

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Chemie

Chemie v přírodních vědách



Ondřej Vik

Syntéza dihydrogenfosforečnanu deuteriem značeného N-methyl-4-methylpyridinia

Synthesis of dihydrogenphosphate of deuterium marked N-methyl-4-methylpyridinium

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDr. David Havlíček, CSc.

Praha, 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 3. srpna 2012

.....

Ondřej Vik

Poděkování

Předně bych rád poděkoval svému školiteli docentu Havlíčkovi za všestrannou pomoc s přípravou této práce, docentu Ivanu Němcovi, Janě Mathauserové a doktorce Ireně Matulkové za rady a měření IR spekter. Zvláštní dík patří doktoru Zdeňku Tošnerovi za měření NMR spekter. V neposlední řadě děkuji mojí rodině, přítelkyni a přátelům za podporu.

Název: Syntéza dihydrogenfosforečnanu deuteriem značeného N-methyl-4-methylpyridinia

Řešitel: Ondřej Vik

Ústav: Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta

Školitel: doc. RNDr. David Havlíček, CSc.

E-mail školitele: HAVLICEK@NATUR.CUNI.CZ

Abstrakt

Obsahem předkládané bakalářské práce je příprava dihydrogenfosforečnanu deuteriem značeného N-methyl-4-methylpyridinia pro jeho následné studium protonové vodivosti neutronovou spektroskopií.

Prekurzory organického kationtu byly deuterovány několika způsoby, jako nejefektivnější byla sledována deuterace v opakovaně vyměněném roztoku uhličitanu draselného a hydroxidu sodného v těžké vodě za zvýšené teploty.

Efektivita deuterace byla měřena IR spektroskopií, ^1H a ^2H NMR spektroskopií.

Title: Synthesis of dihydrogenphosphate of deuterium marked N-methyl-4-methylpyridinium

Autor: Ondřej Vík

Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science

Supervisor: Assoc. Prof. RNDr. David Havlíček, CSc.

Supervisor's e-mail address: HAVLICEK@NATUR.CUNI.CZ

Abstract

The content of presented bachelor thesis is the preparation of dihydrogenphosphate of deuterium marked N-methyl-4-methylpyridinium for its future study by the neutron spectroscopy. By the neutron spectroscopy will be studied mechanism of proton conductivity of this salt.

Precursors of the organic cation were deuterated several different ways. As the most efficient was evaluated deuteration in repeatedly exchanged solution of potassium carbonate and sodium hydroxide in heavy water.

Efficiency of deuteration was measured by IR spectroscopy, ^1H and ^2H NMR spectroscopy.

Obsah

OBSAH	VI
SEZNAM ZKRATEK	VIII
<i>Použité symboly při interpretaci NMR spekter</i>	<i>VIII</i>
1. ÚVOD	1
1.1. NEUTRONOVÁ SPEKTROSKOPIE	1
1.2. PROTONOVÁ VODIVOST	5
1.2.1. Vodíková vazba	5
1.2.2. Mechanismy přenosu protonu v látce	7
Grotthusův mechanismus	7
Vehiklový mechanismus	8
1.3. VYUŽITÍ PROTONOVĚ VODIVÝCH LÁTEK	10
1.4. DEUTERACE AROMATICKÝCH SLOUČENIN	11
2. CÍL PRÁCE	12
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	13
3.1. POUŽITÉ CHEMIKÁLIE	14
3.2. POUŽITÉ METODY	15
3.2.1. IR spektroskopie	15
3.2.2. NMR spektroskopie	15
3.3. SYNTÉZA FOSFOREČNANU N-METHYL-4-METHYLPYRIDINIA	16
3.3.1. Redukce 4-MPNO	16
3.3.2. Methylace 4-pikolinu	16
3.3.3. Příprava roztoku hydroxidu N-methyl-4-methylpyridinia	17
3.3.4. Neutralizace hydroxidu N-methyl-4-methylpyridinia	17
3.4. NEÚSPĚŠNÉ POKUSY O DEUTERACI 4-MPNO	20
3.4.1. Deuterace dle zdroje [17] a následná redukce na 4-pikolin	20
3.4.2. Deuterace 4-pikolinu za pomoci Pd/C katalyzátoru	21
3.4.3. Deuterace s NaOD	21
3.4.4. Deuterace 4-MPNO při 130 °C	23
3.5. ÚSPĚŠNÝ POKUS O PŘÍPRAVU DIHYDROGENFOSFOREČNANU DEUTERIEM ZNAČENÉHO N-METHYL-4-METHYLPYRIDINIA	25
3.5.1. Deuterace 4-MPNO při 130 °C	25
3.5.2. Redukce deuteriem značeného 4-MPNO trifenyfosfinem	25
3.5.3. Určení obohacení 4-pikolinu deuteriem pomocí NMR	28

3.5.4.	<i>Methylace deuteriem značeného 4-pikolinu těžkým methyljodidem</i>	<i>31</i>
3.5.5.	<i>Příprava roztoku hydroxidu deuteriem značeného N-methyl-4-methylpyridinia</i>	<i>31</i>
3.5.6.	<i>Neutralizace hydroxidu deuteriem značeného N-methyl-4-methylpyridinia.....</i>	<i>32</i>
4.	VÝSLEDKY A DISKUSE	35
5.	ZÁVĚR	38
	CITOVANÉ ZDROJE	39

Seznam zkratk

TOF – Time Of Flight

PTFE – polytetrafluorethylen

4-MPNO – 4-pikolin-N-oxid

DMSO – dimethylsulfoxid

NM4MP – kation N-methyl-4-methylpyridinia

H₂PO₄-NM4MP – dihydrogenfosforečnan N-methyl-4-methylpyridinia

Použité symboly při interpretaci NMR spekter

s – singlet

d – dublet

t – triplet

1. Úvod

Výzkum katedry anorganické chemie Přírodovědné fakulty University Karlovy v Praze je mimo jiné zaměřen i na oblast vývoje materiálů vykazujících protonovou vodivost. Jedním ze zde připravených materiálů byl i dihydrogenfosforečnan N-methyl-4-methylpyridinia. O tento materiál, připravený v rámci diplomové práce Mgr. Josefem Krajbichem, projevil zájem i RNDr. Ľubomír Smrčok CSc., který je jedním z předních slovenských odborníků v oboru neutronové spektroskopie. Doktor Smrčok na podobných materiálech studuje především dynamiku samotného procesu přenosu protonu v materiálech.

K tomu, aby bylo měření dynamiky přenosu protonu přesné a vůbec možné, je třeba, aby organický kation (v našem případě kation N-methyl-4-methylpyridinia) svými vodíky, které se přenosu neúčastní, ve spektru nijak nerušil signály vedených protonů. Toho je možné docílit deuterací organického kationtu, jelikož těžký vodík absorbuje energii neutronového záření v jiné oblasti spektra než vodík lehký.

1.1. Neutronová spektroskopie

V padesátých letech dvacátého století došlo k velkému rozvoji technik využívajících ke studiu látek difrakci neutronů. V roce 1994 byli oceněni Nobelovou cenou za fyziku pánové Bertram Neville Brockhouse a Clifford Glenwood Shull za *"průkopnické příspěvky k rozvoji metod rozptylu neutronů pro studium fyziky kondenzovaných látek"*[1]. Právě pan Brockhouse se zasloužil o rozvoj neutronové spektroskopie.

Podle toho jak letící neutron interaguje s krystalem, rozlišujeme dva způsoby použití:

1. elastickou difrakci – rychlost neutronu se nezmění, změní se pouze směr jeho letu, tento jev je podstatou metod zkoumání struktury látek pomocí **neutronové difrakce**, která je analogií k difrakci rentgenového záření.
2. neelastickou difrakci – v tomto případě se změní směr letu neutronu a zároveň i jeho rychlost, tedy neutron předá interagujícímu atomu určité množství svojí energie, sledování směru letu a energií rozptýlených neutronů je podstatou **neutronové spektroskopie**.

Difrakcí neutronů získáme střední polohu atomů v mřížce krystalu a z dat získaných z neelastické difrakce zjistíme jak atomy kolem těchto středních poloh kmitají.

Neutronovou spektroskopií jsou zkoumány vibrace, rotace molekul, spinová struktura, difúzní, přeskokové procesy. Vibrační pohyb atomů je zcela nebo částečně zodpovědný za velké množství charakteristických vlastností materiálu, jako jsou specifické teplo, tepelná vodivost, optické a dielektrické vlastnosti, elektrický odpor, můžeme sledovat průběh spinových vln, ale je to také přímý způsob pro pochopení podstaty chemické vazby. Nicméně pro studium protonové vodivosti je nejdůležitější právě schopnost zkoumání přeskokových procesů protonu v materiálu.

Vzhledem k tomu, že je tato metoda velmi náročná na hustotu toku neutronů jsou neutronové spektrometry umístěny přímo u velmi výkonných výzkumných reaktorů obvykle štěpících ^{235}U . Nejvýkonnější zařízení tohoto druhu je v současné době v mezinárodním ústavu Laueho-Langevina v Grenoblu, které poskytuje svazky o intenzitě řádově 10^{14} neutronů $\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ [2]. Dalším zdrojem poskytujícím dostatečný proud neutronů jsou urychlovače částic, které ostřelují terče, v nichž vyvolávají tříštivý rozpad atomů terče spojený s mohutnou produkcí neutronů. Nejvýkonnějším zdrojem tohoto typu je urychlovač v Oak Ridge National Laboratory v USA užívající rtuťový terč. Tyto neutrony je nutno moderovat demineralizovanou vodou [3] tak, aby měly požadovanou vlnovou délku. Pro potřeby neutronové spektroskopie jsou využívány

tzv. tepelné neutrony mající vlnové délky srovnatelné, či nižší s meziatomovými vzdálenostmi v krystalech.

Rozdělení energií neutronů jsou shrnuty v Tabulce č.1. Údaje [4] jsou čistě orientační, zdroje se v tomto rozdělení liší.

Tabulka 1 Rozdělení energií neutronů

<i>Energie neutronu [meV]</i>	<i>Označení</i>	<i>Moderátor</i>
0.1 - 10	Studené neutrony	Kapalný vodík při 20 K
10 - 100	Tepelné neutrony	Voda
100 – 500	Horké neutrony	Grafit při 2000 K
> 500	Epitermální neutrony	

Tepelné neutrony lze definovat jako neutrony, které jsou v termodynamické rovnováze s atomy nebo molekulami prostředí, ve kterém se pohybují. Rozložení jejich rychlostí se řídí Maxwell-Boltzmannovým rozložením. Pro teplotu 293 K je tedy nejpravděpodobnější rychlost neutronu 2200 m/s což odpovídá energii 0,0252 eV a vlnové délce řádově 10^{-13} m.

Během nepružného rozptylu neutronů samozřejmě platí zákony zachování energie, a proto platí: $\vec{k}_i + \vec{G} = \vec{k}_f \mp \vec{K}$ kde \vec{k}_i je vektor dopadajícího neutronu, \vec{G} libovolný vektor reciproké mřížky, \vec{k}_f vektor rozptýleného neutronu a \vec{K} je emise, či absorpce fononu – kvazičástice šířící vibrační spektrum.

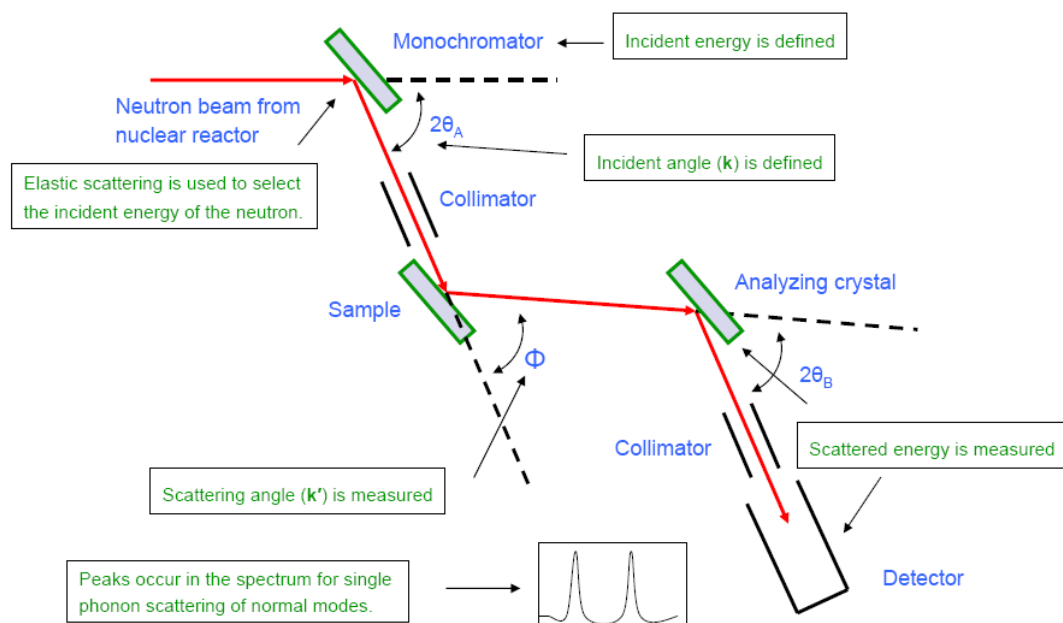
Ze vztahů pro kinetickou energii, úhlovou frekvenci a de Broglieho vlnovou délku

$$\text{získáme vztah pro energii v soustavě: } \frac{\hbar^2 k_i^2}{2m_n} = \frac{\hbar^2 k_f^2}{2m_n} \pm \hbar\omega$$

Kde člen $\hbar\omega$ reprezentuje dle znaménka emisi, či absorpci fononu.

