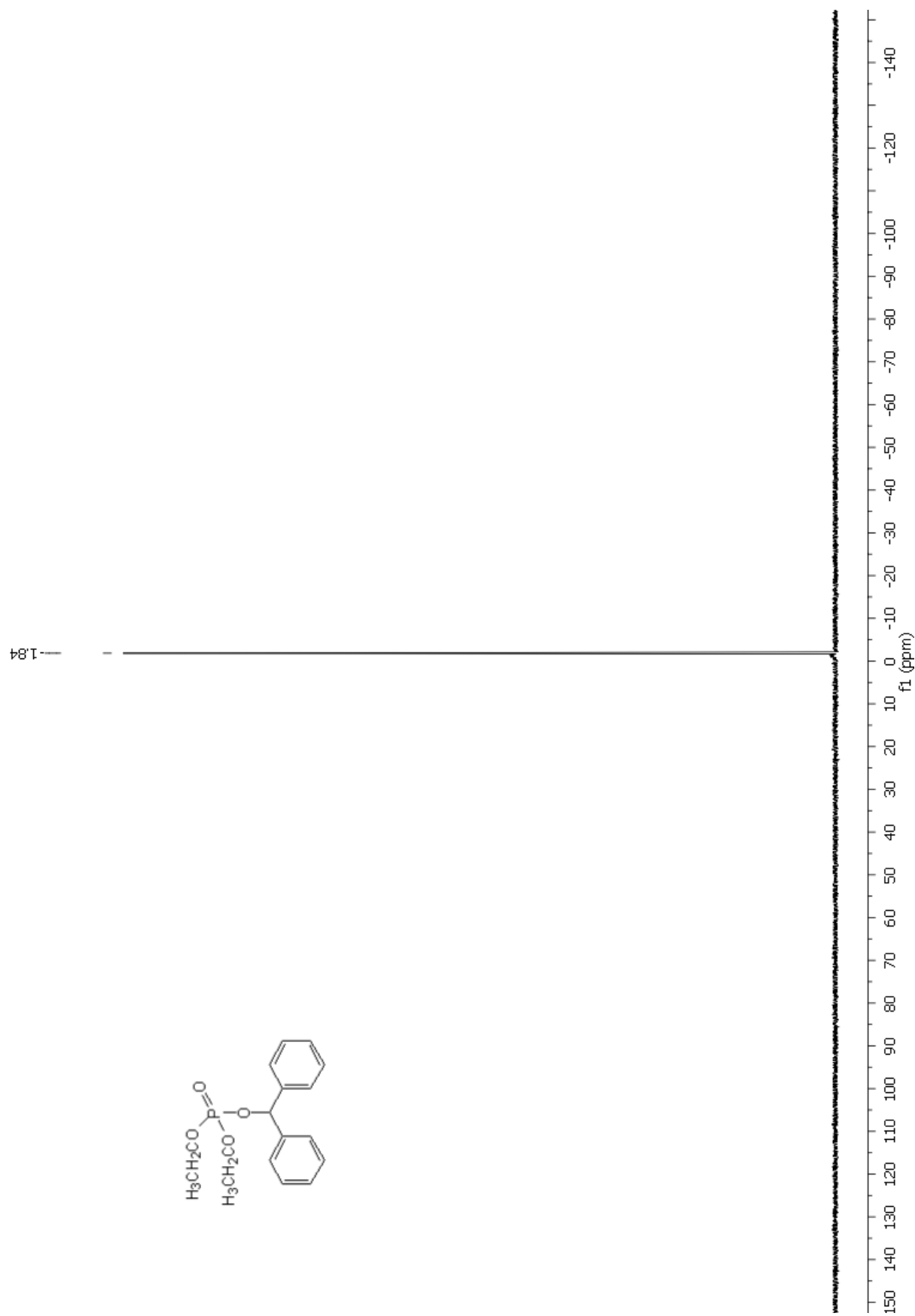
8.28.  $^1\text{H}$  NMR spektar benzhidrilnog dietil-fosfata



