

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ CHEMIE A KONTROLY LÉČIV

Příprava a hodnocení některých vlastností nových látek na
bázi kvartérních amoniových solí

Diplomová práce

Aneta Nechanická

Prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Hradec Králové 2017

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

9. 5. 2017

.....

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří mi pomohli s vypracováním diplomové práce. Za vedení práce tímto děkuji Prof. PharmDr. Martinu Doležalovi, Ph.D., dále svému konzultantovi PharmDr. Janu Markovi, Ph.D. za odborný dohled a cenné rady, Doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. za změřením NMR spekter a Mgr. et Mgr. Rafaelu Doležalovi, Ph.D. za změřením hmotnostních spekter. Nakonec bych chtěla poděkovat Katedře toxikologie Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany za poskytnutí prostor a přístrojů pro vypracování mé diplomové práce. Diplomová práce byla podporována grantem AZV č. 15-31847 a SVV 260 401.

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Student: Aneta Nechanická

Konzultant: PharmDr. Jan Marek, Ph.D.

Vedoucí: prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Název diplomové práce: **Příprava a hodnocení některých vlastností nových látek na bázi kvartérních amoniových solí**

Bylo připraveno pět řad látek typu kvartérních amoniových solí nukleofilní substitucí. Jako výchozí látky byly použity 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin, 1-(2-hydroxyethyl)piperidin a 1-(2-hydroxyethyl)imidazol, které reagovaly s C10-C18 bromalkylačním činidlem, v případě monokvartérních derivátů, a C8-C12 dibromalkylačním činidlem, v případě biskvartérních derivátů. Byla použita vždy činidla se sudým počtem uhlíků. Totožnost produktů byla ověřena pomocí nukleární magnetické resonance (NMR) a hmotnostní spektrometrie (HRMS). Kritická micelární koncentrace byla změřena konduktometricky. Byl potvrzen vztah mezi klesající hodnotou CMC a narůstající délkou alkylového řetězce.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control

Student: Aneta Nechanická

Supervisor specialist: PharmDr. Jan Marek, Ph.D.

Supervisor: prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Title of Thesis: **Synthesis and evaluation of novel compounds based on quaternary ammonium salts**

Five homologous series of quaternary ammonium salts were prepared by nucleophile reactions. As a starting material were used 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine, 1-(2-hydroxyethyl)piperidine and 1-(2-hydroxyethyl)imidazole which reacted with C10-C18 bromalkyl reagents, in monoquaternary salts, and C8-C12 dibromalkyl reagents, in bisquaternary salts, with only even number of carbons. Products were verified by nuclear magnetic resonance (NMR) and high resolution mass spectrometry (HRMS). Critical micellar concentration (CMC) were measured by conductometry. Correlation between prolonging alkyl chain and CMC was confirmed.

OBSAH

Obsah	6
A. ÚVOD.....	9
B. TEORETICKÁ ČÁST	10
1. TENZIDY – povrchově aktivní látky.....	10
1.1 Obecné informace o tensidech	10
1.2 Chemická struktura	11
1.3 Fyzikálně-chemické vlastnosti.....	12
1.3.1 Mezifázové napětí.....	12
1.3.2 Povrchové napětí	12
1.4 Klasifikace tensidů.....	14
1.4.1 Anionické tensidy	14
1.4.2 Kationické tensidy	14
1.4.3 Neionické tensidy.....	14
1.4.4 Zwitteriony	14
1.4.5 Polymerní tensidy.....	15
1.5 Využití tensidů.....	15
1.6 Mechanismus detergentního účinku	15
2. MICELY.....	16
2.1 Chemická struktura a tvar	16
2.2 Kritická micelární koncentrace (CMC).....	18
2.2.1 Ovlivnění CMC.....	18
2.2.2 Metody stanovení CMC.....	20
2.3 Hydrofilně-lipofilní rovnováha tensidu (HLB).....	20
3. KATIONICKÉ TENZIDY – kvartérní amoniové soli (KAS)	21
3.1 Chemická struktura	21

3.2	Antimikrobiální účinnost	22
3.3	Biologická odbouratelnost a toxicita.....	23
3.4	Využití kationických tenzidů.....	23
C.	CÍL PRÁCE	25
D.	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	26
4.	SYNTEZA	26
4.1	Chemikálie.....	26
4.1.1	Tenkovrstvá chromatografie (TLC).....	26
4.1.2	Krystalizace.....	26
4.1.3	Přístrojové vybavení.....	26
4.2	Příprava monokvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu	27
4.2.1	1-decyl-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinium-bromid.....	28
4.2.2	1-dodecyl-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinium-bromid.....	29
4.2.3	1-(2-hydroxyethyl)-1-tetradecylpyrrolidinium-bromid	30
4.2.4	1-hexadecyl-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinium-bromid	31
4.2.5	1-(2-hydroxyethyl)-1-oktadecylpyrrolidinium-bromid.....	32
4.3	Příprava monokvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)piperidinu	33
4.3.1	1-decyl-1-(2-hydroxyethyl)piperidinium-bromid	34
4.3.2	1-dodecyl-1-(2-hydroxyethyl)piperidinium-bromid.....	35
4.3.3	1-(2-hydroxyethyl)-1-tetradecylpiperidinium-bromid	36
4.3.4	1-hexadecyl-1-(2-hydroxyethyl)piperidinium-bromid	37
4.3.5	1-(2-hydroxyethyl)-1-oktadecylpiperidinium-bromid	38
4.4	Příprava biskvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu	39
4.4.1	1,8-bis((1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinium)-1-yl)oktan-dibromid.....	40
4.4.1	1,10-bis((1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinium)-1-yl)dekan-dibromid	41
4.4.1	1,12-bis((1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinium)-1-yl)dodekan-dibromid.....	42

4.5	Příprava biskvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)piperidinu	43
4.5.1	1,8-bis((1-(2-hydroxyethyl)piperidinium)-1-yl)oktan-dibromid	44
4.5.1	1,10-bis((1-(2-hydroxyethyl)piperidinium)-1-yl)dekan-dibromid	45
4.5.1	1,12-bis((1-(2-hydroxyethyl)piperidinium)-1-yl)dodekan-dibromid	46
4.6	Příprava monokvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)imidazolu	47
4.6.1	3-decyl-1-(2-hydroxyethyl)imidazolium-bromid	48
4.6.2	3-dodecyl-1-(2-hydroxyethyl)imidazolium-bromid.....	49
4.6.3	1-(2-hydroxyethyl)-3-tetradecylimidazolium-bromid	50
4.6.4	3-hexadecyl-1-(2-hydroxyethyl)imidazolium-bromid	51
4.6.5	3-hexadecyl-1-(2-hydroxyethyl)imidazolium-bromid	52
4.7	Výsledky a diskuze.....	53
5.	STANOVENÍ KRITICKÉ MICELÁRNÍ KONCENTRACE (CMC)	56
5.1	Princip stanovení CMC	56
5.2	Přístrojové vybavení.....	56
5.3	Postup měření CMC	57
5.4	Výpočet CMC.....	58
5.5	Výsledky měření CMC	59
5.6	Výsledky a diskuze.....	60
E.	Závěr.....	62
6.	Použitá literatura.....	63

A. ÚVOD

V dnešní době technologického rozvoje je stále snazší připravit v podstatě neomezené skupiny struktur s využitím nových syntetických přístupů. Jednou takovou skupinou, jež delší dobu zažívají velký rozvoj, jsou látky typu tenzidů. Tenzidy jsou povrchově aktivní látky hojně využívané v řadě průmyslových odvětví. Mají několik velmi jedinečných vlastností, díky kterým jsou často vyhledávány. Vzhledem ke své struktuře, která je tvořena vždy dvěma částmi (hydrofilní a lipofilní), vykazují amfifilní charakter. Mají např. schopnost snižovat povrchové napětí na rozhraní dvou fází, čehož se využívá v pracích, mycích a čisticích prostředcích. Další vlastnosti z oblasti zdravotnictví, chemie a biologie (dezinfekční látky, mikroprostředí, kultivace) jsou také předmětem mnoha výzkumných skupin.

V rámci mé diplomové práce jsme se zabývali přípravou několika řad tenzidů ze skupiny kvartérních amoniových solí a hodnocením jejich vlastností. Práce zde prezentovaná je součástí většího projektu a její výsledky budou použity v rámci plnění přidělené finanční podpory.

B. TEORETICKÁ ČÁST

1. TENZIDY – POVRCHOVĚ AKTIVNÍ LÁTKY

1.1 OBECNÉ INFORMACE O TENZIDECH

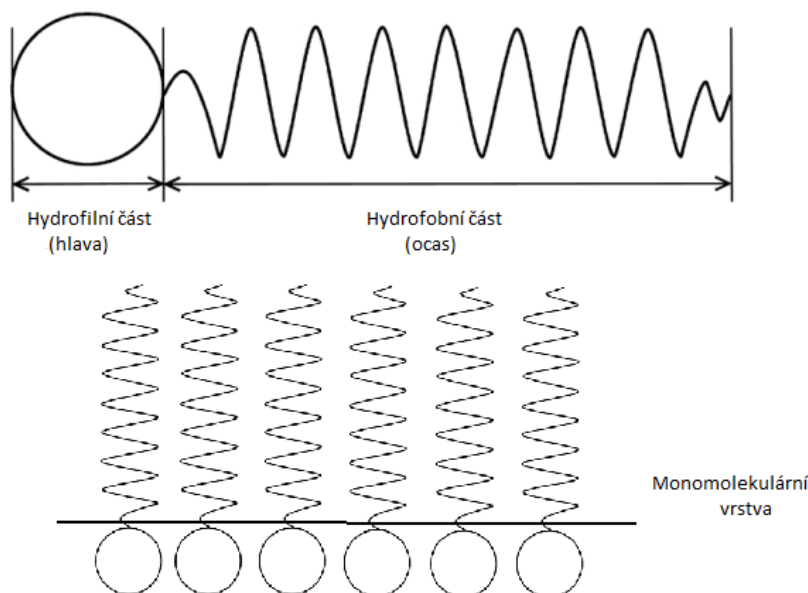
Tenzidy jinak řečeno surfaktanty (z anglického *surface active agents*) jsou organické povrchově aktivní látky, které už v nízkých koncentracích mají schopnost se adsorbovat na povrch nebo rozhraní fází a snižovat zde povrchové napětí. Jedna z fází je vždy kapalná a slouží jako rozpouštědlo tenzidu, druhá fáze může být tvořena látkou kapalnou, plynnou i pevnou. Po rozpuštění tenzidu se na rozhraní fází vytvoří monomolekulární vrstva a dojde ke snížení volné mezifázové energie [1].

Jako většinu chemických látek, můžeme i tenzidy rozdělit na látky přírodního a syntetického původu. Tenzidy získané syntetickou cestou se připravují z vyšších alifatických a aromatických uhlovodíků obsažených v ropě. Přírodními zdroji amfifilních látek jsou některé druhy kvasinek (*Candida bombicola*) a bakterií (*Pseudomonas aeruginosa*). Souhrnně můžeme tyto druhy označit jako biosurfaktanty. Hydrofilní část těchto látek je často tvořena přírodními cukry nebo látkami bílkovinného charakteru, hydrofobní část obsahuje mastné kyseliny nebo steroly [2].

Historicky se za první tenzidy považují mýdla (sodné nebo draselné soli vyšších mastných kyselin) získávaná z přírodních olejů a tuků, která se začala hojně používat v 18. století. Dalším krokem bylo přidání zásad, silikátů a fosfátů, aby došlo ke zvýšení jejich pracího účinku. Hlavní rozvoj však zaznamenaly tenzidy až po roce 1920, kdy byly na trh zavedeny parciální estery vícemocných alkoholů s vyššími alifatickými kyselinami. Prvními pracími prostředky byly sulfátové alifatické alkoholy přírodního a později i syntetického původu. S nárůstem těchto látek však roste i negativní dopad na životní prostředí, proto se začal klást důraz na biologickou odbouratelnost [3, 4].

1.2 CHEMICKÁ STRUKTURA

Tenzidy mají charakteristickou molekulární strukturu skládající se z lyofilní části, která má afinitu k rozpouštědлу a z části lyofobní, která je rozpouštědlem odpuzována. Nejčastějším rozpouštědlem je voda, proto tyto části zpravidla označujeme jako hydrofilní a hydrofobní (nejčastěji dlouhý uhlovodíkový řetězec). Pokud se jedná o organické rozpouštědlo, hovoříme o lipofilitě a lipofobitě. Látka tvořená oběma těmito částmi se nazývá amfifilní (amfipatická), má bipolární charakter a vykazuje velký dipólový moment, tedy rozložení záporného a kladného náboje [3, 5].



Obrázek 1: Struktura tenzidů [6]

V případě, že je tenzid rozpuštěn ve vodném prostředí, hydrofobní část naruší strukturu vody rozložením vodíkových vazeb mezi molekulami vody a změnou její struktury v blízkosti hydrofobní skupiny. Výsledkem narušení struktury je vyloučení některých molekul tenzidu na rozhraní fází a změna orientace hydrofobních skupin tak, aby zaujímaly co nejmenší kontakt s molekulami vody. Povrch vodné fáze je tak pokryt jednoduchou vrstvou molekul tenzidu (monomolekulární vrstvou) s jejich hydrofobními částmi směřujícími mimo fázi a hydrofilními částmi směřujícími dovnitř fáze. Přítomnost hydrofilní části zabraňuje, aby byl tenzid zcela vyloučen z roztoku jako samostatná fáze. Výsledkem změny rozložení hydrofilních a hydrofobních skupin tenzidu mezi dvě fáze je snížení povrchového napětí vody [3, 5].