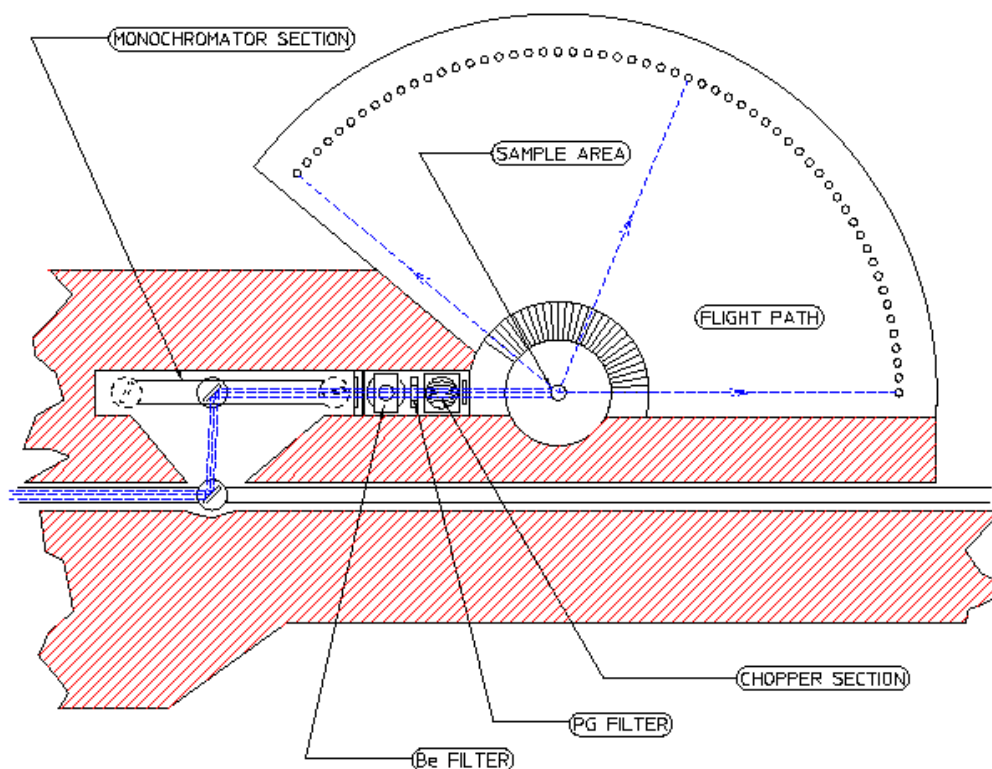
Pro studium krystalů neutronovou spektroskopií se nejčastěji používá tříosý neutronový spektrometr. Jeho schéma je na Obrázku č. 1, který byl převzat z [5]. Natáčením os se mění vzájemná poloha objektu a dopadajících neutronů, energie rozptýlených neutronů se měří v různých směrech a tímto způsobem lze změřit vlnovou délku a frekvenci kmitů mřížky šířících se v libovolném směru. [2]

Triple axis neutron spectrometer



Obrázek 1: *Tříosý neutronový spektrometr*

Pro studium práškových vzorků se užívá TOF (Time of Flight) neutronový spektrometr, jehož schéma je na Obrázku č. 2, převzatého z [6]. Tato konstrukce spektrometru využívá neelastický rozptyl neutronů díky okrouhlé konstrukci analyzátoru neutronů tím, že všechny neutrony (ať rozptýlené, či nerozptýlené) musejí uletět stejnou vzdálenost. Neelasticky rozptýlené neutrony při srážce s atomem vzorku přijmou, či předají část kinetické energie fononu, tedy změni rychlost svého letu, což zachytí analyzátor spektrometru. Nutno dodat, že data z práškových vzorků jsou průměrem z hodnot, a proto nejsou naměřené výsledky (na rozdíl od monokrystalů) použitelné pro všechny výše zmíněné aplikace neutronové spektroskopie.



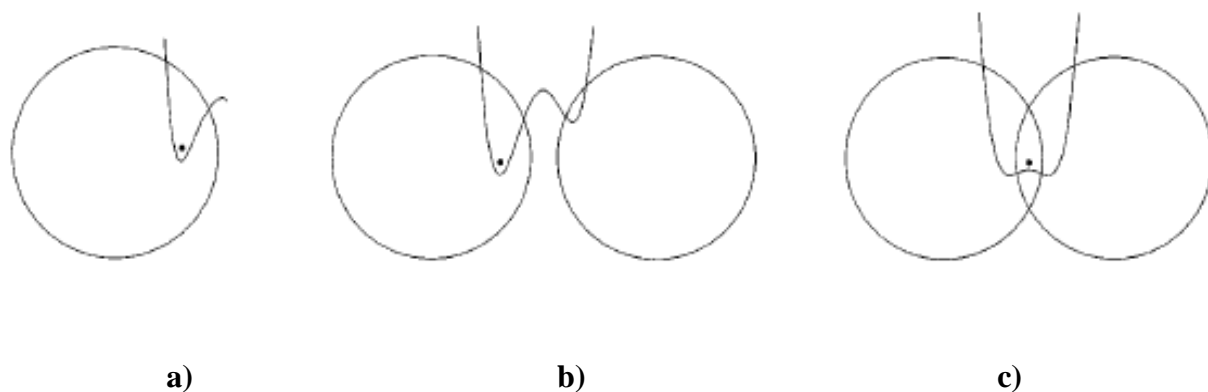
Obrázek 2: *Time of flight* spektrometr

1.2. Protonová vodivost

1.2.1. Vodíková vazba

Vodíková vazba hraje při vedení protonu velmi důležitou roli. Jak bude níže vysvětleno, je nezbytnou součástí mechanismů umožňujících pohyb protonu materiálem. Proton by byl jako separátní částice velmi energeticky nevýhodný, proto svým 1s orbitalem interaguje s okolními elektronovými hustotami. Pokud interaguje s elektronegativním prvkem, vznikají jednoduché, či vícečetné vodíkové vazby.

Grafické znázornění koordinace protonu k jednomu, či ke dvěma atomům kyslíku nalezneme na Obrázku č. 3, převzato z [7].



Obrázek 3: *Znázornění koordinace protonu k jednomu, či dvěma atomům kyslíku*

Na obrázku 3a je znázorněn proton hluboko integrovaný do valenční sféry kyslíku. Na obrázku 3b vidíme schopnost vodíku se zapojit do dvou vazeb o různých silách. V případě kratší, silnější vazby vystupuje kyslík jako donor, v případě delší, slabší vazby je druhý kyslík akceptorem.

Obrázek 3c popisuje situaci, kdy vodík vytvoří symetrickou vodíkovou vazbu se dvěma kyslíky a je vázán ve dvou ekvivalentních vazbách. Délka této vodíkové vazby je cca 240 pm [8].

I když nejsou vodíkové vazby tak silné jako iontové, kovalentní, či kovové vazby, přesto mají silný vliv na fyzikální a chemické vlastnosti látek. Zde zvyšují například teplotu tání, varu, výparnou enthalpii, snižují entropii systému a ovlivňují další vlastnosti. V Tabulce 2 jsou uvedeny délky některých vybraných vodíkových vazeb [9].

Tabulka 2 Délky vybraných vodíkových vazeb

<i>Vazba</i>	<i>Délka vazby [pm]</i>	<i>Příklady</i>
F-H-F	227	NaHF ₂ , KHF ₂
O-H···F	265 - 287	CuF ₂ ·2H ₂ O, FeSiF ₆ ·6H ₂ O
O-H···O	248 - 290	KH ₂ PO ₄ , AlOOH, KH ₂ AsO ₄
O-H···N	268 - 279	N ₂ H ₄ ·4MeOH, N ₂ H ₄ ·H ₂ O
N-H···O	281 - 304	HSO ₃ NH ₂ , NH ₄ OOH

1.2.2. Mechanismy přenosu protonu v látce

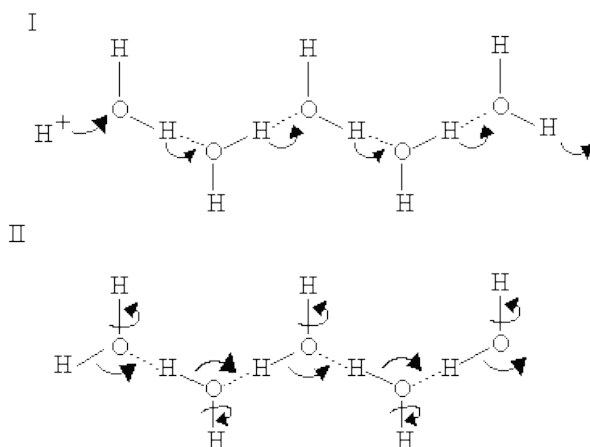
Protonový vodič je obvykle pevný elektrolyt, ve kterém jsou nositeli náboje primárně protony. Samostatně vedený proton by byl velmi nestabilní částicí, a proto velmi silně interaguje okolními elektronovými hustotami svým orbitalem 1s, což jak bude dále uvedeno, velmi úzce souvisí s mechanismem přenosu protonu.

Voda v kapalně a pevné fázi vykazuje nezvykle vysokou vodivost protonu v porovnání s ostatními ionty (dvakrát rychleji než hydroxidové anionty a sedmkrát rychleji než sodné kationty) [10]. To vedlo k různým úvahám o mechanismu přenosu protonu v těchto soustavách a obecně přijímanými se stal „Grotthussův“ a „vehiklový mechanismus“.

Grotthussův mechanismus

Způsob, jak je proton veden ve vodě, byl vysvětlen Grotthusovým mechanismem, taktéž nazývaným přeskokovým (hopping) mechanismem, či řetězovým mechanismem. Proces zahrnuje rychlý přenos protonu po řetězci vodíkových vazeb tvořených mezi molekulami vody, které jsou velmi směrové. Dalším krokem je

reorientace dipólů molekul umožňující přeskok dalšího protonu. Pro lepší popis je níže uveden Obrázek č. 4, převzatý z [11], graficky znázorňující přeskokový mechanismus ve vodě.



Obrázek 4: *Znázornění Grotthusova mechanismu*

První proces na obrázku vede k polarizaci řetězce vodíkových vazeb, tedy k přemístění relativního náboje. Druhý proces způsobuje depolarizaci řetězce reorientací dipólů vody. Zde se uplatňuje to jaká je síla vodíkové vazby a s ní i spojená její délka, protože bez její existence by nebyla protonová vodivost uskutečnitelná, ale její přítomnost znesnadňuje reorientaci dipólů vody ve druhém procesu Grotthusova mechanismu.

Tento mechanismus ale nedokáže vysvětlit všechny protonově vodivé systémy. Proto byl na základě NMR spekter navržen pro protonovou vodivost rychlých protonových vodičů (např. zeolity, Nafion atd.) „vehiklový mechanismus“.

Vehiklový mechanismus

Taktéž zvaný molekulární difúze. Podle tohoto modelu se proton nepřesouvá samostatně, či skokem, ale pohybuje se jako H_3O^+ , H_5O_2^+ , NH_4^+ atd., tedy připojen k nosiči např. molekule vody, či amoniaku. „Nenaložené“ nosiče se pohybují

v opačném směru. Proto je nutné pro zachování vysoké protonové vodivosti membrány z materiálů využívajících tento mechanismus dostatečně vlhčit, či dodávat jiné nosné medium.

