

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Katedra obecné a anorganické chemie

Superbáze jako ligandy v koordinační chemii nepřechodných  
prvků

Bakalářská práce

2022

Jiří Stibral

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Department of General and Inorganic Chemistry

Superbases as a ligand for coordination chemistry of main  
group elements

Bachelor thesis

2022

Jiří Stibral

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Akademický rok: 2021/2022

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Jiří Stíbral**

Osobní číslo: **C19041**

Studijní program: **B0531A130012 Farmakochemie a medicínální materiály**

Téma práce: **Superbáze jako ligandy v koordinační chemii nepřechodných prvků**

Téma práce anglicky: **Superbases as a ligand for coordination chemistry of main group elements**

Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Zásady pro vypracování

1. Vypracovat literární rešerši na zadané téma.
2. Připravit předmětné sloučeniny obsahující zvolené motivy ligandů a kovů.
3. Strukturně charakterizovat připravené sloučeniny.

Rozsah pracovní zprávy:

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury: dle aktuální rešerše v  
databázích WoS, SciFinder a Reaxys

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. února 2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.** L.S.

děkan

**prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc. v.r.**

vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

# PROHLÁŠENÍ

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

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

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 30.6.2022

Jiří Stibral

## PODĚKOVÁNÍ

Děkuji prof. Ing. Aleši Růžičkovi, PhD. za odborné vedení a XRD analýzu monokrystalického materiálu, dále také děkuji Ing. Tomášovi Chlupatému, PhD. za NMR měření a analýzu, trpělivost a věnovaný čas při práci v laboratoři i na této práci. Děkuji také ostatním kolegům z laboratoře za jejich rady a trpělivost. Díky taky patří mé rodině za podporu mého studia na vysoké škole a v neposlední řadě mým kamarádům a spolužákům za neutuchající motivaci.

## ANOTACE

V literární rešerši předložené bakalářské práce byly popsány deriváty guanidinu a biguanidu, jejich superbazické vlastnosti, biologická/biochemická aktivita a chování ve vybraných komplexních sloučeninách. Byl připraven výchozí biguanid, který byl posléze podroben sérii reakcí s organokovovými činidly nepřechodných kovů. Struktura a čistota připravených komplexů byla potvrzena pomocí multinukleární 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  APT,  $^7\text{Li}$ ,  $^{119}\text{Sn}$ ) a 2D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ -HMBC a  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY) NMR spektroskopie a v případě vhodných monokrystalických materiálů také pomocí sc-XRD analýzy. Získané poznatky byly diskutovány a srovnány se strukturními vlastnostmi připravených komplexů.

## KLÍČOVÁ SLOVA

guanidin, guanidinát, superbáze, katalýza, kovy

## TITLE

Superbases as a ligand for coordination chemistry of main group elements

## ANNOTATION

In this bachelor thesis are presented properties of guanidine and biguanide as a superbases, their biological activity and behaviour in coordination chemistry. In the practical part was prepared the default biguanide and then series of its reactions with organometal agents. The structure and purity was of obtained complexes was analysed by multineuclear 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  APT,  $^7\text{Li}$ ,  $^{119}\text{Sn}$ ) a 2D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ -HMBC a  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY) NMR spectroscopy and suitable crystalal material by sc-XRD analysis. Gain information was discussed and compered with the structural makings of prepared complexes.

## KEYWORDS

guanidine, guanidinate, superbase, catalysis, metal

# OBSAH

1. ÚVOD.....	14
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	15
2.1. Superbáze - guanidin .....	15
2.2. Guanidiny a biguanidy - vlastnosti.....	17
2.2.1. Biologicky aktivní deriváty guanidinu.....	20
2.2.2. Využití guanidů a biguanidů jakožto léčiv.....	23
Antimalarika .....	23
Léčba diabetu .....	24
Antiseptika.....	24
2.3. Sloučeniny Guanidinu v koordinační chemii .....	26
3. PRAKTICKÁ ČÁST.....	31
3.1. Příprava sloučeniny 2 .....	34
3.2. Příprava sloučeniny 3.....	35
3.3. Příprava sloučeniny 4.....	36
3.4. Příprava sloučeniny 5.....	37
3.5. Příprava sloučeniny 6.....	38
3.6. Příprava sloučeniny 7.....	39
4. VÝSLEDKY A DISKUZE.....	40
5. ZÁVĚR .....	46



## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Směs butyllithia a t-butoxidu draselného jako příklad Schlosserovy baze.....	16
Obrázek 2: Deriváty guanidinu [20] .....	19
Obrázek 3: Biologicky významné deriváty guanidinu, vlevo arginin, vpravo guanin .....	21
Obrázek 4: Struktura Paludrinu.....	23
Obrázek 5: Struktura Metforminu.....	24
Obrázek 6: Struktura chlorhexidinu .....	25
Obrázek 7: Molekulová struktura <b>1.HCl</b> .....	41
Obrázek 8: Molekulová struktura <b>2</b> .....	42
Obrázek 9: Molekulová struktura sloučeniny <b>5</b> .....	43
Obrázek 10: Molekulová struktura sloučeniny <b>6</b> .....	45

# SEZNAM SCHÉMAT

Schéma 1: Enantioselektivní silylace sekundárního alkoholu [10] .....	16
Schéma 2: TBD jako katalyzátor karbonylační reakce [11] .....	17
Schéma 3: Guanidin a rezonanční struktury guanidinia .....	18
Schéma 4: Syntéza biguanidu dle Smolky a Friedricha [24].....	20
Schéma 5: Obecná a obecná dipolární struktura aminokyseliny.....	20
Schéma 6: Cyklizační reakce při syntéze guaninu [28].....	22
Schéma 7: Yamazaki-Clausenova syntéza guaninu substituovaného v poloze 9 [29] .....	22
Schéma 8: Centrální motiv sloučenin guanidinu .....	26
Schéma 9: Interkalace DBU do diesteru cyklopropanu.....	27
Schéma 10: Příprava $Mg^{2+}$ guanidinátu z guanidin karbonátu [38] .....	28
Schéma 11: Popsaná příprava borového guanidinátu [39].....	29
Schéma 12: Příklad syntézy guanidinu hliníku [41].....	30
Schéma 13: Provedené reakce .....	40

## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Krystalografická data pro sloučeniny <b>2</b> , <b>5</b> , <b>6</b> a <b>1.HCl</b> .....	32
---	----

## SEZNAM ZKRATEK

Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
b.t.	bod tání
Bu	butyl
BuLi	butyllithium
CBz	karboxybenzyl (systematicky benzyloxykarbonyl)
C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	deuterovaný benzen
Dipp	bis(2,6-diisopropyl)fenyl
EPR	elektronová paramagnetická rezonance
Et	ethyl
Et <sub>2</sub> O	diethylether
Hex	hexan
hppH	1,3,4,6,7,8-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrimido[1,2- <i>a</i> ]pyrimidin
Me	methyl
NMR	nukleární magnetická rezonance
PFAE	perfluoroalkylether
Ph	fenyl
PLA	polylaktid
ROP	„ring-opening“ polymerizace
RT	laboratorní teplota (room temperature)
stabaxol	<i>N,N'</i> -bis(2,6-di(isopropyl)fenyl)karbodiimid
THF	tetrahydrofuran
THF-d <sub>8</sub>	deuterovaný tetrahydrofuran

TMS	trimethylsilyl (SiMe <sub>3</sub> )
Tol	toluen
XRD	rentgenostrukturní analýza (X-ray diffraction)

# 1. ÚVOD

Dnes, v době stále rostoucí pozornosti k ekologickým dopadům konání jednotlivců i průmyslových závodů, je na snadě směřovat k co nejšetrnějším technologickým postupům i v oblasti chemických výrob. Mnoho průmyslově rozšířených výrob využívá ve svých technologiích k uskutečnění požadovaných chemických reakcí katalyzátory, často na bázi kovů. Nerostné zásoby těchto katalyzujících kovů na Zemi jsou však velmi omezené a nelze s nimi tedy počítat do budoucna, navíc těžba, čištění, zpracování i následná likvidace zbytků těchto často toxických kovů představuje zátěž pro životní prostředí i ekonomiku daných podniků.

