

**UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ  
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE**

**KONDENZAČNÍ PRODUKTY 2-FENYL-  
1H-IMIDAZOL-4-KARBALDEHYDU  
S AMINY A DIAMINY**

*Tomáš Chlupatý*

**Diplomová práce**

**2009**

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Katedra organické chemie  
Akademický rok: 2008/2009

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Tomáš CHLUPATÝ**

Studijní program: **N1407 Chemie**

Studijní obor: **Organická chemie**

Název tématu: **Kondenzační produkty  
2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu s aminy a diaminy**

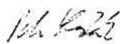
### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Proveďte literární rešerši chemických a fyzikálních vlastností a syntézy iminů odvozených od heterocyklických karbaldehydů.
2. Ověřte syntetické cesty vedoucí k zadaným sloučeninám se zaměřením na reakce 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu s aminy a 1,2-diaminy.
3. Nalezenými postupy syntetizujte kondenzační produkty 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu s nechirálními i chirálními aminy a 1,2-diaminy. Připravte alespoň čtyři iminy resp. bisiminy.
4. Experimentálně prostudujte komplexační vlastnosti syntetizovaných sloučenin.
5. Sepište závěrečnou zprávu.

Rozsah grafických prací:  
Rozsah pracovní zprávy:  
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**  
Seznam odborné literatury:  
**Všechna dostupná chemická literatura.**

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Patrik Pařík, Ph.D.**  
Katedra organické chemie

Datum zadání diplomové práce: **23. února 2009**  
Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2009**

  
prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.  
děkan

L.S.

  
prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 23. února 2009

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 05. 05. 2009

Tomáš Chlupatý

Děkuji Ing. Patriku Paříkovi, Ph.D. za odborné vedení v průběhu celého magisterského studia. Hlavně za shovívavost a pomoc při řešení nejrůznějších problémů souvisejících se zadaným tématem.

Dále děkuji především rodině, která mi svou psychickou i materiální podporou umožnila studium na vysoké škole. V neposlední řadě patří poděkování celému kolektivu Ústavu organické chemie a technologie.

## **ANOTACE**

Práce je zaměřena na studium kondenzace syntetizovaného 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu s nechirálními i chirálními aminy a 1,2-diaminy. Nalezenými postupy bylo připraveno 12 kondenzačních produktů, zejména chirálních iminů resp. bisiminů. Identifikovány byly pomocí elementární analýzy, hmotnostní a <sup>1</sup>H NMR spektroskopie. Experimentálně byly též prostudovány jejich komplexační vlastnosti. Cílové sloučeniny nebyly v literatuře dosud publikovány.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

imidazol, aldehyd, aminy, iminy, komplexy, katalýza

## **TITLE**

Condensation products of 2-phenyl-1*H*-imidazole-4-carbaldehyde with amines and diamines.

## **ANNOTATION**

This thesis is focused on study of condensation of synthesized 2-phenyl-1*H*-imidazole-4-carbaldehyde with achiral and chiral amines or 1,2-diamines. 12 condensation products were prepared by a founded procedures, especially chiral imines or bisimines. Identification was realized by elemental analysis, <sup>1</sup>H NMR and mass spectroscopy. Complexation properties were experimentally studied too. Target compounds weren't published in the literature yet.

## **KEYWORDS**

imidazole, aldehyde, amines, imines, complexes, catalysis

# Obsah

<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>10</b>
<b>2. TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>12</b>
2.1 IMIDAZOL A JEHO DERIVÁTY .....	12
2.1.1 Struktura a obecné vlastnosti imidazolu.....	12
2.1.2 Fyziologické, fyzikální a chemické vlastnosti imidazolu.....	13
2.1.3 Reaktivita imidazolu .....	14
2.1.4 Příprava imidazolu .....	14
2.1.5 Příprava (2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methanolu .....	15
2.1.6 Příprava 2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-karbaldehydu.....	16
2.2 IMINY .....	16
2.2.1 Fyzikální a chemické vlastnosti iminů .....	17
2.2.2 Obecné přípravy iminů.....	18
2.2.3 Příprava iminů obsahujících heteroaromát, zejména imidazol.....	18
2.2.3.1 Reakce imidazolu s isokyanidy.....	18
2.2.3.2 Reakce 1 <i>H</i> -imidazol-2-karbaldehydu a jeho derivátů s aminy .....	19
2.2.3.3 Reakce 1 <i>H</i> -imidazol-4-karbaldehydu a jeho derivátů s aminy .....	20
2.2.3.4 Reakce 2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-karbaldehydu s cykloheptylaminem .....	21
2.2.3.5 Reakce 5-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-aminu s benzaldehydy substituovanými v poloze 4.....	21
2.2.3.6 Reakce 1,3-thiazol-2-karbaldehydu s propan-1-aminem .....	21
2.2.3.7 Reakce 1-vinyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-karbaldehydu s 3-aminopyridinem .....	22
2.2.4 Příprava bisiminů obsahujících heterocyklický skelet .....	22
2.2.4.1 Reakce ethan-1,2-diaminu s heteroaromatickými aldehydy .....	22
2.2.4.2 Reakce cyklohexan-1,2-diaminu s heteroaromatickými aldehydy .....	23
2.2.4.3 Reakce 1,2-difenylethan-1,2-diaminu s heteroaromatickými aldehydy .....	24
2.2.4.4 Reakce ethan- a cyklohexan-1,2-diaminu s heteroaromatickými aldehydy ve smyslu „green chemistry“ .....	25
2.3 KATALYTICKÉ REAKCE S VYUŽITÍM BISIMINŮ OBSAHUJÍCÍCH HETEROCYKlický SKELET .....	25
2.4 KOMPLEXOTVORNÉ REAKCE.....	28
2.4.1 Rovnováhy komplexotvorných reakcí, konstanta stability komplexu $\beta$ a její stanovení .....	29
<b>3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>31</b>
3.1 SYNTÉZA MODELOVÝCH LÁTEK .....	31

3.1.1	Syntéza (2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methanolu (1) .....	31
3.1.2	Syntéza 2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-karbaldehydu (2) .....	32
3.1.3	Syntéza <i>N,N'</i> -bis[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methyliden]ethan-1,2-diaminu (3) .....	33
3.1.4	Syntéza <i>N,N'</i> -bis[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methyliden]- cyklohexan-1,2-diaminu (4a) .....	33
3.1.5	Syntéza (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N,N'</i> -bis[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methyliden]- cyklohexan-1,2-diaminu (4b) .....	34
3.1.6	Syntéza (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N,N'</i> -bis[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methyliden]- cyklohexan-1,2-diaminu (4c) .....	34
3.1.7	Syntéza ( <i>S</i> )- <i>N</i> -[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methyliden]- 3-methylbutan-2-aminu (5a) .....	35
3.1.8	Syntéza ( <i>R</i> )- <i>N</i> -[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methyliden]- 3-methylbutan-2-aminu (5b) .....	35
3.1.9	Syntéza ( <i>S</i> )-1-cyklohexyl- <i>N</i> -[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methyliden]- ethanaminu (6a) .....	36
3.1.10	Syntéza ( <i>R</i> )-1-cyklohexyl- <i>N</i> -[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methyliden]- ethanaminu (6b) .....	36
3.1.11	Syntéza ( <i>S</i> )-1-[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)methylidenamino]propan-2-olu (7) ..	37
3.1.12	Syntéza ( <i>S</i> )-1-(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)- <i>N</i> -[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)- methyliden]ethanaminu (8) .....	37
3.1.13	Syntéza ( <i>S</i> )-1-(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)- <i>N</i> -[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)- methyliden]-2-methylpropan-1-aminu (9) .....	38
3.1.14	Syntéza ( <i>S</i> )-1-(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)- <i>N</i> -[(2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)- methyliden]-3-methylbutan-1-aminu (10) .....	39
3.1.15	Reakce 2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-karbaldehydu (2) s ethan-1,2-diaminem v prostředí jodu a uhličitanu draselného .....	39
3.2	IDENTIFIKACE PŘIPRAVENÝCH LÁTEK .....	40
3.2.1	Hmotnostní spektroskopie .....	40
3.2.2	<sup>1</sup> H NMR spektroskopie .....	41
3.2.3	Elementární analýza .....	41
3.2.4	Specifická optická otáčivost .....	41
3.2.5	Rentgenostrukturální analýza .....	41
3.3	STANOVENÍ KONSTANT STABILITY KOMPLEXŮ $\beta$ .....	44
<b>4.</b>	<b>VÝSLEDKY A DISKUSE .....</b>	<b>46</b>
4.1	ZHODNOCENÍ SYNTÉZY (2-FENYL-1 <i>H</i> -IMIDAZOL-4-YL)METHANOLU (1) .....	46



4.2	ZHODNOCENÍ SYNTÉZY VÝCHOZÍHO 2-FENYL-1 <i>H</i> -IMIDAZOL-4-KARBALDEHYDU (2) .....	46
4.3	ZHODNOCENÍ KONDENZACE 2-FENYL-1 <i>H</i> -IMIDAZOL-4-KARBALDEHYDU S AMINY A 1,2-DIAMINY .....	47
4.4	ZHODNOCENÍ IDENTIFIKACE PŘIPRAVENÝCH LÁTEK.....	50
4.4.1	Hmotnostní spektroskopie.....	50
4.4.2	<sup>1</sup> H NMR spektroskopie .....	51
4.4.3	Elementární analýza .....	52
4.5	ZHODNOCENÍ URČENÍ KONSTANT STABILITY KOMPLEXŮ $\beta$ .....	53
<b>5.</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>55</b>
<b>6.</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>57</b>

# 1. Úvod

Heterocyklické sloučeniny a především jejich deriváty jsou jednou z nejzajímavějších a nejrozsáhlejších oblastí organické chemie. V současné době tvoří více než polovinu všech známých organických látek.<sup>1</sup> Rozmanitost jejich chemických, fyzikálních a biologických vlastností má hlavní vliv na velmi rozsáhlou možnost jejich využití - od farmakologie až po zemědělství.

Substituované heteroaromáty jsou rozšířeny v přírodě a tvoří velkou část přírodních organických materiálů. Mají důležitý význam při průběhu mnoha metabolických procesů živých organismů. Mezi tyto deriváty patří některé kódové aminokyseliny, purinové a pyrimidinové báze nukleových kyselin, řada vitamínů a provitamínů, hormony, většina cukrů atd. Heterocyklický skelet obsahuje také celá skupina barviv, detergentů, výbušnin, alkaloidů, plastů, herbicidů, léčiv.

Před několika desetiletími se začalo o derivátech heterocyklických sloučenin uvažovat jako o ligandech pro tvorbu komplexů s různými kovy. Tyto sloučeniny poté mohou působit jako katalyzátory asymetrických syntéz a kupříkladu zvyšovat jejich stereoselektivitu nebo výtěžnost.

Tato práce tématicky navazuje na několikaleté studium přípravy a vlastností substituovaných 2-fenylimidazolů na Ústavu organické chemie a technologie FChT UPa (dříve Katedře organické chemie FChT UPa) a na předešlou Bakalářskou práci<sup>2</sup>, ve které byly studovány syntetické cesty vedoucí k *N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]alkanaminům. Práce zároveň rozšiřuje toto spektrum o 12 nových derivátů.

Hlavním cílem je studium kondenzace 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu s aminy a diaminy (zejména chirálními). Důraz je kladen na přípravu chirálních iminů (resp. bisiminů), které lze využít jako ligandy komplexních sloučenin, čili potencionální katalyzátory v enantioselektivní katalýze. Dále jsou experimentálně prostudovány komplexační schopnosti vybraných syntetizovaných sloučenin s přechodnými kovy (stanovení konstant stability vznikajících komplexů).

V literatuře není popsán detailní postup přípravy cílových molekul, byla však již studována příprava *N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]cykloheptylaminu. Tato sloučenina nebyla izolována, ale ihned v reakční směsi redukována pomocí NaBH<sub>4</sub> na příslušný amin.<sup>3</sup>

Vzhledem k tomu, že cílové molekuly nejsou dosud publikovány, byly k jejich syntéze použity a modifikovány obvyklé postupy vedoucí k přípravě iminů (resp. bisiminů).

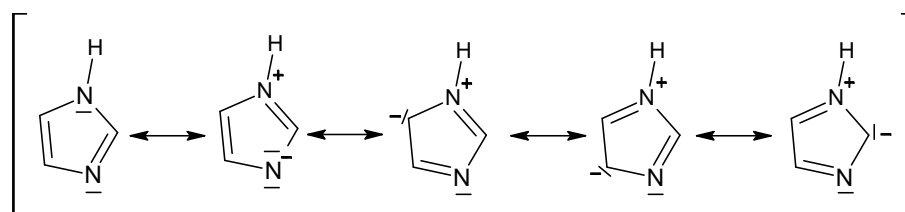
## 2. Teoretická část

### 2.1 Imidazol a jeho deriváty

Pokud je uveden v názvu jenom imidazol, implicitně se předpokládá 1*H*-imidazol.

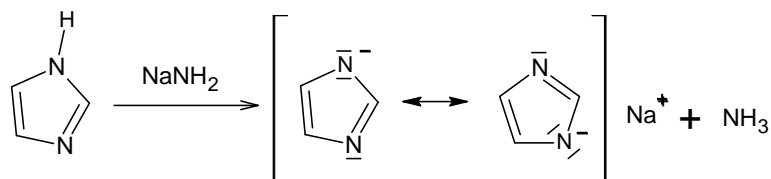
#### 2.1.1 Struktura a obecné vlastnosti imidazolu<sup>1</sup>

Imidazol je pětičlenná heteroaromatická sloučenina s poměrně silným aromatickým charakterem, která obsahuje dvě dvojně vazby, jeden terciární dusík a jednu NH skupinu ve vzájemných polohách 1 a 3. Přítomnost “pyridinového” dusíku snižuje výrazně reaktivitu uhlíkových atomů kruhu k elektrofilnímu ataku a zvyšuje reaktivitu k nukleofilům. Naopak “pyrrolový” dusík podstatně zvyšuje reaktivitu k elektrofilům. Z toho vyplývá, že chemické chování imidazolu je průmětem opačného chování obou dusíků. V kyselém prostředí je stabilní a protonuje se výhradně na pyridinovém” dusíku, který je bazičtější než dusík “pyrrolový”, což znázorňují rezonanční struktury imidazolu (*Schéma 1*).



*Schéma 1*

Naopak působením silných bazí (např. amidem sodným) se imidazol zcela deprotonuje a vzniklý aniont je stabilizován rezonancí (*Schéma 2*).<sup>4</sup>



*Schéma 2*

Vratná protonace nesubstituovaného imidazolu vede ke vzniku identického tautomeru (*Schéma 3*). V nesubstituovaném imidazolu jsou tedy oba dusíkové atomy nerozlišitelné a polohy 4 a 5 pro substituci identické.

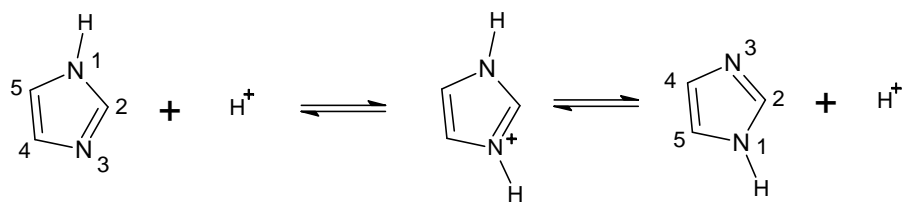


Schéma 3

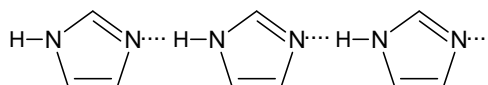
### 2.1.2 Fyziologické, fyzikální a chemické vlastnosti imidazolu

Imidazol našel díky svým specifickým vlastnostem uplatnění v mnoha odvětvích. Imidazolový kruh obsahují farmaceutické přípravky (např. antihistaminika, antimykotika = antibakteriální látky), epoxidové pryskyřice, polyuretany<sup>5</sup> atd.

V poslední době se začaly imidazol a jeho substituční deriváty zkoumat jako *N*-donorní ligandy pro různé kovy za účelem tvorby komplexů, které se poté testují jako katalyzátory nejrůznějších organických syntéz s cílem zvýšit jejich výtěžek, selektivitu reakce apod. Například Haneda<sup>6</sup> používal jako katalyzátor při Mizoroki-Heckově reakci chlorid palladnatý v přítomnosti imidazolu jako ligandu s výtěžkem okolo 70 %, kdežto při katalýze pouhým chloridem palladnatým jenom 9 % (nejlepší výtěžky však poskytovala reakce katalyzovaná chloridem palladnatým v přítomnosti 2-methylimidazolinu a to v rozmezí 80-98 %).

Imidazol je bezbarvá krystalická látka (hustota krystalu je  $1,18 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ )<sup>7</sup> dobře rozpustná ve vodě, málo v benzenu a nerozpustná v petroletheru. Bod tání činí  $90\text{-}91^\circ\text{C}$ , ale po zavedení substituentu do polohy 1 dojde k jeho snížení.<sup>8</sup> Bod varu je  $256^\circ\text{C}$ , přítomnost methyl nebo ethyl skupiny na některém z uhlíkových atomů imidazolového kruhu však bod varu zvýší.<sup>9</sup> Dipólový moment nabývá hodnoty 3,95 D (měřeno při  $24,9^\circ\text{C}$ )<sup>10</sup> a molární refrakce 1,48075 (měřeno při  $95^\circ\text{C}$  a vlnové délce 656,3 nm).<sup>11</sup> V UV/VIS spektru vykazuje pás absorpčního maxima 190-250 nm (jako rozpouštědlo použít hexan).<sup>12</sup>

Imidazol je v roztoku asociován ve skupinách asi po dvaceti molekulách. To je způsobeno tvorbou vodíkových vazeb mezi imidazolovými kruhy s nesubstituovaným "pyrrolovým" dusíkem (*Obr. 2*). Tuto asociaci lze sledovat pomocí IR spektroskopie.<sup>13</sup>



Obr. 2

Imidazol je poměrně silná báze ( $pK_b = 6,95$ ) a slabá kyselina ( $pK_a = 14,44$ ). Je bazičtější než pyridin ( $pK_b = 5,2$ ) a pyrazol ( $pK_b = 2,52$ ) a zároveň kyselejší než pyrrol ( $pK_a = 16,5$ ).<sup>1</sup>

### 2.1.3 Reaktivita imidazolu<sup>1,13</sup>

Struktura imidazolu se odráží na jeho reaktivitě. Snadno podléhá elektrofilním substitucím. Nukleofilní substituce neprobíhají, protože v alkalickém prostředí dochází k disociaci kyselého vodíku z dusíku za vzniku konjugované báze, která není pro nukleofilní substituci vhodným substrátem (1-alkylimidazoly již nemají odštěpitelný proton a z toho důvodu mohou s nukleofily reagovat, ale za drastických podmínek). Imidazol se snadno alkyluje do polohy 1 běžnými alkylačními činidly (např. alkylhalogenidy, diazomethanem). Při alkylationi se ve velké míře používají dipolární aprotická rozpouštědla, zvláště aceton a dimethylsulfoxid. Stejným způsobem ho lze i acylovat pomocí acylhalogenidů či anhydridů karboxylových kyselin. Imidazol je odolný vůči oxidacím za mírných podmínek (i za použití silných oxidačních činidel jako je např. kyselina dusičná či manganistan draselný) a také při působení redukčních činidel. Imidazolový kruh se rozkládá vlivem peroxidů.

### 2.1.4 Příprava imidazolu

První zmínka o syntéze imidazolu pochází z roku 1858, kdy Debus nechal reagovat glyoxal a amoniak za vzniku glyoxalinu, což je starší název pro imidazol, který jako takový zavedl až Hantzsch.

Způsobů příprav imidazolového kruhu je už v této době známa celá řada. Mezi nejpoužívanější patří Radziszewskiho reakce založená na kondenzaci glyoxalu, formaldehydu a amoniaku v molárním poměru 1:1:2 (Schéma 4). Reakce se běžně provádí při teplotě 50 až 100 °C s výtěžky mezi 60-85 %.<sup>14</sup>

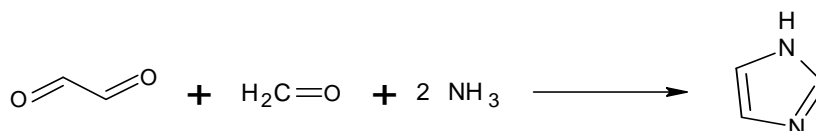


Schéma 4

Obdobnou reakci prováděl Grimmett<sup>15</sup>, který nechal reagovat glykolaldehyd s roztokem amoniaku v uzavřené láhvi za laboratorní teploty osm týdnů. Získal směs imidazolu a 2-hydroxymethylimidazolu (obsažen v zanedbatelném množství), kterou úspěšně dělil přes oxid hlinitý. Výsledný imidazol byl však připraven v nízkém výtěžku.

Další možností syntézy imidazolu je reakce podle Snydera<sup>16</sup> (Schéma 5), který vycházel z kyseliny vinné. Ta reagovala se směsí kyseliny dusičné a sírové na její dinitrát, který kondenzoval s formaldehydem za vzniku imidazol-4,5-dikarboxylové kyseliny. V posledním kroku byla provedena dekarboxylace pomocí oxidu měďnatého nebo oxidu měďnato-chromového, který poskytoval větší výtěžky. Celkový výtěžek reakce na výchozí kyselinu činí 21 %.

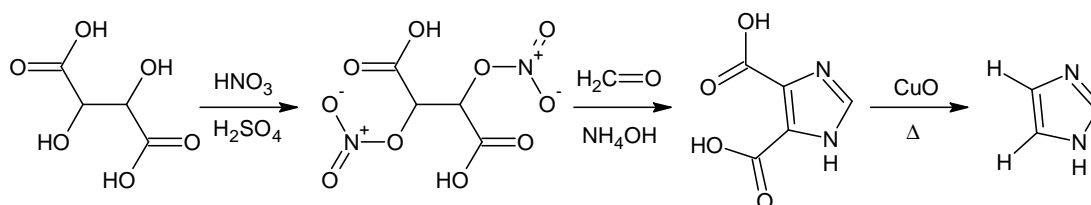


Schéma 5

### 2.1.5 Příprava (2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)methanolu

Mnoho příprav (2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)methanolu vychází z benzamidinu hydrochloridu. Dziuron<sup>17</sup> a Paul<sup>18</sup> prováděli reakci benzamidinu hydrochloridu s 1,3-dihydroxyacetone v kapalném amoniaku (Schéma 6). Reakce probíhala v autoklávu při 70°C po dobu 4 hodin s výtěžkem 68 % a b.t. produktu 170°C.

