

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Hydroxy-substituované dibenzylidenacetonny: Příprava a využití  
Bakalářská práce

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

Hydroxy-substituted dibenzylideneacetones: Synthesis and use  
Bachelor thesis

2020

Zuzana Frances Pacáková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2018/2019

## **ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Zuzana Frances Pacáková**  
Osobní číslo: **C16200**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**  
Název tématu: **Hydroxy substituované deriváty dibenzylidenacetonu**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Proveďte literární rešerši příprav derivátů dibenzylidenacetonu nesoucí hydroxy skupinu(y) a jejich moderního využití.
2. Vhodným syntetickým postupem připravte alespoň tři vybrané deriváty dibenzylidenacetonu.
3. Sepište závěrečnou zprávu.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**  
Seznam odborné literatury:

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

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

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

Byl jsem seznámen 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

Podpis

## Poděkování

Touto cestou bych ráda poděkovala svému školiteli prof. Ing. Filipu Burešovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, vstřícnost a všestrannou pomoc při vypracování této práce. Ráda bych také poděkovala Ing. Zuzaně Burešové, Ph.D. za pomoc při řešení experimentální části, čas strávený na konzultacích a bezmeznou trpělivost.

Dále bych chtěla poděkovat kolektivu Ústavu organické chemie a technologie za všestrannou pomoc a přátelské prostředí.

Velké poděkování patří i mé rodině a přátelům za podporu během mého studia na vysoké škole.

## **ANOTACE**

Byla vypracována literární rešerše zaměřená na přípravu a využití dibenzylidenacetonu a jeho hydroxy-substituovaných derivátů. U jednotlivých molekul byly popsány jejich možnosti syntézy a potenciální možnosti využití.

Experimentální část byla zaměřena na přípravu čtyř finálních sloučenin, které byly charakterizovány pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopie a HR-FT-MALDI hmotnostní spektroskopie. Jedna z připravených sloučenin vykazovala dobré elektrochemické vlastnosti a byly pro ní stanoveny rozpustnost a chemická stabilita.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

dibenzylidenaceton, aldolová kondenzace, kurkuminy, redoxní průtočné baterie

## **TITLE**

Hydroxy-substituted dibenzylideneacetones: Synthesis and use

## **ANNOTATION**

A literature search focusing on preparation and use of dibenzylideneacetone and its hydroxy-substituted derivatives was carried out. The synthetic routes towards particular molecules and their perspective applications were described.

The experimental part focused on preparation of four final derivatives that were structurally characterized by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy and HR-FT-MALDI mass spectroscopy. One of the prepared compounds showed good electrochemical properties and, therefore, was further studied by means of its solubility and chemical stability.

## **KEYWORDS**

dibenzylideneacetone, condensation, curcumin, redox flow batteries

## **CÍLE PRÁCE**

- Provést literární rešerši příprav derivátů dibenzylidenacetonu nesoucí hydroxy skupinu(y) a jejich moderního využití.
- Vhodným syntetickým postupem připravit alespoň tři vybrané deriváty dibenzylidenacetonu.
- Sepsat závěrečnou zprávu.



# OBSAH

ÚVOD.....	15
1 TEORETICKÁ ČÁST .....	16
1.1 Dibenzylidenaceton .....	16
1.2 Možnosti přípravy dibenzylidenacetonu .....	17
1.3 Hydroxy-substituované dibenzylidenacetony.....	18
1.3.1 Využití hydroxy-substituovaných dibenzylidenacetonů .....	18
1.3.2 Syntéza 1,5-bis(2-hydroxyfenyl)penta-1,4-dien-3-onu.....	20
1.3.3 Syntéza 1,5-bis(3-hydroxyfenyl)penta-1,4-dien-3-onu.....	20
1.3.4 Syntéza 1,5-bis(4-hydroxyfenyl)penta-1,4-dien-3-onu.....	20
1.4 Dihydroxy-substituované dibenzylidenacetony .....	22
1.5 Redoxní průtočné baterie.....	22
1.5.1 Základní charakteristika RPB.....	22
1.6 Jednotlivé části redoxních průtočných baterií .....	23
1.6.1 Separátory.....	23
1.6.2 Elektrody .....	23
1.6.3 Redoxně aktivní materiály .....	23
1.7 Nevodné redoxní průtočné baterie.....	24
1.8 Vodné redoxní průtočné baterie .....	24
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	25
2.1 Obecné metody .....	25
2.2 Příprava 1,5-difenylpenta-1,4-dien-3-onu (dibenzylidenacetonu) .....	27
2.3 Příprava 1,5-bis(2-hydroxyfenyl)-1,4-pentadien-3-onu .....	28
2.4 Příprava 1,5-bis(3-hydroxyfenyl)-1,4-pentadien-3-onu .....	29
2.5 Příprava 1,5-bis(4-hydroxyfenyl)-1,4-pentadien-3-onu .....	30
2.6 Pokus o přípravu 1,5-bis(2,4-dihydroxyfenyl)-1,4-pentadien-3-onu .....	31
2.7 Pokus o přípravu 1,5-bis(3,4-dihydroxyfenyl)-1,4-pentadien-3-onu .....	32
3 VÝSLEDKY A DISKUZE.....	33
3.1 Syntéza.....	33
3.2 Stanovení rozpustnosti.....	37
3.3 Měření chemické stability sloučeniny .....	38
4 ZÁVĚR.....	39

5	LITERATURA .....	40
---	------------------	----

## SEZNAM ZKRATEK

AcOH	kyselina octová
DBA	dibenzylidenaceton
DOPA	3,4-dihydroxyfenylalanin
IC <sub>50</sub>	polovina maximální inhibiční koncentrace
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (nukleární magnetická resonance)
PTSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
RPB	redoxní průtočná baterie

## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1.</b> Struktury cílových dibenzylidenacetonů <b>1–4</b> . .....	15
<b>Obrázek 2.</b> Struktura DBA <b>1</b> a kurkuminu <b>5</b> . .....	16
<b>Obrázek 3.</b> Obecné struktury testovaných sloučenin.....	19
<b>Obrázek 4.</b> Schéma redoxní průtočné baterie.....	22
<b>Obrázek 6.</b> Cyklické voltamogramy zachycující redoxní procesy cílových sloučenin <b>2–4</b> v 1 M NaOH při skenovací rychlosti 100 mVs <sup>-1</sup> . .....	36
<b>Obrázek 5.</b> <sup>1</sup> H-NMR spektra (500 MHz, D <sub>2</sub> O, 1M NaOH) <b>2</b> měřená ihned (červeně), po 24 (zeleně) a 48 (modře) hodinách. ....	38

## SEZNAM SCHÉMAT

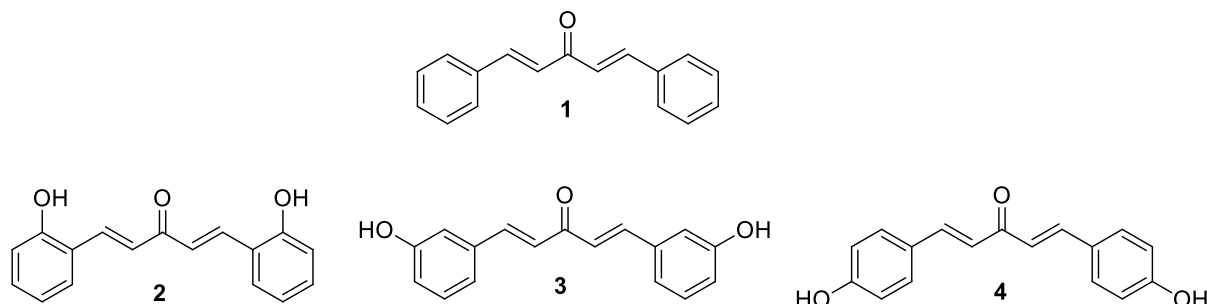
<b>Schéma 1.</b> Syntéza DBA <b>1</b> bazicky katalyzovanou aldolovou kondenzací. ....	17
<b>Schéma 2.</b> Dva způsoby syntézy DBA <b>1</b> aldolovou kondenzací. ....	17
<b>Schéma 3.</b> Příprava DBA <b>1</b> deprotekcí acetalového kruhu sloučeniny <b>9</b> . ....	18
<b>Schéma 4.</b> Příprava produktu <b>2</b> aldolovou kondenzací. ....	20
<b>Schéma 5.</b> Bazicky katalyzované syntézy produktu <b>3</b> . ....	20
<b>Schéma 6.</b> Syntéza produktu <b>4</b> aldolovou kondenzací. ....	21
<b>Schéma 7.</b> Tříkroková syntéza produktu <b>4</b> dle Lianga. ....	21
<b>Schéma 8.</b> Kysele katalyzovaná syntéza produktu <b>19</b> . ....	22
<b>Schéma 9.</b> Bazicky katalyzovaná příprava cílové sloučeniny <b>1</b> . ....	27
<b>Schéma 10.</b> Aldolová kondenzace mezi <b>12</b> a <b>7</b> vedoucí k produktu <b>2</b> . ....	28
<b>Schéma 11.</b> Příprava cílové sloučeniny <b>3</b> bazicky katalyzovanou aldolovou kondenzací. ....	29
<b>Schéma 12.</b> Kysele katalyzovaná příprava cílové sloučeniny <b>4</b> . ....	30
<b>Schéma 13.</b> Pokus o přípravu finální sloučeniny <b>21</b> ....	31
<b>Schéma 14.</b> Pokus o přípravu cílové sloučeniny <b>19</b> . ....	32
<b>Schéma 15.</b> Přehled příprav sloučenin <b>1–4</b> . ....	33
<b>Schéma 16.</b> Neúspěšné pokusy o přípravu sloučenin <b>19</b> a <b>21</b> . ....	34
<b>Schéma 17.</b> Předpokládaná jednoelektronová redukce cílových sloučenin <b>2–4</b> a vybrané rezonanční struktury odpovídající redukované formy. ....	35

## SEZNAM TABULEK

<b>Tabulka 1.</b> Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu <b>1</b> .	27
<b>Tabulka 2.</b> Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu <b>2</b> .	28
<b>Tabulka 3.</b> Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu <b>3</b> .	29
<b>Tabulka 4.</b> Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu <b>4</b> .	30
<b>Tabulka 5.</b> Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu <b>20</b> .	31
<b>Tabulka 6.</b> Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu <b>18</b> .	32
<b>Tabulka 7.</b> Základní elektrochemická data připravených dibenzylidenacetonů <b>2–4</b> .	35

## ÚVOD

Cílem této bakalářské práce je syntéza dibenzylidenacetonu **1** a jeho hydroxy-analogů. Celkem byly připraveny čtyři cílové sloučeniny **1–4**, jejichž struktura je znázorněna na *Obrázku 1*. Tyto dibenzylidenacetony jsou potenciálně uplatnitelné v redoxních průtočných bateriích, které využívají vodných roztoků jako elektrolytů. Z tohoto důvodu byla benzenová jádra produktů **2–4** opatřena hydroxylovými funkčními skupinami, které zajišťují rozpustnost v bazickém vodném elektrolytu.



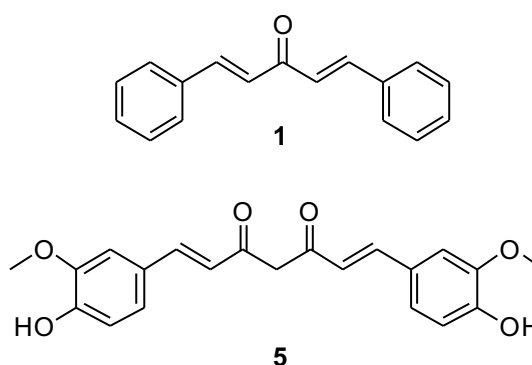
**Obrázek 1.** Struktury cílových dibenzylidenacetonů **1–4**.

Jelikož se cílové sloučeniny strukturně podobné kurkuminu jsou v rešeršní části práce rozebrány možnosti využití zejména pro klinické účely. Kurkumin je sloučenina vyznačující se rozsáhlými biologickými a farmaceutickými vlastnostmi, včetně protinádorových, antimikrobiálních, antioxidačních, protizánětlivých a dalších. Avšak navzdory rozsahu uváděných farmakologických účinků má kurkumin špatnou biologickou dostupnost při perorálním podání a špatnou rozpustnost a je proto limitována jeho klinická použitelnost. Nejčastější strategií pro překonání jeho nevýhod je proto návrh a syntéza nových derivátů s lepšími vlastnostmi.<sup>[1]</sup> Dále byly v rešeršní části u dibenzylidenacetonu a jeho hydroxy-substituovaných derivátů popsány možnosti syntézy těchto sloučenin. Základní reakcí pro jejich přípravu je aldolová kondenzace, kdy spolu reagují aceton s příslušným aldehydem. Jedná se o jednoduché a jednokrokové reakce s vysokými výtěžky, probíhající jak za bazické, tak i kyselé katalýzy.

# 1 TEORETICKÁ ČÁST

## 1.1 Dibenzylidenaceton

1,5-Difenylypenta-1,4-dien-3-on neboli dibenzylidenaceton (DBA) **1** je organická karbonylová sloučenina. Jedná se o žlutou krystalickou látku, která je nerozpustná ve vodě. V roce 2011 Rahul a kol.<sup>[2]</sup> využili deriváty dibenzylidenacetonu **1** pro výzkum nových potenciálních léků proti malárii. Výsledky ukázaly slibné antiplasmodiální aktivity některých testovaných sloučenin, které představují potenciálně levnější, bezpečnější a účinnější lék proti chlorochinu-rezistentním parazitům.<sup>[4]-[5]</sup> Ačkoli základní DBA postrádá významnou účinnost ( $IC_{50} = 213.41 \mu M$ ), jeho 3,4-di-MeO derivát vykazoval výrazně vyšší aktivitu a nízkou hodnotu  $IC_{50}$  ( $1,97 \mu M$ ).<sup>[2]</sup>



**Obrázek 2.** Struktura DBA **1** a kurkuminu **5**.

Z důvodů strukturní podobnosti s kurkuminem (*Obrázek 2*), jsou dále diskutované možnosti využití DBA **1** i jeho hydroxy-substituovaných derivátů zaměřeny zejména na klinické odvětví. Kurkumin **5** (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion) je 1,3-dikarbonylová sloučenina, která se vyznačuje chemickou strukturou s diverzifikovanými biologickými a farmaceutickými vlastnostmi. Bylo zjištěno, že existují dvě základní chemické reakce, které souvisejí s biologickou aktivitou kurkuminu. První z nich je oxidační reakce kurkuminu, díky níž může zachytit nejreaktivnější druhy kyslíku. Tato vlastnost mu dává antioxidační aktivitu v normálních buňkách.<sup>[4]</sup> Druhou reakcí je Michaelova adiční reakce, kde kurkumin působí jako Michaelův akceptor, což zvyšuje účinnost kurkuminu jako antikancerogenního činidla. Kromě toho ovlivňuje vývoj rakoviny svou účinností na různé geny a proteiny. Molekulární cíle kurkuminu zahrnují regulaci, transkripční faktory, růstové faktory, receptory, cytokiny, kinázy, enzymy, metastatické a apoptické molekuly.





