

**UNIVERZITA OBRANY BRNO  
FAKULTA VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ  
HRADEC KRÁLOVÉ**

**Příprava a testování látek obsahujících kvartérní dusík**

**Disertační práce**

**Mgr. Jan Marek**

**Školitel: pplk. Prof. Ing. Jiří Cabal, CSc.**

**Konzultant: Prof. Ing. Kamil Kuča, Ph.D.**

**Doktorský studijní Toxikologie**

**Hradec Králové**

**2012**

## **Poděkování**

Rád bych poděkoval svému školiteli panu pplk. Prof. Ing. Jiřímu Cabalovi, CSc. a svému konzultantovi panu Prof. Ing. Kamilu Kučovi, Ph.D. za cenné rady a připomínky, kterými mě zahrnovali během průběhu doktorského studia a při vypracování vlastní disertační práce. Děkuji rovněž všem pracovníkům katedry toxikologie a centra pokročilých studií FVZ UO za významnou pomoc při získávání výsledků k mé disertační práci. Děkuji i za finanční podporu grantové agentury Ministerstva obrany (projekt obraného výzkumu č. OVUOFVZ200803).

**Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracoval samostatně a všechny použité literární prameny uvedl v seznamu literatury.

.....

Podpis

## Obsah

Seznam zkratk .....		
<b>1</b>	<b>TEORETICKÝ ÚVOD A SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY KATIONICKÝCH TENZIDŮ .....</b>	<b>1</b>
1.1	ÚVOD .....	1
1.2	TENZIDY OBECNĚ .....	1
1.3	KATIONICKÉ TENZIDY S KVARTÉRNÍM DUSÍKEM .....	14
<b>2</b>	<b>CÍL PRÁCE: .....</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>PRAKTICKÁ ČÁST - SYNTÉZA .....</b>	<b>23</b>
3.1	POUŽITÉ CHEMIKÁLIE .....	24
3.2	PŘÍSTROJOVÉ VYBAVENÍ .....	24
3.3	SYNTÉZA 6-HYDROXY-1-ALKYLCHINOLINIUM-BROMIDŮ .....	26
3.4	SYNTÉZA 3-HYDROXY-1-ALKYLPYRIDINIUM-BROMIDŮ .....	33
3.5	SYNTÉZA <i>N</i> -FENYLETHYL- <i>N,N</i> -DIMETHYL- <i>N</i> -ALKYLAMONIUM-BROMIDŮ .....	40
3.6	SYNTÉZA 1-ALKYL-3-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDŮ .....	47
3.7	SYNTÉZA 1-ALKYL-4-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDŮ .....	54
3.8	SYNTÉZA 4-(1-AMINOHYDROXYIMINOMETHYL)-1-ALKYLPYRIDINIUM-BROMIDŮ .....	61
3.9	VÝSLEDKY A DISKUSE .....	68
<b>4</b>	<b>PRAKTICKÁ ČÁST - KRITICKÁ MICELÁRNÍ KONCENTRACE A MICELÁRNÍ KATALÝZA .....</b>	<b>76</b>
4.1	MĚŘENÍ KRITICKÉ MICELÁRNÍ KONCENTRACE .....	76
4.2	REAKCE V MICELÁRNÍM PROSTŘEDÍ .....	81
<b>5</b>	<b>PRAKTICKÁ ČÁST - DEZINFEKČNÍ ÚČINNOST .....</b>	<b>84</b>
5.1	METODIKA .....	84
5.2	VÝSLEDKY .....	86
5.3	DISKUSE .....	100
5.4	SHRNUTÍ .....	102
<b>6</b>	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>103</b>
<b>7</b>	<b>SOUHRN: .....</b>	<b>104</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY: .....</b>	<b>105</b>
<b>9</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>106</b>

10	SEZNAM AUTORSKÝCH A SPOLUAUTORSKÝCH PRACÍ.....	112
11	SEZNAM PŘILOŽENÉ LITERATURY .....	114
12	PŘILOŽENÁ LITERATURA .....	115

## Seznam zkratk:

CMC	kritická micelární koncentrace
KAS	kvartérní amoniová sůl
HLB	hydrophilic-lipophilic balance (hydrofilně-lipofilní rovnováha)
PAL	povrchově aktivní látka
CPP	critical packing parameter (kritický pokrývací parametr)
BC	benzalkonium-chlorid
MIC	minimální inhibiční koncentrace
MBC	minimální baktericidní koncentrace
MFC	minimální fungicidní koncentrace
RPMI	bakteriální medium
MH	houbové medium
6-HCh	6-hydroxychinolin
PNPA	<i>p</i> -nitrofenylacetát
PNPB	<i>p</i> -nitrofenylbenzoát
NPL	nervově paralytické látky
BCHL	bojové chemické látky
DNPDPF	dinitrofenyldifenylfosfát
NMR	nukleární magnetická rezonance
EA	elementární analýza
MS	hmotnostní spektroskopie
látka C <sub>1</sub>	4-hydroxyiminomethyl-1-methylpyridinium iodid
látka C <sub>2</sub>	4-hydroxyiminomethyl-1-ethylpyridinium iodid
látka C <sub>4</sub>	4-hydroxyiminomethyl-1-butylpyridinium iodid
látka C <sub>6</sub>	4-hydroxyiminomethyl-1-hexylpyridinium iodid

## 1 TEORETICKÝ ÚVOD A SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY KATIONICKÝCH TENZIDŮ

### 1.1 ÚVOD

20. století může být vhodně nazýváno věkem organické chemie. Bylo získáno mnoho nových organických struktur, ať už přírodních či syntetických. Sem spadající tenzidy jsou nepochybně rozsáhlou skupinou technicky používaných organických látek. Tyto látky od počátku jejich objevení (1930) prošly jistě nemalým vývojem. Bylo nalezeno mnoho užitečných aplikací pro tyto molekuly (prací prostředky, desinfekce, dekontaminace). Bohužel dramatický nárůst používání těchto látek se projevil i negativně na životním prostředí.

### 1.2 TENZIDY OBECNĚ

Tenzidy, surfaktanty neboli povrchově aktivní látky PAL (z angl. Surface active agents) jsou dlouhodobě známé a široce používané látky v nejrůznějších odvětvích (potravinářství, farmacie, textilní průmysl, chemický průmysl). Zde zastávají nejrůznější funkce – smáčedla, emulgátory, změkčovadla, odmořovací prostředky, detergenty atd. Dále jsou ve velkém používány téměř v každé domácnosti a běžných provozech, kde jsou využívány zejména jako mycí a desinfekční prostředky. Stejně jako využití tak i jejich strukturní profil je velice rozmanitý. Z hlediska jejich využití jsou tyto látky stále aktuálním tématem pro výzkum a vývoj. Příprava nových struktur a prostředků stále přináší další možná využití, přičemž důraz je kladen na maximální využití jejich již dlouho známých specifických vlastností jako je např. micelotvornost, desinfekční účinnost na řadu bakterií a hub či strukturní či podobnost s některými přírodními látkami. Od těchto vlastností se pak odvíjejí další možnosti použití těchto látek např. micelárních katalyzátory, umělé membrány, v analytické chemii pozitivně ovlivňují měřené parametry či nejrůznější nové složky kosmetických, desinfekčních či dekontaminačních prostředků.

#### 1.2.1 LÁTKY SNIŽUJÍCÍ POVRCHOVÉ NAPĚTÍ

Povrchová aktivita je společná vlastnost všech tenzidů. Monomery látky se hromadí na fázovém rozhraní, ovlivňují zde energetické poměry, což se projevuje především snížením povrchového napětí. Povrchová aktivita látky je přímo závislá na struktuře látky, ta musí být tvořena hydrofilní a hydrofobní částí, aby měla tzv. amfifilní charakter, dále musí vykazovat výrazný dipólový moment a hydrofobní část musí být dostatečně velká [1].

Povrchové molekuly dané kapaliny jsou vnitřním tlakem vtahovány dovnitř a povrch má snahu se zmenšit na minimum. Povrchové napětí  $\gamma$  je síla, která působí na jednotkové délce fázového

rozhraní ve směru omezení povrchu kapaliny. Jednotkou povrchového napětí je N/m a směřuje vždy tangenciálně k povrchu kapaliny.

S rostoucí koncentrací tenzidu dochází k poklesu povrchového napětí daného roztoku. Tuto závislost popisuje Szyszkowského rovnice [2]:

$$\frac{\gamma}{\gamma_0} = 1 - B \ln\left(\frac{c + A}{A}\right) \quad (\text{rov. 1})$$

$\gamma$  – povrchové napětí roztoku

$\gamma_0$  – povrchové napětí čistého rozpouštědla

A – konstanta, v homologické řadě stoupá přibližně geometrickou posloupností s počtem uhlíkových atomů

B – konstanta, pro danou homologickou řadu má stejnou hodnotu

---

### 1.2.2 KLASIFIKACE TENZIDŮ

Tenzidy se nejčastěji klasifikují podle charakteru jejich hydrofilní části, rozlišujeme 4 základní skupiny:

*anionické tenzidy* – podle hlavní funkční skupiny je lze dále rozdělit:

- a) karboxylové kyseliny a jejich soli
- b) deriváty kyseliny sírové
- c) deriváty sulfonových kyselin
- d) deriváty kyseliny fosforečné

*kationické tenzidy* – většinou obsahují kladně nabitý atom dusíku

- a) kvarterní amonné soli – mají permanentní náboj
- b) aminy – náboj jen při nižších hodnotách pH
- c) sulfoniové, fosfoniové a arsoniové zásady

*amfoterní tenzidy* – obsahují kyselou i zásaditou skupinu, náboj je závislý na hodnotě pH prostředí, patří sem např. alkylbetainy (při fyziologickém pH jsou kationaktivní)



*neionogenní tensidy* – ve vodném prostředí nedisociují

- a) soli karboxylových kyselin a vícevalných kationtů
- b) alkoholy (s dostatečně velkou hydrofobní částí)
- c) estery
- d) etery

---

### 1.2.3 KRITICKÁ MICELÁRNÍ KONCENTRACE A TRAUBEHO PRAVIDLO

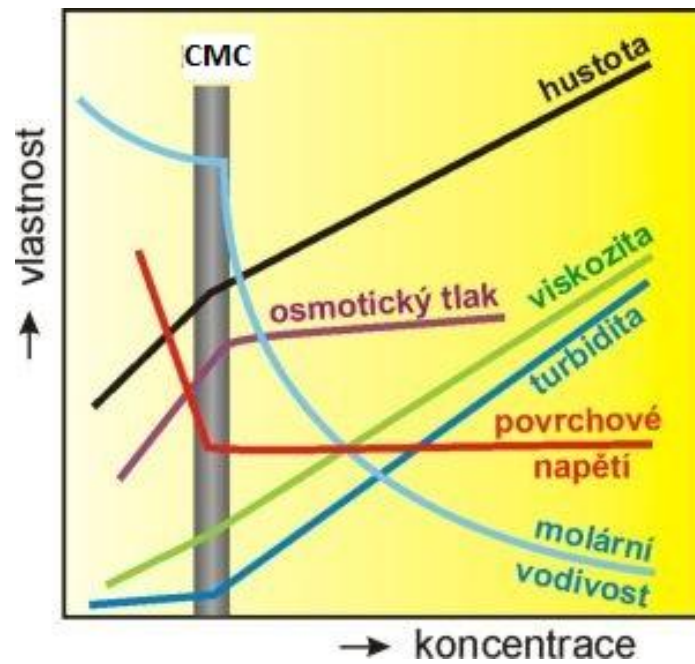
Během rozpouštění tensidu ve vodě dochází díky přítomnosti hydrofobních skupin ke změnám orientace molekul tensidu. Děj je provázen snížením entropie a díky tomu k nárůstu celkové Gibbsovy energie. Ve vodných roztocích dochází k adsorbci tensidu na fázovém rozhraní. Hnací silou je pokles Gibbsovy energie. Orientace molekuly tensidu je změněna tak, že hydrofobní část směřuje mimo vodnou fázi [3].

Po úplném obsazení fázového rozhraní voda/vzduch se molekuly tensidu začnou shlukovat do agregátů přibližně kulovitěho tvaru nazývaných micely. Koncentrace, při níž se tyto útvary tvoří, se nazývá kritická micelární koncentrace (CMC) [4].

Jak již bylo řečeno kritická micelární koncentrace (CMC) je koncentrace, při níž se v pravém roztoku tensidu začínají tvořit micely. Její hodnota pro různé látky kolísá v rozmezí  $10^{-5}$  až  $10^{-3}$  mol.dm<sup>-3</sup>. Pod touto koncentrací je tensid v systému pouze ve formě monomerních molekul, nad ní všechny přidávané molekuly asociují do micel [5].

Počet molekul tensidu, které jsou zapotřebí pro vytvoření micely, definuje tzv. agregační číslo. U neionických tensidů dosahuje často hodnot 1000 i více, zatímco u ionických tensidů stačí obvykle mezi 10-100 molekulami tensidu [6].

Při dosažení CMC a seskupení micel dochází v roztoku tensidu k pronikavým změnám mnoha jeho fyzikálních a užitkových vlastností [7]. Zlom na křivkách je natolik ostrý, že tato koncentrace byla právě proto označena za kritickou.



Obr. 1: Koncentrační závislost fyzikálních vlastností;

(CMC – kritická micelární koncentrace) [8].

Při vyšších koncentracích byl v některých případech zaznamenán další zlom na křivkách, hovoří se o tzv. druhé kritické micelární koncentraci. Příčinou jsou změny v typu agregace, interakce micela - micela, monomer - micela, apod. [9].

S prodlužujícím se uhlovodíkovým řetězcem hodnota CMC klesá. Závislost CMC na počtu uhlíků lze v homologické řadě tenzidů vyjádřit následujícím vztahem, který je matematickou formulací Traubeho pravidla, které nám říká, že na snížení povrchového napětí přibližně o stejnou hodnotu postačí 3,1-krát menší koncentrace tenzidu, který je v homologické řadě o jednu CH<sub>2</sub> skupinu bohatší [10]:

$$\ln \text{CMC} = A - B \cdot n_c$$

A – konstanta dané homologické řady závislá na teplotě, povaze a množství hydrofilních skupin a na substituentech v uhlovodíkovém řetězci

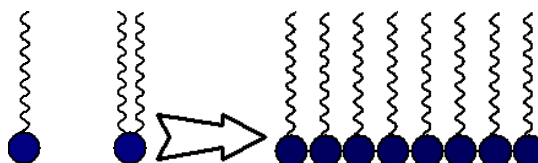
B – konstanta měnící se s počtem iontových skupin

$n_c$  – počet uhlíků

CMC se zvyšuje rozvětvením uhlovodíkového řetězce, dále také výskytem dvojných vazeb, polární substitucí v alkylovém řetězci a přemístěním iontové skupiny od konce do středu řetězce. Naopak připojení benzenového jádra k řetězci snižuje CMC [9].

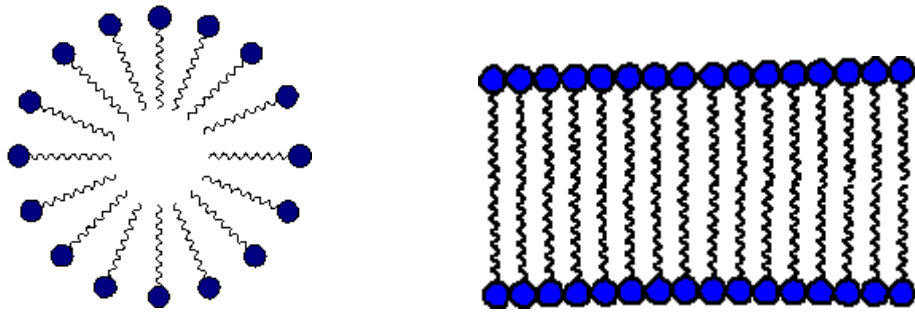
#### 1.2.4 STRUKTURNÍ TYPY MICEL

Podle množství tenzidu přidaného do soustavy může nastat několik možností jejich uspořádání. Nejprve dochází k adsorpci na fázovém rozhraní, vytváří se tzv. monomolekulární povrchový film (Obr. 2).

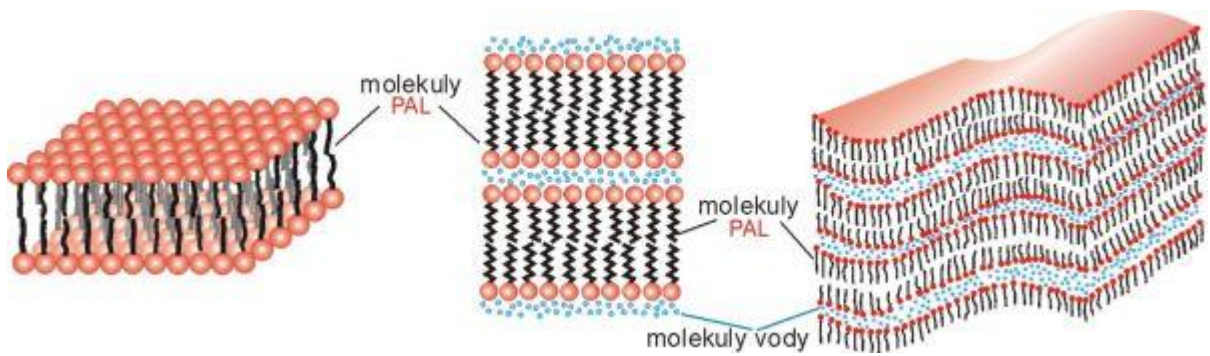
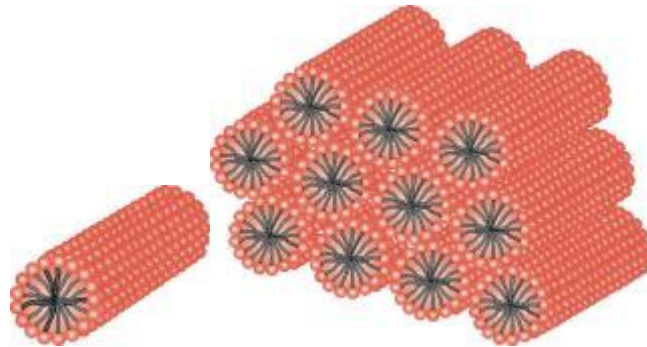


Obr. 2: Monomery a monomolekulární povrchový film

Pokud zvýšíme koncentraci tenzidu a dosáhneme tzv. kritické micelární koncentrace (CMC), začnou se molekuly tenzidu seskupovat do micel. Nejmenší jsou tzv. Hartleyovy ionogenní micely [9]. Při koncentracích vyšších než CMC, se mohou vytvořit dva typy strukturního uspořádání micel: a) kulovité či válcovité micely b) lamelární micely (Obr. 3a, 3b) [11]



Obr. 3a: kulovité (a) a lamelární (b) uspořádání micel

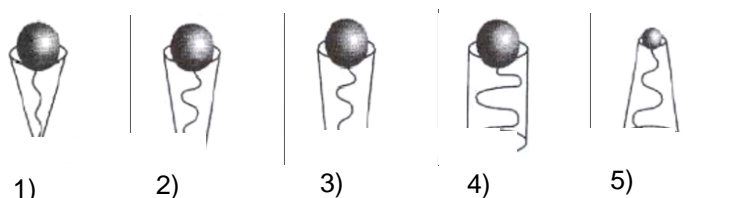


Obr. 3b: válcovité (a) a lamelární (b) uspořádání micel (prostorově)

Geometrie molekuly tenzidu má vliv na vznikající typ micely. Vlivnými parametry jsou zejména tvar a rozměry hydrofobní a hydrofilní domény tenzidu. Při predikci micelárního typu je ke kvantifikaci vlivu obou částí tenzidu využíván tzv. critical packing parameter (CPP), do češtiny přeložitelný jako kritický pokrývací parametr, poměr natěsnání či surfaktantový parametr. Tento parametr se vyjadřuje jako  $v/\Sigma * l$ , kde „v“ znamená molekulární objem tenzidu,  $\Sigma$  je prostor zaujímaný hlavou tenzidu a „l“ značí délku hydrofobní části. Hodnoty CPP určují tvar vzniklých agregátů [12]:

$v/\Sigma * l < 0.33$	vznikají sférické micely ve vodě
$0.33 < v/\Sigma * l < 0.5$	tyčové micely ve vodě
$0.5 < v/\Sigma * l < 2$	lamelární fáze v soustavě v/o
$2 < v/\Sigma * l < 3$	tyčové micely v oleji
$3 < v/\Sigma * l$	sférické micely v oleji

Na obrázku 4 je znázorněno, jakou část prostoru zabírají jednotlivé typy molekul tenzidů, a podle toho vznikají výše uvedené agregáty.



Obr. 4: Geometrie stavebních jednotek micel [12]

Tuto teorii lze aplikovat jen na silně zředěné roztoky micel, kde se neuplatňují mezimicelární interakce.

#### 1.2.5 HYDROFILNĚ-LIPOFILNÍ ROVNOVÁHA TENZIDU – HLB

Hodnota HLB (hydrophilic-lipophilic balance) byla poprvé definována již v roce 1949 jako vzájemný poměr hydrofilní a lipofilní části tenzidu, pomocí něhož lze vysvětlit chování tenzidu na rozhraní fází [13]. Systém HLB platí zejména pro neionické tenzidy.

HLB a výše zmíněný CPP popisují tutéž vlastnost, přičemž pro popis chování tenzidů na fázovém rozhraní je v praxi častěji využíván koncept HLB. Existuje několik možností, jak zjistit hodnotu HLB: výpočtem na základě struktury, odhadem podle chování tenzidu ve vodě, pomocí kapalinové a plynové chromatografie anebo stanovením tzv. „vodného čísla“ [14].

Vysoké hodnoty HLB mají hydrofilní surfaktanty s velkou rozpustností ve vodě, zatímco surfaktanty s nízkou hodnotou HLB jsou málo rozpustné ve vodě [15].

---

## 1.2.6 MICELÁRNÍ KATALÝZA

### Charakteristika

Micely vytváří specifické mikroprostředí pro průběh chemické reakce. Např. normální micela tvořená kationickými tenzidy má kladně nabitý povrch tvořený hlavami molekul tenzidů, tento povrch poutá záporné protionty, hovoří se o tzv. elektrické dvojvrstvě [16]. Ta je tvořena vrstvou vnitřní neboli Sternovou, což jsou hlavy molekul tenzidů a okludovaná voda, vnější vrstva se označuje jako Gouy - Chapmanova a zahrnuje protionty a solvatační obal z vody. Substrát, zejména je-li lipofilní molekulou, je vtahován do jádra micely a částečně zasahuje do Sternovy vrstvy, kdežto činidlo způsobující rozklad substrátu má charakter nukleofilu a orientuje se ve v Gouy – Chapmanově vrstvě. Jedná se o dynamické mikroprostředí, jednotlivé micely neustále vznikají a zanikají.

Organické reakce v micelárním prostředí mohou být velmi významně ovlivněny (desetkrát až stokrát, v některých případech 10<sup>3</sup> až 10<sup>4</sup>krát) urychlena či zpomalena. Micelární katalýza je podobná katalýze enzymatické [17]. Zásadní rozdíl spočívá v rigidním, přísně specifickém prostředí enzymové katalýzy, kdežto katalýza micelární probíhá v dynamickém systému.

Bazická hydrolýza esteru probíhá mechanismem nukleofilní substituce. Tento typ reakce může probíhat dvojím reakčním mechanismem. SN<sub>1</sub> – monomolekulární nukleofilní substituce probíhá dvojstupňově, rychlost probíhající reakce určuje jen substrát. SN<sub>2</sub> – bimolekulární nukleofilní substituce probíhá v jednom stupni, rychlost reakce určuje substrát a činidlo. U bimolekulárních reakcí, při nichž je nukleofilní činidlo v takovém přebytku, že se jeho koncentrace během reakce prakticky nemění, vyhovují kinetická data rovnici pro reakci prvního řádu [18].

V micelárním prostředí díky hydrofobním interakcím dochází k solubilizaci substrátu (esteru). Koncentrování substrátu v micelární fázi spolu se zvýšenou koncentrací hydroxidového iontu při povrchu kationické micely (v důsledku kompenzace jejího kladného náboje) je podstatou micelární katalýzy hydrolýzy esterů [19]. Pokud je hydrolýza katalyzována pouze hydroxidovými ionty (katalýzy se neúčastní další částice), jde o tzv. specificky bazickou katalýzu [20].

Katalytické působení micel je spojeno s několika ději, které spolu úzce souvisejí:

- místní koncentrování reagujících látek v povrchu micely nebo těsném okolí micely v důsledku solubilizace a elektrostatických interakcí – zvýšení pravděpodobnosti aktivní srážky oproti podmínkám v okolním roztoku
- sorpce na povrchu micely díky příznivé polarizaci molekul vede ke zvýšené reaktivitě
- změněná reakční schopnost reagentů při jejich přechodu z vodné fáze do micel, která může být vyvolána vlivem prostředí, především vzájemným elektrostatickým působením mezi reagujícími látkami a povrchovým nábojem micely
- hydrofobní interakce - účinnost micelární katalýzy a inhibice v těchto případech roste s hydrofóbností reagentů [21]

Přítomnost micel může měnit i hodnoty rovnovážných konstant organických reakcí, neboť rozdílně ovlivňují rychlost přímé a vratné reakce. Micelární mikroprostředí lze využít ke zvýšení selektivity reakcí, což je zvláště vhodné tam, kde mohou probíhat dvě paralelní reakce a micely preferují jednu z nich tím, že ji urychlují a druhou inhibují. Micely se uplatňují také jako stereoselektivní katalyzátory – využívá se různého prostorového zapojení izomerů do micely [22].

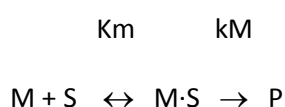
Katalytické účinky micel jsou využívány i v nepolárních prostředích, kde se tvoří obrácené micely s hydrofobními řetězci orientovanými do rozpouštědla a polárními skupinami uvnitř micely. Iontová síla v micelárních jádrech je pak výjimečně velká. Kovové ionty jsou v obrácených micelách reaktivnější, neboť jsou méně solvatované [23,24].

### 1.2.7 MODELY MICELÁRNÍ KATALÝZY

Popis dějů micelárně katalyzovaných reakcí není jednotný a neustále se vyvíjí. Existuje několik různých modelů:

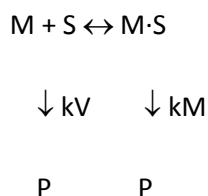
#### 1.2.7.1 MODEL DLE MENDER – PORTNOY

Zde je aplikován popis průběhu enzymatických reakcí Michaelis – Mentenové na kinetiku katalyzovaných reakcí [25]. Vychází z předpokladu, že micely M před vlastní katalýzou vytvářejí se substrátem S nekovalentní komplex M·S, který podléhá reakci za vzniku produktů P:



kde  $K_m$  a  $k_M$  jsou rychlostní konstanty micelární fáze. ( $K_m$  je konstantou rovnovážnou. Už pro svůj rozměr mol na litr.)

Obdobně se popisuje mechanismus vlivu nereaktivních solí na průběh micelárně katalyzované reakci:



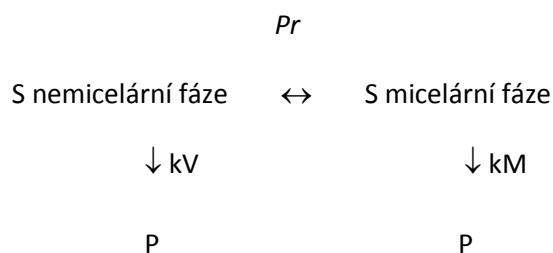
kde  $k_V$  a  $k_M$  jsou rychlostní konstanty v nemicelární a v micelární fázi.

Předpokládá se, že reakční místo ve Sternově vrstvě může být obsazeno buď reaktivní iontovou částicí, nebo inhibujícím iontem.

#### 1.2.7.2 MODEL DLE BEREZINA

Asociace molekul substrátu s micelami je zde spíše chápána jako rozdělení substrátu mezi micelární a nemicelární fázi. Jedná se o dvoufázový systém, ve kterém celková rychlost reakce je součtem rychlostí dílčích dějů probíhajících nezávisle v obou pseudofázích. Rozdělování reagentů mezi micelární a vodnou pseudofázi má dle autora charakter extrakční rovnováhy [26]:



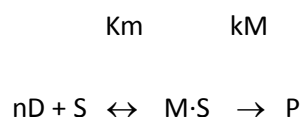


kde  $Pr$  je rozdělovací konstanta.

Nevýhodou tohoto modelu je, že distribuce iontů mezi pseudofázemi za přítomnosti micel ionických tenzidů nemá povahu extrakční, ale spíše iontově – výměnné rovnováhy.

### 1.2.7.3 MODEL DLE PISZKIEWICZE

Tento model vychází z předpokladu, že substrát a jednotlivé molekuly PAL agregují za tvorby micel (M.S), které poté mohou podléhat reakci za vzniku produktu:



Předpokládá se, že micelárně katalyzované reakce mohou být chápány jako modely allosterických enzymů [27].

### 1.2.7.4 MODEL DLE ROMSTEDA

V tomto případě se spojilo Berezino pojetí s představami Stigtera o rozdělování malých hydrofilních iontů [28]. Tato představa spočívá v tom, že tvorba Sternovy vrstvy se u micel uskutečňuje mechanismem iontové výměny. Selektivita vázání iontů je vyjádřena hodnotou konstanty iontové výměny. Romstedův model je dokonalejší v tom, že umožňuje i popis elektrostatických efektů, které jsou spojeny s přítomností a vlivem micel ionických tenzidů na kinetiku reakcí. Tento model je však nevhodný u pufrovaných roztoků, kde se za konstantní pokládá vnitřní micelární koncentrace  $OH^-$  iontů. Romstedův zjednodušený model vyjadřuje celkovou koncentraci  $OH^-$  iontů jako součet dílčích koncentrací v obou pseudofázích.

### 1.2.7.5 MODEL DLE QUINA A CHAIMOVICHE

Vychází se z pojetí, že vázání není uskutečňováno na vazebném místě, ale volně podél povrchu micel. Sternova vrstva micel je nasycena protiionty, kde stupeň neutralizace povrchového

náboje micely zůstává konstantní. Tento model je zcela obecný a dá se použít k popisu kinetiky většiny micelárně katalyzovaných reakcí [29].

Spojená představa Quina – Chaimoviche a Berezina umožňuje analyticky popsat závislost pozorované rychlostní konstanty na podmínkách reakce jakými jsou např. koncentrace tenzidu, pH reakční směsi, koncentrace iontových nebo neutrálních činidel a koncentrace přítomných nereaktivních solí. Tato představa také umožňuje vyjádření lokální koncentrace reaktivních částic (např. OH<sup>-</sup>), které by mohly mít vliv na micely reaktivních solí tenzidu. V případě kationických tenzidů se hromadí hydroxylové ionty u povrchu micel a vedou k ionizaci kovalentně vázaných skupin.

### 1.2.8 MICELÁRNĚ KATALYZOVANÉ HYDROLÝZY ESTERŮ

Jedním z mnoha důvodů, proč je v posledních době o tyto typy reakcí zájem, je schopnost micelárních systémů urychlovat hydrolyzu fosfátů či fosfonátů. Tato vlastnost může být s výhodou využita k rozkladu (dekontaminaci) nervově paralytických látek, jako jsou bojové chemické látky (sarin, soman, VX) nebo insekticidy (paraoxon a parathion).

Lawin a kolektiv [30] popsali štěpení řady p-nitrofenylkarboxylátových esterů s alkyly C6 až C14 polymerním tenzidem poly[(N-(n-dodecyl)-4-vinylpyridinium-co-N-ethyl-4-vinylpyridinium)] bromidem. Tento typ tenzidu štěpil uvedené substráty rozdílnou rychlostí, přičemž maximum je u C8.

