Univerzita Hradec Králové

Přírodovědecká fakulta

Katedra chemie

Syntéza aldoximových monokvarterních solí jako potenciálních dekontaminačních činidel

Bakalářská práce

Autor: Tien Thanh Pham

Studijní program: B1407 Chemie

Studijní obor: Toxikologie a analýza škodlivin

Vedoucí práce: RNDr. Dávid Maliňák, PhD.

Hradec Králové červenec 2020

Univerzita Hradec Králové
Přírodovědecká fakulta

Zadání bakalářské práce

Autor:	**Tien Thanh Pham**
Studium:	S16CH029BP
Studijní program:	B1407 Chemie
Studijní obor:	Toxikologie a analýza škodlivin
Název bakalářské práce:	**Syntéza aldoximových monokvarterních solí jako potenciálních dekontaminačních činidel**
Název bakalářské práce AJ:	Synthesis of aldoxime monoquaternary salts as potential decontaminant agents

Cíl, metody, literatura, předpoklady:

1. Rešerše syntézy a biologické aktivity sloučenin využívaných jako dekontaminační činidla.

2. Syntéza, určení struktury a fyzikálně-chemických vlastností nově připravených monokvarterních solí obsahujících aldoximovou skupinu, které budou následně poskytnuty na biologické testování jako potenciální dekontaminační činidla.

3. Sepsání bakalářské práce.

Databáze Reaxys, Chemical abstract, Web of Science, Scopus.

Garantující pracoviště:	Katedra chemie, Přírodovědecká fakulta
Vedoucí práce:	RNDr. Dávid Maliňák, PhD.
Oponent:	Ing. Jana Svobodová, Ph.D.

Datum zadání závěrečné práce: 27.6.2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a že jsem v seznamu použité literatury uvedl všechny prameny, ze kterých jsem vycházel.

V Hradci Králové dne 23.07.2020 Tien Thanh Pham

Poděkování

Práce vznikla díky institucionální podpoře Přírodovědecké fakulty Univerzity Hradec Králové.

Rád bych touto cestou poděkoval vedoucímu bakalářské práce RNDr. Dávidu Maliňákovi, PhD. za metodické vedení práce, cenné poznatky, pomoc při experimentální části a za pomoc při sepisování práce samotné. Dále bych chtěl poděkovat PharmDr. Rudolfu Andrýsovi, Ph.D. za naměření MS spekter a doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. za naměření NMR spekter.

Anotace

Bakalářská práce je zaměřená na syntézu aldoximových monokvarterních solí, které budou testovány jako potencionální dekontaminační činidla. V teoretické části jsou popsány informace o kontaminaci a dekontaminaci. Podrobněji jsou popsány organofosfáty (zejména nervově-paralytické látky), jejich mechanismus účinku (včetně mechanismu jejich dekontaminace), příznaky otravy a případná terapie. Experimentální část se věnuje syntéze jednotlivých sloučenin, postupu a mechanismu reakce. Sloučeniny jsou charakterizovány pomocí NMR a MS.

Klíčová slova

aldoxim, dekontaminace, kvarterní amoniové soli, tenzidy

Annotation

The bachelor thesis is focused on the synthesis of aldoxime monoquaternary salts which will be tested as a potential decontamination agents. The theoretical part describes information about contamination and decontamination. In particular, organophosphates (especially nerve agents), their mechanism of action (including the mechanism of their decontamination), symptoms of poisoning and possible therapy are described. The experimental part deals with the synthesis of individual compounds, the progress and mechanism of the reaction. The compounds are characterized by NMR and MS.

Keywords

aldoxime, decontamination, quaternary ammonium salts, surfactants

Obsah

Úvod 10
1 Teoretická část 12
1.1 Kontaminace 12
1.1.1 Nebezpečné chemické látky 12
1.1.2 Biologická agens a toxiny 15
1.1.3 Radioaktivní kontaminanty 17
1.2 Dekontaminace 18
1.2.1 Rozdělení dekontaminací 19
2 Design 23
3 Cíle práce 24
4 Výsledky a diskuze 25
4.1 Příprava výchozích látek pro syntézu aldoximových monokvarterních solí 25
4.1.1 Příprava methyl-2-methyl-4-pyridinkarboxylátu 25
4.1.2 Příprava 2-methyl-4-pyridinkarbaldehydu 26
4.1.3 Příprava 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu 27
4.1.4 Příprava (4-(brommethyl)fenyl)methanolu 27
4.1.5 Příprava 4-(brommethyl)benzaldehydu 28
4.1.6 Příprava 4-(brommethyl)benzaldehyd oximu 29
4.2 Příprava aldoximových monokvarterních solí 30
4.2.1 Příprava aldoximových monokvarterních solí odvozených od 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu 30
4.2.2 Příprava aldoximových monokvarterních solí odvozených od 4-(brommethyl)benzaldehyd oximu 31
5 Experimentální část 33
5.1 Postupy příprav výchozích látek pro syntézu aldoximových monokvarterních solí 33
5.1.1 Postup přípravy methyl-2-methyl-4-pyridinkarboxylátu 33
5.1.2 Postup přípravy 2-methyl-4-pyridinkarbaldehydu 34
5.1.3 Postup přípravy 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu 34
5.1.4 Postup přípravy (4-(brommethyl)fenyl)methanolu 35
5.1.5 Postup přípravy 4-(brommethyl)benzaldehydu 35

5.1.6 Postup přípravy 4-(brommethyl)benzaldehyd oximu 36
5.2 Postupy příprav aldoximových monokvarterních solí 37
5.2.1 Postup přípravy aldoximových monokvarterních solí odvozených od 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu 37
5.2.2 Postup přípravy aldoximových monokvarterních solí odvozených od 4-(brommethyl)benzaldehyd oximu 38
6 Závěr 41
7 Použitá literatura 42

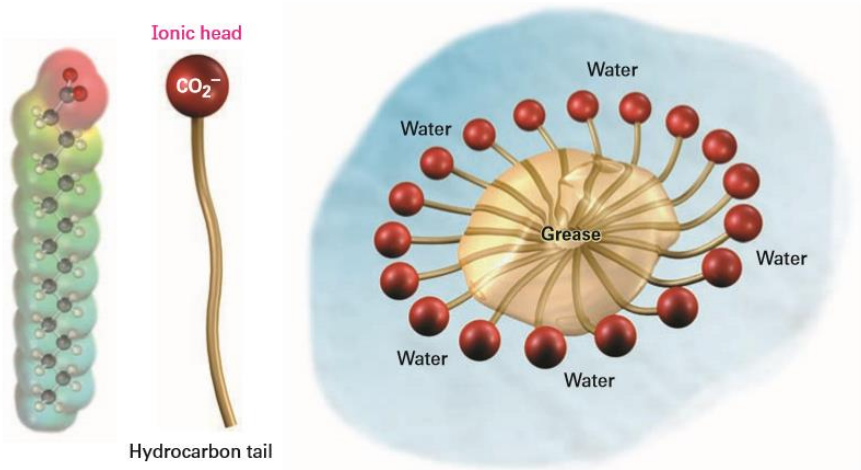
Seznam použitých zkratek v textu

AČR	Armáda České republiky
Ad_N	nukleofilní adice
AChE	acetylcholinesterasa
B-agens	biologická agens
Biologický zákon	Zákon č. 281/2002 Sb. o některých opatřeních souvisejících se zákazem bakteriologických (biologických) a toxinových zbraní a o změně živnostenského zákona
BOL	bojové otravné látky
CC	sloupcová chromatografie
CDC	Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí
CMC	kritická micelární koncentrace
CWC	Úmluva o zákazu vývoje, výroby, hromadění zásob a použití chemických zbraní a jejich zničení
DIBAH	diisobutylaluminium hydrid
DMSO	dimethylsulfoxid
E	eliminace
EA	ethylacetát
ekv	ekvivalent
ES	Evropské společenství
EtOH	ethanol
GHS	Globálně harmonizovaný systém klasifikace a označování chemických látek
h	hodina
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
IBX	2-jodoxybenzoová kyselina
λ	vlnová délka
l. t.	laboratorní teplota
MeOH	methanol
MF	mobilní fáze
min	minuta
MS	hmotnostní spektrometrie
NaOAc	octan sodný
Nařízení	Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1272/2008 o klasifikaci, označování a balení látek a směsí
NMR	nukleární magnetická rezonance
NPL	nervově-paralytické látky
OP	organofosfáty
S_N2	bimolekulární nukleofilní substituce
S_NAc	nukleofilní acylová substituce

THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
T_t	teplota tání
UV	ultrafialové záření

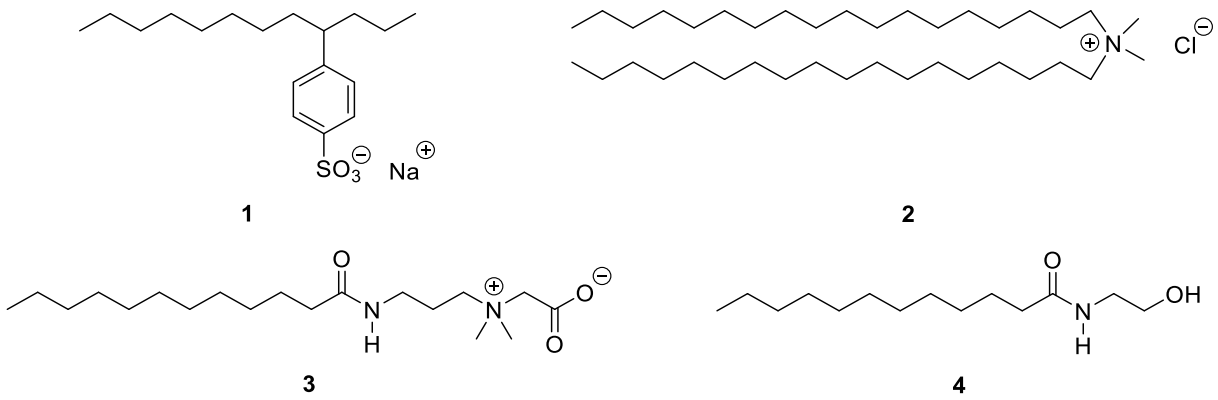
Úvod

Tenzidy neboli surfaktanty (z anglického surface active agents) jsou organické amfifilní sloučeniny složené z dvou částí opačného charakteru: hydrofilní polární části, tzv. „hlavy“ a hydrofobní (lipofilní) nepolární části, která je tvořena alespoň jedním uhlovodíkovým řetězcem [1; 2; 3]. Tyto sloučeniny se vyznačují schopností snižovat mezifázovou energii soustavy (důsledek kumulace tenzidu na fázovém rozhraní, a to i při nízkých koncentracích) a detergenčními vlastnostmi. Principem detergence je převedení kontaminantů (nečistot, mastnot atd.) z pevného povrchu do vodného prostředí a následného odplavení [1]. Kontaminanty jsou „obaleny“ hydrofobními nepolárními řetězci tenzidu a hydrofilní polární části (hlavy) jsou namířenými směrem do vodného prostředí. Takovéto koloidní útvary se nazývají micely (Obrázek 1), a k jejich tvorbě dochází při překročení určité koncentrace tenzidu, tzv. kritické micelární koncentrace (CMC) [2; 4]. Mezi další, avšak méně důležité, vlastnosti tenzidů mohou patřit antiseptické a dezinfekční účinky (vlivem tvorby adsorpční vrstvy na povrchu buněk mikroorganismů dochází k narušení jejich metabolických funkcí a následnému zániku) [5], antistatické a avivážní účinky (např. esterquaty – kationaktivní tenzidy, které mají na atomu dusíku navázané dvě esterové funkční skupiny (přítomnost esterové vazby je též zodpovědná za lepší biologickou rozložitelnost)) [6] či dekontaminační účinky (např. pro neutralizaci chemických bojových látek jako je látka VX se může použít dekontaminační směs obsahující komplex kvarterních amoniových sloučenin benzyltrimethylamonium chlorid a benzyltriethylamonium chlorid), a to v závislosti na druhu použitého tenzidu [7].



Obrázek 1 Mýdlová micela rozpouštějící mastnotu ve vodě [2].

Dle náboje hydrofilní polární části lze tenzidy dělit na ionogenní (obsahují náboj) a neionogenní (neobsahují náboj). Ionogenní tenzidy se dále dělí na anionaktivní (záporný náboj; např. mýdla), kationaktivní (kladný náboj; např. kvarterní amoniové soli) či amfoterní (kladný a záporný náboj; např. betainy) (Obrázek 2) [1; 5].



*Obrázek 2 Vybrané druhy tenzidů. Struktura natrium-sek-dodecylbenzensulfonátu (**1**) (anionaktivní tenzid), dimethyldistearylamonium chloridu (**2**) (kationaktivní tenzid), 1-(3-lauroylaminopropyl)-1,1-dimethylacetobetainu (**3**) (amfoterní tenzid) a N-(2-hydroxyethyl)dodekanamidu (**4**) (neionogenní tenzid).*

Praktickým cílem této bakalářské práce je připravit osm aldoximových monokvarterních solí (kationaktivní tenzidy), které budou dále poskytnuty na *in vitro* biologické testování aktivity, testování vlivu oximátového aniontu a délky nepolárního řetězce vázaného na kvarterním atomu dusíku na dekontaminační efekt, a měření CMC jako potenciální dekontaminační činidla bojových chemických látek či pesticidů.

1 Teoretická část

1.1 Kontaminace

Při haváriích průmyslových zařízení, požárech či infekčních epidemiích dochází k znečištění a zasažení osob, zvířat, rostlin, věcí či životního prostředí škodlivými látkami chemického, biologického nebo radioaktivního charakteru [8]. Tyto látky se označují jako kontaminanty [9].

Podle místa zasažení se dělí kontaminace na vnější či vnitřní. Vnější forma kontaminace se vyznačuje znečištěním povrchů osob, zvířat, rostlin či věcí. V případě, že již došlo k průniku kontaminantu do organismu a jeho následné kontaminaci, se jedná o vnitřní formu kontaminace. Samotný stupeň pronikání kontaminantu je však ovlivněn různými faktory, např. strukturou povrchu materiálu nebo vlastnostmi jednotlivých patogenů či toxinů [8].