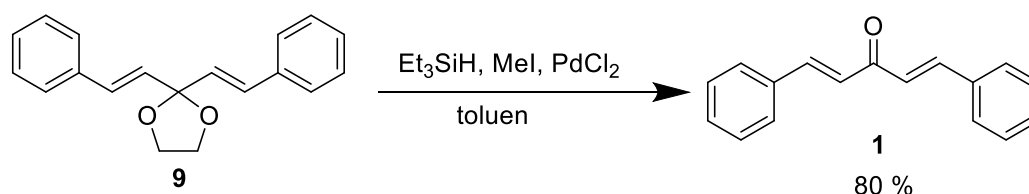


Schéma 3. Příprava DBA 1 deprotekcí acetalového kruhu sloučeniny 9.

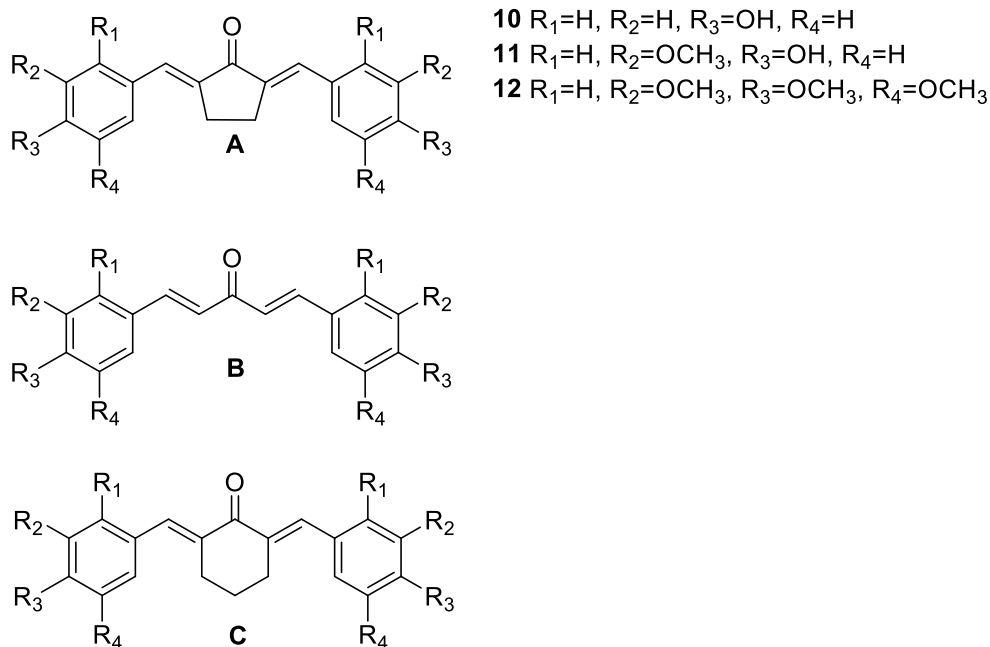
### 1.3 Hydroxy-substituované dibenzylidenacetony

#### 1.3.1 Využití hydroxy-substituovaných dibenzylidenacetonů

Analogy kurkuminu s pěti uhlíky mezi dvěma fenolovými jádry (*Obrázek 3*) vykazovaly širokou škálu biologických a léčivých účinků, které byly velmi podobné kurkuminu. Prokázaly pozoruhodný antikancerogenní účinek na několika rakovinných buněčných liniích (např. rakovinné buňky prsu, plic, tlustého střeva či pankreatu). Bylo syntetizováno několik analogů, které díky stabilitě a dobré biologické dostupnosti vykazovaly lepší výsledky než kurkumin.

Monoketonový analog kurkuminu **5** byl testován na cytotoxicitu proti lidské HL-60 promyelocytární leukémii a HSC-2, HSC-3 a HSC-4 orálnímu dlaždicovému karcinomu buněčné linie. Výsledky však neprokázaly jakoukoliv cytotoxicitu proti nádorovým buňkám.<sup>[1]</sup>

Liang a kol. v roce 2007<sup>[10]</sup> popsali syntézu a antibakteriální účinky tří sérií monokarbonyl-kurkuminových analogů. U všech sloučenin byla testována biologická aktivita vůči léčivům odolným bakteriím způsobující sekundární infekce u člověka. Bylo vybráno sedm bakterií, jak gram-negativních, tak i gram-pozitivních. Část ze zkoumaných sloučenin vykazovala ve srovnání s kurkuminem významnou *in vitro* aktivitu.



**Obrázek 3.** Obecné struktury testovaných sloučenin.

Z testovaných hydroxy-substituovaných DBA sloučenina **10B** vykazovala vysokou aktivitu proti čtyřem gram-pozitivním bakteriálním kmenům a proti třem gram negativním. Ačkoli sloučeniny s různými substituenty vykazovaly různé stupně inhibice, mezi třemi navrženými sériovými analogy byly sloučeniny skupiny B účinnější než sloučeniny A a C. Povaha a poloha substituentu a prostor centrálního řetězce mají tedy silný vliv na spektrum a rozsah antibakteriálních aktivit. Slibným výsledkem bylo zjištění, že většina sloučenin je aktivní vůči gram-negativní *E. cloacae*. Tato bakterie je zcela rezistentní vůči klinickému léčivu ampicilin, což naznačuje, že může existovat odlišný mechanismus jejich účinku. Bylo by tedy možné vyvinout léčivo proti *E. cloacae* z analogů monokarbonylů kurkuminu.<sup>[10]</sup>

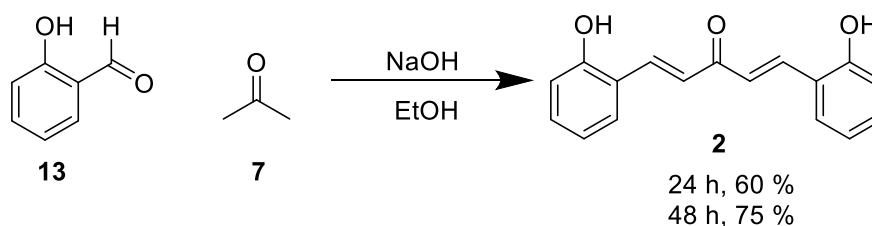
V roce 2011 Hosoya a kol. provedli testování 47 syntetických analogů kurkuminu jako potenciálních inhibitorů melanogeneze. Základní rolí melaninů v kožních buňkách je absorpce volných radikálů a melanogeneze je tedy proces produkce fotoprotektivních činidel proti škodlivému účinku ultrafialového záření. Intracelulární pigmentaci nebo melanogenezi lze zabránit v různých stádiích, v nichž má hlavní roli enzym tyrosináza. Tyrosináza katalyzuje dvě reakce: hydroxylaci L-tyrosinu na 3,4-dihydroxyfenylalanin (DOPA) a přeměna DOPA na DOPA chinony. Tyto chinony poté způsobují ukládání pigmentů v kůži. Tudíž je pro ošetření kožních pigmentů, nebo bělení kůže nezbytná inhibice syntézy melaninu.

Výsledky ukázaly, že některé ze sloučenin měly silný inhibiční účinek na melanogenezi v buňkách melanomu. Z testovaných hydroxy-substituovaných derivátů, jež jsou cílem této práce, vykazovala nejslibnější výsledky sloučenina **10B**. Tato sloučenina sice snížila obsah

melaninu v buňkách melanomu inhibicí enzymu tyrozinázy, avšak nesnižovala v nich tyrozinázovou expresy.<sup>[11]</sup>

### 1.3.2 Syntéza 1,5-bis(2-hydroxyfenyl)penta-1,4-dien-3-onu

Základní reakcí pro přípravu 2-hydroxysubstituovaného dibenzylidenacetonu **2** je stejně jako u DBA aldolová kondenzace. Wang a kol. použili jako výchozí látky aceton **7** a 2-hydroxybenzaldehyd **13**. Reakce probíhala v prostředí hydroxidu sodného rozpuštěném v ethanolu (*Schéma 4*). Výtěžek této reakce byl 60 %.<sup>[12]</sup> Stejným způsobem se podařilo připravit produkt **2** Brianovi a kol. ve výtěžku 75 %. Vyššího výtěžku bylo dosaženo prodloužením reakční doby z 24 na 48 hodin.<sup>[13]</sup>

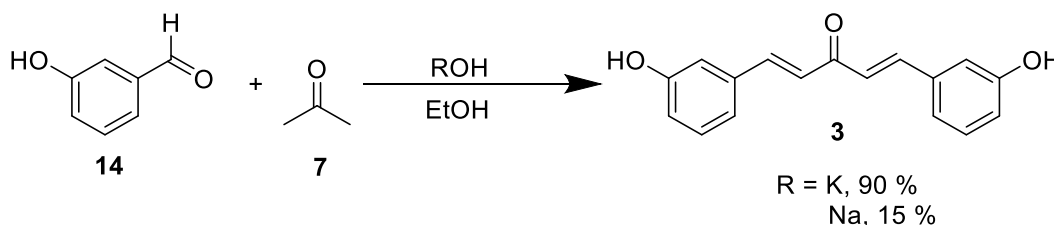


*Schéma 4.* Příprava produktu **2** aldolovou kondenzací.

### 1.3.3 Syntéza 1,5-bis(3-hydroxyfenyl)penta-1,4-dien-3-onu

Aldolová kondenzace je i pro 3-hydroxyDBA **3** nejčastěji používanou reakcí. Li a kol. v roce 2016 použil pro přípravu finální sloučeniny **3**, 3-hydroxybenzaldehyd **14** a aceton **7**. Syntéza probíhala za bazické katalýzy hydroxidem draselným, který byl rozpuštěn v ethanolu (*Schéma 5*). Výtěžek reakce byl 90 %.<sup>[14]</sup>

Reakci lze provést i v prostředí hydroxidu sodného v ethanolu, avšak výtěžek reakce je pouze 15 %.<sup>[13]</sup>

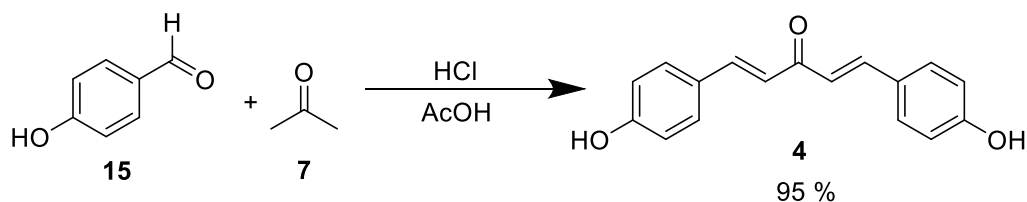


*Schéma 5.* Bazicky katalyzovaná syntéza produktu **3**.

### 1.3.4 Syntéza 1,5-bis(4-hydroxyfenyl)penta-1,4-dien-3-onu

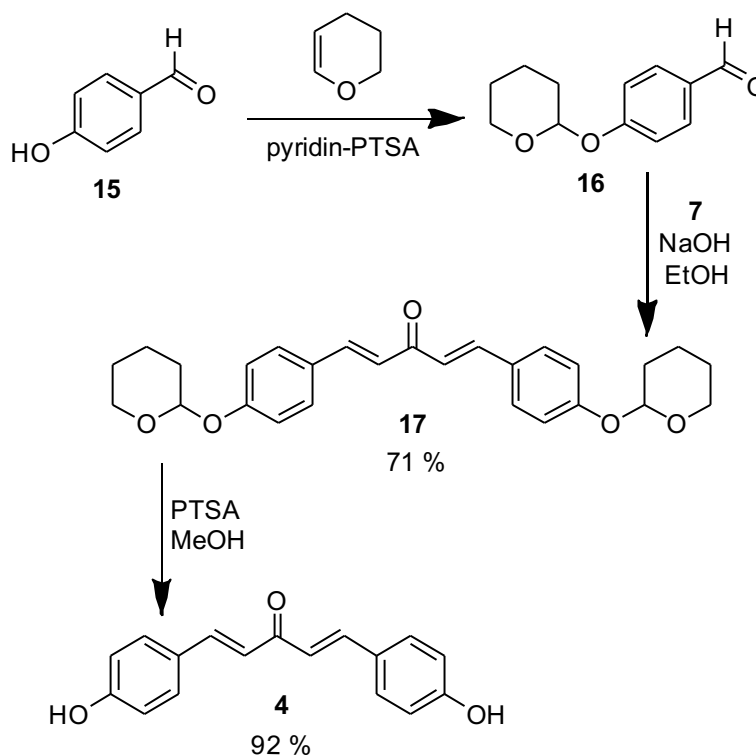
V roce 2005 Du a kol. kyselou katalyzovanou kondenzací připravili 4-hydroxydibenzylidenaceton **4**. Jako výchozí látky byly použity aceton **7**

a 4-hydroxybenzaldehyd **15**. Syntéza probíhala v prostředí kyseliny chlorovodíkové a kyseliny octové (*Schéma 6*). Reakce poskytla celkový výtěžek produktu **4** 95 %.<sup>[15]</sup>



**Schéma 6.** Syntéza produktu **4** aldolovou kondenzací.

Syntéza využívající alkalické podmínky vyžaduje ochranu hydroxylové skupiny. Liang a kol. v roce 2008 připravili produkt **4** tří krokovou syntézou znázorněnou na *Schématu 7*. Sloučenina **16** s chráněnou hydroxy skupinou byla syntetizována reakcí 4-hydroxybenzaldehydu **15** a dihydropyranu v přítomnosti pyridin *p*-toluensulfonátu (PTSA). Ta poté podléhala reakci s acetonem **7** v prostředí hydroxidu sodného a ethanolu za vzniku sloučeniny **17** ve výtěžku 71 %. Finální produkt **4** byl poté získán hydrolýzou katalytickým množstvím PTSA ve výtěžku 92 %.<sup>[10]</sup>



**Schéma 7.** Tříkroková syntéza produktu **4** dle Lianga.

## 1.4 Dihydroxy-substituované dibenzylidenacetony

Z dihydroxy-substituovaných derivátů DBA byla popsána příprava sloučeniny s hydroxy-skupinami v polohách 3- a 4-. Jedná se opět o aldolovou kondenzaci, kde výchozími látkami jsou v tomto případě aceton **7** a 3,4-dihydroxybenzaldehyd **18** (Schéma 8). Reakce probíhá v prostředí kyseliny octové za katalýzy plynnou kyselinou chlorovodíkovou. Výtěžek této reakce dosahoval 90 %.<sup>[15]</sup>

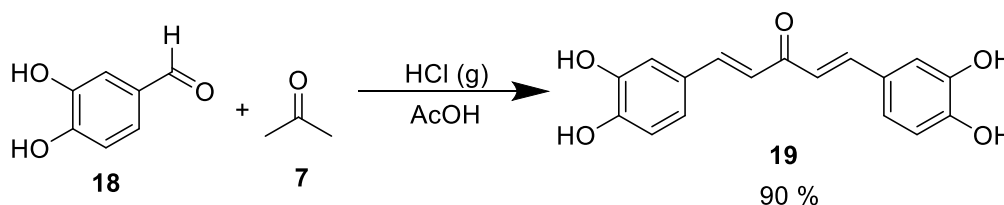


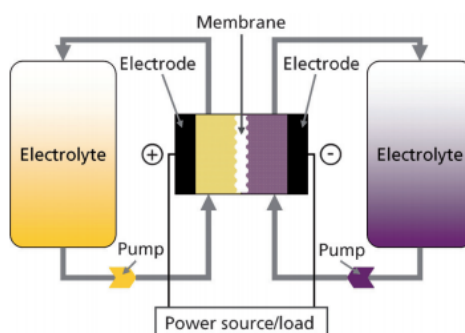
Schéma 8. Kyselé katalyzovaná syntéza produktu **19**.

