

KVARTÉRNÍ AMONIOVÉ SOLI – SYNTÉZA A VYUŽITÍ

**TEREZA PADRTOVÁ, PAVLÍNA MARVANOVÁ
a PETR MOKRÝ**

*Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1946/1, 612 42 Brno
mokryp@vfu.cz*

Došlo 14.4.16, přijato 24.8.16.

Klíčová slova: kvartérní amoniové soli, Menshutkinova reakce, terciární aminy, alkylace, antimikrobiální účinek, bakteriální rezistence

Obsah

1. Úvod
2. Metodika přípravy kvartérních amoniových solí (KAS)
 - 2.1. Příprava KAS z primárních a sekundárních aminů
 - 2.2. Příprava KAS z terciárních aminů
 - 2.2.1. Alkylace terciárních aminů alkyl- resp. arylhalogenidy
 - 2.2.2. Alkylace terciárních aminů dialkyl-sulfáty a estery sulfonových kyselin
 - 2.2.3. Alkylace terciárních aminů dialkyl-karbonáty
 - 2.2.4. Alkylace terciárních aminů alkyl-chlorformiáty

2.2.5. Adice terciárních aminů na dvojnou vazbu alkenů

2.2.6. Acylace terciárních aminů

2.3. Příprava KAS z amoniových solí

2.4. Příprava KAS z amidů

3. Využití mikrovlnné syntézy v přípravě KAS

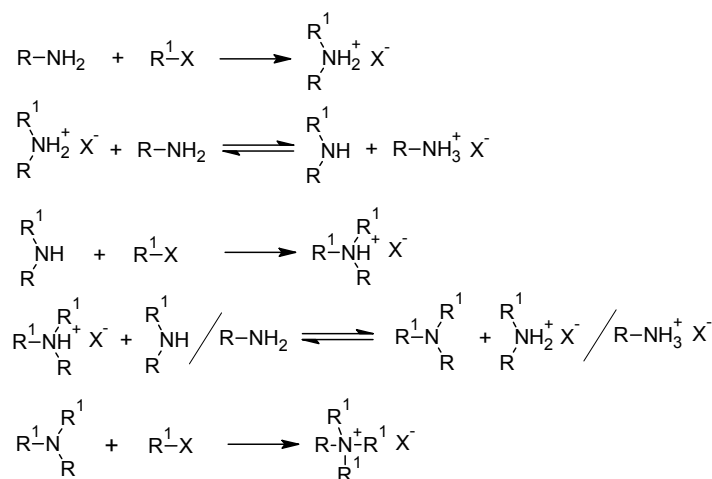
4. Praktické využití KAS

5. Závěr

1. Úvod

Kvartérní amoniové soli (KAS) jsou látky s širokým využitím jak na poli farmacie, tak v organické syntéze a dalších odvětvích průmyslu. Z hlediska biologického účinku působí inhibičně na růst gram pozitivních a gram negativních bakterií, dále na plísně, kvasinky a i některé prvoky. Řadí se mezi nejběžnější konzervační a dezinfekční prostředky, např. v lůžkových zařízeních nacházejí KAS využití jako dermální antiseptika, dezinficiencia lékařských nástrojů, tvrdých povrchů atd.¹⁻⁴.

KAS jsou iontové sloučeniny, ve kterých kationtovou část tvoří kvartérní amoniový kation obecné struktury NR_4^+ , kde R zastupuje uhlovodíkové zbytky navázané na pozitivně nabitý dusíkový atom (N). Kvartérní dusík může být také součástí aromatického nebo alifatického cyklu. Na rozdíl od amoniového iontu a primárních, sekundárních nebo terciárních kationtů, kvartérní kationty jsou nabitě trvale, nezávisle na pH roztoku. Aniontovou část nejčastěji



R = alkyl, aryl; R¹ = alkyl; X = Cl, Br, I

Schéma 1. Alkylace primárních a sekundárních aminů alkylhalogenidy

představují halogenidové ionty (X^-), případně anionty sulfátové ($ROSO_3^-$) či sulfonátové (MsO^- , TsO^-), ale setkáváme se i s mnoha dalšími⁵ (např. TfO^- , BF_4^- , PF_6^- , RCO_2^-).

Existuje několik metod organické syntézy, jak tyto sloučeniny připravit. V posledních letech se v přípravě KAS začíná objevovat využití mikrovlnné syntézy.

2. Metodika přípravy kvartérních amoniových solí (KAS)

2.1. Příprava KAS z primárních a sekundárních aminů

Při přípravě KAS z primárních nebo sekundárních aminů se využívá vícenásobné alkylace. Během reakce alkylhalogenidu s primárním aminem vzniká dialkylamoniová sůl, následně dojde k ustanovení acidobazické rovnováhy mezi dialkylamoniovou solí a výchozím primárním aminem za vzniku sekundárního aminu. Ten může podléhat další alkylationi alkylhalogenidem za vzniku trialkylamoniové soli, která opětovně acidobazickou reakcí s nezreagovaným primárním nebo sekundárním aminem poskytne terciární amin, který může být alkylován za vzniku KAS (schéma 1). Přímou přípravu KAS z primárních či sekundárních aminů lze usnadnit přidáním silné báze, která pomůže odštěpit proton z meziproductů $RNH_2^+R^1$ nebo $RNH^+(R^1)_2$, a tak dojde k usnadnění reakce s další molekulou alkylhalogenidu. Běžně jsou používány hydroxidy nebo uhličitany alkalických kovů ($NaOH$, K_2CO_3) nebo organické báze (deriváty pyridinu)⁶.