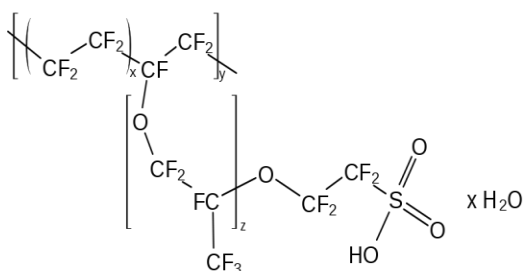
V některých systémech je způsob vedení protonů uskutečněn oběma výše zmíněnými mechanismy najednou. Příspěvek každého z mechanismů je velmi závislý na teplotě a koncentraci látek v systému. Například v koncentrovaných vodných roztocích kyselin, jako je např. kyselina chlorovodíková, může být protonová vodivost dobře vysvětlena vehiklovým mechanismem. Oproti tomu ve zředěných roztocích kyselin se do celkové protonové vodivosti začíná více uplatňovat příspěvek Grotthussova mechanismu a celková protonová vodivost je dána součtem příspěvků vehiklového mechanismu a strukturní difúze.

Příkladem může být kyselina fosforečná, která je poměrně dobrým protonovým vodičem (0,053 S/cm v případě čisté kyseliny, při 303 K) a využívá se v některých palivových článcích jako protonově vodivé medium. Přidáním vody se zvyšuje disociace kyseliny a snižuje se viskozita, což vede ke zvyšování protonové vodivosti směsi až na 0,27 S/cm při 45 % hmotnosti kyseliny ve směsi [12]. Další ředění směsi vodou není přínosné, protože snižování viskozity již není nadále schopno kompenzovat snižování koncentrace nosičů náboje.

Je známo, že protonově vodivý polymer lze získat „dopováním“ polymerních řetězců elektronegativními funkčními skupinami (např. etherovými, hydroxo, amino, imino, imido skupinami) ve spojení se silnými kyselinami jako je kyselina fosforečná, či sírová. Kyselina sírová je silnější a oxidativnější než kyselina fosforečná a má tendenci tvořit soli se skupinami na řetězci, čímž snižuje koncentraci protonových nosičů. Navíc teplotní stabilita těchto vodičů není dobrá kvůli oxidačním vlastnostem kyseliny sírové. Komerčně nejpoužívanějšími protonově vodivými membránami membrány typu Nafion®.

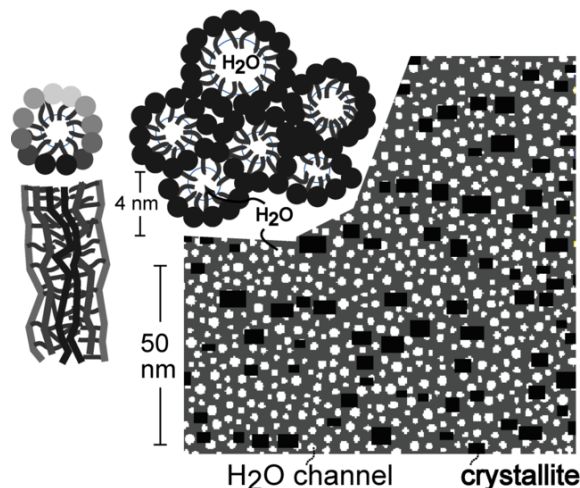
Nafion® je sulfonovaný PTFE s vmezeřenými etherovými kyslíky. Fluorovaný skelet umožňuje odolávat oxidačním účinkům kyseliny sírové a zároveň zabraňuje tvoreni solí se sulfoskupinou. Protonová vodivost Nafionu® 117 je $0,078 \text{ S} \cdot \text{cm}^{-1}$ při laboratorní teplotě a 100% vlhkosti [13]. Protony jsou zde vedeny vehiklovým

mechanismem, jsou tedy navázány na molekulu vody. Oxoniové kationty jsou vedeny v kanálech o průměru 4 nm tvořených hydrofilními sulfoskupinami. Obrázek č. 5, převzatý z [14], znázorňuje molekulární strukturu Nafionu®. Na Obrázku č.6, převzatém z [15], je znázorněna struktura vodního kanálu Nafionu®.



Obrázek 5: Molekulová struktura Nafionu®

Water Channel Model



Obrázek 6: Struktura vodního kanálu Nafionu®

1.3. Využití protonově vodivých látek

Protonové vodiče byly intenzivně studovány především se spojení s použitím v palivových článcích, které by byly snadno kombinovatelné se zavedením ekologického vodíkového hospodářství. Našly by uplatnění jako malé a střední přenosné zdroje elektrické energie např. do automobilů. Bohužel problémy se skladováním vodíku a cenou palivových článků neumožňují v současné době jejich využití v běžné praxi. Užití nacházejí ve speciálních oblastech, kde je kladen důraz na poměr váhy a výkonu a cena nehraje prvořadou roli. Jedním takovým příkladem může být výzkum vesmíru, kde byly vodíkové články využity k výrobě elektrické energie v kosmických lodích Apollo a v raketoplánech.

Protonové vodiče bývají často vodivé i pro další kationty, proto se používají jako selektivní membrány, či sušičky plynů.

1.4. Deuterace aromatických sloučenin

Deuterace aromatických sloučenin se obecně provádí v silně kyselém [16], zásaditém [17] prostředí, či za použití katalyzátorů na bázi ruthenia [18], palladia [19] a některých dalších kovů.

Praktický význam deuterace organických sloučenin spočívá v možnosti izotopového značení při vývoji nových léčiv a v některých případech i ve vývoji deuterovaných léčiv, která by obsahovala deuterium i ve své konečné formě. Deuterium totiž může vytvářet silnější chemickou vazbu [20] a tudíž je molekula obvykle déle odbourávána metabolismem, což vede k prodloužení doby účinku léčiva. Deuterovaná léčiva jsou často metabolována po jiných drahách než stejné molekuly s lehkými vodíky.

Dalším, čistě komerčním důvodem zájmu o tyto sloučeniny, je fakt, že výroba mnohých patentově chráněných organických sloučenin není chráněna pro jejich deuterovaná analoga.

2. Cíl práce

Cílem této práce je syntetizovat molekulu dihydrogenfosforečnanu N-methyl-4-methylpyridinia, ve které jsou lehké vodíky na organickém kationtu nahrazeny deuteriem. Vzorek bude následně studován neutronovou spektroskopií a bude na něm zkoumán mechanismus přenosu protonu v aniontové síti dihydrogenfosforečnanů.

Protože je kation N-methyl-4-methylpyridinia chemicky podobný dalším kationtům připravených na katedře např. Mgr. Josefem Krajbichem, bylo dalším cílem této práce nalézt efektivní způsob deuterace těchto kationtů.

3. Experimentální část

Původní idea syntézy dihydrogenfosforečnanu deuteriem značeného kationtu N-methyl-4-methylpyridinium vycházela ze schématu 1.

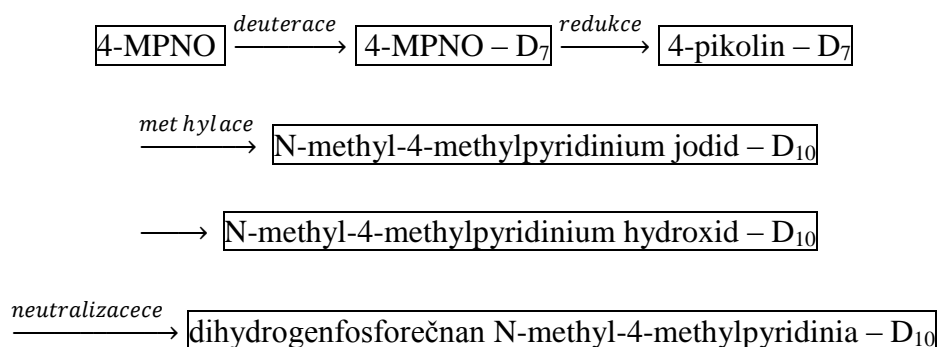


Schéma 1: *Syntéza dihydrogenfosforečnanu deuteriem značeného kationtu N-methyl-4-methylpyridinium*

Nejprve byla celá syntéza úspěšně vyzkoušena s nedeuterovanými reaktanty a poté bylo přistoupeno k syntéze s reaktanty deuterovanými. Bohužel právě v deuteraci se ukázal největší problém celé syntézy, což mělo za následek silné zdržení celé této práce. Po neúspěšné deuteraci 4-pikolin-N-oxidu dle zdroje [17] bylo přikročeno k deuteraci 4-pikolinu za použití metody popsané v článku General Method of Obtaining Deuterium-Labeled Heterocyclic Compounds Using Neutral D₂O with Heterogeneous Pd/C [19]. Bohužel se i tato metoda ukázala jako neúčinná kvůli komplikované separaci produktu. Proto byl po konzultaci s doktorem Michalem Šálou a pracovníky laboratoře radioisotopů Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky postup z [17] upraven do logičtějších reakčních podmínek, které budou popsány dále. V této práci budou nejprve uvedeny neúspěšné pokusy o deuteraci některých z prekursorů NM4MP a následně bude popsána jeho úspěšná syntéza.

Meziprodukty a jejich úspěšnost deuterace byly charakterizovány infračervenou spektroskopií a NMR spektroskopií.

3.1. Použité chemikálie

4-pikolin-N-oxid – 98%, ALDRICH

4-pikolin – 98%, ALDRICH

Jodmethan – 99,0%, FLUKA

Jodmethan – D₃ – 99,5% izotopové čistoty, stabilizováno Cu, ALDRICH

Palladium na uhlíkovém nosiči – 10 hm. % Pd, ALDRICH

Těžká voda – 99,9%, ALDRICH

Sodík – 99%, ALDRICH

Uhlíčan draselný, bezvodý – 99%, ALDRICH

Trifenyfosfin – 99%, ALDRICH

Dusičnan stříbrný – 99%, PENTA

Hydroxid draselný – min. 97%, ALDRICH

Kyselina orthofosforečná – 85%, LACHNER

Chlorid vápenatý – min. 97%, jemně mletý, PENTA

3.2. Použité metody

3.2.1. IR spektroskopie

FT-IR spektra vzorku byla měřena spektrometrem Nicolet 6700 (Thermo Scientific, USA). Pro základní charakterizaci byla použita odrazová technika DRIFT. Vzorek byl ředěn KBr přibližně v poměru 1:20. Měření probíhalo při laboratorní teplotě s rozlišením 4 cm^{-1} ve vlnočtovém rozsahu $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ (Happova-Genzelova apodizace). Spektra byla zpracována programem OMNIC 7.1

3.2.2. NMR spektroskopie

NMR spektra ^1H , ^2H , ^{31}P a ^{13}C byla měřena na spektrometrech Varian UNITY INOVA 400 a Bruker Avance III 600. Vzorky byly měřeny ve skleněných kyvetách o tloušťce 5 mm při teplotě $25\text{ }^\circ\text{C}$. Rezonanční frekvence jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3: Rezonanční frekvence měřených jader v NMR spektroskopii

Jádro	Varian UNITY INOVA 400	Bruker Avance III 600
	Rezonanční frekvence [MHz]	
^1H	400.0	600,0
^2H	61.4	92,1
^{31}P	161.9	242,9
^{13}C	100.6	150,9

NMR spektra byla zpracována pomocí programu ACD/NMR Processor Academic Edition, č. ver. 12.01.

3.3. Syntéza fosforečnanu N-methyl-4-methylpyridinia

3.3.1. Redukce 4-MPNO

4-pikolin byl připraven redukcí 4-MPNO trifenyfosfinem v ekvimolárním poměru způsobem popsáním v [21].

15,00 g 4-MPNO bylo smícháno s 36,05 g trifenyfosfinu v 100 ml baňce, tato směs byla zahřívána pod zpětným chladičem na teplotu 275 °C po dobu 0,5 hodiny. K lepší kontrole reakční teploty byla baňka s reakční směsí zahřívána v lázni z Woodova kovu.

Produkt byl ze směsi oddělován límcovkou umístěnou pod zpětným chladičem. Ze směsi byla destilována zelenožlutá olejovitá kapalina, která časem změnila barvu na oranžovohnědou. Výtěžek této reakce byl 9,98 g, což je 78 %. Produkt byl charakterizován NMR spektroskopií.

¹H nedekaplované NMR:

δ 2,35 (s; 3 H; **CH₃-Ar**); δ 7.10 (d; 2 H; **CH-C-CH**); δ 8.46 (d; 2 H; **CH-N-CH**)

3.3.2. Methylace 4-pikolinu

Jodid N-methyl-4-methylpyridinia byl připraven methylací 4-pikolinu v prostředí diethyletheru.