## 1.5 Redoxní průtočné baterie (RPB)

Finální sloučeniny této práce byly připravovány a cíleně analyzovány jako možné redoxně aktivní materiály použitelné v redoxních průtočných bateriích. Z tohoto důvodu je věnována část rešerše tématu RPB. Rozebrána je základní charakteristika RPB, jejich jednotlivé části a stručně jsou shrnuty používané redoxně aktivní organické materiály.

### 1.5.1 Základní charakteristika RPB

Základními částmi redoxní průtočné baterie (RPB) jsou elektrochemický článek a dvě externí nádrže (Obrázek 4). V těchto nádržích se nacházejí redoxně aktivní katodové a anodové materiály. Ty jsou rozpuštěny ve formě elektrolytu, a proto se nazývají katolyt a anolyt. Do elektrochemického článku jsou pak tyto elektrolyty čerpány pomocí čerpadel. Samotný elektrochemický článek je složen ze dvou elektrod a polopropustné membrány. Ta je nepropustná pro redoxně aktivní materiály, zabraňuje tak jejich vzájemnému mísení, zároveň ale mezi nimi umožňuje iontovou výměnu.<sup>[16]</sup>



Obrázek 4. Schéma redoxní průtočné baterie.

## 1.6 Jednotlivé části redoxních průtočných baterií

### 1.6.1 Separátory

Ideální separátor průtokové baterie udržuje redoxně aktivní materiály zcela oddělené od sebe, avšak umožňuje rychlou iontovou výměnu. Nejčastěji jsou používány perfluorované a neperfluorované iontoměničové membrány, z nichž nejpoužívanějším separátorem pro RPB je Nafion.<sup>[16]</sup> Jedná se o kopolymer na bázi sulfonovaného tetrafluorethylenu. Jeho speciální struktura však vyžaduje nákladný výrobní proces, který brání jeho širším průmyslovým aplikacím.<sup>[17]</sup> Dále jsou používány porézní separátory, jakou jsou dialyzační membrány nebo jednoduché mikroporézní PP/PE fólie. Dalším příkladem používaných separátorů jsou keramické membrány. Separátor by měl vykazovat nízký odpor, mechanickou pevnost a chemickou inertnost. Negativní dopad na výkonnostní hodnoty RPB má zanášení membrány hromaděním částic, které může vést ke snížené selektivitě, až do úplného ucpání separátoru.<sup>[17]</sup>

### 1.6.2 Elektrody

Elektrody RPB se nezúčastňují redoxních reakcí, ale pouze poskytují aktivní povrch pro reakce redoxně aktivních materiálů. Tyto elektrody musí vykazovat vynikající elektrickou vodivost, vysoce specifickou povrchovou plochu, stabilitu a chemickou inertnost vůči často korozivním elektrolytům. Elektrody by navíc měly umožňovat dobrou smáčivost v elektrolytu a umožňovat vysokou reakční kinetiku použitých redoxních materiálů. V závislosti na použitém redoxně aktivním materiálu se toho může dosáhnout aktivací nebo modifikací elektrody oxidací, dopingem nebo přidáním nanomateriálů. Často používanými elektrodami jsou grafitová plst', uhlíkový papír, či pokročilejší elektrody vyrobené z nanotrubic. Dále se používají elektrody skládající se z kovové sítě/pěny a jsou potaženy slitinou Pt a Ti. Běžně probíhající vedlejší reakcí při provozu vodných průtočných baterií je štěpení vody. Ideální elektrody použité v elektrolytech zabráňují vývoji vodíku a kyslíku a tím i následné ztrátě výkonu baterie. Příkladem může být grafitová plstěná elektroda potažená nanočásticemi Bi.<sup>[16,18]</sup>

### 1.6.3 Redoxně aktivní materiály

Redoxně aktivní materiál má značný význam na výkon redoxní průtočné baterie. Jeho reakční kinetika má vliv na použitelnou proudovou hustotu, koncentrací redoxně aktivního materiálu je navíc ovlivněna výsledná hustota elektrolytu. Platí, že při vyšších viskozitách elektrolytů dochází k poklesu výkonu RPB. Důvodem je snížená mobilita nosiče náboje

v elektrolytu a zvýšená energetická náročnost pro oběh elektrolytu. Používané redoxně aktivní materiály jsou často na bázi kovů rozpuštěných ve vodném prostředí. V poslední době ovšem tyto materiály nahrazují organické molekuly. Většina z těchto organických molekul však není rozpustná ve vodě, a proto je nutné použití organických rozpouštědel. Organická aprotická rozpouštědla vykazují lepší elektrochemickou stabilitu a širší potenciálové okno než rozpouštědla protická (např. voda), avšak mají nižší iontovou vodivost, která následně negativně ovlivňuje proudovou hustotu. Výhodou organických redoxně aktivních materiálů je jejich flexibilita. Rozpustnost, chemická reverzibilita a redoxní potenciál lze ladit úpravou konjugovaného systému a jeho funkčními skupinami/substituenty. Obecným principem je zavádění elektron-akceptorních nebo donorních skupin (např.  $\text{SO}_3^-$  nebo  $\text{OH}^-$ ), což má za následek zvýšení nebo snížení redoxního potenciálu. Z tohoto důvodu jsou elektron-donorní (aktivační) skupiny používány pro redox materiály na straně anody, zatímco molekuly s elektron-akceptory jsou spíše vhodné katolyty.<sup>[16,17,19]</sup>

### 1.7 Nevodné redoxní průtočné baterie

Nevodné RPB využívají pro rozpuštění redoxně aktivních materiálů organická rozpouštědla. Nevodná rozpouštědla vykazují vyšší hustoty energie a vyššího napětí článku, avšak mají i řadu nevýhod. Obecně je iontová vodivost těchto elektrolytů podstatně nižší než jejich vodných protějšků a při vysokých koncentracích redoxních materiálů se stává ještě méně příznivou. Další překážkou je absence vhodných membrán pro nevodné RPB. Membrány iontoměničů a keramické separátory mají obvykle za následek nežádoucí interakce materiálu s membránou. Z těchto důvodů se v budoucnu předpokládá využití spíše vodných RPB.<sup>[20]</sup>

### 1.8 Vodné redoxní průtočné baterie

Vodné RPB využívají jako rozpouštědlo pro redoxně aktivní materiály vodu. Díky nízkým nákladům, vysoké bezpečnosti a netěkavosti je tento typ RPB vhodnější. Důležitá je také nízká viskozita, díky které je možné snížit náklady na čerpání elektrolytu článkem a zvýšit iontovou vodivost. Výkon systému vodné RPB je však omezen vnitřními vlastnostmi vody jako je úzké potenciální okno a omezený rozsah provozních teplot.<sup>[17]</sup>



## 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. Použitá rozpouštědla byla odpařována na odparce Heidolph Laborota 4001. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO<sub>2</sub> 60 F254 (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 (CDCl<sub>3</sub> – 7,25 a 77,23; *d*<sub>6</sub>-DMSO – 2,55 a 39,51 ppm pro <sup>1</sup>H- resp. <sup>13</sup>C-NMR spektra). 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 (kvartet) a m (multiplet). IČ spektra byla měřena na FT-IR spektrometru Nicolet iS50 s diamantovým ATR nástavcem. Hmotová spektra byla měřena na GC/EIMS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent Technologies 6890N (HP-5MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25 μm) opatřeného hmotovým detektorem Network MS detector 5973 (EI 70 eV, rozsah 33-550 Da) a GC/EI-MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent 7890B Series GC Custom (HP-5MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25 μm) Případně polárnější kolona: (DB-35MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25 μm) opatřeného hmotovým detektorem 5977B EI MSD Bundle (EI 70 eV, rozsah 50-550 Da). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena metodou „dried droplet“ pomocí MALDI 17 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 byl použit *trans*-2-[3-4-*terc*-butylfenyl]-2-methyl-2-propenyliden]malonnitril (DCTB). Vlastní elektrochemická charakterizace připraveného odměrného roztoku, který byl vždy saturován argonem, byla realizována v měrné cele o objemu 2,5 ml pomocí CV v tříelektrodovém 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 (−1,8 až +0,5 V pro 1 M NaOH 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 Příprava 1,5-difenylopenta-1,4-dien-3-onu (dibenzylidenacetonu)

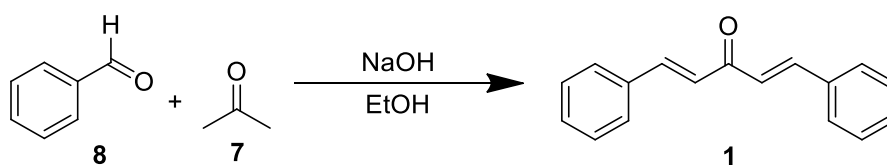


Schéma 9. Bazicky katalyzovaná příprava cílové sloučeniny **1**.

Postup byl prováděn analogicky podle návodů pro laboratorní cvičení.<sup>[21]</sup> V 250 ml baňce bylo smícháno 80 ml ethanolu s roztokem 10 g hydroxidu sodného ve 100 ml vody. Za intenzivního třepání byla přidána směs 10,6 g čerstvě predestilovaného benzaldehydu **8** a 2,9 g acetonu **7**. Teplota reakční směsi byla udržována v rozmezí 20–25 °C. Po 20 minutách byla směs ochlazená v ledové lázni a vyloučená sraženina byla odsáta a promývána vodou až do neutrálního pH filtrátu. Výsledný produkt **1** byl rekrystalován z ethanolu (20 ml) Bylo získáno 6,45 g žlutých krystalů produktu **1** (54 %). B. t. 106–109 °C (lit.<sup>[22]</sup> 113–115 °C). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 25°C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,74 (d, *J* = 16 MHz, 2H); 7,62–7,61 (m, 4H); 7,42–7,41(m, 6H); 7,08 (d, *J* = 16 MHz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, 25°C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 189,15; 143,54; 135,02; 130,72; 129,19; 128,61; 125,64 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DCTB): *m/z* vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> ([M+H<sup>+</sup>]), 235,11250; nalezeno: 235,11174.

Tabulka 1. Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu **1**.

Látka	M [g/mol]	n [mol]	V [ml]	m [g]
ethanol	46,07	-	80	-
NaOH	40	0,25	-	10
<b>8</b>	106,12	0,1	-	10,6
<b>7</b>	58,08	0,05	-	2,9
voda	-		100	-
<b>1</b>	234,1	-	-	6,45

### 2.3 Příprava 1,5-bis(2-hydroxyfenyl)-1,4-pentadien-3-onu

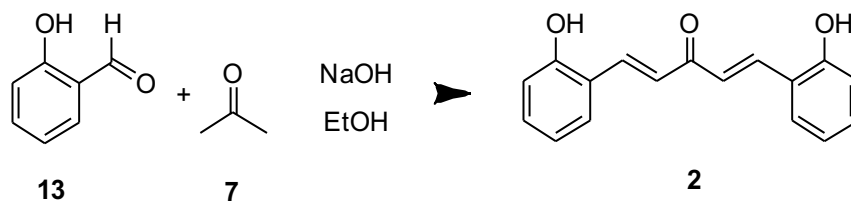


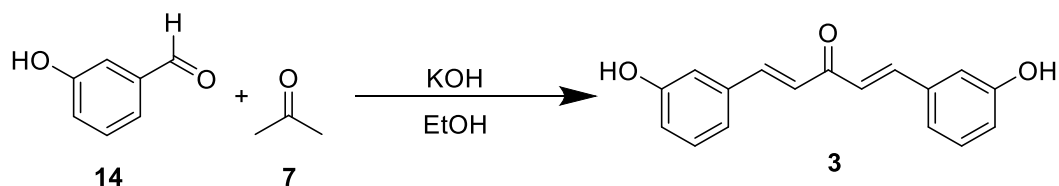
Schéma 10. Aldolová kondenzace mezi 12 a 7 vedoucí k produktu 2.

Ve 100 ml baňce bylo po kapkách přidáváno 15 ml 20% vodného roztoku NaOH ke směsi 6,2 g 2-hydroxybenzaldehydu **13** a 1,85 ml acetonu **7** ve 20 ml absolutního ethanolu. Vzniklá žlutá reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 48 h. Poté bylo přidáno 100 ml vody a následný fialový roztok byl zneutralizován kyselinou octovou (6 ml). Vzniklá žlutá sraženina byla zfiltrována, promyta vodou, vysušena a krystalována ze směsi aceton/voda (1:1, 20 ml).<sup>[12]</sup> Bylo získáno 3,2 g (48 %) produktu **2** jako žluté krystalické látky. B. t. 159–161 °C (lit. <sup>[12]</sup> 160–162 °C). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 25 °C, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$ =10,31 (s, 2H); 7,97 (d, *J* = 16Hz, 2H); 7,75–7,73 (m, 2H); 7,36 (s, 1H); 7,32–7,28 (m, 3H); 6,97 (d, *J* = 8,12 Hz, 2H); 6,93–6,89 (t, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, 25 °C, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 188,75; 157,15; 137,89; 131,78; 128,77; 125,41; 119,47; 116,26 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DCTB): *m/z* vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> ([M+H<sup>+</sup>]), 267,10157; nalezeno: 267,10152.