Řešení může představovat katalýza pomocí alternativních sloučenin, například superbází, které už našly své využití při katalýzách organických syntéz. Tyto vysokoenergetické systémy jsou vhodné pro katalýzu rozličných reakcí, nejsou tak toxické a nabízí se i možnosti jejich recyklace při průmyslovém využití. Zajímavé jsou také konfigurační vlastnosti, kdy lze pomocí jemných modifikací molekuly superbáze vytvářet vysoce specifikované katalyzátory. [1]

Superbáze jsou poměrně mladou skupinou, od prvního použití superbáze jako katalyzátoru v roce 1947 [2] tato skupina zaznamenala prudký vývoj a zejména v posledních desetiletích se díky svým jedinečným katalytickým vlastnostem velmi rozšířila. Dnes se můžeme setkat se superbazickými katalyzátory nejen jakožto iniciátory polymeračních reakcí, ale také v organické syntéze, materiálovém inženýrství, a dokonce v lékařských disciplínách. [3] Navzdory rostoucímu zájmu o tuto skupinu představují superbáze zatím nepříliš probádané, avšak velmi slibně se rozvíjející odvětví moderní chemie.

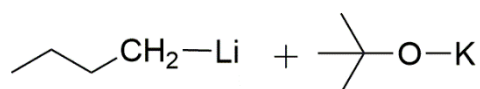
## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1. Superbáze - guanidin

Jako báze označujeme podle tradiční Brønstedovy teorie sloučeniny, které jsou schopny vázat proton, podle teorie Lewisovy, jsou to sloučeniny, které mají volný elektronový pár schopný tvořit novou vazbu, tedy struktury vystupující jako donor elektronové hustoty. [4] Mezi tradiční báze řadíme oxidy kovů, hydroxidy a struktury, ve vodném prostředí tvořící hydroxidový anion. [5] Sloučeniny s velmi vysokou bazicitou se někdy označují jako superbáze, [6] podle Caubèreho by se však jako superbáze měly označovat pouze sloučeniny vzniklé smícháním dvou nebo více bází vedoucí ke vzniku nové struktury s vlastními specifickými vlastnostmi. [7]

Prvním, kdo takto využil směsi různých bazických sloučenin byl A. Morton v roce 1947, když pomocí kombinace sodné soli alkoxidu a sodné soli uhlovodíku katalyzoval polymeraci butadienu a izoprenu. Při pokusech jednoznačně prokázal, že různé alkoxidy, přidávané ke stále stejnému sodnému derivátu uhlovodíku, různým způsobem ovlivňují vlastnosti reakcí, ačkoliv samotné alkoxidy jsou v rámci těchto reakcí inertní a jejich přítomnost by tedy neměla mít na průběh reakcí vliv. Navíc se ukázalo, že tyto alfinové (alkohol-olefinové) katalyzátory působí nejen na rychlost a selektivitu reakce, ale také na vnitřní viskozitu získaného polymeru, a tedy i jeho vlastnosti. [2]

S nápadem použít ve směsi dvojice různých kationtů přišel pak v roce 1967 Schlosser. Zkoumal směs ekvimolárního množství butyllithia a *t*-butoxidu draselného (LIC-KOR) (Obrázek 1) při reakcích s allylovými a vinylovými protony. Použitá směs ukázala nejen vyšší selektivitu i výtěžek než do té doby používaná reakce s butylsodíkem, popřípadě butylodraslíkem, ale také vyšší stabilitu v kontaktu s použitými rozpouštědly. Právě tyto směsi organolithné sloučeniny a alkoholátu byly prvními smíšenými agregáty se silně polarizovanou vazbou, a tedy velmi vysokou reaktivitou, které se začaly používat pro usnadnění dalších reakcí. Umožnily totiž odštěpení i málo kyselých vodíků a následnou metalaci u sloučenin, u nichž byla tato reakce předtím jen obtížně proveditelná, například alkenů ve vinylové a allylové pozici, dienů a polyenů, arenů, alkylarenů nebo heterocyků. [8]



Obrázek 1: Směs butyllithia a t-butoxidu draselného jako příklad Schlosserovy báze