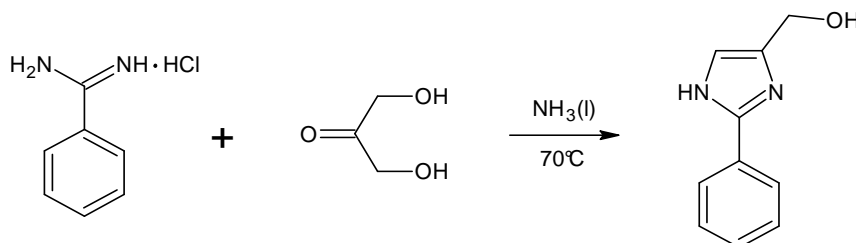


Schéma 6

Další variantu jeho přípravy, která opět vychází z benzamidinu hydrochloridu realizoval Thurkauf<sup>19</sup>. Nechal reagovat benzamidin hydrochlorid s chloridem amonným a 1,3-dihydroxyacetone ve vodném amoniaku při 80°C po dobu 30 minut (Schéma 7).

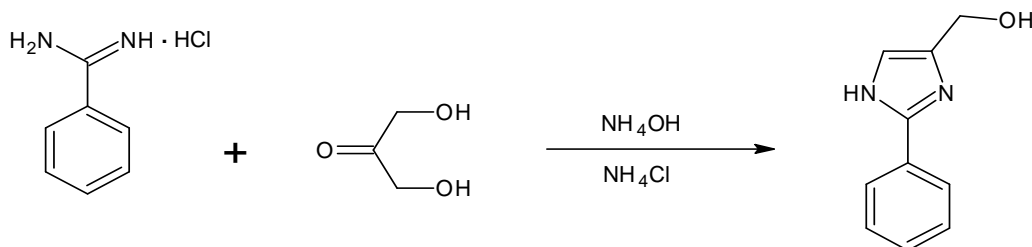


Schéma 7

Jiná cesta přípravy (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanolu vede přes derivát serinu. Tuto reakci prováděl Lawson<sup>20</sup> (Schéma 8), který nejprve serin esterifikoval ethanolem a následně redukoval sodným amalgámem. Vzniklý 2-amino-3,3-diethoxypropan-1-ol nechal kondenzovat s methyl-benzimidátem ve vodném ethanolu při neutrálním pH (zajištěno přidavky kyseliny octové). V posledním kroku přidavkem kyseliny chlorovodíkové zajistil uzavření imidazolového kruhu. Udávaný výtěžek reakce je 10 % a b.t. produktu 170°C.

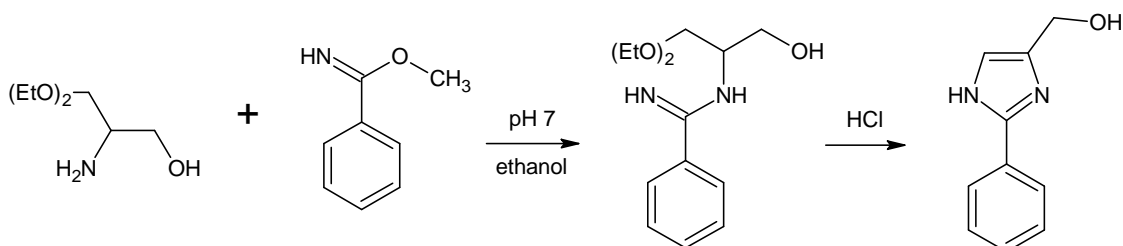


Schéma 8

### 2.1.6 Příprava 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu

2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehyd se obvykle připravuje oxidací (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanolu (Schéma 9), jehož syntéza je popsána v kapitole 2.1.5. K oxidaci lze využít různá oxidační činidla.

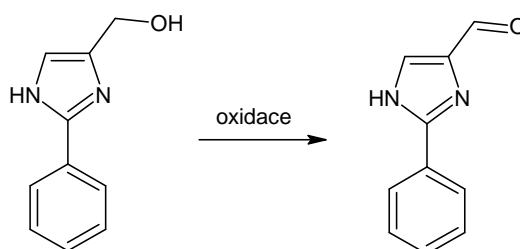


Schéma 9

Sircar<sup>21</sup> prováděl oxidaci pomocí oxidu manganického v prostředí suchého tetrahydrofuranu s b.t. produktu 169-170°C a absorpčním maximem CH=O skupiny v IR spektru 1660 cm<sup>-1</sup>.

Cross<sup>22</sup> a Paul<sup>18</sup> zase využívali oxidačních účinků koncentrované kyseliny dusičné. Paul udává výtěžek reakce 41 % s b. t. produktu 169-171,5°C.

## 2.2 Iminy

Jedná se o sloučeniny obsahující dvojnou vazbu C=N. Přednostně vznikají kondenzací karbonylových sloučenin s primárními aminy nebo amoniakem. Počáteční adukt (geminální aminoalkohol) má na atomu dusíku dostatečně kyselý vodík, což



umožňuje eliminaci molekuly vody. Reakce probíhají adičně-eliminačním mechanismem a celkovým výsledkem je tedy náhrada kyslíku ve skupině C=O za zbytek N-R (Schéma 10).<sup>1</sup>

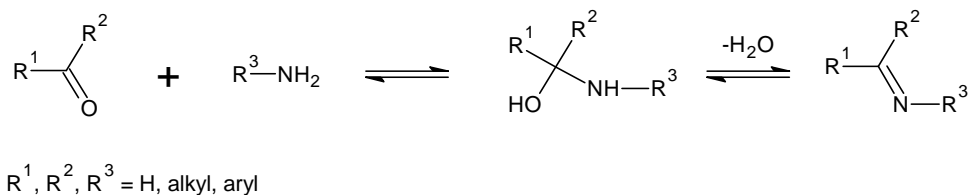


Schéma 10

První zmínka o iminech pochází z roku 1864, kdy Schiff<sup>23</sup> zkoumal působení aldehydů na anilin. Podle něho se iminy vzniklé z primárních aromatických aminů nazývají Schiffovy báze a jsou stále díky konjugaci iminové skupiny s aromatickým jádrem.

Iminy našly široké uplatnění ve farmaceutickém průmyslu, používají se jako antibiotika, diuretika, antirevmatika, atd. Jsou častými meziprodukty při syntézách některých účinných látek pro farmacii. Mají pesticidní a fungicidní účinky a účastní se také biochemických procesů v lidském organismu.

### 2.2.1 Fyzikální a chemické vlastnosti iminů<sup>24</sup>

Vlastnosti iminů jsou velmi rozmanité a silně závislé na navázaných skupinách na C a N atomu iminu. To potvrzují i UV/VIS spektra, z nichž nelze vyvodit obecné charakteristiky, protože jsou příliš ovlivněny iminovými substituenty.

Použití Ramanovy spektroskopie je daleko průkaznější. Kirrmann<sup>25</sup> popisuje řadu alkylidenalkanaminů, které vykazují v Ramanových spektrech absorpční pásy při hodnotách blízkých 1670 cm<sup>-1</sup>. Tyto výsledky potvrdil Cantarel<sup>26</sup>, který porovnával absorpční pásy v Ramanově spektru u sloučenin s vazbami C=C (1600-1650 cm<sup>-1</sup>), C=N (1650-1670 cm<sup>-1</sup>) a C=O (1710-1750 cm<sup>-1</sup>). K podobným závěrům došel i Kahovec<sup>27</sup>, který udává hodnoty pro C=N skupinu v oblasti 1666-1673 cm<sup>-1</sup>.

Iminy jsou dokonale kovalentní sloučeniny s meziatomovou vzdáleností C=N 1,24 Å (pro C=O 1,215 Å).<sup>28</sup>

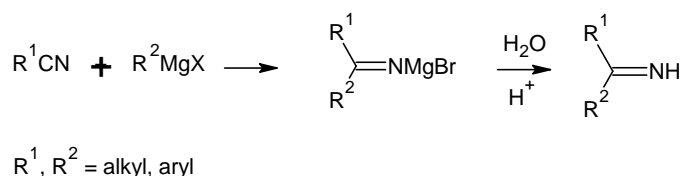
Dipólový moment C=N vazby u alifatických derivátů iminů je 1,4 D (lit.<sup>29</sup>) a molární refrakce iminové skupiny je 1,26 (lit.<sup>30</sup>).

Iminy jsou slabé báze, hodnoty pK<sub>a</sub> jejich konjugovaných kyselin se pohybují v rozmezí od 5 do 8 (lit.<sup>31</sup>).

## 2.2.2 Obecné přípravy iminů<sup>24</sup>

Iminy lze připravit celou řadou reakcí. Nejčastěji se připravují kondenzací karbonylových sloučenin s primárními aminy nebo amoniakem, což bylo naznačeno v kapitole 2.2. Obecně se jedná o kysle katalyzovanou reakci, která se provádí za varu s možným azeotropickým odstraněním vznikající vody.

Další možnou cestou k získání *N*-nesubstituovaných iminů je reakce nitrilů a organokovových sloučenin (např. Grignardových) s následným okyslením kyselinou chlorovodíkovou při  $-15^{\circ}\text{C}$  a nakonec neutralizací amoniakem (*Schéma 11*). Pokud je okyselení organokovového intermediátu provedeno pečlivě, nedojde k následné hydrolýze až na příslušný keton a reakce poskytuje vysoký výtěžek.



*Schéma 11*

Iminy lze také připravit reakcí fenolů s nitrily (aromatickými či alifatickými) za katalýzy kyselinou chlorovodíkovou nebo chloridem zinečnatým. Reakce se provádí jako rozpouštění fenolu a nitrilu v etheru s přidáváním kyseliny chlorovodíkové nebo chloridu zinečnatého. Dosahuje se velmi vysokých výtěžků.

Syntézu iminů lze také uskutečnit dehydrogenací příslušného aminu různými činidly, např. sírou při vysoké teplotě.

## 2.2.3 Příprava iminů obsahujících heteroaromát, zejména imidazol

Tato kapitola shrnuje literární prameny týkající se přípravy iminů obsahujících pětičlenné heterocykly se dvěma heteratomy v polohách 1,3 s důrazem na deriváty imidazolu.

### 2.2.3.1 Reakce imidazolu s isokyanidy

Saegusa<sup>32</sup> a Ito<sup>33</sup> nechali reagovat imidazol s alkyloisokyanidem za vzniku *N*-[(1*H*-imidazol-1-yl)methyliden]alkanaminů se substituenty *tert*-butyl resp. cyklohexyl (*Schéma 12*). Reakci prováděli za přítomnosti chloridu stříbrného v suchém methanolu. Saegusa udává výtěžky 60 % (*tert*-butyl) a 84 % (cyklohexyl). Připravený imin se substituentem *tert*-butyl vykazuje v IR spektru pás  $1690\text{ cm}^{-1}$

přiřazený C=N skupině a v  $^1\text{H}$  NMR charakteristický pík pro vodík imino-skupiny 8,76 ppm.

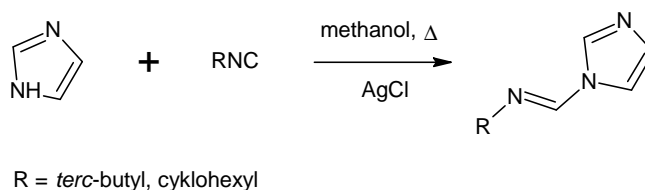


Schéma 12

### 2.2.3.2 Reakce 1*H*-imidazol-2-karbaldehydu a jeho derivátů s aminy

Hongshan<sup>34</sup> prováděl reakci propan-1-aminu s 1*H*-imidazol-2-karbaldehydem a 1-methyl-1*H*-imidazol-2-karbaldehydem za vzniku příslušných iminů (Schéma 13). Syntetizované iminy byly identifikovány pomocí MS, IR a  $^1\text{H}$  NMR. V IR spektru vykazují pásy 1650 resp. 1651 (pro 1-methyl derivát)  $\text{cm}^{-1}$  přiřazený C=N skupině a v  $^1\text{H}$  NMR charakteristický pík pro vodík imino-skupiny 8,13 resp. 8,25 ppm. Výtěžek reakce uvádí 44 resp. 78 %.

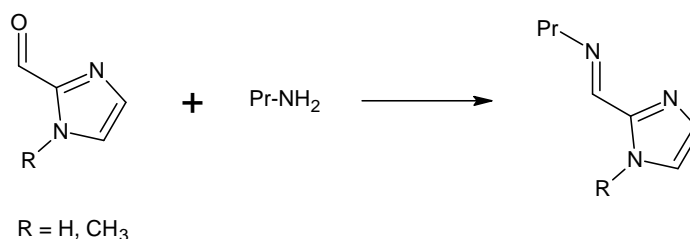


Schéma 13

Baikalova<sup>35</sup> též využívala 1-subst.-1*H*-imidazol-2-karbaldehydy pro reakci s 3-aminopyridinem (Schéma 14). Syntézu uskutečnila v benzenu při 80°C po dobu 8 hodin s výtěžkem 62 % (R = CH=CH<sub>2</sub>) a 72 % (R = Et). Vzniklé iminy vykazují charakteristické pásy v IR spektru v rozmezí 1615-1630  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR prokázalo vodík imino-skupiny s posunem 8,55 resp. 8,53 ppm.

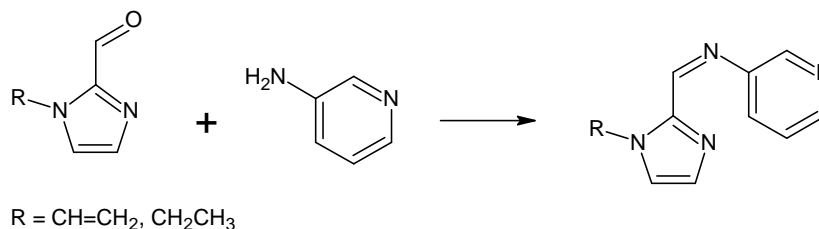


Schéma 14

### 2.2.3.3 Reakce 1*H*-imidazol-4-karbaldehydu a jeho derivátů s aminy

Buduszek<sup>36</sup> nechal reagovat 1*H*-imidazol-4-karbaldehyd s benzylaminem za vzniku 1-fenyl-*N*-[(1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]methanaminu (Schéma 15), který nebyl izolován a byl použit ve formě roztoku k další syntéze.

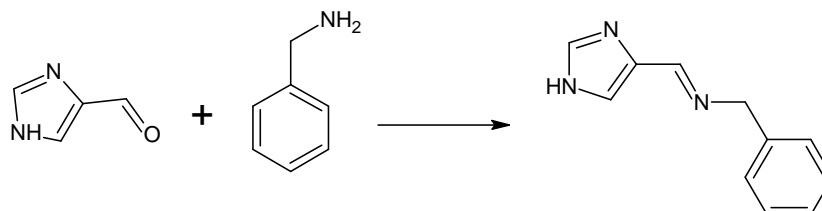


Schéma 15

Yamauchi<sup>37</sup> naopak prováděl reakci 1*H*-imidazol-4-karbaldehydu s aniliny substituovanými v poloze 4 v ethanolu (Schéma 16). Syntéza poskytovala uspokojivé výtěžky v rozmezí 71-80 % (nejvyšších 80 % pro R = OCH<sub>3</sub>). Produkty vykazovaly v IR spektru silné pásy v oblasti 1620-1634 cm<sup>-1</sup>, které byly přiřazeny C=N skupině. Yamauchi prováděl i reakci s butan-1-aminem, která poskytovala produkt amorfni hmoty, ze které se nepodařilo izolovat čistý produkt.

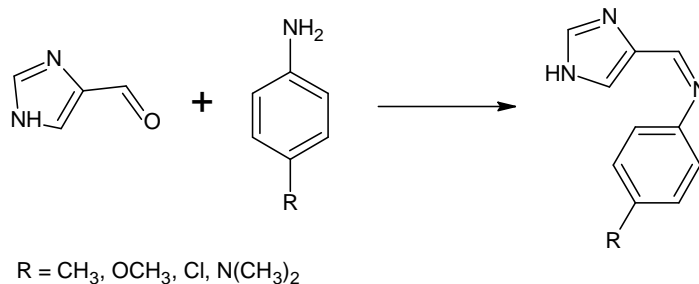


Schéma 16

Aulaskari<sup>38</sup> také používal butan-1-amin, který reakcí s výchozím aldehydem poskytoval *N*-[(1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]butan-1-amin. Reakční směs byla zahřívána v benzenu, dokud nebylo azeotropicky oddestilováno teoretické množství vznikající vody. Surový produkt nebyl identifikován a použit na další reakce.

Hongshan<sup>34</sup> opět podrobil reakci propan-1-amin, nyní však s 1*H*-imidazol-4-karbaldehydem a jeho 5-methylovaným analogem (analogie Schématu 13). Vzniklé iminy se mu podařilo izolovat a identifikovat. Surové produkty byly několikanásobně čištěny promýváním směsí methanolu a acetonitrilu (1:25). Výtěžek reakcí je 31 % resp. 37 %. Připravené iminy byly identifikovány pomocí MS, IR a <sup>1</sup>H NMR. V IR spektru vykazují pásy 1656 resp. 1642 cm<sup>-1</sup> přiřazené C=N skupině a v <sup>1</sup>H NMR charakteristické píky pro vodík imino-skupiny 8,23 resp. 8,25 ppm.

### 2.2.3.4 Reakce 2-fenyl-1H-imidazol-4-karbaldehydu s cykloheptylamínem

Zmíněnou reakci (Schéma 17) prováděl Tanaka<sup>3</sup>. Reakční směs byla zahřívána v toluenu po dobu 5 hodin. Produkt však nebyl izolován, ale ihned redukován pomocí NaBH<sub>4</sub> na příslušný amin.

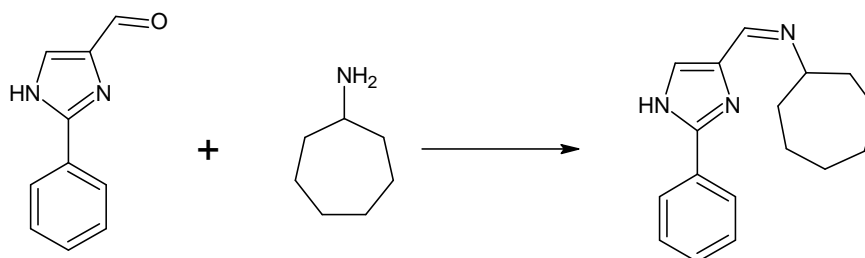


Schéma 17

### 2.2.3.5 Reakce 5-methyl-1H-imidazol-4-aminu s benzaldehydy substituovanými v poloze 4

Tuto syntézu realizoval Yamauchi<sup>37</sup>. Nechal reagovat 5-methyl-1H-imidazol-4-amin dihydrochlorid se 4-substituovanými benzaldehydy (Schéma 18) nesoucími substituenty CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> a Cl ve vodném methanolu s přidavkem uhličitanu sodného. Surové produkty čistil krystalizací z vodného ethanolu. Výtěžky se pohybovaly v rozmezí 65–78 %. Připravené iminy vykazovaly v IR spektru charakteristické pásy okolo 1630 cm<sup>-1</sup>.

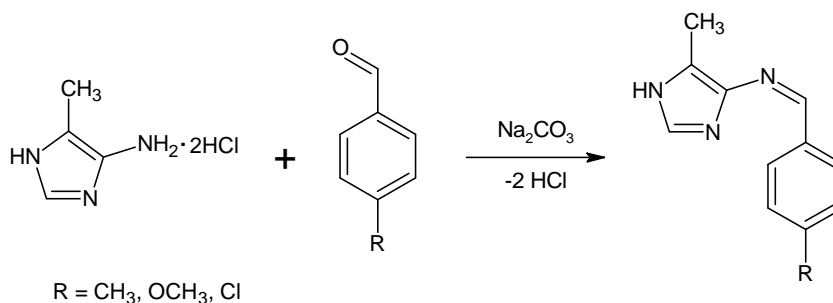


Schéma 18

### 2.2.3.6 Reakce 1,3-thiazol-2-karbaldehydu s propan-1-aminem

Hongshan<sup>34</sup> dále syntetizoval *N*-[1,3-thiazol-2-ylmethyliden]propan-1-amin reakcí 1,3-thiazol-2-karbaldehydu s propan-1-aminem v suchém methanolu. Výsledný produkt, který připravil v 78 % výtěžku, vykazoval v IR spektru charakteristický pás imino skupiny při 1641 cm<sup>-1</sup> a v <sup>1</sup>H NMR spektru posun imino-vodíku 8,44 ppm.

### 2.2.3.7 Reakce 1-vinyl-1*H*-benzimidazol-2-karbaldehydu s 3-aminopyridinem

Reakci 1-vinyl-1*H*-benzimidazol-2-karbaldehydu s 3-aminopyridinem (Schéma 19) za laboratorní teploty v benzenu po dobu 2 hodin prováděla Baikalova<sup>35</sup>. Vzniklý stabilnější počáteční adukt (geminální aminoalkohol) byl izolován, následně promyt benzenem a etherem a získán ve výtěžku 83 %. IR spektrum vykazovalo charakteristické pásy NH skupiny s maximem 3375 cm<sup>-1</sup> a OH skupiny s maximem 3035cm<sup>-1</sup>. Baikalova prováděla pokusy optimalizovat syntézu směrem ke vznikajícímu iminu. Zahřívání reakční směsi v benzenu po dobu 26 hodin prokázalo pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie vznik pouze cca 20 % iminu (posun vodíku imino-skupiny 8,76 ppm).

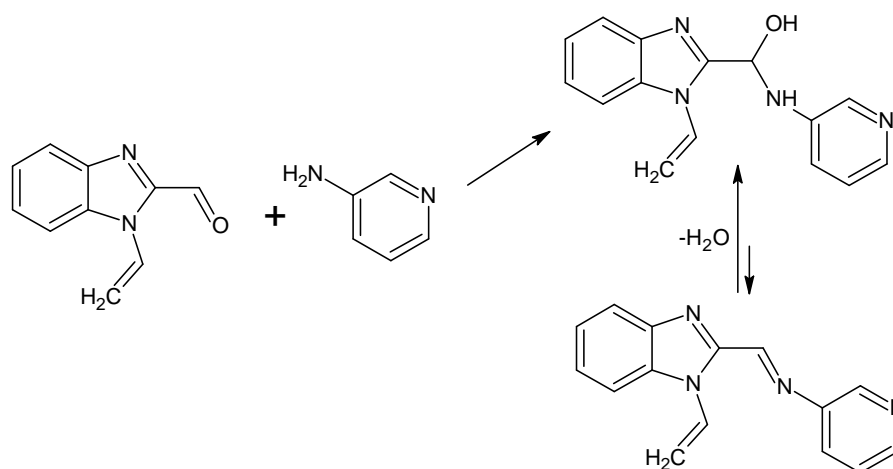


Schéma 19

## 2.2.4 Příprava bisiminů obsahujících heterocyklický skelet

### 2.2.4.1 Reakce ethan-1,2-diaminu s heteroaromatickými aldehydy

Patra<sup>39</sup> syntetizoval *N,N'*-bis[chinolin-4-ylmethyliden]ethan-1,2-diamin v prostředí inertní atmosféry argonu z chinolin-4-karbaldehydu a čerstvě předestilovaného ethan-1,2-diaminu s výtěžkem 72 %. Reakci prováděl zahříváním reakční směsi v bezvodém methanolu po dobu 6 hodin a surový produkt rekrystalizoval z hexanu. Vzniklý bisimin vykazuje v IR spektru charakteristický pás imino-skupiny s maximem při 1643 cm<sup>-1</sup> a <sup>1</sup>H NMR potvrdilo přítomnost této skupiny na 8,86 ppm.

