

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Klinická a toxikologická analýza



Karel Kudláček

ELEKTROCHEMICKÁ OXIDACE THIOXOACETAMIDŮ
V PROSTŘEDÍ ACETONITRILU

Electrochemical Oxidation of Thioacetamides in Acetonitrile

Bakalářská práce

Vedoucí diplomové práce: RNDr. Karel Nesměrák, Ph.D.

Praha 2014

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto 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.

Jsem si vědom toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 26. května 2014.

Poděkování

Děkuji RNDr. Karlu Nesměrákovi, Ph.D. za vstřícnost, cenné rady a připomínky v průběhu zpracovávání bakalářské práce.

Abstrakt

Byla prostudována elektrochemická oxidace osmi nově syntetizovaných derivátů 2-(fenylamino)-2-thioacetamidu v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu, včetně studia vlivu přídavku kyseliny, baze či vody. Bylo zjištěno, že oxidace studovaných látek probíhá ve dvou následných krocích, každý za výměny jednoho elektronu. K oxidaci dochází nejspíše na atomu síry, který je ve výsledném oxidačním produktu vyměněn za atom kyslíku. Byly charakterizovány vlivy různých substituentů na průběh elektrochemické oxidace.

Klíčová slova: cyklická voltametrie, elektrochemická oxidace, thioacetamidy

Abstract

Electrochemical oxidation of eight newly synthesized derivatives of 2-(phenylamino)-2-thioacetamide in $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ sodium perchlorate – including effects of acid, base, and water – was studied. It was found that oxidation carried out in two subsequent steps, each of them is connected with exchanging of one electron. The oxidation is localised on sulphur atom, it is exchanged by oxygen atom in the final oxidation product. The effect of substituents on the course of electrochemical oxidation was also studied.

Key words: cyclic voltammetry, electrochemical oxidation, thioacetamides

Obsah

1	Úvod	7
1.1	Cíl práce	7
1.2	Cyklická voltametrie	7
1.3	Vliv struktury na elektrochemické chování látek	9
1.4	Thioacetamidy	10
2	Experimentální část	13
2.1	Studované látky	13
2.2	Použité chemikálie	14
2.3	Postup měření, vyhodnocení dat	14
3	Výsledky a diskuse	15
3.1	Cyklické voltamogramy studovaných látek	15
3.2	Počty vyměňovaných elektronů	24
3.3	Vliv prostředí na voltametrické chování studovaných látek	24
3.4	Diskuse	27
4	Závěr	28
	Bibliografie	29

Seznam zkratek

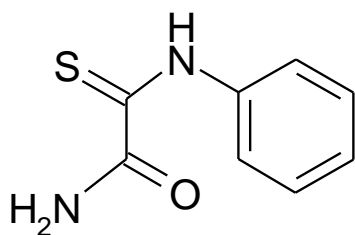
A	plocha elektrody [mm^2]
E_p	potenciál peaku [V]
$E_{p/2}$	potenciál poloviny výšky peaku [V]
I_p	proud peaku [V]
M	molární hmotnost [g mol^{-1}]
n	počet vyměňovaných elektronů
QSAR	quantitative structure-activity relationships
QSPR	quantitative structure-property relationships
ν	rychlost polarizace elektrody [mV s^{-1}]
ϵ_r	relativní permitivita

1 Úvod

1.1 Cíl práce

Cílem předkládané bakalářské práce je studium elektrochemické oxidace derivátů 2-(fenylamino)-2-thioacetamidu (obr. 1.1) v závislosti na jejich struktuře metodou cyklické voltametrie v prostředí acetonitrilu.

Bylo studováno celkem osm nově připravených derivátů, u kterých je předpokládána antituberkulotická aktivita¹.



Obr. 1.1. Chemická struktura 2-(fenylamino)-2-thioacetamidu

1.2 Cyklická voltametrie

Elektroanalytické metody nacházejí široké uplatnění ve farmacii při výzkumu léčiv, zejména pak při jejich vývoji, kontrolách čistoty nebo při objasňování mechanismů účinku a metabolických produktů přeměny. Právě pro studium biotransformace léčiv, které je *in vivo* značně složité, lze využít jednodušších *in vitro* modelů, jako je například elektrochemický model I. fáze biotransformace². Pomocí tohoto modelu je možné nacházet podobnosti mezi redoxními reakcemi probíhajícími na elektrodě elektrochemického článku a redoxními enzymatickými reakcemi, které probíhají v I. fázi biotransformace³. Enzymatické oxidace dobře probíhají i v hydrofobním prostředí, jakým může být třeba fosfolipidová membrána. Redoxní reakce lze z tohoto důvodu simulovat v nevodném prostředí. Pro studium základních elektrochemických parametrů (počet vyměňovaných elektronů a redoxní potenciály) jsou vhodné především DC a cyklická voltametrie a coulometrie².

Voltametrické metody se řadí mezi dynamické, potenciostatické metody⁴. Jsou založené na oxidačně-redukční reakci, kde je studovaná látka stanovena z procházejícího elektrického proudu při potenciálu charakteristickém pro daný analyt. Sleduje se závislost procházejícího elektrického proudu na vložném potenciálu pracovní elektrody.

Elektrochemický článek používaný ve voltametrické metodě je obvykle sestaven ze tří elektrod. Proud teče mezi polarizovatelnou pracovní a nepolarizovatelnou pomocnou elektrodou. Pomocí referenční (nepolarizovatelné) elektrody, která je od analyzovaného roztoku oddělena solným můstkem, lze změřit přesnou hodnotu potenciálu pracovní elektrody, protože nedochází k jeho úbytku vlivem odporu analyzovaného roztoku. Potenciál pracovní elektrody je řízen externě a může být závislý i nezávislý na čase⁴. Pokud analyzovaný roztok neobsahuje žádnou elektroaktivní látku, nachází se pracovní elektroda v polarizovaném stavu a proud jí neteče. Obsahuje-li analyzovaný roztok oxidovatelnou či redukovatelnou látku, dojde při daném potenciálu k depolarizaci pracovní elektrody. Protékající proud je pak úměrný koncentraci analytu ve vzorku.

Při voltametrickém měření v nevodném prostředí se používají tuhé pracovní elektrody nejčastěji vyrobené z platiny, méně pak ze zlata či uhlíku. Jsou použitelné pro potenciály vyšší než přibližně +0,6 V (proti kalomelové elektrodě). Jako referenční elektrodu pro stanovení v nevodném prostředí lze použít vodnou elektrodu (jako je například kalomelová elektroda), která je vhodným způsobem spojena s nevodnou fází. Nevýhodou těchto elektrod je neznámá hodnota přechodového potenciálu kapalinového rozhraní a kontaminace měřeného roztoku stopovým množstvím vody, vlivem difúze. Proto se častěji používají nevodné referenční elektrody. Příkladem může být stříbrná elektroda ponořená do roztoku dusičnanu stříbrného nebo chloristanu sodného, kterou lze měřit v prostředí acetonitrilu, nitromethanu či propylenkarbonátu⁴.

Metoda cyklické voltametrie je vhodná především ke studiu kvalitativní charakterizace elektrodových reakcí, jako je například reverzibilita redoxní reakce^{4,5}. Významnou vlastností této metody, kterou disponuje také lineární voltametrie, je možnost měnit potenciál vkládaný na pracovní elektrodu při nejrůznějších rychlostech. Tyto se často pohybují v řádu jednotek až stovek $V s^{-1}$ (cit. ⁴).

Nevodné prostředí je vhodné při analýze organických, zejména pak biologických a farmaceutických významných látek. Mnoho biologických redoxních reakcí totiž probíhá v lipidové dvojvrstvě, kde je prostředí bezvodé⁶. Nejčastěji používanými organickými rozpouštědly jsou acetonitril, dimethylformamid a dimethylsulfoxid⁴.

