

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Ústav organické chemie a technologie

Syntéza a vlastnosti chirálních amidů
1H-imidazol-4(5)-karboxylové kyseliny

Roman Olejník

Diplomová práce

2009

Zadání

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 skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 3.5.2009

Roman Olejník

Děkuji prof. Ing. Oldřichu Pytelovi, DrSc. za odborné vedení v průběhu diplomové práce. Hlavně za trpělivost a obětavost.

Dále děkuji kolektivu skupiny enantioselektivní katalýzy za cenné rady a své rodině a přátelům, kteří mi byli oporou nejen při studiu.

ANOTACE

Tato práce se zabývá syntézou a vlastnostmi šesti chirálních amidů 1*H*-imidazol-4(5)-karboxylové kyseliny a opticky aktivních aminů. Připravené amidy byly charakterizovány standardními metodami, zejména hmotnostní spektroskopií, ¹H NMR spektroskopií a elementární analýzou. U třech připravených enantiomerů byly určeny konstanty stability s měďnatým iontem.

KLÍČOVÁ SLOVA

1H-imidazol-4(5)-karboxylová kyselina, opticky aktivní aminy, chirální amidy, komplexometrické titrace

TITLE

Synthesis and properties chiral amides of 1*H*-imidazole-4(5)carboxylic acid.

ANNOTATION

The work focuses synthesis and properties of six chiral amides of 1*H*-imidazole-4(5)carboxylic acid and chiral amines. Synthesized amides were characterized by ¹H NMR spectroscopy, mass spectroscopy and elemental analysis. For three synthesized ligands were determined stability constants with cupric ion.

KEYWORDS

1H-imidazole-4(5)-carboxylic acid, chiral amines, chiral amides, stability constants with cupric ion

Obsah

1. Úvod	8
1.1 Cíl práce	8
2. Teoretická část	9
2.1 Enantioselektivní katalýza	9
2.1.1 Struktura ligandů enantioselektivních katalyzátorů	9
2.2 Enantioselektivní katalyzátory s ligandy obsahující dusík	10
2.2.1 C_2 -symetrické diaminy	11
2.2.2 C_2 -symetrické bisiminy	13
2.2.3 C_2 -symetrické bisamidy	15
2.3 Syntéza amidů	19
2.4 Imidazol a jeho deriváty	21
2.4.1 Fyzikální vlastnosti	22
2.4.2 Chemické vlastnosti	22
2.4.3 Metody příprav imidazolu a jeho substitučních derivátů	23
2.5 Komplexotvorné reakce	25
2.5.1 Koordinační sloučeniny	25
2.5.2 Koordinační rovnováhy a určení konstant stability komplexů	26
3. Experimentální část	28
3.1 Úspěšné syntézy studovaných látek	28
3.1.1 Syntéza 5 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -diimidazo[1,5- <i>a</i> :1',5'- <i>d</i>]pyrazin-5,10-dionu	28
3.1.2 Syntézy amidů odvozených od 3-methylbutan-2-aminu	29
3.1.3 Syntézy amidů odvozených od 1-cyklohexylethanaminu	31

3.1.4	Syntézy amidů odvozených od 1-fenylethanaminu	33
3.2	Měření konstant stability	34
3.3	Přístroje, vybavení a charakterizace	35
4.	Výsledky a diskuse	36
4.1	Syntéza amidů z 2-fenyl-1 <i>H</i> -imidazol-4-karboxylové kyseliny	36
4.1.2	Syntéza bisamidů z chloridu karboxylové kyseliny	36
4.1.3	Syntéza bisamidu z anhydridu karboxylové kyseliny	37
4.1.4	Syntéza bisamidu z esteru karboxylové kyseliny	37
4.1.5	Další syntézy bisamidů	37
4.2	Syntéza amidů z 1 <i>H</i> -imidazol-4(5)-karboxylové kyseliny	38
4.2.1	Syntéza 5 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -diimidazo[1,5- <i>a</i> :1',5'- <i>d</i>]pyrazin-5,10-dionu	38
4.2.2	Syntéza bisamidů	39
4.3	Syntézy monoamidů	40
4.4	Určení konstant stability komplexů	43
5.	Závěr	45
6.	Literatura	46
	Přílohy	50

1. Úvod

Heterocyklické sloučeniny jsou rozšířené ve většině přírodních organických materiálů a podílejí se na průběhu řady životních procesů živých organismů. Počet kruhů v heterocyklické sloučenině a jejich velikost, stejně jako druh, počet a vzájemná poloha heteroatomů nejsou téměř nijak omezeny (jediným z mála omezení je, že kruh musí obsahovat alespoň jeden uhlíkový atom, aby sloučenina mohla být považována za organickou). Z toho je zřejmé, že téměř neomezený je i počet heterocyklických sloučenin a můžeme se s ním setkat prakticky všude¹.

Heterocyklické sloučeniny jsou velmi často součástí ligandů katalyzujících různé chemické reakce. Katalyzátory na bázi koordinačních sloučenin těchto ligandů s kovy jsou využitelné zejména pro syntézu enantiomerů požadované struktury a předpokládané biologické aktivity. Jako ligandy byly mimo jiné často studovány sloučeniny obsahující oxazolový a oxazolinový skelet. Lze předpokládat, že náhrada atomu kyslíku atomem dusíku v těchto strukturách způsobí zvýšení bazicity i nukleofility, což by mohlo vést k tvorbě pevnějších koordinačních sloučenin takového ligandu s kovem. Přes tuto výhodu nebyla doposud derivátům imidazolu a imidazolinu věnována taková pozornost, jako derivátům oxazolového typu. Důvodem může být jak obtížnější syntéza imidazolových derivátů, tak i případná tautomerie derivátů s vodíkem na dusíku 1 imidazolového skeletu. Substitucí tohoto vodíku lze tautomerii zablokovat a získat tak pestřejší spektrum sloučenin, než je tomu u derivátů 1*H*-imidazolu.

1.1 Cíl práce

Cílem této diplomové práce je provést literární rešerši zaměřenou na chirální amidy s imidazolový skeletem, dále pak syntéza a studium vlastností chirálních amidů odvozených od 1*H*-imidazol-4(5)-karboxylové kyseliny a chirálních aminů. U syntetizovaných sloučenin pak ověřit schopnosti tvořit komplexy s vhodným iontem kovu stanovením konstant stability vznikajících koordinačních sloučenin.

2. Teoretická část

2.1 Enantioselektivní katalýza

Enantioselektivní katalýza je rozsáhlou a v poslední době stále důležitější částí organické chemie. Její význam roste se zvyšujícími se nároky na syntézu chirálních sloučenin. Cílem enantioselektivní syntézy je vytvoření nového asymetrického centra s alespoň částečnou konfigurační stereoselektivností, přičemž tato syntéza musí být reprodukovatelná. Cestou k získání chirálních produktů s vysokou enantiomerní čistotou z opticky neaktivních substrátů obsahujících prochirální centrum nebo ze směsi dvou enantiomerů je enantioselektivní katalýza. V takovýchto případech musí do reakce vstoupit další látka, která je chirální. Pokud se tato látka zúčastňuje reakce, řídí její stereoselektivitu a vystupuje z ní v nezměněné podobě, pak se nazývá enantioselektivní katalyzátor. Příčinou stereoselektivnosti reakce je různá energie tranzitních stavů katalyzátoru s reaktanty a tedy různá rychlost vzniku diastereoizomerních produktů²⁻⁴.

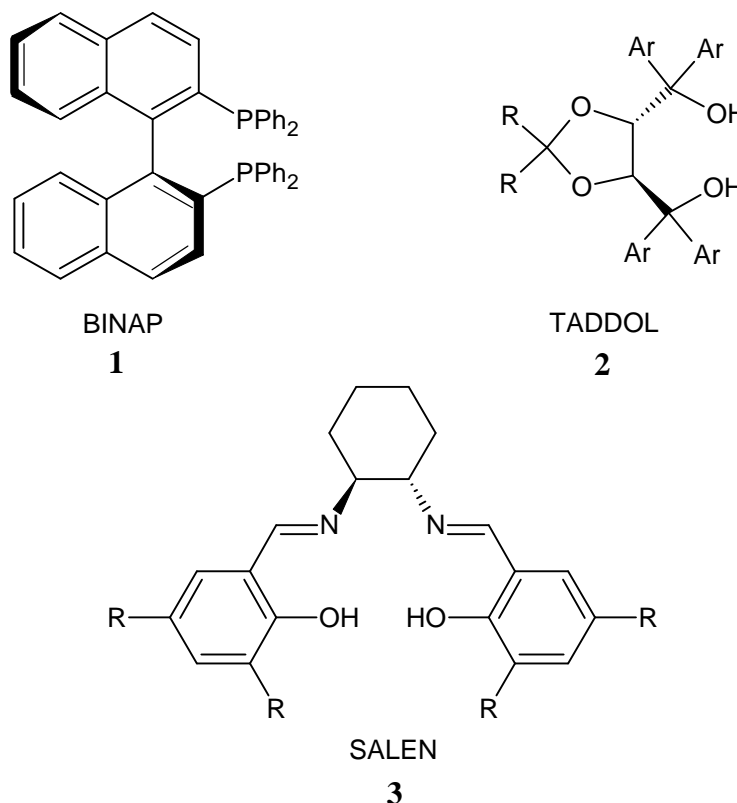
Enantioselektivní katalyzátory jsou většinou koordinační sloučeniny přechodných kovů a ligandů. Ligand by měl být chirální, protože za katalýzy nechirálním katalyzátorem vznikají požadované produkty ve velmi nízkém enantiomerním výtěžku⁴.

Typ a vlastnosti chirálního ligandu určují reaktivitu katalyzátoru a míru stereoselektivitu dané reakce. Výběr centrálního atomu v komplexech je dán stabilitou vzniklých koordinačních sloučenin, elektronovou strukturou použitých ligandů a druhem reakce, pro kterou je katalyzátor určen⁵. Katalytickou aktivitu mohou vykazovat i samotné ligandy (chemokatalýza).

2.1.1 Struktura ligandů enantioselektivních katalyzátorů

Mechanismy katalýzy u většiny enantioselektivních syntéz nejsou dodnes dokonale prozkoumány, a proto při hledání nových ligandů účinných katalyzátorů hraje stále významnou roli intuice spojená s empirickými poznatky a zkušenostmi. Z velkého množství doposud syntetizovaných chirálních ligandů lze vyzdvihnout jen nepatrnou skupinu ligandů, pro které bylo nalezeno uplatnění v praxi z důvodu jejich široké použitelnosti. Společným znakem těchto „privilegovaných ligandů“, lit.⁶, je vysoká stereoselektivita v různých enantioselektivních syntézách a možnost výběru z široké palety kovů při tvorbě koordinačních sloučenin kov-ligand. Pohled na jejich struktury odhalí, že většina z nich má C_2 -symetrii.

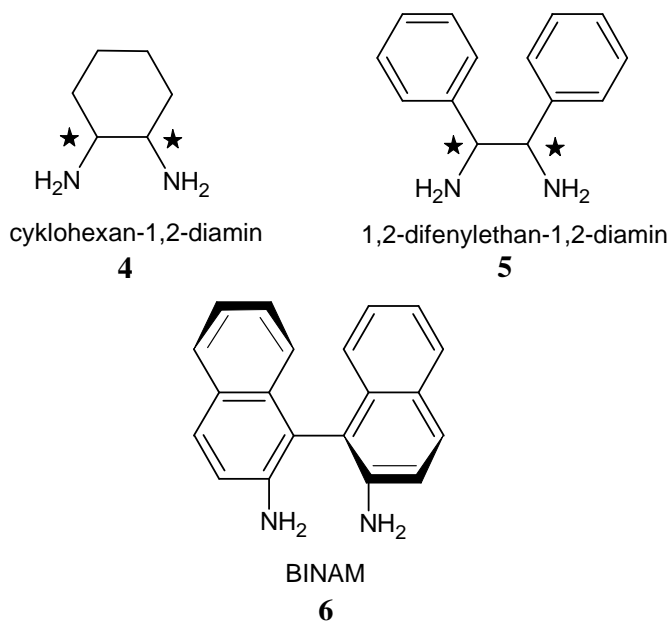
Těmito, v chemickém průmyslu často používanými katalyzátory, jsou BINAP (struktura **1**), TADDOL (struktura **2**) a SALEN (struktura **3**), popř. jejich deriváty.



2.2 Enantioselektivní katalýza s ligandy obsahujícími dusík

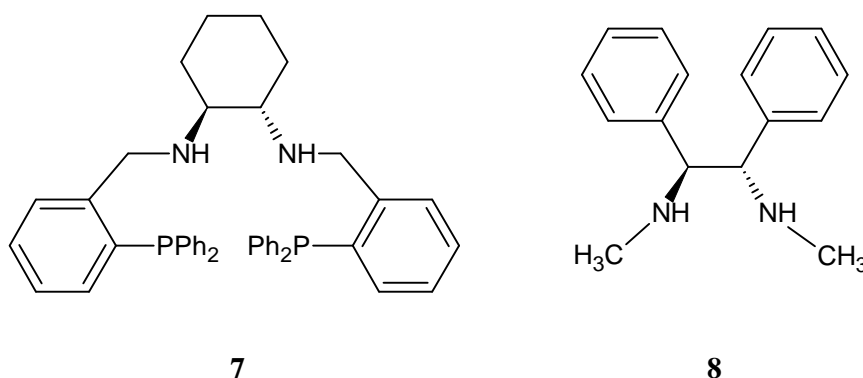
Chirálním ligandům obsahujícím dusík nebyla doposud věnována taková pozornost, i když mají řadu předností. První z nich je, že jsou ve velké míře dostupné v opticky čisté formě (chinin, spartein a strychnin). Navíc, příprava chirálních aminů racemickou rezolucí je jednou z nejlépe popsanych metodik separace enantiomerů⁷. Druhá výhoda spočívá v reaktivitě dusíkového atomu přítomného v prekurzorech chirálních ligandů, což umožňuje uplatnit četná syntetická řešení a tím připravit sloučeniny s požadovanými fyzikálně-chemickými vlastnostmi⁸.

Velmi často používanými C_2 -symetrickými chirálními ligandy popř. jejich prekurzory se v poslední době staly cyklohexan-1,2-diamin **4**, 1,2-difenylethan-1,2-diamin **5** a BINAM (struktura **6**). Následující text se bude převážně zabývat pouze touto úzkou skupinou dusíkatých ligandů.



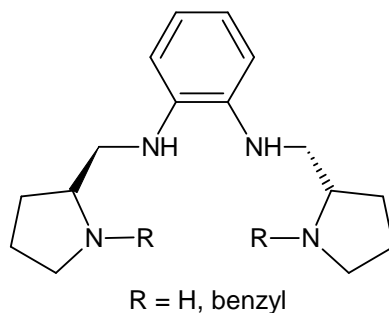
2.2.1 C_2 -Symetrické diaminy

C_2 -Symetrické diaminy **7** a **8** mohou homogenně katalyzovat ve formě svých koordinačních sloučenin s Ru^{III} redukcí acetofenonu. Přítomnost atomů fosforu ve sloučenině **7** zvyšuje donor-akceptorové schopnosti ligandu. Jako redukční činidlo slouží hydrazin nebo kyselina mravenčí⁹, a reakce probíhají s vysokým enantiomerním výtěžkem (91-97% ee), lit.^{10,11}.



Komplex sloučeniny **8** s Pd^{II} byl využit jako jeden z prvních katalyzátorů řídicích stereoselektivitu allylové substituce na substrátech, jako je 1,3-difenyl-2-propenyl acetát. Reakce probíhala jako homogenní (95% ee) nebo heterogenní katalýza (72% ee). Lepších výsledků bylo dosaženo při homogenní katalýze, a to nejen kvůli vyššímu enantiomernímu výtěžku, ale také díky faktu, že při heterogenní katalýze se katalyzátor nedal pro další reakce znovu aktivovat.

Zajímavou skupinu C_2 -symetrických diamidů tvoří tetraaza sloučeniny **9** obsahující ve své molekule čtyři dusíkové atomy¹³.



9

Koordinční sloučeniny diamidu **9** s ionty Ir^{I} a Rh^{I} se využívají při katalytické hydrogenaci prochirálních olefinů (*Schéma 1*), přičemž nejlepší výsledky vykazuje benzylovaný katalyzátor v komplexu s Ir^{I} (30% ee). Vliv struktury ligandu na průběh reakce nebyl zatím zcela objasněn¹⁴.

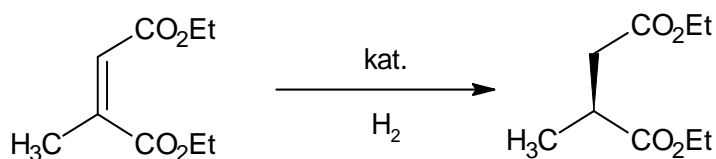


Schéma 1

Další možné použití komplexů sloučeniny **9** s Mn^{II} a Cu^{II} je při syntéze derivátů cyklopropanu, které se využívají jako insekticidy a prekurzory léčiv (*Schéma 2*). Substituce pyrrolového dusíku ligandu a druh použitého kovu měly na průběh cyklopropanační reakce zanedbatelný vliv, reakce však probíhala s malým enantiomerním výtěžkem (ee < 10%), lit.¹⁵.

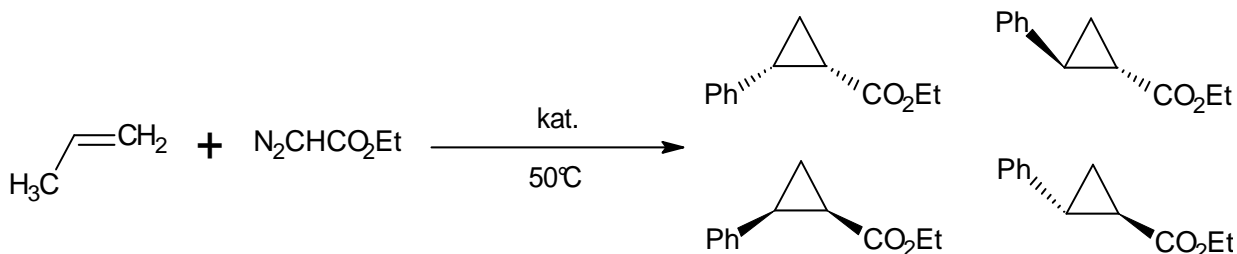
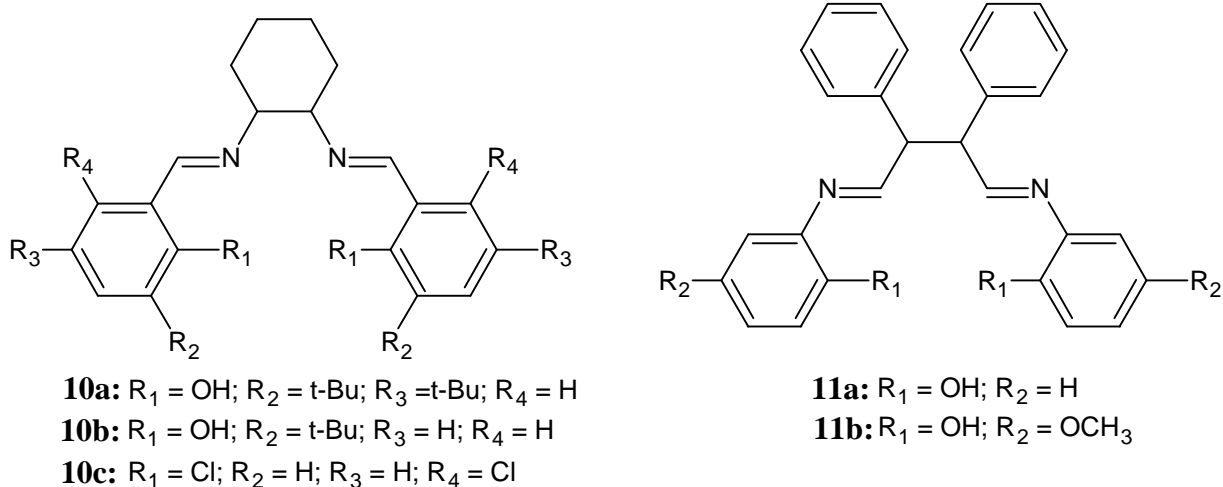


Schéma 2

2.2.2 C₂-Symetrické bisiminy

Historicky prvním C₂-symetrickým bisiminem byl SALEN (struktura **3**), který byl poprvé připraven v roce 1889 reakcí cyklohexan-1,2-diaminu se dvěma ekvivalenty salicylaldehydu. Tato sloučenina a řada derivátů SALENU **10a-11b** obsahují dvě kovalentní a dvě koordinační místa, díky čemuž jsou tyto ligandy ideální pro ekvatoriální koordinaci přechodných kovů. Výběr substituentů benzenového jádra umožňuje ovlivnit rozpustnost bisiminů v alkanech popř. aromatických rozpouštědlech¹⁶.