V další publikaci od Iglease [31] byl hydrolyzován ethylcyklohexanonkarboxylát řadou alkyltrimethylammoniových tenzidů a neionickými tenzidy typu ethoxylovaných lineárních alkoholů při rozdílném pH. Oba typy tenzidů působí v silně kyselém prostředí jako inhibitory hydrolyzy. V neutrálním a mírně alkalickém prostředí tato schopnost zůstala jen tenzidům neionickým.

Další studií tenzidů se zabýval Xie a kol. [32]. Zde byly štěpeny p-nitrofenylpikolinát a p-nitrofenylacetát v prostředí obsahujícím cetyltrimethylammonium bromid a beta-cyklohexan. Jak micely tenzidu, tak cyklohexan jsou schopny pojmout karboxylové substráty a nukleofilně je rozštěpit. Rozdělení substrátů do jednotlivých prostředí se řídilo jejich lipofilitou a poměrem složek ve směsi.

Ghosh a jeho spolupracovníci [33] ve své práci sledovali hydrolyzu p-nitrofenylacetátu v prostředí trimethylammonium bromidu a řady různě substituovaných benzhydroxámových kyselin. Tyto systémy vykazovaly při nukleofilním štěpení tzv. alfa-efekt, což je děj doprovázený vznikem trimolekulárního komplexu substrát – nukleofil – voda. Toto uspořádání reaktivního intermediátu vede tak jako i zde k abnormálnímu růstu rychlosti reakce.

Dalšími pracovníky, kteří se zabývali kinetickými studiemi reakcí v micelárním prostředí byl např. Bunton [34] který studoval reakční kinetiku rozkladu PNPDP v prostředí nejrůznějších

ionických tenzidů. V další jeho práci z roku 2006 studoval vliv micelárního prostředí na průběh reakce z hlediska molekularity [35].

Uskokovic a Drogenik [23] se naopak zabývali studováním kinetických parametrů reakcí v prostředí tzv. reverzních micel.

Z hlediska vojenského využití jsou zajímavé práce popisující rozklad esterů kyselin fosforu v micelárním prostředí. Tyto látky podléhají hydrolyze podstatně obtížněji nežli estery karboxylových kyselin a pokud jsou získané kinetické parametry příznivé lze předpokládat, že daný micelární systém bude úspěšně rozkládat i organofosforové bojové otravné látky.

Práce Ghoshe a kol. [36] popisuje kombinovaný účinek micelárního prostředí prezentovaného cetyltrimethylamonium bromidem a řady alkyl a aryl hydroxamových kyselin jako nukleofilů při hydrolyze organofosforového pesticidu paraoxonu.

Další práce Ghoshe a kol. [37] užívá stejný princip jako v předchozím případě, jen používá biskvartérních tenzidů jako micelárních katalyzátorů.

Práce Scrimina a spol. [38] se zabývala studiem hydrolytických reakcí tri a dialkyl fosfátů v neutrálním a mírně alkalickém prostředí. Jako nukleofilní činidla byly použity měďnaté komplexy tetramethylethyldiaminu a N-n-hexadecyl-N,N',N'-trimethylethyldiaminu v prostředí cetyltrimethylamonium dusičnanu. Tento typ reakcí je použitelný k dekontaminaci povrchů citlivých na jinak vysoké pH dekontaminačních směsí (hliník, jeho slitiny – letecká technika).

I v jeho další práci [39] je popisována hydrolyza fosfátových a carboxylátových esterů v přítomnosti tenzidů, tentokrát za přispění zinečnatých a měďnatých iontu v metalomicelách.

V poslední době vyšla ve spolupráci s prof. Ghoshem řada prací, které rovněž popisují účinky micelárního prostředí na urychlení rozkladu nejrůznějších esterů (blíže viz experimentální část) [40-46].

V práci ruských autorů [47] byl hydrolyzován p-nitrofenylethylmethylfosfonát řadou kationických tenzidů obsahujících v molekule imidazolový cyklus. Této struktuře je autory přičítáno to, že takto substituované tenzidy se chovají jako tzv. supernukleofily, což jsou činidla mající abnormální hydrolytické schopnosti. Imidazolový cyklus je častou komponentou aktivních míst esteráz.

## 1.3 KATIONICKÉ TENZIDY S KVARTÉRNÍM DUSÍKEM

### 1.3.1 HISTORICKÝ ÚVOD

Dusíkaté kationické tenzidy jako desinfekční a antiseptické látky jsou v praxi používány již řadu desetiletí. Antibakteriální aktivita kvartérních amoniových solí, kterým je věnována celá experimentální část disertační práce, byla popsána již ve dvacátých letech minulého století. První látkou z této skupiny zavedenou do praxe byla sůl benzalkonium-chlorid roku 1935, který je využíván dodnes [48].

**Benzalkonium chlorid (BC)** je kvartérní amonná báze působící antibakteriálně. Mechanismus jeho protibakteriálního účinku není zcela znám, je to detergent, a proto je pravděpodobný jeho účinek na permeabilitu bakteriální cytoplazmatické membrány. Účinkuje baktericidně na většinu G+ a některé G- bakterie. Používá se k dezinfekci okolí ran, rukou před chirurgickými výkony, operačního pole, nebo lékařských nástrojů. BC je součástí některých čisticích a mycích prostředků užívaných v domácnosti nebo průmyslu [49]. Často se setkáme i s jeho podobou bromidu.

### 1.3.2 SYNTÉZA

Syntézy KAS byly poprvé prokazatelně uskutečněny na počátku 20. Století. Jak již bylo řečeno, jednou z prvních KAS byl benzalkonium-chlorid, který se již řadu let používá jako směs několika solí s délkou řetězce od C<sub>12</sub> – C<sub>16</sub> (např. v přípravku Ajatin). První dohledatelná publikace, která popisuje syntézu KAS typu benzalkonií, pochází od ruského autora [50].

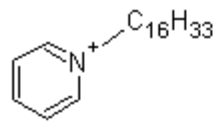
Některé zmínky jsou již v publikacích ze 40. let 20 století [51], další pak z 80. let [52]. Novější publikace o ucelené syntéze celé řady benzalkonií zahrnující homology s délkou alkylu C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> byla popsána až nedávno [53, 54].

Dalším velmi známým a používaným zástupcem KAS je sůl cetylpyridinia, jejíž syntéza byla popsána již v roce 1933 [55]. O několik let později byla rozšířena o další členy homologické řady a znovu popsána japonsci [56, 57]. Poslední ucelená syntéza většiny používaných homologů byla publikována nedávno [58].

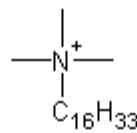
Mezi další významné zástupce KAS patří rovněž cetyltrimethylamonium-bromid (cetrimonium). Jeho syntéza byla rovněž několikrát popsána v literatuře [59, 60, 61].

I tzv. benzoxonium patří mezi velmi známé KAS, jeho syntéza však v literatuře nebyla nalezena. Dalším významným zástupcem jsou soli carbethopendecinia (Septonex). Jeho syntéza byla již v minulosti popsána českým patentem [62, 63].

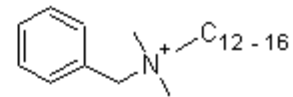
Při rešerši byly nalezeny i sole disponující dvěma a více lipofilními skupinami např. Didecylmetylammonium, tetraoctylammonium-bromid či tzv. dvojčata neboli gemini, což jsou v podstatě zdvojené molekuly tenzidů [64, 65, 66]. K dalším významným a dlouhodobě používaným KAS patří např. Domiphen, olaflur, Aliquat 336, decamethonium, decaflur či dequalinium. Pro představu jsou struktury některých výše zmíněných tenzidů uvedeny na obrázku 5. Níže uvedené struktury nejsou jen desinficiencia, ale rovněž léčiva s jinou účinností.



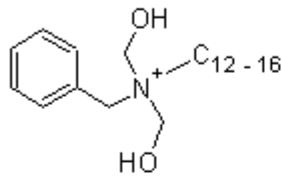
Cetylpyridinium



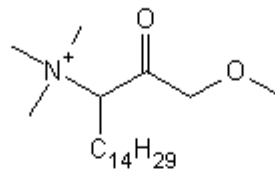
Cetrimonium



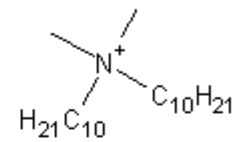
Benzalkonium



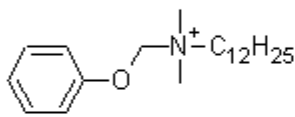
Benzoxonium



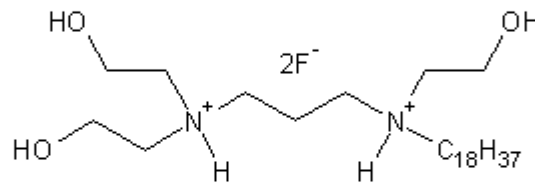
Carbethopendecinium



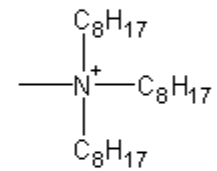
Didecyldimethylammonium



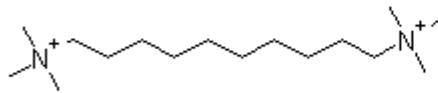
Domiphen



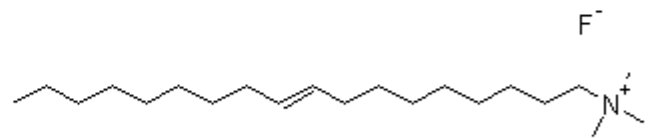
Olafur



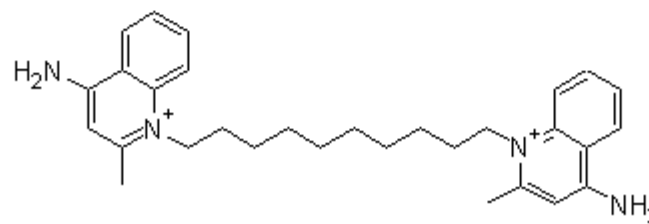
Aliquat 336



Decamethonium



Decaflur



Dequalinium

Obr. 5: Struktury některých hojně používaných dusíkatých tenzidů

V roce 1990 shrnul Rosen ve své knize dosud používané syntetické přístupy u kationických tenzidů [67].

Od té doby se vyvíjejí samozřejmě přístupy a struktury stále nové. Jak již bylo zmíněno výše, stává se stále populárnější připravovat zdvojené molekuly, ve skutečnosti mají dva kvarterní dusíky (bisquarterní látky). V poslední době se objevuje mnoho syntetických prací, které se týkají právě těchto dvojčat z angl. gemini. Nalezneme jak struktury, kde je dusík ve formě amonné soli [64, 68]., tak i soli, kde je dusík začleněn do heterocyklického kruhu [69, 70].

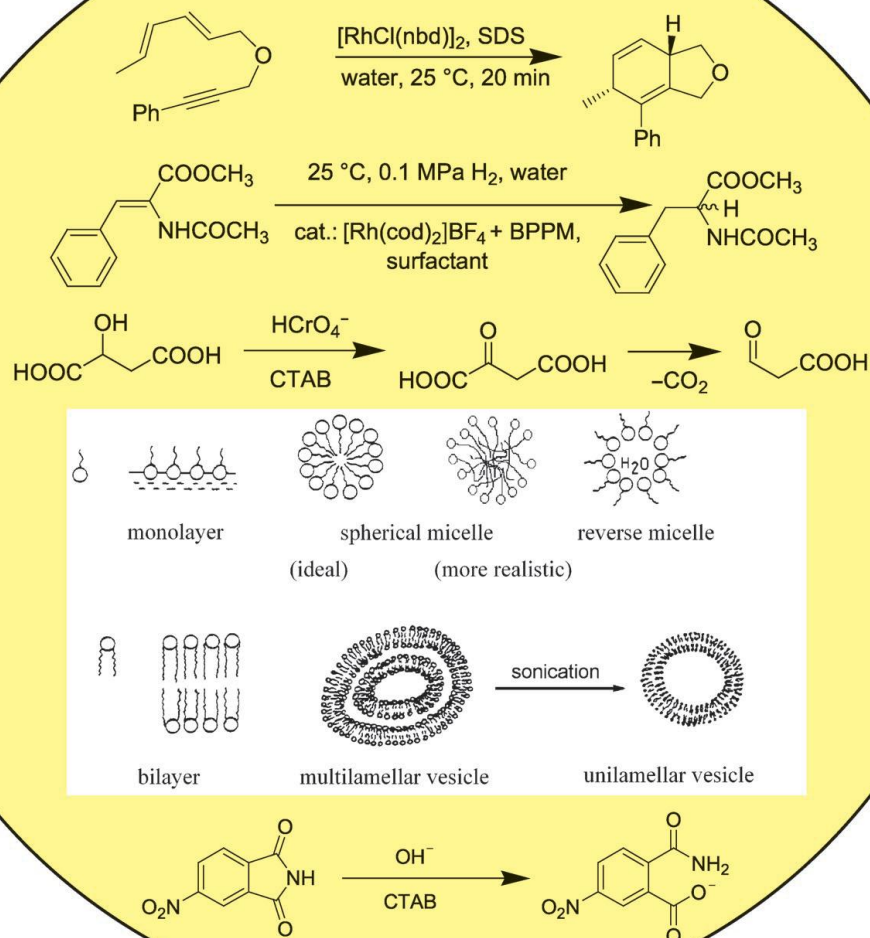
Existují dokonce práce, které popisují přípravu triskvarterních tenzidů [71]. Samozřejmě v pozadí nezůstávají ani klasické monokvarterní dusíkaté kationické surfaktanty. Existuje celá řada syntetických prací, které se zabývají přípravou nejrůznějších struktur např. na bázi imidazolového kruhu [72] či mnoha dalších ať už přírodních či syntetických základů [73, 74, 75]. Další skupinou dohledatelnou v literatuře je syntéza polymeriních kationických tenzidů [76,77].

---

### 1.3.3 MICELÁRNÍ MIKROPROSTŘEDÍ

Jak již bylo zmíněno kationické tenzidy se velmi často používají pro přípravu micelárního prostředí, kde pak dochází k pozitivnímu či negativnímu ovlivnění některých chemických reakcí. Obecná teorie k micelární katalýze byla již zmíněna v úvodu. Velmi rozsáhlé zpracování reakcí v micelárním prostředí sepsal v poslední době Dwars jako review [78]. Několik příkladů je na obr 6. Příklad některých reakcí probíhajících v micelárním prostředí (reakce v micelárním prostředí).

## Examples for micellar reactions



Obr. 6: Příklad některých reakcí probíhajících v micelárním prostředí (Dwars et Al.).



---

#### 1.3.4 ANTIMIKROBNÍ ÚČINNOST

Dalším významnou vlastností známou již od 30. let minulého století je schopnost kationických tenzidů v určité koncentraci negativně ovlivňovat růst některých bakterií či hub [79, 80]. Právě proto jsou velmi široce využívány v nejrůznějších dezinfekčních prostředcích. I přes relativní nasycenost trhu těmito prostředky stále vznikají nové a nové látky. Lze to vysvětlit vznikem stále nových mikroorganismů či vznikem resistance na účinné látky stávající. V literatuře je popsán vliv KAS na buněčnou stěnu gram-negativních bakterií či antimikrobní (antibakteriální a antifungální) efekt celé řady strukturně odlišných látek buď ve formě klasických mono či dimerních ammonových solí nebo i ve formě polymerů [81, 82, 83, 84, 85]. Dokonce lze dohledat práce, kde polemizují o použití KAS jako spermicidní látky a látky k zamezení šíření viru HIV [86]. Shrnutí antibakteriální účinnosti již dlouho zavedených KAS publikoval již před časem ve své práci Ressugan [87]. Využití desinfekčních vlastností těchto látek bylo mnoho krát popsáno v nejrůznějších aplikacích. Např. jako přídavek do zubních přípravků či žvýkaček proti vzniku zubního plaku [88, 89], součást potravin pro prodloužení jejich použitelnosti [90].

---

#### 1.3.5 DALŠÍ VYUŽITÍ DUSÍKATÝCH KATIONICKÝCH TENZIDŮ

Několik dalších využití ležících mimo oblast micelární katalýzy a desinfekci bylo publikováno nedávno. Absorpce na bentonit resp. jeho část montmorilonit byla popsána nedávno [91]. Podobnost KAS s biologickými membránami byla využita v práci Walkrové kde byla KAS využita jako slibná součást membrány pro transport části DNA do hostitelské buňky [92].

Za zmínku stojí i použití KAS v analytické chemii. Především v oblasti spektrofotometrie (např. tvorba chelátů a posun absorpčních pásů, extrakce asociátů s komplexními anionty atd.), spektrofluorimetrie (např. zvýšení intenzity fluorescence při stanovování některých dalších kovů jako je galium či hliník atd.), atomové a absorpční spektrometrie (výrazné zvýšení měřeného signálu při analýzách iontů atd.), chromatografie (součást mobilních fází, ovlivňují retenci ionizovatelných látek atd.), elektromigrační a separační metody (oddělování iontů atd.), elektrochemické metody (potlačení maxim při polarografii či ovlivnění půlvlnných potenciálů, limitních difúzních proudů či difúzních koeficientů) nebo oblast reakční kinetiky zmíněná již dříve. Práce shrnující analytické využití KAS jsou citovány zde [8, 93, 94, 95, 96].

---

#### 1.3.6 VLIV NA ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ, BIODEGRADACE A BIOAKUMULACE

Jak již bylo zmíněno v úvodu, látky typu tenzidů disponují nejen vlastnostmi pozitivními, o kterých bylo pojednáno v předchozích kapitolách, ale i vlastnostmi negativním především na životní prostředí. Při práci s těmito látkami je třeba na toto hlediska brát rovněž ohledy. Existuje několik

studií, které se zabývají vlivem KAS na životní prostředí či organismy v něm žijící. Jako příklady lze uvést práce Balmera, Giolanda, Haiga či Karsa [97, 98, 99, 100].

---

### 1.3.7 TOXICITA KAS

V neposlední řadě nesmíme zapomenout zmínit ani toxicitu KAS. Byly popsány práce, které se zabývají toxicitou ať už na člověka či jiné organismy [101, 102].

---

### 1.3.8 SHRUTÍ:

Dnes celkem existuje přibližně 350 kvartérních amoniových solí, které jsou přihlášeny k registraci. Jediné, co mají všechny společné, je přítomnost dusíku ve své molekule, který váže další čtyři atomy nejrůznějších struktur a tím se stává pozitivně nabitý. Vzniká tak dusíkatý kationický tenzid. Jelikož všechny čtyři substituenty na dusíku mohou vypadat naprosto odlišně, očekáváme rovněž i odlišné fyziologické, biologické či funkční vlastnosti. V mnoha KAS je dusík inkorporován do velkých organických molekul, které mohou být ve formě aromatických struktur či v sousedství dalších heteroatomů. Tabulka 1 zahrnuje několik nejpoužívanějších KAS, které jsou přihlášeny k registraci.

Struktury vybrané pro syntézu v experimentální části byly voleny na základě předpokladu výše zmíněných vlastností již připravených tenzidů. Výběr kationických tenzidů na základě chinolinu byl založen na předpokladu, že větší aromatická část významně ovlivňuje hodnotu CMC směrem dolů a proto se dá předpokládat i menší spotřeba vzorků při přípravě roztoků. Dalším předpokladem bylo, že tyto látky mohou nad hydrofilní částí micely tvořit ještě další obal (právě z aromatických částí), který určitým způsobem filtruje přístup hydroxylových iontů z roztoku ke Sternově vrstvě (dá se formulovat jako nahé ionty).

Výběr pyridinových tenzidů s nukleofilním substituentem v molekule předpokládá vyšší účinnost při micelárně katalyzovaných reakcích (lepší dekontaminační vlastnosti). Rovněž bychom mohli očekávat i významné zesílení antimikrobní účinnosti.

Výběr struktury podobné benzalkoniu doplňuje řadu ve, které bychom mohli sledovat vliv vzdálenosti aromatického jádra od kvartérního dusíku na baktericidní resp. fungicidní účinnosti.

V minulosti byly připraveny i řady látek, které se běžně užívají a které sloužili k porovnání testovaných vlastností (benzalkonia, pyridinia).

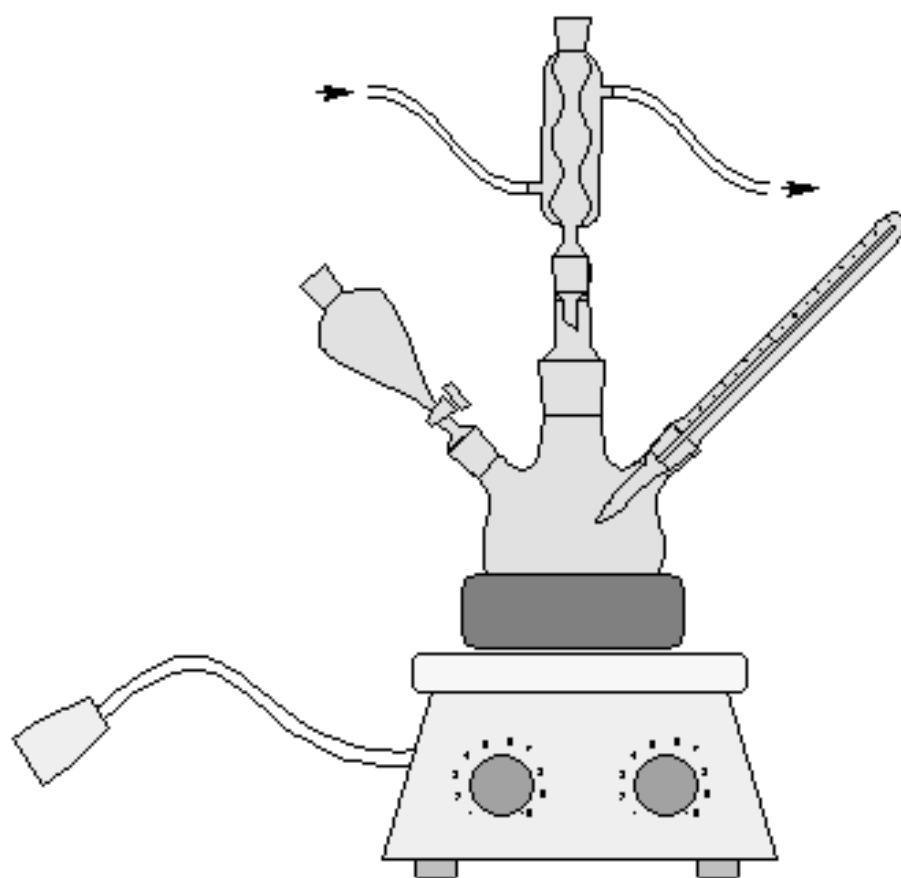
Název	CAS no
Tallowalkyltrimethylammoniumchloride	8030-78-2
Alkyl(C12-18)trimethylammoniumchloride	68391-03-7
Hexadecyltrimethylammoniumbromid	57-09-0
Hexadecyltrimethylammoniumchloride	112-02-7
Tetradecyltrimethylammoniumbromide	1119-97-7
Dimethylditallowalkylammoniumchloride	68783-78-8
Di(hydrated tallowalkyl)dimethylammoniumchloride	61789-80-8
Dikokosdimethylammoniumchloride	61789-77-3
Di(C12-18)alkyldimethylammoniumchloride	68391-05-9
Didecyldimethylammoniumchloride	7173-51-5
Dimethyldioktadecylammoniumchloride (DSDMAC)	107-64-2
Di(hydrated tallowalkyl)dimethylammoniumbentonite	68953-58-2
Di(hydrated tallowalkyl)dimethylammoniummontmorillonite	68911-87-5
Dimethyldioktadecylammoniummontmorillonite	72454-33-2
Dimethyldodecyl(etylbenzyl)ammoniumchloride	27479-28-3
Benzyl dimethyldodecylammoniumchloride	139-07-1
Benzyl dimethyltetradecylammoniumchloride	139-08-2
Alkyl(C12-18)benzyl dimethylammoniumchloride	68391-01-5
Alkyl(C12-16)benzyl dimethylammoniumchloride	68424-85-1
Alkyl(C12-14)benzyl dimethylammoniumchloride	85409-22-9
Benzyl dimethylkokosalkylammoniumchloride	61789-71-7
Benzyl dimethyl(hydrated- tallowalkyl)ammoniumchloride	61789-72-8
Alkylbenzyl dimethylammoniumchloride	8001-54-5
Methyl di(polyoxyethylene)kokosalkylammoniummethylsulphate	68989-03-7
Dimethyl-bis[(2-hydroxy-3-C10-14-alkoxy)propyl]ammoniumchloride	64755-05-1
Methyl di(polyoxyethylene)cocoalkylammoniumchloride	61791-10-4

Tab. 1: Kvartérní amoniové sloučeniny (rev. 2006)

Všechny pozitivní i negativní vlastnosti, které byly shrnuty výše, řadí KAS mezi nejpoužívanější látky na světě. Vzhledem k jejich relativně jednoduché přípravě (ne u všech) je možné syntetizovat stále nové a nové struktury a doplňovat tak místa dosud nepokrytá. Rovněž pole použitelnosti a kvantum vlastností těchto látek se stále vyvíjí, proto jsou již téměř sto let předmětem mnoha vědeckých výzkumů. Těžko soudit zda se tyto látky stanou časem obsolventními.

## 2 CÍL PRÁCE:

- 1) V teoretické části shrnout obecné vlastnosti tenzidů. Zaměřit se na kationické tenzidy: syntetické přístupy, vlastnosti a použití kationických tenzidů. (konkrétně použití kationických dusíkatých tenzidů jako micelárních katalyzátorů a rovněž desinfekčních činidel).
- 2) Syntéza: Připravit několik řad (cca 40 struktur) dusíkatých kationických tenzidů ve většině případů s nukleofilní skupinou v molekule a navázat tak na mou diplomovou práci z roku 2007, kde byly připraveny základní látky bez těchto funkčních skupin. Potvrdit jejich totožnost pomocí analýz NMR, MS případně EA. Osvojit si metodiku TLC a HPLC na odlišení jednotlivých homologů ve směsi.
- 3) Stanovit kritické micelární koncentrace (CMC) vlastní syntézou připravených látek pomocí konduktometrické metody.
- 4) Otestovat skupinu vybraných látek připravených tenzidů jako případných desinfekčních či dekontaminačních činidel metodami *in-vitro*.



### 3.1 POUŽITÉ CHEMIKÁLIE

Výchozí látky pro syntézu tenzidů a rozpouštědla byly zakoupeny od firmy Aldrich a Merck v čistotě p.a.

#### 3.1.1 TENKOVSTVÁ CHROMATOGRRAFIE (TLC)

K monitorování průběhu reakcí a ověření čistoty produktů po krystalizaci byla využívána tenkovrstvá chromatografie. TLC byla prováděna na deskách Silufol 254 a DC- Alufolien Silica gel 60 F<sub>254</sub>. Chromatogramy byly vyvíjeny vzestupným způsobem v chromatografických komorách nasycených parami mobilní fáze buď samotného ethylacetátu, případně dalšími odzkoušenými mobilními fázemi (dichlormethan/methanol (9:1), s přidavkem 2 % triethylaminu či chloroform/methanol = 100/1). K detekci substitucí vznikajícího kvartérního dusíku bylo použito Dragendorffovo činidlo.

#### 3.1.2 KRYSTALIZACE

Látky byly rozpuštěny v minimálním množství methanolu či ethanolu a sráženy pomalou řízenou krystalizací za přidávání ethylacetátu případně éteru. Při první tvorbě sraženiny byl roztok ponechán volně krystalizovat za snížené teploty.

