

**Univerzita Karlova v Praze,  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra anorganické a organické chemie**



**Izosterní analogy transkarbamů, syntéza, vlastnosti a biologická aktivita**

Doktorská disertační práce

**Mgr. Tomáš Holas**

Obor: Bioorganická chemie  
Školitel: doc. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.

Hradec Králové 2006



## PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych rád poděkoval doc. PharmDr. Alexandru Hrabálkovi, CSc., pod jehož odborným vedením vznikla tato disertační práce. Tímto mu děkuji za všechny jeho rady a pomoc.

Za pomoc a hodnotné diskuze děkuji PharmDr. Kateřině Vávrové, PhD., Mgr. Janě Klimentové a Mgr. Petru Kosákovi.

Rád bych poděkoval také doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. a doc. RNDr. Milanu Pourovi, PhD. za vstřícný přístup při měření a interpretaci NMR spekter.

Můj dík patří samozřejmě i celému kolektivu pracovníků katedry anorganické a organické chemie a ostatním spolupracovníkům, kteří k této práci přispěli svou radou a pomocí.

Závěrem bych rád poděkoval své manželce Šárce, rodičům a kamarádům za jejich trpělivost a podporu během mého studia.

## OBSAH

<b>Úvod</b> .....	<b>7</b>
<b>1. TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>9</b>
1.1. Transdermální podání léčiv .....	9
1.1.1. Mechanismy účinku akceleratorů transdermální permeace .....	9
1.1.2. Matematické vyjádření permeace .....	9
1.1.3. Histologie a fyziologie kůže.....	9
1.1.4. Intercelulární lipidy SC .....	10
1.1.5. Uspořádání lipidových lamel .....	12
1.2. Oxid uhličitý a soli karbamových kyselin.....	13
1.2.1. Oxid uhličitý .....	13
1.2.2. Soli karbamových kyselin .....	13
<b>2. CÍL PRÁCE</b> .....	<b>16</b>
<b>3. METODICKÁ ČÁST</b> .....	<b>17</b>
3.1. Syntéza 6-bromhexanoylchloridu .....	17
3.2. 1-Bromalkan-6-on .....	17
3.3. Syntéza N-(6-oxoalkyl)ftalimidu .....	17
3.4. 6-Oxoalkylamonium-chlorid.....	17
3.5. Syntéza N-Boc chráněného aminoalkylalkoholu .....	17
3.6. Syntéza N-Boc chráněného karbonátu .....	18
3.7. Odbourání chránicí N-Boc skupiny u karbonátů .....	18
3.8. Syntéza alkylisokynátu.....	18
3.9. Syntéza alkylkarbamoyloxyalkylamonium-chloridu .....	18
3.10. Sůl karbamové kyseliny .....	18
3.11. Sůl dithiokarbamové kyseliny .....	18
<b>4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>19</b>
4.1. Chemikálie a přístroje .....	19
4.2. Příprava kůže.....	19
4.3. Permeační experimenty .....	19
4.4. HPLC analýza a zpracování dat .....	19
4.5. Rozpustnosti.....	20
4.6. Ketonové analogy.....	21
4.6.1. Syntéza 6-bromhexanoylchloridu. ....	21
4.6.2. Obecný postup pro syntézu 1-bromalkan-6-onu. ....	21
4.6.3. Obecný postup pro syntézu N-(6-oxoalkyl)ftalimidu. ....	22
4.6.4. Obecný postup pro syntézu 6-oxoalkylamonium-chloridu. ....	23
4.6.5. Obecný postup pro syntézu solí karbamových kyselin. ....	24
4.7. Amidové analogy .....	26
4.7.1. Obecný postup pro syntézu 5-alkylkarbamoylpentylamonium-chloridu .....	26
4.7.2. Soli karbamových kyselin. ....	27
4.8. Alkanové analogy.....	29
4.8.1. Soli karbamových kyselin. ....	29
4.9. Karbonátové analogy .....	31
4.9.1. Obecný postup pro syntézu N-Boc chráněného aminoalkoholu. ....	31
4.9.2. Obecný postup pro syntézu esteru kyseliny uhličitě. ....	31
4.9.3. Obecný postup pro syntézu 5-alkoxykarbonyloxypentylamoniových solí. ...	33
4.9.4. Soli karbamových kyselin. ....	34

---

4.10. Karbamátové analogy.....	36
4.10.1. Obecný postup pro syntézu alkylisokyanátu.....	36
4.10.2. Obecný postup pro syntézu alkylkarbamoyloxyalkylamonium-chloridu. ..	36
4.10.3. Soli karbamových kyselin.....	38
4.11. Dithiokarbamátový analog.....	41
4.12. Termotropické chování akceleraantů.....	42
<b>5. VÝSLEDKY.....</b>	<b>44</b>
5.1. Syntéza.....	44
5.2. Charakterizace připravených molekul.....	44
5.3. Transdermálně akcelerační aktivity.....	45
5.4. Rozpustnosti.....	47
<b>6. DISKUZE.....</b>	<b>49</b>
<b>7. ZÁVĚR.....</b>	<b>53</b>
<b>8. REFERENCE.....</b>	<b>54</b>

## Seznam zkratek:

AAAC	Alkylamonium-alkylkarbamát
Boc	5- <i>terc</i> -butyloxykarbonyl
Cer	Ceramid
DSC	Diferenciální skenovací kalorimetrie
ER	(enhancement ratio) akcelerační poměr
IPM	Permeace z isopropyl-myristátu
MK	Mastné kyseliny
ORTEP	(the Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot) – typ vizualizace krystalové struktury
p	Statistická hladina významnosti
P <sub>g</sub> /W	Permeace z 60% propylenglykolu
R <sup>2</sup>	Statistická hodnota spolehlivosti
SC	Stratum corneum
SD	Směrodatná odchylka
T12	Transkarbam T12
TEA	Triethylamin
TGA	Termogravimetrická analýza
T.t.	Teplota tání
T.v.	Teplota varu
W	(water) Permeace z vody

## ÚVOD

Akceleranty transdermální permeace jsou látky, které snižují bariérové vlastnosti kůže a usnadňují tak průnik léčiva za účelem lokální i systémové terapie.

Z farmakologického hlediska je transdermální podání léčiv velice výhodné, protože lze snížit first-pass efekt při metabolismu léčiva v játrech, dále omezit jeho vedlejší účinky a snížit kolísání terapeutické hladiny léčiva v krvi. Dermální aplikace umožňuje také rychlé ukončení podávání léčiva.

Existuje velké množství látek s prokázanou akcelerační aktivitou, ale většinou není jejich mechanismus účinku plně objasněn. Transkarbam 12 (T12), sůl karbamové kyseliny odvozená od dodecylesteru 6-aminohexanové kyseliny, je nejúčinnějším akcelerantem vyvinutým na katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

Tato disertační práce navazuje na dlouholetý výzkum v oblasti akceleračních látek transdermální permeace na tomto pracovišti. V této práci je prezentována příprava esterových analogů odvozených od T12 a jejich testování jako akceleračních látek transdermální permeace. Snahou bylo také najít vztah mezi strukturou a účinkem připravených analogů. Dále bylo popsáno termické chování solí karbamových kyselin, což umožňuje blíže charakterizovat jejich vlastnosti a může přispět k poznání jejich mechanismu účinku.





## 1. TEORETICKÁ ČÁST

### 1.1. Transdermální podání léčiv

Transdermální podání léčiv má řadu výhod, mezi něž patří např. zamezení first-pass efektu při metabolismu léčiva v játrech a gastrointestinálním traktu, omezení jeho vedlejších účinků, snížení kolísání terapeutické hladiny léčiva v krvi, možnost rychlého ukončení podávání léčiva a v neposlední řadě zvýšení compliance pacienta. Jen velmi malé množství léčiv je však schopné pronikat kůží v dostatečné míře tak, aby léčivo dosáhlo systémově aktivních hladin. Hlavní limitací je samotná kůže, především její nejsvrchnější vrstva – stratum corneum (SC).<sup>1</sup>

V současnosti nejrozšířenějším způsobem, jak snížit bariérové vlastnosti kůže, je použití chemických akceleračních látek. Tento způsob reverzibilní modifikace bariérových vlastností kůže je považován za bezpečný, účinný a praktický pro lokální i systémové podání léčiv.<sup>2</sup>

Přestože již existuje značné množství látek s prokázanou akcelerační aktivitou, většinou není jejich mechanismus účinku plně objasněn. Předpokládá se, že tyto chemické sloučeniny jsou schopny interagovat se složkami SC a snížit, v ideálním případě reverzibilně, bariérové vlastnosti kůže a usnadnit tak permeaci léčiva.<sup>3</sup>

#### 1.1.1. Mechanismy účinku akceleračních látek transdermální permeace

Účinek těchto látek může být teoreticky vyjádřen třemi různými mechanismy, popř. jejich kombinacemi:

- porušení organizace lipidů v mezibuněčném prostoru epidermis
- interakce s proteiny v buněčných membránách
- ovlivnění rozdělovacího koeficientu účinné látky mezi vehikulem (mast'ovým, krémovým základem apod.) a pokožkou

#### 1.1.2. Matematické vyjádření permeace

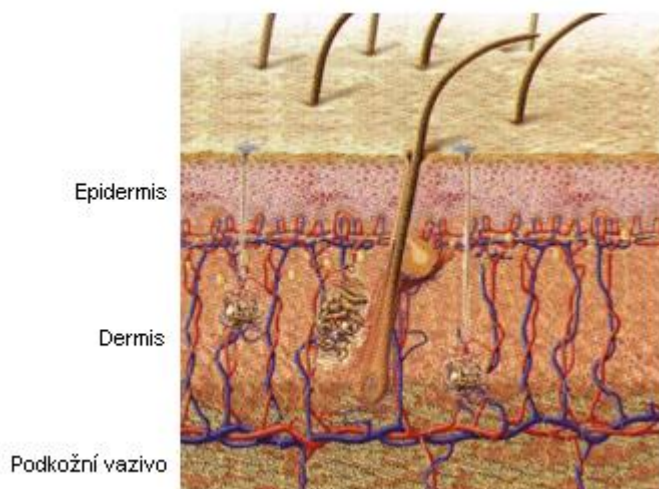
Dle 1. Fickova zákona je flux  $J$  (tok; množství permeujícího léčiva, které pronikne jednotkovou plochou kůže za časovou jednotku;  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ ) přímo úměrný difuznímu koeficientu  $D$  (vyjadřuje rychlost pohybu rozpuštěných látek v SC;  $\text{cm}^2/\text{h}$ ), rozdělovacímu koeficientu  $P$  (poměr koncentrace léčiva v membráně k koncentraci ve vehikulu) a rozpustnosti léčiva  $C_0$  ve vehikulu. Naopak flux je neúměrně úměrný šířce  $h$  SC.

$$J = \frac{D * P * C_0}{h}$$

#### 1.1.3. Histologie a fyziologie kůže<sup>4</sup>

Kůže je důležitý orgán, který odděluje organismus od vnějšího prostředí a tím ho chrání před škodlivými vlivy.

Skládá se ze tří histologicky zřetelně diferencovaných vrstev: spodního podkožního vaziva, vnitřní dermis a vnější epidermis. Anatomická stavba kůže je znázorněna na Obr. 1.



**Obr. 1:** Uspořádání kůže.

Epidermis dosahuje u člověka tloušťky přibližně 0,1 mm. Můžeme zde rozeznat několik vrstev tzv. živé epidermis (stratum germinativum, spinosum, granulosum a lucidum) představující různá stadia diferenciace keratinocytů a dále svrchní rohovou vrstvu – stratum corneum. Ve stratum germinativum se vytvořené buňky posouvají v histologicky dobře rozlišitelných vrstvách směrem k povrchu, kde se na cestě k periferii po postupné degeneraci keratinizují. V závěrečné fázi se odumřelé buňky odlupují v podobě šupinek a odstraňují z povrchu kůže. Vrstvy živé epidermis většinou kladou pronikajícím látkám jen malý odpor. Nejdůležitější roli v bariérové funkci pokožky má SC. Je přibližně 10-20  $\mu\text{m}$  silné a skládá se z 10 až 25 vrstev keratinocytů vyplněných vláknitým keratinem obklopených vysoce organizovanou multilamelární lipidovou matrix.<sup>5</sup> Buněčná obálka je poměrně silná, vysoce zesítená a nepropustná.<sup>6</sup>

#### 1.1.4. Intercelulární lipidy SC

Za bariérové vlastnosti SC je zodpovědné především jedinečné složení a uspořádání intercelulárních lipidů.<sup>7</sup> Lipidy přítomné v SC tvoří přibližně 20 % celkové hmotnosti tkáně. Tato lipidická fáze je kontinuální v celém SC a je prostupná buď transcelulárně, intercelulárně nebo transglandulárně, tj. prostřednictvím vývodů mazových a v menším měřítku i potních žláz. Hlavními složkami intercelulárních prostor SC jsou ceramidy, cholesterol a mastné kyseliny (MK).<sup>8</sup> Minoritně jsou přítomny estery cholesterolu, cholesteryl-sulfát a další. Nejsou zde však přítomny téměř žádné fosfolipidy.

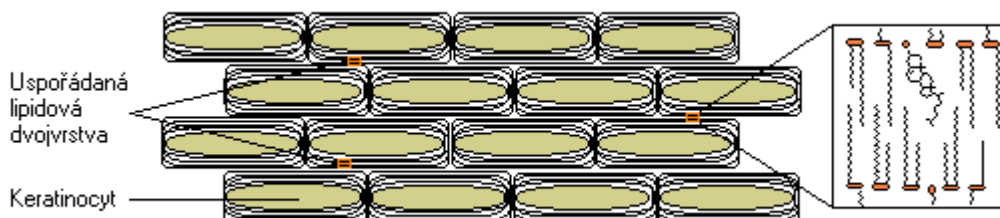
Skupina 9 typů ceramidů, která je strukturně relativně heterogenní, představuje hlavní polární lipidy SC lišících se v polární hlavě a délce řetězce mastné kyseliny (Obr. 3).<sup>9</sup> Základem molekuly ceramidu je báze, kterou může být sfingozin (Cer 1,2,4 a 5), fytosfingozin (Cer 3,6 a 9) nebo 6-hydroxysfingozin (Cer 7 a 8). Na primární aminoskupinu v poloze 2 báze se amidicky váže MK, která může být nehydroxylovaná, případně  $\alpha$ - nebo  $\omega$ -hydroxylovaná. Ceramidy ve SC se liší od běžných ceramidů neobvyklou délkou acylových řetězců a právě takto dlouhé nenasycené řetězce jsou podmínkou pro vytvoření vysoce uspořádané, nepropustné bariéry.

Podkožní vazivo tvoří tkáň, která je bohatě zásobena krevními cestami a nervovými vlákny. V něm se vyskytuje také tuková tkáň. Na některých místech lidského těla (uši, nos, oční víčko atd.) se tuková tkáň nevytváří.

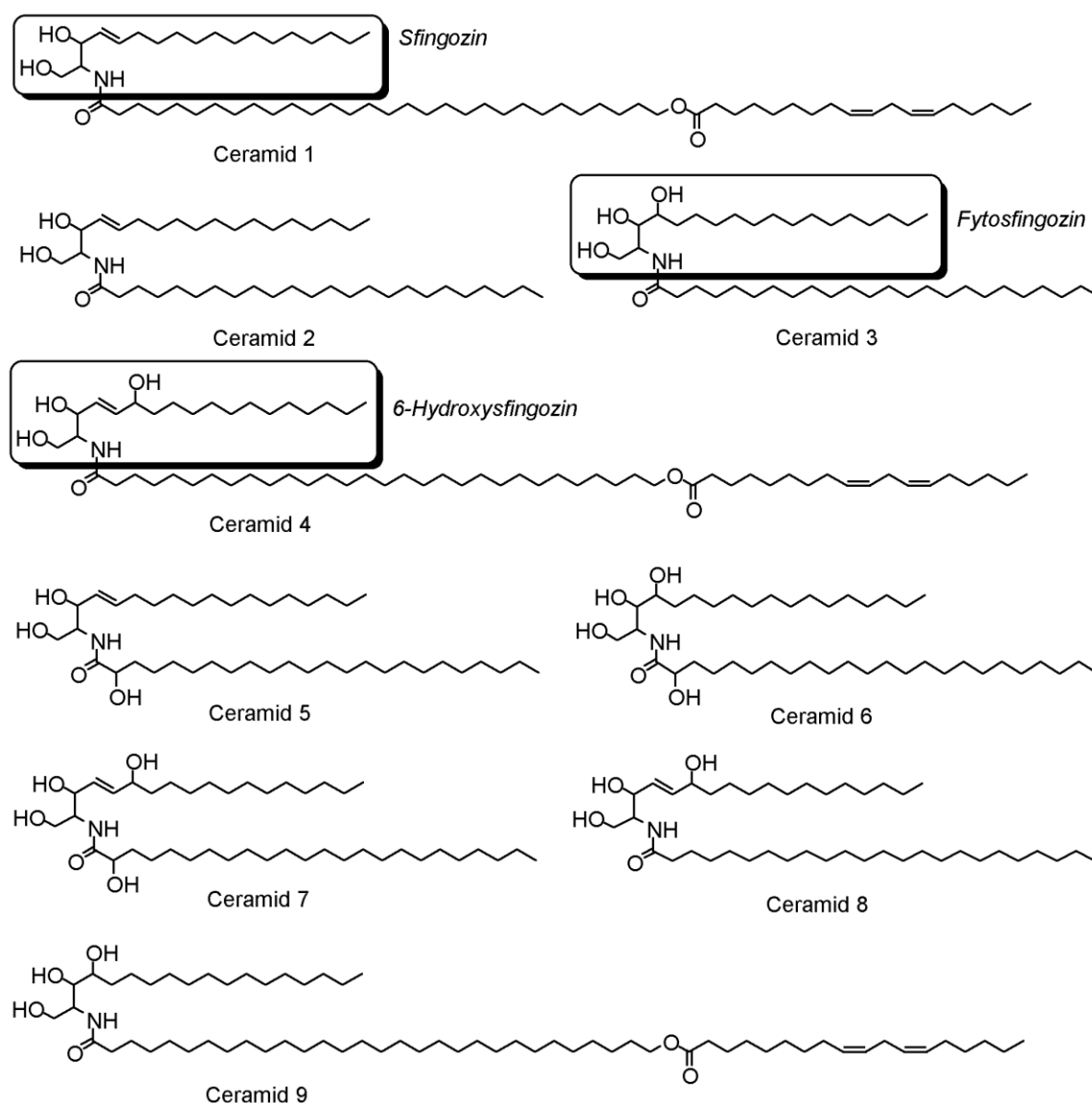
Spodní část dermis se skládá z kolagenových a elastických vláken, které zabezpečují pružnost kůže. Horní dermis se zaklínuje do epidermis prostřednictvím jazýčkovitých útvarů papilární vrstvy. Je síťovitě propletena krevními vlásečnicemi, jejichž úkolem je výživa nevaskulární epidermis.

Cholesterol je běžnou součástí živočišných membrán. Ve SC je jeho funkcí fluidizovat lamely a udržovat elasticitu kůže.

MK jsou v lamelách téměř vždy nasycené, nerozvětvené a delší než 18 uhlíků. Nejčastěji zastoupené kyseliny jsou behenová a lignocerová (C22 a C24).



**Obr. 2** Schématické znázornění stratum corneum.

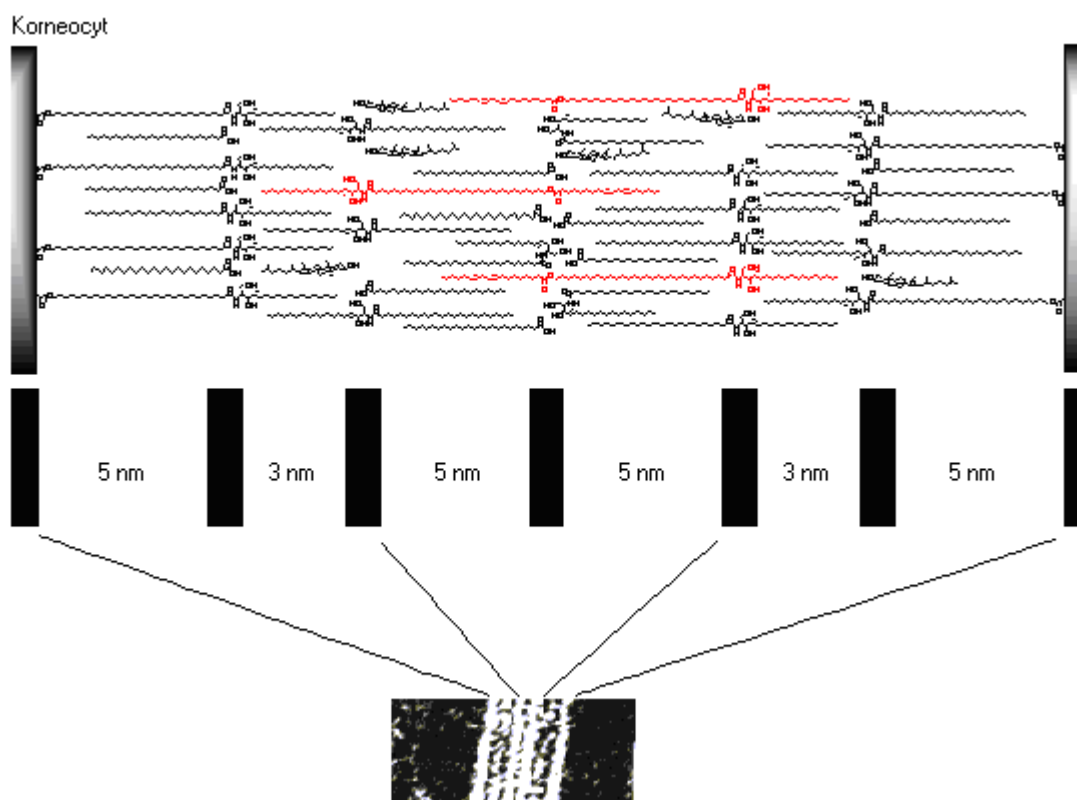


**Obr. 3** Ceramidy v lidském stratum corneum.

### 1.1.5. Uspořádání lipidových lamel

Na rozhraní stratum granulosum a SC dochází k uvolnění lamelárních granulek se směsí lipidů z korneocytů do mezibuněčného prostoru.<sup>10</sup> Klíčovým krokem vzniku bariéry je připojení ceramidů na proteiny korneocytové obálky, od níž se pak odvíjí uspořádání extracelulárních lipidových agregátů.<sup>11</sup> Extracelulární lipidy mezi korneocyty jsou uspořádány do multilamelárních struktur a jsou orientovány paralelně ke kožnímu povrchu (Obr. 2). Předpokládá se, že Cer 1 slouží jako stabilizátor lamelárního uspořádání a to tak, že  $\omega$ -hydroxyacylová část pokryje celou šířku dvojvrstvy a linoleát se vmezeří do přilehlé oblasti další dvojvrstvy a tvoří tak pevné spojení mezi dvěma dvojvrstvami (Obr. 4).<sup>11</sup> RTG difrakcí a poté i elektronovou mikroskopií byla zjištěna přítomnost dvou lamelárních fází s přibližnou periodicitou 5 a 3 nm.<sup>12</sup> Elektronově jasný pruhový vzor, specifický pro epidermální intercelulární lipidy ve SC, byl v elektronovém mikroskopu pozorován jako široké-úzké-široké pruhy a je přítomen ve všech úrovních SC. Nejčastěji se vyskytujícím uspořádáním ve SC je 6-ti pruhový vzor: široký-úzký-široký-široký-úzký-široký.