Koordinační sloučenina **10a** s Mn^{III} slouží jako katalyzátor enantioselektivních epoxidací jednoduchých olefinů¹⁷. Reakce probíhá s vysokým chemickým (97%) i enantiomerním výtěžkem (98% ee). Při reakci se obvykle využívá 2-5% roztok katalyzátoru v organickém rozpouštědle a zdrojem kyslíku je obvykle peroxybenzoová kyselina (Schéma 3).

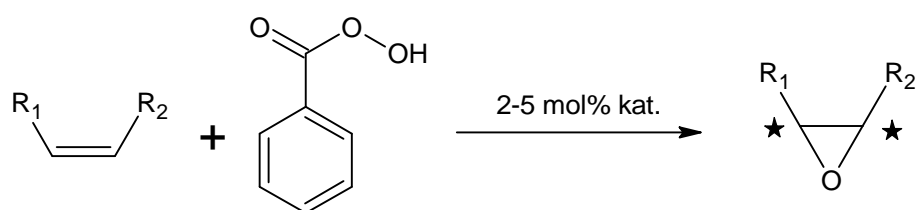


Schéma 3

V nedávné době byla také poprvé popsána obdoba Streckerovy reakce katalyzovaná komplexem **10a** s Al^{III}, probíhající s vysokým chemickým (91%) i enantiomerním výtěžkem (95% ee) (Schéma 4), lit.¹⁸.

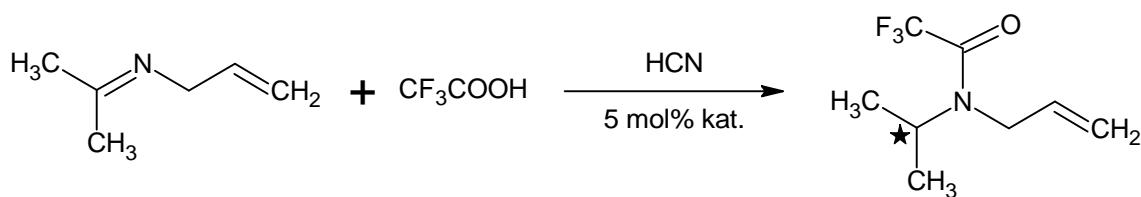


Schéma 4

Velmi dobré výsledky ($ee > 87\%$) vykazují koordinační sloučeniny Ti^{IV} s ligandy **10b** a **11a** katalyzujícími kyanosylilaci benzaldehydu (Schéma 5). Použité tetradentátní ligandy narozdíl od bidentátních ligandů netvoří vícejaderné agregáty, čímž zlepšují stereoselektivní průběh reakce^{19,20}.

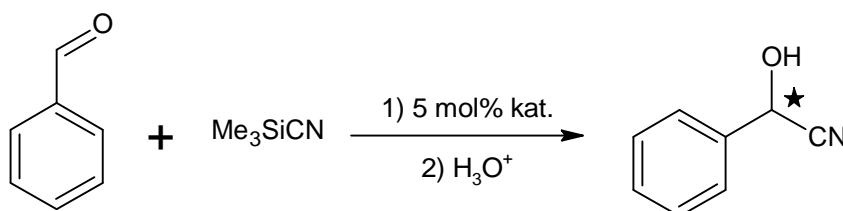


Schéma 5

Další možné využití komplexů bisamidů **10c** a **11b** s Cu^{II} je v analogii katalytických inzercí karbenu do vazby C-H, lit.²¹⁻²³. Mechanismus reakce není doposud zcela znám. Autoři se domnívají, že reaktivní forma ylidu je v tomto případě generována odštěpením diazokupiny za přítomnosti Lewisovy báze (Schéma 6). Přítomnost volného ylidu je podle autorů pravděpodobnější, než vznik asociátu ylid-kov. Ať už je průběh reakce jakýkoliv, představuje tato syntéza obecný přístup k syntéze cyklických etherů.

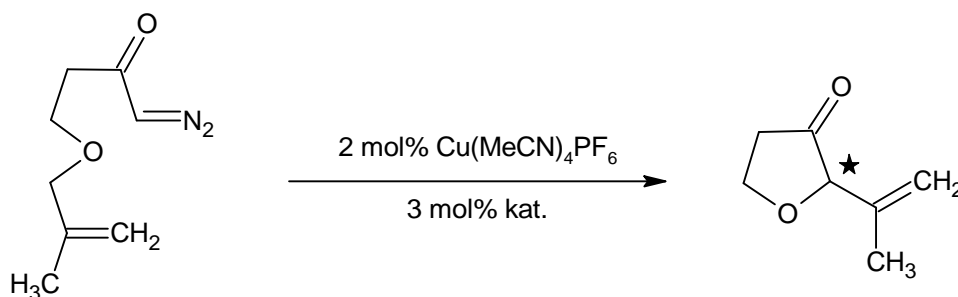
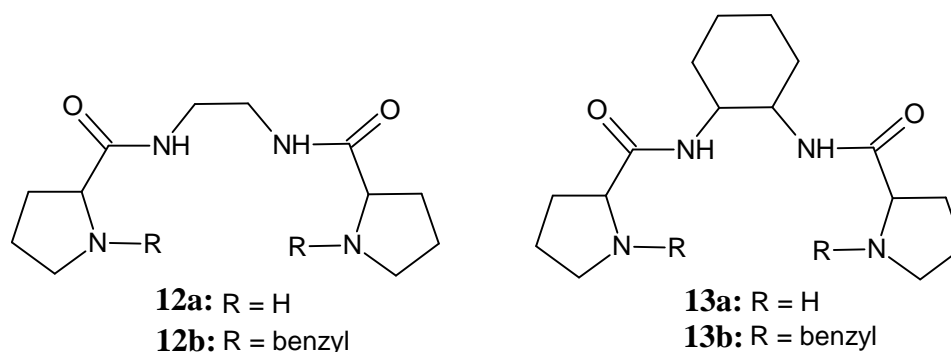


Schéma 6

2.2.3 C_2 -Symetrické bisamidy

Jedno z mnoha využití C_2 -symetrických bisamidů **12a-13b** je v homogenní katalýze, která oproti heterogennímu průběhu nabízí řadu výhod, zejména řízení chemo-, regio- a stereoselektivity⁸.



Koordinacími sloučeninami **12a-13b** s Rh^I a Ir^I byly katalyzovány asymetrické hydrogenace prochirálních olefinů (Schéma 7). Ligandy **12a** a **12b** se ukázaly pro tento typ reakce jako nepřilíš účinné (4-5% ee) v porovnání s ligandy **13a** a **13b** (9-30% ee). Rozdíl v enantiomerních výtěžcích je pravděpodobně způsoben jiným prostorovým uspořádáním a odlišnými donor-akceptorovými schopnostmi ligandů. Velice důležitou se ukázala substituce pyrrolidinového dusíku. V případě, že dusík nebyl substituován, probíhala reakce s nižším enantiomerním výtěžkem (16% ee), než u benzyl derivátu pyrrolidinu (30% ee). Tento rozdíl je způsoben opět sterickými vlivy a rozdílnou koordinací kovu^{14,24}.

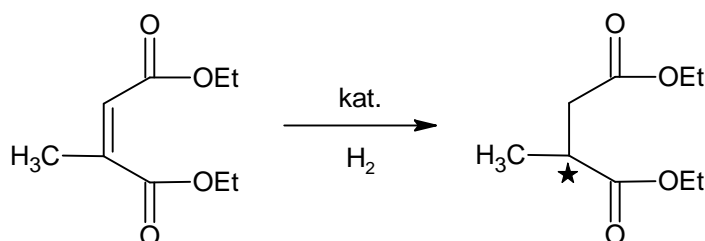
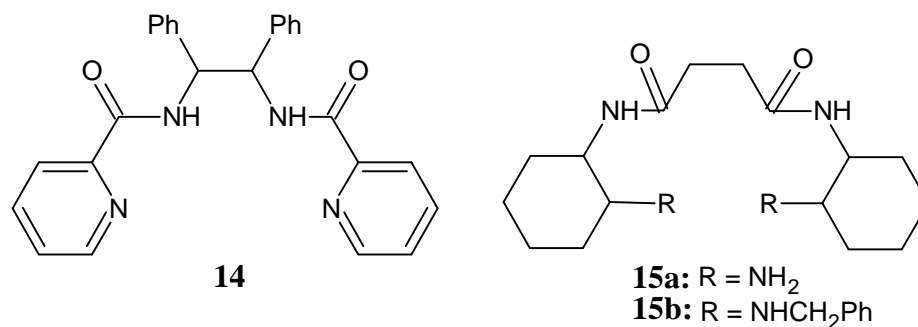


Schéma 7

Komplexy ligandů **14-15b** s Co^{II} , Ir^I , Rh^I a Ru^I mohou katalyzovat redukce ketonů, při kterých se jako redukční činidlo využívá propan-2-ol (Schéma 8). Z uvedeného příkladu je zřejmé že se jedná o analogii Meerwein-Ponndorff-Verleyovy redukce¹. Katalýza reakce ligandem **14** měla minimální chemický výtěžek. Nejlepší enantiomerní výtěžek se pohyboval v závislosti na použitém kovu v rozmezí 22% ee, lit.²⁵.



Oproti tomu v případě, kdy byla stejná reakce (Schéma 8) katalyzována komplexem s ligandem **15a** nebo **15b** s Ru^I zvýšil se v obou případech chemický (30% resp. 71%) i enantiomerní (15% ee resp. 38% ee), lit.²⁶.

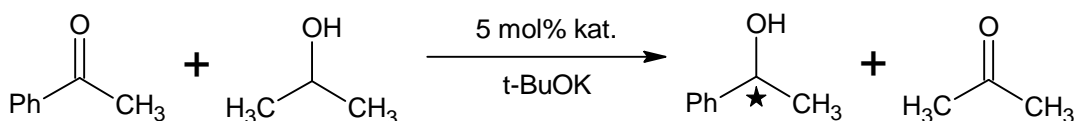
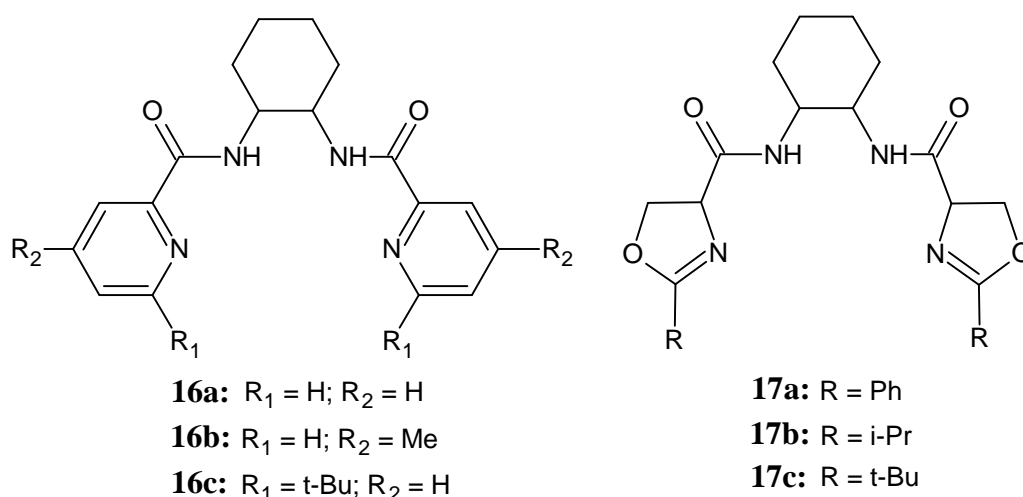


Schéma 8

C₂-Symetrické bisamidy **16a-17c** lze také využít ke katalýze allylových substitucí²⁷. Při těchto reakcích se využívá koordinačních sloučenin Pd, Mo, W, Ir, Rh a Ru²⁸⁻³³. Zajímavé je, že v případech, kdy byla reakce katalyzována komplexy palladia a heterocyklické jádro ligandu substituováno aromátem, probíhala allylová substituce z více stericky bráněné strany²⁹.



Jedno z možných použití ligandů **16a-17c** a jejich komplexů s Mo^{VI} je při katalýze allylové substituce mající za substrát methyl-2-fenylvinyl karbonát (Schéma 9). Reakce probíhá v případě použití ligandu **16a** s vysokým enantiomerním výtěžkem (89% ee). Na této reakci

byl studován vliv substituce ligandu na jeho sterické a stereoselektivní vlastnosti. Použití ligandu **16b** snížilo katalytickou aktivitu ligandu (76% ee), na druhou stranu katalýza ligandem **16c** proběhla se stejně vysokým enantiomerním výtěžkem (89% ee), jako při použití ligandu **16a**, lit.³⁴.

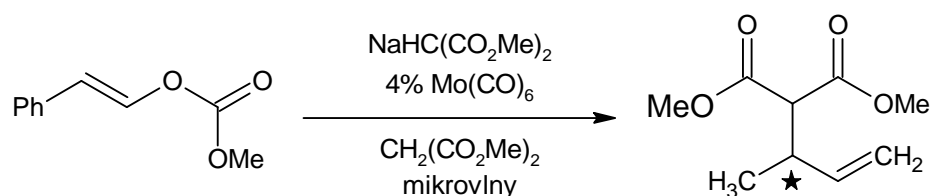
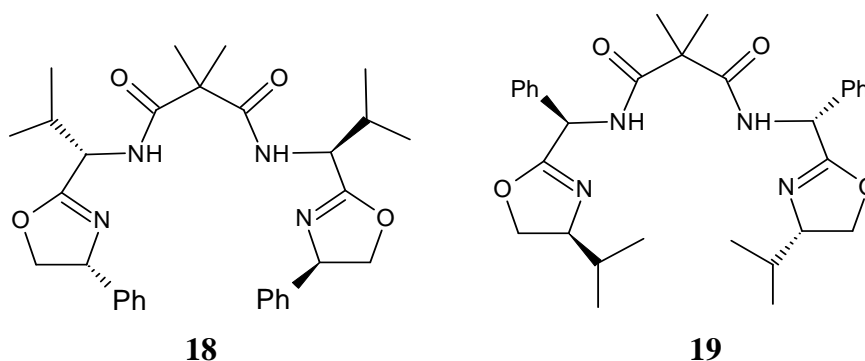


Schéma 9

Mechanismus allylové substituce katalyzované komplexem ligandu **16a-17c** s Mo^{VI} není ještě zcela znám. Nicméně z uvedených výsledků vyplývá, že sterická zábrana v blízkosti koordinačního místa snižuje stereoselektivitu i chemický výtěžek reakce (platí pro ligandy **16a-16c**), lit.³⁵.

Stejná reakce (Schéma 9) byla katalyzována komplexními sloučeninami Mo^{VI} s ligandy **17a-17c**, které byly přiraveny z chirálního (1*S*,2*S*) a (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diaminu. V obou případech reakce probíhala s vysokým enantiomerním výtěžkem (89% ee) s tím rozdílem, že každý z ligandů katalyzoval reakci ve prospěch jiného enantiomeru. Substituenty oxazolinu neměly na enantiomerní výtěžek výraznější vliv^{36,37}.

Tetradentátní bisamidy **18-19** lze použít pro katalytickou adici organozinečnatých sloučenin na aldehydy. Ligandy **18** a **19**, které byly syntetizovány z L-alaninu resp. z L-valinu byly použity ke katalýze adice dialkylzinečnatého činidla na benzaldehyd (Schéma 10), přičemž lepšího chemického výtěžku bylo dosaženo při použití ligandu **18**, lit.³⁸.



Zajímavé je, že rozdílná absolutní konfigurace na oxazolinové části ligandu neměla vliv na absolutní konfiguraci vznikajícího enantiomeru. Katalyzátory poskytovaly jako majoritní produkt reakce *S*-enantiomer (78% ee), lit.³⁹.

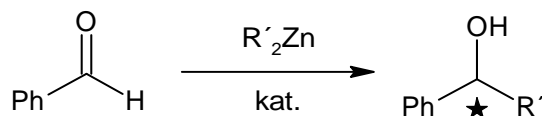
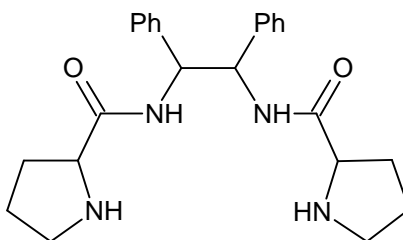


Schéma 10

Ligandem **20** lze ovlivnit stereoselektivitu aldolové kondenzace benzilu s acetonem. Uvedená reakce je podle autorů první publikovanou organokatalytickou cestou pro přípravu 2-hydroxy-1,4-diketo sloučenin katalyzovanou tetraaza ligandy (Schéma 11), lit.^{40,41}.

**20**

Reakce probíhá s velmi malým chemickým (20%), ale vysokým enantiomerním výtěžkem (70-90% ee). Při porovnání stereochemického průběhu reakce je majoritním produktem *S*-enantiomer, tedy enantiomer s opačnou konfigurací, než produkt získaný katalýzou s dříve používanými ligandy⁴².

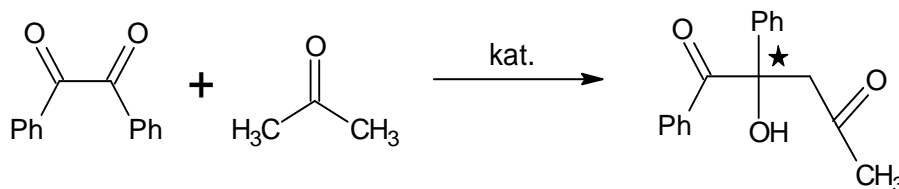
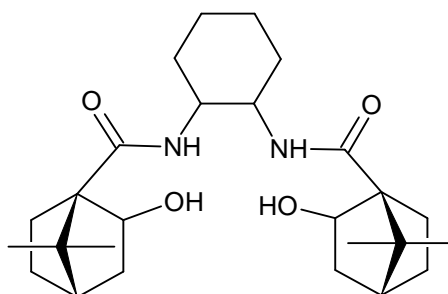


Schéma 11

V neposlední řadě lze C_2 -symetrickým bisamidem **21** katalyzovat za přítomnosti $Ti(i-PrO)_4$ kyanosililace aldehydů (Schéma 5). Výhodou tohoto katalyzátoru je dobrá stabilita ligandu a vysoký enantiomerní výtěžek reakce (98% ee), lit.⁴³.

**21**

2.3 Syntéza amidů

Amidy mohou být syntetizovány různými metodami. Jednou z možných syntéz je reakce využívající k aktivaci kyseliny ethylchlor-formiát (Schéma 12). K suspendované karboxylové kyselině v THF se za intenzivního míchání přidá odpovídající množství triethylaminu, ethylchlorformiátu a diaminu. Výtěžky se pohybovaly rozmezí 70-80%, lit.^{14,24}.

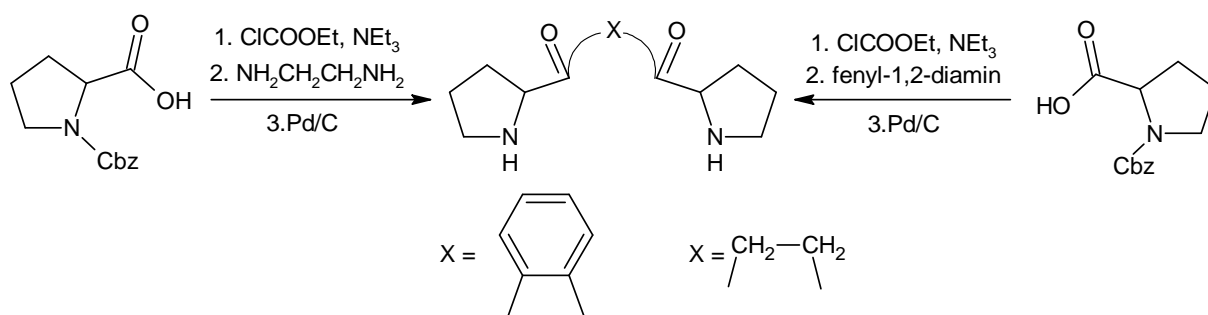


Schéma 12

C_2 -Symetrický diamid lze připravit reakcí 1*H*-imidazol-4(5)-karboxylové kyseliny a *N*-hydroxy-sukcinimidu (Schéma 13). Nevýhodou reakce je množství vedlejších produktů, které vznikají reakcí pyrrolového dusíku imidazolu s aktivovanou karboxylovou kyselinou. Současně vzniklý polymer je velmi špatně odstranitelný⁴⁴.