Amendola<sup>40</sup> prováděla kondenzaci ethan-1,2-diaminu pro změnu s chinolin-2-karbaldehydem resp. pyridin-2-karbaldehydem v dichlormethanu za laboratorní teploty 24 hodin. Po uplynutí této doby přidala ke směsi bezvodý síran hořečnatý a pokračovala v míchání ještě další 2 hodiny. Poté rozpouštědlo odpařila a surový produkt krystalizovala z hexanu. Udávaný výtěžek reakce činí 65 resp. 72 %.

### 2.2.4.2 Reakce cyklohexan-1,2-diaminu s heteroaromatickými aldehydy

Wang<sup>41</sup> připravoval chirální bisiminy reakcí *(R,R)*- a *(S,S)*-cyklohexan-1,2-diaminu s 1*H*-pyrrol-2-karbaldehydem v ethanolu s pár kapkami ledové kyseliny octové za laboratorní teploty po dobu 30 minut. Surové bisiminy byly krystalizovány ze směsi dichlormethan a methanol. Produkty byly potvrzeny <sup>1</sup>H NMR (posun vodíku iminu byl 7,84 ppm). Výtěžky reakcí činí 61 % (*R,R*) a 67 % (*S,S*).

Patra<sup>39</sup> prováděl také syntézu *N,N'*-bis[pyridin-4-ylmethyliden]cyklohexan-1,2-diaminu v prostředí inertní atmosféry argonu z pyridin-4-karbaldehydu a cyklohexan-1,2-diaminu zahříváním reakční směsi v bezvodém methanolu po dobu 6 hodin. Surový produkt rekrystalizoval z diethyletheru s výtěžkem 65 %. IR spektrum (1651 cm<sup>-1</sup> pro C=N) a <sup>1</sup>H NMR (8,15 ppm pro HC=N) potvrdily vznik cílového bisiminu.

Obdobný produkt jako Patra<sup>39</sup> syntetizoval Nguyen<sup>42</sup>, který však použil pyridin-2-karbaldehyd a chirální *(R,R)*-cyklohexan-1,2-diamin (Schéma 20). Reakci prováděl v dichlormethanu za laboratorní teploty po dobu 24 hodin a po přidání síranu hořečnatého další 2 hodiny. Surový bisimin (8,33 ppm v <sup>1</sup>H NMR) čistil srážením pomocí diethyletheru při 0°C s vysokým výtěžkem 94 %.

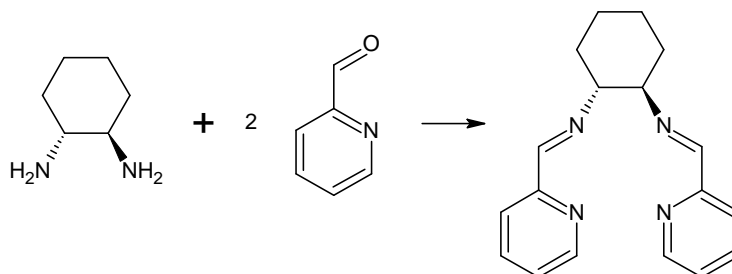


Schéma 20

Stejnou látku jako Nguyen<sup>42</sup> ve formě *(S,S)*-enantiomeru připravil Belokon<sup>43</sup> reakcí v methanolu po dobu 6 hodin také za laboratorní teploty v 86% výtěžku.

Reakci *(R,R)*-cyklohexan-1,2-diaminu s pětičlennými heteroaromatickými aldehydy (Schéma 21) realizovala Fonseca<sup>44</sup>. Reakci prováděla pod inertní atmosférou dusíku v suchém ethanolu. Surové produkty byly krystalizovány z ethanolu, popř. ze směsi ethanolu a etheru (1:1). Výtěžky jsou v rozmezí 85-95 %. <sup>1</sup>H NMR potvrdilo přítomnost vodíků imino-skupiny (7,93 ppm pro pyrrol, 7,93 ppm pro furan a 8,26 ppm pro thiofen derivát).

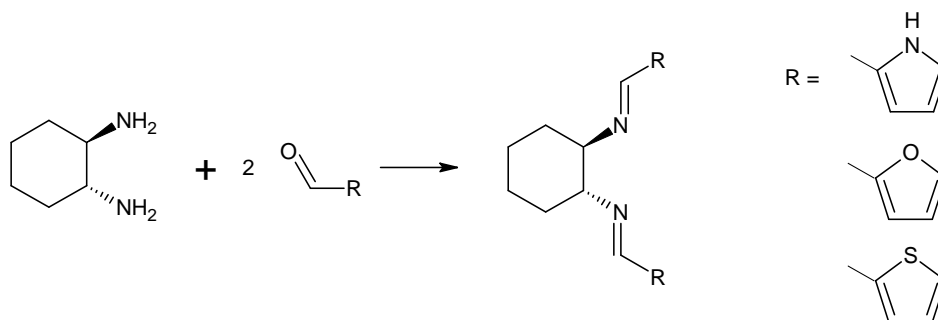


Schéma 21

Tsogeava<sup>45</sup> zase syntetizovala (*S,S*)-*N,N'*-bis[1*H*-imidazol-2-ylmethyliden]-cyklohexan-1,2-diamin z 1*H*-imidazol-2-karbaldehydu a (*S,S*)-cyklohexan-1,2-diaminu pod inertní atmosférou argonu v bezvodém methanolu s přidavkem síranu sodného za laboratorní teploty po dobu 2 hodin. Připravený bisimin byl potvrzen IR (1649 cm<sup>-1</sup> pro C=N) a <sup>1</sup>H NMR spektroskopií (8,04 ppm pro HC=N). Výtěžek udává 99 %.

#### 2.2.4.3 Reakce 1,2-difenylethan-1,2-diaminu s heteroaromatickými aldehydy

Li<sup>46</sup> syntetizoval chirální bisimin reakcí (*S,S*)-1,2-difenylethan-1,2-diaminu s pyridin-2-karbaldehydem (Schéma 22) pod inertní atmosférou argonu v suchém benzenu po dobu 2 hodin. Výtěžek syntézy činí 99 % s potvrzením struktury pomocí IR (1650 cm<sup>-1</sup> pro C=N) a <sup>1</sup>H NMR spektroskopie (8,30 ppm pro HC=N).

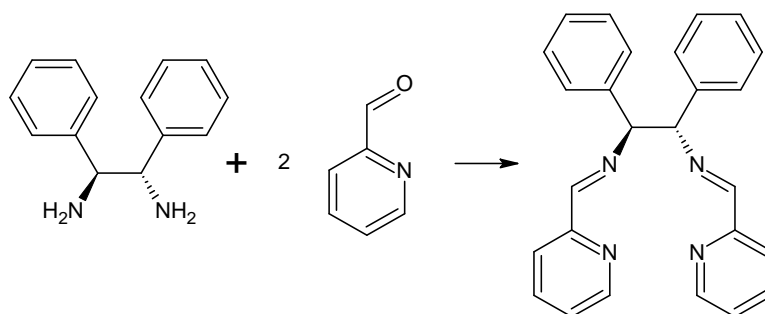


Schéma 22

Stejnou reakci prováděl Halle<sup>47</sup>, který přípravu realizoval v methanolu bez použití inertu. Surový produkt promyl pentanem a dvakrát krystalizoval ze směsi methanol a dichlormethan. Udává výtěžek 22 % s potvrzením struktury pomocí <sup>1</sup>H NMR (8,27 ppm pro HC=N) a <sup>13</sup>C NMR spektroskopie (161,9 ppm pro C=N).



#### 2.2.4.4 Reakce ethan- a cyklohexan-1,2-diaminu s heteroaromatickými aldehydy ve smyslu „green chemistry“<sup>48</sup>

Ancker prováděl reakci ethan- a cyklohexan-1,2-diaminu s různými pěti a šestičlennými heteroaromatickými aldehydy (Schéma 23) za vzniku příslušných bisiminů v téměř ekvivalentním výtěžku (bez nebo s minimálním odpadem) dvěma ekologickými postupy.

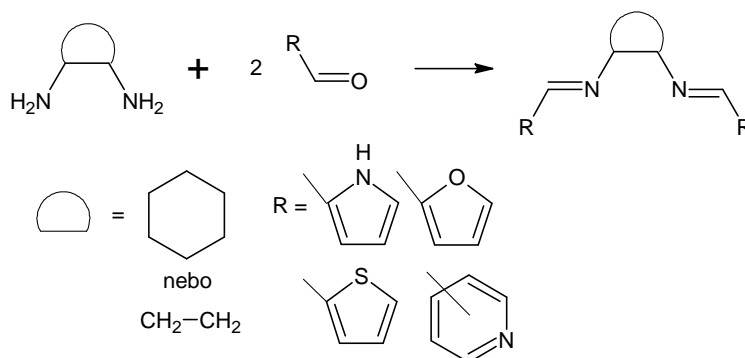


Schéma 23

První způsob spočíval v neustálém tření reakční směsi při zvýšené teplotě ve speciálně navrženém reaktoru bez použití jakéhokoli rozpouštědla po dobu cca 6 minut. Výtěžky se pohybují v rozmezí 90-99 %.

Druhý postup byl realizován za použití minimálního objemu PPG (polypropylenglykol) jako reakčního prostředí. Reakční směs byla zahřívána na 60-90°C po dobu 1 až 24 hodin. Po uplynutí doby byla k ochlazené směsi přidána voda a došlo k vysrážení vzniklého bisiminu, který byl následně zfiltrován. Udávané výtěžky jsou 95-99 %. Ancker uvádí, že výhoda PPG tkví ve snadné a ekologické dostupnosti (získává se z biomasy) a jeho pětinasobné recyklaci bez poklesu reakčních výtěžků (regeneruje se pouhým vakuovým odpařením vody).

### 2.3 Katalytické reakce s využitím bisiminů obsahujících heterocyklický skelet

Iminy (resp. bisiminy) obsahující ve své struktuře heterocyklický skelet slouží jako ligandy komplexních sloučenin přechodných kovů, které mají uplatnění jako katalyzátory v nejrůznějších reakcích v závislosti na typu vázaného atomu kovu. Častěji používané jsou ligandy chirální. Ty působí v komplexech jako katalyzátory při enantioselektivních syntézách, jejichž cílem je vytvoření produktu s novým asymetrickým centrem ve vysoké enantiomerní čistotě.

Mezi neznámější a komerčně nepoužívanější patří chirální ligandy tzv. salenového typu (bisiminy s osu symetrie  $C_2$  odvozené od chirálních cyklohexan-1,2-diaminů).

Existují však i případy, kdy katalytickou aktivitu vykazují i samotné ligandy, které jsou schopny vratně tvořit vazby se substráty (chemokatalýza).

Katalytické účinky  $N,N'$ -bis[pyridin-2-ylmethyliden]cyclohexan-1,2-diaminu s Cu(I) testoval Cristau<sup>49</sup> při Ullmannově  $O$ -arylaci fenolů s brom- a jodaromáty (Schéma 24). Syntézu prováděl pod inertní atmosférou dusíku v bezvodém acetonitrilu (nebo dimethylformamidu) s použitím molekulového síta. Reakční časy (v rozmezí 24-118 hodin) a teploty (82-110°C) závisely na použitých derivátech jod(brom)aromátů a fenolů. Reakce poskytovala obecně vysoké výtěžky v rozmezí 80-99 % (výjimku tvoří reakce jodbenzenu s 4-nitrofenolem a 2,4-dichlorfenolem s výtěžky <1 % resp. 49 %) s tolerancí celé řady funkčních skupin ( $R^1$ ,  $R^2$  je CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>).

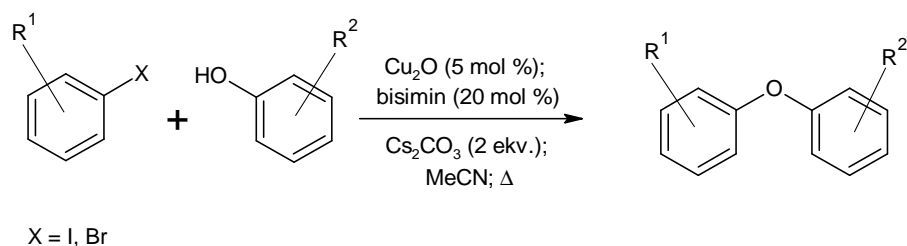


Schéma 24

Již zmíněné potenciální katalytické účinky samotného ligandu zkoumal Tsogoeva<sup>45</sup>. Jako katalyzátor v asymetrické Streckerově reakci iminu (Schéma 25) a asymetrické Michaelově adici acetonu na *trans*- $\beta$ -nitrostyren (Schéma 26) vystupuje chirální ( $S,S$ )- $N,N'$ -bis[1*H*-imidazol-2-ylmethyliden]cyclohexan-1,2-diamin. Zatímco u Streckerovy reakce (probíhala po inertní atmosférou argonu) udává slušný výtěžek 74 % s nepatrným enantiomerním přebytkem (ee = 3 %), tak při Michaelově adici produkt vůbec nevzniká (při použití 1*H*-imidazolu jako ligandu také reakce neprobíhá).

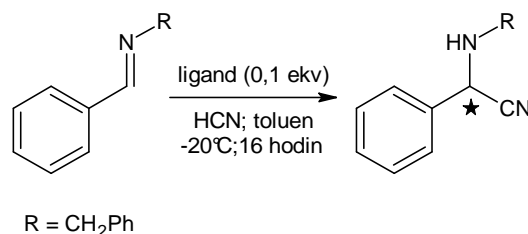


Schéma 25

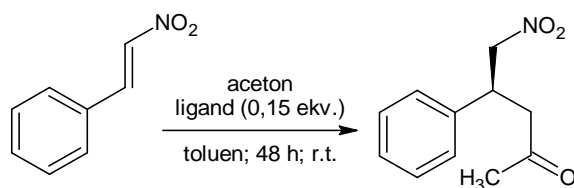


Schéma 26

Fonseca<sup>44</sup> také realizoval enantioselektivní katalýzu pouze s užitím samotného ligandu. Bisiminy odvozené od (*R,R*)-cyklohexan-1,2-diaminu a 1*H*-pyrol-, furan- nebo thiofen-2-karbaldehydu testoval při asymetrické adici diethylzinku na benzaldehyd. Reakci prováděl pod inertní atmosférou dusíku v toluenu za laboratorní teploty 24 hodin. Poté přidal k reakční směsi 2M kyselinu chlorovodíkovou a směs extrahoval etherem. K syntéze používal 5 mol % ligandu. Výtěžky reakcí jsou v rozmezí 12-32 % s minimálními enantiomerními přebytky 3-6 %.

Belokon<sup>43</sup> katalyzoval asymetrickou *C*-alkylaci iminů odvozených od esterů alaninu a glycinu komplexem Cu(II) s (*S,S*)-*N,N'*-bis[pyridin-2-ylmethyliden]-cyclohexan-1,2-diaminem. Reakce probíhala pod inertní atmosférou argonu a jako alkylační činidla byly použity alkylbromidy. Cu(II) komplex bisiminu však nevykazoval žádné katalytické účinky.

Nguyen<sup>42</sup> naopak používal Cu(II) komplex (*R,R*)-*N,N'*-bis[pyridin-2-ylmethyliden]cyclohexan-1,2-diaminu při asymetrické Henryho reakci (Schéma 27). Syntézu prováděl pod inertní atmosférou dusíku při 0°C po dobu 24-48 hodin. Při použití triethylaminu jako Lewisovy báze udává výtěžek 94 % s enantiomerním přebytkem 27 % (s ethyldiisopropylaminem činí výtěžek dokonce 97 % a ee 29 %).

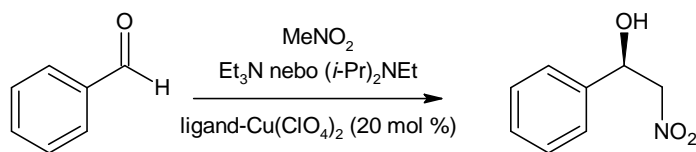


Schéma 27

Katalytické účinky (*S,S*)-*N,N'*-bis[pyridin-2-ylmethyliden]difenyloethan-1,2-diaminu využívali v komplexech s různými kovy Li<sup>46</sup> a Halle<sup>47</sup>. Li komplexy aplikoval v asymetrickém pinakolovém couplingu aromatických aldehydů pod inertní atmosférou argonu (Schéma 28). Reakce poskytovala vysoké výtěžky od 80 po 95 % s dobrými enantiomerními přebytky od 53 po 91 % v závislosti na použitém aldehydu.

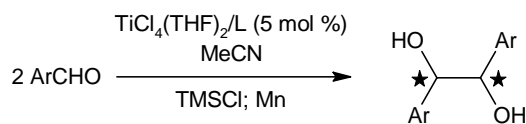


Schéma 28

Hale zase použil uvedený ligand v komplexech s Co(II), Ir(II) a Rh(II) při asymetrické redukci acetofenonu. K redukci, kterou prováděl pod inertní atmosférou argonu v isopropylalkoholu s přidavkem *tert*-butylalkoholátu draselného po dobu 6 dní, používal 5 mol % ligandu. V případě katalýzy Ir(II) komplexem reakce poskytovala vysoký výtěžek 97 % s nepatrným enantiomerním přebytkem < 5 % (Co(II) i Rh(II) komplexy nevykazovaly žádnou katalytickou aktivitu).

## 2.4 Komplexotvorné reakce<sup>50</sup>

Komplexotvorné rovnováhy jsou charakterizovány tvorbou komplexů, t.j. částic, vznikajících sloučením molekul nebo iontů schopných samostatné existence. Příčinu tvorby komplexů lze popsat snahou o vytvoření soustavy s energeticky výhodným (stabilním) uspořádáním vazebných elektronů. Proto představují komplexy širokou skupinu chemických sloučenin. Komplexní sloučeniny vznikají interakcí částic schopných přijmout určitý počet elektronových párů (akceptory) a doplnit svoji valenční sféru na stabilní konfiguraci s částicemi schopnými naopak tyto páry poskytnout (donory). Tento systém je pak popsán jako koordinační vazba mezi donorem a akceptorem.

Akceptor (Lewisova kyselina) bývá obvykle centrální ion kovu o malém iontovém objemu s neúplnou elektronovou sférou, který přijetím elektronového páru do vakantních orbitalů získá stabilní uspořádání.

Donory bývají ionty nebo polární molekuly s alespoň jedním volným elektronovým párem, tedy Lewisovy báze (též označované jako ligandy). Tyto molekuly obsahují donorové atomy jako např.: O, S, N, C.

Při tvorbě komplexu se okolo centrálního iontu seskupují ligandy v počtu, který odpovídá tzv. koordinačnímu číslu centrálního atomu. Počet donorových atomů ligandu určuje ligandy monodonorové až polydonorové a podle počtu centrálních atomů hovoříme o komplexech monojaderných i vícejaderných. Komplex může být podle výsledného náboje (tvořeného centrálním iontem i ligandem) iontem nebo neutrální molekulou. Vícedonorové ligandy tvořící cyklické komplexy označujeme jako cheláty

(stabilní jsou pěti a šestičlenné cykly, kde nedochází k velkým deformacím valenčních úhlů).

Tvorba barevných komplexů s některými kovy je základem jejich spektrofotometrického stanovení, kde je předpoklad závislost intenzity (charakterizované absorbcí) zbarvení na koncentraci roztoku kovu. Obecným pravidlem při tvorbě komplexů je vznik méně disociované sloučeniny (v jejím roztoku je tudíž menší rovnovážná koncentrace jednoduchých iontů).

### 2.4.1 Rovnováhy komplexotvorných reakcí, konstanta stability komplexu $\beta$ a její stanovení

Mezi důležité vlastnosti koordinační sloučeniny patří stabilita komplexu  $\beta$  a rychlost vzniku komplexu. Tvorba komplexu je vratnou reakcí. Pokud reaguje jeden centrální iont s jedním ligandem (Schéma 29), představuje rovnovážná konstanta tzv. konstantu stability komplexu  $\beta$  dle rovnice (1).



Schéma 29

$$\beta = K = \frac{[ML]}{[M] \times [L]} = 10^{+x} \quad (1)$$

Uvedený tvar rovnice (1) popisuje, že se jedná o konstantu tvornou, proto její vyšší hodnota značí stabilnější komplex. Stabilitu významných komplexů můžeme zvýšit přebytkem ligandu či kovu a potlačit tak disociaci komplexu na minimum.<sup>50</sup>

K postupné tvorbě komplexů se stoupajícím počtem ligandů (Schéma 30) dochází, pokud je vaznost ligandu menší než koordinační číslo centrálního atomu.



Schéma 30

Postupné rovnováhy lze kvantitativně popsat dílčími konstantami stability komplexu  $\beta$  podle rovnice (2).

$$\beta_i = \frac{[ML_i]}{[M] \times [L]^i}, \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (2)$$

Rovnováhy však mohou být komplikovány vedlejšími reakcemi, na nichž se podílejí další složky roztoku (reakce centrálního iontu i ligandu s rozpouštědlem, atd.). Konstanta stability vznikajícího komplexu  $\beta$  je tedy stechiometrickou konstantou hlavní reakce.

Spektrofotometrické určení konstanty stability komplexu  $\beta$  vychází z platnosti Lambert-Beerova zákona<sup>51</sup>. Titruje se roztok ligandu roztokem kovu o vhodné koncentraci a sleduje se změna absorbance roztoku. Pro každou hodnotu absorbance  $A_{j,k}$ , koncentraci kovu  $c_M$  a ligandu  $c_L$  platí:

$$A_{j,k} = \varepsilon_{L,k} I [L]_j + \varepsilon_{M,k} I [M]_j + \varepsilon_{i,k} I [ML_i]_j, \quad j = 1, 2, \dots, p, \quad k = 1, 2, \dots, m, \quad (3)$$

$$c_M = [M] + [ML] + \dots + [ML_i] + \dots + [ML_n], \quad (4)$$

$$c_L = [L] + [ML] + \dots + i[ML_i] + \dots + n[ML_n]. \quad (5)$$

Pro výpočet se data uspořádají do matice absorbancí ve vhodně zvoleném rozsahu vlnových délek (řádky  $p$  koncentrací kovu, sloupce  $m$  vlnových délek,  $m > p$ ) a použije se regresní model, pro jehož tvorbu je nutné znát počet a typ komplexů existujících v roztoku. Kombinací rovnic (2), (3), (4) a (5) pro všechny komplexy v roztoku se získá regresní vztah, ve kterém jako neznámé parametry vystupují molární absorpční koeficienty všech komplexů při všech zahrnutých vlnových délkách a  $n$  konstant stability komplexu  $\beta$ . Neznámé molární absorpční koeficienty ligandu a kovu se vypočtou z nezávislých měření jejich spekter. Výpočet je založen na nelineární regresi (např. v programovém balíku OPgm). Ze získaných hodnot  $\beta$  lze usuzovat na typ komplexu ve smyslu poměru kov:ligand.