Příkladem této metody přípravy KAS je reakce derivátu methyl(indol-3-yl)ethylaminu s methyljodidem (schéma 2). Reakce probíhala v prostředí acetonu za laboratorní teploty po dobu 16 hodin, výtěžek reakce byl 91 %.

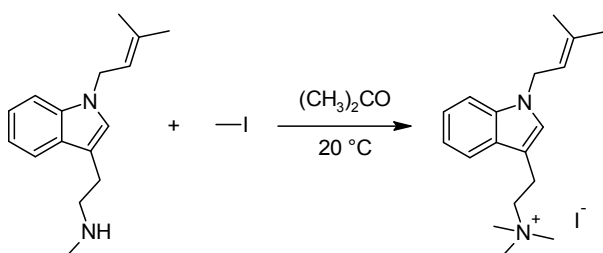


Schéma 2. Syntéza KAS ze sekundárního aminu s vysokou afinitou k nAChR

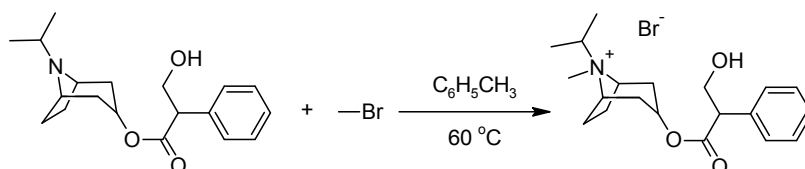


Schéma 4. Syntéza ipratropium-bromidu

Tato sloučenina vykazovala vysokou afinitu k acetylcholin-nikotinovým receptorům (nAChR) v nanomolárních koncentracích⁷.

2.2. Příprava KAS z terciárních aminů

Nejčastějším substrátem pro přípravu KAS jsou alifatické, aromatické či heteroaromatické terciární aminy. KAS vznikají z terciárních aminů alkylationi reakcemi, adičními reakcemi na nenasycené substráty či epoxidy, případně acylationi reakcemi.

2.2.1. Alkylationi terciárních aminů alkyl-, resp. arylhalogenidy

Příprava KAS alkylationi terciárních aminů alkylhalogenidy byla před více jak 100 lety popsána ruským chemikem Nikolaiem Menshutkinem⁸ a podle něj byla i pojmenována jako Menshutkinova reakce (schéma 3). Jedná se o nejčastější a nejvhodnější metodu syntézy těchto sloučenin.

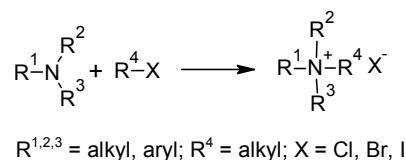


Schéma 3. Menshutkinova reakce

Mechanismem se jedná o speciální typ bimolekulární nukleofilní substituce (S_N2), kdy reagující sloučeniny jsou bez náboje. Během reakce vzniká tzv. přechodový stav, kdy k ataku alkylhalogenidu dochází před odstoupením halogenidového aniontu. Záporný náboj sdílí jak přistupující nukleofil, tak odstupující halogenidový ion. Produktem této reakce je iontová sloučenina. Rychlost Menshutkinovy reakce lze ovlivnit volbou rozpouštědla (nejvhodnější jsou polární aprotická rozpouštědla), volbou substrátu (primární > sekundární >> terciární alkylhalogenid). Reakční rychlost závisí i na stabilitě odstupující skupiny, v případě alkylhalogenidů je reakce usnadněna v řadě $R-Cl < R-Br < R-I$ (cit.^{5,9}).

Schéma 4 zobrazuje konkrétní příklad Menshutkinovy reakce – alkylationi *N*-isopropylnoratropinu pomocí methylbromidu¹⁰ v prostředí toluenu s výtěžkem 95,8 %. Produktem reakce je bronchodilatační spasmolytikum ipra-

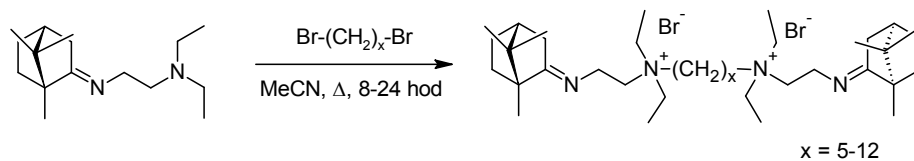


Schéma 5. Syntéza dimerních KAS s antivirotickými a antitumorózními účinky

tropium-bromid, které se využívá především jako inhalační antiastmatikum a při léčbě chronické obstrukční plicní nemoci.

Za Menshutkinovu reakci můžeme považovat i syntézu potenciálních antivirotik a antineoplastik, při které reaguje terciární amin s dihalogenalkanem za vzniku dimerní KAS (schéma 5)¹¹.

2.2.2. Alkylace terciárních aminů dialkyl-sulfáty a estery sulfonových kyselin

Kromě alkyhalogenidů lze terciární aminy alkylovat i jinými alkylačními činidly. Často jsou používány estery silných kyselin, jako jsou dialkyl-sulfáty a estery sulfonových kyselin (tosyláty, mesyláty). Tyto látky vykazují ve srovnání s alkyhalogenidy silnější alkylační schopnosti (schéma 6).