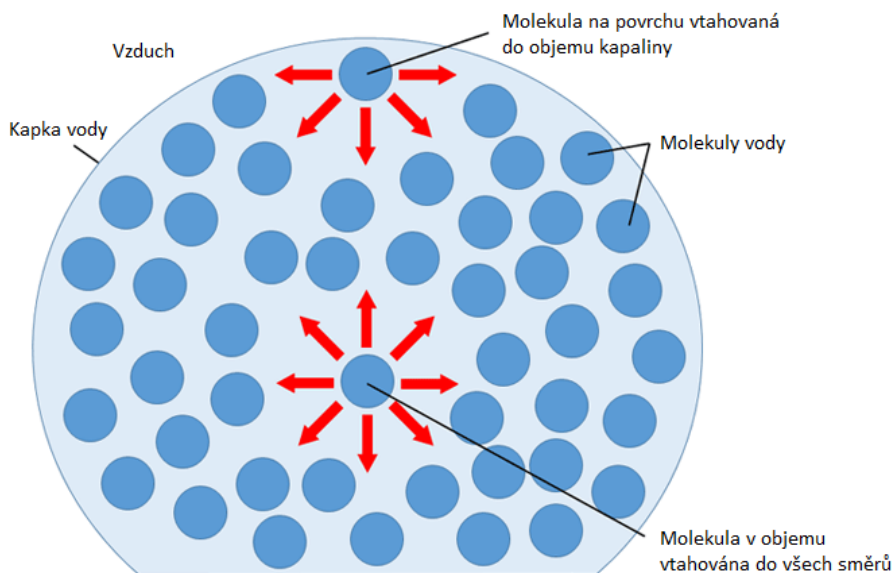
1.3 FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ VLASTNOSTI

1.3.1 MEZIFÁZOVÉ NAPĚTÍ

Tento pojem se používá pouze pro rozhraní mezi dvěma kapalinami, tuhou látkou a kapalinou nebo dvěma tuhými látkami. Je definováno jako síla působící ve směru tečny k povrchu na úsečku jednotkové délky. Číselně i rozměrově je rovné mezifázové energii. Tuto energii můžeme definovat jako minimální práci, potřebnou k vytvoření jednotkové plochy mezi dvěma fázemi, spojené s převodem molekul z vlastní objemové fáze do fázového rozhraní [1,7].

1.3.2 POVRCHOVÉ NAPĚTÍ

Jako povrchové napětí označujeme mezifázové napětí v systému kapalina/plyn. Vyjadřuje vztah mezi povrchovou silou kapaliny a délkou fázového rozhraní. Je označováno symbolem γ s jednotkou N/m, což vyjadřuje sílu působící kolmo na jednotku plochy. Molekuly jsou vnitřním tlakem vtahovány dovnitř a kapalina se snaží zaujmout co nejmenší povrch a tím dosáhnout stavu s co nejmenší energií.



Obrázek 2: Povrchové napětí [8]

Povrchové napětí je závislé na teplotě. Platí, že s rostoucí teplotou povrchové napětí klesá. Při dosažení kritické teploty se rovná nule [1, 7, 9].

1.3.2.1 SZYSZKOWSKÉHO ROVNICE

Popisuje závislost mezi koncentrací tenzidu a povrchovým napětím. Udává závislost koncentrace tenzidu na povrchovém napětí. Čím vyšší je tedy koncentrace tenzidu, tím nižší je povrchové napětí roztoku [10, 11, 12].

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

γ – povrchové napětí roztoku

γ_0 – povrchové napětí čistého rozpouštědla

A – konstanta, stoupající s rostoucím počtem uhlíkových atomů v řetězci

B – konstanta, stejná hodnota pro danou homologickou řadu

1.3.2.2 TRAUBEHO PRAVIDLO

Vyjádřuje závislost povrchové aktivity na délce alkylového řetězce. Ve zředěných vodných roztocích tenzidů dochází s rostoucí délkou alkylového řetězce ke zvýšení povrchové aktivity tenzidu.

Bylo zjištěno, že ve zředěném vodném roztoku tenzidu dané homologické řady, molární koncentrace, která je potřebná ke snížení povrchového napětí vody, klesá zhruba třikrát s každou další přidanou CH₂ skupinou v alkylovém řetězci rozpouštěné látky. To znamená, že potřebujeme zhruba třikrát méně látky s delším alkylovým řetězcem, abychom snížili povrchové napětí o stejnou hodnotu. Matematické vyjádření Traubeho pravidla je zmíněno níže [13, 14].

1.3.2.3 GIBBSŮV EFEKT

Do kontrastu s Traubeho pravidlem můžeme postavit Gibbsův efekt. Označujeme jím děj, kdy s rostoucí koncentrací rozpouštěné povrchově aktivní látky v roztoku dochází ke snížení povrchového napětí. Důvodem je adsorpce molekul povrchově aktivní látky na rozhraní fází [15].

1.4 KLASIFIKACE TENZIDŮ

Tenzidy můžeme klasifikovat více způsoby. V závislosti na povaze hydrofobních skupin, dělíme tenzidy na alifatické, aromatické, alicyklické a heterocyklické. Častěji se však využívá dělení v závislosti na povaze hydrofilních skupin, které je následující:

1.4.1 ANIONICKÉ TENZIDY

Povrchově aktivní část molekuly nese negativní náboj. Většina přírodních povrchů je negativně nabitá. Patří sem například i mýdlo. Anionické tenzidy se mohou dále dělit na karboxylové kyseliny a jejich soli, deriváty kyseliny sírové, deriváty sulfonových kyselin a deriváty kyseliny fosforečné.

1.4.2 KATIONICKÉ TENZIDY

Povrchově aktivní část molekuly nese pozitivní náboj. Mezi kationické tenzidy můžeme zařadit kvarterní amoniové soli s permanentním nábojem, aminy, které mají náboj jen při nižších hodnotách pH, sulfoniové, fosfoniové a arsoniové zásady. Používají se v případech, kdy chceme vytvořit hydrofobní (voděodolný) povrch. Tento typ tenzidu se na povrch naadsorbuje svými pozitivně nabitými hydrofilními skupinami, které se orientují k negativně nabitému povrchu. Hydrofobní části tenzidu se orientují od povrchu a tvoří ho tak voděodolným.

1.4.3 NEIONICKÉ TENZIDY

Povrchově aktivní část molekuly nese žádný náboj, ve vodném prostředí tedy nedisociují. Rozpustnost umožňují díky tvorbě vodíkových můstků. Můžeme sem zařadit soli karboxylových kyselin a vícevazných kationtů, alkoholy (s dostatečně velkou hydrofobní částí), estery a ethery.

1.4.4 ZWITTERIONY

Povrchově aktivní část molekuly nese jak kladný, tak záporný náboj, jsou to tedy látky amfoterního charakteru. Patří sem například alkylbetainy [16, 17].

1.4.5 POLYMERNÍ TENZIDY

Povrchově aktivní polymery, které jsou tvořeny větším počtem makromolekulárních sloučenin vykazujících hydrofobní i hydrofilní vlastnosti. Jejich povrchová aktivita je dána střídáním polárních a nepolárních segmentů v molekule a dostatečnou flexibilitou lineárního řetězce. Typickým polymerním tenzidem je např. methylcelulosa [18].

1.5 VYUŽITÍ TENZIDŮ

Tenzidy jsou dnes využívány v mnoha odvětvích (textilní, potravinářský, kosmetický, chemický, farmaceutický průmysl). Na trhu je přítomna většina výchozích látek pro přípravu tenzidů, přičemž se jejich pořizovací cena může značně lišit. Jako výchozí látky slouží sloučeniny různých struktur (triglyceridy, pryskyřice, lineární parafiny, aromatické sloučeniny – benzen, toluen; syntetické látky – ethylenoxid aj.).

Tenzidy se používají jako emulgátory, odmořovací prostředky, změkčovadla, smáčedla, mýdla apod. Jako detergenty (tenzidy s pomocnými látkami) jsou součástí pracích a čisticích prostředků. Ve značné míře jsou používány k desinfekci různých povrchů v domácnostech a běžných provozech [11, 20, 21, 22].

1.6 MECHANISMUS DETERGENČNÍHO ÚČINKU

Každého detergenčního procesu se účastní povrch, který má být čištěn, nečistota, která má být odstraněna a detergent, tedy roztok, který působí vlastní čištění. Základním mechanismem je silná adsorpce. Hlavním problémem při detergenci je nespočetné množství povrchů (hladké, hrubé, nepropustné, porózní) a typů nečistot (polární, nepolární, jemné, hrubé, inertní, reaktivní) na které má detergent působit. Na základě rozdílných povrchů a nečistot existuje i mnoho mechanismů působení detergentů. Obecně vzato můžeme čištění rozdělit na dva procesy. Nejprve dochází k odstranění nečistoty z povrchu, poté k suspendaci nečistoty v roztoku a zabránění jejímu opětovnému přilnutí.

Odstranění nečistot z povrchu se opět děje na základě rozdílných mechanismů, je tomu tak díky různým typům vazeb mezi nečistotou a povrchem. Nejběžnějším mechanismem je přerušování daných typů vazeb (van der Waalových, dipólových, nebo elektrostatických sil). Nejprve dochází k adsorpci surfaktantu na nečistotu a povrch, na které navazuje snížení mezipovrchového napětí.

Suspendace nečistoty v roztoku a zabránění jejímu opětovnému přilnutí k povrchu je také provázána různými mechanismy v závislosti na povaze nečistoty. Pevné částice nečistot jsou odstraňovány z povrchu na základě zvýšení jejich elektrického potenciálu, při kterém dojde k vzájemnému odpuzování částic a zabránění jejich aglomerace. Olejové nečistoty jsou odstraňovány solubilizací. U nich je zapotřebí dosáhnout CMC detergenčního roztoku, teprve poté mohou být nečistoty pohlceny micelami [23, 24, 25].

2. MICELY

Vznik micel agregací z povrchově aktivních látek je stejně významný jako jejich adsorpce na rozhraní fází. Micely jsou často využívány v organické chemii a biochemii pro své vlastnosti a schopnosti. Umožňují například průběh některých organických reakcí, kde vystupují jako katalyzátory, jsou schopné napodobovat biologické membrány a globulární proteiny, nebo je lze použít jako nosiče léčiv pro cílenou distribuci v organismu [26].

2.1 CHEMICKÁ STRUKTURA A TVAR

Ke shlukování povrchově aktivní látky dochází v roztoku při dosažení kritické micelární koncentrace (CMC). Podmínkou vzniku micely je amfifilní charakter molekuly a existence Van der Waalsových sil. Micely můžeme označit za dynamické struktury, jejichž tvar a velikost jsou podmíněny, jak složkou povrchově aktivní molekuly, tak vlastnostmi rozpouštědla.

Obecně platí, že micely jsou snáze tvořeny molekulami s vyšší hydrofobicitou, tedy s molekulami obsahujícími delší alkylový řetězec. Vyšší polarita rozpouštědla pozitivně ovlivňuje vznik tenzidů v roztoku. Naopak nepolární rozpouštědlo poskytuje prostředí podobné hydrofobním částem tenzidu, což výrazně omezuje tendenci asociace a vznik normálních micel.

Podle množství přidaného tenzidu vznikají různé typy micel. Při nízké koncentraci tenzidu dochází k tvorbě monomolekulárního povrchového filmu. Tato fáze je mnohem rychlejší, než fáze následující, kdy po zvýšení koncentrace tenzidu dojde k překročení CMC a vzniku micel.

Po dosažení CMC vznikají nejprve sférické neboli Hartleyovy micely kulovitého charakteru. Hydrofobní části těchto micel obvykle směřují dovnitř a vytváří tak jádra, hydrofilní části směřují ven k polárnímu rozpouštědlu a tvoří obaly micel. V případě použití nepolárního rozpouštědla jako prostředí pro vznik micel, dojde ke vzniku tzv. reverzních micel, jejichž

hydrofilní části směřují směrem dovnitř a části hydrofobní směřují ven k nepolárnímu rozpouštědlu. Pokud navýšíme koncentraci tenzidu, začne v důsledku hydrofobních interakcí docházet ke shlukování jednotlivých kulovitých micel a vzniknou micely válcovité, které se mohou dále shlukovat ve vyšší celky nazývané micely lamelární [27, 28, 29].

2.2 KRITICKÁ MICELÁRNÍ KONCENTRACE (CMC)

Koncentrace, při které dochází k tvorbě micel z micelárního koloidního roztoku. Jakmile vlastní interakce mezi molekulami surfaktantu a molekulami rozpouštědla nemohou být kompenzovány, dojde k tvorbě micel.

Pod CMC obsahuje micelární koloidní roztok pouze unimery (samostatné podjednotky micel), při překročení CMC dojde k asociaci molekul do micel. Při dosažení CMC dochází k výrazným změnám vlastností roztoku. Tyto změny jsou pak často využívány právě ke stanovení hodnoty CMC [30].

2.2.1 OVLIVNĚNÍ CMC

Kritická micelární koncentrace může být ovlivněna řadou faktorů. Mezi nejvýznamnější patří:

2.2.1.1 PŘÍTOMNOST HYDROFILNÍCH A HYDROFOBNÍCH SKUPIN

Hydrofilní skupiny ovlivňují CMC svou povahou a především nábojem. Neionické tenzidy mají nižší hodnoty CMC než ionické tenzidy se stejnou délkou uhlovodíkového řetězce. Na rozdíl od ionických tenzidů, závisí CMC neionických tenzidů na rozměrech a povaze hydrofilní skupiny [31].

S rostoucí délkou uhlovodíkového řetězce tenzidu hodnota CMC klesá. Jak již bylo popsáno výše, závislost CMC na počtu uhlíků vychází z Traubeho pravidla a lze ji matematicky vyjádřit podle následujícího vzorce:

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

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

B – konstanta měnící se s počtem iontových skupin

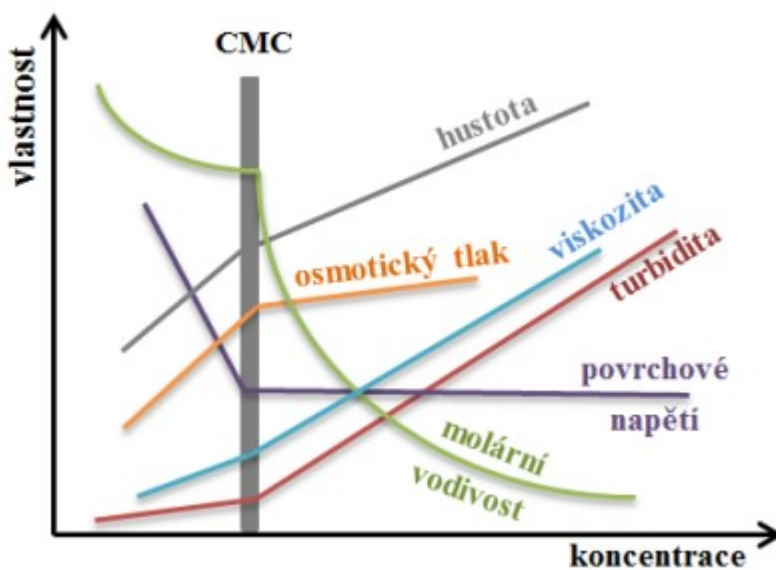
n_c – počet atomů uhlíku

2.2.1.2 VLIV TLAKU A TEPLoty

Teplota, při níž ve vodě omezeně rozpustná látka dosáhne CMC, se nazývá Krafftova teplota T_K . Při nízkých teplotách micely nevznikají, protože koncentrace nasyceného roztoku je nižší než CMC. Od Krafftovy teploty rozpustnost tenzidu rapidně stoupá. U kationických tenzidů platí, že s rostoucí teplotou se CMC zvyšuje, naopak u tenzidů neionických se CMC s rostoucí teplotou snižuje.