### 3.2 PŘÍSTROJOVÉ VYBAVENÍ

- Teplota tání byla měřena na bodotávku Intaco Micro (Intaco Micro spol. s.r.o., Česká Republika)
- Totožnost připravených látek byla ověřována pomocí analýzy <sup>1</sup>H NMR a <sup>13</sup>C NMR na přístroji Varian Gemini 300 (pracovní frekvence 300 MHz a 75 MHz) na katedře anorganické a organické chemie farmaceutické fakulty University Karlovy. Jednotlivá spektra byla zpracována programem Mestrec.
- ESI-MS spektra byla měřena s použitím vysokotlaké kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie. HP1100 HPLC systém byl dodán z Agilent Technologies (Waldbronn, Německo). Skládá se z vakuového zplynovače G1322A, kvartérní pumpy G1311A, autosampleru G1313A a kvadrupólového hmotnostního spektrometru MSD1456 VL vybaveného zdrojem elektro-spray-ionizace. Dusík pro hmotnostní spektrometr byl získán z dusíkového generátoru Whatman 75-720. Data byla odečtena v pozitivním iontovém modu s ESI sondou o napětí 4000 V. Tlak rozprašovaného plynu byl ustaven na 35 psig. Teplota sušícího plynu byla 335 DC a průtok 13 l/min.
- EA (elementární analýza) byla provedena na přístroji EA 1110 CHNS instrument (CE instruments, Milano, Italy), na Katedře farmaceutické chemie a kontroly léčiv

- HPLC analýza: HPLC systém se skládá z gradientové pumpy P200 (Spectra-Physics Analytical, Fremont, USA), a injekčního ventilu 7125 – smyčka 10  $\mu$ l (Rheodyne, Cotati, USA), detektoru UV1000 (Spectra-Physics Analytical, Fremont, USA) a softwaru CSW Chromatography Station 1.5 (DataApex, Praha, Czech republic).
- Chromatografické podmínky: Pro analýzu byla použita kolona Waters Spherisorb Cyano 250x4,6 mm I.D., 5  $\mu$ m, (Supelco Inc., Bellefonte, USA). Mobilní fáze byla 60 % acetonitrilu a 40 % 0,03 M vodného roztoku octanu amonného a přídavkem  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , čímž bylo upraveno pH na 3,0. Isokratická eluce rychlostí toku 1,5 ml/min. Absorbance byla měřena v maximech příslušných látek.
- Automatické pipety- Brand

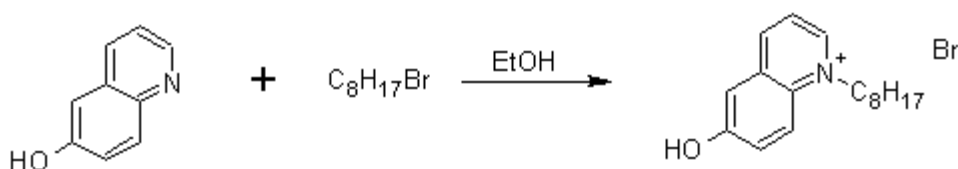
### 3.3 SYNTÉZA 6-HYDROXY-1-ALKYLCHINOLINIUM-BROMIDŮ

#### 3.3.1 SYNTÉZA 6-HYDROXY-1-OKTYLCHINOLINIUM-BROMIDU

**Tab. 1a:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=6-hydroxychinolin)

	$M_r$ (g/mol)	m (g)	n (mol)	d (g/cm <sup>3</sup> )	V (ml)
VL	145,16	1,00	0,0069	-	-
Oktylbromid	193,13	1,86	0,0097	1,11	1.68
<b>Produkt 1a</b>	338,29	2,33	0,0069	-	-

Reakční schéma:



**Pracovní postup:** Výchozí látka v množství 6,9 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (9,7 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

**Výsledky:**

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,25 g
- Výtěžek: 10,73%
- bod tání: 74-76 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9,01 (d, 1H, J=5,5 Hz, ArH); 8,77 (d, 1H, J=8,2 Hz, ArH); 8,30 (d, 1H, J=9,5 Hz, ArH); 7,82 (dd, 1H, J=8,7 Hz, 5,8 Hz, ArH); 7,61 (dd, 1H, J=9,5 Hz, 2,6 Hz, ArH); 7,28 (d, 1H, J=2,7 Hz, ArH); 4,90 (t, 2H, J=7,3 Hz, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 1,97-1,84 (m, 2H, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,41-1,12 (m, 10H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,83 (t, 3H, J=6,5 Hz, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 158.5, 146.0, 145.20, 132.22, 127.8, 122.7, 122.2, 121.0, 110.9, 57.6, 31.5, 29.3, 29.0, 28.7, 25.9, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 60,36 % C, 7,15 % H, 23,62 % Br, 4,14 % N, 4,73 % O; naměřeno: 58,94 % C, 6,97 % H, 4,08 % N, 4,57 % O

ESI-MS: m/z 258,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO]<sup>+</sup> 258,38)

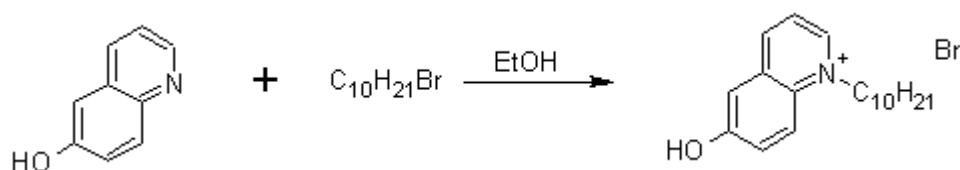


### 3.3.2 SYNTÉZA 6-HYDROXY-1-DECYLCHINOLINIUM-BROMIDU

**Tab. 1b:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=6-hydroxychinolin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	145,16	1,00	0,0069	-	-
Decylbromid	221,19	2,14	0,0097	1,069	2,00
<b>Produkt 1b</b>	366,35	2,53	0,0069	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 6,9 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (9,7 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,41 g
- Výtěžek: 16,21 %
- bod tání: 70-72 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,00 (d, 1H,  $J=5,6$  Hz, ArH); 8,69 (d, 1H,  $J=8,3$  Hz, ArH); 8,30 (d, 1H,  $J=9,6$  Hz, ArH); 7,83 (dd, 1H,  $J=8,7$  Hz, 5,8 Hz, ArH); 7,64 (dd, 1H,  $J=9,5$  Hz, 2,7 Hz, ArH); 7,30 (d, 1H,  $J=2,7$  Hz, ArH); 4,88 (t, 2H,  $J=7,2$  Hz,  $-\text{N}^+-\text{CH}_2-$ ); 1,96-1,83 (m, 2H,  $-\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 1,41-1,12 (m, 14H,  $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ ); 0,84 (t, 3H,  $J=6,3$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 158.5, 146.0, 145.20, 132.22, 127.8, 122.7, 122.2, 121.0, 110.9, 57.6, 31.5, 29.9, 29.5, 29.2, 29.0, 28.7, 25.9, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 62,29 % C, 7,70 % H, 21,81 % Br, 3,82 % N, 4,37 % O; naměřené: 63,41 % C, 7,28 % H, 3,42 % N, 4,28 % O

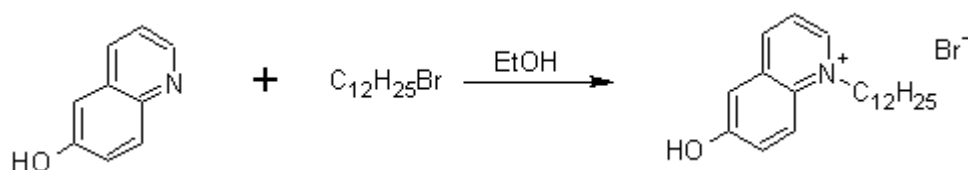
ESI-MS:  $m/z$  286,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}]^+$  286,43)

### 3.3.3 SYNTÉZA 6-HYDROXY-1-DODECYLCHINOLINIUM-BROMIDU

**Tab. 1c:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=6-hydroxychinolin)

	$M_r$ (g/mol)	m (g)	n (mol)	d (g/cm <sup>3</sup> )	V (ml)
VL	145,16	1,00	0,0069	-	-
Dodecylbromid	249,24	2,42	0,0097	1,04	2,33
<b>Produkt 1c</b>	394,40	2,72	0,0069	-	-

Reakční schéma:



**Pracovní postup:** Výchozí látka v množství 6,9 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (9,7 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

**Výsledky:**

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,53 g
- Výtěžek: 19,49 %
- bod tání: 84-85 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9,03 (d, 1H, J=5,5 Hz, ArH); 8,66 (d, 1H, J=8,2 Hz, ArH); 8,34 (d, 1H, J=9,7 Hz, ArH); 7,84 (dd, 1H, J=8,7 Hz, 5,8 Hz, ArH); 7,54 (dd, 1H, J=9,6 Hz, 2,6 Hz, ArH); 7,36 (d, 1H, J=2,7 Hz, ArH); 4,90 (t, 2H, J=7,2 Hz, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 1,93-1,81 (m, 2H, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,41-1,12 (m, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,82 (t, 3H, J=6,2 Hz, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 158.5, 146.0, 145.20, 132.22, 127.8, 122.7, 122.2, 121.0, 110.9, 57.6, 31.5, 29.9, 29.3, 29.1, 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 25.9, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 63,95 % C, 8,18 % H, 20,26 % Br, 3,55 % N, 4,06 % O; naměřené: 64,86 % C, 8,58 % H, 3,71 % N, 3,47 % O

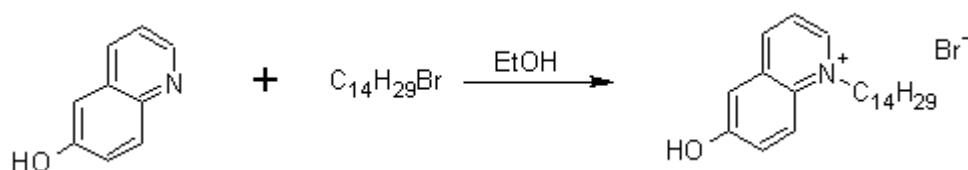
ESI-MS: m/z 314,0[M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>NO]<sup>+</sup> 314,48)

### 3.3.4 SYNTÉZA 6-HYDROXY-1-TETRADECYLCHINOLINIUM-BROMIDU

**Tab. 1d:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=6-hydroxychinolin)

	$M_r$ (g/mol)	m (g)	n (mol)	d (g/cm <sup>3</sup> )	V (ml)
VL	145,16	1,00	0,0069	-	-
Tetradecylbromid	277,30	2,69	0,0097	1,02	2,90
<b>Produkt 1d</b>	422,46	2,91	0,0069	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 6,9 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (9,7 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,43 g
- Výtěžek: 14,78 %
- bod tání: 93-95 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9,02 (d, 1H,  $J=5,5$  Hz, ArH); 8,67 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz, ArH); 8,32 (d, 1H,  $J=9,3$  Hz, ArH); 7,81 (dd, 1H,  $J=8,7$  Hz, 5,6 Hz, ArH); 7,53 (dd, 1H,  $J=9,7$  Hz, 2,5 Hz, ArH); 7,33 (d, 1H,  $J=2,6$  Hz, ArH); 4,94 (t, 2H,  $J=7,2$  Hz, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 1,91-1,82 (m, 2H, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,41-1,12 (m, 22H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,85 (t, 3H,  $J=6,4$  Hz, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 157.9, 145.6, 145.3, 132.3, 127.8, 122.7, 122.2, 121.4, 110.9, 57.6, 31.5, 30.1, 29.8, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 25.9, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 65,39 % C, 8,59 % H, 18,91 % Br, 3,32 % N, 3,79 % O; naměřeno: 63,89 % C, 8,29 % H, 3,48 % N, 3,82 % O

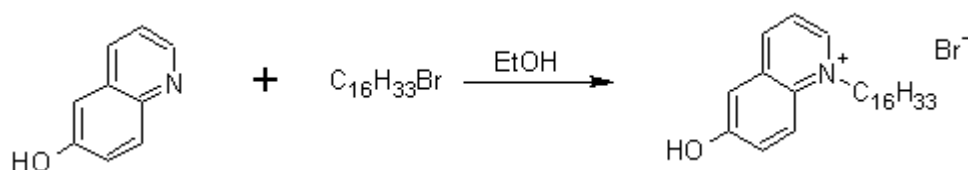
ESI-MS: m/z 342,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>NO]<sup>+</sup> 342,53)

### 3.3.5 SYNTÉZA 6-HYDROXY-1-HEXADECYLCHINOLINIUM-BROMIDU

**Tab. 1e:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=6-hydroxychinolin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	145,16	1,00	0,0069	-	-
Hexadecylbromid	305,35	2,96	0,0097	1,00	2,96
<b>Produkt 1e</b>	450,51	3,12	0,0069	-	-

Reakční schéma:



**Pracovní postup:** Výchozí látka v množství 6,9 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (9,7 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

**Výsledky:**

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,41 g
- Výtěžek: 13,14 %
- bod tání: 110-112 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,02 (d, 1H,  $J=5,5$  Hz, ArH); 8,67 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz, ArH); 8,32 (d, 1H,  $J=9,3$  Hz, ArH); 7,81 (dd, 1H,  $J=8,7$  Hz 5,6 Hz, ArH); 7,53 (dd, 1H,  $J=9,7$  Hz, 2,5 Hz, ArH); 7,33 (d, 1H,  $J=2,6$  Hz, ArH); 4,94 (t, 2H,  $J=7,2$  Hz,  $-\text{N}^+-\text{CH}_2-$ ); 1,91-1,84 (m, 2H,  $-\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 1,41-1,12 (m, 26H,  $-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$ ); 0,85 (t, 3H,  $J=6,4$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 158.3, 145.7, 145.4, 132.2, 127.8, 122.7, 122.1, 121.4, 110.5, 58.9, 31.5, 30.1, 29.9, 29.8, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 27.5, 25.9, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 66,65 % C, 8,95 % H, 17,74 % Br, 3,11 % N, 3,55 % O; naměřeno: 66,42 % C, 8,99 % H, 3,15 % N, 3,62 % O

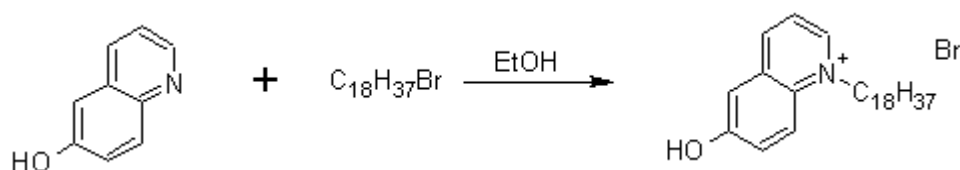
ESI-MZ:  $m/z$  371,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}]^+$  370,59)

### 3.3.6 SYNTÉZA 6-HYDROXY-1-OKTADECYLCHINOLINIUM-BROMIDU

**Tab. 1f:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=6-hydroxychinolin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	145,16	0,5	0,0034	-	-
Oktadecylbromid	333,40	1,60	0,0048	-	-
<b>Produkt 1f</b>	478,56	1,63	0,0034	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 3,4 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (4,8 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,22 g
- Výtěžek: 13,50 %
- bod tání: 88-90 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,00 (d, 1H,  $J=5,6$  Hz, ArH); 8,77 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz, ArH); 8,36 (d, 1H,  $J=9,3$  Hz, ArH); 7,81 (dd, 1H,  $J=8,7$  Hz 5,6 Hz, ArH); 7,53 (dd, 1H,  $J=9,7$  Hz, 2,5 Hz, ArH); 7,33 (d, 1H,  $J=2,6$  Hz, ArH); 4,90 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz,  $-\text{N}^+-\text{CH}_2-$ ); 1,91-1,81 (m, 2H,  $-\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 1,41-1,12 (m, 30H,  $-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CH}_3$ ); 0,85 (t, 3H,  $J=6,4$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 158.3, 145.7, 145.4, 132.2, 127.8, 122.7, 122.1, 121.4, 110.5, 58.9, 31.5, 31.2, 30.0, 30.1, 29.9, 29.8, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 27.5, 25.9, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 67,77 % C, 9,27 % H, 16,70 % Br, 2,93 % N, 3,34 % O; naměřeno: 68,12 % C, 9,26 % H, 2,87 % N, 3,29 % O

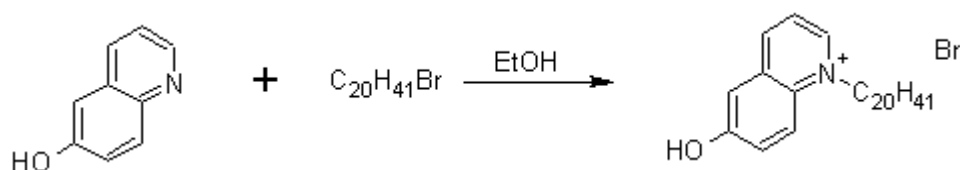
ESI-MS:  $m/z$  398,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{NO}]^+$  398,64)

### 3.3.7 SYNTÉZA 6-HYDROXY-1-IKOSYLCHINOLINIUM-BROMIDU

**Tab. 1g:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=6-hydroxychinolin)

	$M_r$ (g/mol)	m (g)	n (mol)	d (g/cm <sup>3</sup> )	V (ml)
VL	145,16	0,5	0,0034	-	-
Eikosylbromid	361,46	1,74	0,0048	-	-
<b>Produkt 1g</b>	506,62	1,72	0,0034	-	-

Reakční schéma:



**Pracovní postup:** Výchozí látka v množství 3,4 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (4,8 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

**Výsledky:**

- Reakční doba: 60 hodin
- Množství produktu: 0,26 g
- Výtěžek: 15,11 %
- bod tání: 84-86 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9,03 (d, 1H, *J*=5,5 Hz, ArH); 8,76 (d, 1H, *J*=8,4 Hz, ArH); 8,33 (d, 1H, *J*=9,4 Hz, ArH); 7,85 (dd, 1H, *J*=8,7 Hz, 5,6 Hz, ArH); 7,54 (dd, 1H, *J*=9,7 Hz, 2,5 Hz, ArH); 7,33 (d, 1H, *J*=2,6 Hz, ArH); 4,90 (t, 2H, *J*=7,3 Hz, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 1,91-1,81 (m, 2H, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,41-1,12 (m, 34H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,82 (t, 3H, *J*=6,2 Hz, -(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 159.1, 145.6, 144.9, 132.4, 127.8, 122.7, 122.1, 121.3, 110.7, 58.9, 31.5, 31.2, 30.0, 30.1, 29.9, 29.8, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 27.7, 27.6, 27.5, 25.9, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 68,75 % C, 9,55 % H, 15,77 % Br, 2,76 % N, 3,16 % O; naměřeno: 69,24 % C, 9,28 % H, 2,67 % N, 3,05 % O

ESI-MS: *m/z* 427,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>NO]<sup>+</sup> 426,70)

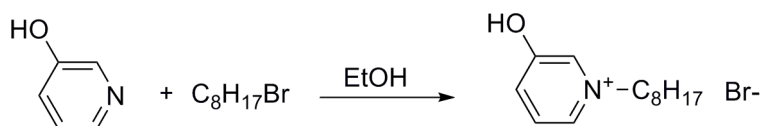
### 3.4 SYNTÉZA 3-HYDROXY-1-ALKYLPYRIDINIUM-BROMIDŮ

#### 3.4.1 SYNTÉZA 3-HYDROXY-1-OKTYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 2a:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=3-hydroxypyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	95,10	1,00	0,0100	-	-
Oktylbromid	193,13	2,70	0,0140	1,11	2,44
<b>Produkt 2a</b>	288,23	2,88	0,0100	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 10 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (14 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,16 g
- Výtěžek: 5,67 %
- bod tání: 23-26 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11,85 (s, 1H, Ar-OH); 8,65 (s, 1H, Ar-H2); 8,60 (d,  $J=4,9$  Hz; 1H, Ar-H6); 8,01-7,95 (m, 1H, Ar-H5); 7,95-7,88 (m, 1H, Ar-H4); 4,54 (t,  $J=7,4$  Hz; 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -); 1,93-1,78 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 1,30-1,16 (m, 10H,  $-(\text{CH}_2)_5$ - $\text{CH}_3$ ); 0,83 (t,  $J=6,4$  Hz; 3H,  $-(\text{CH}_2)_5$ - $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 157.1, 135.8, 133.0, 131.4, 128.7, 60.9, 31.4, 30.9, 29.4, 29.3, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 55,12 % C; 7,79 % H; 4,81 % N, naměřeno: 53,72 % C; 7,28 % H; 4,58 % N

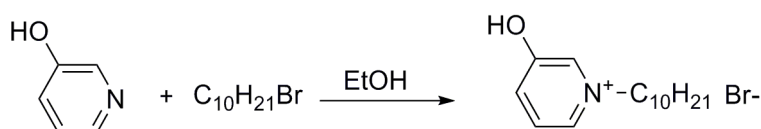
ESI-MS:  $m/z$  208,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}]^+$  208,17)

### 3.4.2 SYNTÉZA 3-HYDROXY-1-DECYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 2b:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=3-hydroxypyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	95,10	1,00	0,0100	-	-
Decylbromid	221,19	3,10	0,0140	1,069	2,90
<b>Produkt 2b</b>	316,29	3,16	0,0100	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 10 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (14 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,34 g
- Výtěžek: 10,86 %
- bod tání: 74-76 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11,86 (s, 1H, Ar-OH); 8,64 (s, 1H, Ar-H2); 8,62 (d,  $J=5,0$  Hz; 1H, Ar-H6); 8,00-7,95 (m, 1H, Ar-H5); 7,95-7,89 (m, 1H, Ar-H4); 4,54 (t,  $J=7,3$  Hz; 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -); 1,92-1,78 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 1,31-1,16 (m, 14H,  $-(\text{CH}_2)_2$ - $\text{CH}_3$ ); 0,84 (t,  $J=6,3$  Hz; 3H,  $-(\text{CH}_2)_7$ - $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 157.1, 135.8, 133.0, 131.4, 128.7, 60.9, 31.4, 30.9, 29.4, 29.3, 28.9, 28.6, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 56,96 % C; 8,29 % H; 4,43 % N, naměřeno: 53,46 % C; 8,38 % H; 4,48 % N

ESI-MS:  $m/z$  236,0[ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}]^+$  236,20)

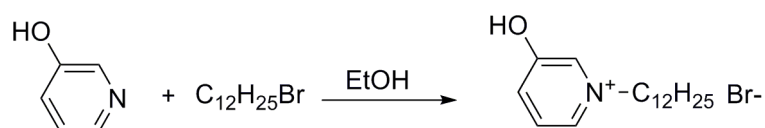


### 3.4.3 SYNTÉZA 3-HYDROXY-1-DODECYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 2c:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=3-hydroxypyridin)

	$M_r$ (g/mol)	m (g)	n (mol)	d (g/cm <sup>3</sup> )	V (ml)
VL	95,10	1,00	0,0100	-	-
Dodecylbromid	249,24	3,48	0,0140	1,04	3,36
<b>Produkt 2c</b>	344,34	3,44	0,0100	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 10 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (14 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 1,05 g
- Výtěžek: 30,65 %
- bod tání: 89-91 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 11,87 (s, 1H, Ar-OH); 8,65 (s, 1H, Ar-H2); 8,60 (d,  $J=4,9$  Hz; 1H, Ar-H6); 8,01-7,96 (m, 1H, Ar-H5); 7,95-7,90 (m, 1H, Ar-H4); 4,53 (t,  $J=7,4$  Hz; 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-); 1,93-1,80 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,30-1,16 (m, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,83 (t,  $J=6,4$  Hz; 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 157.1, 135.8, 133.0, 131.4, 128.7, 60.9, 31.4, 30.9, 29.4, 29.3, 29.2, 1, 29.0, 28.9, 28.6, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 59,30 % C; 8,78 % H; 4,07 % N, naměřeno: 57,35 % C; 8,77 % H; 4,38 % N

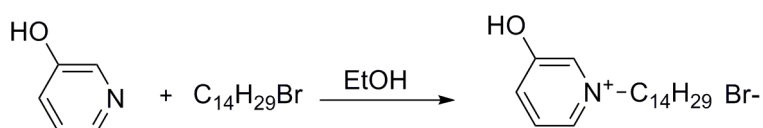
ESI-MS: m/z 264,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NO]<sup>+</sup> 264,23)

### 3.4.4 SYNTÉZA 3-HYDROXY-1-TETRADECYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 2d:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=3-hydroxypyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	95,10	1,00	0,0100	-	-
Tetradecylbromid	277,30	3,88	0,0140	1,02	3,82
<b>Produkt 2d</b>	372,40	3,72	0,0100	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 10 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (14 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 1,33 g
- Výtěžek: 35,86 %
- bod tání: 95-97 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11,87 (s, 1H, Ar-OH); 8,66 (s, 1H, Ar-H2); 8,61 (d,  $J=5,0$  Hz; 1H, Ar-H6); 8,02-7,97 (m, 1H, Ar-H5); 7,97-7,91 (m, 1H, Ar-H4); 4,54 (t,  $J=7,3$  Hz; 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -); 1,94-1,80 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 1,31-1,18 (m, 22H,  $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ ); 0,84 (t,  $J=6,3$  Hz; 3H,  $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 157.1, 135.8, 133.0, 131.4, 128.7, 60.9, 31.4, 30.9, 29.4, 29.3, 29.2, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.6, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 61,28 % C; 9,20 % H; 3,76 % N, naměřeno: 59,12 % C; 9,21 % H; 4,13 % N

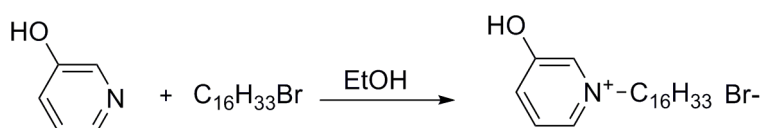
ESI-MS:  $m/z$  292,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}]^+$  292,26)

### 3.4.5 SYNTÉZA 3-HYDROXY-1-HEXADECYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 2e:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=3-hydroxypyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	95,10	1,00	0,0100	-	-
Hexadecylbromid	305,35	4,27	0,0140	1,00	4,27
<b>Produkt 2e</b>	400,45	4,00	0,0100	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 10 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (14 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 1,14 g
- Výtěžek: 28,53 %
- bod tání: 99-101 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11,86 (s, 1H, Ar-OH); 8,64 (s, 1H, Ar-H2); 8,59 (d,  $J=4,9$  Hz; 1H, Ar-H6); 8,00-7,95 (m, 1H, Ar-H5); 7,95-7,89 (m, 1H, Ar-H4); 4,52 (t,  $J=7,4$  Hz; 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -); 1,94-1,79 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 1,30-1,17 (m, 26H,  $-(\text{CH}_2)_{13}$ - $\text{CH}_3$ ); 0,83 (t,  $J=6,4$  Hz; 3H,  $-(\text{CH}_2)_{13}$ - $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 157.1, 135.8, 133.0, 131.4, 128.7, 60.9, 31.4, 30.9, 29.4, 29.3, 29.2, 29.2, 29.1, 29.0, 29.0, 28.9, 28.8, 28.6, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 62,99 % C; 9,56 % H; 3,50 % N, naměřeno: 61,12 % C; 9,55 % H; 3,87 % N

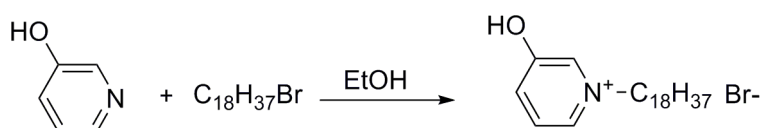
ESI-MZ:  $m/z$  320,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NO}]^+$  320,30)

### 3.4.6 SYNTÉZA 3-HYDROXY-1-OKTADECYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 2f:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=3-hydroxypyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	95,10	0,50	0,0050	-	-
Oktadecylbromid	333,40	2,33	0,0070	-	-
<b>Produkt 2f</b>	428,50	2,14	0,0050	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 5 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (7 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,43 g
- Výtěžek: 20,23 %
- bod tání: 103-105 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11,85 (s, 1H, Ar-OH); 8,64 (s, 1H, Ar-H2); 8,58 (d,  $J=4,9$  Hz; 1H, Ar-H6); 8,02-7,94 (m, 1H, Ar-H5); 7,94-7,89 (m, 1H, Ar-H4); 4,52 (t,  $J=7,4$  Hz; 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -); 1,94-1,78 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 1,28-1,18 (m, 30H,  $-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CH}_3$ ); 0,83 (t,  $J=6,4$  Hz; 3H,  $-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 157.1, 135.8, 133.0, 131.4, 128.7, 60.9, 31.4, 30.9, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.2, 29.1, 29.1, 29.0, 29.0, 28.9, 28.8, 28.6, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 64,47 % C; 9,88 % H; 3,27 % N, naměřeno: 62,42 % C; 9,64 % H; 3,76 % N

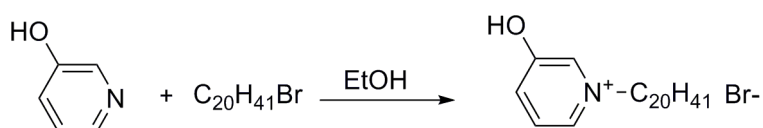
ESI-MS:  $m/z$  348,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{NO}]^+$  348,33)

### 3.4.7 SYNTÉZA 3-HYDROXY-1-IKOSYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 2g:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=3-hydroxypyridin)

	$M_r$ (g/mol)	m (g)	n (mol)	d (g/cm <sup>3</sup> )	V (ml)
VL	95,10	0,50	0,0050	-	-
Eikosylbromid	361,46	2,53	0,0070	-	-
<b>Produkt 2g</b>	456,56	2,28	0,0050	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 5 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (7 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,65 g
- Výtěžek: 28,56 %
- bod tání: 105-107 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 11,86 (s, 1H, Ar-OH); 8,65 (s, 1H, Ar-H2); 8,60 (d,  $J=4,9$  Hz; 1H, Ar-H6); 8,01-7,95 (m, 1H, Ar-H5); 7,95-7,87 (m, 1H, Ar-H4); 4,54 (t,  $J=7,3$  Hz; 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-); 1,94-1,79 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,30-1,19 (m, 34H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,84 (t,  $J=6,4$  Hz; 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 157.1, 135.8, 133.0, 131.4, 128.7, 60.9, 31.4, 30.9, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.2, 29.2, 29.1, 29.1, 29.1, 29.0, 29.0, 28.9, 28.8, 28.6, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 65,77 % C; 10,16 % H; 3,07 % N, naměřeno: 63,87 % C; 9,85 % H; 3,54 % N

ESI-MS: m/z 376,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>25</sub>H<sub>46</sub>NO]<sup>+</sup> 376,36)

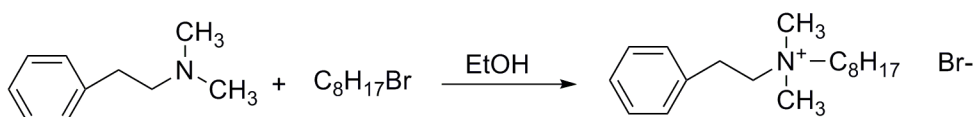
### 3.5 SYNTÉZA *N*-FENYLETHYL-*N,N*-DIMETHYL-*N*-ALKYLAMONIUM-BROMIDŮ

#### 3.5.1 SYNTÉZA *N*-FENYLETHYL-*N,N*-DIMETHYL-*N*-OKTYLAMONIUM-BROMIDU

**Tab. 3a:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=*N*-fenylethyl-*N,N*-dimethylamin)

	$M_r$ (g/mol)	$m$ (g)	$n$ (mol)	$d$ (g/cm <sup>3</sup> )	$V$ (ml)
VL	149,24	1,00	0,0067	0,89	1,12
Oktylbromid	193,13	1,82	0,0094	1,11	1,64
<b>Produkt 3a</b>	342,37	2,29	0,0067	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 6,7 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (9,4 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 60 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 60 hodin
- Množství produktu: 0,23 g
- Výtěžek: 10,12 %
- Bod tání: 86 – 88 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,42-7,22 (m, 5H, Ar); 3,54-3,45 (m, 2H, Ar- $\underline{CH_2}$ -); 3,33 (t,  $J = 8,3$  Hz, 2H, Ar- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -); 3,09 (s, 6H,  $\underline{CH_3}$ - $N^+$ - $\underline{CH_3}$ ); 3,05-2,97 (m, 2H, - $N^+$ - $\underline{CH_2}$ -); 1,75-1,59 (m, 2H, - $N^+$ - $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -); 1,37-1,17 (m, 10H, - $\underline{(CH_2)_5}$ - $\underline{CH_3}$ ); 0,85 (t,  $J = 6,5$  Hz, 3H, - $\underline{(CH_2)_5}$ - $\underline{CH_3}$ )

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 136.9, 136.6, 129.2, 128.9, 128.8, 127.1, 63.7, 63.3, 57.5, 50.1, 42.4, 26.0, 22.3, 21.9, 14.1

EA: vypočítáno: 63,15 % C, 9,42 % H, 4,09 % N; naměřeno: 62,47 % C, 9,60 % H, 4,51 % N

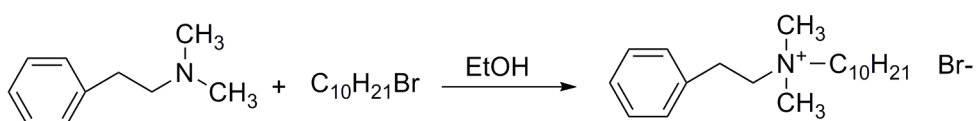
ESI-MS:  $m/z$  262,0 [ $M^+$ ] (vypočítáno pro:  $[C_{18}H_{32}N]^+$  262,25)

### 3.5.2 SYNTÉZA *N*-FENYLETHYL-*N,N*-DIMETHYL-*N*-DECYLAMONIUM-BROMIDU

**Tab. 3b:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=*N*-fenylethyl-*N,N*-dimethylamin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	149,24	1,00	0,0067	0,89	1,12
Decylbromid	221,19	2,07	0,0094	1,07	1,94
<b>Produkt 3b</b>	370,43	2,48	0,0067	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 6,7 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (9,4 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 60 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 60 hodin
- Množství produktu: 0,89 g
- Výtěžek: 35,76 %
- bod tání 107-109 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,42-7,22 (m, 5H, Ar); 3,57-3,45 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -); 3,35 (t,  $J=8,5$  Hz, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 3,07 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ - $\text{N}^+$ - $\text{CH}_3$ ); 3,07-2,98 (m, 2H,  $-\text{N}^+$ - $\text{CH}_2$ -); 1,79-1,58 (m, 2H,  $-\text{N}^+$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 1,38-1,16 (m, 14H,  $-(\text{CH}_2)_7$ - $\text{CH}_3$ ); 0,86 (t,  $J=6,7$  Hz, 3H,  $-(\text{CH}_2)_7$ - $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 136.9, 136.6, 129.2, 128.9, 128.8, 127.1, 63.7, 63.3, 57.5, 50.1, 42.4, 31.5, 28.3, 26.0, 22.3, 21.9, 14.1

EA: vypočítáno: 64,85 % C; 9,80 % H; 3,78 % N, naměřeno: 62,98 % C; 9,97 % H; 4,09 % N

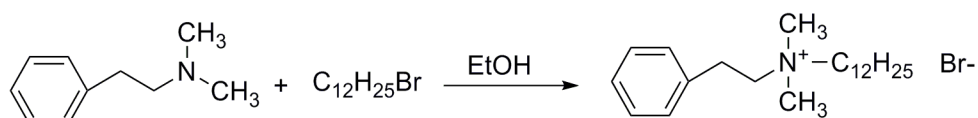
ESI-MS:  $m/z$  290,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}]^+$  290,28)

### 3.5.3 SYNTÉZA *N*-FENYLETHYL-*N,N*-DIMETHYL-*N*-DODECYLAMONIUM-BROMIDU

**Tab. 3c:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=*N*-fenylethyl-*N,N*-dimethylamin)

	$M_r$ (g/mol)	$m$ (g)	$n$ (mol)	$d$ (g/cm <sup>3</sup> )	$V$ (ml)
VL	149,24	1,00	0,0067	0,89	1,12
Dodecylbromid	249,24	2,34	0,0094	1,04	2,25
<b>Produkt 3c</b>	398,48	2,67	0,0067	-	-