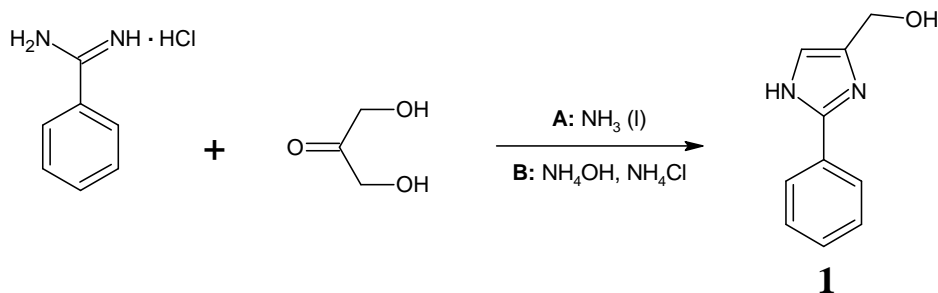
Jelikož konstanty stability nabývají velkých hodnot, udávají se obvykle jejich dekadické logaritmy.

### 3. Experimentální část

#### 3.1 Syntéza modelových látek

Použité aminy a 1,2-diaminy pocházely ze sbírky pracoviště nebo byly zakoupeny u firmy Sigma-Aldrich.

##### 3.1.1 Syntéza (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanolu (**1**)



##### Varianta A:

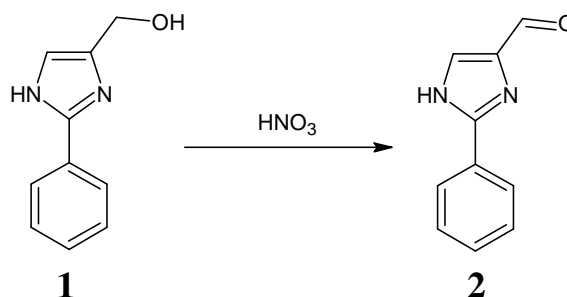
Postup byl modifikován dle lit.<sup>17</sup>. Do autoklávu umístěného v chladící směsi ethanol-suchý led bylo zkapalněno zhruba 300 ml amoniaku (zkapalňování trvalo 1 až 1,5 hodiny při rychlosti asi 1-2 kapky za sekundu). Amoniak byl zkapalněn tak, že plynný amoniak procházel chladící spirálou, která byla umístěna v chladící směsi ethanol-suchý led. Do autoklávu již obsahujícího kapalný amoniak bylo přisypáno nejprve 51,8 g (0,28 mol) dihydroxyacetonu (dimer) a následně 45 g (0,28 mol) výchozího benzamidinu hydrochloridu. Po uzavření autoklávu byla směs míchána na magnetické míchačce a zahřívána na olejové lázni na 80°C po dobu 5 hodin. Po uplynutí reakční doby byl autokláv ochlazen ve vodě, jeho obsah nalit do 250 ml vody a vzniklá suspenze umístěna do lednice. Druhý den byly vyloučené krystaly produktu **1** odfiltrovány a řádně promyty vodou. Krystaly **1** byly sušeny v sušárně. Bylo získáno 36,5 g alkoholu **1**, což představuje 73 % teorie, b.t. 170,5-172°C (lit.<sup>17</sup> 170°C). GC/MS; *m/z* (%): 174 (80) [ $M^+$ ]; 173 (100) [ $M^+-H$ ]; 156 (77); 129 (75); 77 (30). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 4,49 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>OH); 5,10 (brs, 1H, *OH*); 7,05 (s, 1H, *H*<sub>im</sub>); 7,38 (t, 1H, *ArH*); 7,47 (t, 2H, *ArH*); 7,97 (d, 2H, *ArH*); 12,40 (brs, 1H, *NH*). C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O vypočteno: C 68,95; H 5,79; N 16,08 získáno: C 68,99; H 5,88; N 16,19.

##### Varianta B (lit.<sup>19</sup>):

Do 500 ml baňky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 200 ml koncentrovaného vodného amoniaku, 25 g (0,16 mol) benzamidinu hydrochloridu,

28,5 g (0,16 mol) dihydroxyacetonu (dimer) a 17 g (0,32 mol)  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Směs byla míchána na magnetické míchačce a zahřívána v olejové lázni na  $80^\circ\text{C}$  po dobu 30 minut. Po uplynutí reakční doby byl roztok nalit do 500 ml vody. Vzniklá suspenze byla umístěna do lednice. Druhý den byly vyloučené krystaly produktu **1** odfiltrovány a důkladně promyty vodou. Krystaly **1** byly sušeny v sušárně. Bylo získáno 9 g alkoholu **1**, což představuje 32 % teorie, b.t.  $169,5\text{-}171,5^\circ\text{C}$  (lit.<sup>17</sup>  $170^\circ\text{C}$ ). GC/MS;  $m/z$  (%): 174 (80) [ $\text{M}^+$ ]; 173 (100) [ $\text{M}^+\text{-H}$ ]; 156 (77); 129 (75); 77 (30).  $^1\text{H}$  NMR (360 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4,52 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 5,11 (brs, 1H, OH); 7,12 (s, 1H,  $H_{\text{im}}$ ); 7,39 (t, 1H, ArH); 7,47 (t, 2H, ArH); 7,95 (d, 2H, ArH); 12,56 (brs, 1H, NH).  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  vypočteno: C 68,95; H 5,79; N 16,08 získáno: C 69,14; H 5,80; N 16,17.

### 3.1.2 Syntéza 2-fenyl-1H-imidazol-4-karbaldehydu (**2**)

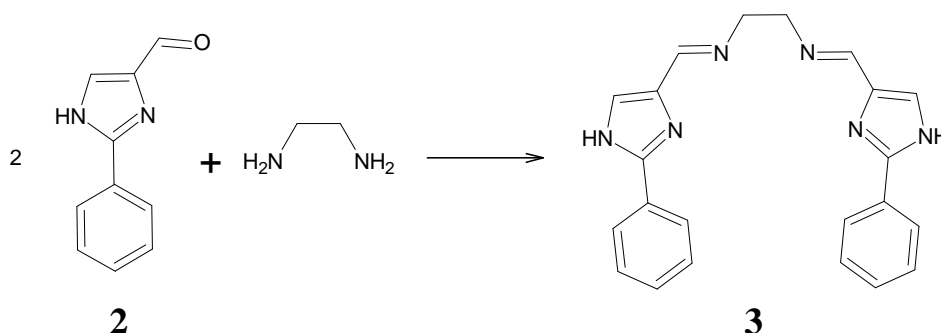


Postup byl modifikován dle lit.<sup>18</sup> Do 250 ml baňky opatřené zpětným chladičem a odvodem do odtahu digestoře bylo předloženo 166 g (2,63 mol, 120 ml) koncentrované kyseliny dusičné a 20 g (0,115 mol) (2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)methanolu **1**. Po jeho úplném rozpuštění byla reakční směs zahřívána na vodní lázni k varu 55 minut od okamžiku vývinu nitrózních plynů. Po uvedené době byla reakce ukončena a roztok nalit do dvojnásobného množství ledové vody (cca 300 ml), neutralizován 50% vodným roztokem hydroxidu sodného na pH 5 až 6 a dále nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného na pH 7. Vzniklá suspenze byla umístěna do lednice. Druhý den byl vysrážený aldehyd **2** odfiltrován, filtrační koláč důkladně promyt vodou a filtrát byl extrahován chloroformem. Extrakt byl vysušen bezvodým síranem sodným, zfiltrován a za vakua odpařeno rozpouštědlo. Bylo připraveno celkem 12,5 g vysráženého i dodatečnou extrakcí získaného aldehydu **2**, což představuje 63 % teorie. Surový produkt **2** byl rekrystalizován ze směsi ethanol a voda (1:1). Použité množství směsi se pohybovalo v rozmezí 80-100 ml. Po krystalizaci bylo získáno 10,8 g krystalů čistého 2-fenyl-1H-imidazol-4-karbaldehydu **2**, což představuje 55 % teorie (lit.<sup>18</sup> 41 %), b.t.  $171,5\text{-}174^\circ\text{C}$  (lit.<sup>18</sup>  $169\text{-}171,5^\circ\text{C}$ ). GC/MS;  $m/z$  (%): 172



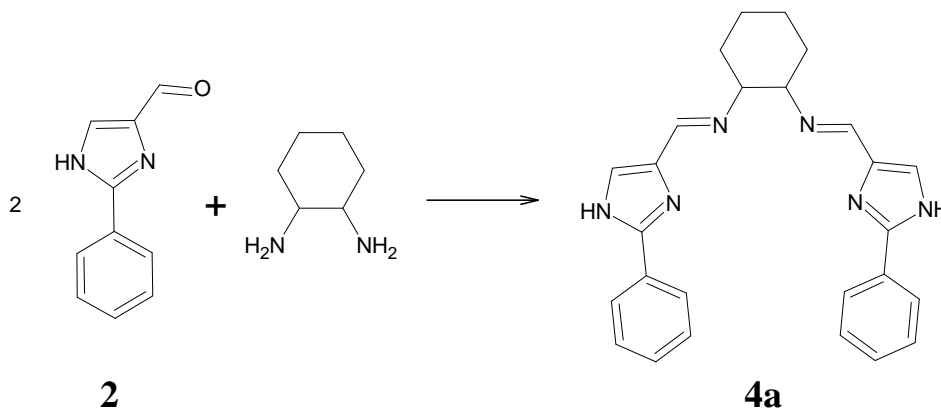
(100) [M<sup>+</sup>]; 144 (18); 116 (53); 104 (18); 89 (25). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 7,42-7,47 (m, 3H, ArH); 7,94 (d, 2H, ArH); 7,96 (s, 1H, H<sub>im</sub>); 9,76 (s, 1H, CHO). C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O vypočteno: C 69,76; H 4,68; N 16,27 získáno: C 69,76; H 4,74; N 16,34.

### 3.1.3 Syntéza *N,N'*-bis[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]-ethan-1,2-diaminu (**3**)



Do 100 ml baňky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 932,3 mg (5,4 mmol) 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2**, 162,7 mg (2,7 mmol) čerstvě předestilovaného ethan-1,2-diaminu a 50 ml methanolu (p.a). Směs byla míchána na magnetické míchačce a refluxována v olejové lázni po dobu 3 dnů. Po uplynutí reakční doby bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo a získány červeno-oranžové krystaly **3**. Surový produkt **3** byl čištěn krystalizací ze směsi methanol, dichlormethan a toluen (1:2:20). Po krystalizaci bylo získáno 828 mg krystalů **3**, což představuje 83 % teorie, b.t. 130-134°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 3,87 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,35 (t, 2H, ArH); 7,40 (t, 4H, ArH); 7,54 (s, 2H, H<sub>im</sub>); 7,86 (d, 4H, ArH); 8,23 (s, 2H, N=CH). C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub> vypočteno: C 71,72; H 5,47; N 22,81 získáno: C 71,60; H 5,71; N 20,30.

### 3.1.4 Syntéza *N,N'*-bis[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]-cyklohexan-1,2-diaminu (**4a**)



Do 100 ml baňky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 506,4 mg (2,9 mmol) 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2**, 165,8 mg (1,45 mmol) cyklohexan-1,2-diaminu (racemát) a 50 ml methanolu (p.a). Směs byla míchána na magnetické míchače a refluxována v olejové lázni po dobu 3 dnů. Po uplynutí reakční doby bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo a získány červeno-oranžové krystaly **4a**. Surový produkt **4a** byl dvakrát krystalizován ze směsi methanol, dichlormethan a toluen (1:2:20). Po krystalizacích bylo získáno 436 mg krystalů **4a**, což představuje 71 % teorie, b.t. 169-172,5°C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1,40-1,51 (m, 2H, CyH); 1,65-1,85 (m, 6H, CyH); 3,27-3,29 (m, 2H, CyH); 7,29 (t, 2H, ArH); 7,34 (t, 4H, ArH); 7,47 (s, 2H, H<sub>im</sub>); 7,78 (d, 4H, ArH); 8,13 (s, 2H, N=CH).

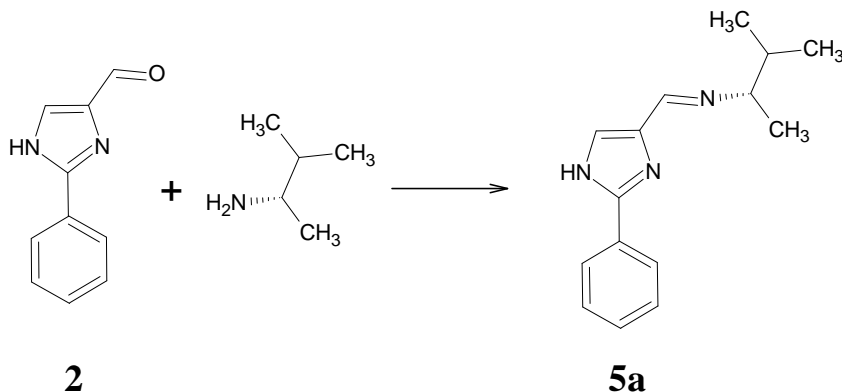
### 3.1.5 Syntéza (1*S*,2*S*)-*N,N'*-bis[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-methyliden]cyklohexan-1,2-diaminu (**4b**)

Sloučenina **4b** byla připravena stejným postupem jako **4a** (kap. 3.1.4) z 432,1 mg (2,5 mmol) 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2** a 143,3 mg (1,25 mmol) (1*S*,2*S*)-cyklohexan-1,2-diaminu. Bylo získáno 355,3 mg krystalů **4b**, což představuje 67 % teorie, b.t. 168-171°C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +508,7° (*c* 1; MeOH). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1,39-1,47 (m, 2H, CyH); 1,65-1,82 (m, 6H, CyH); 3,27-3,30 (m, 2H, CyH); 7,26 (t, 2H, ArH); 7,31 (t, 4H, ArH); 7,48 (s, 2H, H<sub>im</sub>); 7,78 (d, 4H, ArH); 8,13 (s, 2H, N=CH). C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub> vypočteno: C 73,91; H 6,20; N 19,89 získáno: C 73,87; H 6,23; N 19,75.

### 3.1.6 Syntéza (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-methyliden]cyklohexan-1,2-diaminu (**4c**)

Sloučenina **4c** byla připravena stejným postupem jako **4a** (kap. 3.1.4) z 512,1 mg (2,97 mmol) 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2** a 169,8 mg (1,48 mmol) (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu. Bylo získáno 471,2 mg krystalů **4c**, což představuje 75 % teorie, b.t. 169-173°C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -507,8° (*c* 1; MeOH). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1,43-1,52 (m, 2H, CyH); 1,65-1,87 (m, 6H, CyH); 3,28-3,30 (m, 2H, CyH); 7,32 (t, 2H, ArH); 7,37 (t, 4H, ArH); 7,49 (s, 2H, H<sub>im</sub>); 7,80 (d, 4H, ArH); 8,15 (s, 2H, N=CH). C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub> vypočteno: C 73,91; H 6,20; N 19,89 získáno: C 73,91; H 6,24; N 19,70.

### 3.1.7 Syntéza (*S*)-*N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]-3-methylbutan-2-aminu (**5a**)



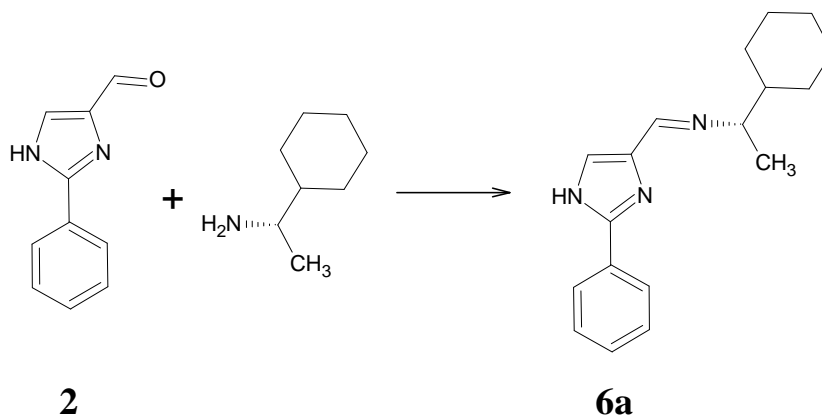
Do 100 ml baňky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 400 mg (2,32 mmol) 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2**, 202,5 mg (2,32 mmol) (*S*)-3-methylbutan-2-aminu a 50 ml methanolu (p.a). Směs byla míchána na magnetické míchačce a refluxována v olejové lázni po dobu 3 dnů. Po uplynutí reakční doby bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo a získány červeno-oranžové krystaly **5a**. Surový produkt **5a** byl krystalizován ze směsi dichlormethan a hexan (1:5). Po krystalizaci bylo získáno 442 mg krystalů **5a**, což představuje 79 % teorie, b.t. 83,5-86°C. GC/MS; *m/z* (%): 241 (16) [ $M^+$ ]; 226 (3); 198 (100); 171 (13); 104 (10).  $[\alpha]_D^{20} = +87,9^\circ$  (*c* 1; MeOH).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (d, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 0,94 (d, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,22 (d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ); 1,69-1,78 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,96-3,01 (kv, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ); 7,38 (t, 1H, *ArH*); 7,44 (t, 2H, *ArH*); 7,61 (s, 1H,  $H_{\text{im}}$ ); 7,91 (d, 2H, *ArH*); 8,20 (s, 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ).  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3$  vypočteno: C 74,65; H 7,94; N 17,41 získáno: C 73,15; H 7,26; N 17,27.

### 3.1.8 Syntéza (*R*)-*N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]-3-methylbutan-2-aminu (**5b**)

Do 100 ml baňky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 382,1 mg (2,22 mmol) 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2**, 193,4 mg (2,22 mmol) (*R*)-3-methylbutan-2-aminu a 50 ml methanolu (p.a). Směs byla míchána na magnetické míchačce a refluxována v olejové lázni po dobu 3 dnů. Po uplynutí reakční doby bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo a získáno 535 mg červeno-oranžových krystalů **5b**. Výtěžek reakce činí 99 % teorie, b.t. 85-89°C. GC/MS; *m/z* (%): 241 (16) [ $M^+$ ]; 226 (3); 198 (100); 171 (13); 104 (11).  $[\alpha]_D^{20} = -88,7^\circ$  (*c* 1; MeOH).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz;

CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 0,86 (d, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,93 (d, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,21 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 1,68-1,77 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,94-3,01 (kv, 1H, CHCH<sub>3</sub>); 7,37 (t, 1H, ArH); 7,43 (t, 2H, ArH); 7,61 (s, 1H, H<sub>im</sub>); 7,91 (d, 2H, ArH); 8,20 (s, 1H, N=CH). C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> vypočteno: C 74,65; H 7,94; N 17,41 získáno: C 74,66; H 7,89; N 17,49.

### 3.1.9 Syntéza (*S*)-1-cyklohexyl-*N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-methyliden]ethanaminu (**6a**)



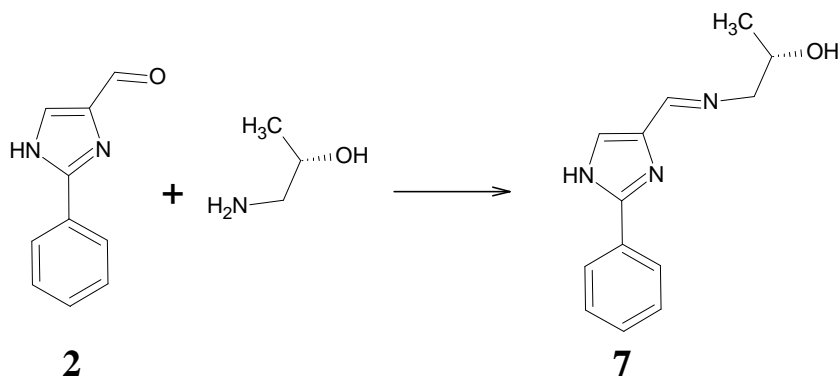
Sloučenina **6a** byla připravena stejným postupem jako **5b** (kap. 3.1.8) z 121,7 mg (0,7 mmol) 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2**, 89,9 mg (0,7 mmol) (*S*)-1-cyklohexylethanaminu. Bylo získáno 196 mg žlutých krystalů **6a**, což představuje 99 % teorie, b.t. 102-106°C. GC/MS; *m/z* (%): 281 (20) [M<sup>+</sup>]; 198 (100); 171 (16); 104 (11).  $[\alpha]_D^{20} = +137,0^\circ$  (*c* 1; MeOH). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 0,86-1,32 (m, 8H, CyH + CH<sub>3</sub>); 1,39-1,48 (m, 1H, CyH); 1,63-1,84 (m, 5H, CyH); 2,99-3,06 (kv, 1H, CHCH<sub>3</sub>); 7,41 (t, 1H, ArH); 7,47 (t, 2H, ArH); 7,62 (s, 1H, H<sub>im</sub>); 7,91 (d, 2H, ArH); 8,19 (s, 1H, N=CH). C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub> vypočteno: C 76,83; H 8,24; N 14,93 získáno: C 76,83; H 8,15; N 15,03.