1.1.1 Nebezpečné chemické látky

Chemické látky či směsi, které splňují kritéria jednotlivých skupin nebezpečnosti (fyzikální nebezpečnost, nebezpečnost pro zdraví nebo nebezpečnost pro životní prostředí) určených Globálně harmonizovaným systémem klasifikace a označování chemických látek (GHS) jsou klasifikovány jako nebezpečné, a podle povahy nebezpečnosti jsou pak rozděleny do tříd nebezpečnosti (Obrázek 3). V České republice je nebezpečnost chemických látek a směsí klasifikována dle Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1272/2008 o klasifikaci, označování a balení látek a směsí (Nařízení), které je založeno na GHS [10].

Rozdělení tříd nebezpečnosti v rámci skupin nebezpečnosti [10; 11]:

- *fyzikální nebezpečnost*:
    - výbušniny
    - hořlavé plyny/aerosoly/kapaliny/tuhé látky
    - oxidující plyny/kapaliny/tuhé látky
    - plyny pod tlakem
    - samovolně reagující látky a směsi
    - samozápalné kapaliny/tuhé látky
    - samozahřívající se látky a směsi
    - látky a směsi, které při styku s vodou uvolňují hořlavé plyny
    - organické peroxidy
    - látky a směsi korozivní pro kovy
- *nebezpečnost pro zdraví*:
    - akutní toxicita
    - žíravost/dráždivost pro kůži
    - vážné poškození/podráždění očí
    - senzibilace dýchacích cest nebo kůže
    - mutagenita v zárodečných buňkách

- karcinogenita
- toxicita pro reprodukci
- toxicita pro specifické cílové orgány – jednorázová/opakovaná expozice
- nebezpečnost při vdechnutí

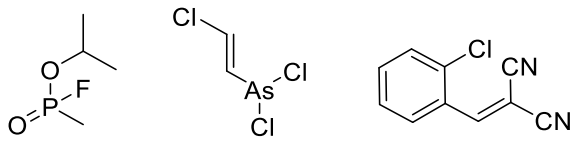
- *nebezpečnost pro životní prostředí*:
  - nebezpečnost pro vodní prostředí
  - nebezpečnost pro ozonovou vrstvu

Obrázek 3 Výstražné symboly vybraných tříd nebezpečnosti dle GHS [12].

Bojové otravné látky

Zvláštní skupinou velmi nebezpečných chemických kontaminantů, kterou GHS ani Nařízení neuvádí, jsou bojové otravné látky (BOL). Jedná se o skupinu látek zakázaných dle Úmluvy o zákazu vývoje, výroby, hromadění zásob a použití chemických zbraní a jejich zničení (CWC) z roku 1993 (smlouva vstoupila v platnost v roce 1997). Dle definice CWC se jedná o jakékoliv chemické látky, které mohou svým chemickým působením na životní procesy způsobit smrt, dočasné ochromení nebo trvalou újmu na zdraví lidí nebo zvířat [13].

BOL se dělí dle účinku na lidský organismu na látky smrtící (způsobují těžká zranění, případně smrt) a nesmrtící (k dočasnému vyřazení osob). Do látek se smrtícím účinkem se řadí látky nervově-paralytické (NPL) (např. soman, sarin (**5**), látka VX), zpuchýřující (např. yperit, lewisit (**6**)), dusivé (např. fosgen, chlorpikrin) a všeobecně jedovaté (např. kyanovodík, chlorkyan). Látky s nesmrtícím účinkem pak tvoří látky dráždivé (např. látka CS (**7**), chloracetofenon) a psychoaktivní (např. látky BZ a LSD-25) (Obrázek 4) [14; 15].

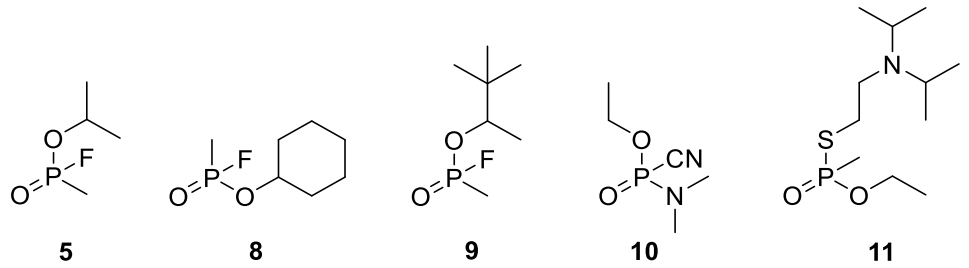


5 **6** **7**

*Obrázek 4 Struktury sarinu (**5**), lewisitu (**6**) a látky CS (**7**).*

Nervově-paralytické látky

Vzhledem k cílům experimentální části bakalářské práce (syntéza aldoximových monokvarterních solí jako potenciálních dekontaminačních činidel organofosfátů (OP), tj. OP pesticidů a NPL) bude věnována pozornost NPL, které patří mezi nejnebezpečnější BOL vůbec (toxicita, rychlý účinek (v závislosti na dávce a bráně vstupu), průnik všemi branami vstupu, levná a málo složitá výroba (potenciální zneužití pro teroristické účely)) [15]. Strukturně se jedná o OP, přesněji estery kyseliny fosfonové obsahující atom fluoru (sarin (**5**), cyklosarin (**8**), soman (**9**)), kyanidovou skupinu (tabun (**10**)) nebo atom síry (VX (**11**)) jako jeden ze substituentů. Dle rozdílných fyzikálně-chemických vlastností se dělí na G-látky a V-látky (G-látky jsou obecně více těkavější než V-látky, a tím pádem více nebezpečnější; na druhou stranu jsou méně perzistentní, a tudíž nezůstávají dlouho v životním prostředí) (Obrázek 5) [16].



*Obrázek 5 Struktury G-látek: sarin (**5**), cyklosarin (**8**), soman (**9**) a tabun (**10**). Struktura V-látek: VX (**11**).*

Mechanismus účinku je založen na inhibici enzymu acetylcholinesterasy (AChE), který působí jako aktivní katalyzátor pro hydrolýzu acetylcholinu, jenž je zodpovědný za přenos nervových impulsů cholinergními synaptickými spojeními [15]. Dochází tak hromadění acetylcholinu, což může vést k podráždění, paralýze nebo až k smrti, pokud není včas podáno antidotum (nejčastěji ve formě autoinjektorů [14] obsahujících reaktivátor AChE (např. pralidoxim) a anticholinergikum (např. atropin), případně i antikonvulzivum (např. diazepam)). Jedná se tudíž o reverzibilní reakci. Antidotum (resp. reaktivátor AChE) musí být podáno před fází tzv. „stárnutí“ enzymu, kdy dochází ke ztrátě alkylové nebo alkoxylové skupiny z cholinesterasového komplexu. Pak se reakce stává ireverzibilní a enzym již nelze reaktivovat (Schéma 1) [16].

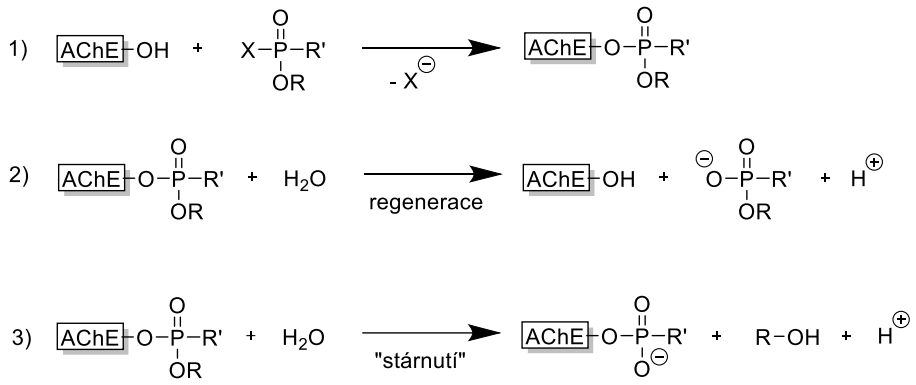


Schéma 1 Fáze otravy NPL. 1) reakce AChE s NPL; 2) regenerace (při podání reaktivátoru AChE) nebo 3) „stárnutí" inhibované AChE [17].

Příznaky otravy NPL (případně OP pesticidů) se dělí na muskarinové (mióza, poruchy vidění, zvýšená salivace a pocení), nikotinové (třes, tonicko-klonické křeče) a centrální (bolesti hlavy, úzkost, neklid, blouznění, ztráta paměti, křeče až paralýza dýchacích a následně srdečních orgánů). Terapie probíhá pomocí aplikace již zmíněných autoinjektorů [14; 15].

1.1.2 Biologická agens a toxiny

Druhou a poměrně rozmanitou skupinu kontaminantů tvoří látky biologického charakteru. Jedná se biologická agens (B-agens) a toxiny, které i přes svou chemickou povahu (ve většině případů) řadíme mezi biologické kontaminanty, neboť jsou produkovány živými organismy [8]. B-agens jsou dle Zákona č. 281/2002 Sb. o některých opatřeních souvisejících se zákazem bakteriologických (biologických) a toxinových zbraní a o změně živnostenského zákona (Biologický zákon) charakterizována jako jakékoliv přírodní či modifikované organismy, jejichž záměrné použití může způsobit smrt, onemocnění anebo zneschopnění lidí a zvířat, nebo které mohou způsobit úhyn nebo poškození rostlin. Toxiny jsou pak charakterizovány jako látky vzniklé z jakýchkoliv mikroorganismů, zvířat nebo rostlin, jakýchkoliv způsobů výroby (přírodní nebo modifikované), nebo jako látky chemicky syntetizované, které mohou způsobit smrt, nemoc nebo jinak ublížit lidem, zvířatům nebo rostlinám [18]. Nicméně definice toxinů počítá i s látkami s užitečným toxickým efektem, např. léčivy [19].

Tyto kontaminanty se šíří aktivně pomocí infikovaných vektorů (např. hmyz, hlodavci) nebo pasivně, a to buď požitím kontaminované potraviny (ingesce), inhalací aerosolu obsahující patogen (potenciální vojenské či teroristické zneužití) či povrchovou kontaminací (průnik kontaminantu přes kůži či sliznice) [8; 15].

Z hlediska nebezpečnosti pro lidský organismus je pro B-agens charakteristická vysoká patogenita (vyjadřuje infekčnost patogenu), pro obě skupiny pak nízká infekční dávka (množství patogenu, které je schopné vyvolat onemocnění), délka inkubačního intervalu (doba od kontaktu s patogenem do projevení prvních příznaků onemocnění), rychlý průběh onemocnění a vysoká úmrtnost [8; 20].

Rozdělení B-agens a toxinů

B-agens se dělí na [8; 15; 21]:

- *bakterie:* doména jednobuněčných prokaryotních organismů způsobujících různé onemocnění lidí, zvířat či rostlin (např. tularemie, mor, antrax). Podle odlišné stavby buněčné stěny se dělí na grampozitivní a gramnegativní. Některé bakterie jsou schopny přežít v extrémních podmínkách, neboť se mohou přeměnit ve spory (klidové stádium), např. *Bacillus anthracis* (antrax).
- *rickettsie:* intracelulárně se vyskytující mikroorganismy patřící mezi protozoa, které jsou přenášeny různými vektory (vši, roztoči) a vyvolávají horečnatá onemocnění s hemoragickými příznaky, např. *Rickettsia rickettsii* (horečka skalistých hor), *Rickettsia prowazekii* (skvrnitý tyfus, případně Brill-Zinserrova nemoc).
- *chlamydie:* specifická skupina intracelulárně se vyskytujících nepohyblivých bakterií koloidního tvaru, např. *Chlamydophila psittaci* (psitakóza, ornitóza).
- *viry:* nebuněčné organismy obsahující jeden typ nukleové kyseliny (DNA nebo RNA), které se množí v napadené buňce (parazitismus) a jsou schopné vyvolávat různá onemocnění, např. *Variola major* (pravé neštovice), virus ptačí chřipky kmen H5N1.
- *plísně:* převážně aerobní jednobuněčné, případně vícebuněčné organismy. Některé druhy plísní, např. kmeny *Aspergillus flavus* produkují aflatoxiny (hepatotoxické a hepatokarcinogenní účinky).

Dělení toxinů dle [8; 19; 21]:

- *biologického zdroje:* živočišné, rostlinné, houbové, bakteriální, toxiny řas a sinic,
- *mechanismu účinku:* různé inhibitory či aktivátory enzymů, iontových kanálů ad.,
- *selektivního působení na jednotlivé orgány*: hepatotoxické (poškozují játra), nefrotoxické (poškozují ledviny), neurotoxické (poškozují centrální funkce), nektrotoxické (způsobují odumírání tkáně) ad.,
- *chemické struktury:* peptidické (složeny z proteinů) a nepeptidické.

Bojově významné B-agens a toxiny

Stejně jako BOL, tak B-agens a toxiny mohou být zneužity pro vojenské či teroristické účely, a proto jsou zakázány Úmluvou o zákazu vývoje, výroby a hromadění zásob bakteriologických a toxinových zbraní a o jejich zničení. V České republice jej doplňuje již zmíněný Biologický zákon [15].

Z těchto důvodů vypracovalo americké Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) seznam, který rozděluje jednotlivé potenciálně zneužitelné B-agens a toxiny do 3 kategorií: A, B a C. Patogeny kategorie A se vyznačují rychlým šířením a snadnou přenosností na člověka, vysokou mortalitou a s tím spojeným významným dopadem na zdraví populace. Mezi tyto patogeny patří: *Bacillus anthracis* (antrax), botulotoxin produkovaný *Clostridium botulinum* (botulismus), *Yersinia pestis* (mor), *Variola major* (pravé neštovice), *Francisella tularensis* (tularemie) (Obrázek 6) a viry způsobující hemoragické horečky, např. *Ebolavirus* (ebola).

Patogeny, které mají za následek nižší až mírnou mortalitu řadíme do kategorie B. Jedná se např. o: *Brucella species* (brucelóza), *Coxiella burnetti* (Q-horečka), *Vibrio cholerae* (cholera) a různé původce potravinových otrav, např. *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella species* (salmonelóza), *Shigella dysenteriae* (shigelóza) a stafylokokový enterotoxin B produkovaný *Staphylococcus aureus*. Poslední kategorie C, kterou CDC zmiňuje, zahrnuje nově vznikající patogeny, u kterých by mohlo v budoucnu dojít k hromadnému použití (zneužití), neboť se snadno vyrábí a rozšiřují, a též mají potenciální schopnost vysoké morbidity a mortality. Mezi tyto patogeny patří členové rodů *Henipavirus* a *Orthohantavirus* [22].

Obrázek 6 Vřed způsobený Francisella tularensis (příznak tularemie) [23].