Reakční schéma:



**Pracovní postup:** Výchozí látka v množství 6,7 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (9,4 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 60 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

**Výsledky:**

- Reakční doba: 60 hodin
- Množství produktu: 1,78 g
- Výtěžek: 66,85 %
- bod tání: 97-98°C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7,38-7,23 (m, 5H, Ar); 3,55-3,45 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-); 3,33 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 3,09 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 3,06- 2,97 (m, 2H, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 1,76-1,59 (m, 2H, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,35-1,18 (m, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,85 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 136.9, 136.6, 129.2, 128.9, 128.8, 127.1, 63.7, 63.3, 57.5, 50.1, 42.4, 31.5, 30.0, 28.7, 28.3, 26.0, 22.3, 21.9, 14.1

EA: vypočítáno: 66,31 % C; 10,12 % H; 3,52 % N, naměřeno: 64,59 % C, 9,95 % H; 3,81 % N

ESI-MS:  $m/z$  318,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>N]<sup>+</sup> 318,32)

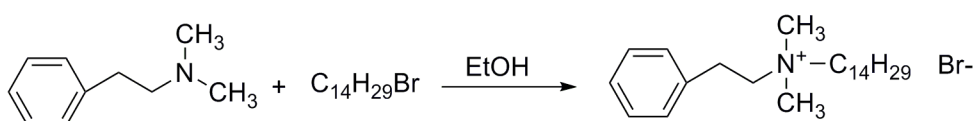


### 3.5.4 SYNTÉZA *N*-FENYLETHYL-*N,N*-DIMETHYL-*N*-TETRADECYLAMONIUM-BROMIDU

**Tab. 3d:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=*N*-fenylethyl-*N,N*-dimethylamin)

	$M_r$ (g/mol)	$m$ (g)	$n$ (mol)	$d$ (g/cm <sup>3</sup> )	$V$ (ml)
VL	149,24	1,00	0,0067	0,89	1,12
Tetradecylbromid	277,30	2,61	0,0094	1,02	2,57
<b>Produkt 3d</b>	426,54	2,86	0,0067	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 6,7 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (9,4 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 60 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 60 hodin
- Množství produktu: 1,86 g
- Výtěžek: 65,42 %
- bod tání 92-94 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7,40-7,23 (m, 5H, Ar); 3,56-3,45 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-); 3,33 (t,  $J = 8,3$  Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 3,09 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 3,06- 2,98 (m, 2H, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 1,74-1,61 (m, 2H, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,34-1,19 (m, 22H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,84 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 136.9, 136.6, 129.2, 128.9, 128.8, 127.1, 63.7, 63.3, 57.5, 50.1, 42.4, 31.5, 30.0, 29.1, 28.9, 28.7, 28.3, 26.0, 22.3, 21.9, 14.1

EA: vypočítáno: 67,58 % C; 10,40 % H; 3,28 % N, naměřeno: 66,00 % C; 10,59 % H; 3,59 % N

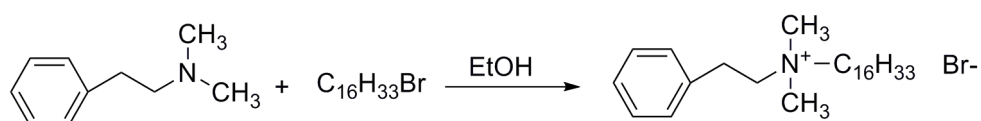
ESI-MS:  $m/z$  346,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>N]<sup>+</sup> 346,35)

### 3.5.5 SYNTÉZA *N*-FENYLETHYL-*N,N*-DIMETHYL-*N*-HEXADECYLAMONIUM-BROMIDU

**Tab. 3e:** (VL=*N*-fenylethyl-*N,N*-dimethylamin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	149,24	1,00	0,0067	0,89	1,12
Hexadecylbromid	305,35	2,87	0,0094	1,0é	2,87
<b>Produkt 3e</b>	454,59	3,05	0,0067	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 6,7 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (9,4 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 60 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 60 hodin
- Množství produktu: 2,15 g
- Výtěžek: 70,34 %
- bod tání 116-117°C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 7,39-7,23 (m, 5H, Ar); 3,57-3,45 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-); 3,32 (t,  $J=8,4$  Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 3,09 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>); 3,06- 2,99 (m, 2H, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 1,75-1,63 (m, 2H, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,33-1,20 (m, 26H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,83 (t,  $J=6,6$  Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 136.9, 136.6, 129.2, 128.9, 128.8, 127.1, 63.7, 63.3, 57.5, 50.1, 42.4, 31.5, 30.0, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 28.7, 28.3, 26.0, 22.3, 21.9, 14.1

EA: vypočítáno: 68,70 % C; 10,64 % H; 3,08 % N, naměřeno: 67,80 % C; 10,70 % H; 3,45 % N

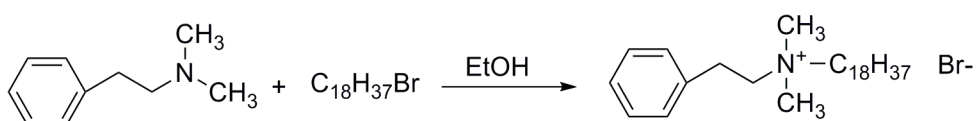
ESI-MS:  $m/z$  374,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>26</sub>H<sub>48</sub>N]<sup>+</sup> 374,38)

### 3.5.6 SYNTÉZA *N*-FENYLETHYL-*N,N*-DIMETHYL-*N*-OKTADECYLAMONIUM-BROMIDU

**Tab. 3f:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=*N*-fenylethyl-*N,N*-dimethylamin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	149,24	0,50	0,0034	0,89	0,56
Oktadecylbromid	333,40	1,37	0,0041	-	-
<b>Produkt 3f</b>	482,64	1,64	0,0034	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 3,4 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (4,1 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 60 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 60 hodin
- Množství produktu: 0,95 g
- Výtěžek: 57,89 %
- bod tání 103-105 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,39-7,22 (m, 5H, Ar); 3,56-3,44 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -); 3,32 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 3,09 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ - $\text{N}^+$ - $\text{CH}_3$ ); 3,06- 2,96 (m, 2H, - $\text{N}^+$ - $\text{CH}_2$ -); 1,73-1,60 (m, 2H, - $\text{N}^+$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 1,31-1,17 (m, 30H, - $(\text{CH}_2)_{15}$ - $\text{CH}_3$ ); 0,84 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H, - $(\text{CH}_2)_{15}$ - $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 136.9, 136.6, 129.2, 128.9, 128.8, 127.1, 63.7, 63.3, 57.5, 50.1, 42.4, 31.5, 30.0, 29.3, 29.2, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 28.3, 26.0, 22.3, 21.9, 14.1

EA: vypočítáno: 69,68 % C; 10,86 % H; 2,90 % N, naměřeno: 68,00 % C; 10,95 % H; 3,20 % N

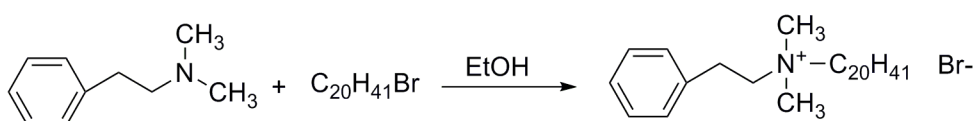
ESI-MS:  $m/z$  402,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{N}]^+$  402,41)

### 3.5.7 SYNTÉZA *N*-FENYLETHYL-*N,N*-DIMETHYL-*N*-IKOSYLAMONIUM-BROMID

**Tab. 3g:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=*N*-fenylethyl-*N,N*-dimethylamin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	149,24	0,50	0,0034	0,89	0,56
Eikosylbromid	361,41	1,47	0,0041	-	-
<b>Produkt 3g</b>	510,70	1,74	0,0034	-	-

Reakční schéma:



**Pracovní postup:** Výchozí látka v množství 3,4 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (4,1 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 60 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

**Výsledky:**

- Reakční doba: 60 hodin
- Množství produktu: 1,03 g
- Výtěžek: 59,33 %
- bod tání: 107-109 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,39-7,23 (m, 5H, Ar); 3,57-3,44 (m, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ -); 3,32 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H, Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 3,10 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ - $\text{N}^+$ - $\text{CH}_3$ ); 3,07- 2,98 (m, 2H, - $\text{N}^+$ - $\text{CH}_2$ -); 1,75-1,61 (m, 2H, - $\text{N}^+$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -); 1,33-1,19 (m, 34H, - $(\text{CH}_2)_{17}$ - $\text{CH}_3$ ); 0,84 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H, - $(\text{CH}_2)_{17}$ - $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 136.9, 136.6, 129.2, 128.9, 128.8, 127.1, 63.7, 63.3, 57.5, 50.1, 42.4, 31.5, 30.0, 29.3, 29.2, 29.2, 29.1, 29.1, 29.0, 29.0, 28.9, 28.7, 28.3, 26.0, 22.3, 21.9, 14.1

EA: vypočítáno: 70,56 % C; 11,05 % H; 2,74 % N, naměřeno: 70,01 % C; 11,25 % H; 3,18 % N

ESI-MS:  $m/z$  430,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{N}]^+$  430,44)

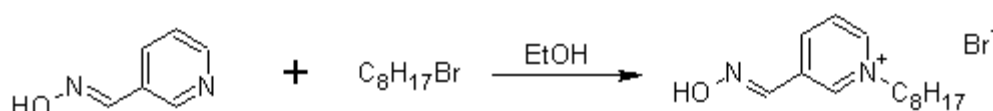
### 3.6 SYNTÉZA 1-ALKYL-3-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDŮ

#### 3.6.1 SYNTÉZA 1-OKTYL-3-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 4a:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	3,00	0,0250	-	-
Oktylbromid	193,13	6,64	0,0340	1,11	6,00
<b>Produkt 4a</b>	315,26	7,88	0,0250	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 25 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (34 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,96 g
- Výtěžek: 12,25 %
- bod tání: 97-99 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,24 (s, 1H, -N-OH); 9,30 (s, 1H, -N=CH-); 9,09 (d, 1H,  $J=5,9$  Hz, ArH); 8,73 (d, 1H,  $J=8,2$  Hz, ArH); 8,35 (s, 1H, ArH); 8,16 (dd, 1H,  $J=8,2$  Hz, 5,9 Hz, ArH); 4,63 (t, 2H,  $J=7,6$  Hz,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,98-1,85 (m, 2H -  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,50 -1,33 (m, 10H,  $-(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ ); 0,85 (t, 3H,  $J=6,7$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 149.6, 149.1, 148.0, 147.2, 144.7, 122.9, 60.3, 31.5, 30.7, 29.2, 27.2, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 53,34 % C; 7,35 % H; 8,89 % N, naměřeno: 53,27 % C; 7,33 % H; 8,54 % N

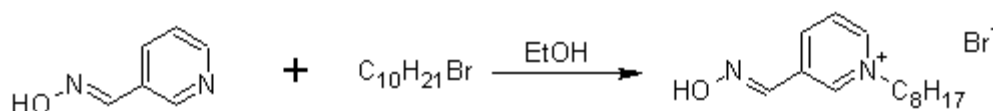
ESI-MS:  $m/z$  235,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}]^+$  235,18)

### 3.6.2 SYNTÉZA 1-DECYL-3-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 4b:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	3,00	0,0250	-	-
Decylbromid	221,19	7,50	0,0340	1,07	7,00
<b>Produkt 4b</b>	343,32	8,58	0,0250	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 25 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (34 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 1,77 g
- Výtěžek: 20,65 %
- bod tání :122-124 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,21 (s, 1H, -N-OH); 9,29 (s, 1H, -N=CH-); 9,08 (d, 1H,  $J=5,8$  Hz, ArH); 8,69 (d, 1H,  $J=8,3$  Hz, ArH); 8,34 (s, 1H, ArH); 8,15 (dd, 1H,  $J=8,2$  Hz, 5,8 Hz, ArH); 4,61 (t, 2H,  $J=7,6$  Hz,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,97-1,84 (m, 2H -  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,52 -1,36 (m, 14H,  $-(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$ ); 0,85 (t, 3H,  $J=6,4$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 149.6, 149.1, 148.0, 147.2, 144.7, 122.9, 60.3, 31.5, 30.7, 29.1, 28.9, 28.6, 27.2, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 55,98 % C; 7,93 % H; 8,16 % N, naměřeno: 55,72 % C; 7,71 % H; 8,17 % N

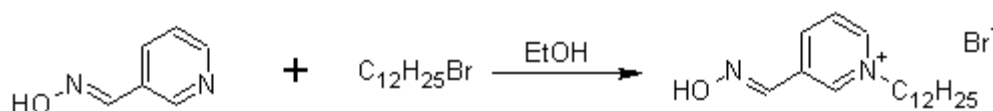
ESI-MS:  $m/z$  263,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}]^+$  263,21)

### 3.6.3 SYNTÉZA 1-DODECYL-3-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 4c:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	3,00	0,0250	-	-
Dodecylbromid	249,25	8,47	0,0340	1,04	8,10
<b>Produkt 4c</b>	371,38	9,28	0,0250	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 25 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (34 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 5,36 g
- Výtěžek: 57,76 %
- bod tání: 138-140 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,24 (s, 1H, -N-OH); 9,27 (s, 1H, -N=CH-); 9,04 (d, 1H,  $J=5,6$  Hz, ArH); 8,65 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz, ArH); 8,33 (s, 1H, ArH); 8,19 (dd, 1H,  $J=8,1$  Hz, 5,4 Hz, ArH); 4,62 (t, 2H,  $J=7,4$  Hz,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,94-1,88 (m, 2H -  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,54 -1,37 (m, 18H,  $-(\text{CH}_2)_9\text{-CH}_3$ ); 0,81 (t, 3H,  $J=6,3$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_9\text{-CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 149.6, 149.1, 148.0, 147.2, 144.7, 122.9, 60.3, 31.5, 30.7, 29.2, 29.1, 28.9, 28.9, 28.6, 27.2, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 58,22 % C; 8,41 % H; 7,54 % N, naměřeno: 57,74 % C; 8,41 % H; 7,53 % N

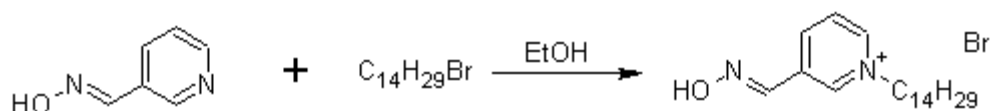
ESI-MS:  $m/z$  291,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}]^+$  291,24)

### 3.6.4 SYNTÉZA 1-TETRADECYL-3-HYDROXYIMINOMETHILPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 4d:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	3,00	0,0250	-	-
Tetradecylbromid	277,30	9,40	0,0340	1,02	9,3
<b>Produkt 4d</b>	399,43	9,99	0,0250	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 25 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (34 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 6,24 g
- Výtěžek: 62,49 %
- bod tání :144-146 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,21 (s, 1H, -N-OH); 9,25 (s, 1H, -N=CH-); 9,02 (d, 1H,  $J=5,5$  Hz, ArH); 8,63 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz, ArH); 8,36 (s, 1H, ArH); 8,20 (dd, 1H,  $J=8,4$  Hz, 5,7 Hz, ArH); 4,61 (t, 2H,  $J=7,4$  Hz,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,93-1,89 (m, 2H -  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,55 -1,38 (m, 22H,  $-(\text{CH}_2)_{11}\text{-CH}_3$ ); 0,83 (t, 3H,  $J=6,3$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_{11}\text{-CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 149.6, 149.1, 148.0, 147.2, 144.7, 122.9, 60.3, 31.5, 30.7, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 28.9, 28.7, 28.6, 27.2, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 60,14 % C; 8,33 % H; 7,01 % N, naměřeno: 60,02 % C; 8,48 % H; 6,96 % N

ESI-MS:  $m/z$  319,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}]^+$  319,27)

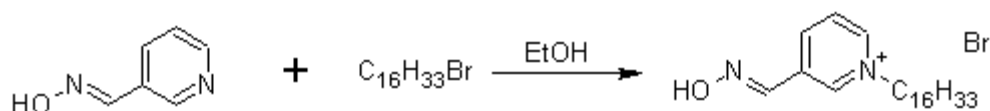


### 3.6.5 SYNTÉZA 1- HEXADECYL-3-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 4e:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	3,00	0,0250	-	-
Hexadecylbromid	305,36	10,40	0,0340	0,992	10,50
<b>Produkt 4e</b>	427,49	10,69	0,0250	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 25 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (34 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 6,94 g
- Výtěžek: 64,98 %
- bod tání: 149-150 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,22 (s, 1H, -N-OH); 9,25 (s, 1H, -N=CH-); 9,02 (d, 1H,  $J=5,5$  Hz, ArH); 8,63 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz, ArH); 8,34 (s, 1H, ArH); 8,20 (dd, 1H,  $J=8,7$  Hz, 5,7 Hz, ArH); 4,61 (t, 2H,  $J=7,4$  Hz,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,93-1,89 (m, 2H -  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,55 -1,38 (m, 26H,  $-(\text{CH}_2)_{13}\text{-CH}_3$ ); 0,80 (t, 3H,  $J=6,1$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_{13}\text{-CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 149.6, 149.1, 148.0, 147.2, 144.7, 122.9, 60.3, 31.5, 30.7, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.9, 28.7, 28.6, 27.2, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 61,81 % C; 9,20 % H; 6,55 % N, naměřeno: 60,97 % C; 9,24 % H; 6,61 % N

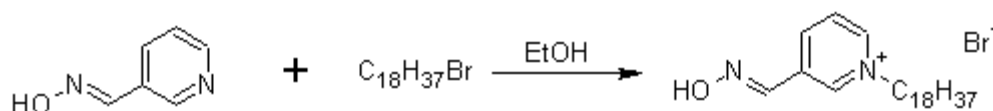
ESI-MS:  $m/z$  347,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}]^+$  347,31)

### 3.6.6 SYNTÉZA 1-OKTADECYL-3-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 4f:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	1,50	0,0120	-	-
Oktadecylbromid	333,40	5,70	0,0170	-	-
<b>Produkt 4f</b>	455,53	5,47	0,0120	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 12 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (17 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 2,39 g
- Výtěžek: 43,67%
- bod tání: 144-146 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,19 (s, 1H, -N-OH); 9,24 (s, 1H, -N=CH-); 9,04 (d, 1H,  $J=5,4$  Hz, ArH); 8,61 (d, 1H,  $J=8,3$  Hz, ArH); 8,31 (s, 1H, ArH); 8,20 (dd, 1H,  $J=8,4$  Hz, 5,2 Hz, ArH); 4,62 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,90-1,86 (m, 2H -  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,51 -1,34 (m, 30H,  $-(\text{CH}_2)_{15}\text{-CH}_3$ ); 0,81 (t, 3H,  $J=6,1$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_{15}\text{-CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 149.6, 149.1, 148.0, 147.2, 144.7, 122.9, 60.3, 31.5, 30.7, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.9, 28.8, 28.7, 28.6, 28.5, 27.2, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 63,28 % C; 9,51 % H; 6,15 % N, naměřeno: 62,97 % C; 9,47 % H; 6,08 % N

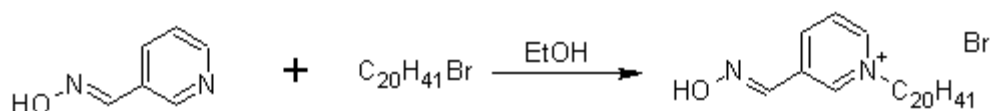
ESI-MS:  $m/z$  375,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}]^+$  375,34)

### 3.6.7 SYNTÉZA 1-IKOSYL-3-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 4g:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	1,50	0,0120	-	-
Eikosylbromid	361,46	6,14	0,0170	-	-
<b>Produkt 4g</b>	483,58	5,80	0,0120	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 12 mmol byla rozpuštěná za tepla v cca 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (17 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 2,40 g
- Výtěžek: 41,36 %
- bod tání: 135-137°C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,20 (s, 1H, -N-OH); 9,23 (s, 1H, -N=CH-); 9,04 (d, 1H,  $J=5,4$  Hz, ArH); 8,61 (d, 1H,  $J=8,3$  Hz, ArH); 8,31 (s, 1H, ArH); 8,20 (dd, 1H,  $J=8,1$  Hz, 5,1 Hz, ArH); 4,65 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz,  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,92-1,87 (m, 2H -  $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ); 1,50 -1,34 (m, 34H,  $-(\text{CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$ ); 0,82 (t, 3H,  $J=6,3$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_{17}\text{-CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 149.5, 149.0, 148.1, 147.2, 144.5, 122.7, 60.4, 31.5, 30.7, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 29.0, 28.9, 28.9, 28.8, 28.8, 28.7, 28.6, 28.5, 27.2, 25.6, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 64,58 % C; 9,80 % H; 5,79 % N, naměřeno: 64,24 % C; 9,83 % H; 5,58 % N

ESI-MS:  $m/z$  403,5 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}]^+$  403,37)

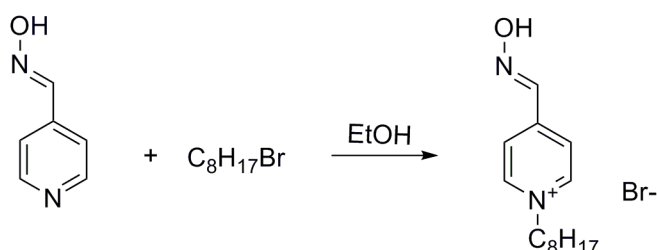
### 3.7 SYNTÉZA 1-ALKYL-4-HYDROXYIMINOMETHILPYRIDINIUM-BROMIDŮ

#### 3.7.1 SYNTÉZA 1-OKTYL-4-HYDROXYIMINOMETHILPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 5a:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	3,00	0,0250	-	-
Oktylbromid	193,13	6,64	0,0340	1,11	6,00
<b>Produkt 5a</b>	315,26	7,88	0,0250	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 25 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (34 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 1,20g
- Výtěžek: 15,23 %
- bod tání: 92-93 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,82 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 9,08 (d,  $J=6,3$  Hz, 2H, Ar-H-2); 8,44 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 8,24 (d,  $J=6,7$  Hz, 2H, Ar-H-3); 4,57 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,97-1,81 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,35-1,16 (m, 10H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,85 (t,  $J=6,5$  Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 148.5, 145.2, 145.1, 124.2, 60.4, 49.2, 31.5, 30.7, 28.9, 25.5, 22.3, 14.1

EA: vypočítáno: 53,34% C; 7,35 % H; 8,89 % N, naměřeno: 54,23 % C; 7,31 % H; 8,22 % N

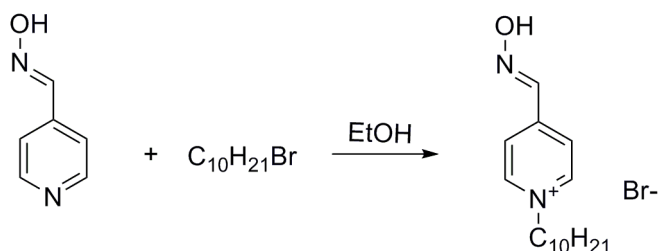
ESI-MS:  $m/z$  235,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}]^+$  235,18)

### 3.7.2 SYNTÉZA 1-DECYL-4-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 5b:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	3,00	0,0250	-	-
Decylbromid	221,19	7,50	0,0340	1,07	7,00
<b>Produkt 5b</b>	343,32	8,58	0,0250	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 25 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (34 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 2,28 g
- Výtěžek: 26,56%
- bod tání: 130-132 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,80 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 9,08 (d,  $J=6,4$  Hz, 2H, Ar-H-2); 8,43 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 8,23 (d,  $J=6,6$  Hz, 2H, Ar-H-3); 4,57 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,96-1,81 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,33-1,17 (m, 14H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,83 (t,  $J=6,6$  Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 148.5, 145.2, 145.1, 124.2, 60.4, 49.2, 31.5, 30.7, 29.1, 28.9, 28.9, 25.5, 22.3, 14.1

EA: vypočítáno: 55,98 % C; 7,93 % H; 8,16 % N, naměřeno: 55,38 % C; 7,62 % H; 8,15 % N

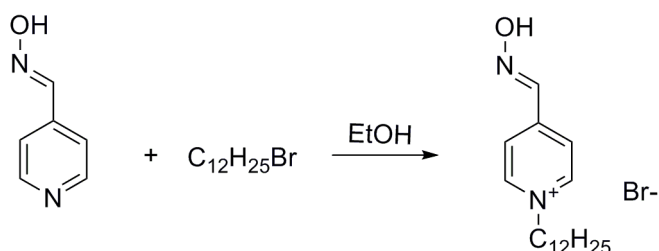
ESI-MS:  $m/z$  263,0 [ $M^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}]^+$  263,21)

### 3.7.3 SYNTÉZA 1-DODECYL-4-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 5c:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	3,00	0,0250	-	-
Dodecylbromid	249,25	8,47	0,0340	1,04	8,10
<b>Produkt 5c</b>	371,38	9,28	0,0250	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 25 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (34 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 6,47 g
- Výtěžek: 69,76 %
- bod tání: 136-137 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,80 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 9,09 (d,  $J=6,4$  Hz, 2H, Ar-H-2); 8,43 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 8,23 (d,  $J=6,7$  Hz, 2H, Ar-H-3); 4,57 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,97-1,80 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,32-1,16 (m, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,83 (t,  $J=6,7$  Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 148.5, 145.2, 145.1, 124.2, 60.4, 49.2, 31.5, 30.7, 29.1, 29.1, 28.9, 28.9, 28.6, 25.5, 22.3, 14.2

EA: vypočítáno: 58,22 % C; 8,41 % H; 7,54 % N, naměřeno: 57,70 % C; 8,44 % H; 7,54 % N

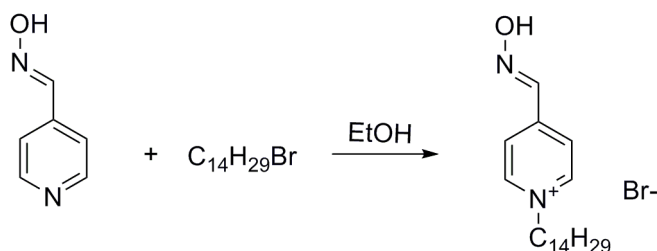
ESI-MS:  $m/z$  291,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}]^+$  291,24)

### 3.7.4 SYNTÉZA 1-TETRADECYL-4-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 5d:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	M <sub>r</sub> (g/mol)	m (g)	n (mol)	d (g/cm <sup>3</sup> )	V (ml)
VL	122,13	3,00	0,0250	-	-
Tetradecylbromid	277,30	9,40	0,0340	1,02	9,3
<b>Produkt 5d</b>	399,43	9,99	0,0250	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 25 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (34 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 7,19 g
- Výtěžek: 72,02 %
- bod tání: 144-146 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12,81 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 9,07 (d, J =6,4 Hz, 2H, Ar-H-2); 8,43 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 8,23 (d, J =6,5 Hz, 2H, Ar-H-3); 4,56 (t, J =7,2 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,97-1,81 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,32-1,17 (m, 22H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,83 (t, J =6,6 Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 148.5, 145.3, 145.2, 124.2, 60.2, 49.9, 31.4; 30.7, 30.1, 30.0, 29.8, 29.7, 29.3, 29.1, 28.6, 25.5, 22.3, 14.1

EA: vypočítáno: 60,14 % C; 8,33 % H; 7,01 % N, naměřeno: 59,65 % C; 8,98 % H; 7,02 % N

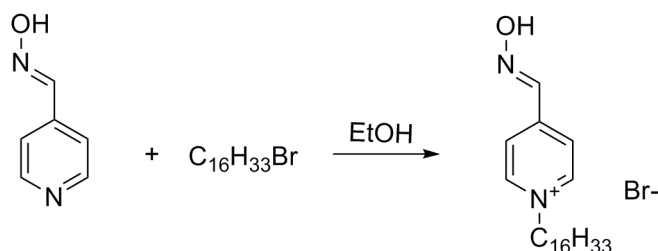
ESI-MS: m/z 319,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 319,27)

### 3.7.5 SYNTÉZA 1- HEXADECYL-4-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 5e:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	3,00	0,0250	-	-
Hexadecylbromid	305,36	10,40	0,0340	0,992	10,50
<b>Produkt 5e</b>	427,49	10,69	0,0250	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 25 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (34 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 8,06 g
- Výtěžek: 75,42 %
- bod tání: 144-145 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,82 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 9,07 (d,  $J=6,4$  Hz, 2H, Ar-H-2); 8,44 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 8,24 (d,  $J=6,7$  Hz, 2H, Ar-H-3); 4,57 (t,  $J=7,2$  Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,96-1,82 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,32-1,18 (m, 26H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,84 (t,  $J=6,4$  Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 148.5, 145.3, 145.2, 124.2, 60.2, 49.9, 31.4; 30.7, 30.1, 30.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.3, 29.1, 28.9, 28.6, 25.5, 22.3, 14.1

EA: vypočítáno: 61,81 % C; 9,20 % H; 6,55 % N, naměřeno: 61,52 % C; 9,24 % H; 6,64 % N

ESI-MS:  $m/z$  347,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}]^+$  347,31)

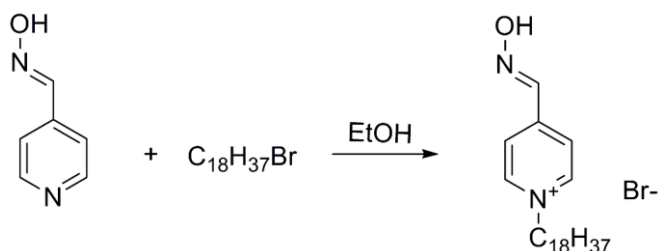


### 3.7.6 SYNTÉZA 1-OKTADECYL-4-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 5f:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	1,50	0,0120	-	-
Oktadecylbromid	333,40	5,70	0,0170	-	-
<b>Produkt 5f</b>	455,53	5,47	0,0120	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 12 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (17 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,94 g
- Výtěžek: 17,18 %
- bod tání: 129-131 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,82 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 9,08 (d,  $J=6,4$  Hz, 2H, Ar-H-2); 8,44 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 8,24 (d,  $J=6,6$  Hz, 2H, Ar-H-3); 4,57 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,97-1,81 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,35-1,15 (m, 30H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,84 (t,  $J=6,7$  Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 148.5, 145.3, 145.2, 124.2, 60.2, 49.9, 31.4; 30.7, 30.1, 30.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.6, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 28.6, 25.5, 22.3, 14.1

EA: vypočítáno: 63,28 % C; 9,51 % H; 6,15 % N, naměřeno: 62,66 % C; 9,67 % H; 6,09 % N

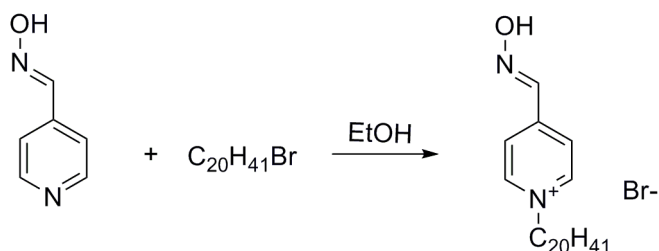
ESI-MS:  $m/z$  375,34 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}]^+$  375,34)