### 3.1.10 Syntéza (*R*)-1-cyklohexyl-*N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-methyliden]ethanaminu (**6b**)

Sloučenina **6b** byla připravena stejným postupem jako **5a** (kap. 3.1.7) z 173,2 mg (1,01 mmol) 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2**, 127,9 mg (1,01 mmol) (*R*)-1-cyklohexylethanaminu. Bylo získáno 210,4 mg žlutých krystalů **6b**, což představuje 74 % teorie, b.t. 102-106°C. GC/MS; *m/z* (%): 281 (20) [M<sup>+</sup>]; 198 (100); 171 (16); 157 (7); 104 (10).  $[\alpha]_D^{20} = -137,4^\circ$  (*c* 1; MeOH). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 0,85-1,30 (m, 8H, CyH + CH<sub>3</sub>); 1,38-1,46 (m, 1H, CyH); 1,63-1,83 (m, 5H, CyH); 2,98-3,05 (kv, 1H, CHCH<sub>3</sub>); 7,40 (t, 1H, ArH); 7,46 (t, 2H, ArH); 7,62

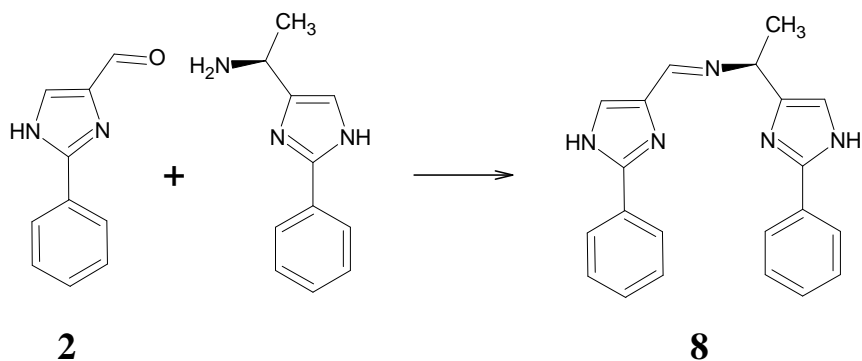
(s, 1H,  $H_{im}$ ); 7,91 (d, 2H, ArH); 8,18 (s, 1H, N=CH).  $C_{18}H_{23}N_3$  vypočteno: C 76,83; H 8,24; N 14,93 získáno: C 76,65; H 8,03; N 15,29.

### 3.1.11 Syntéza (S)-1-[(2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)methylidenamino]-propan-2-olu (7)



Sloučenina **7** byla připravena stejným postupem jako **3** (kap. 3.1.3) z 356,7 mg (2,07 mmol) 2-fenyl-1H-imidazol-4-karbaldehydu **2** a 155,6 mg (2,07 mmol) (S)-1-aminopropan-2-olu. Bylo získáno 393,5 mg krystalů **7**, což představuje 83 % teorie s b.t. 74-76°C. GC/MS;  $m/z$  (%): 229 (22) [ $M^+$ ]; 227 (19) [ $M^+-2H$ ]; 184 (100); 171 (16); 157 (62); 104 (29).  $[\alpha]_D^{20} = +34,2^\circ$  ( $c$  1; MeOH).  $^1H$  NMR (500 MHz;  $CD_3OD$ )  $\delta$ (ppm): 1,22 (d, 3H,  $CH_3$ ); 3,46 (dd, 1H,  $CH_2$ ); 3,59 (dd, 1H,  $CH_2$ ); 3,99-4,05 (m, 1H,  $CHCH_3$ ); 7,36 (t, 1H, ArH); 7,42 (t, 2H, ArH); 7,54 (s, 1H,  $H_{im}$ ); 7,89 (d, 2H, ArH); 8,19 (s, 1H, N=CH).  $C_{13}H_{15}N_3O$  vypočteno: C 68,10; H 6,59; N 18,33 získáno: C 66,39; H 6,66; N 17,88.

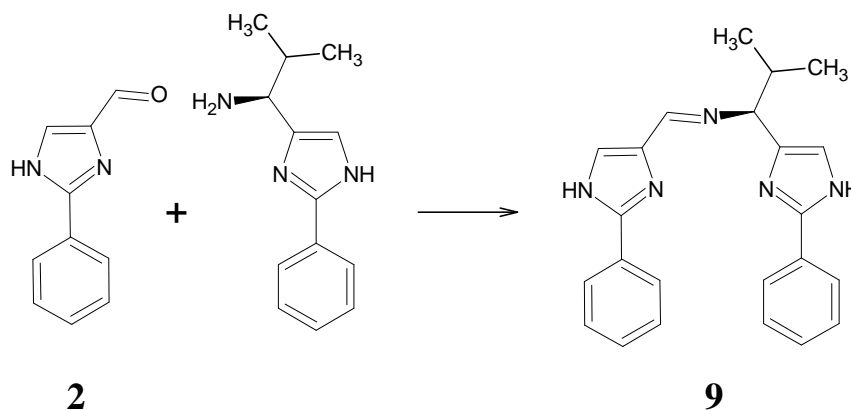
### 3.1.12 Syntéza (S)-1-(2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)methyliden]ethanaminu (8)



Do 50 ml baňky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 69,4 mg (0,4 mmol) 2-fenyl-1H-imidazol-4-karbaldehydu **2**, 75,3 mg (0,4 mmol) (S)-1-(2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)ethanaminu a 30 ml methanolu (p.a). Směs byla míchána na

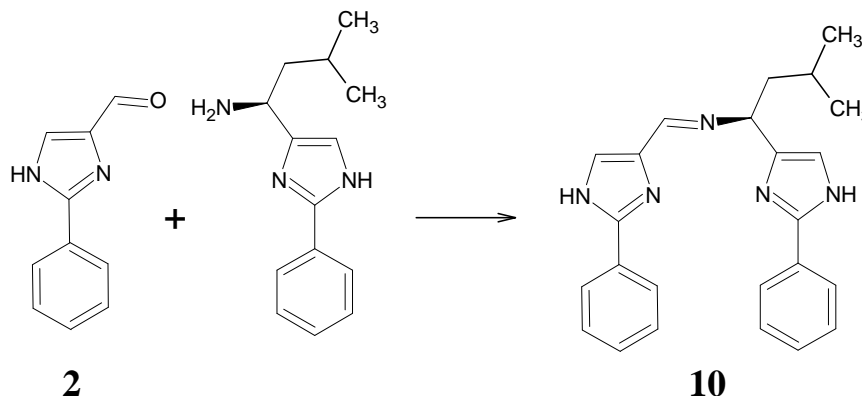
magnetické míchače a refluxována v olejové lázni po dobu 3 dnů. Po uplynutí reakční doby bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo a získány červené krystaly **8**. Surový produkt **8** byl nejprve promyt toluenem a následně dvakrát krystalizován ze směsi methanol, dichlormethan a toluen (1:2:20). Po promytí a krystalizacích bylo získáno 70,8 mg krystalů **8**, což představuje 52 % teorie, b.t. 145-148°C.  $[\alpha]_D^{20} = +67,7^\circ$  (*c* 1; MeOH).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1,66 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,68 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ); 7,11 (s, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH-ImH}$ ); 7,39-7,50 (m, 6H,  $\text{ArH}$ ); 7,63 (s, 1H,  $\text{N=CH-ImH}$ ); 7,86 (d, 2H,  $\text{ArH}$ ); 7,91 (d, 2H,  $\text{ArH}$ ); 8,42 (s, 1H,  $\text{N=CH}$ ).  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5$  vypočteno: C 73,88; H 5,61; N 20,51 získáno: C 71,02; H 6,01; N 19,76.

### 3.1.13 Syntéza (*S*)-1-(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]-2-methylpropan-1-aminu (**9**)



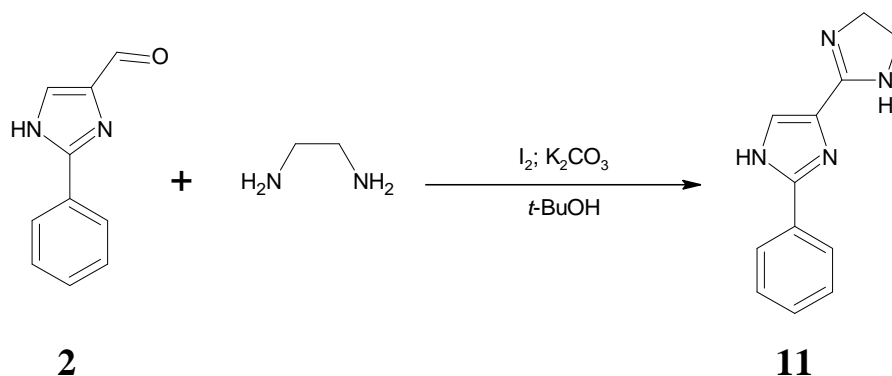
Do 50 ml baňky opatřené zpětným chladičem bylo předloženo 45,5 mg (0,26 mmol) 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2**, 53,1 mg (0,26 mmol) (*S*)-1-(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-2-methylpropan-1-aminu a 30 ml methanolu (p.a). Směs byla míchána na magnetické míchače a refluxována v olejové lázni po dobu 3 dnů. Po uplynutí reakční doby bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo a získány červené krystaly **9**. Surový produkt **9** byl nejprve promyt dichlormethanem a následně dvakrát krystalizován ze směsi methanol, dichlormethan a hexan (1:2:10). Po promytí a krystalizacích bylo získáno 43,2 mg krystalů **9**, což představuje 45 % teorie, b.t. 166-169,5°C.  $[\alpha]_D^{20} = +49,8^\circ$  (*c* 0,5; MeOH).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1,00 (d, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,32-2,41 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 4,14 (d, 1H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ); 7,11 (s, 1H,  $\text{CHCH-ImH}$ ); 7,42-7,49 (m, 6H,  $\text{ArH}$ ); 7,66 (s, 1H,  $\text{N=CH-ImH}$ ); 7,87 (d, 2H,  $\text{ArH}$ ); 7,93 (d, 2H,  $\text{ArH}$ ); 8,37 (s, 1H,  $\text{N=CH}$ ).  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5$  vypočteno: C 74,77; H 6,27; N 18,96 získáno: C 70,98; H 6,57; N 17,64.

### 3.1.14 Syntéza (*S*)-1-(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]-3-methylbutan-1-aminu (**10**)



Sloučenina **10** byla připravena stejným postupem jako **4a** (kap. 3.1.4) z 54,4 mg (0,32 mmol) 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2** a 72,5 mg (0,32 mmol) (*S*)-1-(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-3-methylbutan-1-aminu. Bylo získáno 78,4 mg krystalů **10**, což představuje 64 % teorie, b.t. 135,5-137°C.  $[\alpha]_D^{20} = +60,8^\circ$  (*c* 1; MeOH).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 0,98 (d, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,59-1,66 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,87-1,94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,57-4,60 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 7,09 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH-ImH}$ ); 7,36-7,44 (m, 6H, ArH); 7,62 (s, 1H,  $\text{N=CH-ImH}$ ); 7,86 (d, 2H, ArH); 7,89 (d, 2H, ArH); 8,39 (s, 1H,  $\text{N=CH}$ ).  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5$  vypočteno: C 75,17; H 6,57; N 18,26 získáno: C 73,85; H 6,35; N 17,55.

### 3.1.15 Reakce 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu (**2**) s ethan-1,2-diaminem v prostředí jodu a uhličitanu draselného



Postup byl modifikován dle lit.<sup>52</sup> Reakce byla prováděna pod inertní atmosférou argonu. Ve 100 ml dvojhrdlé baňce opatřené zpětným chladičem bylo rozpuštěno 800 mg (4,65 mmol; 1 ekv.) 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2** v 30 ml *tert*-butylalkoholu a následně přidáno 307,2 mg (5,1 mmol; 1,1 ekv.) čerstvě předestilovaného ethan-1,2-diaminu. Reakční směs byla míchána na magnetické

míchače za laboratorní teploty po dobu 30 minut. Poté bylo k roztoku přidáno 1928 mg (13,9 mmol; 3 ekv.) uhličitanu draselného, 1475 mg (5,8 mmol; 1,25 ekv.) jodu a reakční směs zahřívána 3 hodiny na 70°C. Po uplynutí reakční doby byla směs ochlazena a reakce ukončena přidáváním nasyceného vodného roztoku siřičitanu sodného do odbarvení. Směs byla poté extrahována chloroformem. Extrakt byl vysušen bezvodým síranem sodným, zfiltrován a za vakua odpařeno rozpouštědlo. Vznikla směs produktů, které byly separovány pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází ethyl-acetát, hexan a dichlormethan (1:3:10). Sloupcovou chromatografií byly získány následující 4 surové sloučeniny:

1) cílový 2'-fenyl-4,5-dihydro-1*H*,1'*H*-2,4'-biimidazol **11**, který však vznikl pouze v nepatrném množství a nepodařilo se jej izolovat v patřičné čistotě. GC/MS; *m/z* (%): 212 (100) [ $M^+$ ]; 197 (52); 184 (9); 169 (50); 104 (24); 77 (13).

2) 2-fenyl-4,5-dijod-1*H*-imidazol, který byl následně krystalizován z dichlormethanu. Bylo získáno 550 mg (30 % teorie) 2-fenyl-4,5-dijod-1*H*-imidazolu, b.t. 199-201°C. GC/MS; *m/z* (%): 396 (100) [ $M^+$ ]; 269 (38); 142 (12); 104 (16).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,40 (t, 1H, Ar*H*); 7,45 (t, 2H, Ar*H*); 7,82 (d, 2H, Ar*H*). Dále byl pozvolným odpařováním rozpouštědel z roztoku 2-fenyl-4,5-dijod-1*H*-imidazolu ve směsi dichlormethan a hexanu (1:1) získán monokrystalický materiál vhodný pro rentgenostrukturální analýzu (kap. 3.2.5).

3) 2-fenyl-5-jod-1*H*-imidazol, který byl také následně krystalizován z dichlormethanu. Bylo získáno 263 mg (21 % teorie) 2-fenyl-5-jod-1*H*-imidazolu, b.t. 211-213°C. GC/MS; *m/z* (%): 270 (100) [ $M^+$ ]; 143 (27); 116 (36); 104 (16); 89 (12).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,29 (s, 1H,  $H_{\text{im}}$ ); 7,39 (t, 1H, Ar*H*); 7,45 (t, 2H, Ar*H*); 7,83 (d, 2H, Ar*H*).

4) 83 mg (6 % teorie) 2-fenyl-5-jod-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu, b.t. 204-206°C. GC/MS; *m/z* (%): 298 (100) [ $M^+$ ]; 171 (15); 104 (15).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,49-7,54 (m, 3H, Ar*H*); 7,99 (d, 2H, Ar*H*); 9,60 (s, 1H, CHO).

## 3.2 Identifikace připravených látek

### 3.2.1 Hmotnostní spektroskopie

Hmotnostní spektra byla naměřena na sestavě Agilent Technologies (plynový chromatograf 6890N s hmotnostním detektorem 5973 firmy Network). Pro měření byly



použity cca 5 %ní roztoky látek v acetonu, methanolu, dichlormethanu nebo diethyletheru.

### 3.2.2 $^1\text{H}$ NMR spektroskopie

$^1\text{H}$  NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker AMX 360 při frekvenci 360.14 MHz ( $^1\text{H}$ ) a na přístroji Bruker Advance 500 s frekvencí 500.13 MHz ( $^1\text{H}$ ) a teplotě 25 °C. Přístroj AMX 360 byl vybaven 5 mm broadband sondou a 5 mm gradientní sondou s inverzní detekcí. Přístroj Advance 500 byl vybaven 5 mm gradientní broadband sondou a 5 mm triple-resonance sondou s inverzní detekcí. Pro měření byly použity roztoky látek v  $\text{CD}_3\text{OD}$  a  $\text{DMSO-d}_6$ . Chemické posuny  $\delta$  ( $^1\text{H}$ ) látek rozpuštěných v  $\text{DMSO-d}_6$  byly vztaženy k signálu  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta(^1\text{H})$  2.55 ppm) a v  $\text{CD}_3\text{OD}$  vztaženy k signálu  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta(^1\text{H})$  3.31 ppm). Analýza protonových spekter byla provedena dle štěpení prvního řádu a s pomocí integrálních intenzit.

Vybraná spektra jsou uvedena formou Příloh 1 - 8.

### 3.2.3 Elementární analýza

Elementární analýzy byly naměřeny na automatickém analyzátoru EA 1108 firmy FISONs.

### 3.2.4 Specifická optická otáčivost

Specifická otáčivost byla naměřena na polarimetru PerkinElmer Instruments 341 v křemenné kyvetě o délce 10 cm při vlnové délce 589 nm a teplotě 20°C. Ke stanovení byly použity methanolicke roztoky vzorků.

### 3.2.5 Rentgenostrukturní analýza

Monokrystaly vhodné pro XRD byly získány pozvolným odpařováním rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel z roztoku vzorku. Krystalografická data byla naměřena na difraktometru Nonius KappaCCD s plošným detektorem,  $\text{MoK}\alpha$  zdrojem a grafitovým monochromátorem, a to na skleněném vlákně v inertním oleji, při vlnové délce 0,71073Å. Struktury byly vyřešeny přímými metodami (SIR92<sup>53</sup>). Při upřesňování pomocí metody SHELXL97<sup>54</sup> ( $F^2$  metodu nejmenších čtverců) byly použity všechny reflexe. Těžké atomy byly upřesněny anisotropicky. Vodíkové atomy byly většinou lokalizovány na diferenční Fourierově mapě, avšak pro přesné vyřešení krystalové struktury byly všechny vodíkové atomy přepočítány do ideálních pozic (riding model) podle přiřazených teplotních faktorů  $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}$  pro arylové skupiny. Korekce na

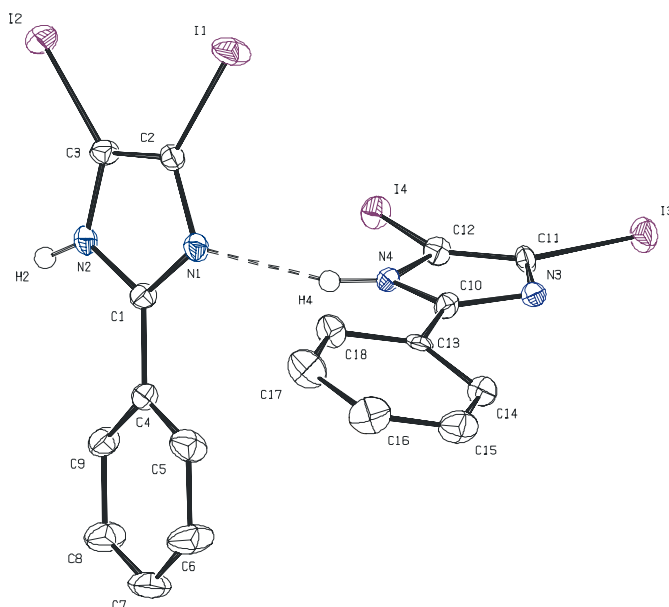
absorpci byly provedeny za použití Gaussovské integrace z tvaru krystalu.<sup>55</sup> Detaily měření jsou uvedeny v Tabulce I.

**Tabulka I** Vybrané detaily krystalografických měření pro studované sloučeniny

Sloučenina	2-fenyl-4,5-dijod-1H-imidazol
Sumární vzorec	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> I <sub>2</sub> N <sub>2</sub>
Krystalová mřížka	orthorhombická
Prostorová grupa	A b a 2
a (Å)	31,015
b (Å)	17,501
c (Å)	8,046
α (°)	90,00
β (°)	90,00
γ (°)	90,00
Počet vzorcových jednotek, Z	16
Mřížkový objem (Å <sup>3</sup> )	4367,3
Hustota (g.cm <sup>-3</sup> )	2,409
Velikost krystalu (mm)	0,074x0,452x0,164
Tvar krystalu	jehlice
Barva krystalu	bezbarvý
μ(mm <sup>-1</sup> )	5,718
F(000)	2880
T <sub>min</sub> ; T <sub>max</sub>	0,256; 0,675
h; k; l min, max	- 39, 40; - 22, 19; - 9, 10
θ <sub>min; max</sub> (°)	2,33; 27,50
Teplota měření (K)	150(1) K
Počet reflexí	20542
- nezávislých (R <sub>int</sub> ) <sup>a)</sup>	4931(0,0576)
- pozorovaných [I>2σ(I)]	4516
Počet upřesňovaných parametrů	235
Max/min τ/eÅ <sup>-3</sup>	0,614; -0,703
GOF <sup>b)</sup>	1,051
R <sup>c)</sup> / wR <sup>c)</sup>	0,0293/0,518

<sup>a)</sup> $R_{\text{int}} = \sum |F_o^2 - F_{o,\text{mean}}^2| / \sum F_o^2$ ; <sup>b)</sup> $S = [\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (N_{\text{diff.}} - N_{\text{param.}})]^{1/2}$ ; <sup>c)</sup>Váhové schéma :  $w = [\sigma^2(F_o^2) + (w_1P)^2 + w_2P]^{-1}$ , kde  $P = [\max(F_o^2) + 2F_c^2]$ ,  $R(F) = \sum \|F_o\| - |F_c| / \sum |F_o|$ ,  $wR(F^2) = [\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (\sum w(F_o^2)^2)]^{1/2}$

Molekulová struktura 2-fenyl-4,5-dijod-1H-imidazolu (Obr. 1) je pro přehlednost znázorněna bez atomů vodíku. Její vybrané meziatomové vzdálenosti, mezivazebné a mezivrovinné úhly jsou uvedeny v Tabulce II.



Obr. 1 Molekulová struktura 2-fenyl-4,5-dijod-1H-imidazolu

Tabulka II Vybrané meziatomové vzdálenosti, mezivazebné a mezirovinné úhly pro 2-fenyl-4,5-dijod-1H-imidazol

2-fenyl-4,5-dijod-1H-imidazol					
meziatomové vzdálenosti		mezivazebné úhly		mezirovinné úhly	
I1-C2	2,057(5) Å	I1-C2-C3	127,5(4)°	N1-C1-C4-C5	15,1°
I2-C3	2,052(5) Å	I1-C2-N1	122,6(3)°	N2-C1-C4-C9	16,65°
C2-C3	1,357(7) Å	I2-C3-C2	129,5(4)°	N3-C10-C13-C14	-16,85°
C2-N1	1,376(7) Å	I2-C3-N2	124,1(3)°	N4-C10-C13-C18	-18,24°
C3-N2	1,367(6) Å	C2-C3-N2	106,3(4)°		
C1-N1	1,322(6) Å	C3-C2-N1	109,9(4)°		
C1-N2	1,365(6) Å	C2-N1-C1	105,9(4)°		
C1-C4	1,472(7) Å	C3-N2-C1	107,3(4)°		
N2-H2	0,860 Å	N1-C1-N2	110,6(4)°		
N1-H4	2,018 Å	N1-C1-C4	124,6(4)°		
I3-C11	2,075(5) Å	N2-C1-C4	124,9(4)°		
I4-C12	2,059(5) Å	N1-H4-N4	161,6°		
C11-C12	1,347(7) Å	C3-N2-H2	126,7°		
C11-N3	1,382(7) Å	C1-N2-H2	126,0°		
C12-N4	1,363(7) Å				
C10-N3	1,343(7) Å				
C10-N4	1,346(6) Å				
C10-C13	1,464(7) Å				
N4-H4	0,8600 Å				

Molekulová struktura 2-fenyl-4,5-dijod-1*H*-imidazolu obsahuje dvě symetrické molekuly spojené vodíkovou vazbou pyridinového dusíku imidazolu N1 a vodíku H4 pyrrolového dusíku imidazolu N4. Díky sterické náročnosti objemných atomů jodu nejsou obě molekuly uspořádány ve stejné rovině. Zároveň lze pozorovat u jednotlivých molekul torzní úhel mezi imidazolovým a fenylovým kruhem pro roviny N1-C1-C4-C5 rovný  $15,1^\circ$  a pro N3-C10-C13-C14 rovný  $-16,85^\circ$ . Do dnešní doby nebyla zatím publikovaná žádná srovnatelná struktura obsahující alespoň jeden atom jodu na imidazolu v jakékoli poloze. Délky vazeb C-I ( $2,057\text{\AA}$  a  $2,052\text{\AA}$ ), mezivazebné úhly I-C-N ( $122,6^\circ$  a  $124,1^\circ$ ) a I-C-C ( $127,5^\circ$  a  $129,5^\circ$ ) byly však porovnány s meziatomovými vzdálenostmi a mezivazebnými úhly v publikovaném 4,5-dibrom-1-methyl-1*H*-imidazolu (vzdálenosti C-Br činí  $1,873\text{\AA}$  a  $1,860\text{\AA}$ ; úhly Br-C-N jsou  $122,39^\circ$  a  $122,48^\circ$  a Br-C-C  $125,78^\circ$  a  $131,43^\circ$ )<sup>56</sup>. Naopak délka vazby C1-C4 ( $1,472\text{\AA}$ ) a torzní uhel N2-C1-C4-C9 ( $16,65^\circ$ ) jsou srovnatelné jako u popsání 4-acetyl-2-fenyl-5-methyl-1*H*-imidazolu (vzdálenost C-C je  $1,486\text{\AA}$  a úhel N-C-C-C  $16,33^\circ$ )<sup>57</sup>.