Vliv tlaku na hodnotu CMC nemá příliš velký význam ani v oblastech vysokých tlaků.

Při kritické micelární koncentraci dochází ke změně řady fyzikálně-chemických vlastností micelárních roztoků. Změny jednotlivých veličin v bodě CMC jsou vyznačeny na obrázku [32].



Obrázek 3: Změny jednotlivých veličin pro dosažení CMC [33]

Z grafu je patrné, že s rostoucí koncentrací tenzidu dochází ke zvýšení hustoty, viskozity, turbidity a osmotického tlaku. Strmost křivky se vždy změní po překročení CMC. Naopak molární vodivost s rostoucí koncentrací stále klesá. Povrchové napětí klesá až po dosažení CMC, po jejím překročení zůstává křivka konstantní [34].

2.2.2 METODY STANOVENÍ CMC

Ke stanovení hodnoty CMC mohou být použity různé fyzikální metody. Měření rozptylu světla je založeno na Tyndallově jevu (po průchodu paprsku nehomogenním roztokem dojde k opalescenci). Jelikož se jedná o povrchově aktivní látky, můžeme využít i měření povrchového napětí, které s rostoucí koncentrací tenzidu klesá až po dosažení CMC, jak je vidět na obrázku č. 2. Další metodou je např. fluorescenční spektroskopie.

Nejčastěji se CMC stanovuje pomocí konduktometrie (stanovení elektrické vodivosti). Tuto metodu však můžeme použít jen při stanovení CMC ionických tenzidů, jelikož uvolňují solvatací protiiont nutný pro elektrickou vodivost, která je závislá na přítomnosti elektrolytů. Při vzniku micel dochází k poklesu elektrické vodivosti, což je způsobeno sníženou pohyblivostí protiiontů, které jsou poutány k povrchu micely. Blíže bude o této metodě pojednáno v samostatné kapitole. Výsledkem tohoto měření je graf závislosti vodivosti na koncentraci. Na obdržené křivce je v určitém bodě zlom. Při spuštění kolmice na osu x můžeme odečíst hodnotu CMC. V některých případech, především u látek s dlouhým hydrofobním řetězcem, můžeme na křivce pozorovat i druhý zlom. Pravděpodobně se jedná o změny v micelární struktuře [35, 36, 37].

2.3 HYDROFILNĚ-LIPOFILNÍ ROVNOVÁHA TENZIDU (HLB)

HLB je definována jako poměr hydrofilní a lipofilní části tenzidu, který vysvětluje povahu tenzidu na rozhraní fází. HLB je úměrná poměru rozpustností tenzidu ve vodné a olejové fázi. Hodnoty HLB jsou často využívány ve farmaceutické technologii pro stanovení množství tenzidu ke stabilizaci emulzí. Vysoké hodnoty jsou typické pro hydrofilní tenzidy, nízké naopak pro tenzidy hydrofobní. Nejpoužívanějším výpočtem HLB je vzorec založený na příspěvcích jednotlivých skupin v molekule. Podle hodnoty HLB můžeme tenzidy klasifikovat do několika skupin: emulgátory s HLB 3-6 pro soustavy voda v oleji a 8-18 pro soustavy olej ve vodě, smáčedla s HLB 7-9, detergenty s HLB 13-15 a solubilizátory s HLB 15-18 [38].

3. KATIONICKÉ TENZIDY – KVARTÉRNÍ AMONIOVÉ SOLI (KAS)

Kvartérní amoniové soli mají v dnešní době velkou řadu zástupců, jelikož je na trhu dostupné obrovské množství výchozích látek, které lze použít pro kvarternizaci. Díky jejich silným dezinfekčním účinkům jsou nejdůležitější skupinou povrchově aktivních látek.

Historie KAS sahá až do roku 1920, avšak zásadním byl rok 1935, kdy se prakticky začala používat sloučenina benzalkonium-chlorid. Mezi další významné zástupce KAS patří benzododecinium-bromid, karbethependecinium-bromid s českým patentem, dekvalinium-chlorid, jako zdvojená amoniová sloučenina, nebo cetrimid [4].

3.1 CHEMICKÁ STRUKTURA

Struktura KAS vychází z obecné struktury tenzidů, jež byla popsána výše. Všechny KAS se skládají z hydrofilní a hydrofobní části. Hydrofilní část je představována kladně nabitým kvartérním dusíkem se čtyřmi substituenty, které tvoří část hydrofobní. Podmínkou je, aby alespoň jeden ze substituentů byl dlouhý alkylový řetězec o optimální délce deset až osmnáct uhlíků. Další částí struktury je anion, nejčastěji chloridový nebo bromidový. Kvartérní dusík nejčastěji obsahuje dva malé alkyly, zpravidla methyly nebo ethyly a dlouhé alkylové řetězce, které mohou být stejně dlouhé, různě dlouhé, rozvětvené, nebo může být dusík součástí nasyceného i nenasyceného heterocyklu. Pro svůj charakter struktury bývají KAS někdy označovány jako invertní mýdla.

Kvartérní amoniový kation vzniká nukleofilní substitucí alkylového řetězce na terciární amin s volným elektronovým párem a tyto sloučeniny jsou na rozdíl od primárních, sekundárních a terciárních kationtů téměř nezávislé na pH roztoku, dlouhodobě stabilní, bezbarvé a bez zápachu.

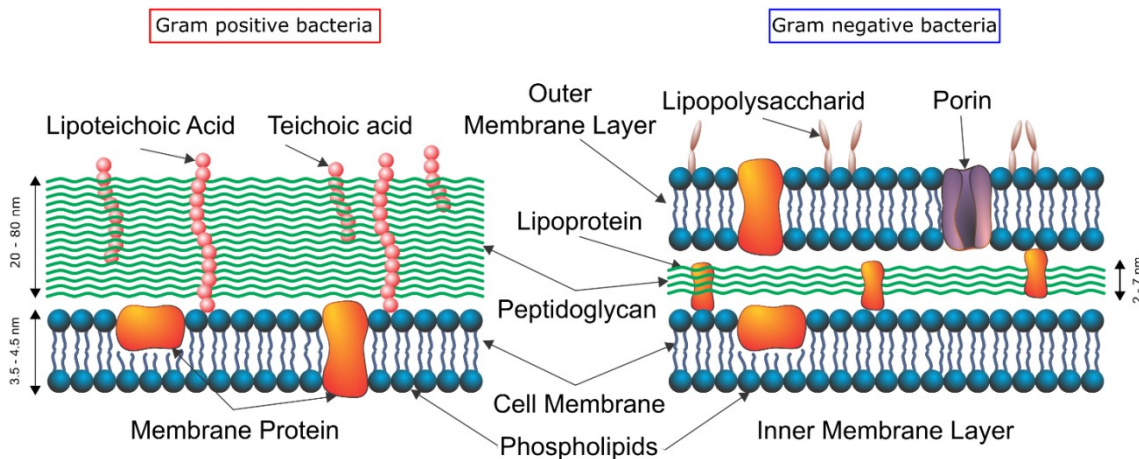
Nevýhodou je jejich inkompatibilita s anionaktivními tenzidy, bílkovinami a fosfolipidy [39].

3.2 ANTIMIKROBIÁLNÍ ÚČINNOST

3.2.1.1 ÚČINKY KAS NA MIKROORGANISMY

KAS vykazují dezinfekční účinnost vůči některým druhům hub a bakterií. Působí především na gram pozitivní bakterie na rozdíl od gram negativních, které navíc obsahují lipopolysacharidovou bariéru. Jak již bylo zmíněno výše, mechanismus účinku spočívá v silné adsorpci na povrch mikroorganismu a ovlivnění permeability buněčné membrány. Dochází k interakci s nukleovými kyselinami a membránovými enzymy a následnému strukturálnímu poškození až celkovému rozpadu mikroorganismu.

V laboratorních podmínkách je účinnost KAS měřena jako tzv. minimální inhibiční koncentrace (MIC), o které bude pojednáno v samostatné kapitole, nebo minimální baktericidní koncentrace (MBC) [40].



Obrázek 4: Struktura bakteriální stěny Grampozitivních a Gramnegativních bakterií [41]

3.3 BIOLOGICKÁ ODBOURATELNOST A TOXICITA

Tenzidy disponují nejen vlastnostmi pozitivními, ale mají i jisté vlastnosti negativní, zejména je diskutován jejich dopad na životní prostředí. Základní vlastností pro biologickou odbouratelnost je hydrofilita kvartérní amoniové soli, kdy sloučeniny s jedním lineárním alkylovým řetězcem připojeným na dusík se odbourávají rychleji než sloučeniny s více řetězci. Odbourávání také zpomalí výměna methylové skupiny na dusíku za skupinu benzylovou. Dále například pyridiniové sloučeniny se odbourávají značně pomaleji než odpovídající trimethylamoniové sloučeniny, imidazoliniové sloučeniny se naopak odbourávají rychleji. Proto je důležité brát ohled na zacházení s těmito látkami.

Ačkoli KAS vykazují zvýšenou toxicitu, v nízkých koncentracích jsou některé sloučeniny netoxické. To dokazuje jejich použití v řadě farmaceutických přípravků, jako jsou pastilky na desinfekci dutiny ústní, spreje na desinfekci kůže a okolí ran apod. [42, 43].

3.4 VYUŽITÍ KATIONICKÝCH TENZIDŮ

KAS se využívají v řadě průmyslových odvětví, a sice díky jejich afinitě k negativně nabitým povrchům. Mezi hlavní komerční využití patří výroba avivážních prostředků. Postupným vývojem a úpravou struktury došlo k zavedení kombinace detergentu, aviváže a antistatického prostředku, které poskytly řadu výhod pro spotřebitele, jako např. změkčení tkanin, antistatickou ochranu a snazší žehlení. KAS jsou zde nejčastěji přítomny ve formě tzv. esterquatů, kvartérních amoniových solí, jejichž hydrofobní část je s kladně nabitou hlavou propojena esterovou vazbou.

Pro nás je nejvýznamnější využití KAS jako detergentů, používaných v průmyslu i domácnostech. Jak již bylo zmíněno výše, jejich antimikrobní aktivita je zaměřena především na Gram pozitivní bakterie. Blíže bude o účinnostech jednotlivých látek pojednáno v části testování antimikrobní aktivity. KAS jsou dnes také známy v lékařských oborech, kde našly uplatnění, jako dezinfekce např. v očním lékařství jsou přísadkou očních kapek, v zubním lékařství jsou přísadami protiplakových přípravků atd. [44]

Některé typy KAS jsou známy jako inhibitory acetylcholinesterázy nebo antagonisté nikotinových receptorů. Ve farmaceutické technologii našly uplatnění jako emulgátory a solubilizéry v řadě lékových forem [45].

V analytické chemii se používají pro stanovení kvantitativních i kvalitativních vlastností jako chirální iontové sloučeniny, biocidy, pro katalýzu fázového přenosu apod. [46, 47].

C. CÍL PRÁCE

Práce je rozdělena na teoretickou a experimentální část. V teoretické části byly shrnuty dosavadní poznatky o povrchově aktivních látkách. Byla popsána struktura těchto látek, vlastnosti a využití. Dále byl popsán vznik micel, jejich struktura a kritická micelární koncentrace jako jedna ze základních vlastností. Kromě toho byla popsána i struktura a využití samotných kvartérních amoniových solí.

Hlavním cílem experimentální části je nejprve syntetizovat, purifikovat a následně potvrdit strukturu šesti řad kationických tenzidů s kvartérním dusíkem v heterocyklickém uskupení. Jedná se o monokvartérní a biskvartérní deriváty pyrrolidinu, piperidinu a imidazolu. Látky v jednotlivých řadách se liší délkou alkylového lipofilního řetězce. Látky byly vybrány na základě předchozí zkušeností a jsou součástí dlouhodobějšího projektu. U látek se předpokládá nejen jejich povrchová aktivita, ale také významnější antimikrobiální vlastnosti (dezinfekční a odmořovací efekt).

U připravených látek je tedy dalším cílem změřit kritické micelární koncentrace jako základní vlastnosti povrchově aktivních látek, která bude v budoucnu sloužit jako výchozí koncentrace pro tvorbu micelárního mikroprostředí.

Navíc bude u látek stanovena antimikrobiální účinnost (bakterie, houby a viry) a následný cytotoxický efekt. Tyto výsledky však nebudou součástí této diplomové práce.

D. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4. SYNTÉZA

4.1 CHEMIKÁLIE

Výchozí látky a rozpouštědla pro syntézu připravovaných tenzidů byly zakoupeny od firem Sigma-Aldrich a Merck v čistotě p.a.

4.1.1 TENKOVSTVÁ CHROMATOGRRAFIE (TLC)

TLC byla použita pro průběžné monitorování průběhu reakcí a ověření čistoty produktů vzniklých po krystalizaci. Pro TLC byly použity desky Silufol 254 a DC- Alufolien Silica gel 60 F₂₅₄. Chromatogramy byly vyvíjeny ve skleněných komorách vzestupnou cestou nasycenými parami mobilního rozpouštědla. Jako mobilní rozpouštědla byla použita směs butanolu, kyseliny octové a vody v poměru 5:1:2. K detekci látek na chromatogramu byl použit jod. Pro detekci kvartérního dusíku bylo použito Dragendorffovo činidlo.

4.1.2 KRYSTALIZACE

Jako čistící metoda byla zvolena krystalizace. Látky byly rozpuštěny v malém množství methanolu a následně sráženy řízenou krystalizací roztokem ethyl-acetátu nebo etheru. Roztok byl volně ponechán krystalizovat za snížené teploty.

