

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická  
*Ústav organické chemie a technologie*

2020

Pyridiniové deriváty a jejich (bio)chemický význam

Bakalářská práce

Autor práce: Monika Grygarová

Vedoucí práce: prof. Ing. Filip Bureš, Ph.D.

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2019/2020

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Monika Grygarová**  
Osobní číslo: **C17244**  
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**  
Studijní obor: **Hodnocení a analýza potravin**  
Téma práce: **Pyridiniové deriváty a jejich (bio)chemický význam**  
Zadávací katedra: **Katedra analytické chemie**

### Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši pyridiniových solí a jejich možného využití v chemii a biochemii.
2. Vhodným syntetickým postupem připravte alespoň dva vybrané deriváty pyridylaminu a proveďte jejich kvarternizaci.
3. Sepište závěrečnou zprávu.

Rozsah pracovní zprávy:  
Rozsah grafických prací:  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

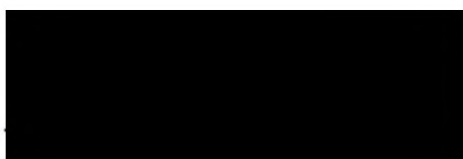
Podle pokynů vedoucího práce.

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Ing. Filip Bureš, Ph.D.**  
Ústav organické chemie a technologie

Konzultant bakalářské práce: **Ing. Zuzana Hloušková, Ph.D.**  
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **5. února 2020**

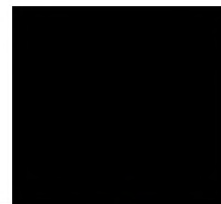
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2020**



---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

L.S.



---

**prof. Ing. Karel Ventura, CSc.**  
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 10. 3. 2020

Monika Grygarová

Velice ráda bych na tomto místě poděkovala prof. Ing. Filipu Burešovi, Ph.D. a Ing. Zuzaně Burešové, Ph.D. za odborné vedení, všestrannou pomoc, připomínky, rady, vstřícný přístup a trpělivost při laboratorních činnostech i při psaní práce. Chtěla bych také poděkovat své rodině a přátelům za veškerou podporu a pomoc.

## **ANOTACE**

Byla vypracována literární rešerše přípravy a využití vybraných pyridiniových derivátů v různých odvětvích průmyslu, ale i výskytu v přírodě. Práce je zaměřena na syntézu tří pyridiniových solí na bázi pyridylaminu a jejich následné kvarternizaci pomocí propan-1,3-sultonů. Výchozí sloučeninou pro všechny cílové sloučeniny je komerčně dostupný 4-aminopyridin. U cílových derivátů byla měřena chemická stabilita pomocí  $^1\text{H-NMR}$ , rozpustnost a elektrochemická charakterizace byla provedena pomocí cyklické voltametrie. Finální deriváty mají potenciál uplatnění v redoxních průtočných bateriích.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Pyridinové deriváty, herbicidy, redoxní průtočné baterie, 4-aminopyridin, propan-1,3-sulton

## **TITLE**

Pyridinium derivatives and their (bio)chemical importance

## **ANNOTATION**

A literature search work concerning preparation and use of selected pyridinium derivatives in industry as well as their occurrence in the nature has been carried out. The work focuses on the synthesis of three pyridinium salts based on pyridylamine and their subsequent quaternization with propane-1,3-sultone. Commercially available 4-aminopyridine is the starting compound for all target derivatives. These were further investigated by  $^1\text{H-NMR}$  (chemical stability), solubility measurements, and cyclic voltammetry. The final derivatives are potentially interesting for redox flow batteries.

## **KEYWORDS**

Pyridinium derivatives, herbicides, redox flow batteries, 4-aminopyridine, propane-1,3-sultone

# OBSAH

SEZNAM SCHÉMAT, OBRÁZKŮ, TABULEK A PŘÍLOH.....	9
SEZNAM ZNAČEK A ZKRATEK .....	11
ÚVOD.....	12
1. TEORETICKÁ ČÁST.....	13
1.1 Pesticidy a herbicidy .....	13
1.1.1 Bipirydylové herbicidy.....	13
1.1.1.1 Parakvát.....	14
1.1.1.2 Dikvát.....	17
1.2 Antiseptické přípravky .....	18
1.2.1 Cetylpyridinium chlorid.....	18
1.3 Alkaloidy .....	19
1.3.1 Trigonellin.....	20
1.4 Koenzymy .....	21
1.4.1 Pyridinové koenzymy.....	21
1.4.1.1 NAD <sup>+</sup> .....	21
1.4.1.2 NADP <sup>+</sup> .....	22
1.5 Redoxní baterie.....	23
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	25
2.1 Obecné metody.....	25
2.2 Syntéza dipyridin-4-ylaminu 28.....	27
2.3 Syntéza tripyridin-4-ylaminu 29 .....	27
2.4 Syntéza sloučeniny 1 .....	27
2.5 Syntéza sloučeniny 2 .....	28
2.6 Syntéza sloučeniny 3 .....	28
3. VÝSLEDKY A DISKUZE .....	29
3.1 Syntéza .....	29

3.2	Strukturní analýza.....	30
3.3	Ověření chemické stability .....	33
3.4	Měření rozpustnosti v neutrálním elektrolytu .....	33
3.5	Elektrochemické testování .....	34
4.	ZÁVĚR.....	39
5.	LITERATURA.....	40
6.	PŘÍLOHY.....	43



# SEZNAM SCHÉMAT, OBRÁZKŮ, TABULEK A PŘÍLOH

## Schémata

Schéma 1. Vratná dvouelektronová redukce parakvátu.....	15
Schéma 2. Příprava parakvátu 6 methylací a následnou výměnou aniontu.....	16
Schéma 3. Dvoukroková reakční sekvence vedoucí k produktu 6. ....	16
Schéma 4. Příprava parakvátu 6 reakcí s methylchloridem.....	16
Schéma 5. Kvarternizace výchozího 2,2'-bipyridylu 7 1,2-dibromethanem 8 za vzniku dikvátu dibromidu 9.....	18
Schéma 6. Syntéza dikvát dibromu 9 z N-pentylpyrrolidinu 10 a 1,4-dibrombutanu 11.....	18
Schéma 7. Syntéza cetylpyridinium chloridu 14.....	19
Schéma 8. Příprava trigonellinu 17 tříkrokovou reakcí vycházející z kyseliny nikotinové 15. ....	21
Schéma 9. Oxidace ethanolu 19 na acetaldehyd 20.....	22
Schéma 10. Syntéza N,N'-dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloridu 6 z 4,4'-bipyridylu 4.....	23
Schéma 11. Syntéza N,N'-dikarbamido-4,4'-bipyridinium dichlorid 25 kvarternizací 4,4'-bipyridylu 4.....	24
Schéma 12. Syntéza N,N'-bis(karboxyethyl)-4,4'-bipyridinium dichloridu 27.....	24
Schéma 13. Syntéza sloučeniny 28.....	29
Schéma 14. Syntéza sloučeniny 29.....	29
Schéma 15. Syntéza cílových sloučenin 1–3.....	30
Schéma 22. Předpokládaná jedno-,dvou- a třielektronová redukce pyridiniových solí 1–3. ....	35

## Obrázky

Obrázek 1. Struktury pyridiniových solí 1–3 připravených v této práci.....	12
Obrázek 2. Strukturní vzorec NAD <sup>+</sup> 18.....	21
Obrázek 3. Strukturní vzorec NADP <sup>+</sup> 22.....	22
Obrázek 4. <sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, D <sub>2</sub> O) spektrum derivátu 2.....	31
Obrázek 5. <sup>13</sup> C APT NMR (125 MHz, D <sub>2</sub> O) spektrum derivátu 2.....	31
Obrázek 6. HR-MALDI-MS spektrum derivátu 2. Experimentální nahoře, vypočtené dole...	32
Obrázek 7. <sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, D <sub>2</sub> O, 1M Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ) spektrum derivátu 3 měřené ihned (vlevo) a po 50 dnech (vpravo). ....	33
Obrázek 8. Aparatura pro měření rozpustnosti.....	34

Obrázek 9. Cyklické voltamogramy zachycující redoxní procesy cílových sloučenin 1–3 v 1 M Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> při skenovací rychlosti 100 mV·s <sup>-1</sup> .....	37
--	----

## Tabulky

Tabulka 1. Výsledky MS analýzy .....	32
Tabulka 2. Výsledné potenciály cyklické voltametrie .....	36

## Přílohy

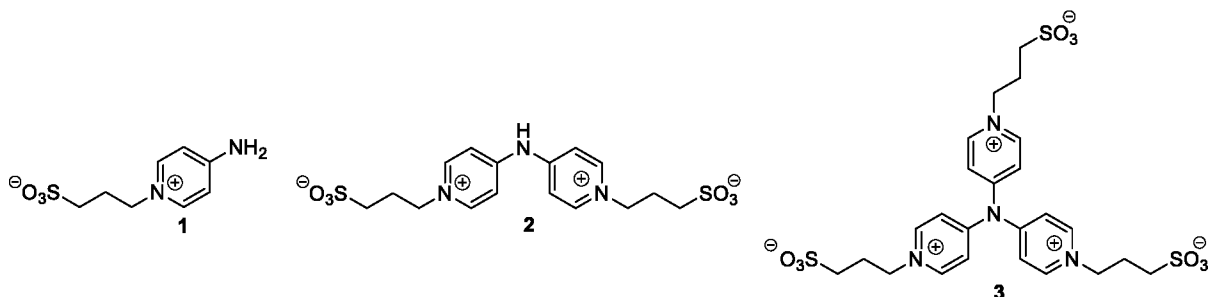
Příloha 1. <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) spektrum derivátu 28. ....	43
Příloha 2. <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO) spektrum derivátu 29. ....	43
Příloha 3. <sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, D <sub>2</sub> O) spektrum derivátu 1. ....	44
Příloha 4. <sup>13</sup> C APT NMR (100 MHz, D <sub>2</sub> O) spektrum derivátu 1. ....	44
Příloha 5. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 1. ....	45
Příloha 6. <sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, D <sub>2</sub> O) spektrum derivátu 2. ....	45
Příloha 7. <sup>13</sup> C APT NMR (125 MHz, D <sub>2</sub> O) spektrum derivátu 2. ....	46
Příloha 8. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 2. ....	46
Příloha 9. <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, D <sub>2</sub> O) spektrum derivátu 3. ....	47
Příloha 10. <sup>13</sup> C APT NMR (125 MHz, D <sub>2</sub> O) spektrum derivátu 3. ....	47
Příloha 11. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 3. ....	48

## SEZNAM ZNAČEK A ZKRATEK

CV	cyklická voltametrie.
DCM	dichlormethan.
DMF	dimethylformamid.
ESI	elektrosprejová ionizace.
EtOAc	ethylacetát.
EtOH	ethanol.
GC	skelný uhlík.
HILIC	hydrofilní interakční chromatografie.
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie.
MALDI	ionizační technika ve hmotnostní spektrometrii (z anglického Matrix-assisted laser desorption/ionization)
MeOH	methanol.
MS	hmotnostní spektrometrie.
NAD <sup>+</sup>	nikotinamidadeninukleotid.
NADP <sup>+</sup>	nikotinamidadeninukleotidfosfát.
NMP	1-methyl-2-pyrrolidon.
NMR	nukleární magnetická rezonance.
SHE	vodíková elektroda.
SSCE	argentchloridová Ag/AgCl elektroda.
THF	tetrahydrofuran.

# ÚVOD

Předmětem této bakalářské práce je představit pyridiniové deriváty a jejich alkylovaná analoga. Konkrétně se zaměřuje na syntézu tří pyridiniových solí **1–3** (*Obrázek 1*). S cílem aplikace daných sloučenin ve vodných roztocích elektrolytů redoxních průtočných baterií jsou dusíkové atomy pyridinových jader kvarternizovány propylsultonovým zbytkem. Tím vzniká zwitter ion zajišťující rozpustnost ve vodě.



**Obrázek 1.** Struktury pyridiniových solí **1–3** připravených v této práci.

Pyridiniové deriváty jsou složkami mnoha produktů výroby, například jako hubicí prostředky rostlin a bakterií a vyskytují se jako součást živých organismů. Dále jsou tyto sloučeniny využitelné pro ukládání energie v redoxních průtočných bateriích, vyskytují se jako alkaloidy a také fungují jako přenašeči energie. Mezi nejznámější zástupce ze skupiny herbicidů patří parakvát **6** a dikvát **9**.<sup>[1]</sup> Cetylpyridinium chlorid **14** je uveden jako zástupce látek s antiseptickými účinky. Z anodových materiálů redoxních průtočných baterií je uveden *N,N'*-dimethyl-4,4'-bipyridinium dichlorid **6**, *N,N'*-dikarbamido-4,4'-bipyridinium dichlorid **25** a *N,N'*-bis(karboxyethyl)-4,4'-bipyridinium dichlorid **27**.<sup>[2]</sup> Mezi zástupce přírodních pyridinových derivátů se řadí trigonellin **17** vyskytující se v kávě, NAD<sup>+</sup> **18** a NADP<sup>+</sup> **22** uplatňující se jako koenzymy v lidském těle.<sup>[3][4]</sup>

# 1. TEORETICKÁ ČÁST

## 1.1 Pesticidy a herbicidy

Pesticid je jakákoliv látka nebo jejich směs, která chrání plodiny tím, že brání rostliny proti napadání škůdců, ničí a odpuzuje škůdce. Pesticidy jsou ze své podstaty toxické. Jsou navrženy tak, aby nepříznivě ovlivňovaly až hubily živé organismy. Proto existuje i riziko ohrožení lidí, zvířat, životního prostředí nebo i užitečného hmyzu (např. včel). Na druhé straně však pesticidy chrání plodiny před organismy způsobující onemocnění a ničí hmyz, hlodavce a jiné škůdce.<sup>[5]</sup> Někdy mezi pesticidy zahrnujeme i herbicidy, které ničí nežádoucí rostliny a insekticidy, které hubí nežádoucí hmyz.<sup>[6]</sup>

Herbicidy jsou chemické látky, které hubí nebo inhibují růst nežádoucích rostlin. Mohou být systemické, které ničí rostliny přemístěním aktivní molekuly na místo působení nebo kontaktní, které zabíjí pouze části rostlin v těsné blízkosti místa chemického kontaktu. Přesto, že se běžně uvádí, že se kontaktní herbicidy nepřemisťují, v některých případech nelze jejich mobilitu zcela zanedbat. Příkladem mobilního kontaktního herbicidu je parakvát, jehož aktivita je ale tak rychlá, že má malou šanci přemístit se do jiných tkání rostlin. Pro účinnost kontaktních herbicidů je nezbytná dostatečná distribuce roztoku po listech. Rezidua herbicidních prostředků v potravinách nebo v životním prostředí mohou opět způsobovat zdravotní komplikace vyplývající z jejich toxicity. Tyto látky mohou mít například karcinogenní, cytotoxické a mutagenní účinky, dále mohou způsobovat rizika poškození plic, jater nebo ledvin.<sup>[1,7-10]</sup>

### 1.1.1 Bipyridylové herbicidy

Kvartérní amoniové germicidy<sup>1</sup> způsobují u mladých rostlin desikaci. Okamžitě jsou rozváděny do listů a dalších částí rostlin. Působí jako rychle hubící kontaktní herbicidy. Herbicidní vlastnosti těchto sloučenin souvisí s koplanárním uspořádáním heterocyklických kruhů. Prostorové skroucení struktury znamená ztrátu účinnosti. Působí převážně na slunečním světle, kde dochází k fotochemickému odbourávání v chloroplastech. Ve tmě jsou téměř neúčinné. K jejich účinnosti je třeba také kyslík, protože v jeho nepřítomnosti jsou volné radikály těchto herbicidů extrémně stabilní, a tudíž je nepravděpodobné, že by byly pro rostlinu fytotoxické. V kořenech rostliny nepůsobí, protože při kontaktu s půdou jsou tyto herbicidy deaktivovány. Daná deaktivace probíhá pomocí výměny iontů solí, které jsou pevně vázány na částice v půdě. Jsou to povrchově aktivní látky používány ve formě spreje, tudíž potenciální

---

<sup>1</sup> Chemická látka nebo její roztok s antimikrobiálními účinky, která způsobuje inaktivaci nebo usmrcení organismu.