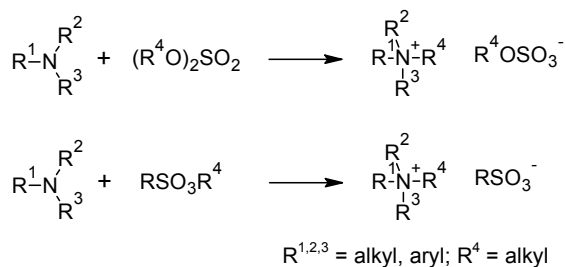


Schéma 6. Syntéza KAS alkylací terciárních aminů dialkyl-sulfáty a estery sulfonových kyselin

Konkrétním příkladem této metody přípravy KAS může být syntéza léčiva bretylium-tosylátu, jež bylo používáno ve 20. století jako antiarytmikum, a to kvarternizací (2-brombenzyl)dimethylaminu ethyl-*p*-toluensulfonátem (schéma 7)¹².

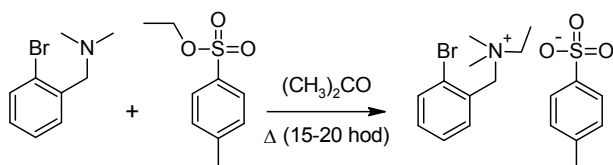


Schéma 7. Syntéza bretylium-tosylátu

Tato metoda syntézy KAS byla aplikována např. i při syntéze derivátů trialkyl(1,4-anhydro-ribitol-5-yl)amonium-tosylátů (schéma 8) jako potenciálních antimikrobiálních agens. Výtěžnost reakce byla závislá na použitém terciárním aminu. V případě trimethylaminu byla reakční doba 15 min a výtěžek reakce 100 %, výtěžek reakce s triethylaminem po 16 h byl pouze 46 %, reakce s tripropylaminem a tributylaminem v důsledku sterického bránění neproběhla vůbec¹³.

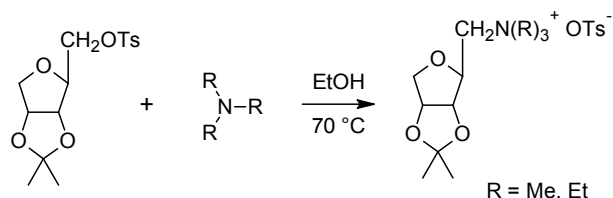


Schéma 8. Syntéza derivátů trialkyl(1,4-anhydro-ribitol-5-yl)-amonium-tosylátů, potenciálních antimikrobiálních látek

2.2.3. Alkylace terciárních aminů dialkyl-karbonáty

V posledních letech je snaha nahradit reaktivní, ale toxická alkylační činidla typu dialkyl-sulfátů a alkyhalogenidů šetrnějšími alkylačními činidly. Jednou z možností se zdají být dialkyl-karbonáty, které se vyznačují nízkou toxicitou, dobrou biodegradovatelností a nízkou cenou¹⁴. Pro přípravu KAS je využíván především dimethyl-karbonát (schéma 9). Většina popsaných reakcí probíhala v methanolu nebo bez rozpouštědla za vysokých teplot (120–170 °C) a zvýšeného tlaku (0,3–2,8 MPa) při delší reakční době (6–24 h)^{15,16}.

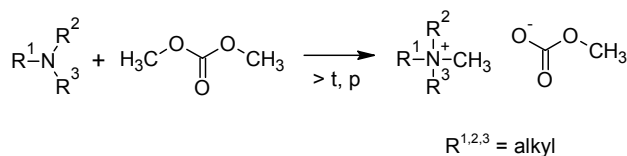
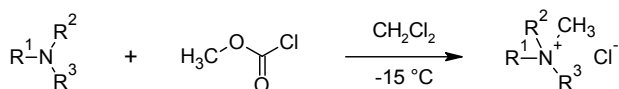


Schéma 9. Methylace terciárních aminů dimethyl-karbonátem

2.2.4. Alkylace terciárních aminů alkyl-chlorformiáty

Methylace terciárních aminů byla provedena i pomocí methyl-chlorformiátu^{17,18} (schéma 10) za mírných labora-



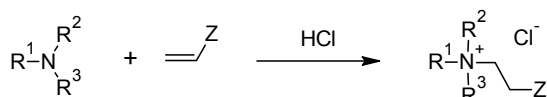
$\text{R}^1 = \text{Me, Et, Bu; R}^2, \text{R}^3 = \text{Et, Bu; R}^2\text{-R}^3 = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-, -(CH}_2\text{)}_5\text{-}$

Schéma 10. Methylace terciárních aminů methyl-chlorformiátem

torních podmínek s vysokými výtěžky (85–100 %). Alkylchlorformiáty s vyšším alkylovým řetězcem, zejména α -chlorethyl-chlorformiát, jsou naopak často využívány při *N*-dealkylačních reakcích pro přípravu sekundárních aminů¹⁹.

2.2.5. Adice terciárních aminů na dvojnou vazbu alkenů

Adice terciárních aminů na alkeny bude umožněna jen v případech aktivace dvojně vazby $\text{C}=\text{C}$ – přítomnosti elektron-akceptorních substituentů (např. esterová, amidová či nitrilová skupina). Aminoskupina se přitom aduje na β -uhlík dvojně vazby (schéma 11). Tato reakce je obvykle katalyzovaná silnou kyselinou⁹ (HCl nebo HNO_3). Je-li elektron-akceptorním substituentem volná karboxylová skupina (COOH), produktem reakce jsou betainy²⁰.