Tabulka 2. Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu 2.

Látka	M [g/mol]	n [mol]	V [ml]	m [g]
<b>13</b>	122,12	0,051	-	6,2
<b>7</b>	58,08	0,025	1,85	-
voda	-	-	100	-
kys. octová	-	-	6	-
EtOH	-	-	20	-
<b>2</b>	266,29	-	-	3,2

## 2.4 Příprava 1,5-bis(3-hydroxyfenyl)-1,4-pentadien-3-onu



**Schéma 11.** Příprava cílové sloučeniny **3** bazicky katalyzovanou aldolovou kondenzací.

Postup byl prováděn analogicky dle Lia.<sup>[14]</sup> Do 100 ml baňky bylo ke směsi 2,19 g KOH ve 12 ml ethanolu předloženo 3,66 g 3-hydroxybenzaldehydu **14**. Vzniklý žlutý roztok byl v ledové lázni ochlazen na 0 °C a po kapkách bylo přidáváno 1,1 ml acetonu **7**. Reakční směs byla poté zahřáta na laboratorní teplotu a míchána 24 h. Druhý den bylo do tmavě červené směsi přidáno 60 ml vody a směs byla následně zneutralizována 2,4 ml kyseliny octové. Vyloučený žlutý produkt byl po 20 minutách stání zfiltrován, promyt studenou vodou a krystalován ze směsi aceton/voda (1:1) (cca 10 ml). Bylo získáno 1,39 g (35 %) **3** jako žluté krystalické látky. B. t. 201–204 °C (lit.<sup>[11]</sup> 198–200 °C). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 25°C, *d*<sub>6</sub>-aceton): δ = 8,78 (s, 2H); 7,72 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H); 7,29–7,20 (m, 8H); 6,94–6,92 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, 25°C, *d*<sub>6</sub>-aceton): δ = 206,51; 158,75; 143,51; 137,43; 130,85; 126,49; 120,79; 118,41; 115,59 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DCTB): *m/z* vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> ([M+H<sup>+</sup>]), 267,10157; nalezeno: 267,10153.

**Tabulka 3.** Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu **3**.

Látka	M [g/mol]	n [mol]	V [ml]	m [g]
ethanol	46,07		12	-
KOH	56,1	0,039	-	2,190
<b>14</b>	122,12	0,03	-	3,66
<b>7</b>	58,08	0,015	-	0,870
voda	-	-	60	-
kys. octová	-	-	2,4	-
<b>3</b>	266,29	-	-	1,39

## 2.5 Příprava 1,5-bis(4-hydroxyfenyl)-1,4-pentadien-3-onu

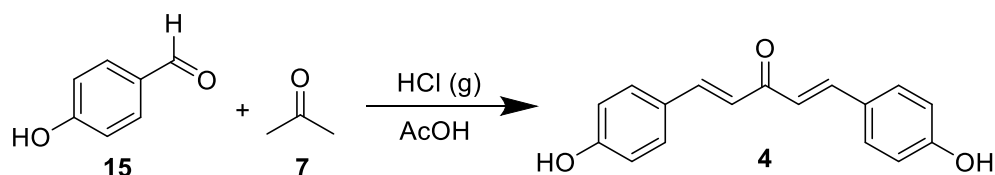


Schéma 12. Kyselé katalyzovaná příprava cílové sloučeniny 4.

Postup byl prováděn analogicky dle Dua.<sup>[15]</sup> Do 100 ml baňky bylo předloženo 0,58 g acetonu 6 a 2,44 g 4-hydroxybenzaldehydu 15. Směs byla následně rozpuštěna v kyselině octové (15 ml) a 2 hodiny probublávána plynnou HCl. Teplota reakční směsi byla udržována v rozmezí 25–30 °C. Reakční baňka se poté nechala týden stát a následně byla do tmavě červeného roztoku přidána studená voda (100 ml). Roztok změnil barvu na tmavě zelenou a vyloučený produkt byl zfiltrován a krystalován z ethanolu (20 ml). Po vysušení byl získán žlutý prášek (1,57g, 53 %) produktu 4. B. t. 238–241 °C (lit<sup>[15]</sup> 243–245 °C). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 25°C, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 10,12 (s, 2H); 7,73 (s, 1H); 7,67(d, *J* = 8,8 Hz, 5H); 7,15 (d, *J* = 16 Hz, 2H); 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, 25°C, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 188,10; 159,87; 142,45; 130,50; 125,87; 122,7; 115,88 ppm. HR-FT-MALDI-MS (DCTB): *m/z* vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> ([M+H<sup>+</sup>]), 267,10157; nalezeno: 267,10146.

Tabulka 4. Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu 4.

Látka	M [g/mol]	n [mol]	V [ml]	m [g]
15	122,12	0,02	-	2,44
7	58,08	0,001	-	0,58
voda		-	150	-
4	266,29	-	-	1,57

## 2.6 Pokus o přípravu 1,5-bis(2,4-dihydroxyfenyl)-1,4-pentadien-3-onu

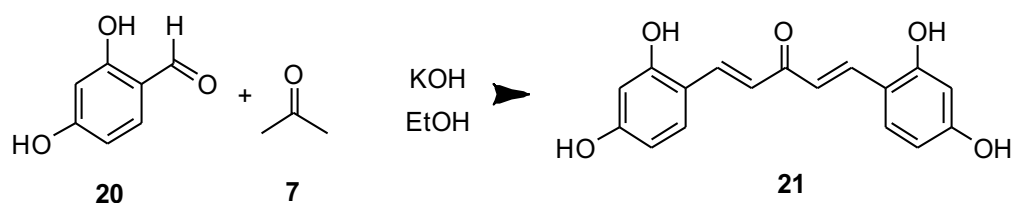


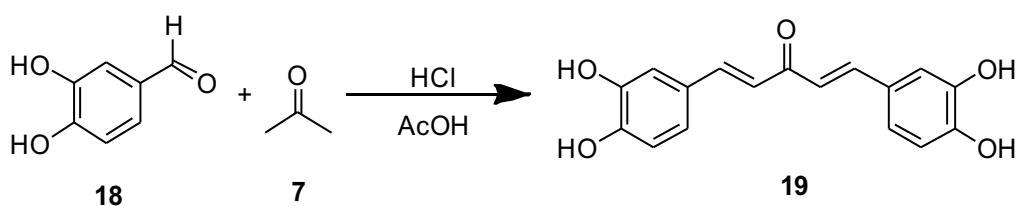
Schéma 13. Pokus o přípravu finální sloučeniny **21**

Ve 100 ml baňce bylo pomalu přidáno 345 mg 2,4-dihydroxybenzaldehydu **20** ke směsi 182 mg KOH v 1 ml ethanolu. Vzniklý roztok byl v ledové lázni ochlazen na 0 °C a po kapkách bylo přidáváno 73 mg acetonu **6**. Reakční směs byla poté zahřáta na laboratorní teplotu a míchána 24 h. Druhý den bylo do tmavě červené směsi přidáno 5 ml vody a směs byla následně zneutralizována kyselinou octovou (2 ml). Došlo k vyloučení hnědé sraženiny z reakční směsi, které však neodpovídala žádanému produktu **21**. Vznik požadovaného produktu **21** nebyl detekován ani ve zbylé reakční směsi.

Tabulka 5. Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu **20**.

Látka	M [g/mol]	n [mol]	V [ml]	m [g]
<b>20</b>	138,12	0,0025	-	0,345
ethanol	46,07	-	1	-
KOH	56,1	0,003	-	0,182
<b>7</b>	58,08	0,001	-	0,073
voda		-	5	-
<b>21</b>	282,29	-	-	-

## 2.7 Pokus o přípravu 1,5-bis(3,4-dihydroxyfenyl)-1,4-pentadien-3-onu

Schéma 14. Pokus o přípravu cílové sloučeniny **19**.

V baňce bylo smícháno 150 mg acetonu **7** a 714 mg 2,4-dihydroxybenzaldehydu **18**. Směs byla následně rozpuštěna v kyselině octové (5 ml). Výsledný žlutý roztok byl poté 2 hodiny probubláván plynnou kyselinou chlorovodíkovou. Teplota reakční směsi byla udržována v rozmezí 25–30 °C. Reakční baňka se poté nechala dva dny stát a následně byla do tmavě červeného roztoku přidána studená voda (100 ml). Roztok změnil barvu na tmavě zelenou, ale nedošlo k vyloučení produktu v podobě sraženiny. V surové reakční směsi nebyl vznik produktu **19** detekován.

Tabulka 6. Vlastnosti sloučenin pro přípravu produktu **18**.

Látka	M [g/mol]	n [mol]	V [ml]	m [g]
<b>18</b>	138,12	0,005	-	0,714
<b>7</b>	58,08	0,0025	-	0,150
voda		-	100	-
<b>19</b>	282,29	-	-	-



### 3 VÝSLEDKY A DISKUZE

#### 3.1 Syntéza

Cílové sloučeniny **1–4** byly připraveny aldolovou kondenzací benzaldehydů **8** a **13–15** s acetonem **7** v poměru 2:1 (*Schéma 15*). Příprava produktů **1–3** byla katalyzována bazicky. Naopak produkt **4** bylo možné připravit pouze za kyselé katalýzy, při katalýze bazické nebyl v reakční směsi detekován vznik žádaného produktu. Použitými bázemi jsou v případě syntézy **1** a **2** hydroxid sodný, vznik produktu **3** byl katalyzován hydroxidem draselným. Ve všech třech případech byly báze použité v nadbytku oproti benzaldehydům **8** a **13–15**. Použitým rozpouštědlem byl ethanol. Ve všech případech došlo k vysrážení surového produktu z reakční směsi, který byl dočištěn krystalizací z ethanolu či směsi acetonu a vody. Produkty **1–3** byly izolovány v průměrných výtěžcích 35–54 %. Příprava produktu **4** aldolovou kondenzací **15** a **7** byla prováděna v kyselině octové jako rozpouštědlo za probublávání plynnou kyselinou chlorovodíkovou. Surový produkt **4** byl opět vyloučen z reakční směsi a čištěn krystalizací z ethanolu. Produkt **4** byl získán v analogickém 53% výtěžku. Struktura a čistota všech finálních molekul byla ověřena všemi dostupnými analytickými metodami.

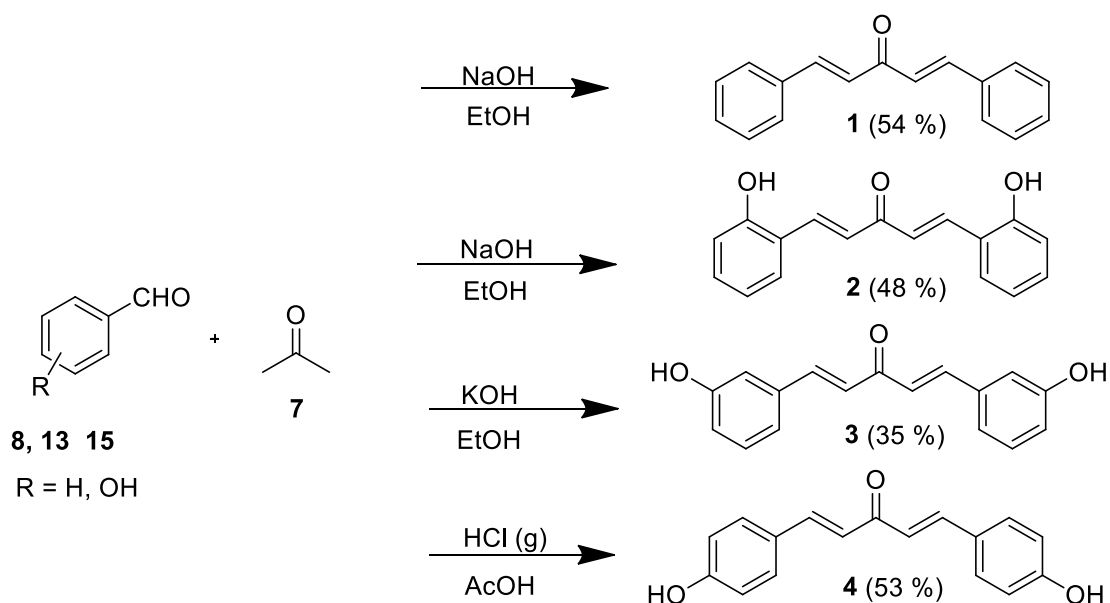


Schéma 15. Přehled příprav sloučenin **1–4**.

Dále byly provedeny pokusy o přípravu dvou dihydroxy-substituovaných dibenzylidenacetonů s hydroxylovými skupinami navázanými v polohách 2,4- a 3,4- (*Schéma 16*). Pokusy o přípravu sloučenin **19** a **21** probíhaly také aldolovou kondenzací benzaldehydu **18** a **20** s acetonem **7** v poměru 2:1. Pokus o přípravu produktu **21** byl katalyzován bazicky. Použitou bází zde byl hydroxid draselný, jako rozpouštědlo byl použit ethanol. Příprava

produktu **19** byla naopak zkoušena za kyselých katalýz plynnou kyselinou chlorovodíkovou. Rozpouštědlem zde byla použita kyselina octová. Ani u jedné z příprav nedošlo ke vzniku požadovaného produktu **19** a **21**.

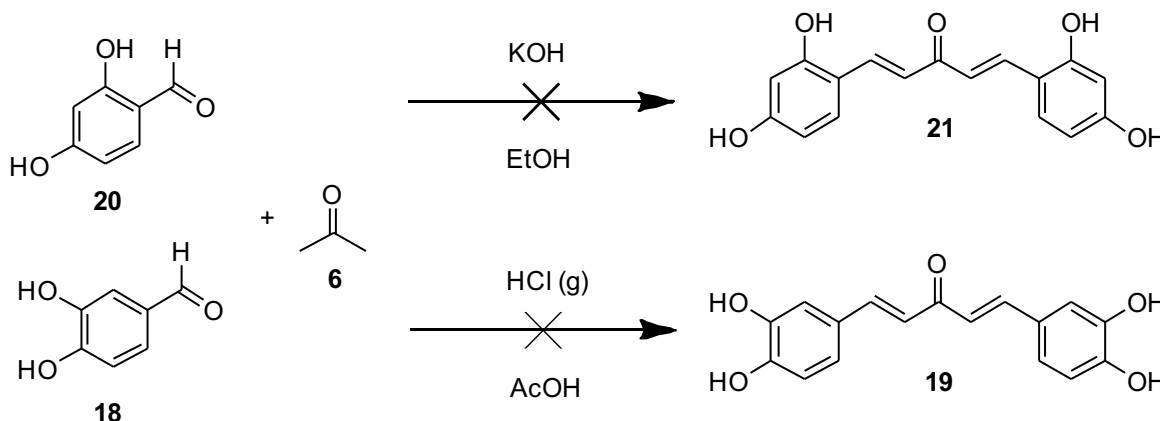
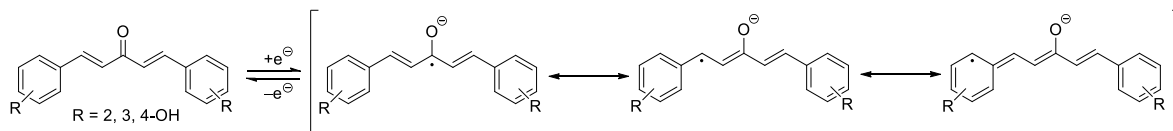


Schéma 16. Neúspěšné pokusy o přípravu sloučenin **19** a **21**.