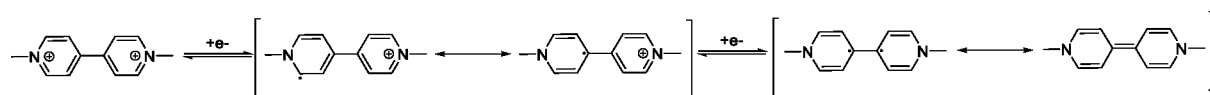
expozice může nastat nejen ve vzduchu, ale také ve vodě, v rostlinách nebo půdě. Nejvýznamnější zástupci jsou parakvát **3** a dikvát **6**.<sup>[11,12]</sup>

### 1.1.1.1 Parakvát

Je používán ve dvou technických sloučeninách 1,1-dimethyl-4,4'-bipyridilium dichlorid s molekulovou hmotností 257,2 g/mol a 1,1-dimethyl-4,4'-bipyridylium disulfát s molekulovou hmotností 408,5 g/mol. Obě jsou bílé krystalické látky bez zápachu, které jsou využívány jako neselektivní herbicidy. U kovů způsobují korozi. Jejich bod tání se pohybuje mezi 175–180 °C. Jsou nerozpustné v uhlovodících, omezeně rozpustné v nižších alkoholech a velmi rozpustné ve vodě (700 g/l při 20 °C). Jsou stabilní v kyselinách nebo v neutrálním prostředí, ale zásady je snadno hydrolyzují. Ve vodném roztoku mají tyto sloučeniny pH mezi 6,5–7,5 a jsou neexplozivní a nehořlavé. Vodné roztoky používané jako herbicidy mohou maximálně obsahovat jedinou nečistotu 4,4'-bipyridil o maximálním množství 0,25 % obsahu parakvátu.<sup>[1,12]</sup> Aplikace by měla být na mladý, méně než 30 cm vysoký plevel. Poškozuje všechny zelené tkáně, ale nepoškozuje zralou kůru. Díky jeho rychlé inaktivaci v půdě je využitelný, aniž by byla nutná mechanická úprava půdy před vyséváním plodin. Aplikáční dávky se obvykle pohybují od 250 g do 1500 g/ha. Používá se při výsadbě banánů, kakaových palem, kávovníků, olejových palem, ale i pro citrusy, švestky, vinnou révu a čajovníky.<sup>[1,11]</sup>

Pro savce je mírně toxický při perorálním požití. Při požití malého množství je větší část parakvátu vyloučena pomocí stolice v nezměněné podobě. Avšak u lidí při požití velkého množství této látky dochází k nadměrnému množení plicních buněk, díky čemuž dojde k selhání plic, které končí smrtí. Nepříznivý účinek může mít také na játra a ledviny. Protože k odstraňování parakvátu dochází hlavně v ledvinách, jejich funkčnost má velký vliv nejen na jeho eliminaci a distribuci, ale i na akumulaci právě v plicích. Toxický účinek je výsledkem metabolismu, kdy dochází ke katalyzované oxidačně redukční reakci s jedním elektronem, která vede ke vzniku toxických forem kyslíku, jako je superoxidový radikál. Akceptovatelný denní příjem pro parakvát je 0,04 mg/kg tělesné hmotnosti. Minimální letální dávka je 35 mg/kg tělesné váhy. Do těla se také může dostat přes kůži, především pokud je poškozena. Chronické vystavení, například při leteckém postřiku, může způsobit podráždění sliznic, bolesti hlavy, kašel a podráždění kůže. K léčbě nemáme specifická antidota, pouze se co nejrychleji eliminuje látka z těla.<sup>[1,9,11,12]</sup> Vyvíjející se mozek nenarozených dětí a novorozenců je zranitelnější vůči expozici toxických látek. Parakvát může procházet placentou a dostat se až k plodu. V takto ranném dětství je expozice spojena s neurodegenerativními a neurodevelopmentálními chorobami.<sup>[13]</sup> Také byla prokázána spojitost mezi parakvát a Parkinsonovou chorobou.<sup>[14]</sup>

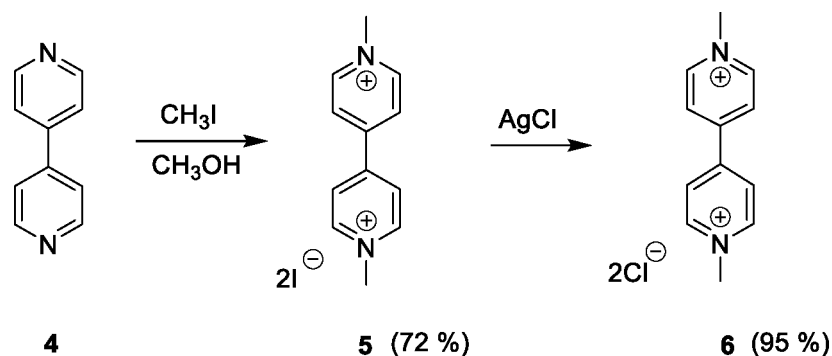
Parakvát se účastní redukčně-oxidačních reakcí. V aerobním prostředí je volný radikál oxidován molekulárním kyslíkem. Vzniká superoxidový radikál a reoxidovaný parakvát je znovu schopen přijetí elektronu. Generování superoxidového radikálu může vést k tvorbě peroxidu vodíku (fyto toxické činidlo), který napadá nenasycené mastné kyseliny membrán, čímž se buněčné membrány a tkáně rozpadají. Na herbicidním účinku se mohou také podílet radikálové meziprodukty. Parakvát nepodléhá významné metabolické degradaci u vyšších rostlin (např. u rajčat, fazolí, kukuřice). Pokud k degradaci dochází u vyšších rostlin, je způsobena především fotodegradací v / na povrchu listů.<sup>[1,11,15]</sup> Parakvát lze redukovat chemicky dithioničitanem sodným nebo zinkovým prachem. Možná dvouelektronová elektrochemická redukce je znázorněna na *Schématu 1*. Po přijetí druhého elektronu dochází ke vzniku chinoidní struktury, což je spojeno se zánikem iontového charakteru.<sup>[11]</sup>



*Schéma 1.* Vratná dvouelektronová redukce parakvátu.

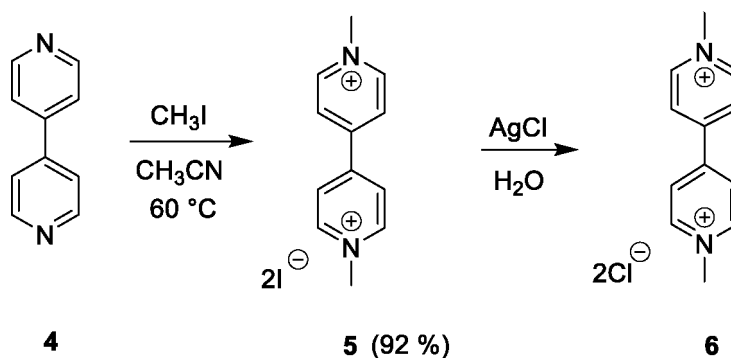
Deaktivace parakvátu probíhá pomocí adsorpce na jílové minerály (jako montomorillonit, bentonit a kaolinit) a na huminové kyseliny v půdě. Popřípadě fotochemickou degradací, kdy maximální absorpce nastává při 256 nm. Nenavázaný parakvát je snadno degradován půdními mikroorganismy (např.: *Corinebacterium fascians*, *Clostridium posteurianum*, *Lipomyces starkeyi*). Díky rozsáhlé adsorpci na principu iontové výměny se však snižuje pro mikroorganismy jeho dostupnost, proto mikrobiologická degradace může probíhat jen po krátkou dobu. Degradace z počátku probíhá *N*-demethylací a nakonec vzniká až <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> produkovaný půdními bakteriemi. Další možná cesta je hydroxylovat sloučeninu po *N*-demethylaci, a tím otevřít kruh. Konečným produktem metabolismu se poté stává kyselina fumarová. Tedy pokud budeme parakvát aplikovat v běžných aplikačních dávkách, nelze očekávat nepříznivé účinky na životní prostředí.<sup>[1,15]</sup>

V následujícím textu se zaměřím na chemickou přípravu derivátů paraquatu. V práci O. A. Schermana a kol. byl parakvát **6** připraven reakcí 4,4'-bipyridynu **4** s methyljodidem v prostředí methanolu. Výměna iontu byla provedena pomocí chloridu stříbrného. Konečným produktem byl 1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridylium dichlorid **6** (*Schéma 2*).<sup>[16]</sup>



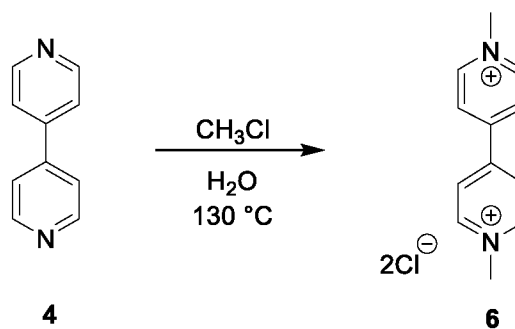
*Schéma 2.* Příprava parkvátu **6** methyloací a následnou výměnou aniontu.

Obdobným způsobem, zobrazeným na *Schématu 3*, byl připraven parkvát **6** skupinou Y. Tana. Reakce opět vycházela z 4,4'-bipyridynu **4**, jehož oba atomy dusíku byly po rozpuštění v acetonitrilu kvarternizovány methyljodidem. Po 12 h byl získán meziprodukt **5** ve výtěžku 92 %. Ve druhém kroku došlo k výměně jodidového za chloridový anion. Výtěžek produktu **6** není v literatuře uveden.<sup>[17]</sup>



*Schéma 3.* Dvoukroková reakční sekvence vedoucí k produktu **6**.

Oliver Poizat a jeho tým ve své studii popsali jednokrokovou syntézu parkvátu **6**. Příprava vycházela z 4,4'-bipyridynu **4**, který po zahřátí na 130 °C ve vodném prostředí s methylchloridem v evakuované ampuli poskytoval produkt **6** (*Schéma 4*). Literatura však neudává žádný výtěžek reakce.<sup>[18]</sup>



*Schéma 4.* Příprava parkvátu **6** reakcí s methylchloridem.



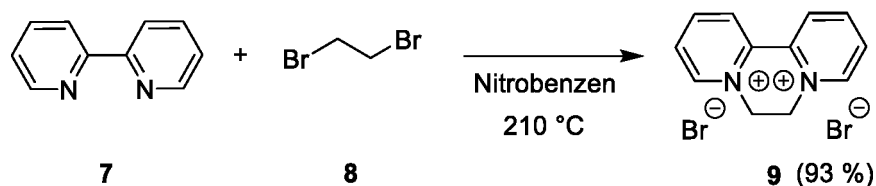
### 1.1.1.2 Dikvát

Dikvát je kvartérní amoniová sloučenina se systematickým názvem 1,1-ethylen-2,2'-bipyridylium dibromid s relativní molekulovou hmotností 344,1 g/mol. Běžně dostupný je jako dikvát dibromid monohydrát. Je to světle žlutý krystalický prášek bez zápachu. V roztoku není hořlavý ani výbušný a jeho pH se pohybuje mezi 6–7. Je využíván jako neselektivní herbicid nebo jako vysoušedlo. Je omezeně rozpustný v alkoholech a téměř nerozpustný v nepolárních organických rozpouštědlech. Obdobně jako parakvát je velmi rozpustný ve vodě (700 g/l při 20 °C). Stabilita v roztocích je stejná jako u parakvátu. Není těkavý, a tudíž i koncentrace během postřiku je ve vzduchu velmi nízká. Teplota tání dikvátu je 180 °C.<sup>[1,12]</sup>

Je to rychle působící herbicid, který působí na tkáň zelených rostlin.<sup>[12]</sup> Aplikační dávky se pohybují v rozmezí 0,42 – 1,96 kg/ha. Uplatňuje se při desikaci bramborové natě a pomáhá proti vodním plevelům. Běžné aplikace pro hubení vodních plevelů (0,42–1,12 kg/ha) nejsou pro vodní organismy škodlivé, dikvát je velmi málo toxický pro ryby a nehromadí se v nich. Avšak musíme postupovat opatrně při aplikaci do vody s vysokým obsahem plevelu, protože kyslík spotřebovaný následným rozkladem může snížit hladinu rozpuštěného kyslíku ve vodě, což může být pro ryby nebezpečné. Proto je ošetřována pouze část celkového obsahu plevelu.<sup>[1,11]</sup> Jeho herbicidní účinek souvisí se schopností tvořit radikál, který při reakci s molekulovým kyslíkem vytváří superoxidový radikál a ten přímo nebo nepřímo způsobuje buněčnou smrt, obdobně jako u parakvátu.<sup>[1]</sup> Dikvát podléhá rychlé fotochemické degradaci ve vodných roztocích nebo na površích. Složitější než ve vodě je fotochemická degradace na rostlinách. Tato degradace je rychlejší než u parakvátu a maximum absorpce nastává při 310 nm.<sup>[1]</sup> Dikvát je méně toxický než parakvát. Jeho akceptovatelný denní příjem je 0,08 mg / kg tělesné hmotnosti. Při akutní expozici jsou primárně zasaženy tkáně gastrointestinálního traktu, jater, ledvin a nervového a endokrinního systému. Způsobuje zvracení, nazelenalý průjem a břišní distenzi. Dikvát není teratogenní ani karcinogenní. V závislosti na způsobu podání je metabolizováno méně než 20 % expoziční dávky. Na rozdíl od parakvátu se nehromadí v plicní tkáni. Metabolity v těle po expozici jsou dikvátmono- a dipyridony. Oba tyto metabolity jsou méně toxické než samotný dikvát. K léčbě nemáme specifická antidota, pouze se co nejrychleji eliminuje látka z těla.<sup>[1,9,11,12]</sup> Dikvát je vyráběn ve Velké Británii. Prodává se jako vodný roztok, v kapalíně se smáčedly, nebo v granulích. Granule opět obsahují 2,5 % parakvátu a 2,5 % dikvátu.<sup>[1]</sup>

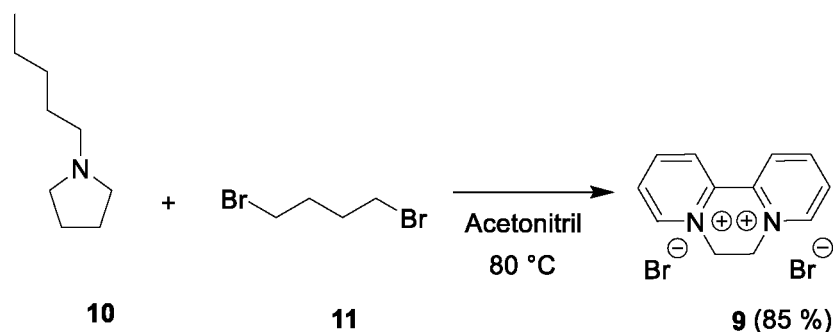
V literatuře lze nalézt následující způsoby přípravy dikvátu. V roce 2019 byla publikována příprava dikvátu **9** znázorněná na *Schématu 5*. Výchozími látkami byl 2,2'-bipyridin **7** a 1,2-dibromethan **8**. Jako rozpouštědlo byl použit nitrobenzen a reakce byla

zahřívána na 210 °C po dobu 3 dnů. Za těchto reakčních podmínek byl 1,1-ethylen-2,2'-bipyridylium dibromid **9** připraven ve vysokém výtěžku 93 %.<sup>[19]</sup>



*Schéma 5.* Kvarternizace výchozího 2,2'-bipyridylu 1,2-dibromethanem za vzniku dikvátu dibromidu **9**.

*Schéma 6* znázorňuje přípravu dikvátu dibromidu **9**, který lze také připravit reakcí *N*-pentylpyrrolidinu **10** s 1,4-dibrombutanem **11** v prostředí acetonitrilu. Syntéza byla prováděna po dobu 4 dní při 80 °C s výtěžkem 85 %.<sup>[20]</sup>



*Schéma 6.* Syntéza dikvát dibromu **9** z *N*-pentylpyrrolidinu a 1,4-dibrombutanu.

## 1.2 Antiseptické přípravky

Na odstranění patogenů z dutiny ústní užíváme antiseptické prostředky. Například odstranění zubního plaku je pro udržení zdraví dutiny ústní nezbytné. Také se tyto prostředky přidávají do pastilek proti zánětu. Avšak orální patogeny mohou podléhat adaptaci, případně křížové adaptaci, na antiseptika. Tyto patogeny jsou velmi často vystaveny opakované expozici a získávají odolnost vůči antiseptickým prostředkům. Ačkoliv jsou antiseptika, jako jsou zubní pasty a ústní vody, považovány za bezpečné, jejich nespecifický způsob účinku a dlouhodobé užívání může vést k nežádoucím účinkům. Jednou z antiseptických látek přidávaných do zubních past a ústních vod je cetylpyridinium chlorid. Tato látka je komerčně dostupná například v pastilkách jako Septabene.<sup>[21–23]</sup>

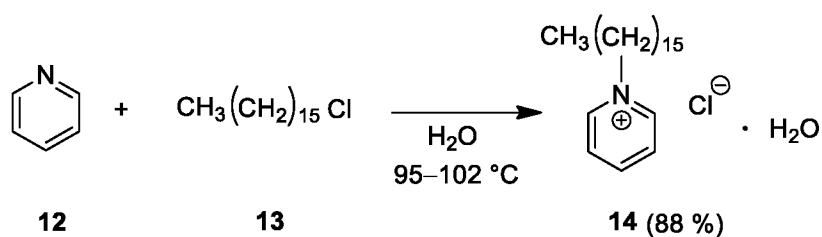
### 1.2.1 Cetylpyridinium chlorid

*N*-Hexadecylpyridinium chlorid monohydrát s molekulovou hmotností 358,01 g/mol je bílý prášek dobře rozpustný ve vodě, chloroformu a ethanolu a nerozpustný v diethyletheru. Bod tání této sloučeniny se pohybuje mezi 80–83 °C.<sup>[24]</sup>

Cetylpyridinium chlorid je amfifilní kvartérní pyridiniová sůl, která je prokazatelně účinná proti zvýšené antimikrobiální aktivitě. Snižuje zubní plak a gingivitidu. Začleňuje se do produktů na ústní hygienu a protizánětlivých pastilek. Tato sloučenina je kationovým detergentem. Antibakteriální účinky vyplývají z interakce s kyselými skupinami uvnitř nebo na povrchu bakterií. Pozitivní náboj na kvarternizovaném dusíku usnadňuje vazbu na negativně nabitě povrchy bakterií. Vzniká slabě ionizovaná sloučenina. Jeho interakce s buněčnou membránou vede k úniku buněčných složek do extracelulárního prostoru, inhibici růstu buněk, narušení bakteriálního metabolismu a buněčné smrti. Běžným přístupem při zkoumání antimikrobiální aktivity je stanovení minimální inhibiční koncentrace.<sup>[22,23,25–27]</sup>

Cetyl pyridinium chlorid je povrchově aktivní látka s neutrálním pH složená z hydrofilní a hydrofobní části. Dle Výboru pro potraviny a léčiva je za bezpečné antibakteriální činidlo považován 0,1 % roztok cetylpyridinium chloridu. Tato látka má široké antimikrobiální spektrum a zajišťuje rychlé usmrcení grampozitivních patogenních mikroorganismů a zejména kvasinek.<sup>[22,23,25,26,28]</sup> Cetylpyridinium chlorid je též využitelný v potravinářském průmyslu. V kombinaci s kyselinou octovou nebo oxidem chloričitým případně fosforečnanem trisodným napomáhá k uchování masa. Ošetřením těmito přípravky se snižuje výskyt bakterií *Escherichia coli* a *Salmonella*.<sup>[29]</sup>

Přípravu cetylpyridinium chloridu monohydrátu **14** představil J. M. Pandya v roce 2019. Výchozí pyridin **12** byl alkylován na atomu dusíku pomocí 1-chlorhexadekanu **13**. Reakční směs byla zahřívána na 95–102 °C 30 hodin ve vodném prostředí. Produkt **14** byl syntetizován v 88% výtěžku (*Schéma 7*).<sup>[30]</sup>



*Schéma 7.* Syntéza cetylpyridinium chloridu **14**.