$\text{R}^1 = \text{alkyl, cykloalkyl, (hetero)aryl; R}^{2,3} = \text{Me, Et;}$

$\text{Z} = \text{COOR, CONH}_2, \text{CN, SO}_3\text{R}$

Schéma 11. Adice terciárních aminů na alkeny

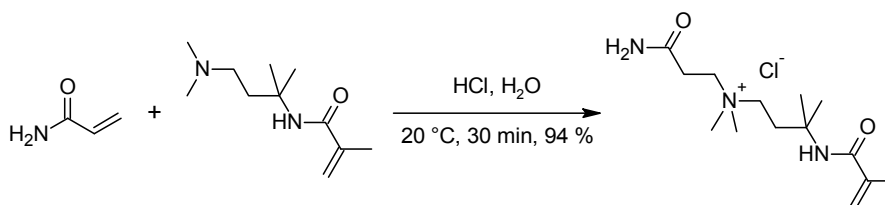
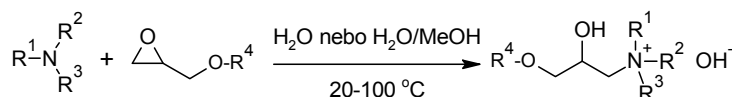


Schéma 12. Reakce terciárního aminu s amidem kyseliny propenové



$\text{R}^{1,2,3} = \text{alkyl, arylalkyl; R}^4 = \text{H, alkyl, aryl}$

Schéma 13. Reakce terciárních aminů s epoxidy ve vodném prostředí

Např. Kazantsev a spol. publikovali přípravu monomerních KAS adiční reakcí *N*-(dimethylaminoalkyl)-metakrylamidů s funkčními deriváty kyseliny akrylové (estery, amidy). Reakce byly prováděny za katalýzy HCl při teplotě 20–40 °C. Výtěžky reakcí se pohybovaly v rozmezí 29–94 % (schéma 12)²¹.

2.2.5. Reakce terciárních aminů s epoxidy

Otevřením epoxidového kruhu terciárními aminy za přítomnosti vody nebo v prostředí vodného roztoku methanolu vznikají kvartérní amonium-hydroxidy (schéma 13)^{22,23}. Tyto silné organické báze při vyšších teplotách ochotně podléhají Hofmannově eliminaci za vzniku alkenů a terciárního aminu²². Kvartérní amonium-chloridy lze připravit reakcí terciárních aminů resp. jejich hydrochloridů s alkoxydimethylsilany^{24,25} nebo reakcí terc. aminů s epichlorhydrinem v kyselém prostředí^{26,27} (schéma 14).

2.2.6. Acylace terciárních aminů

Vzhledem k možným vedlejším reakcím nepatří acylace terciárních aminů mezi typické metody pro přípravu KAS. Nejčastěji jsou popisovány reakce s použitím acylchloridů. Ve většině případů jsou výsledné *N*-acylované amonium-chloridy nestabilní a velice reaktivní sloučeniny, a proto jsou často chloridové anionty nahrazovány v iontovýměnných reakcích za objemnější aniontovou skupinu (např. BF_4^- , BPh_4^-) za vzniku stabilních KAS (schéma 15). *N*-acylované kvartérní amonium-tetrafluorboráty mohou být využity jako acylační činidla nukleofilních substrátů typu aminů, amidů, alkoholů a thiolů^{28–30}.

2.3. Příprava KAS z amoniových solí

Kvartérní amoniové soli lze připravit též reakcí amoniových solí s dialkyl-karbonáty za katalýzy ionto-

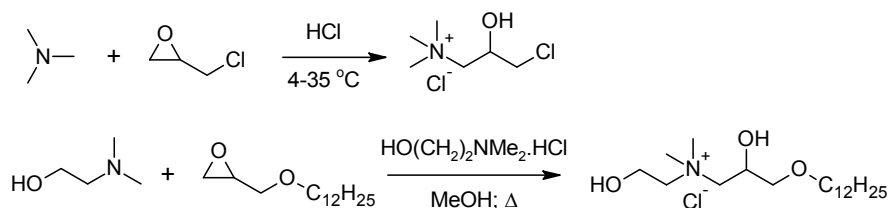


Schéma 14. Syntéza kvartérních amonium-chloridů ze substituovaných oxiranů

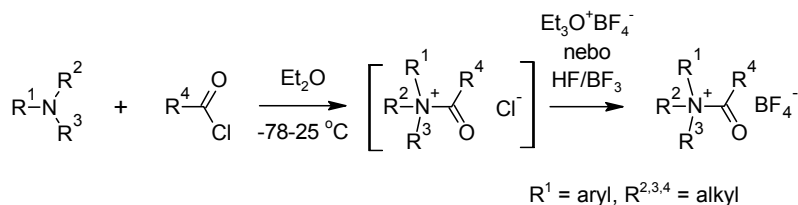


Schéma 15. Acylace terciárních aminů

vými kapalinami typu *N,N*-dialkylimidazolium-halogenidů. Reaktivita závisí jak na použitém typu amoniové soli, tak na příslušném dialkyl-karbonátu. Nejvyšších výtěžků bylo dosaženo při reakcích s terciárními amoniovými solemi (schéma 16), přičemž výtěžnost se snižovala dle typu aniontové části v řadě $\text{Br}^- \sim \text{NO}_3^- \sim \text{Cl}^- > \text{F}^- > \text{SO}_4^{2-} > \text{C}_2\text{O}_4^{2-} \sim \text{CO}_3^{2-} \sim \text{OAc}^-$. Reaktivita karbonátů klesala v řadě dimethyl- > dibenzyl- > diethyl- > bifenyl-karbonát. Reakce bez katalýzy 1-ethyl-3-methylimidazolium-bromidem poskytly minimální výtěžky (do 20 %) nebo vůbec neproběhly^{31,32}.