### 3.7.7 SYNTÉZA 1-IKOSYL-4-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 5g:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-hydroxyiminomethylpyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	122,13	1,50	0,0120	-	-
Eikosylbromid	361,46	6,14	0,0170	-	-
<b>Produkt 5g</b>	483,58	5,80	0,0120	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 12 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (17 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 1,13 g
- Výtěžek: 19,48 %
- bod tání: 135-137 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,82 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 9,05 (d,  $J=6,2$  Hz, 2H, Ar-H-2); 8,43 (s, 1H, Ar-CH=N-OH); 8,23 (d,  $J=6,5$  Hz, 2H, Ar-H-3); 4,56 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,98-1,80 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,33-1,17 (m, 34H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,85 (t,  $J=6,6$  Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>-CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 148.5, 145.3, 145.2, 124.2, 60.2, 49.9, 31.4; 30.7,30.1, 30.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.6,29.3, 29.4, 29.2, 29.1, 28.9, 28.8, 28.6, 25.5, 22.3, 14.1

EA: vypočítáno: 64,58 % C; 9,80 % H; 5,79 % N, naměřeno: 63,94 % C; 9,80 % H; 5,76 % N

ESI-MS:  $m/z$  403,5 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}]^+$  403,37)

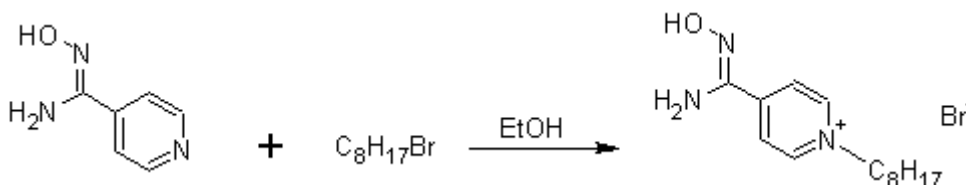
## 3.8 SYNTÉZA 4-(-1-AMINOHYDROXYIMINOMETHYL)-1-ALKYLPYRIDINIUM-BROMIDŮ

### 3.8.1 Syntéza 4-(-1-AMINOHYDROXYIMINOMETHYL)-1-OKTYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 6a:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-(-1-aminohydroxyiminomethyl)pyridin)

	$M_r$ (g/mol)	m (g)	n (mol)	d (g/cm <sup>3</sup> )	V (ml)
VL	137,10	0,5	0,0036	-	-
Oktylbromid	193,13	0,96	0,0050	1,11	0,87
<b>Produkt 6a</b>	330,23	1,19	0,0036	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 3,6 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (5,0 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,28 g
- Výtěžek: 23,50 %
- Bod tání: 30-32 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,95 (s, 1H, =NOH); 9,09 (d, 2H, J=7,0 Hz, ArH); 8,31 (d, 2H, J=6,7 Hz, ArH); 6,44 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4,57 (t, 2H, J=7,3 Hz, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 1,99-1,80 (m, 2H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,35-1,13 (m, 10H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,84 (t, 3H, J=6,5 Hz, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 147.9, 147.2, 144.7, 122.9, 60.3, 31.3, 30.7, 28.6, 28.5, 25.6, 22.2, 14.1

EA: vypočítáno: 50,91 % C, 7,32% H, 24,19 % Br, 12,72% N, 4,84 % O; naměřeno: 51,41 % C, 7,12% H, 12,51% N, 4,60 % O

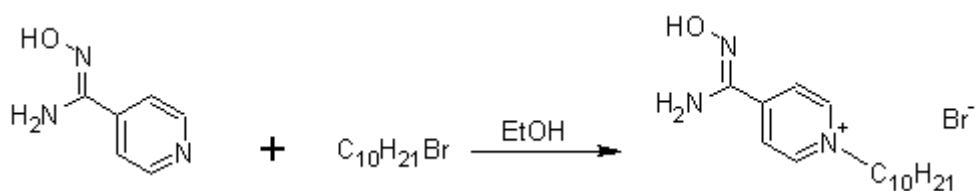
ESI-MS: m/z 250,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> 250,34)

### 3.8.2 SYNTÉZA 4-(-1-AMINOHYDROXYIMINOMETHYL)-1-DECYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 6b:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-(-1-aminohydroxyiminomethyl)pyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	137,10	0,5	0,0036	-	-
Decylbromid	221,19	1,10	0,0050	1,07	1,03
<b>Produkt 6b</b>	358,29	1,29	0,0036	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 3,6 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (5,0 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,16 g
- Výtěžek: 12,43 %
- bod tání: 55-56°C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10,94 (s, 1H, =NOH); 9,12 (d, 2H,  $J=7,0$  Hz, ArH); 8,42 (d, 2H,  $J=6,7$  Hz, ArH); 6,48 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 4,54 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz,  $-\text{N}^+-\text{CH}_2-$ ); 1,99-1,85 (m, 2H,  $\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 1,34-1,12 (m, 14H,  $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ ); 0,81 (t, 3H,  $J=6,5$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 148.1, 147.3, 144.7, 122.7, 60.2, 30.9, 30.7, 28.6, 28.5, 27.4, 26.4, 25.6, 22.2, 14.1

EA: vypočítáno: 53,63 % C, 7,88 % H, 22,30 % Br, 11,73 % N, 4,47 % O; naměřeno: 53,27 % C, 7,98 % H, 10,94 % N, 4,37 % O

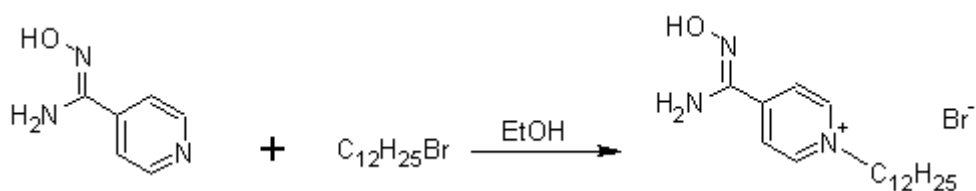
ESI-MS:  $m/z$  278,0 $[\text{M}^+]$  (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}]^+$  278,41)

### 3.8.3 Syntéza 4-(-1-AMINOHYDROXYIMINOMETHYL)-1-DODECYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 6c:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-(-1-aminohydroxyiminomethyl)pyridin)

	$M_r$ (g/mol)	m (g)	n (mol)	d (g/cm <sup>3</sup> )	V (ml)
VL	137,10	0,5	0,0036	-	-
Dodecylbromid	249,24	1,5	0,0050	1,04	1,20
<b>Produkt 6c</b>	386,34	1,39	0,0036	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 3,6 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (5,0 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,93 g
- Výtěžek: 66,85 %
- bod tání: 62-64 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,93 (s, 1H, =NOH); 9,08 (d, 2H, J=6,9 Hz, ArH); 8,33 (d, 2H, J=6,7 Hz, ArH); 6,44 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4,58 (t, 2H, J=7,2 Hz, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 1,98-1,80 (m, 2H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,34-1,12 (m, 18H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,85 (t, 3H, J=6,6 Hz, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 147.4, 146.9, 144.7, 122.8, 60.3, 31.3, 30.7, 29.5, 29.3, 28.6, 28.5, 27.4, 26.1, 25.6, 22.2, 14.1

EA: vypočítáno: 55,95 % C, 8,35 % H, 20,68 % Br, 10,88 % N, 4,14 % N; naměřeno: 56,15 % C, 8,55 % H, 21,18 % N, 4,09 % O

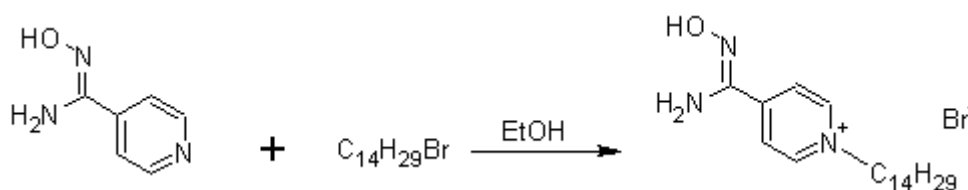
ESI-MS: m/z 306,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> 306,47)

### 3.8.4 SYNTÉZA 4-(-1-AMINOHYDROXYIMINOMETHYL)-1-TETRADECYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 6d:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-(-1-aminohydroxyiminomethyl)pyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	137,10	0,5	0,0036	-	-
Tetradecylbromid	277,30	1,39	0,0050	1,02	1,36
<b>Produkt 6d</b>	414,4	1,49	0,0036	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 3,6 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (5,0 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,35 g
- Výtěžek: 23,54%
- bod tání: 56-57 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 10,94 (s, 1H, =NOH); 9,07 (d, 2H,  $J=6,8$  Hz, ArH); 8,33 (d, 2H,  $J=6,7$  Hz, ArH); 6,45 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4,57 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 1,97-1,84 (m, 2H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,35-1,14 (m, 22H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,84 (t, 3H,  $J=6,6$  Hz, -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 147.4, 146.9, 144.7, 122.8, 60.3, 31.3, 30.7, 29.5, 29.3, 28.6, 28.5, 28.2, 27.4, 26.1, 25.9, 25.6, 22.2, 14.1

EA: vypočítáno: 57,96 % C, 8,76 % H, 19,28 % Br, 10,14 % N, 3,86 % O; naměřeno: 57,48 % C, 8,52 % H, 9,68 % N, 3,74 % O

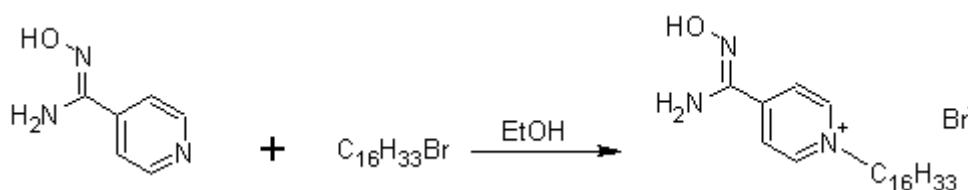
ESI-MS:  $m/z$  334,0 [M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> 334,52)

### 3.8.5 SYNTÉZA 4-(-1-AMINOHYDROXYIMINOMETHYL)-1-HEXADECYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 6e:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-(-1-aminohydroxyiminomethyl)pyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	137,10	0,5	0,0036	-	-
Hexadecylbromid	305,35	1,53	0,0050	1,05	1,50
<b>Produkt 6e</b>	442,45	1,59	0,0036	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 3,6 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (5,0 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,35 g
- Výtěžek: 21,83 %
- bod tání: 74-76°C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10,93 (s, 1H, =NOH); 9,08 (d, 2H,  $J=6,7$  Hz, ArH); 8,33 (d, 2H,  $J=6,5$  Hz, ArH); 6,43 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 4,56 (t, 2H,  $J=7,1$  Hz,  $-\text{N}^+-\text{CH}_2-$ ); 1,98-1,82(m, 2H,  $\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 1,35-1,12 )m, 26H,  $-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$ ); 0,85 (t, 3H,  $J=6,5$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 147.4, 146.9, 144.7, 122.8, 60.3, 31.3, 30.7, 29.5, 29.3, 28.6, 28.5, 28.2, 27.4, 26.1, 25.9, 25.6, 24.4, 24.2, 22.2, 14.1

EA: vypočítáno: 59,72 % C, 9,11 % H, 18,06 % Br, 9,50 % N, 3,62 % O; naměřeno: 58,22 % C, 8,92 % H, 9,38 % N, 3,49 % O

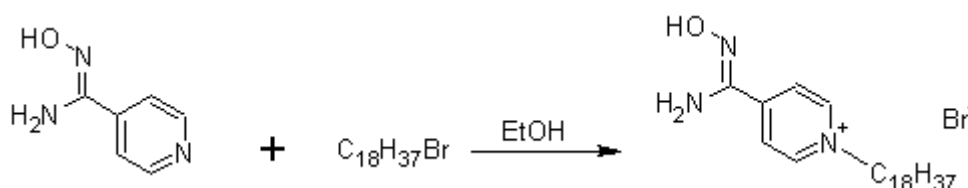
ESI-MS:  $m/z$  362,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}]^+$  362,57)

### 3.8.6 SYNTÉZA 4-(-1-AMINOHYDROXYIMINOMETHYL)-1-OKTADECYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 6f:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-(-1-aminohydroxyiminomethyl)pyridin)

	$M_r(\text{g/mol})$	$m(\text{g})$	$n(\text{mol})$	$d(\text{g/cm}^3)$	$V(\text{ml})$
VL	137,10	0,5	0,0036	-	-
Oktadecylbromid	333,40	1,67	0,0050	-	-
<b>Produkt 6f</b>	470,50	1,69	0,0036	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 3,6 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (5,0 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 0,45 g
- Výtěžek: 26,62 %
- bod tání: 69-71 °C

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10,97 (s, 1H, =NOH); 9,07 (d, 2H,  $J=6,7$  Hz, ArH); 8,34 (d, 2H,  $J=6,6$ Hz, ArH); 6,45 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 4,55 (t, 2H,  $J=7,2$  Hz,  $-\text{N}^+-\text{CH}_2-$ ); 1,99-1,84(m, 2H,  $\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 1,33-1,14 )m, 30H,  $-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CH}_3$ ); 0,84 (t, 3H,  $J=6,6$  Hz,  $-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 147.4, 146.9, 144.7, 122.8, 60.3, 31.3, 30.7, 29.5, 29.3, 28.6, 28.5, 28.2, 27.4, 26.4, 26.1, 25.9, 25.7, 25.6, 24.4, 24.2, 22.2, 14.1

EA: vypočítáno: 61,26 % C, 9,43 % H, 16,98 % Br, 8,93 % N, 3,40 % O; naměřené: 61,06 % C, 9,62 % H, 8,83 % N, 3,38 % O

ESI-MS:  $m/z$  391,0 [ $\text{M}^+$ ] (vypočítáno pro:  $[\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}]^+$  390,34)

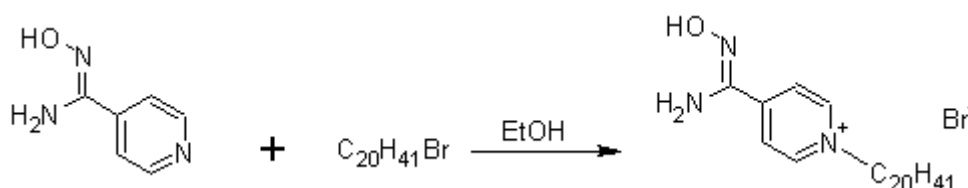


### 3.8.7 SYNTÉZA 4-(-1-AMINOHYDROXYIMINOMETHYL)-1-IKOSYLPYRIDINIUM-BROMIDU

**Tab. 6g:** Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=4-(-1-aminohydroxyiminomethyl)pyridin)

	$M_r$ (g/mol)	m (g)	n (mol)	d (g/cm <sup>3</sup> )	V (ml)
VL	137,10	0,5	0,0036	-	-
Eikosylbromid	361,41	1,81	0,0050	-	-
<b>Produkt 6g</b>	498,51	1,79	0,0036	-	-

Reakční schéma:



Pracovní postup: Výchozí látka v množství 3,6 mmol byla rozpuštěná za tepla v 80 ml absolutního etanolu. K tomuto roztoku bylo přidáno nadbytku příslušného alkylového řetězce (5,0 mmol) a refluxováno po dobu přibližně 50 hodin. Průběh reakce byl pravidelně analyzován pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti a podrobena krystalizaci z etylacetátu či éteru. Pokud produkt vykazoval stopy výchozí látky (kontrolováno TLC) krystalizace se opakovaly.

Výsledky:

- Reakční doba: 50 hodin
- Množství produktu: 1,55 g
- Výtěžek: 86,36 %
- bod tání: 55-57 °C

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,98 (s, 1H, =NOH); 9,08 (d, 2H, J=6,7 Hz, ArH); 8,33 (d, 2H, J=6,7Hz, ArH); 6,43 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4,54 (t, 2H, J=7,3 Hz, -N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-); 1,98-1,82(m, 2H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,33-1,12 )m, 34H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,84 (t, 3H, J=6,6 Hz, -(CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR spektrum (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 147.4, 146.9, 144.7, 122.8, 60.3, 31.3, 30.7, 29.5, 29.3, 28.6, 28.5, 28.2, 27.4, 26.9, 26.4, 26.1, 25.9, 25.7, 25.6, 24.8, 24.4, 24.2, 22.2, 14.1

EA: vypočítáno: 62,63 % C, 9,70 % H, 16,03 % Br, 8,43 % N, 3,21 % O; naměřeno: 6,13 % C, 9,65 % H, 8,28 % N, 3,31 % O

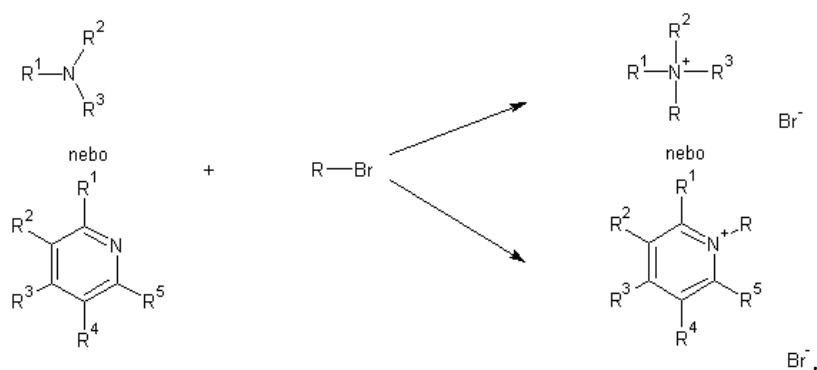
ESI-MS: m/z 418,0[M<sup>+</sup>] (vypočítáno pro: [C<sub>26</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> 418,38)

### 3.9 VÝSLEDKY A DISKUSE

#### 3.9.1 SYNTÉZA

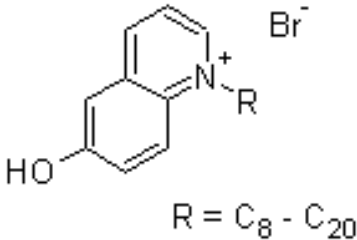
Bylo syntetizováno šest řad látek typu kationických tenzidů s kvartérním dusíkem ve své molekule. Reakce typu nukleofilní substituce (kvarternizace dusíkatého atomu) se na první pohled zdají být jednoduché jedнокrokové syntézy s relativně vysokým výtěžkem. Bylo vždy syntetizováno 7 homologů, které měly stejný hydrofilní strukturní základ a lišily se v délce alkylového řetězce vždy o dvě metylenové jednotky. Rozsah uhlíkatého řetězce se pohyboval vždy od C<sub>8</sub> do C<sub>20</sub> po sudých členech. V každé z šesti řad, se vyskytovalo několik látek, které bylo obtížné z reakční směsi izolovat. Obecné schéma syntézy je znázorněno na obrázku 7.

Obr. 7: Schéma přípravy nových kvarterních tenzidů



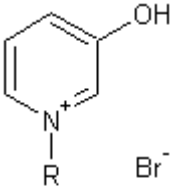
V případě první řady látek na bázi 6-hydroxychinolinu (**1a-1g**) jako hydrofilní části tenzidu byly výtěžky reakce nejnižší v porovnání s ostatními připravenými řadami. Důvodem bude pravděpodobné sterické bránění dusíku v molekule 6-hydroxychinolinu(6-HCh) a tedy nižší reaktivita s přidaným alkylačním činidlem. Purifikace těchto látek nebyla rovněž v mnoha případech úspěšná a musela být několikrát opakována případně upravena tak, aby látky byla schopná z roztoku vykristalovat. Z výsledků je patrné, že nejméně ochotně reagoval 6-HCh s oktylbromidem. Tento úkaz se objevuje i u ostatních řad připravených látek a je těžko vysvětlitelný. Výtěžky ostatních homologů v řadě 6-HCh se pouze přibližovaly 20%. Strukturální závislost mezi homology a změřenou teplotou tání nebyla pozorována. Souhrn výsledků zobrazuje tabulka **1a-g**.

Tab. 1a-g: *N*-Alkyl-6-hydroxychinolinium-bromidy

Délka	Struktura:	Mr	Teplota tání (°C)	Výtěžek (%)	Pozn.
C8		338,29	74-76	10,73	<b>1a</b>
C10		366,35	70-72	16,21	<b>1b</b>
C12		394,40	84-85	19,49	<b>1c</b>
C14		422,46	93-95	14,78	<b>1d</b>
C16		450,51	110-112	13,14	<b>1e</b>
C18		478,56	88-89	13,50	<b>1f</b>
C20		506,62	84-86	15,11	<b>1g</b>

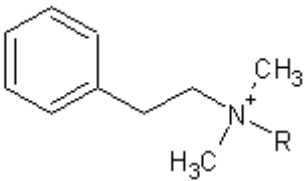
U druhé řady látek založených na 3-hydroxypyridinu (**2a-2g**) můžeme pozorovat mírný nárůst výtěžků v porovnání s řadou přechází ovšem s vyloučením prvních nejkratších homologů. Nízké výtěžky byly způsobeny několikanásobnou purifikací produktu a neochotou látky krystalizovat. V této řadě je vidět určitá závislost rostoucí teploty tání s délkou alkylového řetězce, kterou bude možné zaznamenat i v následujících řadách. Měli jsme možnost porovnat výsledky reakcí s nesubstituovaným pyridinem (bez OH skupiny, látky připravené v rámci diplomové práce) a výtěžky byly signifikantně nižší u hydroxylovaného pyridinu. Důvodem může být několika násobná krystalizace v případě 3-hydroxypyridiniových pro uspokojivou čistotu produktu. Tabulka **2a-f** sumarizuje výsledky celé řady.

Tab. 2a-g: 3-Hydroxy-1-alkylpyridinium-bromidy

Délka	Struktura	Mr	teplota tání(°C)	výtěžek(%)	pozn.	
C8		288,23	23-26	5,67	<b>2a</b>	
C10		316,29	74-76	10,86	<b>2b</b>	
C12		344,34	89-91	30,65	<b>2c</b>	
C14		372,40	95-97	35,86	<b>2d</b>	
C16		400,45	99-101	28,53	<b>2e</b>	
C18		R=C <sub>8</sub> - C <sub>20</sub>	428,50	103.105	20,23	<b>2f</b>
C20			456,56	105-107	28,56	<b>2g</b>

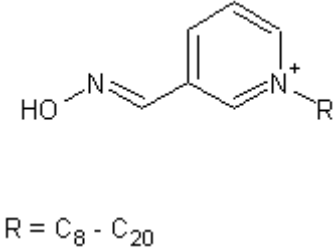
Třetí řada založená na *N*-fenyletyl-*N,N*-dimethylaminu (**3a-3g**) se odlišuje tím, že neobsahuje žádnou nukleofilní skupinu a rovněž dusík není součástí heterocyklického kruhu. Jedná se v podstatě o modifikace benzalkonia. Vzhledem k lepší možnosti přístupu dusíkového atomu pro nukleofilní substituci se výtěžky reakcí dostávají v případě většiny homologů k 50% a více. Výjimkou je opět homolog s délkou alkylu C<sub>8</sub>, kde se výtěžek pohyboval hluboko pod průměrem příslušné řady. U změřených teplot nebyla pozorována žádná závislost na délce uhlíkatého řetězce. Tabulka 3a-g shrnuje opět výsledky z celé řady.

Tab.3a-g: *N*-fenyletyl-*N,N*-dimethyl-*N*-alkylamonium-bromidy

Délka	Struktura	Mr	teplota tání(°C)	výtěžek(%)	pozn.	
C8		342,37	86-88	10,12	<b>3a</b>	
C10		370,43	107-110	35,76	<b>3b</b>	
C12		398,48	97-98	66,85	<b>3c</b>	
C14		426,54	92.94	65,42	<b>3d</b>	
C16		Br <sup>-</sup>	454,59	116-117	70,34	<b>3e</b>
C18		R = C <sub>8</sub> - C <sub>20</sub>	482,64	104-106	43,20	<b>3f</b>
C20			570,70	108-110	40,56	<b>3g</b>

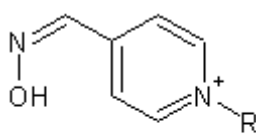
Čtvrtá řada obsahuje jako hydrofilní základ 3-hydroxyiminometylpyridin. Z hlediska výtěžků zde můžeme opět pozorovat fenomén u alkylu C<sub>8</sub>, kde znovu výtěžek nepřesáhl 20% hranici. U dalších homologů dochází k výraznému nárůstu. Především homology s délkou alkylu C<sub>12-16</sub> byly izolovány velmi ochotně v uspokojivé čistotě. U nejdelších homologů byl pak způsoben pokles výtěžku složitější purifikací. Teploty tání nevykazují viditelnou závislost, ale jsou výrazně vyšší v porovnání s předchozími řadami. Výsledky jsou přehledně shrnuty v tabulce **4a-g**.

Tab.4a-g. 3-Hydroxyiminomethyl-1-alkylpyridinium-bromidy

Délka	Struktura	Mr	Teplota tání (°C)	Výtěžek (%)	Pozn.
C8	 <p>R = C<sub>8</sub> - C<sub>20</sub></p>	315,26	97-99	12,25	<b>4a</b>
C10		343,32	122-124	20,65	<b>4b</b>
C12		371,38	138-140	57,76	<b>4c</b>
C14		399,43	144-146	62,49	<b>4d</b>
C16		427,49	149-150	64,98	<b>4e</b>
C18		455,53	144-146	43,67	<b>4f</b>
C20		483,58	135-137	41,36	<b>4g</b>

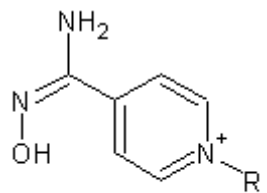
Pátá řada je obdobou řady čtvrté, jen nukleofilní část molekuly je umístěna v poloze 4 tzn. 4-hydroxyiminomethylpyridin tvoří základ celé řady. Při porovnávání výtěžků opět negativně vyčnívá homolog s alkylem C<sub>8</sub>, kde výtěžek opět nepřesáhl 20%. Pokud porovnáme jednotlivé homology s řadou předchozí, dochází k mírnému nárůstu oproti izomerům s nukleofilem v poloze 3. Opět je zde stoupající tendence k zástupcům s délkou alkylu C<sub>12-16</sub>. Teploty tání jsou obdobné jako u předchozí skupiny a nevykazují výraznou závislost na délce alkylu. Souhr je v tabulce **5a-g**.

Tab.5a-g. 4-Hydroxyiminomethyl-1-alkylpyridinium-bromidy

Délka	Struktura	Mr	Teplota tání (°C)	Výtěžek (%)	Pozn.
C8	 R = C <sub>8</sub> - C <sub>20</sub>	315,26	92-93	15,23	<b>5a</b>
C10		343,32	130-132	26,56	<b>5b</b>
C12		371,38	136-137	69,76	<b>5c</b>
C14		399,43	144-146	72,02	<b>5d</b>
C16		427,49	144-145	75,42	<b>5e</b>
C18		455,53	128-130	47,41	<b>5f</b>
C20		483,58	126-128	44,79	<b>5g</b>

Poslední připravenou řadou byly deriváty 4-(1-aminohydroxiiminometyl)pyridinu (**6a-6g**). Získané výtěžky byly oproti posledním dvěma řadám výrazně nižší. Může to být způsobeno velikostí substituentu na pyridinovém kruhu, i když je v poloze 4. Rovněž určitá neochota výchozí látky rozpouštět se může k tomuto přispět. Nejnižších výtěžků bylo dosaženo tentokrát v případě homologu C<sub>10</sub>, který bylo velmi obtížné vyčistit. Teploty tání jsou srovnatelné s prvními třemi řadami. Nebyla však pozorována významná závislost na délce alkyly. Výsledky jsou sumarizovány v tabulce **6a-g**.

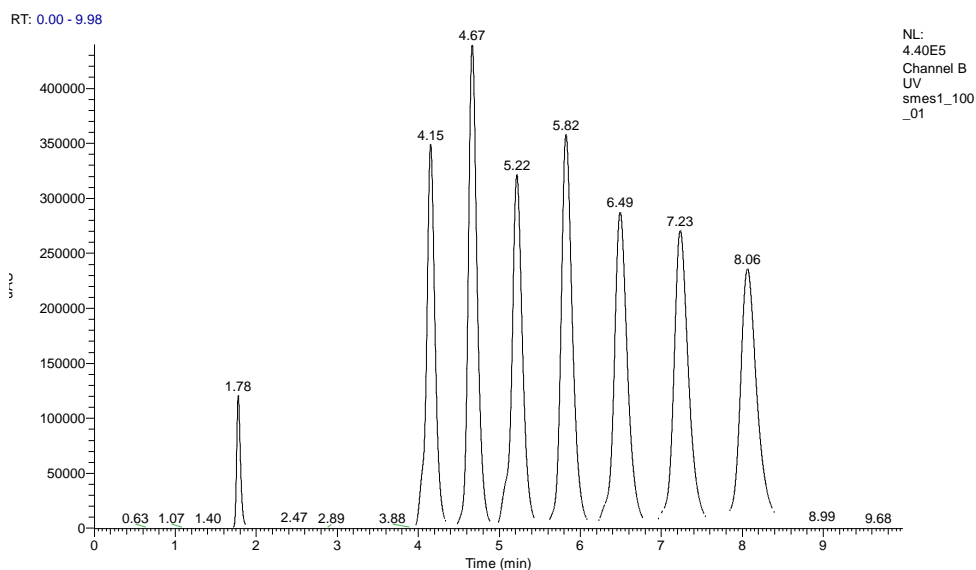
Tab.6a-g: 4-(1-Aminohydroxiiminomethyl)-1-alkylpyridinium-bromidy

Délka	Struktura	Mr	Teplota tání (°C)	Výtěžek (%)	Pozn.	
C8		330,23	30-32	23,50	<b>6a</b>	
C10		358,29	55-56	12,43	<b>6b</b>	
C12		386,35	62-64	66,85	<b>6c</b>	
C14		414,40	56-57	23,54	<b>6d</b>	
C16		442,46	74-76	21,83	<b>6e</b>	
C18		R = C <sub>8</sub> - C <sub>20</sub>	470,50	69-71	26,62	<b>6f</b>
C20			498,55	55-57	86,36	<b>6g</b>

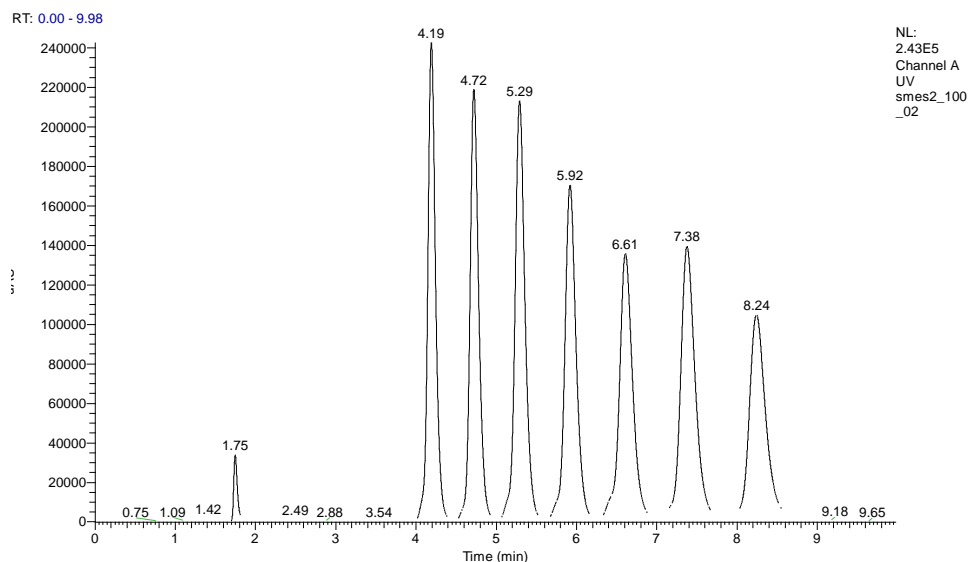


### 3.9.2 ANALÝZA HPLC

Pro všechny řady připravených látek byla vyvinuta univerzální metodika HPLC na odlišení jednotlivých homologů ve směsi. Pomocí metodiky je rovněž možné kvantifikovat jednotlivé zástupce v případě směsi. Byly také stanoveny detekční limity k určení citlivosti reakce. Obrázky 7 a 8 znázorňují HPLC analýzu v případě řady 4 a 5. Z chromatogramu je patrné, že s rostoucí délkou alkylového řetězce roste i retenční čas daného homologu. Jelikož analýza nebyla přímo náplní disertační práce, byla zde pouze zmíněna.