Zvláštní místo v chemii superbazických sloučenin pak zaujímají sloučeniny obsahující atomy dusíku. Tyto dusíkaté skupiny – amidiny a guanidiny jsou nejen velmi schopné katalyzátory chemických reakcí, zajímavé jsou také tím, že díky volným elektronovým párům na atomu dusíku nabízí příležitosti pro tvorbu komplexních sloučenin. [9] Právě tyto komplexní sloučeniny mohou díky specifické geometrii katalyzovat dané reakce maximálně cíleně. Guanidiny pak navíc díky guanidinové funkční skupině vykazují biologickou aktivitu, jíž se využívá při tvorbě léčiv nebo i umělých peptidů. [1]

Byly to totiž právě guanidiny, které jakožto mimořádně účinné superbáze poprvé umožnily provedení řady reakcí. Například v roce 2001 byly využity guanidinové superbáze jako katalyzátory enantioselektivní silylace indan-1-olu terc-butyldimetylsilyl chloridem (TBDMSCl), respektive triisopropylsilyl chloridem (TIPSCl). Vlivem stereogenního centra na uhlíku 1 totiž při katalýze jinými bázemi vznikala směs *R*- a *S*- izomerů, jež se nedařilo úspěšně oddělit během kapalinové chromatografie, ani dalších separačních metod. Po sérii pokusů s opticky aktivními guanidiny byl nalezen optimální bicycký guanidin poskytující požadovaný *R*- produkt s vysokou selektivitou (Schéma 1). Další výhodou guanidinových bází je zároveň snadná zpětná recyklovatelnost těchto katalyzátorů. [10]

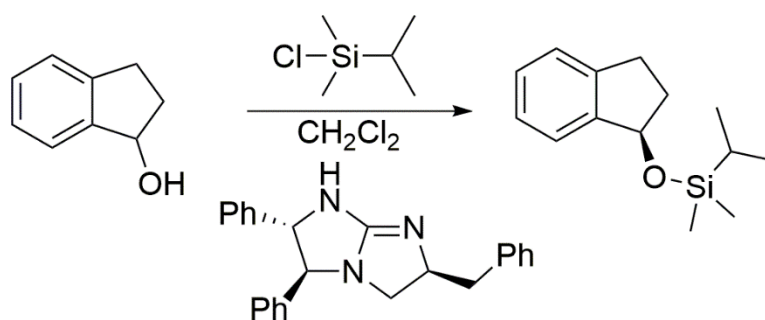


Schéma 1: Enantioselektivní silylace sekundárního alkoholu [10]

V syntetických praxích je dnes hodně rozšířen triazabicyklodecen (TBD) a to zejména ke katalýze amidačních, aldolových, nebo karbonylačních reakcí. Právě karbonylační reakce jsou poměrně zajímavé, nabízí totiž využití i při cyklizačních reakcích, například pomocí nich lze



dosáhnou různě substituovaných 5-methyl oxazolidinů z prop-2-yn aminu (Schéma 2). TBD zde jako báze atakuje kyselý vodík dusíku NH, čímž vzniká na dusíku záporný náboj interagující s kladně polarizovaným uhlíkem CO<sub>2</sub>. [11]

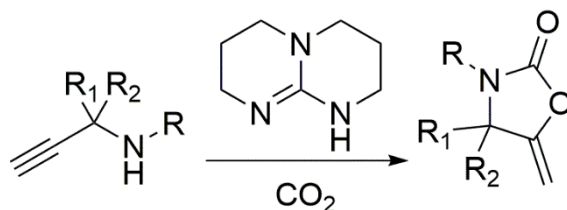


Schéma 2: TBD jako katalyzátor karbonylační reakce [11]