Existuje několik modelů epidermální bariéry a mezi nejvíce uznávaných patří tzv. Sandwich model.<sup>13</sup> Je založen na molekulovém uspořádání 13 nm fáze, kde opakující se jednotka je tvořena třemi lipidovými vrstvami – jedna úzká uprostřed a dvě široké po stranách. V širokých postranních vrstvách se vyskytují hlavně ceramidy s dlouhými řetězci, kde dochází pouze k částečnému překryvu řetězců, zatímco střední úzká vrstva obsahuje hlavně molekuly ceramidů s krátkým acylem (16 uhlíků), cholesterol a řetězce kyseliny linolové z Cer 1. Střední vrstva představuje díky svému méně rigidnímu uspořádání tekutější podjednotku, která je zodpovědná za elasticitu kůže.



**Obr. 4** Modelové uspořádání lipidů v mezibuněčném prostoru stratum corneum. Znázorněn pruhový vzor: široký-úzký-široký-široký-úzký-široký, který je pozorovatelný v elektronovém mikroskopu. (Převzato z Disertační práce, Kateřina Vávrová, Faf UK HK, 2003).

## 1.2. Oxid uhličitý a soli karbamových kyselin

Existuje velké množství látek s prokázanou transdermálně akcelerační aktivitou. Mezi vysoce účinné akceleranty transdermální permeace patří Transkarbam 12 (T12), což je sůl karbamové kyseliny odvozená od dodecylesteru 6-aminohexanové kyseliny. U této látky, ani u látek podobných, ale není většinou plně objasněn mechanismus účinku. Zdá se, že důležitým faktorem permeační aktivity těchto typů akceleračních látek je labilně vázaný oxid uhličitý.<sup>14</sup>

Právě soli karbamových kyselin, jakožto cílové sloučeniny, jsou v této disertační práci syntetizovány a testovány jako potenciální akceleranty transdermální permeace.

### 1.2.1. Oxid uhličitý

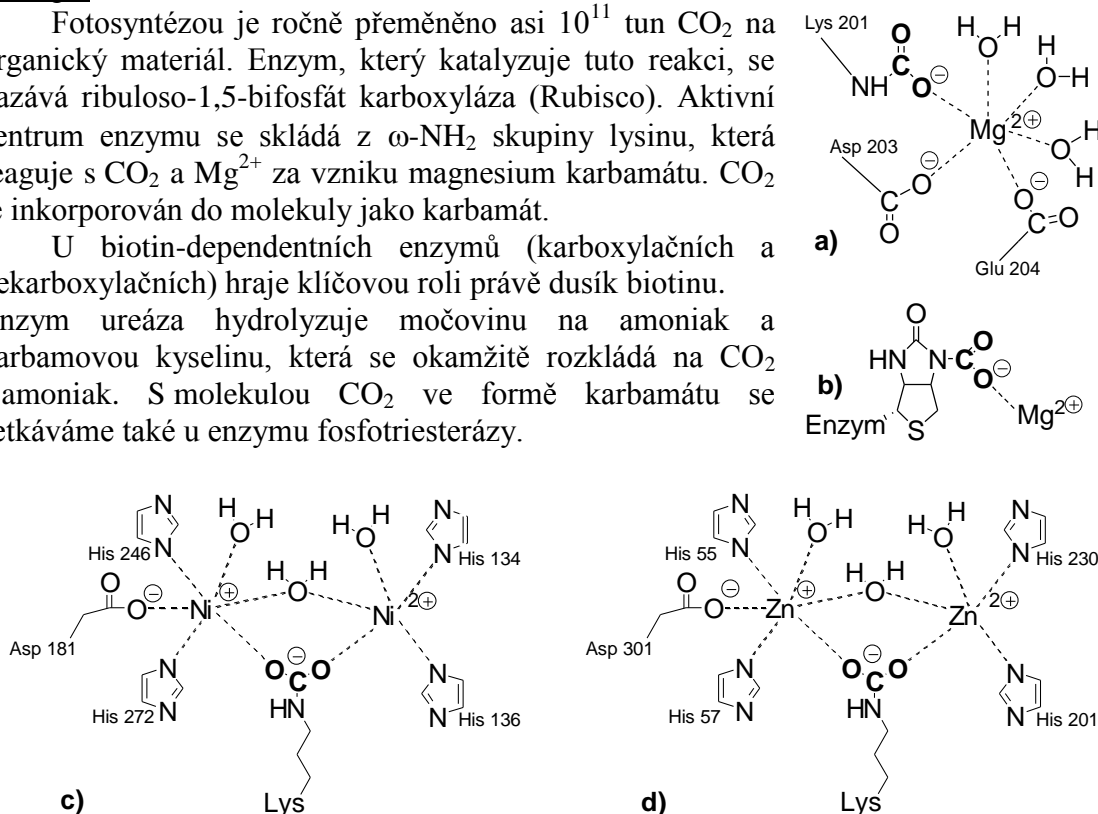
Navzdory nízkým koncentracím je  $\text{CO}_2$  důležitou součástí zemské atmosféry. Absorbuje a zpětně emituje infračervené záření pocházející ze zemského povrchu, čímž přispívá ke skleníkovému efektu.  $\text{CO}_2$  má zásadní význam pro živé organismy. Je zdrojem uhlíku pro výstavbu rostlinných tkání a je součástí uhličitánového pufru potřebného pro udržení homeostázy u živočichů. S přítomností a praktickým využitím různých forem  $\text{CO}_2$  se setkáváme téměř ve všech průmyslových odvětvích.<sup>15</sup>

### 1.2.2. Soli karbamových kyselin

#### Biologie<sup>16</sup>

Fotosyntézou je ročně přeměněno asi  $10^{11}$  tun  $\text{CO}_2$  na organický materiál. Enzym, který katalyzuje tuto reakci, se nazývá ribuloso-1,5-bifosfát karboxyláza (Rubisco). Aktivní centrum enzymu se skládá z  $\omega$ - $\text{NH}_2$  skupiny lysinu, která reaguje s  $\text{CO}_2$  a  $\text{Mg}^{2+}$  za vzniku magnesium karbamátu.  $\text{CO}_2$  je inkorporován do molekuly jako karbamát.

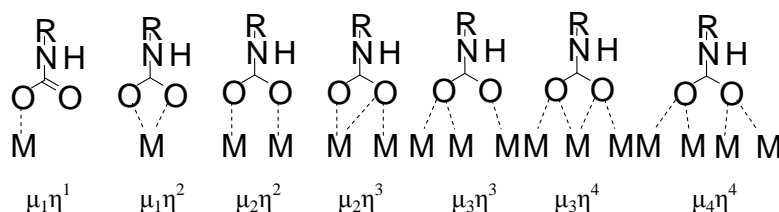
U biotin-dependentních enzymů (karboxylačních a dekarboxylačních) hraje klíčovou roli právě dusík biotinu. Enzym ureáza hydrolyzuje močovinu na amoniak a karbamovou kyselinu, která se okamžitě rozkládá na  $\text{CO}_2$  a amoniak. S molekulou  $\text{CO}_2$  ve formě karbamátu se setkáváme také u enzymu fosfotriesterázy.



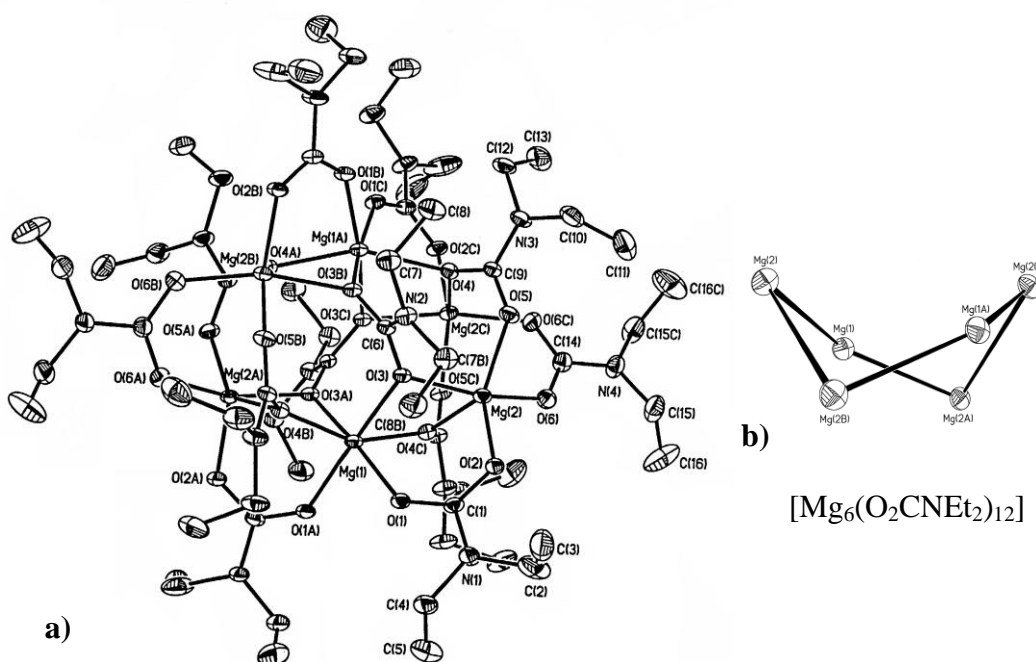
**Obr. 5** Schématické znázornění aktivních center enzymů: a) rubisco; b) biotin-dependentní enzymy; c) ureáza; d) fosfotriesteráza.<sup>16</sup>

### Komplexy karbamátů s kovy

Díky zásadnímu významu výše popsaných enzymů se velká pozornost vědeckých pracovišť orientuje právě na problematiku komplexů karbamátů s kovy. U těchto komplexů jsou popisovány různé koordinační módy:<sup>17</sup>



Ve skutečnosti jsou tyto komplexy mnohem složitější. Mezi nejstudovanější komplexy patří komplex hořčíku a diethylaminu (Obr. 6).<sup>17</sup>



**Obr. 6** a) ORTEP znázornění molekuly  $[\text{Mg}_6(\text{O}_2\text{CNEt}_2)_{12}]$  s 30% pravděpodobností prostorového uspořádání atomů vymezeného elipsoidy; b) Mg jádra představují twist konformaci podobně jako u cyklohexanu.

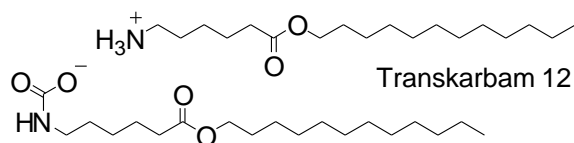
N-alkylkarbamátové komplexy s různými kovy jsou intenzivně studovány, mimo jiné také díky snadnému a efektivnímu vnesení  $\text{CO}_2$  do molekuly. Přítomnost kovu napomáhá stabilizovat karbamátový anion, který slouží jako prekurzor pro přípravu isokyanátu, resp. esteru alkylkarbamové kyseliny.<sup>18</sup>

### Alkylamonium-alkylkarbamáty

Alkylamonium-alkylkarbamáty (AAAC), neboli také transkarbamý jsou skupinou látek, u kterých je  $\text{CO}_2$  vázán kovalentně k dusíku a tvoří sůl (karboxylátový anion) s druhou molekulou alkylaminu.

Jedním ze zástupců AAAC je Transkarbam 12 (T12, 5-(dodecyloxykarbonyl)pentylamonium-5-(dodecyloxykarbonyl)pentylkarbamát). Jedná se o sůl karbamové

kyseliny, která byla připravena na katedře anorganické a organické chemie Faf UK HK. Tato látka se stala předlohou látkou pro tuto disertační práci.

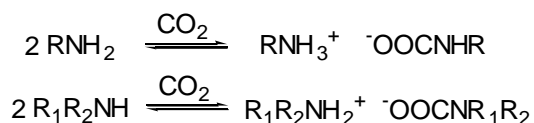


**Obr. 7** Strukturální vzorec Transkarbamu 12.

Bylo zjištěno, že akcelerační aktivita T12 je závislá na přítomnosti CO<sub>2</sub> v molekule. Jedná-li se pouze o molekulu aminoesteru bez kovalentně vázaného CO<sub>2</sub>, pak akcelerační aktivita je snížena téměř k nulovým hodnotám.<sup>14</sup> Oxid uhličitý vázaný v T12 se proto zdá být nezbytně nutný pro akcelerační aktivitu. Je vysoce pravděpodobné, že právě uvolnění CO<sub>2</sub> z akceleračního činidla v kůži o mírně kyselém pH je důvodem vysoké aktivity T12.

Určitou podobnost můžeme sledovat u vazby CO<sub>2</sub> v T12 (ester 6-aminohexanové kyseliny) a v některých enzymech. Např. u enzymu Rubisco je molekula CO<sub>2</sub> vázána ve formě soli karbamové kyseliny v poloze 6 na primární aminoskupině lysinu (2,6-diaminohexanová kyselina) (viz Obr. 5).

Příprava AAAC zahrnuje reakci CO<sub>2</sub> s primárním nebo sekundárním aminem za vzniku AAAC (Obr. 8).



**Obr. 8** Schématické znázornění syntézy solí karbamových kyselin.

Transkarbamy odvozené od stericky chráněných aminů nebo s methylovou skupinou na  $\alpha$ -uhlíku<sup>19</sup> jsou nestabilní. AAAC s krátkým uhlíkatým řetězcem jsou hygroskopické a nestabilní. Terciární aminy s CO<sub>2</sub> za vzniku soli karbamové kyseliny nereagují. Výjimkou je dibenzylkarbamová kyselina, kterou se podařilo vyizolovat za laboratorní teploty a to ve formě dimeru.<sup>20</sup> Některé práce dokonce popisují přítomnost karbamové kyseliny v roztoku.<sup>21</sup>

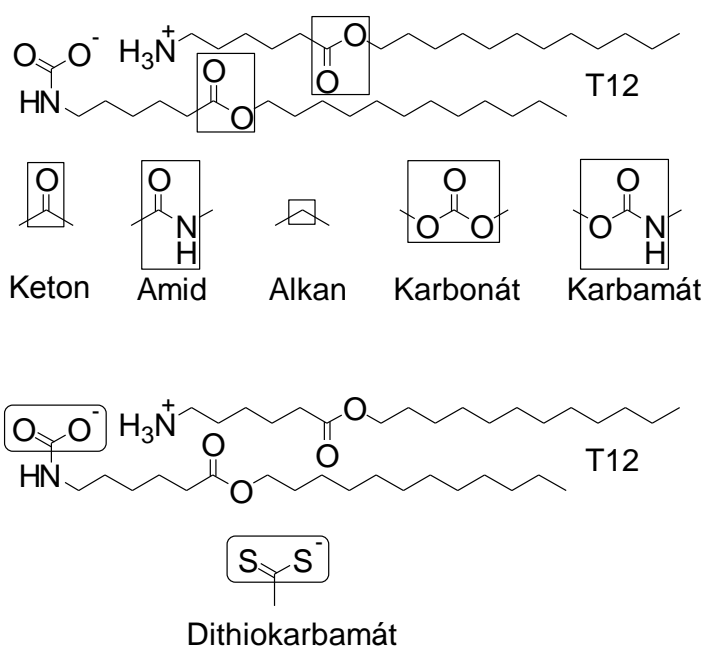
S výjimkou výše zmíněných nestabilních solí jsou obecně soli karbamových kyselin krystalické a za laboratorní teploty stabilní sloučeniny. Zahříváním se rozkládají na výchozí amin a CO<sub>2</sub>. Již v slabě kyselém prostředí se protonují na kyselinu karbamovou a rozkládají se na CO<sub>2</sub> a amin nebo jeho amoniiovou sůl. Taktéž se rozkládají mechanickým namáháním (ultrazvuk, molekulový mlýn). AAAC s vyšší molekulovou hmotností jsou všeobecně málo rozpustné ve všech rozpouštědlech. Určitou výjimku však tvoří CHCl<sub>3</sub> a podobná chlorovaná rozpouštědla. Omezená rozpustnost ve vodě je navíc ovlivněna faktem, že v kyselém a silně bazickém prostředí se AAAC rozkládají na CO<sub>2</sub> nebo uhličitán, zatímco v slabě bazickém roztoku existuje rovnováha mezi karbamátem, uhličitánem a hydrogenuhličitánem. Tato rovnováha je navíc závislá na typu aminu, koncentraci CO<sub>2</sub> či tlaku.<sup>22</sup>

## 2. CÍL PRÁCE

Akceleranty transdermální permeace jsou látky, které snižují bariérové vlastnosti kůže a mohou tak usnadňovat průnik léčiva.

Transkarbam 12 (T12), sůl karbamové kyseliny odvozená od dodecylesteru 6-aminohexanové kyseliny, je neúčinnějším akcelerantem připraveným na pracovišti anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové. Cílem této disertační práce bylo syntetizovat nové potenciální látky, které by se vyznačovaly lepšími akceleračními vlastnostmi.

Esterová analogie u T12 pro akceleranty transdermální permeace se projevila jako jedna z vhodně zvolených obměn struktury, jež umožňuje pochopení vztahu mezi strukturou a účinkem daného typu látek. Jejich společným strukturálním znakem je polární hlavička představující sůl karbamové kyseliny a optimálně dlouhý lipofilní řetězec s obměňovanou funkční skupinou (Obr. 9).



**Obr. 9** Strukturální vzorec molekuly T12. Ohraničení znázorňuje cílené obměny funkčních skupin.

### Dílčí cíle disertace:

1. Připravit analoga T12, tj. ketony, amidy, alkany, karbonáty a karbamáty a charakterizovat je.
2. Připravit dithiokarbamátový analog T12 a charakterizovat jej.
3. Vybraná analoga a případné jejich série otestovat na urychlení průniku modelového léčiva theofylinu přes excidovanou kůži.
4. Porovnat výsledky permeačních experimentů s předlohou strukturou T12.
5. Sledovat vliv izosterní záměny esterové skupiny za skupinu ketonovou, amidovou, alkylenovou, karbonátovou a karbamátovou.
6. Přispět k objasnění způsobu vazby  $\text{CO}_2$  v molekule akceleraantu.
7. Pokusit se vyslovit hypotézu o mechanismu účinku u daného typu akceleraantů.

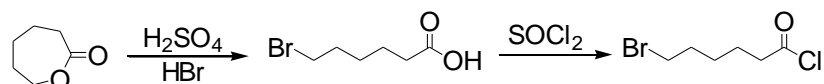


### 3. METODICKÁ ČÁST

Ke splnění vytyčeného cíle byly zvoleny následující metody a postupy:

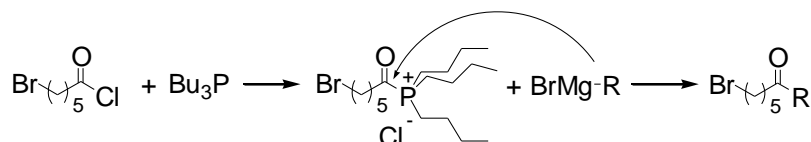
#### 3.1. Syntéza 6-bromhexanoylchloridu

6-Bromhexanová kyselina byla připravena kyselou hydrolyzou kaprolaktonového kruhu a substitucí hydroxyly v poloze 6 bromem působením kyseliny bromovodíkové. 6-Bromhexanoylchlorid byl připraven reakcí karboxylové skupiny s thionylchloridem.<sup>23</sup>



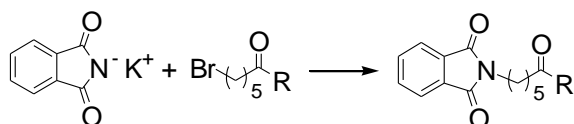
#### 3.2. 1-Bromalkan-6-on

Z řady reakcí pro přípravu ketonů se osvědčila reakce Grignardova činidla s *in situ* připraveným acyltributylphosphoniovým iontem, který vznikl z 6-bromhexanoylchloridu a tributylphosphinu v bezvodém prostředí při -30 °C.<sup>24</sup>



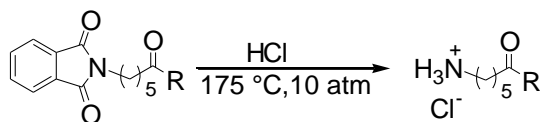
#### 3.3. Syntéza N-(6-oxoalkyl)ftalimidu

Při reakci bromketonu s kalium-ftalimidem byla použita Gabrielova syntéza.<sup>25</sup>



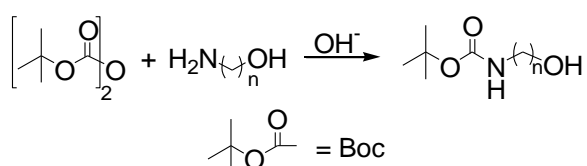
#### 3.4. 6-Oxoalkylamonium-chlorid

N-alkylftalimid byl kyselě hydrolyzován za zvýšené teploty a tlaku za vzniku hydrochlorid aminoketonu.<sup>25</sup>



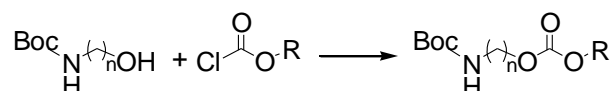
#### 3.5. Syntéza N-Boc chráněného aminoalkylalkoholu

Aminoskupina ω-aminoalkylalkoholu reagovala s diterc.butyldikarbonátem v alkalickém vodném prostředí.<sup>26</sup>



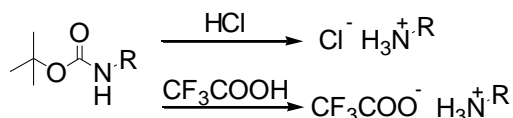
### 3.6. Syntéza N-Boc chráněného karbonátu

Karbonáty byly připraveny reakcí N-Boc chráněného aminoalkoholu s příslušným alkylchlorformiátem.<sup>27</sup>



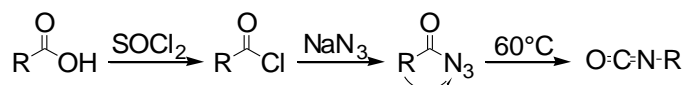
### 3.7. Odbourání chránič N-Boc skupiny u karbonátů

V kyselém bezvodém prostředí byla odstraněna protektivní N-Boc skupina. Výhodou použití suchého chlorovodíku před kyselinou trifluoroctovou je fakt, že příslušné chloridy jsou dobře krystalizující látky.<sup>28</sup>



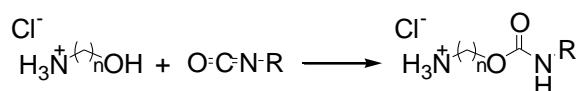
### 3.8. Syntéza alkylisokynátu

Předestilovaný acylchlorid reagoval s azidem sodným v alkalickém prostředí za vzniku acylazidu, který se Curtiovým přesmykem za zvýšené teploty v bezvodém prostředí přemění na odpovídající alkylizokyanát.<sup>29</sup>



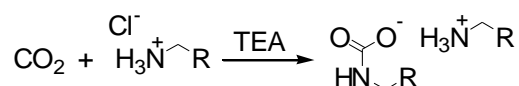
### 3.9. Syntéza alkylkarbamoyloxyalkylamonium-chloridu

Příslušné karbamáty lze připravit reakcí alkylisokyanátu s chloridem aminoalkylalkoholu.<sup>30</sup>



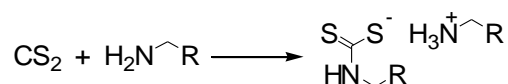
### 3.10. Sůl karbamové kyseliny

Aminoskupina poskytne reakcí s plynným CO<sub>2</sub> sůl karbamové kyseliny – transkarbam (alkylamonium-alkylkarbamát).<sup>14</sup>



### 3.11. Sůl dithiokarbamové kyseliny

Aminoskupina reaguje s CS<sub>2</sub> za vzniku soli dithiokarbamové kyseliny.<sup>31</sup>



## 4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 4.1. Chemikálie a přístroje

Všechny chemikálie byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich. Pro sloupcovou chromatografii byl použit Silica gel 60 (230–400 mesh) a pro tenkovrstvou chromatografii byly použity TLC desky (silica gel 60 F<sub>254</sub>) od firmy Merck. Struktura a čistota syntetizovaných sloučenin byla ověřena pomocí FTIR (Nicolet Impact 400 spectrophotometer) a <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spekter (Varian Mercury-Vx BB 300 instrument, pracující při 300 MHz u <sup>1</sup>H, 75 MHz u <sup>13</sup>C). Elementární analýza byla provedena na přístroji Fisons EA 1110 CHNS-O. Teploty tání byly měřeny na Koflerově přístroji bez korekce. DSC spektra byla změřena na Netzsch DSC 200PC přístroji (měření s korekcí, 5 °C/min, 20 ml/min N<sub>2</sub>). TGA byla provedena v laboratoři termické analýzy VŠCHT v Praze na přístroji Stanton Redcroft TG 750 (5 °C/min). FTIR závislé na teplotě bylo změřeno ve Společné laboratoři chemie pevných látek AV ČR a Univerzity v Pardubicích na přístroji FTIR NICOLET NEXUS EURO (KBr tableta, 1 °C/min, vakuum 3 mbar). Prášková X-ray difrakce byla měřena na Bruker D8 Advance ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ,  $0^\circ < 2\theta < 35^\circ$ ).