Acetonitril je vhodným rozpouštědlem pro mnoho kovalentních organických látek i pro anorganické soli s velkým symetrickým polarizovatelným aniontem, který nese jeden náboj (např. chloristany, jodidy). Vlivem poměrně vysoké hodnoty relativní permitivity ($\epsilon_r = 36$) je zajištěna dostatečná elektrická vodivost. Jeho široký potenciálový rozsah ($-3,2$ V až $3,2$ V při použití chloristanu lithného jako základního elektrolytu) je vhodný pro elektrochemické oxidace i redukce⁴.

1.3 Vliv struktury na elektrochemické chování látek

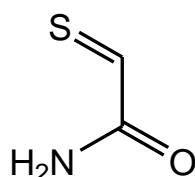
Elektrodové děje mohou být během elektrochemické analýzy doprovázeny dalšími chemickými přeměnami. V důsledku přenosu elektronu vznikají nestabilní radikálové ionty, které podléhají buď dalšímu redoxnímu ději, nebo následným chemickým reakcím. Chemická přeměna ale také může probíhat před přenosem elektronu mezi elektrodou a elektroaktivní látkou. Během této předřazené reakce dochází k přeměně analyzované látky na produkt, který se lépe oxiduje či redukuje. Příkladem mohou být acidobazické reakce a adice vody nebo hydroxylových iontů. Konjugované kyseliny se totiž lépe redukují než odpovídající báze, které se naopak snáze oxidují.

Velký vliv má i rychlost ustavující se chemické rovnováhy. Například polarografické stanovení O-, N- a S-kyselin je možné provádět při takových hodnotách pH, kdy se acidobazická rovnováha ustavuje velice rychle. V takovém případě se výsledná výška polarografické vlny nemění narušivě od půlvlnového potenciálu, který se s rostoucím pH posouvá k negativnějším hodnotám. Pokles výšky vlny redukce kyselé formy nastává tehdy, když je pH tak vysoké, že rychlost vzniku redukovatelné konjugované kyseliny nestačí k přeměně veškeré bazické formy převládající v roztoku. Ze závislosti půlvlnových potenciálů na pH lze určit hodnotu disociační konstanty kyseliny⁷.

Významnou roli mají různé matematické postupy a modely, s jejichž pomocí je možné nalézt souvislosti mezi strukturou studované látky a určitými fyzikálně-chemickými parametry (QSPR) nebo mezi strukturou a biologickými vlastnostmi látek (QSAR)⁶. Hledají se tak korelace mezi strukturou látky a studovaným parametrem, kterým může být při voltametrických metodách redoxní potenciál udávající míru interakce studované látky s elektrony. Z výsledků analýzy lze vyvozovat obecnější závěry a předpovídat vlastnosti i chování dosud neznámých látek². Metody QSPR/QSAR tak nacházejí využití například právě ve farmacii při objasňování mechanismů metabolismu nově připravených léčiv.

1.4 Thioacetamidy

2-thioacetamid (obr. 1.2), od kterého jsou odvozeny studované deriváty 2-(fenylamino)-2-thioacetamidy, je sloučenina odvozená od oxaldiamidu, funkčního derivátu šťavelové kyseliny. Jde o molekulu obsahující dvě amidické skupiny spojené jednoduchou vazbou mezi uhlíky, přičemž jeden ze dvou přítomných atomů kyslíku je nahrazen atomem síry.

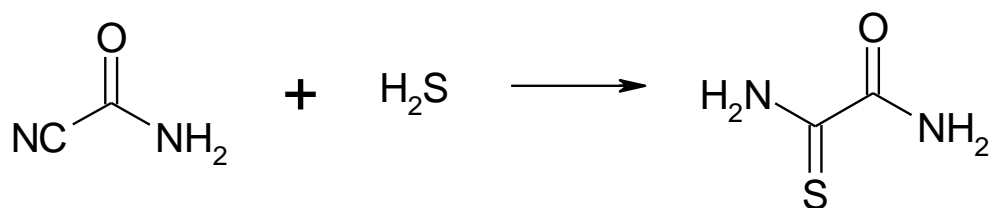


Obr. 1.2. Strukturální vzorec molekuly 2-thioacetamidu.

Fragmenty thioacetamidů se nacházejí v přírodních látkách⁸ a jsou předmětem farmaceutického studia⁹ jako potenciální antituberkulotika¹⁰ a antimykobakterika¹. Tuberkulóza patří stále k nejrozšířenějším infekčním onemocněním – jen za rok 2012 se odhaduje 8,6 milionu nakažených, přičemž 1,3 milionu onemocnění podlehl. Důvodem vysokého počtu úmrtí je mimo jiné i stále se zvyšující rezistence původců tuberkulózy vůči léčivům. Právě z tohoto důvodu je nezbytný vývoj nových léčiv¹¹. Podle studie Waisera a kol.¹ byl prokázán negativní vliv 2-[(2-aminofenyl)butylamino]-2-thioacetamidu a 2-(hydroxyamino)-*N*-1-naftyl-2-thioacetamidu (při koncentracích v rozmezí 111 a 333 $\mu\text{mol dm}^{-3}$) na růst kolonií *Mycobacterium tuberculosis* (původce tuberkulózy) a *Mycobacterium kansasii*.

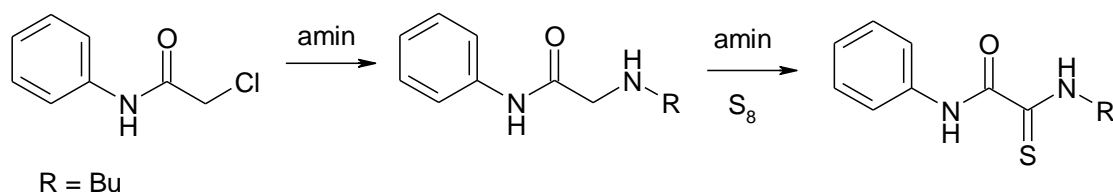
Thioacetamidy nacházejí také uplatnění při výrobě neoprenu jako vulkanizační akcelerátor¹².

2-amino-2-thioacetamid lze připravit syntézou kyanofornamidu se sulfanem (obr. 1.3). Reakci lze provést v teplotním rozsahu 0–100 °C, probíhá-li v bazickém prostředí hydroxidu amonného, kde je jako inertní polární rozpouštědlo použit acetonitril. Produktem je žlutá krystalická látka s teplotou tání 183–185 °C (cit. ¹²).



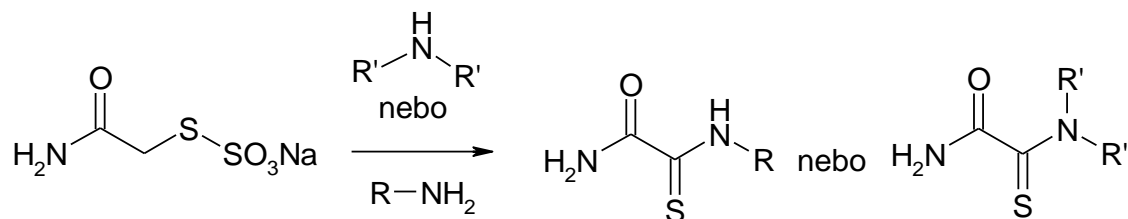
Obr. 1.3. Syntéza 2-amino-2-thioacetamidu sloučením kyanofornamidu se sulfanem.

Jiným způsobem přípravy je reakce chloroacetamidu s aminem a elementární oktaatomickou sírou (obr. 1.4). Nejprve reaguje síra s aminem po dostatečně dlouhou dobu, kdy dochází k otevření oktaatomického cyklu za vzniku polysulfidického aniontu, který dále reaguje s chloroacetamidem, na němž pak vzniká thioaldehydová skupina. Tato skupina pak reaguje s aminem za vzniku iminu, který je pak dále oxidován sírou na odpovídající thioamid⁸.