## 2.2. Guanidiny a biguanidy - vlastnosti

Guanidin je dusíkatá molekula se sumárním vzorcem CH<sub>5</sub>N<sub>3</sub>. Jeho struktura je podobná močovině, místo atomu kyslíku je však k centrálnímu uhlíku dvojnou vazbou připojen třetí atom dusíku. Z toho také vychází názvy iminomočovina a aminomethanamidin. [12] Hodnota pK<sub>A</sub> guanidinu je 13,6, jedná se tedy o velmi silnou bázi. Tato uvedená velmi vysoká bazicita je vysvětlována pomocí rezonance šesti π-elektronů (Schéma 3) která se pohybuje mezi 6-8 kcal/mol. Dvojná vazba je ve výsledku delokalizována, všechny N-C vazby mají částečně násobný charakter, a tedy i molekulové vzdálenosti N-C jsou zkráceny na 1,34 Å. [13] Tuto situaci, kdy je dvojná vazba delokalizována mezi tři možné rovnocenné symetrické vazby planárního uhlíku, nazýváme podle tvaru jako takzvanou Y-aromaticitu. [14]

V závislosti na pH se guanidin vyskytuje jako molekula neutrální, jako kationt – guanidinium, nebo jako aniont – guanidinát. Ve své neutrální podobě je guanidin díky silné rezonanční stabilitě konjugované kyseliny silná Brønstedovská báze. Vlivem volného elektronového páru na iminovém atomu dusíku se zároveň jedná o Lewisovskou bázi a takzvaný měkký ligand. [9]

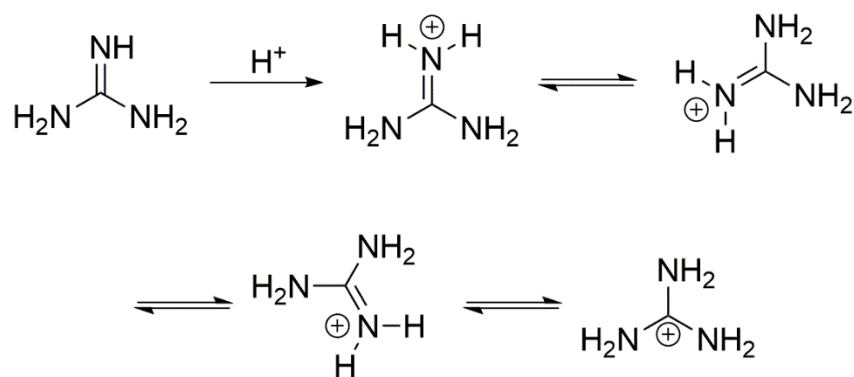


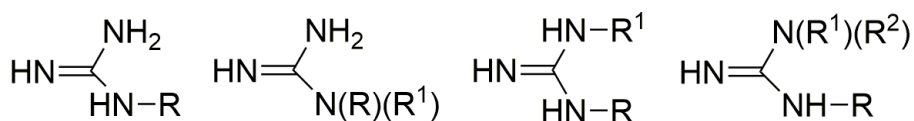
Schéma 3: Guanidin a rezonanční struktury guanidinia

Guanidin je síce samostatné chemické individuum, ale pro použitie pojmu superbáze ve smyslu Caubèreho definice lze na guanidin nahližet jako na kombinaci amidinu a aminu. Tím je splněna podmínka směsi dvou různých bazických sloučenin, a zároveň výsledná bazicita je skutečně vyšší než prostá suma amidinu a aminu. Právě vysoká bazicita a nukleofilita předurčila guanidinům funkci vysoce účinných katalyzátorů pro běžné výrobní praxe i specializované laboratorní preparace, a to dokonce i asymetrických nebo enantioselektivních. [15]

Bez zajímavosti také nejsou chaotropní účinky guanidinu, tedy schopnost rozrušovat vodíkové vazby, potom lze guanidiny ve své podstatě chápat jako denaturační činidla. [16] Toho se využívá například pro inaktivaci RNáz při extrakci RNA z živočišných buněk. [17] Alifatické guanidiny mají baktericidní, algaecidní a fungicidní efekt. Jejich velká povrchová aktivita totiž narušuje buněčnou stěnu mikroorganismu. Výhodou jsou také výborné disperzní vlastnosti a snadná odbouratelnost. [18]

