

**UNIVERZITA PARDUBICE**

**Fakulta chemicko-technologická**

**Příprava hybridních guanidinů  
z karbodiimidů a aminů**

Bakalářská práce

**Autor:** Natália Farbárová

**Vedoucí práce:** prof. Ing. Aleš Růžička, Ph.D.

**Odborný konzultant:** Ing. Tomáš Chlupatý, Ph.D.

Pardubice

2018

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2016/2017

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Natália Farbárová**  
Osobní číslo: **C14257**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Název tématu: **Příprava hybridních guanidínů z karbodiimidů a aminů.**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

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

1. Vypracovat literární rešerši na zadané téma
2. Připravit vybrané guanidíny
3. Prostudovat další reaktivitu těchto guanidínů
4. Strukturně charakterizovat připravené sloučeniny a zhodnotit jejich biologické vlastnosti

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.**

Vedoucí bakalářské práce: **prof. Ing. Aleš Růžička, Ph.D.**

Katedra obecné a anorganické chemie

Konzultant bakalářské práce: **Ing. Tomáš Chlupatý, Ph.D.**

Katedra obecné a anorganické chemie

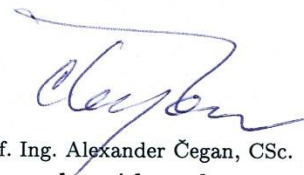
Datum zadání bakalářské práce: **28. listopadu 2016**

Termín odevzdání bakalářské práce: **7. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

## **PROHLÁŠENÍ**

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

Byla jsem seznámena 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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Nesouhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 29.06.2018

Farbárová Natália

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala prof. Ing. Alešovi Růžičkovi, Ph.D. za odborné vedení, vstřícnost při konzultacích, čas věnovaný při psaní bakalářské práce a motivaci, kterou mi poskytl za celé studium. Dále chci poděkovat Ing. Tomášovi Chlupatému, Ph.D. za cenné rady, věcné připomínky, NMR měření a analýzu spekter, trpělivost při práci a pomoc při experimentální části této práce. Děkuji Bc. Tomášovi Valentovi a Antónii Farbárové za inspiraci, nezměrnou podporu, pomoc a oporu, kterou jsem v nich vždy našla. V neposlední řadě děkuji Ing. Zdeňce Růžičkové, Ph.D. za rentgenostrukturní analýzu a Ing. Petrovi Švecovi, Ph.D. za NMR měření.

## ANOTACE

Byla vypracovaná rešerše biologické aktivity derivátů guanidinu, jelikož zaujímají důležitou roli v moderní medicíně a farmakologii. Další část práce představuje detailní popis možných syntetických cest vedoucích ke vzniku guanidinu a jeho derivátů. V neposlední řadě je pozornost věnována guanidinatům lithia, cínu a zinku. Nukleofilní adicí alifatických aminů s aromatickým zbytkem na kumulované uspořádání polarizovaných násobných C=N vazeb *N,N'*-bis(2,6-diisopropylfenyl)karbodiimidu byla připravena série nových, na vzduchu stabilních guanidinů. Následně byly z vybraných guanidinů syntetizovány příslušné guanidiny cínaté adiční reakcí s heteroleptickými i homoleptickými Lappertovy stannyleny. Průběh všech reakcí, struktura připravených produktů a jejich čistota byla monitorována pomocí multinukleární ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a  $^{119}\text{Sn}$ ) NMR spektroskopie a v případě vhodných monokrystalických materiálů také pomocí XRD analýzy.

## KLÍČOVÁ SLOVA

hybridní guanidin, guanidin, guanidinat, guanidinium, biologická aktivita, příprava

## TITLE

Preparation of hybrid guanidines from carbodiimides and amines

## ANNOTATION

Research has been conducted on the biological activity of guanidine derivatives, since they occupy an important role in modern medicine and pharmacology. Next part of the thesis presents a detailed description of possible synthetic routes leading to the formation of guanidine and its derivatives. Finally, attention is given to lithium, tin and zinc guanidates. In a nucleophile addition of aliphatic amines with aromatic remain on cumulated arrangement of polarized multiple C=N bonds of *N,N'*-bis(2,6-diisopropylphenyl)carbodiimide a series of new, air-stable guanidines was prepared. Tin(II) guanidates were synthesized from selected guanidines by an addition reaction with heteroleptic and homoleptic Lappert stannylens, respectively. Process of all reactions, structure of prepared products and their purity were all monitored by the help of multinuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a  $^{119}\text{Sn}$ ) NMR spectroscopy and in case of suitable single crystal materials also with XRD analysis.

## KEYWORDS

hybrid guanidine, guanidine, guanidinate, guanidinium, biological activity, preparation

# OBSAH

ÚVOD.....	14
1 TEORETICKÁ ČÁST.....	15
1.1 Struktura guanidinů.....	16
1.2 Vlastnosti guanidinů.....	17
1.3 Biologická aktivita guanidinů.....	20
1.3.1 Guanidiny působící na centrální nervový systém.....	21
1.3.2 Protizánětlivé guanidiny.....	23
1.3.3 Inhibitory výměny $\text{Na}^+/\text{H}^+$ .....	23
1.3.4 Inhibitory NO syntázy.....	24
1.3.5 Antitrombotika.....	24
1.3.6 Antidiabetika.....	25
1.3.7 Chemoterapeutika.....	25
1.4 Příprava guanidinů.....	29
1.4.1 Příprava guanidinů z thiomčoviny.....	31
1.4.2 Příprava guanidinů z močoviny.....	33
1.4.3 Příprava guanidinů z karbodiimidu.....	34
1.4.4 Příprava guanidinů z kyanamidu a kyanoguanidinu.....	35
1.4.5 Příprava guanidinů z triflylguanidinů.....	36
1.4.6 Alkylace a arylace guanidinu.....	36
1.5 Guanidinatové komplexy nepřechodných kovů.....	37
1.5.1 Guanidiny lithia.....	38
1.5.2 Guanidiny cínu.....	41
1.5.3 Guanidiny zinku.....	43
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	45
2.1 Syntéza guanidinu $\text{G}^{\text{AMP}}\text{H}_2$ .....	47
2.2 Syntéza guanidinu $\text{G}^{\text{FA}}\text{H}_2$ .....	48
2.3 Syntéza guanidinu $\text{G}^{\text{MOA}}\text{H}_2$ .....	49
2.4 Syntéza guanidinu $\text{G}^{\text{DA}}\text{H}$ .....	50
2.5 Syntéza guanidinu $\text{G}^{\text{MAMP}}\text{H}_2$ .....	51
2.6 Příprava Lappertových stannulenů.....	53
2.7 Syntéza guanidinu $\text{G}^{\text{DA}}\text{SnCl}$ .....	55
2.8 Syntéza guanidinu $\text{G}^{\text{DA}}\text{Sn}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$ .....	55

2.9	Syntéza guanidinu $G^{AMP}HSnCl$ .....	56
3	VÝSLEDKY A DISKUZE .....	58
3.1	XRD analýza monokrystalického materiálu .....	59
3.2	Reaktivita $G^{AMP}H_2$ s heteroleptickým stannylem .....	63
3.3	Neúspěšné pokusy o přípravu guanidinů .....	65
3.4	Neúspěšné pokusy o přípravu guanidinu .....	66
3.4.1	Reakce s heteroleptickým stannylem .....	67
3.4.2	Reakce s homoleptickým stannylem .....	69
4	ZÁVĚR .....	73
5	REFERENCE .....	74



## SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1: Rezonanční struktury guanidinu .....	16
Schéma 2: Mono- a bidentátní charakter vazby mono- a dinukleárního produktu.....	17
Schéma 3: Syntéza guanidinu $G^{AMP}H_2$ .....	47
Schéma 4: Syntéza guanidinu $G^{FA}H_2$ .....	48
Schéma 5: Syntéza guanidinu $G^{MOA}H_2$ .....	49
Schéma 6: Syntéza guanidinu $G^{DA}H$ .....	50
Schéma 7: Příprava guanidinu $G^{MAMP}H_2$ .....	51
Schéma 8: Přehled připravených Lappertových stannylenů.....	53
Schéma 9: Příprava lithium bis(trimethylsilyl)amidu pro syntézu Lappertových stannylenů..	53
Schéma 10: Příprava homoleptického stannylenu ( <b>1</b> ) .....	53
Schéma 11: Příprava heteroleptického stannylenu ( <b>2</b> ) .....	54
Schéma 12: Příprava guanidinu $G^{DA}SnCl$ .....	55
Schéma 13: Příprava guanidinu $G^{DA}Sn[N(SiMe_3)_2]$ .....	55
Schéma 14: Příprava guanidinu $G^{AMP}HSnCl$ .....	56
Schéma 15: Přehled připravených guanidinů .....	58
Schéma 16: Vznikající směs mono- a dinukleárního guanidinu cínatého .....	63
Schéma 17: Reakce bis(2-aminoethyl)aminu s <i>N,N'</i> -bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimidem .....	65
Schéma 18: Reakce 2-(2-pyridyl)ethylaminu s bis(trimethylsilyl)karbodiimidem .....	65
Schéma 19: Reakce 2-(2-pyridyl)ethylaminu s <i>N,N'</i> -bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimidem .....	65
Schéma 20: Reakce <i>o</i> -anisidinu s <i>N,N'</i> -bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimidem.....	66
Schéma 21: Reakce 2-aminopyridinu s <i>N,N'</i> -bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimidem.....	66
Schéma 22: Reakce <i>m</i> -anisidinu s <i>N,N'</i> -bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimidem.....	66
Schéma 23: Příprava guanidinu $G^{FA}HSnCl$ .....	68
Schéma 24: Reakce $G^{MAMP}H_2$ se stannylem <b>2</b> .....	69
Schéma 25: Reakce $G^{DA}H$ se stannylem <b>1</b> .....	70
Schéma 26: Reakce $G^{AMP}H_2$ se stannylem <b>1</b> v reakčním poměru 1 : 1 .....	70
Schéma 27: Reakce $G^{AMP}H_2$ se stannylem <b>1</b> v reakčním poměru 2 : 1 .....	71
Schéma 28: Reakce $G^{AMP}H_2$ se stannylem <b>1</b> v reakčním poměru 1 : 2 .....	71

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Základní centrální N <sub>3</sub> C skelet guanidinu .....	15
Obrázek 2: Struktury a pK <sub>A</sub> guanidinových superbází .....	19
Obrázek 3: Generalizované zobrazení π-orbitalů trigonální planární molekuly.....	20
Obrázek 4: Klasická syntéza guanidinu.....	30
Obrázek 5: Příprava guanidinové soli z S-methylthioisomočoviny.....	31
Obrázek 6: Příprava soli 3(R)- a 3(S)-hydroxy-(2S)-argininu z β-hydroxyornithinu .....	32
Obrázek 7: Příprava guanidinu z aminoiminomethansulfonové kyseliny .....	32
Obrázek 8: Příprava guanidinokyseliny z aminoiminomethansulfonové kyseliny .....	32
Obrázek 9: Příprava guanidinové soli z O-alkylisomočoviny .....	33
Obrázek 10: Příprava guanidinové soli z močoviny aktivované POCl <sub>3</sub> .....	34
Obrázek 11: Příprava guanidinové soli z močoviny aktivované fosgenem.....	34
Obrázek 12: Reakce aminu s karbodiimidem (hydroaminace).....	35
Obrázek 13: Příprava guanidinové soli z karbodiimidu .....	35
Obrázek 14: Příprava guanidinu z kyanamidu.....	36
Obrázek 15: Příprava guanidinu z kyanoguanidinu.....	36
Obrázek 16: Příprava guanidinu alkylací.....	37
Obrázek 17: Příprava guanidinu arylací .....	37
Obrázek 18: Struktura lithného guanidinu .....	38
Obrázek 19: p-orbitaly (A) a sp <sub>x</sub> orbitaly (B) guanidinatového (jednou deprotonovaného) skeletu .....	39
Obrázek 20: P-orbitaly (A) a sp <sub>x</sub> orbitaly (B) guanidinatového (dvakrát deprotonovaného) skeletu .....	39
Obrázek 21: Reakční cesta z guanidinů (A) na příslušné lithné a dilithný guanidiny s mono- (B a C) a bidentátním (D a E) typem vazby .....	40
Obrázek 22: Molekulová struktura dvou symetricky nezávislých molekul G <sup>AMP</sup> H <sub>2</sub> .....	60
Obrázek 23: Molekulová struktura G <sup>DA</sup> H.....	61
Obrázek 24: Molekulová struktura dvou symetricky nezávislých molekul G <sup>MAMP</sup> H <sub>2</sub> .....	62

## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Krystalografická data pro sloučeniny $G^{AMP}H_2$ , $G^{DAH}$ a $G^{MAMP}H_2$ .....	46
Tabulka 2: Vybrané meziatomové vzdálenosti a mezivazebné úhly pro dvě symetricky nezávislé molekuly $G^{AMP}H_2$ .....	60
Tabulka 3: Vybrané meziatomové vzdálenosti a mezivazebné úhly pro $G^{DAH}$ .....	61
Tabulka 4: Vybrané meziatomové vzdálenosti a mezivazebné úhly pro dvě symetricky nezávislé molekuly $G^{MAMP}H_2$ .....	62

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

A $\beta$	$\beta$ -amyloid
AD	Alzheimerova choroba
AAGPAHA	2-amino-6-[(2-amino-5-{guanidin}pentanoyl)amino]hexanová kyselina
b.t.	bod tání
Benz	benzen
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bu	butyl
BuLi	butyllithium
C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	deuterovaný benzen
CBz	karboxybenzyl (systematicky benzyloxykarbonyl)
CNS	centrální nervová soustava
Dipp	bis(2,6-diisopropyl)fenyl
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EPR	elektronová paramagnetická rezonance
Et	ethyl
Et <sub>2</sub> O	diethylether
HAT	spavá nemoc
HCV	hepatitida typu C
Hex	hexan
HFV	lidský pěnотvorný virus
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti
hppH	1,3,4,6,7,8-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin
MC	receptor melanokortinu
MCI	mírná kognitivní porucha
Me	methyl
MRSA	meticilin-rezistentní zlatý stafylokok
MTDB	7-methyl-1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-en (systematicky 1-methyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin)
NA	neuramidináza
NHE	Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> výměna
NMR	nukleární magnetická rezonance
PFAE	perfluoroalkylether

Ph	fenyl
PLA	polylaktid
pyrr	pyrrolidin
RGD	kombinace aminokyselin Arg-Gly-Asp
RNA	ribonukleová kyselina
ROP	„ring-opening“ polymerizace
RT	laboratorní teplota
SIV	virus opičí imunitní nedostatečnosti
stabaxol	<i>N,N'</i> -bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimid
TBD	1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-en (systematicky 2,3,4,6,7,8-hexahydro-1 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin)
Tf	triflyl
THF	tetrahydrofuran
THF-d <sub>8</sub>	deuterovaný tetrahydrofuran
THR	trombin
TMG	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylguanidin (systematicky 1,1,3,3-tetramethylguanidin)
TMS	trimethylsilyl (SiMe <sub>3</sub> )
Tol	toluen
XRD	rentgenostrukturní (X-ray diffraction)

## ÚVOD

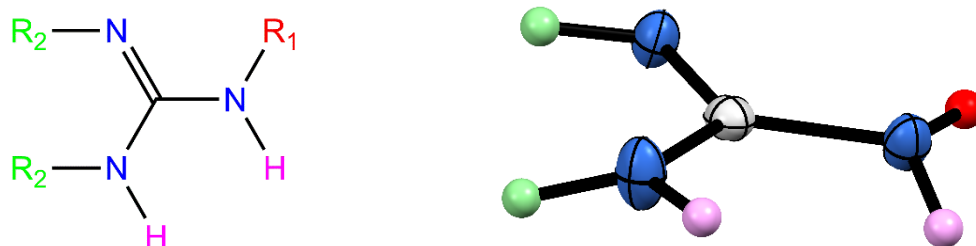
Chemie komplexů a organokovových sloučenin prvků hlavních skupin zaznamenala v posledních dvaceti letech výrazný rozvoj. Moderní koordinační chemie sloučenin prvků 14. skupiny v nízkých oxidačních stavech je úzce spojena s nástupem nových typů ligandů, které jsou ceněny především pro svou schopnost umně stabilizovat centrální atom kovu jak z hlediska elektronových, tak i sterických požadavků. Hlavními zástupci těchto ligandů jsou především tradiční sloučeniny na bázi terfenylů a silylovaných alkanů, cyklopentadienylové ligandy a také ligandy pincerového typu čili s tzv. nespécifickou vazbou. V nastupující třídě ligandů se stále častěji setkáme s chelatujícími ligandy s tzv. vysokou elektronovou hustotou (především *N*-, respektive *O*-ligandy), do které jsou s oblibou zařazovány sloučeniny na bázi *N,N'*-β-diketiminátů, amidinátů či guanidinátů.

Na základě výše zmíněných skutečností byla pro tuto bakalářskou práci vybrána oblast popisující strukturu, reaktivitu a využití guanidinátových komplexů nepřechodných kovů. Chronologicky budou popsány dosavadní poznatky o této třídě sloučenin, a to zejména ve vztahu k syntéze předmětných ligandů – guanidinů, ale i guanidinátů, a z nich jejich koordinačních sloučenin. Cíle této práce jsou zvoleny zejména s ohledem na nedostatečné množství poznatků o nekatalyzované a levné syntéze výchozích guanidinů a jejich vlastností a následné možnosti nejen jeden, ale i dvojí deprotonaci na sloučeniny obsahující ligandy typu guanidinát(2<sup>-</sup>).

# 1 TEORETICKÁ ČÁST

Guanidiny jsou látky se základním planárním uspořádáním  $N_3C$  s vysokým stupněm delokalizace  $\pi$ -elektronů. Guanidin ([113-00-8],  $CH_5N_3$ ,  $M_r$  59,08) byl poprvé izolován v roce 1861 Adolphem Streckerem jako produkt degradace guaninu. Ačkoli se volný guanidin nebo guanidinové soli objevují v přírodě jenom ve stopových množstvích, mnoho guanidinových derivátů tvoří důležité složky živých organismů [1; 2; 3]. Guanidiny a jejich deriváty mají širokou oblast použití, například jako stavební bloky v syntézách sloučenin použitelných ve farmaceutickém průmyslu a zemědělství, ve výrobě textilií, plastů a trhaviny, ale také v biochemii [4; 5; 6].

Schematické a ORTEP zobrazení základního centrálního  $N_3C$  skeletu guanidinu jsou znázorněny na **Obrázku 1**, kde centrální bílý elipsoid znázorňuje atom C, tři modré elipsoidy navázané na C v planárním uspořádání představují atomy N, dvě růžové kuličky znázorňují atomy H, červená kulička reprezentuje substituent  $R_1$ , který je součástí různých alifatických a aromatických aminů (C-substituent) a dvě zelené kuličky odpovídají substituentu  $R_2$ , což jsou zpravidla stericky náročné organické skupiny (C-substituent, například Dipp). Planární uspořádání  $N_3C$  skeletu a pyramidální geometrie  $NH_2$  skupin získaných multinukleární analýzou monokrystalického materiálu v roce 2007 [7] zobrazených na **Obrázku 1** vpravo, včetně meziatomových vzdáleností a mezivazebních úhlů, potvrzují předpověď tohoto uspořádání z teoretické studie Frenkinga a Gobbiho z roku 1993 [8]. Od této teoretické předpovědi po experimentální určení struktury uběhlo téměř 15 let.



**Obrázek 1:** Základní centrální  $N_3C$  skelet guanidinu  
(schématické a ORTEP zobrazení [7], míra pravděpodobnosti 40 %)

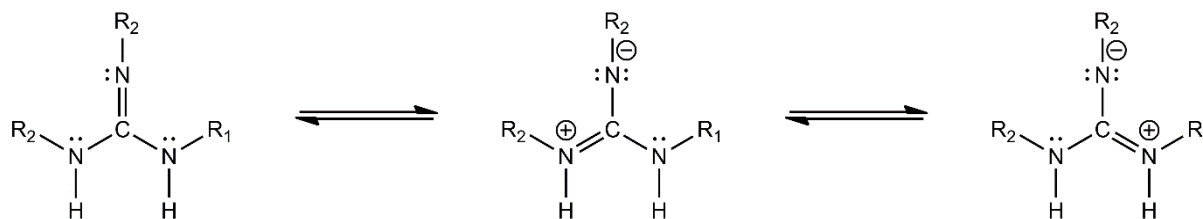
Guanidiny si lze také představit jako dusíkaté analogy kyseliny uhličitě ( $H_2CO_3$ ), kde  $C=O$  skupina v kyselině je nahrazena skupinou  $C=NH$  a obě dvě  $OH$  skupiny jsou nahrazeny  $NH_2$ , nebo jako izolobální analog (počet, symetrie, tvar a energie hraničních orbitalů a počet elektronů srovnávaných skupin jsou značně podobné, respektive stejné, ale zároveň tyto

skupiny nejsou izoelektronové ani izostrukturální) močoviny, kde atom O v karbonylové skupině je nahrazen iminovou NH skupinou (imid močoviny) [9].

Otázky ohledně molekulové struktury guanidinů a důvody jejich výjimečných vlastností inspirovaly mnohé autory k tvorbě několika kontroverzních teoretických prací (experimentálně určena struktura neutrálních guanidinu ještě nebyla dostupná). Jen málo neutrálních derivátů guanidinu obsahujících stericky náročné organické substituenty bylo doposud charakterizováno za použití rentgenostrukturní analýzy monokrystalického materiálu. Jedná se například o vzácné případy 1,2,3-tri- [10; 11] a 1,1,3,3-tetrasubstituovaných [12] guanidinových derivátů jako ligandů v komplexech přechodných kovů, nebo krystalové struktury obsahující nesubstituovanou konjugovanou bázi guanidinu (deprotonovaný guanidin) a derivát s-triazinu [7]. Výzkum v experimentální části této práce také obsahuje několik molekulových struktur charakterizovaných XRD analýzou monokrystalického materiálu získaného v rámci syntézy nových guanidinů.

## 1.1 Struktura guanidinů

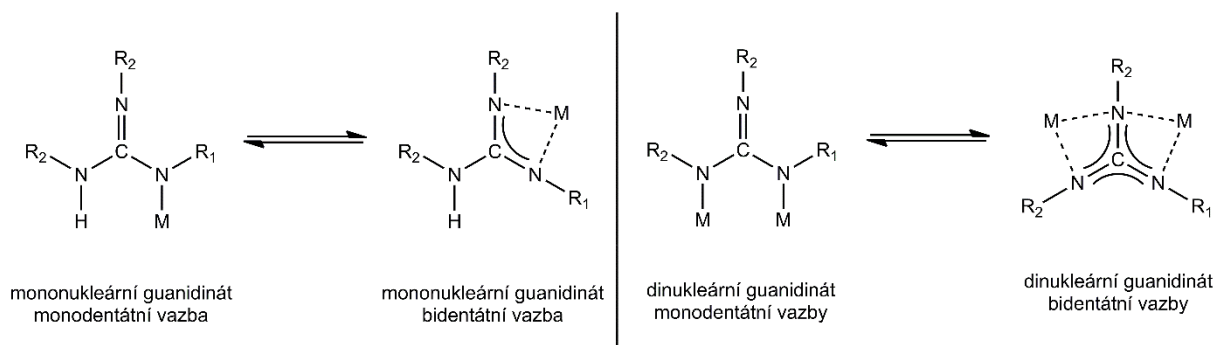
Vysoký stupeň delokalizace  $\pi$ -elektronů přes všechny tři dusíkové atomy uvnitř základní  $N_3C$  jednotky guanidinu umožňuje mono- i bidentátní charakter vazby. Díky obsahu dvou vodíkových atomů mohou molekuly guanidinů podléhat deprotonaci (formálně elektrofilní substituce) působením báze až do druhého stupně, přičemž dochází k eliminaci vedlejšího produktu obohaceného o uvolněný atom vodíku [13]. Schopnost guanidinu podléhat zmíněné deprotonaci do prvního nebo druhého stupně je patrná z jeho rezonančních struktur zobrazených na **Schématu 1**.



*Schéma 1: Rezonanční struktury guanidinu*

Mono- a dinukleární guanidiny vznikající zmíněnou deprotonací guanidinu bázi obsahující atom kovu (M) do prvního nebo druhého stupně, včetně mono- a bidentátního charakteru vazby těchto produktů jsou zobrazeny na **Schématu 2**.





*Schéma 2: Mono- a bidentátní charakter vazby mono- a dinukleárního produktu*

## 1.2 Vlastnosti guanidinů

Kvůli vysoké bazicitě byl až do objevu „proton sponges“ (protonové svorky) [14; 15] guanidin považován za nejsilnější neutrální organickou bázi ( $pK_A = 13,6$ ; stanoveno potenciometrickou titrací) [16] se silou srovnatelnou s hydroxidem sodným. Hodnoty  $pK_A$  methylsubstituovaných guanidinů jsou téměř stejné, respektive se pohybují v rozmezí 13,4-13,9.  $pK_A$  všech ostatních derivátů se značně liší dle různých substituentů na jednotlivých dusících, a proto jejich hodnoty nelze zevšeobecnit. Organické superbáze vykazují v neutrálním stavu značně vysokou bazicitu, pozoruhodnou stabilitu a nízkou nukleofilitu při různých reakčních podmínkách. Existuje několik tříd nekovových superbází a mezi nejvýznamnější představitele patří Bartonovy báze, fosfazeny, fosfatrany, amidiny a guanidiny [17]. Guanidiny lze považovat za organické superbáze kvůli rezonanční stabilitě jejich konjugovaných kyselin a je předpokládána schopnost katalýzy různých typů organických reakcí s účastí báze [18]. Ve skutečnosti jsou guanidiny silnějšími bázemi než ostatní sloučeniny dusíku, jako například pyridiny, aminy, diaminy nebo amidiny, a dokonce některé substituované biguanidinové deriváty jsou ještě bazičtější než klasické „proton sponges“. Díky jejich bazicitě jsou guanidiny hojně zkoumány v nespočetně mnoha bazicky katalyzovaných organických reakcích a některé guanidiny se ukázaly jako výhodnější ve srovnání s ostatními typy organických zásad [19].

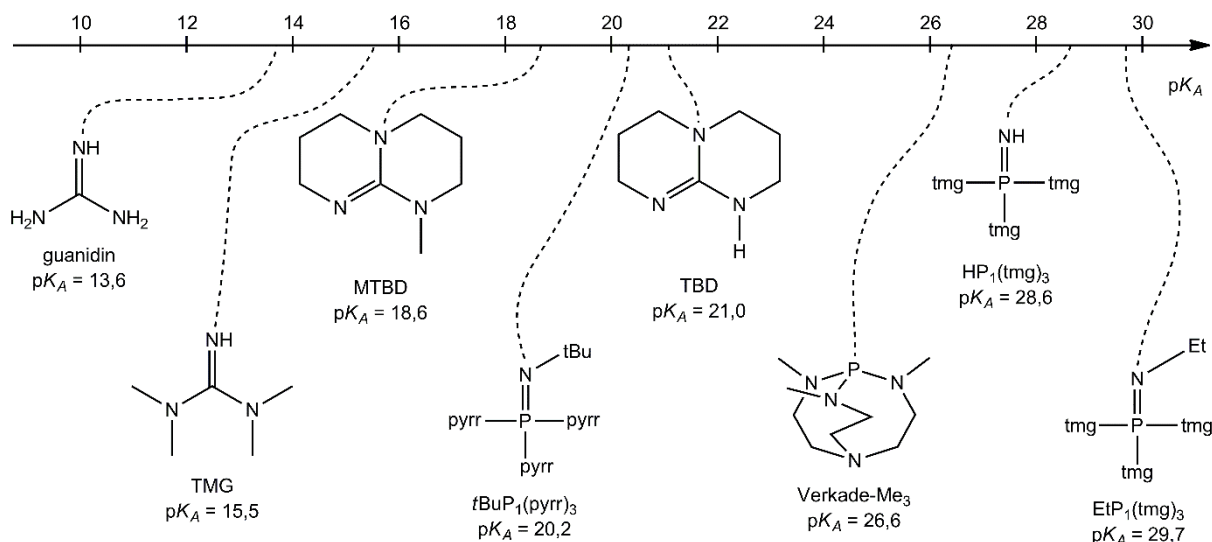
Z řad guanidinových sloučenin je TMG považován za typického a fundamentálního představitele a je používán v mnoha druzích bazicky katalyzovaných reakcí [20]. Barton *et al.* popsal přípravu pentaalkylguanidinů a jejich použití v organické syntéze jako stericky bráněných organických zásad nazývaných „Bartonovy báze“. Sloučeniny z řad Bartonových bází kombinují nenáročnost přípravy a velký rozsah rezistence vůči alkylačním činidlům kvůli sterické náročnosti substituentů na všech třech dusících a jsou tím předurčeny k širokému využití v organických syntézách. Silné guanidinové báze jsou známé už dlouho, ale bylo provedeno jen málo modifikací jejich nukleofilního charakteru sterickým bráněním [21].

Bicyklické guanidiny TBD a jeho *N'*-methylovaný analog MTBD byly představeny Schwesingerem [22].

Velmi nedávno Jahn *et al.* objevili silné organické superbáze se strukturním motivem molekuly bis-*N,N'*-(1,3-dialkyl-4,5-dimethyl-1*H*-imidazol-2(3*H*)-yliden)guanidinu označené jako „BIG báze“ vykazující neobvykle vysokou bazicitu způsobenou kombinací dvou superbází, svojí velikostí umožňující efektivní delokalizaci kladného náboje v protonované formě, zčásti i synergickým efektem stupně aromatizace imidazolového kruhu a uvolnění sterického napětí při protonaci. BIG báze jsou připraveny reakcí (*N,N'*-dialkyl-4,5-dimethylimidazol-2-yliden)aminu a substituovaného guanidinu za vzniku lipofilní, doposud nejsilnější ne-fosforové superbáze s hodnotami  $pK_A$  v rozmezí 26,1-29,3 v THF, která převyšuje bazicitu svých výchozích látek o několik řádů (hodnoty  $pK_A$  v roztoku vyšší až o 14 jednotek; v plynné fázi až o 20 řádů) [17].

V rámci nedávného výzkumu Mehlmann *et al.* připravili krystalický fosfin  $P(NiPr)_3$  ( $NiPr = 1,3$ -diisopropyl-4,5-dimethylimidazolin-2-ylidenamino skupina), který vykazuje neobvykle vysokou bazicitu. Pro tuto sloučeninu byla naměřena hodnota  $pK_A = 38,8$  (v acetonitrilu; experimentální hodnota  $pK_A$  v THF je 31,0), což představuje doposud nejvyšší zaznamenanou hodnotu  $pK_A$  v rámci neiontových superbází obsahujících fosfor v oxidačním stavu +III a zároveň také převyšuje hodnoty bazicity Verkadeho proazafosfatranů.  $P(NiPr)_3$  je schopen zachytávat, a dokonce i štěpit molekulu  $CO_2$  díky svému jedinečnému charakteru umožňujícímu uvolnění elektronu. Donorové vlastnosti tohoto typu ligandu jednoznačně převyšují ostatní fosfiny a *N*-heterocyklické karbeny, zatímco jejich bazicita spadá do rozmezí daného dusíkatými bázemi, jako jsou například  $P_4$  fosfazeny [23].

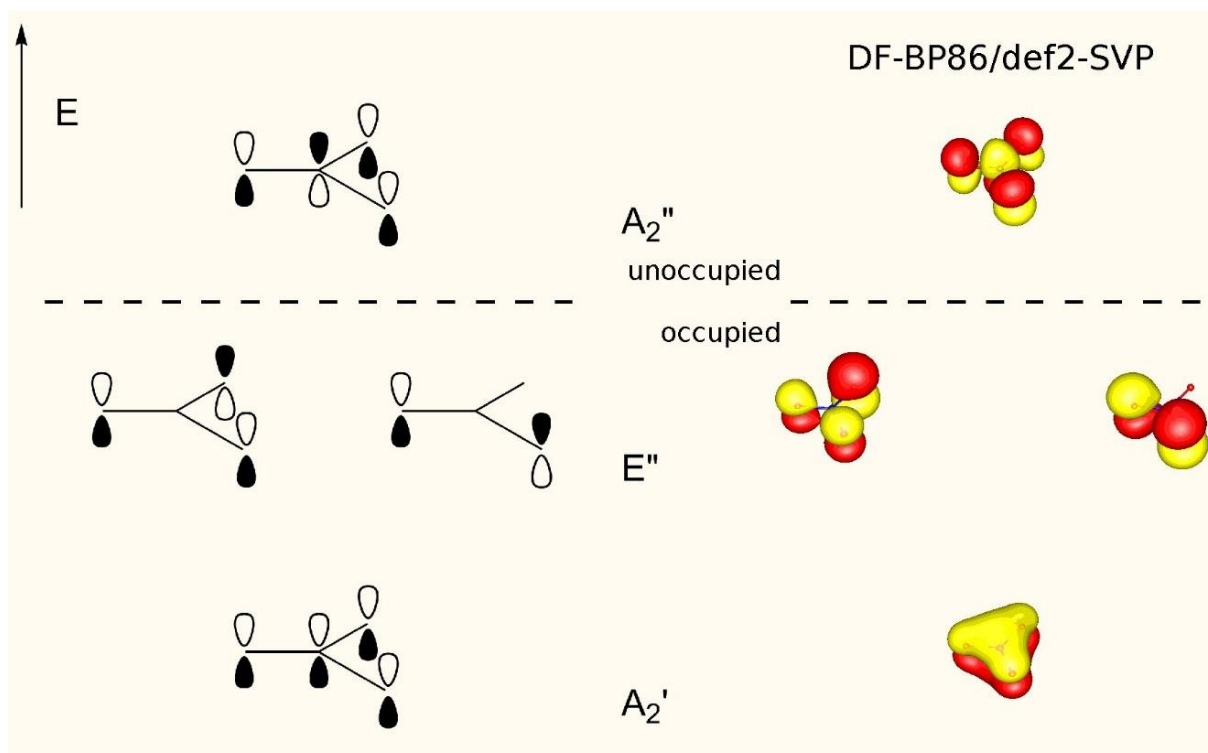
Struktury a hodnoty  $pK_A$  vybraných superbází založených na guanidinu jsou znázorněny na **Obrázku 2**.