1.1.3 Radioaktivní kontaminanty

Poslední skupinou kontaminantů jsou radioaktivní látky, tj. látky obsahující jeden nebo více radionuklidů (atomy, jejichž jádra mají schopnost se samovolně přeměňovat na jádra jiných atomů za současného uvolňování ionizujícího záření), a jejichž aktivita je z hlediska radiační ochrany nezanedbatelná. S těmito látkami dochází ke kontaktu pouze ve výjimečných případech, např. havárie jaderných zařízení [8]. Nicméně pokud dojde k úniku radioaktivních látek, hrozí kontaminace osob či prostředí. Před vnější kontaminací se lze chránit ochrannými oděvy (pouze proti alfa a beta záření, proti gama částečně) nebo lze radioaktivní látky smýt z těla zasažené osoby či předmětu (dezaktivace). Při vnitřní kontaminaci nelze provést dezaktivaci, a proto je nutné co nejrychleji podat příslušná antidota (např. jodid draselný) nebo se pokusit vyloučit látku z těla (např. zvracením, častým močením) [8; 24].

Druhy záření [8; 25]:

- *alfa záření:* proud rychle letících jader helia (tvořené dvěma protony a dvěma neutrony), který se vyznačuje silně ionizujícími účinky a slabou pronikavostí (ve vzduchu cca 4 cm, v tkáni ve zlomcích milimetrů), a proto je nebezpečný pouze při vnitřní kontaminaci (např. požitím kontaminantu).
- *beta záření:* tvořené rychlými elektrony, které jsou emitovány z jader radionuklidů. Tyto elektrony mohou být záporně nabité (negatrony), jenž emitují při nadbytku neutronů v jádře (beta negativní záření) nebo kladně nabité (pozitrony), jenž emitují při nadbytku protonů v jádře (beta pozitivní záření). Oba druhy beta záření mají slabší ionizující

účinky než alfa záření, nicméně vynikají lepší pronikavostí (několik metrů ve vzduchu, v tkáni v desítkách milimetrů), a proto se jako ochrana před vnější kontaminací používají materiály jako plexisklo (poly(methyl-methakrylát)) nebo olovo.
- *gama záření:* velmi pronikavé elektromagnetické záření často doprovázené zářením alfa a beta, které vzniká při radioaktivním rozpadu řady radionuklidů. Toto záření nelze zcela absorbovat, nicméně lze jej zeslabit použitím silných vrstev materiálů (závisí na energii záření).

Základní veličiny [8; 24; 25]:

- *aktivita (A):* udává počet radioaktivních přeměn za jednotku času. Základní jednotkou aktivity je becquerel (Bq). Mezi odvozené jednotky aktivity patří: měrná aktivita (aktivita vztažená na jednotku hmotnosti; $Bq \cdot kg^{-1}$), plošná aktivita (aktivita vztažená na jednotku plochy; $Bq \cdot m^{-2}$) a objemová aktivita (aktivita vztažená na jednotku objemu; $Bq \cdot m^{-3}$).
- *poločas přeměny ($T_{1/2}$):* udává interval, za který klesne aktivita daného radionuklidu přesně na polovinu předchozí hodnoty. Základní jednotkou poločasu přeměny je sekunda (s).
- *absorbovaná dávka (D):* udává poměr střední energie ionizujícího záření absorbované látkou o dané hmotnosti. Základní jednotkou absorbované dávky je gray (Gy).
- *dávkový příkon (P):* udává přírůstek absorbované dávky za časový interval. Základní jednotkou dávkového příkonu je $Gy \cdot s^{-1}$.
- *ekvivalentní dávka (H_T):* udává informaci o biologických účincích různých druhů záření. Stanovuje ze součinu střední absorbované dávky D v zasažené tkáni nebo orgánu a radiačního váhového faktoru w_R (míra biologického účinku daného typu záření vůči účinkům záření fotonu). Základní jednotkou ekvivalentní dávky je Sievert (Sv).
- *efektivní dávka (E):* udává informaci o absorbované dávce, typu záření a radiosenzitivitě ozářené tkáně. Stanovuje ze sumy součinů tkáňových váhových faktorů w_T (relativní příspěvek ozářené tkáně nebo orgánu k celkové zdravotní újmě organismu, který je následkem rovnoměrného celotělového ozáření) a ekvivalentních dávek jednotlivých tkání nebo orgánů H_T. Základní jednotkou efektivní dávky je Sievert (Sv).
- *relativní biologická účinnost (RBU):* udává poměr absorbované dávky referenčního rentgenového nebo gama záření D_{ref} a absorbované dávky testovaného záření D_{test}, která má za stejných podmínek identické biologické účinky.

1.2 Dekontaminace

Dekontaminace je definována jako soubor postupů, při nichž dochází k odstranění nebo zneškodnění (některé kontaminanty nelze zcela odstranit, je však možné snížit jejich škodlivý účinek na bezpečnou úroveň) chemických (detoxikace), biologických (dezinfekce) nebo radioaktivních (dezaktivace) kontaminantů z osob, zvířat, rostlin, věcí či životního prostředí [8; 26].

1.2.1 Rozdělení dekontaminací

Druhy dekontaminací podle typu odstraňované látky [8; 26; 27]:

- *detoxikace (odmořování):* odstranění nebo zneškodnění nebezpečných chemických látek,
- *dezinfekce:* odstranění nebo potlačení rozmnožování nebezpečných B-agens či toxinů,
- *dezaktivace:* snížení koncentrace nebezpečných radioaktivních látek na přípustnou hodnotu určenou příslušnou normou.

Metody dekontaminací [8; 27]:

- *mechanické metody:* založené na mechanickém účinku dekontaminačních činidel (např. kartáčováním, otíráním, ometáním), kapalin či jiných medií (např. stlačený oxid uhličitý), proudu vzduchu (např. vysávání), využití ultrazvuku (např. ultrazvuková extrakce pro stanovení zbytkové koncentrace biologických kontaminantů v povrchových či ochranných nátěrech), případně překrytí kontaminovaného povrchu inertním materiálem (např. písek, zemina).
- *chemické metody:* založené na reakci aktivních chemických činidel (ve formě roztoku či směsi) s kontaminanty (zejména BOL) za účelem jejich rozkladu, případně snížení jejich toxického účinku. Chemické činidla dělíme na:
    - *oxidační, chloračně-oxidační a chlorační činidla:* peroxidy (např. směs peroxidu vodíku a molybdenanu se využívá k oxidaci yperitu na sulfoxid namísto sulfonu zodpovědnému za zpuchýřující účinky), ozon, manganistan draselný, kyselina peroctová (Persteril), chlornan vápenatý (v oblasti kyselého pH působí chloračně-oxidačními účinky, v bazické oblasti pH působí nukleofilně) či chlornan sodný (SAVO).
    - *nukleofilní činidla:* jejich dekontaminační účinek je založen na ataku centrálního atomu fosforu volným elektronovým párem činidla, což vede ke snížení elektronové hustoty (důsledek elektronegativity fluoru a fosforylového kyslíku) a štěpení vazby fosfor-fluor, která je zodpovědná za toxický účinek (zejména pro NPL; mechanismus dekontaminace látky VX znázorněn v Schématu 2) [28]; v praxi se používají např. oximy, hydroxidy alkalických kovů, uhličitany alkalických kovů nebo zemin, hydroxamové kyseliny, fenoláty, aminoalkoholáty nebo voda.

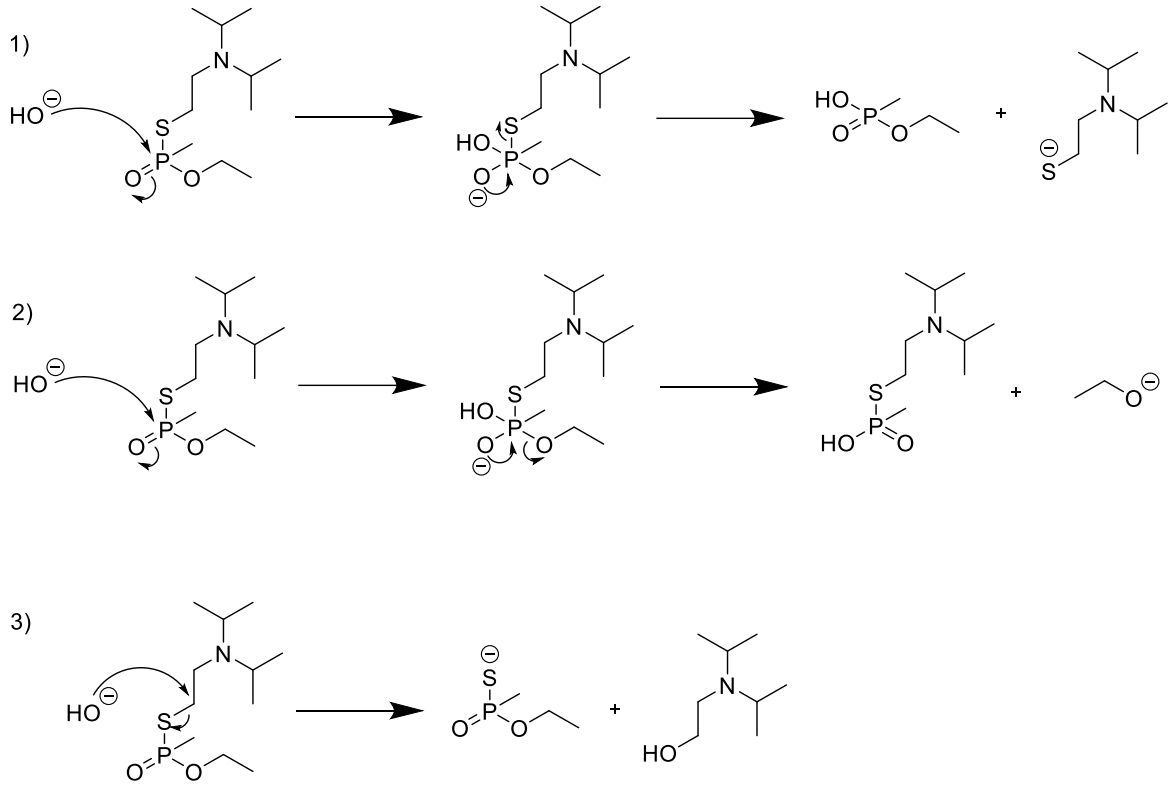


Schéma 2 Mechanismus dekontaminace látky VX.

- *fyzikální metody:* založené na přesunu škodlivé látky z jednoho místa do druhého. Mezi nejpoužívanější postupy patří smývání, odpařování, sorpce (pohlcování škodlivé látky polymerními, katalytickými, reaktivními sorbenty či jednoduchými sorbenty) či technologie vysokotlakých systémů (superkritická kapalina).
- *fyzikálně-chemické metody:* kombinace fyzikálních a chemických metod dekontaminace (Obrázek 7), např. dekontaminace plazmou.

Obrázek 7 Průběh dekontaminace. Kombinace fyzikálních (odstranění kontaminantů) a chemických metod (neutralizace kontaminantů) [29].

- *biologické metody (biodegradace):* založené na schopnostech mikroorganismů, hub, rostlin či enzymů degradovat nebezpečné chemické látky (např. BOL, výbušniny, perzistentní škodlivé pesticidy) či B-agens a toxiny (např. při vojenských cvičeních).

Způsoby dekontaminací [8; 26]:

- *suchý způsob:* využívá hlavně mechanických metod dekontaminace (např. vysávání, otírání).
    - *výhody:* není závislý na vodních zdrojích ani venkovní teplotě (lze použít i za nízkých teplot), minimální množství odpadů,
    - *nevýhody:* nedostatečná dekontaminační účinnost (většinou následuje ještě mokrý způsob dekontaminace), ekonomická náročnost (vyžaduje výkonné stroje nebo kvalitní HEPA filtry při vysávání).
- *mokrý způsob:* využívá převážně vodné dekontaminační směsi (např. pěny, vodní páry, chemická činidla a postřiky).
    - *výhody:* vysoká univerzálnost a účinnost,
    - *nevýhody:* využitelnost pouze v letních podmínkách (nelze efektivně použít pod bodem mrazu), značné množství odpadní vody (nutné ekologicky likvidovat).

Druhy dekontaminací podle naléhavosti situace [26]:

- *pasivní dekontaminace (přirozená):* dekontaminace bez lidského nebo mechanického zásahu; dochází k přirozenému rozkladu škodlivé látky,
- *aktivní dekontaminace:* dekontaminace, při níž dochází k lidskému nebo mechanickému zásahu (popř. kombinaci obojího); dochází k odstranění nebo zneškodnění škodlivé látky.

Druhy dekontaminací podle operačního hlediska (armáda) [26; 27]:

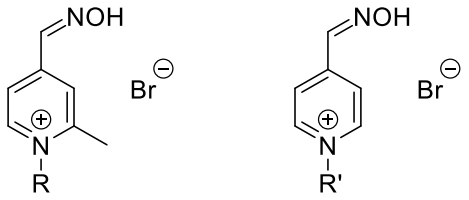
- *okamžitá dekontaminace:* provádí se za účelem záchrany lidského života a zamezení dalšímu šíření kontaminantů. Kromě dekontaminace nechráněných částí těla (např. pokožka) může zahrnovat také dekontaminaci kontaminované výstroje a výzbroje. Armáda České republiky (AČR) využívá k tomuto účelu individuální protichemický balíček IPB-80 (Obrázek 8).
- *částečná dekontaminace:* provádí se za účelem snížení možnosti styku s kontaminanty a omezení jejich dalšímu šíření, tak aby bylo možné pokračovat v činnosti (např. boji) s minimálním omezením (ochranné masky). AČR používá k částečné dekontaminace např. odmořovací směs OR-3 (pro NPL, yperit).
- *úplná dekontaminace:* provádí se za účelem snížení kontaminace osob, výzbroje, materiálu a pracovišť podle stanovené normy, tak aby bylo možné pokračovat v činnosti (boji) bez nutnosti dále používat ochranné prostředky. Pro tyto účely používá AČR emulzní dekontaminační směs EDS.
- *čistá dekontaminace:* provádí se za účelem dekontaminace neaktivní (tzn. dočasně nebo trvale vyřazené z bojové činnosti) výzbroje a osob.

Obrázek 8 Individuální protichemický balíček IPB-80 se využívá v AČR k okamžité dekontaminaci [30].

2 Design

Tato bakalářská práce se zabývá syntézou aldoximových monokvarterních solí, jakožto potenciálních dekontaminačních činidel organofosfátů (tj. OP pesticidů a NPL).