Obr. 1.4. Syntéza 2-(butylamino)-*N*-fenyl-2-thioacetamidu sloučením chloroacetamidu s oktaatomickou sírou a aminem.

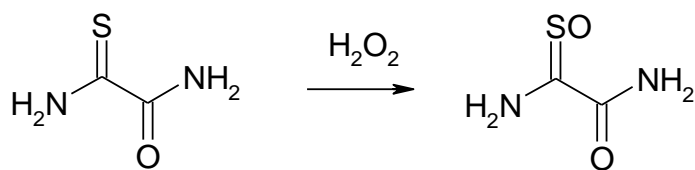
Thioacetamidy lze také připravit zahříváním derivátů *S*-(2-amino-2-oxoethyl)-thiosíranu sodného s primárními nebo sekundárními aminy za vzniku substituovaných thioacetamidů (obr. 1.5). Tato reakce je podobná Willgerodt-Kindlerově reakci, kde reagují zahříváním aromatické ketony nebo aromatické aldehydy s bezvodými aminy a sírou za vzniku thioamidů¹³.



Obr. 1.5. Reakce derivátů *S*-(2-amino-2-oxoethyl)-thiosíranu sodného s primárními nebo sekundárními aminy. Produktem jsou substituované thioacetamidy.

Karbonylová skupina nacházející se v amidických sloučeninách může být redukována na olověné nebo rtuťové katodě v silně kyselém prostředí. Podle voltametrických studií lze provést reverzibilní jedno-elektronovou redukci některých amidů i v aprotických rozpouštědlech. Příkladem takového amidu může být právě oxamid¹⁴.

Thioxoacetamidy mohou být vlivem přítomnosti atomu síry oxidovány, o čemž svědčí reakce thioxoacetamidu s peroxidem vodíku (obr. 1.6) v prostředí dimethylformamidu, kde vzniká 2-amino-2-sulfinylacetamid (cit. ¹⁵).



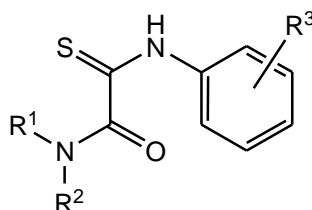
Obr. 1.6. Oxidačně-redukční reakce thioacetamidu s peroxidem vodíku.

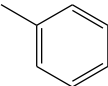
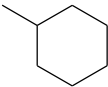
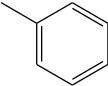
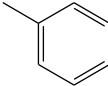
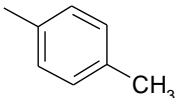
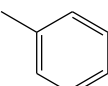
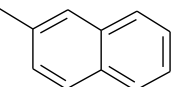
2 Experimentální část

2.1 Studované látky

Studované deriváty 2-(fenylamino)-2-thioacetamidu byly syntetizovány¹⁰ na katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové. Čistota a totožnost studovaných látek byly ověřeny stanovením bodu tání, nukleární magnetickou rezonancí a hmotnostní spektrometrií. Přehled studovaných derivátů je uveden v tab. 2.1.

Tab. 2.1. Struktury a molární hmotnosti studovaných 2-(fenylamino)-2-thioacetamidů



derivát	R ¹	R ²	R ³		M g mol ⁻¹
			poloha	substituent	
1	-H	-H	-	-	180,23
2		-H	2	-OH	272,32
3		-H	2	-OH	278,37
4			2	-OH	348,42
5	-H	-H	4	-NH ₂	195,24
6		-H	2	-OH	286,36
7		-H	2	-NH ₂	271,64
8		-H	2	-OH	322,38

2.2 Použité chemikálie

Voltametrické měření probíhalo v roztoku bezvodého chloristanu sodného (Fluka) čistoty pro HPLC v acetonitrilu (CHROMASOLV® gradient grade, Sigma-Aldrich) čistoty pro HPLC. Chloristan sodný byl použit také při přípravě elektrolytu solného můstku. Pro přípravu referenčního elektrolytu byl použit dusičnan stříbrný (Ph. Eur., Fluka). Při studiu vlivu kyselého prostředí byla použita kyselina chloristá (70 %, p.a., Merck) a pro zásadité prostředí byl použit 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undecyl-7-en (purum, Fluka). Standardní látkou pro stanovení počtu vyměňovaných elektronů byl ferrocen (purum, Sigma-Aldrich).

2.3 Postup měření, vyhodnocení dat

Voltametrické měření probíhalo v třídlínné polarografické nádobce¹⁶. Do měřicího prostoru nádoby bylo odpipetováno vždy 20,00 ml základního elektrolytu (roztok chloristanu sodného v acetonitrilu o koncentraci 0,1 mol dm⁻³). Referenční elektroda byla realizována stříbrným plíškem o ploše 1 cm² ponořeným do 0,01 mol dm⁻³ roztoku dusičnanu stříbrného v 1 mol dm⁻³ roztoku chloristanu sodného v acetonitrilu. Referenční elektroda byla spojena s měřicím prostorem nádoby pomocí solného můstku (roztok chloristanu sodného o koncentraci 0,5 mol dm⁻³ v acetonitrilu), který byl oddělen od prostoru referenční elektrody a měřicího prostoru fritami. Pracovní elektrodou byla platinová disková elektroda ($A = 3,142 \text{ mm}^2$), pomocnou elektrodou platinový plíšek o ploše 0,5 cm². Cyklická voltametrie byla měřena pomocí potenciostatu EZstat-Pro (NuVant Systems, USA). Kyslík byl z měřeného roztoku odstraňován průchodem argonu. Měření probíhalo při laboratorní teplotě.

Z naměřených cyklických voltamogramů byly vyhodnoceny hodnoty proudu I_p [A] a potenciálu v maximech peaků E_p [V] a potenciálu v polovině výšky peaku $E_{p/2}$ [V].

3 Výsledky a diskuse

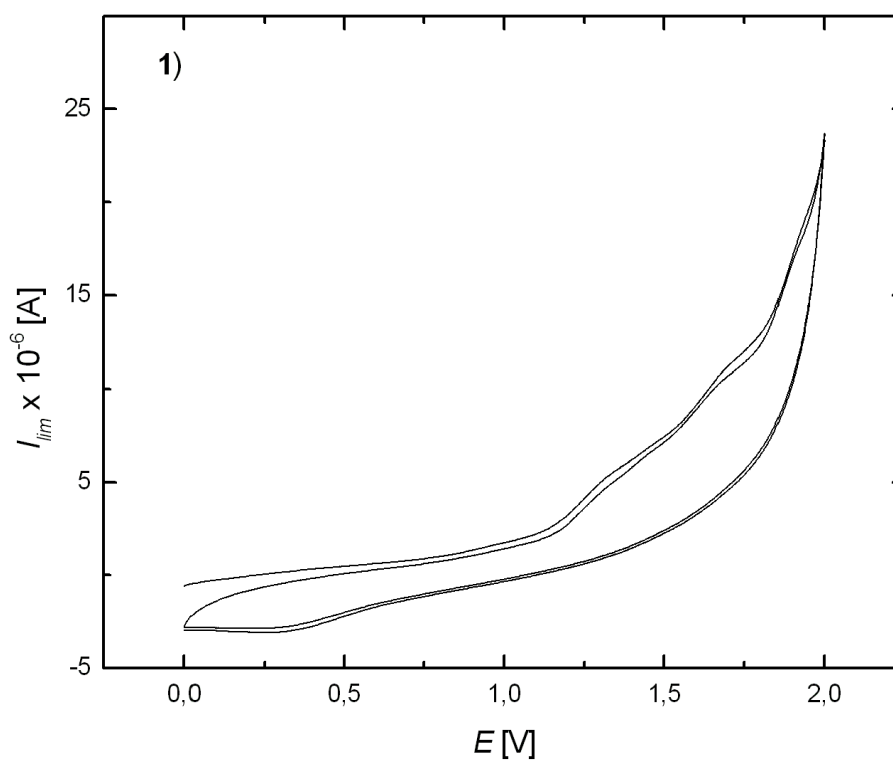
3.1 Cyklické voltamogramy studovaných látek

Vliv substituentů na elektrochemickou oxidaci 2-(fenylamino)-2-thioacetamidů byl studován pomocí cyklické voltametrie na diskové platinové elektrodě. Odečtené voltametrické charakteristiky (potenciál a proud peaku a potenciál v polovině výšky peaku) pro jednotlivé deriváty jsou uvedeny v tab. 3.1–3.8. Cyklické voltamogramy studovaných látek při rychlosti polarizace 100 mV s^{-1} jsou uvedeny na obr. 3.1 – 3.8.