### 3.2 Elektrochemická charakterizace pomocí cyklické voltametrie

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 její elektrochemicky generovaná redukováná forma a naopak. Dibenzylidenacetone **1** není rozpustný ve vodných elektrolytech, proto není možné v tomto prostředí studovat jeho elektrochemické vlastnosti. Rozpustnost ve vodných elektrolytech lze však zajistit vhodnou strukturální dekorací mateřského skeletu **1**. Z tohoto důvodu byly navrženy cílové sloučeniny **2–4** disponující dvěma hydroxylovými funkčními skupinami. Ty zaručují dostatečnou rozpustnost zejména v alkalických vodných elektrolytech (tvorba „fenolátu“). Prvním redukčním centrem u mateřské molekuly **1**, respektive u cílových sloučenin **2–4**, je však karbonylová funkční skupina, u níž lze předpokládat jednoelektronovou redukci. Elektrochemicky generovanou redukovanou formou je pak radikálaniont, jež může být stabilizovaný rezonancí do periferních aromatických jader (viz *Schéma 17*). Pokud však tyto radikálanionty nebudou dostatečně chemicky stabilní, nemohou vykazovat ani elektrochemickou reverzibilitu. Právě vzhledem k možné rezonanční stabilizaci lze předpokládat dostatečnou chemickou stabilitu („životnost“) generovaných radikálaniontů ve vodných elektrolytech.



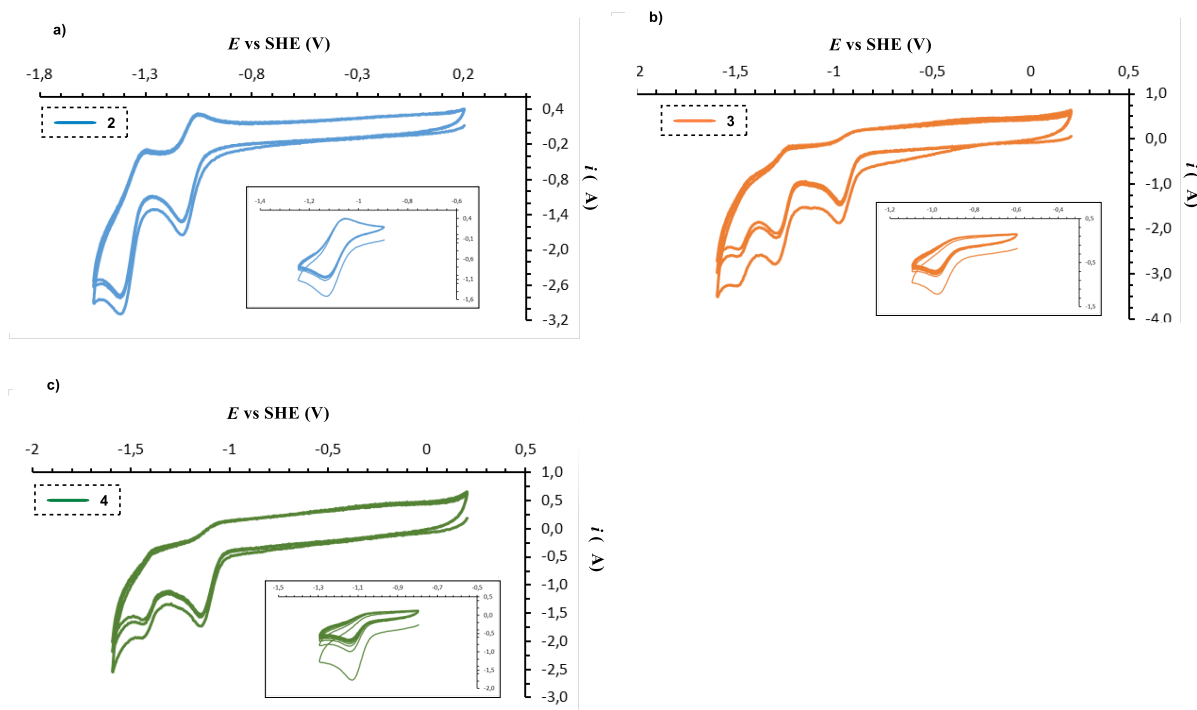
**Schéma 17.** Předpokládaná jednoelektronová redukce cílových sloučenin 2–4 a vybrané rezonanční struktury odpovídající redukované formy.

Elektrochemické vlastnosti cílových sloučenin 2–4 byly studovány pomocí cyklické voltametrie (CV) a to v 1M NaOH jako pracovním elektrolytu, v němž dochází ke generování odpovídajících fenolátů. V kyselém a neutrálním elektrolytu (1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a 1M Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) nejsou cílové látky rozpustné, z toho důvodu nebyly v těchto prostředích elektrochemicky studovány. Z experimentálně získaných cyklických voltamogramů byly odečteny příslušné pík potenciály  $E_p^a/E_p^c$  pozorovaných redukčních, respektive oxidačních procesů. Pro (kvazi)reverzibilní děje byly dále vypočteny půlvalné potenciály  $E_{1/2}$  a hodnota „peak-to-peak“ separace  $\Delta E_p$ . Všechna elektrochemická data jsou shrnuta v *Tabulce 7*.

**Tabulka 7.** Základní elektrochemická data připravených dibenzylidenacetonů 2–4.

Produkt	$E_p^c$ [V] <sup>a</sup>	$E_p^c$ [V] <sup>a</sup>	$E_p^c$ [V] <sup>a</sup>	$E_p^a$ [V] <sup>a</sup>	$E_{1/2}$ [V] <sup>b</sup>	$\Delta E_p$ [mV] <sup>c</sup>
<b>2</b>	-1,13	-1,42	-	-1,06	-1,10	70
<b>3</b>	-0,98	-1,30	-1,49	-	-	-
<b>4</b>	-1,15	-1,45	-	-	-	-

<sup>a</sup>  $E_p^a$  a  $E_p^c$  jsou pík potenciály maxima anodického a katodického proudu daného redoxního procesu, dolní indexy 1–3 značí první až třetí pozorovaný redoxní děj; <sup>b</sup> Půlvalný 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.



**Obrázek 5.** Cyklické voltamogramy zachycující redoxní procesy cílových sloučenin **2–4** v 1 M NaOH při skenovací rychlosti  $100 \text{ mVs}^{-1}$ .

Derivát **2** s hydroxyskupinou v poloze dva benzenového jádra podléhal postupně dvoukrokové, jednoelektronové redukci v potenciálovém okně 1M NaOH. První redukovaná forma (viz *Schéma 17*) navíc vykazovala dostatečnou chemickou stabilitu a podléhala tedy žádoucí zpětné oxidaci na výchozí strukturu **2** (ve spektru patrný oxidační protipík, viz *Obrázek 6a*). První redukční krok je i elektrochemicky reverzibilní (*Obrázek 6a*), což je jasně demonstrováno hodnotou  $\Delta E_p = 70 \text{ mV}$  (pro jednoelektronovou výměnu teoreticky  $\approx 60 \text{ mV}$ ). Půlvolný potenciál tohoto prvního redoxního děje je pak  $-1,10 \text{ V vs. SHE}$ . Druhá redukce již poskytuje chemicky nestabilní formu. Z voltamogramu sloučeniny **3** (*Obrázek 6b*) lze vyvodit, že tato sloučenina podléhala postupně tříkrokové, jednoelektronové redukci ( $E_{p\ 1-3}^c = -0,98; -1,30$  a  $-1,49 \text{ V vs. SHE}$ ), kdy při první redukci lze opět očekávat generování odpovídajícího radikalaniontu (*Schéma 17*). Na základě absence oxidačních protipíků v CV diagramu lze předpokládat, že jednotlivé generované redukované formy 3-hydroxyderivátu **3** jsou v elektrolytu chemicky nestabilní a podléhají nežádoucím následným reakcím. Analogické chování bylo zaznamenáno i pro 4-hydroxyderivát **4**, který však v potenciálovém okně 1M NaOH podléhal pouze dvěma po sobě jdoucím redukcím. CV diagramy prvních redukcí pro sloučeniny **2–4** jsou rovněž součástí *Obrázku 6*. Ty jasně demonstrují (elektro)chemickou

reverzibilitu prvního redoxního procesu pro derivát **2** a chemickou nestabilitu zbylých regioizomerů **3–4**.

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

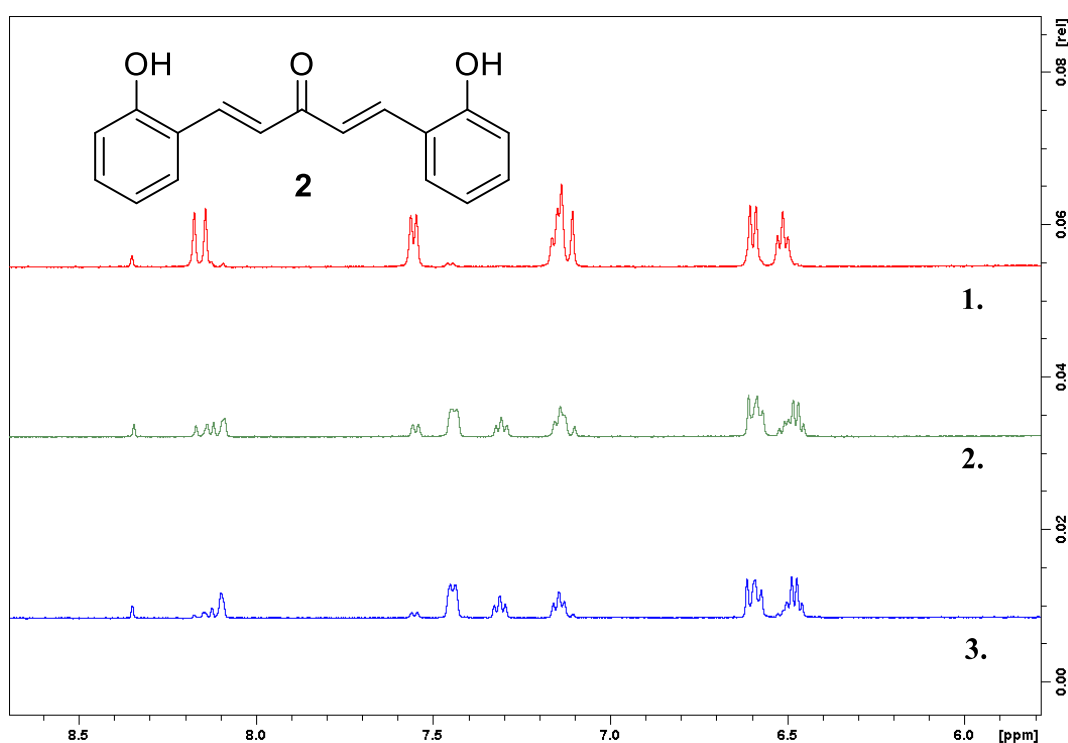
- Poloha pík potenciálů prvních redukcí se v závislosti na poloze hydroxyskupiny benzenového jádra liší minimálně. Alternující polohy **2** a **4** vykazují stejné hodnoty potenciálů prvních i druhých redukcí ( $E_p^c = -1,13$  V (**2**) a  $-1,15$  V (**4**);  $E_p^c = -1,42$  V (**2**) a  $-1,45$  V (**4**) vs. SHE). Zavedení OH-skupiny do nealternující polohy (**3**) vedlo k posunu redukčních dějů ke kladnějším potenciálům (cca  $+0,15$  V), což je pravděpodobně i důvod pro pozorování třetí redukce, která je u zbylých sloučenin **2** a **4** pravděpodobně již skryta za vývojem vodíku.
- Produkty elektrochemické redukce sloučenin **3** a **4** jsou v bazickém elektrolytu chemicky nestabilní. Naopak připojení OH- skupiny do polohy dva benzenového jádra vedlo u molekuly **2** k (elektro)chemicky reverzibilnímu průběhu první redukce. Tento fakt si lze vysvětlit možností stabilizace vznikajících radikálů nejen rezonanční stabilizací (která je možná u všech produktů **2**, **3** i **4**), ale také eventuálním zapojením vodíkových vazeb jedné či obou hydroxy skupin.
- Z pohledu elektrochemické odezvy a potenciální aplikační stránky se nadějně z připravené série molekul jeví derivát **2**, který vykazuje (elektro)chemicky stabilní jednoelektronovou první redukci v bazickém prostředí s  $E_{1/2} = -1,10$  V vs. SHE. Tato reverzibilní elektrochemická odezva je jedním ze základních předpokladů pro možné využití sloučeniny **2** v redoxní průtočné baterii.

### 3.3 Stanovení rozpustnosti

Rozpustnost produktu **2** byla měřena v 1M roztoku NaOH ve vodě. Rozpustnost byla měřena ve skleněné aparatuře, která byla umístěna v ultrazvukové vaně, vytemperované na 22 °C. Do skleněné aparatury byl naměřen objem 3 ml připraveného elektrolytu. Do daného elektrolytu byla postupně přidávána malá množství sloučeniny **2**. Sloučenina byla přidávána po dobu, kdy byla v elektrolytu zcela rozpuštěna. V okamžiku, kdy se po 15 minutách první přebytek již vizuálně nerozpustil, bylo přidávání zastaveno. Měření bylo opakováno třikrát. Ze známého množství sloučeniny **2** i objemu elektrolytu byla vypočtena rozpustnost, jejíž průměrná hodnota je 5,67 g/l, (0,03 mol/l). Z výsledku je tedy patrné, že sloučenina je ve vodném rozpouštědle velmi špatně rozpustná.