Sloučeniny **21-23** byly navrženy podle pyridin-4-aldoximových solí (**12**) (Obrázek 9) připravených Markem a kol. [31]. Oximová skupina se disociuje na oximátový anion, jenž nukleofilně napadá centrální atom fosforu, což v konečném sledu vede k rozštěpení vazby fosfor-lehko odstupující skupina [8]. Hydrofobní řetězce mají roli v detergenčních účincích připravovaných sloučenin (řetězce „obalí“ kontaminant, který je následně s vzniklou micelou odplaven) [2]. Od předlohových struktur se liší přítomností methylové skupiny v poloze C2.

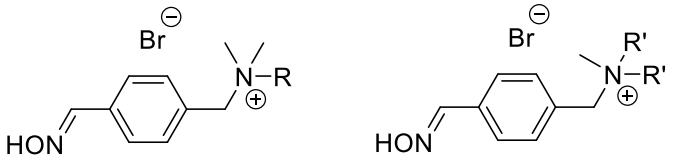


21-23 **12**

R = $C_{12}H_{25}$; $C_{14}H_{29}$; $C_{16}H_{33}$

*Obrázek 9 Struktury aldoximových monokvarterních solí **21-23** a předlohová struktura pyridin-4-aldoximové soli **12**.*

Sloučeniny **24-28** (Obrázek 10) též obsahují oximovou skupinu v poloze C4, nicméně se liší umístěním kvarterního atomu dusíku mimo aromatický kruh a použitými řetězci, tj. alkylaminy.



24-26 **27-28**

R = $C_{12}H_{25}$; $C_{14}H_{29}$; $C_{16}H_{33}$
R' = C_8H_{17}; $C_{10}H_{21}$

*Obrázek 10 Struktury aldoximových monokvarterních solí **24-28**.*

3 Cíle práce

Prvním cílem bakalářské práce bude příprava výchozích látek pro syntézu finálních produktů (aldoximové monokvarterní soli), a tj. příprava 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu (**13**) a 4-(brommethyl)benzaldehyd oximu (**17**). Retrosyntetickým přístupem bylo zjištěno, že výchozí látkou pro syntézu látku **13** byla 2-methyl-4-pyridinkarboxylová kyselina (**16**) a pro látku **17** methyl-4-(brommethyl)benzoát (**20**) (Schéma 3).

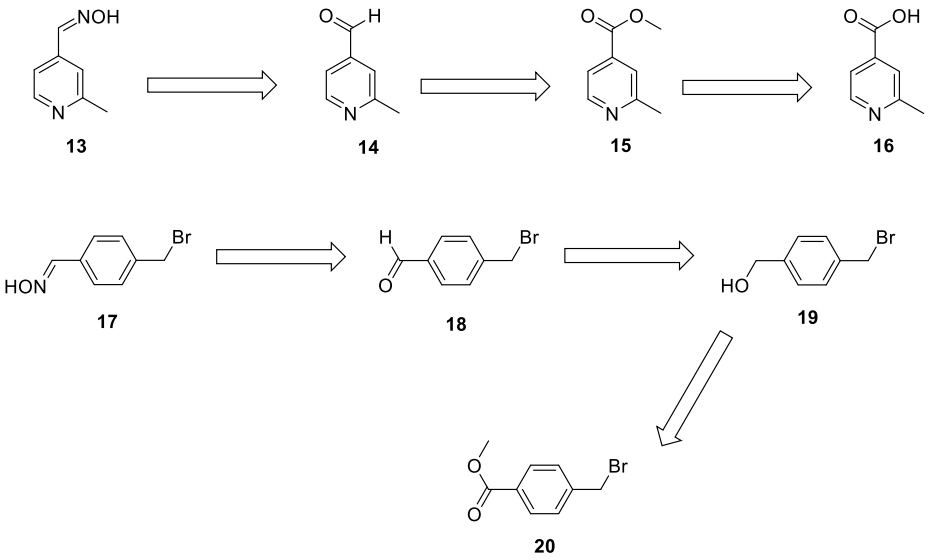
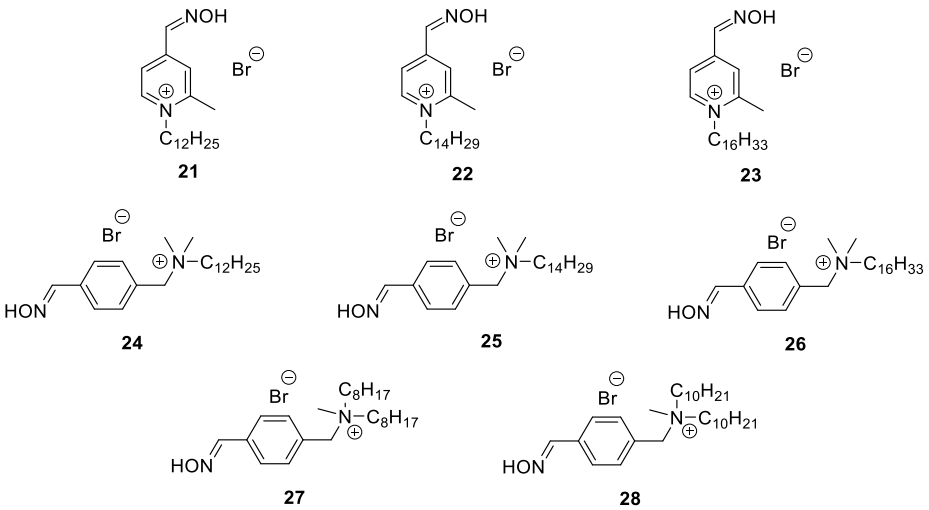


*Schéma 3 Retrosyntetická analýza výchozích látek **13** a **17** pro přípravu aldoximových monokvarterních solí.*

Druhým cílem bude příprava osmi aldoximových monokvarterních solí **21-23** a **24-28**, reakcí připravených látek **13** a **17** s příslušnými alkylbromidy či alkylaminy, které se od sebe budou lišit délkou řetězce (Obrázek 11).



*Obrázek 11 Struktury finálních aldoximových monokvarterních solí **21-28**.*

4 Výsledky a diskuze

4.1 Příprava výchozích látek pro syntézu aldoximových monokvarterních solí

4.1.1 Příprava methyl-2-methyl-4-pyridinkarboxylátu

Methyl-2-methyl-4-pyridinkarboxylát (**15**) byl připraven dle schématu 4 [32]. Výchozí látka 2-methyl-4-pyridinkarboxylová kyselina (**16**) reagovala nukleofilní acylovou substitucí (S_NAc) (Fisherova esterifikace) s MeOH v přítomnosti koncentrované H_2SO_4 jako katalyzátoru. Reakce probíhala po dobu 24 hodin za refluxu.

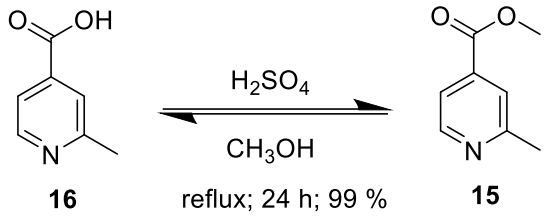


*Schéma 4 Příprava methyl-2-methyl-4-pyridinkarboxylátu (**15**).*

Při mechanismu reakce nejprve došlo k protonaci atomu kyslíku karboxylové kyseliny, a tím k aktivaci karbonylové skupiny. Poté následoval nukleofilní atak alkoholu na karbonylovou skupinu karboxylové kyseliny za vzniku tetraedrického intermediátu. Přesun protonu z jednoho atomu kyslíku na druhý způsobil vznik druhého tetraedrického meziproduktu a změnu hydroxylové skupiny na dobře odstupující. Odtržením protonu a odštěpením molekuly vody došlo ke vzniku esteru (hlavní produkt) a regeneraci kyseliny (katalyzátor) (Schéma 5).

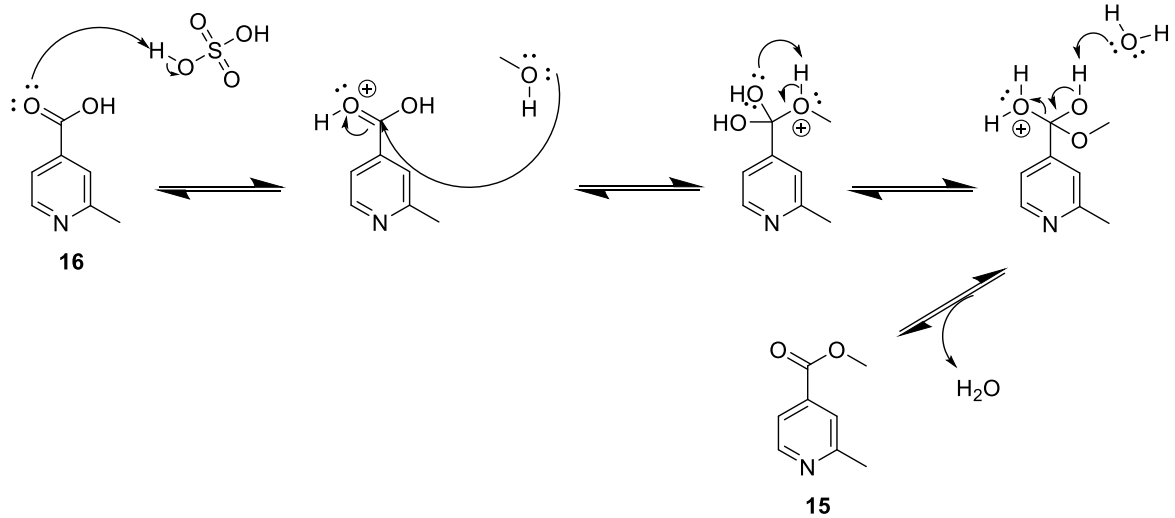


*Schéma 5 Mechanismus reakce přípravy methyl-2-methyl-4-pyridinkarboxylátu (**15**).*

Produkt byl po přečištění metodou sloupcové chromatografie (CC) izolován v 99 % výtěžku. Vyšší výtěžnost oproti publikovaném patentu [32] byla pravděpodobně způsobena použitím

bezvodého rozpouštědla a provedením reakce v inertní dusíkové atmosféře (posunutí rovnováhy ve prospěch produktu). Průběhy reakce a přečištění byly kontrolovány pomocí metody tenkovrstvé chromatografie (TLC). Pro TLC byla použita silikagelová destička a jako mobilní fáze (MF) směs CH_2Cl_2/MeOH v poměru 10/1 (průběh reakce) a EA (CC).

4.1.2 Příprava 2-methyl-4-pyridinkarbaldehydu

2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd (**14**) byl připraven dle schématu 6. Výchozí látka **15** reagovala S_NAc-mechanismem, redukce s DIBAH. Reakce probíhala v prostředí CH_2Cl_2 po dobu 10 minut při teplotě -78 °C.

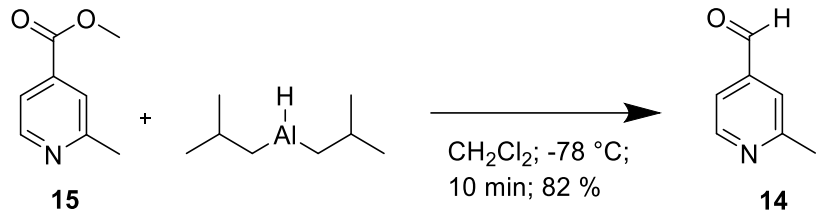


*Schéma 6 Příprava 2-methyl-4-pyridinkarbaldehydu (**14**).*

Nejprve došlo ke koordinaci volného elektronového páru karbonylového kyslíku esteru (Lewisova báze) s prázdným elektronovým orbitalem hliníku DIBAHu (Lewisova kyselina) za vzniku komplexu DIBAH-ester. Poté následoval nukleofilní atak hydridového aniontu DIBAHu na karbonylovou skupinu esteru za vzniku neutrálního hemiacetalního meziproduktu. Následný přídavek vody vedl k zastavení reakce a rozštěpení hemiacetalu na molekulu aldehydu (hlavní produkt) (Schéma 7).

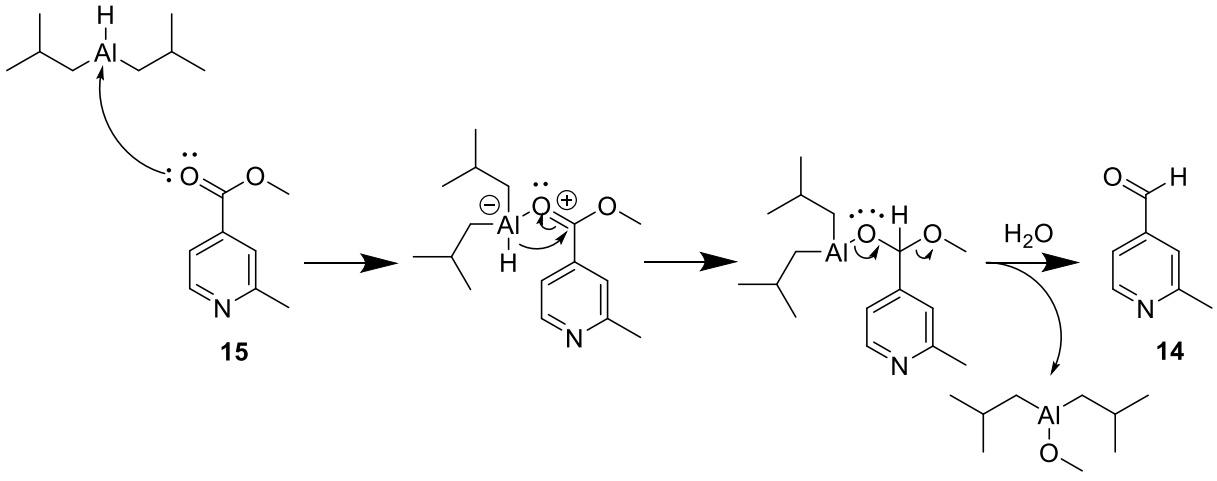


*Schéma 7 Mechanismus přípravy 2-methyl-4-pyridinkarbaldehydu (**14**).*

Produkt byl po přečištění metodou CC izolován v 82 % výtěžku. Průběhy reakce a přečištění byly kontrolovány pomocí TLC. Pro TLC byla použita silikagelová destička a jako MF směs CH_2Cl_2/MeOH v poměru 95/5.

4.1.3 Příprava 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu

2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oxim (**13**) byl připraven dle schématu 8. Výchozí látka **14** reagovala adičně-nukleofilním mechanismem (Ad_N) s $NH_2OH{\cdot}HCl$ v přítomnosti pyridinu jako báze. Reakce probíhala v prostředí EtOH po dobu 24 hodin za refluxu.