### 4.2. Příprava kůže

Čerstvé nespárené prasečí uši byly získány z masokombinátu Skaličan – Česká Skalice. Kůže z dorzální strany prasečího ucha byla odřezána pomocí skalpelu a oholena. Následně byla kůže ponořena do fyziologického roztoku s 0,05% azidem sodným po dobu pěti minut. Kůže o rozměrech přibližně 15 x 15 cm byla osušena a uskladněna při -18 °C po dobu maximálně dvou měsíců. Rozmrazena byla těsně před permeačním experimentem.

### 4.3. Permeační experimenty

Akcelerační aktivity potenciálních akcelerantů transdermální permeace byly měřeny *in vitro* za použití Francových difuzních cel. Jako modelové léčivo pro permeační experimenty byl použit theofylin. Donorové vzorky pro permeaci byly připraveny jako 5% suspenze theofylinu s přísadkou 1 % testovaného urychlovače ve vodě (W), směsi propylenglykol/voda 3:2 (Pg/W) a dále v isopropyl-myristátu (IPM). Suspenze byly míchány 5 minut při 50 °C a pak inkubovány v termostatu při 37 °C po dobu 24 hodin. Kožní vzorky o velikosti 2 x 2 cm byly vloženy do Francovy cely s povrchem 1 cm<sup>2</sup> vymezeným pro permeaci. Akceptorová část cely byla naplněna fosforečnanovým pufrům o pH 7,4 s přísadkou 0,03 % azidu sodného. Po 30 minutách teploty při 32 °C bylo aplikováno 0,2 ml donorového vzorku na kůži a donorová část Francovy cely byla uzavřena sklíčkem. Po celou dobu experimentu byla akceptorová fáze intenzivně míchána a udržována při teplotě 32 °C. V průběhu 48 hodin byla akceptorová fáze o objemu 0,6 ml v daných časových intervalech odebrána a nahrazena čerstvou akceptorovou fází (0,6 ml).

### 4.4. HPLC analýza a zpracování dat

Koncentrace theofylinu v akceptorové fázi byla stanovena za užití HPLC s vysokotlakou pumpou LCP (ECOM, Praha), LiChroCART 250-4 kolonou (LiChrospher 100, RP 18, 5  $\mu\text{m}$ , Merck), SP 8440 UV detektorem (Spectra Physics) a

CSW 1,7 intergračním softwarem. Jako mobilní fáze byl použit methanol/0,1 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  6:4 v/v s průtokem 1,2 ml/min. Theofylin byl stanoven při 272 nm, retenční čas  $3,3 \pm 0,1$  min.

Kumulativní množství (množství léčiva, které pronikne jednotkovou plochou [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]) theofylinu prošlé přes kůži (upraveno o doplněnou akceptorovou fázi) bylo graficky vyneseno v závislosti na čase. Oblast ustáleného toku permeantu byla využita pro výpočet příslušných směrnic odpovídající číselným hodnotám fluxu (množství permeujícího léčiva, které pronikne jednotkovou plochou za časovou jednotku [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ ]). Testované sloučeniny byly charakterizovány akceleračním poměrem (ER - enhancement ratio), což je podíl průměrů fluxu s akcelerantem a bez něho. Statistická významnost byla vyhodnocena pomocí Studentova *t*-testu.

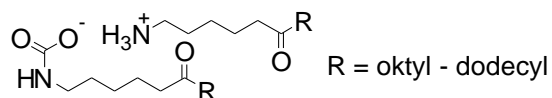
#### 4.5. Rozpustnosti

Množství rozpuštěného theofylinu v donorovém vzorku pro permeace z 60% propylenglykolu bylo stanoveno pomocí HPLC po předchozí filtraci přes 0,22  $\mu\text{m}$  filtr a zředění mobilní fází. Každý vzorek byl měřen čtyřikrát.

Rozpustnost akcelerantu v 60 % propylenglykolu byla stanovena za použití potenciometrické titrace. Suspenze příslušného akcelerantu (1 %) v 60 % propylenglykolu byla připravena stejným způsobem jako donorový vzorek pro permeaci. Poté byla suspenze filtrována přes 0,22  $\mu\text{m}$  filtr. 10 ml destilované vody bylo přidáno k 6 ml filtrátu a okyseleno 0,1 M HCl na pH 3. Vzorek byl následně titrován 0,1 M NaOH až do pH > 10. Koncentrace akcelerantu byla vypočítána ze spotřeby 0,1 M NaOH mezi dvěma inflexními body. Každý vzorek s akcelerantem byl připraven a titračně stanoven třikrát.

## 4.6. Ketonové analogy

Obecnou strukturou pro ketonové analogy je následující vzorec:



### 4.6.1. Syntéza 6-bromhexanoylchloridu.

Syntéza 6-bromhexanoylchloridu je schématicky znázorněna na str. 13. Kaprolakton (236 g; 2,07 mol) byl zahříván za mírného varu v 48% HBr (520 ml; 4,6 mol) a 96% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (235 ml). K ochlazené reakční směsi bylo po 3 hodinách přidáno 5 litrů destilované vody a organická vrstva byla oddělena. Vodný podíl byl extrahován diethyletherem. Spojená organická frakce byla zahuštěna a 6-bromhexanová kyselina vydestilována za sníženého tlaku (150-155 °C/20 mbar, zisk 305 g, 75 %). Za intenzivního míchání byl ke kyselině (97 g, 0,5 mol) přidán přebytek thionylchloridu (71 ml; 1 mol). Po jedné hodině při 50 °C byla směs destilována (113 °C/11 mbar) za zisku bezbarvé kapaliny 6-bromhexanoylchloridu (98 g, 93 %).

### 4.6.2. Obecný postup pro syntézu 1-bromalkan-6-onu.

Syntéza 1-bromalkan-6-onu probíhala podle schématu znázorněném na str. 13. 6-Bromhexanoylchlorid byl rozpustěn v bezvodém THF a ochlazen na -30 °C. Následně byl přidán tributylfosfín (1,1 ekv.) a výsledná suspenze byla míchána 30 minut pod atmosférou N<sub>2</sub>. Grignardova sloučenina (1 ekv.) byla pomalu přikapána a směs byla vystavena intenzivnímu míchání po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zředěna 100 ml 1M HCl a extrahována diethyletherem. Spojené organické frakce byly na závěr protřepány 1% NaHCO<sub>3</sub>, nasyceným roztokem KBr, vysušeny Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a zahustěny na rotační vakuové odparce. Olejovitý zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (petrolether/ethyl-acetát 3:1) a rekrystalizován.

**1-Bromtetradekan-6-one.** Kapalina, výtěžek 42 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  2927s, 2855s, 1708s( $\nu_{\text{CO}}$ ), 1464m, 1409w( $\delta_{\text{COCH}_2}$ ), 1376w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,40 (t; 2H;  $J=6,8$  Hz; BrCH<sub>2</sub>), 2,41 (t; 2H;  $J=7,3$  Hz; COCH<sub>2</sub>), 2,38 (t; 2H;  $J=7,4$  Hz; CH<sub>2</sub>CO), 1,86 (p; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1,66-1,48 (m; 4H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,48-1,38 (m; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1,34-1,15 (m; 10H; CH<sub>2</sub>), 0,88 (t; 3H;  $J=6,7$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  211,1; 42,9; 42,4; 33,6; 32,5; 31,9; 29,4; 29,3; 29,2; 27,7; 23,9; 22,8; 22,7; 14,1 ppm.

**1-Brompentadekan-6-one.** Kapalina, výtěžek 45 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  2927s, 2856s, 1708s( $\nu_{\text{CO}}$ ), 1464m, 1408w( $\delta_{\text{COCH}_2}$ ), 1375w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,40 (t; 2H;  $J=6,9$  Hz; BrCH<sub>2</sub>), 2,41 (t; 2H;  $J=7,2$  Hz; COCH<sub>2</sub>), 2,38 (t; 2H;  $J=7,3$  Hz; CH<sub>2</sub>CO), 1,86 (p; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1,66-1,49 (m; 4H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,48-1,35 (m; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1,34-1,14 (m; 12H; CH<sub>2</sub>), 0,87 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  211,2; 42,9; 42,4; 33,6; 32,5; 31,9; 29,5; 29,4; 29,3; 29,3; 27,7; 23,9; 22,8; 22,7; 14,1 ppm.

**1-Bromhexadekan-6-one.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 25-28 °C, výtěžek 50 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  2927s, 2856s, 1708s( $\nu_{\text{CO}}$ ), 1464m, 1409w( $\delta_{\text{COCH}_2}$ ), 1375w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,40 (t; 2H;  $J=6,7$  Hz; BrCH<sub>2</sub>), 2,41 (t; 2H;  $J=7,2$  Hz; COCH<sub>2</sub>), 2,38 (t; 2H;  $J=7,2$  Hz; CH<sub>2</sub>CO), 1,86 (p; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1,66-1,48 (m; 4H;

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,48-1,35 (m; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1,34-1,14 (m; 14H; CH<sub>2</sub>), 0,87 (t; 3H; *J*=6,6 Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 211,1; 42,9; 42,4; 33,6; 32,5; 31,9; 29,5; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 27,7; 23,9; 22,8; 22,7; 14,1 ppm.

**1-Bromheptadekan-6-one.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 29-32 °C, výtěžek 45 %; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  2918s, 2849s, 1701s( $\nu_{\text{CO}}$ ), 1471s, 1419m( $\delta_{\text{sci}}(\text{COCH}_2)$ ), 1384w, 1247m, 717w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,40 (t; 2H; *J*=6,9 Hz; BrCH<sub>2</sub>), 2,41 (t; 2H; *J*=7,4 Hz; COCH<sub>2</sub>), 2,38 (t; 2H; *J*=7,5 Hz; CH<sub>2</sub>CO), 1,87 (p; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1,65-1,50 (m; 4H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,49-1,36 (m; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1,35-1,14 (m; 16H; CH<sub>2</sub>), 0,88 (t; 3H; *J*=6,6 Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 211,2; 42,9; 42,4; 33,6; 32,5; 31,9; 29,6; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,3; 27,7; 23,9; 22,8; 22,7; 14,1 ppm.

**1-Bromoktadekan-6-one.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 28-33 °C, výtěžek 43 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  2927s, 2855s, 1708s( $\nu_{\text{CO}}$ ), 1464m, 1408w( $\delta_{\text{sci}}(\text{COCH}_2)$ ), 1375w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,40 (t; 2H; *J*=6,9 Hz; BrCH<sub>2</sub>), 2,41 (t; 2H; *J*=7,0 Hz; COCH<sub>2</sub>), 2,38 (t; 2H; *J*=7,3 Hz; CH<sub>2</sub>CO), 1,86 (p; 2H; *J*=7,2 Hz; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1,66-1,49 (m; 4H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,48-1,36 (m; 2H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 1,35-1,16 (m; 18H; CH<sub>2</sub>), 0,87 (t; 3H; *J*=6,7 Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 211,2; 42,9; 42,4; 33,6; 32,5; 31,9; 29,6; 29,6; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 27,7; 23,9; 22,8; 22,7; 14,1 ppm.

#### 4.6.3. Obecný postup pro syntézu N-(6-oxoalkyl)ftalimidu.

Syntéza N-(6-oxoalkyl)ftalimidu je schématicky znázorněna na str. 13. K roztoku 1-bromalkan-6-onu v bezvodém toluenu byla přidána suspenze kalium-ftalimidu (1,1 ekv.) v toluenu a směs se vařila 3 hodiny za intenzivního míchání. Pak byla směs ochlazená na 4 °C a sraženina, nezreagovaný kalium-ftalimid byl odfiltrován. Směs byla zahustěna, rozpustěna v diethyletheru a extrahována 1 M HCl, nasyceným roztokem KBr a vysušena bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Krystalizací naoranžovělé kapaliny z methanolu byly získány bezbarvé krystaly.

**N-(6-oxotetradecyl)ftalimid.** T.t. = 48-52 °C, výtěžek 90 %; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  2927s, 2851s, 1773m( $\nu_{\text{as}}(\text{NC=O})$ ), 1701s( $\nu_{\text{C=O}}$ ),  $\nu_{\text{s}}(\text{NC=O})$ ), 1615w, 1464m, 1435m, 1403m, 1374m, 1337w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86-7,78 (m; 2H; CH), 7,73-7,66 (m; 2H; CH), 3,66 (t; 2H; *J*=7,1 Hz; NCH<sub>2</sub>), 2,42-2,31 (m; 4H; CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>), 1,76-1,45 (m; 6H; CH<sub>2</sub>), 1,38-1,15 (m; 12H; CH<sub>2</sub>), 0,85 (t; 3H; *J*=6,7 Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 211,2; 168,4; 133,8; 132,1; 123,1; 42,8; 42,4; 37,8; 31,8; 29,3; 29,2; 29,1; 28,4; 26,4; 23,8; 23,2; 22,6; 14,1 ppm.

**N-(6-oxopentadecyl)ftalimid.** T.t. = 54-57 °C, výtěžek 86 %; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  2927s, 2851s, 1773m( $\nu_{\text{as}}(\text{NC=O})$ ), 1701s( $\nu_{\text{C=O}}$ ),  $\nu_{\text{s}}(\text{NC=O})$ ), 1615w, 1466m, 1437m, 1402m, 1374m, 1337w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86-7,78 (m; 2H; CH), 7,73-7,65 (m; 2H; CH), 3,65 (t; 2H; *J*=7,1 Hz; NCH<sub>2</sub>), 2,41-2,30 (m; 4H; CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>), 1,72-1,45 (m; 6H; CH<sub>2</sub>), 1,38-1,13 (m; 14H; CH<sub>2</sub>), 0,86 (t; 3H; *J*=6,6 Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 211,2; 168,4; 133,8; 132,1; 123,1; 42,8; 42,4; 37,7; 31,8; 29,6; 29,3; 29,2; 29,2; 28,4; 26,4; 23,8; 23,2; 22,6; 14,0 ppm.

**N-(6-oxohexadecyl)ftalimid.** T.t. = 60-63 °C, výtěžek 92 %; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  2926s, 2849s, 1773m( $\nu_{\text{as}}(\text{NC=O})$ ), 1701s( $\nu_{\text{C=O}}$ ),  $\nu_{\text{s}}(\text{NC=O})$ ), 1615w, 1464m, 1435m, 1407m, 1374m, 1337w cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88-7,80 (m; 2H; CH), 7,74-7,66 (m; 2H; CH), 3,67 (t; 2H; *J*=7,5 Hz; NCH<sub>2</sub>), 2,43-2,30 (m; 4H; CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>), 1,76-1,46 (m; 6H; CH<sub>2</sub>), 1,40-1,18 (m; 16H; CH<sub>2</sub>), 0,87 (t; 3H; *J*=6,6 Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 211,2; 168,4; 133,9; 132,1; 123,2; 42,9; 42,4; 37,8; 31,8; 29,5; 29,4; 29,4; 29,3; 29,2; 28,4; 26,4; 23,9; 23,2; 22,7; 14,1 ppm.

**N-(6-oxoheptadecyl)ftalimid.** T.t. = 66-69 °C, výtěžek 95 %; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  2918s, 2849s, 1772m( $\nu_{\text{as}}(\text{NC}=\text{O})$ ), 1698s( $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{NC}=\text{O})$ ), 1614w, 1465m, 1435w, 1406m, 1374m, 1335w  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86-7,79 (m; 2H; CH), 7,73-7,66 (m; 2H; CH), 3,66 (t; 2H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{NCH}_2$ ), 2,43-2,31 (m; 4H;  $\text{CH}_2\text{COCH}_2$ ), 1,74-1,46 (m; 6H;  $\text{CH}_2$ ), 1,40-1,15 (m; 18H;  $\text{CH}_2$ ), 0,86 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  211,2; 168,4; 133,9; 132,1; 123,1; 42,8; 42,5; 37,8; 31,9; 29,7; 29,6; 29,6; 29,4; 29,3; 29,2; 28,3; 26,4; 23,9; 23,3; 22,6; 14,1 ppm.

**N-(6-oxooktadecyl)ftalimid.** T.t. = 70-72 °C, výtěžek 91 %; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  2917s, 2849s, 1773m( $\nu_{\text{as}}(\text{NC}=\text{O})$ ), 1704s( $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ ), 1694s( $\nu_{\text{s}}(\text{NC}=\text{O})$ ), 1615m, 1464m, 1435w, 1404m, 1375m, 1337w  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86-7,78 (m; 2H; CH), 7,73-7,66 (m; 2H; CH), 3,66 (t; 2H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{NCH}_2$ ), 2,42-2,31 (m; 4H;  $\text{CH}_2\text{COCH}_2$ ), 1,74-1,46 (m; 6H;  $\text{CH}_2$ ), 1,40-1,14 (m; 20H;  $\text{CH}_2$ ), 0,86 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  211,3; 168,4; 133,9; 132,1; 123,2; 42,9; 42,5; 37,8; 31,9; 29,6; 29,6; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 28,4; 26,5; 23,9; 23,3; 22,7; 14,1 ppm.

#### 4.6.4. Obecný postup pro syntézu 6-oxoalkylamonium-chloridu.

Syntéza 6-oxoalkylamonium-chloridu probíhala podle schématu znázorněném na str. 13. N-(6-oxoalkyl)ftalimid byl hydrolyzován 36% HCl při teplotě 175 °C (teplota lázně) a tlaku 10 barů v autoklávu. Pomocí toluenu na rotačně vakuové odparce byl ze směsi odstraněn zbytek HCl a reziduum bylo rekrystalizováno ze směsi ethanol/acetone.

**6-Oxotetradecylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 118-123 °C; výtěžek 72 %; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\max}$  2930s, 2857s, 1708s( $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ ), 1612m( $\delta_{\text{as}}(\text{NH}_3^+)$ ), 1521m( $\delta_{\text{s}}(\text{NH}_3^+)$ ), 1466m, 1408w( $\delta_{(\text{COCH}_2)}$ ), 1377m  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,20 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 3,25-2,81 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,53-2,25 (m; 4H;  $\text{CH}_2\text{COCH}_2$ ), 1,98-1,10 (m; 18H;  $\text{CH}_2$ ), 0,86 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  211,3; 42,9; 42,2; 40,0; 31,8; 29,4; 29,2; 29,1; 27,4; 26,0; 23,8; 22,9; 22,6; 14,1 ppm.

**6-Oxopentadecylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 119-130 °C; výtěžek 80 %; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\max}$  2927s, 2857s, 1708s( $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ ), 1612m( $\delta_{\text{as}}(\text{NH}_3^+)$ ), 1522m( $\delta_{\text{s}}(\text{NH}_3^+)$ ), 1466m, 1408w( $\delta_{\text{sci}}(\text{COCH}_2)$ ), 1377m  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,22 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 3,09-2,90 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,46-2,31 (m; 4H;  $\text{CH}_2\text{COCH}_2$ ), 1,85-1,70 (m; 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1,65-1,16 (m; 18H;  $\text{CH}_2$ ), 0,86 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  211,3; 42,9; 42,2; 39,8; 31,8; 29,4; 29,2; 29,2; 29,1; 27,3; 26,0; 23,8; 22,9; 22,6; 14,1 ppm.

**6-Oxohexadecylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 124-130 °C; výtěžek 76 %; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\max}$  2927s, 2856s, 1708s( $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ ), 1599m( $\delta_{\text{as}}(\text{NH}_3^+)$ ), 1509m( $\delta_{\text{s}}(\text{NH}_3^+)$ ), 1466m, 1408w( $\delta_{(\text{COCH}_2)}$ ), 1377m  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,94 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 3,08 (t; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,48-2,33 (m; 4H;  $\text{CH}_2\text{COCH}_2$ ), 1,84 (p; 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1,66-1,14 (m; 20H;  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  211,7; 43,0; 42,2; 40,0; 31,9; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 27,1; 26,0; 23,8; 22,8; 22,6; 14,1 ppm.

**6-Oxoheptadecylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 124-130 °C; výtěžek 86 %; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\max}$  2927s, 2856s, 1708s( $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ ), 1615m( $\delta_{\text{as}}(\text{NH}_3^+)$ ), 1521m( $\delta_{\text{s}}(\text{NH}_3^+)$ ), 1466m, 1408w( $\delta_{\text{sci}}(\text{COCH}_2)$ ), 1377m  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,24 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 3,15-2,87 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,47-2,32 (m; 4H;  $\text{CH}_2\text{COCH}_2$ ), 1,87-1,71 (m; 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1,67-1,17 (m; 22H;  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (t; 3H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  211,3; 42,9; 42,4; 39,8; 31,9; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,3; 27,4; 26,0; 23,8; 22,9; 22,7; 14,1 ppm.

**6-Oxooktadecylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 120-130 °C, yield 78 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  2927s, 2856s, 1708s( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1615m( $\delta_{\text{as}}(\text{NH}_3^+)$ ), 1522m( $\delta_{\text{s}}(\text{NH}_3^+)$ ), 1466m, 1408w( $\delta_{\text{sci}}(\text{COCH}_2)$ ), 1377m cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,07 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3,13-2,97 (m; 2H; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 2,48-2,33 (m; 4H; CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>), 1,90-1,75 (m; 4H; CH<sub>2</sub>), 1,67-1,46 (m; 4H; CH<sub>2</sub>), 1,46-1,33 (m; 2H; CH<sub>2</sub>), 1,32-1,14 (m; 16H; CH<sub>2</sub>), 0,87 (t; 3H;  $J=6,5$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  211,6; 43,0; 42,2; 39,9; 31,9; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,3; 27,2; 26,0; 23,9; 22,9; 22,7; 14,1 ppm.

#### 4.6.5. Obecný postup pro syntézu solí karbamových kyselin.

Syntéza solí karbamových kyselin probíhala podle schématu znázorněném na str. 14. Deriváty alkylamoniových solí, které byly získány z reakcí popsanych v této disertační práci, byly rozpuštěny ve vodě a následně podrobeny jedné z uvedených metod. Všechny tři metody vedou ke stejnému výsledku, pouze zpracování produktu je odlišné.