### 3.4 Měření chemické stability sloučeniny

Chemická stabilita byla studována pro sloučeninu **2** v 1M roztoku NaOH v deuterované vodě, ve které byl **2** rozpuštěn v dostatečné koncentraci pro měření  $^1\text{H-NMR}$  spekter. První spektrum, znázorněné červeně na *Obrázku 5*, bylo měřeno ihned po namíchání vzorku. Ze spektra je patrné, že vzorek obsahuje pouze čistou látku **2**. Už u druhého spektra, měřeného po 24 hodinách (znázorněno zeleně) je patrný rozklad sloučeniny **2** a vznik nových signálů. Modře znázorněné spektrum ukazuje vzorek rozpuštěný v 1M NaOH po 48 hodinách. Porovnáním s předchozími spektry je patrné téměř úplné vymizení signálů odpovídajícím produktu **2**. Ze získaných výsledků lze vyvodit nízkou stabilitu hydroxydibenzylidenacetonů alkalickém prostředí.



**Obrázek 6.**  $^1\text{H-NMR}$  spektra (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 1M NaOH) **2** měřená ihned (červeně), po 24 (zeleně) a 48 (modře) hodinách.

## 4 ZÁVĚR

V rámci této bakalářské práce byla provedena literární rešerše zaměřující se na přípravu a využití dibenzylidenacetonu a jeho hydroxy-substituovaných derivátů. U jednotlivých typů sloučenin byly nalezeny a popsány možnosti syntézy a využití. Díky strukturní podobnosti s kurkuminem, jsou tyto sloučeniny testovány zejména pro klinické využití.

V experimentální části byly připraveny celkem čtyři finální molekuly na bázi dibenzylidenacetonu **1**. S cílem zvýšit rozpustnost DBA ve vodě a vodných rozpouštědlech, tři z finálních sloučenin **2–4** disponovaly dvěma hydroxylovými skupinami. Všechny sloučeniny byly připraveny aldolovou kondenzací acetonu s příslušným aldehydem v poměru 1:2. Syntéza molekul **1–3** probíhala za bazické katalýzy pomocí hydroxidu sodného, nebo draselného s celkovými výtěžky 54 % (**1**), 48 % (**2**) a 35 % (**3**). Příprava sloučeniny **4** probíhala naopak za kyselé katalýzy kyselinou chlorovodíkovou s výtěžkem 53 %.

U hydroxy derivátů **2–4** byly studovány elektrochemické vlastnosti pomocí cyklické voltametrie. Zatímco deriváty **3** a **4** byly (elektro)chemicky nestabilní, sloučenina **2** s hydroxylovými skupinami v poloze dva benzenového jádra vykazovala (elektro)chemicky stabilní jednoelektronovou první redukci v bazickém prostředí. Splňuje tak jeden ze základních předpokladů pro využití v redoxních průtočných bateriích. Bohužel je tento derivát pouze omezeně rozpustný v alkalickém prostředí (0,03 mol/l) a jeho stabilita je relativně nízká (do 48 hod). Nicméně lze ze získaných dat vyvodit, že synteticky jednoduše přístupné dibenzylidenacetony mají potenciál pro aplikaci jako vodné elektrolyty pro redoxní průtočné baterie. Další modifikace lze pak směřovat zvýšení chemické odolnosti a rozpustnosti. Jako vhodné místo pro další modifikace se ukázala především poloha dva.

## 5 LITERATURA

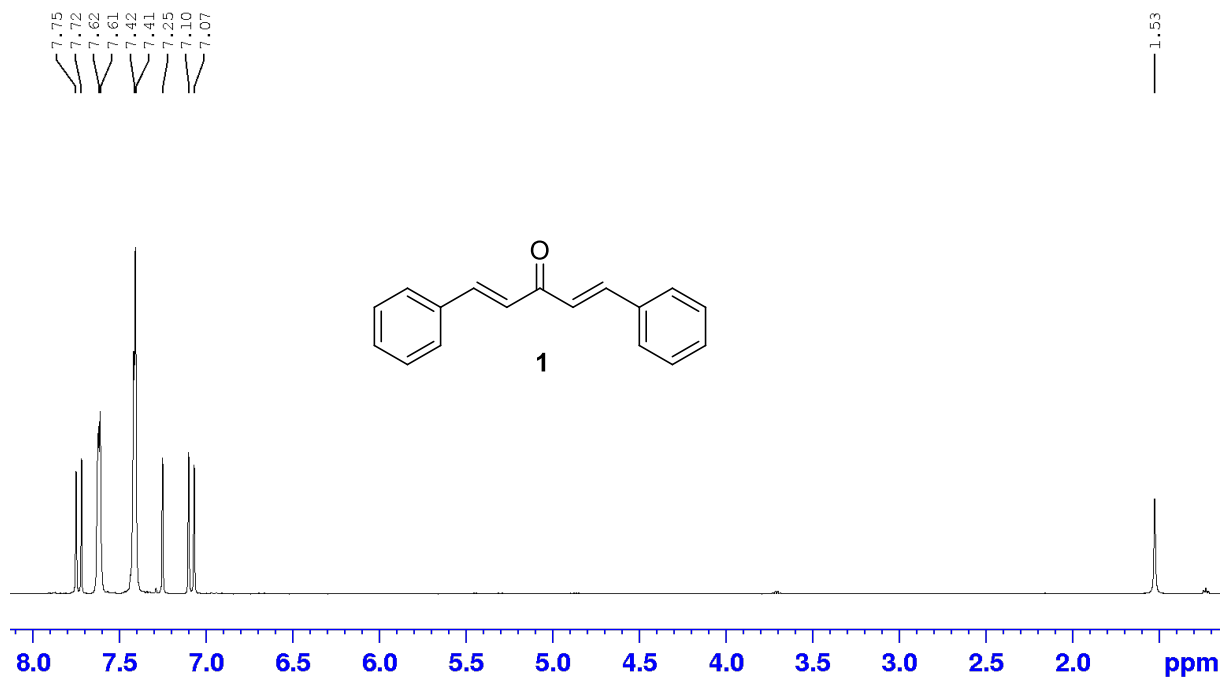
- [1] Nouredin, S. A., El-Shishtawy, R. M., Al-Footy, K. O., *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *182*, 111631.
- [2] Aher, R. B., Wanare, G., Kawathekar, N., Kumar, R. R., Kaushik, N. K., Sahal, D., Chauhan, V. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3034–3036.
- [3] Dondorp, A. M., Nosten, F., Yi, P., Das, D., Phyto, A. P., Tarning, J., Ph, D., Lwin, K. M., Ariey, F., Hanpithakpong, W., Lee, S. J., Ringwald, P., Silamut, K., Herdman, T., An, S. S., Yeung, S., Socheat, D., White, N. J., *Clin. Infect. Dis. (NY)*. **2009**, *361*, 455–467.
- [4] Priyadarsini, K. I., *Molecules* **2014**, *19*, 20091–20112.
- [5] Nabavi, S. F., Daglia, M., Moghaddam, A. H., Habtemariam, S., Nabavi, S. M., *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2014**, *13*, 62–77.
- [6] Roman, B. I., De Ryck, T., Verhasselt, S., Bracke, M. E., Stevens, C. V., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1021–1025.
- [7] Franco, L. L., de Almeida, M. V., e Silva, L. F. R., Vieira, P. P. R., Pohlit, A. M., Valle, M. S., *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, *79*, 790–797.
- [8] Sinisterra, J. V., Garcia-Raso, A., Cabello, J. A., Marinas, J. M., *Synthesis (Stuttg)*. **1984**, *1984*, 502–504.
- [9] Iwata, A., Tang, H., Kunai, A., Ohshita, J., Yamamoto, Y., Matui, C., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5170–5175.
- [10] Liang, G., Yang, S., Jiang, L., Zhao, Y., Shao, L., Xiao, J., Ye, F., Li, Y., Li, X., *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 162–167.
- [11] Hosoya, T., Nakata, A., Yamasaki, F., Abas, F., Shaari, K., Lajis, N. H., Morita, H., *J. Nat. Med.* **2012**, *66*, 166–176.
- [12] Wang, X., Han, Z., Wang, Z., Ding, K., *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2012**, *51*, 936–940.
- [13] Adams, B. K., Ferstl, E. M., Davis, M. C., Herold, M., Kurtkaya, S., Camalier, R. F., Hollingshead, M. G., Kaur, G., Sausville, E. A., Rickles, F. R., Snyder, J. P., Liotta, D. C., Shoji, M., *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3871–3883.
- [14] Li, S., Zhang, J. W., Li, X. L., Cheng, D. J., Tan, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16561–16566.
- [15] Du, Z. Y., Liu, R. R., Shao, W. Y., Mao, X. P., Ma, L., Gu, L. Q., Huang, Z. S., Chan, A. S. C., *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 213–218.
- [16] Winsberg, J., Hagemann, T., Janoschka, T., Hager, M. D., Schubert, U. S., *Angew. Chem.*



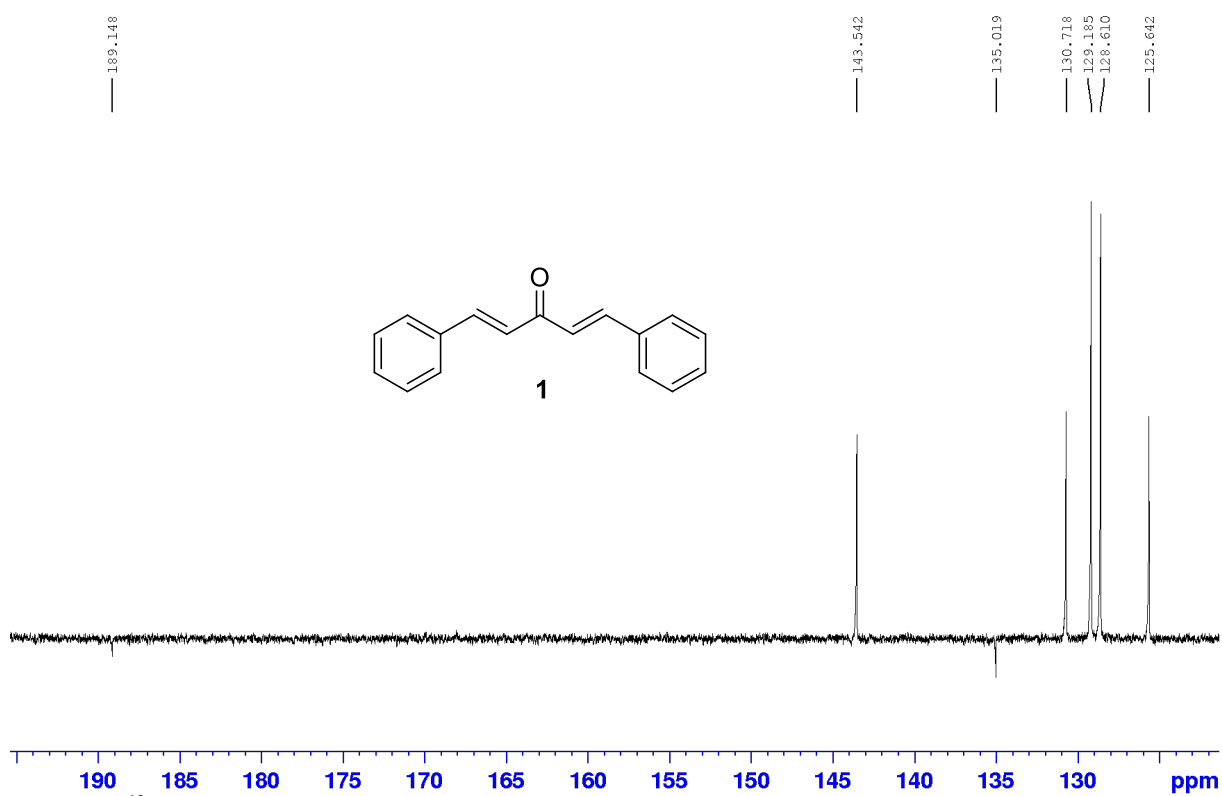
- *Int. Ed.* **2017**, *56*, 686–711.
- [17] Ding, Y., Zhang, C., Zhang, L., Zhou, Y., Yu, G., *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 69–103.
- [18] Noack, J., Roznyatovskaya, N., Herr, T., Fischer, P., *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2015**, *54*, 9776–9809.
- [19] Gentil, S., Reynard, D., Girault, H. H., *Curr. Opin. Electrochem.* **2020**, *21*, 7–13.
- [20] Wei, X., Duan, W., Huang, J., Zhang, L., Li, B., Reed, D., Xu, W., Sprenkle, V., Wang, W., *ACS Energy Lett.* **2016**, *1*, 705–711.
- [21] Macháček V., Kulhánek J., Kaválek J., Ludwig M., Mindl J., Panchartek J., Pytela O., Sedlák M., Socha J., Čegan A., *Chemicko-technologická, F.*, **2004**.
- [22] Carapina da Silva, C., Pacheco, B. S., das Neves, R. N., Dié Alves, M. S., Sena-Lopes, Â., Moura, S., Borsuk, S., de Pereira, C. M. P., *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *111*, 367–377.