Obr. 7: Směsný chromatogram 4-hydroxyiminomethylpyridinium-bromidů



Obr. 8: Směsný chromatogram 3-hydroxyiminomethylpyridinium-bromidů

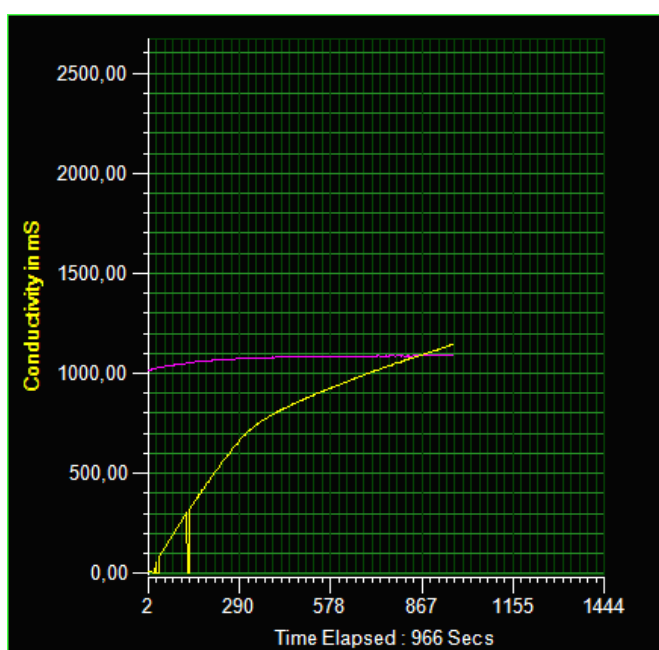
## 4 PRAKTICKÁ ČÁST - KRITICKÁ MICELÁRNÍ KONCENTRACE A MICELÁRNÍ KATALÝZA

### 4.1 MĚŘENÍ KRITICKÉ MICELÁRNÍ KONCENTRACE

#### 4.1.1 PRINCIP STANOVENÍ CMC

Kritická micelární koncentrace byla stanovena za pomoci konduktometrické metody, kde sledujeme závislost vodivosti roztoku na stoupající koncentraci příslušného tenzidu.

Při dosažení CMC v roztoku tenzidu, dochází k výraznému zpomalení nárůstu vodivosti roztoku, což se na jinak lineární závislosti projeví zlomem přímky. (graf 1)



Graf 1: Závislost vodivosti [µS] na koncentraci tenzidu [mol.l<sup>-1</sup>]

#### 4.1.2 APARATURA

Přístrojové vybavení:

CMC byla měřena konduktometricky za použití: konduktometru Tristar Orion, Thermo Scientific, USA; konduktometrické cely 013005MD, Thermo Scientific, USA; lineární pumpy Lineomat, VEB MLW Labortechnik Ilmenau, Německo; magnetické míchačky AREX, VELP Scientifica Srl, Itálie a termostatu U1, VEB MLW Prüfgeräte-Werk Medingen, Německo

Jednotlivé komponenty sestavy na sebe navazovaly následujícím způsobem: Lineární pumpa byla osazena 5 ml jednorázovou stříkačkou zakončenou jehlou o vnějším průměru 1,2 mm, která byla prodloužena PE kanylou na 12 cm. Pumpa byla nastavena na rychlost dávkování stupně C10 (0,2 ml/min). Kanylou vytékal roztok tenzidu do objemu 8 ml destilované vody umístěné ve speciální nádobě. Do nádoby byla dále ponořena konduktometrická cela a magnetické míchadlo. Nádoba byla umístěna do termostatovacího pláště vyhřívaného připojeným termostatem. Teplota vody v plášti byla nastavena na teplotu vyšší, než byla předpokládaná Kraftova teplota nejvyššího členu homologické řady tenzidu. Termostatovací plášť byl posazen na pracovní desku míchačky, která zabezpečovala okamžité promíchání vznikajícího roztoku, díky magnetickému míchadlu. Konduktometrická cela byla připojena ke konduktometru, který byl propojen s PC. Konduktometr byl za provozu ovládán programem Star Plus Navigator, který umožňoval kontinuální sběr dat.

---

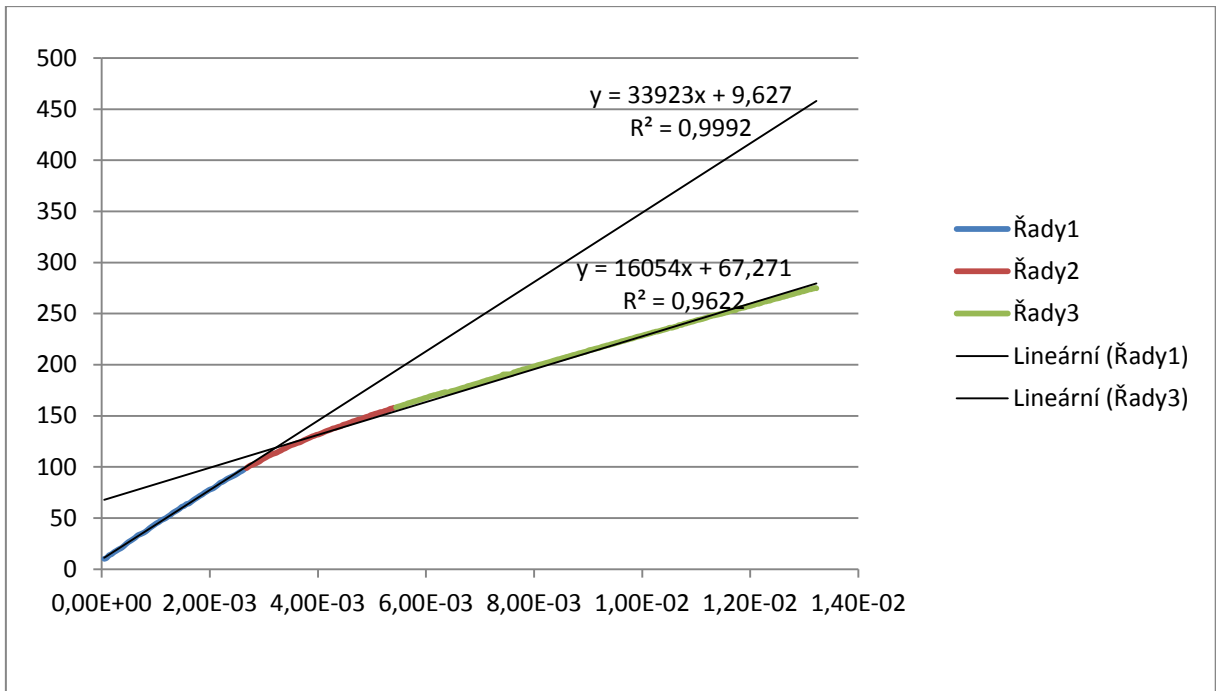
#### 4.1.3 VLASTNÍ POSTUP MĚŘENÍ CMC

Injekční stříkačka byla naplněna roztokem tenzidu a vložena do pracovního prostoru lineární pumpy. Koncentrace tenzidu byla odhadnuta z hodnot CMC strukturně blízkých již testovaných látek (soli benzalkonia). PE kanyla byla ponořena na dno nádoby s destilovanou vodou a bylo spuštěno míchání. Na PC byl nastaven program Star Plus Navigator a v něm programová sekvence Continuous measurement. Dále byla nastavena celková doba měření (20 minut), interval odečítání dat (3 s) a rozsah měřených vodivostí. Po té bylo odstartováno měření a spuštěna lineární pumpa. Měření bylo ukončeno spotřebováním titračního roztoku ve stříkačce, nebo pokud byl na křivce jasně patrný zlom a obě lineární ramena titrační křivky byla zhruba stejně dlouhá.

---

#### 4.1.4 VÝPOČET CMC

Data naměřená v programu Star Plus Navigator byla zkopírována do programu MS Excel. V MS Excel byla pak provedena transformace časové osy na koncentrační osu podle parametrů definujících měření (startovní objem destilované vody v kádince, koncentrace titračního roztoku tenzidu, rychlost dávkování roztoku). V dalším kroku byla titrační křivka rozdělena na tři části – dolní lineární část, oblast zlomu a horní lineární část. Obě lineární části křivky byly proloženy přímkou, u které MS Excel vypočítal rovnici přímky a koeficient determinace, přičemž každá část obsahovala minimálně 50 experimentálních dvojic koncentrace/vodivost. Ze získaných rovnic přímek byl vypočten jejich průsečík na ose x (koncentrační osa), který odpovídal právě hodnotě CMC.



Graf 2: Odečtení hodnoty CMC na ose x proložením průsečíku dvou přímek.

#### 4.1.5 VÝSLEDKY A DISKUSE

##### 3-hydroxy-1-alkylpyridinium-bromidy

Počet C alkylu	Koncentrace titračního roztoku [mol.l <sup>-1</sup> ]	CMC [mol.l <sup>-1</sup> ]	Log CMC
10	0,250	0,0575	-1,2402
12	0,150	0,0165	-1,7825
14	0,020	0,0042	-2,3778
16	0,015	0,0011	-2,9706
18	0,015	0,0003	-3,5287

##### N-fenylethyl-N,N-dimethyl-N-alkylamonium-bromidy

Počet C alkylu	Koncentrace titračního roztoku [mol.l <sup>-1</sup> ]	CMC [mol.l <sup>-1</sup> ]	log CMC
10	0,250	0,0167	-1,7773
12	0,150	0,0042	-2,3746
14	0,020	0,0014	-2,8571
16	0,015	0,0007	-3,1383
18	0,015	0,0002	-3,6716

##### 3-hydroxyiminomethyl-1-alkylpyridinium-bromidy

Počet C alkylu	Koncentrace titračního roztoku [mol.l <sup>-1</sup> ]	CMC [mol.l <sup>-1</sup> ]	Log CMC
10	0,250	0,0463	-1,3342
12	0,150	0,0105	-1,9780
14	0,020	0,0026	-2,5921
16	0,015	0,0010	-2,9812
18	0,015	0,0002	-3,7310

##### 4-hydroxyiminomethyl-1-alkylpyridinium-bromidy

Počet C alkylu	Koncentrace titračního roztoku [mol.l <sup>-1</sup> ]	CMC [mol.l <sup>-1</sup> ]	Log CMC
10	0,250	0,0472	-1,3256
12	0,150	0,0114	-1,9440
14	0,020	0,0025	-2,6014
16	0,015	0,0008	-3,1029
18	0,015	0,0002	-3,6635

Byly naměřeny CMC u čtyřech řad připravených tenzidů. Zvolená konduktometrická metoda se jevila vhodná zejména k menší časové náročnosti a šetrnosti spotřeby tenzidů. Naměřené hodnoty byly porovnány s látkami typu benzalkonií, které jsou již dlouho známy. Výsledky potvrzují tzv. Traubeho pravidlo, které říká, že s rostoucí délkou alkylového řetězce klesá hodnota CMC. Při porovnání vlivu hydrofilní části molekuly nebyly pozorovány signifikantní rozdíly. Lze tedy tvrdit, že

struktura hydrofilní skupiny nemá na hodnotu CMC příliš vliv. CMC u homologů s délkou alkylu C<sub>8</sub> nemohly být experimentálně naměřena z důvodu malého množství látky. Řada 6-hydroxychinolinu a 4-(1-amnohydroxiiminometyl)pyridinu nebyly experimentálně měřeny z důvodu velmi špatné rozpustnosti těchto látek. Popsaná metodika byla pro ně nevyhovující, stejně tak pro ostatní homology C<sub>20</sub>. Jejich Kraftovy teploty byly vysoko nad možností aparatury, proto zde výsledky nejsou uvedeny. Veškeré naměřené výsledky jsou zahrnuty a porovnány v tabulce 7. Výsledky, které nebyly naměřeny by se daly teoreticky získat extrapolací užitím Traubeho pravidla [10].

Tab. 7: Hodnoty CMC u některých syntetizovaných látek

Délka alkylačního	4-OXPY	3-OXPY	N-phenylethyl	3-OHPY	benzalkonium
	- log CMC	- log CMC	- log CMC	- log CMC	-log CMC
8	*	*	*	*	*
10	-1,3256	-1,3342	-1,7773	-1,2402	-1,15574
12	-1,9440	-1,9780	-2,3746	-1,7825	-1,91711
14	-2,6014	-2,5921	-2,8571	-2,3778	-2,42465
16	-3,1029	-2,9812	-3,1383	-2,9706	-3,04579
18	-3,6635	-3,7310	-3,6716	-3,5287	-3,55318
20	*	*	*	*	*

\*nebylo měřeno

## 4.2 REAKCE V MICELÁRNÍM PROSTŘEDÍ

Několik připravených kationických tenzidů bylo testováno na schopnost urychlovat hydrolytickou reakci. Micelárního mikroprostředí je často využíváno jako akceleratoru rozkladných reakcí (podrobně popsáno v teoretické části). Tuto schopnost lze s výhodou použít při odstraňování či degradaci různých toxických látek např. bojových chemických látek, pesticidů či polutantů životního prostředí.

### 4.2.1 KOMENTÁŘ A DISKUSE K PUBLIKOVANÝM VÝSLEDKŮM

Ve spolupráci s Indickým pracovištěm dr. Ghoshe bylo publikováno několik prací, které popisují vliv námi připravených kationických tenzidů na průběh rozkladné chemické reakce. Jako substráty jsou zde používány nejčastěji estery organických kyselin, které ve své molekule obsahují odstupující paranitrofenylovou skupinu, která je následně detekována spektrofotometricky.

První publikace Tiwariho z roku 2009 popisuje kinetické studie rozkladných reakcí paranitrofenylacetátu a paranitrofenylbenzoátu za přítomnosti oximátových nukleofilů v micelárním prostředí [46]. Reakce probíhaly v přítomnosti kationických tenzidů, které měly buď oximátovou skupinu přímo součástí struktury případně byla v podobě 2,3-butandionmonooximátu či pralidoximu přidána jako další látka. Rychlostní konstanty prvního řádu vzrůstaly s koncentrací tenzidu. Viditelný nárůst rychlosti byl rovněž závislý na struktuře kationického tenzidu (především na délce lipofilního řetězce. Reakce paranitrofenylacetátů byly výrazně rychlejší než u paranitrofenylbenzoátu. V publikaci bylo potvrzeno, že micely a jiné podobné koloidní soustavy významně zvyšují nukleofilní reaktivitu. Struktura a vlastnosti povrchově aktivních látek hrály důležitou roli v určení chemické reaktivity. Výsledkem tohoto experimentu bylo stanovení účinnosti monooximových sloučenin (2, 3-butandionmonooxim, pralidoxim, acetaldoxim, alfa-benzoinoxim) štěpit PNPA a PNPB, které byly použity jako modelové substráty místo NPL, v micelárním prostředí. Rychlostní konstanty pro reakce PNPA a PNPB se zástupci alfa nukleofilů v podobě oximových sloučenin byly určeny za podmínek reakcí pseudo-prvního řádu (tj. nukleofily ve velkém přebytku nad substrátem za přítomnosti kationického tenzidu). Stejná data byla určena pro reakci bez přítomnosti nukleofilu pro porovnání. Pozorované rychlostní konstanty pro PNPA a PNPB vzrůstaly monotónně s rostoucí koncentrací surfaktantu bez přítomnosti nukleofilu. Při překročení CMC tzn. vzniku micel v roztoku, docházelo k charakteristické micelárně katalyzované reakci. Rychlostní konstanty pro PNPA byly větší než pro PNPB. Jak hydrofilní část tenzidu (velikost), tak vyšší stupeň uspořádání v koloidní soustavě ovlivňoval nárůst reakční rychlosti. Dále byl studován vliv struktury hydrofilní hlavy tenzidu, stejně jako vliv délky hydrofobního alkylového řetězce na rychlostní konstantu hydrolýzy esteru. Byl také hodnocen vliv strukturně odlišných nukleofilů (pralidoxim, alfa-benzion oxim, acetaldoxim) za

podmínek pseudoprvního řádu. Výsledky ukazují, že vliv alfa-benzoinoximu a acetaldoximu není příliš výrazný na rozdíl od vlivu pralidoximu. Co se týče délky alkylového řetězce, byly porovnány tři homology chinolinium-bromidů. Reakční rychlost vzrůstala s délkou alkylového řetězce od C<sub>12</sub> k C<sub>16</sub>. K porovnání vlivu hydrofilní části tenzidu byly do studie zařazeny i některé komerčně dostupné tenzidy bez kvartérního dusíku v molekule (fosfoniové sole). Výsledky za přítomnosti nukleofilu rovněž potvrdily vliv přebytku tenzidu na rychlost hydrolýzy, kdy stále narůstající koncentrace tenzidu po dosažení maximální rychlosti ztrácí svůj efekt, neboť v roztoku vznikají micely, které neobsahují substrát, ale odtahují oximátové ionty, které se následně nemohou účastnit hydrolýzy. Tento jev popsal již v roce 1973 Bunton [103].

Další publikace Tiwariho [45] popisuje podobnou problematiku avšak jako nukleofil byl použit pouze pralidoxim a jako substráty látky paranitrofenyldifenylofosfát, paranitrofenylparatoluensulfonát a insekticid fenitrothion. Byl sledován vliv micelárního prostředí a přítomnosti nukleofilu na rychlost štěpení esterových vazeb v sousedství vazeb P=O, S=O a P=S. Byly však použity jen některé kationické tenzidy, připravené naším pracovištěm již v minulosti (v rámci diplomové práce) Reakční rychlost klesala podle vazby v esteru v pořadí P=O>S=O>P=S.

Další dvě publikace Tiwariho [41, 43] popisují změření hodnot pK<sub>a</sub> pomocí spektrofotometrické metody u syntetizovaných kationických tenzidů na bázi 3-hydroxiiminomethylpyridinu (látky **5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e**) a 4-hydroxiiminomethylpyridinu (látky 5a,5b). Naměřené hodnoty pK<sub>a</sub> se významně nelišily s hodnotami uměle generovanými softwermem Chem Sketch), v experimentu byl dále sledován vliv změny pK<sub>a</sub> pralidoximu jako nukleofilu za přítomnosti micelárního katalyzátoru. Bylo zjištěno, že vliv koncentrace na pK<sub>a</sub> pralidoximu není nijak významný. Další výsledky pro výše zmíněné látky na bázi oximových tenzidů byly získány na základě experimentu s rozkladem čtyř modelových substrátů – paranitrofenylacetátu (PNPA), paranitrofenylbenzoátu (PNPB), paranitrofenyldifenylofosfátu a paranitrofenylparatoluensulfonátu. Výsledky ukázaly, že efekt délky alkylového řetězce je podobný jako v předchozích publikacích. Hodnoty pozorovaných rychlostních konstant opět narůstaly s délkou alkylového řetězce. Při stoupající koncentraci tenzidu, bylo znovu možné pozorovat fenomén inhibice rychlosti hydrolýzy esterů přebytkem tenzidu (efekt prázdných micel). Při porovnání vlivu pozice nukleofilního substituentu byla pozorována závislost růstu rychlosti na blízkosti nukleofilu ke kvartérnímu dusíku (poloha 3>poloha 4). Nejvyšší urychlení reakce by se tak dalo očekávat u substituce v poloze 2. Srovnání rychlostních konstant pro jednotlivé substráty bylo v následujícím pořadí PNPA > PNPB > PNPDP > PNPTS.

Další zmíněnou spoluautorskou prací je publikace Singha z roku 2011 [40]. Metodicky podobné stanovování rychlostních konstant je tentokrát zaměřeno na porovnání vlivu kationických tenzidů na bázi pyridinu s délkou alkylového řetězce C<sub>12</sub>. Několik připravených látek bylo následně



porovnáváno s komerčně získanými. Byl opět sledován rozklad PNPA za použití 4-(1-aminohydroxiiminomethyl)-1-dodecylpyridinium-bromidu (**6c**), 3-hydroxy-1-dodecylpyridinium-bromidu (**2c**), 3-hydroxiiminomethyl-1-dodecylpyridinium-bromidu (**4c**) a 1-dodecylpyridinium-bromidu jako micelárních katalyzátorů. Z výsledků je zřejmé, že nukleofilem substituované pyridiniové sole jsou účinnějšími micelárními katalyzátory než samotná sůl nesubstituovaného pyridinu. Substituce v poloze 3 (látko **4c**) se ze zkoušených látek jeví jako nejlepší medium pro micelární katalýzu a potvrzuje již výše zmíněné výsledky z předchozích publikací.

Další práce zmíněná práce Tiwariho [42] opět popisuje podobnou problematiku s výjimkou toho, že jako substrát byl zde použit pesticid fenitrothion místo modelových látek z předchozích případů.

---

#### 4.2.2 ZÁVĚR:

Byl sledován vliv struktury nejrůznějších kationických tenzidů (ať už námi připravených či komerčních pro srovnání) na urychlení hydrolytické reakce celé řady substrátů v podobě esterů s paranitrofenylovou skupinou (látky modolevé či pesticidy). Je zřejmé, že micelární mikroprostředí významně urychluje rozklad použitých esterů. Byl pozorován nejen vliv délky uhlíkatého řetězce, ale rovněž vliv pozice substituentu, celková struktura hydrofilní části či vliv na různé esterové vazby substrátů. Všechny výsledky byly podrobně popsány a komentovány v příložených publikacích. Jakýsi souhrnný náhled na využití micelárního prostředí jako detoxifikační možnosti s přirovnáním k bojovým chemickým látkám zpracoval v poslední době ve spoluautorství Ghosh [44].

## 5 PRAKTICKÁ ČÁST - DEZINFEKČNÍ ÚČINNOST

Jak již bylo zmíněno v teoretické části kationické tenzidy jsou dlouhodobě známy jako látky s desinfekčními účinky na nejrůznější kmeny mikroorganismů. Mechanismem účinku je pravděpodobně inkorporace do biologických membrán vzhledem k strukturní podobnosti fosfolipidových membrán mikroorganismů a struktury kationického tenzidu. Navázáním spoluprací s řadou pracovišť bylo otestováno několik připravených látek jak na účinnost antibakteriální tak též na účinnost proti houbám (kvasinky a vláknité houby).

### 5.1 METODIKA

#### 5.1.1 ANTIBAKTERIÁLNÍ ÚČINNOST

In-vitro antifungální aktivity byly testovány na osmi klinicky izolovaných houbách. Čtyři z nich patří mezi kvasinky (*C. albicans* ATCC 44859, *C. krusei* E28, *C. tropicalis* 156, *C. glabrata* 20/l,) a čtyři z nich řadíme mezi houby vláknité (*Trichosporon asahii* 1188, *Aspergillus fumigatus* 231, *Lichthemia corymbifera* 272, *Trichophyton mentagrophytes* 445). Kmeny patří do sbírky mykologické laboratoře na katedře biologických a lékařských věd, farmaceutické fakulty University Karlovy v Hradci Králové, část byla získána z České sbírky mikroorganismů v Brně (CCM), část z American Type Culture Collection (ATCC), zbytek představují klinické izoláty z biologických materiálů. ATCC kmeny jako je *C. albicans* ATCC 90028, *C. parapsilosis* ATCC 22019 a *C. crusei* ATCC 6258 slouží pro kontrolu kvality kmenů.

Všechny izolované kmeny jsou před testováním udržovány na Sabouraudově dextrosovém agaru. Hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC, mg/l) a minimální baktericidní (MBC, mg/l) resp. fungicidní (MFC, mg/l) koncentrace byly získány na základě testování kmenů bakterií a hub pomocí mikrodiluční bujónové metody v destičkách. Antifungální aktivita byla testována podle modifikovaného standardu M27-A3 a M38-A2 (CSLI - Clinical and Laboratory Standards Institute, USA) [106]

#### 5.1.2 ANTIFUNGÁLNÍ ÚČINNOST

In-vitro antibakteriální aktivity byly testovány na osmi bakteriálních kmenech (*Staphylococcus aureus* ATCC6538, *S. aureus* MRSA HK5996/08, *S. epidermidis* HK6966/08, *Enterococcus* sp. HK14365/08, *Escherichia coli* ATCC8739, *Klebsiella pneumoniae* HK11750/08, *K. pneumoniae* ESBL HK14368/08, and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027). ATCC kmeny opět sloužily jako kontrola

kvality ostatních testovaných kmenů, ostatní kmeny byly klinicky izolovány od pacientů a jsou součástí sbírky mikrobiologické laboratoře na katedře biologických a lékařských věd, farmaceutické fakulty University Karlovy v Hradci Králové. Před vlastní testováním byly pasážovány na Mueller-Hintonově agaru (HiMedia, Cadersky-Envitek, Česká republika). Minimální inhibiční koncentrace (MIC) byly určeny na základě mikrodiluční bujonové metody dle standartu M07-A07 [104, 105]. Mueller-Hintonovo medium bylo upraveno na pH 7.4 ( $\pm 0.2$ ). Dimethylsulfoxid (Sigma, Česká Republika) slouží jako rozpouštědlo pro všechny vzorky, jeho koncentrace však nepřesáhla 2%. Jamky na mikrodilučním zásobníku obsahovaly 200  $\mu\text{l}$  MH media a dvakrát ředěný roztok připravených látek (500-0.49  $\mu\text{mol/l}$ ). Do jamek bylo naočkováno 10  $\mu\text{l}$  bakteriální suspenze. Koncentrace bakteriálního inokula ve sterilní vodě odpovídala 0.5 stupňům McFarlandovy stupnice ( $1.5 \times 10^8$  CFU/ml). Hodnoty MIC byly odčteny vizuálně po 24 a 48 hodinách po inkubaci při teplotě  $36 \pm 1$  °C. Za MIC je uvažována při úplné zastavení růstu bakterií. Minimální baktericidní koncentrace (MBC) byla stanovena pro všechny testované látky jako koncentrace, která zaručuje pokles počtu kolonií o více než 99,9% a po odebrání subkultury z jednotlivých jamek (100  $\mu\text{l}$ ) je bez viditelného růstu.

## 5.2 VÝSLEDKY

Seznam testovaných mikroorganismů včetně zkratk:

### Houby

1. -*Candida albicans* ATCC 44859 (CA)
2. -*Candida tropicalis* 156 (CT)
3. -*Candida krusei* E28 (CK)
4. -*Candida glabrata* 20/I (CG)
5. -*Trichosporon asahii* 1188 (TA)
6. -*Aspergillus fumigatus* 231 (AF)
7. -*Absidia corymbifera* 272 (AC)
8. -*Trichophyton mentagrophytes* 445 (TM)

### Bakterie

1. *Staphylococcus aureus* CCM 4516/08 (SA)
2. *Staphylococcus aureus* H 5996/08 (MRSA)\*
3. *Staphylococcus epidermidis* H 6966/08 (SE)
4. *Enterococcus* sp. J 14365/08 (EF)
5. *Escherichia coli* CCM4517 (EC)
6. *Klebsiella pneumoniae* D 11750/08 (KP)
7. *Klebsiella pneumoniae* J 14368/08 (KP-E)\*\*
8. *Pseudomonas aeruginosa* CCM 1961 (PA)

\* MRSA – methicilin rezistentní *S. aureus*

\*\* E = ESBL – beta-laktamáza širokého spektra

V první fázi byly ve spolupráci s Farmaceutickou fakultou Univerzity Karlovy a fakultní nemocnicí v HK otestovány látky s délkou alkylového řetězce C<sub>12</sub>. Bylo otestováno pět zástupců z připravených řad. Jediný zástupce z řady **6** (4-(1-aminohydroxiiminomethyl)-1-dodecylpyridinium-bromid) nebyl na antimikrobní účinnost testován z důvodu nerozpustnosti látky v použitém médiu. V tabulkách jsou pro porovnání uvedeny i výsledky antimikrobních aktivit pro běžně používané soli benzalkonia a pyridinia, opět s délkou lipofilního alkylu C<sub>12</sub>. Pro bakteriální kmeny jsou výsledky shrnuty v tabulkách 8a – 8d a pro kmeny houbové v tabulkách 9a -9d

Tab. 8a: Minimální inhibiční koncentrace testovaných látek u bakteriálních kmenů

KMEN (kód)		TESTOVANÁ LÁTKA (kód) –MIC (μmol.l <sup>-1</sup> )						
		1c	2c	3c	4c	5c	BA	Py
<b>SA</b>	24h	<b>0,49</b>	<b>7,81</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>
	48h	1,95	15,62	0,98	3,9	1,95	1,95	1,95
<b>MRSA</b>	24h	<b>0,49</b>	<b>7,81</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,98</b>	<b>0,49</b>	<b>3,9</b>
	48h	1,95	15,62	0,49	3,9	1,95	0,49	3,9
<b>SE</b>	24h	<b>0,49</b>	<b>3,9</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,98</b>
	48h	0,49	7,81	0,49	0,98	0,49	0,49	3,9
<b>EF</b>	24h	<b>0,98</b>	<b>15,62</b>	<b>0,49</b>	<b>1,95</b>	<b>3,9</b>	<b>0,49</b>	<b>1,95</b>
	48h	1,95	15,62	1,95	1,95	3,9	0,98	3,9
<b>EC</b>	24h	<b>1,95</b>	<b>31,25</b>	<b>0,98</b>	<b>0,49</b>	<b>0,98</b>	<b>0,49</b>	<b>1,95</b>
	48h	1,95	31,25	0,98	0,49	0,98	1,95	3,9
<b>KP</b>	24h	<b>1,95</b>	<b>62,5</b>	<b>0,98</b>	<b>1,95</b>	<b>3,9</b>	<b>0,49</b>	<b>3,9</b>
	48h	1,95	500	0,98	1,95	3,9	0,49	7,81
<b>KP-E</b>	24h	<b>3,9</b>	<b>500</b>	<b>0,98</b>	<b>3,9</b>	<b>3,9</b>	<b>0,98</b>	<b>7,81</b>
	48h	3,9	500	0,98	3,9	3,9	0,98	7,81
<b>PA</b>	24h	<b>7,81</b>	<b>500</b>	<b>3,9</b>	<b>15,62</b>	<b>7,81</b>	<b>3,9</b>	<b>7,81</b>
	48h	7,81	>500	3,9	15,62	7,81	3,9	7,81

>500 μmol/l<sup>-1</sup> – kmen byl rezistentní k maximální testované koncentraci (500 μmol/l<sup>-1</sup>)

Tab. 8b: Minimální baktericidní koncentrace testovaných látek u bakteriálních kmenů

KMEN (kód)	TESTOVANÁ LÁTKA (kód) – MBC ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ )						
	1c	2c	3c	4c	5c	BA	Py
<b>SA</b>	7,81	15,62	0,98	3,9	1,95	1,95	1,95
<b>MRSA</b>	7,81	15,62	0,49	3,9	1,95	0,98	3,9
<b>SE</b>	0,49	15,62	0,98	0,98	0,98	0,49	3,9
<b>EF</b>	1,95	15,62	1,95	1,95	3,9	0,98	3,9
<b>EC</b>	1,95	31,25	0,98	0,49	0,98	1,95	3,9
<b>KP</b>	1,95	500	0,98	1,95	3,9	0,49	7,81
<b>KP-E</b>	3,9	500	0,98	3,9	3,9	0,98	7,81
<b>PA</b>	7,81	>500	3,9	15,62	7,81	7,81	7,81

>500  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  – kmen byl rezistentní k maximální testované koncentraci (500  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ )

Tab. 8c: Rozdíly MIC testovaných látek v závislosti na době inkubace (24h vs 48h) - Bakterie