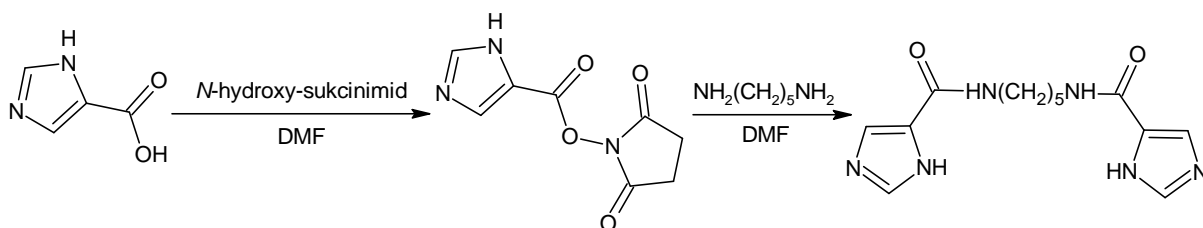


Schéma 13

Amidy lze syntetizovat reakcí esterů s aminy. Estery karboxylových kyselin jsou méně reaktivní než anhydridy nebo chloridy, proto musí být zvýšena reaktivita aminu, a to jeho deprotonací⁴⁵⁻⁴⁷. V uvedeném příkladě (Schéma 14) reagoval butyllithiem deprotonovaný cyklohexan-1,2-diamin s ethylesterem při 0 °C. Výtěžek reakce 26%, lit.⁴⁷.

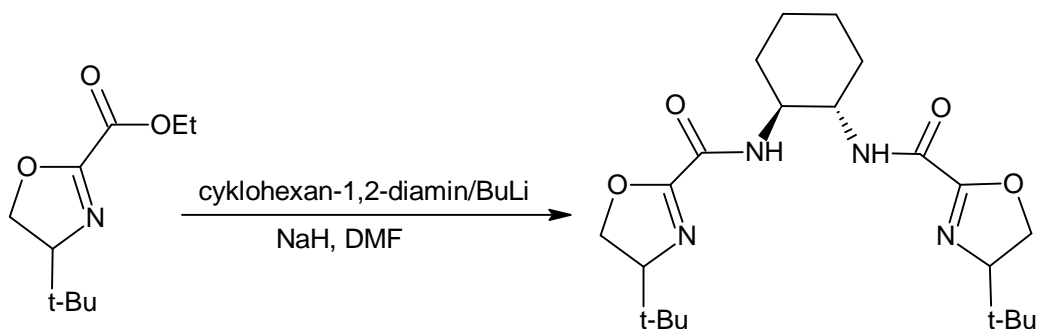


Schéma 14

K syntéze tetraaza bisamidů lze využít *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimid (DCC), lit.^{48,49}. Nevýhodou je vznik řady vedlejších produktů a malý výtěžek reakce (Schéma 15).

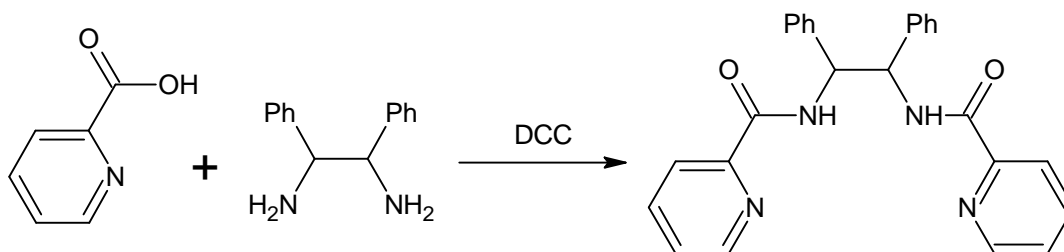


Schéma 15

Výchozími látkami pro přípravu amidů mohou být chloridy karboxylových kyselin a aminy⁵⁰⁻⁵². Ve znázorněné reakci (Schéma 16) reagoval cyklohexan-1,2-diamin se dvěma ekvivalenty chloridu kyseliny v mírně bazickém prostředí. Výtěžek reakce 80%, lit.⁵².

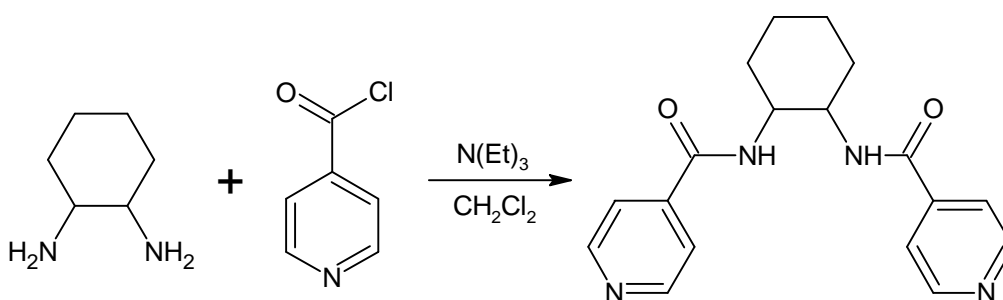


Schéma 16

Také karboxylové kyseliny mohou reagovat s aminy za vzniku amidů¹. Např. pyridin-2-karboxylová kyselina takto reaguje s ethan-1,2-aminem za katalýzy PPh₃ (Schéma 17). Výtěžek reakce po krystalizaci z CHCl₃ 90%, lit.⁵³.

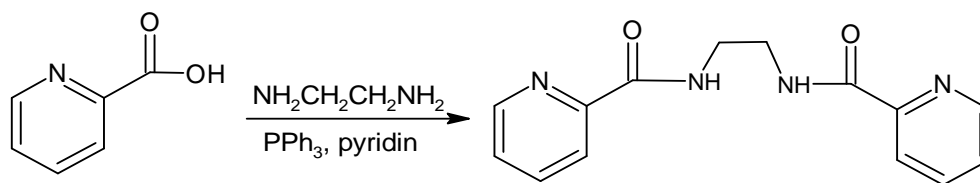


Schéma 17

Zajímavou syntézou je příprava amidu z derivátu pyrazin-5,10-dionu (Schéma 18), lit.^{46,54}. Pro snadnější průběh reakce bylo třeba amin deprotonovat NaHMDS v THF pod inertní atmosférou argonu. Výtěžek reakce 46%, lit.⁴⁶.

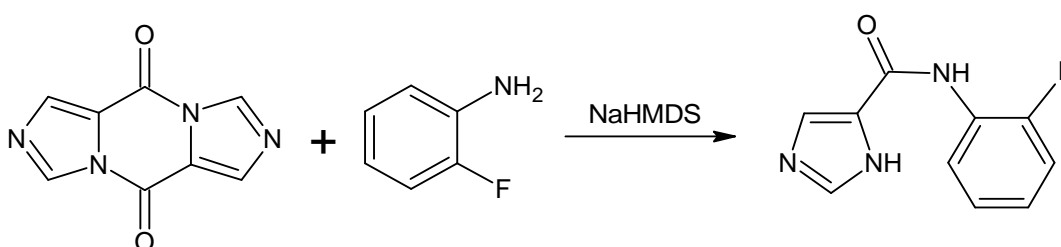
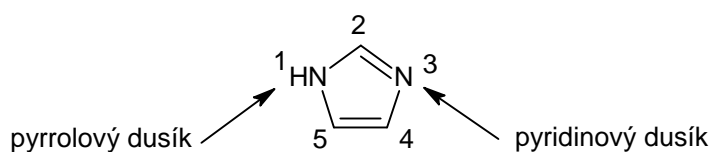


Schéma 18

2.4 Imidazol a jeho deriváty

V této kapitole budou uvedeny fyzikální a chemické vlastnosti *1H*-imidazolu a jeho reaktivita. *1H*-Imidazol **22**, systematicky *1H*-1,3-diazol, je pětičlenný cyklus obsahující dva dusíkové heteroatomy, tzv. pyrrolový (NH - poloha 1) a pyridinový (N - poloha 3) dusík¹. Pyridinový dusík výrazně snižuje reaktivitu uhlíkových atomů kruhu k elektrofilnímu ataku a zvyšuje reaktivitu k nukleofilům. Naopak pyrrolový dusík podstatně zvyšuje reaktivitu k elektrofilům. Chemické chování *1H*-imidazolu je pak výslednicí takového protichůdného působení pyridinového a pyrrolového heteroatomu¹.

**22**

2.4.1 Fyzikální vlastnosti

1*H*-Imidazol je bezbarvá krystalická látka dobře rozpustná ve vodě, málo v benzenu, cyklohexanu a nerozpustná v petroletheru. Fyzikální konstanty jsou: b.t. 159 °C, b.v. 256 °C, dipólový moment 3,84 D. Studium fyzikálních vlastností 1*H*-imidazolu bylo jisténo, že ve sloučeninách obsahujících imidazolový skelet mají významnou úlohu vodíkové vazby (Schéma 19). 1*H*-Imidazol je ve vodném roztoku asociován ve skupinách asi po 20 molekulách^{1,55}.

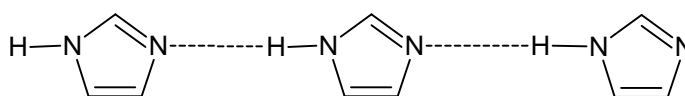


Schéma 19

Na rozdíl od příbuzných heterocyklů obsahujících kromě dusíku kyslík (oxazol) nebo síru (thiazol), dochází při substituci 1*H*-imidazolu k výraznějším změnám fyzikální vlastností, např. přítomnost methyl nebo ethyl skupiny na některém z uhlíkových atomů imidazolového kruhu zvyšuje podle očekávání bod varu (1*H*-imidazol 256 °C, 4-methyl-1*H*-imidazol 264 °C), avšak substituce vodíku na pyrrolovém dusíku sníží bod varu vzhledem k poklesu schopnosti molekul se asociovat (1-methylimidazol 198 °C), lit.^{1,55}.

2.4.2. Chemické vlastnosti

1*H*-Imidazol se chová jako báze ($pK_a = 6,95$; voda, lit.¹), k protonaci dochází na pyridinovém dusíku, který není zapojený do aromatické konjugace heterocyklického jádra. Bazicita je v porovnání s pyridinem ($pK_a = 5,22$; voda, lit.⁵⁶) vyšší v důsledku přítomnosti pyrrolového dusíku, který má slabý indukční elektronakceptorní efekt a silný mezomerní elektrondonorní efekt. Vyšší zásaditost 1*H*-imidazolu v porovnání s pyridinem je možné vysvětlit také tím, že po protonaci vzniká symetrický stabilní kation (Schéma 20). 1*H*-Imidazol poskytuje s mnohými anorganickými kyselinami stálé krystalické soli^{1,55}.

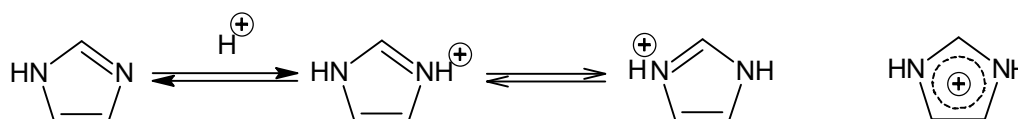


Schéma 20

1*H*-Imidazol je také slabou kyselinou ($pK_a = 14,52$; voda, lit.⁵⁶), je však silnější kyselinou než 1*H*-pyrrol ($pK_a = 16,5$; voda, lit.⁵⁶) v důsledku elektronakceptorního efektu pyridinového dusíku. Působením silných zásad (např. amidu sodného) se imidazol deprotonuje (Schéma 21), lit.⁵⁵.

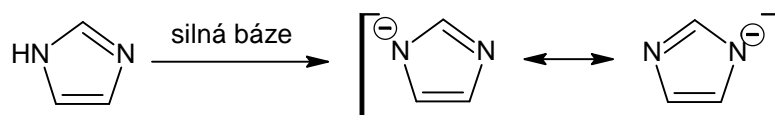


Schéma 21

Vodík na pyrrolovém dusíku lehkou migruje na pyridinový dusík a tím zapříčiňuje tautomerii (Schéma 22). Imidazoly substituované v polohách 4 a 5 jsou proto totožné. Pokud je substituován pyrrolový dusík, pak je znemožněna tautomerie a existují dva konstituční izomery se substituenty v poloze 4 nebo 5.

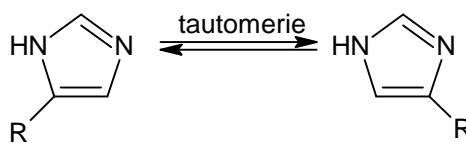


Schéma 22

2.4.2 Metody příprav imidazolu a jeho substitučních derivátů

Antitezí struktury derivátů imidazolu lze dospět ke dvěma typům reakcí: a) ke kondenzaci 1,2-dikarbonylových sloučenin s amoniakem a aldehydem (formaldehydem), b) ke kondenzaci α -halogenketonů s amoniakem a s kyselinou mravenčí nebo s formamidem (Schéma 23), lit.⁵⁷.

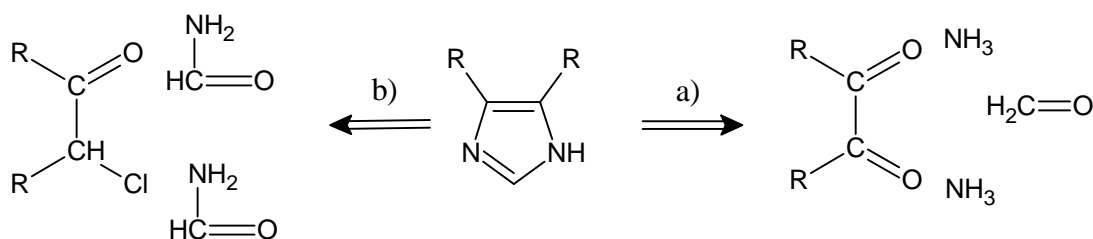


Schéma 23

2-Fenyl-1*H*-imidazoly mohou být připraveny pomocí starších metod používaných při syntéze imidazolu, to jest reakcí příslušných aldehydů s dikarbonylovými sloučeninami v

kapalném amoniaku. Tato syntéza může být provedena mnoha způsoby s určitými obměnami, například reakcí α -hydroxyketonu s octanem měďnatým místo dikarboxylové sloučeniny. Jiné metody využívají pro reakci mezi α -aminonitrily a aldehydy nebo reakci α -halogenketonů s benzamidinem. 2-Fenyl-1*H*-imidazol lze připravit reakcí α -aminoacetalů (nebo α -amino aldehydů) s benzimidátem (Schéma 24). Výtěžek reakce 62 % lit.⁵⁸.

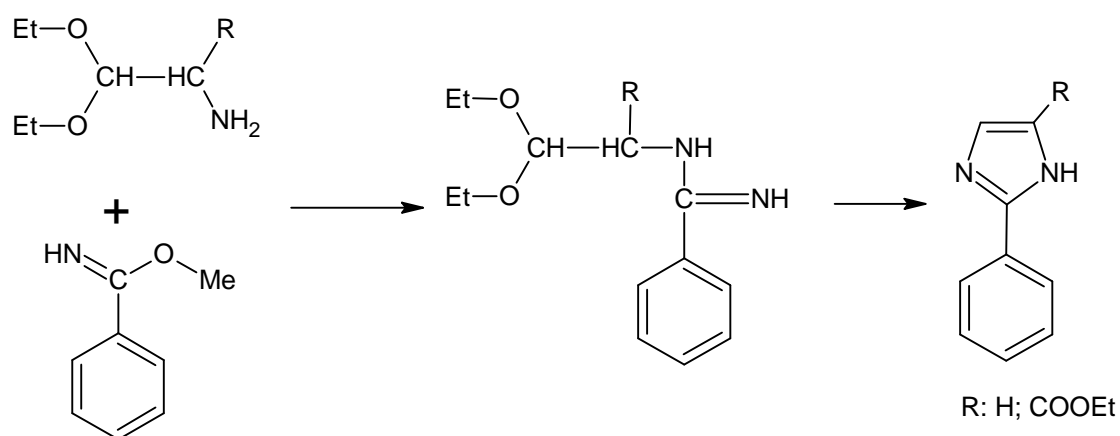


Schéma 24

Studium reakce α -aminoaldehydu s methyl nebo ethylbenzimidátem ukázalo, že se takovéto kondenzace velmi snadno uskutečňují ve zředěném roztoku v ethanolu při neutrálním pH, lit.⁵⁸.

(2-Fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanol lze získat Schunakovou metodou (Schéma 25), která spočívá v kondenzaci dihydroxyacetonu (dimer), benzamidinu v kapalném amoniaku nebo její obměnou, kdy reaguje benzamidin hydrochlorid s dihydroxyacetone (dimer) ve vodném roztoku amoniaku za přítomnosti chloridu amonného⁵⁹. Výtěžek reakce (73% resp. 40%)

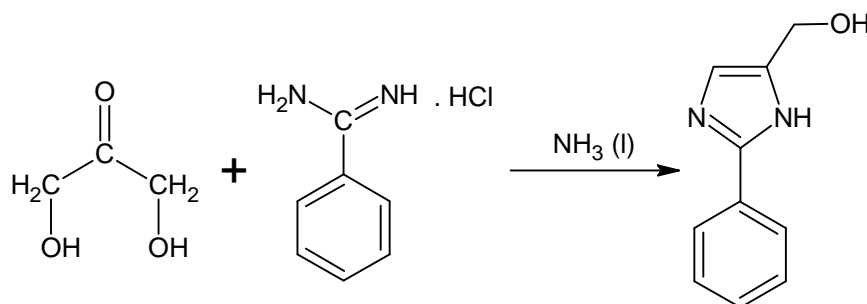


Schéma 25

Nejvýhodnější výchozí sloučeninou pro přípravu 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karboxylové kyseliny je (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanol. Obecně lze oxidaci alkoholů provádět v případech, kdy uhlík substituovaný hydroxylovou skupinou nese alespoň jeden vodík. Primární alkoholy se snadno oxidují oxidačními činidly jako jsou kyselina chromová, manganistan draselný v kyselém prostředí, oxid chromový apod. na aldehydy, které jsou ještě snáze oxidovatelné až na karboxylové kyseliny. Sekundární alkoholy poskytují za stejných podmínek ketony, terciární alkoholy se zmíněnými činidly oxidovat nedají. Při použití silnějších oxidovadel (jodistan draselný) se štěpí vazby mezi uhlíky⁶⁰.

Přípravu 2-fenyl-1*H*-imidazol-4-karboxylové kyseliny lze provést, jak bylo předesláno, oxidací (2-fenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanolu (Schéma 26). Výtěžek reakce 85%, lit.⁵⁵.

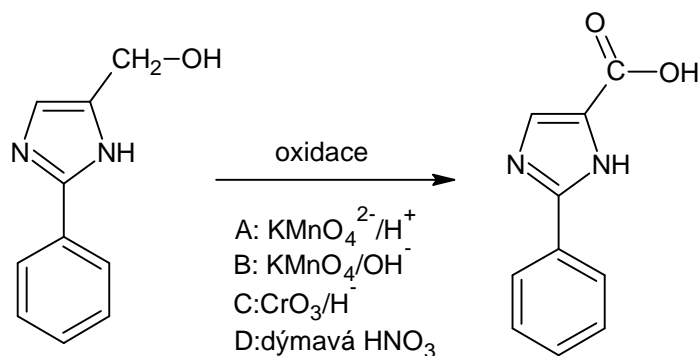


Schéma 26

2.5 Komplexotvorné reakce

2.5.1 Koordinační sloučeniny

Koordinační sloučeniny (komplexy) s kovy jsou tvořené Lewisovou bází (ligand) a Lewisovou kyselinou (atom nebo ion kovu). Vazba mezi ligandem a kovem je zprostředkována volnými elektronovými páry donorového atomu ligandu, které jsou poskytnuty do akceptorních vakantních orbitalů centrálního kovu. Z tohoto důvodu je tento typ vazby označován jako donor-akceptorová vazba. Centrální atom je charakterizován koordinačním číslem, které odpovídá počtu donorových atomů.

Mezi důležité vlastnosti koordinačních sloučenin patří stabilita komplexu charakterizovaná konstantou stability a rychlost vzniku komplexu, která je definovaná rychlostní konstantou. Rychlost vzniku komplexů může být do jisté míry ovlivněna konkurenčními reakcemi, při kterých se tvoří jiné komplexy, a to zejména s ligandy molekul rozpouštědla⁶¹.

2.5.2 Komplexotvorné rovnováhy a určení konstanty stability komplexu

Tvorba komplexů je rovnovážnou reakcí atomů kovu (M) a molekul ligandu (L) (Schéma 27).

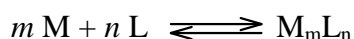


Schéma 27

Dílejší rovnováhy lze kvantitativně popsat konstantami stability komplexu β_{mn} podle rovnice (1)

$$\beta_{mn} = \frac{[M_m L_n]}{[M]^m [L]^n} \quad (1)$$

Spektrofotometrické metody určení konstant stability komplexů β_{mn} vycházejí z Lambert-Beerova zákona⁵⁶⁶². Titruje se roztok ligandu roztokem kovu o vhodných koncentracích a sleduje se změna absorbance roztoku ve vhodném rozsahu vlnových délek. Pro každou hodnotu absorbance $A_{j,k}$ platí

$$A_{j,k} = \varepsilon_{L,k} l [L]_j + \varepsilon_{M,k} l [M]_j + \sum \varepsilon_{u,k} l [M_m L_n]_j, \quad (2)$$

kde k je vlnová délka, j odpovídá koncentraci kovu po j -tém přidavku a i značí příslušný komplex. Pro analytické koncentrace kovu c_M a ligandu c_L během titrace platí

$$c_{M,j} = [M]_j + \sum m [M_m L_n]_j, \quad (3)$$

a

$$c_L = [L]_j + \sum n [M_m L_n]_j. \quad (4)$$

Pro výpočet se používá matice absorbancí ve vhodně zvoleném rozsahu vlnových délek (řádky koncentrace kovu j , sloupce vlnové délky k) a regresního modelu, pro jehož tvorbu je nutné znát počet a typ komplexů existujících v roztoku. Kombinací rovnic (2), (3) a

(4) pro všechny komplexy v roztoku se získá regresní vztah, ve kterém jako neznámé parametry vystupují molární absorpční koeficienty ε_{κ} všech komplexů při všech použitých vlnových délkách a příslušné logaritmy konstant stability $\log \beta_{mn}$. Neznámé molární absorpční koeficienty ligandu a kovu se vypočtou z nezávislých měření jejich spekter. Úloha se řeší nelineární regresí⁶².