**Obrázek 2:** Struktury a  $pK_A$  guanidiniových superbází

Organické reakce s účastí guanidinu lze schematicky klasifikovat na dva typy: katalytické a stechiometrické, kde guanidinová sůl sestávající z guanidinu a buď kyseliny nebo nukleofilu hraje důležitou roli jako společný aktivní komplex [18]. Stechiometrický typ reakce je považován za „klasickou guanidinovou syntézu“. Druhou možností jsou syntézy guanidinu založené na katalytických procesech. Použití komplexů kovů jako katalyzátorů je rozšířením klasických syntetických metod, tyto postupy otevírají mnoho nových syntetických cest a tvoří stále rostoucí nové odvětví přípravy guanidinu a jejich derivátů [19]. V katalytickém typu reakce je guanidin opakovaně používán ve formě konjugované báze jako katalyzátor, zatímco v stechiometrickém typu reakce vzniká jako vedlejší produkt guanidinová sůl [20].

Důležitou vlastností guanidinu je jejich takzvaná Y-aromaticita, která popisuje planární molekulu s uspořádáním ve tvaru písmene Y s rezonančními vazbami vykazujícími větší stabilitu než ostatní geometrická uspořádání stejné sady atomů a zároveň vysvětluje mimořádnou stabilitu guanidinového kationtu (tři ekvivalentní rezonanční struktury, tj. šest  $\pi$ -elektronů silně delokalizovaných v základním elektronovém stavu) a vysokou bazicitu guanidinu. Y-aromaticita a delokalizace  $\pi$ -orbitalů trigonálního planárního koordinovaného centra je zobrazena na **Obrázku 3** vygenerovaném pro nitrátový aniont na DF-BP86/def2-SVP úrovni teorie. Na obrázku je jasně vidět zcela symetrický vazebný orbital, dva degenerované orthogonální nevazebné orbitály a jeden další zcela symetrický protivazebný orbital. Pozoruhodná stabilizace pramení z nejnižšího ležícího  $\pi$ -orbitalu delokalizovaného přes všechny atomy, jako je tomu například u benzenu [24]. Sloučeniny tohoto typu si navíc často zachovávají svoji planaritu tím, že raději podstupují substituční reakce než adiční.



**Obrázek 3:** Generalizované zobrazení  $\pi$ -orbitalů trigonální planární molekuly (převzato z [chemistry.stackexchange.com](http://chemistry.stackexchange.com))

Koncept Y-aromaticity umožňuje poměrně jednoduchou diskuzi určitých elektronových vlastností. Y-aromaticita je dostatečně spjatá s obecným konceptem aromaticity a lze ji proto snadno pochopit na stejné úrovni výuky a znalostí. Stejně jako aromaticita, tento koncept umožňuje do jisté míry předpovědět reaktivitu příslušných látek. Je užitečné označit systémy jako „aromatické“, jestliže představují delokalizovaný systém vykazující zvláštní chemickou stabilitu, i když jsou skryté v komplexních strukturách. Jelikož guanidiny a jeho deriváty vykazují mimořádnou stabilitu a jejich fyzikální a chemické vlastnosti mají tendenci udržovat uzavřenou Y-delokalizovanou  $6\pi$ -elektronovou konfiguraci je výhodné považovat takové sloučeniny za látky se „speciálním typem aromatického charakteru“, i navzdory jejich acyklické povaze [25]. Nicméně aplikace tohoto konceptu je limitována na poměrně malou podskupinu sloučenin a koncept Y-aromaticity se může jevit jako nadbytečný, jelikož jeho principy pokrývá ve větším slova smyslu rezonanční stabilita.

### 1.3 Biologická aktivita guanidinů

Rychlý pokrok v chemii guanidinu vedl k vývoji velké rozmanitosti molekul obsahujících guanidin, včetně jednoduchých derivátů guanidinu, cyklických analogů guanidinů a peptidů, peptidomimetik a peptoidů obsahujících arginin, které vykazují různé farmakologické vlastnosti [26].

Guanidinová skupina definuje chemické a fyzikálně-chemické vlastnosti mnoha sloučenin, které jsou předmětem lékařského zájmu a deriváty obsahující guanidin představují velmi důležitou třídu vhodných terapeutických látek pro léčbu širokého spektra onemocnění. Tato kapitola bude věnována popisu nejdůležitějších farmakologických vlastností, mechanismů účinku a terapeutickému použití jednoduchých derivátů guanidinu, cyklických analogů guanidinů a peptidů, peptidomimetik a peptoidů obsahujících arginin. Dosavadní úspěchy při syntéze molekul obsahujících guanidin s různými chemickými, biochemickými a farmakologickými vlastnostmi jim přiřazují nesmírnou důležitost při návrhu a vývoji nových léků působících na CNS, protizánětlivých činidel, inhibitorů  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  výměny, inhibitorů NO syntázy, antitrombotických, antidiabetických a také i chemoterapeutických látek [26].

### 1.3.1 Guanidiny působící na centrální nervový systém

*Inhibitory  $\beta$ -sekretázy:* Alzheimerova choroba (AD) je nejčastější formou demence, která postihuje více než 20 milionů lidí po celém světě a proto existuje naléhavá potřeba vyvinout farmaceutické prostředky, které mohou účinně zastavit, zpomalit, zabránit a zvrátit průběh onemocnění. V patogenezi AD je důležitá akumulace neuritických (senilních) plaků mimo neurony v oblastech mozku související s pamětí [27; 28]. Tyto plaky se převážně skládají z abnormálního peptidového  $\beta$ -amyloidu ( $\text{A}\beta$ ) a jeho tvorba závisí na dvou proteázách,  $\beta$ - a  $\gamma$ -sekretáze, kde  $\beta$ -sekretáza je považována za hlavní molekulární cíl pro terapeutický zásah v AD.

Sloučeniny s nízkou molekulovou hmotností obsahující thiazol-2-ylguanidin a jejich farmaceuticky přijatelné soli byly nedávno patentovány pro prevenci  $\text{A}\beta$ -souvisejících patologických stavů jako je AD, Downův syndrom,  $\beta$ -amyloidní angiopatie, cerebrální amyloidní angiopatie, dědičná cerebrální krvácení, mírná kognitivní porucha (MCI), ztráta paměti, neurodegenerace a příznaky deficitu pozornosti spojené s AD, demence smíšeného vaskulárního a degenerativního původu, pre-senilní a senilní demence, demence spojené s Parkinsonovou chorobou, progresivní supranukleární paralýza nebo kortikální bazální degenerace [29].

Řada substituovaných derivátů acylguanidiny se ukázala jako účinné inhibitory tvorby  $\beta$ -amyloidového peptidu z prekursorového  $\beta$ -amyloidového proteinu. Terfenylové acylguanidiny demonstrují inhibici  $\beta$ -sekretázy a mohou být použity pro léčbu, prevenci nebo zmírnění poruch charakterizovaných zvýšenými depozity  $\beta$ -amyloidu nebo úrovní  $\beta$ -amyloidu. Pyrrol

substituované acylguanidiny se chovají jako inhibitory, které způsobují na dávce závislý pokles hladin A $\beta$  bez ovlivňování prekursorového amyloidového proteinu  $\alpha$ -sekretázy [26].

*Analgetika:* Neuropeptid FF (oktapeptidový NPFF, H-Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Glu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>) a neuropeptid AF (příbuzný oktadekapeptid) mají schopnost regulace bolesti a jsou důležité jak v analgezií závislé na opioidech, tak ve vývoji tolerance vůči opioidům [30]. NPFF navíc hraje také roli ve fyziologických procesech, jako je sekrece inzulínu, regulace příjmu potravy, funkce paměti, regulace krevního tlaku a rovnováha elektrolytů [31]. Tato antiopioidní látka působí jako tonizující modulátor opioidní antinociceptivní funkce přes specifické receptory (NPFF1 a NPFF2). Předpokládá se, že guanidinové sloučeniny působí jako blokátory neuropeptidového receptoru FF1, a proto zvyšují účinek podávaných opioidů a také zabraňují vzniku tolerance k těmto analgetickým lékům [26; 32].

*Ligandy receptoru serotoninu:* Nedávno byly patentovány dvě třídy derivátů guanidinu jako selektivní antagonisté receptoru 5-HT<sub>5</sub>. První aryl- nebo heteroaryl-substituované guanidiny byly připraveny za účelem léčby a profylaxe neurodegenerativních a neuropsychiatrických poruch [33; 34]. Alkylguanidiny obsahující benzoxazol se chovají jako selektivní antagonisté receptoru 5-HT<sub>3</sub>. Potenciální terapeutické aplikace těchto sloučenin zahrnují léčbu deprese, úzkostné poruchy, bolesti, poruchy paměti, poruchy stravovacího chování, sexuální dysfunkce, poruchy spánku, motorické poruchy (Parkinsonova choroba), gastrointestinální poruchy (syndrom dráždivého tračníku), a také vyloučení zneužívání drog jako jsou kokain, opiáty, nikotin, kofein, fencyklidiny, benzodiazepiny, alkohol, sedativa, hypnotika a amfetamin [26].

*Agonisté receptoru melanokortinu:* Receptory melanokortinu jsou skupinou sedmi transmembránových receptorů spojených G-proteinem. Mají pět subtypů označených MC1R-MC5R, které se účastní různých fyziologických aktivit, jako jsou kognitivní funkce, sekrece endokrinních žláz (MC2R), sexuální funkce, metabolismus tuků, homeostáza energie a váhy (MC4R) a zbarvení vlasů a pigmentů (MC1R) [35]. Jejich funkce je regulována endogenními peptidovými agonisty: kortikotropiny, melanokortikotropiny a antagonisty. V některých případech MC-R ligandy obsahují guanidinovou funkční skupinu. Chinazolonomé sloučeniny obsahující guanidin mohou být užitečné pro léčbu zánětu tyreoidů, ledvin, kloubů, krevních cév a sekundárního zánětu způsobeného viry, bakteriemi, hlísty a prvoky. 1-fenylpyrrol-aminoguanidiny se jeví jako agonisté i antagonisté specifického MC-receptoru nebo řady MC-receptorů, což je činí užitečnými pro léčbu duševních poruch, jako jsou psychózy, deprese, úzkosti, anorexie a bulimie [26; 36].

### 1.3.2 Protizánětlivé guanidiny

Řada guanidinů obsahujících chinazolin a chinolin byla popsána jako inhibitory tyrozinkinázy p56, aktivace T-buněk, proliferace a produkce cytokinů. Tyto sloučeniny mohou nalézt medicínské využití při léčbě autoimunitních stavů, jako jsou zánětlivé onemocnění zprostředkované T-buňkami včetně odmítnutí transplantátu nebo revmatoidní artritidy, zánětlivého onemocnění střev, glomerulonefritidy a plicní sklerózy. Mezi další možné indikace patří roztroušená skleróza, psoriáza, hypersenzitivní reakce kůže, ateroskleróza, restenóza, alergická astma, inzulin-dependentní diabetes a akutní odmítnutí transplantovaných orgánů [37]. Jednou z možností úlevy od bolesti je zablokování TRPV1-zprostředkovaných bolest signalizujících cest nekompetitivními antagonisty [38]. N-allylglyciny nebo peptoidy obsahující dvě různé hydrofobní skupiny (indol a 2,4-dichlorfenethyl) a guanidinovou skupinu v N-koncové aminokyselině byly identifikovány jako vysoce účinní a selektivní antagonisté TRPV1. Deaktivace guanidinové skupiny nebo substituce primárním aminem významně snižuje inhibiční aktivitu [26].

### 1.3.3 Inhibitory výměny $\text{Na}^+/\text{H}^+$

Výměna  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  je zodpovědná za regulaci intracelulárního pH a objemu, působí na základě vytlačování protonů z buněk a převedením sodíkových iontů do buněk. Výměna  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  je aktivována při post-ischémické reperfuzi a způsobuje přetížení  $\text{Ca}^{2+}$  (spojeno s buněčnou dysfunkcí, poškozením a nekrózou). Bylo identifikováno nejméně sedm izoform NHE (NHE1-NHE7; NHE1 je převládající izoformou vyjádřenou v kardiomyocytech). NHE1 podstupuje hyperaktivaci během ischemicky-reperfuzních epizod, které narušují intracelulární rovnováhu iontů, což má za následek srdeční dysfunkce a poškození [26].

Acylguanidiny (amilorid, kariporid, sabiporid, eniporid a azaniporid) jsou inhibitory  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  výměny a působí jako kardioprotektivní látky. Kromě toho inhibitory NHE1, NHE4 a NHE5 vykazují cerebrovaskulární aktivitu, zatímco inhibitory NHE3 byly zkoumány při akutním renálním selhání indukovaném ischemií [39; 40; 41]. Nové isoindolinové deriváty mají antiarytmické vlastnosti s kardioprotektivní složkou pro prevenci a léčbu poškození a anginy pectoris. Tyto sloučeniny také preventivně inhibují patofyziologické procesy spojené s vývojem ischemicky indukovaných srdečních arytmií a srdečního selhání [36]. Guanidiny s kondenzovaným tricyklickým kruhem mohou být také užitečné při léčení poruch orgánů spojených s ischemií a reperfuzí, srdeční hypertrofie, hypertenze, buněčných proliferací a diabetu [42]. Sloučenina KR-32570 ((5-(2-methoxyfenyl)furan-2-ylkarbonyl)guanidin)

oslabuje hypoxií indukovanou buněčnou smrt inhibicí intracelulárního  $\text{Ca}^{2+}$  nadbytku a mitochondriální smrt v buňkách H9c2 [43].

### 1.3.4 Inhibitory NO syntázy

Oxid dusnatý je důležitým regulátorem různých fyziologických procesů, jako je neurotransmise, kontraktilita hladkého svalstva, reaktivita krevních destiček a také cytotoxická aktivita imunitních buněk. Nadprodukce NO je zodpovědná za různé chorobné stavy a selektivní modulace koncentrace NO poskytuje dostatečný důvod pro návrh léčiv určených k léčbě septického šoku, cerebrální ischemie (mrtvice), neurodegenerativních poruch a zánětu, migrény, inzulin-dependentního diabetes melitus a meningitidy [44; 45].

Nejznámější inhibitory NO zahrnují analogy L-argininu, jako  $\text{N}^{\text{G}}$ -monomethyl-L-arginin a  $\text{N}^{\text{G}}$ -cyklopropyl-L-arginin, a dále sloučeniny na bázi aminokyselin, jako jsou deriváty guanidinu a aminoguanidinu.  $\text{N}^{\text{G}}$ -aminoguanidin obsahující aminokyselinovou část v postranním řetězci se ukázal jako silný NO inhibitor [46].  $\text{N}^{\text{G}}$ -amino- $\text{N}^{\text{G}}$ -2,2,2-trifluorethyl-L-arginin také zabránil spotřebě NADPH iNO bez ireverzibilní inaktivace enzymu. Tyto jedinečné vlastnosti jsou důležité při navrhování terapeuticky užitečných NO inhibitorů, které by mohly zabránit tvorbě NO a tvorbě reaktivních kyslíkových druhů látek [26].

### 1.3.5 Antitrombotika

Nadměrné srážení krve (trombóza) je významným faktorem kardiovaskulárních onemocnění, jako je akutní infarkt myokardu, nestabilní angina, ischemická mrtvice, hluboká žilní trombóza, plicní embolie a diseminovaná intramuskulární koagulace. Hlavní úlohu v trombóze a hemostáze hrají trombin (THR), faktor Xa (FXa) a protrombináza. Trombin slouží jako koncový enzym kaskády koagulace krve a rozpouští zymogenní fibrinogen na fibrin, který se nakonec kombinuje s destičkami a dalšími složkami za účelem tvorby krevní sraženiny [47]. Omezená nebo nedostatečná účinnost při lékových interakcích a více či méně závažných krvácivých komplikací známých parenterálně podávaných antitrombotických léků, včetně heparinu a warfarinu, podnítila intenzivní vývoj nových tříd alternativních léků [48].

První generace nízkomolekulárních THR inhibitorů jako je imogatran a melagatran, vykazují špatné farmakokinetické profily vzhledem k vysoké bazicitě, jelikož mají postranní řetězec obsahující arginin nebo amidin. Relativně nedávno bylo vyvinuto velké množství slabě bazických inhibitorů, které obsahují isostery těchto skupin, jako je alkoxyguanidin, hydroxyguanidin, acylguanidin, sulfonylguanidin nebo sulfonylaminoguanidin [49].



Guanidinové sloučeniny byly rovněž aplikovány v kapalných prostředcích obsahujících faktor VII (FVIIa) za účelem stabilizace polypeptidů proti chemické a/nebo fyzikální degradaci. Tetrahydro- $\beta$ -karboliny jsou silné antioxidanty užitečné pro prevenci onemocnění spojených s oxidačním poškozením, zatímco peptidy obsahující [Arg-Gly-Asp] inhibují buněčnou adhezi na extracelulární matricové proteiny prostřednictvím vazby RGD peptidů na integrinové receptory na povrchu buňky [26]. Počítačový racionální molekulární návrh vedl k objevování silnějších inhibitorů s vyšší biologickou dostupností, které obsahovaly 2-aminopyridinovou část jako nízkobazickou guanidinovou mimetiku [50].

### 1.3.6 Antidiabetika

Diabetes mellitus druhého typu je charakterizován zvýšenou hladinou glukózy v krvi způsobenou sníženou sekrecí inzulínu z pankreatu, rezistencí na inzulín nebo obojím. Dostupné terapeutické možnosti pro léčbu hyperglykémie zahrnují: a) podávání sekretagogů, jako jsou sulfonylmočoviny; b) zvýšení hepatální citlivosti na inzulín biguanidy; c) použití látek citlivých na inzulín, jako jsou thiazolidindiony; a d) podávání exogenního inzulínu. V současné době neexistuje farmakoterapie se schopností adekvátní korekce metabolických poruch spojených se syndromem inzulínové rezistence, a proto existuje potřeba pro vývoj nových a lepších antidiabetik [26].

Byla popsána příprava nových derivátů guanidinu a farmaceutických přípravků, které je obsahují pro léčbu nebo profylaxi stavu spojeného se sníženou citlivostí na inzulín. Výraznější terapeutický účinek testovaných sloučenin ve srovnání s účinky troglitazonu, pokud byl podáván ve stejné perorální dávce, byl prokázán zvýšenou účinností příslušných sloučenin [51].

### 1.3.7 Chemoterapeutika

*Protinádorové guanidiny:* Pochopení fyziologických a patologických procesů zahrnujících buněčné adhezivní molekuly, včetně integrinů, selektinů, kadherinů a imunoglobulinů je klíčovým faktorem vývoje nových bioterapeutik [52]. Rodina receptorů buněčné adheze obsahuje 24 odlišných  $\alpha\beta$  heterodimerů, které rozpoznávají glykoproteinové ligandy v extracelulární matici [53]. Mnoho členů integrinové rodiny včetně  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_8\beta_1$ ,  $\alpha_{\text{v}}\beta_3$ ,  $\alpha\beta_3$ ,  $\alpha\beta_5$ ,  $\alpha\beta_6$  and  $\alpha\beta_8$  rozpoznává tripeptidovou sekvenci RGD obsaženou v různých proteinech extracelulární matrice jako je vitronektin, fibronektin, trombospondin, osteopontin, kostní sialoprotein a denaturovaný kolagen [26].

Terapeutické aplikace rozpustných RGD obsahujících a RGD-mimetických sloučenin zahrnují růst nádorů (inhibice angiogeneze), rakovinné metastázy, trombózu, okulativní kardiovaskulární onemocnění, osteoporózu a revmatoidní artritidu (kostní resorpce), diabetickou retinopatii, makulární degeneraci, restenóza po angioplastice, oční neovaskularizace, selhání ledvin, zánět a hojení ran [52]. Blokování nádorově indukované angiogeneze inhibitory receptorů integrinu  $\alpha\beta_3$  (vitronektinu) je nyní hlavním cílem chemoterapie rakoviny. Stabilní RGD peptidomimetická kyselina 2-amino-6-[(2-amino-5-{guanidin}pentanoyl)amino]hexanová (AAGPAHA) byla popsána jako potah biomateriálů a implantátů s dalšími potenciálními způsoby využití, jako je například léčba rakoviny, trombózy, osteoporózy, retinopatie, renální insuficience a hojení ran [54]. Sloučeniny obsahující guanidin také inhibují vazbu antigenu-1 asociovaného s lymfocytární funkcí na buněčné adhezní molekuly a mohou být užitečné pro jako jsou reakce spojené se zánětlivým střevním onemocněním, alergické stavy, stavy zahrnující infiltraci T-buněk a chronické zánětlivé odpovědi, autoimunitní onemocnění, odpovědi spojené se zpožděnou hypersenzitivitou zprostředkovanou cytokiny a T-lymfocyty, všechny typy transplantací včetně štěpu versus hostitel a hostitele versus štěp [55]. Konkrétním představitelům protinádorových chemoterapeutik nebude v této práci věnována detailní pozornost kvůli jejich velké diverzitě a rozmanitosti využití [26].

*Antivirové guanidiny (antivirotika):* Hepatitida C, onemocnění jater nesené krví, byla organizací WHO uznána jako celosvětový zdravotní problém, neboť ~170 milionů lidí je ohroženo akutním nebo chronickým onemocněním jater. Prozatím nebyla vyvinuta účinná vakcína vůči HCV, v současnosti je jedinou lékařskou výzbrojí  $\alpha$ -IFN (interferony typu I produkované leukocyty v rámci vrozené imunitní odpovědi proti virové infekci) a jeho chemicky modifikovanou formu peginterferonu, kterou lze využít jako monoterapii nebo v kombinaci s ribavirinem. Nicméně kvůli závažným nežádoucím účinkům těchto látek jsou velmi potřebné nové a efektivní malé molekuly inhibující replikaci HCV [26].

Řada pyrimidin-2-ylguanidinů byla popsána jako silné a selektivní inhibitory replikace HCV [56]. Kromě toho byly tyto sloučeniny charakterizovány perorální biologickou dostupností, nízkou toxicitou, nízkou vazbou na sérové proteiny a žádoucími poločasy *in vitro* a *in vivo*. Chemická modifikace ethinidia (známé laboratorní barvivo pro dvouvláknovou DNA a RNA vykazující antivirovou a protirakovinovou aktivitu) vedla k objevení nové sloučeniny obsahující guanidin, která se váže na DNA méně efektivně a tím pádem je méně toxická a mutagenní, ale zároveň si udržuje vysokou úroveň antivirové aktivity [57]. Tyto fenantridinové

deriváty jsou užitečné při léčení virových infekcí způsobených rodinou Retroviridae, mezi které patří zejména spumaviry, konkrétně HFV, lentiviry včetně virů imunitní nedostatečnosti, jako je virus HIV a SIV a onkoviry, co jsou například viry lidské T-buněčné leukémie typu I a II [58]. Hydrochlorid guanidinu inhibuje replikaci mnoha rostlinných a zvířecích virů. První antivirový léčivý přípravek s obsahem guanidinu působící jako analog chřipkové neuraminidázy (NA), zanamavir, objeven van Itzsteinem [59] byl do roku 2009 kromě oseltamaviru jedinou účinnou a dostupnou látkou pro lékařské intervence. Od té doby byly popsány stovky nových NA inhibitorů, zejména guanidinoglykosidy, jako je guanidinylovaný tobramycin, glukosamin, 2-deoxystreptamin, paromomycin a neomycin získaných reakcí *N,N'*-chráněného *N''*-triflyluguanidinu s odpovídajícím aminoglykosidem a jeví se jako potenciální anti-HIV 1 činidla [26].

*Antibakteriální guanidiny (antibakteriotika):* Vzhledem k rostoucímu výskytu infekcí způsobených bakteriemi rezistentními vůči antibiotikům je kriticky důležité objevit a vyvinout nové třídy antibakteriálních látek [60]. Bicyklické guanidiny vykazují baktericidní účinek vůči důležitému lidskému patogenu MRSA. Několik derivátů cefalosporinu a karbapenemu se silnou *in vitro* anti-MRSA aktivitou bylo získáno zavedením hydrofobních funkčních skupin do C-3 nebo C-7 postranního řetězce cefalosporinového jádra nebo C-2 postranního řetězce jádra karbapenemu. 10- $\beta$ -methylkarbapenemová sloučenina obsahující piperazinylchinazolinovou část vykazovala vynikající nebo podobnou antibakteriální aktivitu jako meropenem vůči grampozitivním bakteriím a také vylepšenou antibakteriální aktivitu vůči gramnegativním bakteriím ve srovnání s imipenemem [61]. Dalším příkladem činidla obsahujícího guanidin se silnou aktivitou proti MRSA je cefalosporin nesoucí 4-[3-(aminoalkyl)-ureido]-1-pyridinium na C-3' uhlíkovém atomu. Nahrazení guanidinové skupiny jinou polární skupinou, jako je hydroxylová nebo aminoskupina, vedlo ke snížení antimikrobiální aktivity [62]. Několik modifikovaných guanidinových polymerů s antimikrobiální aktivitou bylo získáno dvoustupňovou syntézou s použitím hexamethylendiaminu, guanidin hydrochloridu a epichlorhydrinu. Antibakteriální mechanismus tohoto polymeru spočívá v destrukci buněčné membrány bakterií vedoucí k úniku intracelulárních složek z bakteriálních buněk [63]. Tyto sloučeniny vykazují nízkou akutní toxicitu, antiproliferační účinky a široké antimikrobiální spektrum proti bakteriím, kvasinkám a vláknitým houbám [64]. Za účelem specifického zaměření se na patofyziologii sepsí bylo získáno několik lipopolyaminů obsahujících guanylhydrazon, které sekvestrují toxický lipopolysacharid vazbou na lipidovou část A, což je strukturální složka vnější membrány gramnegativních bakterií [65]. Deriváty guanidinu

s antibakteriální aktivitou byly také popsány v nedávné patentové literatuře. Bis-guanidinové sloučeniny s didecyldimethylamoniumchloridem jsou součástí antipatogenních prostředků určených k dezinfekci a) povrchů, jako jsou nádoby, filtry, trubky, těsnění, uzávěry, zdravotnické přístroje a vyšetřovací tabulky; b) tekutin a biologických tkání, jako je voda, roztoky na bázi vody, krev a krevní produkty, kůže a orgány pro transplantaci. Antipatogenní účinek zahrnuje snížení bakteriální, virové, houbové a jiné parazitní kontaminace [26].

*Antiparazitní guanidiny (antiparazitika):* Podle odhadů WHO každý rok tropické nemoci, jako je malárie a HAT (Human African Trypanosomiasis) zabíjí více než 15 000 000 a 50 000 lidí. Protozoální paraziti nemohou syntetizovat puriny potřebné pro syntézu DNA a ATP, a proto jsou pro příjem purinu závislí na jejich hostiteli. Parazitní transportéry nukleotidů a nukleosidů do parazitárního organismu a záchranné enzymy jsou hlavním cílem terapeutických intervencí. Purinové a purinu příbuzné sloučeniny, jako jsou například adenosinové deriváty, mohou působit jako inhibitory transportérů purinů z hostitele do buňky parazitu a jejich selektivní internalizace může interagovat s metabolickými systémy prvků (selektivní ovlivnění transportů makromolekul z povrchu buněčné membrány dovnitř buňky). Rychle rostoucí odolnost proti známým lékům, jako je chlorochin, vyplývající z mutací v transportérech a metabolických enzimech, vyjadřuje potřebu pro vývoj nových účinných léků. Purin obsahující guanidinovou část v poloze 6 heterocyklického kruhu byl popsán jako činidlo vhodné pro léčbu a prevenci parazitických infekcí nebo zamoření u savčích subjektů [66]. Deriváty ptilokulinu známé jako tricyklické guanidinové alkaloidy z houby *Monachora unguifera* vykazují inhibiční aktivitu vůči parazitu malárie *Plasmodium falciparum* a antiprotozoální aktivitu vůči *Leishmania donovani* [67]. Nové dikationické difenylové sloučeniny, jako je bisguanidin a bis(2-aminoimidazolin) vykazují *in vitro* aktivitu proti *Trypanosoma brucei rhodesiense* a *P. falciparum* v nanomolárních koncentracích [68]. Substituovaný akridylový derivát inhibuje růst malarických parazitů včetně kmenů *P. falciparum* citlivých na chlorochin (3D7) a tři kmenů rezistentních na chlorochin [W2 (Indočína), Bre1 (Brazílie) a FCR3 (Gambia)] [69].

*Fungicidní guanidiny:* Během uplynulých desetiletí se kvůli nárůstu výskytu infekce HIV, transplantací orgánů, hemodialýz, rozsáhlého užívání širokospektrálních antibiotik a glukokortikosteroidů nebo chemoterapií vyvolané neutropenie, se plísňové infekce staly vážným zdravotním problémem [70]. Jeden z nejzajímavějších objevů v oblasti fungicidních léčiv v posledních letech se zabývá novým fungicidním lipopeptidem-1 [71]. Zjednodušení tříd echinokandinů cyklických lipopeptidů vedlo ke vzniku sloučeniny A-192411, která vykazuje

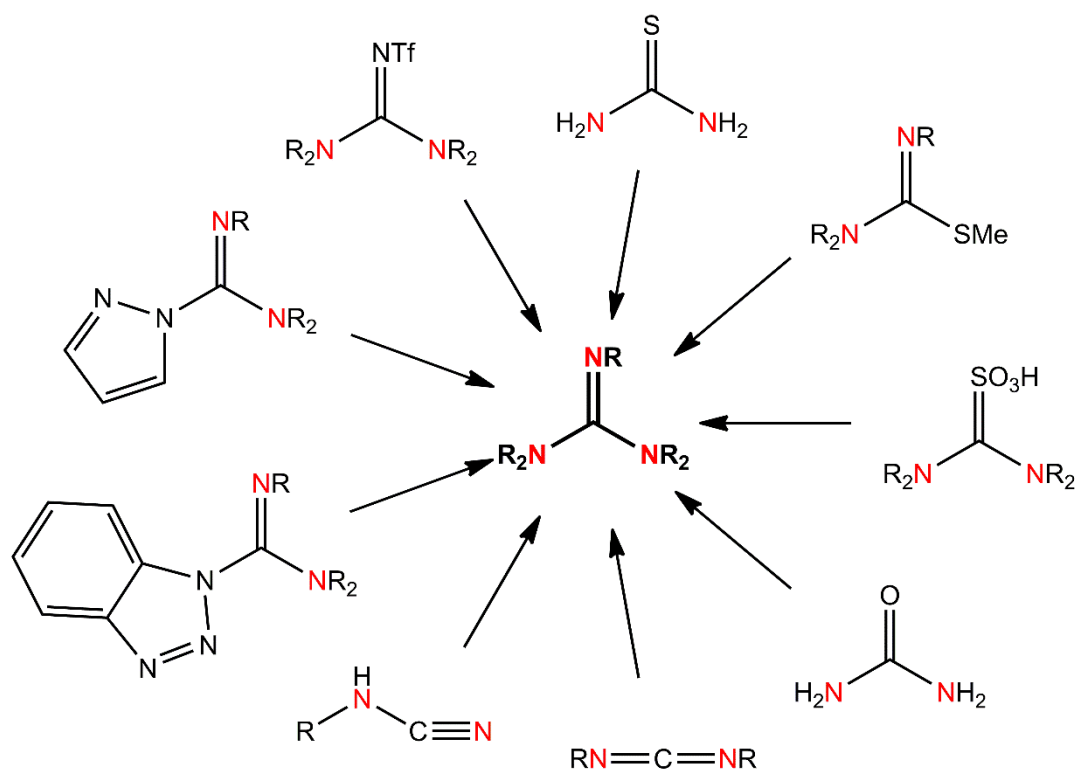
dobrou *in vitro* aktivitu proti běžným patogenním kvasinkám, včetně *Candida albicans sp.*, *Torulopsis glabrata*, *Cryptococcus albidus* a *Aspergillus niger*. A-192411 inhibuje syntézu fungálního  $\beta$ -1,3-glukanu, hlavního polymeru buněčné stěny houby jak *in vitro*, tak *in vivo*. Kromě své antifungální aktivity tato sloučenina vykazuje dobrý bezpečnostní profil jak u hlodavců, tak u opic.

Je dobře známo, že chitináza je hlavní strukturní složkou hub a hmyzu a savčí chitináza se podílí na vyvolání astmatu. Z tohoto důvodu inhibitory chitinázy upoutaly pozornost jako potenciální fungicidy, insekticidy a antiastmatika. Argifin je první inhibitor chitinázy (strukturálně nesouvisí s allosamidiny) [72], byl izolován japonskými vědci z bujónu s kulturou *Gliocladium sp.* FTD-0668 [73]. Na základě počítačového racionálního molekulárního návrhu bylo získáno několik cyklických pentapeptidových analogů argifinu pomocí účinné syntézy v pevné fázi a následně bylo provedeno testování vůči chitináze B ze *Serratia marcescens* [74].

## 1.4 Příprava guanidinů

Přestože uplynulo více než 150 let od syntézy prvního guanidinu, guanidiny jsou považovány za jedny z nejatraktivnějších struktur při hledání relativně jednoduchých a všestranných molekul se zajímavými biologickými a chemickými vlastnostmi. Velký význam guanidinů podnítl syntézu nových slibných struktur s guanidinovým  $N_3C$  jádrem, které jsou vhodné pro vývoj potenciálních derivátů v jiných oblastech výzkumu, jako je například krystalové inženýrství, supramolekulární chemie nebo i jako iontové kapaliny [19].