### 1.3 Alkaloidy

Alkaloidy jsou jedna ze skupiny organických dusíkatých sloučenin, které jsou obsaženy ve dvouděložných rostlinách a některých houbách. Jsou syntetizovány z aminokyselin.<sup>[31,32]</sup> Jejich primárním účelem je zřejmě ochrana dané rostliny před živočichy. V rostlině se nejvíce tvoří v mladých buňkách. Kvalita a pH půdy, světlo a vlhkost mohou být faktory ovlivňující produkci alkaloidů. Rostliny tedy nemají vždy stejný počet alkaloidů. Alkaloidem odvozeným od pyridinu je např. trigonellin.<sup>[33]</sup>

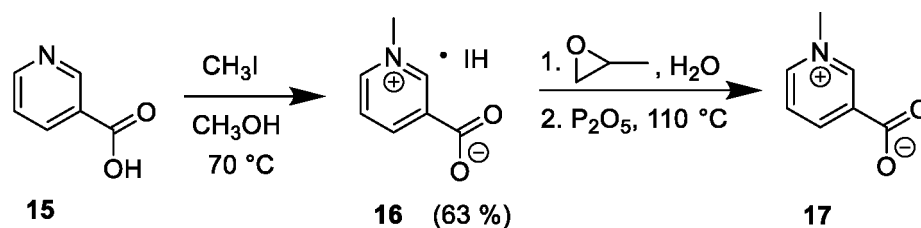
### 1.3.1 Trigonellin

Trigonellin je methylbetain nikotinové kyseliny. Tato látka je nejjednodušším alkaloidem ze skupiny alkaloidů s pyridinovým jádrem. Rostliny mohou obsahovat až 0,3 % této látky. Díky přítomnosti v kávových zrnech se stal jedním z nejčastěji konzumovaných alkaloidů.<sup>[3,33]</sup>

1-Methylpyridinium-3-karboxylát s molekulovou hmotností 137,14 g/mol je bezbarvá krystalická látka s teplotou rozkladu 220 °C. Trigonellin je vysoce hydrofilní, tudíž rozpustný ve vodě, méně rozpustný v ethanolu, nerozpustný v chloroformu, benzenu a etheru.<sup>[3,33]</sup> Přirozeně se vyskytuje například v hrachu setém, fazoli, ovsu, bramborech, řepě, chmelu obecném a zjištěn byl i v kávě.<sup>[33]</sup> Přibližně 50–80 % trigonellinu je rozloženo během pražení. Pravděpodobně je tato sloučenina zdrojem nejen niacinu, ale i některých aromatických dusíkatých sloučenin jakou jsou pyrroly, pyridiny a bicyklické sloučeniny nacházející se v kávovém aroma. Jeho obsah v kávě závisí na druhu kávy, odrůdě, zeměpisném původu a podmínkách při pražení. Jeho kvantifikace se díky tomu také používá jako jeden z ukazatelů kvality a stupně pražení kávy a také může být jedním z ukazatelů geografického původu.<sup>[3,34–36]</sup>

Zlepšuje také funkci vaskulárních endoteliálních buněk tím, že zvyšuje produkci oxidu dusnatého, který reguluje jejich kontrakci a relaxaci a brání tvorbě trombů. Tím předchází cévním a kardiovaskulárním onemocněním, které jsou podpořeny potlačením produkce oxidu dusnatého.<sup>[37]</sup> Pro stanovení trigonellinu, kyseliny nikotinové a dalších složek pražené kávy se využívá HPCL s detekcí pomocí diodového pole a sol-gel kolonou.<sup>[3]</sup> V rostlinných materiálech lze použít také denzitometrickou tenkovrstvou chromatografii.<sup>[3]</sup> Pro kvantitativní stanovení trigonellinu v séru je možné použít metodu HILIC s detekcí ESI-MS/MS. Tento test je velmi citlivý, rychlý a jednoduchý. Jeho detekční limit je 1,5–0,5 ng/ml.<sup>[3]</sup>

V roce 2002 M. Szafran a kol. uvedli přípravu trigonellinu **17** (*Schéma 8*). Po zahřívání kyseliny nikotinové **15** na 70 °C po dobu 40 hodin za použití CH<sub>3</sub>I jako alkylačního činidla byl získán meziproduct **16** ve výtěžku 63 %. Trigonellin hydrojodid **16** a 1,2-propylenoxid byly míchány ve vodě po dobu 3 dnů. Vzniklý trigonellin monohydrát podléhal dehydrataci za použití P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> při 110 °C. Trigonellin **17** je velmi hygroskopický a při ponechání na vzduchu vzniká opět monohydrát. Výtěžek produktu **17** není v literatuře uveden.<sup>[38]</sup>



*Schéma 8.* Příprava trigonellinu **17** tříkrokovou reakcí vycházející z kyseliny nikotinové.

## 1.4 Koenzymy

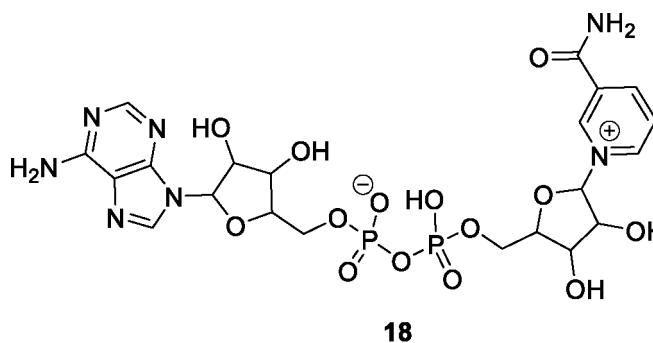
Koenzymy jsou organické neproteinové molekuly, které asociují s enzymy při katalyzování biochemických reakcí. Prekurzory pro tvorbu koenzymů bývají vitamíny, které jsou pro tělo exogenními esenciálními katalyzátory.<sup>[39,40]</sup> U vyšších organismů je nutné přijímat je v potravě.<sup>[41]</sup>

### 1.4.1 Pyridinové koenzymy

Pyridinové kyseliny označuje souhrnný název pro koenzymy mnoha enzymů, které jsou odvozené od kyseliny nikotinové (pyridin-3-karboxylová kyselina) a přenáší vodík. V biochemických systémech tedy působí jako oxidoreduktázy. Vyskytují se ve všech živočišných i rostlinných buňkách. Jsou složeny z adeninu, nikotinamidu, D-ribózy a fosfátu. Mezi tyto koenzymy se řadí  $\text{NAD}^+$  (nikotinamidadenindinukleotid) a  $\text{NADP}^+$  (nikotinamidadenindinukleotidfosfát).<sup>[4,40]</sup>

#### 1.4.1.1 $\text{NAD}^+$

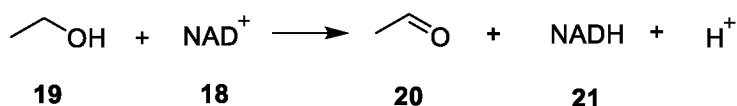
$\text{NAD}^+$  **18** může být syntetizován přímo z volné nikotinové kyseliny a jeho struktura je znázorněna na *Obrázku 2*.<sup>[40]</sup> Mechanismus působení spočívá v odejmutí dvou atomů vodíku substrátu. Tím se koenzym redukuje na  $\text{NADH} + \text{H}^+$  a následně odevzdáním vodíků na oxidovaný akceptor se zpětně reoxiduje do původní podoby.<sup>[40]</sup> Přenáší tedy dva vysokoenergetické elektrony a protony  $\text{H}^+$ . Přenos je doprovázen uvolněním velkého množství energie.<sup>[42]</sup>



*Obrázek 2.* Strukturální vzorec  $\text{NAD}^+$ .

Redukovaná forma vzniká při katabolické přeměně živin. NADH je tedy intermediátem v katabolických reakcích, kde se vytváří ATP oxidací molekul potravy. Poměr  $\text{NAD}^+$  k NADH uvnitř buňky je udržován vysoký.<sup>[42]</sup> NADH vzniká při odbourávání cukrů pomocí glykolýzy. Velké množství vzniká také v cyklu kyseliny citronové. Tento přenos energie však funguje i při fermentaci za nepřítomnosti kyslíku.<sup>[42]</sup> Vysokoenergetické elektrony jsou následně předávány do elektrontransportního řetězce, který je vázaný na mitochondriální membránu. Zde probíhá oxidační fosforylace a nakonec se elektrony spojí s dvěma vodíkovými protony a polovinou  $\text{O}_2$  za vzniku molekuly  $\text{H}_2\text{O}$ . Pro reoxidaci a zbavení se vysokoenergetických elektronů je pro tento koenzym  $\text{O}_2$  nepostradatelný. Neexistuje totiž jiná cesta pro regeneraci na  $\text{NAD}^+$  a tato regenerace je nezbytná pro udržení chodu cyklu.<sup>[42]</sup>

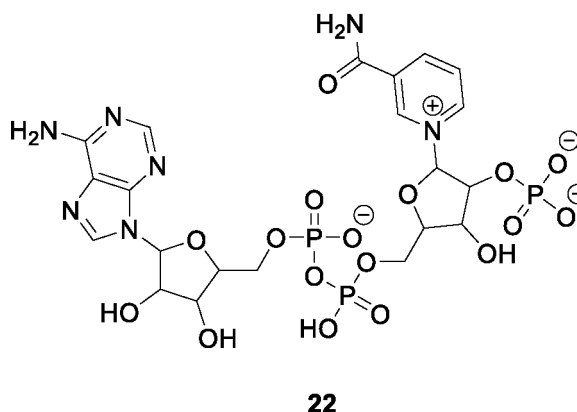
Katalyzuje oxidační procesy primárních a sekundárních alkoholů, aldehydů,  $\alpha$ -aminokyselin a  $\alpha$ - a  $\beta$ -hydroxykarboxylových kyselin, také redukuje flavinové koenzymy.<sup>[40]</sup> Příklad oxidace ethanolu **19** na acetaldehyd **20** katalyzovaný  $\text{NAD}^+$  **18** je uveden na *Schématu 9*.<sup>[40,42]</sup>



*Schéma 9.* Oxidace ethanolu na acetaldehyd.

#### 1.4.1.2 $\text{NADP}^+$

$\text{NADP}^+$  **22** (*Obrázek 3*) vzniká z  $\text{NAD}^+$  **18** pomocí fosforylace na druhém uhlíku ribosy adenosinu.<sup>[40]</sup> Mechanismus působení je stejný jako v případě  $\text{NAD}^+$  **18** a spočívá v přijmutí a odevzdání vodíkových atomů, tedy vysokoenergetických elektronů a vodíkových protonů.



*Obrázek 3.* Strukturální vzorec  $\text{NADP}^+$ .

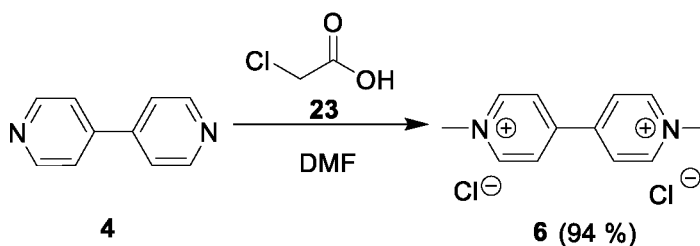
Stejně jako  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{NADP}^+$  katalyzuje oxidace primárních a sekundárních alkoholů, aldehydů,  $\alpha$ -aminokyselin a  $\alpha$ - a  $\beta$ -hydroxykarboxylových kyselin. Fosfátová skupina, kterou

má tento přenašeč navíc, nemá vliv na přenos, ale na tvar molekuly. Díky tomu se  $\text{NADP}^+$  váže k odlišným skupinám enzymů. Tento koenzym se váže k enzymům, které katalyzují anaboličké reakce. Dodává tedy vysokoenergetické elektrony do syntéz energeticky bohatých biomolekul. Poměr  $\text{NADP}^+$  k  $\text{NADPH}$  uvnitř buňky je udržován nízký. <sup>[42]</sup> V rostlinách se vytváří  $\text{NADPH}$  fotosynteticky. Tento proces probíhá v chloroplastech, které mají membránu nepropustnou pro tento aktivovaný přenašeč. <sup>[42]</sup>

## 1.5 Redoxní baterie

Redoxní průtočné baterie mohou snadno ukládat velké množství elektrické energie. Představují řešení ukládání energie pro větrné a solární elektrárny, které produkují energii v závislosti na počasí. Díky vysoké kapacitě a výkonu zmírňují kolísavou produkci těchto elektráren, a tím přispívají ke zlepšení stability elektrické sítě. Tyto baterie vynikají aplikací s relativně nízkými náklady, dlouhou životností a nízkým samovybitím. Na rozdíl od baterií v pevné fázi jsou v redoxních průtočných bateriích využívány redoxně aktivní materiály rozpuštěné v elektrolytu. Typická redoxní průtočná baterie se skládá ze dvou zásobníků elektrolytu, ze kterých jsou tyto elektrolyty čerpány přes dvě porézní uhlíkové elektrody. Jejich výkon závisí nejen na vlastnostech elektrod, ale i na jejich mikrostruktuře. V minulosti intenzivně studované redoxní průtočné baterie obsahující vanad jsou omezeny pro masivní implementaci řadou faktorů. Důvodem jsou například nízká hojnost vanadu, vysoké náklady a používání žravých elektrolytů. <sup>[43,44]</sup> *N,N'*-Dimethyl-4,4'-bipyridinium dichlorid **6**, stejně tak jako *N,N'*-dikarbamido-4,4'-bipyridinium dichlorid **25** a *N,N'*-bis(karboxyethyl)-4,4'-bipyridinium dichlorid **27**, jsou nejčastěji využívány jako anodové materiály. <sup>[2,45]</sup>

*Schéma 10* znázorňuje přípravu *N,N'*-dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloridu **6** z 4,4'-bipyridynu **4** a kyseliny chloroctové **23**. Reakce byla prováděna v DMF jako rozpouštědle a poskytovala produkt **6** v 94% výtěžku. <sup>[2]</sup>



*Schéma 10.* Syntéza *N,N'*-dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloridu z 4,4'-bipyridylu.

U. S. Schubert a kol. v roce 2016 uvedli syntézu *N,N'*-dikarbamido-4,4'-bipyridinium dichloridu **25** (Schéma 11). V prvním kroku byl 4,4'-bipyridin **4** kvarternizován 2-jodacetamidem **24**. Iontová výměna jodid/chlorid v druhém reakčním kroku byla uskutečněna pomocí iontoměniče DOWEX Marathon A. Produkt **25** byl získán v průměrném výtěžku 62%.<sup>[2]</sup>

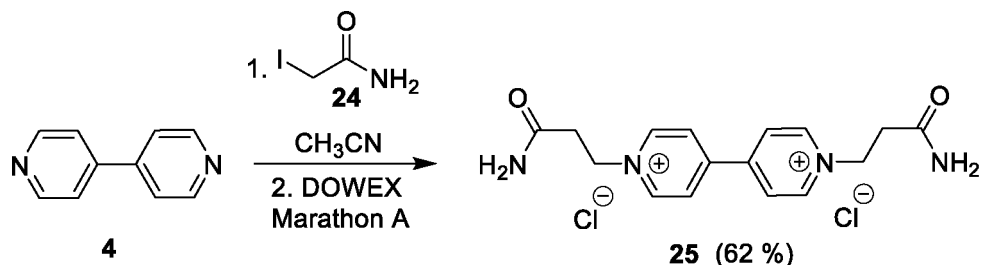


Schéma 11. Syntéza *N,N'*-dikarbamido-4,4'-bipyridinium dichlorid **25** kvarternizací 4,4'-bipyridinu.