4.1.3 PŘÍSTROJOVÉ VYBAVENÍ

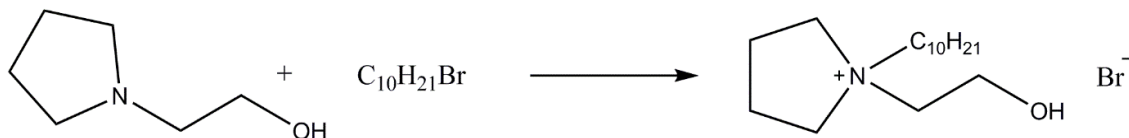
- Teplota tání byla měřena na bodotávku M-565 firmy BÜCHI Laboratechnik AG.
- Totožnost připravených látek byla ověřena využitím analýzy ¹H NMR a ¹³C NMR (nukleární magnetická resonance) na přístrojích Varian Mercury Vx BB 300 a VNMR S 500 na Katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy doc. PharmDr. Jiřím Kunešem, CSc. Spektra byla zpracována programem MestReC 4.7.4.0.
- Hmotnostní spektroskopie byla provedena na přístroji The Thermo Scientific Q Exactive hybrid quadrupole-Orbitrap, Planet Orbitrap USA, v centru biomedicínského výzkumu FN Mgr. et Mgr. Rafaelem Doležalem, Ph.D.
- Automatické pipety Brandt

4.2 PŘÍPRAVA MONOKVARTÉRNÍCH DERIVÁTŮ 1-(2-HYDROXYETHYL)-PYRROLIDINU

Výchozí látka 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin v množství 17 mmol byla rozpuštěna v cca 30 ml absolutního ethanolu. K roztoku bylo přidáno v 1,4násobném nadbytku příslušné alkylační činidlo (24 mmol). Reakce probíhala za refluxu rozpouštědla po dobu přibližně 60 hodin. Průběh reakce byl detekován analýzou TLC (tenkovrstvá chromatografie). Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti. Následně byl produkt několikrát rekrystalizován do uspokojivé čistoty.

4.2.1 1-DECYL-1-(2-HYDROXYETHYL)PYRROLIDINIUM-BROMID

Reakční schéma:



1-AN-1	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	115,170	0,017	2,000	0,985	2,030
1-bromdekan	221,180	0,024	5,308	1,066	4,980
Produkt	336,350	0,017	5,718	-	-

Tab. 1: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 3,86 g

Výtěžek: 67,48 %

Bod tání: při 25°C olejnatá kapalina

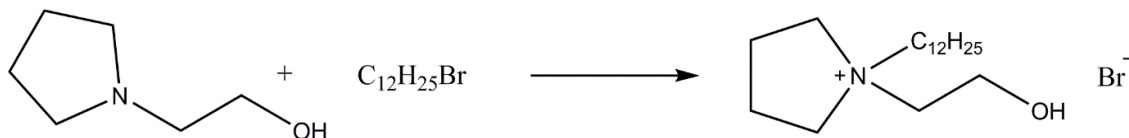
HMRS: m/z 256,2629 [M⁺] (vypočteno pro: [C₁₆H₃₄NO]⁺ 256,2635)

NMR: ¹H NMR (500 MHz, *dms**o*-*d*₆) δ 5.25 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.37 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.31 – 1.21 (m, 14H), 0.85 (t, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, *dms**o*) δ 62.78, 60.20, 59.61, 55.62, 31.44, 29.07, 29.00, 28.83, 28.68, 26.03, 22.73, 22.26, 21.30, 14.13.

4.2.2 1-DODECYL-1-(2-HYDROXYETHYL)PYRROLIDINIUM-BROMID

Reakční schéma:



1-AN-2	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	115,170	0,017	2,000	0,985	2,030
1-bromdodekan	249,230	0,024	5,980	1,038	5,760
Produkt	364,400	0,017	6,190	-	-

Tab. 2: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 5,4 g

Výtěžek: 87,24 %

Bod tání: 53,3-55,0°C

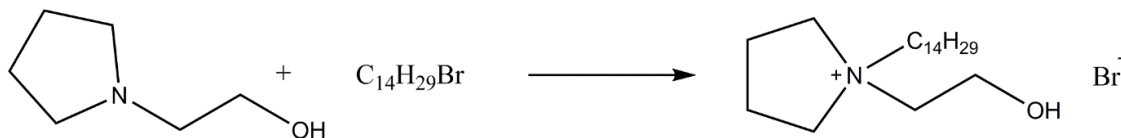
HMRS: m/z 284,2941 [M⁺] (vypočteno pro: [C₁₈H₃₈NO]⁺ 284,2948)

NMR: ¹H NMR (500 MHz, *dms**o*-*d*₆) δ 5.25 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.33 – 3.25 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 4H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.38 – 1.18 (m, 18H), 0.84 (t, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, *dms**o*) δ 62.76, 60.15, 59.57, 55.57, 31.45, 29.17, 29.10, 29.01, 28.86, 28.67, 26.01, 22.74, 22.61, 22.25, 21.28, 14.11.

4.2.3 1-(2-HYDROXYETHYL)-1-TETRADECYLPYRROLIDINIUM-BROMID

Reakční schéma:



1-AN-3	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	115,170	0,017	2,000	0,985	2,030
1-bromtetradekan	277,280	0,024	6,650	0,932	7,140
Produkt	392,450	0,017	6,670	-	-

Tab. 3: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 4,73 g

Výtěžek: 70,91 %

Bod tání: 72,5-76,0°C

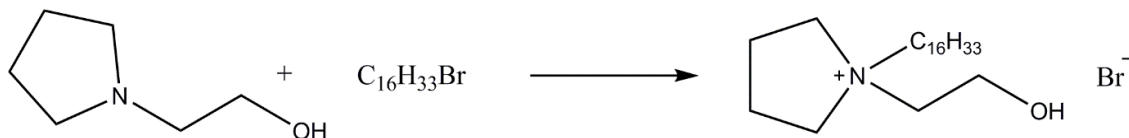
HRMS: m/z 312,3253 [M⁺] (vypočteno pro: [C₂₀H₄₂NO]⁺ 312,3261)

NMR: ¹H NMR (500 MHz, *dms**o*-*d*₆) δ 5.25 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 2H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 4H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.34 – 1.16 (m, 22H), 0.84 (t, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, *dms**o*) δ 62.76, 60.16, 59.57, 55.57, 31.45, 29.22, 29.18, 29.11, 29.01, 28.87, 28.68, 26.02, 22.74, 22.25, 21.28, 14.11.

4.2.4 1-HEXADECYL-1-(2-HYDROXYETHYL)PYRROLIDINIUM-BROMID

Reakční schéma:



1-AN-4	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	115,170	0,017	2,000	0,985	2,030
1-bromhexadekan	305,340	0,024	7,338	0,999	7,340
Produkt	420,510	0,017	7,150	-	-

Tab. 4: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 6,77 g

Výtěžek: 94,67 %

Bod tání: 80,0-83,5°C

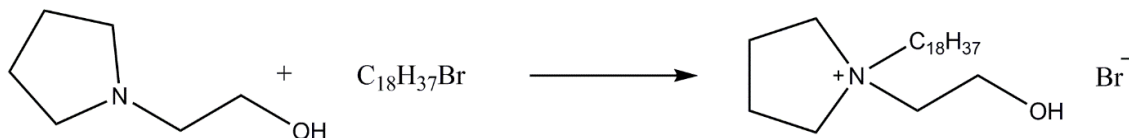
HRMS: m/z 340,3569 [M⁺] (vypočteno pro: [C₂₂H₄₆NO]⁺ 340,3574)

NMR: ¹H NMR (500 MHz, *dms**o*-*d*₆) δ 5.25 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 2H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 4H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.34 – 1.17 (m, 26H), 0.84 (t, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, *dms**o*) δ 62.77, 60.17, 59.58, 55.59, 31.45, 29.22, 29.17, 29.12, 29.02, 28.87, 28.69, 26.03, 22.74, 22.25, 21.29, 14.11.

4.2.5 1-(2-HYDROXYETHYL)-1-OKTADECYLPYRROLIDIINIUM-BROMID

Reakční schéma:



1-AN-5	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	115,170	0,017	2,000	0,985	2,030
1-bromoktadekan	333,390	0,024	8,000	0,976	8,200
Produkt	448,560	0,017	7,630	-	-

Tab. 5: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 3,52 g

Výtěžek: 46,00 %

Bod tání: 121,6-122,6°C

HRMS: m/z 368,3882 [M⁺] (vypočteno pro: [C₂₄H₅₀NO]⁺ 368,3887)

NMR: ¹H NMR (500 MHz, *dms**o*-*d*₆) δ 5.25 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 2H), 3.53 – 3.44 (m, 3H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 4H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 30H), 0.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, *dms**o*) δ 62.77, 60.18, 59.59, 55.60, 31.45, 29.21, 29.16, 29.12, 29.02, 28.86, 28.69, 26.03, 22.74, 22.60, 22.25, 21.29, 14.11.

4.3 PŘÍPRAVA MONOKVARTÉRNÍCH DERIVÁTŮ 1-(2-HYDROXYETHYL)PIPERIDINU

Výchozí látka 1-(2-hydroxyethyl)piperidin v množství 15 mmol byla rozpuštěna v cca 30 ml absolutního ethanolu. K roztoku bylo přidáno v 1,4násobném nadbytku příslušné alkylační činidlo (21 mmol). Reakce probíhala za refluxu rozpouštědla po dobu přibližně 60 hodin. Průběh reakce byl detekován analýzou TLC (tenkovrstvá chromatografie). Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti. Následně se produkt rozpustil v methanolu a provedla se krystalizace z ethyl-acetátu nebo etheru.

4.3.1 1-DECYL-1-(2-HYDROXYETHYL)PIPERIDIinium-BROMID

Reakční schéma:



2-AN-6	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	129,200	0,015	2,000	0,973	2,060
1-bromdekan	221,190	0,021	4,640	1,066	4,360
Produkt	350,390	0,015	5,260	-	-

Tab. 6: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)piperidin)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 2,30 g

Výtěžek: 43,73 %

Bod tání: při 25°C olejnatá kapalina

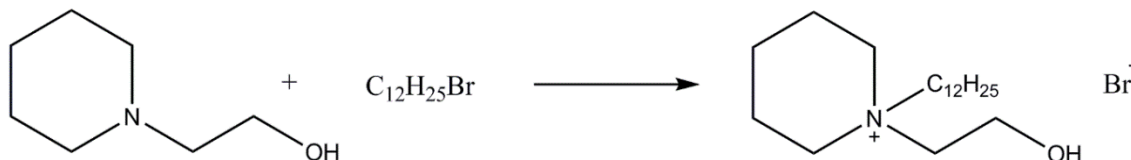
HRMS: m/z 270,2787 [M^+] (vypočteno pro: $[C_{17}H_{36}NO]^+$ 270,2792)

NMR: 1H NMR (500 MHz, *dms* o - d_6) δ 5.23 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.47 – 3.38 (m, 6H), 3.37 – 3.32 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 4H), 1.62 (dd, 2H), 1.58 – 1.50 (m, 2H), 1.34 – 1.19 (m, 14H), 0.85 (t, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, *dms* o) δ 59.17, 58.86, 54.53, 52.52, 31.43, 29.05, 28.99, 28.82, 28.69, 25.99, 22.24, 21.04, 20.90, 19.26, 14.11.

4.3.2 1-DODECYL-1-(2-HYDROXYETHYL)PIPERIDIINIUM-BROMID

Reakční schéma:



2-AN-7	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	129,200	0,008	1,000	0,973	2,060
1-bromododekan	249,230	0,010	2,700	1,038	5,040
Produkt	378,430	0,008	2,929	-	-

Tab. 7: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)piperidin)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 0,61 g

Výtěžek: 20,54 %

Bod tání: 36,0-37,0°C

HRMS: m/z 298,3102 [M^+] (vypočteno pro: $[C_{19}H_{40}NO]^+$ 298,3105)

NMR: 1H NMR (500 MHz, *dms* o - d_6) δ 5.22 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 6H), 3.37 – 3.33 (m, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 4H), 1.62 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 2H), 1.57 – 1.50 (m, 2H), 1.35 – 1.19 (m, 18H), 0.85 (t, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, *dms* o) δ 59.49, 59.16, 54.86, 52.83, 31.75, 29.47, 29.39, 29.29, 29.16, 28.99, 26.29, 22.68, 22.55, 21.34, 21.22, 19.56, 14.42.

4.3.3 1-(2-HYDROXYETHYL)-1-TETRADECYLPYPERIDINIUM-BROMID

Reakční schéma:



2-AN-8	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	129,200	0,008	1,000	0,973	1,030
1-bromtetradekan	277,280	0,011	3,050	0,932	3,270
Produkt	406,480	0,008	3,250	-	-

Tab. 8: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyperidin)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 1,98 g

Výtěžek: 60,92 %

Bod tání: 106,0-107,0°C

HRMS: m/z 326,3413 [M^+] (vypočteno pro: $[C_{21}H_{44}NO]^+$ 326,3418)

NMR: 1H NMR (500 MHz, *dms* $o-d_6$) δ 5.23 (t, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.46 – 3.38 (m, 6H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 4H), 1.67 – 1.49 (m, 4H), 1.34 – 1.14 (m, 22H), 0.85 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, *dms* o) δ 59.18, 58.85, 54.54, 52.51, 31.44, 29.21, 29.17, 29.09, 28.99, 28.86, 28.69, 25.99, 22.37, 22.24, 21.04, 20.91, 19.26, 14.11.

4.3.4 1-HEXADECYL-1-(2-HYDROXYETHYL)PIPERIDIINIUM-BROMID

Reakční schéma:



2-AN-9	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	129,200	0,008	1,000	0,973	1,030
1-bromhexadekan	305,340	0,011	3,360	0,999	3,360
Produkt	434,540	0,008	3,480	-	-

Tab. 9: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)piperidin)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 0,43 g

Výtěžek: 12,36 %

Bod tání: 95,5-98,4°C

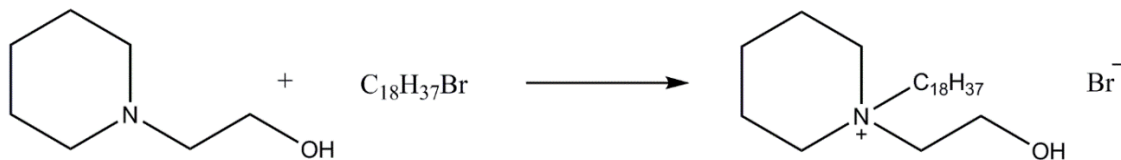
HRMS: m/z 354,3722 [M⁺] (vypočteno pro: [C₂₃H₄₈NO]⁺ 354,3731)

NMR: ¹H NMR (500 MHz, *chloroform-d*) δ 5.12 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.13 – 4.08 (m, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.74 – 3.69 (m, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 6H), 2.08 – 1.94 (m, 2H), 1.92 – 1.65 (m, 4H), 1.33 – 1.18 (m, 26H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, *cdcl*₃) δ 60.78, 60.18, 59.37, 55.37, 31.90, 29.68, 29.66, 29.64, 29.60, 29.54, 29.48, 29.44, 29.34, 29.22, 26.47, 22.67, 21.94, 20.90, 19.98, 14.10.