Příprava základního guanidinu spočívá v produkci guanidinových solí adicí vhodných amonných solí na sloučeniny obsahující NCN fragment [18]. Guanidinové  $N_3C$  jádro může být vybudováno chemickou transformací (reakce s aminy) z thiomocovin, isothiomocovin, amidinosulfonových kyselin, močoviny, karbodiimidů, kyanamidů, benzotriazolů, karboxamidinů a triflylguanidinů (**Obrázek 4**). Všechna tato činidla vyžadují zavedení chránicí skupiny (nejčastěji Boc), aby se vyvarovalo syntetickým obtížím spojeným s reaktivitou a čištěním konečného produktu [19].



**Obrázek 4:** Klasická syntéza guanidinu

Výše jmenované sloučeniny zobrazené na **Obrázku 4** představují tzv. guanylační činidla, které zprostředkovávají guanylacii (resp. guanidinylaci) aminů, tj. funkční konverzi, kterou je amin (aminová skupina) konvertován na guanidin (guanidinová skupina) [75]. Tato konverze má velký význam v chemii peptidů a proteinů [19].

Pro účely průmyslové produkce solí guanidinu představuje nejrozšířenější metodu adice amonné soli na kyanoguanidiny, avšak tento druh postupu nelze aplikovat na laboratorní přípravu nitrátu guanidinu kvůli potenciálnímu nebezpečí (směs dusičnanu amonného a organických materiálů se moc neliší od směsi široce používané k přípravě komerčních exploziv; vodný roztok nitrátu guanidinu připraveného z dusičnanu amonného je velmi podobný roztokům využívaných k odstřelu skal. syntézy derivátů guanidinu) [76].

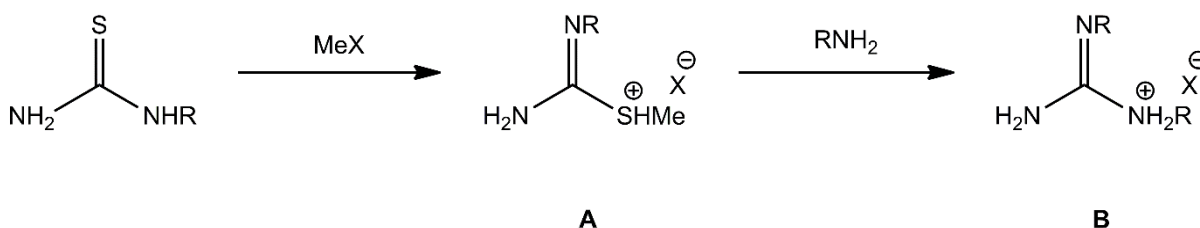
Způsob přípravy jednotlivých derivátů guanidinu se značně liší od přípravy guanidinových solí podle různých druhů substituentů na jednotlivých dusících centrálního  $N_3C$  skeletu. Nejširší zastoupení mají deriváty guanidinu s C-substituenty, další významnou skupinu tvoří deriváty s N-substituenty (nitro-, nitroso- a aminoguanidiny) a v menší míře jsou zastoupené i deriváty s O-substituenty, fosforylguanidiny, sulfonylguanidiny a halogenované guanidiny [18]. Předmětem experimentální části této práce jsou pouze deriváty guanidinu s C-

substituenty, a proto budou následující podkapitoly zaměřeny na popis různých způsobů přípravy právě těchto sloučenin za využití guanylačnických činidel.

### 1.4.1 Příprava guanidinů z thiomocoviny

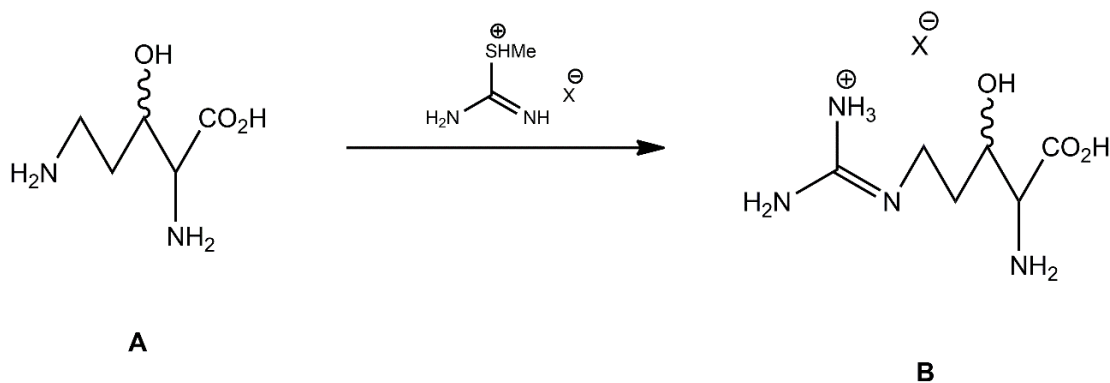
Nejjednodušší a nejpřímochařejší způsob syntézy di-, tri- a tetrasubstituovaných guanidinů představuje reakce aminů s elektrofilními deriváty thiomocoviny jako guanylačnickými činidly. Kvůli kompetitivnímu rozkladu karbodiimidového meziprojektu je nezbytná optimalizace reakčních podmínek. Chránící skupiny v thiomocovinách mají schopnost odnímat elektrony a ve spojení s aktivačním činidlem minimalizují problém rozkladu meziprojektu a umožňují konverzi thiomocovin na *N*-substituované guanidiny různými aminy [19]. V praxi se používají dva typy aktivace thiomocoviny, a to konverze na *S*-methylthioisomocovinu a konverze na kyselinu aminoiminomethansulfonovou [18]. *N* a *N,N'*-substituované guanidiny mohou být získány reakcí di-Boc thiomocovin s primárními a sekundárními aminy za přítomnosti thiofilní soli kovu (typicky rtuťnaté a měďnaté soli) a terciárního aminu, který urychluje odsíření [19].

*Konverze na S-methylthioisomocovinu (A):* Syntéza alkyl- a arylguanidinové soli za využití konverze thiomocoviny na *S*-methylthioisomocovinu je zobrazena na **Obrázku 5**. Produktem adice jodmethanu nebo dimethylsulfátu na thiomocovinu jsou téměř kvantitativní výtěžky *S*-methylisothiuroniových soli (**A**), které mohou být jednoduše izolovány. Tyto soli jsou posléze konvertovány za použití aminů při teplotě 60-80 °C na alkyl- a arylguanidiniovou sůl (**B**) [77; 78; 79], což představuje konečný kýžený produkt [18].



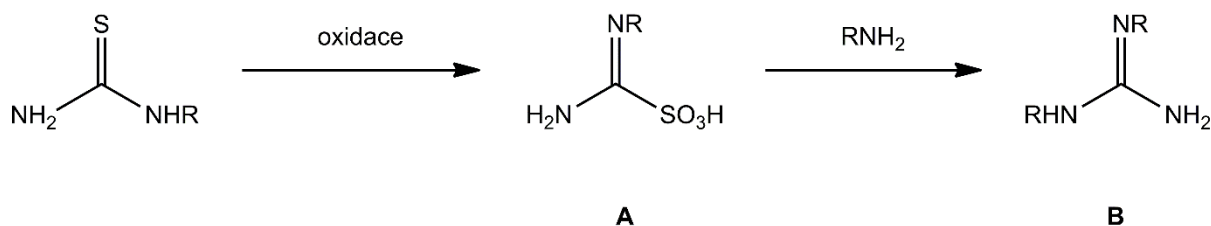
**Obrázek 5:** Příprava guanidinové soli z *S*-methylthioisomocoviny

Tato metoda je považována za jeden z nejužitečnějších možných způsobů přípravy různých druhů guanidinů a obvykle poskytuje vynikající výtěžky (vysoké procento konverze na konečný produkt, téměř kvantitativní). Nejčastěji používaným derivátem je v současnosti 1,3-bis(tert-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-isothiomočovina [80]. Různé methyl-substituované guanidiny byly připravené s využitím *S*-methylthioisomocoviny ve 40-50% výtěžcích po krystalizaci [16; 81]. Za použití stejného postupu byly připraveny i 3(*R*)- a 3(*S*)-hydroxy-(2*S*)-argininy (**B**) z příslušných β-hydroxyornithinů (**A**) v 57-60% výtěžcích (**Obrázek 6**) [82; 18].



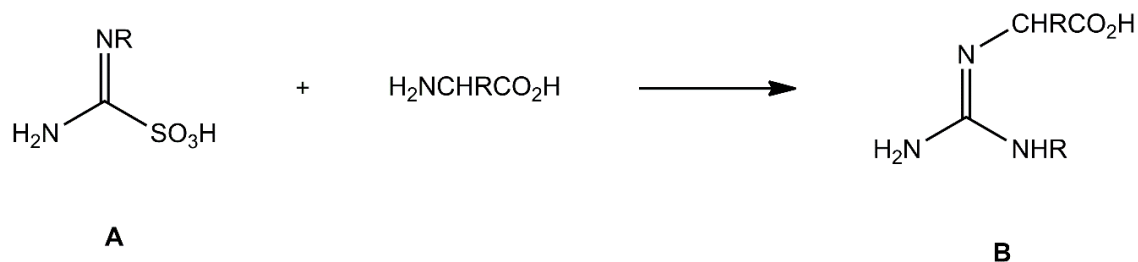
**Obrázek 6:** Příprava soli 3(R)- a 3(S)-hydroxy-(2S)-argininu z  $\beta$ -hydroxyornithinu

Konverze na kyselinu aminoiminomethansulfonovou (**A**): Syntéza substituovaných guanidinů za využití konverze thiomocoviny na kyselinu aminoiminomethansulfonovou je zobrazena na **Obrázku 7**. Produktem oxidace thiomocoviny peroxokyselinami jsou příslušné aminoiminomethansulfonové kyseliny (**A**), které lze izolovat v 50-80% výtěžcích a dále reagují s aminy za laboratorní teploty za vzniku substituovaných guanidinů (**B**) [83; 84], což představuje konečný kýžený produkt [18].



**Obrázek 7:** Příprava guanidinu z aminoiminomethansulfonové kyseliny

Tato metoda je novější než předchozí metoda s využitím konverze thiomocoviny na *S*-methylthioisomocovinu. Bylo zjištěno, že aminokyseliny reagují líp s aminoiminomethansulfonovými kyselinami (**A**) než s *S*-methylisothiuroniovými solemi, a proto je výhodnější zvolit tuto metodu přípravy, jestliže jsou kýženým produktem guanidinokyseliny (**B**) (**Obrázek 8**) [18].



**Obrázek 8:** Příprava guanidinokyseliny z aminoiminomethansulfonové kyseliny



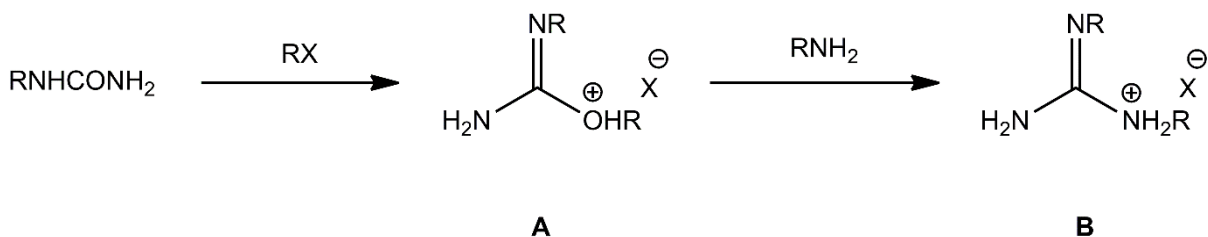
Jako nejvhodnější se jeví použití glycinu, jelikož výtěžky z této reakce dosahují až 80 %. Zároveň je vhodnější použití aminoiminomethansulfonových kyselin než aminoiminomethansulfinových kyselin kvůli značně lepším výtěžkům [83].

Karbodiimidy jsou považovány za meziprodukt této reakce, ale jejich izolace a charakterizace nebylo dosaženo kvůli rychlosti reakce. Obecně řečeno, syntéza guanidinu z thiomocoviny funguje dobře a je v současnosti metodou první volby. Ačkoli je tento postup široce využíván, syntéza není přímá, vyžaduje samostatnou přípravu každého prekursoru a zahrnuje použití nežádoucích toxických solí. Tyto nevýhody nepochybně omezují použití této metody ve větším měřítku [19].

#### 1.4.2 Příprava guanidinů z močoviny

Pro reakci močoviny s aminy je nejdříve potřebná aktivace močoviny (obdobně jako u thiomocoviny), jsou používány tři typy aktivace močoviny, a to konverze na *O*-alkylisomočovinu, aktivace trichloridem fosforylu a aktivace fosgenem (COCl<sub>2</sub>) [18].

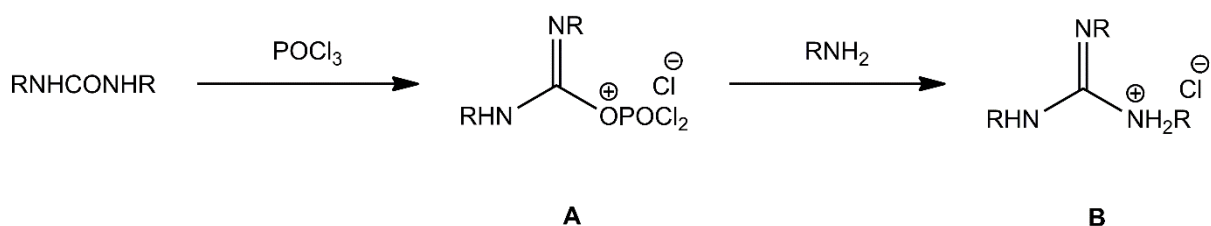
*Konverze na O-alkylisomočovinu (A):* Produktem alkylace močoviny jsou *O*-alkylisouroniové soli (**A**), které dále reagují s aminy za vzniku substituovaných guanidinů (**B**) [84; 85]. Schéma alkylace močoviny a následná reakce s aminy poskytující substituované guanidiny je znázorněno na **Obrázku 9**.



**Obrázek 9:** Příprava guanidinové soli z *O*-alkylisomočoviny

Tato reakce s využitím konverze močoviny na *O*-alkylisomočovinu je rozšířením již dobře známe Pinnerovy metody používané pro přípravu amidinů [86]. Vzhledem k strukturální podobnosti amidinů a guanidinů je tato metoda aplikovaná na syntézy různých guanidinů.

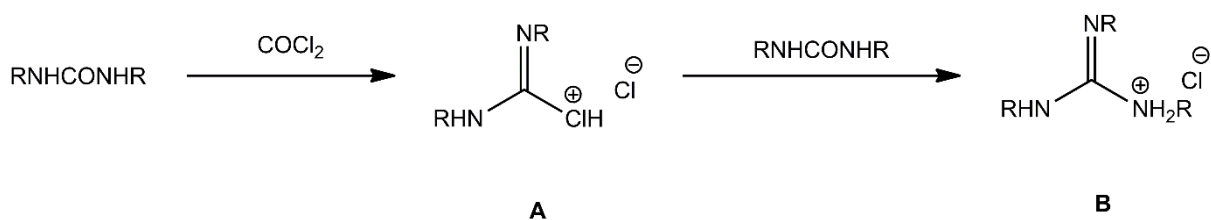
*Aktivace trichloridem fosforylu:* Reakce močoviny s trichloridem fosforylu (POCl<sub>3</sub>) poskytuje komplex **A**, jehož struktura zatím nebyla zcela objasněna. Tento komplex dále reaguje *in situ* s aminy a poskytuje trisubstituované guanidiny (**B**) [87], což jsou konečné produkty [18]. Schéma aktivace močoviny POCl<sub>3</sub> a následné reakce s aminy za vzniku trisubstituovaných guanidinů je znázorněno na **Obrázku 10**.



**Obrázek 10:** Příprava guanidinové soli z močoviny aktivované  $\text{POCl}_3$

Metodou s využitím aktivace močoviny trichloridem fosforu byla připravena i série sedmnácti 2-(substituovaný fenyl)-1,1,3,3-tetramethylguanidinů [88].

*Aktivace fosgenem:* Reakce  $N,N'$ -disubstituované močoviny s fosgenem ( $\text{COCl}_2$ ) přímo poskytuje  $N,N',N''$ -trisubstituovaný hydrochlorid guanidinu (**B**). Za počáteční produkt je považován chlorid chloroformamidinu (**A**), který posléze reaguje s druhou molekulou močoviny za vzniku trisubstituovaného guanidinu a isokyanátu [89]. Schéma této následné reakce je zobrazeno na **Obrázku 11**.



**Obrázek 11:** Příprava guanidinové soli z močoviny aktivované fosgenem

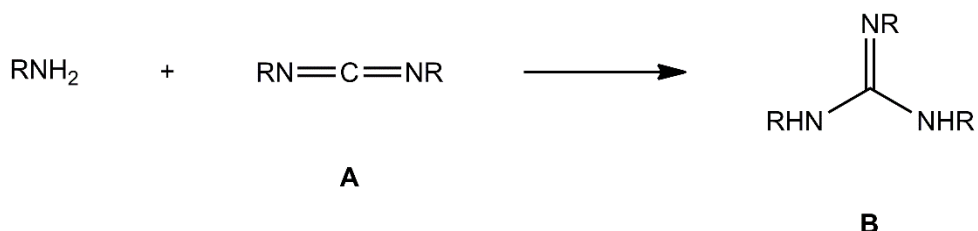
Tato reakce je významná zejména pro přípravu symetrických  $N,N',N''$ -trialkylguanidinových solí [90], ale použití metody s aktivací močoviny fosgenem není vhodné pro syntézu z nesymetrických močoviny, jelikož produktem takové reakce obvykle bývá směs různých guanidinů [89; 18].

### 1.4.3 Příprava guanidinů z karbodiimidu

Jako nejefektivnějším způsobem pro získání  $N$ -substituovaných guanidinů se jeví přímá guanylace aminů symetrickými a nesymetrickými karbodiimidy. Alifatické aminy podstupují tuto přímou reakci za ztížených podmínek a poskytují relativně průměrné výtěžky. Nicméně aromatické aminy, které jsou méně nukleofilní nereagují ani za zvýšené reakční teploty a doby reakce. Na základě těchto poznatků se začaly v literatuře objevovat různé katalytické postupy pro syntézu guanidinů z velmi rozmanitých tříd aminů a karbodiimidů. Jednoduché aromatické deriváty byly získány za laboratorní teploty ve velkých výtěžcích, ale v případě méně reaktivních substrátů je potřebné reakční směs několik hodin zahřívát (110 °C v toluenu). Byla široce studována vysoká reaktivita komplexů kovů vzácných zemin v souvislosti s jejich

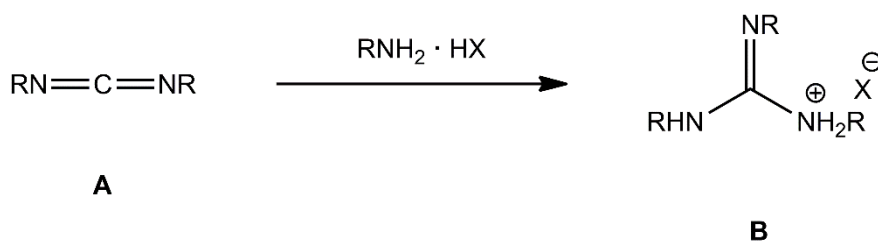
katalytickými vlastnostmi v těchto adičních reakcích, jelikož jejich přítomnost umožňuje získání značně vyšších výtěžků při mírnějších reakčních teplotách. Přítomnost prostorově rozměrných substituentů v aromatickém zbytku má sterický vliv na aktivní centrum guanidinu a tím ovlivňuje reakční podmínky [19].

Guanidiny (**B**) lze připravit přímou nukleofilní adicí alifatických aminů na kumulované uspořádání polarizovaných násobných C=N vazeb karbodiimidu (**A**) (hydroaminace). Guanylačním činidlem je v tomto případě karbodiimid, který lze označit za atomově-ekonomickou sloučeninu vzhledem k malému počtu atomů v jeho molekule ve srovnání s ostatními guanylačními činidly. Příprava guanidinu hydroaminací substituovaného karbodiimidu je znázorněna na **Obrázku 12**.



*Obrázek 12: Reakce aminu s karbodiimidem (hydroaminace)*

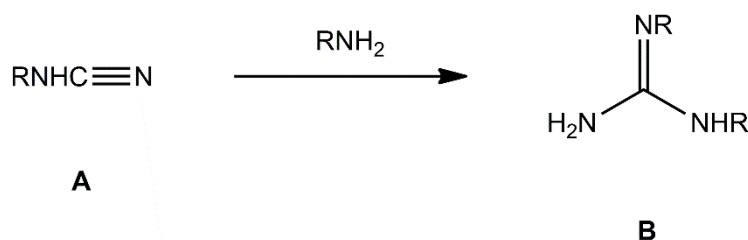
Reakce karbodiimidu s alkoholem za přítomnosti alkoxidů [91] poskytuje *O*-alkylisomočovinu, ze které mohou být následně připraveny substituované guanidiny dle postupu popsaného dříve v podkapitole **1.4.2 Příprava guanidinů z močoviny**. Reakcí karbodiimidu (**A**) s aminovou solí přímo vzniká guanidinová sůl (**B**) (**Obrázek 13**), což je konečný produkt [18].



*Obrázek 13: Příprava guanidinové soli z karbodiimidu*

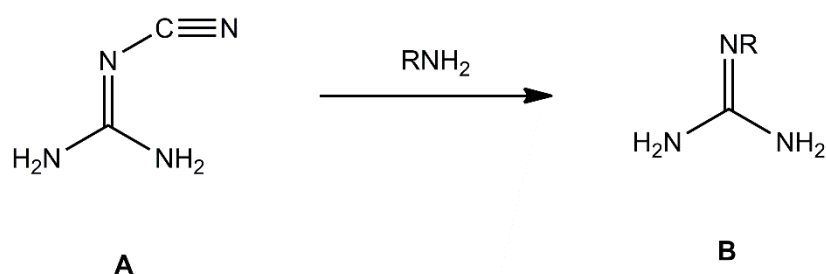
#### 1.4.4 Příprava guanidinů z kyanamidu a kyanoguanidinu

Tato metoda je rozšířením dříve popsaných postupů přípravy guanidinu. Reakce aminu s kyanamidem (**A**) za laboratorní teploty je široce využívaná pro syntézu substituovaných guanidinů (**B**) [18]. Příprava substituovaného guanidinu z kyanamidu je zobrazena na **Obrázku 14**.



**Obrázek 14:** Příprava guanidinu z kyanamidu

Jako vhodná výchozí látka se jeví anilinová sůl, protože v reakci s kyanamidem poskytuje výtěžky okolo 70 % [92]. Další možnou variantou je reakce alkylaminu s kyanoguanidinem, která ale může poskytovat směs produktů prostřednictvím tvorby biguanidinu [93]. Příprava substituovaného guanidinu (**B**) z kyanoguanidinu (**A**) je zobrazena na **Obrázku 15**.



**Obrázek 15:** Příprava guanidinu z kyanoguanidinu

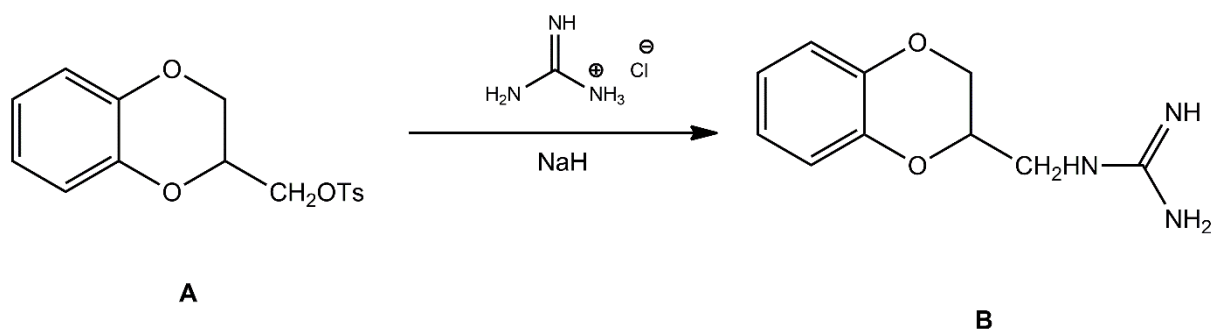
Nevýhodou je, že tento postup vyžaduje nejen konečné čištění a izolaci produktu, ale také použití bromkyanu v syntetické fázi procesu. Vzhledem k akutní toxicitě bromkyanu který způsobuje celou řadu nespecifických příznaků je syntéza derivátů biguanidinu pomocí kyanamidových prekurzorů neatraktivní až nepřípustná pro většinu výzkumných týmů [19].

#### 1.4.5 Příprava guanidinů z triflylguanidinů

Konverze di-Boc-triflylguanidinu nebo di-CBz-triflylguanidinu reakcí s primárními a sekundárními aminy poskytující různé guanidiny byly popsány v roce 1998 Goodmanem *et al.* Od této doby se triflylguanidinatová činidla stala populární díky jejich schopnosti guanylace slabě nukleofilních aminů. Nicméně je použití těchto činidel značně omezeno dostupností výchozích guanidinů [19].

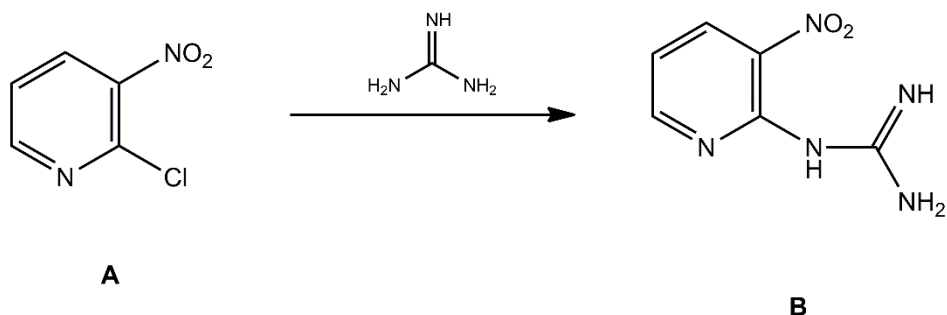
#### 1.4.6 Alkylace a arylace guanidinu

Alkylace guanidinu jednoduchými alkyhalogenidy obvykle vede ke vzniku směsi produktů, avšak stericky bráněný tosylát (**A**) reaguje s volným guanidinem za vzniku monosubstituovaného aduktu **B** [85]. Tato reakce včetně vznikajícího monosubstituovaného aduktu je zobrazena na **Obrázku 16**.



*Obrázek 16: Příprava guanidinu alkylací*

Arylace guanidinů je také velmi limitována, ale silně elektrofilní pyridin (**A**) reaguje s volným guanidinem za vzniku aduktu **B** [18; 94]. Tato reakce je včetně vznikajícího aduktu zobrazena na **Obrázku 17**.



*Obrázek 17: Příprava guanidinu arylací*

## 1.5 Guanidinatové komplexy nepřechodných kovů

Více než polovina světových publikací v oboru chemie se v současné době zabývá organokovovými a koordinačními sloučeninami. Tato sféra výzkumu, překlenující anorganickou a organickou chemii, bude mít v průběhu 21. století přetrvávající a stále rostoucí význam. Organokovové látky hrají zásadně důležitou roli v ekonomice, jelikož zhruba polovina z top 30 chemikálií na světě se vyrábí pomocí organokovových katalyzátorů [95].

Guanidinatové komplexy nepřechodných kovů jsou důležitými prekurzory pro komplexy různých kovových kruhů s popřední rolí v moderní chemii. Mnoho výzkumných center zhodnotilo syntetickou užitečnost a všestrannost této skupiny v oblasti organické a koordinační chemie a jako nukleofilních organokatalyzátorů [20; 96; 97; 98; 99]. Fyzikální vlastnosti guanidinů je činí užitečnými *N*-donorovými ligandy v koordinační chemii a je známo nespočetné množství substituovaných guanidinů a negativně nabitých guanidinatů, které se chovají jako ligandy. Zvláštní důraz je kladen na vývoj komplexů kovů vzácných zemin nesoucích guanidinatové ligandy. Někteří zástupci této třídy komplexů byli syntetizováni za

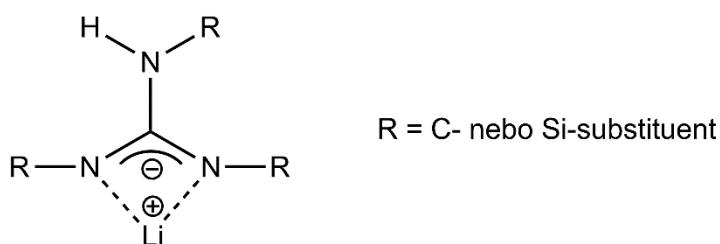
účelem účinné homogenní katalýzy, jako je například polymerizace nepolárních a polárních monomerů, hydroaminace alkynů a hydrosilylace alkenů [19; 100; 101; 102; 103]. Aplikace těchto komplexů jako prekurzorů nových materiálů spolu se stabilizací neobvyklých, obecně nižších, oxidačních stavů kovů ve své komplexy otevřely nové oblasti chemie [13].

Komplexy guanidinatů zinku vykazují dobré chování vhodné pro polymerizaci laktidu, zatímco chirální guanidinové deriváty zinku a molybdenu byly testovány v Henryho reakcích. Byly popsány i první příklady rutheniových komplexů obsahujících asymetrické guanidinatové ligandy jako katalyzátory redoxní izomerace allylových alkoholů. Vlastnosti tohoto typu sloučenin spojené s guanidinatovými ligandy mohou mít výrazný vliv na chemii výsledných komplexů [19; 104; 105; 106].

Tato práce se bude v rámci experimentální části zabývat nejen přípravou hybridních guanidinů, ale také jejich konverzi na guanidiny cínaté. Z hlediska podobnosti koordinačních polyedrů a chování cínatých a zinečnatých sloučenin budou popsány i zmíněné sloučeniny Zn a v neposlední řadě budou popsány i guanidiny lithné z důvodu, že tyto sloučeniny jsou prekurzory pro konverzi valné většiny komplexů dalších kovů (více než 95 % guanidinu se připravuje konverzí komplexu s chloridem na jiný příslušný kov).

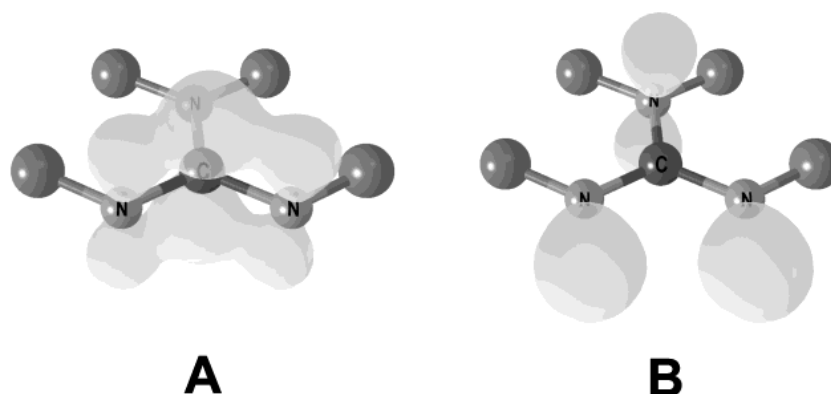
### 1.5.1 Guanidiny lithia

Lithné guanidinatové komplexy mají podobné vlastnosti s formamidinatovými a amidinatovými komplexy. Jsou spolu s formamidinaty a amidinaty členy strukturní skupiny s bohatým  $\pi$ -elektronovým N-C-N systémem. Jejich základní uspořádání je N-C(N)-N. V  $R_2N$  části vázající se na *ipso*-uhlíkový atom uprostřed N-C-N skeletu (**Obrázek 18**) se nachází elektronegativní dusíkový atom, který otevírá celou škálu nových reakčních směrů. Je to způsobeno vyšší elektronegativitou celé skupiny a větší delokalizací  $\pi$ -elektronů v rámci celé  $N_3C$  jednotky v guanidinu. Tyto efekty jsou ve srovnání s formamidinaty a amidinaty u guanidinatů nejvýraznější [107].

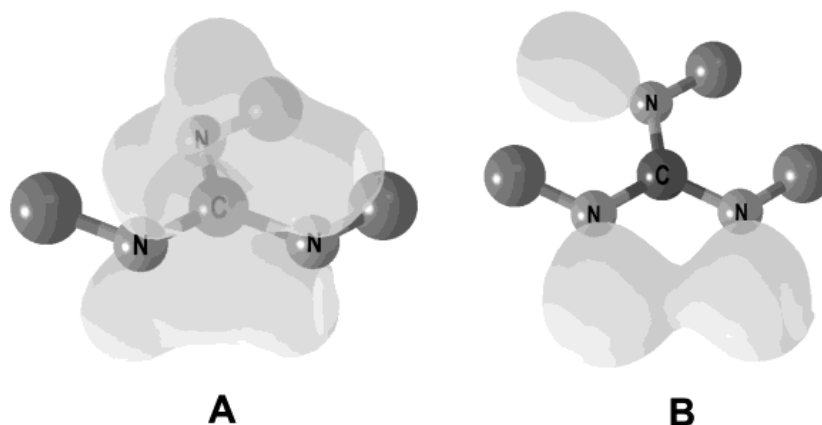


**Obrázek 18:** Struktura lithného guanidinu

Existence komplexu složeného ze dvou atomů lithia a pouze jednoho guanidinatového ligandu (dvakrát deprotonovaný guanidin) je způsobena tímto jevem. Guanidinat dokáže poskytnout monodentátní i bidentátní typ vazby na atom(y) lithia. Distribuce vazebných elektronů a nevazebných elektronových párů jednou a dvakrát deprotonovaných guanidinu je zde popsána pomocí rezonančních struktur. V případě jednou deprotonovaného guanidinu je delokalizace  $\pi$ -elektronů na N-C-N části. U dvakrát deprotonovaného guanidinu dochází k delokalizaci  $\pi$ -elektronů přes celou N-C-(N)-N jednotku. Prostorové orientace nevazebných p-orbitalů v axiální a vazebných  $sp_x$ -orbitalů v ekvatoriální pozici planárního uspořádání jednou a dvakrát deprotonovaných guanidinu jsou zobrazeny příslušně na **Obrázku 19** a **20** [107].