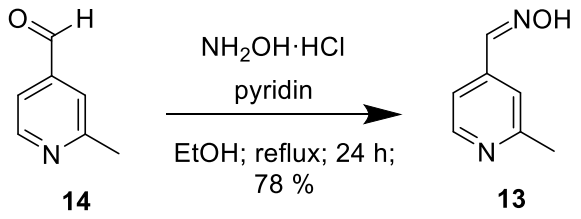


*Schéma 8 Příprava 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu (**13**).*

Použitá báze (pyridin) reagovala s $NH_2OH{\cdot}HCl$ na pyridinium chlorid (vedlejší produkt) a volný NH_2OH následně atakoval karbonylovou skupinu aldehydu za vzniku dipolárního tetraedrického meziproduktu, který se v následujícím kroku (přenos protonu z atomu dusíku na atom kyslíku) převedl na neutrální hemiaminal. Z hemiaminalu následně došlo k eliminaci (E) vody za vzniku aldoximu jako produktu (Schéma 9).

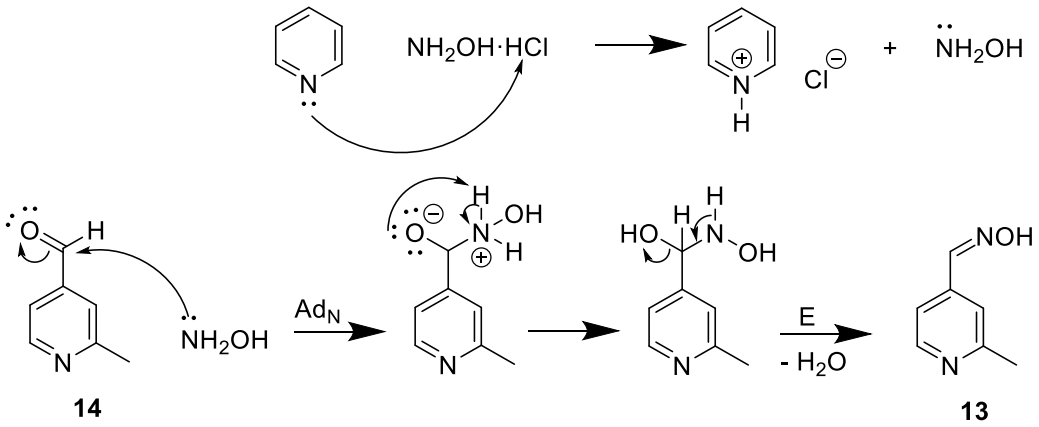
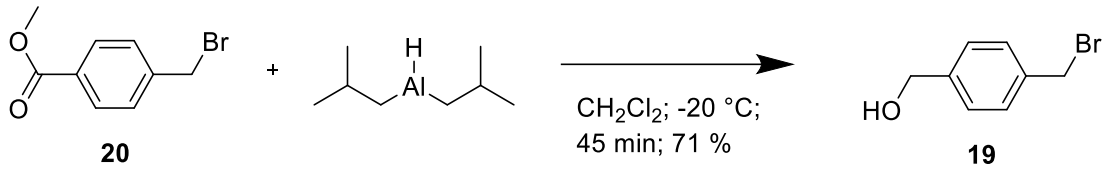


*Schéma 9 Mechanismus přípravy 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu (**13**).*

Produkt byl po přečištění (precipitace) izolován v 78 % výtěžku. Průběhy reakce a přečištění byly kontrolovány pomocí TLC. Pro TLC byla použita silikagelová destička a jako MF směs CH_2Cl_2/MeOH v poměru 10/1.

4.1.4 Příprava (4-(brommethyl)fenyl)methanolu

(4-(brommethyl)fenyl)methanol (**19**) byl připraven dle schématu 10. Výchozí látka methyl-4-(brommethyl)benzoát (**20**) reagovala Ad_N-mechanismem, redukce s DIBAH. Reakce probíhala v prostředí CH_2Cl_2 po dobu 45 minut při -20 °C.



20 **19**

*Schéma 10 Příprava (4-(brommethyl)fenyl)methanolu (**19**).*

Při mechanismu reakce nejprve došlo ke vzniku aldehydu (první stupeň reakce, analogický se schématem 7). Vlivem vyšší teploty následně došlo ke konverzi aldehydu na alkohol (druhý stupeň reakce) procesem nukleofilní adice hydridového aniontu na karbonylovou skupinu (Schéma 11).

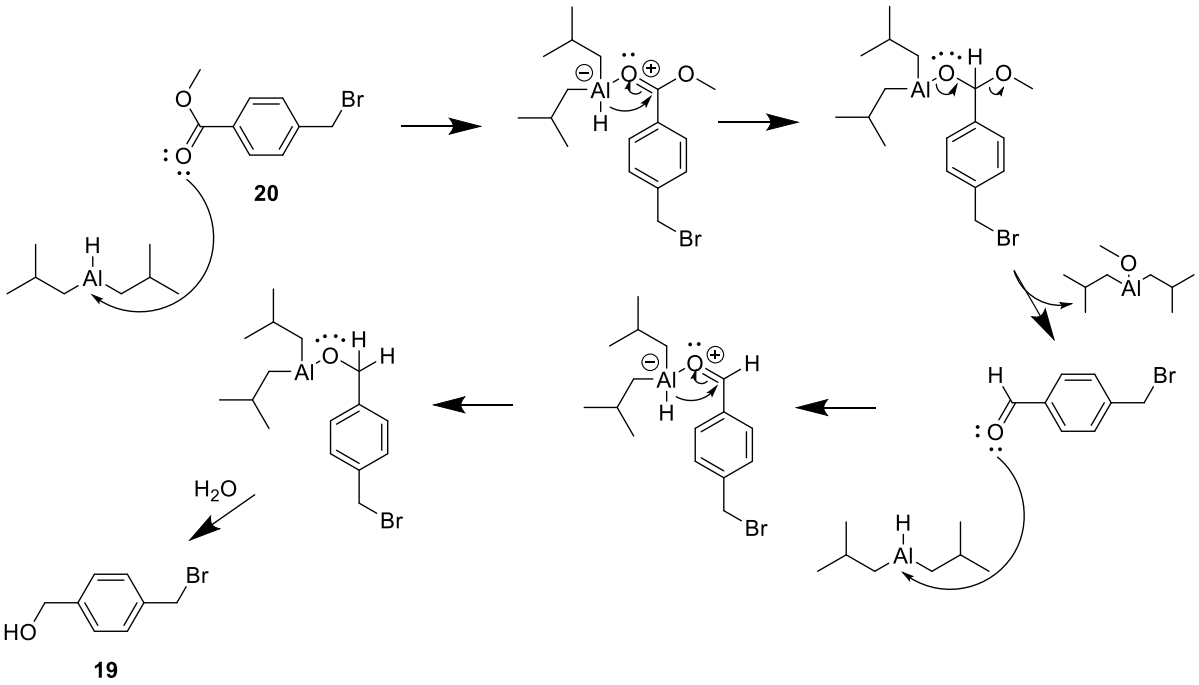


*Schéma 11 Mechanismus přípravy (4-(brommethyl)fenyl)methanolu (**19**).*

Produkt byl po přečištění metodou CC izolován v 71 % výtěžku. Průběhy reakce a přečištění byly kontrolovány pomocí TLC. Pro TLC byla použita silikagelová destička a jako MF směs *n*-heptan/EA v poměru 5/1.

4.1.5 Příprava 4-(brommethyl)benzaldehydu

4-(brommethyl)benzaldehyd (**18**) byl připraven dle schématu 12. Výchozí látka **19** reagovala oxidační reakcí s IBX. Reakce probíhala v prostředí CH_3CN po dobu 3 hodin za refluxu.

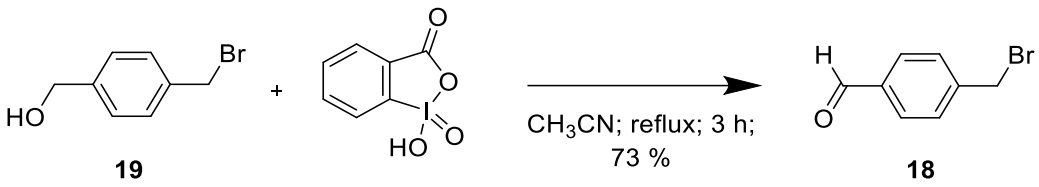


*Schéma 12 Příprava 4-(brommethyl)benzaldehydu (**18**).*

Reakce začala tzv. hypervalentním twist mechanismem (výměna ligandu za hydroxylovou skupinu alkoholu, následný přesmyk a eliminace vody) za vzniku komplexu IBX a alkoholu. V následujícím kroku došlo k rozštěpení na molekulu aldehydu (hlavní produkt) a 1-hydroxy-1,2-benzodioxol-3-(1*H*)-onu (Schéma 13).

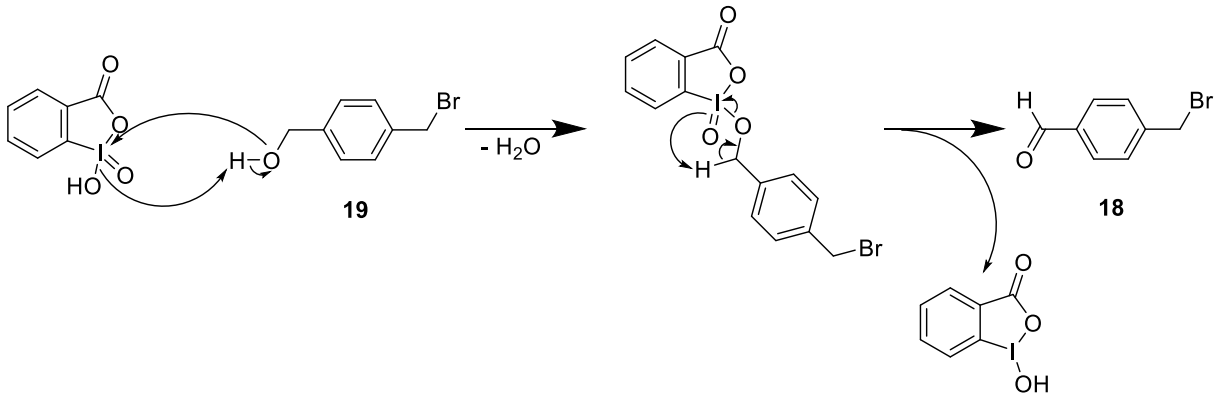


*Schéma 13 Mechanismus přípravy 4-(brommethyl)benzaldehydu (**18**).*

Produkt byl po přečištění metodou CC izolován v 73 % výtěžku. Průběhy reakce a přečištění byly kontrolovány pomocí TLC. Pro TLC byla použita silikagelová destička a jako MF směs *n*-heptan/EA v poměru 5/1 (průběh reakce) a *n*-heptan/EA v poměru 10/1 (CC).

4.1.6 Příprava 4-(brommethyl)benzaldehyd oximu

4-(brommethyl)benzaldehyd oxim (**17**) byl připraven dle schématu 14. Výchozí látka **18** reagovala Ad_N-mechanismem s $NH_2OH{\cdot}HCl$ v přítomnosti NaOAc jako báze. Reakce probíhala v prostředí THF po dobu 24 hodin při laboratorní teplotě (l. t.). Mechanismus reakce byl analogický s mechanismem reakce u látky **13** (Schéma 9). Použitou bází namísto pyridinu byl NaOAc.

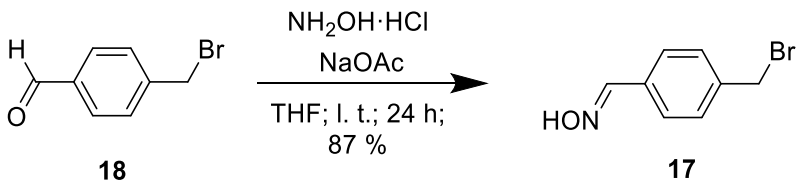


*Schéma 14 Příprava 4-(brommethyl)benzaldehyd oximu (**17**).*

Produkt byl po přečištění metodou CC izolován v 87 % výtěžku. Průběhy reakce a přečištění byly kontrolovány pomocí TLC. Pro TLC byla použita silikagelová destička a jako směs *n*-heptan/EA v poměru 5/1.

4.2 Příprava aldoximových monokvarterních solí

4.2.1 Příprava aldoximových monokvarterních solí odvozených od 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu

1-dodecyl-4-((hydroxyimino)methyl)-2-methylpyridinum bromid (**21**), 4-((hydroxyimino)methyl)-2-methyl-1-tetradecylpyridinum bromid (**22**) a 1-hexadecyl-4-((hydroxyimino)methyl)-2-methylpyridinum bromid (**23**) byly připraveny podle schématu 15. Výchozí látka **13** reagovala bimolekulární nukleofilní substitucí (S_N2) (alkylace) s dodecylbromidem (**29**), tetradecylbromidem (**30**) nebo hexadecylbromidem (**31**). Reakce probíhaly v prostředí aprotického polárního rozpouštědla CH_3CN (vhodné pro S_N2 reakci) po dobu 48 hodin za refluxu.

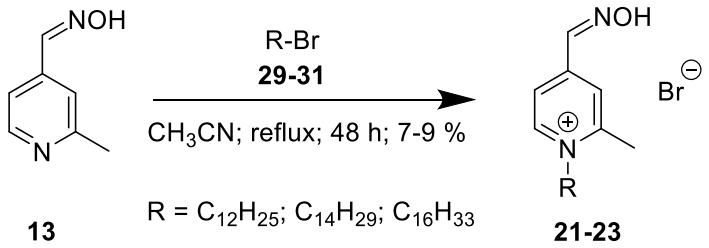


*Schéma 15 Příprava 1-dodecyl-4-((hydroxyimino)methyl)-2-methylpyridinum bromidu (**21**), 4-((hydroxyimino)methyl)-2-methyl-1-tetradecylpyridinum bromidu (**22**) a 1-hexadecyl-4-((hydroxyimino)methyl)-2-methylpyridinum bromidu (**23**).*

Pyridinový atom dusíku nukleofilně atakoval atom uhlíku alkylbromidu (kladný parciální náboj (δ+)), který byl vázán s atomem bromu (záporný parciální náboj (δ-)). Parciální náboje na atomech jsou z důvodu polarizace vazby, a následně došlo k odštěpení bromidového iontu za vzniku alkylovaného pyridinaldoximu (Schéma 16).