### 3.3 Stanovení konstant stability komplexů $\beta$

Konstanty stability komplexů  $\beta$  byly měřeny spektrofotometricky na spektrofotometru Hewlett Packard UV/VIS 8453 Diode Array za laboratorní teploty. Nejprve byly do 1 cm široké křemenné kyvety napipetovány 3 ml samotného methanolu, ke kterému bylo mikropipetou postupně přidáno celkem 495  $\mu\text{l}$  roztoku octanu měďnatého v methanolu o přesné koncentraci  $2,23 \cdot 10^{-3}$  M v intervalech 2 – 50  $\mu\text{l}$ . Po každém přidavku měďnaté soli byl obsah kyvety promíchán pomocí magnetického míchadélka a změřeno absorpční spektrum v rozsahu vlnových délek  $\lambda$  190 až 700 nm. Bylo získáno srovnávací UV/VIS spektrum samotného kovu. Stejný postup byl proveden pro methanolicke roztoky ligandů (**3**, **4b**, **4c**, **5b**, **6a**, **7**, **8**, **10**) o koncentraci  $4 \cdot 10^{-5}$  M, u kterých bylo navíc před samotnou titrací methanolicým roztokem octanu měďnatého dvakrát proměřeno spektrum samotného ligandu. Molární poměr ligand:kov byl na počátku měření 25:1 a na konci měření 1:10. Byla získána UV/VIS spektra průběhu titrace ligandů (**3**, **4b**, **4c**, **5b**, **6a**, **7**, **8**, **10**) octanem měďnatým. Konstanty stability komplexů  $\beta$  byly vyhodnoceny programem OPchem.

Z naměřených spekter byly vybrány vhodné oblasti vlnových délek (tzv. ve kterých docházelo k významným změnám absorbancí) v minimálním rozsahu 40 nm. Získaná data byla uspořádána do matic. Jednotlivým spektrům byly dále přiřazeny hodnoty analytických koncentrací kovu a ligandu a také hodnoty objemu roztoku po

každém přídavku kovu Takto získané matice byly zpracovány na základě nelineární regrese optimalizací parametrů vícerozměrnými optimalizačními metodami. Tímto způsobem byl určen typ komplexů vznikajících v roztoku a vyhodnoceny konstanty stability komplexů  $\beta$ .

## 4. Výsledky a diskuse

### 4.1 Zhodnocení syntézy (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-methanolu (1)

(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanol **1** byl připraven dvěma postupy. Oba vycházejí z benzamidinu hydrochloridu.

V prvním případě (kap. 3.1.1 **A**) byl kondenzován s dihydroxyacetonem (dimer) v autoklávu, do kterého byl předem zkapačněn plynný amoniak podle lit.<sup>17</sup>. Publikovaný postup byl mírně modifikován zvýšením reakční teploty ze 70 na 80°C a prodloužením reakční doby o 1 hodinu s cílem získání vyšších výtěžků.

Druhý postup (kap. 3.1.1 **B**) opět kondenzuje benzamidin hydrochlorid s dihydroxyacetonem (dimer), ale v prostředí vodného amoniaku s přidavkem chloridu amonného dle lit.<sup>19</sup>.

Po uplynutí reakční doby byla u obou syntéz směs nalita do cca dvojnásobného množství vody a došlo k vysrážení cílového produktu **1**, který byl odfiltrován. Je důležité filtrační koláč dostatečně promýt vodou, aby došlo k odstranění co největšího množství nečistot (hlavně chloridů), které by mohly být při další syntéze nežádoucí.

První způsob poskytl výtěžek 73 % s b.t. produktu 170,5-172°C (zvýšení teploty a prodloužení reakční doby skutečně přispělo ke zvýšení výtěžku z 68 na 73 %), druhý postup byl realizován s výtěžkem pouhých 32 % a s b.t. 169,5-171,5°C. Příprava (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanolu **1** v kapalném amoniaku (varianta **A**) je tedy vzhledem k dosaženému výtěžku výhodnější.

### 4.2 Zhodnocení syntézy výchozího 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu (2)

Výchozí 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehyd **2** byl připraven oxidací alkoholu **1** pomocí koncentrované kyseliny dusičné (kap. 3.1.2). Postup byl modifikací lit.<sup>18</sup>.

Nejprve byl alkohol **1** rozpuštěn v potřebném množství koncentrované kyseliny dusičné a reakční směs poté zahřívána na vodní lázni po dobu 55 minut od okamžiku vývinu nitrózních plynů. Reakční čas by měl být dodržen, jinak může dojít v případě jeho prodloužení k přeoxidování na příslušnou karboxylovou kyselinu nebo naopak při

zkrácení reakční doby se zoxидуje jen malá část alkoholu **1**, což se projeví na rapidním snížení výtěžku.

Poté byl roztok nalit do dvojnásobného množství vody a neutralizován nejprve 50% vodným roztokem hydroxidu sodného na pH 5 až 6 a dále opatrně nasyceným vodným roztokem dekahydrátu uhličitanu sodného na pH 7. Přesná neutralizace je velmi důležitý krok syntézy aldehydu **2**. Musí být provedena pečlivě, protože v případě přealkalizování roztoku dochází k velkým ztrátám produktu (díky disproportionační Cannizzarově reakci). Z tohoto důvodu se po dosažení pH 5 až 6 využívá k neutralizaci dekahydrát uhličitanu sodného, s kterým pravděpodobnost přealkalizování podstatně klesá.

Po zchlazení zneutralizovaného roztoku se vyloučily krystaly aldehydu **2**, které byly zfiltrovány, filtrační koláč řádně promyt vodou a filtrát extrahován chloroformem. Extrakt byl vysušen bezvodým síranem sodným a za vakua odpařeno rozpouštědlo.

Surový produkt **2** byl rekrystalizován ze směsi ethanol a voda (1:1). Reakce poskytla výtěžek 55 % (lit<sup>18</sup> uvádí 41 %) s b.t. produktu 171,5-174°C.

### 4.3 Zhodnocení kondenzace 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu s aminy a 1,2-diaminy

Finálním krokem pro přípravu cílových sloučenin byla kondenzace výchozího 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehyd **2** s nechirálními i chirálními aminy a 1,2-diaminy (Schéma 31). K syntéze byly použity následující aminy resp. diaminy: ethan-1,2-diamin (produkt **3**), racemický cyklohexan-1,2-diamin (**4a**), (1*S*,2*S*)-cyklohexan-1,2-diamin (**4b**), (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin (**4c**), (*S*)-3-methylbutan-2-amin (**5a**), (*R*)-3-methylbutan-2-amin (**5b**), (*S*)-1-cyklohexylethanamin (**6a**), (*R*)-1-cyklohexylethanamin (**6b**), (*S*)-1-aminopropan-2-ol (**7**), (*S*)-1-(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)ethanamin (**8**), (*S*)-1-(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-2-methylpropan-1-amin (**9**) a (*S*)-1-(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-3-methylbutan-1-amin (**10**).

Všechny syntetizované iminy a bisiminy byly připravovány zahříváním výchozích komponent v methanolu za neustalého míchání na magnetické míchačce v olejové lázni po dobu 3 dnů. Po uplynutí reakční doby byl methanol odpařen na vakuové rotační odparce a získány žluté až červené krystaly surových produktů. Deriváty **5b** a **6a** byly po odpaření methanolu získány v požadované čistotě a tudíž v ekvimolárním výtěžku. U zbylých sloučenin bylo nutné provést čistící operace.

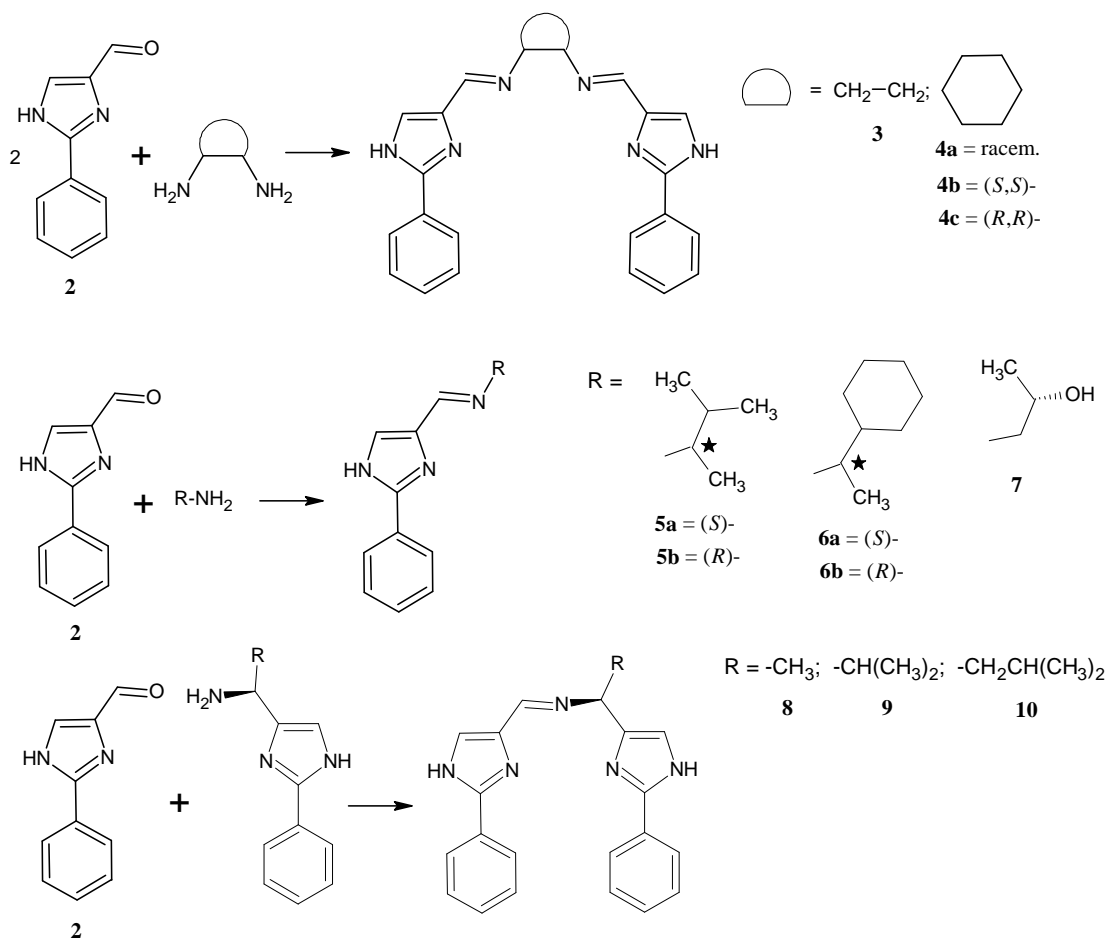


Schéma 31

Nejprve byly prováděny pokusy o vyčištění látek pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu a následně i na oxidu hlinitém s použitím různých mobilních fází. Tento způsob se však ukázal jako neúčinný, protože docházelo k rozkládání produktu. Z tohoto důvodu byly surové iminy a bisiminy čištěny krystalizacemi z navržených směsí rozpouštědel. Směsi rozpouštědel byly voleny na základě třech kritérií: 1) nereaktivita iminu (resp. bisiminu) s jednotlivými složkami směsi; 2) dokonalá rozpustnost cílových sloučenin ve směsi; 3) vyloučení krystalů z jejich koncentrovaných roztoků po ochlazení. Sloučeniny **3** a **7** byly krystalizovány jedenkrát a **4a**, **4b**, **4c** a **10** dvakrát ze směsi methanol, dichlormethan a toluen (1:2:20). Deriváty **5a** a **6b** jedenkrát ze směsi dichlormethan a hexan (1:5). U iminu **8** předcházelo dvěma krystalizacím ze směsi methanol, dichlormethan a toluen (1:2:20) promytí toluenem (odstranění nezreagovaného aminu). Imin **9** byl rovněž dvakrát krystalizován ale ze směsi methanol, dichlormethan a hexan (1:2:10) s předešlým promytím surového produktu dichlormethanem (odstranění nezreagovaného aminu).



Shrnutí použitých syntetických postupů k přípravě cílových iminů a bisiminů, výtěžky reakcí, body tání produktů a jejich specifická optická otáčivost jsou uvedeny v Tabulce IV.

**Tabulka IV** Shrnutí použitých syntetických postupů k přípravě cílových iminů a bisiminů, výtěžky reakcí, body tání produktů a jejich specifická optická otáčivost

sloučenina	použitý postup	výtěžek reakce [%]	bod tání [°C]	specifická optická otáčivost [°]
<b>3</b>	3.1.3	83	130-134	-
<b>4a</b>	3.1.4	71	169-172,5	-
<b>4b</b>	3.1.4	67	168-171	+508,7
<b>4c</b>	3.1.4	75	169-173	-507,8
<b>5a</b>	3.1.7	79	83,5-86	+87,9
<b>5b</b>	3.1.8	99	85-89	-88,7
<b>6a</b>	3.1.8	99	102-106	+137,0
<b>6b</b>	3.1.7	74	102-106	-137,4
<b>7</b>	3.1.11	83	74-76	+34,2
<b>8</b>	3.1.12	52	145-148	+67,7
<b>9</b>	3.1.13	45	166-169,5	+49,8
<b>10</b>	3.1.4	64	135,5-137	+60,8

Dále byla provedena reakce 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2** s ethan-1,2-diaminem v prostředí jodu a uhličitanu draselného pod inertní atmosférou argonu (kap. 3.1.15) dle modifikovaného postupu lit<sup>52</sup>. Nejprve byl rozpuštěn 1 ekvivalent aldehydu **2** v *tert*-butylalkoholu a následně přidán 1,1 ekvivalent čerstvě předestilovaného ethan-1,2-diaminu. Reakční směs byla míchána na magnetické míchačce zpočátku za laboratorní teploty 30 minut a po přidání 3 ekvivalentů uhličitanu draselného a 1,25 ekvivalentu jodu zahřívána další 3 hodiny na 70°C. Po uplynutí reakční doby byla směs ochlazena a reakce ukončena přidáním cca 10 ml nasyceného vodného roztoku siřičitanu sodného (okamžitá změna barvy z hnědé na světle žlutou díky redukci nezreagovaného jodu na jodid). Směs byla poté extrahována chloroformem, extrakt vysušen bezvodým síranem sodným, zfiltrován a za vakua odpařeno rozpouštědlo.

GC/MS prokázalo vznik několika produktů (velké procentuální zastoupení měly především produkty jodace imidazolového kruhu), které bylo nutno rozdělit pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu. Jako mobilní fáze byly testovány různé směsi rozpouštědel, např.: ethyl-acetát, hexan a hydroxid amonný (1:2:0,05); ethyl-acetát

a hexan (1:1 a 2:1); dichlormethan a hexan (10:2 a 10:1). Nejvhodnější se však ukázala směs ethyl-acetát, hexan a dichlormethan (1:3:10). Po provedení sloupcové chromatografie byly získány 4 frakce.

Cílový 2'-fenyl-4,5-dihydro-1*H*,1'*H*-2,4'-biimidazol **11**, který obsahovala jedna z frakcí (potvrzeno pomocí GC/MS), však vznikl pouze v nepatrném množství a navíc se jej nepodařilo žádnými čistícími operacemi (krystalizace, sloupcová chromatografie, atd.) izolovat v patřičné čistotě. Zbylé tři frakce obsahovaly produkty jodace, a to 2-fenyl-4,5-dijod-1*H*-imidazol, 2-fenyl-5-jod-1*H*-imidazol a 2-fenyl-5-jod-1*H*-imidazol-4-karbaldehyd. První dva zmíněné byly ještě krystalizovány z dichlormethanu. Byly získány bílé krystaly všech tří jod-derivátů. Dále se podařilo pozvolným odpařováním rozpouštědel z roztoku 2-fenyl-4,5-dijod-1*H*-imidazolu ve směsi dichlormethan a hexanu (1:1) získán monokrystalický materiál ve formě jehlic vhodný pro rentgenostrukturální analýzu (podrobně rozebráno v kap. 3.2.5).

Byl proveden též pokus o přípravu bisiminu z výchozího aldehydu **2** a (1*S*,2*S*)-1,2-difenylethan-1,2-diaminu. Syntéza a čistící operace byly realizovány obdobně jako u ostatních připravených bisiminů (resp. iminů). Cílový produkt, který při reakci vzniká, se z reakční směsi nepodařilo izolovat (vznik produktu dokazuje posun vodíku imino-skupiny 8,32 ppm v <sup>1</sup>H NMR).

## 4.4 Zhodnocení identifikace připravených látek

### 4.4.1 Hmotnostní spektroskopie

Hmotnostní spektra potvrdila strukturu oběma postupy připraveného (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanolu **1**, 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2** a iminů **5a**, **5b**, **6a**, **6b** a **7**.

V hmotnostních spektrech iminů **5a**, **5b**, **6a**, **6b** a **7** se nacházejí výrazné molekulové píky a charakteristické píky 171 m/z odpovídající fragmentu [Ph-Im-C=N] a 104 m/z odpovídající fragmentu [Ph-C-NH]. U derivátů **5a**, **5b**, **6a** a **6b** lze pozorovat pík 198 m/z s největším procentuálním zastoupením, který představuje odštěpení fragmentu CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (pro **5a** a **5b**) a Cy (pro **6a** a **6b**). Pík s největším procentuálním zastoupením sloučeniny **7** je 184 m/z představující fragment [Ph-Im-C=N-CH<sub>2</sub>].

#### 4.4.2 $^1\text{H}$ NMR spektroskopie

$^1\text{H}$  NMR spektra potvrdila strukturu oběma postupy připraveného (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanolu **1**, 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2** a všech cílových molekul.

Charakteristickým píkem všech spekter připravených iminů a bisiminů je singlet methylenového vodíku imino-skupiny, který má vždy nejvyšší chemický posun a nachází se v oblasti 8,13 až 8,42 ppm. Aromatické části spekter jsou typickým příkladem monosubstituce benzenového jádra. Singlet imidazolového vodíku v poloze 5 imidazolu nesoucího iminovou skupinu se u všech 12 iminů (resp. bisiminů) nachází v rozmezí 7,47 až 7,66 ppm, což je mezi chemickým posunem téhož atomu vodíku ve (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanolu **1** (7,05 ppm) a ve 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2** (7,96 ppm). Zároveň spektra všech cílových sloučenin vykazují absenci vodíku aldehydové skupiny výchozího aldehydu **2** (posun  $\text{CH}=\text{O}$  je 9,76 ppm). U derivátů **5a** a **5b** lze v alifatické oblasti spektra pozorovat brzděnou rotaci isopropyl skupiny kolem jednoduché vazby. Tento jev je pravděpodobně způsoben sterickou náročností methyl skupiny sousedního uhlíku. Integrální intenzity odpovídají jednotlivým počtům atomů vodíku.

Shrnutí posunů vodíku imino-skupiny u připravených iminů a bisiminů v  $^1\text{H}$  NMR spektrech jsou uvedeny v Tabulce V.

**Tabulka V** Shrnutí posunů vodíku imino-skupiny u připravených iminů a bisiminů v  $^1\text{H}$  NMR spektrech

sloučenina	kapitola	posun $\text{HC}=\text{N}$ v $^1\text{H}$ NMR v ppm
<b>3</b>	3.1.3	8,23
<b>4a</b>	3.1.4	8,13
<b>4b</b>	3.1.5	8,13
<b>4c</b>	3.1.6	8,15
<b>5a</b>	3.1.7	8,20
<b>5b</b>	3.1.8	8,20
<b>6a</b>	3.1.9	8,19
<b>6b</b>	3.1.10	8,18
<b>7</b>	3.1.11	8,19
<b>8</b>	3.1.12	8,42
<b>9</b>	3.1.13	8,37
<b>10</b>	3.1.14	8,39

### 4.4.3 Elementární analýza

Čistota oběma postupy připraveného (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanolu **1**, 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2**, bisiminů **3**, **4b**, **4c** a iminů **5b**, **6a**, **6b** byla potvrzena pomocí elementární analýzy. Deriváty **5a**, **7**, **8**, **9** a **10** však nebyly pro elementární analýzu připraveny v požadované čistotě.

Vzorek **5a** patrně obsahoval stopové množství hexanu z provedené krystalizace, který se nepodařilo vakuově odpařit, čemuž nasvědčují shodné poměry C/N určené z teoretických a naměřených hodnot zastoupení uhlíku a dusíku.

Sloučeniny **7**, **8**, **9** a **10** naopak zřejmě obsahovaly stopové množství reakční vody, což potvrzuje vyšší procentuální zastoupení stanoveného vodíku a nižší u uhlíku a dusíku všech zmíněných sloučenin. Stejně jako u derivátu **5a** lze pozorovat shodné poměry C/N určené z teoretických a naměřených hodnot zastoupení uhlíku a dusíku. Ani několikanásobným sušením ve vakuové pídce se však obsaženou vodu ze vzorků nepodařilo odstranit.

Výsledky analýz procentuálního zastoupení prvků všech připravených látek jsou uvedeny v Tabulce VI.