Schéma 12 znázorňuje přípravu *N,N'*-bis(karboxyethyl)-4,4'-bipyridinium dichloridu **27**. Alkylace bipyridinu **4** byla uskutečněna použitím kyseliny akrylové **26** v DMF jako rozpouštědla v kombinaci s čištěním pomocí kyseliny chlorovodíkové. Produkt **27** byl získán ve vysokém 93% výtěžku.<sup>[2][46]</sup>

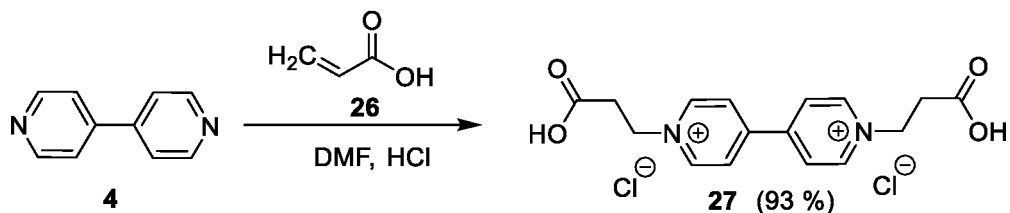


Schéma 12. Syntéza *N,N'*-bis(karboxyethyl)-4,4'-bipyridinium dichloridu **27**.



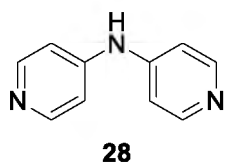
## 2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 2.1 Obecné metody

Rozpouštědla a činidla, použitá při syntéze, byla zakoupena od firem Aldrich, Fluka nebo Penta a byla použita bez dalšího čištění. Suchý THF byl vždy čerstvě destilován z Na/K slitiny a difenylmethanonu pod inertní atmosférou argonu. Použitá rozpouštědla byla odpařována na odparce Heidolph Laborota 4001. Cross-coupling reakce byly prováděny na vakuum-inertní lince ve Schlenkových baňkách. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO<sub>2</sub> 60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) a za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO<sub>2</sub> 60 F<sub>254</sub> (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540. <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektra byla měřena v CDCl<sub>3</sub> při 25 °C na přístroji *Bruker AVANCE III* při frekvencích 400/100 MHz a *Bruker Ascend™* při frekvencích 500/125 MHz pro <sup>1</sup>H resp. <sup>13</sup>C spektra. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu Me<sub>4</sub>Si. Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard (D<sub>2</sub>O – 4,79; *d*<sub>6</sub>-DMSO – 2,55 a 39,51 ppm pro <sup>1</sup>H- resp. <sup>13</sup>C-NMR spektra). Pro <sup>13</sup>C-NMR spektra měřená v D<sub>2</sub>O byl jako vnitřní standard použit 1,4-dioxan s chemickým posunem 67,19 ppm. Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), br s (široký singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), t (triplet), q (kvintet) a m (multiplet). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena metodou „dried droplet“ pomocí MALDI hmotnostního spektrometru *LTQ Orbitrap XL* (Thermo Fisher Scientific) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů, v normálním hmotnostním rozsahu s rozlišením 100 000 při *m/z* = 400. Jako matrice byla použita 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB). Vlastní elektrochemická charakterizace připraveného odměrného roztoku, který byl vždy saturován argonem, byla realizována v měrné cele o objemu 2,5 ml pomocí CV v tříelektrodeovém uspořádání. Pracovní elektrodou byl disk ze skelného uhlíku (GC) o průměru 1 mm. Jako referenční elektroda sloužila argentochloridová Ag/AgCl elektroda (SSCE) vyplněná 3,4 M roztokem KCl. Titanová tyčka potažená vrstvičkou platiny byla využita jako pomocná elektroda. Na základě potenciálového okna každého pomocného elektrolytu byly analyzované roztoky podrobeny voltametrické charakterizaci v daném rozmezí potenciálů (–1,1 až +1,5 V pro 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a –1,8 až +1,4 V pro 1 M Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> vs. SSCE) při skenovací rychlosti 100 mV/s. Ze získaných cyklických voltamogramů byly následně odečteny příslušné

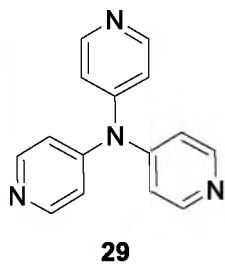
pík potenciály  $E_p^c/E_p^a$  v maximech katodických/anodických proudů. Všechny potenciály byly odečteny z prvního cyklu při skenovací rychlosti 100 mV/s a jsou vztaženy k SHE. Voltametrická měření byla realizována za využití integrovaného potenciostatu ER466 (eDAQ) operujícího s EChem Electrochemistry softwarem.

## 2.2 Syntéza dipyridin-4-ylaminu 28



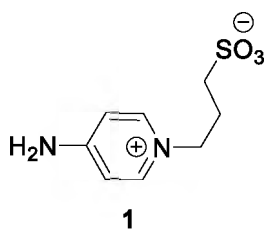
Sloučenina **28** byla připravena z komerčně dostupného 4-aminopyridinu **30** (9,4 g; 0,1 mol), chloridu fosforitého (9,2 ml; 0,11 mol) a pyridinu **12** (17,8 ml; 0,22 mol). Reakční směs vzniklá smísením výchozích surovin byla zahřívána na 140 °C 5 hodin. Přebytek  $\text{PCl}_3$  byl oddestilován a následně byl k surové směsi přidán ethanol (5 ml), voda (50 ml) a HCl (10 ml, 20%). Směs byla zahřívána na 105 °C 1 hodinu. Byla provedena filtrace za horka a poté promytí HCl (2 x 100 ml, 20%). Následně byl roztok zalkalizován pomocí koncentrovaného roztoku NaOH na pH 9–10. Surový produkt byl čištěn krystalizací ze směsi EtOH:H<sub>2</sub>O (2:1; 90 ml). Bylo připraveno 3,1 g (19 %) bílé krystalické sloučeniny **28**. B.t. 281–284 °C (lit.<sup>[47]</sup> 282–284 °C). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C):  $\delta$  = 9,36 (s, 1H); 8,4 (dd, *J* = 1,6 a 4,8 Hz, 4H); 7,17 (dd, *J* = 1,6 a 4,8 Hz, 4H) ppm. Spektrální data byla v souladu s literaturou.<sup>[47]</sup>

## 2.3 Syntéza tripyridin-4-ylaminu 29



Sloučenina **29** byla připravena pomocí komerčně dostupného 4-iodpyridinu **31** (1,23 g; 6 mmol), CuBr (0,86 g; 6 mmol) a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,96 g; 6 mmol), NMP (60 ml) a v předchozí syntéze připravené sloučeniny **28** (1,02 g; 6 mmol). Směs byla probublána argonem po dobu 10 min a následně zahřívána na 190 °C po dobu 8 hodin. Po zchlazení na 25 °C byla směs přefiltrována přes Celit a promyta DCM (4 x 50 ml). Byla přidána voda (800 ml), NH<sub>3</sub> (100 ml, 25–27%) a roztok byl extrahován DCM (3 x 250 ml). Spojené organické fáze byly promyty NH<sub>3</sub> (200 ml, 15%) a H<sub>2</sub>O (10 x 200 ml) a vysušeny pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl vyčištěn sloupcovou chromatografií (SiO<sub>2</sub>; EtOAc:MeOH 2:1). Bylo získáno 0,38 g (26 %) sloučeniny **29** jako světle béžové krystalické látky. B.t. 258–261 °C (lit.<sup>[47]</sup> 259–261 °C). <sup>1</sup>H-NMR (400 Hz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C):  $\delta$  = 8,55 (dd, *J* = 1,6 a 4,8 Hz, 6H); 7,14 (dd, *J* = 1,6 a 4,8 Hz, 6H) ppm. Spektrální data byla v souladu s literaturou.<sup>[47]</sup>

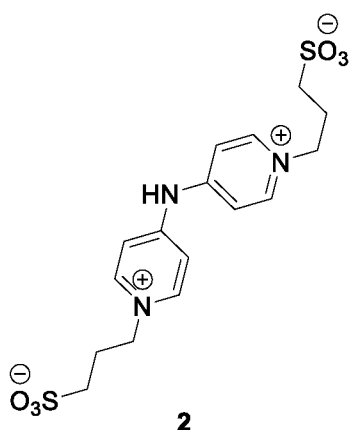
## 2.4 Syntéza sloučeniny 1



Sloučenina **1** byla připravena z komerčně dostupného propan-1,3-sultonů **32** (390 mg; 3,2 mmol) a 4-aminopyridinu **30** (300 mg; 3,2 mmol) rozpuštěných v acetonitrilu (11 ml). Vzniklá reakční směs byla 3 dny míchána za laboratorní teploty. Produkt byl promyt acetonem, dichlormethanem a hexanem. Bylo připraveno 216

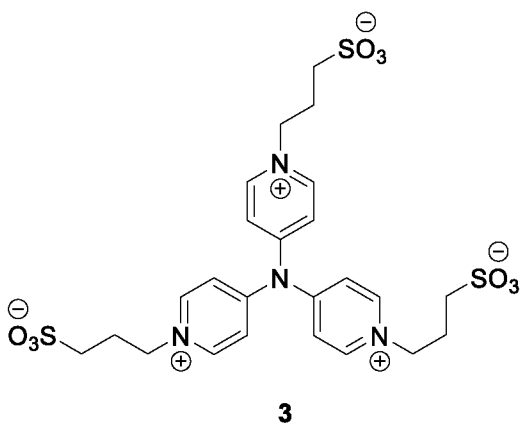
mg (31 %) sloučeniny **1** jako bílé krystalické látky. B.t. 307–310 °C. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 25 °C): δ = 7,97 (d, *J* = 6 Hz, 2H); 6,82–6,80 (m, 2H); 4,24 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,28–2,25 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O, 25 °C): δ = 26,3; 47,8; 56,7; 110,6; 143,2; 159,5 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DHB): *m/z* vypočteno pro C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 217,06414, nalezeno 217,06431.

## 2.5 Syntéza sloučeniny 2



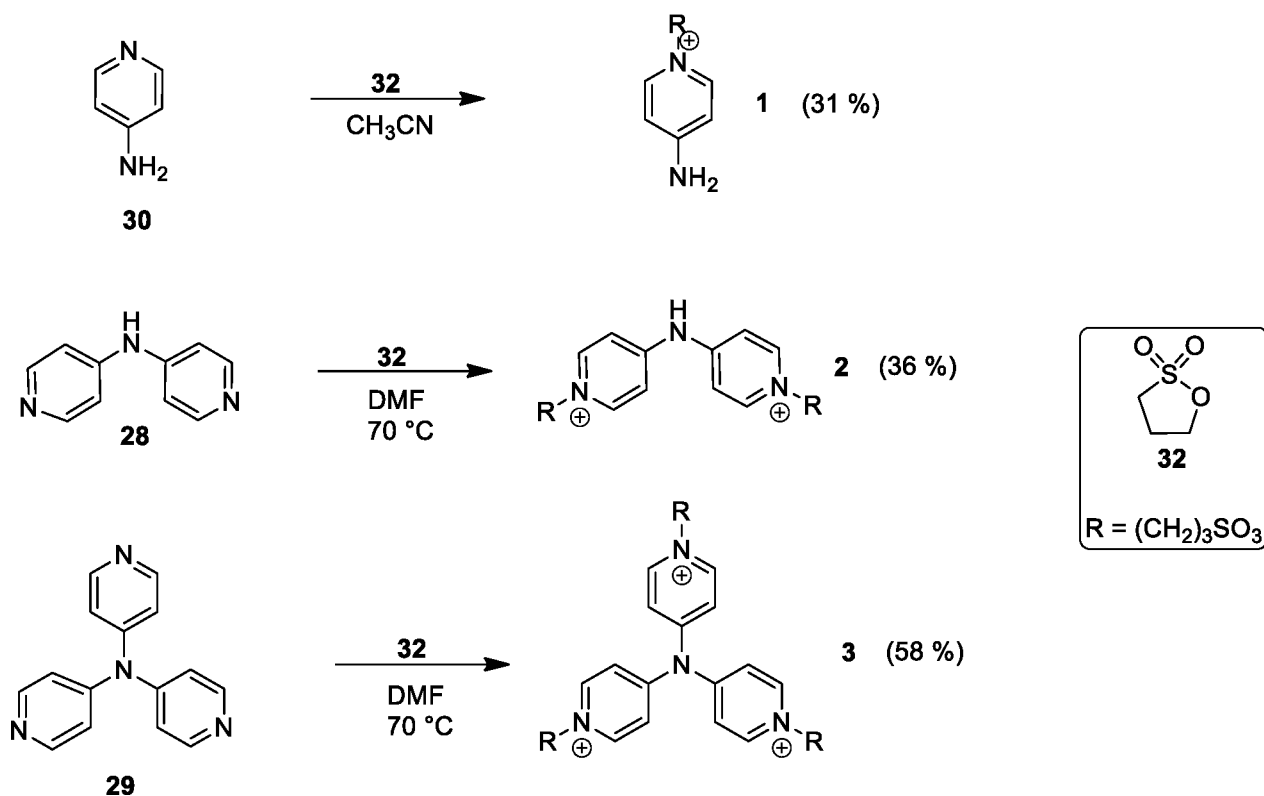
Sloučenina **2** byla připravena z propan-1,3-sultonů **32** (450 mg; 3,68 mmol) a sloučeniny **28** (300 mg; 1,75 mmol) rozpuštěných v DMF (15 ml). Reakční směs byla zahřívána na 70 °C a míchána 3 dny. Produkt byl rekrystalizován z MeOH:H<sub>2</sub>O 2:1 (25 ml). Produkt **2** byl získán jako bílá krystalická látka ve výtěžku 36 % (259 mg). B.t. > 365 °C (decomp.). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 25 °C): δ = 8,62 (d, *J* = 7 Hz, 4H); 7,73 (d, *J* = 7 Hz, 4H); 4,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H); 2,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H); 2,38 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O/1,4-dioxan, 25 °C): δ = 153,5; 145,7; 116,2; 58,8; 47,6; 26,5 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DHB): *m/z* vypočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 416,09445, nalezeno 416,09489.

## 2.6 Syntéza sloučeniny 3



Sloučenina **3** byla připravena z komerčně dostupného propan-1,3-sultonů **32** v nadbytku (306 mg; 2,5 mmol) a sloučeniny **29** (200 mg; 0,81 mmol) rozpuštěných v DMF (13 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána a zahřívána na 70 °C 3 dny. Produkt byl rekrystalizován z MeOH:H<sub>2</sub>O 2:1 (36 ml). Výtěžek byl 285 mg (58 %) sloučeniny **3**. B.t. > 320 °C (decomp.). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 25 °C): δ = 8,97 (d, *J* = 7 Hz, 6H); 7,97 (d, *J* = 7 Hz, 6H); 3,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); 2,52 (q, *J* = 7,2 Hz, 6H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O/1,4-dioxan, 25 °C): δ = 155,2; 147,6; 123,4; 60,1; 47,64; 26,6 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DHB): *m/z* vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 615,12477, nalezeno 615,12586.





*Schéma 15.* Syntéza cílových sloučenin 1–3.