Význam guanidinů je však mnohem širší. Jakožto struktura velmi bohatá na dusík je využívám jako hnojivo nebo palivo. Zároveň se však jedná o významný metabolit biologických pochodů a některé živé organismy si jej dokonce sami syntetizují. Příkladem budiž šestnáctikroková syntéza vycházející z oxidu uhličitého a amoniaku, kterou popsal Wang roku 2019, jež byla pozorována u sinic. [19] Dále, ačkoliv se samostatný guanidin vyskytuje v organismech pouze v minimálním množství, guanidinová funkční skupina je součástí základní aminokyseliny argininu, přítomného ve všech živých organismech. [20] Vliv guanidinové funkce na živé organismy potvrzuje taky fakt, že podobné struktury jsou součástí různých rostlinných i živočišných toxinů, například anatoxin-a produkovaný bakterií *Anabaena Circinalis* je ireverzibilní inhibitor cholinesterázy. [21] Na bázi guanidinu a jeho derivátů také stojí celá řada

struktur používaných jako léčiva, těm bude v této práci věnována pozornost později. Přehled strukturálních derivátů je níže na obrázku (Obrázek 2).



Obrázek 2: Deriváty guanidinu [20]

Od struktury guanidinu je odvozen biguanid, formální dimer guanidinu. Je nazýván také diguanid, 1-(diaminomethyliden)guanidin nebo diamid imidodikarboimidu, a je to struktura vzniklá připojením diaminouhlíku ke guanidinu. Má sumární vzorec  $C_2H_7N_5$ , molární hmotnost 101,11 a označení CAS 56-03-1. Je nositelem podobných vlastností jako guanidin. [22]

Biguanid je kondenzátem dvou guanidinových molekul a vykazuje podobné strukturální vlastnosti jako biuret, kondenzát dvou molekul močoviny. Podobně jako u guanidinu je častý výskyt ve formě solí, například halogenidů. Zajímavé však je, že tyto soli nevykazují vůbec tak vysoké elektrolytické vlastnosti jako soli anorganické. Naopak, ve vyšších koncentracích se zkoumaný systém biguanid hydrochlorid – sacharóza – voda se chováním spíše podobal systému močovina – sacharóza-voda, tedy systému neiontovému, než systému NaCl – sacharóza – voda. [23]

Navzdory zmíněné podobnosti s močovinou se jevila kondenzační reakce podobná kondenzaci močoviny na biuret pro případ guanidinu dlouho nerealizovatelná. Jednu z prvních syntéz biguanidu popsala již v roce 1892 dvojice německých chemiků Dieckmann a Bamberger. Dobře vysušený guanidinium chlorid byl na olejové lázni zahřán na 180-185 °C, dokud se nezačal odpařovat amoniak. Tavenina se nechala zchladnout a poté byla ve vodě zfiltrována. Filtrační koláč byl ihned rozpuštěn v amoniakálním roztoku  $CuSO_4$ . Z roztoku se pak získal biguanid měďnatý v podobě růžových jehliček. Reakci je možné provádět i jako demonstrační například při výuce a zároveň umožňuje detekovat i stopová množství guanidinů. Teplotu je vhodné držet v hodnotách do 185 °C, jinak by mohlo docházet k termickému rozkladu již vzniklé soli biguanidu. Pro běžnou přípravu biguanidu pak přepracovali metodu Smolky a Friedricha vycházející z dikyan diamidu (Schéma 4). Tento se zahřívá ve směsi s chloridem amonným na teplotu asi 195 °C, při které se nechá asi 5-10 minut reagovat a poté pozvolna vychladnout. Při

nižších teplotách reakce neprobíhá, při vyšších může naopak docházet k rozkladu požadovaného produktu. Ze vzniklé taveniny se biguanid oddělí stejně jako ve výše popsané reakci s guanidin hydrochloridem, tedy jako sůl se síranem měďnatým. [24]

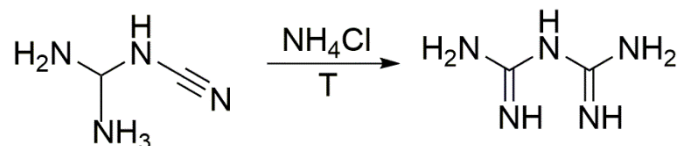


Schéma 4: Syntéza biguanidu dle Smolky a Friedricha [24]