Metoda A: Vodný roztok amoniové soli byl třikrát extrahován diethyletherem s přídatkem TEA (1,5 ekv.). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Etherový roztok byl poté vystaven pomalému proudu CO<sub>2</sub>. Bílá sraženina začala z roztoku vypadávat po 15 sekundách. Po 15 minutách byla sraženina zfiltrována za použití hustého filtračního papíru a vysušena v eksikátoru nad P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>. Hmotnostní výtěžek reakce se pohyboval v rozmezí 50-80 %.

Metoda B: Vodný roztok amoniové soli byl třikrát extrahován diethyletherem s přídatkem TEA (1 ekv.). Spojené organické frakce byly vysušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a zahustěny za vakua při teplotě nepřesahující 30 °C. Lehce nažloutlý olejovitý zbytek byl vystaven v eksikátoru atmosféře CO<sub>2</sub> po dobu 2 dnů za vzniku bílých krystalů soli karbamové kyseliny. Výtěžek reakce byl kvantitativní.

Metoda C: Vodný roztok byl zalkalizován 5% NaHCO<sub>3</sub>, případně Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a následně probublán CO<sub>2</sub>. Vzniklá bezbarvá sraženina byla zfiltrována a vysušena v eksikátoru nad P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>. Výtěžek reakce byl 50-70 %.

Níže popsané soli karbamových kyselin, deriváty ketonu, byly připraveny přednostně metodou A, ale i pomocí metody B.

**6-Oxotetradecylamonium-6-oxotetradecylkarbamát (K8).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 60-67 °C, výtěžek 55 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3305m( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2192wbr, 1706s( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1697w, 1641m( $\nu_{\text{NHC=OO}^-}$ ), 1608m( $\delta_{\text{NH}_3^+}$ ).

**6-Oxopentadecyl amonium-6-oxopentadecylkarbamát (K9).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 68-73 °C, výtěžek 52 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3307m( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2192wbr, 1705s( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1696w, 1640m( $\nu_{\text{NHC=OO}^-}$ ), 1610m( $\delta_{\text{NH}_3^+}$ ).

**6-Oxoheptadecyl amonium-6-oxoheptadecylkarbamát (K10).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 63-69 °C, výtěžek 70 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3306m( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2192wbr, 1705s( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1697w, 1641m( $\nu_{\text{NHC=OO}^-}$ ), 1609m( $\delta_{\text{NH}_3^+}$ ).

**6-Oxoheptadecylamonium-6-oxoheptadecylkarbamát (K11).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 82-86 °C, výtěžek 59 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3307m( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2196wbr, 1705s( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1696w, 1640m( $\nu_{\text{NHC=OO}^-}$ ), 1610m( $\delta_{\text{NH}_3^+}$ ) cm<sup>-1</sup>; CHN analýza pro C<sub>35</sub>H<sub>70</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (nalezeno/vypočítáno): 71,68/72,11; 12,00/12,10; 4,86/4,81.

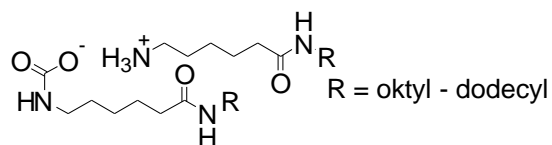
**6-Oxooktadecylamonium-6-oxooktadecylkarbamát (K12).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 78-85 °C, výtěžek 49 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3305m( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2183wbr, 1705s( $\nu_{\text{C=O}}$ ),



1641m( $\nu_{\text{NHC=OO}^-}$ ), 1609m( $\delta_{\text{NH}_3^+}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{37}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_4$   
(nalezeno/vypočítáno): 72,82/72,73; 12,22/12,21; 4,57/4,58.

## 4.7. Amidové analogy

Obecnou strukturou pro amidové analogy je následující vzorec:



### 4.7.1. Obecný postup pro syntézu 5-alkylkarbamoylpentylamonium-chloridu

Alifatické amidy 6-Boc-aminohexanové kyseliny byly připraveny Annou Čermákovou v rámci diplomové práce. Syntéza 5-alkylkarbamoylpentylamonium-chloridu probíhala podle schématu znázorněném na str. 14. N-Boc chránicí skupina byla z molekuly odstraněna po rozpuštění odpovídajícího alkyl amidu 6-Boc-aminohexanové kyseliny v  $\text{CHCl}_3$  a probublání suchým  $\text{HCl}$  při  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Po 1 hodině byl rozpustěný  $\text{HCl}$  z roztoku odstraněn proudem  $\text{N}_2$  a zbytek byl rekrystalizován s kvantitativními výtěžky ze směsi ethanol/diethylether.

**5-Hexylkarbamoylpentylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. =  $157\text{-}159\text{ }^\circ\text{C}$ ; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3276s( $\nu_{(\text{N-H})}$ ), 1640s( $\nu_{(\text{NHC=O})}$ ), 1560m( $\delta_{(\text{NH})}$ ), 1523m( $\delta_{(\text{NH}_3^+)}$ ), 1146m  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 7,84 (t; 1H;  $J=4,9$  Hz; NH), 2,98 (q; 2H;  $J=5,9$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,70 (t; 2H;  $J=7,2$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,03 (t; 2H;  $J=6,8$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,61-1,13 (m; 14H;  $\text{CH}_2$ ), 0,84 (t; 3H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz, DMSO):  $\delta$  171,9; 38,8; 38,6; 35,3; 31,2; 29,3; 27,0; 26,3; 25,8; 25,0; 22,3; 14,2 ppm.

**5-Heptylkarbamoylpentylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. =  $159\text{-}164\text{ }^\circ\text{C}$ ; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3296s( $\nu_{(\text{N-H})}$ ), 1633s( $\nu_{(\text{NHC=O})}$ ), 1562m( $\delta_{(\text{NH})}$ ), 1524w( $\delta_{(\text{NH}_3^+)}$ ), 1152m  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 7,85 (t; 1H;  $J=5,0$  Hz; NH), 2,98 (q; 2H;  $J=6,4$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,70 (t; 2H;  $J=7,8$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,03 (t; 2H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,62-1,11 (m; 16H;  $\text{CH}_2$ ), 0,84 (t; 3H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz, DMSO):  $\delta$  171,9; 38,8; 38,6; 35,3; 31,5; 29,4; 28,6; 27,0; 26,6; 25,8; 25,0; 22,3; 14,2 ppm.

**5-(Oktan-2-ylkarbamoyl)pentylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. =  $129\text{-}131\text{ }^\circ\text{C}$ ; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3270m( $\nu_{(\text{N-H})}$ ), 1632s( $\nu_{(\text{NHC=O})}$ ), 1548m( $\delta_{(\text{NH})}$ ), 1523m( $\delta_{(\text{NH}_3^+)}$ ), 1153w  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,05 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 7,63 (d; 1H;  $J=8,4$  Hz; NH), 3,69 (h; 1H;  $J=6,6$  Hz; CH), 2,70 (t; 2H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,01 (t; 2H;  $J=7,2$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,60-1,39 (m; 4H;  $\text{CH}_2$ ), 1,38-1,09 (m; 12H;  $\text{CH}_2$ ), 0,84 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz, DMSO):  $\delta$  171,2; 44,1; 38,8; 36,3; 35,4; 31,5; 28,8; 26,9; 25,9; 25,7; 25,1; 22,3; 21,1; 14,2 ppm.

**5-Oktylkarbamoylpentylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. =  $161\text{-}165\text{ }^\circ\text{C}$ ; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3280m( $\nu_{(\text{N-H})}$ ), 1632s( $\nu_{(\text{NHC=O})}$ ), 1547m( $\delta_{(\text{NH})}$ ), 1524m( $\delta_{(\text{NH}_3^+)}$ ), 1152w  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 7,84 (t; 1H;  $J=5,2$  Hz; NH), 2,98 (q; 2H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,71 (t; 2H;  $J=7,5$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,03 (t; 2H;  $J=7,2$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,62-1,12 (m; 18H;  $\text{CH}_2$ ), 0,85 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz, DMSO):  $\delta$  171,9; 38,8; 38,6; 35,3; 31,5; 29,4; 29,2; 28,6; 27,0; 26,6; 25,8; 25,0; 22,3; 14,2 ppm.

**5-Nonylkarbamoylpentylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. =  $165\text{-}167\text{ }^\circ\text{C}$ ; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3292s( $\nu_{(\text{N-H})}$ ), 1632s( $\nu_{(\text{NHC=O})}$ ), 1561m( $\delta_{(\text{NH})}$ ), 1523m( $\delta_{(\text{NH}_3^+)}$ ), 1152m  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO):  $\delta$  8,05 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 7,83 (t; 1H;  $J=5,5$  Hz; NH), 3,03-2,94 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,72 (t; 2H;  $J=7,4$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,04 (t; 2H;  $J=7,4$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,61-1,41 (m; 4H;  $\text{CH}_2$ ), 1,39-1,14 (m; 16H;  $\text{CH}_2$ ), 0,85 (t; 3H;  $J=6,9$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$

NMR(75MHz, DMSO):  $\delta$  171,9; 38,8; 38,6; 35,3; 31,5; 29,4; 29,2; 29,0, 28,9; 26,9; 26,6; 25,7; 25,0; 22,3; 14,2 ppm.

**5-Decylkarbamoylpentylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 162-165 °C; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3297s( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 1633s( $\nu_{\text{(NHC=O)}}$ ), 1560m( $\delta_{\text{(NH)}}$ ), 1523m( $\delta_{\text{(NH}_3^+)}$ ), 1152m  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO):  $\delta$  8,02 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 7,83 (t; 1H;  $J=5,5$  Hz; NH), 2,99 (q; 2H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,72 (t; 2H;  $J=7,4$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,04 (t; 2H;  $J=7,4$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,60-1,41 (m; 4H;  $\text{CH}_2$ ), 1,39-1,14 (m; 18H;  $\text{CH}_2$ ), 0,85 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz, DMSO):  $\delta$  171,9; 38,5; 38,3; 35,1; 31,3; 29,1; 29,0; 28,9; 28,7; 28,7; 26,7; 26,4; 25,5; 24,8; 22,1; 13,9 ppm.

**5-Dodecylkarbamoylpentylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 160-164 °C; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3295s( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 1632s( $\nu_{\text{(NHC=O)}}$ ), 1561m( $\delta_{\text{(NH)}}$ ), 1523m( $\delta_{\text{(NH}_3^+)}$ ), 1152m  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO):  $\delta$  8,07 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 7,84 (t; 1H;  $J=5,5$  Hz; NH), 2,99 (q; 2H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,72 (t; 2H;  $J=7,7$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,04 (t; 2H;  $J=7,1$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,61-1,41 (m; 4H;  $\text{CH}_2$ ), 1,39-1,15 (m; 22H;  $\text{CH}_2$ ), 0,84 (t; 3H;  $J=6,9$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz, DMSO):  $\delta$  171,9; 38,8; 38,6; 35,3; 31,5; 29,4; 29,2; 29,0; 29,0; 27,0, 26,7; 25,8; 25,0; 22,3; 14,2 ppm.

**5-Oktadecylkarbamoylpentylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 144-149 °C; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3294s( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 1632s( $\nu_{\text{(NHC=O)}}$ ), 1559m( $\delta_{\text{(NH)}}$ ), 1523w( $\delta_{\text{(NH}_3^+)}$ ), 1152m  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.7.2. Soli karbamových kyselin.

Syntéza solí karbamových kyselin je schématicky znázorněna na str. 14. Níže popsané soli karbamových kyselin, deriváty amidu, byly připraveny metodou A (viz syntéza popsaná na str. 20).

**5-Hexylkarbamoylpentylamonium-5-hexylkarbamoylpentylkarbamát (A6).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 93-97 °C, výtěžek 70 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3294s( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 1632s( $\nu_{\text{(NHC=O)}}$ ), 1559m( $\delta_{\text{(NH)}}$ ), 1523w( $\delta_{\text{(NH}_3^+)}$ ), 1152m  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_4$  (nalezeno/vypočítáno): 63,37/63,52; 11,45/11,09; 11,89/11,85.

**5-Heptylkarbamoylpentylamonium-5-heptylkarbamoylpentylkarbamát (A7).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 93-97 °C, výtěžek 64 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3294s( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 1632s( $\nu_{\text{(NHC=O)}}$ ), 1559m( $\delta_{\text{(NH)}}$ ), 1523w( $\delta_{\text{(NH}_3^+)}$ ), 1152m  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4$  (nalezeno/vypočítáno): 65,33/64,76; 11,63/11,27; 11,41/11,19.

**5-(Oktan-2-ylkarbamoyl)pentylamonium-5-(oktan-2-ylkarbamoyl)pentylkarbamát (A2-8).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 75-80 °C, výtěžek kvantitativní; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3294s( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 1632s( $\nu_{\text{(NHC=O)}}$ ), 1559m( $\delta_{\text{(NH)}}$ ), 1523w( $\delta_{\text{(NH}_3^+)}$ ), 1152m  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{29}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_4$  (nalezeno/vypočítáno): 65,66/65,87; 11,56/11,44; 10,24/10,59.

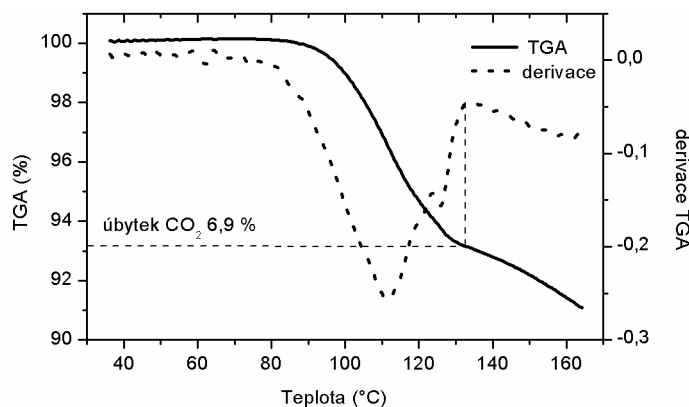
**5-Oktylkarbamoylpentylamonium-5-oktylkarbamoylpentylkarbamát (A8).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 96-98 °C, výtěžek 60 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3356s( $\nu_{\text{(N-HCOO}^-)}$ ), 3232s( $\nu_{\text{(CON-H)}}$ ), 2121w, 1626s( $\nu_{\text{(NHC=O)}}$ ), 1560s,br( $\delta_{\text{(NH)}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{29}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_4$  (nalezeno/vypočítáno): 65,49/65,87; 11,62/11,44; 10,42/10,59.

**5-Nonylkarbamoylpentylamonium-5-nonylkarbamoylpentylkarbamát (A9).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 94-100 °C, výtěžek 63 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3372m( $\nu_{\text{(N-HCOO}^-)}$ ), 3255m( $\nu_{\text{(CON-H)}}$ ), 1656m( $\nu_{\text{(NHC=OO}^-)}$ ), 1628s( $\nu_{\text{(NHC=O)}}$ ), 1556s,br( $\delta_{\text{(NH)}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_4$  (nalezeno/vypočítáno): 67,04/66,86; 11,94/11,58; 10,17/10,06.

**5-Decylkarbamoylpentylamonium-5-decylkarbamoylpentylkarbamát (A10).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 98-102 °C, výtěžek 57 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3369m( $\nu_{\text{(N-HCOO}^-)}$ ), 3255m( $\nu_{\text{(CON-H)}}$ ), 2144w, 1656w( $\nu_{\text{(NHC=OO}^-)}$ ), 1628s( $\nu_{\text{(NHC=O)}}$ ), 1556s,br( $\delta_{\text{(NH)}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ ;

CHN analýza pro  $C_{33}H_{68}N_4O_4$  (nalezeno/vypočítáno): 67,88/67,76; 11,73/11,72; 9,67/9,58.

**5-Dodecylkarbamoylpentylamonium-5-dodecylkarbamoylpentylkarbamát (A11).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 95-100 °C, výtěžek 61 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3369m( $\nu_{(N-HCOO^-)}$ ), 3253s( $\nu_{(CON-H)}$ ), 2128w, 1654m( $\nu_{(NHC=OO^-)}$ ), 1626s( $\nu_{(NHC=O)}$ ), 1553s,br( $\delta_{(NH)}$ )  $cm^{-1}$ ; CHN analýza pro  $C_{37}H_{76}N_4O_4$  (nalezeno/vypočítáno): 69,48/69,33; 11,64/11,95; 8,93/8,74.

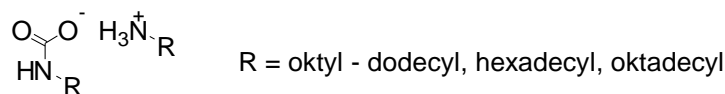


**Obr. 10** Spektrum termogravimetrické analýzy sloučeniny **A11**. Derivace spektra odpovídá kvantitativnímu úbytku  $CO_2$  v průběhu zahřívání vzorku.

**5-Oktadecylkarbamoylpentylamonium-5-oktadecylkarbamoylpentylkarbamát (A18).** Výchozí chlorid tvořil ve vodě nerozpustnou suspenzi, proto byl přidán  $CHCl_3$  s 1,5 ekv. TEA. Spojené  $CHCl_3$  frakce byly vysušeny bezvodým  $Na_2SO_4$  a vystaveny 30-ti minutovému proudu  $CO_2$ . Bezbarvé krystaly; t.t. = 93-105 °C, výtěžek 49 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3369m( $\nu_{(N-HCOO^-)}$ ), 3253s( $\nu_{(CON-H)}$ ), 2128w, 1654m( $\nu_{(NHC=OO^-)}$ ), 1626s( $\nu_{(NHC=O)}$ ), 1553s,br( $\delta_{(NH)}$ )  $cm^{-1}$ ; CHN analýza pro  $C_{49}H_{100}N_4O_4$  (nalezeno/vypočítáno): 73,18/72,72; 11,94/12,45; 6,93/6,92.

## 4.8. Alkanové analogy

Obecnou strukturou pro alkanové analogy je následující vzorec:



### 4.8.1. Soli karbamových kyselin.

Syntéza solí karbamových kyselin je schématicky znázorněna na str. 11. Níže popsané soli karbamových kyselin byly připraveny modifikací výše popsané metody A (viz syntéza popsaná na str. 20; komerčně dostupný alkylamin byl rozpuštěn v diethyletheru bez přídavku TEA). Záměna organického rozpouštědla (aceton, hexan, toluen) dle metody A obdobně neovlivnila složení a strukturu vzniklé soli karbamové kyseliny (potvrzeno CHN, FTIR, DSC). Modifikace metody B, C se taktéž osvědčila při syntéze daných solí.

**Oktylamonium-oktylkarbamát (C8).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 71-81 °C, výtěžek kvantitativní; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3331, 2170, 1652, 1574, 1320, 1306, 1151  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{TEA}$ ):  $\delta$  7,76 (s; 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 4,50 (s, 1H, NH), 3,00 (t, 2H,  $J=6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,70 (t, 2H,  $J=7,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 1,47-1,62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,34-1,47 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,14-1,34 (m, 20H,  $\text{CH}_2$ ), 0,86 (t, 6H,  $J=6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{TEA}$ ):  $\delta$  163,4, 41,8, 40,6, 31,8, 30,7, 29,3, 29,3, 26,8, 22,6, 14,1 ppm; CHN analýza pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$  (nalezeno/vypočítáno): 67,1/67,5; 12,55/12,7; 9,1/9,3.

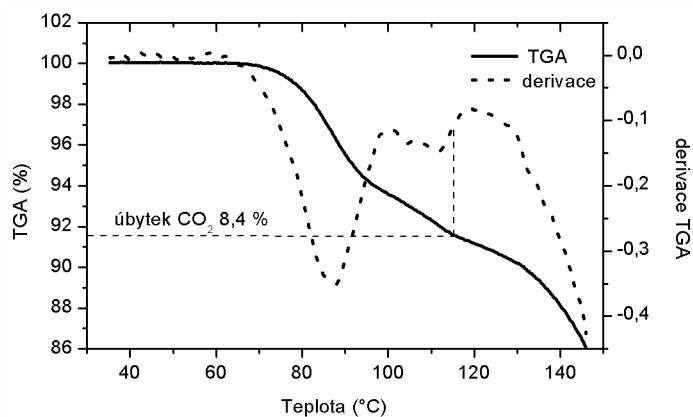
**Nonylamonium-nonylkarbamát (C9).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 70-82 °C, výtěžek kvantitativní; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3331, 2173, 1651, 1574, 1314, 1151, 818  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$  (nalezeno/vypočítáno): 68,7/69,1; 12,9/12,8; 8,0/8,5.

**Decylamonium-decylkarbamát (C10).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 72-83 °C, výtěžek kvantitativní; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3331, 2165, 1650, 1567, 1321, 1305, 1152, 817  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$  (nalezeno/vypočítáno): 70,7/70,3; 13,0/12,9; 8,0/7,8.

**Undecylamonium-undecylkarbamát (C11).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 75-83 °C, výtěžek kvantitativní; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3331, 2169, 1651, 1568, 1315, 1151, 817  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2$  (nalezeno/vypočítáno): 71,0/71,45; 13,2/13,0; 7,3/7,25.

**Dodecylamonium-dodecylkarbamát (C12).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 73-83 °C, výtěžek kvantitativní; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3331, 2170, 1650, 1567, 1315, 1151, 817  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_2$  (nalezeno/vypočítáno): 72,1/72,4; 13,4/13,1; 6,85/6,75.

**Hexadecylamonium-hexadecylkarbamát (C16).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 82-87 °C, výtěžek kvantitativní; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3331, 2152, 1647, 1657, 1314, 1157, 816  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_2$  (nalezeno/vypočítáno): 74,85/75,2; 13,4/13,4; 5,4/5,3.

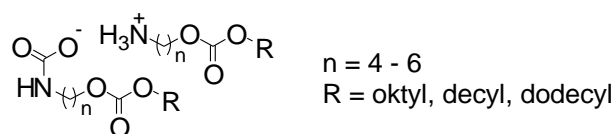


**Obr. 11** Spektrum termogravimetrické analýzy sloučeniny **C16**. Derivace spektra odpovídá kvantitativnímu úbytku  $\text{CO}_2$  v průběhu zahřívání vzorku.

**Oktadecylamonium-oktadecylkarbamát (C18)**. Bezbarvé krystaly; t.t. = 85-88 °C, výtěžek 71 %; IR(nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3331s( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 2152w, 1647m( $\nu_{\text{(NHC=OO}^-)}$ ), 1567s( $\delta_{\text{(NH)}}$ ), 1314s, 1157m, 816w  $\text{cm}^{-1}$ ; CHN analýza pro  $\text{C}_{37}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_2$  (nalezeno/vypočítáno): 75,91/76,22; 13,45/13,48; 4,69/4,80.

## 4.9. Karbonátové analogy

Obecnou strukturou pro karbonátové analogy je následující vzorec:



### 4.9.1. Obecný postup pro syntézu N-Boc chráněného aminoalkoholu.

Syntéza N-Boc chráněného aminoalkoholu je schématicky znázorněna na str. 13. K vodnému (150 ml) roztoku aminoalkoholu (0,2 mol) a NaOH (0,2 mol) bylo při 0 °C pomalu přikápan roztok (100 ml) THF s diterc.butylidikarbonátem (0,24 mol). Směs byla míchána 12 hodin za laboratorní teploty a poté byl THF odpařen na rotačně vakuové odparce. Směs byla extrahována diethyletherem a spojené organické výtřepky byly poté promyty zředěnou HCl, nasyceným roztokem KBr a vysušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Po odstranění organického rozpouštědla byla čistota produktu zkontrolována pomocí TLC. Výtěžek reakce byl kvantitativní.