Tab. 3.1 Závislost voltametrických charakteristik (potenciálu a proudu peaku a potenciálu v polovině výšky peaku) cyklické voltametrie derivátu **1** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu na rychlosti polarizace elektrody (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

ν [mV s ⁻¹]	I. vlna			II. vlna		
	E_p	$I_p \times 10^{-6}$	$E_{p/2}$	E_p	$I_p \times 10^{-6}$	E_p
	[V]	[A]	[V]	[V]	[A]	[V]
10	1,22	0,79	1,18	1,63	0,25	1,62
50	1,30	1,36	1,23	1,67	0,83	1,64
100	1,31	1,99	1,25	1,68	1,15	1,65
500	1,29	2,97	1,25	1,72	4,05	1,69
1000	1,31	3,21	1,28	— ^a	— ^a	— ^a
5000	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a	— ^a

^a nelze vyhodnotit

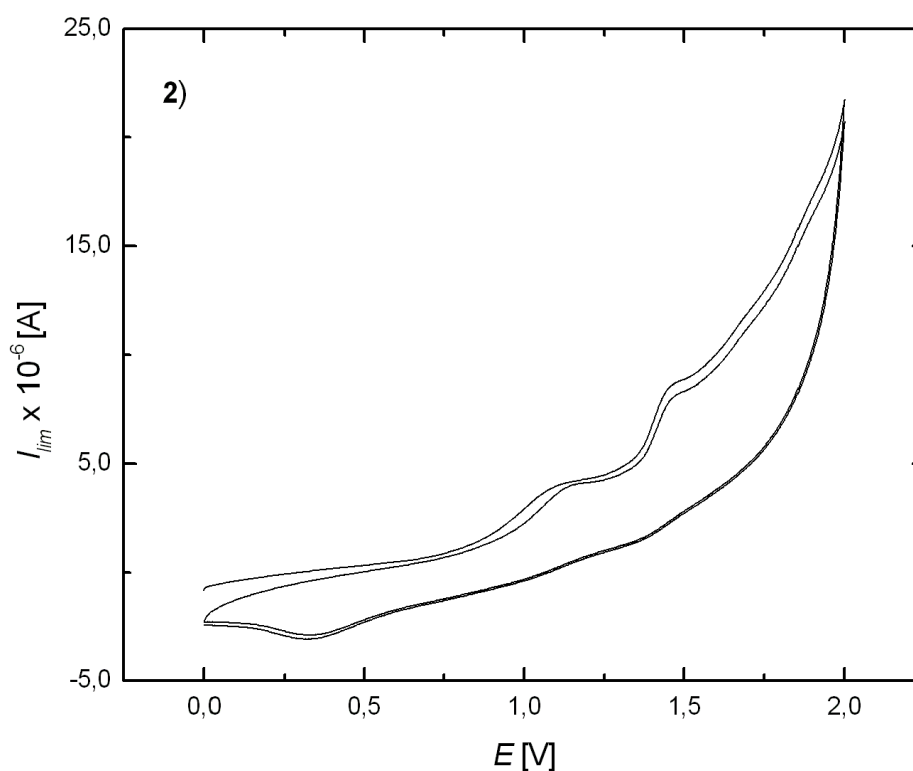


Obr. 3.1. Cyklický voltamogram derivátu **1** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu při rychlosti polarizace elektrody 100 mV s⁻¹ (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

Tab. 3.2 Závislost voltametrických charakteristik (potenciálu a proudu peaku a potenciálu v polovině výšky peaku) cyklické voltametrie derivátu **2** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu na rychlosti polarizace elektrody (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

<i>v</i> [mV s ⁻¹]	I. vlna			II. vlna		
	<i>E_p</i>	<i>I_p</i> ×10 ⁻⁶	<i>E_{p/2}</i>	<i>E_p</i>	<i>I_p</i> ×10 ⁻⁶	<i>E_p</i>
	[V]	[A]	[V]	[V]	[A]	[V]
10	1,01	0,95	0,92	1,40	1,11	1,37
50	1,12	1,91	1,03	1,44	2,54	1,40
100	1,09	2,70	0,98	1,44	3,52	1,40
500	1,08	6,28	0,97	1,47	7,86	1,43
1000	1,04	9,32	0,94	1,47	13,51	1,42
5000	1,14	12,83	1,06	— ^a	— ^a	— ^a

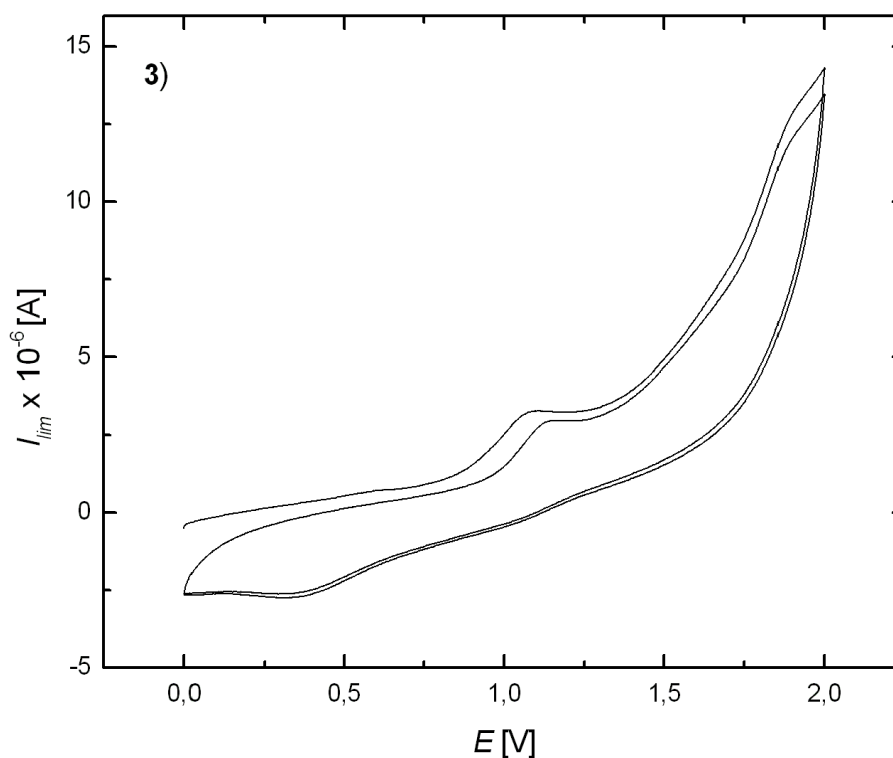
^a nelze vyhodnotit



Obr. 3.2. Cyklický voltamogram derivátu **2** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu při rychlosti polarizace elektrody 100 mV s⁻¹ (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

Tab. 3.3 Závislost voltametrických charakteristik (potenciálu a proudu peaku a potenciálu v polovině výšky peaku) cyklické voltametrie derivátu **3** na platinové elektrodě v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu na rychlosti polarizace elektrody (koncentrace derivátu $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, $A = 3,142 \text{ mm}^2$, E vs. $\text{Ag}/0,01 \text{ mol dm}^{-3} \text{AgNO}_3/1 \text{ mol dm}^{-3} \text{NaClO}_4$).