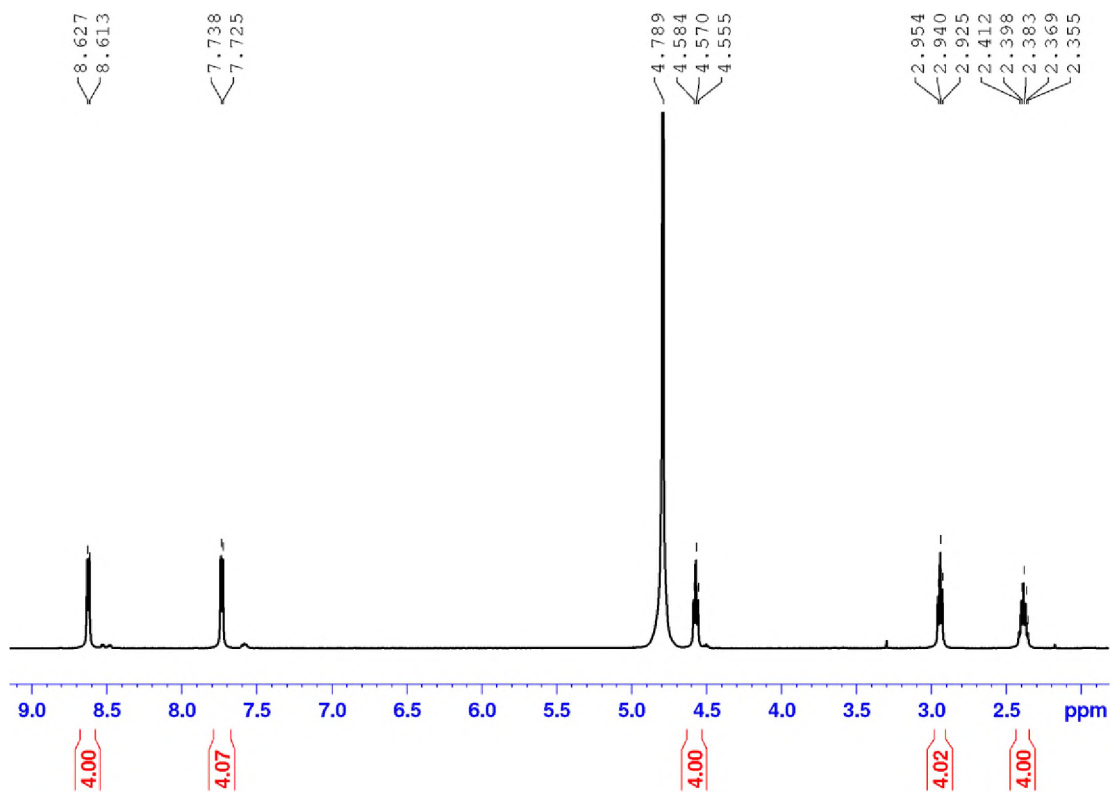
Cílové sloučeniny **1**, **2** a **3** byly připraveny kvarternizací pyridinového(ých) dusíku(ů) propan-1,3-sultonem **32**, který byl v reakční směsi v nadbytku (*Schéma 15*). Sloučenina **1** byla připravena rozpuštěním 4-aminopyridinu **30** v acetonitrilu. Produkt se po přidání propan-1,3-sultonu **32** téměř okamžitě vysrážel v podobě bílé sraženiny. Vzniklá sraženina byla promyta acetonem, dichlormethanem a hexanem k odstranění nečistot. Výtěžek produktu **1** byl 31 %. Syntéza sloučenin **2** a **3** byla provedena analogickým způsobem v prostředí DMF. Po rozpuštění výchozích sloučenin **28** nebo **29** byl do reakční směsi přikapán propan-1,3-sulton **32**. Zahřívání reakční směsi vedlo ke vzniku bílé sraženiny vylučované z reakční směsi. Surový produkt byl čištěn krystalizací ze směsi ethanol-voda. Produkty **2** a **3** byly získány ve výtěžcích 36 a 58 %.

### 3.2 Strukturní analýza

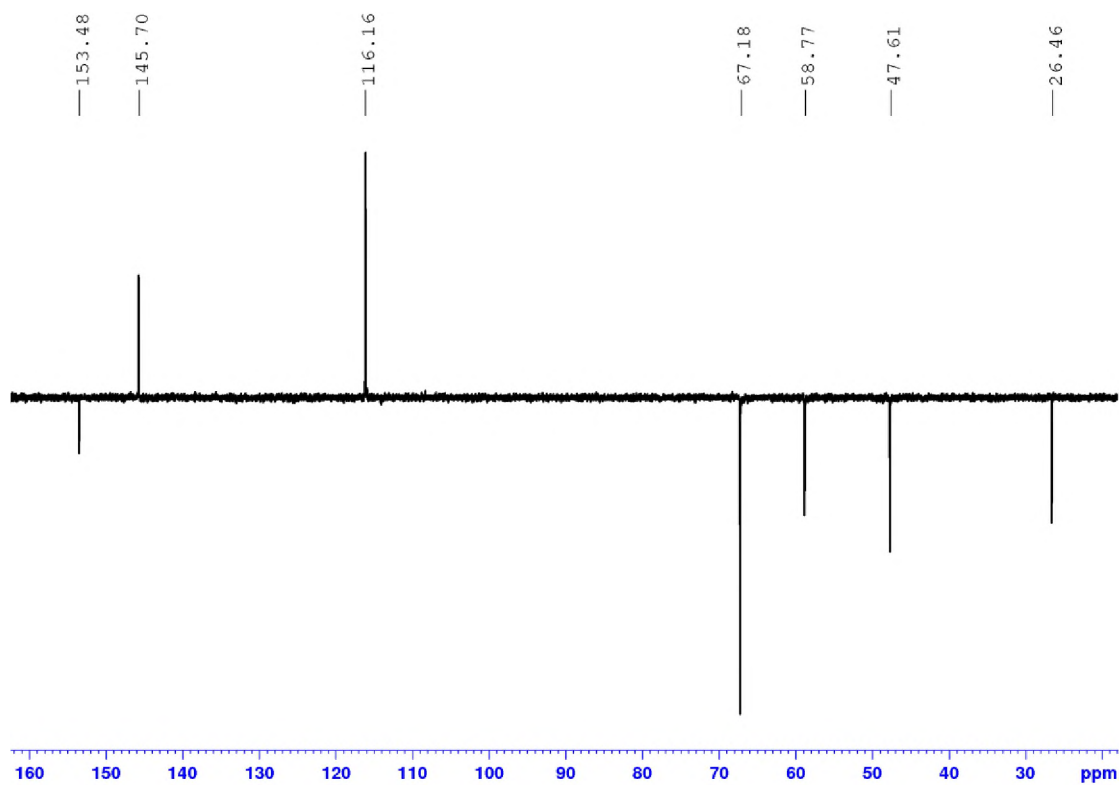
Struktura a čistota všech cílových pyridinií byla ověřena pomocí bodu tání,  $^1\text{H}$ - a  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopie a HR-FT-MALDI-MS hmotnostní spektrometrie.

$^1\text{H}$ - a  $^{13}\text{C}$ -NMR spektra cílových derivátů **1–3** byla měřena ve vodě s použitím dioxanu jako vnitřního standardu. *Obrázky 4 a 5* zobrazují vzorová  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$ (APT) spektra derivátu **2**. Z  $^1\text{H}$ -NMR spektra lze vyčíst dva dublety v aromatické oblasti, které náležejí protonům

pyridiniových jader a rovněž tři signály v alifatické oblasti, které náležejí třem CH<sub>2</sub> skupinám sultonového zbytku.



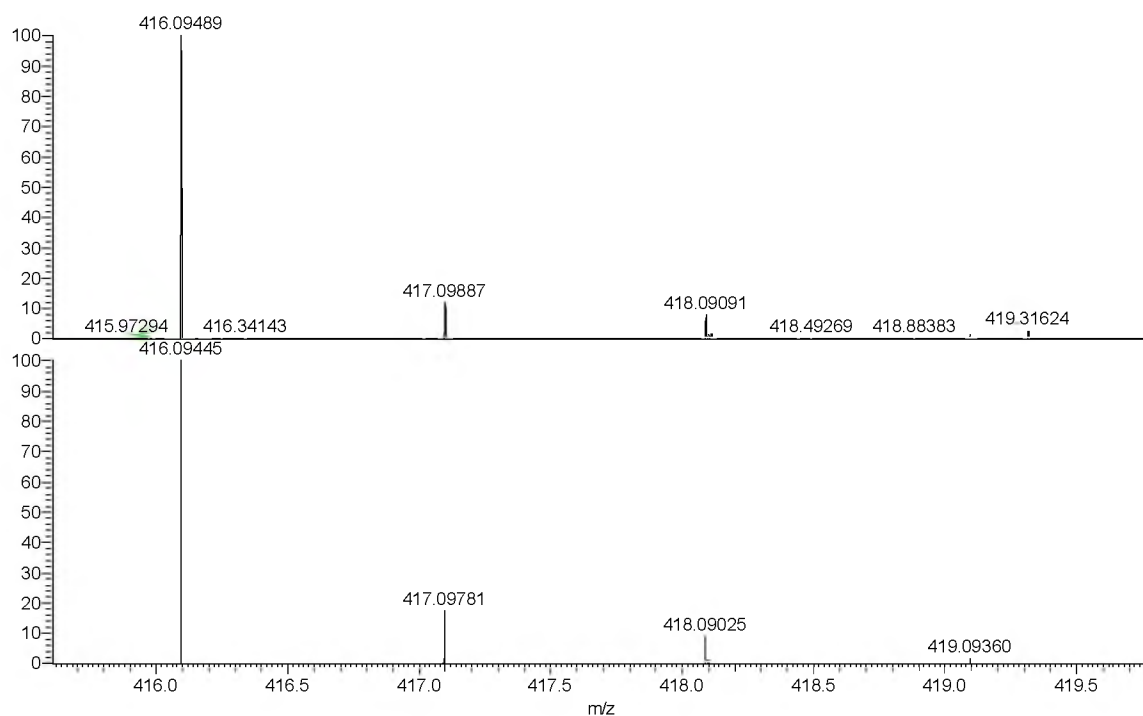
Obrázek 4. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrum derivátu 2.



Obrázek 5. <sup>13</sup>C APT NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrum derivátu 2.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrum bylo měřeno metodikou APT, která umožňuje rozlišit jednotlivé typy uhlíků. Spektrum uvedené na *Obrázku 5* obsahuje tři signály v aromatické oblasti, které náležejí CH skupinám pyridinů a rovněž kvarternímu uhlíku s chemickým posunem 153,5 ppm. V alifatické oblasti jsou pak přítomny tři signály  $\text{CH}_2$  skupin a jeden signál při 67,2 ppm, který náleží dioxanu.

HR-FT-MALDI-MS spektra všech cílových derivátů vykazovala  $[\text{M}+\text{H}]^+$  pík, vzorové spektrum derivátu **3** je uvedeno na *Obrázku 6*. Jak je vidět, vypočtený i experimentální isotopový patern odpovídají, rovněž tak i nalezené  $m/z$  hodnoty, které jsou shrnuty v *Tabulce 1*. Rozdíly mezi experimentální a vypočtenou  $m/z$  hodnotou jsou v rozmezí 0,8-1,8 ppm, tzn. do 4 ppm.



*Obrázek 6.* HR-MALDI-MS spektrum derivátu **2**. Experimentální nahoře, vypočtené dole.

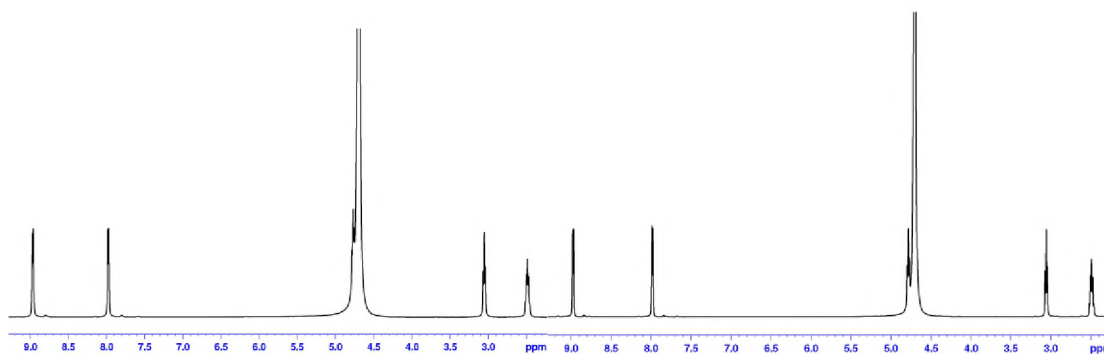
*Tabulka 1.* Výsledky MS analýzy.

Sloučenina	Nalezená hodnota $m/z$ [Da]	Vypočtená hodnota $m/z$ [Da]	$\Delta$ [ppm]
<b>1</b>	217,06431	217,06414	0,8
<b>2</b>	416,09489	416,09445	1
<b>3</b>	615,12586	615,12477	1,8



### 3.3 Ověření chemické stability

Pro ověření dlouhodobé stability sloučeniny **3** byly použity  $^1\text{H-NMR}$  experimenty. V deuterované vodě byl připraven elektrolyt  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , v němž bylo rozpuštěno množství sloučeniny **3** v dostatečné koncentraci pro měření  $^1\text{H-NMR}$  spekter. Spektra byla průběžně měřena v průběhu ca 50 dnů. Na *Obrázku 7* je uvedeno  $^1\text{H-NMR}$  spektrum původního vzorku, jakožto i vzorku po 50 dnech. Jak je vidět, v 1M  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  nedochází k žádné změně.



*Obrázek 7.*  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 1M  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) spektrum derivátu **3** měřené ihned (vlevo) a po 50 dnech (vpravo).

### 3.4 Měření rozpustnosti v neutrálním elektrolytu

Rozpustnost sloučeniny **3** byla měřena v neutrálním elektrolytu 1M  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpustnost byla měřena ve skleněné aparatuře, která byla umístěna v ultrazvukové vaně, vytemperované na 22 °C (*Obrázek 8*). Do skleněné aparatury byl naměřen objem 0,5 ml připraveného elektrolytu. Do daného elektrolytu byla postupně přidávána malá množství sloučeniny **3**. Sloučenina byla přidávána po dobu, po kterou docházelo k jejímu úplnému rozpuštění. V okamžiku, kdy se po 15 minutách první přebytek již vizuálně nerozpustil, bylo přidávání zastaveno. Měření bylo opakováno třikrát. Ze známého množství sloučeniny **3** i objemu elektrolytu byla vypočtena rozpustnost, jejíž průměrná hodnota je 48 g/l, (0,078 mol/l).



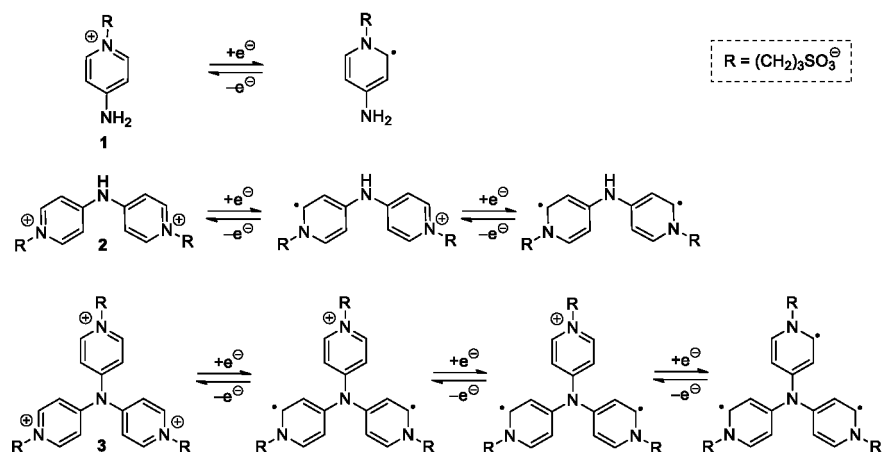
*Obrázek 8.* Aparatura pro měření rozpustnosti

### **3.5 Elektrochemické testování**

Elektrochemická charakterizace byla provedena pomocí cyklické voltametrie (CV) a to ve vodných roztocích různého pH. Pracovními elektrolyty byly vždy 1 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a 1 M  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  v deionizované vodě. Do 10 ml odměrných baněk byly připraveny odměrné roztoky analyzované látky tak, aby její koncentrace v pracovním elektrolytu byla přibližně 1 mM (2–6 mg). Před vlastním elektrochemickým měřením byla vždy pracovní elektroda čištěna mechanicky (leštění aluminiovou suspenzí a sonifikace v deionizované vodě) i elektrochemicky (aktivace povrchu elektrody ve 14 M NaOH).

Organická látka využitelná jako elektrolyt pro RPB musí podléhat v potenciálovém okně rozpouštědla vratné elektrochemické oxidaci nebo redukci. Klíčovou roli u elektrochemické

reverzibility daného redoxního procesu hraje chemická stabilita obou redoxních forem. V roztoku pomocného elektrolytu tedy musí být chemicky stabilní nejen oxidovaná forma, ale i elektrochemicky generovaná redukováná forma a naopak. U navržených cílových sloučenin 1–3 lze v závislosti na počtu pyridinových jader ve struktuře předpokládat (elektro)chemickou redukci jedním, dvěma nebo třemi elektrony. Předpokládané struktury redukovaných forem sloučenin 1–3 jsou znázorněny na *Schématu 22*. Pokud tedy bude každé pyridiniové jádro redukováno jedním elektronem, generované redukované formy budou mít radikálový charakter. Pokud však tyto radikály nebudou dostatečně chemicky stabilní, nemohou vykazovat ani elektrochemickou reverzibilitu. Velmi častým a nežádoucím procesem, ke kterému může docházet u nestabilních radikálů, je vzájemná dimerace dvou radikálů. Tyto následné reakce však vedou ke vzniku nových sloučenin, které již nemohou podléhat zpětnému redoxnímu procesu vedoucí k původním strukturám. Chemická stabilita redukovaných forem u sloučenin 1–3 může být do jisté míry zvýšena rezonanční stabilizací radikálů uvnitř pyridinových jednotek.