Další možností je využití iontovýměnných reakcí, při kterých jsou již KAS výchozími látkami a dochází při nich pouze k záměně aniontové složky amoniové soli. Tyto reakce jsou někdy využívány pro převod reaktivních nestabilních KAS na jejich stabilnější formu (viz odstavce 2.2.6.). Při iontovýměnných reakcích vycházejících z halogenidových solí jsou velmi často používány protianiony ve formě stříbrných solí pro minimální rozpustnost vznikajícího halogenidu stříbrného v organických rozpouštědlech. Schéma 17 znázorňuje konkrétní příklad přípravy 2-substituovaných *N*-methylpyridinium-benzensulfonátů³,

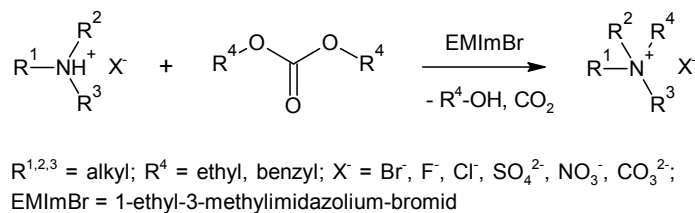


Schéma 16. Příprava KAS z amoniových solí pomocí dialkyl-karbonátů

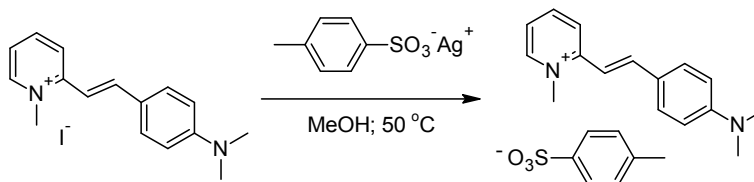
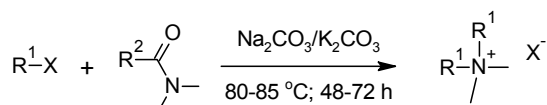


Schéma 17. Syntéza KAS iontovýměnnou reakcí

potenciálních antibakteriálních látek. Čas reakce byl 30 min a výtěžek 71 %. Jinou možností je využití různých typů organických anoxů na bázi syntetických pryskyřic. Tento postup zahrnuje konverzi kvartérních solí na jejich hydroxidovou formu a následnou neutralizaci za použití konjugované kyseliny požadované báze^{33,34}.

2.4. Příprava KAS z amidů

Vznik kvartérních amonium-halogenidů byl popsán i při reakcích amidů s alkyhalogenidy v přítomnosti slabé báze (schéma 18). V případě reakcí s DMF se výtěžky reakcí pohybovaly mezi 23–62 %, pokud byl použit dimethylacetamid, byly výtěžky jen do 10 % (cit.^{35–37}).



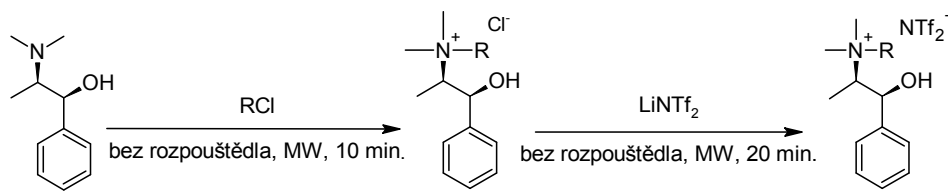
R¹ = alkyl, arylalkyl; R² = H, Me; X = Cl, Br, I

Schéma 18. Syntéza KAS z amidů

3. Využití mikrovlnné syntézy v přípravě KAS

S použitím mikrovlnné syntézy v organické chemii se v posledních letech setkáváme stále častěji. Výhodou použití mikrovlnného reaktoru je především zvýšení výtěžku reakce a snížení reakčního času a možnost provedení reakce bez použití rozpouštědla, dále zvýšení čistoty produktů snížením množství vedlejších produktů reakce, poměrně jednoduché vybavení a snadnější reprodukovatelnost. Velkého rozvoje dosáhlo použití mikrovlnné syntézy s rozvojem syntézy v pevné fázi³⁸. Některé z výše popsaných metod přípravy KAS lze také kromě klasické laboratorní syntézy provést i v mikrovlnném reaktoru.

V roce 2010 Truong a spol. popsali syntézu chirálních iontových kapalin odvozených od efedrinu. Ve své práci srovnávají alkylation *N*-methylefedrinu pomocí 2-(chlor-methyl)pyridinu, resp. 3-(chlor-methyl)pyridinu. Reakce v mikrovlnném reaktoru bez rozpouštědla (solvent-free)



R = (pyridin-2-yl)methyl-, (pyridin-3-yl)methyl-

Schéma 19. Alkylation *N*-methylefedrinu následovaná iontovýměnnou reakcí v mikrovlnném reaktoru bez rozpouštědla

probíhala 10 min s výtěžky 83 až 98 % oproti konvenční metodě laboratorní syntézy, kdy reakce probíhala 5 hodin a výtěžek se pohyboval okolo 45 %. Dále byla porovnána i příprava KAS efedrinu iontovýměnnou reakcí. Kromě možnosti vynechání velkého množství acetonu jako rozpouštědla v tomto případě mikrovlnná syntéza zkrátila reakci z několika hodin až dnů na přibližně 30 min při zachování dostatečných výtěžků 80 až 85 % (schéma 19)³⁹.