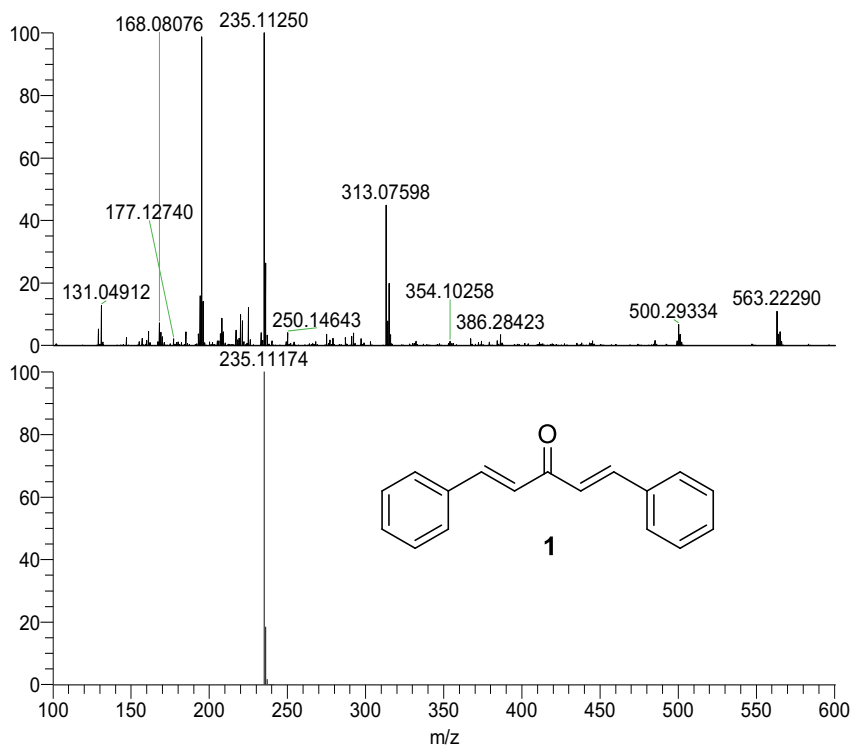
# PŘÍLOHY



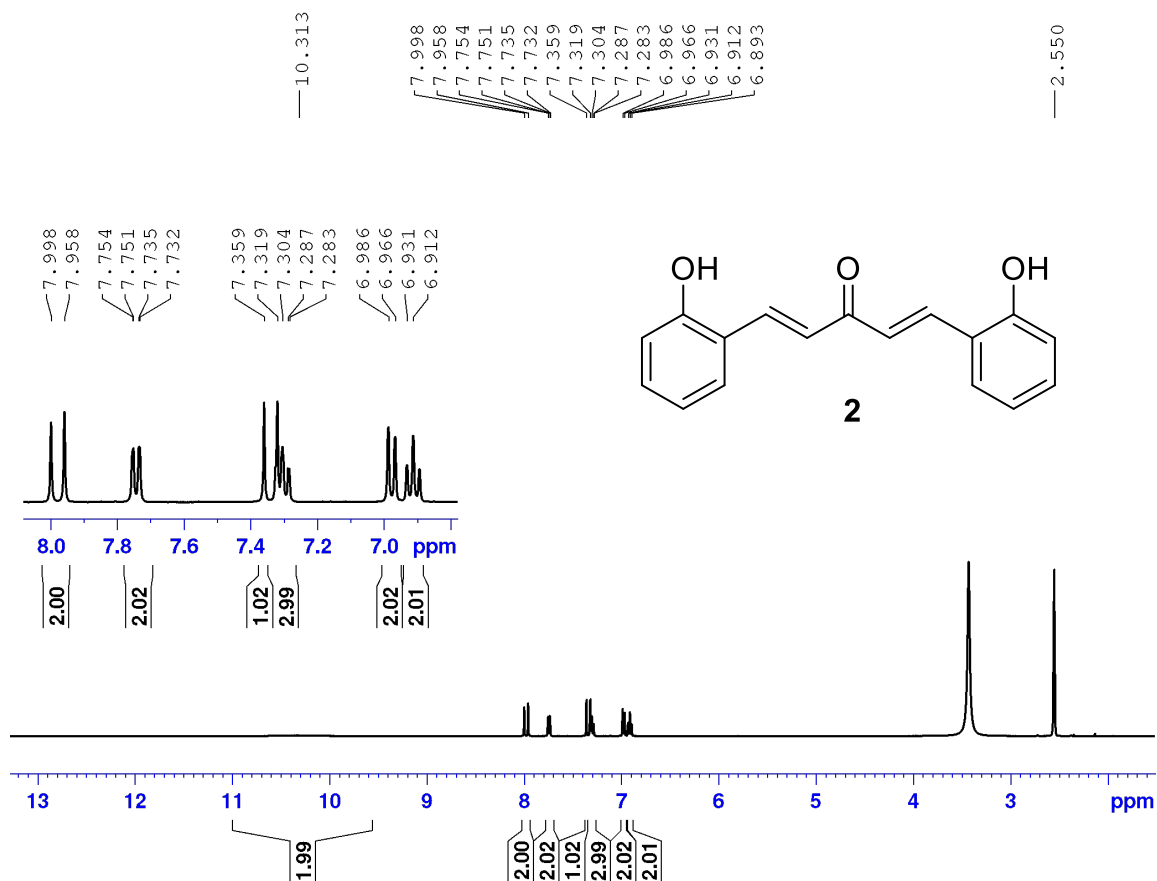
Příloha 1. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) spektrum sloučeniny 1.



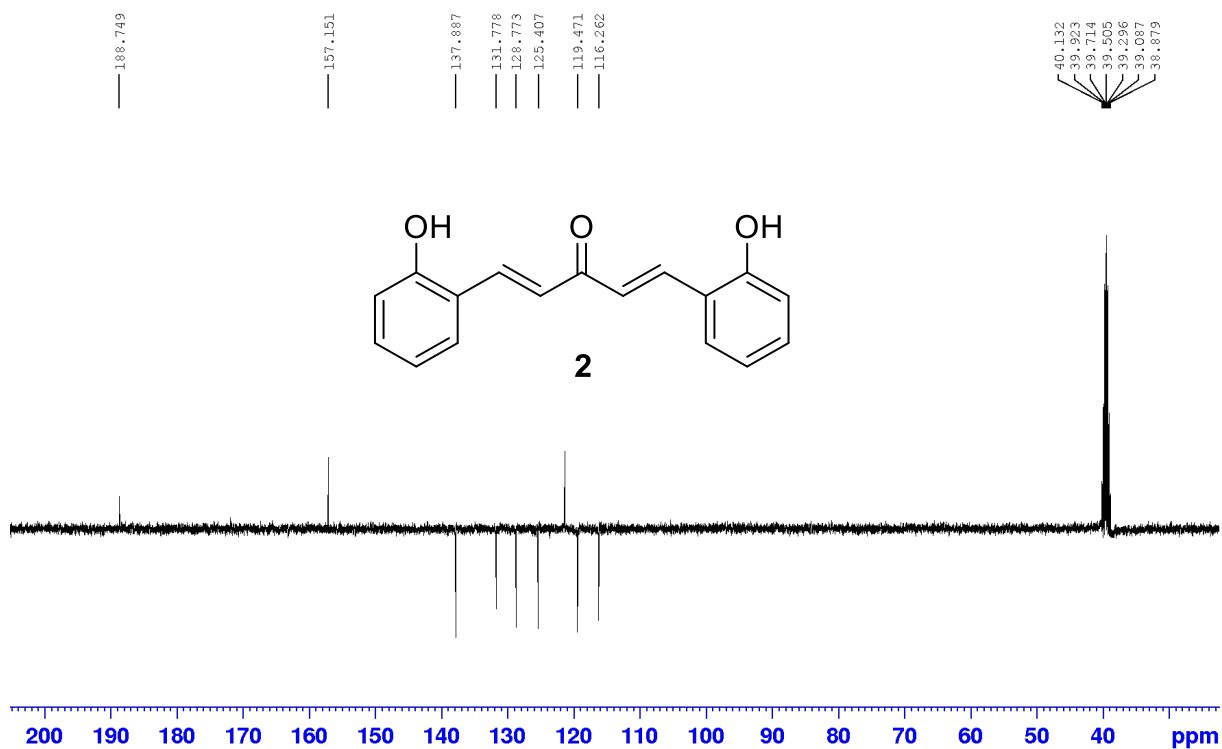
Příloha 2. <sup>13</sup>C-NMR APT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) spektrum sloučeniny 1.



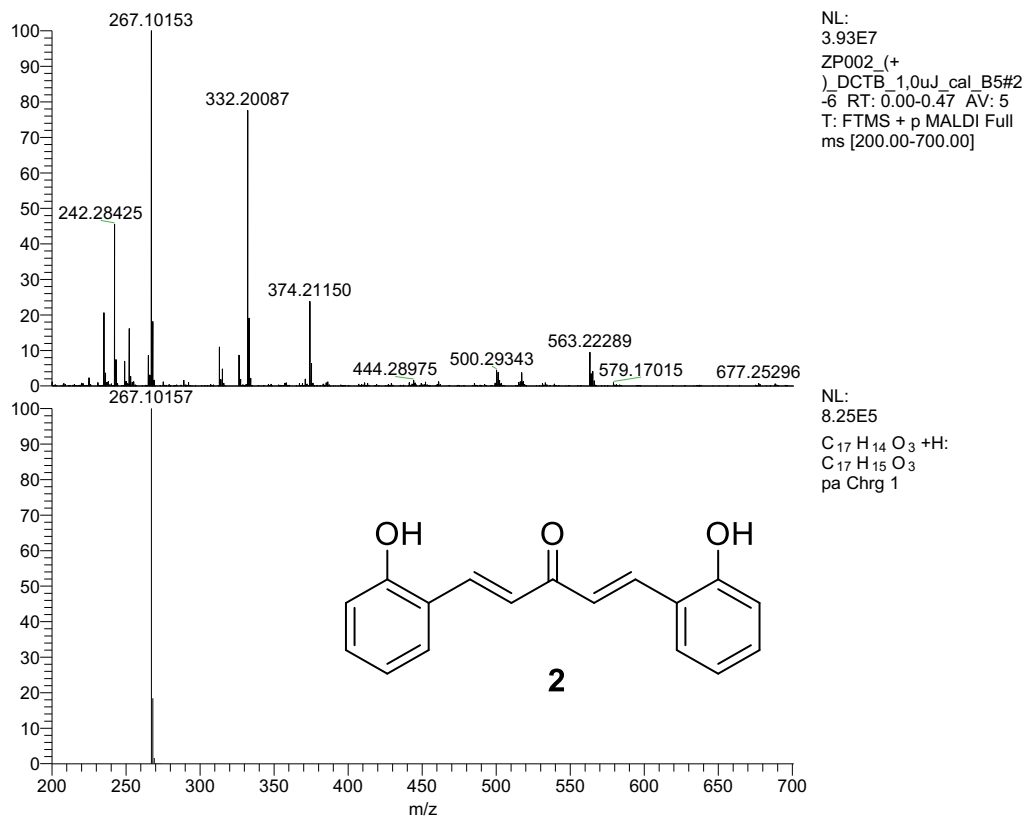
**Příloha 3.** Experimentální (nahore) a simulované (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny **1**.



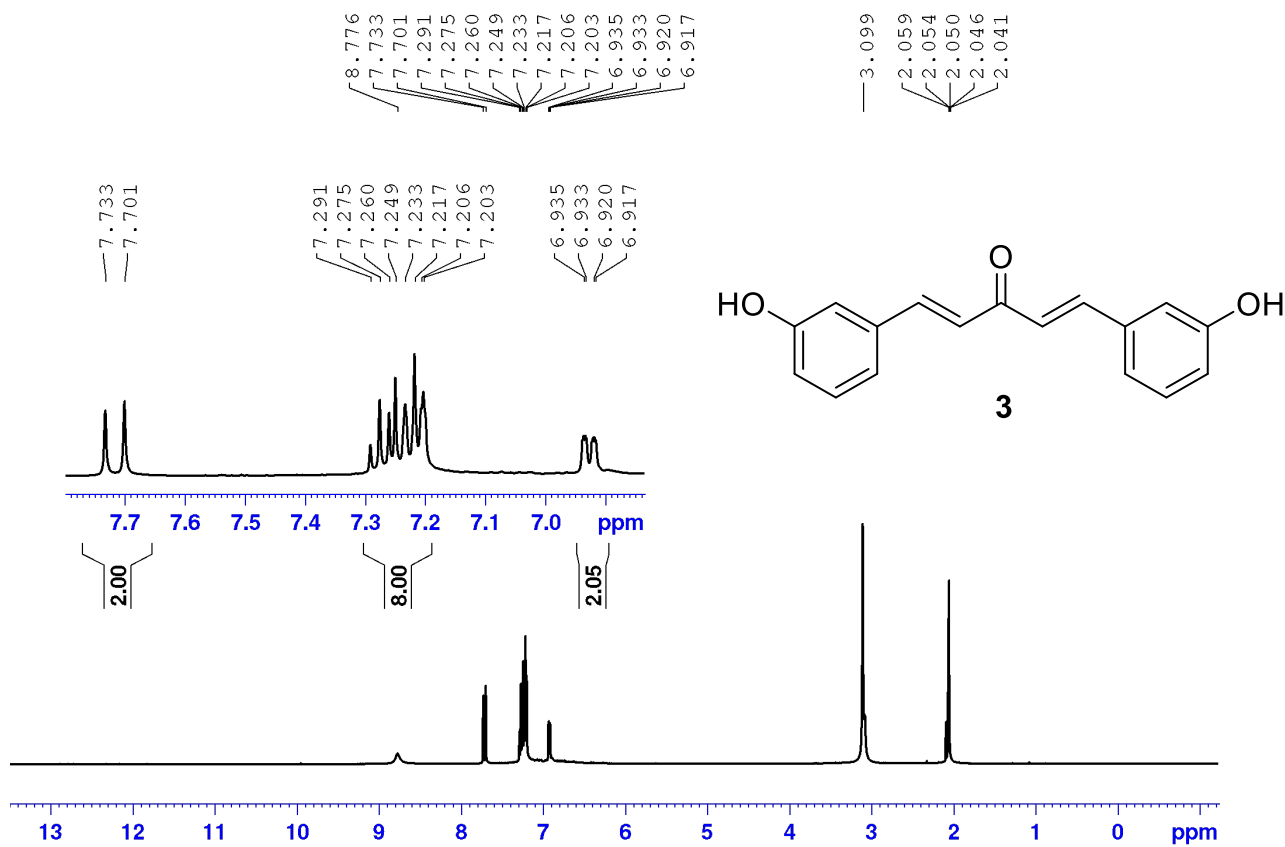
**Příloha 4.** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny **2**.



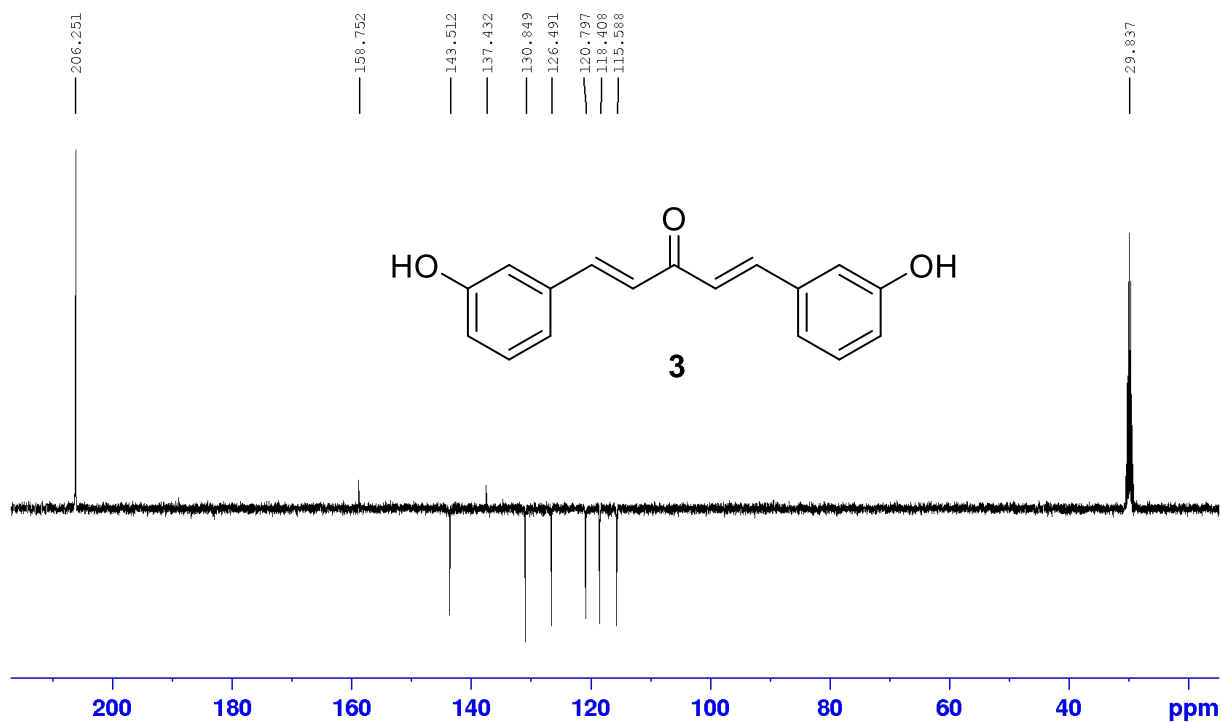
**Příloha 5.** <sup>13</sup>C-NMR APT (100 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 2.