**Schéma 16.** Předpokládaná jedno-, dvou- a tříelektronová redukce pyridiniových solí 1–3.

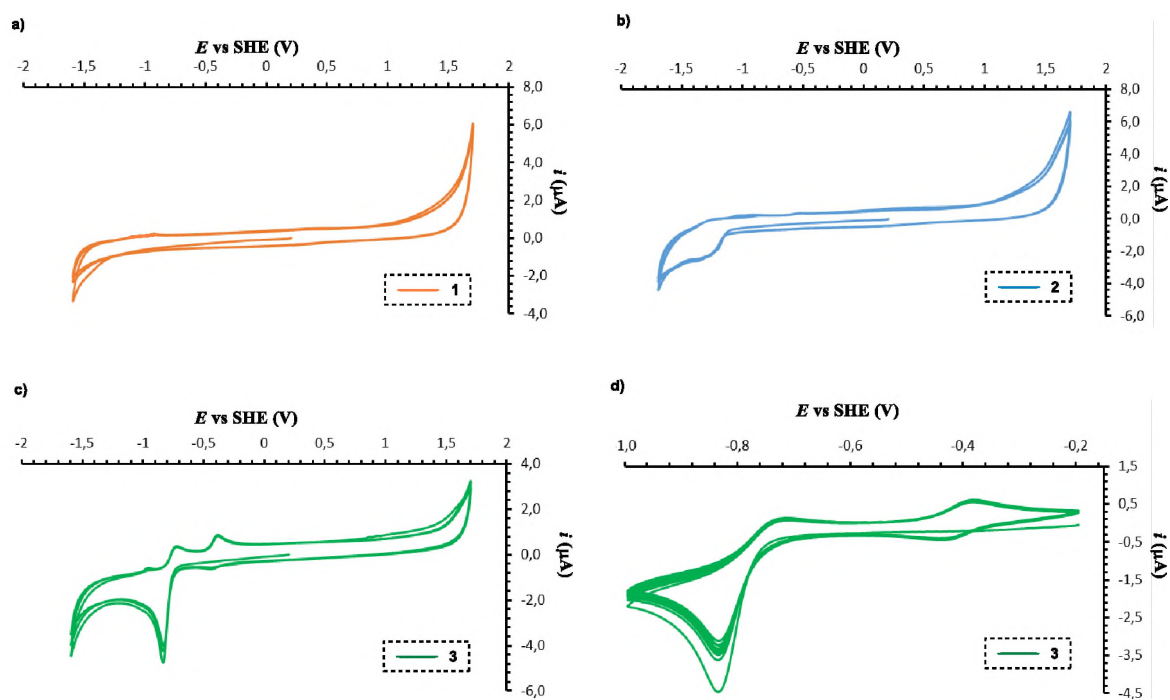
Z experimentálně získaných cyklických voltamogramů (*Obrázek 9*) byly odečteny příslušné pík potenciály  $E_p^a/E_p^c$  pozorovaných redukčních, respektive oxidačních procesů. Pro (kvazi)reverzibilní děje byl dále vypočten půlvlnný potenciál  $E_{1/2}$  a hodnota „peak-to-peak“ separace  $\Delta E_p$ . Všechna elektrochemická data jsou shrnuta v *Tabulce 2*.

**Tabulka 2.** Výsledky elektrochemických měření.

Potenciál	$E_p^c$ [mV] <sup>a</sup>	$E_p^a$ [mV] <sup>a</sup>	$E_{1/2}$ [mV] <sup>b</sup>	$\Delta E_p$ [mV] <sup>c</sup>
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	- 1370	-	-	-
<b>3</b>	- 830	- 720	- 775	110

<sup>a</sup>  $E_p^a$  a  $E_p^c$  jsou pík potenciály maxima anodického a katodického proudu daného redoxního procesu; <sup>b</sup> Půlvlnný potenciál  $E_{1/2} = (E_p^a + E_p^c)/2$ ; <sup>c</sup> „Peak-to-peak“ separace  $\Delta E_p = |E_p^c - E_p^a|$ . Uvedené potenciály byly odečteny z prvního cyklu při skenovací rychlosti 100 mVs<sup>-1</sup> a jsou vztaženy k SHE.

Nejmenší z připravených sloučenin, pyridinium **1**, nevykazoval jakýkoliv redukční proces v žádném z použitých pracovních elektrolytů (*Obrázek 9a*). Očekávané redukční procesy sloučenin **2–3** ležely rovněž mimo pracovní (potenciálové) okno kyselého elektrolytu. Naopak použití neutrálního elektrolytu s výrazně širším potenciálovým oknem již umožnilo v případě sloučeniny **2** pozorovat elektrochemickou redukci ležící blízko vývoje vodíku. Z uvedeného voltamogramu (*Obrázek 9b*) lze vyvodit, že tato redukce ( $E_p^c = -1370$  mV vs. SHE) pravděpodobně probíhá ve dvou ihned po sobě jdoucích krocích, což by odpovídalo navržené dvouelektronové redukci pyridinia **2** dle *Schématu 22*. Na základě absence oxidačního protipíku v CV diagramu lze předpokládat, že generovaná redukovaná forma pyridinia **2** je však v roztoku chemicky nestabilní a podléhá nežádoucím následným reakcím. *Obrázek 9c* pak dále znázorňuje cyklický voltamogram produktu **3** v neutrálním elektrolytu. Z něho je patrné, že tato sloučenina podléhá jedнокrokové redukci, přičemž hodnota proudového maxima  $i_p^c$  značí přenos více elektronů, což vzhledem ke struktuře sloučeniny **3** podporuje teorii tříelektronové redukce. Generovaná redukovaná forma již vykazuje vyšší chemickou stabilitu oproti derivátu **2**, neboť lze při zpětném scanu pozorovat oxidační protipík. Avšak proudové maximum ( $i_p^a$ ) tohoto protipíku je výrazně nižší v porovnání s redukčním píkem ( $i_p^c$ ). Z toho plyne, že chemická stabilita redukované formy stále není dostatečná a většina elektrochemicky generované redukované formy stále podléhá nežádoucím následným reakcím. „Přeživší“ redukovaná forma sloučeniny **3** je při zpětném scanu postupně reoxidována, což je ve spektru demonstrováno dvěma po sobě jdoucími oxidačními protipíky. Na základě tvaru CV křivky sloučeniny **3** lze tedy redukční proces definovat jako kvazireverzibilní. Zpětné oxidace však pravděpodobně neprobíhají až do fáze odpovídající plně oxidované formě (výchozí sloučenina **3**), ale pouze do mezistupně. Tato nově generovaná částice je již chemicky stabilní a v následných cyklech podléhá elektrochemicky vratnému procesu, jak je patrné z *Obrázku 9d*. Tento proces s půlvlnným potenciálem  $E_{1/2} = -405$  mV vs. SHE ale logicky vykazuje výrazně nižší proudy (tzn. její výrazně nižší koncentraci u povrchu elektrody oproti výchozí látce).



**Obrázek 9.** Cyklické voltamogramy zachycující redoxní procesy cílových sloučenin 1–3 v 1 M Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> při skenovací rychlosti 100 mV·s<sup>-1</sup>.

Ze získaných elektrochemických dat lze vyvodit následující vztahy struktura vs. elektrochemické vlastnosti:

- Sloučenina **1** s jedním pyridiniovým jádrem nevykazuje žádné elektrochemické děje v potenciálových oknech použitých vodných elektrolytů. V kyselém elektrolytu jsou rovněž elektrochemicky inaktivní i sloučeniny **2–3**.
- Zvýšení elektronakceptorního charakteru uvnitř mateřské molekuly zavedením dalších pyridiniových jader vede dle očekávání k posunu redoxního potenciálu z oblasti vývoje vodíku až do oblasti pracovního okna 1 M Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [ $E_p^{\circ}$  vs. SHE: / (**1**), -1370 mV (**2**), -830 mV (**3**) → posun ke kladnějším potenciálům].
- Produkt elektrochemické redukce sekundárního aminu **2** je ve vodném elektrolytu chemicky nestabilní. Naopak připojení třetí akceptorní větve zvýšilo do jisté míry chemickou stabilitu generované redukované formy u terciárního aminu **3**, což se v CV diagramu projevilo kvazireverzibilním průběhem jeho redoxního procesu.
- Žádná z připravených sloučenin nevykazuje ideální elektrochemické vlastnosti pro použití ve vodných redoxních průtočných bateriích. Jejich redoxní procesy buď leží mimo potenciálová okna pracovních elektrolytů, nebo nejsou jejich redukované formy dostatečně chemicky stabilní a podléhají následným reakcím.

Nejnadějněji se z připravené série molekul jeví sloučenina **3**, vhodnými strukturními modifikacemi by tedy bylo pravděpodobně možné docílit požadované stability její redukované formy

## 4. ZÁVĚR

Byla provedena rešerše na využití pyridinových derivátů v agrochemii, farmacii, biochemii a elektrochemii. Podstatou bylo uvést konkrétní příklady výskytu pyridinových derivátů jak v chemickém průmyslu, tak v přírodě. Důležitým odvětvím pro využití těchto derivátů je agrochemický průmysl, kde vystupují jako neselektivní kontaktní herbicidy působící na tkáň zelených rostlin. Nejvýznamnějšími zástupci těchto herbicidů jsou parakvát a dikvát. Parakvát je produkován mnoha zeměmi například Čínou, Itálií, Japonskem a USA v podobě dichloridové soli a je využíván přibližně 130 státy. Dikvát je vyráběn například ve Velké Británii ve formě dibromidové soli.<sup>[1]</sup> Dalším možným využitím pyridinových derivátů je farmaceutický průmysl. Cetylpyridinium chlorid je využíván jako antiseptická látka. Uplatnění má například v pastilkách na dezinfekci úst a krku. V přírodě je možné tyto sloučeniny nalézt například ve formě alkaloidů (trigonellin v kávových zrnech) nebo koenzymů (NAD<sup>+</sup> a NADP<sup>+</sup>). Tyto koenzymy vystupují jako přenašeče v oxidačně redukčních reakcích buňky.<sup>[4,39,40]</sup> Dalším významným využitím pyridinových derivátů jsou elektrolyty redoxních průtočných baterií. Jejich hlavní výhodou je vysoká kapacita a výkon a rovněž potenciál využití k ukládáním energie diskontinuálně produkované z větrných či solárních elektráren.

Druhá část bakalářské práce se věnuje provedeným syntézám a charakterizacím třech vybraných pyridinových derivátů. Výchozí látkou pro syntézu všech cílových sloučenin byl 4-aminopyridin. Postupným zavedením dvou nebo tří pyridin-4-yl substituentů byly získány di- resp. tripyridylaminy **28** a **29**. Ty byly následně kvarternizovány propan-1,3-sultonem **32** za vzniku pyridinium derivátů **1**, **2** a **3** ve výtěžcích 31–58 %. Všechny cílové sloučeniny **1–3** a intermediáty **28**, **29** byly charakterizovány pomocí NMR, bodů tání/rozkladu a HR-MALDI-MS spektry. Pro sloučeninu **3** byla rovněž změřena rozpustnost v neutrálním elektrolytu (1M Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

Elektrochemická charakterizace byla provedena pomocí cyklické voltametrie. Zatímco sloučenina **1** s jedním pyridinovým jádrem nevykazovala žádné elektrochemické děje, zavedení dalších pyridinových jader vedlo k posunu redoxního potenciálu do oblasti pracovního okna 1M Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Sloučenina **2** byla ve vodném roztoku nestabilní, sloučenina **3** vykazovala kvazireverzibilní průběh redoxního systému. Žádná z připravených sloučenin tedy nevykazuje ideální elektrochemické vlastnosti pro použití ve vodných redoxních průtočných bateriích. Nicméně tripyridylamin **3** se jeví jako slibný základ pro další strukturální obměny.

## 5. LITERATURA

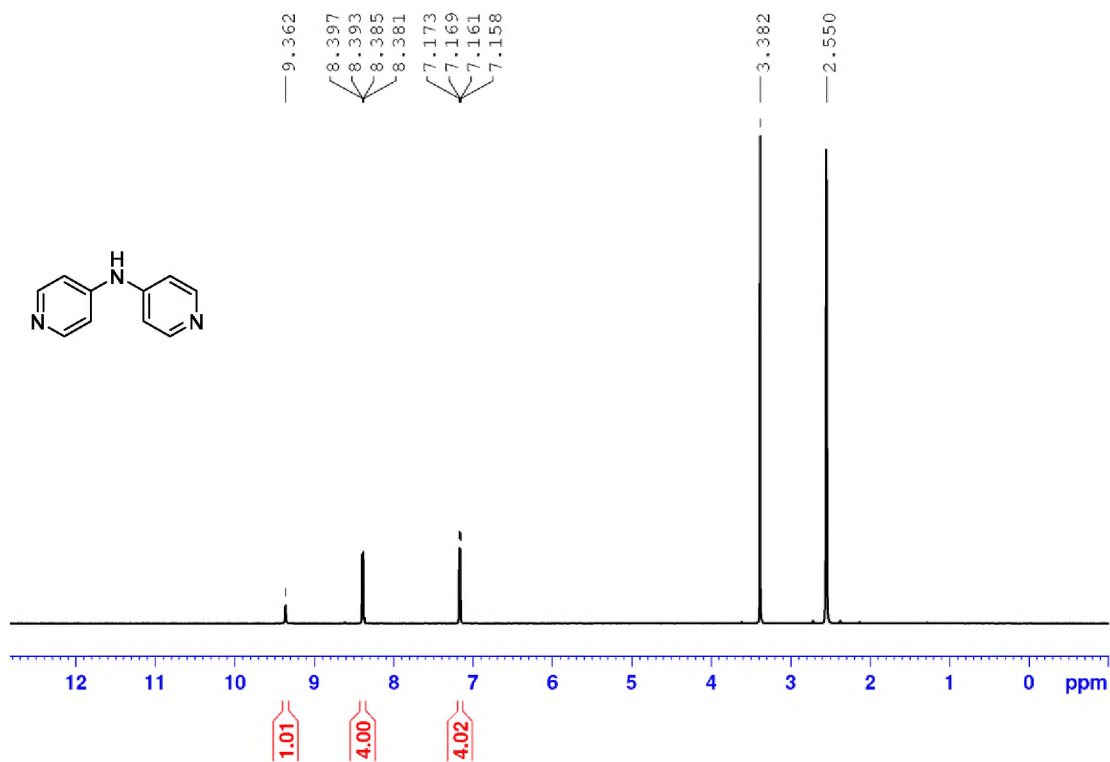
- [1] World Health Organization, Kapitola v knize: *Paraquat and diquat*, **1984**.
- [2] Janoschka, T., Martin, N., Hager, M. D., Schubert, U. S., *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 14427–14430.
- [3] Szczesny, D., Bartosińska, E., Jacyna, J., Patejko, M., Siluk, D., Kaliszan, R., *Biomed. Chromatogr.* **2018**, *32*, 1–9.
- [4] Steglich, Wolfgang; Fugmann, Burkhard; Lang-Fugmann, S., Kapitola v knize: *RÖMPP Encycl. Nat. Prod.*, Thieme Medical Publishers Inc., **2000**, pp. 432–433.
- [5] Pohanish, R. P., Kapitola v knize: *Sittig's Handb. Pestic. Agric. Chem. (2nd Ed.)*, Elsevier, **2015**, pp. 15–31.
- [6] Watson, D. H., Kapitola v knize: *Pestic. Vet. Other Residues Food*, **2004**, pp. 1–26.
- [7] Acronym, H., Marine, H., Ocean, A., Iron-containing, H., Agglutination, H., Substances, H., Member, H., Chlorinated, H., Large, H., Oxygen-carrying, H., Substances, H., The, H., General, H., Marine, H., Scottish, H., Marine, H., Kapitola v knize: *Dict. Food Sci. Technol. (2nd Ed.)*, International Food Information Service, **2009**, pp. 204–220.
- [8] (AASHTO), A. A. of S. H. and T. O., Kapitola v knize: *Guidel. Veg. Manag. (1st Ed.)*, American Association Of State Highway And Transportation Officials, **2011**.
- [9] Luttrell, William E.; Jederberg, Warren W.; Still, K. R., Kapitola v knize: *Toxicol. Princ. Ind. Hyg.*, **2008**, pp. 222–240.
- [10] Venkov, P.; Topashka-Ancheva, M.; Georgieva, M.; Alexieva, V.; Karanov, E., *Arch. Toxicol.* **2000**, *74*, 560–566.
- [11] Cremlyn, R., V knize: *Pesticidy*, Státní Nakladatelství Technické Literatury, **1985**.
- [12] Brandenberger, H.; Maes, R. A. A., Kapitola v knize: *Anal. Toxicol. Clin. Forensic Pharm. Chem.*, De Gruyter, **1997**, pp. 255–258.
- [13] Xiong, G., Zhao, L., Yan, M., Wang, X., Zhou, Z., Chang, X., *J. Appl. Toxicol.* **2019**, *39*, 1557–1567.
- [14] Ünal, İ., Emekli-Alturfan, E., *J. Clin. Neurosci.* **2019**, *62*, 1–6.
- [15] Roberts, Terry R. Hutson, David H. Lee, Philip W. Nicholls, Peter H. Plimmer, J. R., Kapitola v knize: *Metab. Pathways Agrochem. Part 1 - Herbic. Plant Growth Regul.*, **1998**, pp. 157–166.
- [16] Rauwald, U., Biedermann, F., Deroo, S., Robinson, C. V., Scherman, O. A., *J. Phys.*