Biguanidy jsou široce využívány jako katalyzátory ať už při průmyslových aplikacích, nebo i laboratorních syntézách. Velmi zajímavé a nové využití představuje kondenzace biguanidu do jakési klastrové struktury. Gong s kolegi provedli reakci melaminu s *N,N'*-bis(parabromfenyl) biguanidem za katalýzy jodidem měďným za přítomnosti uhličitanu draselného v DMSO. Tím vznikl velmi zajímavý cyklický hexamer. Jeho neobvyklé prostorové struktury a orientace bylo využito při bazické katalýze Knoevenagelovy kondenzace, a to s mnohem lepším výtěžkem než u běžně používaných pyridinů a piperidinů. [25]

### 2.2.1. Biologicky aktivní deriváty guanidinu

Aminokyseliny jsou bílé, krystalické, s neostrým bodem tání. Při teplotách nad 300 °C se rozkládají. Jsou nerozpustné v nepolárních rozpouštědlech a pouze omezeně rozpustné v polárních. Příčinou tohoto chování je skutečnost, že v pevné fázi aminokyseliny přednostně zaujmají dipolární strukturu, kdy se vodík z karboxylové funkce přesune na aminoskupinu (Schéma 5). Tento předpoklad byl i ověřen měřením Ramanových spekter, kde v pevné fázi signály typické pro NH<sub>2</sub> a COOH skupinu zcela chybí. [26]

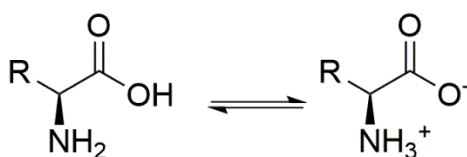
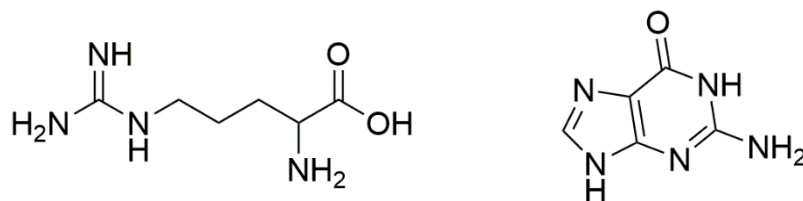


Schéma 5: Obecná a obecná dipolární struktura aminokyseliny

Jedou z dvaceti základních proteintvorných  $\alpha$ -aminokyselin obsažených ve všech živých organismech je arginin, nesoucí elementární guanidovou jednotku připojenou lineárním řetězcem k základnímu aminokyselinovému skeletu (Obrázek 3). Uhlík  $\alpha$  je chirální a nabízí tedy dvě různé možnosti konformací. Zajímavé je, že běžně se vyskytují pouze L-enantiomery, aminokyseliny s konfigurací D- byly pozorovány pouze v buněčné stěně některých bakterií a rostlin. Podle odhadů jsou aminokyseliny starší než 300 milionů let, kdy vznikly důsledkem elektrického výboje v tehdejší atmosféře z vodíku, methanu, amoniaku a vody. [26]

Za další příklad guanidinové struktury přítomné v biologicky významných sloučeninách je možné považovat guanin. V něm najdeme guanidinovou strukturu substituovanou do cyklické molekuly na bázi purinu. Guanin patří spolu s adeninem, cytosinem, thyminem a uracilem mezi základní dusíkaté báze přítomné v buňkách všech živých tvorů. Tyto báze totiž spolu s molekulou pentózy a zbytkem kyseliny fosforečné utváří základní stavební jednotku nukleových kyselin DNA a RNA.