4.3.5 1-(2-HYDROXYETHYL)-1-OKTADECYLPYPERIDINIUM-BROMID

Reakční schéma:



2-AN-10	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	129,200	0,008	1,000	0,973	1,030
1-bromoktadekan	333,390	0,011	3,670	0,976	3,760
Produkt	462,590	0,008	3,700	-	-

Tab. 10: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)piperidin)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 1,29 g

Výtěžek: 34,86 %

Bod tání: 93,2-95,0°C

HRMS: m/z 382,4042 [M^+] (vypočteno pro: $[C_{25}H_{52}NO]^+$ 382,4044)

NMR: 1H NMR (500 MHz, *chloroform-d*) δ 5.12 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 2H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.62 – 3.47 (m, 6H), 2.08 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.66 (m, 4H), 1.44 – 1.15 (m, 30H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

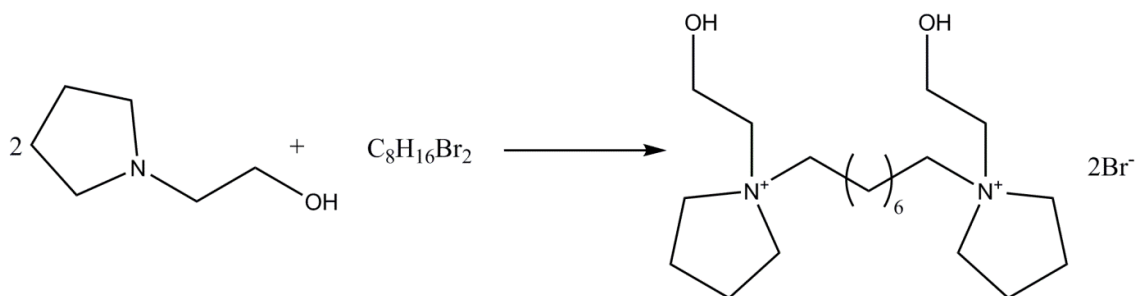
^{13}C NMR (126 MHz, *cdcl*₃) δ 60.92, 60.26, 55.41, 54.54, 31.91, 29.70, 29.68, 29.65, 29.60, 29.48, 29.43, 29.35, 29.22, 26.46, 22.68, 21.94, 21.78, 20.93, 19.98, 14.11.

4.4 PŘÍPRAVA BISKVARTÉRNÍCH DERIVÁTŮ 1-(2-HYDROXYETHYL)PYRROLIDINU

Výchozí látka 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin v množství 17 mmol byla rozpuštěna v cca 50 ml N,N-dimethylformamidu. K roztoku bylo přidáno příslušné alkylační činidlo (8,5 mmol). Reakce probíhala za refluxu rozpouštědla po dobu přibližně 100 hodin. Průběh reakce byl detekován analýzou TLC (tenkovrstvá chromatografie). Po ukončení reakce byla směs dána do lednice na dobu nejméně 24 hodin a poté zfiltrována a promyta ethyl-acetátem.

4.4.1 1,8-BIS((1-(2-HYDROXYETHYL)PYRROLIDINIUM)-1-YL)OKTAN-DIBROMID

Reakční schéma:



6-AN-24	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	115,170	0,017	2,000	0,985	2,030
1,8-dibromoktan	272,040	0,009	2,310	1,468	1,570
Produkt	387,210	0,009	3,290	-	-

Tab. 11: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin)

Výsledky:

Reakční doba: 100 hodin

Množství produktu: 2,60 g

Výtěžek: 79,03 %

Bod tání: 182,0-183,4°C

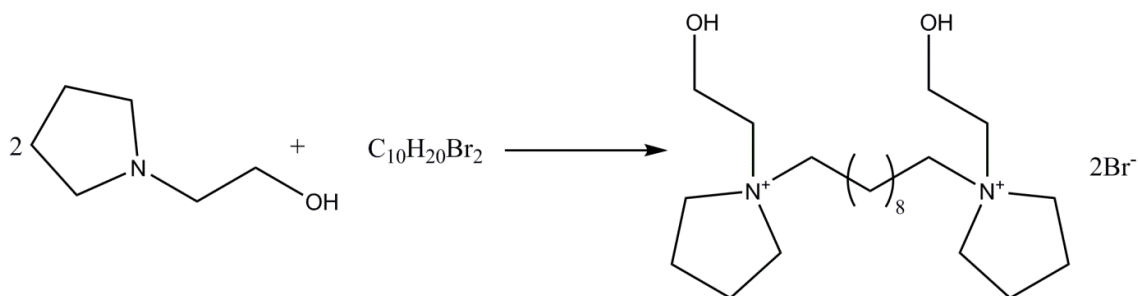
HRMS: m/z 171,1619(2+) [M^+] (vypočteno pro: $[C_{20}H_{42}N_2O_2]^{2+}$ 342,3235)

NMR: 1H NMR (500 MHz, *dms* o - d_6) δ 5.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 – 3.72 (m, 4H), 3.66 – 3.55 (m, 4H), 3.55 – 3.44 (m, 4H), 3.43 – 3.35 (m, 4H), 3.32 – 3.27 (m, 4H), 2.13 – 1.95 (m, 8H), 1.74 – 1.58 (m, 4H), 1.36 – 1.19 (m, 12H).

^{13}C NMR (126 MHz, *dms* o) δ 62.76, 60.13, 59.56, 55.54, 28.89, 28.62, 26.00, 22.74, 21.28.

4.4.1 1,10-BIS((1-(2-HYDROXYETHYL)PYRROLIDINIUM)-1-YL)DEKAN-DIBROMID

Reakční schéma:



6-AN-22	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	115,170	0,017	2,000	0,985	2,030
1,10-dibromdekan	300,090	0,009	2,550	-	-
Produkt	415,260	0,009	2,530	-	-

Tab. 12: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin)

Výsledky:

Reakční doba: 100 hodin

Množství produktu: 2,19 g

Výtěžek: 62,04 %

Bod tání: 195,8-197,0°C

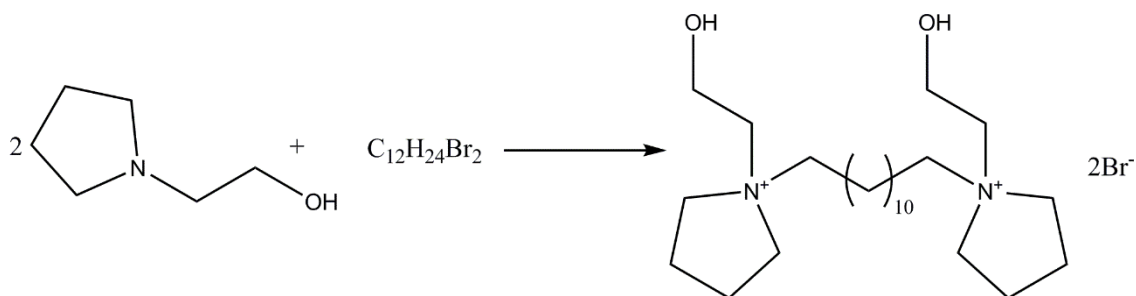
HRMS: m/z 185,1774(2+) [M^+] (vypočteno pro: $[C_{22}H_{46}N_2O_2]^{2+}$ 370,3548)

NMR: 1H NMR (500 MHz, *deuterium oxide*) δ 5.23 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.92 – 3.85 (m, 4H), 3.53 – 3.42 (m, 8H), 3.40 – 3.34 (m, 4H), 3.27 – 3.20 (m, 4H), 2.10 – 2.02 (m, 8H), 1.70 – 1.60 (m, 4H), 1.32 – 1.20 (m, 8H).

^{13}C NMR (126 MHz, *d₂O*) δ 63.42, 60.27, 60.12, 55.79, 30.22, 27.89, 25.41, 22.53, 21.17.

4.4.1 1,12-BIS((1-(2-HYDROXYETHYL)PYRROLIDIUM)-1-YL)DODEKAN-DIBROMID

Reakční schéma:



6-AN-25	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	115,170	0,017	2,000	0,985	2,030
1,12-dibromdodekan	328,130	0,009	2,790	-	-
Produkt	443,300	0,009	3,770	-	-

Tab. 13: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin)

Výsledky:

Reakční doba: 100 hodin

Množství produktu: 1,35 g

Výtěžek: 35,81 %

Bod tání: 151,0-152,0°C

HRMS: m/z 199,1934(2+) [M^+] (vypočteno pro: $[C_{24}H_{50}N_2O_2]^{2+}$ 398,3861)

NMR: 1H NMR (500 MHz, *dms* o - d_6) δ 5.26 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 4H), 3.62 – 3.54 (m, 4H), 3.54 – 3.44 (m, 4H), 3.40 – 3.35 (m, 4H), 3.32 – 3.26 (m, 4H), 2.09 – 1.98 (m, 8H), 1.70 – 1.58 (m, 4H), 1.34 – 1.18 (m, 16H).

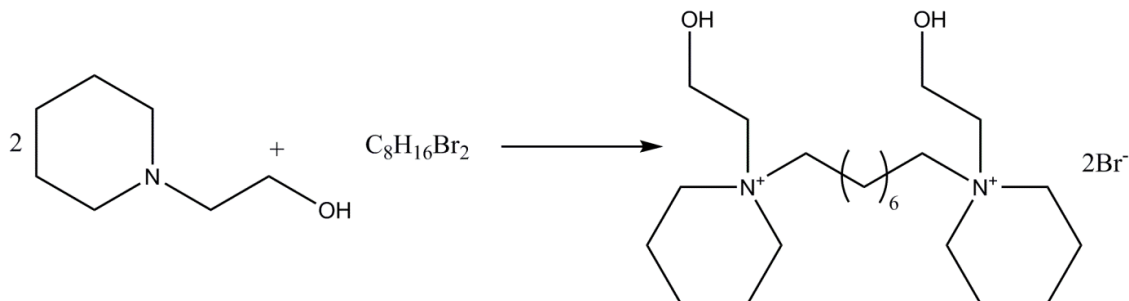
^{13}C NMR (126 MHz, *dms* o) δ 63.07, 60.45, 59.88, 55.87, 29.41, 29.39, 29.33, 29.00, 26.33, 23.06, 22.91, 21.59.

4.5 PŘÍPRAVA BISKVARTÉRNÍCH DERIVÁTŮ 1-(2-HYDROXYETHYL)PIPERIDINU

Výchozí látka 1-(2-hydroxyethyl)piperidin v množství 15 mmol byla rozpuštěna v cca 50 ml N,N-dimethylformamidu. K roztoku bylo přidáno příslušné alkylační činidlo (7,5 mmol). Reakce probíhala za refluxu rozpouštědla po dobu přibližně 100 hodin. Průběh reakce byl detekován analýzou TLC (tenkovrstvá chromatografie). Po ukončení reakce byla směs dána do lednice na dobu nejméně 24 hodin a poté zfiltrována a promyta ethyl-acetátem.

4.5.1 1,8-BIS((1-(2-HYDROXYETHYL)PIPERIDIUM)-1-YL)OKTAN-DIBROMID

Reakční schéma:



7-AN-28	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	129,200	0,015	2,000	0,973	2,060
1,1,-dibromoktan	272,040	0,008	2,040	1,468	1,390
Produkt	401,240	0,008	3,010	-	-

Tab. 14: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyperidin)

Výsledky:

Reakční doba: 100 hodin

Množství produktu: 1,42 g

Výtěžek: 47,18 %

Bod tání: 198,5-200,3°C

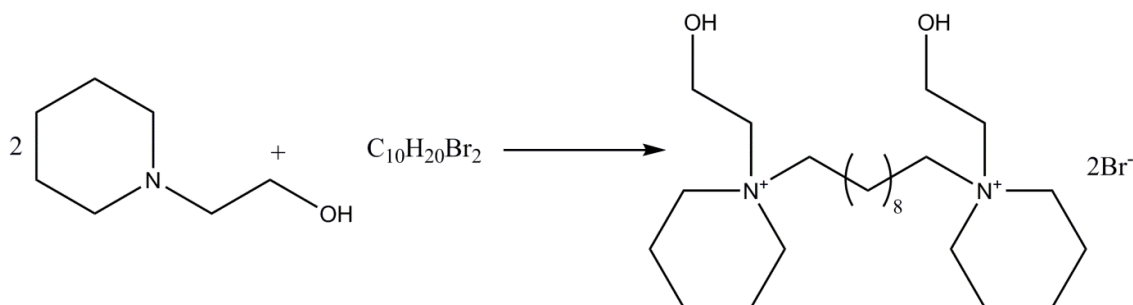
HRMS: m/z 185,1770(2+) [M⁺] (vypočteno pro: [C₂₂H₄₆N₂O₂]²⁺ 370,3548)

NMR: ¹H NMR (500 MHz, *dms**o*-*d*₆) δ 5.24 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 4H), 3.48 – 3.38 (m, 8H), 3.39 – 3.34 (m, 4H), 1.85 – 1.70 (m, 8H), 1.68 – 1.49 (m, 8H), 1.36 – 1.20 (m, 16H).

¹³C NMR (126 MHz, *dms**o*) δ 59.16, 58.89, 54.51, 28.92, 28.67, 26.00, 25.65, 21.07, 20.89, 19.27.

4.5.1 1,10-BIS((1-(2-HYDROXYETHYL)PIPERIDINIUM)-1-YL)DEKAN-
DIBROMID

Reakční schéma:



7-AN-23	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	129,200	0,015	2,000	0,973	2,060
1,1,-dibromdekan	300,090	0,008	2,250	-	-
Produkt	429,290	0,008	3,220	-	-

Tab. 15: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyperidin)

Výsledky:

Reakční doba: 100 hodin

Množství produktu: 1,85 g

Výtěžek: 57,45 %

Bod tání: 198,2-200,0°C

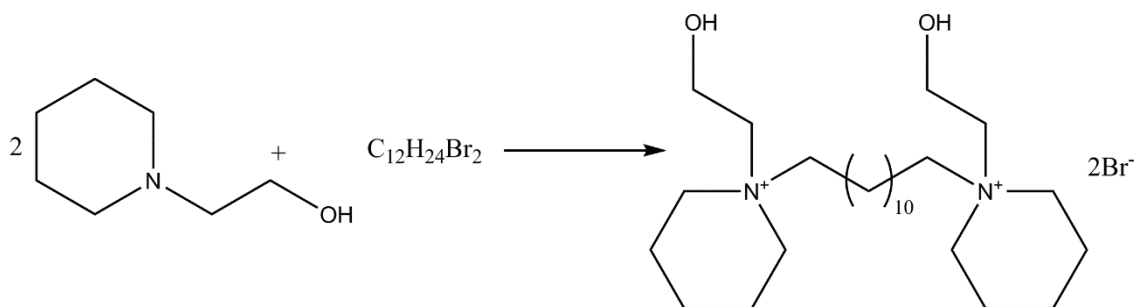
HRMS: m/z 199,1931(2+) [M^+] (vypočteno pro: $[C_{24}H_{50}N_2O_2]^{2+}$ 398,3861)

NMR: 1H NMR (500 MHz, *deuterium oxide*) δ 5.22 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.91 – 3.84 (m, 4H), 3.41 – 3.34 (m, 4H), 3.32 – 3.23 (m, 8H), 1.79 – 1.72 (m, 8H), 1.67 – 1.51 (m, 8H), 1.30 – 1.18 (m, 12H).