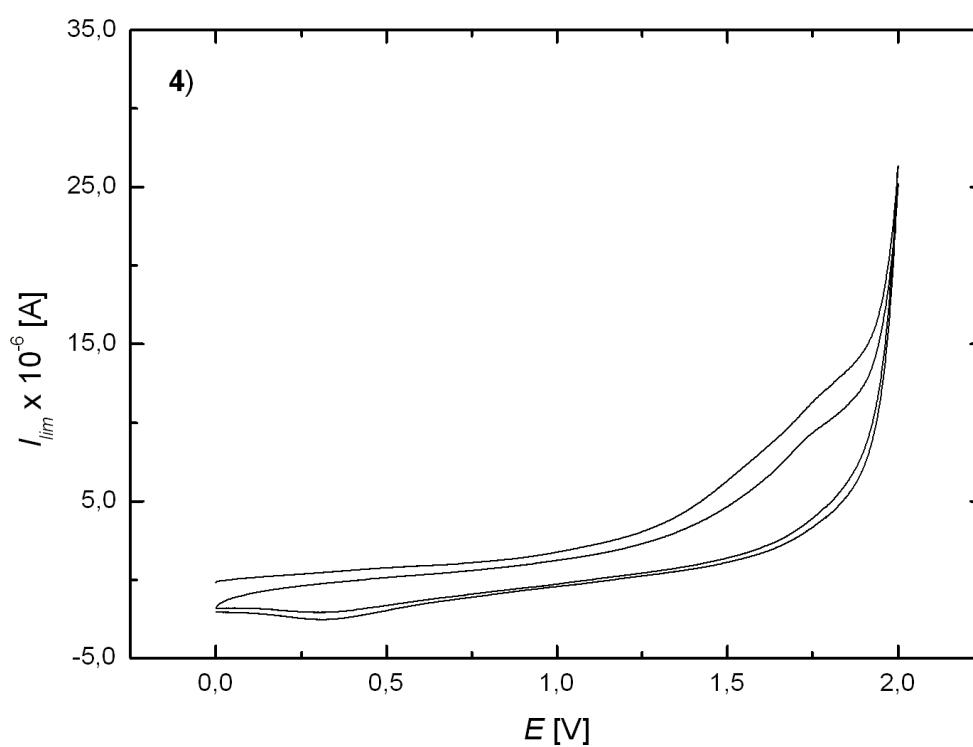
ν [mV s ⁻¹]	I. vlna		
	E_p	$I_p \times 10^{-6}$	$E_{p/2}$
	[V]	[A]	[V]
10	1,04	0,79	0,96
50	1,10	1,42	0,99
100	1,11	1,79	0,99
500	1,10	4,44	0,99
1000	1,23	8,65	1,10
5000	1,30	19,09	1,18



Obr. 3.3. Cyklický voltamogram derivátu **3** na platinové elektrodě v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu při rychlosti polarizace elektrody 100 mV s^{-1} (koncentrace derivátu $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, $A = 3,142 \text{ mm}^2$, E vs. $\text{Ag}/0,01 \text{ mol dm}^{-3} \text{AgNO}_3/1 \text{ mol dm}^{-3} \text{NaClO}_4$).

Tab. 3.4 Závislost voltametrických charakteristik (potenciálu a proudu peaku a potenciálu v polovině výšky peaku) cyklické voltametrie derivátu **4** na platinové elektrodě v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu na rychlosti polarizace elektrody (koncentrace derivátu $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, $A = 3,142 \text{ mm}^2$, E vs. $\text{Ag}/0,01 \text{ mol dm}^{-3} \text{AgNO}_3/1 \text{ mol dm}^{-3} \text{NaClO}_4$).

ν [mV s ⁻¹]	I. vlna		
	E_p	$I_p \times 10^{-6}$	$E_{p/2}$
	[V]	[A]	[V]
10	1,04	0,85	0,98
50	1,02	1,42	0,95
100	1,06	1,38	1,02
500	1,08	4,21	1,03
1000	1,10	7,08	1,02
5000	1,14	9,84	1,08

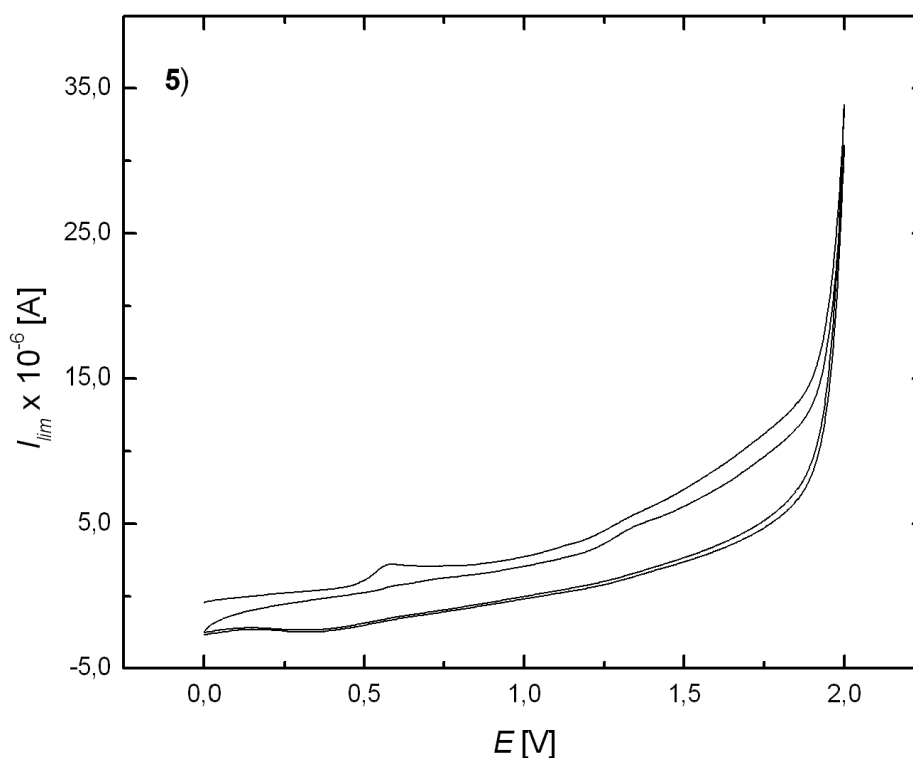


Obr. 3.4. Cyklický voltamogram derivátu **4** na platinové elektrodě v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu při rychlosti polarizace elektrody 100 mV s^{-1} (koncentrace derivátu $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, $A = 3,142 \text{ mm}^2$, E vs. $\text{Ag}/0,01 \text{ mol dm}^{-3} \text{AgNO}_3/1 \text{ mol dm}^{-3} \text{NaClO}_4$).