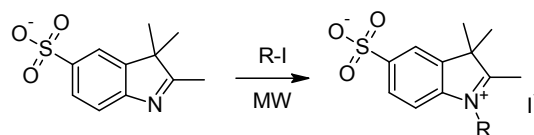
Alternativní příprava heterocyklických KAS jako prekurzorů látek pro biologické značení pomocí metod mikrovlnné syntézy byla popsána v roce 2013 Winsteadovou a spol. V porovnání s konvenční metodou laboratorní syntézy se reakční čas zkrátit na 10 až 30 min oproti 1,5 až 48 h a výtěžky se zvýšily z 24–86 % na 64–92 % (schéma 20)⁴⁰.

4. Praktické využití KAS

KAS nacházejí pro svou amfifilní chemickou strukturu, která dává těmto sloučeninám specifické fyzikální a biologické vlastnosti, široké uplatnění⁴¹.

V organické syntéze se s KAS můžeme setkat jako s katalyzátory fázového přenosu při reakcích ve vzájemně nemísitelných soustavách rozpouštědel, kdy dvě sloučeniny, které se nachází v různých fázích, mohou spolu v těchto podmínkách efektivněji reagovat právě díky tzv. fázovému přenašeči. Jako katalyzátory fázového přenosu dostávají KAS často přednost před crown-ethery, polyethylenglykoly a dalšími, protože jsou relativně levné, stabilní a netoxické⁴².

V poslední době se využívají KAS v organické syntéze dále jako iontové kapaliny. V současnosti jsou středem



R = Me, Et, Pr, Bu, (CH₂)₂OH, (CH₂)₅CO₂H, (CH₂)₄SO₃H

Schéma 20. Příprava heterocyklických KAS mikrovlnnou syntézou

Tabulka I
Příklady využití jednotlivých KAS

Název	Odvětví	Využití	Lit.
Bretylium-tosylát	farmacie	antiarytmikum	12,47
Benzalkonium-chlorid	farmacie	antiseptikum, lokální kontraceptivum	1,41,47
Oktenidin-dihydrochlorid	farmacie	antiseptikum	47
Cetylpyridinium-chlorid	farmacie	antiseptikum	1,41,47
Pipekuronium-bromid	farmacie	periferní myorelaxans	47
Trospium-chlorid	farmacie	spazmolytikum	47
Ipratropium-bromid	farmacie	bronchodilatans	10,47
Tiotropium-bromid	farmacie	bronchodilatans	47
Tetra- <i>n</i> -butylamonium-bromid	organická syntéza	katalyzátor fázového přenosu	42,51
Methyl(trioktyl)amonium-chlorid	organická syntéza	katalyzátor fázového přenosu	42,51
Tetrabutylamonium-hydrogensulfát	organická syntéza	katalyzátor fázového přenosu	51
1-Butyl-3-methylimidazolium-hexafluorofosfát	organická syntéza	iontová kapalina	52,53
1-Butyl-4-methylpyridinium-tetrafluorborát	organická syntéza	iontová kapalina	52,53
Dimethyl(distearyl)amonium-chlorid	průmysl	tenzid, změkčovadlo	41,54
Didecyl(dimethyl)amonium-chlorid	průmysl	fungicid, emulgátor	41,55
Chlormekvát-chlorid	zemědělství	regulátor růstu rostlin	56

zájmu zejména ty iontové kapaliny, které jsou kapalné již při laboratorní teplotě (RTIL). Mezi hlavní výhody iontových kapalin patří prakticky nulová tenze par, vysoká termostabilita, nízká toxicita, nehořlavost a unikátní solvatační vlastnosti. Celá řada chemických reakcí probíhá v iontových kapalinách rychleji a ve vysokých výtěžcích v porovnání s běžnými organickými rozpouštědly a v mnoha případech je i snadnější izolace produktu z reakční směsi. Iontové kapaliny nacházejí též uplatnění při stereoselektivních reakcích homogenní asymetrické katalýzy⁴³. Jako potenciální iontové kapaliny jsou v poslední době často syntetizovány trialkylamonium-sulfáty a sulfonáty^{44,45}, které díky jejich minimální toxicitě by mohly nalézt uplatnění v biokatalytických procesech⁴⁶.

KAS nacházejí též velké uplatnění jako barviva a biologické „značení“ používané v molekulární biologii a mikrobiologii. Tyto látky mohou buď interagovat s bakteriální buněčnou stěnou (např. krystalová violeť při Gramově barvení) nebo dochází k tzv. interkalaci do molekuly DNA (např. ethidium-bromid při agarosové elektrofořeze k detekci DNA). Vzhledem k tomu, že pro účely barvení biologických materiálů se tyto látky používají několikanásobně zředěné, nepůsobí při aplikaci baktericidně ani bakteriostaticky⁴¹.