**Tabulka VI** Procentuální obsah uhlíku, vodíku a dusíku všech syntetizovaných látek

sloučenina	C [%]		H [%]		N [%]	
	teorie	experiment	teorie	experiment	teorie	experiment
<b>1 (var.:A)</b>	68,95	68,99	5,79	5,88	16,08	16,19
<b>1 (var.:B)</b>	68,95	69,14	5,79	5,80	16,08	16,17
<b>2</b>	69,76	69,76	4,68	4,74	16,27	16,34
<b>3</b>	71,72	71,60	5,47	5,71	22,81	20,30
<b>4a</b>	73,91	-	6,20	-	19,89	-
<b>4b</b>	73,91	73,87	6,20	6,23	19,89	19,75
<b>4c</b>	73,91	73,91	6,20	6,24	19,89	19,70
<b>5a</b>	74,65	73,15	7,94	7,26	17,41	17,27
<b>5b</b>	74,65	74,66	7,94	7,89	17,41	17,49
<b>6a</b>	76,83	76,83	8,24	8,15	14,93	15,03
<b>6b</b>	76,83	76,65	8,24	8,03	14,93	15,29
<b>7</b>	68,10	66,39	6,59	6,66	18,33	17,88
<b>8</b>	73,88	71,02	5,61	6,01	20,51	19,76
<b>9</b>	74,77	70,98	6,27	6,57	18,96	17,64
<b>10</b>	75,17	73,85	6,57	6,35	18,26	17,55

Elementární analýza nebyla provedena u sloučeniny **4a** (racemát), protože stanovení procentuálního zastoupení prvků bylo určeno pro oba enantiomery (**4b** a **4c**).

## 4.5 Zhodnocení určení konstant stability komplexů $\beta$

Konstanty stability  $\beta$  vznikajících komplexů v roztoku s ligandy **3**, **4b**, **4c**, **5b**, **6a**, **7**, **8** a **10** byly měřeny spektrofotometricky titrací methanolickým roztokem octanu měďnatého. Detailní postup měření je uveden v kapitole 3.3.

Pro získání kvalitních výsledků je vhodné k vyhodnocení  $\beta$  vybrat interval vlnových délek (minimálně 40 nm) absorpčních spekter s nízkou absorbancí samotného kovu a vysokou absorbancí ligandu (tedy i vznikajícího komplexu). V tomto případě byly vybrány oblasti v rozmezí zhruba 260-310 nebo 310-390 nm, které tuto podmínku splňují.

Už z průběhu absorpčních spekter titrace bylo patrné, že ke vzniku komplexů dochází, což bylo také následně potvrzeno matematicko-statistickými výpočty. Pro výpočet konstant stability byly použity různé modely. Jako nejvhodnější se ukázal model uvažující vznik komplexu  $ML_2$  a model zahrnující vznik obou komplexů  $ML$  a  $ML_2$  v následné reakci (kap. 2.4.1). Stabilitu komplexů lze poté charakterizovat konstantami stability  $\beta_1$  pro  $ML$  a  $\beta_{1/2}$  pro  $ML_2$ .

Vypočtené hodnoty konstant stability komplexů pro ligandy (**3**, **4b**, **4c**, **5b**, **6a**, **7**, **8**, **10**) a parametry výpočtu v závislosti na použitém modelu jsou uvedeny v Tabulce III.

**Tabulka III** Studované ligandy, vybrané oblasti  $\lambda$  [nm], použitý model, logaritmy konstant stabilit komplexů  $\log \beta_i$ , jejich směrodatné odchylky  $s(\beta_i)$  a residuální směrodatné odchylky  $s$  nelineárního regresního modelu

ligand	oblast vlnových délek $\lambda$ [nm]	použitý model	$\log \beta_1 \pm s(\beta_1)$	$\log \beta_{1/2} \pm s(\beta_{1/2})$	s
<b>3</b>	320-390	ML; $ML_2$	5,68±0,02	11,01±0,04	7,38.10 <sup>-3</sup>
<b>4b</b>	320-370	$ML_2$	-	10,65±0,06	1,77.10 <sup>-2</sup>
<b>4c</b>	320-370	$ML_2$	-	10,66±0,05	2,28.10 <sup>-2</sup>
<b>5b</b>	310-360	ML; $ML_2$	5,76±0,02	10,90±0,04	1,16.10 <sup>-2</sup>
<b>6a</b>	310-360	ML; $ML_2$	5,50±0,01	10,75±0,02	8,11.10 <sup>-3</sup>
<b>7</b>	320-365	ML; $ML_2$	5,39±0,00	10,66±0,01	3,99.10 <sup>-3</sup>
<b>8</b>	260-310	$ML_2$	-	10,44±0,01	1,85.10 <sup>-2</sup>
<b>10</b>	260-310	$ML_2$	-	8,68±0,02	1,33.10 <sup>-2</sup>

Vypočtené konstanty stability  $\log\beta$  pro vznik komplexů  $ML_2$  v roztoku dosahují poměrně vysokých hodnot obecně kolem 10,5 (výjimku tvoří imin **10** s 8,68). U derivátů **4b**, **4c**, **8** a **10** vzniká pravděpodobně pouze tento typ komplexu, kdežto u sloučenin **3**, **5b**, **6a** a **7** se ukázalo vhodnější použití modelu zahrnujícího vznik komplexů  $ML_2$  a  $ML$  v následné reakci. Stanovené hodnoty  $\beta$  u sloučenin **4b** a **4c** (*S,S* a *R,R* enantiomery) jsou srovnatelné, což naznačuje, že opačná absolutní konfigurace nemá vliv na stabilitu vznikajících komplexů v roztoku.

## 5. Závěr

Tato diplomová práce se zabývá přípravou kondenzačních produktů 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2** s aminy a 1,2-diaminy (zejména chirálními) jako potenciálních ligandů komplexních sloučenin s různými přechodnými kovy. Tyto komplexy iminů (resp. bisiminů) mohou sloužit jako katalyzátory zejména při enantioselektivní katalýze (v případě chirálního charakteru použitého ligandu) k budování nového asymetrického centra. Zároveň mají zvyšovat výtěžek a enantiomerní přebytek produktů těchto asymetrických syntéz. Dále byly experimentálně prostudovány komplexační schopnosti vybraných syntetizovaných iminů a bisiminů s Cu(II) (stanovení konstant stability  $\beta$  vznikajících komplexů). Připravené látky nebyly v literatuře doposud popsány.

Nejprve byl připraven (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanol **1** kondenzací benzamidinu s dimerem dihydroxyacetonu dvěma postupy. Syntéza byla prováděna v kapalném amoniaku (výtěžek 73 % teorie) a ve vodném amoniaku (výtěžek 32 % teorie). Takto připravený alkohol **1** byl oxidován koncentrovanou kyselinou dusičnou za vzniku 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2** (výtěžek 55 % teorie). Struktura aldehydu **2** a oběma způsoby připraveného alkoholu **1** byla potvrzena pomocí MS a <sup>1</sup>H NMR spektroskopie a elementární analýzy potvrdily procentuální zastoupení uhlíku, vodíku a dusíku.

Klíčovým krokem byla kondenzace 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karbaldehydu **2** s nechirálními i chirálními aminy a 1,2-diaminy. Všechny cílové sloučeniny byly připravovány zahříváním výchozích reaktantů v methanolu po dobu 3 dnů. Pokud po odpaření rozpouštědla reakce neposkytly produkty v dostatečné čistotě, byly navrženy čistící operace vedoucí k jejímu zvýšení. Byly použity krystalizace ze směsi dichlormethan a hexan (1:5), methanol, dichlormethan a hexan (1:2:10) nebo methanol, dichlormethan a toluen (1:2:20). Takto bylo připraveno 12 titulních sloučenin s dobrými výtěžky v rozmezí 45 až 99 %. Struktura všech syntetizovaných iminů a bisiminů byla potvrzena <sup>1</sup>H NMR spektroskopii a u sloučenin **5a**, **5b**, **6a**, **6b** a **7** také hmotnostní spektroskopii. Čistota derivátů **3**, **4b**, **4c**, **5b**, **6a** a **6b** byla potvrzena pomocí elementární analýzy.

Zároveň se podařilo získat pozvolným odpařováním rozpouštědel z roztoku 2-fenyl-4,5-dijod-1*H*-imidazolu ve směsi dichlormethan a hexanu (1:1)

monokrystalický materiál vhodný pro rentgenostrukturální analýzu (kap. 3.2.5). Tato sloučenina vznikla při syntéze 2'-fenyl-4,5-dihydro-1*H*,1'*H*-2,4'-biimidazolu **11** jako vedlejší produkt a její molekulová struktura dosud nebyla publikována.

U syntetizovaných sloučenin **3**, **4a**, **4b**, **5b**, **6a**, **7**, **8** a **10** byly spektrofotometricky sledovány titrace methanolickým roztokem octanu měďnatého a ze získaných spektrálních záznamů byly matematicko-statistickými metodami vypočítány konstanty stability komplexů  $\beta$ . Ze získaných hodnot  $\beta$  vyplývá, že iminy a bisiminy tvoří s měďnatými ionty stabilnější komplexy v poměru kov:ligand 1:2.

Připravené sloučeniny se tedy osvědčily jako vhodné ligandy komplexů s Cu(II) s poměrně vysokou konstantou stability  $\beta$ . Otevírá se tak nová cesta k testování jejich komplexačních vlastností s jinými přechodnými kovy a následnému využití v katalýze.



## 6. Seznam použité literatury

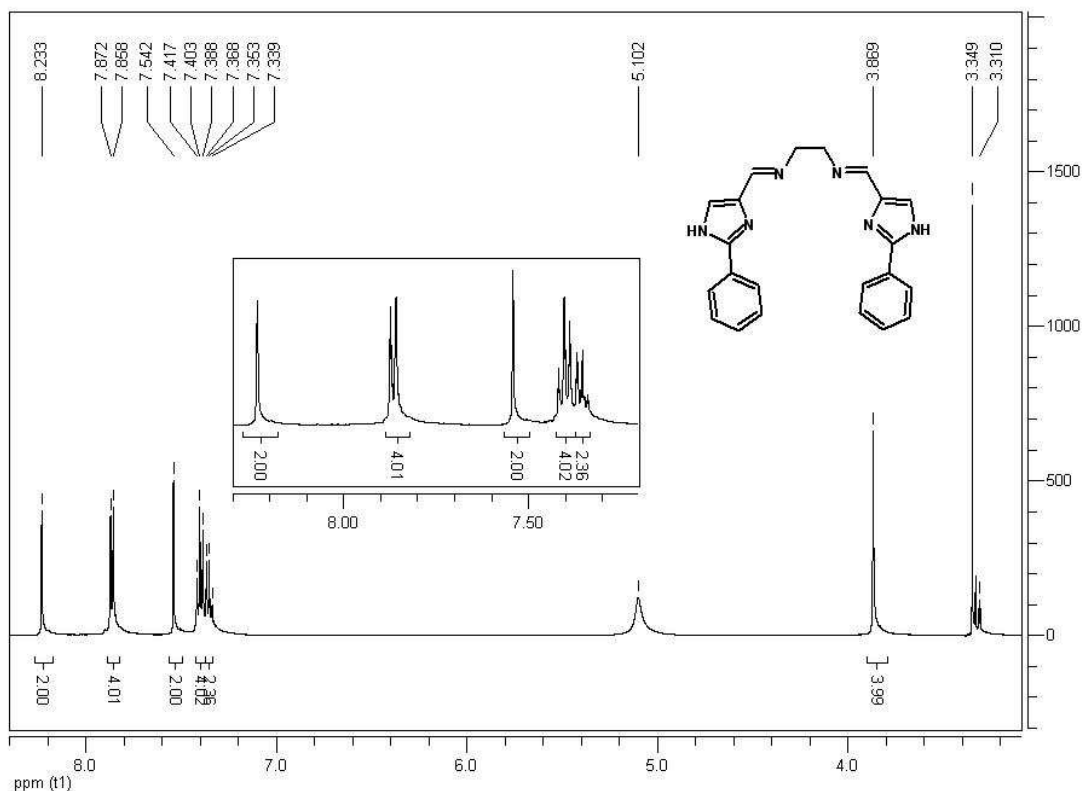
1. Macháček V., Panchartek J., Pytela O.: *Organická chemie, 2. část*, 3. vydání. Univerzita Pardubice, Pardubice 2005.
2. Chlupatý, T.: Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Pardubice 2007.
3. Tanaka A., Terasawa T., Hagihara H., Sakuma Y., Ishibe N., Sawada M., Takasug H., Tanaka H.: *J.Med. Chem.* **1998**, *41*, 2390-2410.
4. Schipper E. S., Day A. R.: *Heterocyclic compounds* (Elderfield R. C.), Vol. 5, str. 194. John Wiley & Sons, Inc., New York 1957.
5. Lantz W.L., Manasia J.P. (Shell Oil Co.): US 3 538 039, **1970**.
6. Haneda S., Ueba Ch., Eda K., Hayashi M.: *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 833-835.
7. Jimenez P., Roux M. V., Turrion C., Gomis F.: *J. Chem. Thermodynamics* **1987**, *19*, 985-992.
8. Henderson J. W., Haake P.: *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3989-3994.
9. Bredereck H., Gompper R., Bangert R., Herlinger H.: *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 827.
10. Calderbank K. E., Calvert R. L., Lukins P. B., Ritchie G. L. D.: *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 1835-1844.
11. Hueckel W., Datow J., Simmersbach E.: *Z. Phys. Chem.* **1940**, *129*, 166.
12. Peral F., Gallego E.: *J. Mol. Struct.* **1997**, *415*, 187-196.
13. Kováč J., Krutošíková A., Kada R.: *Chémia heterocyklických zlúčenín*, Bratislava, Slovenská akadémia vied, 1982.
14. Fargher R. G., Pyman F. L.: *J. Chem. Soc.* **1919**, *115*, 217-260.
15. Grimmett M. R., Richards E. L.: *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 1855-1860.
16. Snyder H. R., Handrick R. G., Brooks L. A.: *Organic Syntheses* **1955**, *3*, 471.
17. Dziuron P., Schunack W.: *Arch. Pharm. (Weinhei. Ger.)* **1973**, *306*, 347.
18. Paul R., Brockman J. A., Hallett W. A., Hanifin J. W., Tarrant M. E., Torley L. W., Callahan F. M., Fabio P. F., Johnson B. D., Lenhard R. H., Schub R. E., Wissner A.: *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1704.
19. Thurkauf A., Hutchinson A., Peterson J., Cornfield L., Meade R., Huston K., Hartus K., Ross P. C., Gerber K., Ramabhadran T.V.: *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2251-2255.
20. Lawson A.: *J. Chem. Soc.* **1957**, 4225-4228.

21. Sircar I., Bobowski G., Bristol J. A., Weishaar R. E., Evans D. B.: *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 261-267.
22. Cross B. (Am. Cynamid Co.): US 4 126 444, **1977**.
23. Schiff H.: *Ann.* **1864**, 131, 118-119.
24. Layer R. W.: *Chem. Rev.* **1963**, 43, 489 – 510.
25. Kirrmann A., Laurent P.: *Bull. Soc. Chim.* **1939**, 6, 1657.
26. Cantarel R.: *Compt. Rend.* **1940**, 210, 480.
27. Kahovec L.: *Chem. Abstr.* **1948**, 42, 6665.
28. Cantarel R.: *Compt. Rend.* **1948**, 217, 1363.
29. Everard K., Sutton L. E.: *J. Chem. Soc.* **1949**, 2318.
30. von Auwers K., Otten B.: *Chem. Ber.* **1924**, 57, 447.
31. Culbertson J. B.: *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4818-4823.
32. Saegusa T., Ito Y.: *Synthesis* **1975**, 291-300.
33. Ito Y., Inubushi Y., Saegusa T.: *Tetrahedron Lett.* **1974**, 14, 1283-1286.
34. Hongshan H., Puerta D. T., Cohen S. M., Rodgers K. R.: *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 7431-7442.
35. Baikalova L. V., Zyryanov I. A., Afonin A. V., Trofimov B. A.: *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 1674-1680.
36. Boduszek B., Olszewski T.: *Polish J. Chem.* **2002**, 76, 1619-1623.
37. Yamauchi O., Tanaka H., Uno T.: *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, 15, 1453-1460.
38. Aulaskari P., Ahlgrén M., Rouvinen J., Vainiotalo P.: *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1345-1353.
39. Patra G. K., Goldberg I.: *Cryst. Growth Des.* **2003**, 3, 321-9.
40. Amendola V., Fabbrizzi L., Gianelli L., Maggi C., Mangano C., Pallavicini P., Zema M.: *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 3579-3587.
41. Wang Y., Fu H., Shen F., Sheng X., Peng A., Gu Z., Ma H., Ma J. S., Yao J.: *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 3548-3556.
42. Nguyen Q. T., Jeong J. H.: *Polyhedron* **2006**, 25, 1787-90.
43. Belokon Y. N., North M., Churkina T. D., Ikonnikov N. S., Maleev V. I.: *Tetrahedron* **2001**, 57, 2491-8.
44. Fonseca M. H., Eibler E., Zabel M., Konig B.: *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 352, 136-142.

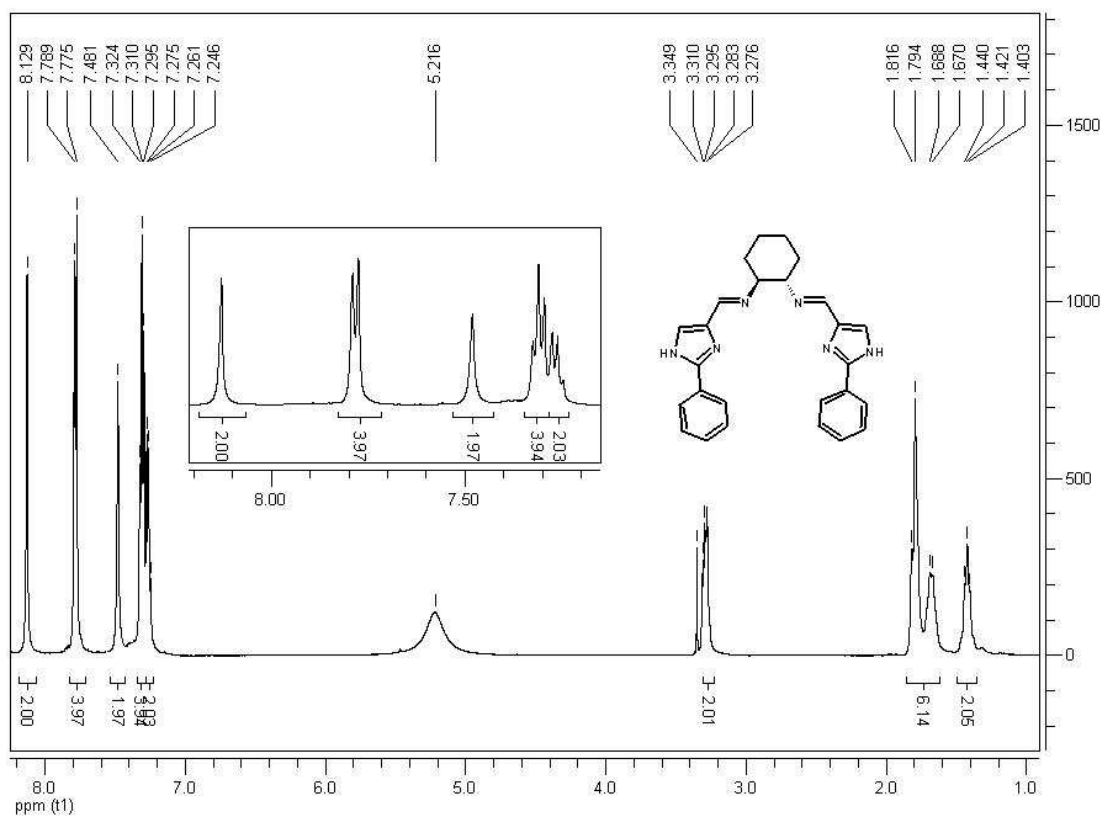
45. Tsogoeva S. B., Yalalov D. A., Hateley M. J., Weckbecker C., Huthmacher K.: *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4995-5000.
46. Li Y., Tian Q., Zhao J., Feng Y., Li M., You T.: *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1707-1710.
47. Halle R., Bréhéret A., Schulz E., Pinel C., Lemaire M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2101-8.
48. Ancker T. R., Cave G. W. V., Raston C. L.: *Green Chem.* **2006**, *8*, 50-53.
49. Cristau H., Cellier P. P., Hamada S., Spindler J., Taillefer M.: *Org. Lett.* **2004**, *6*, 913-16.
50. Renger F., Kalous J.: *Analytická chemie, I. část*, 3. vydání. Univerzita Pardubice, Pardubice 1998.
51. Szotkowski, T.: Disertační práce. Univerzita Pardubice, 2007.
52. Ishihara M., Togo H.: *Synlett* **2006**, 227-230.
53. Altomare A., Cascarone G., Giacovazzo C., Guagliardi A., Burla M. C., Polidori G., Camalli M.: *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 1045.
54. Sheldrick G. M., in *SHELXL-97, A Program for Crystal Structure Refinement*, University of Göttingen, Germany, **1997**.
55. Coppens P., in *Crystallographic Computing* (Eds.: Ahmed F.R., Hall S. R., Huber C. P.), Munksgaard, Copenhagen, **1970**, str. 255.
56. Noland W. E., Cole K. P., Britton D.: *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2003**, *59*, 458.
57. Zanotti G., Del Pra A.: *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1978**, *34*, 2050.