Tab. 3.5 Závislost voltametrických charakteristik (potenciálu a proudu peaku a potenciálu v polovině výšky peaku) cyklické voltametrie derivátu **5** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu na rychlosti polarizace elektrody (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

ν [mV s ⁻¹]	I. vlna			II. vlna		
	E_p	$I_p \times 10^{-6}$	$E_{p/2}$	E_p	$I_p \times 10^{-6}$	E_p
	[V]	[A]	[V]	[V]	[A]	[V]
10	0,56	0,27	0,52	1,32	0,51	1,27
50	0,58	0,87	0,53	1,34	0,60	1,30
100	0,59	1,34	0,53	1,34	1,04	1,30
500	0,62	2,98	0,57	— ^a	— ^a	— ^a
1000	0,64	3,30	0,58	— ^a	— ^a	— ^a
5000	0,69	7,07	0,63	— ^a	— ^a	— ^a

^a nelze vyhodnotit

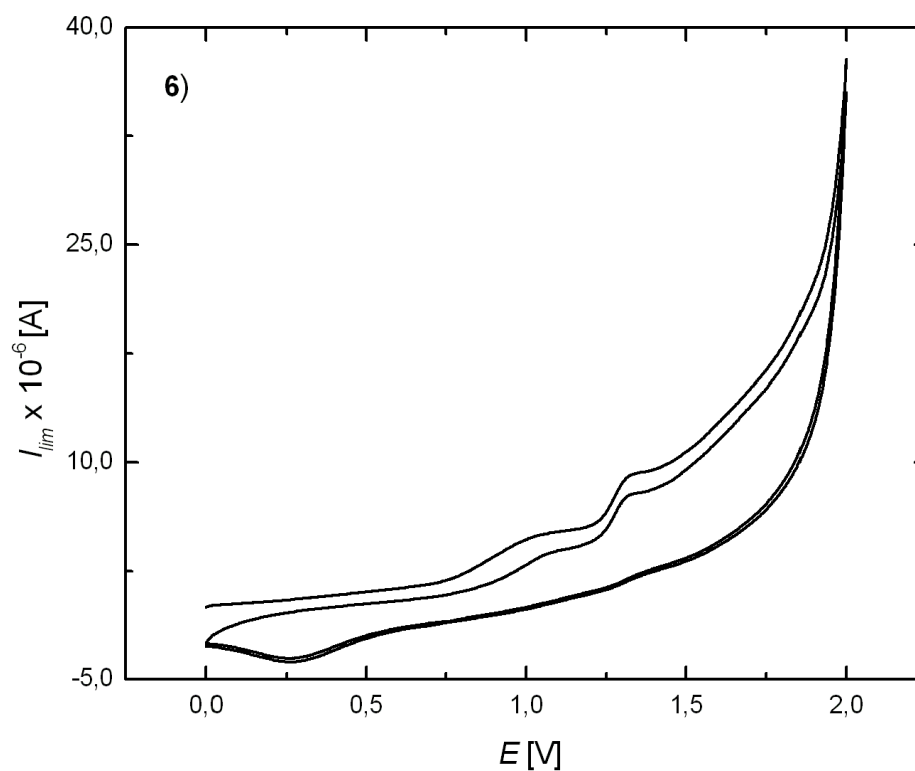


Obr. 3.5. Cyklický voltamogram derivátu **5** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu při rychlosti polarizace elektrody 100 mV s⁻¹ (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

Tab. 3.6 Závislost voltametrických charakteristik (potenciálu a proudu peaku a potenciálu v polovině výšky peaku) cyklické voltametrie derivátu **6** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu na rychlosti polarizace elektrody (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

<i>v</i> [mV s ⁻¹]	I. vlna			II. vlna		
	<i>E_p</i>	<i>I_p</i> ×10 ⁻⁶	<i>E_{p/2}</i>	<i>E_p</i>	<i>I_p</i> ×10 ⁻⁶	<i>E_p</i>
	[V]	[A]	[V]	[V]	[A]	[V]
10	0,96	0,66	0,89	1,28	1,04	1,25
50	0,97	1,52	0,89	1,29	2,29	1,26
100	1,01	2,54	0,91	1,31	3,32	1,27
500	1,09	6,85	0,97	1,36	4,02	1,33
1000	1,04	7,73	0,96	1,35	4,65	1,33
5000	1,10	11,41	1,03	— ^a	— ^a	— ^a

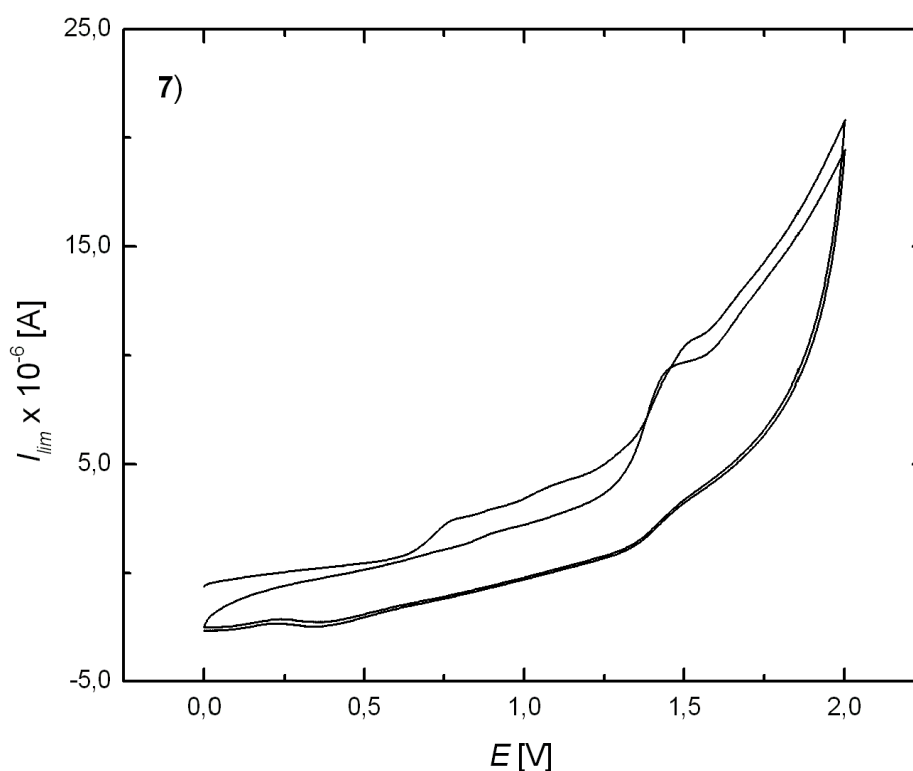
^a nelze vyhodnotit



Obr. 3.6. Cyklický voltamogram derivátu **6** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu při rychlosti polarizace elektrody 100 mV s⁻¹ (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

Tab. 3.7 Závislost voltametrických charakteristik (potenciálu a proudu peaku a potenciálu v polovině výšky peaku) cyklické voltametrie derivátu **7** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu na rychlosti polarizace elektrody (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

ν [mV s ⁻¹]	I. vlna			II. vlna		
	E_p	$I_p \times 10^{-6}$	$E_{p/2}$	E_p	$I_p \times 10^{-6}$	E_p
	[V]	[A]	[V]	[V]	[A]	[V]
10	0,70	0,25	0,66	1,41	1,09	1,38
50	0,77	0,92	0,73	1,50	2,02	1,46
100	0,76	1,30	0,72	1,49	3,99	1,42
500	0,83	4,29	0,79	1,55	7,64	1,51
1000	0,85	7,76	0,80	1,51	10,71	1,46
5000	0,92	8,26	0,83	1,55	31,39	1,48

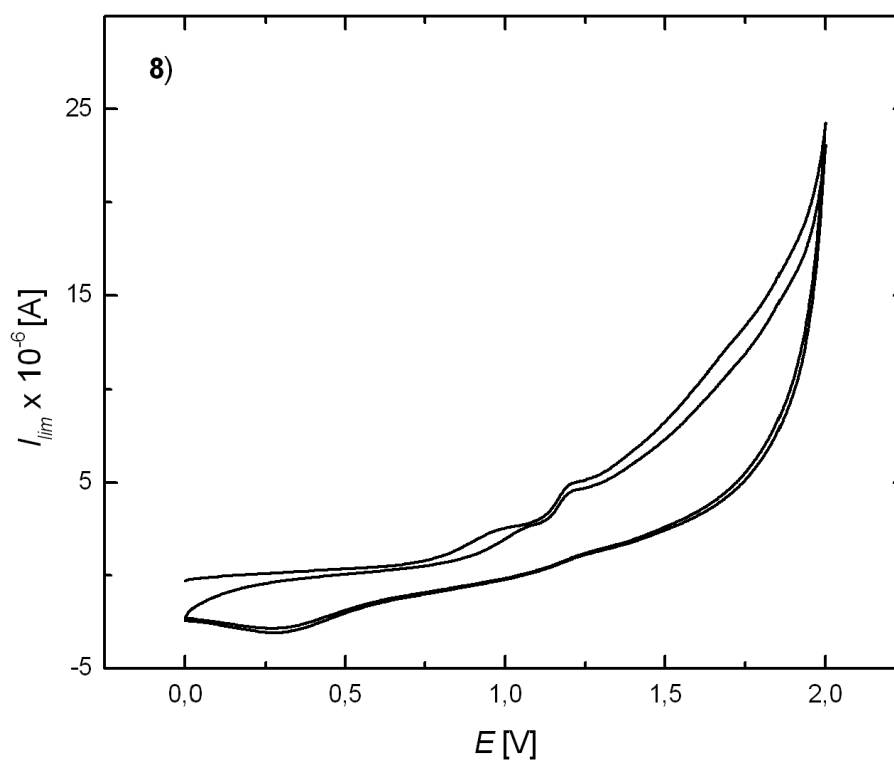


Obr. 3.7. Cyklický voltamogram derivátu **7** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu při rychlosti polarizace elektrody 100 mV s⁻¹ (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