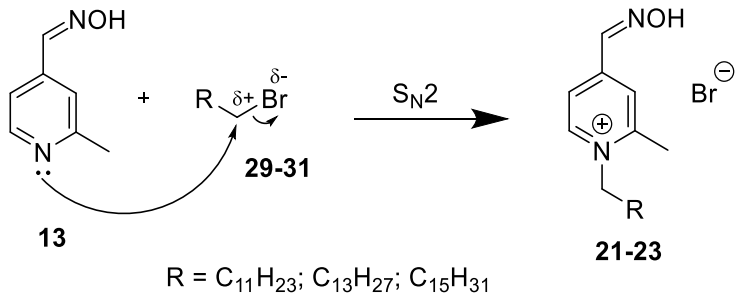


*Schéma 16 Mechanismus přípravy 1-dodecyl-4-((hydroxyimino)methyl)-2-methylpyridinum bromidu (**21**), 4-((hydroxyimino)methyl)-2-methyl-1-tetradecylpyridinum bromidu (**22**) a 1-hexadecyl-4-((hydroxyimino)methyl)-2-methylpyridinum bromidu (**23**).*

Produkty byly po přečištění (precipitace) izolovány v 9 % (**21**) a 7 % (**22**, **23**) výtěžku. Nízké výtěžnosti mohly být způsobeny sterickým bráněním methylové skupiny v poloze C2 na pyridinu při S_N2 reakci. Dalším důvodem nízkých výtěžků mohl být použitý způsob precipitace. Průběhy reakcí a přečištění byly kontrolovány pomocí TLC. Pro TLC byla použita silikagelová destička a jako MF směs CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 v poměru 9/1/2 %.

4.2.2 Příprava aldoximových monokvarterních solí odvozených od 4-(brommethyl)benzaldehyd oximu

N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-*N*,*N*-dimethyl-1-dodekanaminium bromid (**24**), *N*-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-*N*,*N*-dimethyl-1-tetradekanaminium bromid (**25**), *N*-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-*N*,*N*-dimethyl-1-hexadekanaminium bromid (**26**) byly připraveny podle schématu 17 reakcí výchozí látky **17** s příslušnými alkylaminy: *N*,*N*-dimethyldodecylaminem (**32**), *N*,*N*-dimethyltetradecylaminem (**33**), *N*,*N*-dimethylhexadecylaminem (**34**) S_N2-mechanismem (alkylace). Reakce probíhaly v prostředí acetonu po dobu 24 hodin za refluxu.

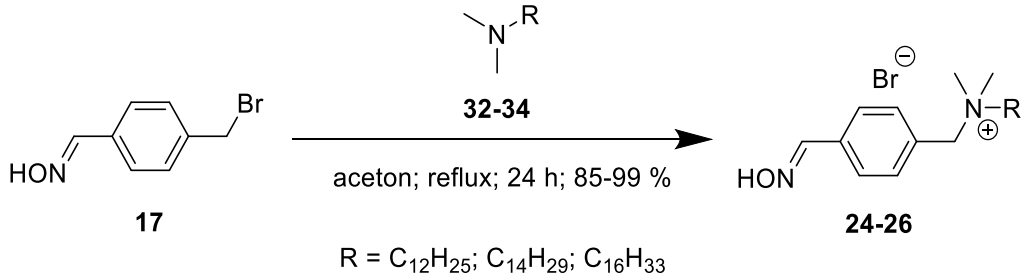


*Schéma 17 Příprava N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-N,N-dimethyl-1-dodekanaminium bromidu (**24**), N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-N,N-dimethyl-1-tetradekanaminium bromidu (**25**), N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-N,N-dimethyl-1-hexadekanaminium bromidu (**26**).*

N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-*N*-methyl-*N*-oktyl-1-oktanaminium bromid (**27**) a *N*-decyl-*N*-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-*N*-methyl-1-dekanaminium bromid (**28**) byly připraveny podle schématu 18 reakcí výchozí látky **17** s příslušnými alkylaminy: *N*-methyldioktylaminem (**35**) nebo *N*-methyldidecylaminem (**36**) S_N2-mechanismem (alkylace). Reakce probíhaly v prostředí acetonu po dobu 24 hodin za refluxu.

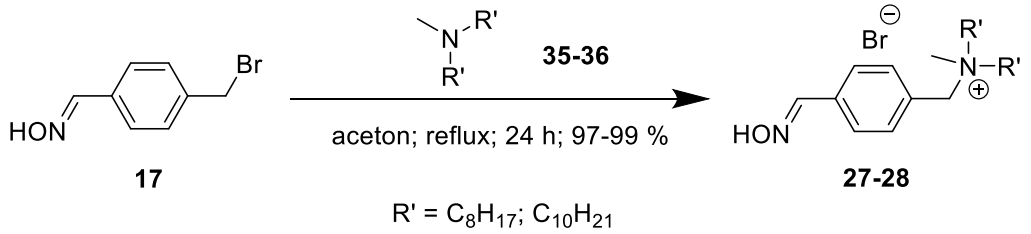


*Schéma 18 Příprava N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-N-methyl-N-oktyl-1-oktanaminium bromidu (**27**) a N-decyl-N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-N-methyl-1-dekanaminium bromidu (**28**).*

Mechanismus reakcí byl analogický s mechanismem reakcí u látek **21-23** s rozdílem, že atom dusíku alkylaminu (atom dusíku není součástí aromatického kruhu) nukleofilně atakoval atom uhlíku v molekule aldoximu, jenž byl vázán s atomem bromu (Schéma 19 a 20).

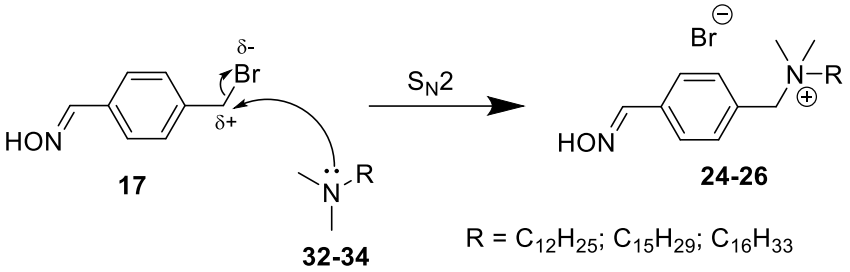


*Schéma 19 Mechanismus přípravy N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-N,N-dimethyl-1-dodekanaminium bromidu (**24**), N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-N,N-dimethyl-1-tetradekanaminium bromidu (**25**), N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-N,N-dimethyl-1-hexadekanaminium bromidu (**26**).*

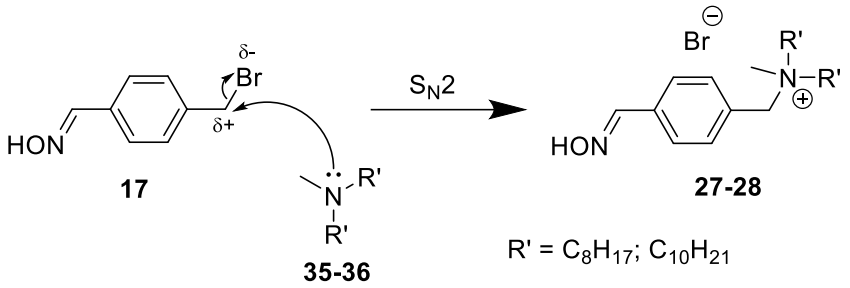


*Schéma 20 Mechanismus přípravy N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-N-methyl-N-oktyl-1-oktanaminium bromidu (**27**) a N-decyl-N-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-N-methyl-1-dekanaminium bromidu (**28**).*

Produkty byly po přečištění (precipitace) a izolovány v 99 % (**24**, **25** a **27**), 85 % (**26**) a 97 % (**28**) výtěžku. Průběhy reakcí a přečištění byly kontrolovány pomocí TLC. Pro TLC byla použita silikagelová destička a jako MF směs CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 v poměru 9/1/2 %.

5 Experimentální část

Použité chemikálie a rozpouštědla byly dodány od firem Sigma-Aldrich a VWR International (Česká republika) a použity bez přečištění. Průběh reakcí a přečišťování finálních produktů byly kontrolovány metodou TLC pomocí silikagelových destiček Merck Silica gel 60 F_{254} společnosti Merck (Česká republika). Použité MF jsou uvedené při jednotlivých postupech připravených sloučenin. Použitým silikagelem při přečištění metodou CC byl Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm; 70-230 mesh) společnosti Fluka, Sigma Aldrich (Česká republika). Detekce byla provedena UV lampou při vlnové délce (λ) 254 nm. Teploty tání (T_t) byly stanoveny na bodotávku Büchi B-545 bez korekce.

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě v deuterovaném dimethylsulfoxidu (DMSO-d_6) na FT NMR spektrometru Varian S500 (499,87 MHz pro ^{1}H; 125,71 MHz pro ^{13}C). Chemické posuny (δ) protonů v ^{1}H NMR a uhlíků v ^{13}C NMR spektrech jsou uvedeny v jednotkách ppm vzhledem k centrálnímu píku rozpouštědla DMSO-d_6 (δ 2,50 ppm pro ^{1}H; δ 39,43 ppm pro ^{13}C). Internační konstanty (*J*) jsou uvedeny v jednotkách Hz. Spinová multiplicita je vyjádřena jako s (singlet), d (dublet), t (triplet) nebo m (multiplet).

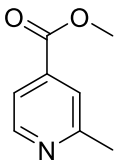
Hmotnostní spektra byla získána elektrosprejovou ionizací (ESI/MS) a selekcí iontu pomocí trojitého quadrupólu na přístroji Agilent 6470. Spektra byla vyhodnocena pomocí programu MassHunter Qualitative Analysis B.07.00 společnosti Agilent Technologies (Santa Clara, USA).

5.1 Postupy příprav výchozích látek pro syntézu aldoximových monokvarterních solí

5.1.1 Postup přípravy methyl-2-methyl-4-pyridinkarboxylátu

Výchozí látka 2-methyl-4-pyridinkarboxylová kyselina (**16**) (2500 mg; 18,23 mmol; 1 ekv) byla rozpuštěna pod inertní dusíkovou atmosférou v 50 ml bezvodého MeOH. Poté bylo přidáno 2,5 ml koncentrované H_2SO_4. Směs se nechala míchat 24 hodin za refluxu. Po 24 hodinách byla reakční směs ochlazena na l. t., a následně proběhla extrakce s 250 ml CH_2Cl_2 a 125 ml nasyceného roztoku Na_2CO_3. Po extrakci byla směs vysušena bezvodým Na_2SO_4 a zfiltrována. Filtr i Na_2SO_4 byly promyty CH_2Cl_2. Po odpaření CH_2Cl_2 následovalo přečištění metodou CC. Jako MF byl využit EA. Po skončení CC byla MF odpařena a produkt vysušen pod vakuem.

methyl-2-methyl-4-pyridinkarboxylát (15)



Sloučenina **15** byla izolována jako žlutý olej.
$C_8H_9NO_2$; M = 151,17 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 2725 mg (99 %)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 2,55 (s; 3H; CH_3); 3,88 (s; 3H; OCH_3); 7,61 (d; *J* = 5,1 Hz; 1H; ArH); 7,69 (s; 1H; ArH); 8,64 (d; *J* = 5,1 Hz; 1H; ArH) ppm.

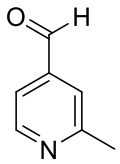
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 23,8; 52,6; 119,5; 121,7; 136,9; 150,0; 159,3; 165,2 ppm.

MS (ESI$^+$): [M^+]: vypočítaní hodnota pro $C_8H_{10}NO_2^+$ (m/z): 152,1; experimentální hodnota: 152,1.

5.1.2 Postup přípravy 2-methyl-4-pyridinkarbaldehydu

Výchozí látka **15** (2700 mg; 17,86 mmol; 1 ekv) byla rozpuštěna pod inertní dusíkovou atmosférou ve 190 ml bezvodého CH_2Cl_2. Následně byla reakční směs zchlazena na teplotu -78 °C. Poté bylo přidáno 54 ml (54,00 mmol; 3 ekv) DIBAH. Směs se nechala míchat 10 minut při teplotě -78 °C. Po 10 minutách byla reakce ukončena přídavkem 68 ml MeOH, a následně byla reakční směs zahřáta na l. t. Poté bylo přidáno 555 ml 30 % vínanu sodno-draselného a směs se nechala míchat po dobu 45 minut. Po 45 minutách následovala extrakce s 800 ml CH_2Cl_2. Po extrakci byla směs vysušena bezvodým Na_2SO_4 a zfiltrována. Filtr i Na_2SO_4 byly promyty CH_2Cl_2. Po odpaření CH_2Cl_2 následovalo přečištění metodou CC. Jako MF byla využita směs CH_2Cl_2/MeOH v poměru 95/5. Po skončení CC byla MF odpařena a produkt vysušen pod vakuem.

2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd (14)



Sloučenina **14** byla izolována jako žlutý olej.
C_7H_7NO; M = 121,14 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 1780 mg (82 %)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 2,58 (s; 3H; CH_3); 7,60 (d; *J* = 4,9 Hz; 1H; ArH); 7,67 (s; 1H; ArH); 8,73 (d; *J* = 5,0 Hz; 1H; ArH); 10,05 (s; 1H; CHO) ppm.

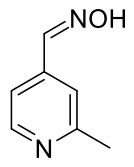
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 23,9; 119,1; 121,5; 141,7; 150,3; 159,6; 193,4 ppm.

MS (ESI$^+$): [M^+]: vypočítaní hodnota pro $C_7H_8NO^+$ (m/z): 122,1; experimentální hodnota: 122,2.

5.1.3 Postup přípravy 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu

Výchozí látka **14** (1750 mg; 14,45 mmol; 1 ekv) byla rozpuštěna pod inertní dusíkovou atmosférou v 61 ml EtOH. Poté bylo přidáno 2,34 ml (28,90 mmol; 2 ekv) pyridinu, a po 5 minutách 1506 mg (21,68 mmol; 1,5 ekv) $NH_2OH{\cdot}HCl$. Směs se nechala míchat 24 hodin za refluxu. Po 24 hodinách byla reakční směs ochlazena na l. t., a následně proběhla extrakce s 220 ml EA a 110 ml vody. Po extrakci byla směs vysušena bezvodým Na_2SO_4 a zfiltrována. Filtr i Na_2SO_4 byly promyty EA. Po odpaření EA bylo přidáno 50 ml *n*-heptanu a směs se nechala míchat 45 minut. Poté byl precipitát zfiltrován, promyt *n*-heptanem, a následně vysušen v exsikátoru.