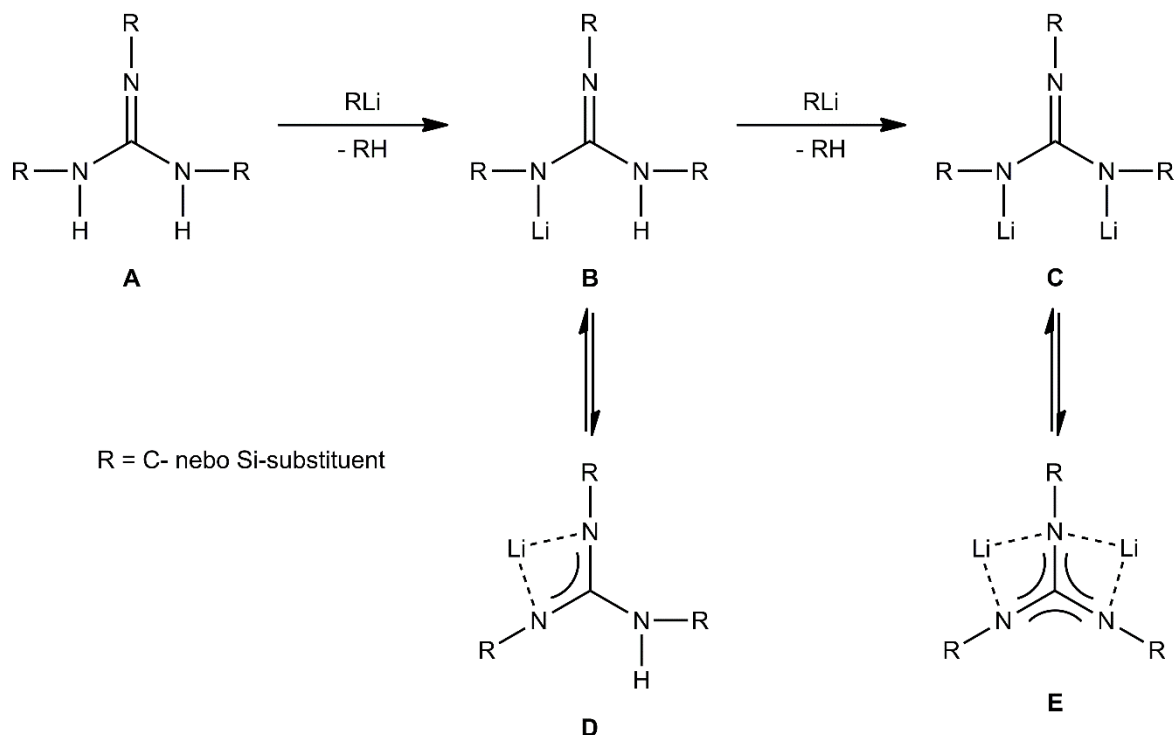
**Obrázek 19:** p-orbitály (A) a  $sp_x$  orbitály (B) guanidinatového (jednou deprotonovaného) skeletu [107]



**Obrázek 20:** P-orbitály (A) a  $sp_x$  orbitály (B) guanidinatového (dvakrát deprotonovaného) skeletu [107]

Nejjednodušší možností syntézy lithných guanidinu je deprotonace guanidinu lithnou sloučeninou. Přítomnost dvou vodíkových atomů obsažených v guanidinu ho činí vhodným pro tento typ reakce, což je viditelné i z jeho rezonančních struktur. Reakce je systematicky popsána na **Obrázku 21**.  $N,N',N''$ -karba nebo sila-trisubstituovaný guanidin je nejprve deprotonován bází obsahující lithium. Tento krok vede k vzniku monolithného guanidinu s monodentátním (B) nebo bidentátním (D) typem vazby. V následujícím kroku dochází

k deprotonaci lithného guanidinu a vzniká dilithný monoguanidinový derivát (**C** a **E**) [107]. Příprava lithných guanidinatů byla v literatuře popsána pouze dvakrát [108; 109].



**Obrázek 21:** Reakční cesta z guanidinů (A) na příslušné lithné a dilithné guanidiny s mono- (B a C) a bidentátním (D a E) typem vazby

*Strukturní studie monomerů:* Hustota  $\pi$ -elektronů v guanidinové jednotce je delokalizována přes celou  $N_3C$  část. Zapojení třetího dusíkového donorového atomu vede k velké rozmanitosti struktur. Monomerní uspořádání lithných guanidinatů je spíše neobvyklé [108]. Ve srovnání s lithnými amidinaty je vazba Li a arenu podobná, vazba mezi Li a N je silnější a vazba C-N v planárním uspořádání je delší. Jsou známé i jiné podobné lithné guanidiny, kde lithný atom je navíc koordinován  $\pi$ -elektrony arenu [107; 110].

*Strukturní studie oligomerů:* Enormní skupina oligomerních struktur lithných guanidinatů je popsána v literatuře. Společným znakem těchto sloučenin je lithný atom pseudotetraedrálně koordinován čtyřmi dusíkovými atomy guanidinové jednotky v symetrickém uspořádání nebo třemi dusíkovými atomy a jedním kyslíkovým atomem. V tomto druhém případě pseudotetraedrální koordinace se vazba mezi Li a N stává delší než u monomeru a lze je srovnat se stejnými vazbami v dimerních amidinatech. Dochází k delokalizaci  $\pi$ -elektronové hustoty přes guanidinovou jednotku v dimerech a odráží se to vyrovnáním C-N vzdáleností na zhruba 1,3 Å, zatímco C-N vazba je nepatrně delší – 1,39 Å [107].



## 1.5.2 Guanidiny cínů

Moderní trendy v chemii kovů hlavních skupin jsou spojeny s použitím chelatujících ligandů a ligandů bohatých na  $\pi$ -elektrony, jako jsou amidinaty, guanidiny, bis-amidy a  $\beta$ -diketiminaty. Tyto ligandy bývají často studované pro jejich schopnost komplexace téměř všech kovů periodického systému. Bývají například používané k stabilizaci nižších oxidačních stavů kovů s- a p-bloku, kde příslušné komplexy odhalují vyšší koordinační čísla použitých kovů s  $\eta^2$  koordinací ligandu na kov, čímž vznikají čtyř- až šestičlenné diazametacykly [13].

Dalšími zástupci komplexů kovů s guanidinovým ligandem jsou guanidiny cínaté a ciničité. V tomto případě může mít atom Sn oxidační číslo II i IV. Guanidinové ligandy nabízí veškerou koordinační flexibilitu strukturně podobných amidinátů a mohou poskytovat přidanou sterickou a elektronovou variabilitu. Přítomnost třetího atomu dusíku v guanidinovém ligandu u těchto sloučenin umožňuje variaci substitučního vzoru za vzniku di-, tri- nebo tetrasubstituovaných ligandů. Vzhledem k obecnému nedostatku guanidinových komplexů kovů hlavních skupin a zejména cínů je žádoucí použití těchto ligandů na kovy 14. skupiny [111].

První cínaté guanidiny, homoleptický i heteroleptický, byly připraveny eliminací soli z guanidinu lithného a chloridu cínatého. V experimentální části této práce jsou cínaté guanidiny připravované jednoduchou reakcí Lappertových stannolenů s již připravenými guanidiny. Tyto reakce jsou atomově ekonomické, vysoce selektivní, mají kvantitativní výtěžky a relativně krátký reakční čas za laboratorní teploty. Díky velmi jednoduché syntéze mohou být sloučeniny tohoto typu aplikované v materiálovém inženýrství nebo mohou být použité k přípravě guanidinátů jiných kovů transmetalací [112].

*N,N',N''-trialkylguanidinové komplexy Sn:* Jako jedny z prvních sloučenin tohoto typu byly připraveny komplexy cínaté i ciničité s guanidinovými ligandy, a to konkrétně s monoanionickým *N,N',N''*-trialkylguanidinem a pyrimidinovým aniontem  $\text{hpp}^-$  vycházejícího z  $\text{hppH}$ . Reakce *N,N',N''*-triisopropylguanidinu s  $\text{SnCl}_4$ , kde se Sn nachází v oxidačním stavu IV, probíhá za laboratorní teploty a vede ke vzniku guanidinu ciničitého. Na rozdíl od reakce s chloridem ciničitým nebyla přímá reakce guanidinu a  $\text{SnCl}_2$  s cínem v oxidačním stavu II úspěšným způsobem generování guanidinátového. Nejpravděpodobněji je to zapříčiněno nižší kyselostí  $\text{Sn}^{\text{II}}$  oproti  $\text{Sn}^{\text{IV}}$  a bylo nutné najít jinou reakční cestu. Jako dobrá alternativa se ukázala reakce lithné soli *N,N',N''*-tricyklohexylguanidinu a  $\text{SnCl}_2$ . Z XRD

analýzy je zřejmé, že se prostředí kolem Sn skládá ze dvou chelatačních bidentátních guanidinatových aniontů [111].

*Hexahydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidinátové komplexy Sn:* Pro přípravu těchto komplexů bylo nejdříve nutné převést ligand hppH na jeho lithnou sůl. Lithiová sůl  $\text{hpp}^-$  byla snadno připravena reakcí hppH s jedním ekvivalentem MeLi. Následná reakce s  $\text{SnCl}_2$  má dvě možné varianty v závislosti na reakční stechiometrii. Adice půl ekvivalentu  $\text{SnCl}_2$  vede ke vzniku mononukleárního cínatého komplexu se dvěma chelatujícími bidentátními ligandy ( $(\text{hpp})_2\text{Sn}$ ), zatímco stechiometrický poměr 1 : 1 poskytuje cínatý komplex s dinukleární strukturou se dvěma  $\text{hpp}^-$  ligandy přemostujícími dva atomy cínu. Podobnou cestu lze připravit i cíničitý komplex. Adice dvou ekvivalentů předem připraveného  $\text{hppLi}$  na  $\text{SnCl}_4$  poskytla nový mononukleární komplex  $(\text{hpp})_2\text{SnCl}_2$  s koordinačním prostředím sestávajícím ze dvou chelatujících bidentátních  $\text{hpp}^-$  ligandů a dvou chloridových ligandů [111].

Velmi aktuální výzkum z dubna 2018 popisuje aplikaci chalkogenu obsahujícího prekurzory cíničitých guanidinatů pro výrobu chalkogenidových cínatých nanokrystalů. Řada bis-guanidinatů cíničitých je zde použita v počátečním výzkumu jejich použitelnosti jako prekurzorů pro solvotermální syntézu cínatých chalkogenidových nanokrystalů [113]. Příbuzné komplexy se používají k uložení tenkých vrstev cínových chalkogenidů rotačním nanášením (spin coating) [114].

Přestože organocíničité sloučeniny jsou již zavedeny jako velmi účinné katalyzátory různých průmyslových procesů, jako je například příprava polyurethanů, různé transesterifikace nebo stabilizace PVC, organická syntéza nebo katalýza, ale přetrvávají environmentální a toxikologické problémy [115; 116; 117]. Na druhou stranu, toxicita anorganických cíničitých a cínatých sloučenin je zanedbatelná, co se jeví jako velká výhoda v případě průmyslově používaného oktoátu cínatého [118], nebo nově připravených cínatých komplexů testovaných jako iniciátory ROP podle všeho vedoucí ke vzniku biologicky rozložitelných polymerů, jako jsou polylaktony [119], polylaktidy [120; 121], polykarbonáty [120; 122; 123] a v neposlední řadě kopolymerizace oxiranů (ethylenoxidů) s oxidem uhličitým [124; 125]. Cíničité komplexy nesoucí guanidinatové (nebo amidinatové) ligandy jsou zejména produkty oxidace cínatých komplexů. Právě tyto sloučeniny mohou působit jako homogenní katalyzátory ROP [126].

Cíničité guanidináty lze připravit i (4+1) oxidativní cykloadicí (Diels-Alder mechanismus) 1,2-dionů nebo oxidativní adicí C-Br vazby a Cl-Cl vazby s  $\{p\text{Tol-NC}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]\text{N-}p\text{Tol}\}_2\text{Sn}$ .

Stannyleny a další sloučeniny prvků 14. skupiny s centrálním atomem kovu v oxidačním stavu +II se jeví jako nukleofily přenášející dva elektrony volného elektronového páru na kov během probíhající cyklizace. Hnací silou reakce je pravděpodobně oxidace z cínu +II ( $\text{Sn}^{\text{II}}$ ) na cín +IV ( $\text{Sn}^{\text{IV}}$ ) a vznik připojeného dianionického diolátového ligandu, který ukazuje nevídaný pětičlenný dioxastannacyklus [127].

### 1.5.3 Guanidiny zinku

V současnosti se objevuje obrovský zájem o kovem katalyzované „ring-opening“ polymerizace cyklických esterů, a to zejména laktidu [128], jelikož výhody polymerů odvozených od petrochemických zdrojů zahrnují obnovitelné zdroje surovin a biokompatibilitu výsledného polyesterového materiálu [129]. Dobře popsané kovové katalyzátory umožňují dosažení větší kontroly nad selektivitou polymerizačního procesu a korelační studie korelace aktivity struktury spojené s pomocnými ligandy se staly centrem zájmu v mnoha aktuálních pokrocích v této oblasti. V důsledku toho bylo syntetizováno mnoho nových kovových alkoxidů a amidů a prokázaly se jako aktivní katalyzátory pro tento proces, kde inserce monomeru na M-O nebo M-N vazbu iniciuje polymerizaci a ideálně se vyskytuje kontrolovaná propagace poskytující stereoregulární polylaktid (PLA) [104].

Anionické  $N,N'$ -chelataující ligandy se prozatím ukázaly jako jedna z nejslibnějších tříd pomocných skupin v kovem katalyzované polymerizaci laktidu. Byl sledován zejména  $\beta$ -diketiminatový aniont v kombinaci s zinkovým centrem obsahujícím reaktivní Zn-X vazbu, který vykazuje různé stupně aktivity a selektivity v závislosti na povaze X skupiny [130; 131].

Bylo zjištěno, že sloučeniny obsahující Zn-OR skupinu, zejména když R je malá alkylová skupina jako například isopropyl, jsou značně více aktivní než ty komplexy, které obsahují amidovou skupinu  $[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]^-$ , nejpravděpodobněji kvůli pomalé inserci prvního monomeru na stericky přeplněnou Zn-N vazbu. Strukturně podobné bis(fosfanyl)methylové komplexy zinku jsou také aktivní pro ROP laktidu, ale v těchto případech nebyly pozorovány žádné důkazy o „živém“ chování [104].

Příbuzná třída chelataujících  $N,N'$ -donorových ligandů jsou amidinátové anionty, kde metalacyklické sloučeniny vznikající komplexací na kovový atom se liší od  $\beta$ -diketiminátových sloučenin hlavně počtem atomů, ze kterých jsou složeny. Bylo zkoumáno spektrum různých kovů, včetně Fe [132], Sn [133] a lanthanoidů [134], kde koordinační sféra pro  $\beta$ -diketiminátové komplexy je obvykle doplněna alkoxidovým nebo amidovým substituentem za předpokladu počáteční reakce s monomerem [104].

Pozoruhodnou výjimkou je řada homoleptických lanthanidových komplexů (Nd, Gd, Yb) [135], které vykazují vysokou aktivitu pro ROP  $\epsilon$ -kaprolaktonu, pravděpodobně začínající na jedné z M-N metal-amidinatových vazeb. Rozšíření této oblasti zahrnující blízké příbuzné guanidinatové anionty se zaměřuje zejména na lanthanoidy, kterých katalytická aktivita byla studována s vybranými mono- a bis- ligandem substituovanými komplexy [104].

Vzhledem k potenciálu kombinace aktivního Zn-X (X = alkoxid, amid) komponentu s podpornou sadou amidinatových a guanidinatových ligandů je velkým překvapením, že se prozatím neobjevily žádné zprávy o zkoumání zinečnatých amidinátů a guanidinátů jako katalyzátorů v této oblasti [104]. Bylo hlášeno jen velmi málo amidinátových a amidinátových komplexů zinku s několika pozoruhodnými výjimkami, a to  $[\text{ZnBr}_2\text{L}_2]$  aduktem, kde L = neutrální *N,N'*-di-*p*-tolylformamidin [136] a bis(benzamidinatový) komplex  $[\text{Zn}\{\text{PhC}(\text{NSiMe}_3)_2\}_2]$  [137].

Syntézy guanidinatových komplexů inzerčí karbodiimidu na existující metal-amidovou vazbu jsou předmětem výzkumu Colese *et al.* Inzerční reakce karbodiimidu a bis(amidem) zinku dává vznik homoleptickým zinečnatým guanidinatům s preferencí monosubstituovaných sloučenin. Některé zinečnaté guanidiny vznikají také reakcí neutrálního guanidinu s bis(amidem) zinku nebo dimethylzinkem. Protonace Zn-C vazby *tert*-butylfenolem vede k preferenční reakci na Zn-N vazbě a vzniku smíšeného (aryloxo)methylového komplexu, izolovaného jako guanidinový adukt. Zahřátí takového komplexu za účelem podnícení eliminace methanu vede ke vzniku malého množství dimetalického komplexu jako výsledek vytlačení  $\text{NMe}_2^-$  z guanidinového ligandu. Aminoelminační reakce mezi bis(amidem) zinku a hppH probíhá hladce a poskytuje smíšený guanidinato-amidový komplex, který tvoří dimer v pevném skupenství [104].

## 2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Jestliže v této části nebude uvedeno jinak, reakce byly prováděny pomocí standardní Schlenkovy techniky na lince vakuum-inert v atmosféře argonu čistoty 5.0 (99,999 %, dodatečné sušení přes sušící kolonu SUPELCO Supelpure®-O) s využitím sept a kanyl.

Všechna rozpouštědla a chemikálie byly získány od komerčních dodavatelů nebo ze zdrojů katedry. Použitá rozpouštědla byla dosušena pomocí sušícího systému PureSolv MD 7 společnosti Innovative Technology, Inc., následně odplyněna a uchovávána v atmosféře argonu v Youngových zásobnících nad sodíkovým či draslíkovým zrcátkem. Deuterovaná rozpouštědla používaná při přípravě vzorků byla dosušena destilací se slitinou sodík/draslík, následně odplyněna a uchovávána pod atmosférou argonu v Youngových zásobnících nad sodíkovým či draslíkovým zrcátkem.

1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a  $^{119}\text{Sn}$ ) a 2D ( $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY;  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC a  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC) NMR spektra v roztocích  $\text{C}_6\text{D}_6$  a THF- $d_8$  byla měřena na spektrometru Bruker Avance 500 (vybavený Z-gradientní 5 mm kryosondou) při frekvencích pro  $^1\text{H}$  (500,13 MHz),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125,76 MHz) a  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  (186,50 MHz) a teplotě 295 K. Roztoky byly připraveny rozpuštěním 20-50 mg příslušné sloučeniny v cca 0,5 ml deuterovaného rozpouštědla. Hodnoty chemických posunů pro  $^1\text{H}$  byly kalibrovány na residuální signály benzenu ( $\delta(^1\text{H}) = 7,16$ ) a THF ( $\delta(^1\text{H}) = 3,58$  nebo 1,73) a  $^{13}\text{C}$  NMR spekter na signály benzenu ( $\delta(^{13}\text{C}) = 128,4$ ), respektive THF ( $\delta(^{13}\text{C}) = 67,57$ ). Hodnoty chemických posunů  $^{119}\text{Sn}$  byly kalibrovány na externí tetramethylstannan ( $\delta(^{119}\text{Sn}) = 0,0$ ). Všechna  $^{13}\text{C}$  NMR spektra byla měřena se standardním dekaplinkem protonů a CH s  $\text{CH}_3$  vs. C s  $\text{CH}_2$  skupinami byly rozlišeny pomocí metody APT [138]. Měření  $^{119}\text{Sn}$  NMR spekter probíhalo se širokopásmovým inverse gated dekaplinkem protonů.

Body tání připravených sloučenin byly měřeny v inertním PFAE na bodotávku Stuart SMP40 s mikroskopem a nebyly korigovány. K odpařování rozpouštědel z roztoků látek stabilních na vzduchu byla použita vakuová rotační odparka s olejovou lázní Heidolph Laborota 4002. K oddělení rekrytalizací vzniklých krystalků od matečního louhu bylo použito filtrační zařízení dle Mortona s fritou.

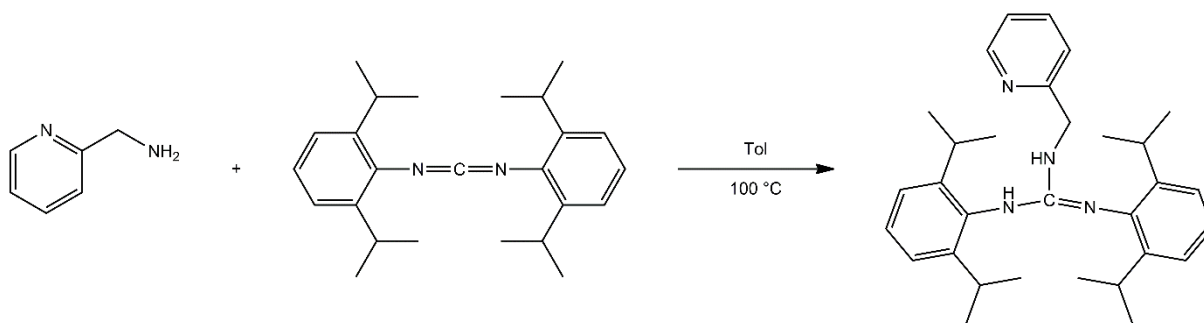
Monokrystalický materiál vhodný pro XRD analýzu byl získán ochlazením nasycených roztoků připravených sloučenin v příslušném organickém rozpouštědle na +7 °C, respektive, -30 °C v uzavřeném systému Schlenkovy baňky pod inertní atmosférou argonu. Krystalografická data byla naměřena při 150 K na difraktometru Nonius KappaCCD s plošným detektorem, MoK $\alpha$  zdrojem a grafitovým monochromátorem, a to na skleněném vlákne v

inertním oleji, při vlnové délce 0,71073 Å. Redukce a škálování dat byly provedeny pomocí programu DENZO-SMN. Molekulové struktury byly vyřešeny přímými metodami SIR92. Při upřesňování pomocí metody SHELXL97 ( $F^2$  metodou nejmenších čtverců) byly použity všechny reflexe. Vodíkové atomy byly většinou lokalizovány na diferenční Fourierově mapě, ale pro přesné vyřešení krystalové struktury byly všechny vodíkové atomy přepočítány do ideálních pozic (riding model) podle přiřazených teplotních faktorů  $H_{iso}(H) = 1,2 U_{eq}$  pro arylové skupiny,  $1,5 U_{eq}$  pro methylové skupiny s C-H = 0,96, 0,97, 0,98 a 0,93 Å pro methyl, methylen, methin a vodíkový atom na aromatickém kruhu. Korekce na absorpci byly provedeny ze použití Gaussovské integrace z tvaru krystalu. Krystalografická data pro všechny tři změřené sloučeniny  $G^{AMP}H_2$ ,  $G^{DAH}$  a  $G^{MAMP}H_2$  jsou zobrazeny v **Tabulce 1**.

*Tabulka 1: Krystalografická data pro sloučeniny  $G^{AMP}H_2$ ,  $G^{DAH}$  a  $G^{MAMP}H_2$*

Sloučenina	$G^{AMP}H_2$	$G^{DAH}$	$G^{MAMP}H_2$
Sumární vzorec	$C_{31}H_{42}N_4$	$C_{29}H_{45}N_3$	$C_{32}H_{44}N_4$
Molekulová hmotnost [g/mol]	470,69	435,68	484,71
Krystalografická soustava	trojklonná	jednoklonná	trojklonná
$a$ [Å]	9,1091(6)	15,6690(12)	10,7330(11)
$b$ [Å]	16,6281(19)	10,8960(7)	12,5561(13)
$c$ [Å]	21,2849(15)	19,6221(14)	22,4081(16)
$\alpha$ [°]	67,580(6)	90	94,656(6)
$\beta$ [°]	89,544(6)	125,408(7)	96,530(8)
$\gamma$ [°]	74,530(7)	90	100,603(9)
Jednotkový objem buňky [Å <sup>3</sup> ]	2856,3(5)	2730,5(4)	2932,8(5)
Teplota [K]	150(1)	150(1)	150(1)
Prostorová skupina	$P-1$	$P2_1/c$	$P-1$
Počet vz. jednotek v el. buňce, $Z$	4	4	4
Počet změřených odrazů	52587	17392	47293
Počet nezávislých odrazů	11954	5688	11963
$R_{int}$	0,0697	0,0430	0,0589
$R_I (I > 2\sigma(I))$	0,0591	0,0581	0,0656
$wR(F^2) (I > 2\sigma(I))$	0,1171	0,1099	0,1464
$R_I$ (všechna data)	0,1137	0,1069	0,0992
$wR(F^2)$ (všechna data)	0,1527	0,1404	0,1745
$S$ (míra shody s $F^2$ )	1,174	1,218	1,172

## 2.1 Syntéza guanidinu G<sup>AMP</sup>H<sub>2</sub>



*Schéma 3: Syntéza guanidinu G<sup>AMP</sup>H<sub>2</sub>*

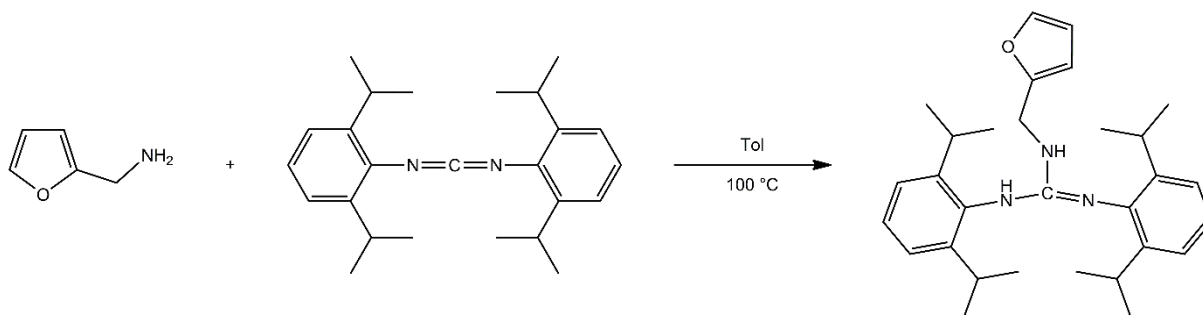
Systematický název pro guanidin G<sup>AMP</sup>H<sub>2</sub> je 1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)guanidin. Reakce byla prováděna bez ochranné atmosféry inerty a je znázorněna na **Schématu 3**. Příprava guanidinu G<sup>AMP</sup>H<sub>2</sub> proběhla v baňce s kulatým dnem o objemu 100 ml. Po navážení byl *N,N'*-bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimid (4,643 g; 12,8 mmol) převeden do baňky a rozpuštěn v toluenu (~50 ml). Poté byl přidán vypočítaný objem 2-picolylaminu (1,382 g; 12,8 mmol; 1,318 ml) Hamiltnovou stříkačkou. Takto připravená reakční směs v baňce opatřené zpětným chladičem byla zahřívána v olejové lázni na teplotu 100 °C po dobu tří dnů. Následně byla směs ponechána volně vychladnout. Toluén z kapalně surové směsi byl odpařen a produkt byl dosušen pod vakuem za ohřevu horkovzdušnou pistolí. Vysušený surový produkt měl nahnědlé zabarvení. Následně byl produkt kvantitativně převeden do Erlenmayerovy baňky, přečištěn karborafinem krátkým varem a rekrystalován z petrol etheru. Krystalky vzniklé rekrystalizací byly odděleny od matečního louhu a promyty malým množstvím petrol etheru. Poté byl produkt opět dosušen pod vakuem za ohřevu horkovzdušnou pistolí. Bylo získáno 4,682 g (78 %) nažloutlého krystalického produktu G<sup>AMP</sup>H<sub>2</sub> v požadované čistotě. Malá část byla odebrána a použita k přípravě vzorku v C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> a THF-d<sub>8</sub> pro NMR analýzu. Zachlazením nasyceného roztoku G<sup>AMP</sup>H<sub>2</sub> v hexanu na +7 °C byly získány monokrystaly vhodné pro XRD analýzu.

B.t.: 118,5-119,5 °C. <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500 MHz, 295 K) δ: 8,20 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 4,5 Hz, 1H, PyrH); 7,30 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7,5 Hz, 1H, DippH); 7,17 (m, 2H, DippH); 7,06 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7,6 Hz, 2H, DippH); 6,96 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 7,2 Hz, 1H, PyrH); 6,88 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7,7 Hz, 1H, PyrH); 6,50 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 5,8 Hz, 1H, PyrH); 4,93 (s, 1H, NH<sup>Dipp</sup>); 4,82 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 4,8 Hz, 1H, NH<sup>Pyr</sup>); 4,63 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 4,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,49 (m, 2H, CH); 3,40 (m, 2H, CH); 1,42 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 6,9 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,31 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 6,7 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,29 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 6,7 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,02 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 6,0 Hz,

6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 125 MHz, 295 K) δ: 159,5; 149,2; 148,6; 147,2; 145,4; 141,6; 136,0; 132,7; 129,2; 124,4; 123,8; 123,5; 122,3; 121,8; 47,1; 29,1; 28,8; 25,2; 24,8; 24,2; 23,1.

<sup>1</sup>H NMR (THF-d<sub>8</sub>, 500 MHz, 295 K) δ: 8,35 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 4,3 Hz, 1H, PyrH); 7,60 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 6,9 Hz, 1H, PyrH); 7,42 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7,8 Hz, 1H, PyrH); 7,25 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 7,8 Hz, 1H, DippH); 7,17 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7,6 Hz, 2H, DippH); 7,07 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 5,7 Hz, 1H, PyrH); 7,04 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7,6 Hz, 2H, DippH); 6,86 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 7,6 Hz, 1H, DippH); 5,68 (s, 1H, NH<sup>Dipp</sup>); 4,92 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 5,1 Hz, 1H, NH<sup>Pyr</sup>); 4,61 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 5,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,44 (m, 2H, CH); 3,30 (m, 2H, CH); 1,30 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7,0 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,27 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 6,9 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,09 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 6,9 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,06 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (THF-d<sub>8</sub>, 125 MHz, 295 K) δ: 161,2; 149,6; 149,2; 147,6; 146,2; 141,6; 136,6; 134,0; 129,0; 124,5; 123,3; 122,6; 122,5; 122,2; 47,5; 29,2; 29,1; 24,9; 24,8; 24,3; 23,1.

## 2.2 Syntéza guanidinu G<sup>FA</sup>H<sub>2</sub>



**Schéma 4:** Syntéza guanidinu G<sup>FA</sup>H<sub>2</sub>

Systematický název pro guanidin G<sup>FA</sup>H<sub>2</sub> je 1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)-3-(furan-2-ylmethyl)guanidin. Reakce byla prováděna bez ochranné atmosféry inerty a je znázorněna na **Schématu 4**. Příprava guanidinu G<sup>FA</sup>H<sub>2</sub> proběhla v baňce s kulatým dnem o objemu 100 ml. Po navážení byl N,N'-bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimid (3,732 g; 10,3 mmol) převeden do baňky a rozpuštěn v toluenu (~30 ml). Poté byl přidán vypočítaný objem 2-(aminoethyl)furanu (1,000 g; 10,3 mmol; 0,91 ml) Hamiltnovou stříkačkou. Takto připravená reakční směs v baňce opatřené zpětným chladičem byla zahřívána v olejové lázni na teplotu 100 °C po dobu čtyř dnů. Následně byla směs ponechána volně vychladnout. Toluén z kapalné surové směsi byl odpařen a produkt byl dosušen pod vakuem za ohřevu horkovzdušnou pistolí. Vysušený surový produkt měl oranžovo-červené zbarvení. Následně byl produkt kvantitativně převeden do Erlenmayerovy baňky, přečištěn karborafinem krátkým varem a rekrystalován z petrol etheru. Krystalky vzniklé rekrystalizací byly odděleny od matečního louhu a promyty malým množstvím petrol etheru. Poté byl produkt opět dosušen pod vakuem za ohřevu

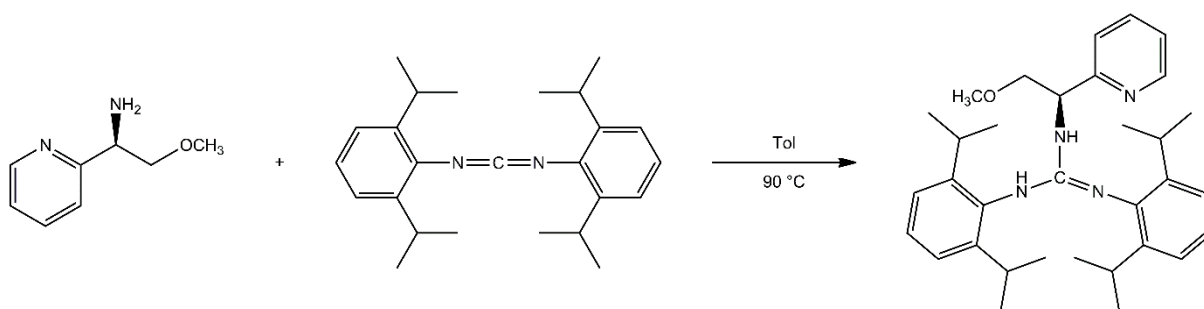


horkovzdušnou pistolí. Bylo získáno 3,833 g (81 %) nažloutlého krystalického produktu  $G^{FA}H_2$  v požadované čistotě. Malá část byla odebrána a použita k přípravě vzorků v  $C_6D_6$  a THF- $d_8$  pro NMR analýzu.