### 4.9.2. Obecný postup pro syntézu esteru kyseliny uhličitě.

Syntéza karbonátu probíhala podle schématu znázorněném na str. 14. N-Boc aminoalkohol (4,4 mmol) byl rozpuštěn v suchém pyridinu a příslušný alkylchlorformiát (4,4 mmol) byl přikápan při 0 °C pod atmosférou N<sub>2</sub>. Směs se míchala přes noc a pak byla okyselena 10% HCl a extrahována třikrát diethyletherem. Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem KBr a zahustěny do sucha. Zbytek byl podroben sloupcové chromatografii (petrolether/ethyl-acetát 8:2).

**4-terc-butoxykarbonylaminobutyl(oktyl)karbonát.** Bezbarvá kapalina, výtěžek 68 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3457m( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 1739s( $\nu_{\text{(OC=OO)}}$ ), 1709s( $\nu_{\text{(as(HNC=OO)}}$ ), 1507s( $\delta_{\text{(NH)}}$ ), 1467m, 1457m, 1404m( $\nu_{\text{(O-C(O)-O)}}$ ), 1393m( $\delta_{\text{(t-butyl)}}$ ), 1368s( $\nu_{\text{(C-O)}}$ ), 1268sbr( $\nu_{\text{(C-N,C-O)}}$ ); <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4,72 (s; 1H; NH), 4,18 (t; 2H;  $J=6,1$  Hz; CH<sub>2</sub>OCOO), 4,11 (t; 2H;  $J=6,5$  Hz; OCOOCH<sub>2</sub>), 3,20 (t; 2H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 1,85 (p; 2H;  $J=6,5$  Hz; CH<sub>2</sub>), 1,59-1,70 (m; 2H; CH<sub>2</sub>), 1,18-1,59 (m; 21H; CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub>), 0,86 (t; 3H;  $J=6,9$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  155,9; 155,3; 79,3; 68,2; 65,2; 37,2; 31,7; 29,3; 29,2; 29,2; 28,6; 28,3; 25,6; 22,6; 14,0 ppm.

**4-terc-butoxykarbonylaminobutyl(decyl)karbonát.** Bezbarvá kapalina, výtěžek 76 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3457m( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 1738s( $\nu_{\text{(OC=OO)}}$ ), 1710s( $\nu_{\text{(as(HNC=OO)}}$ ), 1507s( $\delta_{\text{(NH)}}$ ), 1467m, 1457m, 1404m( $\nu_{\text{(O-C(O)-O)}}$ ), 1393m( $\delta_{\text{(t-butyl)}}$ ), 1368s( $\nu_{\text{(C-O)}}$ ), 1268sbr( $\nu_{\text{(C-N,C-O)}}$ ); <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4,73 (s; 1H; NH), 4,17 (t; 2H;  $J=6,3$  Hz; CH<sub>2</sub>OCOO), 4,10 (t; 2H;  $J=6,8$  Hz; OCOOCH<sub>2</sub>), 3,20 (t; 2H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 1,85 (p; 2H;  $J=6,4$  Hz; CH<sub>2</sub>), 1,64 (p; 2H;  $J=7,0$  Hz; CH<sub>2</sub>), 1,42 (s; 9H; CH<sub>3</sub>), 1,17-1,39 (m; 16H; CH<sub>2</sub>), 0,86 (t; 3H;  $J=6,9$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  155,9; 155,3; 79,3; 68,2; 65,2; 37,2; 31,8; 29,5; 29,4; 29,2; 29,2; 28,6; 28,3; 25,6; 22,6; 14,1 ppm.

**4-terc-butoxykarbonylaminobutyl(dodecyl)karbonát.** Bezbarvá kapalina, výtěžek 81 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3457m( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 1736s( $\nu_{\text{(OC=OO)}}$ ), 1709s( $\nu_{\text{(as(HNC=OO)}}$ ), 1507s( $\delta_{\text{(NH)}}$ ), 1467m, 1458m, 1404m( $\nu_{\text{(O-C(O)-O)}}$ ), 1393m( $\delta_{\text{(t-butyl)}}$ ), 1368s( $\nu_{\text{(C-O)}}$ ), 1268sbr( $\nu_{\text{(C-N,C-O)}}$ ); <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4,76 (s; 1H; NH), 4,16 (t; 2H;  $J=6,1$

Hz; CH<sub>2</sub>OCOO), 4,09 (t; 2H;  $J=6,6$  Hz; OCOOCH<sub>2</sub>), 3,19 (t; 2H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 1,83 (p; 2H;  $J=6,5$  Hz; CH<sub>2</sub>), 1,64 (p; 2H;  $J=7,0$  Hz; CH<sub>2</sub>), 1,42 (s; 9H; CH<sub>3</sub>), 1,17-1,39 (m; 20H; CH<sub>2</sub>), 0,86 (t; 3H;  $J=6,9$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155,9; 155,3; 79,3; 68,2; 65,2; 37,2; 31,8; 29,6; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 28,6; 28,3; 25,6; 22,6; 14,1 ppm.

**5-tert-butoxykarbonylaminopentyl(oktyl)karbonát.** Bezbarvá kapalina, výtěžek 78 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3455m( $\nu_{(N-H)}$ ), 1739s( $\nu_{(OC=OO)}$ ), 1709s( $\nu_{(HNC=OO)}$ ), 1508s( $\delta_{(NH)}$ ), 1468m, 1457m, 1404m( $\nu_{(O-C(O)-O)}$ ), 1393m( $\delta_{(t-butyl)}$ ), 1367s( $\nu_{(C-O)}$ ), 1265sbr( $\nu_{(C-N,C-O)}$ ); <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,54 (s; 1H; NH), 4,10 (t; 4H;  $J=6,5$  Hz; CH<sub>2</sub>OCOOCH<sub>2</sub>), 3,10 (t; 2H;  $J=6,9$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 1,59-1,73 (m; 4H; CH<sub>2</sub>), 1,17-1,55 (m; 23H; CH<sub>2</sub>; CH<sub>3</sub>), 0,86 (t; 3H;  $J=6,5$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155,9; 155,2; 79,1; 68,1; 67,6; 40,4; 31,7; 29,7; 29,1; 28,6; 28,3; 28,3; 25,6; 23,0; 22,6; 14,1 ppm.

**5-tert-butoxykarbonylaminopentyl(decyl)karbonát.** Bezbarvá kapalina, výtěžek 72 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3455m( $\nu_{(N-H)}$ ), 1740s( $\nu_{(OC=OO)}$ ), 1710s( $\nu_{(HNC=OO)}$ ), 1508s( $\delta_{(NH)}$ ), 1468m, 1457m, 1404m( $\nu_{(O-C(O)-O)}$ ), 1393m( $\delta_{(t-butyl)}$ ), 1367s( $\nu_{(C-O)}$ ), 1266sbr( $\nu_{(C-N,C-O)}$ ); <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,55 (s; 1H; NH), 4,09 (t; 4H;  $J=6,7$  Hz; CH<sub>2</sub>OCOOCH<sub>2</sub>), 3,10 (t; 2H;  $J=6,9$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 1,59-1,72 (m; 4H; CH<sub>2</sub>), 1,15-1,53 (m; 27H; CH<sub>2</sub>; CH<sub>3</sub>), 0,86 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155,9; 155,2; 79,1; 68,1; 67,6; 40,4; 31,8; 29,7; 29,5; 29,4; 29,2; 29,1; 28,6; 28,3; 28,3; 25,6; 23,0; 22,6; 14,0 ppm.

**5-tert-butoxykarbonylaminopentyl(dodecyl)karbonát.** Bezbarvá kapalina, výtěžek 62 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3455m( $\nu_{(N-H)}$ ), 1740s( $\nu_{(OC=OO)}$ ), 1710s( $\nu_{(HNC=OO)}$ ), 1507s( $\delta_{(NH)}$ ), 1467m, 1457m, 1403m( $\nu_{(O-C(O)-O)}$ ), 1393m( $\delta_{(t-butyl)}$ ), 1367s( $\nu_{(C-O)}$ ), 1267sbr( $\nu_{(C-N,C-O)}$ ); <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,57 (s; 1H; NH), 4,08 (t; 4H;  $J=6,5$  Hz; CH<sub>2</sub>OCOOCH<sub>2</sub>), 3,09 (t; 2H;  $J=6,9$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 1,56-1,73 (m; 4H; CH<sub>2</sub>), 1,14-1,56 (m; 31H; CH<sub>2</sub>; CH<sub>3</sub>), 0,86 (t; 3H;  $J=6,5$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155,9; 155,3; 79,1; 68,1; 67,6; 40,4; 31,7; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,1; 28,6; 28,3; 28,3; 25,6; 23,0; 22,6; 14,1 ppm.

**6-tert-butoxykarbonylaminohexyl(oktyl)karbonát.** Bezbarvá kapalina, výtěžek 75 %; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,50 (s; 1H; NH), 4,09 (t; 4H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>2</sub>OCOOCH<sub>2</sub>), 3,08 (t; 2H;  $J=6,9$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 1,59-1,72 (m; 4H; CH<sub>2</sub>), 1,13-1,50 (m; 25H; CH<sub>2</sub>; CH<sub>3</sub>), 0,86 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155,9; 155,4; 79,1; 68,0; 67,7; 40,5; 31,8; 29,8; 29,5; 29,4; 29,2; 28,6; 28,3; 26,3; 25,6; 25,4; 22,6; 14,1 ppm.

**6-tert-butoxykarbonylaminohexyl(decyl)karbonát.** Bezbarvá kapalina, výtěžek 80 %; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,50 (s; 1H; NH), 4,09 (t; 4H;  $J=6,8$  Hz; CH<sub>2</sub>OCOOCH<sub>2</sub>), 3,08 (t; 2H;  $J=7,0$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 1,57-1,70 (m; 4H; CH<sub>2</sub>), 1,17-1,52 (m; 29H; CH<sub>2</sub>; CH<sub>3</sub>), 0,86 (t; 3H;  $J=6,5$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155,9; 155,4; 79,1; 68,0; 67,7; 40,5; 31,8; 29,9; 29,5; 29,4; 29,2; 29,2; 28,6; 28,5; 28,4; 26,3; 25,6; 25,4; 22,6; 14,1 ppm.

**6-tert-butoxykarbonylaminohexyl(dodecyl)karbonát.** Bezbarvá kapalina, výtěžek 52 %; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,54 (s; 1H; NH), 4,10 (t; 4H;  $J=6,5$  Hz; CH<sub>2</sub>OCOOCH<sub>2</sub>), 3,08 (t; 2H;  $J=7,0$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 1,56-1,72 (m; 4H; CH<sub>2</sub>), 1,14-1,52 (m; 33H; CH<sub>2</sub>; CH<sub>3</sub>), 0,86 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155,9; 155,3; 79,1; 68,0; 67,7; 40,5; 31,7; 29,9; 29,8; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 28,6; 28,4; 28,4; 26,3; 25,6; 25,4; 22,6; 14,0 ppm.



#### 4.9.3. Obecný postup pro syntézu 5-alkoxykarbonyloxypentylamoniových solí.

Hydrolyza chránicí Boc skupiny je schématicky znázorněna na str. 14.

Metoda A: N-Boc chráněný karbonát byl rozpuštěn v suchém  $\text{CHCl}_3$  a  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (10 ekv.) byla přikapána při  $0^\circ\text{C}$ . Průběh štěpení Boc skupiny byl sledován na TLC (petrolether/ethyl-acetát 8:2). Asi po 15 minutách byla směs vakuově zahustěna a zbylá  $\text{CF}_3\text{COOH}$  byla odstraněna proudem  $\text{N}_2$  a delším ponecháním ve vakuu nad  $\text{NaOH}$ . Tímto postupem byla kvantitativně získána nažloutlá olejovitá kapalina bez zápachu po  $\text{CF}_3\text{COOH}$ .

Metoda B: N-Boc chráněný karbonát byl rozpuštěn v suchém  $\text{CHCl}_3$  a po dobu 30 minut při  $-10^\circ\text{C}$  byl do roztoku zaváděn pomalý proud suchého  $\text{HCl}$ . Průběh reakce byl sledován pomocí TLC (petrolether/ethyl-acetát 8:2). Reakční směs byla zahustěna a rekrystalizována z  $\text{CHCl}_3$ /diethylether. Výtěžek reakce po krystalizaci byl přibližně 75 %.

**4-Oktyloxykarbonyloxybutylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. =  $78-85^\circ\text{C}$ ; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  1743s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1609m ( $\delta_{\text{as}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1522s( $\delta_{\text{s}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1468m, 1405m( $\nu_{\text{as}(\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O})}$ ), 1381w, 1270s( $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ );  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,25 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 4,27 (t; 2H;  $J=5,7$  Hz;  $\text{CH}_2\text{OCOO}$ ), 4,10 (t; 2H;  $J=6,9$  Hz;  $\text{OCOOCH}_2$ ), 3,09-3,25 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,19 (p; 2H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,66 (p; 2H;  $J=7,0$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,19-1,40 (m; 12H;  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (t; 3H;  $J=6,8$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155,1; 68,5; 64,4; 37,0; 31,7; 29,2; 29,1; 28,6; 26,7; 25,6; 22,6; 14,1 ppm.

**4-Decyloxykarbonyloxybutylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. =  $82-92^\circ\text{C}$ ; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  1742s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1603m ( $\delta_{\text{as}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1522s( $\delta_{\text{s}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1466m, 1405m( $\nu_{\text{as}(\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O})}$ ), 1380w, 1269s( $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ );  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,31 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 4,28 (t; 2H;  $J=6,1$  Hz;  $\text{CH}_2\text{OCOO}$ ), 4,11 (t; 2H;  $J=6,8$  Hz;  $\text{OCOOCH}_2$ ), 3,09-3,25 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,19 (p; 2H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,65 (p; 2H;  $J=7,0$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,17-1,41 (m; 16H;  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (t; 3H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155,1; 68,5; 64,4; 37,0; 31,8; 29,5; 29,5; 29,3; 29,2; 28,6; 26,7; 25,7; 22,6; 14,1 ppm.

**4-Dodecyloxykarbonyloxybutylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. =  $82-90^\circ\text{C}$ ; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  1743s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1609m ( $\delta_{\text{as}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1522s( $\delta_{\text{s}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1467m, 1405m( $\nu_{\text{as}(\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O})}$ ), 1380w, 1271s( $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ );  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,27 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 4,22-4,33 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{OCOO}$ ), 4,10 (t; 2H;  $J=6,7$  Hz;  $\text{OCOOCH}_2$ ), 3,05-3,27 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,11-2,27 (m; 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1,64 (p; 2H;  $J=7,0$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 1,15-1,40 (m; 20H;  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (t; 3H;  $J=6,8$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155,1; 68,5; 64,4; 37,1; 31,9; 29,6; 29,6; 29,6; 29,5; 29,3; 29,2; 28,6; 26,7; 25,7; 22,7; 14,1 ppm.

**5-Oktyloxykarbonyloxypentylamonium-trifluoroacetát.** Bezbarvá kapalina; IR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  1741s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1676s( $\nu_{\text{as}(\text{CF}_3\text{COO}^-)}$ ), 1529m( $\delta_{\text{s}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1469m, 1459m, 1436m, 1407m( $\nu_{\text{as}(\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O})}$ ), 1380w, 1269s( $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ );  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 4,06-4,17 (m; 4H;  $\text{CH}_2\text{OCOOCH}_2$ ), 2,94-3,08 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 1,59-1,78 (m; 6H;  $\text{CH}_2$ ), 1,17-1,53 (m; 12H;  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (t; 3H;  $J=6,8$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,0; 161,6; 161,1; 160,5; 155,5; 121,0; 117,3; 113,5; 109,4; 68,5; 67,3; 40,1; 31,7; 29,1; 29,1; 28,5; 27,8; 26,8; 25,6; 22,6; 22,4; 14,1 ppm.

**5-Decyloxykarbonyloxypentylamonium-trifluoroacetát.** Bezbarvá kapalina;  $^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 4,11 (t; 4H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_2\text{OCOOCH}_2$ ), 2,92-3,06 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 1,59-1,77 (m; 6H;  $\text{CH}_2$ ), 1,18-1,51 (m; 16H;  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (t; 3H;  $J=6,8$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,2; 161,7; 161,2; 160,7; 155,4; 121,3; 117,5; 113,7; 109,8; 68,5; 67,3; 40,0; 31,8; 29,5; 29,5; 29,3; 29,2; 28,6; 27,9; 26,8; 25,6; 22,6; 22,4; 14,1 ppm.

**5-Dodecyloxykarbonyloxypentylamonium-trifluoroacetát.** Bezbarvá kapalina;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,36 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 4,08-4,18 (m; 4H;  $\text{CH}_2\text{OCOOCH}_2$ ), 2,98-3,10 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 1,59-1,78 (m; 6H;  $\text{CH}_2$ ), 1,17-1,51 (m; 20H;  $\text{CH}_2$ ), 0,87 (t; 3H;  $J=6,7$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,2; 161,7; 161,2; 160,7; 155,6; 121,3; 117,5; 113,7; 109,8; 68,6; 67,4; 40,3; 31,9; 29,6; 29,5; 29,5; 29,3; 29,2; 28,5; 27,8; 26,8; 25,6; 22,7; 22,3; 14,1 ppm.

**6-Oktyloxykarbonyloxyhexylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 88-90 °C; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  1739s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1614m ( $\delta_{\text{as}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1522m( $\delta_{\text{s}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1468m, 1404m( $\nu_{\text{as}(\text{O-C}(\text{O})-\text{O})}$ ), 1380w, 1268s( $\nu_{\text{C-O}}$ );  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,23 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 4,09 (t; 4H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_2\text{OCOOCH}_2$ ), 2,90-3,06 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 1,58-1,83 (m; 6H;  $\text{CH}_2$ ), 1,18-1,49 (m; 14H;  $\text{CH}_2$ ), 0,86 (t; 3H;  $J=6,8$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155,3; 68,1; 67,5; 39,8; 31,7; 29,1; 29,1; 28,6; 28,3; 27,4; 26,0; 25,6; 25,1; 22,6; 14,0 ppm.

**6-Decyloxykarbonyloxyhexylamonium-chlorid (2e).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 96-97 °C; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  1740s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1615m ( $\delta_{\text{as}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1522m( $\delta_{\text{s}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1467m, 1404m( $\nu_{\text{as}(\text{O-C}(\text{O})-\text{O})}$ ), 1380w, 1267s( $\nu_{\text{C-O}}$ );  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,24 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 4,08 (t; 4H;  $J=7,0$  Hz;  $\text{CH}_2\text{OCOOCH}_2$ ), 2,91-3,05 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 1,57-1,84 (m; 6H;  $\text{CH}_2$ ), 1,17-1,50 (m; 18H;  $\text{CH}_2$ ), 0,85 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155,3; 68,0; 67,4; 39,7; 31,8; 29,4; 29,4; 29,2; 29,2; 28,6; 28,3; 27,4; 26,0; 25,6; 25,0; 22,6; 14,0 ppm.

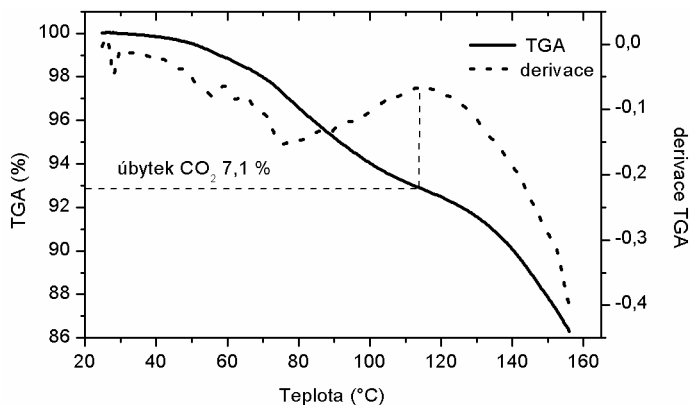
**6-Dodecykarbonyloxyhexylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 100-102 °C; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}}$  1740s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1615m ( $\delta_{\text{as}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1522m( $\delta_{\text{s}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1467m, 1404m( $\nu_{\text{as}(\text{O-C}(\text{O})-\text{O})}$ ), 1380w, 1266s( $\nu_{\text{C-O}}$ );  $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,24 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 4,09 (t; 4H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_2\text{OCOOCH}_2$ ), 2,90-3,05 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 1,57-1,83 (m; 6H;  $\text{CH}_2$ ), 1,17-1,47 (m; 22H;  $\text{CH}_2$ ), 0,85 (t; 3H;  $J=7,0$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155,3; 68,1; 67,4; 39,8; 31,8; 29,6; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 28,6; 28,3; 27,4; 26,0; 25,6; 25,1; 22,6; 14,1 ppm.

#### 4.9.4. Soli karbamových kyselin.

Syntéza solí karbamových kyselin je schématicky znázorněna na str. 14. Níže popsané soli karbamových kyselin, odvozené od odpovídajících karbonátů, byly připraveny metodou A (viz syntéza popsaná na str. 20).

**5-Oktyloxykarbonyloxypentylamonium-5-oktyloxykarbonyloxypentylkarbamát (K5C8).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 45-47 °C, výtěžek 50 %; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3381m( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2178wbr, 1742s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1652w, 1591m, 1533m( $\delta_{\text{s}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1271s( $\nu_{\text{C-O,C-N}}$ ); CHN analýza pro  $\text{C}_{29}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_8$  (nalezeno/vypočítáno): 61,66/61,89; 10,62/10,39; 5,10/4,98.

**5-Decyloxykarbonyloxypentylamonium-5-decyloxykarbonyloxypentylkarbamát (K5C10).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 48-53 °C, výtěžek 62 %; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3381w( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2180wbr, 1742s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1652w, 1591m, 1534m( $\delta_{\text{s}(\text{NH}_3^+)}$ ), 1269s( $\nu_{\text{C-O,C-N}}$ ), 958m; CHN analýza pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_8$  (nalezeno/vypočítáno): 63,58/64,04; 10,76/10,75; 4,58/4,53.



**Obr. 12** Spektrum termogravimetrické analýzy sloučeniny **K5C10**. Derivace spektra odpovídá kvantitativnímu úbytku  $\text{CO}_2$  v průběhu zahřívání vzorku.

**5-Dodecylloxykarbonyloxypentylamonium-5-dodecylloxykarbonyloxypentyl-**

**karbamát (K5C12)**. Bezbarvé krystaly; t.t. = 56-59 °C, výtěžek 43 %; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3383m( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2177wbr, 1742s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1653w, 1592m, 1533m( $\delta_{\text{s(NH}_3^+)}$ ), 1272s( $\nu_{\text{C-O,C-N}}$ ), 1258w, 1168w, 953m;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TEA}$ ):  $\delta$  10,57 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 4,60 (s; 1H; NH), 4,04 (t; 8H;  $J=6,7$  Hz;  $\text{CH}_2\text{COCH}_2$ ), 2,99-3,11 (m; 2H;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,58-2,71 (t; 2H;  $J=7,0$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1,10-1,67 (m; 52H;  $\text{CH}_2$ ), 0,81 (t; 6H;  $J=6,6$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{TEA}$ ):  $\delta$  162,0; 155,3; 67,9; 67,7; 41,1; 31,8; 30,1; 29,5; 29,4; 29,4; 29,2; 29,1; 28,5; 28,3; 25,6; 23,0; 22,5; 14,0 ppm; CHN analýza pro  $\text{C}_{37}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_8$  (nalezeno/vypočítáno): 66,24/65,84; 11,22/11,05; 4,15/4,15.