8.29.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar benzhidrlnog dietil-fosfata



### 8.30. $^{31}\text{P}$ NMR spektar benzhidrlnog dietil-fosfata



## Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

### Sinteza različito supstituiranih benzhidrilnih dietil-fosfata

Nicole Gerić

#### SAŽETAK

Zbog značajne uloge organofosfata u mnogim važnim fiziološkim procesima, do danas je osmišljeno više načina njihove sinteze. Za potrebe ovog rada sintetizirani su spojevi: 4,4'-dimetilbenzhidrilni dietil-fosfat, 4-metilbenzhidrilni dietil-fosfat, 4-fluorbenzhidrilni dietil-fosfat te nesupstituirani benzhidrilni dietil-fosfat. Navedeni spojevi dobiveni su nukleofilnom supstitucijom u reakciji srebrovog dietil-fosfata i različito supstituiranih benzhidrilnih bromida/klorida uz izdvajanje srebrovog bromida/klorida. Prvi korak sinteze bila je redukcija odgovarajućih benzhidrilnih ketona u alkohole (benzhidrole). Dobiveni benzhidroli su bromirani pri čemu su nastali benzhidrilni bromidi, reaktivniji međuprodukti s dobrom izlaznom skupinom. Za dobivanje željenih produkata, benzhidrilnih dietil-fosfata, također je bilo potrebno pripremiti srebrov dietil-fosfat koji je sintetiziran iz dietil-klorfosfata i srebrovog (I) oksida.

Za sintezu su izabrani upravo ovi supstituirani benzhidrilni fosfati jer su tim spojevima naknadno izmjerene konstante brzine solvolize konduktometrijskom metodom u različitim protonskim i neprotonskim otapalima kako bi se naposljetku odredila heterolitička reaktivnost dietil-fosfatne izlazne skupine.

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

Rad sadrži: 55 stranica, 17 grafičkih prikaza i 18 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: sinteza, organofosfati, benzhidrilni bromidi, benzhidrilni dietil-fosfati, NMR

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

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

**Izv. prof. dr. sc. Sandra Jurić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Doc. dr. sc. Suzana Inić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: ožujak 2018.

## 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

### SYNTHESIS OF DIFFERENTLY SUBSTITUTED BENZHYDRYL DIETHYL PHOSPHATES

Nicole Gerić

#### SUMMARY

Due to the significant role of organophosphates in important physiological processes, many methods of their synthesis have been developed. For the purpose of this thesis, the following compounds were synthesized: 4,4'-dimethylbenzhydryl diethyl phosphate, 4-methylbenzhydryl diethyl phosphate, 4-fluorobenzhydryl diethyl phosphate and unsubstituted benzhydryl diethyl phosphate. These compounds are the result of a nucleophilic substitution in the reactions of silver diethyl phosphate and differently substituted benzhydryl bromides/chlorides which were followed with removal of silver bromide/chloride.

The first step of the synthesis was the reduction of corresponding benzhydryl ketons into alcohols (benzhydrols). Those benzhydrols were refluxed with acetyl bromide giving benzhydryl bromides, more reactive intermediates with better leaving groups.

To obtain wanted products, benzhydryl diethyl phosphates, it was also necessary to prepare silver diethyl phosphate from diethyl chlorophosphate and silver (I) oxide.

Synthesis of these specific compounds was chosen due to subsequently measured solvolytic rate constants in different protic and aprotic solvents. This was done conductometrically with the goal to determinate heterolytic reactivity of the diethyl phosphate leaving group.

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

Thesis includes: 55 pages, 17 figures and 18 references. Original is in Croatian language.

Keywords: synthesis, organophosphates, benzhydryl bromides, benzhydryl diethyl phosphates, NMR

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

Reviewers: **Asst. Prof. Mirela Matić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Assoc. Prof. Sandra Jurić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Asst. Prof. Suzana Inić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: March 2018.