Tab. 3.8 Závislost voltametrických charakteristik (potenciálu a proudu peaku a potenciálu v polovině výšky peaku) cyklické voltametrie derivátu **8** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu na rychlosti polarizace elektrody (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

ν [mV s ⁻¹]	I. vlna			II. vlna		
	E_p	$I_p \times 10^{-6}$	$E_{p/2}$	E_p	$I_p \times 10^{-6}$	E_p
	[V]	[A]	[V]	[V]	[A]	[V]
10	0,95	0,40	0,89	1,17	0,64	1,14
50	0,92	0,97	0,86	1,19	1,19	1,16
100	0,96	1,06	0,91	1,19	1,77	1,16
500	– ^a	– ^a	– ^a	1,22	1,46	1,21
1000	– ^a	– ^a	– ^a	1,24	2,79	1,22
5000	– ^a	– ^a	– ^a	1,25	6,08	1,23

^a nelze vyhodnotit



Obr. 3.8. Cyklický voltamogram derivátu **8** na platinové elektrodě v prostředí 0,1 mol dm⁻³ chloristanu sodného v acetonitrilu při rychlosti polarizace elektrody 100 mV s⁻¹ (koncentrace derivátu 1,0×10⁻² mol dm⁻³, A = 3,142 mm², E vs. Ag/0,01 mol dm⁻³AgNO₃/1 mol dm⁻³NaClO₄).

3.2 Počty vyměňovaných elektronů

Porovnáním velikostí proudů voltametrických peaků s proudem peaku ferrocenu o koncentraci $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, změřeného za stejných experimentálních podmínek, byl proveden odhad počtu vyměňovaných elektronů během oxidace (tab. 3.9).

Tab. 3.9. Odhad počtu vyměňovaných elektronů pro jednotlivé oxidační stupně studovaných 2-(fenylamino)-2-thioacetamidů porovnáním proudů peaků s proudem peaku ferrocenu naměřeného za stejných experimentálních podmínek

derivát	<i>n</i>	
	I.vlna	II.vlna
1	0,9	0,3
2	1,1	1,3
3	0,9	– ^a
4	1,0	– ^a
5	0,3	0,6
6	0,8	1,2
7	0,3	1,3
8	0,5	0,7

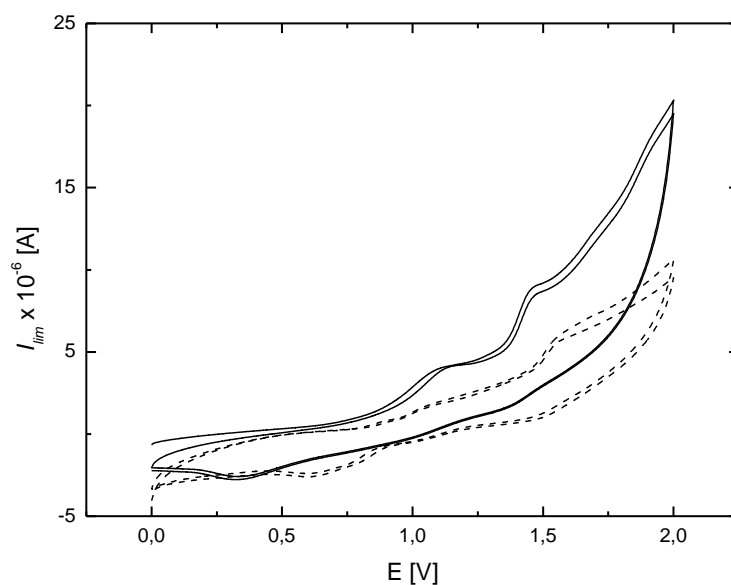
^a derivát poskytuje pouze jednu zřetelnou oxidační vlnu

3.3 Vliv prostředí na voltametrické chování studovaných látek

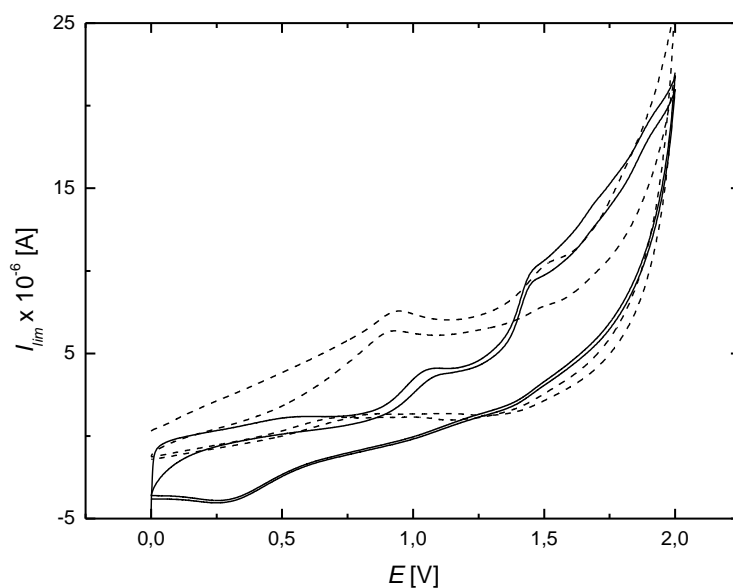
Protonací analytu předřazenou redoxní reakci může docházet k tvorbě konjugované kyseliny, která se lépe redukuje, naopak v bazickém dochází k tvorbě konjugované báze, která se lépe oxiduje⁷. Vliv prostředí byl studován pouze na vybraném derivátu **2**; kyselost prostředí byla upravována pomocí přídavku kyseliny chloristé, naopak pro podpoření vzniku konjugované báze byl použit přídavek 1,8-diaza-bicyklo[5.4.0]undecyl-7-en. Byl studován rovněž vliv přídavku vody na průběh elektrochemické oxidace derivátu **2**.