Samostatnou kapitolou by mohlo být terapeutické využití KAS. Díky svému výbornému antimikrobiálnímu působení se v klinické praxi používají jako antiseptika, antibakteriální a fungicidní látky. Mechanismus antimikrobiálního účinku spočívá v elektrostatických interakcích mezi pozitivně nabitým atomem dusíku látky a negativně

nabitou bakteriální buněčnou membránou. Tyto elektrostatické interakce vedou k proniknutí lipofilního vedlejšího řetězce látky do buněčné membrány a následnému proniknutí cytoplazmatického obsahu směrem ven z buňky, čímž dojde k buněčné lýze⁴¹. Deriváty KAS vykazují i parasymptolytické (anticholinergní) působení, proto jejich zástupce můžeme nalézt v terapeutických skupinách spasmolytika, bronchodilatancia a myorelaxancia. Další zástupce najdeme ve skupině antiarytmik, cytostatik či antivirotik, ať už jako klinicky používaná léčiva nebo nově vyvíjená potenciální léčiva^{1–4,7,10–13,47–50}.

Dále jsou KAS průmyslově využívány jako dezinfekční látky, tenzidy, detergenty, emulgátory, změkčovadla a konzervační látky. Příklady využití jednotlivých KAS v průmyslu a farmacii jsou uvedeny v tab. I.

5. Závěr

Pro přípravu KAS existuje řada syntetických postupů. Nejefektivnější cestou syntézy je tzv. Menshutkinova reakce v mikrovlnném reaktoru, přičemž záleží, jaký typ substrátu, reakčních činidel a rozpouštědel je pro konkrétní reakci potřeba.

KAS nacházejí velké uplatnění v oblasti farmacie, nejenže je v klinické praxi již řada léčiv zavedena, ale stále se připravují nové deriváty s potenciálním biologickým účinkem, ať už antitumorózním, antiarytmickým, kardioprotektivním či antivirotickým.

V současnosti je stále potřeba syntetizovat nové kvarterní amoniové deriváty pro strukturní obměnu v praxi zavedených antimikrobiálních látek ze skupiny dezinficiencí a antiseptik. Důvodem pro tuto potřebu je neustále se zvyšující rezistence bakterií nejen vůči systémovým antibiotikům, ale i vůči antiseptickým přípravkům používaných v lůžkových zařízeních.

Tato práce vznikla s podpořením projektu IGA VFU č. 315/2015/FaF.

LITERATURA

- Gajdziok J., Tajovská E., Bajerová M., Chalupová Z.: *Prakt. Lékař. 6*, 2 (2010).
- LaDow J. E., Warnock D. C., Hamill K. M., Simmons K. L., Davis R. W., Schwantes C. R., Flaherty D. C., Willcox J. A. L., Wilson-Henjum K., Caran K. L., Minbiole K. P. C., Seifert K.: *Eur. J. Med. Chem. 46*, 4219 (2011).
- Chanawanno K., Chantrapromma S., Anantapong T., Kanjana-Opas A., Fun H. K.: *Eur. J. Med. Chem. 45*, 4199 (2010).
- Massi L., Guittard F., Levy R., Gèribaldi S.: *Eur. J. Med. Chem. 44*, 1615 (2009).
- Clayden J., Greeves N., Warren S.: *Organic chemistry*. Oxford University Press, Oxford 2012.
- Sommer H. Z., Lipp H. I., Jackson L. L.: *J. Org. Chem. 36*, 824 (1971).
- Pérez E. G., Cassels B. K., Eibl C., Gündisch D.: *Bioorg. Med. Chem. 20*, 3719 (2012).
- Menshutkin N.: *Z. Phys. Chem. 5*, 589 (1890).
- Smith M. B., March J.: *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*. J. Wiley, New Jersey 2007.
- Zeile K., Schulz W., Banholzer R., Wick H.: *Boehringer Ingelheim*, US Patent 3505337.
- Sokolova A. S., Yarovaya O. I., Shernyukov A. V., Pokrovsky M. A., Pokrovsky A. G., Lavrinenko V. A., Zarubaev V. V., Tretiak T. S., Anfimov P. M., Kiselev O. I., Beklemishev A. B., Salakhutdinov N. F.: *Bioorg. Med. Chem. 21*, 6690 (2013).
- Copp F. C., Stephenson D.: *Burroughs Wellcome & Co.*, US Patent 3038004.
- Skorupa E., Dmochowska B., Pellowska-Januszek L., Wojnowski W., Chojnacki J., Wiśniewski A.: *Carbohydr. Res. 339*, 2355 (2004).
- Weidlich T.: *Chem. Listy 109*, 594 (2015).
- Earl G. W., Weisshaar D. E., Paulson D., Hanson M., Ulk J., Wineinger D., Moeckly S.: *J. Surfact. Deterg. 8*, 325 (2005).
- Jiang Y., Geng T., Li Q.: *J. Surfact. Deterg. 15*, 67 (2012).
- Kobler H., Munz R., Gasser G. A., Simchen G.: *Justus Liebig's Ann. Chem. 12*, 1937 (1978).
- Richter K., Campbell P. S., Baecker T., Schimitzek A., Yaprak D., Mudring A. V.: *Phys. Status Solidi B 250*, 1152 (2013).
- Jha A.: *ARKIVOC 1*, 13, (2006).
- Malyshev A. P., Shirshin K. V., Kazantsev O. A., Sivokhin A. P., Zhiganov I. V., Kuznetsov A. E.: *Russ. J. Appl. Chem. 79*, 1629 (2006).
- Kazantsev O. A., Kazakov S. A., Shirshin K. V., Danov S. M.: *Russ. J. Gen. Chem. 69*, 1294 (1999).
- Lovett E. G.: *J. Org. Chem. 56*, 2755 (1991).
- Little C. B.: *Sachem, Inc. WO2013148125A1*.
- Wong Y. L., Hubieki M. P., Curfman C. L., Doncel G. F., Dudding T. C., Savle P. S., Gandour R. D.: *Bioorg. Med. Chem. 10*, 3599 (2002).
- Ding Z., Hao A.: *J. Mol. Struct. 923*, 127 (2009).
- Ricci C. G., Cabrera M. I., Luna J. A., Grau R. J.: *Synlett 11*, 1811 (2002).
- Xu T., Xin M., Li M., Huang H., Zhou S., Liu J.: *Carbohydr. Res. 346*, 2445 (2011).
- Paukstelis J. V., Kim M.: *J. Org. Chem. 39*, 1503 (1974).
- King J. A., Bryant G. L.: *J. Org. Chem. 57*, 5136 (1992).
- Gorbunov D. B., Voznesenskii V. N., Ershov V. V., Nikiforov G. A.: *Russ. Chem. Bull. 43*, 93 (1994).
- Zheng Z., Wu T., Zhou X.: *Chem. Commun. 2006*, 1864.
- Zheng Z. Q., Wang J., Wu T. H., Zhou X. P.: *Adv. Synth. Catal. 349*, 1095 (2007).
- Peng Y., Li G., Li J., Yu S.: *Tetrahedron Lett. 50*, 4286 (2009).
- Alcalde E., Dinarès I., Ibáñez A., Mesquida N.: *Molecules 17*, 4007 (2012).
- Ropponen J., Lahtinen M., Busi S., Nissinen M., Kolehmainen E., Rissanen K.: *New J. Chem. 28*, 1426 (2004).
- Busi S., Lahtinen M., Kärnä M., Valkonen J., Kolehmainen E., Rissanen K.: *J. Mol. Struct. 787*, 18 (2006).
- Kärnä M., Lahtinen M., Valkonen J.: *J. Mol. Struct. 922*, 64 (2009).
- Caddick S., Fitzmaurice R.: *Tetrahedron 65*, 3325 (2009).
- Truong T. K. T., Vo-Thanh G.: *Tetrahedron 66*, 5277 (2010).
- Winstead A. J., Nyambura G., Matthews R., Toney D., Oyaghire S.: *Molecules 18*, 14306 (2013).
- Jennings M. C., Minbiole K. P. C., Wuest W. M.: *ACS Infect. Dis. 1*, 288 (2015).
- Naik S. D., Doraiswamy L. K.: *AIChE J. 44*, 612 (1998).
- Černá I., Klusoň P., Drobek M., Cajthaml T., Bartek L.: *Chem. Listy 101*, 994 (2007).
- González B., Gómez E., Domínguez Á., Vilas M., Tojo E.: *J. Chem. Eng. Data 56*, 14 (2011).
- Mahrova M., Vilas M., Domínguez Á., Gómez E., Calvar N., Tojo E.: *J. Chem. Eng. Data 57*, 241 (2012).
- Wood N., Ferguson J. L., Gunaratne H. Q. N., Seddon K. R., Goodacre R., Stephens G. M.: *Green Chem. 13*,