9,90 g 4-pikolinu připraveného v předchozí reakci reagovalo s 15,10 g methyljodidu v 20 ml diethyletheru. Reakce probíhala při 45 °C po dobu tří hodin pod zpětným chladičem. Sraženina, která se tvořila velmi snadno, byla po uplynutí reakční doby odsáta na fritě S4 a následně byla promyta dalšími 20 ml diethyletheru. Dále byl tento produkt čištěn rekrystalizací z malého množství methanolu.

Výtěžek této reakce byl 23,75 g, tedy 95 % teoretického výtěžku.

3.3.3. Příprava roztoku hydroxidu N-methyl-4-methylpyridinia

Hydroxid N-methyl-4-methylpyridinia byl připraven reakcí jodidu N-methyl-4-methylpyridinia s čerstvě sraženým oxidem stříbrným ve vodném prostředí.

Příprava 1 M roztoku hydroxidu draselného

Do 0,5l odměrné baňky bylo naváženo 28,05 g hydroxidu draselného a poté byla baňka doplněna destilovanou vodou po rysku. Roztok byl faktorizován kyselinou šťavelovou ($f=1,0126$).

Příprava oxidu stříbrného

20 g dusičnanu stříbrného bylo rozpuštěno ve 100 ml destilované vody a za míchání magnetickým míchadlem byl k tomuto roztoku přikapáván 1M roztok hydroxidu draselného ve čtyřnásobném molárním množství. Vznikala hnědá suspenze, která byla po půlhodině míchání odfiltrována na Büchnerově nálevce přes filtrační papír. Filtrační koláč byl promýván destilovanou vodou do neutrální reakce. Ještě mokřý produkt byl použit ke konverzi jodidu N-methyl-4-methylpyridinia na hydroxid.

Reakce jodidu N-methyl-4-methylpyridinia a oxidu stříbrného

23,75 g jodidu NM4MP bylo rozpuštěno v 50 ml destilované vody. Do roztoku byl přidán všechn připravený mokřý oxid stříbrný, jehož příprava je popsána výše. Směs byla magneticky míchána po dobu 3 hodin za laboratorní teploty. Po uplynutí reakční doby byla směs přefiltrována přes skládaný filtr a filtrát s produktem byl uschován k dalšímu kroku syntézy.

3.3.4. Neutralizace hydroxidu N-methyl-4-methylpyridinia

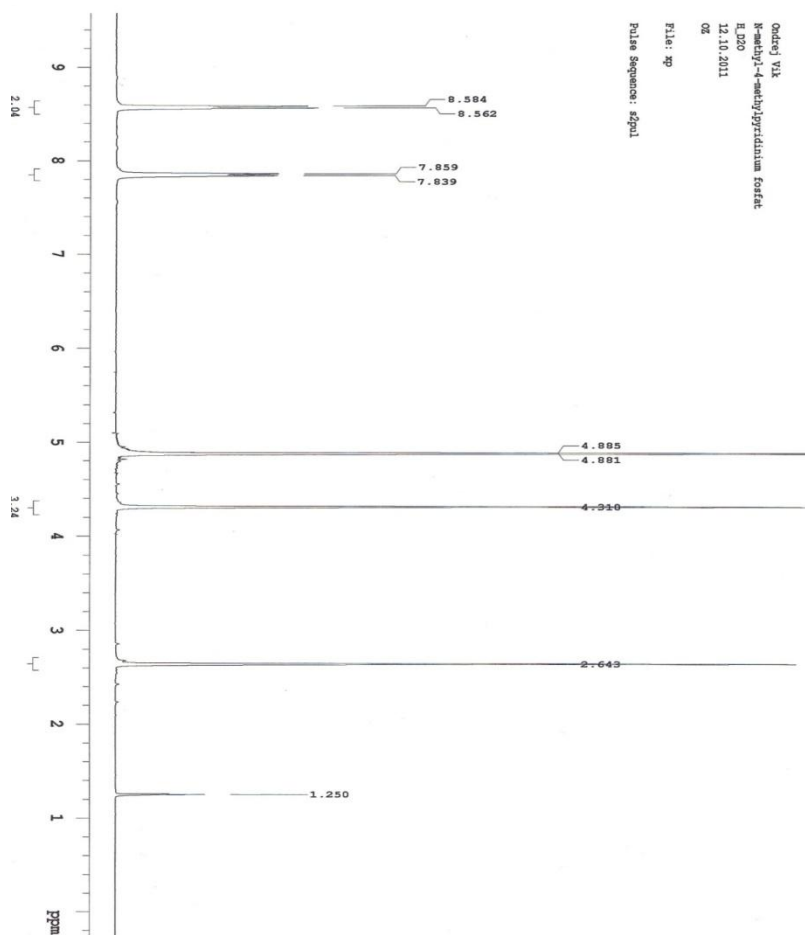
Příprava 0,5M titračního roztoku kyseliny orthofosforečné

Do 250ml odměrné baňky byla napipetována destilovaná voda, do níž bylo přidáno 14,41 g 85% kyseliny orthofosforečné. Část roztoku byla titrována roztokem

KOH k faktorizaci. Roztok byl titrován do druhého disociačního stupně. Indikátorem byl fenolftalein

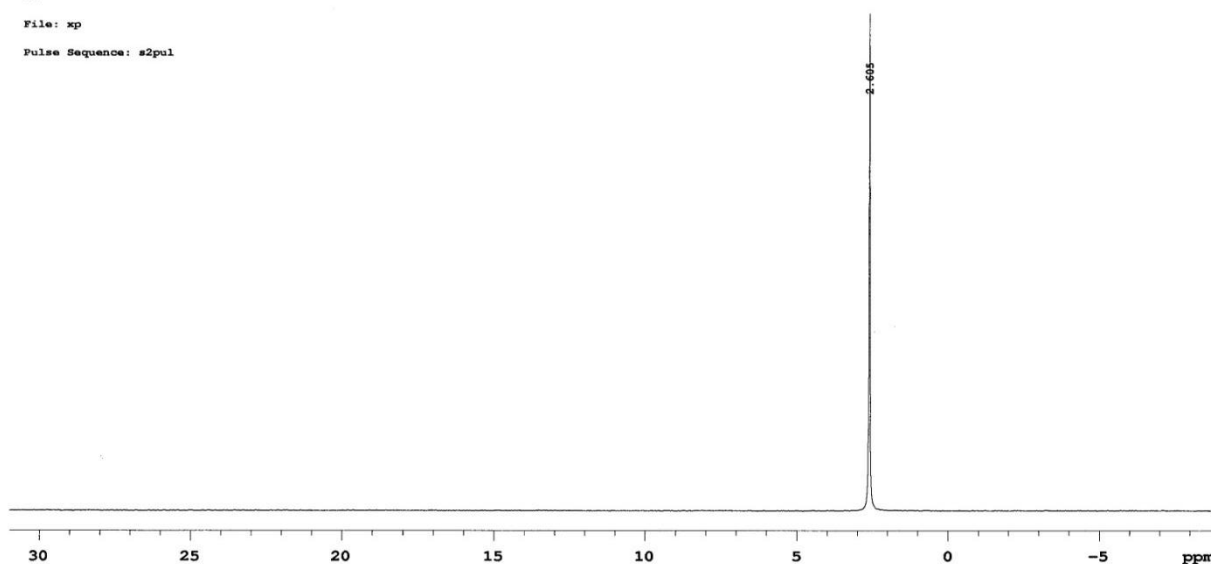
Neutralizace hydroxidu N-methyl-4-methylpyridinia

Dihydrogenfosforečnan N-methyl-4-methylpyridinia byl připraven neutralizací roztoku hydroxidu NM4MP 5 ml výše zmíněným titračním roztokem kyseliny fosforečné do druhého disociačního stupně na indikátor fenolftalein. Roztok byl dále zahuštěn na vakuové odparce na objem cca 10 ml a ponechán k volné krystalizaci v exsikátoru nad hydroxidem sodným. Vylučovaly se žlutohnědé krystaly, které byly charakterizovány ^1H a ^{31}P NMR spektroskopií, NMR spektrum produktu je na Obrázku 7. Výtěžek byl 10,3 g, tedy 34,8 % teoretického výtěžku celé syntézy od 4-MPNO.



Obrázek 7: ^1H NMR spektrum $\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NM4MP}$

Ondrej Vik
N-methyl-4-methylpyridinium fosfat
d9_D2O
12.10.2011
OZ
File: xp
Pulse Sequence: s2pul



Obrázek 8: ^{31}P NMR spektrum $\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NM4MP}$

^1H nedekaplované NMR:

δ 2,64 (s; 3 H; $\text{CH}_3\text{-Ar}$); δ 4,31 (s; 3 H; N-CH_3); δ 7,84 (d; 2 H; CH-C-CH); δ 8,57 (d; 2 H; CH-N-CH)

^{31}P NMR:

δ 2,60 (s; 1 P; H_2PO_4)

Píky v ^1H NMR spektru byly přiřazeny $\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NM4MP}$, krom dubletu s δ 4,881 a 4,885. Ve skutečnosti je to singletový pík vody, který byl špatně interpretován automatickým výběrem při tvorbě spektra.

Pík v ^{31}P NMR spektru odpovídá chemickým posunem dihydrogenfosforečnanovému iontu.

3.4. Neúspěšné pokusy o deuteraci 4-MPNO

3.4.1. Deuterace dle zdroje [17] a následná redukce na 4-pikolin

Deuterace 4-MPNO byla popsána v článku [17], proto byla tato látka zvolena jako vhodný prekursor pro syntézu deuterovaného $\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NM4MP}$.

25,50 g 4-MPNO bylo nejprve sušeno sedm dní v exsikátoru s náplní NaOH, protože 4-MPNO je silně hygroskopická látka. Poté byl smíchán s 3,20 g bezvodého uhličitanu draselného, směs byla přesypána do 50ml baňky a následně byla rozpuštěna v 25 ml těžké vody. Reakční směs byla poté umístěna na 20 hodin do předem nastaveného mrazicího boxu, který udržoval teplotu cca 253 K. Voda byla ze směsi odstraněna odpařením na vakuové odparce. Celý proces byl následně opakován třikrát za stejných podmínek.

Poté bylo k vysušené reakční směsi přidáno 25 ml roztoku hydroxidu sodného v těžké vodě, připraveného z 25 ml těžké vody, k níž bylo přidáno 0,5 g kovového sodíku. Tato směs byla umístěna v dalším mrazicím boxu, který byl temperován na cca 263 K. Voda byla ze směsi následně opět odstraněna na vakuové odparce. Tento proces byl opakován dvakrát.

Vysušená reakční směs byla poté ve 250ml baňce smíchána s 61 g trifenylofosfinu. Pak byla baňka s reakční směsí ponořena do lázně z Woodova kovu. Reakce probíhala po dobu 0,5 hodiny při teplotě 275 °C pod zpětným chladičem. Produkt byl zachycován v límcovce umístěné pod zpětným chladičem stejně jako při výše popsané redukci nedeuterovaného 4-MPNO. Výtěžek byl 19 g, což je 76 % teoretického výtěžku. Nicméně následně provedené měření IR spektra ukázalo, že je v produktu poměrně velké množství vody a deuterace proběhla s minimálním výtěžkem. Proto bylo od dalšího sušení produktu upuštěno.

3.4.2. Deuterace 4-pikolinu za pomoci Pd/C katalyzátoru

Tento postup vycházel z článku [19], ve kterém autoři článku deuterovali deriváty pyridinu, indolu, pyrimidinu a imidazolu v prostředí těžké vody za pomoci Pd/C katalyzátoru ve vodíkové atmosféře.