2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oxim (13)



Sloučenina **13** byla izolována jako bílá tuhá látka.
$C_7H_8N_2O$; M = 136,15 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 1535 mg (78 %)
T_t: 150,2-152,2 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 2,47 (s; 3H; CH_3); 7,35 (d; *J* = 5,0 Hz; 1H; ArH); 7,39 (s; 1H; ArH); 8,12 (s; 1H, CH); 8,45 (d; *J* = 5,1 Hz; 1H; ArH); 11,75 (s; 1H; OH) ppm.

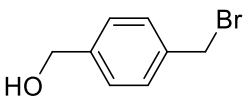
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 23,9; 117,6; 119,9; 140,5; 146,7; 149,3; 158,4 ppm.

MS (ESI$^+$): [M$^+$]: vypočítaní hodnota pro $C_7H_9N_2O^+$ (m/z): 137,1; experimentální hodnota: 137,1.

5.1.4 Postup přípravy (4-(brommethyl)fenyl)methanolu

Výchozí látka methyl-4-(brommethyl)benzoát (**20**) (2500 mg; 10,91 mmol; 1 ekv) byla rozpuštěna pod inertní dusíkovou atmosférou ve 120 ml bezvodého CH_2Cl_2. Následně byla reakční směs zchlazena na teplotu -20 °C. Poté bylo přidáno 27 ml (27,00 mmol; 2,5 ekv) DIBAH. Směs se nechala míchat 45 minut při teplotě -20 °C. Po 45 minutách byla reakce ukončena přídavkem 80 ml MeOH, a následně byla reakční směs zahřáta na l. t. Poté bylo přidáno 400 ml 30 % vínanu sodno-draselného a směs se nechala míchat po dobu 45 minut. Po 45 minutách následovala extrakce s 600 ml CH_2Cl_2. Po extrakci byla směs vysušena bezvodým Na_2SO_4 a zfiltrována. Filtr i Na_2SO_4 byly promyty CH_2Cl_2. Po odpaření CH_2Cl_2 následovalo přečištění metodou CC. Jako MF byla využita směs *n*-heptan/EA v poměru 5/1. Po skončení CC byla MF odpařena a produkt vysušen pod vakuem.

(4-(brommethyl)fenyl)methanol (19)



Sloučenina **19** byla izolována jako bílá tuhá látka.
C_8H_9BrO; M = 201,06 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 1560 mg (71 %)
T_t: 82,1-83,8 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 4,49 (s; 2H; CH_2); 4,70 (s; 2H; CH_2); 7,30 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H; 2 x ArH); 7,39 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H; 2 x ArH) ppm.

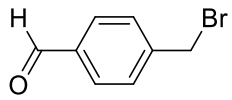
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 34,6; 62,5; 126,6; 129,0; 136,2; 142,8 ppm.

5.1.5 Postup přípravy 4-(brommethyl)benzaldehydu

Výchozí látka **19** (1530 mg; 7,61 mmol; 1 ekv) byla rozpuštěna pod inertní dusíkovou atmosférou v 69 ml bezvodého CH_3CN. Poté bylo přidáno 4262 mg (15,22 mmol; 2 ekv) IBX. Směs se nechala míchat 3 hodiny za refluxu. Po 3 hodinách byla reakční směs ochlazena na

l. t., a následně proběhla filtrace. Z filtrátu byl odpařen CH_3CN, a následovala extrakce se 150 ml EA a 75 ml nasyceného vodního roztoku $NaHCO_3$. Po extrakci byla směs vysušena bezvodým Na_2SO_4 a zfiltrována. Filtr i Na_2SO_4 byly promyty EA. Po odpaření EA následovalo přečištění metodou CC. Jako MF byla využita směs *n*-heptan/EA v poměru 10/1. Po skončení CC byla MF odpařena a produkt vysušen pod vakuem.

4-(brommethyl)benzaldehyd (18)



Sloučenina **18** byla izolována jako bílá tuhá látka.
C_8H_7BrO; M = 199,05 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 1100 mg (73 %)
T_t: 112,5-114,5 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 4,78 (s; 2H; CH_2); 7,67 (d; *J* = 8,1; 2H; 2 x ArH); 7,90 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H; 2 x ArH); 10,00 (s; 1H; CHO) ppm.

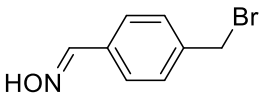
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 33,0; 129,7; 129,9; 135,7; 144,5; 192,5 ppm.

MS (ESI$^+$): [M$^+$]: vypočítaní hodnota pro $C_8H_8BrO^+$ (m/z): 199,0; experimentální hodnota: 199,1.

5.1.6 Postup přípravy 4-(brommethyl)benzaldehyd oximu

Výchozí látka **18** (1070 mg; 5,38 mmol; 1 ekv) byla rozpuštěna pod inertní dusíkovou atmosférou ve 25 ml bezvodého THF. Poté bylo přidáno 883 mg (10,76 mmol; 2 ekv) bezvodého NaOAc, a následně 411 mg (5,92 mmol; 1,1 ekv) $NH_2OH{\cdot}HCl$. Směs se nechala míchat 24 hodin při l. t. Po 24 hodinách byl odpařen THF, a následovala extrakce s 300 ml EA a 100 ml vody. Po odpuštění vodné fáze se organická fáze extrahovala se 100 ml Brine (nasycený vodný roztok NaCl). Po extrakci byla směs vysušena bezvodým Na_2SO_4 a zfiltrována. Filtr i Na_2SO_4 byly promyty EA. Po odpaření EA následovalo přečištění metodou CC. Jako MF byla využita směs *n*-heptan/EA v poměru 7/1. Po skončení CC byla MF odpařena a produkt byl vysušen pod vakuem.

4-(brommethyl)benzaldehyd oxim (17)



Sloučenina **17** byla izolována jako bílá tuhá látka.
C_8H_8BrNO; M = 214,06 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 1000 mg (87 %)
T_t: 116,5-118,0 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 4,71 (s; 2H; CH_2); 7,46 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H; 2 x ArH); 7,58 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H; 2 x ArH); 8,14 (s; 1H; CH); 11,31 (s; 1H; OH) ppm.

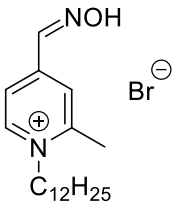
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 34,0; 126,6; 129,6; 132,9; 138,9; 147,5 ppm.

5.2 Postupy příprav aldoximových monokvarterních solí

5.2.1 Postup přípravy aldoximových monokvarterních solí odvozených od 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu

Výchozí látka **13** (470 mg; 3,45 mmol; 1 ekv) byla rozpuštěna pod inertní dusíkovou atmosférou ve 25 ml bezvodého CH_3CN. Poté byly přidány příslušné alkylbromidy: dodecylbromid (**29**) (1,16 ml; 4,83 mmol; 1,4 ekv), tetradecylbromid (**30**) (1,44 ml; 4,83 mmol; 1,4 ekv) a hexadecylbromid (**31**) (1,48 ml; 4,83 mmol; 1,4 ekv). Směs se nechala míchat 48 hodin za refluxu. Po 48 hodinách byla reakční směs ochlazena na l. t., a následně byl odpařen CH_3CN. Poté bylo přidáno 40 ml acetonu a směs se nechala míchat po dobu 30 minut. Nakonec byl precipitát zfiltrován, promyt acetonem, a následně vysušen v exsikátoru.

1-dodecyl-4-((hydroxyimino)methyl)-2-methylpyridinium bromid (21)



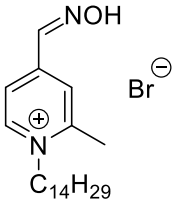
Sloučenina **21** byla izolována jako bílá tuhá látka.
$C_{19}H_{33}BrN_2O$; M = 385,39 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 117 mg (9 %)
T_t: 160,0-162,0 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 0,80-0,89 (m; 3H; CH_3); 1,17-1,38 (m; 18H; 9 x CH_2); 1,78-1,87 (m; 2H; CH_2); 2,83 (s; 3H; CH_3); 4,48-4,55 (m; 2H; CH_2); 8,04-8,08 (m; 1H; ArH); 8,15 (s; 1H, CH); 8,36 (s; 1H; ArH); 8,95-9,01 (m; 1H; ArH); 12,75 (s; 1H; OH) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13,8; 19,6; 22,0; 25,6; 28,4; 28,6; 28,7; 28,8; 28,9; 29,2; 31,2; 56,8; 121,6; 125,7; 144,8; 145,5; 147,7; 155,2 ppm.

MS (ESI$^+$): [M$^+$]: vypočítaní hodnota pro $C_{19}H_{33}N_2O^+$ (m/z): 305,3; experimentální hodnota: 305,4.

4-((hydroxyimino)methyl)-2-methyl-1-tetradecylpyridinium bromid (22)



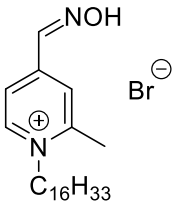
Sloučenina **22** byla izolována jako bílá tuhá látka.
$C_{21}H_{37}BrN_2O$; M = 413,44 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 94 mg (7 %)
T_t: 157,5-159,5 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 0,82-0,87 (m; 3H; CH_3); 1,17-1,38 (m; 22H; 11 x CH_2); 1,78-1,87 (m; 2H; CH_2); 2,83 (s; 3H; CH_3); 4,48-4,54 (m; 2H; CH_2); 8,04-8,07 (m; 1H; ArH); 8,15 (s; 1H, CH); 8,36 (s; 1H; ArH); 8,97-9,00 (m; 1H; ArH); 12,75 (s; 1H; OH) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13,8; 19,6; 22,0; 25,6; 28,4; 28,6; 28,7; 28,8; 28,9; 28,9; 29,2; 31,2; 56,8; 121,6; 125,7; 144,8; 145,5; 147,7; 155,2 ppm.

MS (ESI$^+$): [M$^+$]: vypočítaní hodnota pro $C_{21}H_{37}N_2O^+$ (m/z): 333,3; experimentální hodnota: 333,4.

1-hexadecyl-4-((hydroxyimino)methyl)-2-methylpyridinium bromid (23)



Sloučenina **23** byla izolována jako bílá tuhá látka.
$C_{23}H_{41}BrN_2O$; M = 441,50 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 109 mg (7 %)
T_t: 138,2-140,2 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 0,85 (t; *J* = 6,6 Hz; 3H; CH_3); 1,19-1,38 (m; 26H; 13 x CH_2); 1,80-1,86 (m; 2H; CH_2); 2,83 (s; 3H; CH_3); 4,49-4,53 (m; 2H; CH_2); 8,04-8,07 (m; 1H; ArH); 8,15 (s; 1H, CH); 8,36 (s; 1H; ArH); 8,97-9,00 (m; 1H; ArH); 12,75 (s; 1H; OH) ppm.

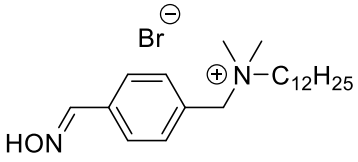
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13,8; 19,6; 22,0; 25,6; 28,4; 28,6; 28,7; 28,8; 28,9; 28,9; 29,2; 31,2; 56,8; 121,6; 125,7; 144,8; 145,5; 147,7; 155,2 ppm.

MS (ESI$^+$): [M$^+$]: vypočítaní hodnota pro $C_{23}H_{41}N_2O^+$ (m/z): 361,3; experimentální hodnota: 361,5.

5.2.2 Postup přípravy aldoximových monokvarterních solí odvozených od 4-(brommethyl)benzaldehyd oximu

Výchozí látka **17** (150 mg; 0,70 mmol; 1,4 ekv) byla rozpuštěna pod inertní dusíkovou atmosférou v 5 ml acetonu. Poté byly přidány příslušné alkylaminy: *N*,*N*-dimethyldodecylamin (**32**) (0,14 ml; 0,50 mmol; 1 ekv), *N*,*N*-dimethyltetradecylamin (**33**) (0,15 ml; 0,50 mmol; 1 ekv), *N*,*N*-dimethylhexadecylamin (**34**) (0,17 ml; 0,50 mmol; 1 ekv), *N*-methyldioktylamin (**35**) (0,22 ml; 0,50 mmol; 1 ekv) a *N*-methyldidecylamin (**36**) (0,19 ml; 0,50 mmol; 1 ekv). Směs se nechala míchat 24 hodin za refluxu. Po 24 hodinách byla reakční směs ochlazena na l. t., a následně byl odpařen aceton. Poté bylo přidáno 20 ml diethyletheru a směs se nechala míchat po dobu 45 minut. Nakonec byl precipitát zfiltrován, promyt diethyletherem, a následně vysušen v exsikátoru.

***N*-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-*N*,*N*-dimethyl-1-dodekanaminium bromid (24)**



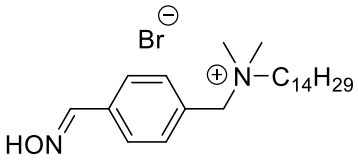
Sloučenina **24** byla izolována jako bílá tuhá látka.
$C_{22}H_{39}BrN_2O$; M = 427,47 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 212 mg (99 %)
T_t: 203,9-205,9 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 0,85 (t; *J* = 6,9 Hz; 3H; CH_3); 1,21-1,34 (m; 18H, 9 x CH_2); 1,74-1,81 (m; 2H; CH_2); 2,97 (s; 6H; 2 x CH_3); 3,25-3,29 (m; 2H; CH_2); 4,58 (s; 2H; CH_2); 7,58 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H; 2 x ArH); 7,71 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H; 2 x ArH); 8,21 (s; 1H, CH); 11,44 (s; 1H; OH) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13,9; 21,7; 22,0; 25,7; 28,4; 28,6; 28,7; 28,8; 28,9; 31,2; 49,0; 63,4; 65,6; 126,5; 128,8; 133,2; 134,7, 147,3 ppm.

MS (ESI$^+$): [M$^+$]: vypočítaní hodnota pro $C_{22}H_{39}N_2O^+$ (m/z): 347,3; experimentální hodnota: 347,4.