^{13}C NMR (126 MHz, *d₂O*) δ 60.05, 59.18, 54.72, 36.87, 30.21, 27.93, 27.91, 25.37, 20.84, 20.58, 19.21.

4.5.1 1,12-BIS((1-(2-HYDROXYETHYL)PIPERIDIINIUM)-1-YL)DODEKAN-
DIBROMID

Reakční schéma:



7-AN-29	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	129,200	0,015	2,000	0,973	2,060
1,12-dibromdodekan	328,130	0,008	2,460	-	-
Produkt	457,330	0,008	3,430	-	-

Tab. 16: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)pyperidin)

Výsledky:

Reakční doba: 100 hodin

Množství produktu: 0,45 g

Výtěžek: 13,11 %

Bod tání: 203,5-205,0°C

HRMS: m/z 213,2087(2+) [M^+] (vypočteno pro: $[C_{22}H_{46}N_2O_2]^{2+}$ 426,4174)

NMR: 1H NMR (500 MHz, *dms* o - d_6) δ 5.24 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 4H), 3.48 – 3.40 (m, 8H), 3.39 – 3.33 (m, 4H), 1.83 – 1.72 (m, 8H), 1.67 – 1.50 (m, 8H), 1.35 – 1.21 (m, 20H).

^{13}C NMR (126 MHz, *dms* o) δ 59.46, 59.20, 54.81, 49.03, 29.41, 29.39, 29.35, 29.33, 29.02, 26.32, 26.29, 21.38, 21.19, 19.57.

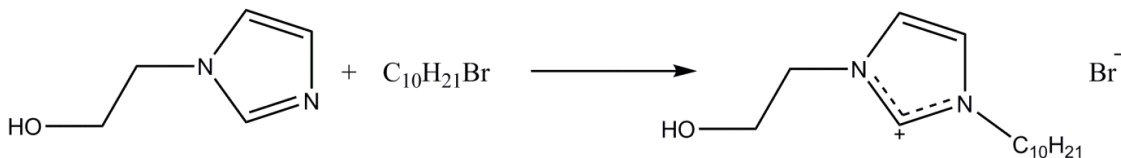
4.6 PŘÍPRAVA MONOKVARTÉRNÍCH DERIVÁTŮ 1-(2-HYDROXYETHYL)IMIDAZOLU

U látky 3-hexadecyl-1-(2-hydroxyethyl)imidazolium-bromid byla výchozí látka 1-(2-hydroxyethyl)imidazol v množství 4,5 mmol rozpuštěna v cca 30 ml absolutního ethanolu (nebo methanolu). K roztoku bylo přidáno v 1,4násobném nadbytku příslušné alkylační činidlo (6,3 mmol). Reakce probíhala za refluxu rozpouštědla po dobu přibližně 60 hodin. Průběh reakce byl detekován analýzou TLC (tenkovrstvá chromatografie). Po ukončení reakce byla směs odpařena do konstantní hmotnosti. Následně se produkt rozpustil v methanolu a provedla se krystalizace z ethyl-acetátu nebo etheru.

U ostatních látek z této řady byla výchozí látka v množství 1,78 mmol rozpuštěna v cca 10 ml absolutního ethanolu. K roztoku bylo přidáno v 1,4násobném nadbytku příslušné alkylační činidlo (2,14 mmol). Reakce byla provedena v mikrovlnném reaktoru při teplotách 150°C nebo 160°C po dobu 30 minut. Po ukončení reakce bylo provedeno vytřepávání do chloroformu s následnou krystalizací.

4.6.1 3-DECYL-1-(2-HYDROXYETHYL)IMIDAZOLIUM-BROMID

Reakční schéma:



3-AN-18	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	112,130	0,0018	0,200	-	-
1-bromdekan	221,180	0,0021	0,470	1,066	0,440
Produkt	333,310	0,0018	0,593	-	-

Tab. 17: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)imidazol)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 0,40 g

Výtěžek: 67,45 %

Bod tání: olejovitá kapalina

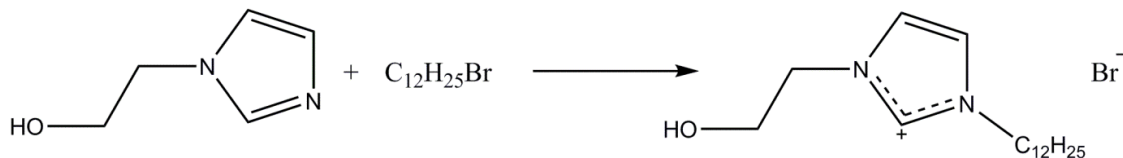
HRMS: m/z 253,2269(+) [M^+] (vypočteno pro: $[C_{15}H_{29}N_2O]^+$ 253,2274)

NMR: 1H NMR (500 MHz, $dms\text{-}d_6$) δ 9.25 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.34 – 5.30 (m, 1H), 4.25 – 4.20 (m, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 2H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.31 – 1.17 (m, 14H), 0.84 (t, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $dms\text{-}d_6$) δ 136.79, 123.24, 122.57, 59.68, 52.08, 49.19, 31.73, 29.87, 29.35, 29.28, 29.12, 28.82, 25.96, 22.55, 14.42.

4.6.2 3-DODECYL-1-(2-HYDROXYETHYL)IMIDAZOLIUM-BROMID

Reakční schéma:



3-AN-11	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	112,130	0,0018	0,200	-	-
1-bromdodekan	249,230	0,0021	0,530	1,038	0,510
Produkt	361,360	0,0018	0,643	-	-

Tab. 18: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)imidazol)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 0,50 g

Výtěžek: 77,76 %

Bod tání: olejovitá kapalina

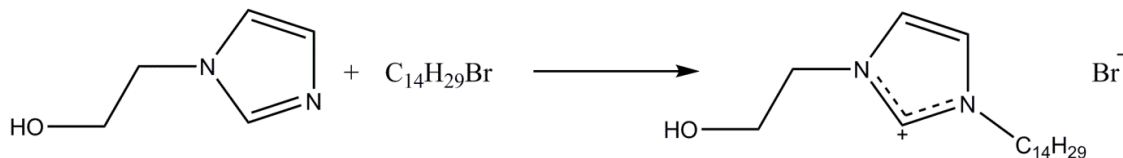
HRMS: m/z 281,2588(+) [M^+] (vypočteno pro: $[C_{17}H_{33}N_2O]^+$ 281,2587)

NMR: 1H NMR (500 MHz, *chloroform-d*) δ 9.69 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.33 – 5.30 (m, 1H), 4.47 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.28 – 4.21 (m, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.37 – 1.18 (m, 18H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, *cdcl_3*) δ 136.76, 123.24, 121.37, 60.05, 52.27, 50.07, 31.88, 30.15, 29.59, 29.52, 29.39, 29.31, 29.03, 26.32, 22.65, 14.09.

4.6.3 1-(2-HYDROXYETHYL)-3-TETRADECYLIMIDAZOLIUM-BROMID

Reakční schéma:



3-AN-19	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	112,130	0,0018	0,200	-	-
1-bromtetradekan	277,280	0,0021	0,590	0,932	0,630
Produkt	389,410	0,0018	0,693	-	-

Tab. 19: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)imidazol)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 0,58 g

Výtěžek: 83,69 %

Bod tání: 44,0-46,0°C

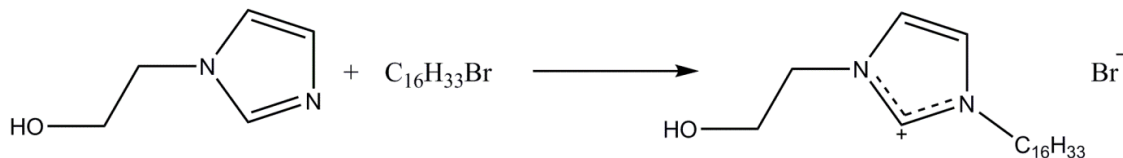
HRMS: m/z 309,2901(+) [M⁺] (vypočteno pro: [C₁₉H₃₇N₂O]⁺ 309,2900)

NMR: ¹H NMR (500 MHz, *chloroform-d*) δ 9.70 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.34 – 5.30 (m, 1H), 4.49 – 4.44 (m, 2H), 4.27 – 4.21 (m, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.41 – 1.18 (m, 22H), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, *cdcl*₃) δ 136.75, 123.23, 121.37, 60.04, 52.28, 50.08, 31.89, 30.14, 29.67, 29.64, 29.63, 29.60, 29.53, 29.40, 29.33, 29.03, 26.33, 22.66, 14.09.

4.6.4 3-HEXADECYL-1-(2-HYDROXYETHYL)IMIDAZOLIUM-BROMID

Reakční schéma:



3-AN-20	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	112,130	0,005	0,500	-	-
1-bromhexadekan	305,340	0,006	1,910	0,999	1,910
Produkt	417,470	0,005	1,860	-	-

Tab. 20: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)imidazol)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 0,32 g

Výtěžek: 17,20 %

Bod tání: 49,2-50,1°C

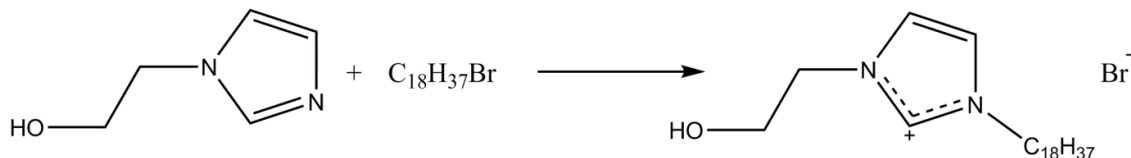
HRMS: m/z 337,3212(+) [M⁺] (vypočteno pro: [C₂₁H₄₁N₂O]⁺ 337,3213)

NMR: ¹H NMR (500 MHz, *chloroform-d*) δ 9.69 (s, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 5.32 – 5.30 (m, 1H), 4.51 – 4.44 (m, 2H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.37 – 1.15 (m, 26H), 0.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, *cdcl*₃) δ 136.75, 123.23, 121.37, 60.04, 52.28, 50.08, 31.90, 30.14, 29.69, 29.66, 29.64, 29.62, 29.54, 29.41, 29.34, 29.03, 26.33, 22.66, 14.10.

4.6.5 3-HEXADECYL-1-(2-HYDROXYETHYL)IMIDAZOLIUM-BROMID

Reakční schéma:



3-AN-22	Mr [g/mol]	n [mol]	m [g]	ρ [g/ml]	V [ml]
VL	112,130	0,0018	0,200	-	-
1-bromoktadekan	333,39	0,0021	0,710	0,976	0,730
Produkt	445,520	0,0018	0,793	-	-

Tab. 21: Reakční množství výchozích látek a teoretické množství produktu (VL=1-(2-hydroxyethyl)imidazol)

Výsledky:

Reakční doba: 60 hodin

Množství produktu: 0,19 g

Výtěžek: 23,96 %

Bod tání: 55,1-56,0°C

HRMS: m/z 365,3522(+) [M^+] (vypočteno pro: $[C_{23}H_{45}N_2O]^+$ 365,3526)

NMR: 1H NMR (500 MHz, *chloroform-d*) δ 9.81 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.34 – 5.30 (m, 1H), 4.53 – 4.48 (m, 2H), 4.29 – 4.22 (m, 2H), 4.00 – 3.94 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.41 – 1.16 (m, 30H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, *cdcl_3*) δ 137.06, 122.96, 121.19, 59.94, 52.37, 50.20, 31.89, 30.08, 29.67, 29.63, 29.58, 29.56, 29.49, 29.47, 29.36, 29.32, 29.29, 28.97, 26.30, 22.65, 14.08.

4.7 VÝSLEDKY A DISKUZE

Celkem bylo syntetizováno 5 řad látek typu kvartérních amoniových solí. Jednalo se o jedнокrokové reakce typu nukleofilní substituce. Jako nukleofil vystupovaly látky 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin, 1-(2-hydroxyethyl)piperidin a 1-(2-hydroxyethyl)imidazol, které mají volný elektronový pár na dusíku. Při reakci s alkylbromidy došlo vlivem polarizace vazby uhlík-halogen k nahrazení halogenu nukleofilem, bromid se stal odstupující skupinou a na atomu dusíku vznikl po navázání uhlovodíkového řetězce na nukleofil kladný náboj. Všechny řady látek monokvartérních derivátů zahrnují 5 látek s délkou řetězce C_{10} – C_{18} vždy pouze se sudým počtem atomů. Délka řetězce byla volena na základě předchozích zkušeností se syntézou a především testováním dezinfekční účinnosti kvartérních amoniových solí. Biskvartérní deriváty zahrnují 3 látky s délkou řetězce C_8 , C_{10} a C_{12} . Opět byla použita délka uhlovodíkového řetězce, u které se předpokládala nejvyšší dezinfekční účinnost.

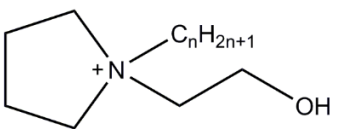
Syntéza jednotlivých látek byla provedena vždy v nadbytku alkylačního činidla, aby došlo k úplnému zreagování výchozí látky. I přes to se ve výsledných produktech objevovaly stopy výchozí látky, bylo také potřeba provést opakované čištění pro odstranění nadbytku alkylačního činidla, čímž u většiny látek došlo ke značnému snížení výtěžnosti reakce. Výše syntetizované látky nebylo vhodné čistit sloupcovou chromatografií z důvodu problematického vymývání produktu ze stacionární fáze, proto byly čištěny opakovanou krystalizací z roztoku.