B.t.: 102,5-103,5 °C.  $^1H$  NMR ( $C_6D_6$ , 500 MHz, 295 K)  $\delta$ : 7,29 (d,  $J_{H,H} = 7,6$  Hz, 2H, DippH); 7,17 (t,  $J_{H,H} = 7,6$  Hz, 1H, DippH); 7,08 (t,  $J_{H,H} = 7,6$  Hz, 1H, DippH); 7,00 (d,  $J_{H,H} = 7,8$  Hz, 2H, DippH); 6,97 (s, 1H, FurH); 6,06 (d,  $J_{H,H} = 2,7$  Hz, 1H, FurH); 6,00 (d,  $J_{H,H} = 2,8$  Hz, 1H, FurH); 4,81 (s, 1H,  $NH^{Dipp}$ ); 4,40 (d,  $J_{H,H} = 5,8$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 3,70 (t,  $J_{H,H} = 5,6$  Hz, 1H,  $NH^{Fur}$ ); 3,46 (m, 2H, CH); 3,23 (m, 2H, CH); 1,39 (d,  $J_{H,H} = 7,0$  Hz, 6H,  $(CH_3)_2$ ); 1,34 (d,  $J_{H,H} = 6,9$  Hz, 6H,  $(CH_3)_2$ ); 1,16 (d,  $J_{H,H} = 6,9$  Hz, 6H,  $(CH_3)_2$ ); 0,96 (d,  $J_{H,H} = 6,5$  Hz, 6H,  $(CH_3)_2$ ).  $^{13}C$  NMR ( $C_6D_6$ , 125 MHz, 295 K)  $\delta$ : 154,4; 148,6; 146,3; 145,1; 141,7; 141,6; 132,4; 129,3; 124,5; 123,8; 123,6; 110,8; 107,2; 38,4; 29,0; 28,7; 25,3; 24,6; 24,1; 23,1.

$^1H$  NMR (THF- $d_8$ , 500 MHz, 295 K)  $\delta$ : 7,33 (s, 1H, FurH); 7,22 (t,  $J_{H,H} = 7,8$  Hz, 1H, DippH); 7,13 (d,  $J_{H,H} = 7,7$  Hz, 2H, DippH); 7,04 (d,  $J_{H,H} = 7,5$  Hz, 2H, DippH); 6,86 (t,  $J_{H,H} = 7,6$  Hz, 1H, DippH); 6,26 (s, 1H, FurH); 6,18 (s, 1H, FurH); 5,66 (s, 1H,  $NH^{Dipp}$ ); 4,50 (d,  $J_{H,H} = 5,4$  Hz, 2H,  $CH_2$ ); 4,33 (t,  $J_{H,H} = 5,6$  Hz, 1H,  $NH^{Fur}$ ); 3,46 (m, 4H, CH); 1,29 (d,  $J_{H,H} = 7,1$  Hz, 6H,  $(CH_3)_2$ ); 1,19 (d,  $J_{H,H} = 6,9$  Hz, 6H,  $(CH_3)_2$ ); 1,12 (d,  $J_{H,H} = 6,8$  Hz, 6H,  $(CH_3)_2$ ); 1,06 (d,  $J_{H,H} = 6,7$  Hz, 6H,  $(CH_3)_2$ ).  $^{13}C$  NMR (THF- $d_8$ , 125 MHz, 295 K)  $\delta$ : 155,7; 149,3; 146,9; 146,1; 142,0; 141,6; 133,9; 129,0; 124,5; 123,4; 122,6; 110,9; 107,0; 38,7; 29,1; 29,0; 25,1; 24,6; 24,2; 23,1.

### 2.3 Syntéza guanidinu $G^{MOA}H_2$



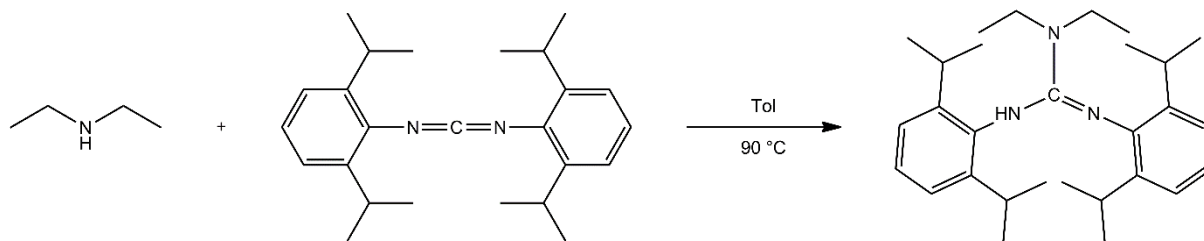
*Schéma 5: Syntéza guanidinu  $G^{MOA}H_2$*

Systematický název pro guanidin  $G^{MOA}H_2$  je (R)-(-)-1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)-3-(2-methoxy-1-fenylethylamin)guanidin. Reakce byla prováděna na lince vakuum-inert v ochranné atmosféře argonu a je znázorněna na **Schématu 5**. Příprava guanidinu  $G^{MOA}H_2$  proběhla ve Schlenkově baňce. Po navážení byl *N,N'*-bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimid (2,393 g; 6,6 mmol) převeden do baňky a rozpuštěn v toluenu (~30 ml). Poté byl přidán vypočítaný

objem (*R*)-(-)-2-methoxy-1-fenylethylaminu (1,000 g; 6,6 mmol; 0,99 ml) Hamiltnovou stříkačkou. Takto připravená reakční směs v uzavřené Schlenkově baňce byla zahřívána v olejové lázni na teplotu 90 °C po dobu sedmi dnů. Následně byla směs ponechána volně vychladnout. Toluén z kapalně surové směsi byl odpařen a produkt byl dosušen pod vakuem za ohřevu horkovzdušnou pistolí. Vysušený surový, na vzduchu stabilní, produkt měl žluté zabarvení. Následně byl produkt kvantitativně převeden do Erlenmayerovy baňky, přečištěn karborafinem krátkým varem a rekrystalován z petrol etheru. Krystalky vzniklé rekrystalizací byly odděleny od matečního louhu a promyty malým množstvím petrol etheru. Poté byl produkt opět dosušen pod vakuem za ohřevu horkovzdušnou pistolí. Bylo získáno 2,511 g (74 %) nažloutlého krystalického produktu  $G^{\text{MOA}}\text{H}_2$  v požadované čistotě. Malá část byla odebrána a použita k přípravě vzorku v  $\text{C}_6\text{D}_6$  pro NMR analýzu.

B.t.: 97-98 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz, 295 K)  $\delta$ : 7,35 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,4$  Hz, 2H, ArH); 7,28 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,5$  Hz, 1H, ArH); 7,24 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,4$  Hz, 1H, ArH); 7,18 (m, 1H, ArH); 7,13 (m, 2H, ArH); 7,11 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,6$  Hz, 1H, ArH); 7,06 (m, 2H, ArH); 7,01 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,4$  Hz, 1H, ArH); 5,48; 5,46 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 6,0$  Hz, 1H, CHNH); 4,91 (s, 1H,  $\text{NH}^{\text{DiPP}}$ ); 4,42 (d,  $J_{\text{H,H}} = 5,6$  Hz, 1H, NH); 3,58 (m, 1H, CH); 3,44 (m, 1H, CH); 3,34 (m, 2H, CH +  $\text{CH}_A\text{OCH}_3$ ); 3,22; 3,20 (dd,  $J_{\text{H,H}} = 6,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_B\text{OCH}_3$ ); 3,31 (m, 1H, CH); 2,83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 1,46 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,40 (m, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ); 1,31 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,26 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,06 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,98 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,92 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 125 MHz, 295 K)  $\delta$ : 148,6; 148,5; 146,1; 145,2; 143,0; 141,7; 141,1; 132,6; 129,3; 128,6; 127,7; 127,5; 124,4; 124,3; 123,8; 123,7; 123,4; 76,0; 58,5; 55,4; 29,2; 29,1; 28,9; 28,7; 25,2; 25,0; 24,9; 24,8; 24,0; 23,9; 23,1; 22,8.

## 2.4 Syntéza guanidinu $G^{\text{DAH}}$



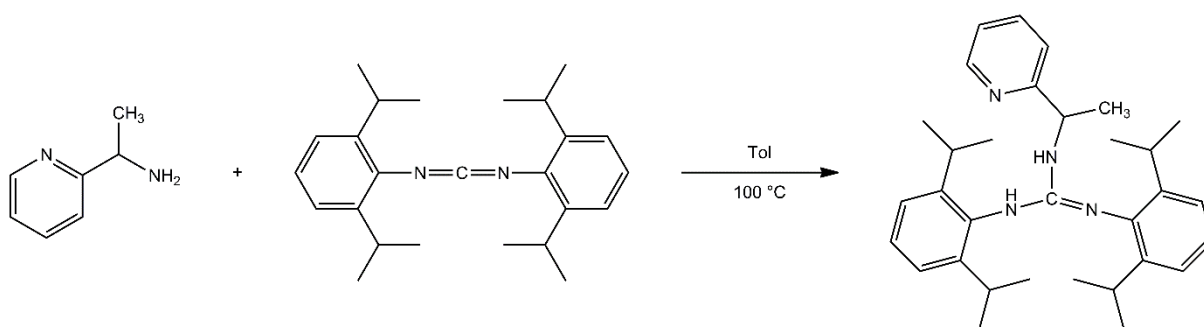
**Schéma 6:** Syntéza guanidinu  $G^{\text{DAH}}$

Systematický název pro guanidin  $G^{\text{DAH}}$  je 2,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)-1,1-diethylguanidin. Reakce byla prováděna bez ochranné atmosféry inertu a je znázorněna na **Schématu 6**. Příprava guanidinu  $G^{\text{DAH}}$  proběhla v uzavřené Schlenkově bance. Po navázení

byl *N,N'*-bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimid (5,000 g; 13,8 mmol) převeden do baňky a rozpuštěn v toluenu (~60 ml). Poté byl přidán vypočítaný objem diethylaminu (1,007 g; 13,8 mmol; 1,42 ml) Hamiltnovou stříkačkou. Takto připravená reakční směs v uzavřené Schlenkově baňce byla zahřívána v olejové lázni na teplotu 80 °C po dobu čtyř dnů. Následně byla směs ponechána volně vychladnout. Toluén z kapalně surové směsi byl odpařen a produkt byl dosušen pod vakuem za ohřevu horkovzdušnou pistolí. Vysušený surový produkt měl oranžové zbarvení. Následně byl produkt kvantitativně převeden do Erlenmayerovy baňky, přečištěn karborafinem krátkým varem a rekrystalován z petrol etheru. Krystalky vzniklé rekrystalizací byly odděleny od matečního louhu a promyty malým množstvím petrol etheru. Poté byl produkt opět dosušen pod vakuem za ohřevu horkovzdušnou pistolí. Bylo získáno 4,746 g (79 %) nažloutlého krystalického produktu  $G^{DA}H$  v požadované čistotě. Malá část byla odebrána a použita k přípravě vzorku v  $C_6D_6$  pro NMR analýzu. Zachlazením nasyceného roztoku  $G^{DA}H$  v petrol etheru na  $-30$  °C byly získány monokrystaly vhodné pro XRD analýzu.

B.t.: 103-103,5 °C.  $^1H$  NMR ( $C_6D_6$ , 500 MHz, 295 K)  $\delta$ : 7,28 (d,  $J_{H,H} = 7,7$  Hz, 2H, DippH); 7,14 (t,  $J_{H,H} = 7,7$  Hz, 1H, DippH); 7,08 (t,  $J_{H,H} = 7,6$  Hz, 1H, DippH); 7,01 (d,  $J_{H,H} = 7,6$  Hz, 2H, DippH); 5,21 (s, 1H, NH); 3,46 (m, 2H, CH); 3,38 (m, 2H, CH); 3,01 (q,  $J_{H,H} = 7,1$  Hz, 4H,  $CH_2$ ); 1,40 (m, 12H,  $(CH_3)_2$ ); 1,26 (br s, 6H,  $(CH_3)_2$ ); 0,96 (t,  $J_{H,H} = 7,0$  Hz, 6H,  $CH_2CH_3$ ); 0,91 (br s, 6H,  $(CH_3)_2$ ).  $^{13}C$  NMR ( $C_6D_6$ , 125 MHz, 295 K)  $\delta$ : 150,7; 145,8; 145,7; 140,3; 135,5; 127,5; 124,4; 123,8; 123,5; 43,4; 29,5; 28,9; 25,7; 25,0; 23,4; 22,6; 13,1.

## 2.5 Syntéza guanidinu $G^{MAMP}H_2$



**Schéma 7:** Příprava guanidinu  $G^{MAMP}H_2$

Systematický název pro guanidin  $G^{MAMP}H_2$  je 1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)-3-[1-(pyridin-2-yl)ethyl]guanidin. Reakce byla prováděna bez ochranné atmosféry inerty a je znázorněna na **Schématu 7**. Příprava guanidinu  $G^{MAMP}H_2$  proběhla v baňce s kulatým dnem o objemu 100 ml. Po navážení byl *N,N'*-bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimid (1 g; 2,8 mmol) převeden do baňky a rozpuštěn v toluenu (~30 ml). Poté byl přidán vypočítaný objem 1-(2-

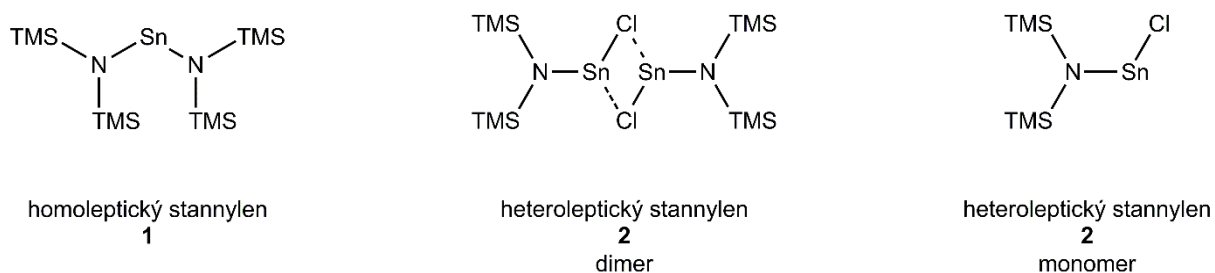
pyridyl)ethylaminu (0,337 g; 2,8 mmol; 0,336 ml) Hamiltnovou stříkačkou. Takto připravená reakční směs v baňce opatřené zpětným chladičem byla zahřívána v olejové lázni na teplotu 100 °C po dobu tří dnů. Následně byla směs ponechána volně vychladnout. Toluén z kapalně surové směsi byl odpařen a produkt byl dosušen pod vakuem za ohřevu horkovzdušnou pistolí. Vysušený surový produkt měl nahnědlé zabarvení. Následně byl produkt kvantitativně převeden do Erlenmayerovy baňky, přečištěn karborafinem krátkým varem a rekrystalován z petrol etheru. Krystalky vzniklé rekrystalizací byly odděleny od matečního louhu a promyty malým množstvím petrol etheru. Poté byl produkt opět dosušen pod vakuem při ohřevu horkovzdušnou pistolí. Bylo získáno 1,109 g (83 %) nažloutlého krystalického produktu  $G^{\text{MAMP}}\text{H}_2$  v požadované čistotě. Malá část byla odebrána a použita k přípravě vzorku v  $\text{C}_6\text{D}_6$  a THF- $d_8$  pro NMR analýzu. Zachlazením nasyceného roztoku  $G^{\text{MAMP}}\text{H}_2$  v petrol etheru na  $-30$  °C byly získány monokrystaly vhodné pro XRD analýzu.

B.t.: 124,5-125 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz, 295 K)  $\delta$ : 8,15 (d,  $J_{\text{H,H}} = 4,5$  Hz, 1H, PyrH); 7,32 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,5$  Hz, 1H, DippH); 7,29 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,5$  Hz, 1H, DippH); 7,19 (t,  $J_{\text{H,H}} = 7,8$  Hz, 1H, DippH); 7,16 (m, 1H, DippH); 7,07 (m, 2H, DippH); 6,93 (t,  $J_{\text{H,H}} = 7,6$  Hz, 1H, PyrH); 6,83 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,8$  Hz, 1H, PyrH); 6,47 (t,  $J_{\text{H,H}} = 6,5$  Hz, 1H, PyrH); 5,54 (m, 1H,  $\text{CH}^{\text{Pyr}}$ ); 5,18 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,4$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Pyr}}$ ); 4,91 (s, 1H,  $\text{NH}^{\text{Dipp}}$ ); 3,67 (m, 1H, CH); 3,47 (m, 1H, CH); 3,31 (m, 2H, CH); 1,48 (m, 9H,  $\text{CH}_3^{\text{Pyr}} + (\text{CH}_3)_2$ ); 1,39 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,35 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,21 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6,7$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ); 1,07 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,96 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 125 MHz, 295 K)  $\delta$ : 162,7; 148,4; 147,8; 147,6; 145,6; 144,6; 140,8; 140,7; 135,4; 131,8; 128,3; 123,7; 123,4; 123,0; 122,9; 122,6; 121,1; 121,0; 50,9; 28,4; 28,0; 27,9; 27,8; 24,5; 24,4; 24,0; 23,9; 23,7; 23,2; 22,6; 22,3.

$^1\text{H}$  NMR (THF- $d_8$ , 500 MHz, 295 K)  $\delta$ : 8,32 (d,  $J_{\text{H,H}} = 4,5$  Hz, 1H, PyrH); 7,61 (t,  $J_{\text{H,H}} = 7,2$  Hz, 1H, PyrH); 7,32 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,8$  Hz, 1H, DippH); 7,25 (t,  $J_{\text{H,H}} = 7,7$  Hz, 1H, DippH); 7,18 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,5$  Hz, 1H, DippH); 7,16 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,6$  Hz, 1H, DippH); 7,08 (t,  $J_{\text{H,H}} = 5,7$  Hz, 1H, PyrH); 7,05 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,6$  Hz, 1H, DippH); 7,01 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,5$  Hz, 1H, PyrH); 6,86 (t,  $J_{\text{H,H}} = 7,6$  Hz, 1H, DippH); 5,62 (s, 1H,  $\text{NH}^{\text{Dipp}}$ ); 5,34 (m, 1H,  $\text{CH}^{\text{Pyr}}$ ); 4,88 (d,  $J_{\text{H,H}} = 7,3$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Pyr}}$ ); 3,44 (m, 2H, CH); 3,31 (m, 1H, CH); 3,08 (m, 1H, CH); 1,42 (d, 3H,  $J_{\text{H,H}} = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3^{\text{Pyr}}$ ); 1,34 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 1,20 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 1,12 (m, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ); 1,01 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,94 (d,  $J_{\text{H,H}} = 6,7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (THF- $d_8$ , 125 MHz, 295 K)  $\delta$ : 164,3; 149,6; 149,2; 146,7; 146,2; 141,7; 141,6; 137,0; 133,9; 129,1; 124,5; 124,4; 123,4; 123,3; 122,6; 122,5; 122,4; 29,3; 29,1; 29,0 (dva signály); 25,0; 24,9 (dva signály); 24,6 (dva signály); 24,0; 23,3; 23,1; 23,0.

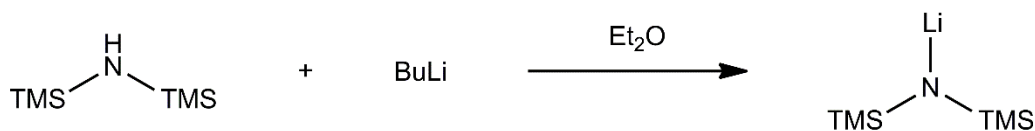
## 2.6 Příprava Lappertových stannylenů

Jako výchozí látky pro komplexotvorné reakce s jednotlivými guanidiny byly použity Lappertovy stannyleny, a to konkrétně homoleptický stannylen (**1**) a heteroleptický stannylen (**2**). Heteroleptický stannylen existuje ve formě dimeru [139], pro zjednodušení bude v reakčních schématech znázorněn jako monomer. Tyto sloučeniny byly připraveny v laboratoři Schlenkovou technikou na lince vakuum-inert pod ochrannou atmosférou argonu.



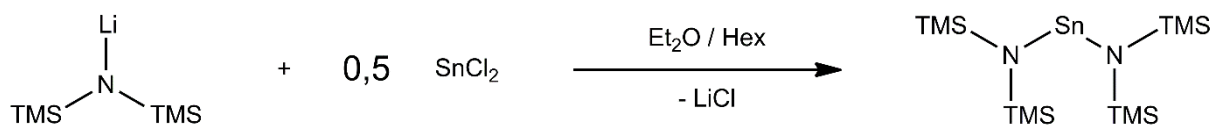
*Schéma 8: Přehled připravených Lappertových stannylenů*

V prvním kroku přípravy (**Schéma 9**) byl do dvojhrdlé baňky s kulatým dnem o objemu 500 ml převeden pomocí Hamiltnovy stříkačky bis(trimethylsilyl)amin (24,533 g; 152 mmol; 31,7 ml) a rozpuštěn v Et<sub>2</sub>O (~100 ml). Tento roztok byl umístěn do ledové lázně a za neustálého míchání bylo kanylou přidáno v 5% nadbytku butyllithium (160 mmol; 100 ml). Reakční směs byla po chvíli vyndaná z ledové lázně, samovolně vytemperována a ponechána reagovat 1 hodinu.



*Schéma 9: Příprava lithium bis(trimethylsilyl)amidu pro syntézu Lappertových stannylenů*

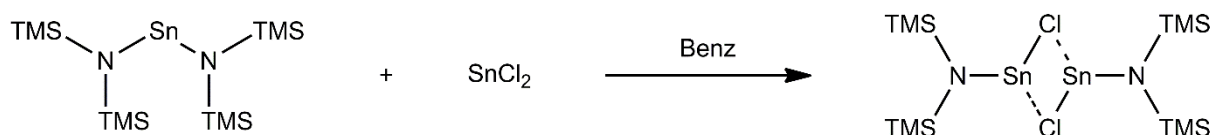
V druhém kroku (**Schéma 10**) bylo do reakční směsi žluté barvy přidáno přes násypku vypočítané množství sušeného chloridu cínatého (14,410 g; 76 mmol) za současného chlazení v ledové lázni. Po 3 hodinách bylo zastaveno míchání a sraženina sedimentovala. Filtrací přes filtrační papír byl oddělen vzniklý stannylen **1** do velké Schlenkovy baňky. Po odpaření většiny Et<sub>2</sub>O byl tmavě červený roztok kanylou převeden do malé Schlenkovy baňky.



*Schéma 10: Příprava homoleptického stannylenu (1)*

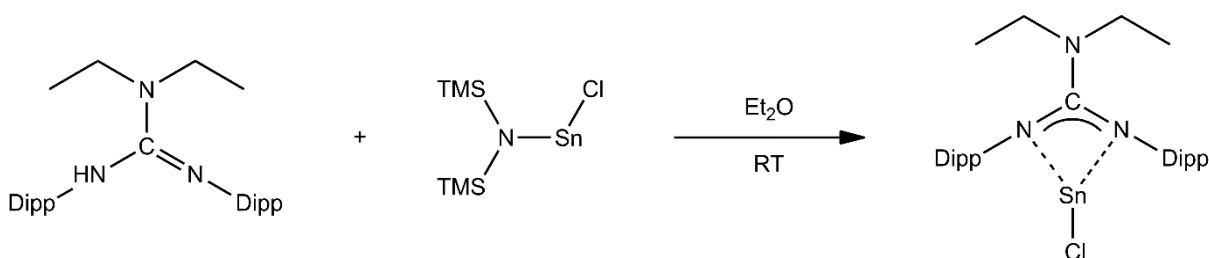
V případě přípravy stannylenu **1** je nutné výsledný produkt ještě predestilovat. Po odpaření zbývajícího Et<sub>2</sub>O byl nasazen destilační nástavec s malou Schlenkovou baňkou. Roztok byl za maximálního míchání zahříván současně dvěma horkovzdušnými pistolemi na 180 °C a destilován vakuem-transferem. Při teplotě 130 °C byla jímána predestilační frakce, která jinak způsobuje opaleskující zákal na stěnách baňky. Predestilovaný stannylen **1** byl následně zamrazen na -30 °C, případně -60 °C přes noc. Během této doby došlo k ztuhnutí kapalného produktu. Následně byla provedena extrakce hexanem a dosušení pod vakuem. Pro lepší manipulaci byl jasně oranžový tuhý stannylen **1** pod ochrannou atmosférou argonu uložen do mrazícího boxu, jelikož při pokojové teplotě taje a ulpívá na stěnách baňky. Malá část byla odebrána a použita k přípravě vzorku pro NMR analýzu.

V případě přípravy stannylenu **2** není potřeba vzniklý stannylen **1** destilovat. Nejprve byl odpařen Et<sub>2</sub>O ze zfiltrovaného stannylenu **1** a poté byl rozpuštěn v benzenu. Reakce vedoucí ke vzniku heteroleptického stannylenu je znázorněna na **Schématu 11**. Do další Schlenkovy baňky bylo naváženo předem vypočítané množství chloridu cínatého (6,541 g; 34,5 mmol). Roztok stannylenu **1** (15,142 g; 34,5 mmol) v benzenu byl kanylou převeden k chloridu cínatému. Po smíchání výchozích látek byla směs ponechána reagovat za neustálého míchání přes noc. Poté bylo zastaveno míchání a roztok sedimentoval. Filtrací přes filtrační papír byl oddělen vzniklý žlutý roztok stannylenu **2** v benzenu. Rozpouštědlo bylo následně odpařeno a práškový jasně žlutý stannylen **2** byl dosušen pod vakuem. Hotový stannylen **2** byl pro lepší manipulaci převeden do zásobníku a uchovávan pod ochrannou atmosférou argonu při laboratorní teplotě. Malá část byla odebrána a použita k přípravě vzorku pro multinukleární analýzu.



**Schéma 11:** Příprava heteroleptického stannylenu (**2**)

## 2.7 Syntéza guanidinu $G^{DA}SnCl$

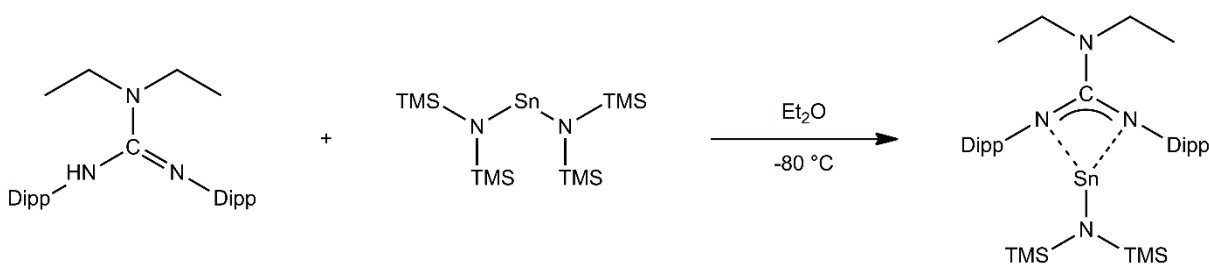


*Schéma 12: Příprava guanidinu  $G^{DA}SnCl$*

Systematický název pro guanidinat  $G^{DA}SnCl$  je chloro[2,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)-1,1-diethylguanidato]stannylene. Reakce byla prováděna na lince vakuum-inert v ochranné atmosféře argonu v Schlenkových baňkách a je zobrazena na **Schématu 12**. Vypočítané množství 2,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)-1,1-diethylguanidinu (0,703 g; 1,61 mmol) bylo naváženo a rozpuštěno v  $Et_2O$  (~20 ml). Tento bezbarvý roztok guanidinu byl za neustálého míchání přidán do druhé Schlenkovy baňky k nažloutlé suspenzi stannylenu **2** (0,508 g; 1,61 mmol) vzniklé rozpuštěním v  $Et_2O$  (~20 ml). Reakce probíhala při laboratorní teplotě 24 hodin. Malá část produktu byla odebrána a použita k přípravě vzorku v THF- $d_8$  pro NMR analýzu.

$^1H$  NMR (THF- $d_8$ , 500 MHz, 295 K)  $\delta$ : 7,14 (d,  $J_{H,H} = 7,6$  Hz, 4H, DippH); 7,05 (t,  $J_{H,H} = 7,7$  Hz, 2H, DippH); 3,68 (br s, 4H, CH); 2,91 (q,  $J_{H,H} = 7,1$  Hz, 4H,  $CH_2$ ); 1,29 (d, 12H,  $J_{H,H} = 6,9$  Hz,  $(CH_3)_2$ ); 1,26 (d, 12H,  $J_{H,H} = 6,8$  Hz,  $(CH_3)_2$ ); 0,51 (t,  $J_{H,H} = 7,1$  Hz, 6H,  $CH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (THF- $d_8$ , 125 MHz, 295 K)  $\delta$ : 166,0; 145,8; 146,6; 141,2; 136,2; 125,9; 124,6; 123,6; 123,1; 42,4; 28,9; 27,6; 24,8; 23,7; 12,7.  $^{119}Sn$  NMR (THF- $d_8$ , 186 MHz, 295 K)  $\delta$ : -137.

## 2.8 Syntéza guanidinu $G^{DA}Sn[N(SiMe_3)_2]$



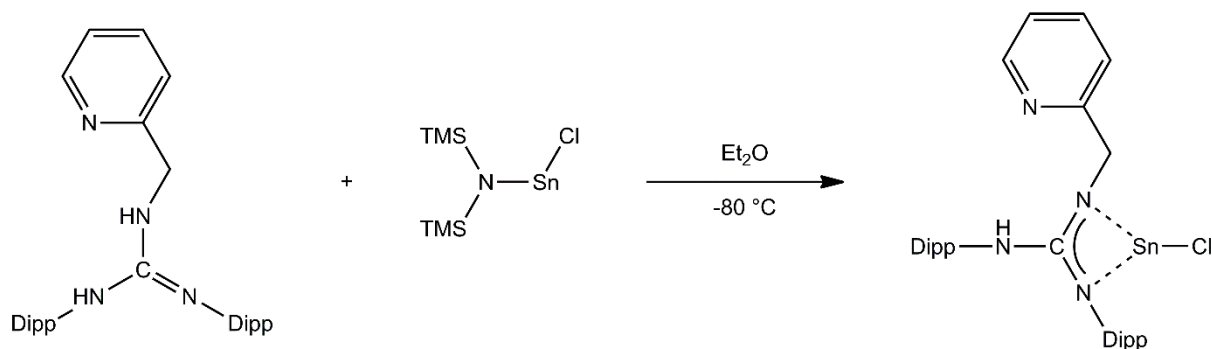
*Schéma 13: Příprava guanidinu  $G^{DA}Sn[N(SiMe_3)_2]$*

Systematický název pro guanidinat  $G^{DA}Sn[N(SiMe_3)_2]$  je [bis(trimethylsilyl)amido][2,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)-1,1-diethylguanidato]stannylene. Reakce byla prováděna na lince vakuum-inert v ochranné atmosféře argonu v Schlenkových baňkách a je zobrazena na **Schématu 13**. Vypočítané množství 2,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)-1,1-diethylguanidinu

(0,3181 g; 0,73 mmol) bylo naváženo a rozpuštěno v Et<sub>2</sub>O (~10 ml). Tento bezbarvý roztok guanidinu byl za neustálého míchání přidán do druhé Schlenkovy baňky k naoranžovělé suspenzi stannylenu **1** (0,321 g; 0,73 mmol) vzniklé rozpuštěním v Et<sub>2</sub>O (~10 ml) a předem ochlazené na -80 °C v chladicí lázni (směs ethanolu a kapalného dusíku). Reakční směs byla samovolně vytemperována a ponechána reagovat 24 hodin. Malá část produktu byla odebrána a použita k přípravě vzorku v C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> pro NMR analýzu. Za účelem získání monokrystalického materiálu pro XRD analýzu byl připraven čirý nasycený roztok G<sup>DA</sup>Sn[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Nejdříve byl vakuově odpařen Et<sub>2</sub>O a nažloutlý surový guanidinat extrahován hexanem (~20 ml). Poté byl roztok ještě dvakrát přečištěn filtrací přes filtrační papír ze skleněných vláken. Takto připravený roztok byl uložen do mrazícího boxu.

<sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500 MHz, 295 K) δ: 7,23 (s, 2H, DippH); 7,14 (s, 4H, DippH); 3,90 (m, 2H, J<sub>H,H</sub> = 6,8 Hz, CH); 3,69 (m, 2H, J<sub>H,H</sub> = 6,8 Hz, CH); 2,92 (q, J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>); 1,50 (d, 6H, J<sub>H,H</sub> = 6,7 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,42 (d, 6H, J<sub>H,H</sub> = 6,8 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,37 (d, 6H, J<sub>H,H</sub> = 6,8 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,34 (d, 6H, J<sub>H,H</sub> = 6,8 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,27 (s, 18H, (CH<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>N); 0,18 (t, J<sub>H,H</sub> = 7,1 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 125 MHz, 295 K) δ: 165,1; 145,7; 144,6; 142,1; 125,9; 124,9; 124,7; 41,2; 28,9; 28,1; 27,9; 27,0; 24,5; 24,2; 11,0; 5,6. <sup>119</sup>Sn NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 186 MHz, 295 K) δ: -34.