3. Experimentální část

3.1 Úspěšné syntézy studovaných sloučenin

3.1.1 Syntéza 5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazin-5,10-dionu

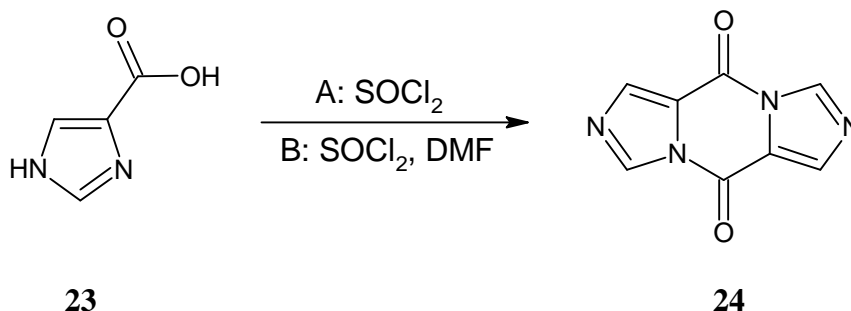


Schéma 28

Metoda A:

Syntéza dimeru **24** byla provedena podle literárního postupu (Schéma 28), lit.⁴⁶. Ve 25 ml jednohrdlé baňce byla v thionylchloridu jako rozpouštědle za míchání suspendována kyselina **23**. Reakční směs byla refluxována 18 hod a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Vyloučená pevná látka byla odfiltrována a filtrační koláč několikrát promyt toluenem. Surový produkt byl vysušen ve vysokém vakuu a poté krystalizován z acetonitrilu nebo vakuově sublimován při teplotě 200-300 °C. Navážky a objemy výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti produktu jsou uvedeny v Tabulce I.

Tabulka I Navážky a objemy výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti sloučeniny **24**, metoda A

Navážka 23		SOCl ₂		Výtěžek 24	Bod tání
[g]	[mmol]	[ml]	[mol]	[%]	[°C]
0,50	4,43	7,5	0,10	75 ^a	279-282
1,00	8,92	15,0	0,21	80 ^b	280-281

^aVýtěžek dimeru **24** po krystalizaci z acetonitrilu

^bVýtěžek dimeru **24** po vakuové sublimaci

Metoda B:

Syntéza dimeru **24** byla provedena podle literárního postupu (Schéma 28), lit.⁵⁴. V jednohrdlé baňce byla v toluenu za míchání suspendována kyselina **23**. Dále bylo přidáno katalytické množství *N,N*-dimethylformamidu a thionylchlorid. Reakční směs byla refluxována 2,5 hod a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Vyloučená pevná látka byla odfiltrována a promyta toluenem. Surový produkt byl vysušen ve vysokém vakuu a poté krystalizován z acetonitrilu nebo vakuově sublimován při teplotě 200-300 °C. Navážky a objemy výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti produktů jsou uvedeny v Tabulce II.

Tabulka II Navážky a objemy výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti sloučeniny **24**, metoda B

Navážka 23		SOCl ₂		Toluen	Výtěžek 24	Bod tání
[g]	[mmol]	[ml]	[mmol]	[ml]	[%]	[°C]
0,50	4,43	0,10	13,38	100	78 ^a	280-282
1,00	8,92	0,20	26,76	200	91 ^b	281-282

^aVýtěžek dimeru **24** po krystalizaci z acetonitrilu

^bVýtěžek dimeru **24** po vakuové sublimaci

5*H*,10*H*-Diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazin-5,10-dion **24** byl charakterizován: EI-MS (70 eV) *m/z* (rel. int.) 188 (M⁺, 100); 95 (22); 94 (23); 67 (24); 39 (8), (Příloha I). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 8,24 (s, 2H, *H*_{im}); δ = 8,87 (s, 2H, *H*_{im}) (Příloha II). Elementární analýza vypočteno pro C₈H₄N₂O₂ (188,143): C 51,07; H 2,14; N 29,78; O 17,01; nalezeno: C 50,19; H 2,80; N 29,23.

3.1.2 Syntéza amidů odvozených od 3-methylbutan-2-aminu

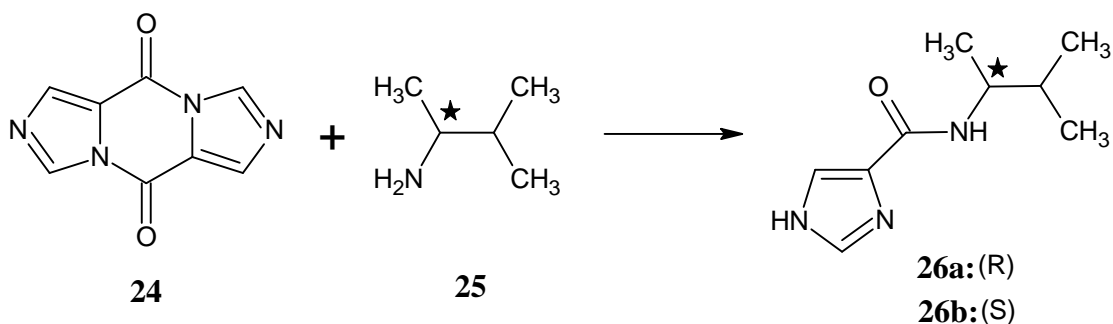


Schéma 29

Syntéza amidu **26** vycházejí z (2*S*)-3-methylbutan-2-aminu nebo (2*R*)-3-methylbutan-2-aminu a dimeru **24** byla provedena stejným způsobem (Schéma 29), podle modifikovaného literárního postupu^{46,54}.

Do jednohrdlé baňky byl předložen dimer **24**, který byl suspendován v 50 ml tetrahydrofuranu. Po 30 min míchání byl přidán amin **25** a reakční směs byla dále míchána čtyři dny za laboratorní teploty. Po uplynutí reakční doby byla suspenze zahuštěna na rotační vakuové odparce a vyloučená pevná látka odfiltrována. Filtrační koláč byl několikrát promyt tetrahydrofuranem. Z filtrátu bylo oddestilováno rozpouštědlo, odparek byl důkladně promyt ethylacetátem a nerozpuštěný zbytek byl odfiltrován. Filtrační koláče byly spojeny a několikrát promyty toluenem. Takto získaný surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát (EA):hexan 3:1). Navážky výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti produktů jsou uvedeny v Tabulkách III a IV.

Tabulka III Navážky výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti připraveného amidu **26a**

Navážka 24 [mg] [μmol]		Navážka 25 [mg] [μmol]		Výtěžek 26a [%]	Bod tání [°C]
30,1	159,98	35,1	402,71	70	>350
50,4	267,88	57,9	664,30	70	>350

N-[(1*R*)-1,2-dimethylpropyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamid **26a** byl charakterizován: EI-MS (70 eV) *m/z* (rel. int.) 181 (M⁺; 2); 138 (100); 95 (80); 72 (5); 68 (7); (Příloha III). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 25 °C): δ = 0,98-1,02 (m, 6H, CH(CH₃)₂); δ = 1,24 (d, 3H, CHCH₃); δ = 1,84-1,88 (m, 1H, CH(CH₃)₂); δ = 3,08-3,13 (m, 1H, CHCH₃); δ = 7,42 (s, 1H, H_{im}); δ = 7,63 (s, 1H, H_{im}); (Příloha IV). Specifická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = -381,50$ (*c* 0,25 g/100ml; CH₃OH). Elementární analýza vypočteno pro C₉H₁₅N₃O₂ (181,23): C 59,64; H 8,34; N 23,19, O 8,83; nalezeno: C 59,92; H 7,22; N 22,87.

Tabulka IV Navážky výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti připraveného amidu **26b**

Navážka 24 [mg] [μmol]		Navážka 25 [mg] [μmol]		Výtěžek 26b [%]	Bod tání [°C]
30,1	159,98	35,1	402,71	70	>350
50,2	266,82	57,2	656,26	70	>350

N-[(1*S*)-1,2-dimethylpropyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamid **26b** byl charakterizován: EI-MS (70 eV)*m/z* (rel. int.) 181 (M^+ ; 2); 138 (100); 112 (1); 95 (79); 72 (5); 68 (7); (Příloha V). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): $\delta = 0,85\text{-}0,89$ (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $\delta = 1,07$ (d, 3H, CHCH_3); $\delta = 1,72\text{-}1,79$ (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $\delta = 2,89\text{-}2,95$ (m, 1H, CHCH_3); $\delta = 7,17$ (s, 1H, H_{im}); $\delta = 7,48$ (s, 1H, H_{im}); (Příloha VI). Specifická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = 356,21$ (c 0,25 g/100ml; CH_3OH). Elementární analýza vypočteno pro $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (181,23): C 59,64; H 8,34; N 23,19, O 8,83; nalezeno: C 57,65; H 7,22; N 22,19.

3.1.3 Syntéza amidů odvozených od 1-cyklohexylethanaminu

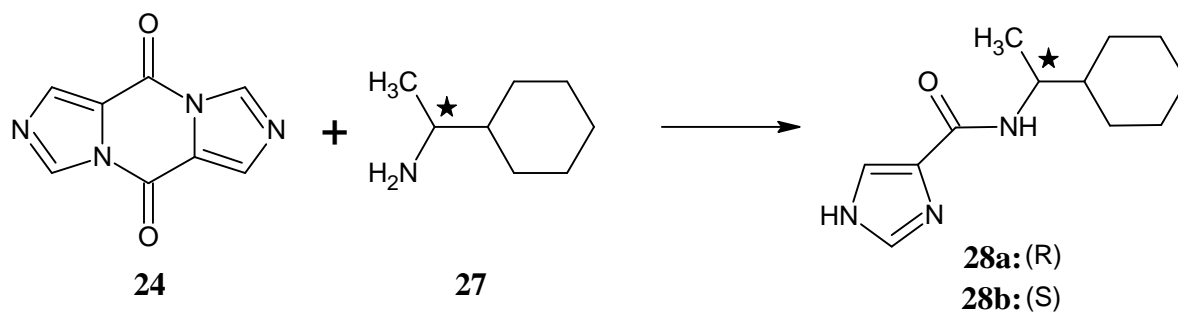


Schéma 30

Syntéza amidu **28** vycházející z (1*R*)-1-cyklohexylethanaminu nebo (1*S*)-1-cyklohexylethanaminu a dimeru **24** byla provedena stejným způsobem (Schéma 30), podle modifikovaného literárního postupu, lit.^{46,54}.

Ve 100 ml baňce byl za míchání v 50 ml tetrahydrofuranu suspendován dimer **24**. Po 30 min míchání byla k suspenzi přidána amin **27** a reakční směs byla míchána 5 dní za laboratorní teploty. Další postup a byl stejný jako v Kap. 3.1.2. Navážky výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti produktů jsou uvedeny v Tabulkách V a VI.

Tabulka V Navážky výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti připraveného amidu **28a**

Navážka 24		Navážka 27		Výtěžek 28a	Bod tání
[mg]	[μ mol]	[mg]	[μ mol]	[%]	[°C]
50,5	268,42	85,9	675,15	72	>350
50,4	268,88	85,3	670,44	75	>350

N-[(1*R*)-1-cyklohexylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamid **28a** byl charakterizován: EI-MS (70 eV) *m/z* (rel. Int.) 221 (M^+ , 1); 138 (100); 112 (8); 95 (60); 68 (7); (Příloha VII). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): $\delta = 0,94\text{-}0,98$ (m, 2H, Chex); $\delta = 1,06\text{-}1,17$ (m, 6H, CHCH₃+Chex); $\delta = 1,44$ (m, 1H, Chex); $\delta = 1,59\text{-}1,61$ (m, 1H, Chex); $\delta = 1,61\text{-}1,71$ (m, 4H, Chex); $\delta = 2,93\text{-}2,96$ (m, 1H, CHCH₃); $\delta = 7,14$ (s, 1H, *H*_{im}); $\delta = 7,46$ (s, 1H, *H*_{im}); (Příloha VIII). Specifická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = -312,10$ (*c* 0,25 g/100ml; CH₃OH). Elementární analýza vypočteno pro C₁₂H₁₉N₃O (221,30): C 65,13; H 8,65; N 18,99; O 7,23; nalezeno: C 65,13; H 8,50; N 19,03.

Tabulka VI Navážky výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti připraveného amidu **28b**

Navážka 24		Navážka 27		Výtěžek 28b	Bod tání
[mg]	[μ mol]	[mg]	[μ mol]	[%]	[°C]
50,5	268,42	85,9	675,15	72	>350
50,4	268,88	85,3	670,44	74	>350

N-[(1*S*)-1-cyklohexylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamid **28b** byl charakterizován: EI-MS (70 eV) *m/z* (rel. Int.) 221 (M^+ , 1); 138 (100); 112 (8); 95 (60); 68 (7); (Příloha IX). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO, 25 °C): $\delta = 0,94\text{-}0,98$ (m, 2H, Chex); $\delta = 1,06\text{-}1,17$ (m, 6H, CHCH₃+Chex); $\delta = 1,44$ (m, 1H, Chex); $\delta = 1,59$ (s, 1H, Chex); $\delta = 1,61\text{-}1,71$ (m, 4H, Chex); $\delta = 2,93\text{-}2,96$ (m, 1H, CH); $\delta = 7,14$ (s, 1H, *H*_{im}); $\delta = 7,46$ (s, 1H, *H*_{im}); (Příloha X). Specifická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = 285,33$ (*c* 0,25 g/100ml; CH₃OH). Elementární analýza vypočteno pro C₁₂H₁₉N₃O (221,30): C 65,13; H 8,65; N 18,99; O 7,23; nalezeno: C 64,95; H 8,29; N 18,98.

3.1.4 Syntéza amidů odvozených od 1-fenylethanaminu

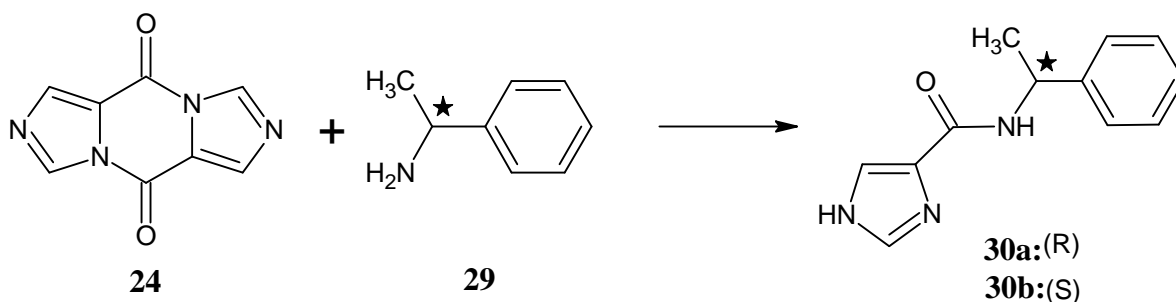


Schéma 31

Syntéza amidu **30** vycházející z (1*R*)-1-fenylethanaminu a (1*S*)-1-fenylethanaminu a dimeru **24** byla provedena stejným způsobem, podle modifikovaného literárního postupu (Schéma 31), lit.^{46,54}.

Do 100 ml jednohrdlé baňky byl přeložen dimer **24** a 50 ml tetrahydrofuranu. Po 30 min míchání byl přidán amin **29** a reakční směs byla míchána následujících šest dní za laboratorní teploty. Další postup byl stejný jako v Kap. 3.1.2. Navážky výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti produktů jsou uvedeny v Tabulkách VII a VIII.

Tabulka VII Navážky výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti připraveného amidu **30a**

Navážka 24 [mg] [μmol]		Navážka 29 [mg] [μmol]		Výtěžek 30a [%]	Bod tání [°C]
50,1	266,29	81,1	665,85	61	>350°C
70,2	373,13	114,2	944,0	63	>350°C

Syntetizovaný *N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamid **30a** byl charakterizován: EI-MS (70 eV) *m/z* (rel. int.) 215 (M^+ , 17); 200 (12); 120 (100); 106 (60); 95 (58); 68 (17); (Příloha XI). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 25 °C): $\delta = 1,55$ (d, 3H, CHCH₃); $\delta = 5,17$ - $5,21$ (m, 1H, CHCH₃); $\delta = 7,23$ (t, 1H, ArH); $\delta = 7,32$ (t, 2H, ArH); $\delta = 7,39$ (d, 2H, ArH); $\delta = 7,66$ (s, 1H, *H*_{im}); $\delta = 7,73$ (s, 1H, *H*_{im}); (Příloha XII). Specifická otáčivost

$[\alpha]_D^{20} = -14,89$ (c 0,25 g/100ml; CH₃OH). Elementární analýza vypočteno pro C₁₂H₁₃N₃O (215,25): C 66,96; H 6,09; N 19,52; O 7,43; nalezeno: C 66,96; H 6,11; N 19,51.

Tabulka VIII Navážky výchozích látek, výtěžky a fyzikální vlastnosti připraveného **30b**

Navážka 24		Navážka 29		Výtěžek 30b	Bod tání
[mg]	[μ mol]	[mg]	[μ mol]	[%]	[°C]
50,0	265,76	81,2	670,1	62	>350°C
70,8	376,32	115,6	953,9	60	>350°C

Syntetizovaný *N*-[(1*S*)-1-fenylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamid **30b** byl charakterizován: EI-MS (70 eV) m/z (rel. int.) 215 (M^+ , 19); 200 (12); 120 (100); 106 (59); 95 (58); 68 (18); (Příloha XIII). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 25 °C): $\delta = 1,63$ (d, 3H, CHCH₃); $\delta = 4,42$ -4,48 (m, 1H, CHCH₃); $\delta = 7,40$ -7,46 (m, 5H, ArH); $\delta = 7,50$ (s, 1H, H_{im}); $\delta = 7,73$ (s, 1H, H_{im}), (Příloha XIV). Specifická otáčivost $[\alpha]_D^{20} = 14,95$ (c 0,25 g/100ml; CH₃OH). Elementární analýza vypočteno pro C₁₂H₁₃N₃O (215,25): C 66,96; H 6,09; N 19,52; O 7,43; nalezeno: C 66,93; H 6,10; N 19,57.

3.2 Měření konstant stability

Konstanty stability komplexů byly měřeny spektrofotometricky při teplotě 20 °C. Do 1 cm široké křemenné kyvety byly nepipetovány 3 ml roztoku ligandu v methanolu o koncentraci $c = 4 \cdot 10^{-5}$ mol.l⁻¹. K tomuto roztoku bylo mikrobiretou postupně přidáno 745 μ l roztoku chloridu měďnatého v methanolu o koncentraci $c = 2 \cdot 10^{-3}$ mol.l⁻¹ v rozmezí objemů 2 – 50 μ l (přesná koncentrace mědi byla určena metodou optické emisní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem Cu = 228,4 mg.l⁻¹). Množství každého přídávku bylo optimalizováno tak, aby odpovídalo požadavkům regresní analýzy (molární poměr ligand:kov byl na počátku 15:1 a na konci měření 1: 25). Před začátkem titrace a po každém přídávku roztoku chloridu měďnatého bylo změřeno absorpční spektrum v rozsahu vlnových délek $\lambda = 190 - 700$ nm. Dále bylo změřeno absorpční spektrum roztoku čistého kovu o koncentraci odpovídající celkovému přídávku 745 μ l měďnaté soli k 3 ml čistého methanolu. Tímto způsobem byly provedeny komplexometrické titrace u všech syntetizovaných amidů. Konstanty stability komplexů byly vyhodnoceny programem OPchem (verze 4.26).

3.3 Přístroje, vybavení a charakterizace

Rozpouštědla a činidla použitá při syntéze byla zakoupena od firem Aldrich, Fluka nebo Penta a byla použita bez dalšího čištění. Použitá rozpouštědla byla odpařována na odparce Heidolph Laborota 4001. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO_2 60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) a za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO_2 60 F₂₅₄ (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540. $^1\text{H-NMR}$ spektra byla měřena při 25 °C na přístrojích Bruker AMX 360 a Bruker AVANCE 500 při frekvencích 360/500. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu Me_4Si . Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard (d_6 -DMSO – 2,50 ppm; CD_3OD – 3.31 ppm pro $^1\text{H-NMR}$ spektra). Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), d (dublet), t (triplet) a m (multiplet). Optická otáčivost byla měřena na přístroji Perkin Elmer Polarimeter Model 341, koncentrace c je uvedena v g/1000 ml CH_3OH . Hmotová spektra byla měřena na GC/MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent Technologies 6890N (HP-5MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25 μm) opatřeného hmotovým detektorem Network MS detector 5973 (EI 70 eV, rozsah 33-550 Da). Elementární analýzy byly prováděny na přístroji EA 1108 Fisons. Konstanty stability komplexů byly měřeny na spektrofotometru Hewlett Packard UV/VIS 8453 Diode Array.