KMEN (kód)	TESTOVANÁ LÁTKA (kód)*							
	1c	2c	3c	4c	5c	BA	Py	$\Sigma$
<b>SA</b>	4	1	1	3	2	2	2	<b>21</b>
<b>MRSA</b>	4	1	0	3	1	1	0	<b>15</b>
<b>SE</b>	0	2	1	1	1	0	2	<b>13</b>
<b>EF</b>	1	0	2	0	0	1	1	<b>10</b>
<b>EC</b>	0	0	0	0	0	2	1	<b>4</b>
<b>KP</b>	0	3	0	0	0	0	1	<b>4</b>
<b>KP-E</b>	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>PA</b>	0	1	0	0	0	1	0	<b>3</b>
<b><math>\Sigma</math></b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	

\* číslo vyjadřuje změnu v MIC při odečtu po 24h a 48h, vyjádřenou počtem ředění, o které se MIC zvýšila během této periody

Pozn.: Čím vyšší číslo, tím menší inhibiční potenciál dané látky resp. vyšší schopnost růstu daného kmene bakterie v přítomnosti testované látky

Tab. 8d: Rozdíly MBC v závislosti na délce inkubace (24h vs 48h) po vyočkování - Bakterie

KMEN (kód)	TESTOVANÁ LÁTKA (kód)*							Σ
	1c	2c	3c	4c	5c	BA	Py	
<b>SA</b>	4	1	1	3	2	2	2	<b>15</b>
<b>MRSA</b>	4	1	0	3	1	1	0	<b>10</b>
<b>SE</b>	0	2	1	1	1	0	2	<b>7</b>
<b>EF</b>	1	0	2	0	0	1	1	<b>5</b>
<b>EC</b>	0	0	0	0	0	2	1	<b>3</b>
<b>KP</b>	0	3	0	0	0	0	1	<b>4</b>
<b>KP-E</b>	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>PA</b>	0	1	0	0	0	1	0	<b>2</b>
<b>Σ</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	

\* číslo vyjadřuje změnu v MBC po vyočkování a následné inkubaci 24h a 48h, vyjádřenou počtem ředění, o které se MBC zvýšila během této periody

Pozn.: Čím vyšší číslo, tím menší baktericidní potenciál dané látky resp. vyšší schopnost přežití daného kmene bakterie v přítomnosti testované látky

Tab. 9a: Minimální inhibiční koncentrace testovaných látek u houbových kmenů

KMEN (kód)		TESTOVANÁ LÁTKA (kód)–MIC ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ )						
		1c	2c	3c	4c	5c	BA	Py
<b>CA</b>	24h	0,98	3,9	0,49	0,49	0,98	0,49	0,98
	48h	<b>1,95</b>	<b>3,9</b>	<b>0,98</b>	<b>1,95</b>	<b>1,95</b>	<b>0,49</b>	<b>1,95</b>
<b>CT</b>	24h	0,98	7,81	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49
	48h	<b>0,98</b>	<b>15,62</b>	<b>0,49</b>	<b>1,95</b>	<b>1,95</b>	<b>0,49</b>	<b>1,95</b>
<b>CK</b>	24h	0,98	7,81	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49
	48h	<b>0,98</b>	<b>7,81</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>
<b>CG</b>	24h	0,98	7,81	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49
	48h	<b>1,95</b>	<b>7,81</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>	<b>0,49</b>
<b>TA</b>	24h	0,98	3,9	0,98	3,9	1,95	0,49	7,81
	48h	<b>1,95</b>	<b>7,81</b>	<b>1,95</b>	<b>7,81</b>	<b>7,81</b>	<b>1,95</b>	<b>15,62</b>
<b>AF</b>	24h	1,95	15,62	0,98	3,9	3,9	0,98	3,9
	48h	<b>7,81</b>	<b>15,62</b>	<b>3,9</b>	<b>7,81</b>	<b>7,81</b>	<b>3,9</b>	<b>31,25</b>
<b>AC</b>	24h	3,9	7,81	7,81	15,62	31,25	7,81	62,5
	48h	<b>15,62</b>	<b>7,81</b>	<b>7,81</b>	<b>15,62</b>	<b>31,25</b>	<b>7,81</b>	<b>125</b>
<b>TM</b>	72h	0,49	7,81	0,98	3,9	1,95	0,98	1,95
	120h	<b>0,98</b>	<b>7,81</b>	<b>0,98</b>	<b>3,9</b>	<b>1,95</b>	<b>0,98</b>	<b>3,9</b>

Tab. 9b: Minimální fungicidní koncentrace testovaných látek u houbových kmenů

KMEN (kód)	TESTOVANÁ LÁTKA (kód) – MFC ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ )						
	1c	2c	3c	4c	5c	BA	Py
<b>CA</b>	1,95	3,9	1,95	1,95	1,95	0,98	1,95
<b>CT</b>	1,95	15,62	0,49	1,95	1,95	0,98	3,9
<b>CK</b>	1,95	7,81	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49
<b>CG</b>	1,95	7,81	0,98	0,49	0,49	0,49	0,49
<b>TA</b>	1,95	7,81	3,9	7,81	15,62	1,95	15,62
<b>AF</b>	7,81	31,25	7,81	15,62	7,81	3,9	31,25
<b>AC</b>	15,62	7,81	7,81	15,62	31,25	7,81	250
<b>TM</b>	0,98	7,81	1,95	3,9	1,95	1,95	3,9



Tab. 9c: Rozdíly MIC testovaných látek v závislosti na době inkubace (24h vs 48h) - Houby

KMEN (kód)	TESTOVANÁ LÁTKA (kód)*							Σ
	1c	2c	3c	4c	5c	BA	Py	
CA	1	0	2	2	1	1	1	8
CT	1	1	0	2	2	1	3	10
CK	1	0	0	0	0	0	0	1
CG	1	0	1	0	0	0	0	2
TA	1	1	2	1	3	2	1	11
AF	2	1	3	2	1	2	3	14
AC	2	0	0	0	0	0	2	4
TM	1	0	1	0	0	1	1	4
Σ	10	3	9	7	7	7	11	

\* číslo vyjadřuje změnu v MIC při odečtu po 24h a 48h, vyjádřenou počtem ředění, o které se MIC zvýšila během této periody

Pozn.: Čím vyšší číslo, tím menší inhibiční potenciál dané látky resp. vyšší schopnost růstu daného kmene houby v přítomnosti testované látky

Tab.9d: Rozdíly MFC v závislosti na délce inkubace (24h vs 48h) po vyočkování - Houby

KMEN (kód)	TESTOVANÁ LÁTKA (kód)*							Σ
	1c	2c	3c	4c	5c	BA	Py	
<b>CA</b>	1	0	2	2	1	1	1	<b>8</b>
<b>CT</b>	1	1	0	2	2	1	3	<b>10</b>
<b>CK</b>	1	0	0	0	0	0	0	<b>1</b>
<b>CG</b>	1	0	1	0	0	0	0	<b>2</b>
<b>TA</b>	1	1	2	1	3	2	1	<b>11</b>
<b>AF</b>	2	1	3	2	1	2	3	<b>14</b>
<b>AC</b>	2	0	0	0	0	0	2	<b>4</b>
<b>TM</b>	1	0	1	0	0	1	1	<b>4</b>
<b>Σ</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	

\* číslo vyjadřuje změnu v MFC po vyočkování a následné inkubaci 24h a 48h, vyjádřenou počtem ředění, o které se MFC zvýšila během této periody

Pozn.: Čím vyšší číslo, tím menší fungicidní potenciál dané látky resp. vyšší schopnost přežití daného kmene houby v přítomnosti testované látky

V další fázi hodnocení antimikrobních aktivit byla stejnou metodou otestována jedna celá řada kationických tenzidů na bázi 4-hydroxiiminomethylpyridinium-bromidu (řada 5). Cílem tohoto testování bylo zhodnotit vliv délky alkylového řetězce na antimikrobiální účinnost. Pro úplnost byla řada ještě doplněna o kratší homology s délkou alkylu C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> a C<sub>6</sub>. Důvodem tohoto bylo potvrdit, že antimikrobní účinnost je také na tom, zda je testovaná látka tenzidem (alespoň 8 uhlíků v alkylovém řetězci). Souhrn výsledků udávají tabulky **10a-10c** pro bakteriální kmeny a **11a-11c** pro kmeny houbové.

Tab. 10a: Minimální inhibiční koncentrace testovaných látek u bakteriálních kmenů

KMEN (kód)		TESTOVANÁ LÁTKA (kód) – MIC ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ )										
		5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>
<b>SA</b>	24h	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>15,62</b>	<b>1,95</b>	<b>0,98</b>	<b>7,81</b>	<b>15,62</b>	>500	>500	>500	>500
	48h	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>15,62</b>	<b>7,81</b>	<b>0,98</b>	<b>7,81</b>	<b>15,62</b>	>500	>500	>500	>500
<b>MRSA</b>	24h	<b>3,9</b>	<b>31,25</b>	<b>7,81</b>	<b>0,49</b>	<b>0,98</b>	<b>15,62</b>	<b>62,5</b>	>500	>500	<b>500</b>	>500
	48h	<b>15,62</b>	<b>31,25</b>	<b>15,62</b>	<b>3,9</b>	<b>7,81</b>	<b>125</b>	>250	>500	>500	>500	>500
<b>SE</b>	24h	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	<b>0,98</b>	<b>0,98</b>	<b>0,98</b>	<b>1,95</b>	<b>1,95</b>	>500	>500	>500	<b>500</b>
	48h	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>1,95</b>	<b>0,98</b>	<b>0,98</b>	<b>1,95</b>	<b>1,95</b>	>500	>500	>500	>500
<b>EF</b>	24h	<b>500</b>	<b>62,5</b>	<b>31,25</b>	<b>0,98</b>	<b>7,81</b>	<b>3,9</b>	<b>62,5</b>	>500	>500	>500	>500
	48h	>500	<b>125</b>	<b>31,25</b>	<b>7,81</b>	<b>7,81</b>	<b>15,62</b>	<b>62,5</b>	>500	>500	>500	>500
<b>EC</b>	24h	>500	<b>500</b>	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	<b>15,62</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500
	48h	>500	<b>500</b>	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	<b>15,62</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500
<b>KP</b>	24h	>500	<b>500</b>	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	<b>15,62</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500
	48h	>500	<b>500</b>	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	<b>15,62</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500
<b>KP-E</b>	24h	>500	>500	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>31,25</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500
	48h	>500	>500	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>31,25</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500
<b>PA</b>	24h	>500	<b>500</b>	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>250</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500
	48h	>500	<b>500</b>	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>250</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500

>500  $\mu\text{mol/l}^{-1}$  – kmen byl rezistentní k maximální testované koncentraci (500  $\mu\text{mol/l}^{-1}$ )

Tab. 10b: Minimální baktericidní koncentrace testovaných látek u bakteriálních kmenů

KMEN (kód)		TESTOVANÁ LÁTKA (kód) – MBC ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ )										
		5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>
<b>SA</b>	48h	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>15,62</b>	<b>7,81</b>	<b>0,98</b>	<b>7,81</b>	<b>15,62</b>	>500	>500	>500	>500
<b>MRSA</b>	48h	<b>15,62</b>	<b>31,25</b>	<b>15,62</b>	<b>7,81</b>	<b>7,81</b>	<b>125</b>	>250	>500	>500	>500	>500
<b>SE</b>	48h	<b>250</b>	<b>15,62</b>	<b>1,95</b>	<b>0,98</b>	<b>0,98</b>	<b>1,95</b>	<b>1,95</b>	>500	>500	>500	>500
<b>EF</b>	48h	>500	<b>500</b>	<b>62,5</b>	<b>7,81</b>	<b>7,81</b>	<b>15,62</b>	<b>62,5</b>	>500	>500	>500	>500
<b>EC</b>	48h	>500	<b>500</b>	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	<b>15,62</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500
<b>KP</b>	48h	>500	<b>500</b>	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	<b>15,62</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500
<b>KP-E</b>	48h	>500	>500	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>31,25</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500
<b>PA</b>	48h	>500	<b>500</b>	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>250</b>	>500	>250	>500	>500	>500	>500

>500  $\mu\text{mol/l}^{-1}$  – kmen byl rezistentní k maximální testované koncentraci (500  $\mu\text{mol/l}^{-1}$ )

Tab. 10c: Rozdíly MIC testovaných látek v závislosti na době inkubace (24h vs 48h) - Bakterie

KMEN (kód)	TESTOVANÁ LÁTKA (kód)*											Σ
	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	
<b>SA</b>	0	0	0	2	0	0	0	nd	nd	nd	nd	<b>2</b>
<b>MRSA</b>	2	0	1	3	3	3	3	nd	nd	1	nd	<b>16</b>
<b>SE</b>	1	0	1	0	0	0	0	nd	nd	nd	1	<b>3</b>
<b>EF</b>	2	0	0	3	0	2	0	nd	nd	nd	nd	<b>7</b>
<b>EC</b>	nd	1	0	0	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<b>1</b>
<b>KP</b>	nd	0	0	0	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<b>0</b>
<b>KP-E</b>	nd	nd	0	0	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<b>0</b>
<b>PA</b>	nd	0	0	0	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<b>0</b>
<b>Σ</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	

\* číslo vyjadřuje změnu v MIC při odečtu po 24h a 48h, vyjádřenou počtem ředění, o které se MIC zvýšila během této periody

Pozn.: Čím vyšší číslo, tím menší inhibiční potenciál dané látky resp. vyšší schopnost růstu daného kmene bakterie v přítomnosti testované lát

Tab. 11a: Minimální inhibiční koncentrace testovaných látek u houbových kmenů

KMEN (kód)		TESTOVANÁ LÁTKA (kód) – MIC ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ )										
		5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>
<b>CA</b>	24h	>500	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>1,95</b>	<b>3,9</b>	<b>7,81</b>	>500	>500	>500	>500	>500
	48h	>500	<b>250</b>	<b>15,62</b>	<b>1,95</b>	<b>3,9</b>	<b>7,81</b>	>500	>500	>500	>500	>500
<b>CT</b>	24h	<b>125</b>	<b>31,25</b>	<b>7,81</b>	<b>3,9</b>	<b>3,9</b>	<b>7,81</b>	>500	>500	>500	>500	>500
	48h	<b>125</b>	<b>31,25</b>	<b>7,81</b>	<b>3,9</b>	<b>3,9</b>	<b>7,81</b>	>500	>500	>500	>500	>500
<b>CK</b>	24h	<b>31,25</b>	<b>3,9</b>	<b>0,98</b>	<b>1,95</b>	<b>3,9</b>	<b>3,9</b>	>500	>500	>500	>500	>500
	48h	<b>62,5</b>	<b>3,9</b>	<b>1,95</b>	<b>1,95</b>	<b>3,9</b>	<b>3,9</b>	>500	>500	>500	>500	>500
<b>CG</b>	24h	<b>125</b>	<b>31,25</b>	<b>3,9</b>	<b>1,95</b>	<b>3,9</b>	<b>3,9</b>	>500	>500	>500	>500	>500
	48h	<b>125</b>	<b>31,25</b>	<b>3,9</b>	<b>3,9</b>	<b>3,9</b>	<b>3,9</b>	>500	>500	>500	>500	>500
<b>TA</b>	24h	>500	<b>500</b>	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>7,81</b>	<b>7,81</b>	>500	>500	>500	>500	>500
	48h	>500	>500	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>7,81</b>	<b>7,81</b>	>500	>500	>500	>500	>500
<b>AF</b>	24h	>500	>500	<b>125</b>	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	>500	>500	>500	>500	>500	>500
	48h	>500	>500	<b>250</b>	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	>500	>500	>500	>500	>500	>500
<b>LC</b>	24h	>500	>500	<b>500</b>	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	>500	>500	>500	>500	>500	>500
	48h	>500	>500	<b>500</b>	<b>62,5</b>	<b>31,25</b>	>500	>500	>500	>500	>500	>500
<b>TM</b>	24h	>500	>500	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	<b>15,62</b>	>500	>500	>500	>500	>500	>500
	48h	>500	>500	<b>62,5</b>	<b>62,5</b>	<b>15,62</b>	>500	>500	>500	>500	>500	>500

>500  $\mu\text{mol/l}^{-1}$  – kmen byl rezistentní k maximální testované koncentraci (500  $\mu\text{mol/l}^{-1}$ )

Tab. 11b: Minimální fungicidní koncentrace testovaných látek u houbových kmenů

KMEN (kód)	TESTOVANÁ LÁTKA (kód) – MFC ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ )											
		5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>
<b>CA</b>	48h	>500	<b>250</b>	<b>15,62</b>	<b>1,95</b>	<b>3,9</b>	<b>15,62</b>	>500	>500	>500	>500	>500
<b>CT</b>	48h	<b>250</b>	<b>125</b>	<b>31,25</b>	<b>15,62</b>	<b>3,9</b>	<b>15,62</b>	>500	>500	>500	>500	>500
<b>CK</b>	48h	<b>125</b>	<b>15,62</b>	<b>3,9</b>	<b>15,62</b>	<b>3,9</b>	<b>15,62</b>	>500	>500	>500	>500	>500
<b>CG</b>	48h	<b>250</b>	<b>62,5</b>	<b>3,9</b>	<b>31,25</b>	<b>3,9</b>	<b>7,81</b>	>500	>500	>500	>500	>500
<b>TA</b>	48h	>500	>500	<b>500</b>	<b>31,25</b>	<b>7,81</b>	<b>7,81</b>	>500	>500	>500	>500	>500
<b>AF</b>	48h	>500	>500	>500	<b>250</b>	<b>62,5</b>	>500	>500	>500	>500	>500	>500
<b>LC</b>	48h	>500	>500	<b>500</b>	<b>500</b>	<b>62,5</b>	>500	>500	>500	>500	>500	>500
<b>TM</b>	48h	>500	>500	<b>125</b>	<b>125</b>	<b>62,5</b>	>500	>500	>500	>500	>500	>500

>500  $\mu\text{mol.l}^{-1}$  – kmen byl rezistentní k maximální testované koncentraci (500  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ )



Tab. 11c: Rozdíly MIC testovaných látek v závislosti na době inkubace (24h vs 48h) - Houby

KMEN (kód)	TESTOVANÁ LÁTKA (kód)*											Σ
	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>6</sub>	
<b>CA</b>	nd	1	0	0	0	0	nd	nd	nd	nd	nd	<b>1</b>
<b>CT</b>	0	0	0	0	0	0	nd	nd	nd	nd	nd	<b>0</b>
<b>CK</b>	1	0	1	0	0	0	nd	nd	nd	nd	nd	<b>2</b>
<b>CG</b>	0	0	0	1	0	0	nd	nd	nd	nd	nd	<b>1</b>
<b>TA</b>	nd	1	0	0	0	0	nd	nd	nd	nd	nd	<b>1</b>
<b>AF</b>	nd	nd	1	0	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<b>1</b>
<b>LC</b>	nd	nd	0	0	1	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<b>1</b>
<b>TM</b>	nd	nd	0	1	0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	<b>1</b>
<b>Σ</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	

\* číslo vyjadřuje změnu v MIC při odečtu po 24h a 48h, vyjádřenou počtem ředění, o které se MIC zvýšila během této periody

Pozn.: Čím vyšší číslo, tím menší inhibiční potenciál dané látky resp. vyšší schopnost růstu daného kmene houby v přítomnosti testované látky

### 5.3 DISKUSE

Z výsledků prvního měření je zřejmé, že všech sedm látek inhibovalo testované kmeny bakterií i hub ve velmi nízkých koncentracích (Tab. **8a** a **9a**), výjimkou byla látka **2c** (3-hydroxy-1-dodecylpyridinium bromid), která měla výrazně slabší aktivitu proti oportunním bakteriím, zejména proti G-negativním tyčkám (*Klebsiella* spp. a *Ps. aeruginosa*), podobná tendence u S6 byla patrná i u hub, ale ne tak výrazná

Nejvýraznější antibakteriální i antifungální účinek vykazovaly látky označené **BA** a **3c** (Tab. **8a** a **9a**) jedná se o látky strukturně velmi podobné, lišící se pouze ve vzdálenosti aromatického jádra od kvartérního dusíku o jeden metylénový můstek.

Nejslabší antibakteriální aktivitu měla látka **2c**, jak již bylo řečeno a částečně, v případě G-negativních bakterií (*Klebsiella* spp. a *Ps. aeruginosa*), i látka **Py** (Tab. **8a**) (tedy porovnávaný dodecylpyridinium-bromid).

V případě hub nebyly rozdíly v citlivosti k testovaným látkám tak výrazné, i když tendence byly stejné, tj. nejmenší aktivitu vykazovala látka **2c**, částečně i **Py** (Tab. **9a**).

S ohledem na druh bakterie byly celkově G-pozitivní koky (*Staphylococcus* spp. a *Enterococcus* sp.), citlivější než G-negativní tyčky (*Klebsiella* spp. a *Ps. aeruginosa*) (Tab. 1 a 2), avšak působení na koky vykazovalo méně razantní účinek, který se projevil významným posunem hodnoty MIC prodloužení inkubace (Tab. **8c**).

U hub byly nejcitlivější kvasinky a dermatofyt *Trichophyton mentagrophytes* a nejvíce rezistentní zygomyceta *Absidia corymbifera*, částečně také (po 48h) i *Aspergillus fumigatus* (Tab. 5 a 6), na druhé straně razance účinku naznačila, že většina kmenů je schopna se adaptovat a jsou patrné významné přírůstky MIC po 48h (Tab. **9c**).

Všechny účinné látky vykazovaly baktericidní resp. fungicidní účinek, hodnoty jejich MIC a MBC resp. MFC byly stejné nebo velmi blízké letálním koncentracím (Tab. **8b** a **9b**). Tomuto efektu odpovídala žádná nebo jen minimální změna hodnoty MIC v testovaném časovém rozmezí (24h až 48h, u TM 72h až 120h) (Tab. **8a** a **9a**).

inhibiční potenciál, vyjádřený změnou hodnoty MIC po 48 h (oproti 24h) se významně nelišil mezi jednotlivými látkami u bakterií i hub, byl výraznější v závislosti na testovaném kmeni; G-pozitivní koky celkově vykazovaly přírůstky MIC ve sledované periodě inkubace několikanásobně větší než G-negativní tyče (Tab. **8c**)

U hub nebyly výše zmíněné rozdíly tak zřetelné, přesto u *Candida albicans* a *C. tropicalis*, dále u *Trichosporon asahii* a *Asp. fumigatus* bylo možné rovněž vidět celkově několikanásobné přírůstky MIC oproti ostatním testovaným kmenům hub (Tab. 9c)

V případě druhého měření, kde byla zjišťována závislost antimikrobiální účinnosti na délce alkylového řetězce, vykazalo ze série 11 testovaných látek na základě použité metodologie testování signifikantní účinek na testovací kmeny bakterií osm látek, v případě hub sedm látek (Tab. 10a a 11a). Naproti tomu žádný efekt na obě skupiny mikrobů neměly látky označené délkou svého alkylového řetězce (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>). Strukturálním základem byla látka 4-hydroxiiminomethylpyridin (tedy celá řada 5)

U látek s měřitelným antimikrobní účinkem *in vitro* byly výrazněji inhibovány kmeny Gram -pozitivních bakterií (*Staphylococcus* spp. a *Enterococcus* sp.) oproti Gram-negativním (*Klebsiella* spp. a *Ps. aeruginosa*) podobně u hub kmeny kvasinek (*Candida* spp.) oproti vláknitým houbám

Hodnoty letálních koncentrací (MBC, MFC) poskytovaly podobné závěry jako MIC ve smyslu účinných látek, jejich pořadí a citlivosti resp. rezistence testovacích kmenů

Pokud jde o razanci účinku vyjádřenou změnou hodnoty MIC po 48h v porovnání s 24h, účinné látky měly výraznější efekt na houbové kmeny, u kterých ani v jednom případě nebyl rozdíl vyšší než jedno ředění, v případě většiny kmenů bakterií platilo to samé, ale zejména MRSA a *Enterococcus* sp. vykazovaly značný vzestup MIC po 48h (2-3 ředění); na druhé straně ale hodnoty MIC po 48 hodinách se prakticky rovnaly hodnotám MBC resp. MFC (to by mohlo svědčit o větší závislosti MBC/ MFC na čase než na koncentraci)

Nejvýraznější *in vitro* antibakteriální účinek na celé spektrum testovacích kmenů měly látky 5d a 5e (Tab. 10a), u Gram-pozitivních bakterií rovněž látka 5f; středně velká antibakteriální aktivita byla zaznamenána u látky 5c proti všem testovacím kmenům, u 5a, 5b a 5g jen proti G-pozitivním kokům.

Nejvýraznější *in vitro* antifungální účinek na celé spektrum testovacích kmenů měly opět látky 5d a 5e (Tab. 11a)

## 5.4 SHRNU TÍ

Bylo otestováno přibližně 20 látek proti deseti bakteriálním a deseti houbovým kmenům mikroorganismů. Z výsledků je evidentní, že délka alkylu je daleko více limitujícím faktorem než struktura hydrofilní části kationického tenzidu. Bylo zjištěno, že optimální délka lipofilního alkylu je mezi C<sub>12</sub> až C<sub>16</sub>. Homology, které měli řetězec kratší než C<sub>8</sub>, byly proti mikroorganismům naprosto neúčinné (podmínkou je v tomto případě tedy, aby se jednalo o tenzid). Výš zmíněné nejúčinnější látky se dají označit za širokospektré, neboť zasáhly celou škálu testovaných mikroorganismů. Látky vykazovaly v porovnání s komerčně dostupnými tenzidy (BA-benzalkonium, Py-pyridinium) srovnatelnou a v několika případech i výrazně lepší účinnost proti testovaným kmenům. Látky by mohly být použity v budoucnu jako součást desinfekčních prostředků. Vzhledem ke stále častěji se objevujícím rezistencím mikroorganismů na již zavedené komerční přípravky, budou možná brzy nové struktury předmětem zájmu mnoha pracovišť či firem.

V rámci disertační práce bylo připraveno více než 40 látek typu kationických tenzidů, jednalo se o šest řad látek vždy po sedmi zástupcích. V konkrétní řadě se jednotliví členové lišili pouze v délce uhlíkového řetězce. Řady byly vždy založeny na struktuře dusíkatého heterocyklu či aminu. Všechny látky obsahovaly kvartérní dusík. Jejich struktura byla potvrzena analýzami NMR, EA a MS. Pro rozlišení jednotlivých homologů ve směsi byla vyvinuta univerzální metoda HPLC.

U látek byla následně měřena kritická micelární koncentrace jako základní charakteristika povrchově aktivních látek, kde byl potvrzen vliv délky alkylového řetězce.

Některé látky byly testovány jako micelární katalyzátory urychlující rozkladné reakce paranitrofenolátových esterů (modelové látky k BChL). Opět byl sledován vliv délky alkyly či hydrofilního základu. Výsledky byly publikovány.

Látky byly také podrobeny testování jejich desinfekční účinnosti, kde byl opět sledován vliv délky lipofilního alkyly či hydrofilní části testovaných látek.

Z výsledků, které byly získány během disertační práce je zřejmé, že nemůžeme určit jednu látku jako ideální desinfekční i dekontaminační činidlo. I když látka **5c**, **5d**, **5e** či **4c**, **4d**, **4e** se tomuto ideálu zdánlivě blíží. Je zřejmé, že struktury obsahující ve své molekule nukleofilní skupinu jsou signifikantně účinnější z obou pohledů (desinfekce i dekontaminace). Bylo by možné namíchat látky s různou délkou alkylového řetězce. I z hlediska desinfekce jsou látky s řetězcem  $C_{12}$  až  $C_{16}$  přibližně stejně účinné. V případě dekontaminačního činidla by látky nemohly být použity samostatně, protože působí jen jako micelární katalyzátory, nemají detergenční vlastnosti.

Práce je brána jako součást dlouhodobého projektu vývoje desinfekčně dekontaminačních směsí. Dá se tedy předpokládat, že příprava a testování dalších tenzidů obsahujících kvartérní dusík bude pokračovat.

Disertační práce se zabývá přípravou a testováním látek typu kationických tenzidů jako případných desinfekčních či dekontaminačních činidel. Jelikož kvartérní kationické tenzidy jsou látky široce užívané v mnoha odvětvích (farmacie, chemický průmysl, potravinářský průmysl atd.) jsou stále předmětem velkého zájmu. Bylo navrženo a připraveno více než 40 tenzidů na bázi kvartérního dusíku. Látky byly odvozeny od struktur dnes běžně používaných (benzalkonium, cetylpyridinium či cetyltrimethylammonium). Syntetická část plynule navazuje na mou diplomovou práci, kde jsem se zabýval přípravou podobných látek. Disertační práce však popisuje syntézu látek, které mohou mít do molekuly zavedenu i různou nukleofilní skupinu (hydroxylovou či oximovou). Bylo připraveno šest řad látek na bázi 6-hydroxychinolinu, 3-hydroxypyridinu, fenylethyldimethylaminu, 3-hydroxiiminomethylpyridinu, 4-hydroxiiminomethylpyridinu a 4-(-1-aminohydroxiiminomethyl)pyridinu. Každá řada obsahovala 7 homologů lišících se vždy o dvě metylénové jednotky ( $C_8$ - $C_{20}$ ). Připravené struktury byly potvrzeny analýzami NMR, EA či MS. Rovněž byla vyvinuta HPLC metodika pro odlišení jednotlivých homologů ve směsi.

U většiny látek byla následně změřena kritická micelární koncentrace jako základní charakteristika povrchově aktivních látek, kde byla potvrzena platnost vztahu mezi hodnotou CMC a délkou lipofilního řetězce v molekule.

U několika vybraných látek byla následně otestována jejich očekávaná antimikrobiální aktivita. Některé látky významným způsobem ovlivňovaly růst několika kmenů bakterií či hub. Byly stanoveny minimální inhibiční či minimální mikrobicidní koncentrace.

Jelikož strukturně podobné látky jsou rovněž známy jako tzv. micelární katalyzátory (urychlují reakce pomocí micelárního mikroprostředí) byly některé připravené tenzidy testovány na tuto vlastnost. Vzniklo ve spolupráci několik publikací popisujících vliv připravených kationických surfaktantů na rozklad nejrůznější esterů, které slouží jako modelové látky bojových chemických látek či pesticidů.

Na základě výše zmíněných vlastností bylo vybráno několik látek jako potencionálních dekontaminačně-desinfekčních komponent do případné směsi.

## 8 SUMMARY:

The thesis deals with the preparation and testing of compounds of type cationic surfactants such as disinfection and decontamination agents. Since the quaternary cationic surfactants are substances widely used in many of applications (pharmaceuticals, chemical industry, food industry etc.) are still of great interest. It was designed and prepared more than 40 surfactants based on quaternary nitrogen. Substances derived from structures commonly used (benzalkonium, cetylpyridinium or cetyltrimethylammonium). Synthetic continuously builds on my diploma thesis, where I dealt with the preparation of similar compounds. However dissertation describes the synthesis of compounds that may have to include a various nucleophilic group (hydroxyl or oxime) into a structure. It was prepared six sets of substances based on 6-hydroxyquinoline, 3-hydroxypyridine, phenylethyldimethylamine, 3-hydroxiiminomethylpyridine, 4-hydroxiiminomethylpyridine and 4-(1-aminohydroxiiminomethyl)pyridine. Each set contain seven homologues differing in two methylene units (C8-C20). Prepared structures were confirmed with analyzes of NMR, MS and EA. Furthermore HPLC method was developed to distinguish the individual homologues in the mixture.

For most compounds was measured the critical micelle concentration as a fundamental characteristic of surfactants. It was confirmed the structure relationship between the value of CMC and lipophilic chain length in the molecule.

A few selected compounds were then evaluated for antimicrobial activity expected. Some compounds significantly influenced the growth of several strains of bacteria or fungi. The minimum inhibitory and minimum microbicidal concentrations were determined afterwards.