## 2.9 Syntéza guanidinu G<sup>AMP</sup>HSnCl



**Schéma 14:** Příprava guanidinu G<sup>AMP</sup>HSnCl

Systematický název pro guanidinat G<sup>AMP</sup>HSnCl je chloro[1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)guanidinato]stannilen. Reakce byla prováděna na lince vakuum-inert v ochranné atmosféře argonu v Schlenkových baňkách a je zobrazena na **Schématu 14**. Vypočítané množství 1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)guanidinu (0,885 g; 3,8 mmol) bylo naváženo a rozpuštěno v Et<sub>2</sub>O (~20 ml). Tento bezbarvý roztok guanidinu byl za neustálého míchání přidán do druhé Schlenkovy baňky k nažloutlé suspenzi stannylenu **2**



(0,594 g; 3,8 mmol) vzniklé rozpuštěním v Et<sub>2</sub>O (~20 ml) a předem ochlazené na -80 °C v chladicí lázni (směs ethanolu a kapalného dusíku). Reakční směs byla samovolně vytemperována a ponechána reagovat 24 hodin. Malá část produktu byla odebrána a použita k přípravě vzorku v THF-d<sub>8</sub> pro NMR analýzu. Poté byl vakuově odpařen Et<sub>2</sub>O a nažloutlý surový guanidinat extrahován hexanem (~20 ml). Čirý nasycený roztok byl získán filtrací přes filtrační papír ze skleněných mikrovláken. Bylo získáno 0,734 g (62 %) bílého krystalického produktu G<sup>AMP</sup>HSnCl v požadované čistotě.

Ovlivňování rovnováhy této reakce je předmětem podkapitoly **3.2 Reaktivita G<sup>AMP</sup>H<sub>2</sub> s heteroleptickým stannylem**. Jedná se o navýšení podílu heteroleptického stannylenu jako výchozí látky a sledování posunu rovnováhy.

B.t.: 125-126 °C. <sup>1</sup>H NMR (THF-d<sub>8</sub>, 500 MHz, 295 K) δ: 8,57 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 4,9 Hz, 1H, PyrH); 7,73 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 7,5 Hz, 1H, PyrH); 7,33 (m, 2H, DippH); 7,20 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7,7 Hz; 2H, DippH); 7,15 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7,7 Hz, 2H, DippH); 7,00 (t, *J*<sub>H,H</sub> = 7,7 Hz, 1H, PyrH); 6,93 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 8,0 Hz, 1H, PyrH); 6,24 (s, 1H, NH<sup>Dipp</sup>); 3,99 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,69 (br s, 2H, CH); 3,52 (m, 2H, CH); 1,36 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 7,0 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,31 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 6,9 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,19 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 6,7 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,13 (d, *J*<sub>H,H</sub> = 6,9 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (THF-d<sub>8</sub>, 125 MHz, 295 K) δ: 162,1; 158,6; 148,9; 146,4 (dva signály); 141,2; 139,0; 135,5; 129,4; 125,1; 124,2; 123,9; 123,8; 123,5; 48,0; 29,4; 29,1 (br s); 27,6; 25,1; 23,6; 23,5. <sup>119</sup>Sn NMR (THF-d<sub>8</sub>, 186 MHz, 295 K) δ: -196.

### 3 VÝSLEDKY A DISKUZE

Adice pěti vybraných primárních a sekundárních alifatických aminu na *N,N'*-bis(2,6-diisopropylfenyl)karbodiimid (Schéma 3-7) vedly k vzniku pěti příslušných na vzduchu stabilních guanidinů (Schéma 15). Tyto syntézy byly prováděny v toluenu při teplotách 90-100 °C standardně po dobu tří až čtyř dnů vyjma guanidinu  $G^{MOA}H_2$ , kde bylo nutné prodloužit reakční dobu z obvyklých tří dnů (konverze pouhých 60 %) na sedm, po kterých byla pozorována 100% konverze na výsledný guanidin (monitorováno pomocí  $^1H$  NMR spektroskopie). Reakce probíhaly na vzduchu, vyjma adice na vzduchu nestabilního (*R*)-(-)-2-methoxy-1-fenylethylaminu - syntetizováno pod ochrannou atmosférou argonu. Po rekrystalizaci z petrol etheru byly získány uspokojivé výtěžky guanidinů (~60-70 %).

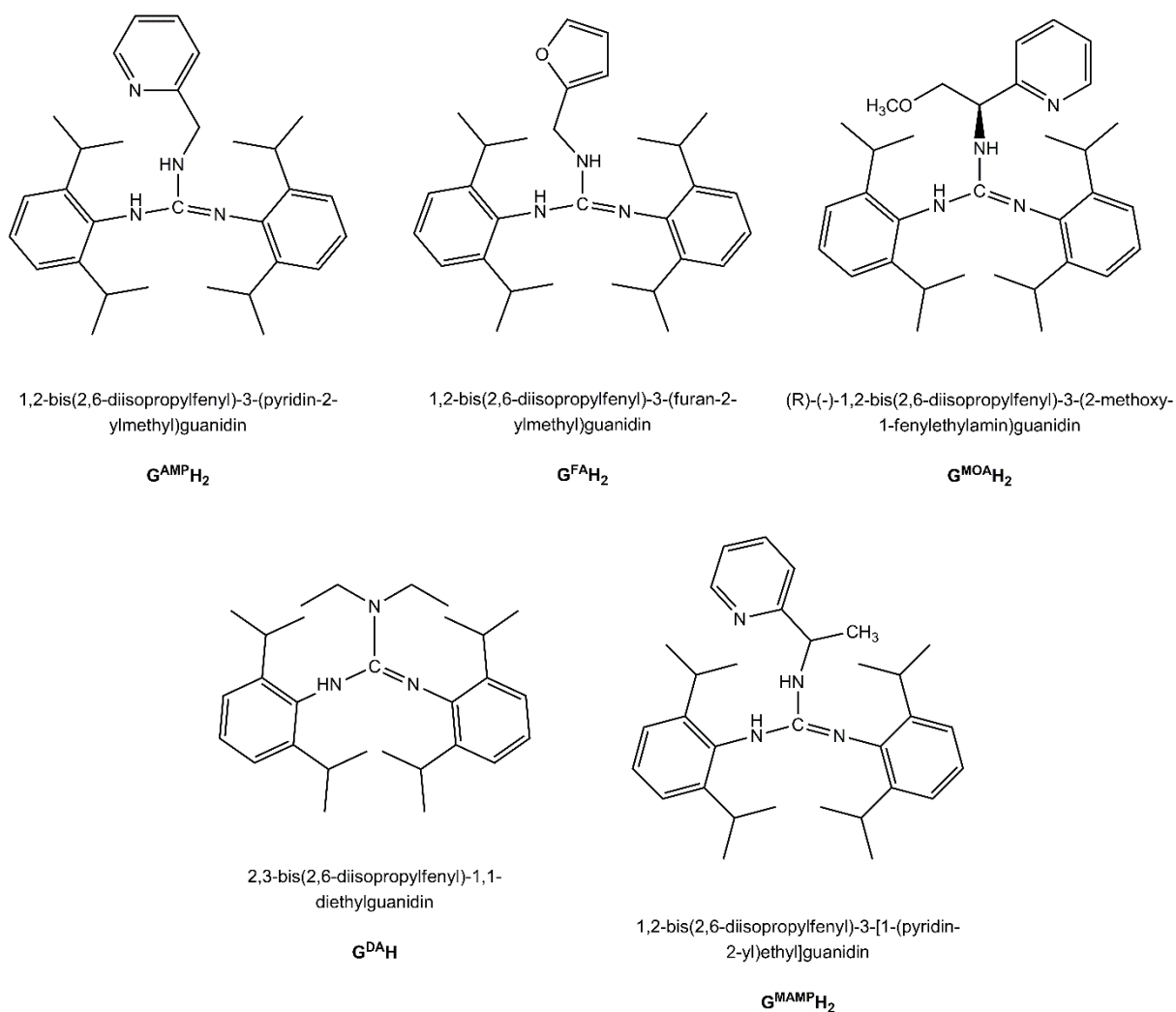
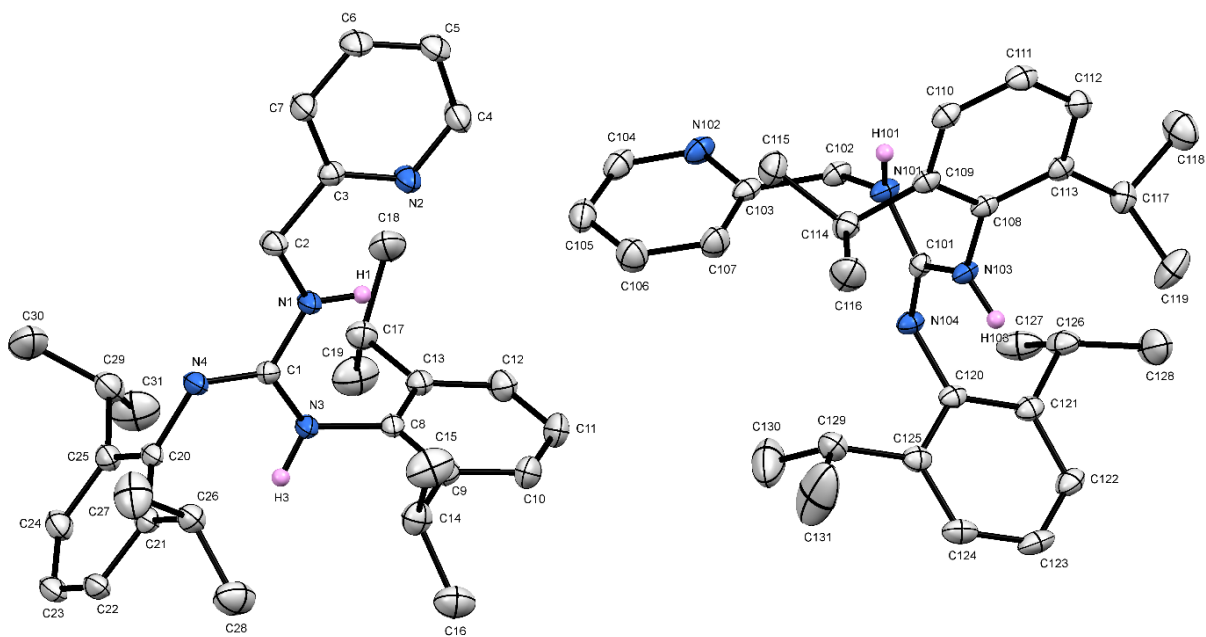


Schéma 15: Přehled připravených guanidinů

Struktura a čistota všech guanidinů byla monitorována pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopie v  $\text{C}_6\text{D}_6$  a THF- $d_8$  při 295 K. Struktura a čistota všech guanidinatů stejně jako reaktivita připraveného guanidinu  $\text{G}^{\text{AMP}}\text{H}_2$  s nadbytkem stannyleny **2** byla monitorována pomocí  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a  $^{119}\text{Sn}$  NMR spektroskopie v  $\text{C}_6\text{D}_6$  a THF- $d_8$  při 295 K. V  $^1\text{H}$  NMR spektrech guanidinů byly pozorovány charakteristické signály vodíků dvou vznikajících NH skupin rezonujících s chemickým posunem cca 4,9 ppm (5,2 ppm pro guanidin  $\text{G}^{\text{DA}}\text{H}$ ) jako singlet (NHDipp - aromatický amin) a 4-5 ppm (vodík NH skupiny odpovídající výchozímu alifatickému aminu) nejčastěji jako triplet. V případě guanidinu  $\text{G}^{\text{DA}}\text{H}$ , vycházejícího ze sekundárního aminu (diethylamin), byl v  $^1\text{H}$  NMR spektru pozorován pouze jeden signál z NH skupiny (NHDipp). Charakteristický signál v  $^{13}\text{C}$  NMR spektrech odpovídající atomu uhlíku  $\text{N}_3\text{C}$  guanidinového skeletu rezonuje při chemickém posunu okolo 147 ppm, což odpovídá posunu o 10 ppm směrem k nižšímu poli oproti výchozímu *N,N'*-bis(2,6-diisopropylfenyl) karbodiimidu (136 ppm). V případě anionického ligandu (guanidinu) u komplexu  $\text{G}^{\text{AMP}}\text{HSnCl}$  byl tento signál identifikován při 158,5 ppm.

### 3.1 XRD analýza monokrystalického materiálu

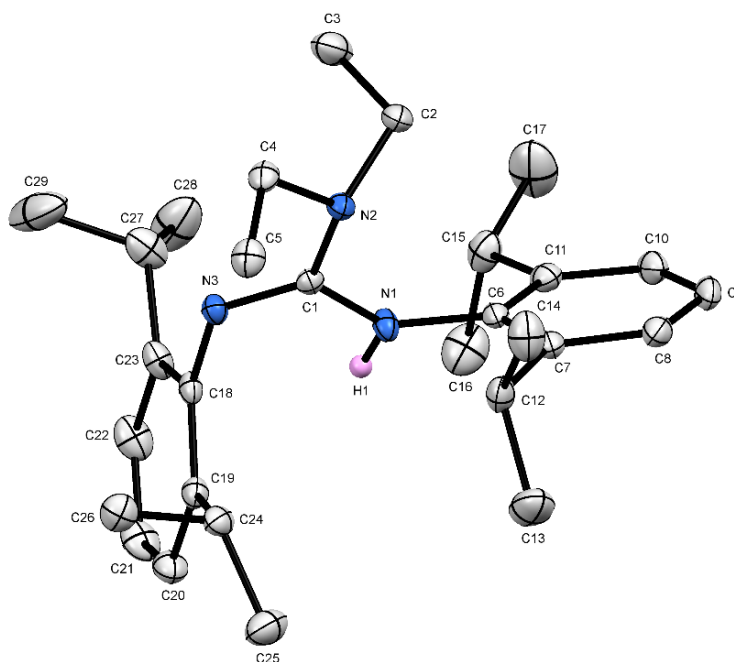
Ochlazením nasyceného roztoku guanidinu  $\text{G}^{\text{AMP}}\text{H}_2$  v hexanu na  $+7\text{ }^\circ\text{C}$  a guanidinů  $\text{G}^{\text{DA}}\text{H}$  a  $\text{G}^{\text{MAMP}}\text{H}_2$  v petrol etheru na  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  byly získány monokrystaly vhodné pro XRD analýzu. Molekulové struktury  $\text{G}^{\text{AMP}}\text{H}_2$  (**Obrázek 22**) a  $\text{G}^{\text{MAMP}}\text{H}_2$  (**Obrázek 24**) obsahují planární centrální  $\text{N}_3\text{C}$  uspořádání s dvěma vodíky NH skupin odpovídající jednomu aromatickému (N3-H3) a jednomu alifatickému aminu (N1-H1). Tyto dva guanidiny obsahují ve své struktuře dvě symetricky nezávislé molekuly. V molekulové struktuře guanidinu  $\text{G}^{\text{DA}}\text{H}$  (**Obrázek 23**) je základní guanidinový skelet substituován pouze jedním vodíkem (N1-H1). Molekulové struktury jsou pro lepší přehlednost znázorněny bez atomů vodíku vyjma NH skupin. Vybrané meziatomové vzdálenosti a mezivazebné úhly pro jednotlivé guanidiny jsou uvedeny v příslušné **Tabulce 2-4**. V případě dvou symetricky nezávislých molekul odpovídá první sloupec v tabulce levé molekule, druhý sloupec molekule pravé.



**Obrázek 22:** Molekulová struktura dvou symetricky nezávislých molekul  $G^{AMP}H_2$  (ORTEP, míra pravděpodobnosti 40 %)

**Tabulka 2:** Vybrané meziatomové vzdálenosti a mezivazebné úhly pro dvě symetricky nezávislé molekuly  $G^{AMP}H_2$

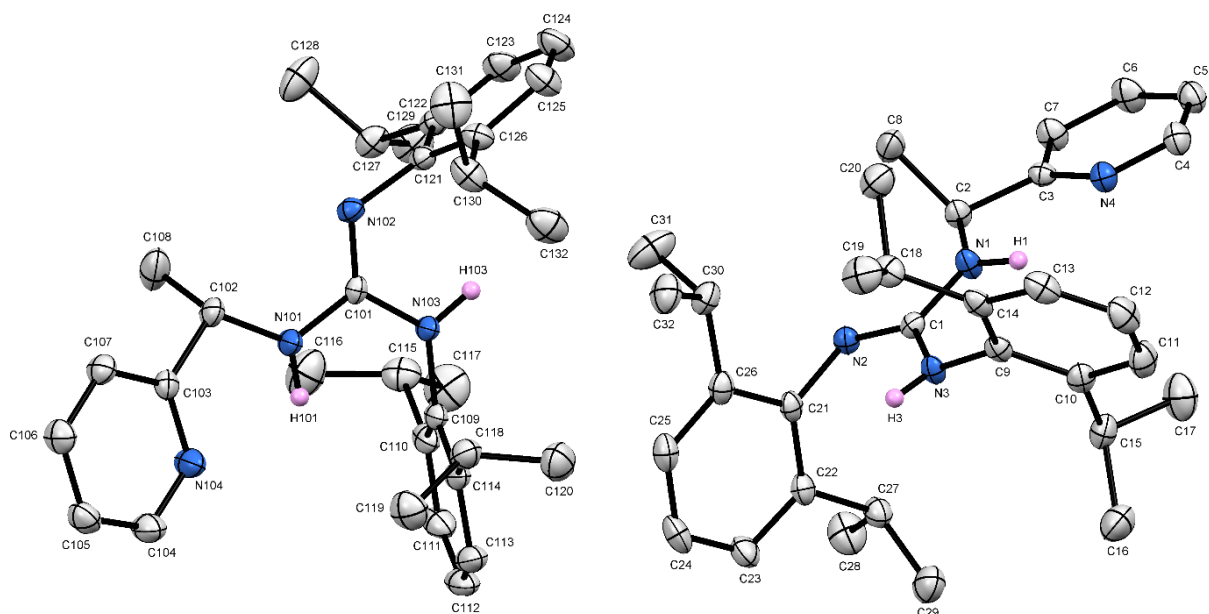
Meziatomové vzdálenosti [Å]			Mezivazebné úhly [°]	
C1-N1	1,363	1,367	N1-C1-N3	116,02 115,28
C1-N3	1,378	1,380	N3-C1-N4	124,06 124,15
C1-N4	1,285	1,284	N4-C1-N1	119,86 120,56
N2-H1	2,243	4,061		



**Obrázek 23:** Molekulová struktura  $G^{DAH}$   
(ORTEP, míra pravděpodobnosti 40 %)

**Tabulka 3:** Vybrané meziatomové vzdálenosti a mezivazebné úhly pro  $G^{DAH}$

Meziatomové vzdálenosti [Å]		Mezivazebné úhly [°]	
C1-N1	1,384	N1-C1-N2	116,71
C1-N2	1,392	N2-C1-N3	121,14
C1-N3	1,288	N3-C1-N1	122,15

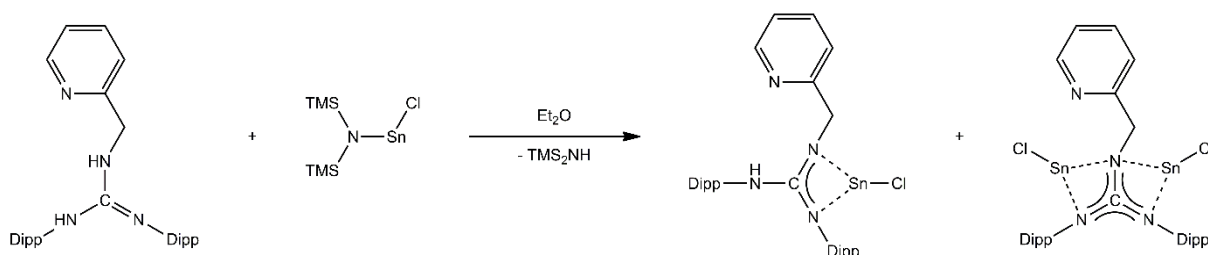


**Obrázek 24:** Molekulová struktura dvou symetricky nezávislých molekul  $G^{MAMP}H_2$  (ORTEP, míra pravděpodobnosti 40 %)

**Tabulka 4:** Vybrané meziatomové vzdálenosti a mezivazebné úhly pro dvě symetricky nezávislé molekuly  $G^{MAMP}H_2$

Meziatomové vzdálenosti [Å]			Mezivazebné úhly [°]		
C1-N1	1,356	1,356	N1-C1-N2	120,74	121,19
C1-N2	1,284	1,286	N2-C1-N3	123,93	123,49
C1-N3	1,374	1,380	N3-C1-N1	115,34	115,31
N4-H1	2,242	2,186			

### 3.2 Reaktivita $G^{AMP}H_2$ s heteroleptickým stannylem



*Schéma 16: Vznikající směs mono- a dinukleárního guanidinu cínatého*

Byla studována reaktivita připraveného guanidinu  $G^{AMP}H_2$  s heteroleptickým stannylem (**2**) ve smyslu deprotonace kyselých NH vodíků do prvního a druhého stupně (eliminace hexamethyldisilazanu). Reakce probíhaly v  $Et_2O$  v různých stechiometrických poměrech za snížené ( $-80\text{ }^\circ C$ ) či laboratorní teploty (RT). Reakční schéma spolu se vznikající směsí mono- a dinukleárního komplexu je znázorněno na **Schématu 16**.

Při použití jednoho ekvivalentu výchozího stannylenu **2** při počáteční teplotě reakční směsi  $-80\text{ }^\circ C$  byl po promytí surové reakční směsi hexanem získán příslušný mononukleární guanidat cínatý ( $G^{AMP}HSnCl$ ) ve výtěžku 62 %. Z  $^1H$  NMR analýzy je patrné, že deprotonace do prvního stupně probíhá na NH skupině alifatického aminu substituovaného pyridin-2-ylmethylem. V  $^1H$  NMR spektru guanidinu  $G^{AMP}HSnCl$  lze pozorovat absenci tripletu s chemickým posunem 4,9 ppm v THF- $d_8$ , který odpovídá danému vodíku NH skupiny alifatického aminu. Přítomnost singletu s chemickým posunem 6,24 ppm v THF- $d_8$  odpovídá vodíku NH skupiny s Dipp substituentem. Charakteristický posun v  $^{119}Sn$  NMR spektrech pro tento studovaný produkt ( $-196$  ppm v THF- $d_8$ ) se výrazně liší od chemického posunu výchozího heteroleptického stannylenu, který je 37 ppm v THF- $d_8$ .

Použití dvou ekvivalentů výchozího stannylenu **2** za laboratorní teploty po jedenácti dnech míchání vedlo ke vzniku směsi jednou a dvakrát deprotonovaného guanidinu (směs mono- ( $G^{AMP}HSnCl$ ) a dinukleárního ( $G^{AMP}[SnCl]_2$ ) guanidinu cínatého s chemickým posunem ve  $^{119}Sn$  NMR spektru  $-196$  ppm, respektive  $-116$  ppm a  $-190$  ppm v THF- $d_8$ ). Zastoupení těchto produktů při reakční stechiometrii 1 : 2 bylo 40 mol % mononukleárního komplexu  $G^{AMP}HSnCl$  a 60 mol % dinukleárního komplexu  $G^{AMP}[SnCl]_2$  z celkové výslední směsi (monitorováno pomocí NMR spektroskopie). Díky zdvojnásobení podílu výchozího stannylenu **2** byla rovnováha reakce částečně posunuta ve prospěch vzniku komplexu  $G^{AMP}[SnCl]_2$ .

Použití tří ekvivalentů výchozího stannylenu **2** za laboratorní teploty vedlo obdobně jako u použití 2 ekvivalentů po osmi dnech míchání k deprotonaci guanidinu do prvního i do

druhého stupně. Výsledná směs obsahovala mono- ( $G^{AMP}HSnCl$ ) i dinukleární ( $G^{AMP}[SnCl]_2$ ) guanidinat cínatý. Chemický posun mononukleárního komplexu ve  $^{119}Sn$  NMR spektru byl  $-196$  ppm v THF- $d_8$ . Pro dinukleární komplex je možné vidět ve  $^{119}Sn$  NMR spektru dva signály pro Sn, konkrétně  $-116$  ppm a  $-190$  ppm v THF- $d_8$ . Zastoupení produktů ve výsledné směsi při reakční stechiometrii 1 : 3 bylo 15 mol % mononukleárního ( $G^{AMP}HSnCl$ ) a 85 mol % dinukleárního ( $G^{AMP}[SnCl]_2$ ) guanidinat cínatého. Můžeme zde pozorovat ještě výraznější posun chemické rovnováhy ve prospěch vzniku dinukleárního produktu  $G^{AMP}[SnCl]_2$  kvůli navýšení podílu výchozího stannylenu **2**.

V případě reakční stechiometrie 1 : 4 byl v reakční směsi identifikován pouze dinukleární guanidinat cínatý ( $G^{AMP}[SnCl]_2$ ) a nezreagovaný výchozí stannylen **2**, mononukleární komplex zcela vymizel. Ve  $^{119}Sn$  NMR spektru byly pozorovány tři signály, kde chemický posun 29,5 ppm v THF- $d_8$  odpovídá nezreagovanému výchozímu stannylenu **2** a posuny  $-116$  ppm a  $-190$  ppm v THF- $d_8$  odpovídají dinukleárnímu komplexu  $G^{AMP}[SnCl]_2$ . V  $^1H$  NMR spektru už není možné vidět ani triplet na 4,9 ppm, ani singlet na 6,24 ppm v THF- $d_8$ , jelikož dinukleární komplex  $G^{AMP}[SnCl]_2$  vzniká z guanidinu deprotonovaného až do druhého stupně (odstranění vodíku z NH skupiny alifatického aminu i vodíku z NH skupiny s Dipp substituentem). Při použití 4 ekvivalentů byla rovnováha posunuta zcela ve prospěch vzniku dinukleárního komplexu. Mononukleární produkt se už ve výsledné reakční směsi vůbec nevyskytuje. Bylo nutné zvýšit reakční stechiometrii až na 1 : 4, aby došlo ke vzniku čistého dinukleárního komplexu  $G^{AMP}[SnCl]_2$ .

Ve všech čtyřech reakcích lze pozorovat změnu posunu charakteristického pro centrální C guanidinového skeletu (C1) v  $^{13}C$  NMR spektrech v THF- $d_8$ , a to konkrétně z 147,2 ppm (výchozí guanidin  $G^{AMP}H_2$ ) na 162,1 ppm v případě vzniku mononukleárního  $G^{AMP}HSnCl$ , nebo na 167,9 ppm v případě vzniku dinukleárního  $G^{AMP}[SnCl]_2$ . Při reakční stechiometrii 1 : 1 tedy lze pozorovat signál s chemickým posunem 162,1 ppm, jelikož vzniká pouze mononukleární guanidinat cínatý. Při použití dvou nebo tří ekvivalentů jsou pozorovány oba dva signály (162,1 ppm i 167,9 ppm) kvůli vzniku směsi mono- a dinukleárního produktu. Při reakční stechiometrii 1 : 4 lze pozorovat už jenom signál s chemickým posunem 167,9 ppm kvůli vzniku čistého dinukleárního produktu a úplnému vymizení mononukleárního produktu z výsledné reakční směsi.

Tento jev lze popsat jako následnou reakci, kdy guanidinat cínatý  $G^{AMP}HSnCl$  vystupuje v reakci jako meziproduct, přičemž zvýšením koncentrace výchozího stannylenu **2** na určitou

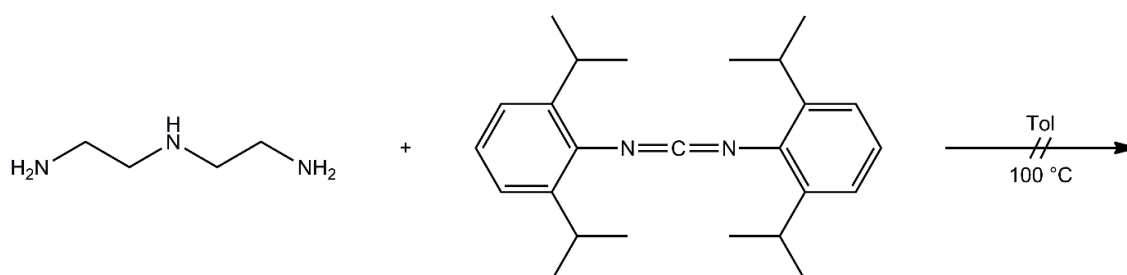


hranici (v tomto případě 3-4 ekvivalenty) lze rovnováhu mezi mono- a dinukleárním komplexem posunout směrem ke konečnému produktu  $G^{AMP}[SnCl]_2$ .

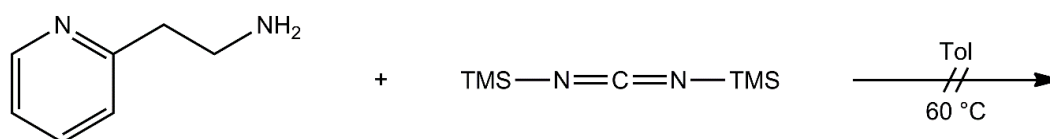
### 3.3 Neúspěšné pokusy o přípravu guanidinů

Syntéze pěti dříve diskutovaných na vzduchu stabilních guanidinů (Schéma 15) předcházelo i několik neúspěšných pokusů. Reakce nebyly úspěšné z různých důvodů, a to zřejmě z důvodu sterické zábrany, rozdílných substitučních a elektronových efektů aromatických vs. alifatických aminů, rozdílného  $pK_B$ , či vzniku nerozdělitelné vícesložkové směsi. Reakce aromatických aminů (*o*-anisidin, *m*-anisidin a 2-aminopyridin) byly obohaceny několika kapkami  $H_2O$  (kyselá katalýza) nebo triethylaminu (bazická katalýza), avšak ani tato úprava reakčních podmínek nevedla ke vzniku kýžených produktů. V reakčních směsích byly pomocí multinukleární spektroskopie identifikovány pouze výchozí sloučeniny. V případě, že výchozí látky spolu nereagovaly byla snížena reakční teplota (zabránění nežádoucí destilaci látek).

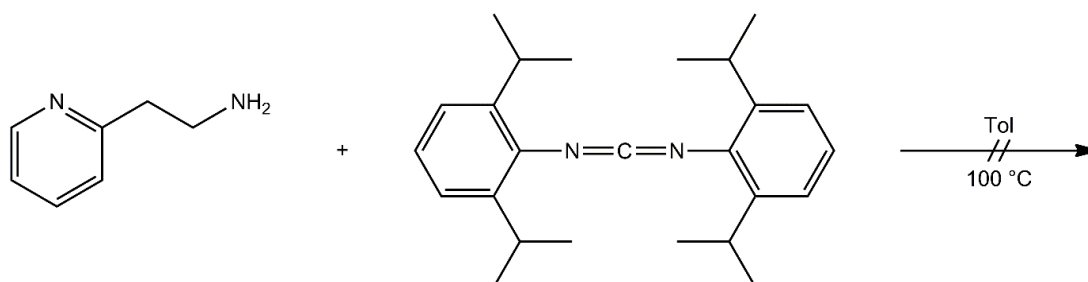
Reakční schémata neúspěšných pokusů o přípravu guanidinů jsou zobrazena v chronologickém pořadí na Schéma 17-22.