Monokvartérní deriváty 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu byly nejprve rozpuštěny v methanolu a následně rekrystalizovány z ethyl-acetátu nebo etheru, čímž došlo k odstranění nadbytku alkylačního činidla. Výtěžky reakce se pohybovaly okolo 70 %. Monokvartérní deriváty 1-(2-hydroxyethyl)piperidinu byly čištěny stejně, avšak bylo nutné provést několikanásobnou rekrystalizaci k úplnému odstranění nadbytku alkylačního činidla. Z toho důvodu se výtěžky pohybovaly pouze okolo 30 %. Biskvartérní deriváty 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu a 1-(2-hydroxyethyl)piperidinu byly po skončení reakce chlazeny po dobu nejméně 24 hodin a poté zfiltrány a promyty ethyl-acetátem. Výtěžky se pohybovaly okolo 50 %. Monokvartérní deriváty 1-(2-hydroxyethyl)imidazolu byly nejprve rekrystalizovány z ethyl-acetátu nebo etheru a následně bylo provedeno dočištění vytřepáváním do chloroformu. Výtěžky se pohybovaly okolo 50 %.

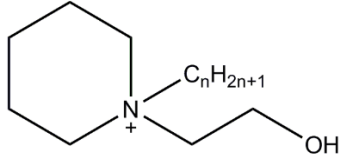
Biskvartérní deriváty 1-(2-hydroxyethyl)imidazolu byly taktéž syntetizovány stejným způsobem jako předchozí látky. Jejich výsledky však nejsou součástí diplomové práce, jelikož se nám je nepodařilo uspokojivě vyčistit.

Teplota tání jednotlivých homologů se zpravidla zvyšovala s prodlužující se délkou uhlovodíkového řetězce.

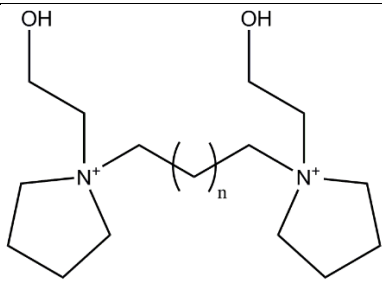
Výtěžnost a teplota tání jednotlivých derivátů je shrnuta v tabulkách 22, 23, 24, 25 a 26.

Délka C řetězce	Struktura	Molekulová hmotnost	Teplota tání [°C]	Výtěžnost [%]
10	 n=10-18	336,35	-	67,48
12		364,4	53,3-55,0	87,24
14		392,45	72,5-76,0	70,91
16		420,51	80,0-83,5	94,67
18		448,56	121,6-122,6	46,00

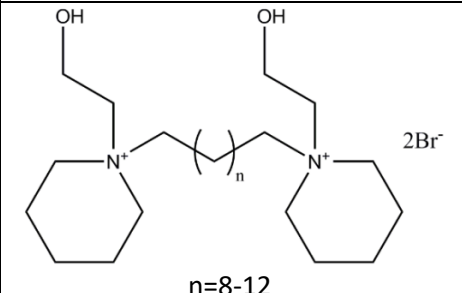
Tab. 22: Souhrnná tabulka výsledků syntézy derivátů 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu.

Délka C řetězce	Struktura	Molekulová hmotnost	Teplota tání [°C]	Výtěžnost [%]
10	 n=10-18	350,39	-	43,73
12		378,43	36,0-37,0	20,54
14		406,48	106,0-107,0	60,92
16		434,54	95,5-98,4	12,36
18		462,59	93,2-95,0	34,86

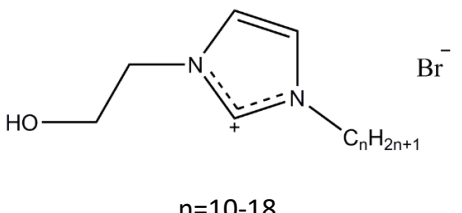
Tab. 23: Souhrnná tabulka výsledků syntézy derivátů 1-(2-hydroxyethyl)piperidinu.

Délka C řetězce	Struktura	Molekulová hmotnost	Teplota tání [°C]	Výtěžnost [%]
8	 n=8-12	415,26	182,0-183,4	79,03
10		387,21	195,8-197,0	62,04
12		443,3	151,0-152,0	35,81

Tab. 24: Souhrnná tabulka výsledků syntézy biskvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu.

Délka C řetězce	Struktura	Molekulová hmotnost	Teplota tání [°C]	Výtěžnost [%]
8	 <p style="text-align: center;">n=8-12</p>	429,29	198,5-200,3	47,18
10		401,24	198,2-200,0	57,45
12		457,33	203,5-205,0	13,11

Tab. 25: Souhrnná tabulka výsledků syntézy biskvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)piperidinu.

Délka C řetězce	Struktura	Molekulová hmotnost	Teplota tání [°C]	Výtěžnost [%]
10	 <p style="text-align: center;">n=10-18</p>	333,31	-	67,45
12		361,36	-	77,76
14		389,41	44,0-46,0	83,69
16		417,47	49,2-50,1	17,20
18		445,52	55,1-56,0	23,96

Tab. 26: Souhrnná tabulka výsledků syntézy derivátů 1-(2-hydroxyethyl)imidazolu.

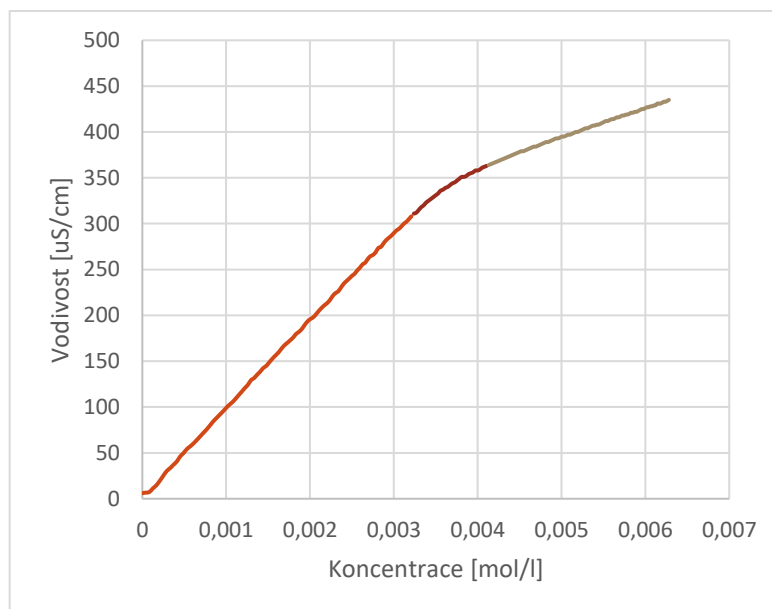
5. STANOVENÍ KRITICKÉ MICELÁRNÍ KONCENTRACE (CMC)

5.1 PRINCIP STANOVENÍ CMC

Kritická micelární koncentrace byla stanovena konduktometrickou metodou. Při této metodě sledujeme závislost vodivosti roztoku na rostoucí koncentraci tenzidu.

Závislost vodivosti na koncentraci je lineárního charakteru, avšak po překročení CMC dojde ke vzniku zlomu na této přímce, a dále již roste vodivost s menší směrnicí.

Prakticky se jedná o titraci destilované vody stanoveným roztokem tenzidu.



Graf 1: Závislost vodivosti roztoku na koncentraci tenzidu

5.2 PŘÍSTROJOVÉ VYBAVENÍ

- Konduktometr Tristar Orion, Thermo Scientific, USA
- Konduktometrická cela 013005MD, Thermo Scientific, USA
- Pumpa lineární Lineomat, VEB MLW Labortechnik Ilmenau, SRN
- Míchačka magnetická Arex, VELP, Scientifica srl, Itálie
- Termostat U1, VEB MLW Prüfgeräte-Werk Medingen, NDR
- Software pro ovládání konduktometru Orion Navigator21, Thermo Scientific, USA

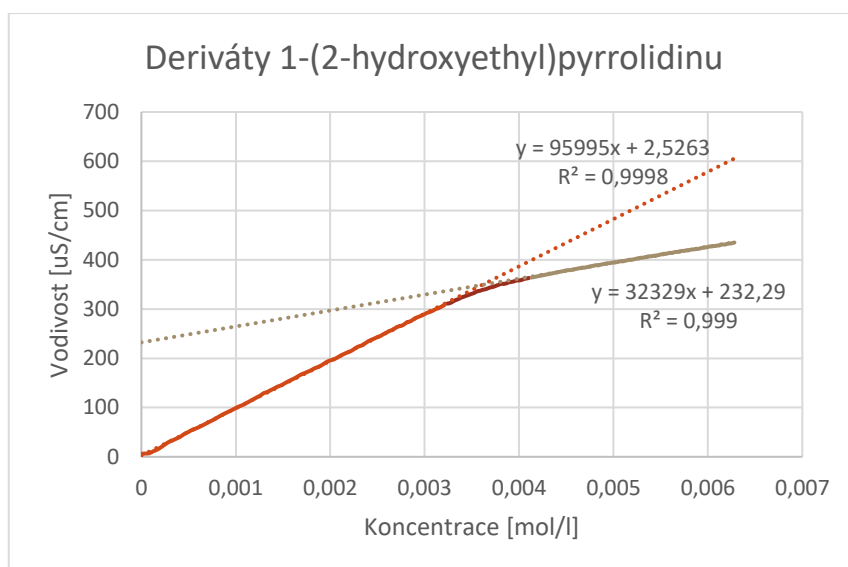
Na lineární pumpu byla připevněna injekční stříkačka o objemu 5 ml s jehlou o tloušťce 1 mm prodlouženou PE kanylou o délce 15 cm. Rychlost dávkování roztoku byla experimentálně stanovena na 0,42 ml/min. Roztok tenzidu byl plynule přikapáván do vody o objemu 7-10 ml (objem se lišil u jednotlivých látek) v příslušné zkumavce. Do nádoby byla ponořena konduktometrická cela a magnetické míchadlo. Nádoba byla umístěna do skleněné cely vyhřívané termostatem. Měření bylo provedeno při teplotě vyšší, než je Krafftova teplota nejvyššího člena homologické řady. Konduktometrická cela byla připojena ke konduktometru, který byl propojen s počítačem. Ovládání konduktometru a sběr dat byl umožněn počítačovým programem Navigator21.

5.3 POSTUP MĚŘENÍ CMC

Injekční stříkačka byla naplněna roztokem tenzidu o empiricky určené koncentraci (odvozeno od solí benzalkonia) a upevněna do lineární pumpy. Do skleněné vyhřívané cely byla umístěna zkumavka s příslušným objemem vody, magnetickým míchadlem a konduktometrickou celou. Na dno zkumavky se ponořila kanyla injekční stříkačky a zapnula se magnetická míchačka. Na počítači byl spuštěn program Navigator21 a v nabídce vybrána programová sekvence Continuous Measurement. Celková doba měření byla nastavena na 20 minut s automatickou frekvencí odečítání změn vodivosti vždy po 3 vteřinách. Poté bylo spuštěno měření a zapnuta lineární pumpa. Měření bylo ukončeno po spotřebování roztoku tenzidu v injekční stříkačce nebo v případě, že byl na křivce patrný zlom a obě ramena dosahovala přibližně stejné délky.

5.4 VÝPOČET CMC

Časový záznam a změny vodivosti byly přeneseny z programu Navigator21 do programu MS Excel, kde byl proveden přepočet času na koncentraci podle parametrů definujících měření. Z těchto hodnot byl sestaven graf závislosti vodivosti na koncentraci rozdělený na tři části, a sice dolní lineární část, středová zlomová část a horní lineární část. Horní a dolní ramena byla proložena přímkou a nastaveno zobrazení rovnice přímky a koeficientu determinace. Délka ramen použitá k sestavení rovnice byla volena zkoušením podle dosaženého koeficientu determinace. Tento by neměl klesnout pod hodnotu 0,999. Ze získaných rovnic přímek byl vypočítán průsečík na ose koncentrací, který odpovídal hodnotě CMC.



Graf 2: Graf závislosti vodivosti na koncentraci pro výpočet CMC

Přepočet času na koncentraci podle parametrů definujících měření:

$$C_t = \frac{C_0}{1 + \frac{V_{start}}{v_{inj} * t}}$$

- C_t koncentrace v čase t
- C_0 počáteční koncentrace tenzidu
- V_{start} objem vody na začátku měření
- v_{inj} rychlost dávkování roztoku tenzidu
- t čas zaznamenaný programem Navigator21

5.5 VÝSLEDKY MĚŘENÍ CMC

Výsledky jednotlivých měření kritické micelární koncentrace jsou zaznamenány v tabulkách č. 27, 28, 29.

Počet atomů C řetězce	Koncentrace titračního roztoku [mol/l]	CMC [mol/l]	log CMC
10	0,200	0,05297	-1,27596
12	0,100	0,01448	-1,83935
14	0,020	0,00377	-2,42412
16	0,015	0,00100	-3,00047
18	0,015	0,00051	-3,29636

Tab. 27: Výsledky CMC derivátů 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu

Počet atomů C řetězce	Koncentrace titračního roztoku [mol/l]	CMC [mol/l]	log CMC
10	0,200	0,05467	-1,26226
12	0,100	0,01419	-1,84813
14	0,020	0,00511	-2,29189
16	0,015	0,00127	-2,90822
18	0,015	0,00044	-3,36447

Tab. 28: Výsledky CMC derivátů 1-(2-hydroxyethyl)piperidinu

Počet atomů C řetězce	Koncentrace titračního roztoku [mol/l]	CMC [mol/l]	log CMC
10	0,1500	0,04829	-1,3166
12	0,1000	0,02028	-1,6929
14	0,0200	0,00453	-2,3439
16	0,0100	0,00149	-2,8258
18	0,0075	0,00041	-3,3902

Tab. 29: Výsledky CMC derivátů 1-(2-hydroxyethyl)imidazolu

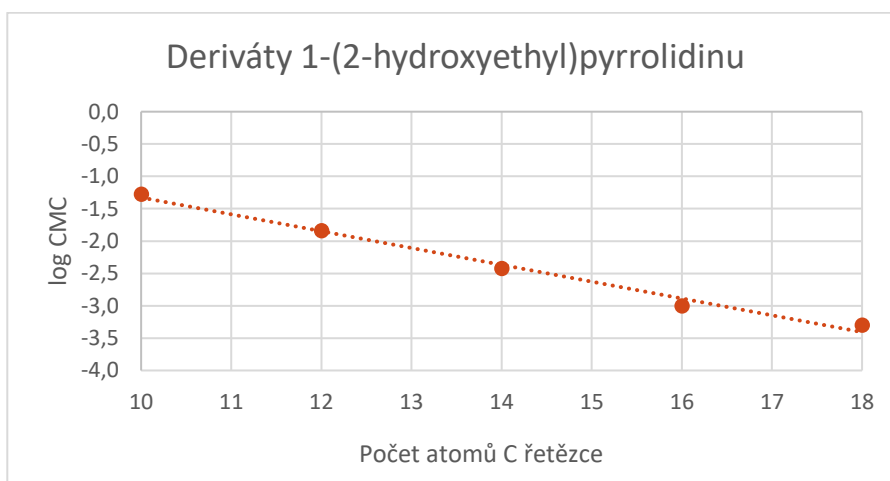
5.6 VÝSLEDKY A DISKUZE

U třech řad látek byla stanovena kritická micelární koncentrace jako základní charakteristika tenzidů. Biskvartérní amoniové sloučeniny při měření CMC nevykazovaly kvalitativně hodnotitelný zlom v grafu a poskytovaly zkreslené výsledky, z toho důvodu nejsou prezentovány.