**6-Oktyloxykarbonyloxyhexylamonium-6-oktyloxykarbonyloxyhexylkarbamát**

**(K6C8)**. Bezbarvé krystaly; t.t. = 40-47 °C, výtěžek 49 %; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3326m( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2106wbr, 1748s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1683w, 1630w, 1556m, 1260s( $\nu_{\text{C-O,C-N}}$ ), 950m; CHN analýza pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_8$  (nalezeno/vypočítáno): 62,65/63,02; 10,68/10,58; 4,89/4,74.

**6-Decyloxykarbonyloxyhexylamonium-6-decyloxykarbonyloxyhexylkarbamát**

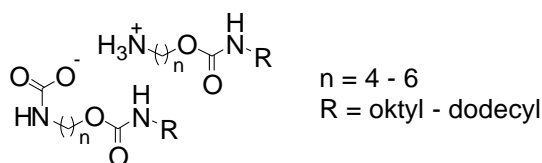
**(K6C10)**. Bezbarvé krystaly; t.t. = 52-55 °C, výtěžek 55 %; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3239m( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2192wbr, 1748s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1650w, 1631w, 1579m, 1268s( $\nu_{\text{C-O,C-N}}$ ); CHN analýza pro  $\text{C}_{35}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_8$  (nalezeno/vypočítáno): 64,42/64,98; 10,96/10,91; 4,35/4,33.

**6-Dodecylloxykarbonyloxyhexylamonium-6-dodecylloxykarbonyloxyhexyl-**

**karbamát (K6C12)**. Bezbarvé krystaly; t.t. = 54-57 °C, výtěžek 54 %; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3239m( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2192wbr, 1748s( $\nu_{\text{OC=OO}}$ ), 1649w, 1630w, 1577m, 1277s( $\nu_{\text{C-O,C-N}}$ );  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{pyridine (Py)}$ ):  $\delta$  6,91 (s; 3H;  $\text{NH}_3^+$ ), 4,64 (s; 1H; NH), 4,05 (t; 8H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_2\text{COCH}_2$ ), 3,00 (t; 2H;  $J=6,7$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 2,71 (t; 2H;  $J=7,0$  Hz;  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1,14-1,67 (m; 56H;  $\text{CH}_2$ ), 0,82 (t; 6H;  $J=6,5$  Hz;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Py):  $\delta$  162,2; 155,2; 67,9; 67,5; 41,3; 40,0; 31,8; 30,2; 29,5; 29,5; 29,4; 29,4; 29,2; 29,1; 28,5; 28,4; 26,5; 26,2; 25,6; 25,4; 25,2; 22,5; 14,0 ppm; CHN analýza pro  $\text{C}_{39}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_8$  (nalezeno/vypočítáno): 66,13/66,63; 11,48/11,18; 3,88/3,98.

## 4.10. Karbamátové analogy

Obecnou strukturou pro karbonátové analogy je následující vzorec:



### 4.10.1. Obecný postup pro syntézu alkylisokyanátu.

Syntéza alkylisokyanátů je schématicky znázorněna na str. 14. Ke karboxylové kyselině byl za intenzivního míchání při 0 °C přikapán SOCl<sub>2</sub> (1,5 ekv.) Po hodině míchání při 50 °C byl odpovídající acylchlorid vakuově předestilován. Bezbarvý acylchlorid v suchém acetonu byl pomalu přikapán k vodnému nasycenému roztoku NaN<sub>3</sub> (1,4 ekv.), přičemž teplota nepřesáhla 5 °C v reakční směsi. Po 20 minutách byla z reakční směsi pomocí injekční jehly odebrána horní organická olejovitá kapalina, která byla ihned přikapána do suchého toluenu při 60 °C. Po hodině intenzivního míchání byl toluen zahuštěn a zbytek byl vakuově předestilován. Výtěžek reakce byl 65-75 % alkylisokyanátu (výjimkou byl undecylisokyanát – 40 %).

R =	T.v. (RCOCl)	T.v. (RNCO)
oktyl	118 °C/45 mbar	114 °C/50 mbar
nonyl	133 °C/35 mbar	128 °C/40 mbar
decyl	145 °C/36 mbar	138 °C/35 mbar
undecyl	163 °C/40 mbar	150 °C/36 mbar
dodecyl	121 °C/5 mbar	114 °C/5 mbar

### 4.10.2. Obecný postup pro syntézu alkylkarbamoyloxyalkylamonium-chloridu.

Syntéza odpovídajících chloridů probíhala podle schématu znázorněném na str. 14. K roztoku ω-hydroxyalkylamonium-chloridu v bezvodém acetonitrilu byl přidán alkylisokyanát (1,05 ekv.) a směs byla zahřívána k mírnému varu po dobu 12 hodin. Po ochlazení byly zfiltrvány bílé krystaly, které byly rekrystalizovány ze směsi ethanol/acetonitril.

**4-Oktylkarbamoyloxybutylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 135-138 °C, výtěžek 90 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3334m( $\nu_{(N-H)}$ ), 2034, 1685s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1611w( $\delta_{as}(NH_3^+)$ ), 1537m( $\delta_{(N-H)}$ ), 1275m, 1252m, 1145m; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO):  $\delta$  8,13 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7,18 (t; 1H;  $J=5,2$  Hz; NH), 3,97 (t; 2H;  $J=6,0$  Hz; CH<sub>2</sub>O), 2,88-2,97 (m; 2H; CH<sub>2</sub>NH), 2,79 (t; 2H;  $J=6,8$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,84 (p; 2H;  $J=6,4$  Hz; CH<sub>2</sub>), 1,09-1,43 (m; 14H; CH<sub>2</sub>), 0,84 (t; 3H;  $J=6,2$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, DMSO):  $\delta$  156,3; 61,2; 40,4; 36,4; 31,5; 29,6; 28,9; 28,9; 28,7; 27,1; 26,5; 22,3; 14,2 ppm.

**4-Nonylkarbamoyloxybutylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 120-123 °C, výtěžek 86 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3333m( $\nu_{(N-H)}$ ), 2034, 1686s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1611w( $\delta_{as}(NH_3^+)$ ), 1542m( $\delta_{(N-H)}$ ), 1298m, 1269m, 1246m, 1145m; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO):  $\delta$  8,12 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7,16 (t; 1H;  $J=5,5$  Hz; NH), 3,97 (t; 2H;  $J=6,0$  Hz; CH<sub>2</sub>O), 2,92 (q; 2H;  $J=6,2$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 2,79 (t; 2H;  $J=7,4$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,84 (p; 2H;  $J=6,4$  Hz; CH<sub>2</sub>),

1,05-1,43 (m; 16H; CH<sub>2</sub>), 0,83 (t; 3H;  $J=6,1$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, DMSO):  $\delta$  156,3; 61,2; 40,4; 36,4; 31,5; 29,6; 29,2; 29,1; 29,0; 28,9; 27,0; 26,5; 22,3; 14,2 ppm.

**4-Decylkarbamoyloxybutylamonium-chlorid (4c).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 128-131 °C, výtěžek 78 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3334m( $\nu_{(N-H)}$ ), 2021, 1684s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1598w( $\delta_{as(NH_3^+)}$ ), 1531m( $\delta_{(N-H)}$ ), 1286m, 1262m, 1240m, 1143m; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO):  $\delta$  7,81 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7,18 (t; 1H;  $J=5,5$  Hz; NH), 3,96 (t; 2H;  $J=5,8$  Hz; CH<sub>2</sub>O), 2,92 (q; 2H;  $J=6,2$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 2,79 (t; 2H;  $J=7,2$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,84 (p; 2H;  $J=6,5$  Hz; CH<sub>2</sub>), 1,11-1,41 (m; 18H; CH<sub>2</sub>), 0,83 (t; 3H;  $J=5,8$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, DMSO):  $\delta$  156,3; 61,2; 40,4; 36,4; 31,5; 29,6; 29,2; 29,2; 29,0; 28,9; 27,0; 26,5; 22,3; 14,2 ppm.

**4-Undecylkarbamoyloxybutylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 131-134 °C, výtěžek 80 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3453w( $\nu_{(N-H)}$ ), 1712s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1604w( $\delta_{as(NH_3^+)}$ ), 1537m( $\delta_{(N-H)}$ ), 1417m, 1363m; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO):  $\delta$  8,23 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7,17 (t; 1H;  $J=4,9$  Hz; NH), 3,96 (t; 2H;  $J=5,8$  Hz; CH<sub>2</sub>O), 2,91 (q; 2H;  $J=5,8$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 1,85-2,72 (m; 2H; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,85 (p; 2H;  $J=6,3$  Hz; CH<sub>2</sub>), 1,07-1,42 (m; 20H; CH<sub>2</sub>), 0,83 (t; 3H;  $J=5,8$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, DMSO):  $\delta$  156,3; 61,2; 40,4; 36,4; 31,6; 29,6; 29,3; 29,2; 29,0; 29,0; 27,0; 26,5; 22,4; 14,2 ppm.

**5-Decylkarbamoyloxyptentylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 127-133 °C, výtěžek 79 %; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3327m( $\nu_{(N-H)}$ ), 2957w, 2922s, 2852s, 1686s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1623w( $\delta_{as(NH_3^+)}$ ), 1541m( $\delta_{(N-H)}$ ), 1468w, 1284m and 1263 ( $\nu_{(N-CO-O)}$ ), 1145m; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,21 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 5,16 (t; 1H;  $J=5,5$  Hz; NH), 4,04 (t; 2H;  $J=6,3$  Hz; CH<sub>2</sub>O), 3,12 (q; 2H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 3,01 (t; 2H;  $J=7,6$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,83 (p; 2H;  $J=7,6$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,56-1,70 (m; 2H; CH<sub>2</sub>), 1,47 (p; 4H; CH<sub>2</sub>), 1,16-1,36 (m; 14H; CH<sub>2</sub>), 0,87 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  156,8; 64,2; 41,0; 39,8; 31,9; 30,0; 29,5; 29,3; 28,2; 27,1; 26,8; 22,9; 22,6; 14,1 ppm.

**5-Undecylkarbamoyloxyptentylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 141-145 °C, výtěžek 77 %; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3328m( $\nu_{(N-H)}$ ), 2957w, 2922s, 2852s, 1687s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1623w( $\delta_{as(NH_3^+)}$ ), 1541s( $\delta_{(N-H)}$ ), 1468m, 1276m and 1258 ( $\nu_{(N-CO-O)}$ ), 1145m; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,20 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 5,17 (t; 1H;  $J=5,5$  Hz; NH), 4,03 (t; 2H;  $J=5,9$  Hz; CH<sub>2</sub>O), 3,11 (q; 2H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 3,01 (t; 2H;  $J=7,4$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,82 (p; 2H;  $J=7,7$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,56-1,70 (m; 2H; CH<sub>2</sub>), 1,47 (p; 4H; CH<sub>2</sub>), 1,20-1,33 (m; 16H; CH<sub>2</sub>), 0,86 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  156,8; 64,2; 41,0; 39,8; 31,9; 30,0; 29,6; 29,6; 29,3; 28,2; 27,0; 26,8; 23,0; 22,6; 14,1 ppm.

**5-Dodecylkarbamoyloxyptentylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 128-130 °C, výtěžek 76 %; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3331m( $\nu_{(N-H)}$ ), 2957w, 2921s, 2851s, 1687s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1621w( $\delta_{as(NH_3^+)}$ ), 1540m( $\delta_{(N-H)}$ ), 1468m, 1378w, 1270m and 1252 ( $\nu_{(N-CO-O)}$ ), 1145m; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,21 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 5,16 (t; 1H;  $J=5,5$  Hz; NH), 4,04 (t; 2H;  $J=6,2$  Hz; CH<sub>2</sub>O), 3,11 (q; 2H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 3,01 (t; 2H;  $J=7,6$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,70-1,89 (p; 2H; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,56-1,70 (m; 2H; CH<sub>2</sub>), 1,47 (p; 4H; CH<sub>2</sub>), 1,18-1,35 (m; 18H; CH<sub>2</sub>), 0,86 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  156,8; 64,2; 41,0; 39,8; 31,9; 30,0; 29,6; 29,6; 29,5; 29,3; 28,2; 27,1; 26,8; 23,0; 22,8; 14,1 ppm.

**6-Decylkarbamoyloxyhexylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 135-138 °C, výtěžek 80 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3453m( $\nu_{(N-H)}$ ), 2956m, 2929s, 2857s, 1706s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1616w( $\delta_{as(NH_3^+)}$ ), 1519s( $\delta_{(N-H)}$ ), 1467m, 1378w; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,23 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 4,96 (t; 1H;  $J=5,5$  Hz; NH), 4,02 (t; 2H;  $J=6,3$  Hz; CH<sub>2</sub>O), 3,13 (q; 2H;  $J=6,5$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 3,00 (t; 2H;  $J=7,4$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,70-1,83 (m; 2H; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,55-1,67 (m; 2H; CH<sub>2</sub>), 1,16-1,54 (m; 20H; CH<sub>2</sub>), 0,87 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C

NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  156,8; 64,4; 41,0; 39,8; 31,9; 30,0; 29,5; 29,3; 28,6; 27,3; 26,8; 26,0; 25,3; 22,6; 14,1 ppm.

**6-Undecylkarbamoyloxyhexylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 134-137 °C, výtěžek 91 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3452m( $\nu_{(N-H)}$ ), 2928s, 2856s, 1707s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1613w( $\delta_{as(NH_3^+)}$ ), 1519s( $\delta_{(N-H)}$ ), 1467m, 1378w; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,23 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 4,96 (t; 1H;  $J=5,6$  Hz; NH), 4,02 (t; 2H;  $J=6,3$  Hz; CH<sub>2</sub>O), 3,13 (q; 2H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>2</sub>NH), 3,00 (t; 2H;  $J=7,4$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,78 (p; 2H;  $J=7,3$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,55-1,68 (m; 2H; CH<sub>2</sub>), 1,16-1,54 (m; 22H; CH<sub>2</sub>), 0,87 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  156,8; 64,4; 41,0; 39,8; 31,9; 30,0; 29,6; 29,6; 29,3; 28,6; 27,4; 26,8; 26,0; 25,3; 22,7; 14,1 ppm.

**6-Dodecylkarbamoyloxyhexylamonium-chlorid.** Bezbarvé krystaly; t.t. = 120-123 °C, výtěžek 80 %; IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  3452m( $\nu_{(N-H)}$ ), 2928s, 2856s, 1706s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1616w( $\delta_{as(NH_3^+)}$ ), 1519s( $\delta_{(N-H)}$ ), 1466m, 1378w; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,25 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 4,90-5,02 (m; 1H; NH), 3,97-4,13 (m; 2H; CH<sub>2</sub>O), 3,06-3,19 (m; 2H; CH<sub>2</sub>NH), 3,00 (t; 2H;  $J=7,4$  Hz; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,70-1,84 (m; 2H; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1,54-1,68 (m; 2H; CH<sub>2</sub>), 1,16-1,54 (m; 24H; CH<sub>2</sub>), 0,87 (t; 3H;  $J=6,6$  Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  156,8; 64,4; 41,0; 39,8; 31,9; 30,0; 29,6; 29,6; 29,3; 28,6; 27,4; 26,8; 26,0; 25,3; 22,7; 14,1 ppm.

#### 4.10.3. Soli karbamových kyselin.

Syntéza solí karbamových kyselin probíhala podle schématu znázorněném na str. 14. Níže popsané soli karbamových kyselin, deriváty karbamátu, byly připraveny metodou A (viz syntéza popsána na str. 20).

**4-Oktylkarbamoyloxybutylamonium-4-oktylkarbamoyloxybutylkarbamát (C4C8).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 83-86 °C, výtěžek 72 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3366m( $\nu_{(N-H)}$ ), 3337s( $\nu_{(N-H)}$ ), 3272wbr, 2183wbr, 1682s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1622w, 1584m, 1563m, 1538m, 1523m( $\delta_{(NH)}$ ), 1276m, 1249m, 1150m; CHN analýza pro C<sub>27</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (nalezeno/vypočítáno): 60,80/60,87; 10,68/10,59; 11,01/10,52.

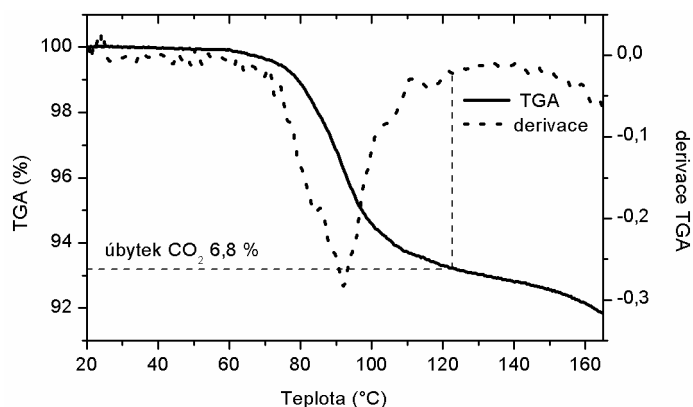
**4-Nonylkarbamoyloxybutylamonium-4-nonylkarbamoyloxybutylkarbamát (C4C9).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 80-83 °C, výtěžek 80 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3365m( $\nu_{(N-H)}$ ), 3336s( $\nu_{(N-H)}$ ), 3270wbr, 2180wbr, 1683s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1657w, 1625w, 1585m, 1563m, 1539m, 1522m( $\delta_{(NH)}$ ), 1270m, 1244m, 1149m; CHN analýza pro C<sub>29</sub>H<sub>60</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (nalezeno/vypočítáno): 61,67/62,11; 11,09/10,78; 10,40/9,99.

**4-Decylkarbamoyloxybutylamonium-4-decylkarbamoyloxybutylkarbamát (C4C10).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 83-86 °C, výtěžek 78 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3369m( $\nu_{(N-H)}$ ), 3341s( $\nu_{(N-H)}$ ), 3274wbr, 2184wbr, 1683s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1656w, 1625w, 1584m, 1563m, 1538m, 1522m( $\delta_{(NH)}$ ), 1257m, 1238m, 1149m; CHN analýza pro C<sub>31</sub>H<sub>64</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (nalezeno/vypočítáno): 63,03/63,23; 11,28/10,95; 9,95/9,51.

**4-Undecylkarbamoyloxybutylamonium-4-undecylkarbamoyloxybutylkarbamát (C4C11).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 73-76 °C, výtěžek 65 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3367m( $\nu_{(N-H)}$ ), 3338s( $\nu_{(N-H)}$ ), 3274wbr, 2182wbr, 1684s( $\nu_{(C=O)}$ ), 1654, 1623w, 1582m, 1538m, 1521m( $\delta_{(NH)}$ ), 1254m, 1233w, 1148m; CHN analýza pro C<sub>33</sub>H<sub>68</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (nalezeno/vypočítáno): 63,79/64,25; 11,22/11,11; 9,47/9,08.

**5-Decylkarbamoyloxypentylamonium-5-decylkarbamoyloxypentylkarbamát (C5C10).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 77-79 °C, výtěžek 89 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3362s( $\nu_{(N-H)}$ ), 3350s( $\nu_{(N-H)}$ ), 1687s( $\nu_{as(C=O)}$ ), 1641m( $\nu_{(NHC=OO^-)}$ ), 1574w, 1530s, 1493m, 1258s, 1144m; CHN analýza pro C<sub>33</sub>H<sub>68</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (nalezeno/vypočítáno): 64,37/64,25; 11,35/11,11; 9,25/9,08.

**5-Undecylkarbamoyloxypropylamonium-5-undecylkarbamoyloxypropylkarbamát (C5C11).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 77-80 °C, výtěžek 85 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3355w( $\nu_{(N-H)}$ ), 1686s( $\nu_{as(C=O)}$ ), 1650w( $\nu_{(NHC=OO^-)}$ ), 1617m, 1537s, 1496m, 1257m, 1143m; CHN analýza pro  $C_{35}H_{72}N_4O_6$  (nalezeno/vypočítáno): 65,14/65,18; 11,43/11,25; 8,73/8,69.

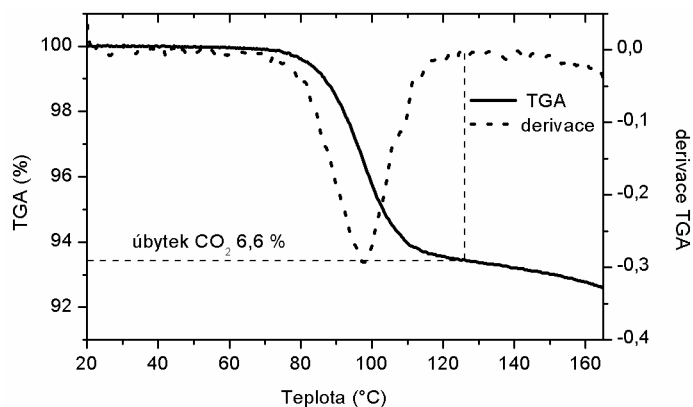


**Obr. 13** Spektrum termogravimetrické analýzy sloučeniny **C5C11**. Derivace spektra odpovídá kvantitativnímu úbytku  $CO_2$  v průběhu zahřívání vzorku.

**5-Dodecylkarbamoyloxypropylamonium-5-dodecylkarbamoyloxypropylkarbamát (C5C12).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 76-80 °C, výtěžek 90 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3364s( $\nu_{(N-H)}$ ), 3353s( $\nu_{(N-H)}$ ), 1687s( $\nu_{as(C=O)}$ ), 1652m( $\nu_{(NHC=OO^-)}$ ), 1617m, 1576w, 1532s, 1493m, 1249m, 1143m; CHN analýza pro  $C_{37}H_{76}N_4O_6$  (nalezeno/vypočítáno): 66,20/66,03; 11,77/11,38; 8,50/8,32.

**6-Decylkarbamoyloxyhexylamonium-6-decylkarbamoyloxyhexylkarbamát (C6C10).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 86-87 °C, výtěžek 83 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3331s( $\nu_{(N-H)}$ ), 3246w( $\nu_{(N-H)}$ ), 2210wbr, 1684s( $\nu_{as(C=O)}$ ), 1655w( $\nu_{(NHC=OO^-)}$ ), 1629w, 1578m, 1537s, 1529s, 1149m; CHN analýza pro  $C_{35}H_{72}N_4O_6$  (nalezeno/vypočítáno): 65,76/65,18; 11,32/11,25; 8,58/8,69.

**6-Undecylkarbamoyloxyhexylamonium-6-undecylkarbamoyloxyhexylkarbamát (C6C11).** Bezbarvé krystaly; t.t. = 82 °C, yield 84 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3329s( $\nu_{(N-H)}$ ), 3245m( $\nu_{(N-H)}$ ), 1684s( $\nu_{as(C=O)}$ ), 1655m( $\nu_{(NHC=OO^-)}$ ), 1629w, 1578m, 1538s, 1255s, 1149m; CHN analýza pro  $C_{37}H_{76}N_4O_6$  (nalezeno/vypočítáno): 65,47/66,03; 11,45/11,38; 8,28/8,32.



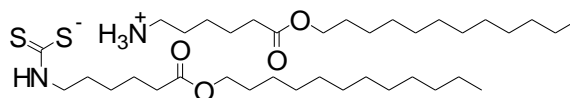
**Obr. 14** Spektrum termogravimetrické analýzy sloučeniny **C6C11**. Derivace spektra odpovídá kvantitativnímu úbytku  $\text{CO}_2$  v průběhu zahřívání vzorku.