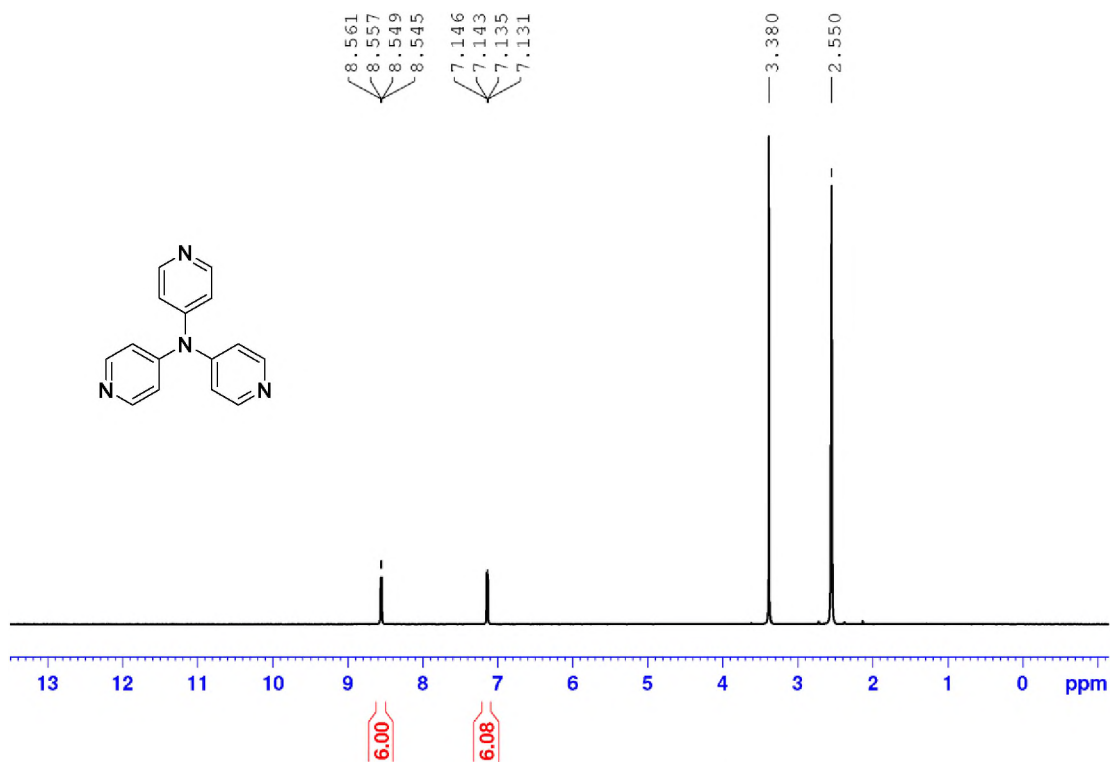
- Chem. B* **2010**, *114*, 8606–8615.
- [17] Chen, H., Yang, H., Xu, W., Tan, Y., *RSC Adv.* **2013**, *3*, 13311–13317.
- [18] Poizat, O., Sourisseau, C., Mathey, Y., *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases* **1984**, *80*, 3257–3274.
- [19] Mi, Z., Yang, P., Wang, R., Unruangsri, J., Yang, W., Wang, C., Guo, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14433–14442.
- [20] Burton, Allen W.; Kliewer, Christine E.; Afeworki, M., Patent: *Small crzstal, ZMS-5, its sythesis and use*, **2015**.
- [21] Verspecht, T., Rodriguez Herrero, E., Khodaparast, L., Khodaparast, L., Boon, N., Bernaerts, K., Quiryne, M., Teughels, W., *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1–13.
- [22] Sultana, N., Dey, J., Ismail, K., *J. Chem. Eng. Data* **2019**, *64*, 4193–4205.
- [23] Sreenivasan, P. K., Haraszthy, V. I., Zambon, J. J., *Lett. Appl. Microbiol.* **2013**, *56*, 14–20.
- [24] The United States Pharmacopeial Convention, Kapitola v knize: *Food Chem. Codex (10th Ed.)*, The United States Pharmacopeial Convention, **2016**, pp. 303–306.
- [25] Guerra, F., Pasqualotto, D., Rinaldo, F., Mazur, M., Corridore, D., Nofroni, I., Ottolenghi, L., Nardi, G. M., *Int. J. Dent. Hyg.* **2019**, *17*, 229–236.
- [26] Demirci, Ali; Ngadi, M. O., Kapitola v knize: *Microb. Decontam. Food Ind. Nov. Methods Appl.*, **2012**, pp. 60–95.
- [27] Gerba, C. P., *Appl. Environ. Microbiol.* **2015**, *81*, 464–469.
- [28] Haps, S., Slot, D. E., Berchier, C. E., Van der Weijden, G. A., *Int. J. Dent. Hyg.* **2008**, *6*, 290–303.
- [29] Nollet, L. M. L., Kapitola v knize: *Handb. Meat, Poult. Seaf. Qual.*, **2012**, pp. 232–245.
- [30] Pandya, J. M.; Patil, V. D.; Devani, S. C., Patent: *An improved process for preparation od quaternary pyridinium salts*, **2019**.
- [31] Daintith, John; Martin, E., Kapitola v knize: *Dict. Sci. (6th Ed.)*, Oxford University Press, **2010**, p. 24.
- [32] Cammack, R.; Attwood, T. K.; Campbell, P. N.; Parish, J. H.; Smith, A. D.; Stirling, J. L.; Vella, F., Kapitola v knize: *Oxford Dict. Biochem. Mol. Biol. (2nd Ed.)*, Oxford University Press, **2006**, p. 27.
- [33] Staněk, J., V knize: *Alkaloidy*, Nakladatelství Československé Akademie Věd, Praha, **1957**.
- [34] Kirk, R. E. a D. F. O., *Encycl. Chem. Technol. index* **1983**, 253–256.
- [35] Liu, H., Shao, J., Li, Q., Li, Y., Yan, H. M., He, L., *J. AOAC Int.* **2012**, *95*, 1138–1141.

- [36] Sakaguchi, M., **1985**, *49*, 3467–3471.
- [37] Kuroda, R., Kazumura, K., Ushikata, M., Minami, Y., Kajiya, K., *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 8714–8721.
- [38] Szafran, M., Koput, J., Pankowski, M., *J. Mol. Struct.* **2002**, *614*, 97–108.
- [39] Daintith, J., Kapitola v knize: *Dict. Chem. (6th Ed.)*, Oxford University Press, **2008**, pp. 132–133.
- [40] Šicho, V.; Vodrážka, Z. . K. B., Kapitola v knize: *Potravin. Biochem. (2th Ed.)*, Státní Nakladatelství Technické Literatury, Praha, **1981**.
- [41] Doc. RNDr. Alice Němečková CSc. vedoucí, Kapitola v knize: *Lékařská chemie a Biochem. celostátní Vysok. učebnice pro Stud. lékařských Fak. v ČSFR, Stud. obor všeobecné lékařství, dětské lékařství a Hyg.*, Avicenum, Praha, **1991**, pp. 189–196.
- [42] Alberts, B., V knize: *Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky*, Espero, Ústí nad Labem, **2005**.
- [43] Hu, B., DeBruler, C., Rhodes, Z., Liu, T. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1207–1214.
- [44] Navalpotro, P., Trujillo, C., Montes, I., Neves, C. M. S. S., Palma, J., Freire, M. G., Coutinho, J. A. P., Marcilla, R., *Energy Storage Mater.* **2019**, *26*, 400–407.
- [45] Zhang, D., Forner-cuenca, A., Taiwo, O. O., Yufit, V., Brushett, F. R., Brandon, N. P., Gu, S., Cai, Q., *J. Power Sources* **2020**, *447*, 227249.
- [46] Willner, I., Lapidot, N., Riklin, A., Kasher, R., Zahavy, E., Katz, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1428–1441.
- [47] Bureš, F., Cvejn, D., Melánová, K., Beneš, L., Svoboda, J., Zima, V., Pytela, O., Mikysek, T., Růžičková, Z., Kityk, I. V., Wojciechowski, A., Alzayed, N., *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 468–478.

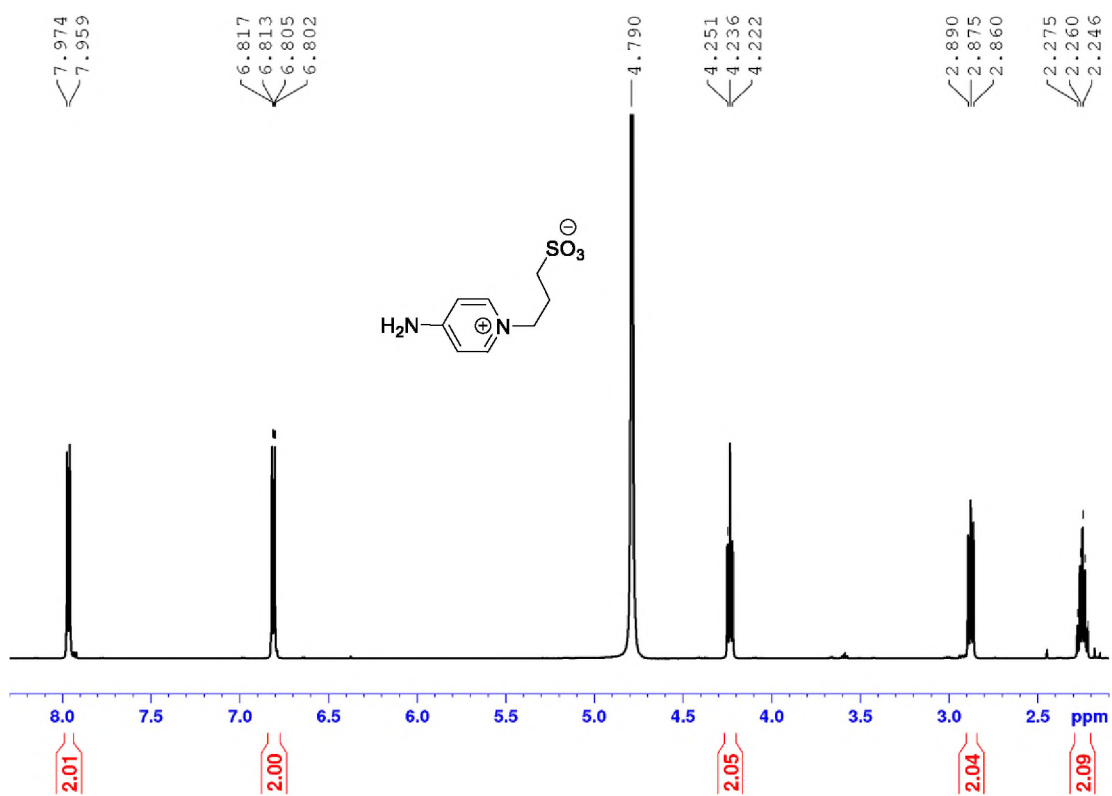
## 6. PŘÍLOHY



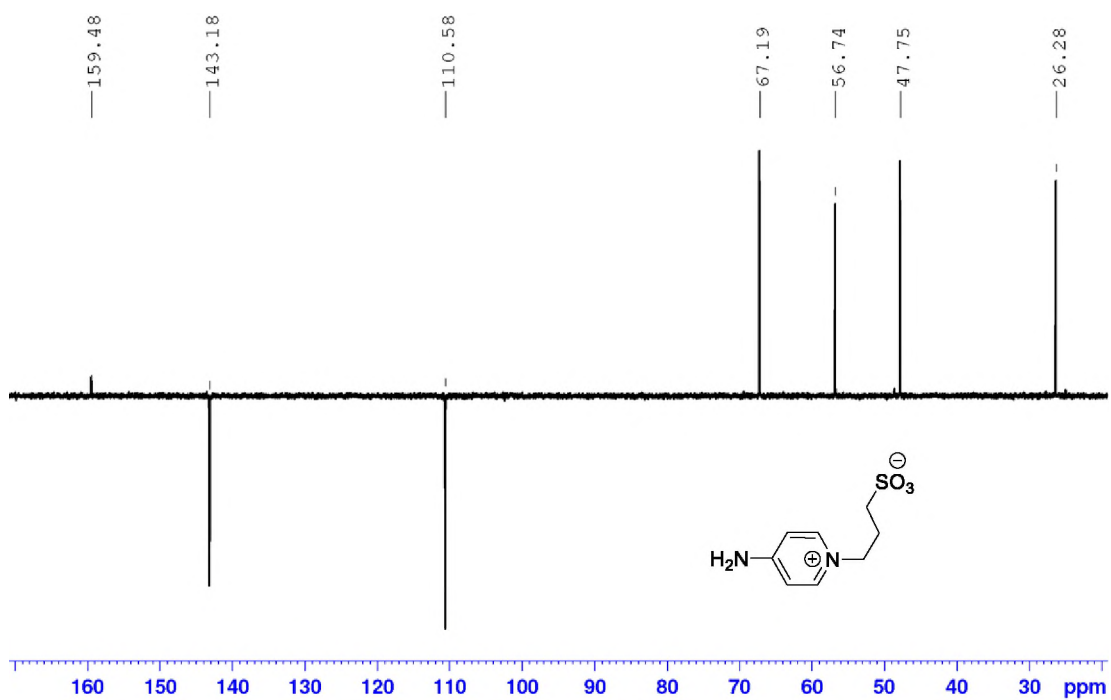
Příloha 1. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) spektrum derivátu 28.



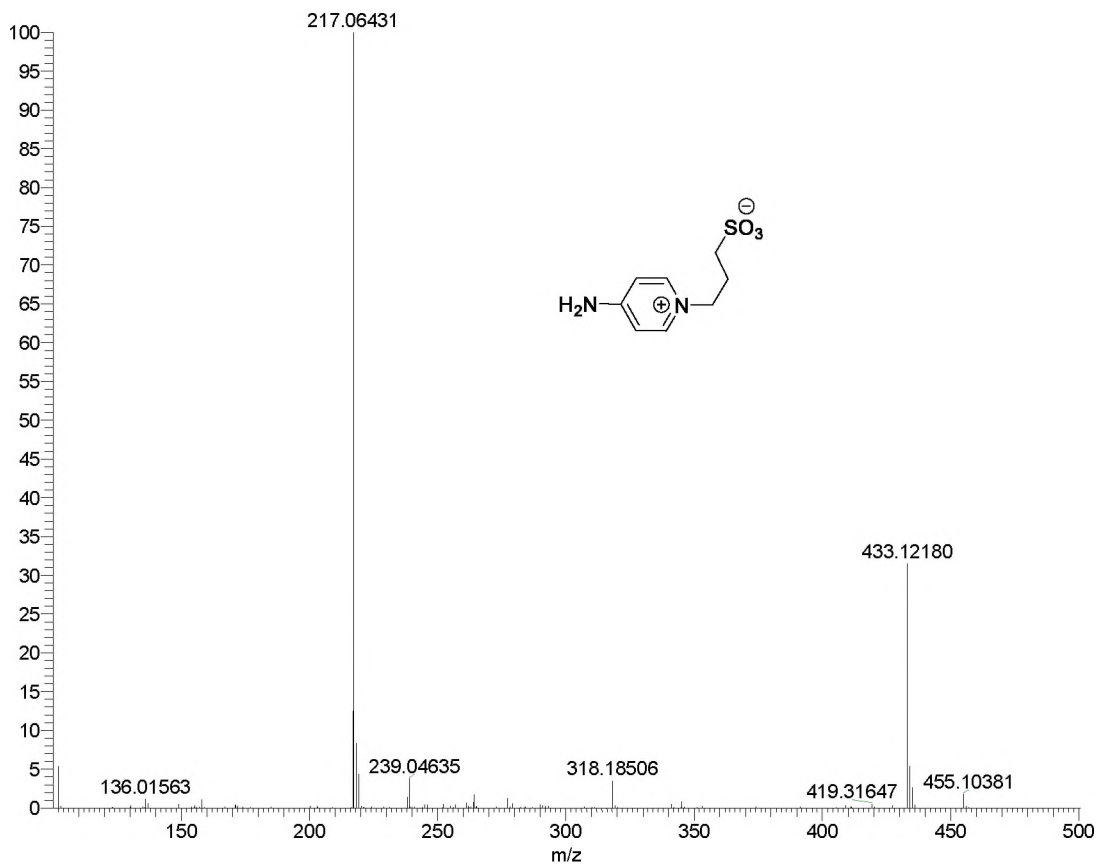
Příloha 2. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) spektrum derivátu 29.



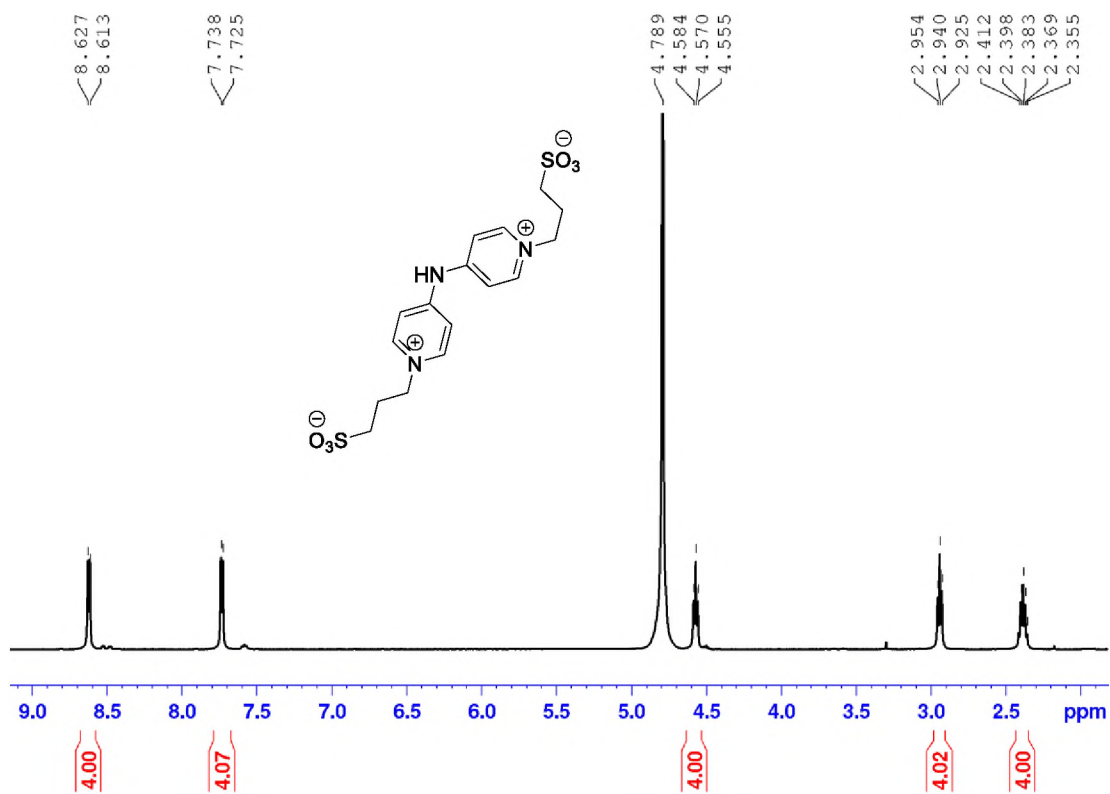
*Příloha 3.*  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) spektrum derivátu 1.