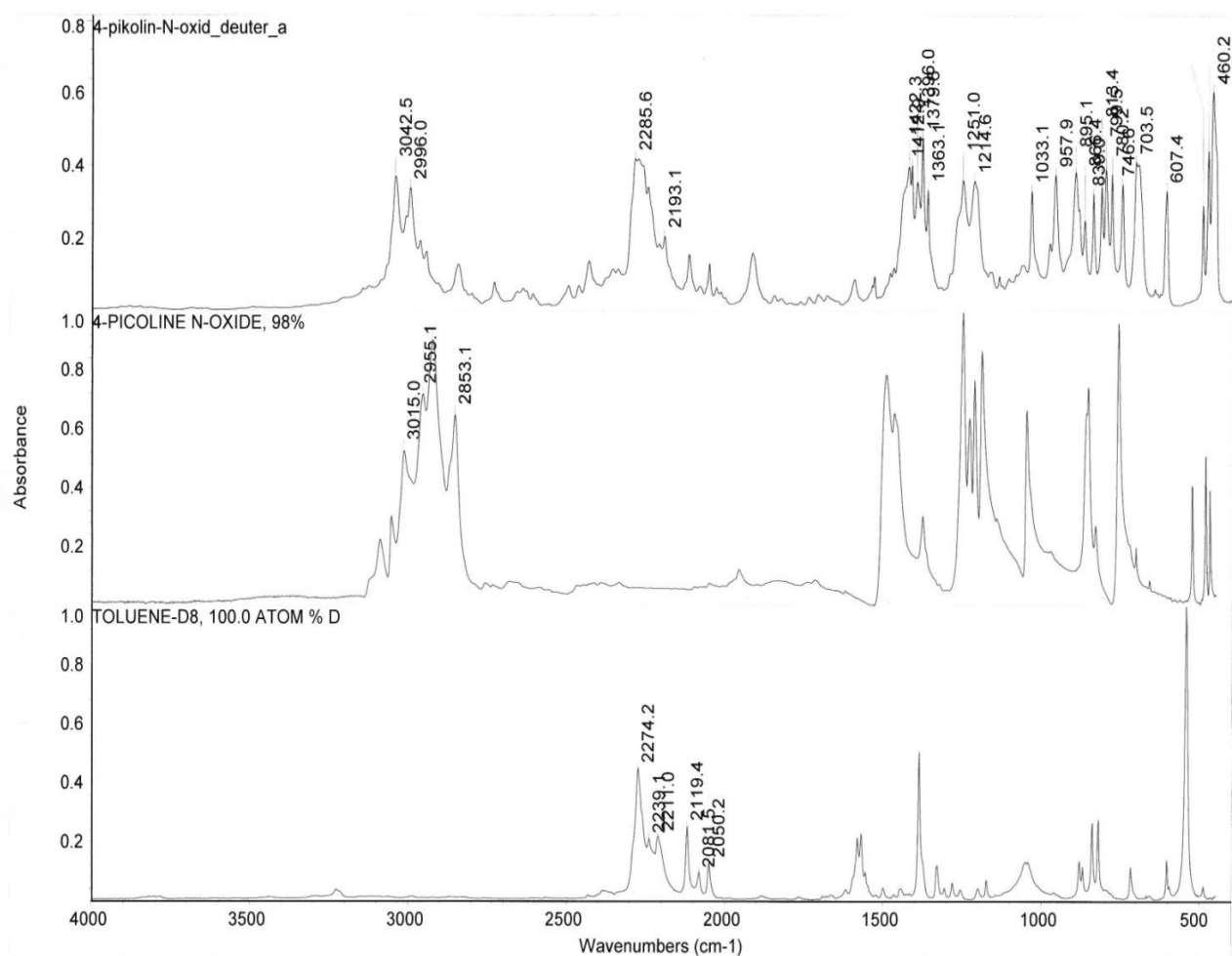
4 g 4-pikolinu bylo rozpuštěno v 200 ml těžké vody, do směsi bylo přisypáno 0,4 g katalyzátoru. Směs byla zahřívána na olejové lázni o teplotě 115 °C pod zpětným chladičem, na chladič byl umístěn balónek, celá aparatura byla vyevakována vakuovou pumpou a následně do ní byl z tlakové bomby vpuštěn vodík. Reakční směs byla za těchto podmínek držena 24 hodin. Poté byla směs ochlazená na laboratorní teplotu a následně byla přefiltrována na Büchnerově nálevce přes filtrační papír. Filtrát byl uschován k destilaci. Filtrační koláč s palladiovým katalyzátorem byl promyt vodou a následně etanolem. Poté byl vysušen a katalyzátor uschován k dalšímu použití.

Filtrát s 4-pikolinem byl destilován, ale přes několik pokusů nedalo 4-pikolin od vody oddělit. K destilaci byla použita pouze jednostupňová aparatura, což se ukázalo jako nedostačující. Další možností bylo použít vhodnou několikastupňovou destilační kolonu, která nebyla k dispozici.

3.4.3. Deuterace s NaOD

Dalším pokusem bylo ověřit zdali deuterace 4-MPNO nezávisí jen na zásaditém prostředí, které usnadňuje výměnu vodíků na molekule 4-MPNO. Proto bylo v 50ml baňce rozpuštěno 5 g 4-MPNO v 10 ml těžké vody, ve které bylo následně zreagováno 0,2 g kovového sodíku k získání těžkého hydroxidu sodného. Reakční směs byla umístěna do olejové lázně o teplotě 90 °C po dobu 24 hodin. Poté byla voda odpařena na vakuové odparce a celý postup byl zopakován ještě třikrát. 4-MPNO byl ze suché směsi získán sublimací za sníženého tlaku při cca 165 °C. Tento postup ovšem není příliš vhodný pro získání většího množství produktu, protože bílé jehlicové krystalky 4-MPNO snadno opadávají ze sublimačního prstu zpět do reakční směsi.

Nicméně pro analýzu IR spektroskopií bylo produktu získáno dostatek. Na obrázku 9 je naměřené IR spektrum produktu a pro srovnání jsou uvedena spektra nedeuterovaného 4-MPNO a deuterovaného toluenu. Ze spektra vyplývá, že nadeuterovány byly především methylové vodíky a uhlíčan draselný tedy hraje určitou roli při deuteraci vodíků na aromatickém jádře.



Obrázek 9: IR spektrum 4-MPNO deuterovaného NaOD, dále IR spektrum nedeuterovaného 4-MPNO a deuterovaného toluenu

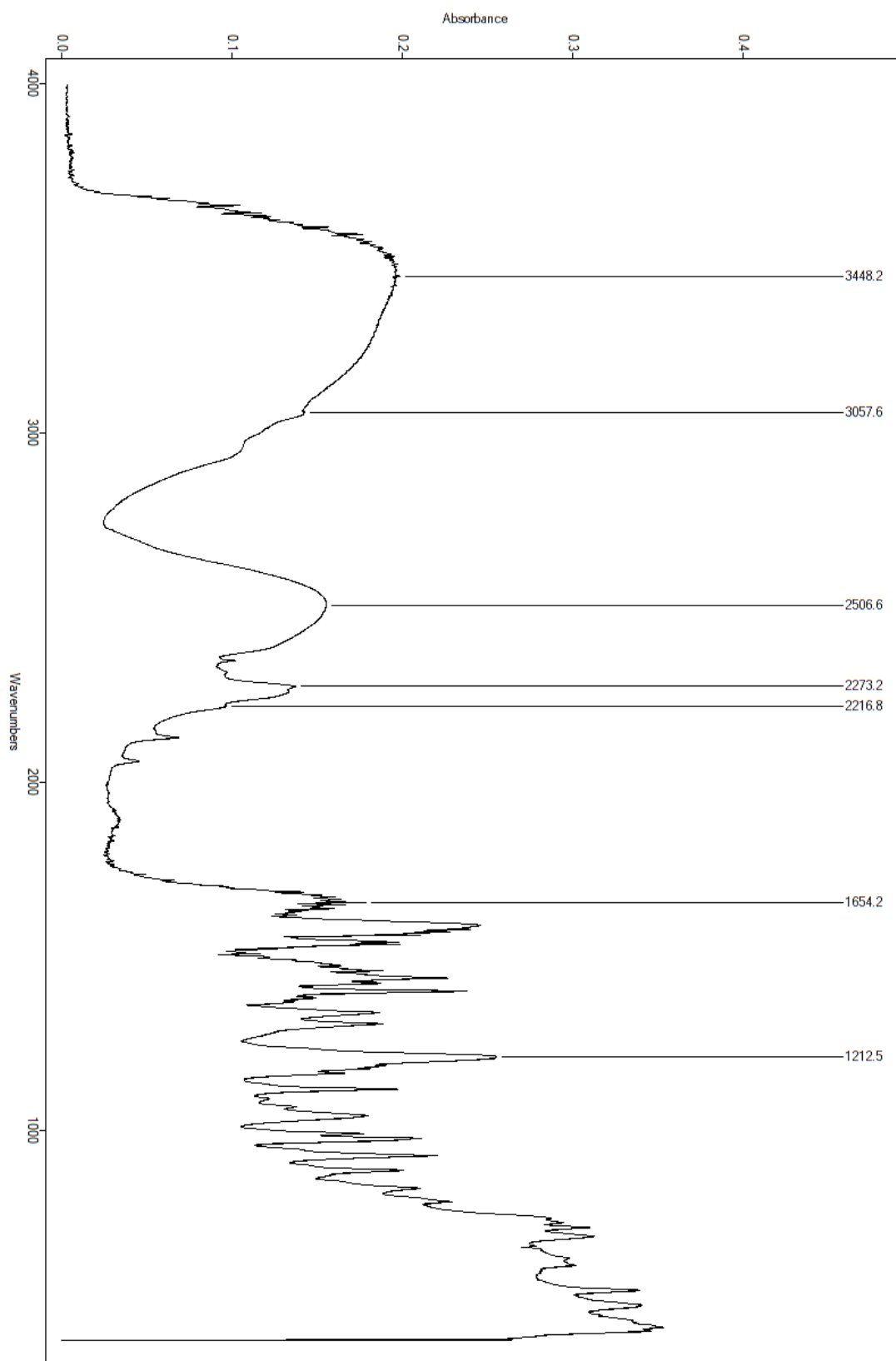
3.4.4. Deuterace 4-MPNO při 130 °C

Vzhledem k poměrně nadějně deuteraci 4-MPNO za přítomnosti NaOD v těžké vodě při 90 °C a po konzultaci našeho problému s doktorem Michalem Šálou a skupinou z laboratoře radioisotopů Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky, jsme dospěli k názoru, že by bylo vhodné vyzkoušet ještě jednou deuteraci 4-MPNO popsanou v článku [17] jen s tím rozdílem, že reakční teplota bude přibližně 130 °C.

1,50 g 4-MPNO bylo s 1,50 g uhličitanu draselného rozpuštěno v 50ml kádince v 10 ml těžké vody. Reakční směs byla převedena do 22ml skleněné vialky Supelco a víčko bylo pevně dotaženo. Poté byla reakční směs zahřívána na přibližně 130 °C po dobu 24 hodin na olejové lázni. Po uplynutí reakční doby byla voda ze směsi odpařena na vakuové odparce. Poté bylo v 10 ml těžké vody zreagováno 0,2 g kovového sodíku k získání roztoku těžkého hydroxidu draselného. Tímto roztokem byla reakční směs rozpuštěna a byla opět převedena do 22ml vialky, která byla následně zavíčkována. Opět byla směs zahřívána po dobu 24 hodin na 130 °C na olejové lázni. Voda byla poté odstraněna na vakuové odparce a vysušená směs 4-MPNO, uhličitanu draselného a NaOD byla smíchána v 50ml baňce s 3,6 g trifenylofosfinu. Tato reakční směs byla zahřívána v lázni z Woodova kovu pod zpětným chladičem na teplotu 275 °C po dobu 0,5 hodiny.

Vzniklý 4-pikolin byl zachytáván do límcovky umístěné pod chladičem. Následně byl odebrán vzorek ke změření IR spektra, které je uvedeno na obrázku 10.

Z IR spektra je vidět, že přesto, že byla těžká voda vyměňována v reakční směsi jen jednou, je poměr píků C-D a C-H srovnatelný, což je doposud nejlepší výsledek. Nutno podotknout, že produkt byl kontaminován směsí těžké a lehké vody, což se projevilo absorpčními pásy okolo 2500 a 3500 cm^{-1} . Reakční směs nejspíš nebyla ještě dostatečně suchá.



Obrázek 10: IR spektrum 4-pikolinu z pokusu o deuteraci 4-MPNO při 130 °C

3.5.Úspěšný pokus o přípravu dihydrogenfosforečnanu deuteriem značeného N-methyl-4-methylpyridinia

3.5.1.Deuterace 4-MPNO při 130 °C

Vzhledem k poměrně nadějným výsledkům deuterace 4-MPNO v předchozím experimentu, bylo přistoupeno k obdobnému způsobu deuterace většího množství 4-MPNO a několikanásobnému opakování tohoto postupu.

Bylo naváženo 6,00 g 4-MPNO a 6,00 bezvodého uhličitanu draselného a tato směs byla rozpuštěna ve 40 ml těžké vody. Tato směs byla rozdělena do čtyř 22ml vialek Supelco, vialky byly zavíčkované a ponořeny do olejové lázně o teplotě 130 °C po dobu 24 hodin. Poté byla směs odpařena na vakuové odparce. Celý postup byl opakován třikrát.

Následně byl připraven roztok těžkého hydroxidu sodného zreagováním 0,8 g kovového sodíku ve 40 ml těžké vody. Tímto roztokem byla rozpuštěna vysušená reakční směs 4-MPNO a opět byla rozdělena do čtyř 22ml vialek Supelco. Zavíčkované vialky byly opět umístěny do olejové lázně o teplotě 130 °C na dobu 24 hodin. Poté byla reakční směs odpařena na vakuové odparce. Tento postup byl opakován dvakrát a poté byla reakční směs sušena v exsikátoru s náplní hydroxidu sodného.