**6-Dodecylkarbamoyloxyhexylamonium-6-dodecylkarbamoyloxyhexylkarbamát (C6C12)**. Bezbarvé krystaly; t.t. = 74-76 °C, yield 87 %; IR (nujol):  $\nu_{\text{max}}$  3332s( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 3246s( $\nu_{\text{(N-H)}}$ ), 1684s( $\nu_{\text{as(C=O)}}$ ), 1655w( $\nu_{\text{(NHC=OO-)}}$ ), 1615w, 1577m, 1538s, 1251s, 1149m; CHN analýza pro  $\text{C}_{39}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_6$  (nalezeno/vypočítáno): 66,35/66,81; 11,59/11,50; 7,86/7,99.



## 4.11. Dithiokarbamátový analog

Struktura dithiokarbamátového analoga T12:



Syntéza soli dithiokarbamové kyseliny probíhala podle schématu znázorněném na str. 14. Pro odstranění CO<sub>2</sub> z molekuly T12 (0,5 mmol) byl T12 rozpuštěn v 15 ml chloroformu a vakuově zahuštěn do sucha při teplotě nepřesahující 40 °C. Tento proces byl opakován třikrát bez přístupu CO<sub>2</sub> ve vzduchu (při 30 °C je dodecylester 6-amino-hexanové kyseliny ve formě vizkózní kapaliny). Tato kapalina byla rozpuštěna v 40 ml diethyletheru a k ní byl přikapán CS<sub>2</sub> (0,2 ml). Po 30 minutách byla vzniklá bílá krystalická sraženina odfiltrována, promyta velkým množstvím diethyletheru a vysušena v exsikátoru nad P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>.

**5-(dodecyloxykarbonyl)pentylamonium-5-(dodecyloxykarbonyl)pentylidithiokarbamát (T12CS<sub>2</sub>).** Bezbarvé krystaly bez zápachu; t.t. = 67-78 °C; výtěžek 85 %; IR (nujol):  $\nu_{\max}$  3309m, 1732s, 1581w, 1291m, 1252m, 1240m, 1174s, 1114m, 1032w, 941s; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,00 (s; 1H; NH), 5,91 (s; 3H; NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 4,04 (t; 4H; *J*=6,9 Hz; CH<sub>2</sub>O), 3,72-3,53 (m; 2,5H; CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 2,95-3,06 (m; 0,8H; CH<sub>2</sub>NH), 2,31 (t; 4H; CH<sub>2</sub>COO), 1,54-1,70 (m; 12H; CH<sub>2</sub>), 1,16-1,46 (m; 40H; CH<sub>2</sub>), 0,86 (t; 6H; *J*=6,9 Hz; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  211,5; 173,7; 64,6; 44,0; 33,9; 31,9; 29,6; 29,6; 29,6; 29,5; 29,3; 29,2; 28,6; 28,5; 26,2; 25,9; 24,3; 22,7; 14,1 ppm; CHNS analýza pro C<sub>37</sub>H<sub>74</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (nalezeno/vypočítáno): 66,17/65,82; 10,77/11,05; 4,24/4,15; 11,38/9,50.

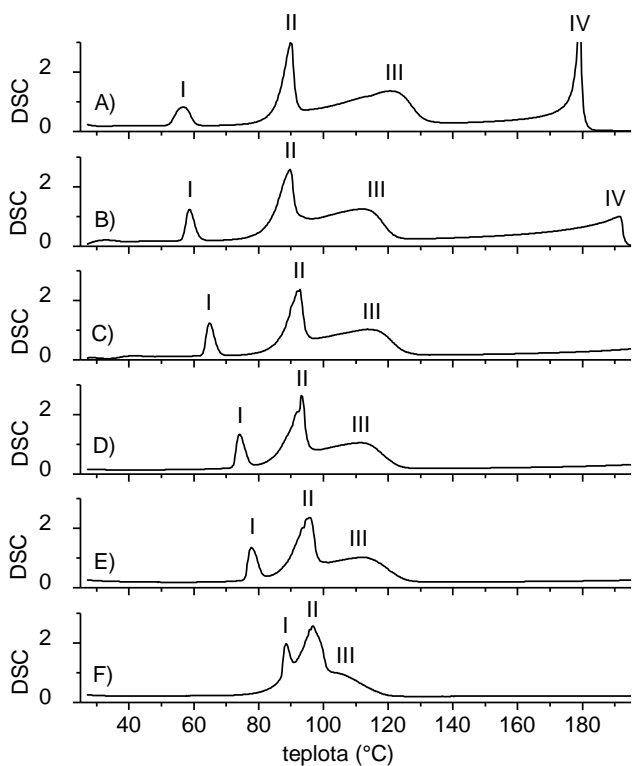
## 4.12. Termotropické chování akceleraantů

V rámci postgraduálního studia byly taktéž studovány termické vlastnosti alkylenových solí karbamových kyselin (viz. experimentální část u přiložené publikace).<sup>32</sup> Daná problematika byla řešena nad rámec zadání této disertační práce s cílem blíže pochopit a charakterizovat výše zmíněné deriváty solí karbamových kyselin, jakožto finálních akceleraantů transdermální permeace. Dle výsledku ze zmíněné publikace se TGA jevila jako vhodná metoda pro důkaz kvantitativně vázaného CO<sub>2</sub> v molekule a tudíž byla změřena u vybraných akceleraantů transdermální permeace. Výsledky jsou prezentovány výše jako součást spektrální analýzy sloučenin (Obr. 10-14).

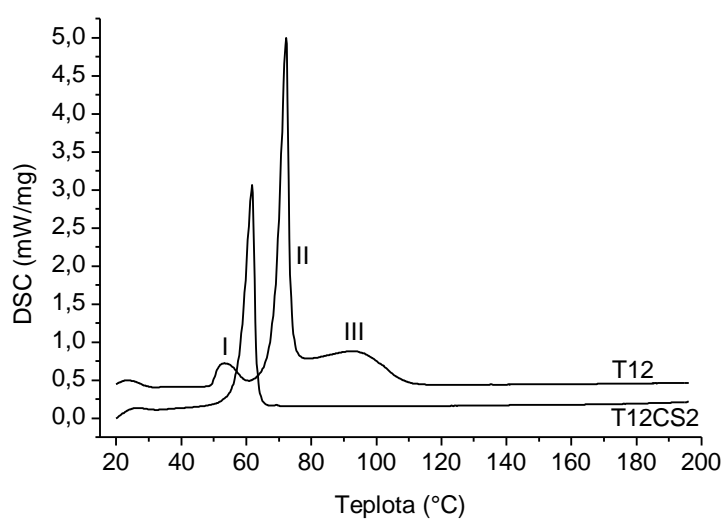
U vybraných solí karbamových kyselin byly taktéž změřeny DSC spektra. Jednotlivé tranzice byly zaznamenány do tabulky (Tab. 1). DSC spektra homologické řady solí karbamových kyselin odvozených od alkylenu (Obr. 15) jsou přiložena jako doplněk k publikaci (T. Holas, *et.al.*: Thermotropic phase behavior of long-chain alkylammonium-alkylcarbamates. *Thermochemica Acta*, 441 (2006) 116-123.) a slouží jako názorná ukázka jednotlivých sledovaných tranzicí. Obr. 16 znázorňuje rozdílné termické chování soli karbamové a dithiokarbamové kyseliny odvozené od T12.

**Tab. 1** Maxima jednotlivých tranzicí sledovaných v DSC spektrech u solí karbamových kyselin potenciálních akceleraantů transdermální permeace. Y = tranzice není ve spektru přítomna; Z = tranzice je ve spektru přítomna, ale z technicky nevhodně zvolených podmínek měření nebylo možné maximum odečíst.

analogy	označení	I tranz.(°C)	II tranz. (°C)	III tranz.(°C)
Ketony	K8	84,5	89,8	103,6
	K9	86,6	94,4	114,1
	K10	86,2	92,3	104,1
	K11	86,0	96,4	100,9
	K12	86,9	98,8	106,7
Alkany	C8	56,8	89,9	120,6
	C9	58,7	89,7	111,8
	C10	64,8	92,8	113,8
	C11	74,1	93,3	111,5
	C12	77,8	95,6	111,6
	C16	88,6	96,8	104,0
Karbamáty	C5C11	89,7	114,5	Z
	C6C11	Y	115,0	Z
Karbonáty	K5C8	Y	54,2	Z
	K5C10	Y	56,0	Z
	K5C12	Y	61,8	Z
	K6C10	42,0	59,4	Z
Estery	T12	53,2	72,3	92,3
	T12CS2	Y	61,8	Y



**Obr. 15** DSC spektra homologické řady solí karbamových kyselin odvozených od alifatického aminu. Sledované tranzice jsou označeny – I (změna krystalové struktury), II (tání krystalu), III (rozklad karbamátu), IV (teplota varu aminu). A) C8; B) C9; C) C10; D) C11; E) C12; F) C16.



**Obr. 16** DSC spektrum pro T12 a jeho dithiokarbamátový analog T12CS2.

## 5. VÝSLEDKY

### 5.1. Syntéza

V rámci disertační práce byly syntetizovány analogy vysoce účinného akceleraantu transdermální permeace T12, u kterých byla esterová funkční skupina uvnitř lipofilního řetězce nahrazena ketonovou, amidovou, alkylenovou, karbonátovou a karbamátovou. Dále byla syntetizována sůl dithiokarbamové kyseliny odvozená od modelového T12.

Při syntéze ketonových analogů bylo použito otevření kaprolaktonového kruhu za kyselých podmínek s následnou substitucí 6-hydroxylové skupiny za užití HBr. 6-Bromhexanoylchlorid byl připraven reakcí s  $\text{SOCl}_2$ . Keton byl připraven reakcí acyltributylfosfoniové soli s Grignardovým činidlem. Aminoketon vznikl za použití Gabrielovy syntézy s následnou kyselou hydrolýzou ftalimidového derivátu. Výsledný amonium-chlorid byl zalkalizován a reakcí s  $\text{CO}_2$  převeden na odpovídající sůl karbamové kyseliny.

Syntézou amidových analogů se zabývala již dříve Anna Čermáková ve své diplomové práci (1996). Amidy byly připraveny metodou směsných anhydridů z 6-Boc-aminohexanové kyseliny. Pro hydrolýzu Boc chránicí skupiny byla tehdy neúspěšně použita katalytická hydrogenace a roztok kyseliny octové nasycené bromovodíkem. V této disertační práci byla chránicí skupina odstraněna chlorovodíkem a poté připravena cílová sůl karbamové kyseliny.

Alkanové analogy byly připraveny zavedením  $\text{CO}_2$  do roztoku odpovídajícího alkylaminu.

Karbonátové analogy byly připraveny reakcí N-Boc chráněného aminoalkoholu s alkylchlorformiáty. Následnou kyselou hydrolýzou byla Boc skupina odstraněna. Vzniklá molekula aminokarbonátu poskytla reakcí s  $\text{CO}_2$  očekávanou sůl karbamové kyseliny. Přestože chloridy derivátů se spojovacím aminobutanolovým řetězcem byly izolovány, tak následná syntéza odpovídajících solí karbamových kyselin byla neúspěšná. Podchlazením diethyletherového roztoku (metoda A, str 20) na  $8^\circ\text{C}$  byla pozorována přítomnost krystalické formy těchto solí.

Pro přípravu karbamátových analogů byly použity alkylisokyanáty připravené Curtiusovým přesmykem. Tyto látky následně reagovaly s hydroxyalkylamonium-chloridem za vzniku aminokarbamatu. Následnou reakcí s  $\text{CO}_2$  byly připraveny soli karbamových kyselin s karbamátovou funkční skupinou uvnitř řetězce.

Dithiokarbamová sůl odvozená od T12 byla připravena reakcí  $\text{CS}_2$  s daným aminoesterem.

### 5.2. Charakterizace připravených molekul

Meziprodukty byly charakterizovány běžnými analytickými metodami (teplota tání, IR, NMR). U výsledných solí karbamových kyselin byla analýza limitována malou rozpustností a labilitou v kyselém prostředí. Tyto deriváty byly charakterizovány teplotou tání, IR a CHN. Pro ověření přítomnosti soli karbamové kyseliny v molekule byla u všech skupin analogů změřena NMR spektra. Pro náročnost měření (relaxační čas = 8s, počet cyklů > 5000) a vzhledem k omezené rozpustnosti a kyselým vlastnostem  $\text{CDCl}_3$  (v jiných rozpouštědlech se nerozpouští vůbec) byla sůl karbamové kyseliny identifikována pouze u alkylenových, karbonátových a nepatrně také u karbamátových analogů (signál  $\text{NHCOO}^- = 163 \text{ ppm}$ ). Z TGA analýz, respektive z jejich derivací bylo u vybraných analogů potvrzeno, že množství vázaného  $\text{CO}_2$  v podobě soli karbamové kyseliny odpovídá kvantitativním, teoretickým předpokladům

(Obr. 10-14). Z DSC experimentů provedených u daných analogů solí karbamových kyselin lze usuzovat o určité podobnosti mezi jednotlivými solemi. Ve všech případech byly sledovány tranzice II a III, které znázorňují tání a rozklad solí karbamových kyselin, což bylo také nalezeno a popsáno u alkylamonium-alkylkarbamátů.<sup>32</sup> Přítomnost tranzice I, jež popisuje přeuspořádání v krystalu, je pravděpodobně závislá na délce spojovacího řetězce a funkční skupině uvnitř řetězce (viz Tab. 1). Tranzice I je nepřítomná u karbonátů s aminopentanolem a karbamátu s aminohexanolem.

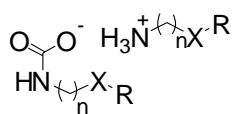
NMR spektrum dithiokarbamátu **T12CS2** bylo změřeno bez problémů a větších nároků na strojový čas NMR přístroje. Z DSC spektra lze sledovat zcela odlišné charakteristiky v porovnání s předlohovým T12 (Obr. 16).

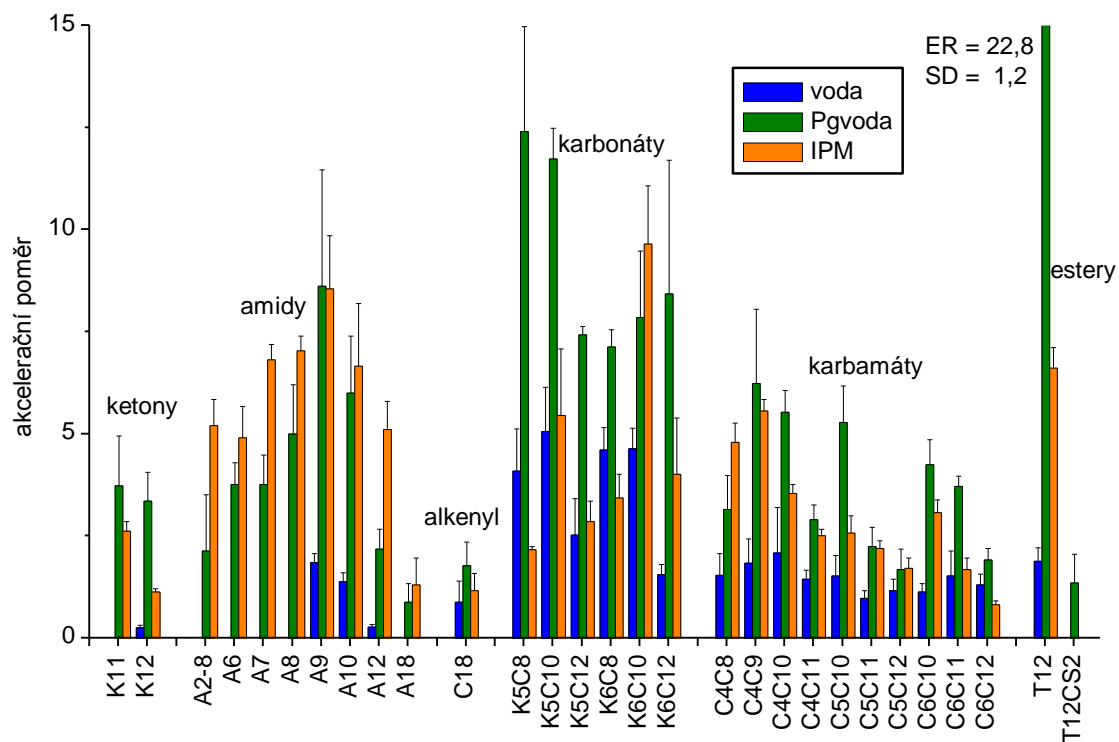
### 5.3. Transdermálně akcelerační aktivity

Vybrané analogy T12 byly testovány jako akceleranty transdermální permeace. Jako donorová media byly zvoleny tři směsi lišící se svou polaritou. Protože akcelerační aktivita mnohých látek z vody byla nízká, bylo toto medium během testování použito omezeně. Jako nejvhodnější medium střední hydrofilicity byl použit 60% propylenglykol. Taktéž hydrofobní isopropyl-myristát vykazoval vhodné vlastnosti při testování.

**Tab. 2** Schématické znázornění a značení testovaných akceleračních transdermální permeace.

Analogy	Označení v grafu	n	X	R (n-alkyl)
ketony	KR	5	-(C=O)-	11, 12
amidy	AR	5	-(C=O)NH-	6-10, 12, 18
alkenyl	C18	18	-	-
karbonáty	K5CR	5	-O(C=O)O-	8, 10, 12
	K6CR	6	-O(C=O)O-	8, 10, 12
	karbamáty	C4CR	4	-O(C=O)NH-
	C5CR	5	-O(C=O)NH-	10 - 12
	C6CR	6	-O(C=O)NH-	10 - 12
ester	T12CS2		dithiokarbamát odvozený od T12	





**Obr. 17** Grafické znázornění akceleračních aktivit připravených solí karbamových kyselin z vody, 60% propylenglykolu a isopropyl-myristátu.

**Tab. 3** Tabulkové znázornění akceleračních aktivit připravených solí karbamových kyselin z vody, 60% propylenglykolu a isopropyl-myristátu.

Analogy	Akcelerant	voda	ER ± SD	
			60% Pg	IPM
Ketony	<b>K11</b>	-	3,75 ± 1,22	2,63 ± 0,23
	<b>K12</b>	0,27 ± 0,06	3,36 ± 0,71	1,14 ± 0,07
Amidy	<b>A2-8</b>	-	2,15 ± 1,38	5,21 ± 0,65
	<b>A6</b>	-	3,78 ± 0,53	4,91 ± 0,77
	<b>A7</b>	-	3,78 ± 0,71	6,83 ± 0,38
	<b>A8</b>	-	5,01 ± 1,20	7,04 ± 0,36
	<b>A9</b>	1,87 ± 0,22	8,63 ± 2,84	8,57 ± 1,30
	<b>A10</b>	1,40 ± 0,22	6,02 ± 1,39	6,67 ± 1,53
	<b>A12</b>	0,28 ± 0,06	2,19 ± 0,48	5,12 ± 0,69
	<b>A18</b>	-	0,90 ± 0,44	1,32 ± 0,66
Alkan	<b>C18</b>	0,89 ± 0,52	1,78 ± 0,58	1,18 ± 0,41
Karbonáty	<b>K5C8</b>	4,11 ± 1,02	12,41 ± 2,58	2,18 ± 0,07
	<b>K5C10</b>	5,08 ± 1,07	11,75 ± 0,74	5,47 ± 1,63
	<b>K5C12</b>	2,54 ± 0,89	7,43 ± 0,21	2,86 ± 0,51
	<b>K6C8</b>	4,62 ± 0,54	7,14 ± 0,43	3,44 ± 0,59
	<b>K6C10</b>	4,65 ± 0,50	7,86 ± 1,63	9,66 ± 1,43
	<b>K6C12</b>	1,56 ± 0,25	8,44 ± 3,27	4,02 ± 1,38
Karbamáty	<b>C4C8</b>	1,55 ± 0,53	3,17 ± 0,83	4,80 ± 0,48
	<b>C4C9</b>	1,85 ± 0,59	6,25 ± 1,82	5,58 ± 0,28
	<b>C4C10</b>	2,10 ± 1,11	5,55 ± 0,53	3,55 ± 0,23
	<b>C4C11</b>	1,45 ± 0,23	2,92 ± 0,36	2,52 ± 0,15
	<b>C5C10</b>	1,54 ± 0,50	5,29 ± 0,90	2,58 ± 0,43
	<b>C5C11</b>	0,99 ± 0,19	2,25 ± 0,47	2,20 ± 0,20
	<b>C5C12</b>	1,17 ± 0,28	1,69 ± 0,50	1,72 ± 0,26
	<b>C6C10</b>	1,15 ± 0,20	4,26 ± 0,61	3,08 ± 0,31
	<b>C6C11</b>	1,53 ± 0,62	3,72 ± 0,26	1,69 ± 0,29
Estery	<b>T12</b>	1,90 ± 0,32	22,80 ± 1,15	6,62 ± 0,51
	<b>T12CS2</b>	-	1,37 ± 0,69	-

## 5.4. Rozpustnosti

Rozpustnosti vybraných akceleračtů ( $C_e$ ) a modelového léčiva ( $C_0$ ) (theofylinu) v 60% propylenglykolu byly stanoveny potenciometrickou titrací a HPLC analýzou (Tab. 4). Akcelerační aktivita je lineárně závislá na rozpustnosti akceleračtů ( $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,94$ ) s výjimkou donorového vehikula s T12. Rozpustnost theofylinu je v přítomnosti všech sledovaných akceleračtů zvýšená ( $p < 0,05$ ) přibližně o 20 % a mezi jednotlivými donorovými médii není rozdíl ( $p < 0,05$ ).

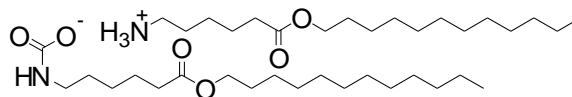
**Tab. 4** Porovnání izosterních analogů odvozených od T12. ER = akcelerační poměr;  $C_e$  = rozpustnost akceleračního v 60% Pg; ( $C_0$ ) = rozpustnost theofylinu v 60% Pg

Akcelerační skupina	Spojovací skupina	ER	$C_e$ (mg/ml)	$C_0$ (mg/ml)
K12	-CO-	$3,4 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,1$	$42,7 \pm 3,9^*$
A12	-CONH-	$2,2 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,0$	$40,6 \pm 1,5^*$
C18	-CH <sub>2</sub> -	$1,8 \pm 0,6$	$0,5 \pm 0,1$	$39,6 \pm 1,6^*$
K6C12	-OCOO-	$8,4 \pm 3,3$	$6,4 \pm 0,3$	$39,6 \pm 0,9^*$
C6C12	-OCONH-	$1,9 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,0$	$37,8 \pm 0,6^*$
T12	-COO-	$22,8 \pm 1,1$	$3,5 \pm 0,1$	$42,8 \pm 1,5^*$
Bez akceleračního	-	1,0	-	$35,0 \pm 0,0$



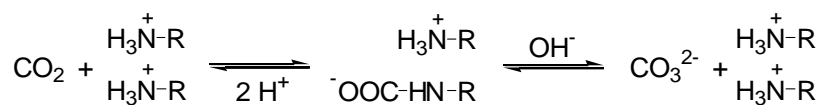
## 6. DISKUZE

Modelovou strukturou pro syntézu potenciálních akceleračtů transdermální permeace popsaných v experimentální části byl Transkarbam 12 – sůl karbamové kyseliny odvozené od dodecylesteru 6-aminohexanové kyseliny. Z řešení problematiky vyvstala otázka, do jaké míry záměna esterové funkční skupiny uvnitř řetězce ovlivňuje transdermální akcelerační aktivitu.