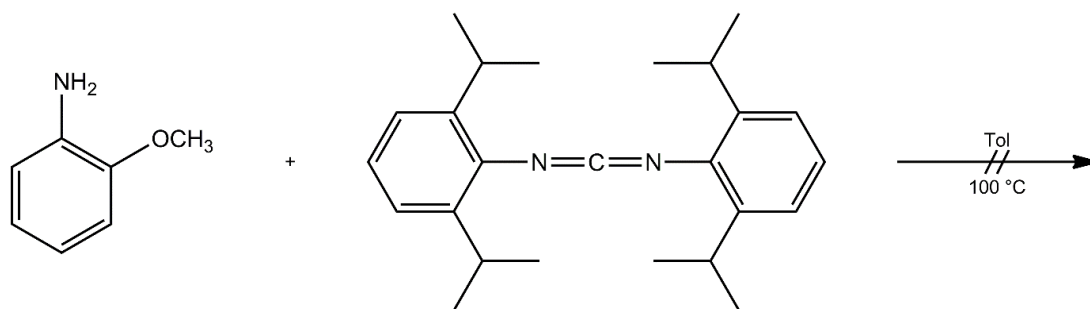
**Schéma 17:** Reakce bis(2-aminoethyl)aminu s *N,N'*-bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimidem



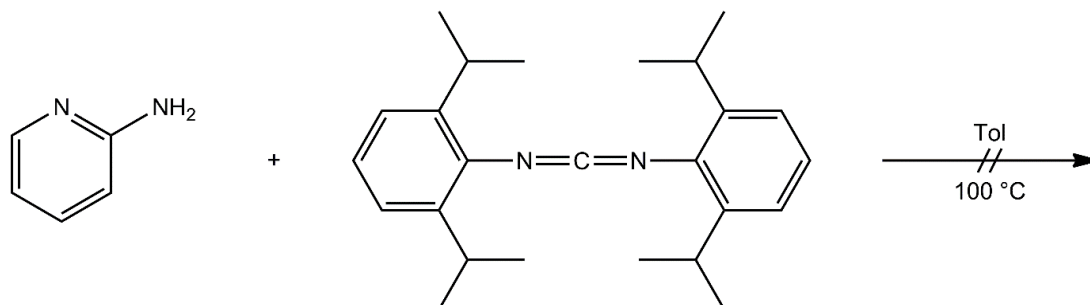
**Schéma 18:** Reakce 2-(2-pyridyl)ethylaminu s bis(trimethylsilyl)karbodiimidem



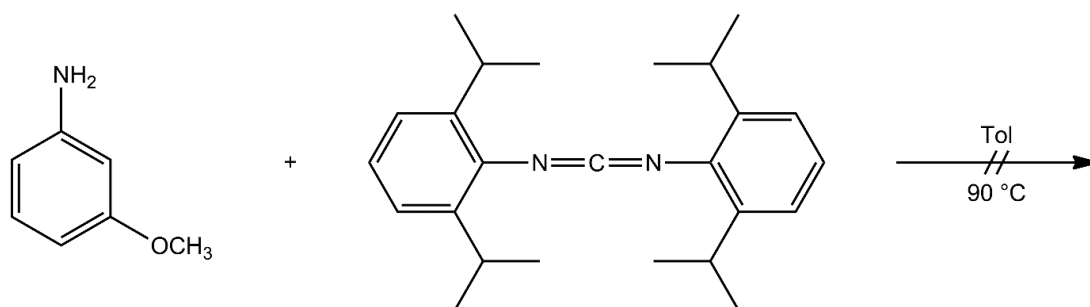
**Schéma 19:** Reakce 2-(2-pyridyl)ethylaminu s *N,N'*-bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimidem



*Schéma 20: Reakce o-anisidinu s N,N'-bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimidem*



*Schéma 21: Reakce 2-aminopyridinu s N,N'-bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimidem*



*Schéma 22: Reakce m-anisidinu s N,N'-bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimidem*

### 3.4 Neúspěšné pokusy o přípravu guanidinatů

Methylové a amidické ligandy substituované trimethylsilylem, jako např.  $[\text{CH}_2(\text{SiMe}_3)]^-$  [140],  $[\text{CH}(\text{SiMe}_3)_2]^-$  [140] nebo  $[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]^-$  [141], mají schopnost stabilizovat neobvyklé oxidační stavy a koordinační čísla pro kovy hlavních skupin, přechodné kovy a vnitřně přechodné kovy. V případě stannylenu **1** a **2** se jedná konkrétně o ligand  $[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]^-$ . První relativně nestabilní radikály odvozené od těchto stannylenů byly zkoumány již v roce 1972 [142]. Na základě těchto skutečností a po několika neúspěšných pokusech o přípravu odpovídajících guanidinatových komplexů bylo zjištěno, že během skladování, nebo i reakcí dochází k rozkladu obou stannylenů.

V případě stannylenu **2** míra rozkladu nebyla tak dramatická, jednalo se zejména o relativně krátkou expirační dobu sloučeniny nebo případnou nevhodnou manipulaci

(heteroleptický stannýlen velmi rychle oxiduje na vzduchu a nesmí s ním v žádném případě přijít do kontaktu). Stannýlen **2** je skladován ve tmě za laboratorní teploty (RT).

Stannýlen **1** musí být skladován ve tmě v mrazicím boxu ( $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). V tomto případě bylo nutné prověřit 4 možné příčiny rozkladu homoleptického stannýlenu. První možnost reakce s malým zbytkem  $\text{SnCl}_2$ , a tak částečným vznikem heteroleptické varianty byla pomocí NMR spektroskopie vyloučena. Další možnost oxidace nebo protonolýzy (hydrolyza) stannýlenu **1** se vzduchem vedoucí k navázání skupiny OH na atom Sn nebo dvojnásobné koordinace cínu na atom O (Sn je oxofiličtější než azofilický) byla také vyloučena díky NMR měřením. Třetí možnost nekvalitního výchozího materiálu je přítomnost soli  $\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\text{Li}$ , respektive  $\text{SnCl}_2$  z důvodu nedokonalé provedené přípravy stannýlenu a byla obdobně vyloučena NMR analýzou. Poslední zbývající možnost se prokázala jako skutečný důvod závadnosti stannýlenu **1** a to v míře převyšující jakékoliv očekávání.

Jedná se o rozklad, a zároveň vznik radikálů  $[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3\text{Sn}^{\bullet}$  a  $(\text{SiMe}_3)_2\text{N}^{\bullet}$ . Problémem je, že takové radikály jsou v NMR spektrech takzvaně „silent“, to znamená že je není možné vůbec pozorovat. Tyto radikály lze ale identifikovat pomocí metody EPR (elektronová paramagnetická rezonance) [139]. Byl detekován kvartet blízko  $g = 2,000$ , který napovídá existenci radikálu  $[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3\text{Sn}^{\bullet}$ . Bylo zjištěno, že ozáření stannýlenu **1** UV zářením nebo viditelným světlem způsobuje dramatický nárůst intenzity tohoto signálu. Bylo také potvrzeno, že zvýšení teploty nezpůsobovalo nárůst intenzity signálu, a naopak vzorek připravený v úplné tmě tento signál nevykazoval. Vznikající radikál  $[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3\text{Sn}^{\bullet}$  vykazuje neobvyklou stabilitu/expiraci, a to až 1 rok při laboratorní teplotě ( $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) [139].

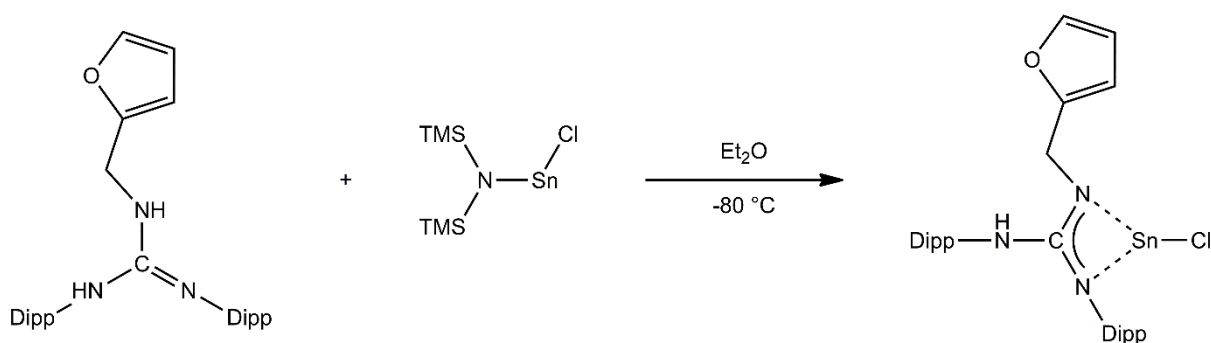
Je velice pravděpodobné, že v případě neúspěšných pokusů byl tento rozklad na světle hlavní příčinou. Další ozařování stannýlenu **1** viditelným světlem při časté práci a manipulaci způsobilo rozklad až v 60% míře. Tato skutečnost objasňuje velkou část neurčitých výsledků v pokusech o syntézu komplexů s homoleptickým stannýlenem.

### 3.4.1 Reakce s heteroleptickým stannýlenem

Pokusy o syntézu komplexů reakcí připravených guanidinů s heteroleptickým stannýlenem nebyly vždy úspěšné. Na základě výsledků reakcí nevedoucích ke vzniku kýžených guanidinu se povedlo objasnit a lépe pochopit reaktivitu stannýlenu **2** s jednotlivými guanidiny. Z provedených reakcí se jedná konkrétně o reakci guanidinů  $\text{G}^{\text{FA}}\text{H}_2$  a  $\text{G}^{\text{MAMP}}\text{H}_2$  se stannýlenem **2**. Obě dvě reakce probíhaly v  $\text{Et}_2\text{O}$  za snížené reakční teploty ( $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a v reakčním poměru 1 : 1. Obdobně jako u reakce guanidinu  $\text{G}^{\text{AMP}}\text{H}_2$  se stannýlenem **2**

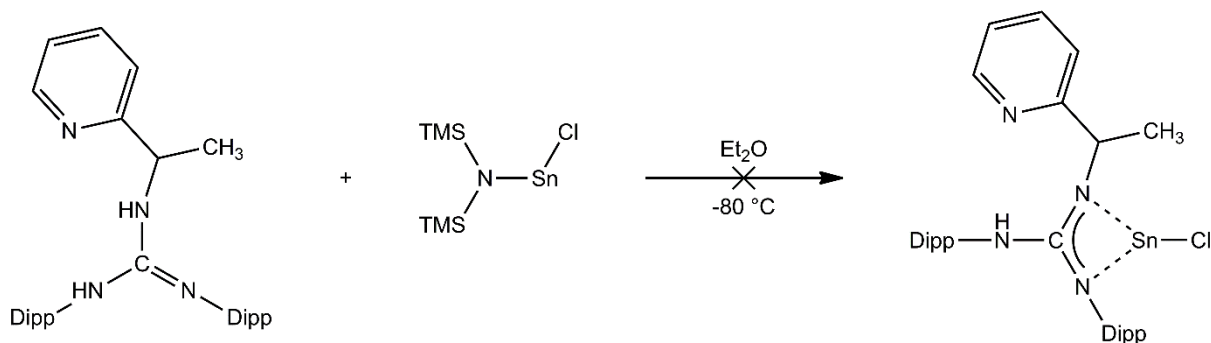
v poměru 1 : 1 probíhá deprotonace do prvního stupně v těchto reakcích na NH skupině alifatického aminu.

Pokusy o syntézu byly prováděny na lince vakuum-inert ochranné atmosféře argonu v Schlenkových baňkách. Vypočítané množství příslušného guanidinu bylo naváženo a rozpuštěno v Et<sub>2</sub>O. Bezbarvý roztok příslušného guanidinu byl za neustálého míchání přidán do druhé Schlenkovy baňky k nažloutlé suspenzi stannylenu **2** vzniklé rozpuštěním v Et<sub>2</sub>O a předem ochlazené na -80 °C v chladicí lázni (směs ethanolu a kapalného dusíku). Reakční směsi byly samovolně vytemperovány a ponechány reagovat 24 hodin. Z obou produktů byla odebrána malá část za účelem přípravy vzorků v THF-d<sub>8</sub> pro NMR analýzu.



**Schéma 23:** Příprava guanidinu  $G^{FA}HSnCl$

Schéma reakce  $G^{FA}H_2$  se stannylem **2** včetně kýženého produktu je zobrazeno na **Schématu 23**. Pro tuto reakci byl očekávaným produktem mononukleární komplex  $G^{FA}HSnCl$  se systematickým názvem chloro[1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)-3-(furan-2-ylmethyl)guanidinato]stannylene. Z důvodu částečného rozkladu výchozího stannylenu **2** nevznikal očekávaný produkt v požadované čistotě. Komplex  $G^{FA}HSnCl$  tvořil pouze 55 mol % z výsledné reakční směsi, a tento podíl se nezměnil ani po několika dnech míchání (monitorováno pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie). V <sup>119</sup>Sn spektru lze pozorovat signál s chemickým posunem -160 ppm charakteristický pro vznikající mononukleární komplex. Nízká kvalita výchozího stannylenu **2** byla zjištěna a potvrzena NMR analýzou až na základě dalších neúspěšných pokusů o syntézu guanidinatových komplexů, a proto opakovaná syntéza guanidinu  $G^{FA}HSnCl$  nebyla z časových důvodů provedena.



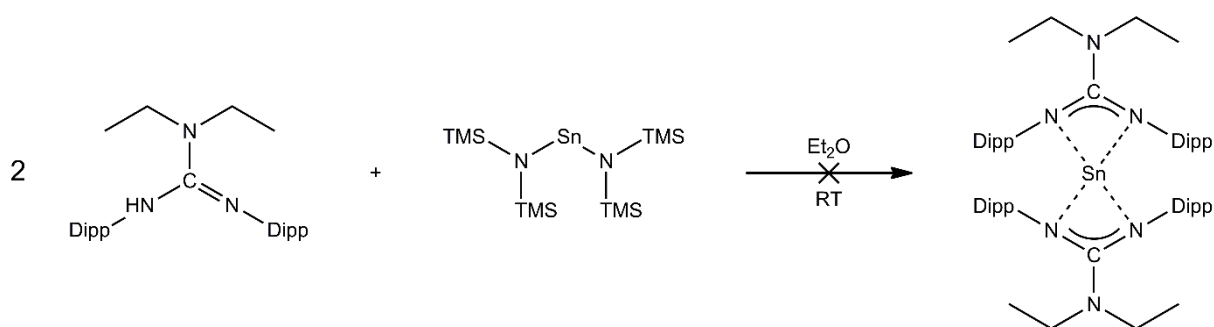
**Schéma 24:** Reakce  $G^{\text{MAMP}}\text{H}_2$  se stannylemem **2**

Schéma reakce  $G^{\text{MAMP}}\text{H}_2$  se stannylemem **2** včetně kýženého produktu je zobrazeno na **Schématu 24**. Pro tuto reakci byl očekávaným produktem mononukleární komplex  $G^{\text{MAMP}}\text{HSnCl}$  se systematickým názvem chloro[1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)-3-[1-(pyridin-2-yl)ethyl]guanidinato]stannylene. Z výsledku analýzy NMR spekter je patrné, že tyto dvě látky spolu nereagují a kýžený produkt nevzniká. Guanidin  $G^{\text{MAMP}}\text{H}_2$  je ve srovnání s guanidinem  $G^{\text{AMP}}\text{H}_2$  prostorově náročnější, protože je substituován (pyridin-2-yl)ethylem, který má navíc navázanou methylovou skupinu v bezprostřední blízkosti NH skupiny alifatického aminu, a proto lze usoudit, že tato reakce neprobíhá z důvodu sterické zábrany  $\text{CH}_3$  skupiny. Prostorovou náročnost alifatického aminu v guanidinu  $G^{\text{MAMP}}\text{H}_2$  znázorňuje i jeho molekulová struktura na **Obrázku 24**.

### 3.4.2 Reakce s homoleptickým stannylemem

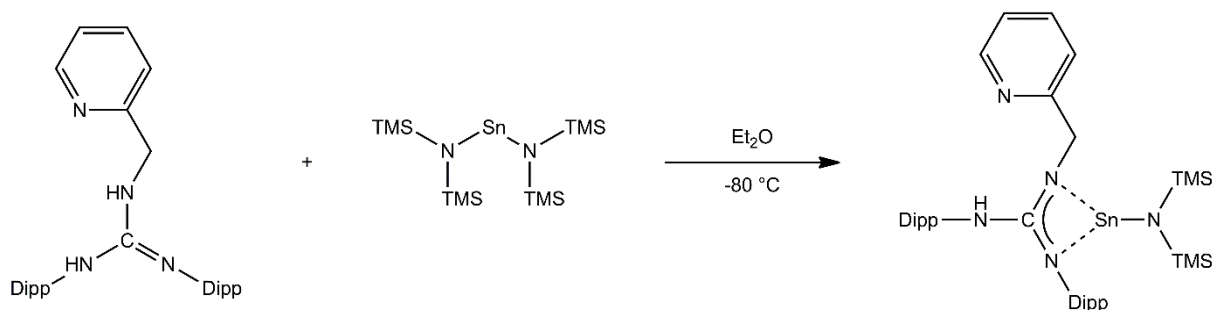
Pokusy o syntézu mono- či dinukleárních guanidinu cínatých reakcí připravených guanidinů s homoleptickým stannylemem nebyly vždy úspěšné, podobně jako reakce s heteroleptickým stannylemem. Tato skutečnost přispěla k lepšímu pochopení vlastností a reaktivity stannylenu **1**. Reakce se stannylemem **1** byly prováděny zejména za účelem srovnání reaktivity jednotlivých připravených guanidinů (**Schéma 15**) s homoleptickou i heteroleptickou variantou stannylenu (**Schéma 8**). Z provedených reakcí se jedná konkrétně o reakci guanidinů  $G^{\text{DAH}}$  a  $G^{\text{AMP}}\text{H}_2$  se stannylemem **1**. Reakce  $G^{\text{DAH}}$  se stannylemem **1** probíhala v  $\text{Et}_2\text{O}$  za laboratorní teploty (RT) a v reakčním poměru 2 : 1. Reakce  $G^{\text{AMP}}\text{H}_2$  se stannylemem **1** probíhala v  $\text{Et}_2\text{O}$  za snížené reakční teploty ( $-80\text{ °C}$ ) v případě reakčního poměru 1 : 1 a za laboratorní teploty (RT) v případě reakčních poměrů 2 : 1 a 1 : 2. Deprotonace do prvního stupně probíhá u guanidinu  $G^{\text{AMP}}\text{H}_2$  na NH skupině alifatického aminu (obdobně jako u reakce se stannylemem **1**), u guanidinu  $G^{\text{DAH}}$  naopak na jeho jediné NH skupině s Dipp substituentem. Deprotonace do druhého stupně u guanidinu  $G^{\text{AMP}}\text{H}_2$  probíhá na NH skupině s Dipp substituentem.

Pokusy o syntézu byly prováděny na lince vakuum-inert v ochranné atmosféře argonu v Schlenkových baňkách. Vypočítané množství příslušného guanidinu bylo naváženo a rozpuštěno v Et<sub>2</sub>O. Bezbarvý roztok příslušného guanidinu byl za neustálého míchání přidán do druhé Schlenkovy baňky k naoranžovělé suspenzi stannylenu **1** vzniklé rozpuštěním v Et<sub>2</sub>O. V případě reakce G<sup>AMP</sup>H<sub>2</sub> se stannylem **1** v reakčním poměru 1 : 1 byla tato suspenze předem ochlazená na -80 °C a posléze reakční směs samovolně vytemperována. Reakční směsi byly ponechány reagovat 24 hodin za laboratorní teploty. Ze všech produktů byla odebrána malá část za účelem přípravy vzorků v C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> a THF-d<sub>8</sub> pro NMR analýzu.



**Schéma 25:** Reakce G<sup>DA</sup>H se stannylem **1**

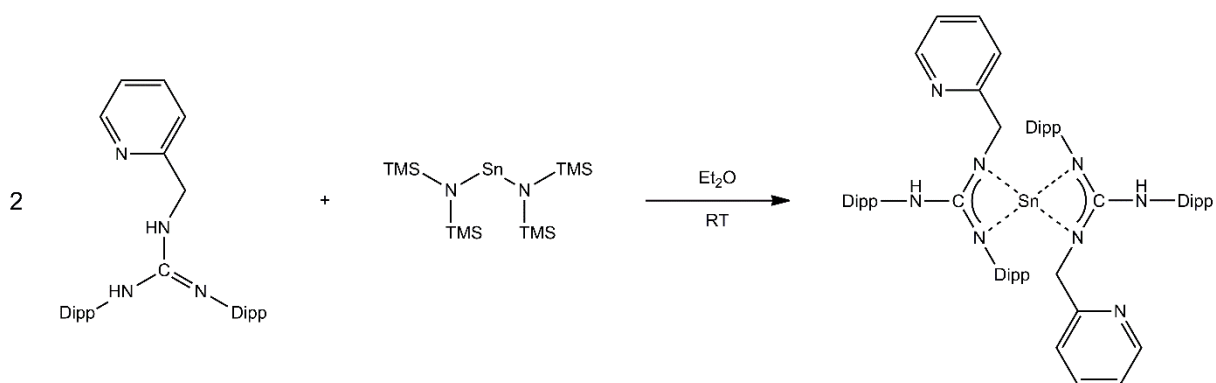
Schéma reakce G<sup>DA</sup>H se stannylem **1** v reakčním poměru 2 : 1 včetně kýženého produktu je zobrazeno na **Schématu 25**. Pro tuto reakci byl očekávaným produktem komplex [G<sup>DA</sup>]<sub>2</sub>Sn se systematickým názvem bis[2,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)-1,1-diethylguanidinato]stannylene. Z výsledku analýzy NMR spekter je patrné, že při zdvojnásobení množství výchozího G<sup>DA</sup>H nedochází k syntéze kýženého produktu se dvěma guanidinovými ligandy na centrálním atomu Sn. V baňce se nacházel stejný produkt jako v případě poměru 1 : 1 (v <sup>119</sup>Sn NMR spektru signál s chemickým posunem 28 ppm v C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>), tj. pouze s jedním guanidinovým ligandem, a nezreagovaný nadbytek guanidinu. Složení výsledné směsi se ani po devíti dnech nezměnilo.



**Schéma 26:** Reakce G<sup>AMP</sup>H<sub>2</sub> se stannylem **1** v reakčním poměru 1 : 1

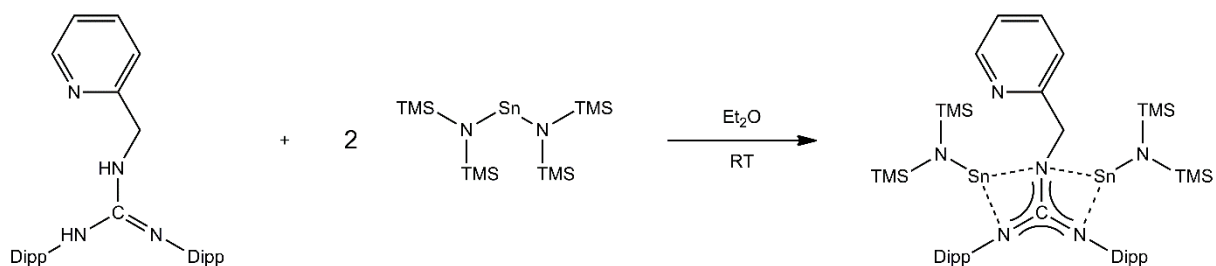
Schéma reakce G<sup>AMP</sup>H<sub>2</sub> se stannylem **1** v reakčním poměru 1 : 1 včetně kýženého produktu je zobrazeno na **Schématu 26**. Pro tuto reakci byl očekávaným produktem komplex

$G^{AMP}HSnN(SiMe_3)_2$  se systematickým názvem [bis(trimethylsilyl)amido][1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)guanidinato]stannylem. Ve  $^{119}Sn$  NMR spektru byl pozorován signál s chemickým posunem 41 ppm v  $C_6D_6$  odpovídající vznikajícímu mononukleárnímu produktu. Z důvodu částečného rozkladu výchozího stannylenu **1** nebyl získán čistý mononukleární produkt. Komplex  $G^{AMP}HSnN(SiMe_3)_2$  tvořil 85 mol % z výsledné reakční směsi. Za účelem získání monokrystalického materiálu pro XRD analýzu byl připraven čirý nasycený roztok komplexu  $G^{AMP}HSnN(SiMe_3)_2$ . Po odpaření  $Et_2O$  byl nažloutlý surový guanidinat extrahován hexanem, dvakrát přečištěn filtrací přes filtrační papír ze skleněných vláken a uložen do mrazícího boxu.



**Schéma 27:** Reakce  $G^{AMP}H_2$  se stannylem **1** v reakčním poměru 2 : 1

Schéma reakce  $G^{AMP}H_2$  se stannylem **1** v reakčním poměru 2 : 1 včetně kýženého produktu je zobrazeno na **Schématu 27**. Pro tuto reakci byl očekávaným produktem komplex  $[G^{AMP}H]_2Sn$  se systematickým názvem bis[1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)guanidinato]stannylem. Ve  $^{119}Sn$  NMR spektru byl pozorován signál s chemickým posunem  $-404$  ppm v  $C_6D_6$  odpovídající vznikajícímu dinukleárnímu produktu. Z důvodu částečného rozkladu výchozího stannylenu **1** nebyl získán čistý dinukleární produkt. Komplex  $[G^{AMP}H]_2Sn$  tvořil i po dalším přidavku výchozího stannylenu **1** pouze 50 mol % z výsledné reakční směsi. Po 24 hodinách míchání vykazovala směs modrozelenou barvu, po týdnu se barva této směsi změnila na žlutou.



**Schéma 28:** Reakce  $G^{AMP}H_2$  se stannylem **1** v reakčním poměru 1 : 2

Schéma reakce  $G^{AMP}H_2$  se stannylem **1** v reakčním poměru 1 : 2 včetně kýženého produktu je zobrazeno na **Schématu 28**. Pro tuto reakci byl očekávaným produktem komplex  $G^{AMP}\{Sn[N(SiMe_3)_2]\}_2$  se systematickým názvem [1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)guanidinato]bis{[bis(trimethylsilyl)amido]stannylem}. Po odpaření  $Et_2O$  byl získán olejovitý produkt zelené barvy se zlatavými metalickými odlesky (uložen při laboratorní teplotě). Malá část produktu byla odebrána za účelem přípravy vzorku pro NMR analýzu, ale ten se nepovedlo připravit z důvodu nerozpustnosti látky v deuterovaných rozpouštědlech (ani  $C_6D_6$ , ani THF- $d_8$ ). Produkt vznikající v této reakci je s největší pravděpodobností oligomerního charakteru. S největší pravděpodobností dochází k syntéze kýženého produktu, kde by byly navázány dva fragmenty z původního stannylem **1** na  $N_3C$  skelet guanidinu  $G^{AMP}H_2$ , ale tento fakt prozatím nelze potvrdit z důvodu polymerního charakteru sloučeniny.



## 4 ZÁVĚR

Přestože chemie guanidinů a příbuzných látek je relativně nové a mladé odvětví chemie, vzhledem k rychlému rozvoji je jejich biologická aktivita a zejména využití v oblasti farmakologie již široce zkoumáno a výsledky farmaceutického výzkumu jsou aplikovány v praxi při léčení nebo profylaxi nejrůznějších nemocí a zdravotních problémů vyskytujících se v populaci. Teoretická část se také zabývá různými způsoby přípravy substituovaných guanidinů anebo jejich solných analogů za použití příslušných guanylačních činidel popsanych v literatuře. V neposlední řadě je nutno zmínit nejvýznamnější guanidináty nepřechodných kovů, a to konkrétně lithia, cínu a zinku pro jejich syntetickou užitečnost a všestrannost, které je předurčují k použití jako organokatalyzátorů a prekurzorů nových materiálů v ostatních oblastech chemie. V rámci této práce byly studovány syntetické postupy pro přípravu hybridních guanidinů pomocí nové, v literatuře doposud nepopsané, metody z karbodiimidů a aminů bez použití katalyzátorů a také příprava jejich heteroleptických i homoleptických komplexů cínu adiční reakcí. Nedílnou součástí potřebnou k vytvoření celkového obrazu a pochopení chování guanidinů a jejich derivátů je detailní popis jejich struktury a vlastností, zahrnujících zejména vysokou bazicitu, Y-aromaticitu a pozoruhodnou stabilitu způsobenou delokalizací  $\pi$ -elektronů po celém  $N_3C$  skeletu guanidinu.

V experimentální části je popsána příprava pěti na vzduchu stabilních guanidinů a tří guanidinatových komplexů cínu v uspokojivých výtěžcích, které byly charakterizované pomocí multinukleární spektroskopie a rentgenostrukturní analýzy monokrystalického materiálu. Součástí výsledků jsou detailní výsledky rentgenostrukturní analýzy a rozbor reaktivity jednoho z guanidinů s heteroleptickým stannylem ve smyslu deprotonace kyselých NH vodíků do prvního a druhého stupně a ovlivňování rovnováhy vzniku mononukleárního nebo dinukleárního produktu změnou stechiometrického poměru výchozích reaktantů. Nakonec jsou diskutovány další pokusy o přípravu heteroleptických a homoleptických komplexů cínu, na základě kterých se povedlo objasnit a lépe pochopit reaktivitu připravených guanidinů s Lappertovy stannylem. Výčtem jsou zobrazeny i reakce nevedoucí ke vzniku kýžených sloučenin, díky kterým byla pochopena selektivní reaktivita výchozích látek.

## 5 REFERENCE

- [1] MORI, Akitane, B. COHEN a A. LOWENTHAL. *Guanidines – Historical, Biological, Biochemical, and Clinical Aspects of the Naturally Occuring Guanidino Compounds*. New York: Springer, 1985. ISBN 978-1-4757-0752-6.
- [2] BERLINCK, Roberto. Natural guanidine derivatives. *Natural Product Reports*. 2002, **19**(5), 617-649. DOI: 10.1039/A901981B.
- [3] BERLINCK, Roberto. Natural guanidine derivatives. *Natural Product Reports*. 1996, **13**(5), 377-409. DOI: 10.1039/NP9961300377.
- [4] GÜTHNER, Thomas, Bernd MERTSCHENK a Bernd SCHULZ. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry: Guanidine and Derivatives*. Weinheim: Wiley, 2000. ISBN 9783527303854.
- [5] KIRK, R. a Donald OTHMER. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*. 3. New York: Wiley, 1978. ISBN 9780471484943.
- [6] KUGLER, Hans. *Gmelin Handbook of Inorganic and Organometallic Chemistry*. 8. Berlin: Springer, 1979. ISBN 978-0387934044.
- [7] GÖBEL, Michael a Thomas KLAPÖTKE. First structural characterization of guanidine,  $\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ . *Chemical Communications*. 2007, (30), 3180-3182. DOI: 10.1039/B705100J.
- [8] FRENKING, Gernot a Alberto GOBBI. Y-Conjugated Compounds: The Equilibrium Geometries and Electronic Structures of Guanidine, Guanidinium Cation, Urea, and 1,1-Diaminoethylene. *Journal of the American Chemical Society*. 1993, **115**(6), 2362-2372. DOI: 10.1021/ja00059a035.
- [9] COFFEY, S., E. RODD, Martin ANSELL a Malcolm SAINSBURY. *Rodd's Chemistry of carbon compounds; a modern comprehensive treatise.: Synthesis and chemistry of guanidine derivatives*. 2. Amsterdam: Elsevier, 1965. ISBN 9780444505897.
- [10] DE VRIES, Nadine, Catherine COSTELLO, Alun JONES a Alan DAVISON. Technetium Nitrido Complexes with Amine and Thiolate Ligands: Structural Characterization of  $\text{TcN}(\text{SC}_6\text{HMe}_4)_2(\text{NHC}(\text{NMe}_2)_2)_2$ , a Complex with Coordinatively Bound 1,1,2,2-Tetramethylguanidine. *Inorganic Chemistry*. 1990, **29**(7), 1348-1352. DOI: 10.1021/ic00332a012.
- [11] FEHLHAMMER, Wolf, Robert METZNER a Wilfried SPERBER. Metallkomplexe funktioneller Isocyanide, XXIV. Reaktionen von N-Isocyanodialkylamin-Metallkomplexen mit sekundären Aminen. *Chemische Berichte*. 1994, **127**(5), 829-833. DOI: 10.1002/cber.19941270507.
- [12] BAILEY, Philip, Keith GRANT, Stuart PACE, Simon PARSONS a Lisa STEWART. Guanidines as neutral monodentate ligands; syntheses and crystal structures of  $[\text{Co}\{\text{PhN}=\text{C}(\text{NHPH})_2\}_2\text{Cl}_2]$  and  $[\text{Ag}\{\text{PhN}=\text{C}(\text{NHPH})_2\}][\text{SO}_3\text{CF}_3]$ . *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 1999, (24), 4263-4266. DOI: 10.1039/A704570K.
- [13] CHLUPATÝ, Tomáš a Aleš RŮŽIČKA. Hybrid amidinates and guanidinate of main group metals. *Coordination Chemistry Reviews*. 2016, **314**, 103-113. DOI: 10.1016/j.ccr.2015.07.012.
- [14] ALDER, Roger, Martin BRYCE, Nigel GOODE a Judith OWEN. Preparation of a range of NNN'N'-tetrasubstituted 1,8-diaminonaphthalenes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1999, (24), 2840-2847. DOI: 10.1039/P19810002840.

- [15] STAAB, Heinz a Thomas SAUPE. "Proton Sponges" and the Geometry of Hydrogen Bonds: Aromatic Nitrogen Bases with Exceptional Basicities. *Angewandte Chemie*. 1988, **27**(7), 865-879. DOI: 10.1002/anie.198808653.
- [16] ANGYAL, S. a W. WARBURTON. 549. The basic strengths of methylated guanidines. *Journal of the Chemical Society*. 1965, (), 2492-2494. DOI: 10.1039/JR9510002492.
- [17] JAHN, Ullrich, Katarina VAZDAR, Roman KUNETSKIY, Jaan SAAME, Karl KAUPMEES a Ivo LEITO. Very Strong Organosuperbases Formed by Combining Imidazole and Guanidine Bases: Synthesis, Structure, and Basicity. *Angewandte Chemie*. 2014, **53**(5), 1435-1438. DOI: 10.1002/anie.201307212.
- [18] YAMAMOTO, Yohsuke a Satoshi KOJIMA. Synthesis and chemistry of guanidine derivatives. PATAI, Saul a Zvi RAPPOPORT. *Amidines and Imidates*. 2. New Jersey: Wiley, 1991, s. 485-526. ISBN 9780470772478.
- [19] ALONSO-MORENO, Carlos, Fernando CARRILLO-HERMOSILLA, Antonio ANTIÑOLO a Antonio OTERO. Guanidines: From Classical Approaches to Efficient Catalytic Syntheses. *Chemical Society Reviews*. 2014, **43**(10), 3406-3425. DOI: 10.1039/c4cs00013g.
- [20] ISHIKAWA, Tsutomu. *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts*. 1. Chichester, West Sussex, U.K.: Wiley, 2009. ISBN 978-047-0518-007.
- [21] BARTON, Derek, John ELLIOTT a Stephen GÉRO. Synthesis and properties of a series of sterically hindered guanidine bases. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*. 1982, , 2085-2090. DOI: 10.1039/P19820002085.
- [22] SCHWESINGER, R. Extremely strong, non-ionic bases: syntheses and applications. *Chimia*. 1985, **39**, 269-272.
- [23] MEHLMANN, Paul, Christian MÜCK-LICHTENFELD, Tristan TAN a Fabian DIELMANN. Tris(imidazolin-2-ylidenamino)phosphine: A Crystalline Phosphorus(III) Superbase That Splits Carbon Dioxide. *Chemistry - A European Journal*. 2017, **23**(25), 5929-5933. DOI: 10.1002/chem.201604971.
- [24] DWORKIN, Amy, Rachel NAUMANN, Christopher SEIGFRED a Joel KARTY. Y-Aromaticity: Why Is the Trimethylenemethane Dication More Stable than the Butadienyl Dication?. *The Journal of Organic Chemistry*. 2005, **70**(19), 7605-7616. DOI: 10.1021/jo0508090.
- [25] GUND, Peter. Guanidine, trimethylenemethane, and "Y-delocalization." Can acyclic compounds have "aromatic" stability?. *Journal of Chemical Education*. 1972, **49**(2), 100. DOI: 10.1021/ed049p100.
- [26] SACZEWSKI, F. a Ł. BALEWSKI. Biological activities of guanidine compounds. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2009, **19**(10), 1417-1448. DOI: 10.1517/13543770903216675.
- [27] COLE, Sarah a Roger VASSAR. BACE1 Structure and Function in Health and Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*. 2008, **5**(2), 100-121. DOI: 10.2174/156720508783954758.
- [28] GUO, Tao a Doug HOBBS. Development of BACE1 inhibitors for Alzheimer's disease. *Current Medicinal Chemistry*. 2006, **13**(15), 1811-1829. DOI: 10.2174/092986706777452489.
- [29] *THIAZOL-GUANIDINE DERIVATIVES USEFUL AS A (BETA)- RELATED PATHOLOGIES*. b.r. Södertälje, SE. WO/2007/120096.