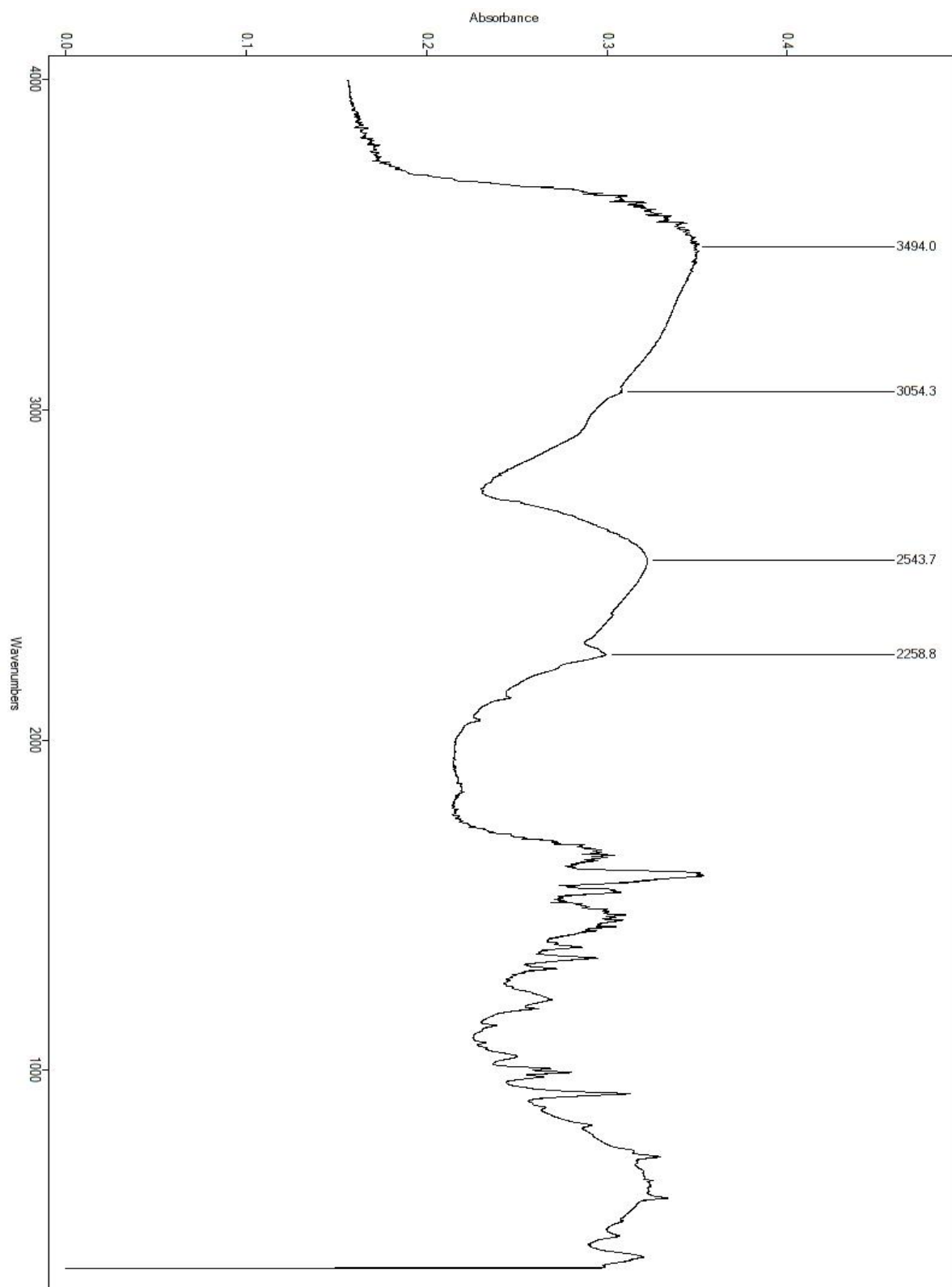
3.5.2.Redukce deuteriem značeného 4-MPNO trifenyfosfinem

Vzorek deuterovaného 4-MPNO byl redukován na 4-pikolin postupem popsáním v části 3.3.1. této práce.

Po vysušení v exsikátoru byla reakční směs z předchozího kroku převedena do 100ml baňky a promíchána s 14,4 g trifenyfosfinu. Poté byla baňka s reakční směsí umístěna do lázně z Woodova kovu o teplotě 275 °C a zahřívána pod zpětným

chladičem po dobu 0,5 hodiny. Vzniklý 4-pikolin byl zachytáván v límcovce umístěné pod zpětným chladičem. Vzorek produktu byl zkoumán IR spektroskopii a jeho spektrum je uvedeno na Obrázku 11.

Jak je vidět, produkt byl stále kontaminován těžkou i lehkou vodou, což se v IR spektru projevilo silnými absorpčními pásy v oblasti 2500 a 3500 cm^{-1} . Proto byl připravený 4-pikolin sušen chloridem vápenatým, který byl nejprve regenerován při 250°C. Chlorid vápenatý byl nejprve odstraňován na Büchnerově nálevce odsátím přes filtrační papír. Bohužel byl použitý chlorid vápenatý velmi jemně namletý a odsáváním přes filtrační papír nedocházelo k úplnému oddělení od produktu. Navíc při tomto kroku došlo k výrazným ztrátám produktu nasáknutím filtračního papíru, což se projevilo na výtěžku celé reakce. Proto bylo přistoupeno k oddělení 4-pikolinu ze směsi destilací. 4-pikolin byl ze směsi destilován za sníženého tlaku při 80 °C. Tento postup byl opakován dvakrát. Bylo připraveno 2,5 ml roztoku 4-pikolinu s neurčeným množstvím vody.



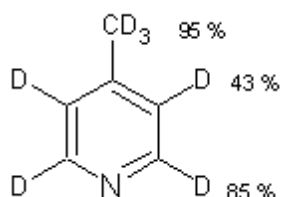
Obrázek 11: IR spektrum deuterovaného 4-pikolinu

3.5.3. Určení obohacení 4-pikolinu deuteriem pomocí NMR

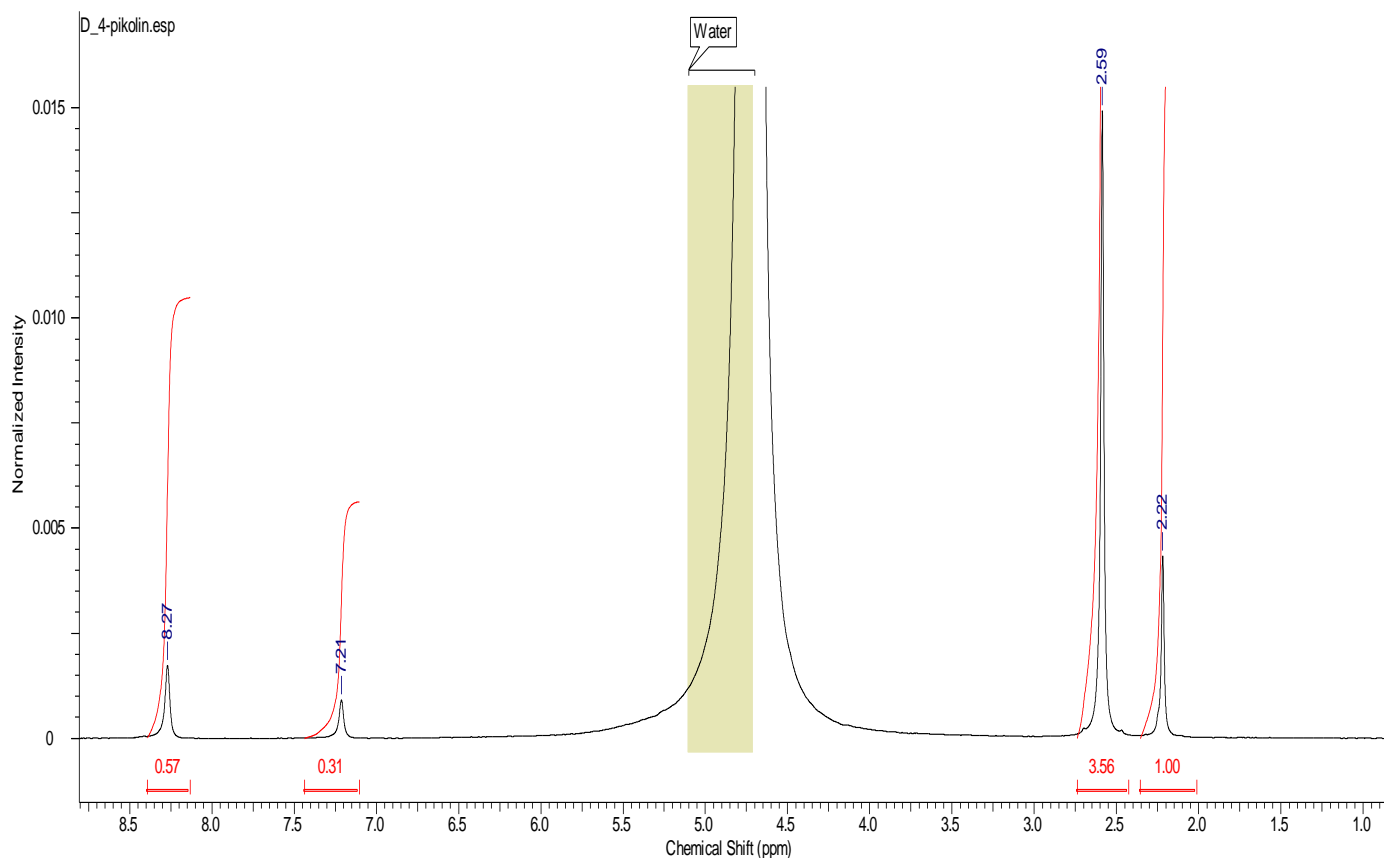
K přesnému určení obohacení vzorku deuteriem byl vzorek podroben ^1H a ^2H NMR spektroskopii. K tomuto způsobu měření bylo přistoupeno proto, že ve vzorku bylo přítomno i přes sušení určité množství těžké i lehké vody.

Nejprve byl připraven vzorek, který byl připraven rozpuštěním 20 μl roztoku 4-pikolinu o neurčené koncentraci v 600 μl těžké vody. Jako interní standard bylo přidáno 10 μl těžkého DMSO (99% atomů D) a 2 μl lehkého t-butanolu. Tyto standardy byly voleny tak, aby jejich signály nepřekrývaly předpokládané signály 4-pikolinu.

Poté byl vzorek měřen ^1H a ^2H NMR spektroskopii. Jednotlivé píky ve spektrech byly přiřazeny předpokládaným signálům 4-pikolinu a interním standardům. Následně byly píky zintegrovány. Protože bylo známo kolik bylo ve vzorku interního standardu, bylo možno dopočítat sečtením integrovaných signálů lehkých a těžkých vodíků, vztažených k množství interního standardu, kolik a jakých vodíků bylo ve vzorku přítomno. To umožnilo vypočtení celkového množství 4-pikolinu ve vzorku, i míru obohacení 4-pikolinu o deuterium v jednotlivých pozicích. Toto rozložení míry obohacení 4-pikolinu deuteriem je znázorněno na Obrázku 12. Na Obrázku 13 je ^2H NMR spektrum 4-pikolinu se zintegrovanými píky.