**Obr. 18.** Molekula Transkarbamu 12 (T12).

Bylo zjištěno, že sůl karbamové kyseliny je zodpovědná za vysokou akcelerační aktivitu T12, zatímco příslušný volný aminoester je zcela neaktivní.<sup>14</sup> Maximální zastoupení této soli ve vodném prostředí je možné sledovat při hodnotách pH odpovídajících pK<sub>a</sub> amoniové skupiny, tj. pH = 9 – 10.<sup>33</sup> U T12 byla závislost pH na akcelerační aktivitě popsána v publikaci A. Hrabálek, et al.: Synthesis and Enhancing Effect of Transkarbam 12 on the Transdermal Delivery of Theophylline, Clotrimazole, Flobufen and Griseofulvin. J. Pharm. Res. (2006, v tisku). Lze předpokládat, že za zvýšenou schopnost urychlovat průnik dané látky přes kůži je zodpovědná sůl karbamové kyseliny, nikoli případná amonná sůl či uhličitán, které vznikají v kyselém, respektive v silně bazickém prostředí (viz Obr. 19). Tato acidobazická rovnováha je však dále závislá na typu a koncentraci aminu, tlaku CO<sub>2</sub> a teplotě.



**Obr. 19** Acidobazická rovnováha u solí karbamových kyselin ve vodě.

Tato disertační práce prezentuje přípravu a testování vybraných látek jako akceleračtů transdermální permeace, které mají analogicky zaměněnou esterovou skupinu u T12 za ketonovou, amidovou, alkylenovou, karbonátovou a karbamátovou skupinu. Tyto deriváty s různou délkou koncového a spojovacího uhlíkatého řetězce mají většinou zachovanou schopnost tvorby soli karbamové kyseliny. Výjimku tvoří karbonáty s 4 uhlíkatým spojovacím řetězcem. Polární hlava soli karbamové kyseliny T12 byla taktéž nahrazena za izosterní dithiokarbamat a tato sloučenina byla testována jako akceleračt transdermální permeace.

Přestože akcelerační experimenty byly v minulosti prováděny výhradně na lidské kůži, současná legislativa tento způsob testování zásadním způsobem omezuje. Proto bylo pracoviště nuceno hledat náhradní model pro *in vitro* hodnocení akceleračtů. Byla zvolena prasečí kůže, která se, jak je známo, nejvíce podobá kůži lidské.<sup>34</sup> Také v této disertační práci byly permeační studie prováděny na prasečí kůži. Látky byly testovány ze tří různě polárních donorových médií. Jako optimálně zvolené médium byl 60% propylenglykol. Akcelerační aktivity sledovaných látek v tomto médiu dosahovaly vyšších hodnot než v ostatních vehikulech, což poskytovalo dobré podklady pro sledování vztahu mezi strukturou a účinkem. Naopak, donorové médium voda se jevílo při permeacích přes kůži jako médium nejméně vhodné. Akcelerační aktivita

modelového T12 zde dosahuje pouhého dvojnásobku hodnoty slepého vzorku a proto bylo použito během permeací jen výjimečně (Obr. 17, Tab 3).

To, že za akcelerační aktivitou T12 nestojí pouze sůl karbamové kyseliny, ale také esterová funkční skupina uvnitř lipofilního řetězce, jsme se přesvědčili při permeaci s jednoduchým alkylamonium-alkylkarbamátem. Tento alkanový analog byl ve všech sledovaných donorových médiích téměř neaktivní.

Záměna esterové skupiny T12 za izosterní ketonovou skupinu způsobuje značné snížení akcelerační aktivity. Jedním z vysvětlení tohoto jevu mohou být vyšší elektron akceptorové vlastnosti ketonu při tvorbě vodíkové vazby v porovnání s esterem. Dalším vysvětlením může být nižší rozpustnost, čili dostupnost ketonu z donorové fáze během permeace.

Monosubstituované amidy jsou donory i akceptory vodíkových vazeb. Jejich aktivita v 60% propylenglykolu je značně snížena v porovnání s modelovým esterem T12. Rozpustnost izosterního amidu dosahuje polovičních hodnot T12. Tento fakt opět nasvědčuje možnosti snížené biologické dostupnosti akceleračního z donorového média. Z lipofilního isopropyl-myristátu jsou aktivity amidů a esteru T12 srovnatelné. Z výsledků obou testovaných medií je zřetelně vidět parabolická závislost akcelerační aktivity na délce alkylového zbytku molekuly. Maximální akcelerační aktivity byly dosaženy s 9-ti uhlíkatým řetězcem v amidové části molekuly.

Díky zvýšené rozpustnosti karbonátů v porovnání s T12 byly tyto látky také podrobně permeačně studovány z vodního vehikula. Ukázalo se, že akcelerační aktivita z vody je shodná, v některých případech i vyšší než je u T12. Navzdory vyšší rozpustnosti, respektive dostupnosti karbonátů z 60% propylenglykolu, akcelerační aktivita těchto látek dosahuje pouze polovičních hodnot akcelerační aktivity T12.

Protože se nepodařilo připravit izosterní sůl karbamové kyseliny odvozené od karbonátu s molekulou T12 (stejná vzdálenost karbonylu od aminové skupiny), jsou aktivity karbonátů porovnávány relativně a to v rámci celé testované skupiny karbonátů. Proto se z permeačních aktivit karbonátů z IPM vlivem velké variability výsledků dá jen stěží vyslovit závěr o vlivu funkční skupiny na akcelerační aktivitě v daném médiu. Z výsledků je ale opět možné pozorovat závislost akcelerační aktivity na délce alkylového řetězce, kde maximálních aktivit je dosaženo s 10-ti uhlíkatým alkylovým zbytkem. Záměna spojovacího řetězce aminohexanolu za aminopentanol v molekule se na transdermální aktivitě akceleračního příliš neprojevila.

Akcelerační skupinou jsou v porovnání s esterovým T12 méně účinné. Maximálních akceleračních aktivit bylo dosaženo s 9-ti uhlíkatým zbytkem v lipofilním řetězci

Transdermálně akcelerační aktivita izosterní dithiokarbamátové soli odvozené od T12 z 60% propylenglykolu je oproti slepému vzorku (vzorek modelového léčiva bez akceleračního) minimální. Teplota tání a rozklad, tj. termická stabilita, je pozorována při nižší teplotě než je u T12. Jednou z možných příčin inaktivity může být fakt, že síra v dithiokarbamátové skupině se neúčastní vodíkových vazeb, což má vliv na konformační stabilitu molekuly.

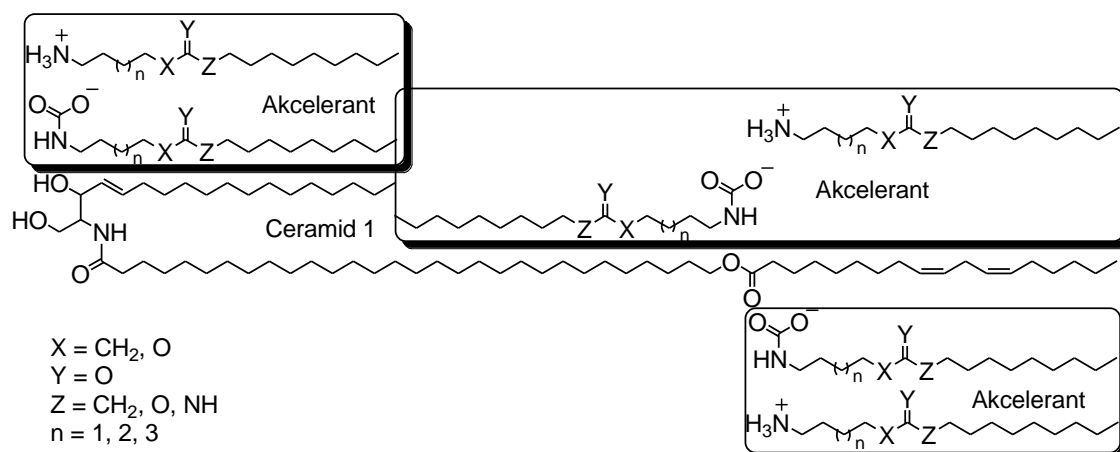
Na základě těchto výsledků lze konstatovat, že transdermálně akcelerační aktivity jednotlivých typů akceleračních látek se strukturním znakem soli karbamové kyseliny podléhají následujícím zákonitostem:

1. Izosterická záměna esterové skupiny u T12 za jinou skupinu způsobuje to, že z donorového média vody se jako účinnější jeví pouze karbonáty. Aktivity ostatních látek jsou rovny aktivitě T12.
2. Z 60% propylenglykolu nebyla nalezena aktivnější látka než je T12. Pokles aktivity akceleračních látek daného typu je možné seřadit následovně: ester >> karbonát > keton  $\geq$  amid = karbamát = alkan.
3. Z lipofilního média isopropyl-myristátu je transdermální akcelerační aktivita v mnoha případech shodná, případně nižší, než je u T12.

K bližšímu pochopení vazby CO<sub>2</sub> v soli karbamové kyseliny přispěly termické studie. U T12 a jeho nejjednodušších analogů, tj. alkylamonium-alkylkarbamátů, bylo popsáno termotropické fázové chování.<sup>32</sup> V průběhu zahřívání soli karbamové kyseliny lze ve většině případů nejdříve pozorovat změnu v krystalové struktuře (tranzice I). Poté následuje tání krystalů (tranzice II), které je ve všech případech spojeno s rozkladem (tranzice III) této soli (Tab. 1). Skutečnost, že rozklad soli karbamové kyseliny je neodlučně spojen s táním krystalu, vysvětluje to, proč se nepodařilo připravit za laboratorní teploty kapalnou solí karbamových kyselin odvozených od karbonátových analogů se spojovacím aminobutanolovým řetězcem. S podobnou neochotou tvorby soli karbamové kyseliny jsme se setkali také např. u derivátů vycházejících z 5-ethyl-5-(dodecyloxykarbonyl)pentylamonium-chloridu (tj.  $\alpha$ -ethylový analog T12) a 5-(dodecyloxyacetoxy)pentylamonium-chloridu (tj. 3-oxa analog T12). Tento jev mohl být způsoben nízkou teplotou tání dané soli vlivem rušivých sterických a dipólových vlastností ethylové skupiny, respektive etherového můstku. Toto tvrzení ale nevylučuje možnou přítomnost dané soli karbamové kyseliny v roztoku, ve kterém se donorakceptorové vlastnosti molekuly rozpouštědla podílí na stabilitě dané soli.<sup>21</sup>

Jako akcelerační látky transdermální permeace byly studovány nejrůznější typy alkoholů, sulfoxidy a jeho odvozené deriváty, mastné kyseliny, estery, terpeny,  $\alpha$ - a  $\omega$ -aminokyseliny, acyklické amidy, močovina a její deriváty a alkyl aminy.<sup>3</sup> Vzhledem k širokému spektru látek dříve popsaných jako akcelerační látky transdermální permeace bude zřejmě velmi obtížné nalézt strukturní rys, který by byl těmto substancím společný.

Látky připravené v této disertační práci jsou amfifilní sloučeniny s polární hlavou představující amoniovou sůl karbamové kyseliny a lipofilním řetězcem obsahujícím funkční skupinu. Sůl karbamové kyseliny se zdá být stěžejní pro transdermálně akcelerační aktivitu. Délka řetězce a především funkční skupina doladují do určité míry akcelerační efekt dané látky. Pro maximální akcelerační účinek je optimální délkou lipofilního řetězce nonylový či decylový zbytek. Tato délka lipofilního řetězce pravděpodobně úzce souvisí s cílenou distribucí akcelerační látky do stratum corneum, jakožto vysoce organizované a nejhůře přístupné bariéry kůže. Zajímavostí je, že optimální celková délka lipofilního zbytku akcelerační látky je stejně dlouhá jako je úzká lipidová vrstva, tak jak bylo popsáno u tzv. Sandwich modelu (Obr. 4, Obr. 20). Právě tato úzká lipidová vrstva je díky přítomnosti molekuly cholesterolu méně uspořádaná a pravděpodobně lépe přístupná akcelerační látky transdermální permeace oproti rigidnější široké lipidové vrstvě.



**Obr. 20.** Schématické zobrazení akceleraantu transdermální permeace v přítomnosti modelového ceramidu ve stratum corneum.

Míra vstupu, respektive interakce akceleraantu s lipidy mezibuněčných prostor, je dále také závislá na funkční skupině uvnitř tohoto řetězce. Možné donor-akceptorové interakce těchto skupin s ceramidy mohou přispět ke zvýšené heterogenitě lipidové vrstvy a následně tak zvýšit prostupnost stratum corneum pro léčivo. Navíc se sůl karbamové kyseliny v přítomnosti fyziologických mastných kyselin ve stratum corneum rozkládá a uvolňuje se molekula oxidu uhličitého.  $\text{CO}_2$  v kůži přechází z velké části na uhličitán nebo hydrogenuhličitán. V průběhu tohoto procesu vzniká ve stratum corneum fázový potenciál  $\text{CO}_2$  mezi solubilizovanou a plynnou formou. Tento potenciál může zapříčinit expanzi plynného  $\text{CO}_2$  do intercelulárního prostoru stratum corneum, což může v této vrstvě epidermis způsobit vznik lokálních pórů a značně tak přispět k urychlení průniku léčiva přes kůži.

Z Fickova zákona vyplývá, že průnik léčiva přes kůži je závislý na koncentraci léčiva v donorovém vehikulu. Na základě získaných výsledků je rozpustnost theofilinu v přítomnosti jednotlivých analogů T12 v donorovém médiu stejná. Naopak bylo zjištěno, že jednotlivé akceleraanty transdermální permeace se v donorovém médiu liší svou vlastní rozpustností. Z lineární závislosti akcelerační aktivity na této rozpustnosti vyplývá, že právě akceleraant proniká různou mírou do SC (pravděpodobně specificky reorganizuje intercelulární lipidy) a tím ovlivňuje do určité míry difuzní koeficient Fickova zákona. Skutečnost, že přítomnost T12 ve vehikulu se vymyká této lineární závislosti, ukazuje pravděpodobně na to, že jeho mechanismus účinku bude ovlivněn ještě jiným faktorem a to vysoce specifickým pro tuto molekulu.

Teplota tání akceleraantu, která je závislá na pevnosti krystalické mřížky, může ovlivňovat jeho akcelerační aktivitu. Tato teplota tání charakterizuje do určité míry stabilitu akceleraantu, neboli ochotu se rozložit za vzniku  $\text{CO}_2$ . To, že za mechanismem účinku akceleraantů daného typu stojí pravděpodobně rozklad molekuly za vzniku  $\text{CO}_2$ , vysvětluje již výše zmíněná okolnost, že molekula T12 zbavená  $\text{CO}_2$  je akceleračně neaktivní a izosterní analogy T12 s  $\text{CO}_2$  kovalentně vázaným vlastnosti akceleraantů postrádají.<sup>35</sup>

## 7. ZÁVĚR

Stěžejní řešenou problematikou této práce byla syntéza a testování izosterních analogů T12. V rámci této disertační práce bylo připraveno celkem 76 látek, které nebyly dosud v literatuře popsány. Z tohoto množství bylo 28 látek testováno jako akceleranty transdermální permeace.

Struktura připravených látek byla potvrzena FTIR,  $^1\text{H}$  NMR a  $^{13}\text{C}$  NMR spektry. Čistota výsledných solí karbamových kyselin byla ověřena CHN analýzou.

Akcelerační aktivita byla vzhledem k zjištěným výsledkům, časové a finanční náročnosti testována pouze u vybraných látek. Bylo provedeno více než 400 permeací a vyhodnoceno přes 3000 HPLC chromatogramů. Z permeačních studií byl ve středně lipofilním vehikulu zjištěn vztah mezi strukturou a účinkem testovaných látek. Transdermální akcelerační aktivita látek z donorového média 60% propylenglykolu je v následujícím pořadí: ester >> karbonát > keton  $\geq$  amid = karbamát = alkan.

Byly získány další důkazy potvrzující navržený mechanismus účinku T12 spočívající v uvolnění  $\text{CO}_2$  ve stratum coreum.

## 8. REFERENCE

- 1 R.H. Guy, J. Hadgraft: Advances in drug delivery: transdermal drug delivery: the ground rules are emerging. *Pharm. Int.* 6 (1985) 112–116.
- 2 N. Büyüktimkin; S. Büyüktimkin; J.H. Rytting: V Transdermal and Topical Drug Delivery Systems; T.K. Ghosh, W.R. Pfister, Eds.; Interpharm Press, Buffalo Grove, Illinois (1997) 357-476.
- 3 O. Farsa: Potenciální akceleranty transdermální penetrace na bázi derivátů 6-aminohexanových kyselin se sekundární a terciární aminoskupinou. *Doktorská dizertační práce, Farmaceutická fakulta v HK, UK v Praze* (2000).
- 4 D. Šrámek: *Solutio*, vydavatel Médein s.r.o. (1999) 147-155.
- 5 Z. Ya-Xian, T. Suetake, H. Tagami: Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin – relationship to the anatomical location on the body, age, sex, and physical parameters. *Arch. Dermatol. Res.* 291 (1999) 555-559.
- 6 M. Elias: Structure and function of the stratum corneum barrier. *Drug Dev. Res.* 13 (1988) 97-105.
- 7 R.O. Potts, M.L. Francoeur: The influence of stratum corneum morphology on water permeability. *J. Invest. Dermatol.* 96 (1991) 495–499.
- 8 S.A. Long, P.W. Wertz, J.S. Strauss, D.T. Downing: Human stratum corneum polar lipids and desquamation. *Arch. Dermatol. Res.* 277 (1985) 284-287.
- 9 M. Ponec: Skin constructs for replacement of skin tissues for in vitro testing. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54 (2002) 19-30.
- 10 P.W. Wertz: Lipids and barrier function of the skin. *Acta Derm. Venereol.* 208 (2000) 7-11.
- 11 P.W. Wertz, B. van den Bergh: The physical, chemical and functional properties of lipids in the skin and other biological barriers. *Chem. Phys. Lipids* 91 (1998) 85-96.
- 12 K.C. Madison, D.T. Swartzendruber, P.W. Wertz, D.T. Downing: Presence of intact intercellular lipid lamellae in the upper layers of the stratum corneum. *J. Invest. Dermatol.* 88 (1987) 714–718.
- 13 J.A. Bouwstra, P.L. Honeywell-Nguyen, G.S. Gooris, M. Ponec: Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Prog. Lipid Res.* 42 (2003) 1-36.
- 14 A. Hrabálek, P. Doležal, K. Vávrová, J. Zbytovská, T. Holas, J. Klimentová, J. Novotný: Synthesis and Enhancing Effect of Transkarbam 12 on the Transdermal Delivery of Theophylline, Clotrimazole, Flobufen and Griseofulvin. *J. Pharm. Res.* (2006) in print.
- 15 [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org) (carbon dioxide).
- 16 D. Walther, M. Ruben, S. Rau: Carbon dioxide and metal centres: from reactions inspired by nature to reactions in compressed carbon dioxide as solvent. *Coord. Chem. Rev.* 182 (1999) 67-100.
- 17 K.-C. Yang, C.-C. Chang, C.-S. Yeh, G.-H. Lee, S.-M. Peng: Steric and Solvent Effects on the CO<sub>2</sub> Fixation of Magnesium Compounds. *Organometallics* 20 (2001) 126-137.
- 18 A. Belforte, D.B. Dell'Amico, F. Calderazzo: Incorporation and deoxygenation of carbon dioxide: A metal-assisted facile conversion of carbon dioxide and primary amines to isocyanates. *Chem. Ber.* 121, 1988, 1891-1897.
- 19 A.K. Chakraborty, K.B. Bischoff, G. Astarita, J.R.Jr. Damewood: Molecular orbital approach to substituent effects in amine-CO<sub>2</sub> interactions. *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6947-6954.

- 20 M. Aresta, D. Ballivet-Tkatchenko, D.B. Dell'Amico, M.C. Bonnet, D. Boschi, F. Calderazzo, R. Faure, L. Labella, F. Marchetti: Isolation and structural determination of two derivatives of elusive carbamic acid. *Chem. Commun.* (2000) 1099-1100.
- 21 (a) E.M. Hampe, D.M. Rudkevich: Exploring reversible reactions between CO<sub>2</sub> and amines. *Tetrahedron* 59 (2003) 9619-9625; (b) U.B. Mioč, S. Ribnikar: Carbamates of the Lower Aliphatic Amines in Aprotic Solvents. I. Vibrational Spectra. *Bull. Soc. Chim. Beograd (EN)* 43 (1978) 603-612; (c) G. H. Olah, T. Hiver, R. Golam, G.K.S. Prakash: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N NMR and Theoretical Study of Protonated Carbamic Acids and Related Compounds. *J. Org. Chem.* 63 (1998) 7993-7998.
- 22 A. Jensen, C. Faurholt: Studies on Carbamates. The Carbamates of  $\alpha$ -Alanine and  $\beta$ -Alanine. *Acta Chem. Scand.* 6 (1952) 385-394.
- 23 G.B. Brown, W.H. Partridge: The Preparation of Ethyl  $\epsilon$ -Bromocaproate. *J. Am. Chem. Soc.* 66 (1944) 839-839.
- 24 H. Maeda, J. Okamoto, H. Ohmori: Reactions of in situ formed acyl tributylphosphonium ions with Grignard reagents as an effective route to ketones from acid chlorides. *Tetrahedron Lett.* 37 (1996) 5381-5384.
- 25 E. Müller, D. Mayer, V Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl); Stuttgart-Thieme, 7/2c (1977) 2260-2261.
- 26 M. Miyashita, H. Sato, A. Yoshikoshi, T. Toki, M. Matsushita et al.: Synthetic studies on spider neurotoxins (I): total synthesis of nephilatoxins (NPTX-9) and NPTX-11), new neurotoxins of Joro spider (*Nephila clavata*). *Tetrahedron Lett.* 33; (1992) 2833-2836.
- 27 T.B. Windholz, D.B.R. Johnston: Trichloroethoxycarbonyl: a generally applicable protecting group. *Tetrahedron Lett.* 8; (1967) 2555-2557.
- 28 G.L. Stahl, R. Walter, C.W. Smith: General procedure for the synthesis of mono-N-acylated 1,6-diaminohexanes. *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2285-2286.
- 29 C.F.H. Allen, A. Bell: Undecyl isocyanate. *Organic Syntheses Coll. Vol. 3* (1955) 846-848.
- 30 G. Meier, J. Apelt, U. Reichert, S. Graßmann, X. Ligneau, S. Elz, F. Leurquin, C.R. Ganellin, J.C. Schwartz, W. Schunack, H. Stark: Influence of imidazole replacement in different structural classes of histamine H<sub>3</sub>-receptor antagonists. *H. Eur. J. Pharm. Sci.* 13 (2001) 249-259.
- 31 S.P. Ewing, D. Lockshon, W.P. Jencks: Mechanism of cleavage of carbamate anions. *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3072-3084.
- 32 T. Holas, J. Zbytovská, K. Vávrová, P. Berka, M. Mádlová, J. Klimentová, A. Hrabálek: Thermotropic phase behavior of long-chain alkylammonium-alkylcarbamates. *Thermochemica Acta*, 441 (2006) 116-123.
- 33 R.U. Lemieux, M.A. Barton: Peptide Conformations. I. Nuclear Magnetic Resonance Study of the Carbamate Reaction of Amino Acids and Peptides. *Can. J. Chem.* 49 (1971) 767-776.
- 34 G.M. Khan, Y. Frum, O. Sarheed, G.M. Eccleston, V.M. Meidan: Assessment of drug permeability distributions in two different model skins. *Int. J. Pharm.* 303 (2005) 81-87.
- 35 J. Klimentová, A. Hrabálek, K. Vávrová, T. Holas, A. Kroutil: Synthesis and transdermal penetration-enhancing activity of carbonic and carbamic acid esters—Comparison with transkarbam 12. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 1981-1984.