4. Výsledky a diskuse

4.1 Syntéza amidů z 2-fenyl-1H-imidazol-4-karboxylové kyseliny

2-Fenyl-1H-imidazol-4-karboxylová kyselina **31** byla připravena oxidací (2-fenyl-1H-imidazol-4-yl)methanolu (Schéma 26) dýmavou kyselinou dusičnou za katalýzy FeCl₃ ve výtěžku 85%, lit.⁵⁵. Pro přípravu amidů byla karboxylová kyselina aktivována různými způsoby (Schéma 32). Za prvé byla provedena syntéza chloridu kyseliny s thionylchloridem, za druhé příprava směsného anhydridu reakcí s benzyl-chlorformiátem a za třetí esterifikace methanolem. Aktivované formy kyseliny **31** byly použity v reakci s cyklohexan-1,2-diaminem **4**, 1,2-difenylethan-1,2-diaminem **5** a BINAMem (struktura **6**).

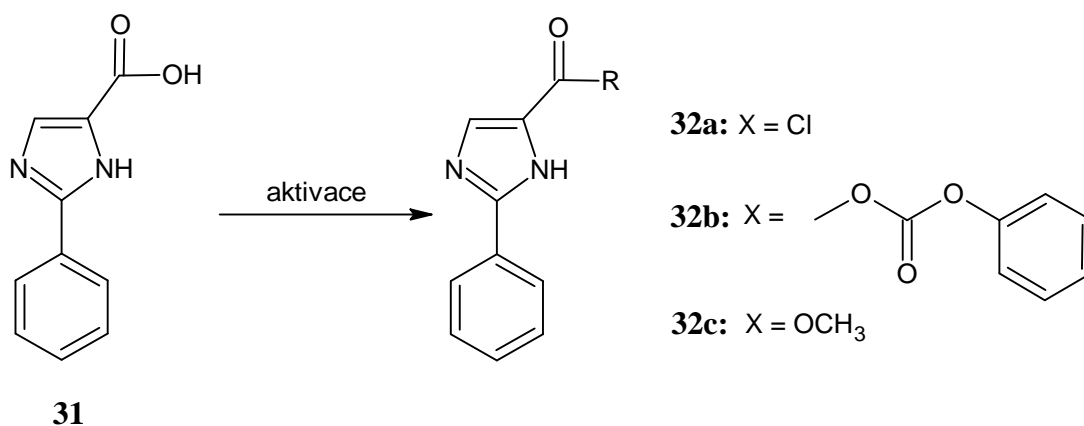


Schéma 32

4.1.1 Syntéza bisamidů z chloridu karboxylové kyseliny

Reakce byla provedena podle literárního postupu⁶³ v inertní atmosféře argonu. 1g (5,3 mmol) kyseliny **31** byl suspendován v 200 ml sušeného THF a reakční směs ochlazena na 0 °C. Během 30 min bylo přidáno 5 ml (38 mmol) SOCl₂. Suspenze byla zahřáta na laboratorní teplotu a refluxována 6 hod. Poté bylo vakuově oddestilováno rozpouštědlo. Tuhý destilační zbytek byl znovu rozpuštěn v sušeném THF a bez dalšího čištění použit v reakci s diaminy **4**, **5** nebo **6** v přítomnosti triethylaminu jako báze. Molární poměry produktu chlorace:diaminu 2:1, 3:1 a 4:1. Suspenze byla míchána 5 dní. Vyloučený triethylamonium chlorid byl odfiltrován a filtrát zahuštěn na vakuové odparce. Surový produkt byl odfiltrován a čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂ EA:MeOH, vyzkoušeno celkem pět mobilních fází v různém poměru; EA:hexan vyzkoušeno celkem tři mobilní fáze v různém poměru).

Izolované frakce byly analyzovány $^1\text{H-NMR}$ a GC-MS spektroskopií. Získaná spektra se vzhledem k velkému množství vedlejších produktů nepodařilo interpretovat. Příčinou neúspěchu byl pravděpodobně nízký stupeň konverze kyseliny **31** na chlorid **32a**. Bohužel se pro chlorid kyseliny nepodařilo nalézt čistící metodu, a proto byl použit do reakce s diaminy **4**, **5** nebo **6** surový.

4.1.2 Syntéza bisamidu z anhydridu karboxylové kyseliny

Reakce byla provedena podle literárního postupu⁶³ v inertní atmosféře argonu. 1 g (5,3 mmol) kyseliny **31** byl spolu s triethylaminem suspendován v sušeném THF. Reakční směs byla ochlazená na $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Během 30 min byly přidány 2 ml (12,8 mmol) benzylchlorformiátu. Suspenze byla míchána další dvě hodiny při laboratorní teplotě. Poté byl přidán odpovídající diamin **4**, **5** nebo **6** a směs míchána 5 dní. Molární poměry produktu reakce s benzylchlorformiátem a diaminu 2:1, 3:1, 4:1. Dále byl postup stejný jako v Kap. 4.1.2. Izolované frakce byly analyzovány $^1\text{H-NMR}$ a GC-MS spektroskopií. Získaná spektra se vzhledem k velkému množství vedlejších produktů nepodařilo interpretovat. Příčinou neúspěchu byl pravděpodobně nízký výtěžek konverze kyseliny **31** na anhydrid **32b**, protože při reakci vzniká i *N*-alkylovaný derivát imidazolu⁶³.

4.1.3 Syntéza bisamidu z esteru karboxylové kyseliny

Reakce byla provedeny podle modifikovaného literárního postupu⁴⁵⁻⁴⁷. 1 g (5,3 mmol) kyseliny **31** byl rozpuštěn v methanolu. Po přidavku katalytického množství H_2SO_4 byl roztok refluxován 12 hod. Průběh esterifikace byl sledován GC-MS. Reakční směs byla zahuštěna a vyloučená pevná látka odfiltrována. Filtrační koláč byl několikrát promyt acetonem a dále nebyl čištěn. Čistota produktu byla ověřena $^1\text{H-NMR}$ a GC-MS spektroskopií. Výtěžek reakce 72%. Připravený ester **32c** byl rozpuštěn v methanolu nebo THF a do roztoku byl přidán diamin **4**, **5** nebo **6**. Molární poměry esteru **32c**:diaminu 2:1, 3:1 a 4:1. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 4 dny a později refluxována 7 dní. Poté byl roztok zahuštěn a vyloučená pevná látka zfiltrována a promyta toluenem a pevná fáze byla následně analyzována $^1\text{H-NMR}$ a GC-MS spektroskopií. Z $^1\text{H-NMR}$ spekter vyplynulo, že nedošlo k reakci a byly izolovány výchozí sloučeniny. Příčinou neúspěchu byla pravděpodobně obecně nižší reaktivita esterů, než chloridů nebo anhydridů.

4.1.5 Další syntézy bisamidů

Amidy lze připravit reakcí karboxylových kyselin s aminy za použití DCC, lit.^{48,49}. Po suspendování 0,25 g (1,3 mmol) kyseliny **31** v THF a ochlazení na -10 °C bylo do reakční směsi přikapáváno 0,25 ml (2 mmol) *N,N'*-diisopropylkarbodiimidu. Následně byl přidán diamin **4** nebo **5** a suspenze byla míchána 5 dní. Molární poměr produktu aktivace:diaminu 3:1. Vyloučená *N,N'*-diisopropylmočovina byla odfiltrována a filtrát zahuštěn a znovu zfiltrován. Filtrační koláč byl několikrát promyt studenou vodou a čištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂ EA:MeOH 5:1). Jednotlivé frakce byly analyzovány ¹H-NMR a GC-MS spektroskopii. Podle ¹H-NMR spektroskopie produkt obsahoval velké množství vedlejších produktů, proto se ho nepodařilo interpretovat.

Amidy mohou být připraveny i Shotten-Baumanovou syntézou. Reakce byla prováděna s katalyzátorem fázového přenosu i bez něho. 0,5 g (2,4 mmol; počítáno na chlorid kyseliny **32a** v 50% čistotě) produktu reakce kyseliny **31** s thionylchloridem (Kap. 4.1.2) bylo rozpuštěno v toluenu při 40°C. Do směsi byl dávkován roztok aminu **4** nebo **5** v toluenu. Druhou přikapávací nálevkou byl do směsi přidáván vodný roztok 0,02 M NaOH (neutralizace vznikající HCl). Molární poměr kyselina **31**:diamin 3:1. Po 6 hodinách byla reakce ukončena. Z organické fáze bylo zcela odpařeno rozpouštědlo, odparek byl několikrát promyt vodou a poté toluenem. Získaná látka byla analyzována ¹H-NMR a GC-MS spektroskopii. Z ¹H-NMR spekter bylo patrné, že konečná sloučenina obsahuje velké množství vedlejších produktů, a proto se spektrum nepodařilo interpretovat. Příčinou neúspěchu bylo pravděpodobně použití surového produktu reakce kyseliny **31** a thionylchloridu, pro který se nepodařilo nalézt čistící metodu (Kap 4.1.2)

Dále byla zkoušena reakce deprotonovaného diaminu **4** nebo **6** s produktem reakce kyseliny **31** a thionylchloridu nebo esterem kyseliny **32c**, lit.⁴⁵⁻⁴⁷. Diamin **4** nebo **6** byly rozpuštěny v THF a po ochlazení na -10 °C bylo k roztoku přidáno deprotonační činidlo LiHMDS. Roztok byl míchán dvě hodiny a následně byl přidán produkt reakce kyseliny **31** a thionylchloridu nebo ester **32c** rozpuštěné v 50 ml THF. Molární poměr aktivované kyseliny:diaminu 3:1. Vzniklá suspenze byla míchána do druhého dne a poté byla přidána kyselina octová a vyloučená pevná látka byla odfiltrována. Filtrační koláč byl promyt vodou a hexanem. Izolovaná látka byla analyzována ¹H-NMR a GC-MS spektroskopii. Požadovanou sloučeninu se touto metodou nepodařilo připravit, pravděpodobně vzhledem k nízké reaktivitě esteru **32c** resp. surovému produktu chloridu kyseliny **31**.

4.2 Syntéza amidů z 1*H*-imidazol-4(5)-karboxylové kyseliny

Veškeré postupy uvedené v Kap. 4.1 byly vyzkoušeny i v případě 1*H*-imidazol-4(5)-karboxylové kyseliny **23**. Nevýhodou této sloučeniny je velmi malá rozpustnost v organických rozpouštědlech (dokonce i v alkoholech). Nejen z tohoto důvodu vznikaly aktivované formy karboxylové kyseliny **23** ve velmi malém množství. Proto musela být nalezena jiná alternativa, umožňující přípravu chirálních amidů. Touto alternativou je použití 5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazin-5,10-dionu.

4.2.1 Syntéza 5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazin-5,10-dionu

Titulní sloučenina, dále pro jednoduchost označována jako dimer **24**, byla syntetizována dvěma způsoby z kyseliny **23** (Kap. 3.1.1). Obě dvě syntézy probíhaly bez větších potíží, ale jako efektivnější se ukázala reakce katalyzovaná dimethylformamidem poskytující vyšší chemické výtěžky.

Dimer **24** obsahuje ve své struktuře dvě reaktivní elektronakceptorní karboxylové skupiny. Sledováním kinetiky reakce dimeru **24** s vodou, methanolem, *iso*propylalkoholem a *sec*-butylalkoholem na UV-VIS spektrometru bylo zjištěno, že jeho chemické vlastnosti jsou podobné acylačním činidlům (produkty rozkladu dimeru **24** identifikovány GC-MS jako odpovídající estery; nejpomaleji reakce probíhala v *iso*-propylalkoholu, nejrychleji ve vodě a methanolu). Tato analogie otevírá celou řadu syntetických možností, pro přípravu chirálních liganů reakcí s chirálními aminy nebo alkoholy. Na druhou stranu snadné reakce s nukleofily způsobují komplikace při volbě reakčních podmínek, především rozpouštědla. Z tohoto důvodu pro další syntézy byl jako nejvhodnější rozpouštědlo zvolen tetrahydrofuran.

4.2.2 Syntéza bisamidů

Jako výchozí látky byly použity dimer **24** a diamín **4**, **5** nebo **6**. Molární poměry dimeru **24**:diaminu v syntézách byly 4:1; 3:1; 2,5:1; 2:1; 1:1. Suspenze v THF byla míchána několik dní při laboratorní teplotě a později při 50 °C. V některých experimentech byl do reakční směsi přidáván triethylamin nebo octan amonný. Po ukončení reakce byla reakční směs zahuštěna a vyloučená pevná látka odfiltrována. Filtrační koláč byl promyt chladnou vodou, poté ethylacetátem a toluenem a velmi dobře vysušen. Izolované látky byly analyzovány ¹H-NMR a GC-MS spektroskopii.

Molární poměr výchozí sloučeniny **24** a diaminu neměl na průběh reakce žádný vliv, stejně tak jako přídavek triethylaminu a octanu amonného. Žádný vliv neměla ani změna teploty, při které reakce probíhala. V některých případech byly izolované produkty čištěny sloupcovou chromatografií (SiO₂ MeOH:EA pět mobilních fází v různém poměru; hexan:EA tři mobilní fáze v různém poměru). Analýzou izolovaných frakcí ¹H-NMR a GC-MS spektroskopií se díky velkému množství vedlejších produktů nepodařilo potvrdit přítomnost bisamidů.

Dále byla zkoušena reakce dimeru **24** s (1*R*,2*R*)-1,2-difenylethan-1,2-diaminem (Schéma 33), v molárním poměru 1:1. Reakce probíhala 7 dní při laboratorní teplotě a 7 dní při teplotě vyšší než 25 °C. Po sloupcové chromatografii (SiO₂ MeOH:EA 1:3) se podařilo podle interpretace ¹H-NMR spektra izolovat látku **32** (Obr. 1).

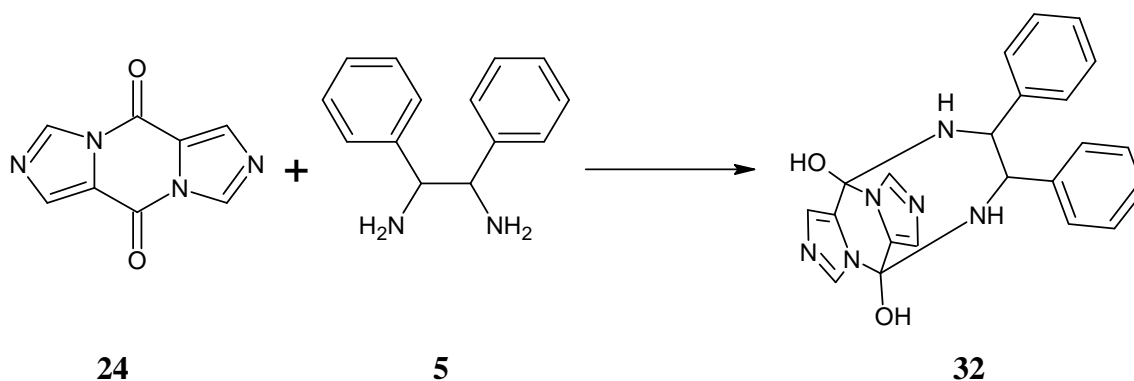
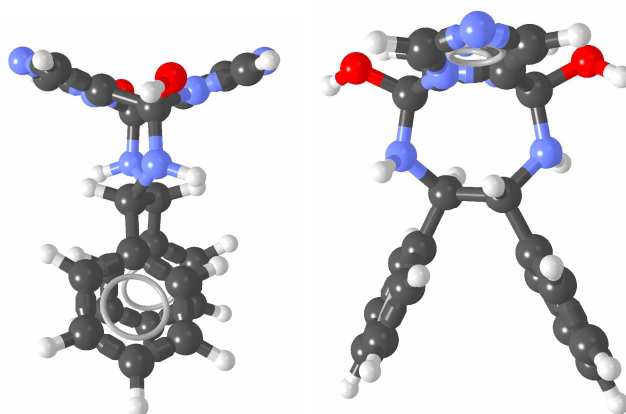


Schéma 33

Sloučenina **32** byla analyzována pouze ¹H-NMR spektroskopií, protože na EI GC-MS nebyla detekovatelná, protože neprocházela chromatografickou kolonou. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): $\delta = 3,56-3,62$ (m, 2H, CHNH); $\delta = 7,11$ (t, 2H, ArH); 7,18 (t, 4H, ArH); 7,33-7,34 (d, 4H, ArH); $\delta = 7,55$ (s, 2H, H_{im}); $\delta = 7,76$ (s, 2H, H_{im}); 12,44 (s, 2H, OH); (Příloha XV). Sloučenina **32** ve své struktuře obsahuje osmičlenný cyklus. Je proto zajímavé, že je stabilní a reakcí nevzniká příslušný bisamid ani při vyšší reakční teplotě.



Obr. 1 Optimalizovaná struktura sloučeniny **32** vypočtená kvantově-chemickou metodou PM6

Jak z předešlé diskuse vyplývá, postupem vycházejícím z diaminů **4**, **5**, **6** a dimeru **24** (Kap. 3.1.2 až Kap. 3.1.4) se bisamidy nepodařilo syntetizovat. Z tohoto důvodu byly vyzkoušeny přípravy chirálních ligandů obsahujících ve své struktuře pouze jednu amidickou skupinu.

4.2 Syntéza monoamidů

Jako výchozí látka pro syntézu amidů **26a-30b** byl použit dimer **24** a chirální aminy **25**, **27** a **29** (Kap. 3.1.2-Kap. 3.1.4), (*Schéma 34*). Reakce byly prováděny v THF, reakční časy, chemické výtěžky, fyzikální vlastnosti produktů jsou uvedeny v Tabulce IX. Surové produkty byly vždy zpracovány stejným způsobem. Suspenze byla zfiltrována a filtrát odpařen. Odparek byl důkladně promyt ethylacetátem, ve kterém se na rozdíl od amidů amin velice dobře rozpouštěl. Spojené filtrační koláče byly čištěny sloupcovou chromatografií (SiO₂ EA:hexan 3:1). Amidy měly vyšší retenční časy než aminy, kolona byla vždy po separování frakce obsahující amin promývána methanolem. Nejméně byl na koloně zadržován amid **28** více byl na koloně zadržován amid **30**. Amidy byly charakterizovány ¹H-NMR, GC-MS spektroskopií a elementární analýzou. U amidů **26a**, **28a** a **30a** byla ověřena schopnost tvořit komplexy s Cu^{II} iontem stanovením konstant stability vznikajících koordinačních sloučenin.

Tabulka IX Reakční časy, výtěžky a fyzikální vlastnosti amidů **26a-30b**

Amid	Doba reakce [dny]	Výtěžek [%]	Bod tání [°C]	Specifická otáčivost $[\alpha]_{20}^D$
26a	4	70	>350	-381,50
26b	4	70	>350	356,21
28a	5	72-75	>350	-312,10
28b	5	73-74	>350	285,33
30a	6	61-63	>350	-14,89
30b	6	60-62	>350	14,95

U všech syntetizovaných amidů byla změřena optická otáčivost, z níž byla vypočtena specifická otáčivost (Tabulka IX). Nejvíce rovinu polarizovaného světla stáčely amidy **26a** a **26b**, nejméně amidy **30a** a **30b**. Z výsledků je patrné, že s rostoucí sterickou objemností alkyly vázaného na dusík, klesá optická otáčivost amidu.