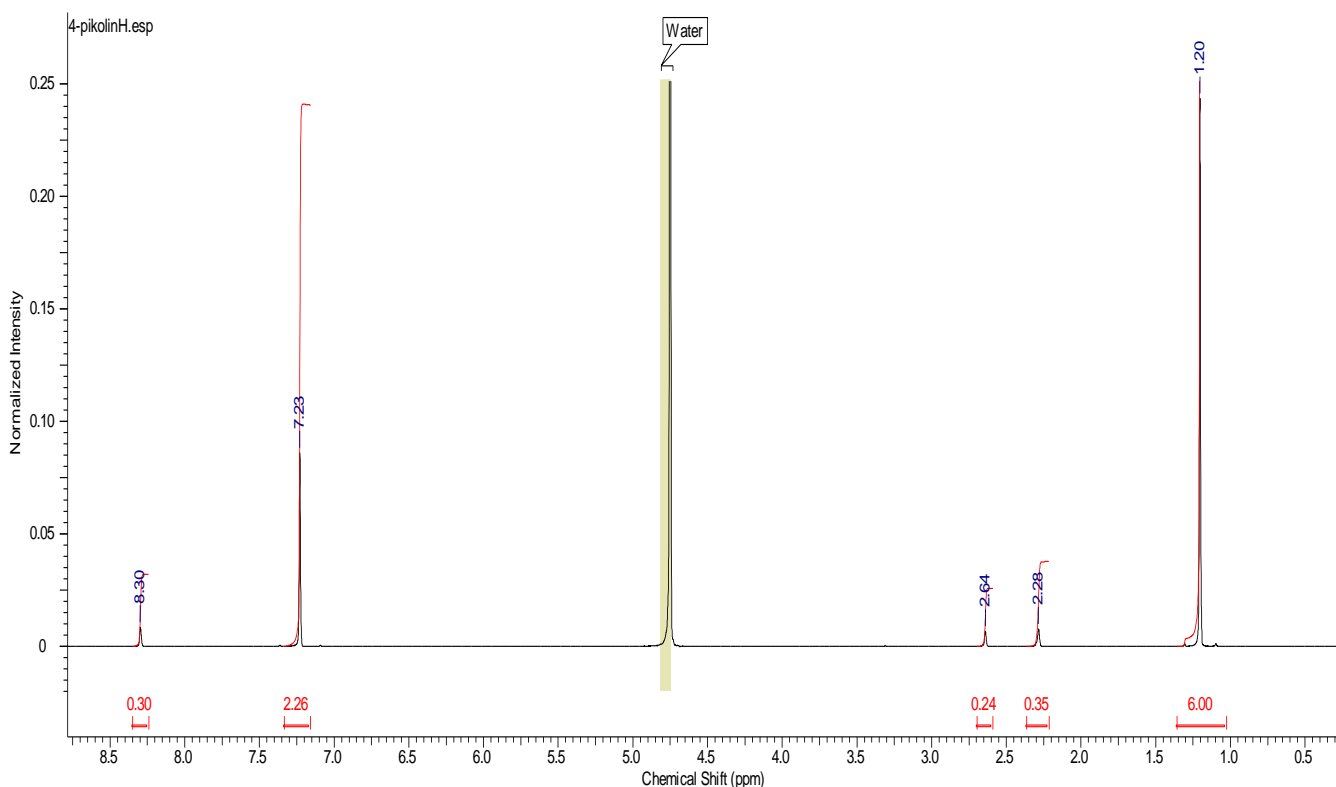


Obrázek 12: Obohacení vzorku 4-pikolinu deuteriem v různých polohách molekuly



Obrázek 13: ^2H NMR spektrum 4-pikolinu

Jak je vidět z Obrázku 12, nejnadhěji probíhala deuterace na metylu 4-pikolinu, zdá se, že methylové vodíky jsou efektivně deuterovány až po přidání kovového sodíku do reakční směsi 4-MPNO a těžké vody [17]. V polohách 2, 3, 5, 6 byl 4-pikolin nejspíše deuterován již při použití uhličitanu sodného [17]. Nižší stupeň obohacení v polohách 3 a 5 se dá vysvětlit klesajícím vlivem kyslíku v 4-MPNO na odděrpávání elektronové hustoty ze vzdálenějších atomů uhlíku v molekule 4-MPNO a tím snížení kyselosti těchto vodíků, což znesnadnilo jejich výměnu. Na Obrázku 14 je uvedeno ^1H NMR nedekaplované spektrum vzorku 4-pikolinu.



Obrázek 14: ^1H NMR spektrum deuterovaného 4-pikolinu

První signál v ^1H NMR spektru 4-pikolinu je signál z vodíků 2 a 5 poloh na aromatickém jádře 4-pikolinu s chemickým posunem (s; $\delta = 8,30$), druhým píkem jsou pozice 3 a 5 na aromatickém jádře 4-pikolinu (s; $\delta = 7,23$), třetím je silný signál lehké vody (s; $\delta = 4,75$), čtvrtým píkem je 1% lehkých vodíků z 99% D DMSO (s; $\delta = 2,64$), jako pátý je signál methylových vodíků 4-pikolinu (s; $\delta = 2,28$) a šestým signálem je interní standard t-butanol (s; $\delta = 1,20$). Je zajímavé, že signály vodíků na aromatickém jádře 4-pikolinu v tomto spektru netvoří dublety, jak by se dalo očekávat. Již tato skutečnost nasvědčovala tomu, že deuterace vzorku proběhla v poměrně uspokojivé míře, protože naprostá většina atomů lehkých vodíků na aromatickém jádře nemá ve vedlejší poloze další lehký vodík, který by způsoboval štěpení sigletového píku na dublet.

3.5.4. Methylace deuteriem značeného 4-pikolinu těžkým methyljodidem

Vzorek deuterovaného 4-pikolinu byl methylován těžkým methyljodidem na jodid NM4MP postupem popsaným v části 3.3.2. této práce.

Z NMR spekter 4-pikolinu byla vypočtena koncentrace připraveného roztoku 4-pikolinu $4,132 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

K 2,5 ml diethyletheru bylo přidáno do 25ml reakční baňky 2,4 ml roztoku deuterovaného 4-pikolinu a 0,6 ml těžkého methyljodidu. Tato reakční směs byla zahřívána na vodní lázni po dobu 3 hodin při $45 \text{ }^\circ\text{C}$ pod zpětným chladičem. Vznikala žlutobílá sraženina. Po dosažení reakční doby byl produkt odsát na fritě S4 a vysušen. Bylo připraveno 1,2 g produktu, tedy 55 % teoretického výtěžku.

3.5.5. Příprava roztoku hydroxidu deuteriem značeného N-methyl-4-methylpyridinia

Příprava oxidu stříbrného

1,5 g dusičnanu stříbrného bylo rozpuštěno ve 10 ml destilované vody a za míchání magnetickým míchadlem byl k tomuto roztoku přikapáván 1M roztok hydroxidu draselného ve čtyřnásobném molárním množství. Vznikala hnědá suspenze, která byla po půlhodině míchání odfiltrována přes filtrační papír ve skleněné nálevce. Filtrační koláč byl promýván destilovanou vodou do neutrální reakce. Ještě mokřý produkt byl použit ke konverzi jodidu NM4MP na hydroxid.

Reakce jodidu N-methyl-4-methylpyridinia a oxidu stříbrného

1,2 g jodidu deuteriem značeného NM4MP bylo rozpuštěno v 5 ml destilované vody. Do roztoku byl přidán všechny připravený mokřý oxid stříbrný, jehož příprava je popsána výše. Směs byla magneticky míchána po dobu 3 hodin za laboratorní teploty. Po uplynutí reakční doby byla směs přefiltrována přes skládaný filtr a následně byl filtr promyt cca 10 ml destilované vody.

Filtrát s produktem byl uschován k dalšímu kroku syntézy.

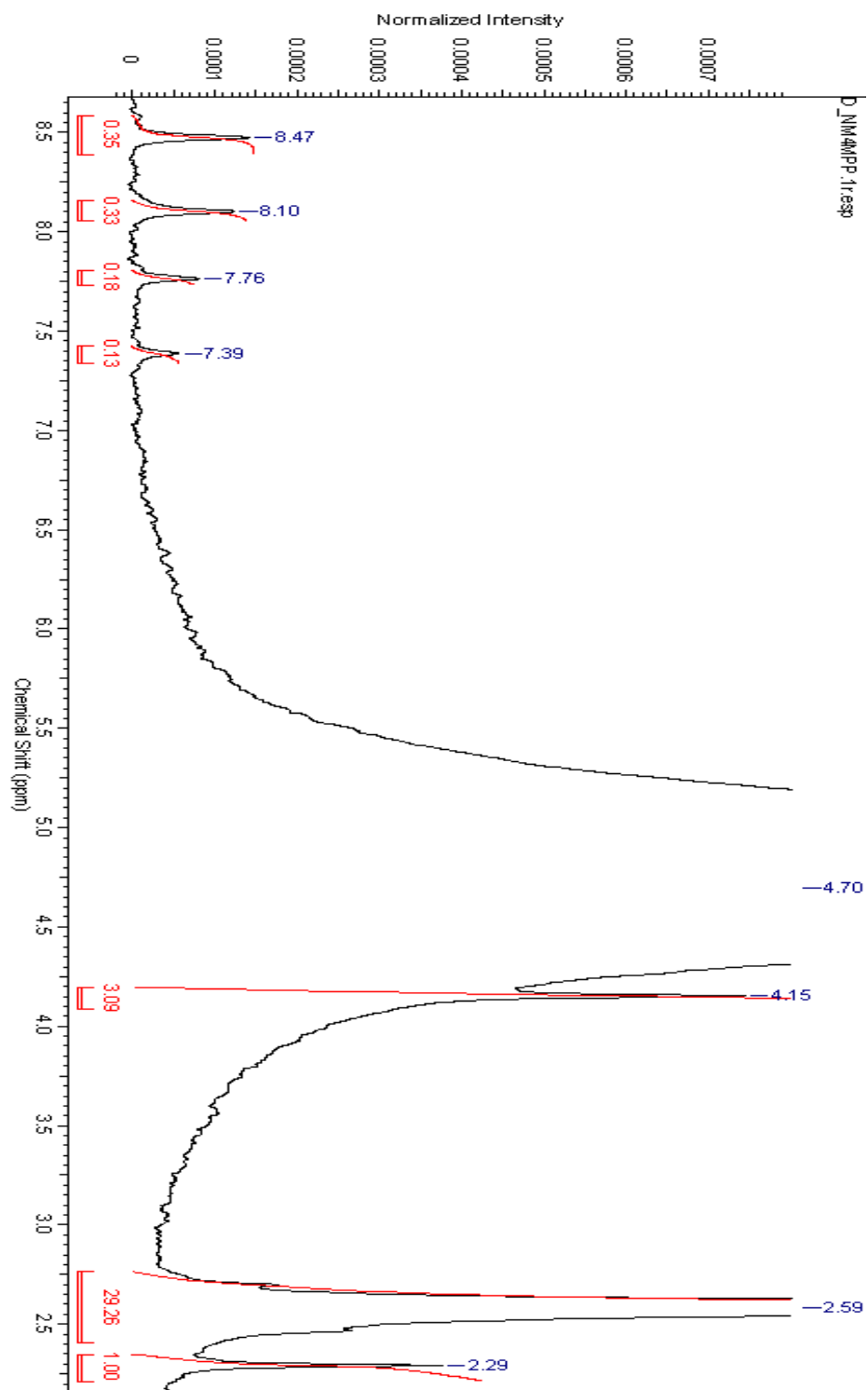
3.5.6. Neutralizace hydroxidu deuteriem značeného N-methyl-4-methylpyridinia

Dihydrogenfosforečnan deuteriem značeného NM4MP byl připraven neutralizací roztoku hydroxidu NM4MP 0,3 ml 0,5 M titračního roztoku kyseliny fosforečné do druhého disociačního stupně na indikátor fenolftalein. Roztok byl dále zahuštěn na vakuové odparce na objem cca 3 ml a ponechán k volné krystalizaci v exsikátoru nad hydroxidem sodným. Vylučovaly se žlutohnědé krystaly.

Tento produkt byl charakterizován ^2H NMR spektroskopii, jejíž spektrum je na Obrázku 15

^2H NMR spektrum deuterovaného $\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NM4MP}$ ukázalo, že v produktu bylo ještě cca 40 % nezreagovaného 4-pikolinu. To vysvětluje proč byla titrace hydroxidu N-methyl-4-methyl pyridinia ukončena již při ztitrování 0,3 ml 0,5 M roztoku kyseliny orthofosforečné.

Celkový výtěžek celé syntézy byl 32 μg $\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NM4MP}$, což je 0,3 % celkového teoretického výtěžku celé syntézy.



Obrázek 15: ^2H NMR spektrum $\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NM4MP}$

^2H NMR:

δ 2,29 (s; 3 H; $\text{CH}_3\text{-Ar}$); δ 2,59 (s; 6 H; $\text{CH}_3\text{-S-CH}_3$); δ 4,15 (s; 3 H; $\text{CH}_3\text{-N}$);

δ 7,39 (s; 2 H; CH-C-CH 4-pikolin); δ 7,76 (s; 2 H; CH-C-CH

$\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NM4MP}$);

δ 8,10 (s; 2 H; CH-N-CH 4-pikolin); δ 8,47 (s; 2 H; CH-N-CH

$\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NM4MP}$);

4. Výsledky a diskuse

V prvním oddílu experimentální části této bakalářské práce byl úspěšně připraven nedeuterovaný $\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NM4MP}$ spojením postupů redukce 4-MPNO trifenylofosfinem dle článku [21] a následné přípravy $\text{H}_2\text{PO}_4\text{-NM4MP}$ z 4-pikolinu diplomové práce Mgr. Josefa Krajbicha [8]. V postupu bylo provedeno pouze několik drobných změn. Zredukovaný 4-pikolin byl kontinuálně odebírán z reakční směsi zachycováním v límcovce umístěné pod zpětným chladičem aparatury.