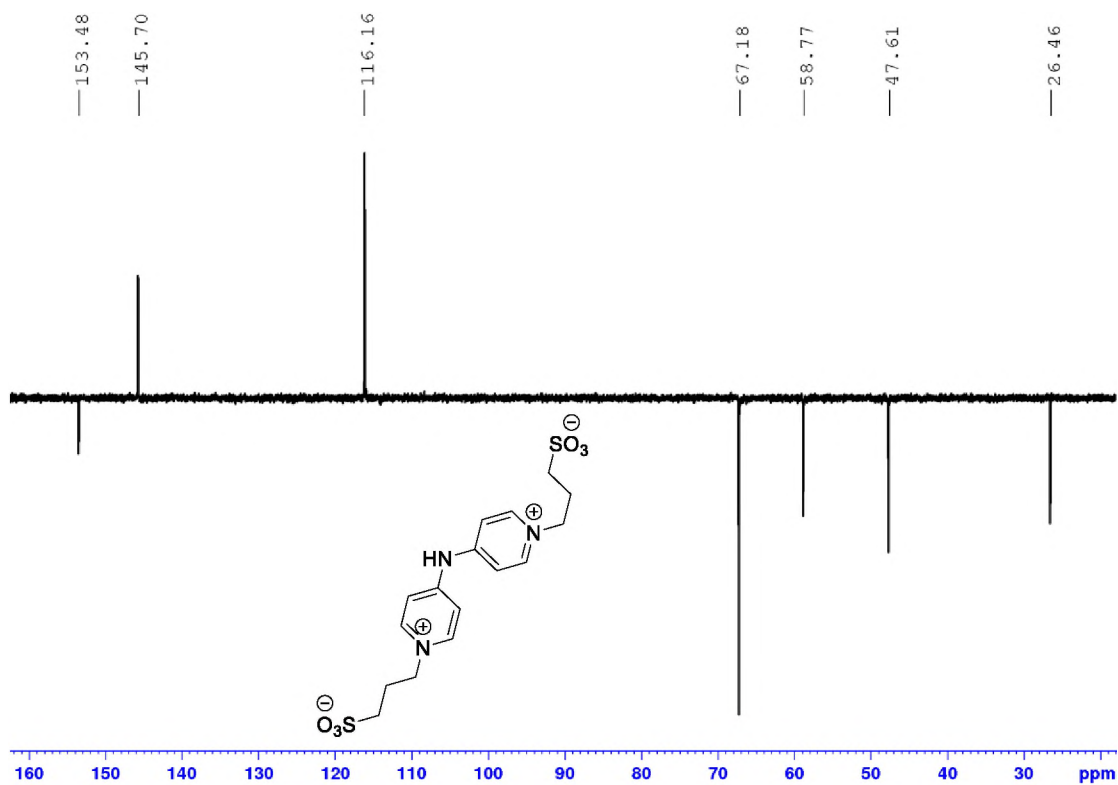
*Příloha 4.*  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) APT spektrum derivátu 1.



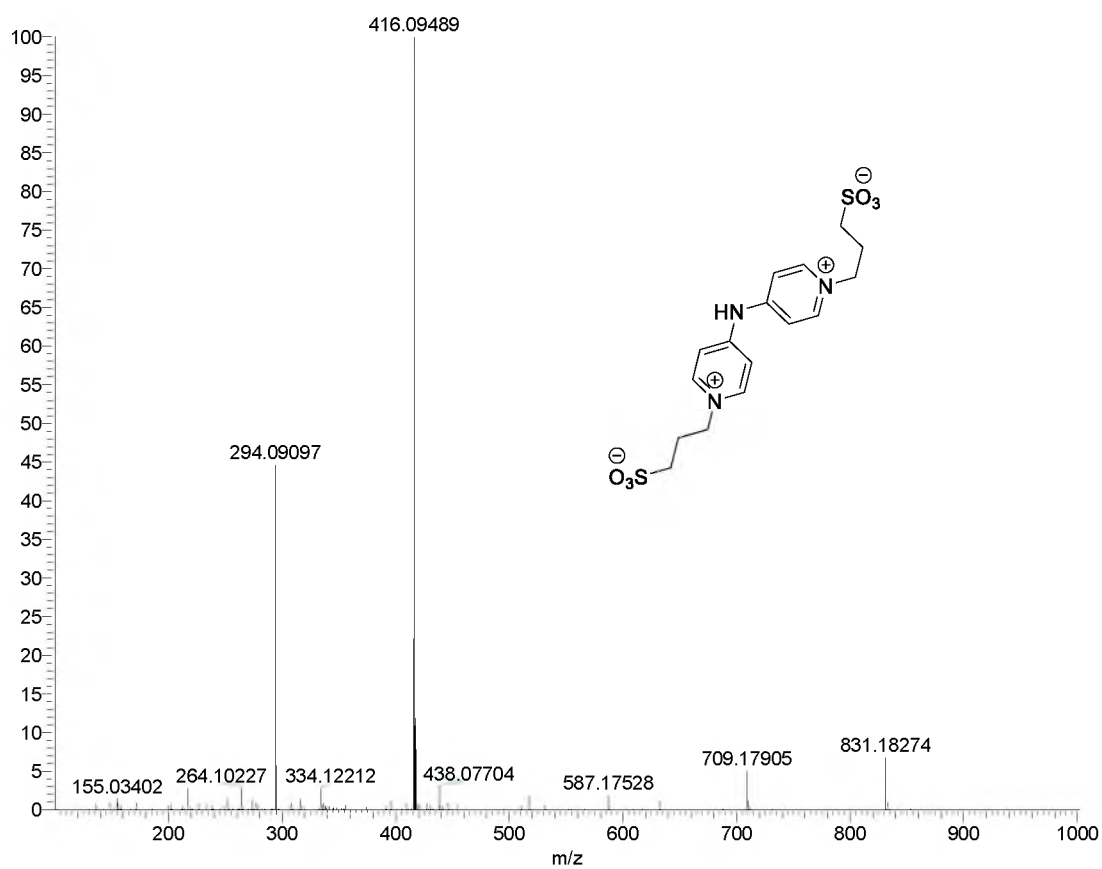
Příloha 5. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 1.



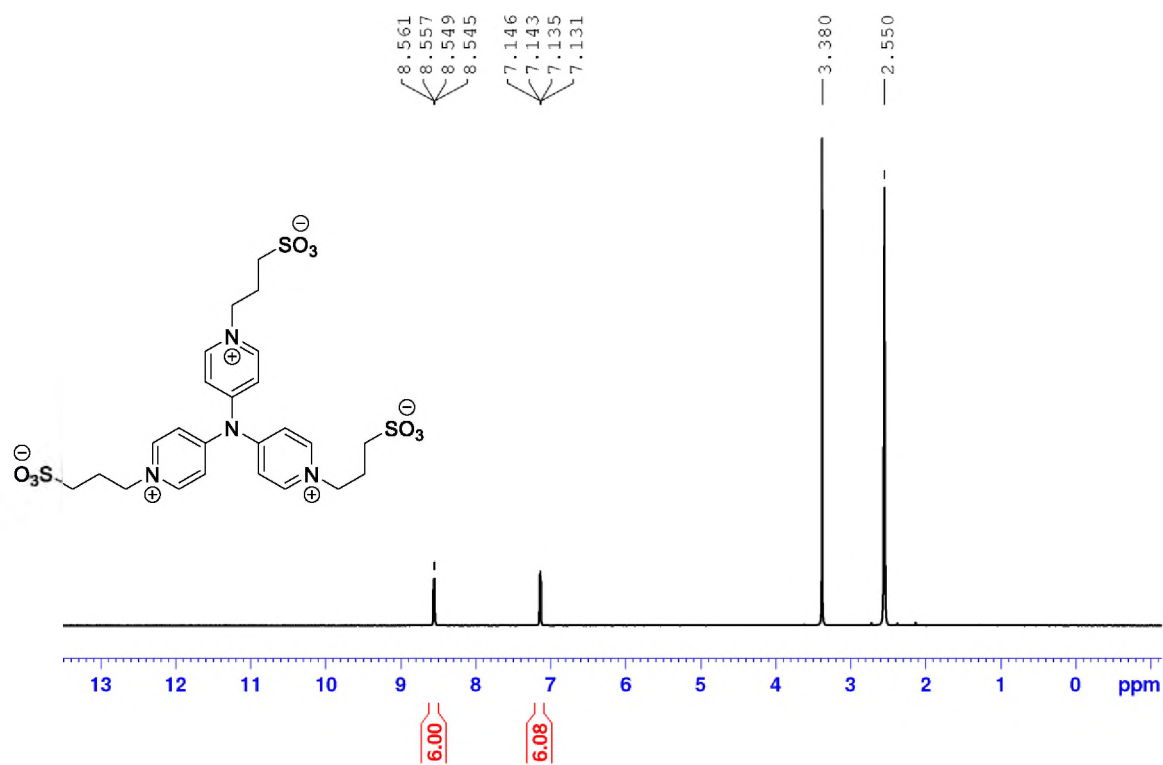
Příloha 6. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrum derivátu 2.



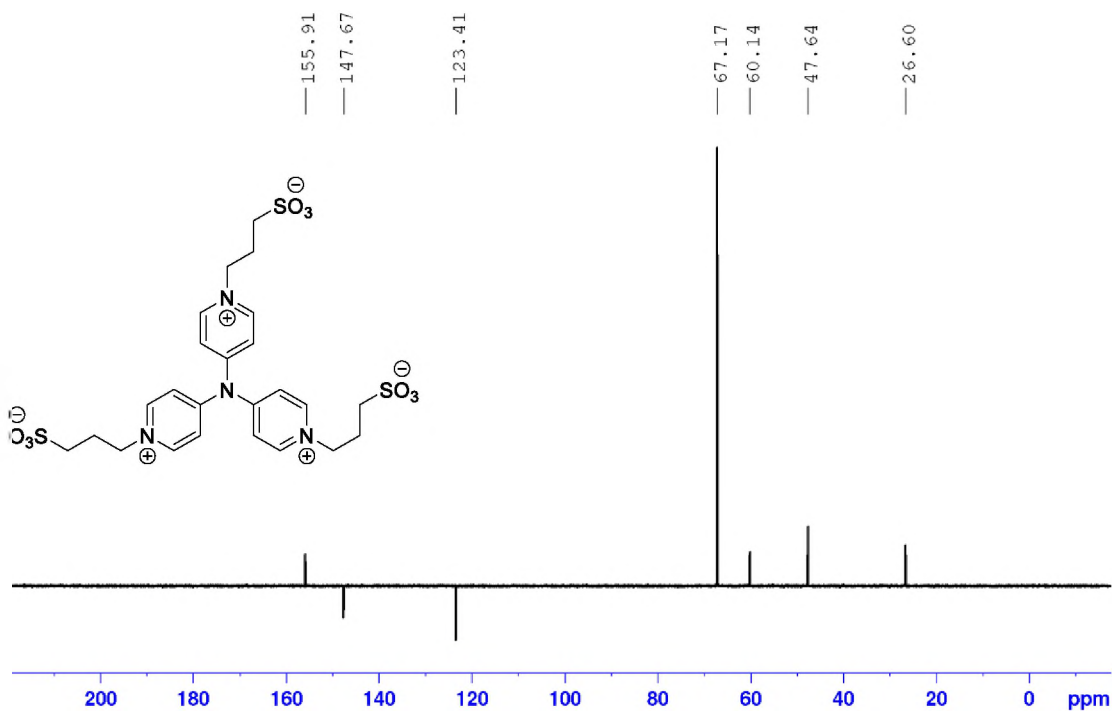
Příloha 7.  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) APT spektrum derivátu 2.



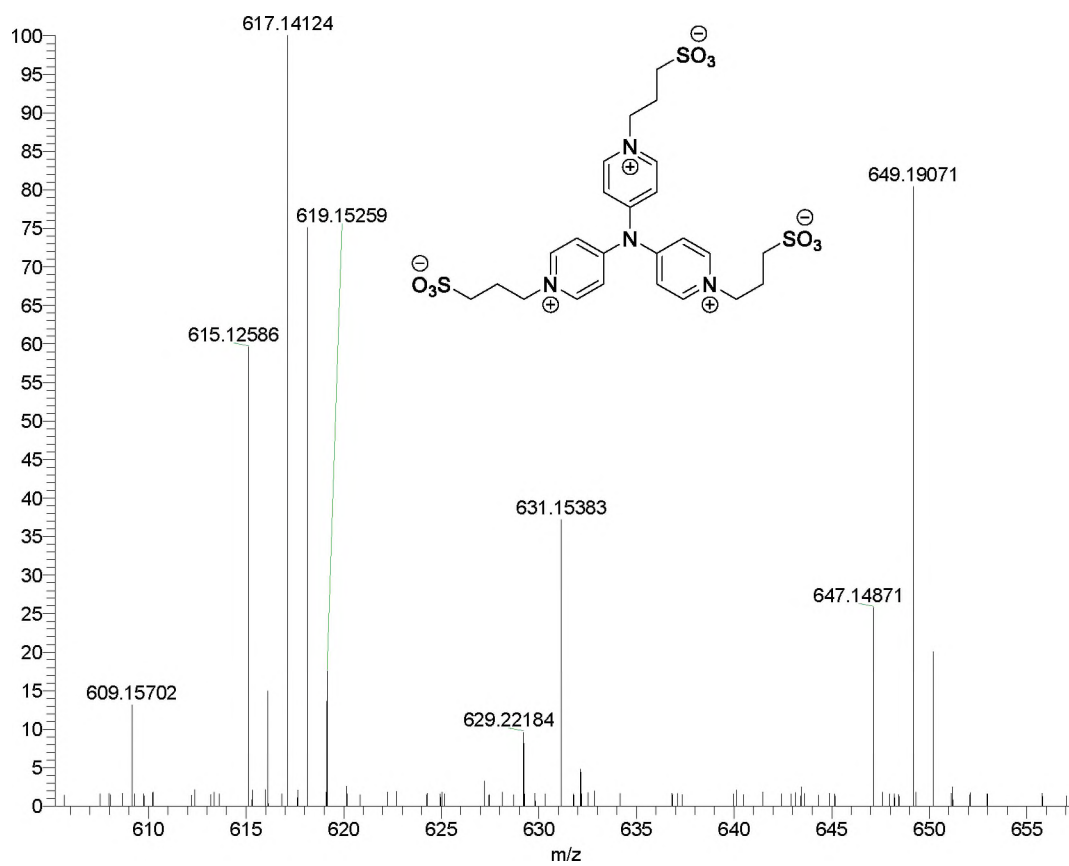
Příloha 8. HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 2.



Příloha 9. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) spektrum derivátu 3.



Příloha 10. <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, D<sub>2</sub>O) APT spektrum derivátu 3.



*Příloha 11.* HR-MALDI-MS spektrum sloučeniny 3.



## ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

Název práce	Pyridiniové deriváty a jejich (bio)chemický význam
Autor práce	Monika Grygarová
Obor	Chemie a technologie potravin
Rok obhajoby	2020
Vedoucí práce	prof. Ing. Filip Bureš Ph.D.
Anotace	Byla vypracována literární rešerše přípravy a využití vybraných pyridiniových derivátů v různých odvětvích průmyslu, ale i výskytu v přírodě. Práce je zaměřena na syntézu tří pyridiniových solí na bázi pyridylaminu a jejich následné kvarternizaci pomocí propan-1,3-sultonů. Výchozí sloučeninou pro všechny cílové sloučeniny je komerčně dostupný 4-aminopyridin. U cílových derivátů byla měřena chemická stabilita pomocí $^1\text{H-NMR}$ , rozpustnost a elektrochemická charakterizace byla provedena pomocí cyklické voltametrie. Finální deriváty mají potenciál uplatnění v redoxních průtočných bateriích.
Klíčová slova	Pyridinové deriváty, herbicidy, redoxní průtočné baterie, 4-aminopyridin, propan-1,3-sulton