- 1843 (2011).
47. SÚKL. Databáze léků. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, staženo 23. března 2016.
 48. Malinák D., Doležal R., Marek J., Salajková S., Soukup O., Vejsova M., Korabecny J., Honegr J., Penhaker M., Musilek K., Kuca K.: *Bioorg. Med. Chem. Let.* 24, 5238 (2014).
 49. Furdai B., Parfene G., Ghinea I. O., Dinica R. M., Bahrim G., Demeunynck M.: *Molecules* 19, 11572 (2014).
 50. Wang Q., Sun Y., Li J., Xing W., Zhang S., Gu X., Feng N., Zhao L., Fan R., Wang Y., Yin W., Pei J.: *Eur. J. Pharmacol.* 737, 177 (2014).
 51. Sasson Y., Neumann R.: *Handbook of Phase Transfer Catalysis*. Blackie Academic and Professional, London 1997.
 52. Kragl U., Eckstein M., Kaftzik N.: *Curr. Opin. Biotechnol.* 13, 565 (2002).
 53. Valderrama J. O., Rojas R. E.: *Ind. Eng. Chem. Res.* 48, 6890 (2009).
 54. Šmidrkal J.: *Chem. Listy* 93, 421 (1999).
 55. Bull J. P., Serreqi A. N., Gamboa H. R., Breuil C.: *J. Agric. Food Chem.* 46, 4779 (1998).
 56. Praczyk T., Zakrocka K., Wyrzykowska D., Niemczak M., Pernak J.: *Cent. Eur. J. Chem.* 11, 1816 (2013).

T. Padrtová, P. Marvanová, and P. Mokřý
(Department of Chemical Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno): Quaternary Ammonium Salts – Synthesis and Use

Quaternary ammonium salts (QUATs) are compounds with wide use in organic synthesis, pharmacy or other fields of industry. Thanks to their specific physical and chemical properties resulting from their amphiphilic character they are already used as phase-transfer catalysts, ionic liquids, dyes, antimicrobial agents and disinfectants, antiarrhythmics, bronchodilators etc. There is still an effort to prepare new active compounds. Several organosynthetic methods are used to prepare QUATs: probably the best way is the Menshutkin reaction. Recently, also a microwave synthesis was introduced to prepare QUATs bringing better yields, shorter reaction times and a possibility of solvent-free reactions.