Ve druhé části této bakalářské práce je popsána snaha o deuteraci 4-MPNO a 4-pikolinu jako vhodných prekurzorů pro přípravu difosforečnanu deuteriem značeného NM4MP. 4-MPNO byl nejprve deuterován podle postupu popsaném v článku [17]. Výsledky dle tohoto článku však nebylo možno zopakovat pro faktické chyby (např. 0,1 mol uhličitanu draselného není 1,5 g). Další překážkou je nejspíš i chybně udávaná teplota, při níž byl 4-MPNO deuterován, protože při teplotě 253 K směs zamrzá, což už principiálně ztěžuje celou deuteraci. IR spektrum takto deuterovaného 4-MPNO, následně převedného na 4-pikolin, vykazovalo pouze velmi nízkou absorbanci v oblasti 2200 cm^{-1} , ve které leží vibrace charakteristické pro vazbu C-D. Jak bylo později ukázáno, efektivita deuterace se zvyšováním reakční teploty roste. Proto jsou i reakční teploty uvedené ve zmíněném článku nejspíše chybné.

Po neúspěchu s metodou dle [17] byla hledána alternativní metoda přípravy deuterovaného kationtu NM4MP. Vzhledem k podobnosti našeho kationtu a jeho možných prekurzorů s látkami deuterovanými v článku [19], byla vyzkoušena deuterace 4-pikolinu v systému Pd/C- $\text{H}_2\text{-D}_2\text{O}$. Tato metoda nás zaujala vysokými deklarovanými výtěžky, relativně snadnou přípravou a především svojí obecností.

Takto získané zkušenosti by byly jistě užitečné pro deuteraci dalších heterocyklických kationtů protonově vodivých látek připravených na katedře anorganické chemie. Bohužel pro složité oddělení 4-pikolinu od reakční směsi popsané v části 3.4.2. této bakalářské práce a nadějně výsledky současně probíhajících experimentů s deuterací 4-MPNO, bylo další zkoumání této metody pozastaveno, ale

v budoucnosti by bylo velmi vhodné se k ní ještě vrátit a deuterovat 4-pikolin například v uzavřené nádobě při teplotách přibližně 400 K.

Jak již bylo zmíněno, po konzultaci s doktorem Michalem Šálou a skupinou z laboratoře radioisotopů Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky bylo přistoupeno k deuteraci 4-MPNO za přibližně 400 K v těžké vodě s uhličitánem draselným a hydroxidem sodným. Tato metoda přinesla poměrně uspokojivé výsledky s celkovou deuterací 4-pikolinu 78 %.

Jako obvyklý způsob určení míry obohacení vzorku deuteriem se používá metoda, při níž se srovná intenzita signálů vodíků ^1H NMR spektra deuterovaného vzorku s teoretickou intenzitou nedeuterovaného vzorku o stejné koncentraci. Tato metoda je vhodná pouze pro naprosto čisté vzorky. Připravený deuterovaný 4-pikolin byl znečištěn vodou, proto byl vzorek měřen ^1H a ^2H NMR spektroskopii s přesně určeným množstvím lehkého a těžkého interního standardu a díky zintegrovaným intenzitám jejich píků bylo možno dopočítat z intenzit píků množství těžkých i lehkých vodíků na molekulách 4-pikolinu v měřeném vzorku.

Dalším krokem byla methylace 4-pikolinu, která (jak se později ukázalo) neproběhla s očekávaným výtěžkem. Po tomto kroku následovala konverze jodidu NM4MP na hydroxid čerstvým oxidem stříbrným.

Výsledný dihydrogenfosforečnan NM4MP byl připraven neutralizací hydroxidu NM4MP kyselinou orthofosforečnou. Jak později ukázalo ^2H NMR spektrum, byl produkt znečištěn nezreagovaným 4-pikolinem. Vzhledem minimálnímu připravenému množství nebyl produkt čištěn např. rekrytalizací z methanolu jako tomu bylo při přípravě lehkého dihydrogenfosforečnanu NM4MP. Množství připraveného dihydrogenfosforečnanu deuteriem značeného NM4MP bylo určeno ze spotřebovaného množství titračního roztoku kyseliny orthofosforečné.

Celkový výtěžek celé syntézy byl pouze 0,3 % teoretického výtěžku. Takto malého výtěžku bylo dosaženo, protože byl dihydrogenfosforečnan NM4MP připravován v poměrně malém množství a během přípravy docházelo k malým, ale v celkovém důsledku podstatným ztrátám.

K největším ztrátám pravděpodobně došlo při oddělování deuterovaného 4-pikolinu od těžké vody. Do budoucna doporučuji nejspíš volit postup, při kterém bude 4-pikolin oddestilován ze směsi a voda, která bude ve 4-pikolinu stále přítomna, bude vysušena regenerovaným chloridem vápenatým s větší hrubostí zrn. K další větší ztrátě došlo v dalším kroku při methylovaní 4-pikolinu, kde nebyl namethylován veškerý 4-pikolin z reakční směsi.

Celkovou deuteraci 4-MPNO by bylo možné zefektivnit prodloužením reakční doby jednotlivých cyklů reakce, či vícenásobným opakováním těchto cyklů.

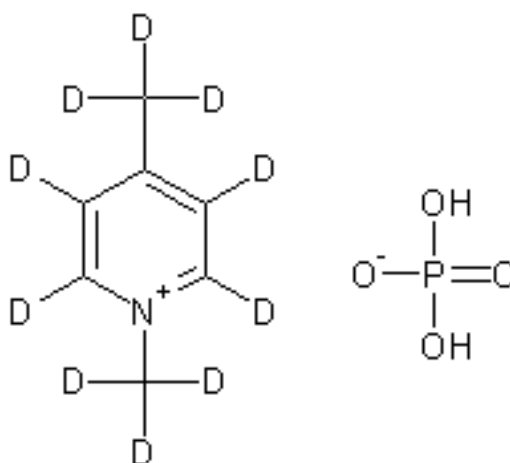
Vodíky v jednotlivých polohách molekuly 4-MPNO jsou různě přístupné výměně s reakční směsí. Před začátkem experimentu bylo předpokládáno, že největší problém bude při deuteraci methylových vodíků, oproti očekávání jsou tyto vodíky naopak deuterovány nejsnadněji, a to s účinností 95 %. Dalšími snadno deuterovanými polohami jsou si ekvivalentní polohy 2 a 6. Zde proběhla deuterace s úspěšností 85 %. Nejhůře se deuterovaly polohy 3 a 5, tyto vodíky byly méně ovlivněny odčerpáváním elektronové hustoty kyslíkem a byly tudíž méně kyselé, což znesnadňovalo jejich výměnu. Nicméně ani tato poloha nebyla deuteraci nepřístupná a aplikací výše zmíněných úprav v přípravě by byly i tyto vodíky efektivně deuterovány. 4-pikolin byl následně methylován methyl jodidem s podílem deuterií 99,5 %. Celkový podíl deuterace vzorku byl tedy 85 %.

5. Závěr

Byly prozkoumány některé možnosti deuterace heterocyklických látek 4-MPNO a 4-pikolinu, jakožto vhodných reaktantů k přípravě dihydrogenfosforečnanu deuteriem značeného N-methyl-4-methylpyridinia.

Deuterací komerčně dostupného 4-MPNO v roztoku těžké vody, uhličitanu draselného a hydroxidu sodného byl připraven v běžných laboratorních podmínkách deuterovaný 4-pikolin. Tento deuterovaný prekursor byl použit pro přípravu dihydrogenfosforečnanu deuteriem značeného N-methyl-4-methylpyridinia s podílem deuteria na kationtu NM4MP 85 %.

V budoucnu bude produkt připraven ve větším množství a bude poskytnut doktoru Ľubomíru Smrčkovi ze Slovenské akademie věd pro studium protonové vodivosti za pomoci neutronové spektroskopie.



Obrázek 6: *Strukturní vzorec dihydrogenfosforečnanu deuteriem značeného N-methyl-methylpyridinia*

Citované zdroje

- [1] WEINLICH, R., *Laureáti Nobelovy ceny za fyziku*. 1. vydání. Olomouc, ALDA, 1998
- [2] DVOŘÁK, V., *Nobelova cena za rozptyl neutronů*, *Vesmír*, 74/5, (1995), str. 273
- [3] CENTRUM VÝZKUMU ŘEŽ., *Detaily a historie LR-0*. [Online], 2011, dostupné z URL: <http://www.cvrez.cz/web/detaily-historie-lr-0>, [cit. 28.8.2012]
- [4] SIDIS, Y., *Introduction to neutron spectroscopy*, [Online], Saclay, 2010, http://gdr-mico.cnrs.fr/UserFiles/file/Ecole/sidis_mico.pdf, [cit.: 24. 4 2011.]
- [5] JANEČEK, M., *Neutronová spektroskopie*, [Online], MFF UK, Praha, dostupné z URL: http://material.karlov.mff.cuni.cz/people/janecek/studenti/Doktorandi_F13/NeutronSpectroscopy.ppt [cit.: 24. 4 2011.]
- [6] KAMITAKAHARA, B., *Fermi-chopper time-of-flight spectrometer*, [Online], 2002, dostupné z URL: <http://www.ncnr.nist.gov/instruments/fcs/> [cit.: 28. 8. 2011.]
- [7] KREUER, K. D., *Proton Conductivity: Materials and Applications*, *Chemistry of Materials*, **8**, (1996), str. 610–641
- [8] KRAJBICH, J., *Diplomová práce*, Katedra anorganické chemie PČF UK v Praze, Praha, 2008.
- [9] GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A., *Chemie prvků*, Praha, Informatorium, 1993.
- [10] ATKINS, P.; PAULA, J., *Atkins' Physical Chemistry, 9th Ed.*, Oxford, University Press, 2009.

- [11] LIFE SCIENCES UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIG, *Proton conduction, stoichiometry*, [Online], dostupné z URL: <http://www.life.illinois.edu/crofts/bioph354/lect12.html>, [cit.: 27. 8. 2011.]
- [12] CHIN, T.; CHANG, H., H., *On the conductivity of phosphoric acid electrolyte*, *Journal of Applied Electrochemistry*, 19/1, , (1989), str. 95-99
- [13] SONE, Y.; EKDUNGE, P.; SIMONSSON, D., *Proton Conductivity of Nafion 117 as Measured by a Four-Electrode AC Impedance Method*, *Journal of The Electrochemical Society*, 143/4, (1996), str. 1254-1259
- [14] WIKIPEDIA, *Nafion*, [Online], dostupné z URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Nafion2.svg>, [cit.: 27. 8. 2011.]
- [15] MISHRA, A. K.; BOSE, S.; KUILA, T.; KIM, N. H.; JOONG, H. L., *Silicate-based polymer-nanocomposite membranes for polymer electrolyte membrane fuel cells*, *Progress in Polymer Science*, 37/6, (2012), str. 842–869
- [16] SAKHABUTDINOV, A. G.; BAZHENOV, B. A. A.; USMANOVA, A. G., *Deuteration of aromatic hydrocarbons in acids*, *Journal of Organic Chemistry of the USSR*, 27/1, (1991), str. 1939-1942
- [17] DAMAY, F.; CARRETERO-GENEVRIER, A.; COUSSON, A.; VAN BEEK, W.; RODRIGUEZ-CARVAJAL, J.; FILLAUX, F., *Synchrotron and neutron diffraction study of 4-methylpyridine-N-oxide at low temperature* *Acta Crystallographica Section B*. 62/4, (2006), str. 627-633
- [18] COLLMAN, J. P., *Catalytic Activation of H₂ and C-H Bonds by Electron-Deficient Ruthenium(II) Porphyrins*. *Inorganic Chemistry*, 35, (1996), str. 6746-6754
- [19] ESAKI, H.; OITO, N.; SAKAI, S.; MAEGAWA, T.; MONGUCHI, Y.; SAJIKI, H., *General Method of Obtaining Deuterium-Labeled Heterocyclic Compounds Using Neutral D₂O with Heterogeneous Pd/C.*, *Tetrahedron*, 62/47, (2006), str. 10954-10961

- [20] SANDERSON, K., *Big interest in heavy drugs*. Nature, 458/7236, Nature Publishing Group, (2009), str. 269
- [21] HOWARD E.; OLSZEWSKI W. F., *The Reaction of Triphenylphosphine with Some Aromatic Amine Oxides*, Journal of American Chemical Society, 81/6, (1959), str. 1483–1484