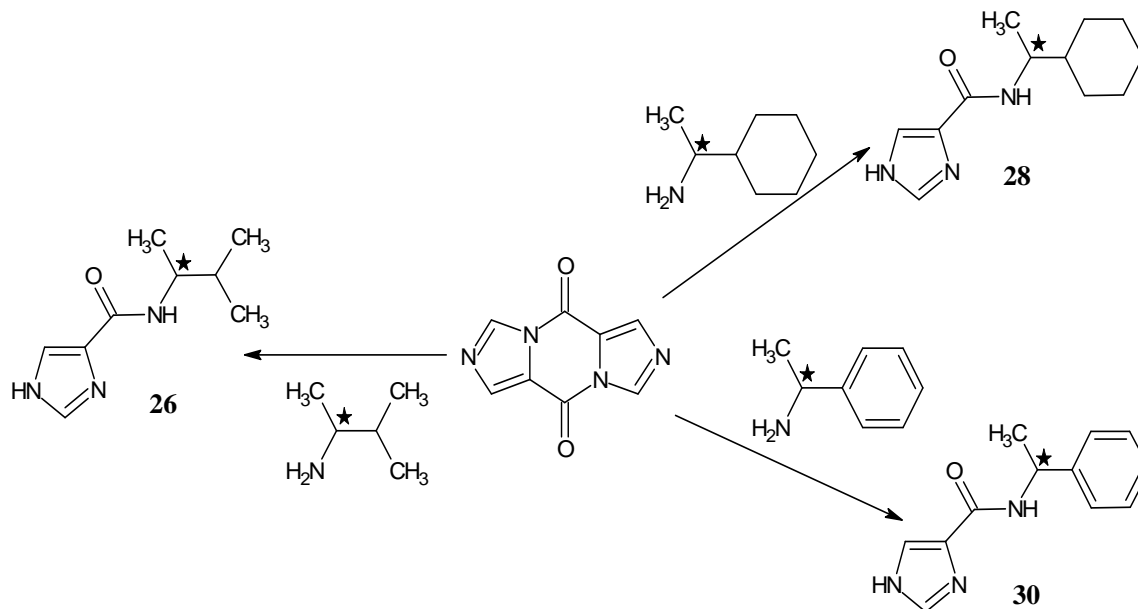


Schéma 34

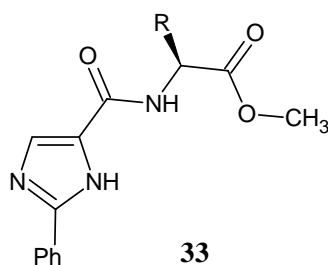
4.3 Stanovení konstant stability komplexů

Pro výpočet konstant stability komplexů byl použit obecný model zahrnující vznik komplexů M_2L , ML a ML_2 (Kap. 2.5.2). Vypočtené hodnoty logaritmů konstant stability komplexů Cu_2L ($\log \beta_{21}$), CuL ($\log \beta_{11}$) a CuL_2 ($\log \beta_{12}$) jsou uvedeny v Tabulce X pro amidy **26a**, **28a** a **30a**.

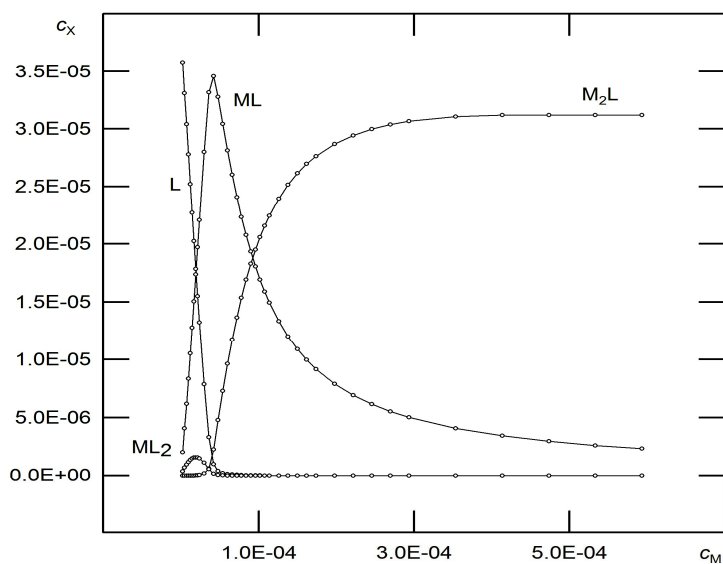
Tabulka X Logaritmy konstant stabilit komplexů $\log \beta$, jejich směrodatné odchylky $s(\log \beta_i)$ a residuální směrodatné odchylky s nelineárního regresního modelu, získané komplexometrickou titrací amidů **26a**, **28a** a **30a** s chloridem měďnatým v methanolu

Amid	$\log \beta_{21}$ $s(\log \beta_{21})$	$\log \beta_{11}$ $s(\log \beta_{11})$	$\log \beta_{12}$ $s(\log \beta_{12})$	s
26a	5,974	4,760	8,848	$6,123 \cdot 10^{-3}$
	$3,093 \cdot 10^{-3}$	$4,195 \cdot 10^{-3}$	$3,596 \cdot 10^{-3}$	
28a	7,464	5,260	9,512	$9,083 \cdot 10^{-3}$
	$7,658 \cdot 10^{-3}$	$8,470 \cdot 10^{-3}$	$7,787 \cdot 10^{-3}$	
30a	4,502	4,540	8,211	$1,636 \cdot 10^{-2}$
	$1,869 \cdot 10^{-2}$	$8,195 \cdot 10^{-3}$	$1,308 \cdot 10^{-2}$	

Z vypočítaných hodnot je zřejmé, že v roztoku nevznikal kvantitativně jeden typ komplexu, ale se změnou poměru koncentrace kov:ligand docházelo ke vzniku odlišně stabilních komplexů s různým poměrem kov:ligand (Obr. 2). Z porovnání logaritmů konstant stability s podobnými amidy **33**, lit.³³, vyplývá, že amidy **26a**, **28a** a **30a** vytvářejí měďnatými ionty komplexy pevněji⁶³.



Další rozdíl komplexačních vlastností amidů **26a**, **28a** a **30a** a sloučenin **33** je ve vzniku komplexů ML, které amidy **33** netvoří. Tyto odlišné vlastnosti mohou být způsobeny přítomností esterové funkční skupiny, která také může chelatovat měďnaté ionty.



Obr.2 Závislost aktuální koncentrace komplexů na analytické koncentraci chloridu měďnatého při titraci ligandu **26a** v methanolu

5. Závěr

Původním záměrem této práce bylo syntetizovat C_2 -symetrické bisamidy odvozené od 1*H*-imidazol-4(5)-karboxylové a 2-fenyl-1*H*-imidazol-4(5)-karboxylové kyseliny a C_2 -symetrických diaminů cyklohexan-1,2-diaminu, 1,2-difenylethan-1,2-diaminu a BINAMu. V průběhu práce se ukázalo, že při reakcích pravděpodobně vznikají jiné, než očekávané struktury. Jeden z produktů těchto reakcí se podařilo izolovat a charakterizovat $^1\text{H-NMR}$ spektroskopii. Tato sloučenina obsahovala překvapivě ve své struktuře osmičlenný cyklus.

Vzhledem k neúspěšným syntézám C_2 -symetrických bisamidů byla pozornost věnována přípravě monoamidů odvozených od chirálních aminů a 1*H*-imidazol-4(5)-karboxylové kyseliny. Bylo syntetizováno šest dosud nepopsaných chirálních amidů s imidazolovým skeletem.

U připravených sloučenin byly spektrofotometricky stanoveny konstanty stability komplexů s chloridem měďnatým v methanolu. Ze získaných hodnot vyplývá, že připravené amidy tvoří s měďnatými ionty poměrně pevné komplexy, a to v poměru ligand:kov 2:1, 1:1 a 1:2.

5*H*,10*H*-Diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazin-5,10-dion a chirální aminy se ukázaly jako vhodné prekurzory pro syntézu chirálních amidů na bázi imidazolu. Otevírají se tak další možnosti pro syntézu pestřejšího spektra sloučenin, které se mohou uplatnit jako ligandy v koordinačních sloučeninách katalyzátorů pro enantioselektivní syntézy.

6. Literatura

1. Macháček V., Panchartek J., Pytela O.: *Organická chemie, 2. část*, 3. vydání. Univerzita Pardubice, Pardubice 2005.
2. Pytela O.: *Organická chemie – Názvosloví a obecné principy*, 2. vydání. Skriptum Univerzity Pardubice, Pardubice 2006.
3. Macháček V.; Panchartek J., Večeřa M.: *Organická chemie – 1. část*, 4. vydání. Skriptum Univerzity Pardubice, Pardubice 2004.
4. Bolm C.; Gladysz J.A.: *Chemical reviews* **2003**, 103, 2761-2762.
5. Ojima I.: *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. vydání. Wiley - VCH, New York 2000.
6. Yoon T. P.; Jacobsen E. N.: *Science* **2003**, 299, 1691-1693.
7. Sheldon R.A.: *Chirotechnology: Industrial synthesis of optically active pure compounds*, 1. vydání, M. Dekker, New York 1993.
8. Fonseca M. H.; König B.: *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1173-1185.
9. Zassinovich G.; Mestroni G.; Gladiali S.: *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1051-1069.
10. Gao J.-X.; Ikariya T.; Noyori R.: *Organometallics* **1996**, 15, 1087-1089.
11. Gamez P.; Fache F.; Mangeney P.; Lemaire M.: *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (43), 6897-6998.
12. Gamez P.; Dunjic B.; Fache F.; Lemaire M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1109-1116.
13. Fache F.; Schulz E.; Tommasino M. L.; Lemaire M.: *Chem. Rev.* **2000**, 100 (6), 2159-2232.
14. Alcón M. J.; Iglesias M.; Sánchez F.; Viani I.: *J. Org. Chem.* **2001**, 634, 25-33.
15. Alcón M. J.; Iglesias M.; Sánchez F.: *Inorg. Chim. Act.* **2001**, 333, 83-92.
16. Atwood D. A.; Harvey M. J.: *Chem. Rev.* **2001**, 101 (1), 37-52.
17. Jacobsen E. N.: *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, 1. vydání. Pergamon Press, New York 1995.

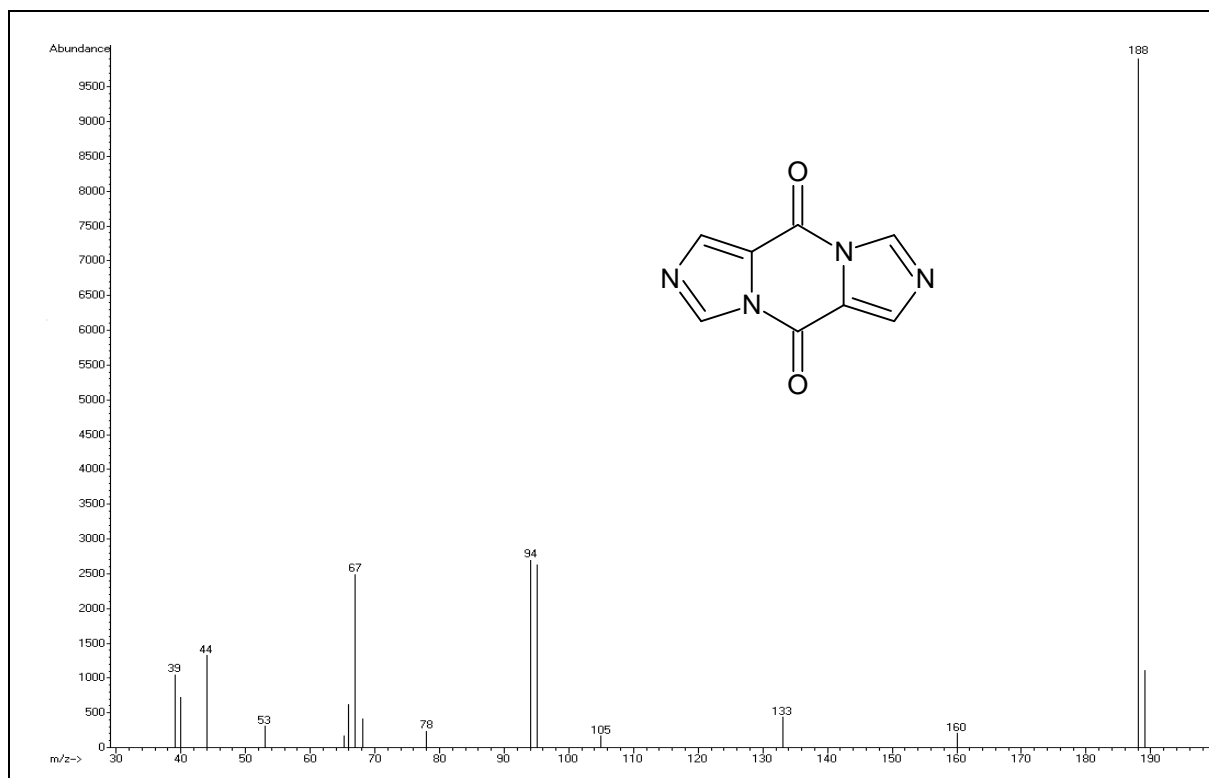
18. Sigman M. S.; Jacobsen E. N.: *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
19. Weidong P.; Xiaoming F.; Liuzhu G.; Wenhao H.; Zhi L.; Aiqiao M.; Yaozhong J.: *Synlett* **1996**, 337-338.
20. Yaozhong, J.; Liuzhu, G.; Xiaoming F.; Wenhao H.; Weidong P.; Zhi L.; Aiqiao M.: *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14327-14338.
21. Dakin L. A.; Schaus S. E.; Jacobsen E. N.; Panek J. S.: *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8947-8950.
22. Clark J. S.; Fretwell M.; Whitlock G. A.; Burns, C. J.; Fox, D. N. A.: *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 97-100.
23. Fukuda T.; Katsuki T.: *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3435-3438.
24. Alcón M. J.; Iglesias M.; Sánchez F.; Viani I.: *J. Organomet.Chem.* **2000**, *601*, 284-292.
25. Halle R.; Bréhéret A.; Schulz E.; Pinel C.; Lemaire M.: *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2101-2108.
26. Mason C. M.; Schwarz I.: *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8999-9003.
27. Godleski S. A.: *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press, Oxford, 1990.
28. Trost B. M.: *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355-364.
29. Trost B. M.; Hachiya I.: *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104-1105.
30. Lloyd-Jones G.C., Pfaltz A.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462-464.
31. Takeuchi R.; Ue N.; Tanabe K.; Yamashita K.; Shiga N.: *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9525-9534.
32. Evans P.A.; Kennedy L. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1234-1235.
33. Zhang S. W.; Mitsudo T.; Kondo T.; Watanabe Y.: *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 197-207.
34. Belda O.; Kaiser N. F.; Bremberg U.; Larhed M.; Hallberg A.; Moberg C.: *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5868-5870.
35. Trost B. M.; Lautens M.: *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4817-4840.
36. End N.; Pfaltz A.: *Chem. Commun.* **1998**, *5*, 589-590.

37. Glorius F.; Pfaltz A.: *Org. Lett.* **1999**, *1*, 141-144.
38. Adolfsson H.; Pastor I. M.: *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1743-1746.
39. Balavoine G.; Clinet J. C.; Lellouche I.: *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5141-5144.
40. List B.: *Synlett* **2001**, 1675-1686.
41. List B.: *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.
42. Sampak S.; Zhao C. G.: *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3383-3386.
43. Hwang C. D.; Hwang D. R.; Uang B. J.: *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6762-6763.
44. Merino I.; Thompson J. D.; Miliard C. B.; Schmidt J. J.; Panga Y. P.: *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3583-3591.
45. Chimenti F.; Secci D.; Bolasco A.; Chimenti P.; Granese A.; Carradori S.; Befani O.; Turini P.; Alcaroc S.; Ortuso F.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4135-4140.
46. Moarbess G.; Masquefa C. D.; Bonnard V.; Paniagua S. G.; Vidal J. R.; Bressolle F.; Pinguet F.; Bonnet P. A.: *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6601-6610.
47. Glorius F.; Neuburger M.; Pfaltz A.: *Helvetica Chim. Act.* **2001**, *84*, 3178-3196.
48. Zhao S. Z.; Odtiž P. R.; Keys B. A.; Davenport K. G.: *Tetrahedron Letters* 1996, *37*, 2725-2728.
49. Fenton R. R.; Stephene F. S.; Vagg R. S.; Williams P. A.: *J. Coord. Chem.* **1991**, *23*, 291-311.
50. Rieger B.; Abu-Surrah A. S.; Fawzi R.; Steiman M.: *J. Org. Chem.* 1995, *497*, 73-79.
51. Tailor D. B.; Callahan K. P.; Shaikh I.: *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1088-1094.
52. Kim H. J.; Lim Ch. W.; Hong J. I.: *Mat. Sci. Eng.* **2001**, *18*, 265-269.
53. Barnes D. J.; Chapman R. L.; Vagg R. S.; Watton E. C.: *J. Chem. Eng. Data* **1978**, *23*, 349-350.
54. Yu G.; Mason H.; Wu X.; Wang J.; Chiny S.; Beyer B.; Kenwood A.; Pongrac R.; Seliger L.; He B.; Normandin D.; Ferrer P.; Zhang R.; Adam L.; Humphrey W. G.; Krupinski J.; Macor J. E.: *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 457-460.

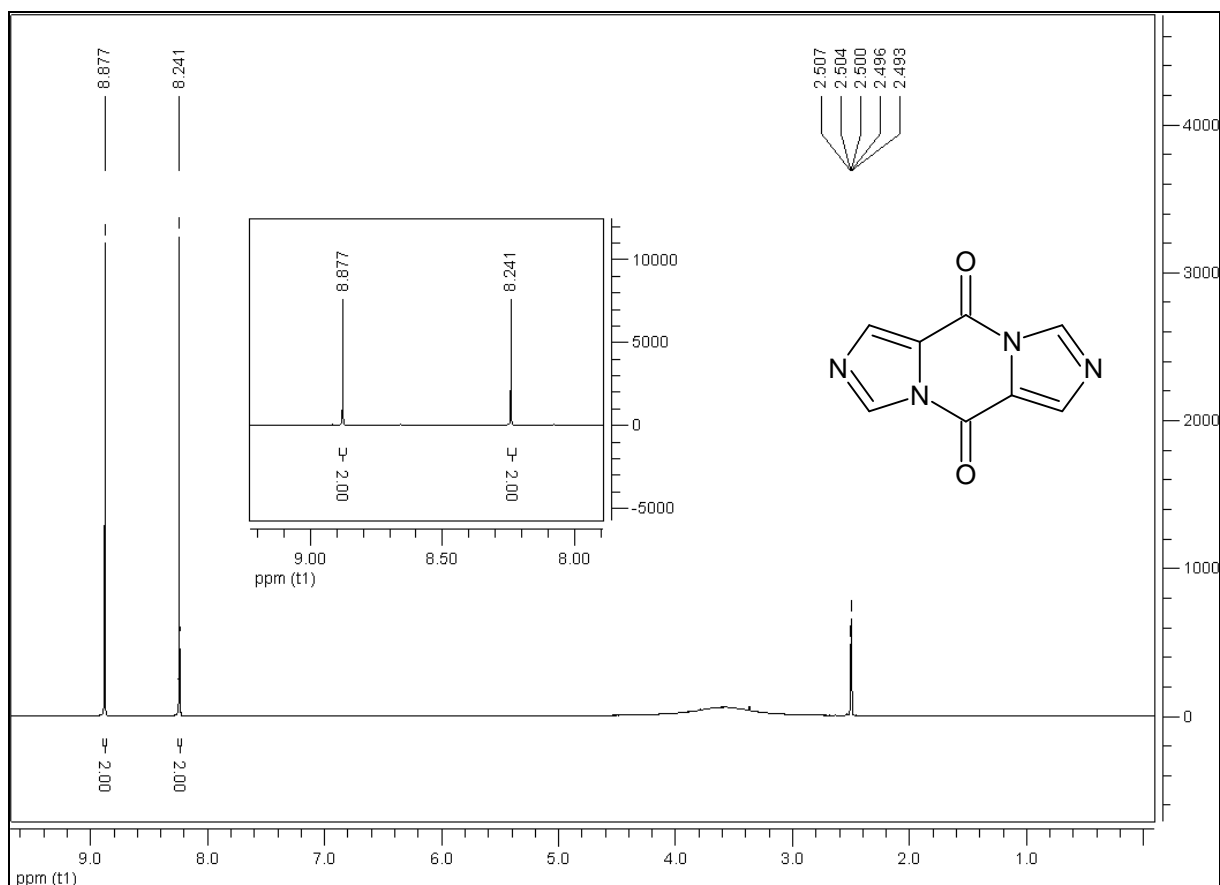
-
55. Olejník R.: *Příprava chirálního katalyzátoru z 2-fenyl-1H-imidazol-4-karboxylové kyseliny a chirálního cyklohexan-1,2-diaminu*. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Pardubice 2007.
 56. Perrin D. D.: *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*. Butterworths, London 1965.
 57. Liška F.: *Organická syntéza – syntonový přístup*. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 1993.
 58. Lawson A.: *J. Chem. Soc.* **1957**, 4225-4228.
 59. Fargher R. G.; Pyman L. P.: *J. Chem. Soc., Trans.* **1919**, 115, 1015 – 1020.
 60. Hanusek J.: *Organická chemie, Vlastnosti a reaktivita organických sloučenin*, (bakalářský studijní program, 2. sešit). Univerzita Pardubice, Pardubice 2005.
 61. Šůcha, L.; Kotrlý, S.: *Teoretické základy analytické chemie*. SNTL, Praha **1971**.
 62. Szotkowski, T.: *Syntéza derivátů 2-fenylimidazolu s využitím Knoevenagelovy kondenzace*. Doktorská disertační práce. Univerzita Pardubice, Pardubice 2007.
 63. Sívek R.: *Chirální amidy a aminy odvozené od 2-fenylimidazolu jako potencionální katalyzátory v enantioselektivní syntéze*. Doktorská disertační práce Univerzita Pardubice, Pardubice 2009.