***N*-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-*N*,*N*-dimethyl-1-tetradekanaminium bromid (25)**



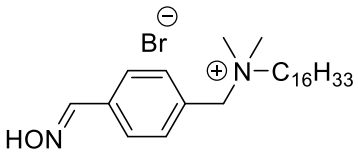
Sloučenina **25** byla izolována jako bílá tuhá látka.
$C_{24}H_{43}BrN_2O$; M = 455,53 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 226 mg (99 %)
T_t: 206,9-208,9 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 0,85 (t; *J* = 6,9 Hz; 3H; CH_3); 1,20-1,34 (m; 22H, 11 x CH_2); 1,74-1,80 (m; 2H; CH_2); 2,97 (s; 6H; 2 x CH_3); 3,26-3,29 (m; 2H; CH_2); 4,58 (s; 2H; CH_2); 7,59 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H; 2 x ArH); 7,71 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H; 2 x ArH); 8,21 (s; 1H, CH); 11,44 (s; 1H; OH) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13,9; 21,7; 22,0; 25,7; 28,4; 28,6; 28,7; 28,8; 28,9; 28,9; 29,0; 31,2; 49,0; 63,4; 65,6; 126,5; 128,8; 133,2; 134,7, 147,3 ppm.

MS (ESI$^+$): [M$^+$]: vypočítaní hodnota pro $C_{24}H_{43}N_2O^+$ (m/z): 375,3; experimentální hodnota: 375,4.

***N*-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-*N*,*N*-dimethyl-1-hexadekanaminium bromid (26)**



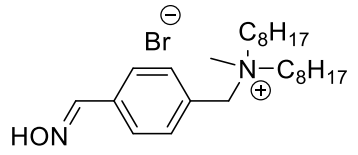
Sloučenina **26** byla izolována jako bílá tuhá látka.
$C_{26}H_{47}BrN_2O$; M = 483,58 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 206 mg (85 %)
T_t: 207,5-209,5 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 0,85 (t; *J* = 6,8 Hz; 3H; CH_3); 1,18-1,35 (m; 26H, 13 x CH_2); 1,74-1,80 (m; 2H; CH_2); 2,97 (s; 6H; 2 x CH_3); 3,25-3,29 (m; 2H; CH_2); 4,58 (s; 2H; CH_2); 7,59 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H; 2 x ArH); 7,71 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H; 2 x ArH); 8,21 (s; 1H, CH); 11,45 (s; 1H; OH) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13,8; 21,7; 22,0; 25,7; 28,4; 28,6; 28,7; 28,8; 28,9; 28,9; 31,2; 49,0; 63,4; 65,6; 126,5; 128,8; 133,2; 134,7, 147,3 ppm.

MS (ESI$^+$): [M$^+$]: vypočítaní hodnota pro $C_{26}H_{47}N_2O^+$ (m/z): 403,4; experimentální hodnota: 403,5.

***N*-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-*N*-methyl-*N*-oktyl-1-oktanaminium bromid (27)**



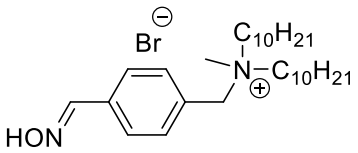
Sloučenina **27** byla izolována jako bílá tuhá látka.
$C_{25}H_{45}BrN_2O$; M = 469,55 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 233 mg (99 %)
T_t: 109,5-111,0 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 0,87 (t; *J* = 6,6 Hz; 6H; 2 x CH_3); 1,21-1,35 (m; 20H, 10 x CH_2); 1,66-1,78 (m; 4H; 2 x CH_2); 2,91 (s; 3H; CH_3); 3,12-3,18 (m; 2H; CH_2); 3,22-3,28 (m; 2H; CH_2); 4,57 (s; 2H; CH_2); 7,58 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H; 2 x ArH); 7,71 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H; 2 x ArH); 8,21 (s; 1H, CH); 11,45 (s; 1H; OH) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13,8; 21,4; 21,9; 25,7; 28,3; 31,0; 46,9; 60,1; 64,0; 126,5; 128,7; 133,2; 134,7; 147,3 ppm.

MS (ESI$^+$): [M$^+$]: vypočítaní hodnota pro $C_{25}H_{45}N_2O^+$ (m/z): 389,4; experimentální hodnota: 389,5.

***N*-decyl-*N*-(4-((hydroxyimino)methyl)benzyl)-*N*-methyl-1-dekanaminium bromid (28)**



Sloučenina **28** byla izolována jako bílá tuhá látka.
$C_{29}H_{53}BrN_2O$; M = 525,66 g·mol^{-1}
Výtěžnost: 255 mg (97 %)
T_t: 118,5-120,5 °C

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 0,86 (t; *J* = 6,6 Hz; 6H; 2 x CH_3); 1,19-1,37 (m; 28H, 14 x CH_2); 1,66-1,78 (m; 4H; 2 x CH_2); 2,91 (s; 3H; CH_3); 3,12-3,18 (m; 2H; CH_2); 3,22-3,28 (m; 2H; CH_2); 4,57 (s; 2H; CH_2); 7,58 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H; 2 x ArH); 7,71 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H; 2 x ArH); 8,20 (s; 1H, CH); 11,44 (s; 1H; OH) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 13,8; 21,4; 22,0; 25,7; 28,3; 28,6; 28,7; 28,8; 31,2; 46,9; 60,1; 64,0; 126,5; 128,7; 133,2; 134,7; 147,3 ppm.

MS (ESI$^+$): [M$^+$]: vypočítaní hodnota pro $C_{29}H_{53}N_2O^+$ (m/z): 445,4; experimentální hodnota: 445,7.

6 Závěr

V teoretické části bakalářské práce byly shrnuty poznatky o kontaminaci a dekontaminaci. Byly popsány jednotlivé druhy kontaminantů a druhy, metody či způsoby dekontaminací. Zvláštní důraz byl kladen na OP (OP pesticidy a NPL), jejich mechanismus účinku a dekontaminace (dekontaminační činidla), příznaky otrav a případná terapie.

V experimentální části byly nejprve připraveny výchozí látky pro syntézu finálních produktů a tj. 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oxim (**13**) s celkovou výtěžností 63 % po třech reakčních krocích a 4-(brommethyl)benzaldehyd oxim (**17**) s celkovou výtěžností 45 % po třech reakčních krocích z výchozích komerčně dostupných sloučenin **16** a **20**. Poté byla syntetizována nová potenciální dekontaminační činidla **21-23** a **24-28** s HPLC čistotou (UV; λ = 254 nm) ≥ 95 %. Výtěžky jednotlivých reakcí se lišily. Monokvarterní soli 2-methyl-4-pyridinkarbaldehyd oximu **21-23** měli velice nízké výtěžky (7-9 %), které byly pravděpodobně způsobeny sterickým bráněním methylové skupiny v poloze C2 na pyridinu při S_N2 reakci. Předlohové struktury pyridin-4-aldoximových solí, jenž neobsahovali methylovou skupinu v poloze C2 a tudíž zde nedocházelo ke sterickému bránění měli značně vyšší výtěžky (55-87 %) [31]. Dalším důvodem nízkých výtěžků mohl být použitý způsob precipitace. Monokvarterní soli 4-(brommethyl)benzaldehyd oximu **24-28** měli výtěžky vysoké (85-99 %). Cíle práce byly splněny.

Připravené struktury byly charakterizovány pomocí ^{1}H, ^{13}C NMR a MS analýzy (u látek **17** a **19** se nepodařilo změřit MS spektra, neboť se pravděpodobně jednalo o molekuly, které lze těžce nabít). Dále byly naměřeny teploty tání u látek, jež byly izolovány v pevném skupenství (**13, 17-19, 21-23, 24-28**).

V rámci dalšího vývoje potenciálních dekontaminačních činidel připravených v této bakalářské práci bude jejich *in vitro* testování biologické aktivity, testování vlivu oximátového aniontu a délky nepolárního řetězce vázaného na kvarterním atomu dusíku na dekontaminační efekt, a měření CMC.

7 Použitá literatura

[1] ŠMIDRKAL, J. Tenzidy a detergenty dnes. *Chemické listy*. **1999**, 93(7), 421-427.

[2] MCMURRY, J. *Organic Chemistry*. 9., přeprac. a dopl. vyd. Boston: Cengage Learning, **2016**. ISBN 978-1-305-08048-5.

[3] CHUPA, J., S. MISNER, A. Sachdev a G. A. SMITH. Soap, Fatty Acids, and Synthethic Detergents. In: KENT, J. A. (edice). *Kent and Riegel's Handbook of Industrial Chemistry and Biology*. Boston: Springer, **2007**. ISBN 978-0-387-27843-8.

[4] LETCHFORD, K. a H. BURT. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticule structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. **2007**, 65(3), 259-269.

[5] KIZLINK, J. *Technologie chemických látek: chemický průmysl, koroze, konstrukční materiály, technické plyny, anorganické a organické produkty, dřevo, zpracování uhlí, výroba paliv, petrochemie, pesticidy, tenzidy, plasty a kaučuk, různé přísady, katalyzátory, výbušniny, biotechnologie, doprava*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Brno: Vysoké učení technické v Brně, **2005**. ISBN 80-214-2913-5.

[6] MONDAL, G. M. a A. P. PRATAP. Synthesis and Performance Properties of Cationic Fabric Softeners Derived from Free Fatty Acid of Tallow Fat. *Journal of Oleo Science*. **2016**, 68(8), 663-670.

[7] CRONCE, T. D. *Chemical Warfare Agent Decontamination Solution*. USA. Patentový spis US 5859064.

[8] KOTINSKÝ, P. a J. HEJDOVÁ. *Dekontaminace v požární ochraně*. Ostrava: Sdružení požárního a bezpečnostního inženýrství, **2003**. ISBN 80-86634-31-0.

[9] KALAČ, P. a kol. *Chemie životního prostředí*. 2., dopl. vyd. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zemědělská fakulta, **2010**. ISBN 978-80-7394-232-8.

[10] Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1272/2008 o klasifikaci, označování a balení látek a směsí, o změně a zrušení směrnic 67/548/EHS a 1999/45/ES a o změně nařízení (ES) č. 1907/2006. In: *Úřední věštník Evropské unie*. **16. 12. 2008**. ISSN 1725-2555.

[11] *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)*. 8., přeprac. vyd. New York a Geneva: United Nations, **2019**. ISBN 978-92-1-117199-0.

[12] Vlastní tvorba. Obrázky převzaté z: GHS pictograms – Transport – UNECE. *United Nations Economic Commission for Europe* [online]. [cit. 2020-07-23]. Dostupné z: https://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/pictograms.html

[13] The Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on their Destruction. *Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons* [online]. [cit. 2020-07-23]. Dostupné z: https://www.opcw.org/sites/default/files/documents/CWC/CWC_en.pdf

[14] BRZYBOHATÝ, M. a O. J. MIKA. *Ochrana před chemickým a biologickým terorismem*. Praha: Vydavatelství PA ČR, **2007**. ISBN 978-80-7251-271-3.

[15] VALÁŠEK, J. a kol. *Bojové otravné látky, biologická agens a prostředky individuální ochrany*. Praha: Ministerstvo vnitra – generální ředitelství Hasičského záchranného sboru ČR, **2007**. ISBN 978-80-86640-99-0.

[16] WATSON, A., D. OPRESKO, R. A. YOUNG, V. HAUSCHILD, J. KING a K. BAKSHI. Organophosphate Nerve Agents. In: GUPTA, R. C. (edice). *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*. Londýn: Elsevier, **2015**. ISBN 978-0-12-800159-2.

[17] BENEK, O. *Příprava a in vitro screening kvarterních inhibitorů acetylcholinesterasy*. Hradec Králové, **2011**. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Vedoucí diplomové práce Martin Doležal.

[18] Zákon č. 281/2002 Sb. o některých opatřeních souvisejících se zákazem bakteriologických (biologických) a toxinových zbraní a o změně živnostenského zákona. In: *Sbírka zákonů České republiky*. **30. 05. 2002**. ISSN 1211-1244.

[19] PATOČKA, J. Toxiny jako potenciálně zneužitelné chemické a biologické prostředky. *Vojenské rozhledy – Czech Military Review*. **2001**, 10(42), 160-167.

[20] MATOUŠEK, J., J. BENEDÍK a P. LINHART. *CBRN: biologické zbraně*. Ostrava: Sdružení požárního a bezpečnostního inženýrství, **2007**. ISBN 978-80-7385-003-6.

[21] HRDINA, V. a kol. *Přírodní toxiny a jedy*. Praha: Galén, **2004**. ISBN 80-7262-256-0.

[22] CDC | Bioterrorism Agents/Diseases (by category) | Emergency Preparedness & Response. *Emergency Preparedness and Response | CDC* [online]. [cit. 2020-07-23]. Dostupné z: https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp

[23] Signs & Symptoms | Tularemia | CDC. *Centers for Disease Control and Prevention* [online]. [cit. 2020-07-23]. Dostupné z: https://www.cdc.gov/tularemia/signssymptoms/index.html

[24] FILIPOVÁ, A. a kol. *Radiační ochrana při radiační mimořádné události*. Hradec Králové: Univerzita obrany, **2016**. ISBN 978-80-7231-366-2.

[25] Overview of Basic Radiation Physics, Chemistry, and Biology – Toxicological Profile for Radon – NCBI Bookshelf. *National Center for Biotechnology Information* [online]. [cit. 2020-07-23]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK158792/

[26] ŽUJA, P., D. VIČAR a Z. SKALIČAN. *Výzbroj chemického vojska. Díl II, Zařízení a technika dekontaminace výzbroje, techniky, materiálu a osob*. Brno: Univerzita obrany, **2007**. ISBN 978-80-7231-269-6.

[27] PITSCHMANN, V. a kol. *Chemické zbraně a ochrana proti nim*. Praha: Manus, **2011**. ISBN 978-80-86571-11-9.

[28] RICHARDT, A. a M. BLUM. *Decontamination of Warfare Agents: Enzymatic Methods for the Removal of B/C Weapons*. Weinheim: Wiley-VCH, **2008**. ISBN 978-3-527-31756-1.

[29] Guide for the Selection of Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Decontamination Equipment for Emergency First Responders. *Homeland Security*. **2007**, 103(06).

[30] CABAL, J. *Odmořování bojových otravných látek*. Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra toxikologie [online]. [cit. 2020-07-23]. Dostupné z: https://www.unob.cz/fvz/struktura/k304/Documents/odmorovani.pdf

[31] MAREK, J., D. MALIŇÁK, R. DOLEŽAL, O. SOUKUP, M. PASDIOROVÁ, M. DOLEŽAL a K. KUČA. Synthesis and Disinfection Effect of the Pyridine-4-aldoxime Based Salts. *Molecules*. **2015**, 20(3), 3681-3696.

[32] AMGEN INC. *Phenylalanine amide derivates useful for treating insulin-related diseases and conditions*. WO. Patentový spis WO 2010/093849 A3.