Při protonaci derivátu **2** došlo k poklesu limitního proudu obou oxidačních vln a posunu jejich potenciálů k vyšším hodnotám (obr. 3.9), kyselé prostředí tedy oxidaci tohoto derivátů ztěžuje. V bazickém prostředí naopak dochází ke zvýšení proudu prvního oxidačního stupně a posunu jeho potenciálu k nižším hodnotám (obr. 3.10), v tomto

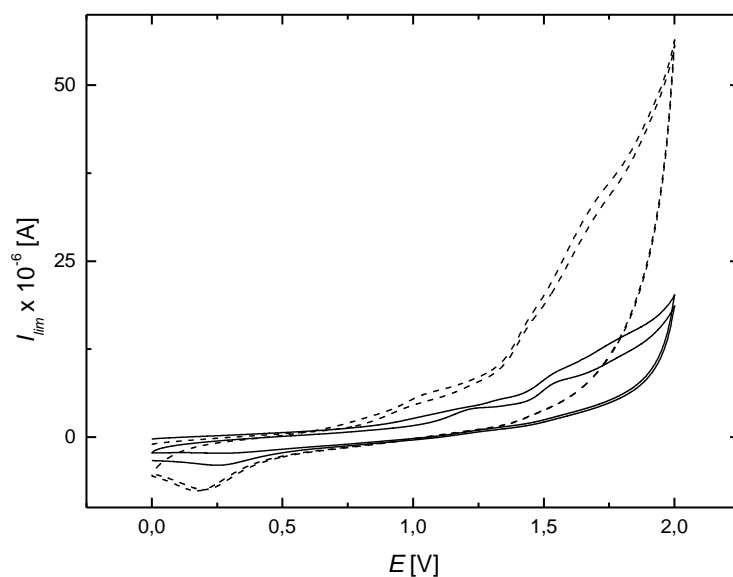
prostředí se tedy derivát **2** lépe oxiduje. Podobný vliv na oxidaci derivátu **2** má i přidavek vody (obr. 3.11)



Obr. 3.9 Vliv kyselého prostředí na cyklický voltamogram derivátu **2** na platinové elektrodě: (—) plná čára v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu, (---) přerušovaná čára v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu s přidavkem kyseliny chloristé o koncentraci $0,9 \text{ mol dm}^{-3}$ (koncentrace derivátu $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, $A = 3,142 \text{ mm}^2$, E vs. $\text{Ag}/0,01 \text{ mol dm}^{-3} \text{AgNO}_3/1 \text{ mol dm}^{-3} \text{NaClO}_4$).



Obr. 3.10 Vliv bazického prostředí na cyklický voltamogram derivátu **2** na platinové elektrodě: (—) plná čára v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu, (---) přerušovaná čára v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu s přidavkem DBU o koncentraci $1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ (koncentrace derivátu $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, $A = 3,142 \text{ mm}^2$, E vs. $\text{Ag}/0,01 \text{ mol dm}^{-3} \text{AgNO}_3/1 \text{ mol dm}^{-3} \text{NaClO}_4$).



Obr. 3.11 Vliv bazického prostředí na cyklický voltamogram derivátu **2** na platinové elektrodě: (—) plná čára v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu, (---) přerušovaná čára v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu s přidavkem vody o koncentraci 1 % obj. (koncentrace derivátu $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$, $A = 3,142 \text{ mm}^2$, E vs. $\text{Ag}/0,01 \text{ mol dm}^{-3} \text{AgNO}_3/1 \text{ mol dm}^{-3} \text{NaClO}_4$).

3.3 Diskuse

Z naměřených dat plyne, že většina studovaných látek poskytuje dvě zřetelné voltametrické vlny, výjimkou jsou deriváty **3** a **4**, které poskytují pouze jednu vyhodnotitelnou oxidační vlnu. Na základě literatury^{14, 15} lze předpokládat, že k oxidaci dochází na atomu síry, který nese dva volné elektronové páry. Ty jsou postupně odnímány za vzniku radikál kationtu, který následně reaguje s vodou (přítomnou i ve stopách), čímž dojde v molekule látky k výměně atomu síry za atom kyslíku. Proto v případě derivátů **3** a **4** dochází ke ztížení oxidace, protože přítomnost cyklohexylu (derivát **3**) nebo dvou fenylů (derivát **4**) bude odběr elektronů z atomu síry stéricky ovlivňovat. Přítomnost aromatického cyklu jako substituentu na R¹ u derivátů 2, 6 a 8 se projevuje mírným snížením potenciálu prvního voltametrického peaku oproti nesubstituovanému derivátu **1**. Přítomnost aminové skupiny jako substituentu na R³ se projevuje výrazným snížením potenciálu prvního voltametrického peaku a současně snížením počtu vyměňovaných elektronů. Důvodem může být změna oxidačního mechanismu, což je velmi častý případ u derivátů nesoucích aminoskupinu, nebo vznik polymerního filmu oxidačního produktu takového derivátu, který se adsorbuje na povrch elektrody a mění tak její vlastnosti¹⁴.

4 Závěr

Byla prostudována elektrochemická oxidace osmi nově syntetizovaných derivátů 2-(fenyl-amino)-2-thioacetamidu v prostředí $0,1 \text{ mol dm}^{-3}$ chloristanu sodného v acetonitrilu, včetně studia vlivu přídavku kyseliny, baze či vody. Bylo zjištěno, že oxidace studovaných látek probíhá ve dvou následných krocích, každý za výměny jednoho elektronu. K oxidaci dochází nejspíše na atomu síry, který je ve výsledném oxidačním produktu vyměněn za atom kyslíku. Byly charakterizovány vlivy různých substituentů na průběh elektrochemické oxidace.

Bibliografie

1. Odlerová Ž., Beckert R., Thiel W., Mayer R., Macháček M., Waisser K.: Die Entwicklung von potentiellen Antituberkulotika. *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae* **18** (1995), 27–30.
2. Nesměrác K.: Nové možnosti elektroanalytických metod v analýze farmaceutických, biologických a environmentálních matric. In: *Možnosti inovací v elektroanalytické chemii*. J. Barek (ed.) Praha, Česká společnost chemická 2006, str. 136–142.
3. Berry M. N., Grivell A. R., Phillips J. W.: Hypothesis: The electrochemical regulation of metabolism. *Pure & Applied Chemistry* **65** (1993), 1957–1962.
4. Zimová N., Němec I.: Voltametrie v nevodném prostředí. In: *Nové směry v analytické chemii*. Svazek V. J. Zýka (ed.). Praha, SNTL 1989, str. 11–37.
5. Wang J.: *Analytical Electrochemistry*. 2nd Ed. Wiley 2001.
6. Nesměrác K., Doležal R., Hudská V., Bártl J., Štícha M., Waisser K.: Quantitative structure-electrochemistry relationship of 1-phenyl-5-benzyl-sulfanyl-tetrazoles and their electrooxidation as a metabolic model. *Electroanalysis* **22** (2010) 2117–2122.
7. Zuman P.: Polarografie při studiu chemických reakcí provádějících elektrodové děje. *Chemické listy* **91** (1997), 91–99.
8. Zavarzin I. V., Yarovenko V. N., Shirokov A. V., Smirnova N. G., Es'kov A. A., Krayushkin M. M.: Synthesis and reactivity of monothio-oxamides. *Arkivoc* **2013:13**, 205–223.
9. JP Pat. 1999297002 (2001): N-cycloalkylthiooxamide derivatives. (CA 134:310987)
10. Waisser K., Macháček M., Odlerová Ž., Thiel W., Mayer R.: Antimycobacterial 2-arylamino-2-thio-oxoacetamides. *Collection of the Czechoslovak Chemical Communication* **58** (1993), 197–204.
11. Zumla A. I., Gillespie S. H., Hoelscher M., Philips P. P. J., Cole S. T., Abubakar I., McHugh T. D., Schito M., Maeurer M., Nunn A. J.: New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *The Lancet Infectious Diseases* **14** (2014), 327–340.
12. GB Pat. 831002 (1960): Preparation of monothio-oxamide.
13. Milligan B., Swan J. M.: The conversion of carbamoylmethyl thiosulfates into thiooxamides. A new variant of the Willgerodt-Kindler reaction. *Journal of the Chemical Society* **1959**, 2969–2976.
14. *Organic Electrochemistry*. 4th Ed. H. Lund, O. Hammerich (Eds.). New York, Dekker 2001.
15. Walter W., Bode K. D.: Über die Oxydationsprodukte von Thiocarbonsäureamiden, VII. Oxydationsreaktionen an Thioamiden der Oxalsäure. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **660** (1962), 74–84.
16. Němec I., Kies H. L., Němcová I.: Kinetic data on the oxidation of the cobalt(II)-bipyridyl complex by copper(II) and iron(III) perchlorates in anhydrous acetonitrile. *Analytica Chimica Acta* **49** (1970), 541–555.