Přílohy

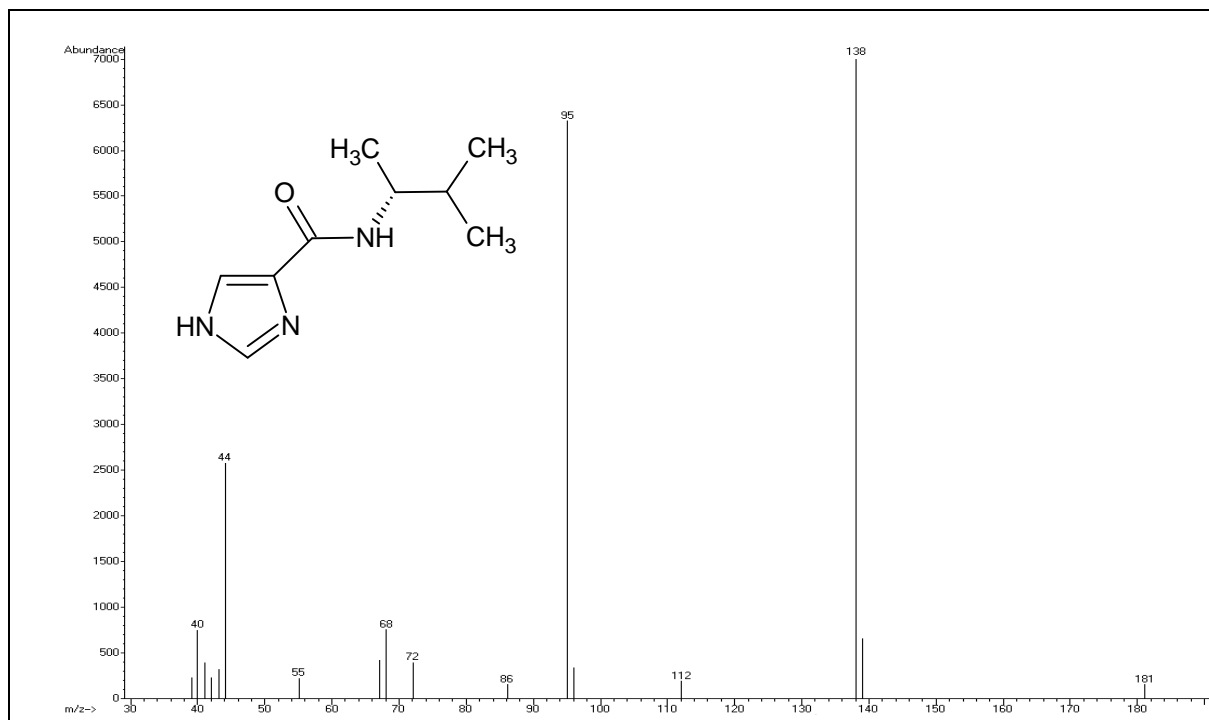
Příloha I MS spektrum 5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazin-5,10-dionu **24**



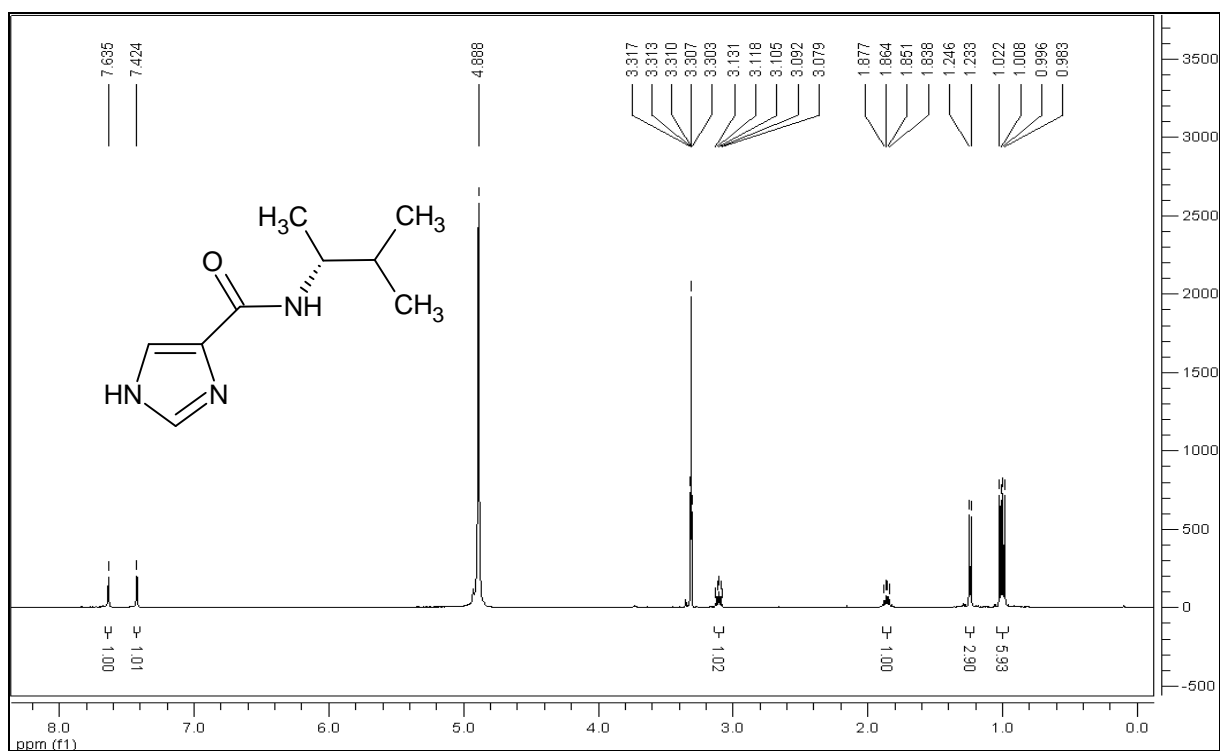
Příloha II $^1\text{H-NMR}$ spektrum 5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazin-5,10-dionu **24**, DMSO- d_6



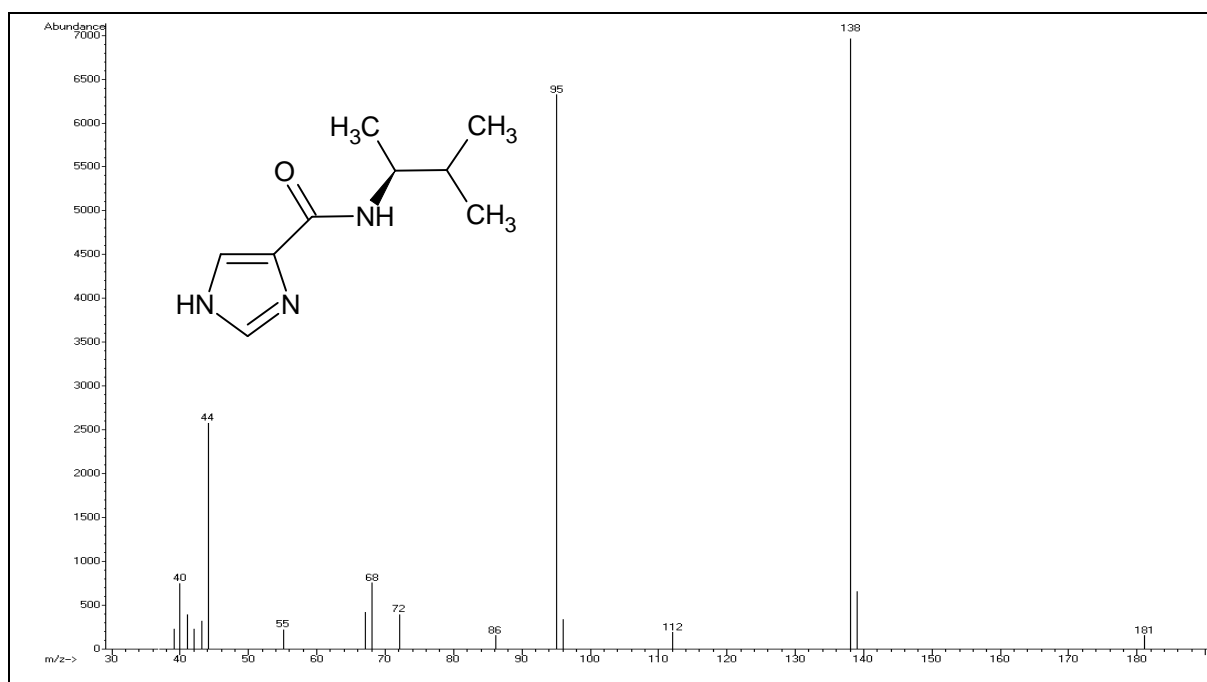
Příloha III MS spektrum *N*-[(1*R*)-1,2-dimethylpropyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **26a**



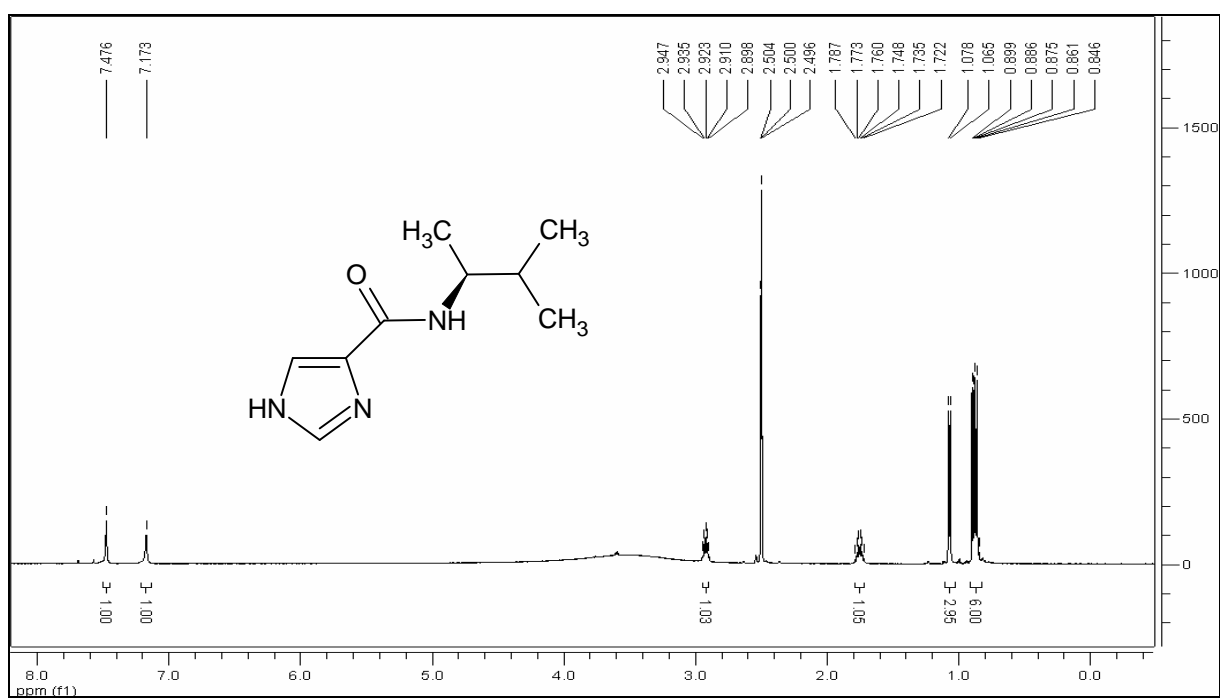
Příloha IV $^1\text{H-NMR}$ spektrum *N*-[(1*R*)-1,2-dimethylpropyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **26a**, CD_3OD



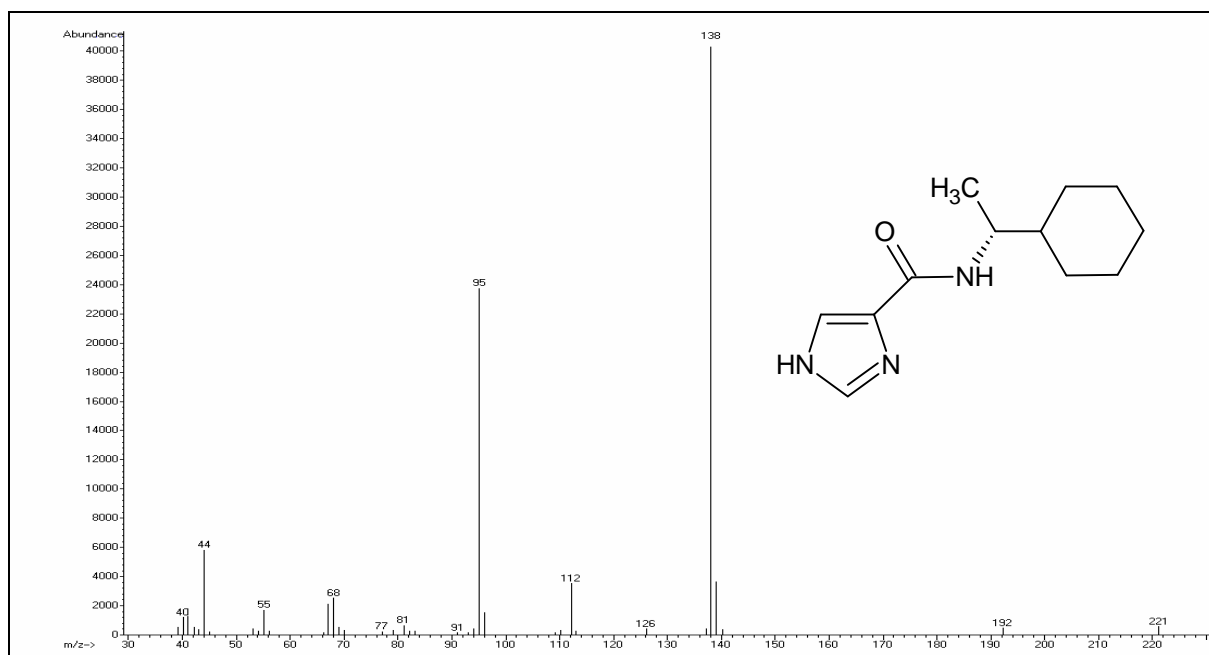
Příloha V MS spektrum *N*-[(1*S*)-1,2-dimethylpropyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamid **26b**



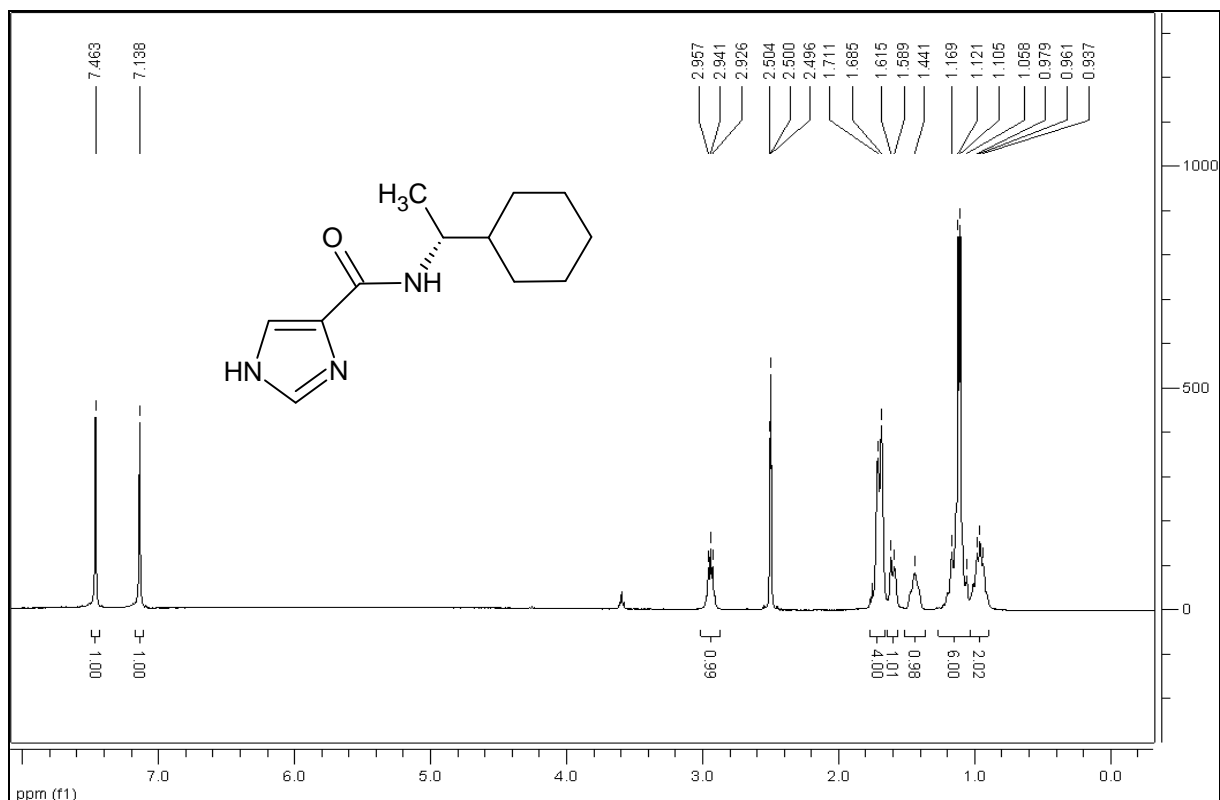
Příloha VI $^1\text{H-NMR}$ spektrum *N*-[(1*S*)-1,2-dimethylpropyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **26b**, DMSO- d_6



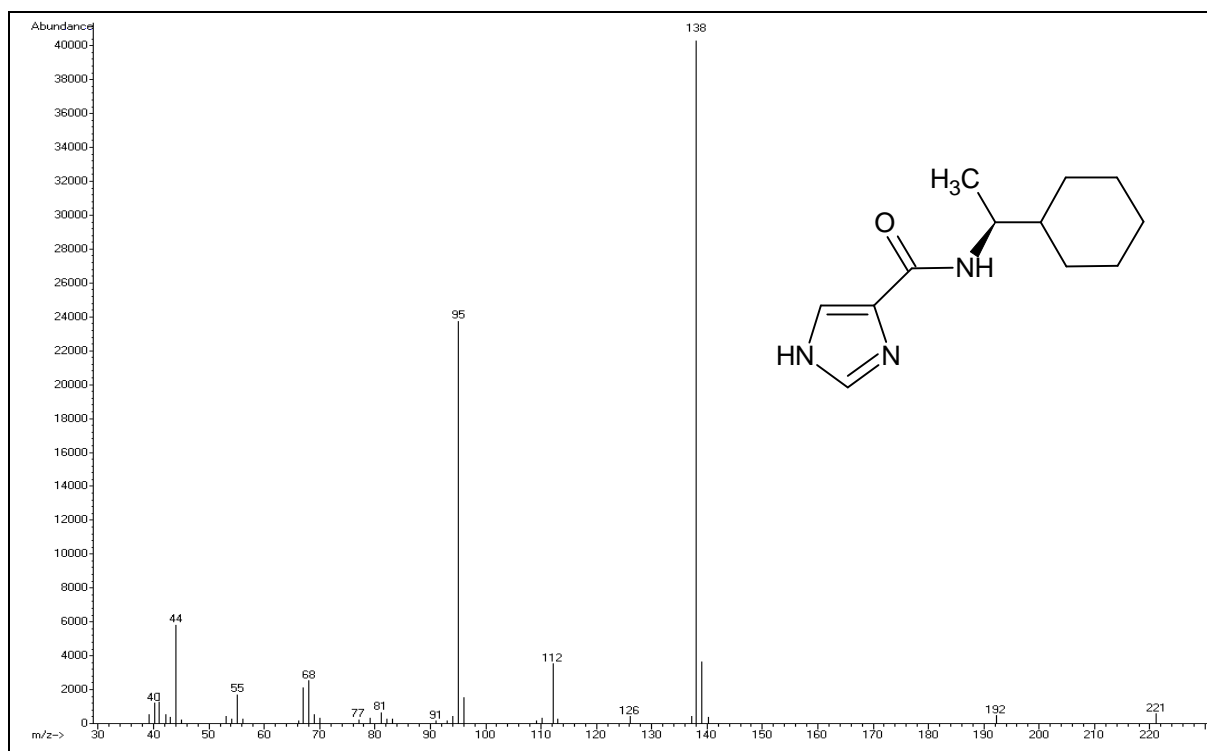
Příloha VII MS spektrum *N*-[(1*R*)-1-cyklohexylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **28a**