Since structurally similar compounds are also known as the micellar catalysts (acceleration or inhibition of some reactions using micellar microenvironment), several prepared compounds were tested for this property. In collaboration was several times published the effect of cationic surfactants as the accelerators of some ester cleavage. These esters serve as the model compounds of chemical warfare agents and pesticides.

At the end based on above-mentioned properties were chosen several compounds as potential decontamination, disinfection components.

- [1] Rosen, M. Selection of surfactant pairs for optimization of interfacial properties. *Journal of the American Oil Chemists' Society* **1989**, *66* (12), 1840-1843.
- [2] Szyszkowski von B. Experimentelle Studien über kapillare Eigenschaften der wässrigen Lösungen von Fettsäuren. *Z. Phys. Chem.* **1908** *64*, 385-414. German,
- [3] Meyers, D. Surfaces, Interfaces and Colloids: Principles and Application. **1991**. Weinheim, VCH Publishers.
- [4] Boruvka, L.; Neumann A. W. Generalization of the classical theory of capillarity. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 5464.
- [5] Smidrkal, J. Tenzidy a detergenty dnes. *Chem.List.* **1999**, *93*, 421-427.
- [6] Baeurle S. A.; Kroener J. Modeling effective interactions of micellar aggregates of ionic surfactants with the Gauss-corepotential. *J.Math.Chem.* **2004**, *36*[4], 409-421..
- [7] Blazej, A. Tenzidy. **1977**. Bratislava, SNTL.
- [8] [http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid\\_es-001/hesla/kriticka\\_micelarni\\_koncentrace.html](http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/kriticka_micelarni_koncentrace.html)
- [9] Bartovska L.; Siskova M. Fyzikální chemie povrchů a koloidních soustav. **2005**. Praha, VSCHT.
- [10] Traube, I. *Über die Kapillaritätskonstanten organischer Stoffe in wässriger Lösung*. 265, 27-55. **1891**. Annu. Chem. Liebigs.
- [11] [http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid\\_es-001/hesla/micela\\_-asociativni-.html](http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/micela_-asociativni-.html)
- [12] Pelini M. P. Structure and Reactivity in Reverse Micelles. 1-30. **1989**. Amsterdam, Elsevier.
- [13] Griffin W. C. Classification of surface-active agents by HLB. *J.Soc.Cosmet.Chem.* **1949**, *1*, 311-326..
- [14] Pitrochova Z.; Blazej A. Antistatické vlastnosti etylenoxidových aduktů. VIII celoštát. Konf. Textil. Chemikov. 1-64. **1971**. Žilina.
- [15] Davies J. T.; Rideal E. K. Interfacial Phenomena. [2nd Ed.]. **1963**. London, Academic press.
- [16] Stern O. The Theory of the Electrolytic Double Layer. *Z.Electrochem.* *30*, 508-516. **1924**. German.
- [17] Birdi K. S. Handbook of Surface and Colloid Chemistry **1997**. New York, CRC Press.
- [18] Červinka O.; a kol. Mechanismy organických reakcí. [druhé přepracované vydání], 1-536. **1981**. Praha, SNTL.
- [19] Cibulka, R.; Dvorak, D.; Hampl, F.; Liska, F. Metallomicellar hydrolytic catalysts containing ligand surfactants derived from alkyl pyridin-2-yl ketoxime. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1997**, *62* (8), 1342-1354.
- [20] Bartovska, L. Chemická kinetika. 1-253. **2008**. Praha, VSCHT.
- [21] Ptacek, A.; Kulic, J.; Oplustil, F. Chemical-Kinetics of Reactions in the Micellar Environment. *Chemické Listy* **1993**, *87* (4), 252-261.



- [22] Ohkubo, K.; Arikawa, Y. Micellar-Promoted Stereoselective Photoreduction of Potassium Ethylenediaminetetraacetatocobaltate(III) by A Long-Chain Chiral Ruthenium(II) Complex. *Journal of Molecular Catalysis* **1985**, *33* (1), 65-70.
- [23] Uskokovic, V.; Drogenik, M. Synthesis of materials within reverse micelles. *Surface Review and Letters* **2005**, *12* (2), 239-277.
- [24] Uskokovic, V.; Drogenik, M. Reverse micelles: Inert nano-reactors or physico-chemically active guides of the capped reactions. *Advances in Colloid and Interface Science* **2007**, *133* (1), 23-34.
- [25] Menger, F. M.; Portnoy, C. E. On Chemistry of Reactions Proceeding Inside Molecular Aggregates. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89* (18), 4698-4702.
- [26] Berezin I.V.; Martinek K. Uspehi Bioorganicheskogo Kataliza. 1, 286. **1979**. Moskva, Izd. Moskovskogo Univ.
- [27] Piskiewicz, D. Cooperativity in Bimolecular Micelle-Catalyzed Reactions - Inhibition of Catalysis by High-Concentrations of Detergent. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99* (23), 7695-7697.
- [28] Romsted L. S. Surfactants in Solution. 2, 1015-1067. **1984**. New York, Plenum Press.
- [29] Quina, F. H.; Chaimovich, H. Ion-Exchange in Micellar Solutions .1. Conceptual-Framework for Ion-Exchange in Micellar Solutions. *Journal of Physical Chemistry* **1979**, *83* (14), 1844-1850.
- [30] Lawin, L. R.; Fife, W. K.; Tian, C. X. Hydrolysis of p-nitrophenyl esters in the presence of polymer micelles. Selectivity and biphasic behavior with increasing ester concentration. *Langmuir* **2000**, *16* (8), 3583-3587.
- [31] Iglesias, E. Ethyl cyclohexanone-2-carboxylate in aqueous micellar solutions. 1. Ester hydrolysis in cationic and nonionic micelles. *Journal of Physical Chemistry B* **2001**, *105* (42), 10287-10294.
- [32] Xie, J. Q.; Zhang, Y.; Du, J.; Zeng, X. C.; Liu, Y. J.; Shunzo, Y.; Yoshimi, S. Micelle catalyzed hydrolysis of carboxylic acid esters in water-beta-cyclodextrin-cetyltrimethylammonium bromide systems. *Journal of Dispersion Science and Technology* **2003**, *24* (1), 97-101.
- [33] Ghosh, K. K.; Simanenko, Y.; Satnami, M. L.; Sar, S. K. alpha-effect of hydroxamate ions in micellar mediated reactions of p-nitrophenyl acetate. *Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **2004**, *43* (9), 1990-1994.
- [34] Bunton, C. A.; Frankson, J.; Romsted, L. S. Reaction of Para-Nitrophenyl Diphenyl Phosphate in Cetyltrimethylammonium Fluoride - Apparent Failure of the Pseudophase Model for Kinetics. *Journal of Physical Chemistry* **1980**, *84* (20), 2607-2611.
- [35] Bunton, C. A. The dependence of micellar rate effects upon reaction mechanism. *Advances in Colloid and Interface Science* **2006**, *123*, 333-343.
- [36] Ghosh, K. K.; Satnami, M. L.; Sinha, D. Dephosphorylation of paraoxon by hydroxamate ions in micellar media. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (49), 9103-9105.
- [37] Ghosh, K. K.; Kolay, S.; Bal, S.; Satnami, M. L.; Quagliotto, P.; Dafonte, P. R. Effect of cationic gemini surfactants on the hydrolysis of carboxylate and phosphate esters using hydroxamate ions. *Colloid and Polymer Science* **2008**, *286* (3), 293-303.
- [38] Scrimin, P.; Ghirlanda, G.; Tecilla, P.; Moss, R. A. Comparative reactivities of phosphate ester cleavages by metallomicelles. *Langmuir* **1996**, *12* (26), 6235-6241.
- [39] Scrimin, P.; Tecilla, P.; Tonellato, U.; Bunton, C. A. Nucleophilic catalysis of hydrolyses of phosphate and carboxylate esters by metallomicelles - Facts and misconceptions. *Colloids and Surfaces A-Physicochemical and Engineering Aspects* **1998**, *144* (1-3), 71-79.

- [40] Singh, N.; Ghosh, K. K.; Marek, J.; Kuca, K. Hydrolysis of Carboxylate and Phosphate Esters Using Monopyridinium Oximes in Cationic Micellar Media. *International Journal of Chemical Kinetics* **2011**, *43* (10), 569-578.
- [41] Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; Marek, J.; Kuca, K. Functionalized surfactant mediated reactions of carboxylate, phosphate and sulphonate esters. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2010**, *23* (6), 519-525.
- [42] Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; Marek, J.; Kuca, K. Cationic Micellar-Catalyzed Hydrolysis of Pesticide Fenitrothion Using alpha-Nucleophiles. *Letters in Drug Design & Discovery* **2010**, *7* (3), 194-199.
- [43] Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; Marek, J.; Kuca, K. Spectrophotometric Determination of the Acidity Constants of Some Oxime-Based alpha-Nucleophiles. *Journal of Chemical and Engineering Data* **2010**, *55* (3), 1153-1157.
- [44] Ghosh, K. K.; Tiwari, S.; Marek, J.; Kuca, K. New insights into detoxification of chemical warfare simulants and pesticides using micelle mediated systems. *Main Group Chemistry* **2010**, *9* (3-4), 337-353.
- [45] Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; Marek, J.; Kuca, K. Comparative study of nucleophilic efficacy of pralidoxime towards phosphorus, sulfur and thiophosphorus based esters. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* **2009**, *98* (1), 91-97.
- [46] Tiwari, S.; Kolay, S.; Ghosh, K. K.; Kuca, K.; Marek, J. Kinetic Study of the Reactions of p-Nitrophenyl Acetate and p-Nitrophenyl Benzoate with Oximate Nucleophiles. *International Journal of Chemical Kinetics* **2009**, *41* (1), 57-64.
- [47] Simanenko, Y. S.; Karpichev, E. A.; Prokop'eva, T. M.; Lattes, A.; Popov, A. F.; Savelova, V. A.; Belousova, I. A. Functional detergents containing an imidazole ring and typical fragments of alpha-nucleophiles underlying micellar systems for cleavage of esters of phosphorus acids. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2004**, *40* (2), 206-218.
- [48] Price, P. B. Benzalkonium Chloride (Zephiran Chloride) As A Skin Disinfectant. *Archives of Surgery* **1950**, *61* (1), 23-33.
- [49] Dyer, D. L.; Gerenatch, K. B.; Wadhams, P. S. Testing a New Alcohol-Free Hand Sanitizer to Combat Infection. *AORN journal* **1998**, *68*[2], 239-251.
- [50] Stepanen, B. N.; Ulitina, T. S.; Zelenkov, V. V. Synthesis of Some Salts of Quaternary Ammonium Bases. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1974**, *8* (10), 21-24.
- [51] Walton, M., Hieber, L., Sholtes, P, *Journal of Colloid Science*, **1946**, *1*, s.385
- [52] Chernyavskaya, M. A.; Stefanovich, V. V.; Sergeeva, I. A.; Belova, A. S. Antimicrobial and Surface-Active Properties of Cationic Surfactants Based on Chloralkanes and Alkylbenzenes. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1984**, *18* (11), 1344-1348.
- [53] Kuca K.; Kivala M.; Dohnal V. A general method for the quaternization of N,N-dimethyl benzylamines with long chain n-alkylbromides. *J.Appl.Biomed.* **2004**, *2*, 195-198.
- [54] Kuca K.; Marek J.; Stodulka P.; Musilek K.; Hanusova P.; Hrabnova M.; Jun D. Preparation of Benzalkonium Salts Differing in the Length of a Side Alkyl Chain. *Molecules* **2007**, *12*, 2341-2347.
- [55] Sekera, Marrel, *JCSAT*, *55*, **1933**, 348
- [56] Shirahama, K.; Himuro, A.; Takisawa, N. Binding of Hexadecylammonium Surfactants to Water-Soluble Neutral Polymers. *Colloid and Polymer Science* **1987**, *265* (2), 96-100.
- [57] Nakamura, T.; Thomas, J. K. The Interaction of Alkylammonium Salts with Synthetic Clays - A Fluorescence and Laser Excitation Study. *Journal of Physical Chemistry* **1986**, *90* (4), 641-644.

- [58] Marek J.; Stodulka P.; Cabal J.; Soukup O.; Pohanka M.; Korabecny J.; Musilek K.; Kuca K. Preparation of the Pyridinium Salts Differing in the Length of the *N*-Alkyl Substituent. *Molecules* **2010**, 15[3], 1967-1972.
- [59] Scheraga, H. A.; Backus, J. K. Flow Birefringence in Solutions of Normal-Hexadecyltrimethylammonium Bromide. *Journal of the American Chemical Society* **1951**, 73 (11), 5108-5112.
- [60] Ralston, A. W.; Eggenberger, D. N.; Harwood, H. J.; Dubrow, P. L. The Electrical Conductivities of Long-Chain Quaternary Ammonium Chlorides Containing Hydroxyalkyl Groups. *Journal of the American Chemical Society* **1947**, 69 (9), 2095-2097.
- [61] Bunton, C. A.; Romsted, L. S.; Thamavit, C. The Pseudophase Model of Micellar Catalysis - Addition of Cyanide Ion to *N*-Alkylpyridinium Ions. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102 (11), 3900-3903.
- [62] Patent: Janata, Němcová; CS 87509 Chem. Abstr., **1960**
- [63] Patent: Janata, Němcová; CS102443; **1960**; 60; Chem. Abstr.;9148c
- [64] Menger, F. M.; Littau, C. A. Gemini Surfactants - Synthesis and Properties. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113 (4), 1451-1452.
- [65] Miller, D. D.; Evans, D. F. Fluorescence Quenching in Double-Chained Surfactants .1. Theory of Quenching in Micelles and Vesicles. *Journal of Physical Chemistry* **1989**, 93 (1), 323-333.
- [66] Dermeik, S.; Sasson, Y. Effect of Water on the Extraction and Reactions of Fluoride Anion by Quaternary Ammonium Phase-Transfer Catalysts. *Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50 (6), 879-882.
- [67] Rosen M. J. Cationic Surfactants: Organic chemistry, Surfactantscience series 34. **1990**. New York, Marcel Dekker.
- [68] Zana R.; Xia J. D. Gemini Surfactants: Synthesis, Interfacial and Solution. 185-210. **2004**. New York, Marcel Dekker.
- [69] Quagliotto, P.; Barolo, C.; Barbero, N.; Barni, E.; Compari, C.; Fiscaro, E.; Viscardi, G. Synthesis and Characterization of Highly Fluorinated Gemini Pyridinium Surfactants. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, (19), 3167-3177.
- [70] Quagliotto, P.; Viscardi, G.; Barolo, C.; Barni, E.; Bellinvia, S.; Fiscaro, E.; Compari, C. Gemini pyridinium surfactants: Synthesis and conductometric study of a novel class of amphiphiles. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68 (20), 7651-7660.
- [71] Yoshimura, T.; Yoshida, H.; Ohno, A.; Esumi, K. Physicochemical properties of quaternary ammonium bromide-type trimeric surfactants. *Journal of Colloid and Interface Science* **2003**, 267 (1), 167-172.
- [72] El Seoud, O. A.; Pires, P. A. R.; bdel-Moghny, T.; Bastos, E. L. Synthesis and micellar properties of surface-active ionic liquids: 1-Alkyl-3-methylimidazolium chlorides. *Journal of Colloid and Interface Science* **2007**, 313 (1), 296-304.
- [73] Araki, Y. I.; Lee, S.; Sugihara, G.; Furuichi, M.; Yamashita, S.; Ohseto, F. New cationic surfactants derived from bile acids: Synthesis and thermodynamic and biophysicochemical properties such as membrane perturbation and protein solubilizing abilities. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces* **1996**, 8 (1-2), 81-92.
- [74] Araki, Y. I.; Inoue, K. H.; Lee, S.; Kina, K.; Ohseto, F.; Sugihara, G. New cationic surfactants derived from bile acids: Synthesis and properties in water. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **1996**, 211, 104-COLL.

- [75] Pires, P. A. R.; El Seoud, O. A. Surfactants with an amide group "spacer": Synthesis of 3-(acylamino)propyltrimethylammonium chlorides and their aggregation in aqueous solutions. *Journal of Colloid and Interface Science* **2006**, *304* (2), 474-485.
- [76] Banez, M. V. D.; Robinson, K. L.; Vamvakaki, M.; Lascelles, S. F.; Armes, S. P. Synthesis of novel cationic polymeric surfactants. *Polymer* **2000**, *41* (24), 8501-8511.
- [77] Joynes, D.; Sherrington, D. C. Novel polymerizable mono- and divalent quaternary ammonium cationic surfactants .1. Synthesis, structural characterization and homopolymerization. *Polymer* **1996**, *37* (8), 1453-1462.
- [78] Dwars, T.; Paetzold, E.; Oehme, G. Reactions in micellar systems. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44* (44), 7174-7199.
- [79] Capek, A.; Pavlikov, L.; Simek, A.; Bruna, L.; Janata, V.; Budesins, Z. Antimicrobial Agents .19. Detoxication Mechanism of Some Strains of *Candida-Albicans*. *Folia Microbiologica* **1973**, *18* (6), 522-523.
- [80] Capek, A.; Nemcova, D.; Janata, V. Antimicrobial Agents .29. Fungicidal Effect of Alpha-Aminolauropenone Derivatives. *Folia Microbiologica* **1976**, *21* (6), 495-496.
- [81] Voss, J. G. Effects of Organic Cations on Gram-Negative Cell Wall and Their Bactericidal Activity with Ethylenediaminetetra-Acetate and Surface Active Agents. *Journal of General Microbiology* **1967**, *48*, 391-398.
- [82] Lindstedt, M.; Allenmark, S.; Thompson, R. A.; Edebo, L. Antimicrobial Activity of Betaine Esters, Quaternary Ammonium Amphiphiles Which Spontaneously Hydrolyze Into Nontoxic Components. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1990**, *34* (10), 1949-1954.
- [83] Ng, C. K. L.; Singhal, V.; Widmer, F.; Wright, L. C.; Sorrell, T. C.; Jolliffe, K. A. Synthesis, antifungal and haemolytic activity of a series of bis(pyridinium)alkanes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15* (10), 3422-3429.
- [84] Bharate, S. B.; Thompson, C. M. Antimicrobial, Antimalarial, and Antileishmanial Activities of Mono- and Bis-quaternary Pyridinium Compounds. *Chemical Biology & Drug Design* **2010**, *76* (6), 546-551.
- [85] Acatay, K.; Simsek, E.; Akel, M.; Menciloglu, Y. Z. *Electrospinning of low surface energy quaternary ammonium salt containing polymers and their antibacterial activity*; Springer: Dordrecht, **2004**.
- [86] Wong, Y. L.; Hubieki, M. P.; Curfman, C. L.; Doncel, G. F.; Dudding, T. C.; Savle, P. S.; Gandour, R. D. A structure-activity study of spermicidal and anti-HIV properties of hydroxylated cationic surfactants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2002**, *10* (11), 3599-3608.
- [87] Resuggan, J. C. L. The Antibacterial Aktivty of Quaternary Ammonium Compounds. *Journal of Applied Microbiology* **1952**, *15* (1), 166-171.
- [88] Tanzer, J. M.; Slee, A. M.; Kamay, B.; Scheer, E. R. Invitro Evaluation of 7 Cationic Detergents As Antiplaque Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1979**, *15* (3), 408-414.
- [89] Faraj, J. A.; Dorati, R.; Schoubben, A.; Worthen, D.; Selmin, F.; Capan, Y.; Leung, K.; Deluca, P. P. Development of a peptide-containing chewing gum as a sustained release antiplaque antimicrobial delivery system. *Aaps Pharmscitech* **2007**, *8* (1).
- [90] Rodriguez-Morales, S.; Compadre, R. L.; Castillo, R.; Breen, P. J.; Compadre, C. M. 3D-QSAR, synthesis, and antimicrobial activity of 1-alkylpyridinium compounds as potential agents to improve food safety. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *40* (9), 840-849.

- [91] Alemdar, A.; Atici, O.; Gungor, N. The influence of cationic surfactants on rheological properties of bentonite-water systems. *Materials Letters* **2000**, *43* (1-2), 57-61.
- [92] Walker, S.; Sofia, M. J.; Kakarla, R.; Kogan, N. A.; Wierichs, L.; Longley, C. B.; Bruker, K.; Axelrod, H. R.; Midha, S.; Babu, S.; Kahne, D. Cationic facial amphiphiles: A promising class of transfection agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1996**, *93* (4), 1585-1590.
- [93] Cermakova, L.; Rosendorfova, J.; Malat, M. Determination of Critical Micelle Concentration of 1-Carboxypentadecyltrimethylammonium Bromide. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1980**, *45* (1), 210-213.
- [94] Zýka J. Nové směry v analytické chemii, svazek III. **1988**. Praha, SNTL.
- [95] Mittal K. L. Solution Behaviour of Surfactants (Theoretical and Applied Aspects). 1 and 2. **1982**. New York, Plenum Press.
- [96] Mittal K. L.; Lindman B. Surfactants in Solution. 1,2 and 3. **1984**. New York, Plenum Press.
- [97] Balmer, P. Global Atlas of Wastewater Sludge and Biosolids Use and Disposal. 129-132. **1996**. UK, ed. P Matthews, IAWQ Scientific and Technical Report No.4, Bourne Press Ltd.
- [98] Haig, S. D. A review of the interaction of surfactants with organic contaminants in soil. *Sci.Tot.Environ.* **1996**, *185*, 161-170.
- [99] Karsa, D. R.; Poeter, M. R. Biodegradability of Surfactants. **1995**. London, Blackie and Sons.
- [100] Giolando, S. T.; Rapaport, R. A.; Larson, R. J.; Federle, T. W.; Stalmans, M.; Masscheleyn, P. Environmental Fate and Effects of Deedmac - A New Rapidly Biodegradable Cationic Surfactant for Use in Fabric Softeners. *Chemosphere* **1995**, *30* (6), 1067-1083.
- [101] Nagamune, H.; Maeda, T.; Ohkura, K.; Yamamoto, K.; Nakajima, M.; Kourai, H. Evaluation of the cytotoxic effects of bis-quaternary ammonium antimicrobial reagents on human cells. *Toxicology in Vitro* **2000**, *14* (2), 139-147.
- [102] Mei-Hui, L. Effects of nonionic and ionic surfactants on survival, oxidative stress, and cholinesterase activity of planarian. *Chemosphere* **2008**, *70* (10), 1796-1803.
- [103] Bunton, C.A. Micellar Catalysis and Inhibition, In: *Progress in Solid State Chemistry*, **1973**, vol 8, New York, 239
- [104] *Clinical and Laboratory Standards Institute*, , *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard-Third Edition. CSLI document M27-A3*. Third ed. Vol. 28. **2008**.
- [105] *Clinical and Laboratory Standards Institute*, *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved Standard - Second Edition. CSLI document M38-A2*. Second ed. Vol. 28. **2008**.
- [106] *Clinical and Laboratory Standards Institute*, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Seventh Edition, CSLI document M07-A7*. Seventh ed. **2006**.

Ghosh, K. K.; Tiwari, S.; **Marek, J.**; Kuca, K. New insights into detoxification of chemical warfare simulants and pesticides using micelle mediated systems. *Main Group Chemistry* **2010**, *9* (3-4), 337-353.

Jun, D.; Kuca, K.; Picha, J.; Koleckar, V.; **Marek, J.** Potency of novel oximes to reactivate sarin inhibited human cholinesterases. *Drug and Chemical Toxicology* **2008**, *31* (1), 1-9.

Jun, D.; Paar, M.; Binder, J.; **Marek, J.**; Pohanka, M.; Stodulka, P.; Kuca, K. Preparation and In Vitro Evaluation of Monoquatary Inhibitors of Brain Cholinesterases. *Letters in Organic Chemistry* **2009**, *6* (6), 500-503.

Korabecny, J.; Musilek, K.; Holas, O.; Binder, J.; Zemek, F.; **Marek, J.**; Pohanka, M.; Opletalova, V.; Dohnal, V.; Kuca, K. Synthesis and in vitro evaluation of N-alkyl-7-methoxytacrine hydrochlorides as potential cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20* (20), 6093-6095.

Kuca, K.; Musilek, K.; Stodulka, P.; **Marek, J.**; Hanusova, P.; Jun, D.; Hrabínova, M.; Kassa, J.; Dolezal, B. Twelve different HI-6 salts and their potency to reactivate cyclosarin inhibited AChE in vitro. *Letters in Drug Design & Discovery* **2007**, *4* (7), 510-512.

Kuca, K.; **Marek, J.**; Stodulka, P.; Musilek, K.; Hanusova, P.; Hrabínova, M.; Jun, D. Preparation of benzalkonium salts differing in the length of a side alkyl chain. *Molecules* **2007**, *12* (10), 2341-2347.

Kuca, K.; Kamil, M.; Paar, M.; Daniel, J.; Stodulka, P.; Hrabínova, M.; **Marek, J.** Targeted synthesis of 1-(4-hydroxyiminomethylpyridinium)-3-pyridiniumpropane dibromide - A new nerve agent reactivator. *Molecules* **2007**, *12* (8), 1964-1972.

Kuca, K.; **Marek, J.**; Zdarova-Karasova, J.; Pohanka, M.; Korabecny, J.; Kalasz, H. Novel Acetylcholinesterase Reactivator - Oxime K048-Reactivation Activity In Vitro. *Medicinal Chemistry* **2010**, *6* (1), 1-5.

**Marek, J.**; Kuca, K.; Cabal, J.; Musilek, K.; Karasova, J.; Jung, Y. S.; Jun, D.; Pohanka, M. Newly developed oximes K117 and K127-Reactivation of human brain cholinesterases inhibited by tabun. *Toxicology Letters* **2009**, *189*, S85-S86.

**Marek, J.**; Stodulka, P.; Cabal, J.; Soukup, O.; Pohanka, M.; Korabecny, J.; Musilek, K.; Kuca, K. Preparation of the Pyridinium Salts Differing in the Length of the N-Alkyl Substituent. *Molecules* **2010**, *15* (3), 1967-1972.

**Marek, J.**, Stodulka, P., Cabal, J., Komloova, M., Kuca, K. Preparation of the Quinolinium Salts Differing in the Length of Side Alkylating Chain, *Molecules*, **2012**, In Press

**Marek, J.**, Stodulka, P., Soukup, O., Musilek, K., Cabal, J., Kuca, K. Synthesis of the Isoquinolinium Salts Differing in the Length of the side alkyl chain, *MMSL*, **2012**, In Press

Musilek, K.; Kuca, K.; Dohnal, V.; Jun, D.; **Marek, J.**; Koleckar, V. Two step synthesis of a non-symmetric acetylcholinesterase reactivator. *Molecules* **2007**, *12* (8), 1755-1761.

Musilek, K.; Pavlikova, R.; **Marek, J.**; Komloova, M.; Holas, O.; Hrabínova, M.; Pohanka, M.; Dohnal, V.; Dolezal, M.; Gunn-Moore, F.; Kuca, K. The preparation, in vitro screening and molecular docking of symmetrical bisquatary cholinesterase inhibitors containing a but-(2E)-en-1,4-diyl connecting linkage. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2011**, *26* (2), 245-253.

- Singh, N.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Hydrolysis of Carboxylate and Phosphate Esters Using Monopyridinium Oximes in Cationic Micellar Media. *International Journal of Chemical Kinetics* **2011**, *43* (10), 569-578.
- Singh, N.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Effect of some pyridinium based compounds on the Hydrolysis of Carboxylate Esters, *Indian Journal of Chemistry*, **2012**, 51b, 143-148
- Soukup, O.; Pohanka, M.; Tobin, G.; Jun, D.; Fusek, J.; Musilek, K.; **Marek, J.**; Kassa, J.; Kuca, K. The effect of HI-6 on cholinesterases and on the cholinergic system of the rat bladder. *Neuroendocrinology Letters* **2008**, *29* (5), 759-762.
- Soukup, O.; Proska, J.; Binder, J.; Karasova, J. Z.; Tobin, G.; Jun, D.; **Marek, J.**; Musilek, K.; Fusek, J.; Kuca, K. Methylacridinium and its Cholinergic Properties. *Neurotoxicity Research* **2009**, *16* (4), 372-377.
- Soukup, O.; Kristofikova, Z.; Proska, J.; Tobin, G.; Patocka, J.; **Marek, J.**; Jun, D.; Fusek, J.; Ripova, D.; Kuca, K. Novel acetylcholinesterase reactivator K112 and its cholinergic properties. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2010**, *64* (8), 541-545.
- Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Comparative study of nucleophilic efficacy of pralidoxime towards phosphorus, sulfur and thiophosphorus based esters. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* **2009**, *98* (1), 91-97.
- Tiwari, S.; Kolay, S.; Ghosh, K. K.; Kuca, K.; **Marek, J.** Kinetic Study of the Reactions of p-Nitrophenyl Acetate and p-Nitrophenyl Benzoate with Oximate Nucleophiles. *International Journal of Chemical Kinetics* **2009**, *41* (1), 57-64.
- Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Functionalized surfactant mediated reactions of carboxylate, phosphate and sulphonate esters. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2010**, *23* (6), 519-525.
- Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Cationic Micellar-Catalyzed Hydrolysis of Pesticide Fenitrothion Using alpha-Nucleophiles. *Letters in Drug Design & Discovery* **2010**, *7* (3), 194-199.
- Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Spectrophotometric Determination of the Acidity Constants of Some Oxime-Based alpha-Nucleophiles. *Journal of Chemical and Engineering Data* **2010**, *55* (3), 1153-1157.

## 11 SEZNAM PŘILOŽENÉ LITERATURY

Ghosh, K. K.; Tiwari, S.; **Marek, J.**; Kuca, K. New insights into detoxification of chemical warfare simulants and pesticides using micelle mediated systems. *Main Group Chemistry* **2010**, *9* (3-4), 337-353.

**Marek, J.**; Stodulka, P.; Cabal, J.; Soukup, O.; Pohanka, M.; Korabecny, J.; Musilek, K.; Kuca, K. Preparation of the Pyridinium Salts Differing in the Length of the N-Alkyl Substituent. *Molecules* **2010**, *15* (3), 1967-1972.

**Marek, J.**, Stodulka, P., Cabal, J., Komloova, M., Kuca, K. Preparation of the Quinolinium Salts Differing in the Length of Side Alkylating Chain, *Molecules*, **2012**, In Press

**Marek, J.**, Stodulka, P., Soukup, O., Musilek, K., Cabal, J., Kuca, K. Synthesis of the Isoquinolinium Salts Differing in the Length of the side alkyl chain, *MMSL*, **2012**, In Press

Singh, N.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Hydrolysis of Carboxylate and Phosphate Esters Using Monopyridinium Oximes in Cationic Micellar Media. *International Journal of Chemical Kinetics* **2011**, *43* (10), 569-578.

Singh, N.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Effect of some pyridinium based compounds on the Hydrolysis of Carboxylate Esters, *Indian Journal of Chemistry*, **2012**, *51b*, 143-148

Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Comparative study of nucleophilic efficacy of pralidoxime towards phosphorus, sulfur and thiophosphorus based esters. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* **2009**, *98* (1), 91-97.

Tiwari, S.; Kolay, S.; Ghosh, K. K.; Kuca, K.; **Marek, J.** Kinetic Study of the Reactions of p-Nitrophenyl Acetate and p-Nitrophenyl Benzoate with Oximate Nucleophiles. *International Journal of Chemical Kinetics* **2009**, *41* (1), 57-64.

Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Functionalized surfactant mediated reactions of carboxylate, phosphate and sulphonate esters. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2010**, *23* (6), 519-525.

Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Cationic Micellar-Catalyzed Hydrolysis of Pesticide Fenitrothion Using alpha-Nucleophiles. *Letters in Drug Design & Discovery* **2010**, *7* (3), 194-199.

Tiwari, S.; Ghosh, K. K.; **Marek, J.**; Kuca, K. Spectrophotometric Determination of the Acidity Constants of Some Oxime-Based alpha-Nucleophiles. *Journal of Chemical and Engineering Data* **2010**, *55* (3), 1153-1157.