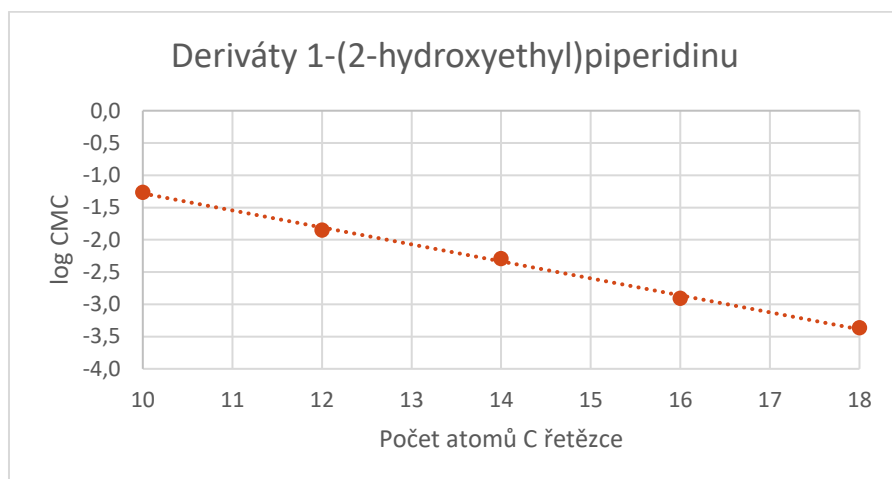
Pro měření CMC byla použita konduktometrická metoda stanovující vodivost roztoků tenzidů. Jedná se o metodu s dostatečnou citlivostí, časovou nenáročností a malou spotřebou testovaného vzorku, který lze po testování znovu získat odpařením rozpouštědla. V průběhu měření byla termostatem udržována konstantní teplota 50°C, což odpovídá teplotě vyšší, než je Krafftova teplota nejvyššího homologa měřené řady látek.

Byla změřena závislost povrchové aktivity na délce alkylového řetězce dle Traubeho pravidla. Hodnoty CMC nejnižších homologů jsou přibližně 0,05 mol/l, hodnoty nejvyšších homologů jsou přibližně 0,0005 mol/l.

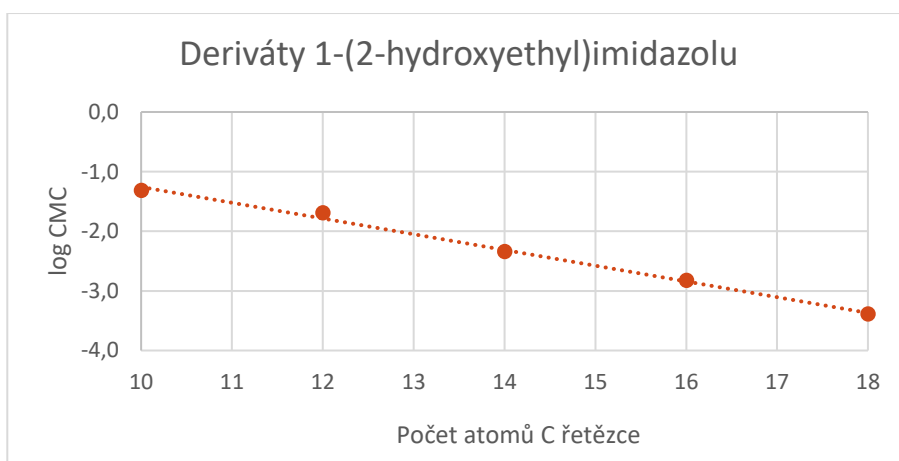
Jednotlivé výsledky z výše uvedených tabulek jsou znázorněny v grafech 3,4 a 5.



Graf 3: Závislost log CMC na délce alkylového řetězce u monokvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu



Graf 4: Závislost log CMC na délce alkylového řetězce u monokvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)piperidinu



Graf 5: Závislost log CMC na délce alkylového řetězce u monokvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)imidazolu

E. ZÁVĚR

Pro pochopení problematiky byly v teoretické části stručně popsány základní vlastnosti tenzidů se zaměřením na kvartérní amoniové soli.

V experimentální části bylo připraveno celkem pět řad látek monokvartérních a biskvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu, 1-(2-hydroxyethyl)piperidinu a monokvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)imidazolu lišících se délkou alkylového řetězce. Totožnost produktů byla ověřena pomocí nukleární magnetické resonance (NMR) a hmotnostní spektrometrie (HRMS).

Kritická micelární koncentrace byla naměřena u třech řad látek, a sice monokvartérních derivátů 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu, 1-(2-hydroxyethyl)piperidinu a 1-(2-hydroxyethyl)imidazolu pomocí konduktometrie. Tímto byl potvrzen vztah mezi klesající hodnotou CMC a narůstající délkou alkylového řetězce.

6. POUŽITÁ LITERATURA

1. Adamson, A.W. *Physical Chemistry of Surfaces*, 3rd ed., Interscience, New York, 1976.
2. Lang, S. Biological Amphiphiles (Microbial Biosurfactants). *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 7, no. 1–2 (March 2002): 12–20.
3. Rosen, M.J., Kunjappu, J.T. *Surfactants and Interfacial Phenomena*. 4th ed. Hoboken, N.J: Wiley, 2012.
4. Hartl, J. *Farmaceutická chemie IV*. 1. vyd., Praha: Karolinum, 2006.
5. Myers, D. *Surfaces, Interfaces and Colloids: Principles and Applications*. 2nd ed. New York: Wiley-VCH, 1999.
6. https://openi.nlm.nih.gov/imgs/512/168/2728572/PMC2728572_utxm18-473-f1.png (8. 9. 2016).
7. Aveyard, R., Haydon, D.A. *An Introduction to the Principles of Surface Chemistry*. Cambridge University Press, London, 1973.
8. <http://www.cdn.sciencebuddies.org/Files/7091/6/surface-tension-diagram-droplet.png> (8. 9. 2016).
9. Birdi, K.S. (Edit.), *Handbook of Surface and Colloid Chemistry*. CRC Press, New York 1997.
10. Szyszkowski von B. Experimentelle Studien über kapillare Eigenschaften der wässrigen Lösungen von Fettsäuren. *Z. Phys. Chem.* 1908 64, 385-414.
11. Marek, J. Příprava a testování látek obsahujících kvartérní dusík. *Disertační práce*, Hradec Králové, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, 2012, 115 s.
12. Bartovská, L., Šišková, M. *Fyzikální chemie povrchů a koloidních soustav*. 5. přepracované vyd. Praha: VŠCHT, 2005, s. 14–19.
13. Traube, I. Über die Kapillaritätskonstanten organischer Stoffe in wässriger Lösung. *Annu. Chem. Liebings.* 1891, vol. 265, p. 27-55.
14. Kipling, J.J. *Adsorption from Solutions of Non-Electrolytes*. Academic Press, Inc., New York 1965.
15. Davies, J.T., Rideal, E.K. *Interfacial Phenomena. 2nd Ed.* Academic Press, London 1963.
16. Šmidrkal, J. Tenzidy a detergenty dnes. *Chem. Listy*, 1999, vol. 93, No. 7, s. 421–427.
17. Cullum, D. C., ed. *Introduction to Surfactant Analysis*. 1st ed. London; New York: Blackie Academic & Professional, 1994.
18. Patrizio, R., Wever, D.A.Z., Picchioni, F., Broekhuis, A.A. Polymeric Surfactants: Synthesis, Properties, and Links to Applications. *Chemical Reviews* 115, no. 16, 2015, 8504–63.

19. Holmberg, K. Natural Surfactants., *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 6, no. 2, 2001, 148–59.
20. Chalabala, M. et. al. *Technologie léků*. 2. přepracované a doplněné vydání. Praha: Galén, 2001, p. 408.
21. Davidsohn, A. and Mildwidsky, B. Synthetic Detergents, *Halsted Press*, 1978.
22. McCutcheon, D. Detergents and Emulsifiers, McCutcheon Division Pub. Co., 175 Rock Road Glen Rock NJ 07452.
23. Zhang, A. et al. Synthesis and Antimicrobial Activities of Acrylamide Polymers Containing Quaternary Ammonium Salts on Bacteria and Phytopathogenic Fungi. *React. Function. Polym.*, 86, 2014, 36-44.
24. Shaeiwitz, J.A, Chan, A.F.C., Cussler, E.L. and Evans, D.F. The Mechanism of Solubilization in Detergent Solutions. *Journal of Colloid and Interface Science* 84, no. 1, 1981, 47–56.
25. Cutler, W. G., and Kissa, E., eds. Detergency: Theory and Technology. *Surfactant Science Series*, v. 20. New York, M. Dekker, 1987.
26. Marek, J., Buchta, V., Soukup, O., Stodulka, P., Cabal, J., Ghosh, K.K., Musilek, K., Kuca, K. Preparation of Quinolinium Salts Differing in the Length of the Alkyl Side Chain. *MOLECULES*. 2012, 17(6), 6386-6394.
27. Goyal, P. S., and Aswal, V.K. Micellar structure and inter-micelle interactions in micellar solutions: results of small angle neutron scattering studies. *Current science-Bangalore*- 80(8), 2001, 972-979.
28. Moulik, S. P. Micelles: self-organized surfactant assemblies. *Current science-Bangalore*-71 1996, 368-375.
29. Miguel, J. Structure of Cationic Surfactant Micelles from Molecular Simulations of Self-Assembly., *Achievements and Challenges of Computational Chemistry in Portugal Selection of Papers Presented at the Portuguese Society Conference of Physical Chemistry 9ENQF-Portuguese Society Conference of Physical Chemistry* 946, no. 1–3, 2010, 88–93.
30. Griffin, W. C. Classification of surface-active agents by HLB. *J.Soc.Cosmet.Chem.*, 1949, 1, 311-326.
31. El Seoud, O. A., Pires, P. A. R., Abdel-Moghny, T., Bastos, E. L. Synthesis and micellar properties of surface-active ionic liquids: 1-Alkyl-3-methylimidazolium chlorides. *Journal of Colloid and Interface Science*, 313 (1), 2007, 296-304.

32. Flockhart, B.D. The Effect of Temperature on the Critical Micelle Concentration of Some Paraffin-Chain Salts. *Journal of Colloid Science* 16, no. 5, 1961, 484–92.
33. Šojdrová, K. Prozkoumání možných povrchově aktivních vlastností benzimidazoliových solí s adamantanovým skeletem. Bakalářská práce, Zlín, Fakulta technologická, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2015, s. 14.
34. Sharma, R. et al. Degradation of Organophosphate Pesticides Using Pyridinium Based Functional Surfactants. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 4(12), 2016, 6962-6973.
35. Dominguez, A., Fernandez, A., Gonzalez, N., Iglesias, E., and Montenegro, L. Determination of Critical Micelle Concentration of Some Surfactants by Three Techniques. *Journal of Chemical Education* 74, no. 10, 1997, 1227.
36. Mullerová, M. Měření kritických micelárních koncentrací tenzidů ve vodných roztocích. *Chem. Listy*, vol. 101, No. 6, 2007, s. 509–514.
37. Homendra, N. and Devi, S.D. Conductometric and surface tension studies on the micellization of some cationic surfactants in water-organic solvent mixed media. *Journal of Surface Science and Technology* 22, 4, 2006, 89.
38. Blažej, A., a kol. Tenzidy. 1. vydání. Bratislava: Alfa, 1977. 481 s.
39. <http://www.slideshare.net/dengbeij/quaternary-ammonium-compounds> (22. 9. 2016)
40. Denyer, S.P. Mechanisms of Action of Antibacterial Biocides. *International Biodeterioration & Biodegradation* 36, no. 3, 1995, 227–45.
41. Doležal, R. et al. Towards understanding the mechanism of action of antibacterial N-alkyl-3-hydroxypyridinium salts: Biological activities, molecular modeling and QSAR studies. *J. Eur. Med. Chem.*, vol. 121, 2016, 699-711.
42. Giolando, S.T., Rapaport, R.A., Larson, R.J., Federle, T.W., Stalmans, M. and Masscheleyn, P. Environmental Fate and Effects of DEEDMAC: A New Rapidly Biodegradable Cationic Surfactant for Use in Fabric Softeners. *Chemosphere* 30, no. 6, 1995, 1067–83.
43. Gajdziok, J. et al. Léčiva s místním účinkem na choroby sliznice dutiny ústní. *Prakt. lékár.*, vol. 5, No. 1, 2010, s. 12–15.
44. Faraj, J.A., Dorati, R., Schoubben, A., Worthen, D., Selmin, F., Capan, Y., Leung, K., Deluca, P.P. Development of a peptide-containing chewing gum as a sustained release antiplaque antimicrobial delivery system. *AAPS Pharm.Sci. Tech.*, 8, 2007, 26–29.
45. Kuca, K., Cabal, J., Patocka, J., Dohnal, V. Quaternary heteroarenium salts as the competitive inhibitors of the brain acetylcholinesterase. *Lett. Drug Des. Discov.*, 4, 2004, 97–100.

46. Bergmann, F. and Shimoni, A. Quaternary Ammonium Salts as Inhibitors of Acetylcholine Esterase. *Biochimica et Biophysica Acta* 8, 1952, 520–25.
47. McBain, A. J., Ledder, R.G., Moore, L.E., Catrenich, C.E. and Gilbert, P. Effects of Quaternary-Ammonium-Based Formulations on Bacterial Community Dynamics and Antimicrobial Susceptibility. *Applied and Environmental Microbiology* 70, no. 6, 2004, 3449–56.