- [30] ROUMY, Michel a Jean-Marie ZAJAC. Neuropeptide FF, pain and analgesia. *European Journal of Pharmacology*. 1998, **345**(1), 1-11. DOI: 10.1016/S0014-2999(97)01604-X.
- [31] PANULA, Pertti, Antti AARNISALO a Krzysztof WASOWICZ. Neuropeptide FF, a mammalian neuropeptide with multiple functions. *Progress in Neurobiology*. 1996, **45**(4-5), 461-479. DOI: 10.1016/0301-0082(96)00001-9.
- [32] *GUANIDINE DERIVATIVES*. b.r. Allschwil, CH. WO/2005/023781.
- [33] *HETARYL-SUBSTITUTED GUANIDINE COMPOUNDS AND USE THEREOF AS BINDING PARTNERS FOR 5-HT5-RECEPTORS*. b.r. Wiesbaden, DE. WO/2007/022964.
- [34] *GUANIDINE COMPOUNDS, AND USE THEREOF AS BINDING PARTNERS FOR 5-HT5 RECEPTORS*. b.r. Wiesbaden, DE. WO/2005/082871.
- [35] EDWARDS, Philip, Mark SYLVESTER, David AHARONY et al. Application of Fragment-Based Lead Generation to the Discovery of Novel, Cyclic Amidine  $\beta$ -Secretase Inhibitors with Nanomolar Potency, Cellular Activity, and High Ligand Efficiency. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007, **50**(24), 5912–5925.
- [36] *N-PHENYLPYRROLE GUANIDINE DERIVATIVES AS MELANOCORTIN RECEPTION LIGANDS*. b.r. Uppsala, SE. WO/2003/013509.
- [37] *Guanidine derivatives quinazoline and quinoline for use in the treatment of autoimmune diseases*. b.r. US7001904B1.
- [38] APPENDINO, Giovanni, Eduardo MUÑOZ a Bernd FIEBICH. TRPV1 (vanilloid receptor, capsaicin receptor) agonists and antagonists. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2003, **13**(12), 1825-1837. DOI: 10.1517/13543776.13.12.1825.
- [39] MASEREEL, B., L. POCHET a D. LAECKMANN. An overview of inhibitors of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2003, **38**(6), 547-554. DOI: 10.1016/S0223-5234(03)00100-4.
- [40] ZHANG, Rui, Lin LEI, Yun-Gen XU, Wei-Yi HUA a Guo-Qing GONG. Benzimidazol-2-yl or benzimidazol-2-ylthiomethyl benzoylguanidines as novel Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibitors, synthesis and protection against ischemic-reperfusion injury. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007, **17**(9), 2430-2433. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.02.035.
- [41] KIM, Juno, Yi-Sook JUNG, WonSun HAN et al. Pharmacodynamic characteristics and cardioprotective effects of new NHE1 inhibitors. *European Journal of Pharmacology*. 2007, **567**(1-2), 131-138. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.03.056.
- [42] *TRICYCLIC GUANIDINE DERIVATIVES AS SODIUM-PROTON EXCHANGE INHIBITORS*. b.r. Mumbai, Maharashtra, IN. WO/2006/051476.
- [43] KIM, Mi, Chang-Hyun MOON, Mi-Young KIM et al. KR-32570, a novel Na<sup>+</sup> / H<sup>+</sup> exchanger-1 inhibitor, attenuates hypoxia-induced cell death through inhibition of intracellular Ca<sup>2+</sup> overload and mitochondrial death pathway in H9c2 cells. *European Journal of Pharmacology*. 2005, **525**(1-3), 1-7. DOI: j.ejphar.2005.09.043.
- [44] HOBBS, Adrian, Annie HIGGS a Salvador MONCADA. INHIBITION OF NITRIC OXIDE SYNTHASE AS A POTENTIAL THERAPEUTIC TARGET. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1999, **39**, 191-220. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.39.1.191.
- [45] KERWIN JR., James, Jack LANCASTER a Paul FELDMAN. Nitric Oxide: A New Paradigm for Second Messengers. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1995, **38**(22), 4343–4362. DOI: 10.1021/jm00022a001.

- [46] MARTIN, Nathaniel, William BEESON, Joshua WOODWARD a Michael MARLETTA. NG-Aminoguanidines from Primary Amines and the Preparation of Nitric Oxide Synthase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2008, **51**(4), 924–931. DOI: 10.1021/jm701119v.
- [47] SASAHARA, Arthur a Joseph LOSCALZO. *New Therapeutic Agents in Thrombosis and Thrombolysis*. 1. New York: Informa Healthcare, 1997. ISBN 9780824798666.
- [48] COBURN, Craig. Small-molecule direct thrombin inhibitors: 1997 - 2000. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2001, **11**(5), 721-738. DOI: 10.1517/13543776.11.5.721.
- [49] DE SIMONE, Giuseppina, Valeria MENCHISE, Salvatore OMAGGIO, Carlo PEDONE, Andrea SCOZZAFAVA a Claudiu SUPURAN. Design of Weakly Basic Thrombin Inhibitors Incorporating Novel P1 Binding Functions: Molecular and X-ray Crystallographic Studies. *Biochemistry*. 2003, **42**(30), 9013-9021. DOI: 10.1021/bi020512l.
- [50] POLLA, Magnus, Louise TOTTIE, Carita NORDÉN et al. Design and synthesis of potent, orally active, inhibitors of carboxypeptidase U (TAFIa). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2004, **12**(5), 1151-1175. DOI: 10.1016/j.bmc.2003.12.039.
- [51] VAN ZYL, Danie a L. BÖSENBERG. The mechanism of action of oral antidiabetic drugs: A review of recent literature. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. 2014, **13**(3), 80-88. DOI: 10.1080/22201009.2008.10872177.
- [52] MOUSA, Shaker a David CHERESH. Recent advances in cell adhesion molecules and extracellular matrix proteins: potential clinical implications. *Drug Discovery Today*. 1997, **2**(5), 187-199. DOI: 10.1016/S1359-6446(97)01027-1.
- [53] HYNES, Richard. Integrins: Bidirectional, Allosteric Signaling Machines. *Cell*. 2002, **110**(6), 673-687. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00971-6.
- [54] *Stable rgd peptidomimetic composition*. b.r. Arizona, US. 20060246104.
- [55] *Lfa-1 Antagonist Compounds*. b.r. US. US6667318B2.
- [56] *HETEROARYL GUANIDINES AS INHIBITORS OF VIRAL REPLICATION*. b.r. New Haven, CT, US. WO/2005/095345.
- [57] *NOVEL ANTI-VIRAL AGENTS BASED UPON DERIVATIVES OF THE AROMATIC HETEROCYCLE PHENANTHRIDINE*. b.r. Oakland, CA, US. WO/2005/016343.
- [58] OLSZEWSKI, Allison, Ken SATO, Zachary ARON et al. Guanidine alkaloid analogs as inhibitors of HIV-1 Nef interactions with p53, actin, and p56lck. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004, **101**(39), 14079-14084. DOI: 10.1073/pnas.0406040101. ISSN 0027-8424.
- [59] VON ITZSTEIN, Mark, Wen-Yang WU, Gaik KOK et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature*. 1993, **363**(6428), 418-423. DOI: 10.1038/363418a0.
- [60] HENSLER, Mary, Gregory BERNSTEIN, Victor NIZET a Adel NEFZI. Pyrrolidine bis-cyclic guanidines with antimicrobial activity against drug-resistant Gram-positive pathogens identified from a mixture-based combinatorial library. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006, **16**(19), 5073-5079. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.07.037.
- [61] OH, C. a J. CHO. Synthesis and biological evaluation of 1beta-methylcarbapenems having guanidino moieties. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2006, **41**(1), 50-55. DOI: 10.1016/j.ejmech.2004.12.009.

- [62] YOSHIKAWA, Hidenori, Tadatashi KUBOTA, Hikaru ITANI, Kyoji MINAMI, Hideaki MIWA a Yasuhiro NISHITANI. New broad-spectrum parenteral cephalosporins exhibiting potent activity against both methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*. Part 3: 7 $\beta$ -[2-(5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyiminoacetamido] cephalosporins bearing 4-[3-(aminoalkyl)-ureido]-1-pyridinium at C-3'. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2004, **12**(15), 4221-4231. DOI: 10.1016/j.bmc.2004.05.021.
- [63] QIAN, Liying, Yong GUAN, Beihai HE a Huining XIAO. Modified guanidine polymers: Synthesis and antimicrobial mechanism revealed by AFM. *Polymer*. 2008, **49**(10), 2471-2475. DOI: 10.1016/j.polymer.2008.03.042.
- [64] KRATZER, Christina, Selma TOBUDIC, Karin MACFELDA, Wolfgang GRANINGER a Apostolos GEORGOPOULOS. In Vivo Activity of a Novel Polymeric Guanidine in Experimental Skin Infection with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007, **51**(9), 3437-3439. DOI: 10.1128/AAC.00130-07.
- [65] MALLADI, Subbalakshmi, Hemamali WARSHAKOON, Matthew KIMBRELL, Jens CROMER a Sunil DAVID. Structure–activity relationships of lipopolysaccharide sequestration in guanylhydrazone-bearing lipopolyamines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009, **17**(2), 709-715. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.11.051.
- [66] *ANTIPARASITIC COMPOUNDS AND COMPOSITIONS*. b.r. London, GB. WO/2007/135380.
- [67] HUA, Hui-ming, Jiangnan PENG, Frank FRONCZEK, Michelle KELLY a Mark HAMANN. Crystallographic and NMR studies of antiinfective tricyclic guanidine alkaloids from the sponge *Monanchora unguifera*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2004, **12**(24), 6461-6464. DOI: 10.1016/j.bmc.2004.09.026.
- [68] RODRÍGUEZ, Fernando, Isabel ROZAS, Marcel KAISER, Reto BRUN, Binh NGUYEN, W. WILSON, Rory GARCÍA a Christophe DARDONVILLE. New Bis(2-aminoimidazoline) and Bisguanidine DNA Minor Groove Binders with Potent in Vivo Antitrypanosomal and Antiplasmodial Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2008, **51**(4), 909-923. DOI: 10.1021/jm7013088.
- [69] GUETZOYAN, Lucie, Florence RAMIANDRASOA, H el ene DORIZON, Christine DESPREZ, Alexandre BRIDOUX, Christophe ROGIER, Bruno PRADINES a Martine PERR EE-FAUVET. In vitro efficiency of new acridyl derivatives against *Plasmodium falciparum*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007, **15**(9), 3278-3289. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.02.022.
- [70] BOSSCHE, Hugo. Echinocandins - an update. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2005, **12**(2), 151-167. DOI: 10.1517/13543776.12.2.151.
- [71] WANG, Weibo, Qun LI, Lisa HASVOLD et al. Discovery, SAR, synthesis, pharmacokinetic and biochemical characterization of A-192411: A novel fungicidal lipopeptide-(I). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003, **13**(3), 489-493. DOI: 10.1016/S0960-894X(02)00978-2.
- [72] SAKUDA, Shohei, Akira ISOGAI, Akinori SUZUKI a Yasuhiro YAMADA. Chemistry and Biochemistry of the Chitinase Inhibitors, Allosamidins. *Actinomycetologica*. 1993, **7**(2), 50-57. DOI: 10.3209/saj.7\_50.
- [73] YAMAGUCHI, YUICHI, MICHIO NAMIKOSHI, TURBERG, HEINZ K OLBL a KAZURO SHIOMI. Argifin, a New Chitinase Inhibitor, Produced by *Gliocladium* sp. FTD-0668. I. Taxonomy Fermentation, and Biological Activities. *The Journal of Antibiotics*. 2000, **53**(6), 603-608. DOI: 10.7164/antibiotics.53.603.

- [74] GOUDA, Hiroaki, Toshiaki SUNAZUKA, Kanami IGUCHI et al. Computer-aided rational molecular design of argifin-derivatives with increased inhibitory activity against chitinase B from *Serratia marcescens*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009, **19**(10), 2630-2633. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.04.013.
- [75] JONES, John. The terminology of guanidine formation. *Journal of Peptide Science*. 2002, **8**(7), 285-287. DOI: 10.1002/psc.408.
- [76] DAVIS, Tenney. Guanidine Nitrate. *Organic Syntheses*. 1927, **7**(46). DOI: 10.15227/orgsyn.007.0046.
- [77] RATHKE, B. Ueber Verbindungen des Schwefelharnstoffs. *Chemische Berichte*. 1884, **17**(1), 297-309. DOI: 10.1002/cber.18840170188.
- [78] PHILLIPS, R. a H. CLARKE. The Preparation of Alkylguanidines. *Journal of the American Chemical Society*. 1923, **45**(7), 1755-1757. DOI: 10.1021/ja01660a026.
- [79] SMITH, G. Mono-arylguanidines. I. Alpha-phenylguanidine. *Journal of the American Chemical Society*. 1929, **51**(2), 476-479. DOI: 10.1021/ja01377a016.
- [80] CORRAL, Renée, Orfeo ORAZI a Mabel DE PETRUCCELLI. Synthesis of pterogynine and isolation of its isomer pterogynidine, a new guanidine alkaloid. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*. 1970, (9), 556. DOI: 10.1039/C2970000556A.
- [81] LECHER, Hans a Fritz GRAF. Peralkyliertes Guanidin, I. *Chemische Berichte*. 1923, **56**(6), 1326-1330. DOI: 10.1002/cber.19230560614.
- [82] WITYAK, John, Steven GOULD, Scott HEIN a Douglas KESZLER. A 1,3-dipolar cycloaddition route to the 3(R)- and 3(S)-hydroxy-2(S)-arginines. *The Journal of Organic Chemistry*. 1987, **52**(11), 2179-2183. DOI: 10.1021/jo00387a012.
- [83] MILLER, Audrey a Judith BISCHOFF. A Facile Conversion of Amino Acids to Guanidino Acids. *Synthesis*. 1986, (9), 777-779. DOI: 10.1055/s-1986-31777.
- [84] BANNARD, R., A. CASSELMAN, W. COCKBURN a G. BROWN. Guanidine Compounds. II. Preparation of mono- and N,N-di-alkylguanidines. *Canadian Journal of Chemistry*. 1958, **36**(11), 1541-1549. DOI: 10.1139/v58-225.
- [85] GREENSTEIN, Jesse. A synthesis of homoarginine. *The Journal of Organic Chemistry*. 1937, **2**(5), 480-483. DOI: 10.1021/jo01228a008.
- [86] MIOCQUE, Marcel a Claude FARNOUX, Jean-Albert GAUTIER, ed. Preparation and synthetic uses of amidines. PATAI, Saul. *Amidines and Imidates*. 1. New Jersey: Wiley, 1975, s. 283-348. ISBN 9780470771495.
- [87] BREDERECK, Hellmut a Karl BREDERECK. Säureamid-Reaktionen, XXVII. Umsetzungen mit Säureamid-Phosphoroxchlorid-Addukten und Amidchloriden. *Chemische Berichte*. 1961, **94**(8), 2278-2295. DOI: 10.1002/cber.19610940853.
- [88] PRUSZYNSKI, Przemyslaw. Synthesis and properties of phenyl substituted derivatives of 2-phenyl-1,1,3,3-tetramethylguanidine. *Canadian Journal of Chemistry*. 1987, **65**(3), 626-629. DOI: 10.1139/v87-107.
- [89] GAVIN, David, Wilhelm SCHNABEL, Ehrenfried KOBER a Martin ROBINSON. A novel synthesis of N,N',N''-trisubstituted guanidines. *The Journal of Organic Chemistry*. 1976, **32**(8), 2511-2516. DOI: 10.1021/jo01283a032.
- [90] HART, N., S. JOHNS, J. LAMBERTON a R. WILLING. Alkaloids of *Alchornea javanensis* (Euphorbiaceae): The isolation of Hexahydroimidazo[1,2-a]pyrimidines and guanidines. *Australian Journal of Chemistry*. 1970, **23**(8), 1679-1693. DOI: 10.1071/CH9701679.

- [91] FORMAN, Sylvan, Clifford ERICKSON a Herman ADELMAN. Chemistry of Pseudoureas. *The Journal of Organic Chemistry*. 1963, **28**(10), 2653–2658. DOI: 10.1021/jo01045a041.
- [92] KÄMPF, Adolf. Ueber Darstellung aromatisch substituierter Guanidine aus Cyanamid. *Chemische Berichte*. 1904, **37**(2), 1681-1684. DOI: 10.1002/cber.19040370278.
- [93] OXLEY, P. a W. SHORT. 279. Amidines. Part XV. Preparation of diguanides and guanidines from cyanoguanidine and ammonium sulphonates. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1951, , 1252-1256. DOI: 10.1039/JR9510001252.
- [94] CARBON, John a Shirley TABATA. Adjacent Nitro and Guanidino Groups. III. Preparation and Rearrangement of Some Pyrido[2,3-e]-as-triazine 1-Oxides. *The Journal of Organic Chemistry*. 1962, **27**(7), 2504–2509. DOI: 10.1021/jo01054a048.
- [95] RAYNER-CANHAM, Geoff a Tina OVERTON. *Descriptive Inorganic Chemistry*. 3. New York: W. H. Freeman and Company, 2002. ISBN 1464125570.
- [96] COLES, Martyn. Bicyclic-guanidines, -guanidates and -guanidinium salts: wide ranging applications from a simple family of molecules. *Chemical Communications*. 2009, (25), 3659-3676. DOI: 10.1039/b901940e.
- [97] TAYLOR, James, Steven BULL a Jonathan WILLIAMS. Amidines, isothiouras, and guanidines as nucleophilic catalysts. *Chemical Society Reviews*. 2012, **41**(6), 2109-2121. DOI: 10.1039/C2CS15288F.
- [98] FU, Xiao a Choon-Hong TAN. Mechanistic considerations of guanidine-catalyzed reactions. *Chemical Communications*. 2011, **47**(29), 8210-8222. DOI: 10.1039/C0CC03691A.
- [99] COLES, Martyn. Application of neutral amidines and guanidines in coordination chemistry. *Dalton Transactions*. 2006, (8), 985-1001. DOI: 10.1039/B515490A.
- [100] EDELMANN, Frank. Chapter Two - Recent Progress in the Chemistry of Metal Amidinates and Guanidates: Syntheses, Catalysis and Materials. *Advances in Organometallic Chemistry*. 2013, **61**, 55-374. DOI: 10.1016/B978-0-12-407692-1.00002-3.
- [101] BAILEY, Philip a Stuart PACE. The coordination chemistry of guanidines and guanidates. *Coordination Chemistry Reviews*. 2001, **214**(1), 91-141. DOI: 10.1016/S0010-8545(00)00389-1.
- [102] EDELMANN, Frank. Lanthanide amidinates and guanidates in catalysis and materials science: a continuing success story. *Chemical Society Reviews*. 2012, **41**(23), 7657-7672. DOI: 10.1039/C2CS35180C.
- [103] GE, Shaozhong, Auke MEETSMA a Bart HESSEN. Highly Efficient Hydrosilylation of Alkenes by Organoyttrium Catalysts with Sterically Demanding Amidinate and Guanidinate Ligands. *Organometallics*. 2008, **27**(13), 3131–3135. DOI: 10.1021/om800032g.
- [104] COLES, Martyn a Peter HITCHCOCK. Zinc Guanidinate Complexes and Their Application in Ring-Opening Polymerisation Catalysis. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2004, **2004**(13), 2662-2672. DOI: 10.1002/ejic.200400031.
- [105] GARCÍA-ÁLVAREZ, Rocío, Francisco SUÁREZ, Josefina DíEZ, Pascale CROCHET, Victorio CADIerno, Antonio ANTIñOLO, Rafael FERNÁNDEZ-GALÁN a Fernando CARRILLO-HERMOSILLA. Ruthenium(II) Arene Complexes with Asymmetrical Guanidinate Ligands: Synthesis, Characterization, and Application in the Base-Free Catalytic Isomerization of Allylic Alcohols. *Organometallics*. 2012, **31**(23), 8301–8311. DOI: 10.1021/om3009124.



- [106] ELORRIAGA, David, Fernando CARRILLO-HERMOSILLA, Antonio ANTIÑOLO, Isabel LÓPEZ-SOLERA, Bérengère MENOT, Rafael FERNÁNDEZ-GALÁN, Elena VILLASEÑOR a Antonio OTERO. Highly Efficient Hydrosilylation of Alkenes by Organoyttrium Catalysts with Sterically Demanding Amidinate and Guanidinate Ligands. *Organometallics*. 2012, **31**(5), 1840–1848. DOI: 10.1021/om201192w.
- [107] CHLUPATÝ, Tomáš, Roman OLEJNÍK a Aleš RŮŽIČKA. Synthesis, Structure and Reactivity of Formamidinato, Amidinato and Guanidinato Lithium Complexes. TABARÉS, Francisco. *Lithium: Technology, Performance and Safety*. 1. New York: Nova Science, 2014, s. 77-132. ISBN 9781624176708.
- [108] JIN, Guoxia, Cameron JONES, Peter JUNK, Richard ROSE a STASCH. Synthesis and characterisation of bulky guanidines and phosphoguanidines: precursors for low oxidation state metallacycles. *New Journal of Chemistry*. 2009, **33**, 64-75. DOI: 10.1039/B809120J.
- [109] FOLEY, Stephen, Glenn YAP a Darrin RICHESON. Synthesis and Characterization of Iron Complexes with Monoanionic and Dianionic N,N',N''-Trialkylguanidinate Ligands. *Inorganic Chemistry*. 2002, **41**(16), 4149–4157. DOI: 10.1021/ic020088c.
- [110] TRIFONOV, Alexander, Dmitrii LYUBOV, Elena FEDOROVA, Georgy FUKIN, Herbert SCHUMANN, Stefan MÜHLE, Markus HUMMERT a Mikhail BOCHKAREV. Chloro, Alkyl and Aryl Complexes of Rare Earth Metals Supported by Bulky Tetrasubstituted Guanidinate Ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2006, **2006**(4), 747-756. DOI: 10.1002/ejic.200500641.
- [111] FOLEY, Stephen, Glenn YAP a Darrin RICHESON. Synthesis and structural characterization of the first trialkylguanidinate and hexahydropyramidopyrimidinate complexes of tin. *Polyhedron*. 2002, **21**(5-6), 619-627. DOI: 10.1016/S0277-5387(01)01018-X.
- [112] CHLUPATÝ, Tomáš, Zdeňka PADĚLKOVÁ, Frank DEPROFT, Rudolph WILLEM a Aleš RŮŽIČKA. Addition of Lappert's Stannylenes to Carbodiimides, Providing a New Class of Tin(II) Guanidinates. *Organometallics*. 2012, **31**(6), 2203–2211. DOI: 10.1021/om201118m.
- [113] AHMET, Ibrahim, Joseph THOMPSON a Andrew JOHNSON. Oxidative Addition to Sn(II) Guanidinate Complexes: Precursors to Tin(II) Chalcogenide Nanocrystals. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2018, **2018**(15), 1670-1678. DOI: 10.1002/ejic.201800071.
- [114] BOUŠKA, Marek, Lukáš STŘIŽÍK, Libor DOSTÁL et al. Mixed Organotin(IV) Chalcogenides: From Molecules to Sn-S-Se Semiconducting Thin Films Deposited by Spin-Coating. *Chemistry - A European Journal*. 2013, **19**(6), 1877-1881. DOI: doi.org/10.1002/chem.201203573.
- [115] DAVIES, Alwyn. Organotin Halides. DAVIES, Alwyn. *Organotin Chemistry*. 2. New Jersey: Wiley, 2004, s. 166-178. DOI: 10.1002/3527601899.ch11. ISBN 9783527601899.
- [116] RAPPOPORT, Zvi, ed. *The Chemistry of Organic Germanium, Tin and Lead Compounds*. 2. New Jersey: Wiley, 2003. ISBN 9780471497387.
- [117] GIELEN, Marcel, Alwyn DAVIES, ed. a Keith PANNELL, ed., Edward TIEKINK, ed. *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*. 1. New Jersey: Wiley, 2008. ISBN 9780470517710.

- [118] JIANG, G., I. JONES, C. RUDD a G. WALKER. Mechanistic study of Sn(Oct)<sub>2</sub>-catalyzed  $\epsilon$ -caprolactone polymerization using Sn(Oct)<sub>2</sub>/BF<sub>3</sub> dual catalyst. *Journal of Applied Polymer Science*. 2009, **114**(1), 658-662. DOI: 10.1002/app.30597.
- [119] MA, Wen-An a Zhong-Xia WANG. Synthesis and characterisation of aluminium(III) and tin(II) complexes bearing quinoline-based N,N,O-tridentate ligands and their catalysis in the ring-opening polymerisation of  $\epsilon$ -caprolactone. *Dalton Transactions*. 2011, **40**(8), 1778-1786. DOI: 10.1039/C0DT01001D.
- [120] SINBANDHIT, Sourisak, Thierry DORCET, Jean-François CARPENTIER a Yann SARAZIN. Stable divalent germanium, tin and lead amino(ether)-phenolate monomeric complexes: structural features, inclusion heterobimetallic complexes, and ROP catalysis. *Dalton Trans.* 2014, **43**(11), 4268-4286. DOI: 10.1039/C3DT51681D.
- [121] WANG, Lingfang, Valentin POIRIER, Fabio GHIOTTO, Manfred BOCHMANN, Roderick CANNON, Jean-François CARPENTIER a Yann SARAZIN. Kinetic Analysis of the Immortal Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters: A Case Study with Tin(II) Catalysts. *Macromolecules*. 2014, **47**(8), 2574-2584. DOI: 10.1021/ma500124k.
- [122] WANG, Lingfang, Christos KEFALIDIS, Sourisak SINBANDHIT, Vincent DORCET, Jean-François CARPENTIER, Laurent MARON a Yann SARAZIN. Heteroleptic Tin(II) Initiators for the Ring-Opening (Co)Polymerization of Lactide and Trimethylene Carbonate: Mechanistic Insights from Experiments and Computations. *Chemistry - A European Journal*. 2013, **19**(40), 13463-13478. DOI: 10.1002/chem.201301751.
- [123] DARENSBOURG, Donald, Poulomi GANGULY a Damon BILLODEAUX. Ring-Opening Polymerization of Trimethylene Carbonate Using Aluminum(III) and Tin(IV) Salen Chloride Catalysts. *Macromolecules*. 2005, **38**(13), 5406-5410. DOI: 10.1021/ma050666j.
- [124] NAKANO, Koji, Kazuki KOBAYASHI a Kyoko NOZAKI. Tetravalent Metal Complexes as a New Family of Catalysts for Copolymerization of Epoxides with Carbon Dioxide. *Journal of the American Chemical Society*. 2011, **133**(28), 10720-10723. DOI: 10.1021/ja203382q.
- [125] OLEJNÍK, Roman, Zdeňka PADEĚLKOVÁ, Robert MUNDIL, Jan MERNA a Aleš RŮŽIČKA. Tetraethylenes chelated by bifunctional  $\beta$ -diketiminato ligand: structure and possible applications. *Applied Organometallic Chemistry*. 2014, **28**(6), 405-412. DOI: 10.1002/aoc.3141.
- [126] CHLUPATÝ, Tomáš, Jan MERNA a Aleš RŮŽIČKA. Bisguanidinato and bisamidinato Tin(IV) diolates applicable in ring-opening polymerization. *Catalysis Communications*. 2015, **60**, 110-113. DOI: 10.1016/j.catcom.2014.11.026.
- [127] CHLUPATÝ, Tomáš, Zdeňka RŮŽIČKOVÁ, Michal HORÁČEK, Jan MERNA, Mercedes ALONSO, Frank DE PROFT a Aleš RŮŽIČKA. Reactivity of Tin(II) Guanidinate with 1,2- and 1,3-Diones: Oxidative Cycloaddition or Ligand Substitution?. *Organometallics*. 2014, **34**(11), 2202-2211. DOI: 10.1021/om500873a.
- [128] O'KEEFE, Brendan, Marc HILLMYER a William TOLMAN. Polymerization of lactide and related cyclic esters by discrete metal complexes. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 2001, (15), 2215-2224. DOI: 10.1039/b104197p.
- [129] DRUMRIGHT, R., P. GRUBER a D. HENTON. Polylactic Acid Technology. *Advanced Materials*. 2000, **12**(23), 1841-1846. DOI: 10.1002/1521-4095(200012)12:23<1841::AID-ADMA1841>3.0.CO;2-E.

- [130] CHENG, Ming, Athula ATTYGALLE, Emil LOBKOVSKY a Geoffrey COATES. Single-Site Catalysts for Ring-Opening Polymerization: Synthesis of Heterotactic Poly(lactic acid) from rac-Lactide. *Journal of the American Chemical Society*. 1999, **121**(49), 11583-11584. DOI: 10.1021/ja992678o.
- [131] CHAMBERLAIN, Bradley, Ming CHENG, David MOORE, Tina OVITT, Emil LOBKOVSKY a Geoffrey COATES. Polymerization of Lactide with Zinc and Magnesium  $\beta$ -Diiminato Complexes: Stereocontrol and Mechanism. *Journal of the American Chemical Society*. 2001, **123**(14), 3229-3238. DOI: 10.1021/ja003851f.
- [132] O'KEEFE, Brendan, Laurie BREYFOGLE, Marc HILLMYER a William TOLMAN. Mechanistic Comparison of Cyclic Ester Polymerizations by Novel Iron(III)-Alkoxide Complexes: Single vs Multiple Site Catalysis. *Journal of the American Chemical Society*. 2002, **124**(16), 4384-4393. DOI: 10.1021/ja012689t.
- [133] AUBRECHT, Katherine, Marc HILLMYER a William TOLMAN. Polymerization of Lactide by Monomeric Sn(II) Alkoxide Complexes. *Macromolecules*. 2002, **35**(3), 644-650. DOI: 10.1021/ma011873w.
- [134] AUBRECHT, Katherine, Karen CHANG, Marc HILLMYER a William TOLMAN. Lactide polymerization activity of alkoxide, phenoxide, and amide derivatives of yttrium(III) arylamidinates. *Polymer Chemistry*. 2001, **39**(2), 284-293. DOI: 10.1002/1099-0518(20010115)39:2<284::AID-POLA40>3.0.CO;2-C.
- [135] LUO, Yunjie, Yingming YAO, Qi SHEN, Jie SUN a Linhong WENG. Synthesis, characterization of homoleptic lanthanide amidinate complexes and their catalytic activity for the ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2002, **662**(1-2), 144-149. DOI: 10.1016/S0022-328X(02)01902-2.
- [136] MINGHETTI, G., G. BANDITELLI a F. BONATI. Complexes of formamidines and ethyl formimidate. *Inorganica Chimica Acta*. 1975, **12**(1), 85-91. DOI: 10.1016/S0020-1693(00)89840-0.
- [137] BUIJINK, Jan-Karel, Mathias NOLTEMEYER a Frank EDELMANN. Metall-N,N'-bis(trimethylsilyl)benzamidinate: Synthese und Kristallstruktur von Bis[N,N'-bis(trimethylsilyl)benzamidinato]chrom(II), [PhC(NSiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>Cr. *Zeitschrift für Naturforschung B*. 1991, **46**(10), 1328-1332. DOI: 10.1515/znb-1991-1009.
- [138] PATT, Steven a James SHOOLERY. Attached proton test for carbon-13 NMR. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*. 1982, **46**(3), s. 535-539. DOI: 10.1016/0022-2364(82)90105-6.
- [139] HUDSON, Andrew, Michael LAPPERT a Peter LEDNOR. Subvalent Group 4B metal alkyls and amides. Part 4. An electron spin resonance study of some long-lived photochemically synthesised trisubstituted silyl, germyl, and stannyl radicals. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 1976, (22), 2369-2375. DOI: 10.1039/DT9760002369.
- [140] DAVIDSON, Peter J., Michael F. LAPPERT a Ronald PEARCE. Metal  $\sigma$ -hydrocarbyls, MRn. Stoichiometry, structures, stabilities, and thermal decomposition pathways. *Chemical Reviews*. 1976, **76**(2), 219-242. DOI: 10.1021/cr60300a003.
- [141] BRADLEY, D. Metal Alkoxides and Dialkylamides. *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*. 1972, **15**(), 259-322. DOI: 10.1016/S0065-2792(08)60018-7.
- [142] WATTS, G. a K. INGOLD. Kinetic applications of electron paramagnetic resonance spectroscopy. V. Self-reactions of some group IV radicals. *Journal of the American Chemical Society*. 1972, **94**(2), 491-494. DOI: 10.1021/ja00757a028.