## **Přílohy**

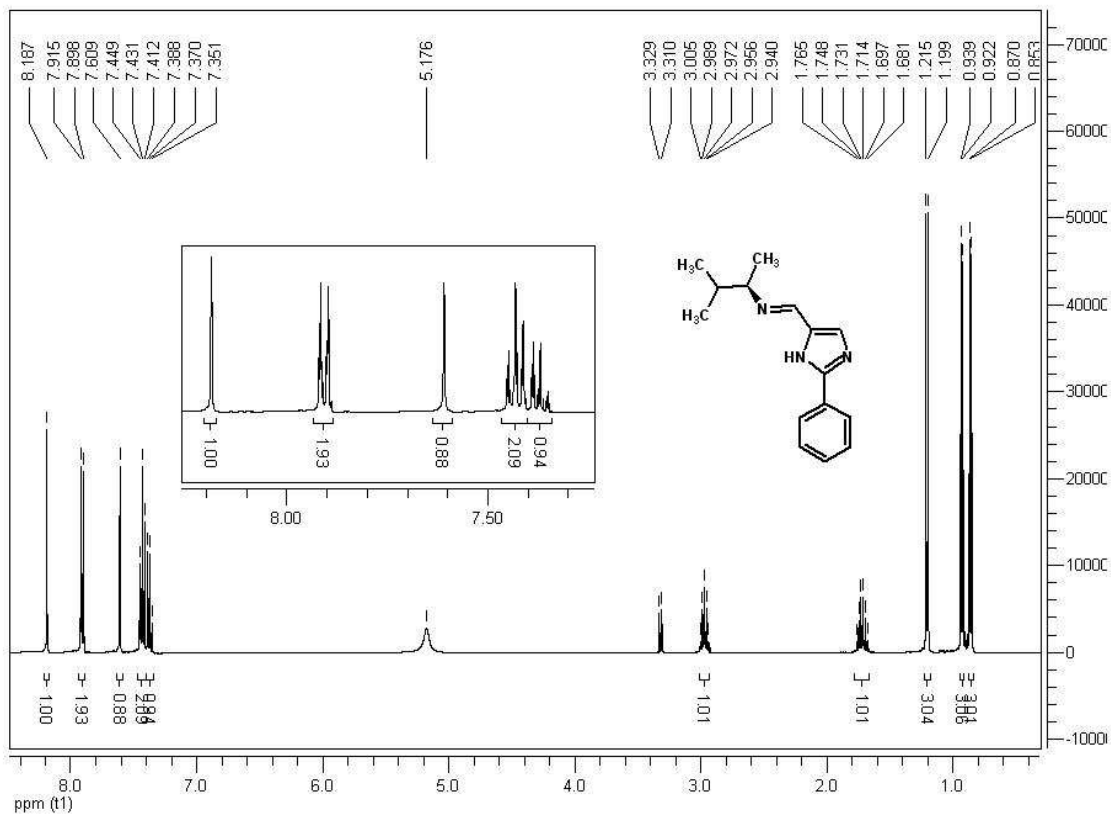
**Příloha 1**  $^1\text{H}$  NMR spektrum *N,N'*-bis[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methylen]ethan-1,2-diaminu (**3**) v  $\text{CD}_3\text{OD}$



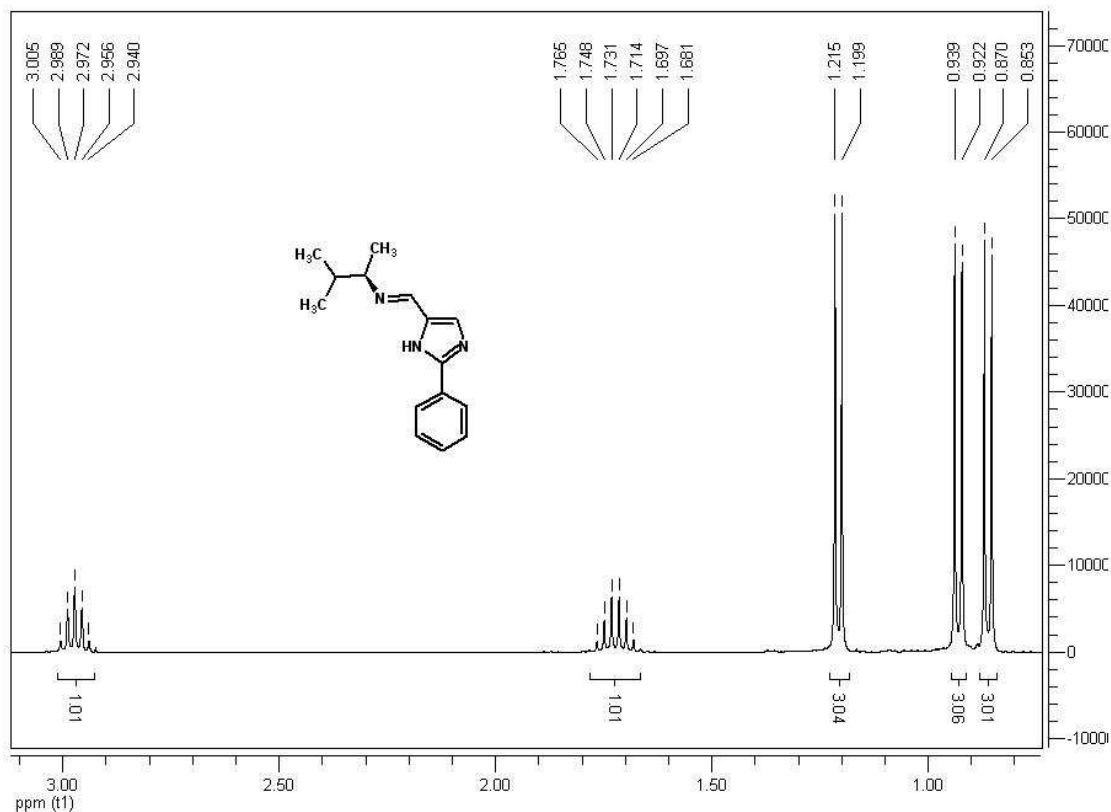
**Příloha 2**  $^1\text{H}$  NMR spektrum (1*S*,2*S*)-*N,N'*-bis[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methylen]-cyklohexan-1,2-diaminu (**4b**) v  $\text{CD}_3\text{OD}$



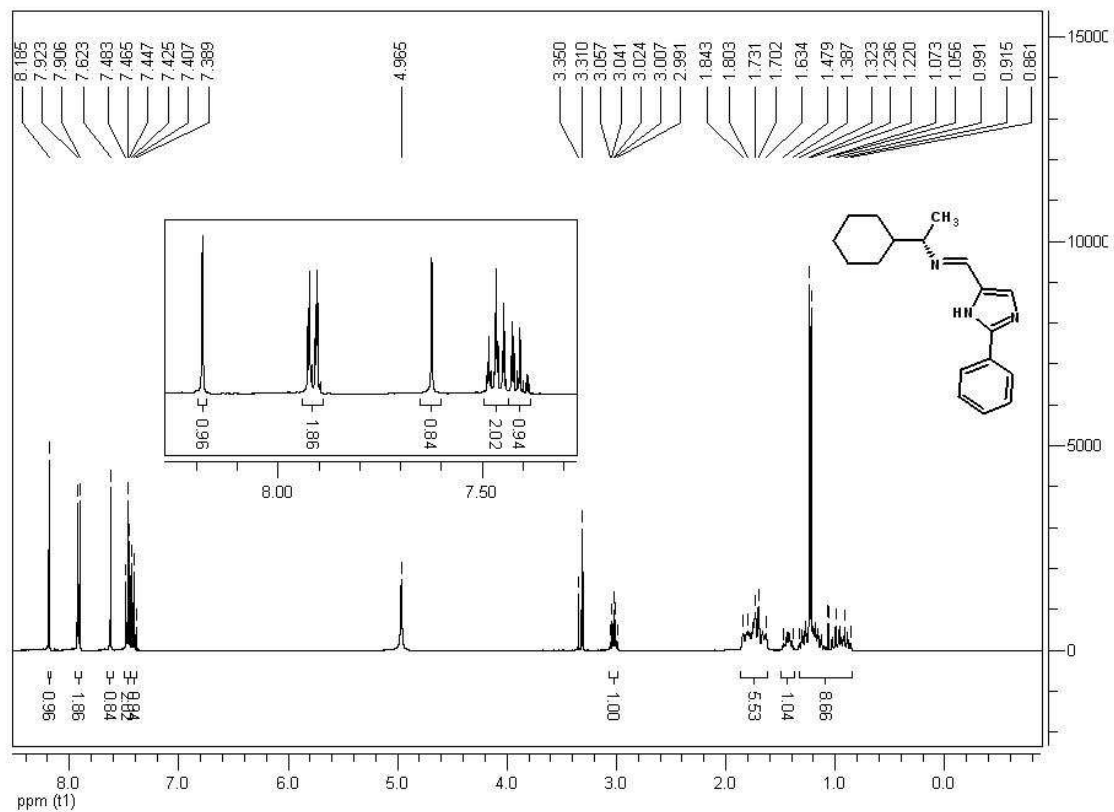
**Příloha 3**  $^1\text{H}$  NMR spektrum (*R*)-*N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]-3-methylbutan-2-aminu (**5b**) v  $\text{CD}_3\text{OD}$



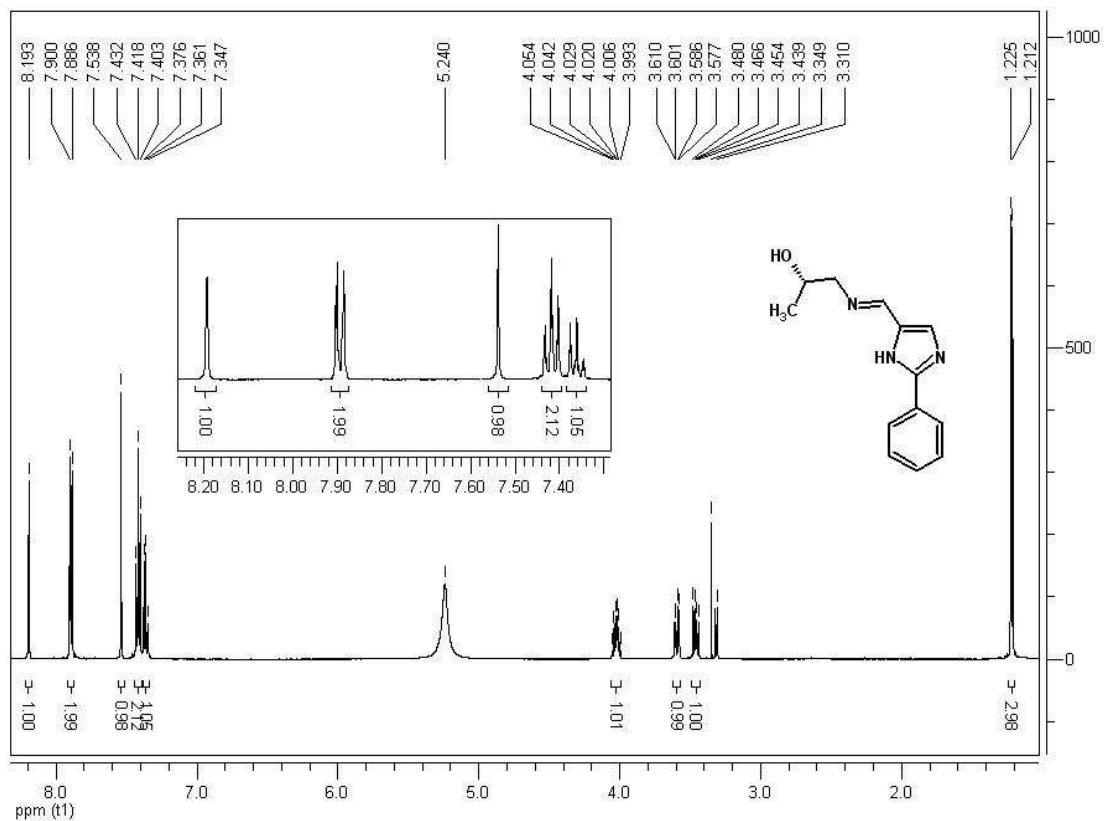
alifická část



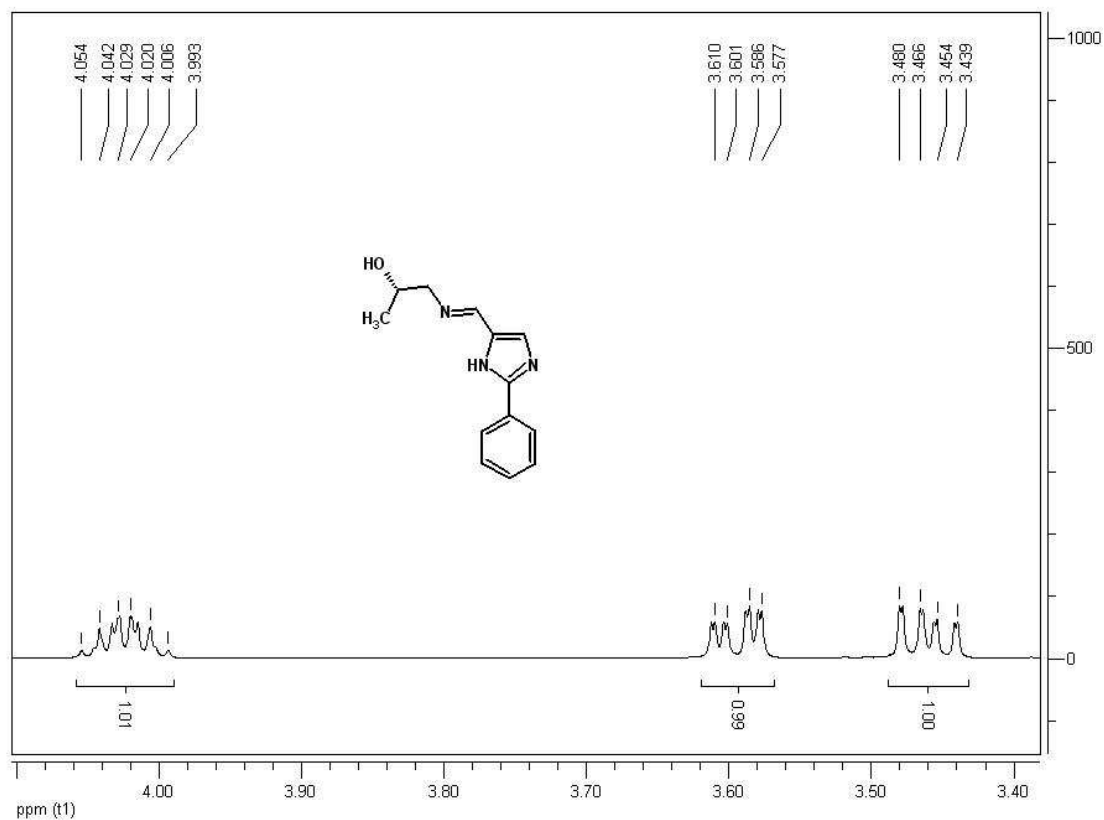
**Příloha 4**  $^1\text{H}$  NMR spektrum (*S*)-1-cyklohexyl-*N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-methyliden]ethanaminu (**6a**) v  $\text{CD}_3\text{OD}$



**Příloha 5**  $^1\text{H}$  NMR spektrum (*S*)-1-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methylenamino]-propan-2-olu (**7**) v  $\text{CD}_3\text{OD}$

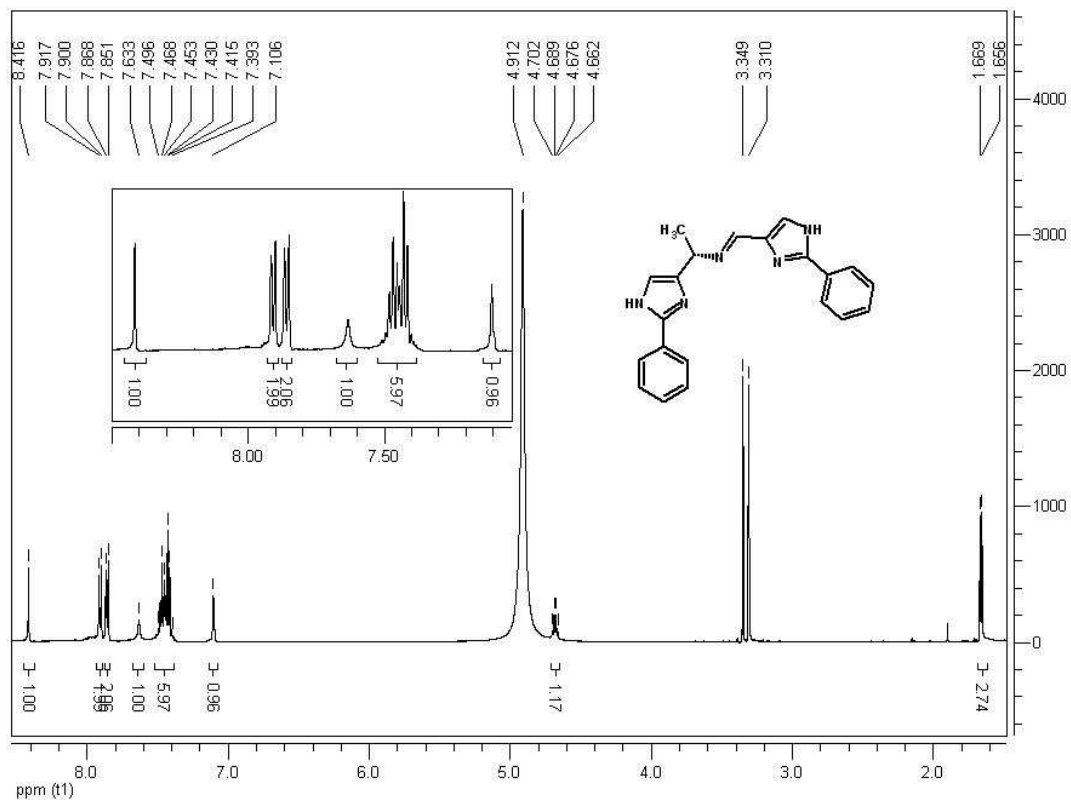


alifatická část

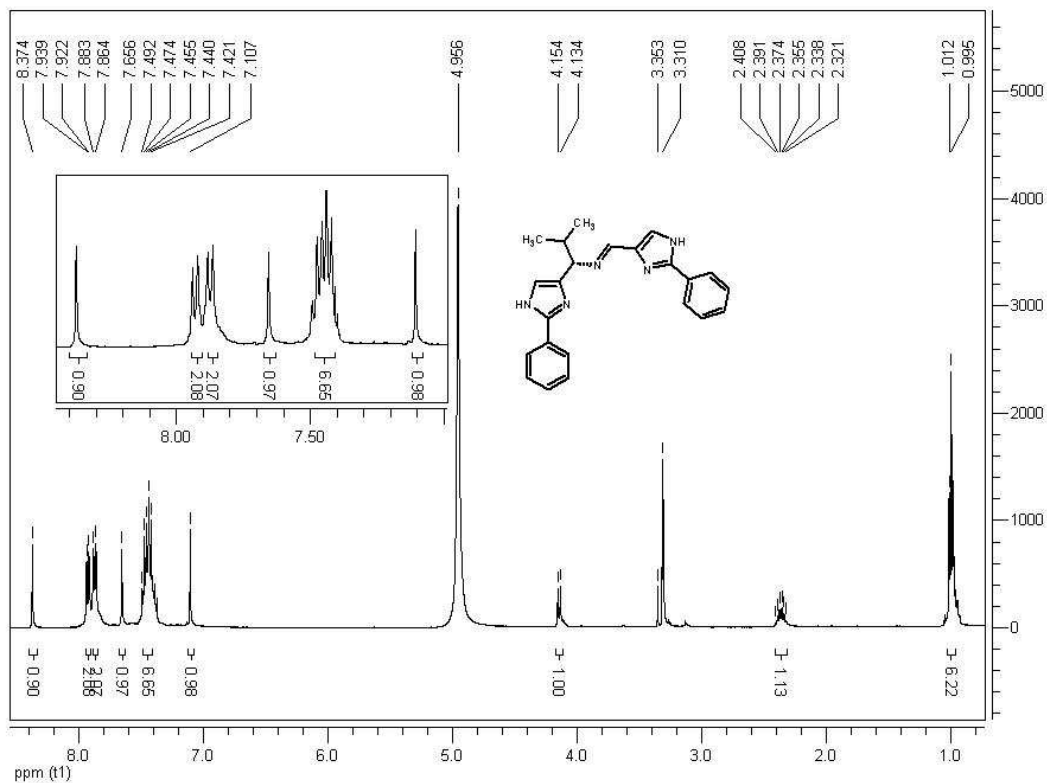




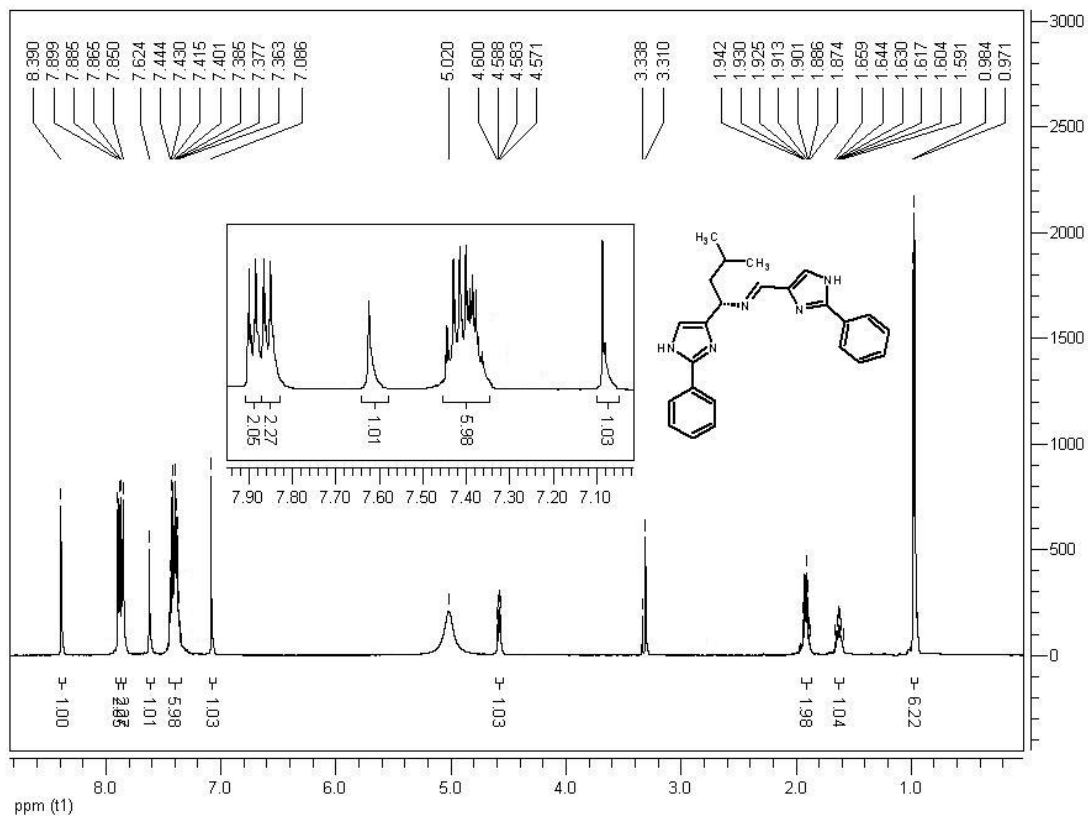
**Příloha 6**  $^1\text{H}$  NMR spektrum (*S*)-1-(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]ethanaminu (**8**) v  $\text{CD}_3\text{OD}$



**Příloha 7**  $^1\text{H}$  NMR spektrum (*S*)-1-(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyliden]-2-methylpropan-1-aminu (**9**) v  $\text{CD}_3\text{OD}$



**Příloha 8**  $^1\text{H}$  NMR spektrum (*S*)-1-(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-[(2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methylen]-3-methylbutan-1-aminu (**10**) v  $\text{CD}_3\text{OD}$



alifatická část