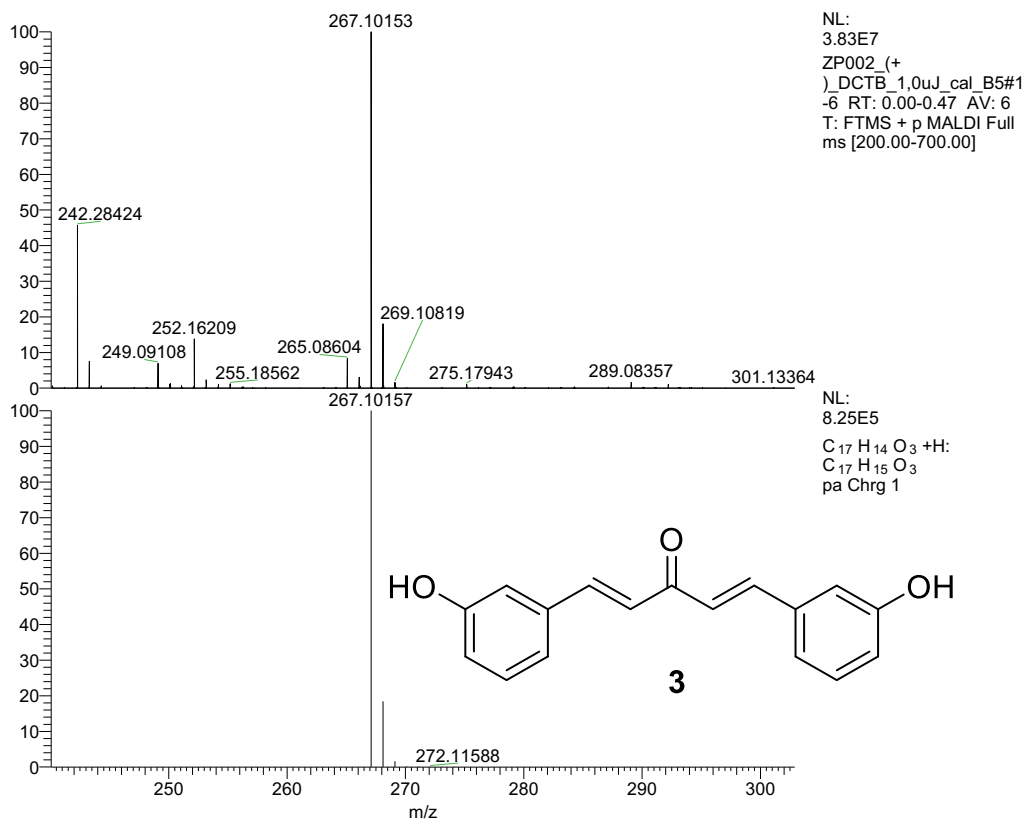
**Příloha 6.** Experimentální (nahore) a simulované (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 2.



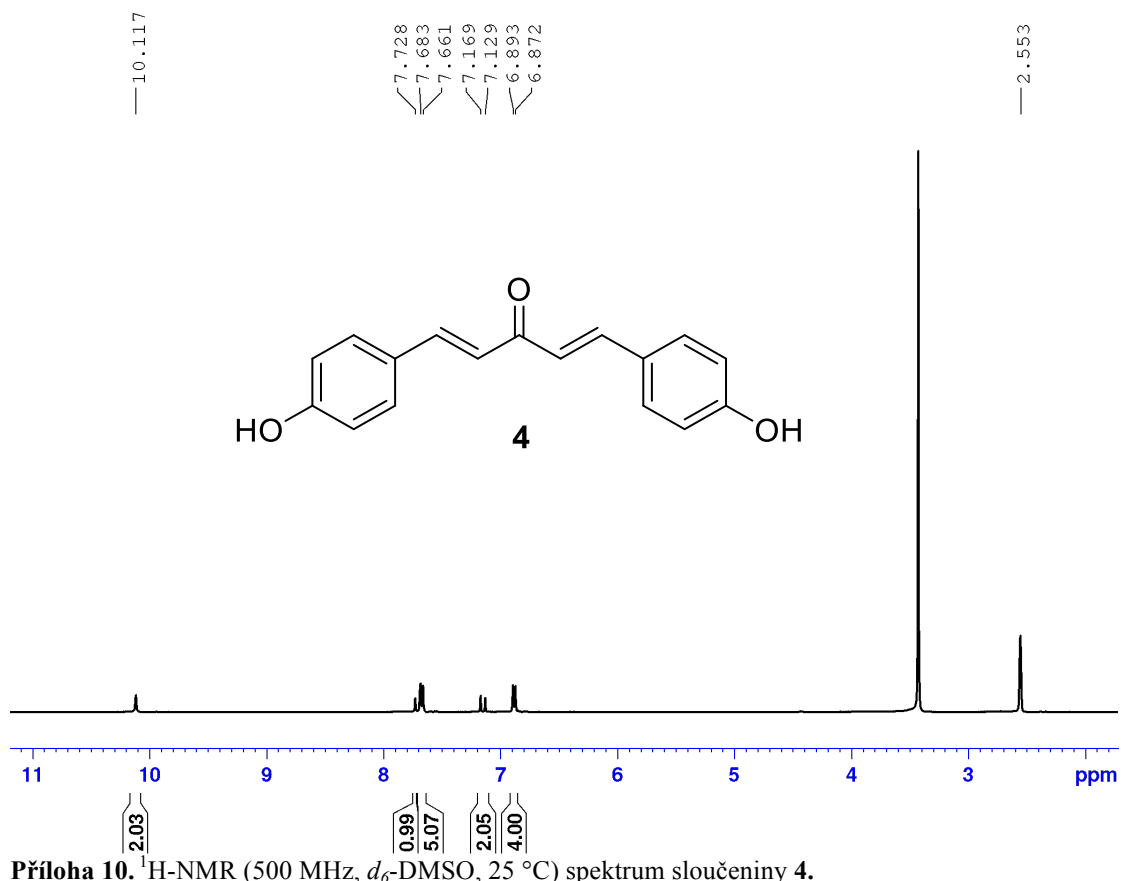
Příloha 7. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 3.



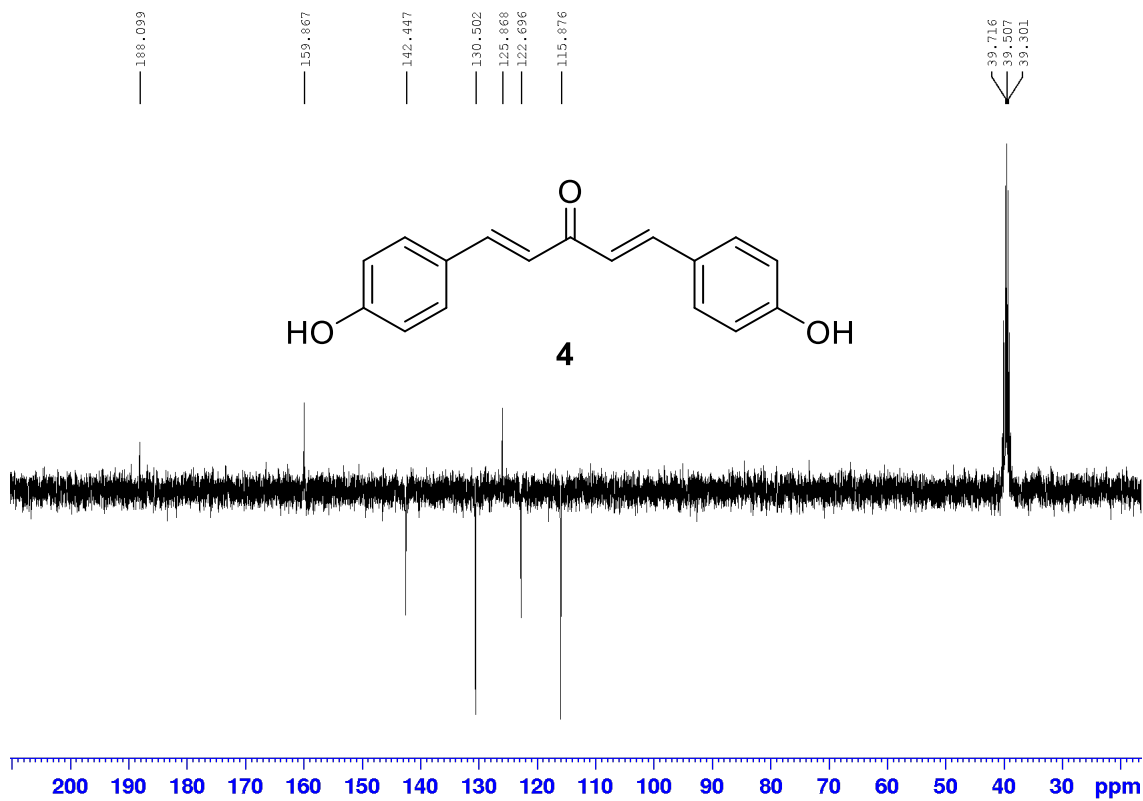
Příloha 8. <sup>13</sup>C-NMR APT (100 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 3.



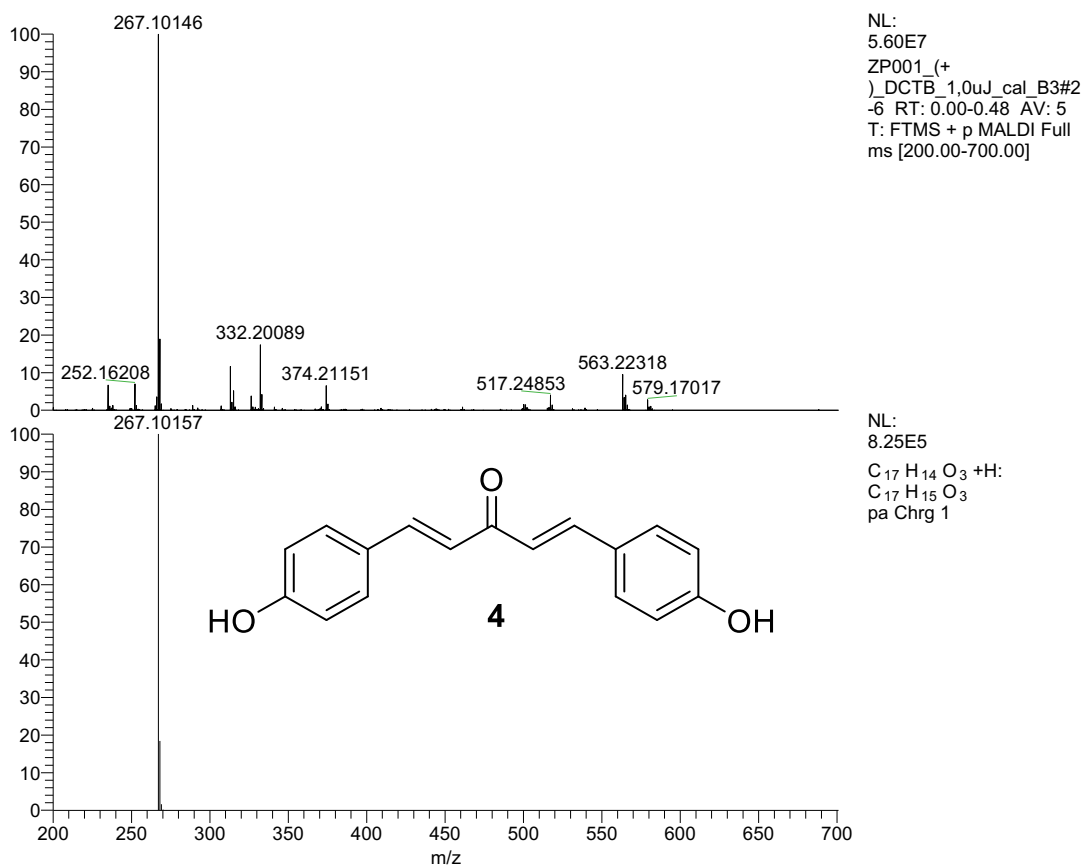
**Příloha 9.** Experimentální (nahore) a simulované (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny **3**.



**Příloha 10.** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny **4**.



**Příloha 11.**  $^{13}\text{C-NMR APT}$  (100 MHz,  $d_6$ -DMSO, 25 °C) spektrum sloučeniny 4.



**Příloha 12.** Experimentální (nahore) a simulované (dole) HR-FT-MALDI-MS spektrum sloučeniny 4.



## ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

Název práce	Hydroxy-substituované dibenzylidenacetonu: Příprava a využití
Autor práce	Zuzana Frances Pacáková
Obor	Klinická biochemie a chemie
Rok obhajoby	2020
Vedoucí práce	Prof. Ing. Filip Bureš, PhD.
Anotace	Byla vypracována literární rešerše zaměřená na přípravu a využití dibenzylidenacetonu a jeho hydroxy-substituovaných derivátů. U jednotlivých molekul byly popsány jejich možnosti syntézy a potenciální možnosti využití. Experimentální část byla zaměřena na přípravu čtyř finálních sloučenin, které byly charakterizovány pomocí $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ NMR spektroskopie a HR-FT-MALDI hmotnostní spektroskopie. Jedna z připravených sloučenin vykazovala dobré elektrochemické vlastnosti a byly pro ní stanoveny rozpustnost a chemická stabilita.
Klíčová slova	dibenzylidenaceton, aldolová kondenzace, kurkuminy, redoxní průtočné baterie