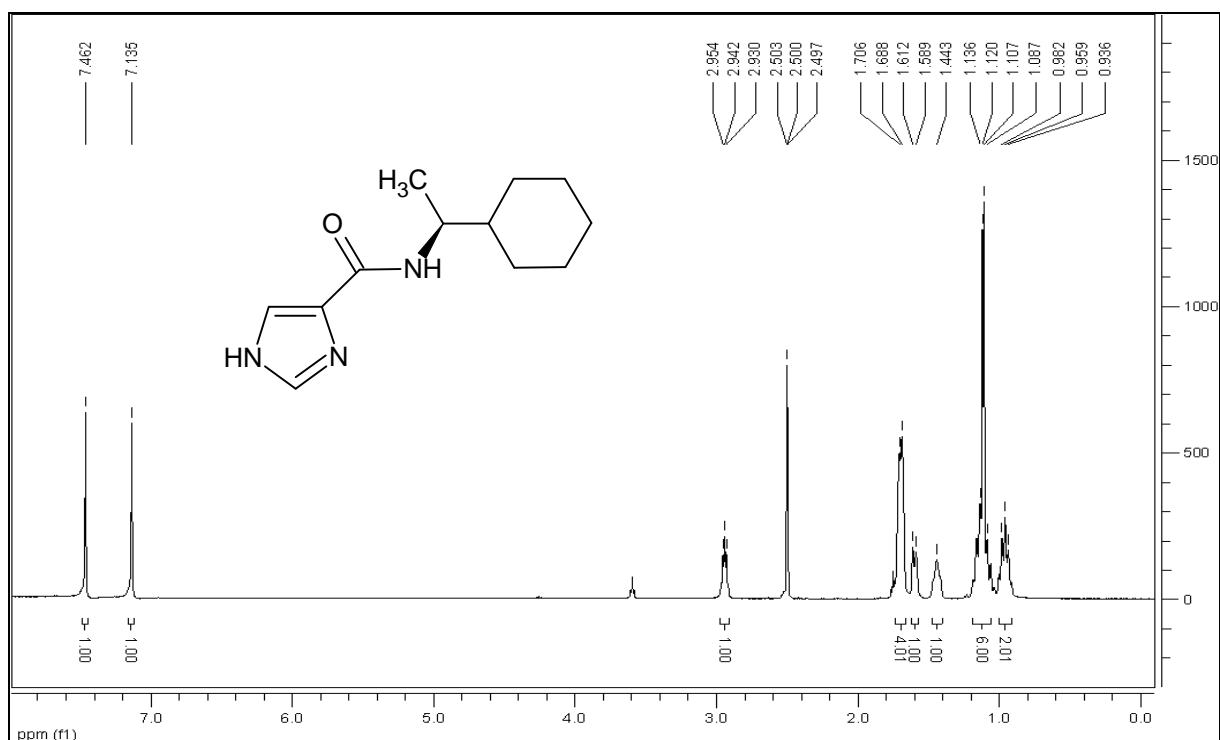
Příloha VIII $^1\text{H-NMR}$ spektrum *N*-[(1*R*)-1-cyklohexylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **28a**, DMSO-d_6



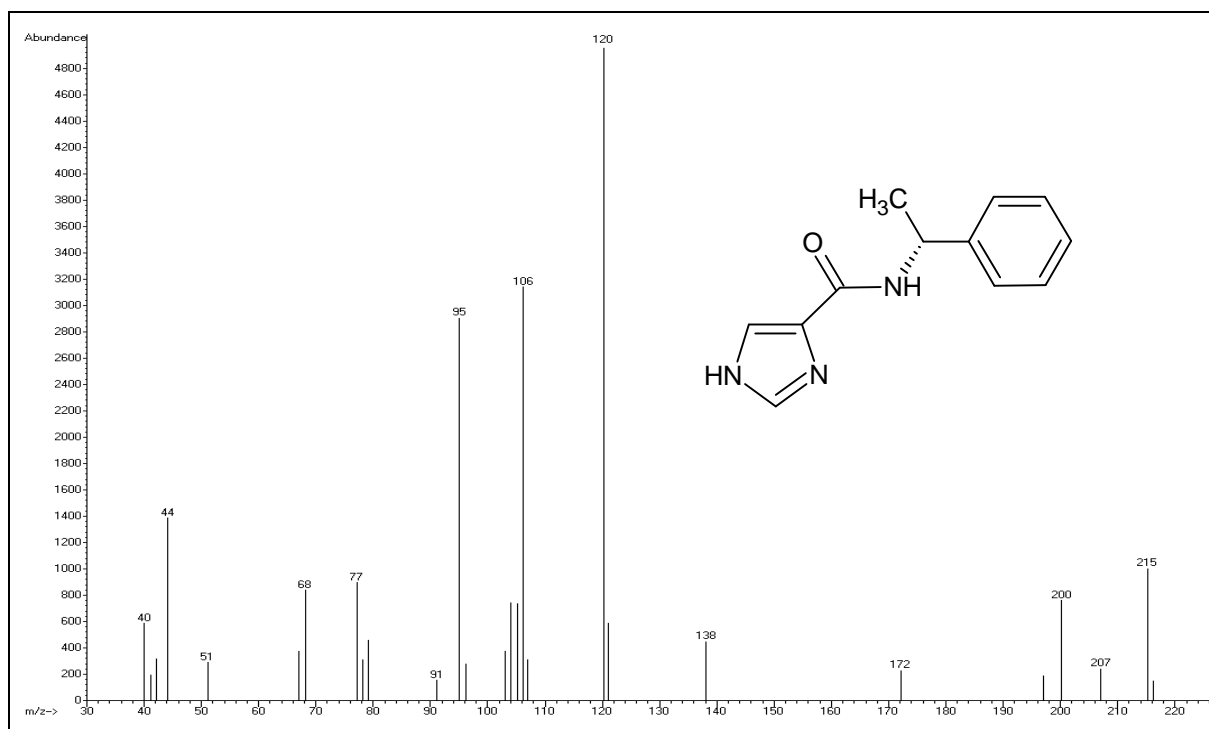
Příloha IX MS spektrum *N*-[(1*S*)-1-cyklohexylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **28b**



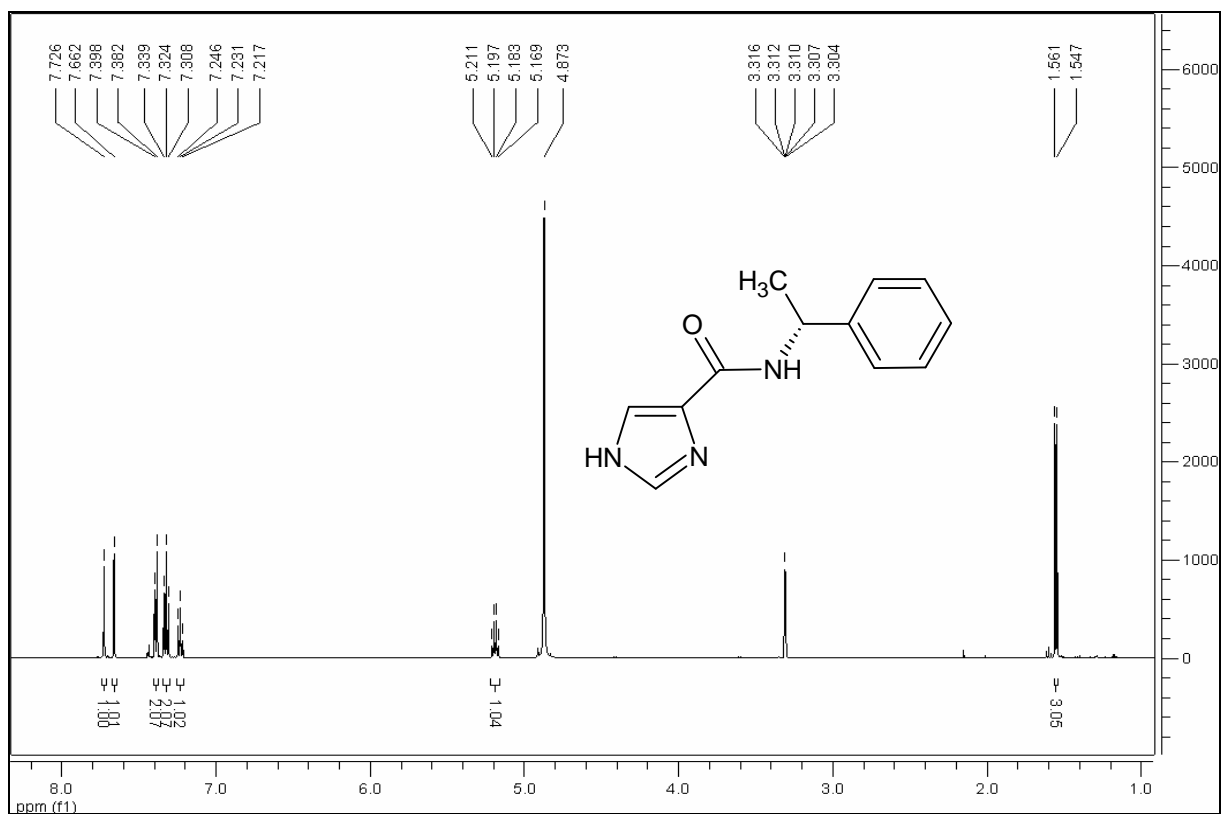
Příloha X $^1\text{H-NMR}$ spektrum *N*-[(1*S*)-1-cyklohexylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **28b**, DMSO- d_6



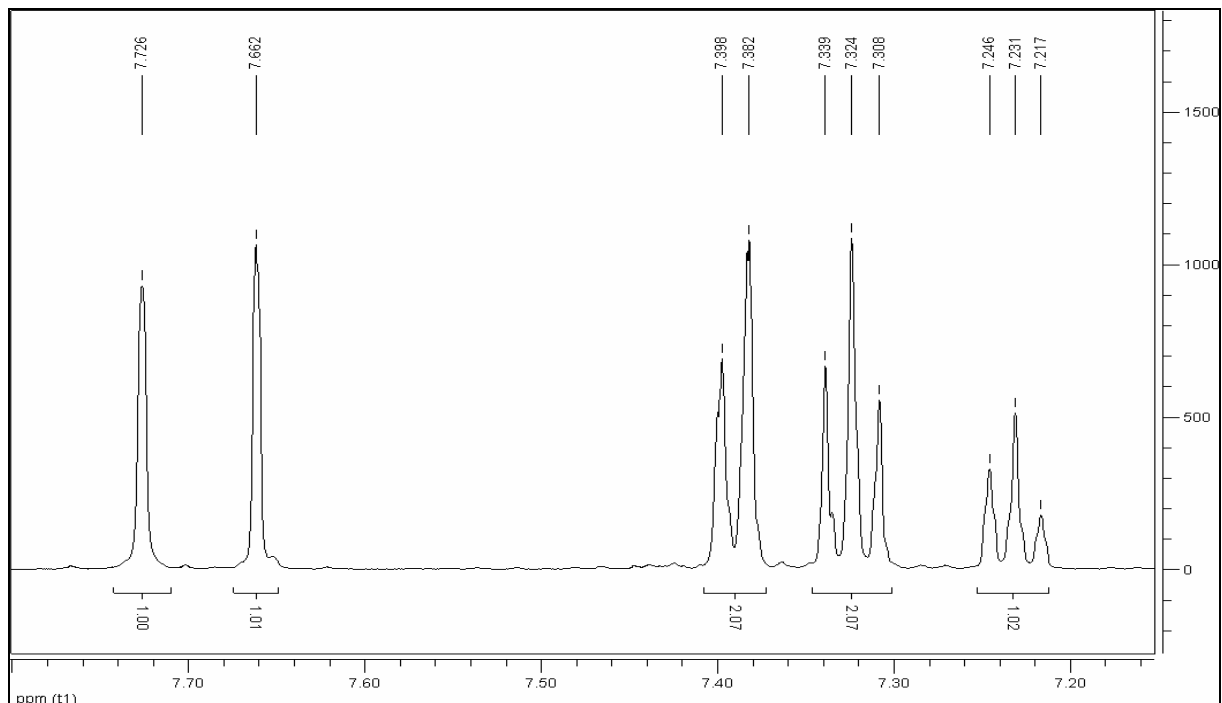
Příloha XI MS spektrum *N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **30a**



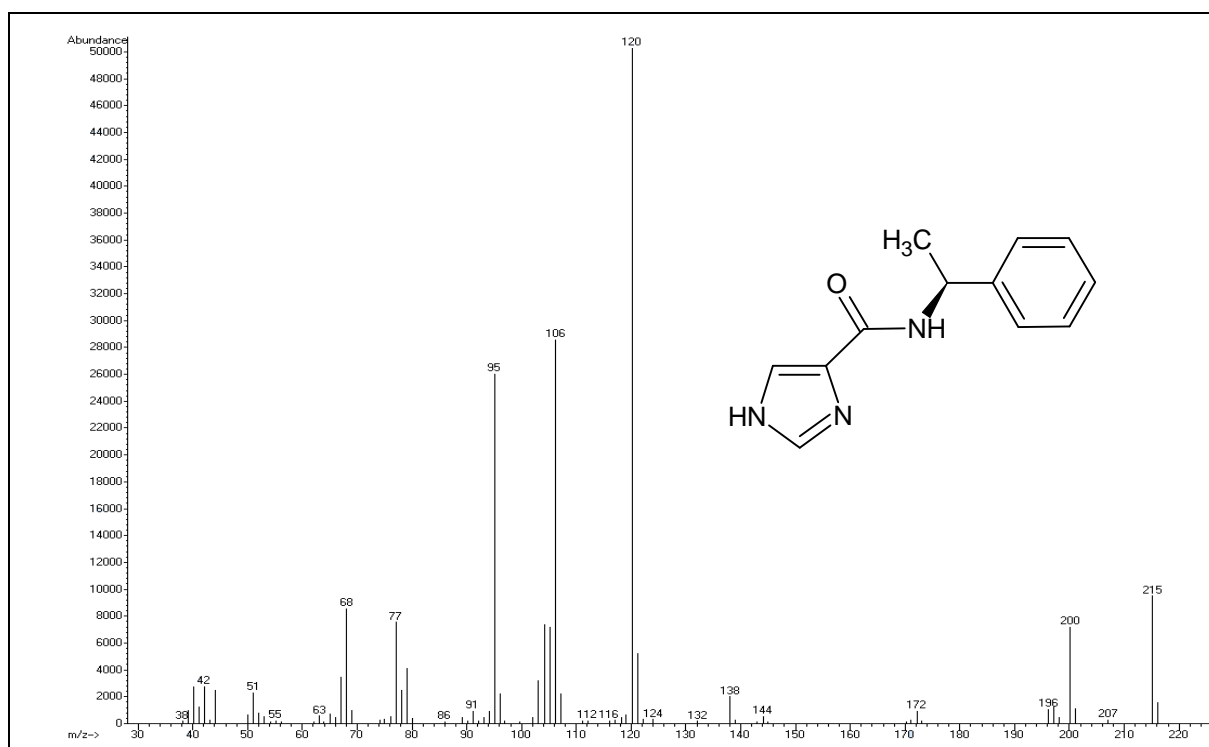
Příloha XIIa $^1\text{H-NMR}$ spektrum *N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **30a**, DMSO- d_6



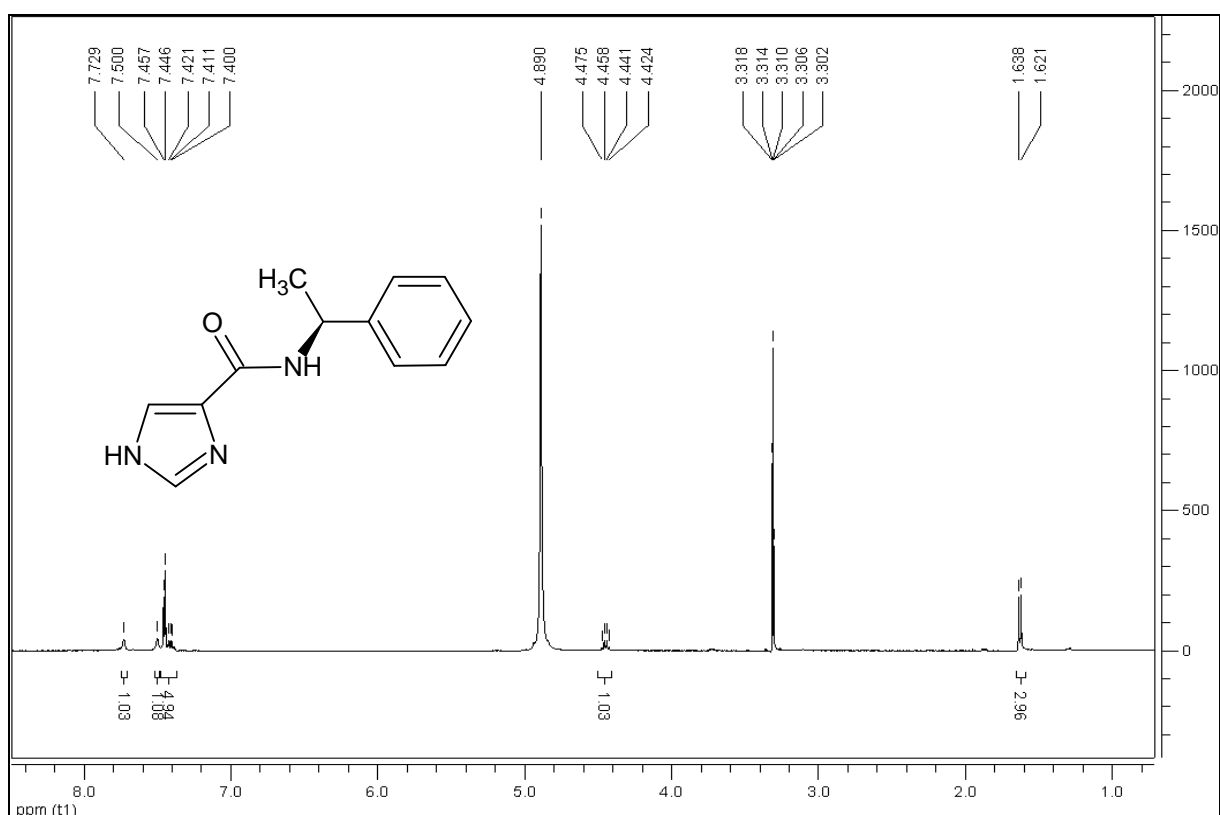
Příloha XIIb $^1\text{H-NMR}$ spektrum *N*-[(1*R*)-1-fenylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **30a**,
aromatická část



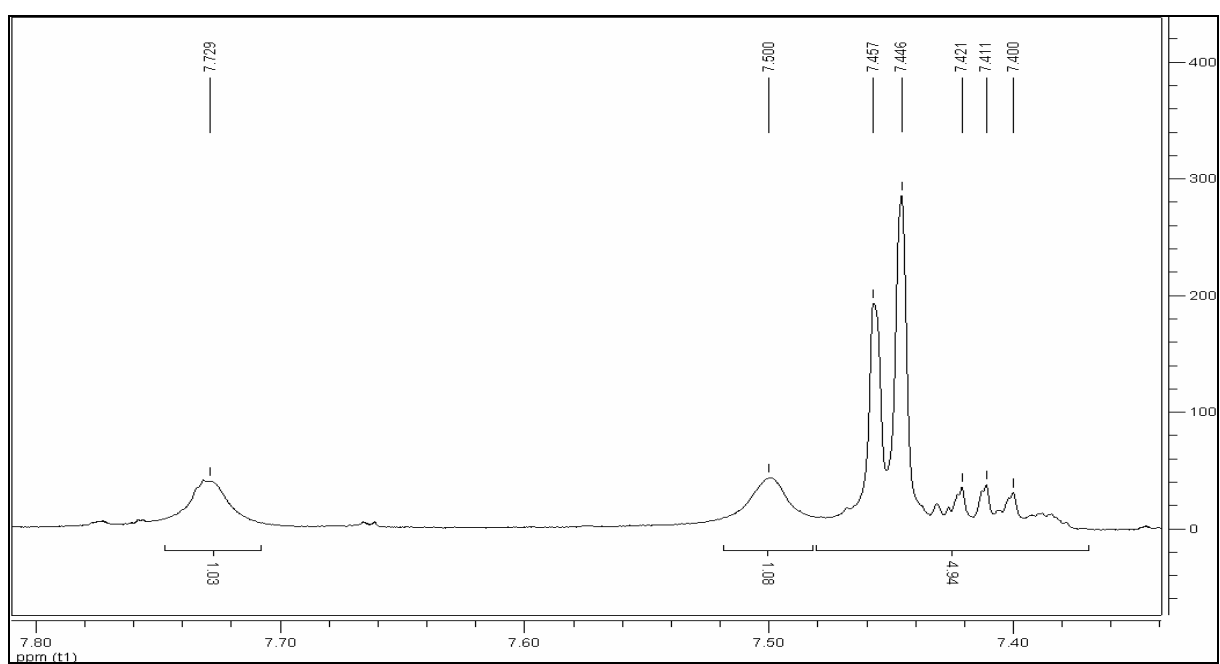
Příloha XIII MS spektrum *N*-[(1*S*)-1-fenylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **30b**



Příloha XIVa $^1\text{H-NMR}$ spektrum *N*-[(1*S*)-1-fenylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **30b**,
DMSO- d_6



Příloha XIVb $^1\text{H-NMR}$ spektrum *N*-[(1*S*)-1-fenylethyl]-1*H*-imidazol-4-karboxamidu **30b**,
aromatická část



Příloha XV Interpretace $^1\text{H-NMR}$ spektra produktu **32** získaného reakcí dimeru **24** a (1*R*,2*R*)-1,2-difenylethan-1,2-diaminem, DMSO- d_6