Obrázek 3: Biologicky významné deriváty guanidinu, vlevo arginin, vpravo guanin

Guanin je jinak nazývaný 2-aminohypoxanthin, 2-amino-6-hydroxypurin, nebo 2-Amino-1,7-dihydro-6H-purin-6-on. Volný interaguje s dalšími třemi molekulami v jakýsi tetramer, ve kterém jsou molekuly spolu spojeny vodíkovými můstky. Oproti běžné dvoušroubovici zaujímají guaninové úseky v přítomnosti sodných nebo draselných iontů stabilně strukturu čtyřšroubovice. Guanin lze využít například při přípravách monomerů nukleových kyselin pro stavbu peptidů s cílenou sekvencí. [27]

Guanin ve volné formě se vyskytuje v mléku savců a také jejich exkrementech. Poprvé byl izolován z exkrementů ptáků nazývaného guáno, odtud pochází jeho název. Nejjednodušším a nejběžnějším způsobem syntézy vychází z 4,5-diamino pyrimidinu. Po reakcích doplňujících

aminoskupinu a oxoskupinu se realizuje cyklizační reakce za použití kyseliny mravenčí. (Schéma 6) Tu by bylo možné nahradit též formamidem. [28]

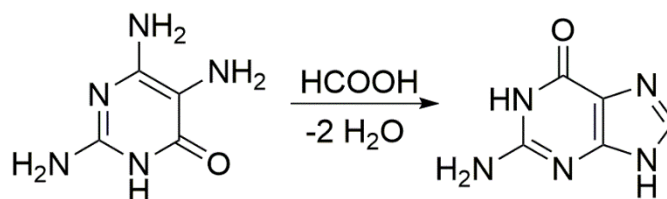


Schéma 6: Cyklizační reakce při syntéze guaninu [28]

Modernější alternativu představuje například Yamazaki-Clausenova syntéza, která nabízí i možnost přípravy substituovaného guaninu. (Schéma 7) Vychází z 5-amino-4-karbamoyl imidazolu, který reaguje s benzoylisothiokyanátem v prostředí acetonu a uhličitanu draselného za vzniku 5-[(thiokarbamoyl)-amino]-1-imidazol-4-karboxamidu. Po následné bazicky katalyzované kondenzaci s měďnatou solí vzniká požadovaný guanin. [29]

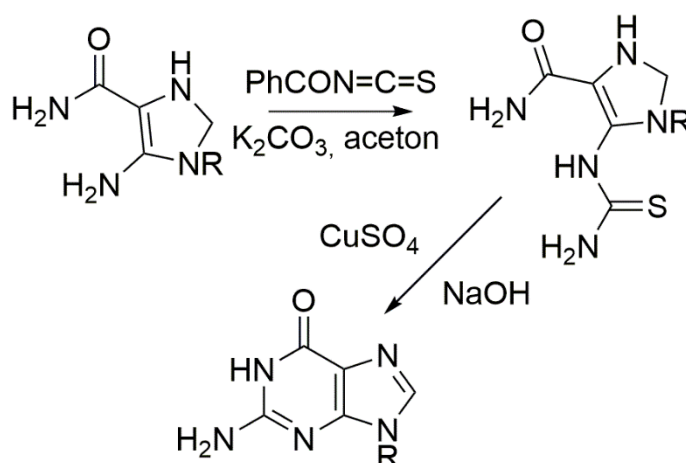


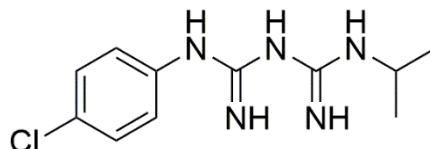
Schéma 7: Yamazaki-Clausenova syntéza guaninu substituovaného v poloze 9 [29]

## 2.2.2. Využití guanidů a biguanidů jakožto léčiv

### Antimalarika

Příkladem biologické aktivity je, že na bázi guanidinové skupiny funguje také řada léčiv. Například antimalarikum Paludrin vyvinuté v roce 1945 skupinou vědců z Liverpoolské univerzity. To je specifické jednak tím, že se jedná o zcela novou strukturu odlišnou od do té doby používaných chininů a chinolinů, zároveň má oproti ostatním léčivům účinek i na formy parazita mimo krvinky. [30]

Paludrin (Obrázek 4), systematicky N1-4-chlorophenyl-N5-isopropyldiguanid nebyl objeven náhodně, průzkum podobných dusíkatých struktur probíhal dlouhodobě. Původní předpoklad byl, že léčiva fungují díky určité podobnosti riboflavinu neboli vitamínu B2, to však výzkumy nepotvrdily. Schonhofer pak spojoval antimalarický účinek tehdy užívaného mecaprinu s parachinonoidní strukturou, tedy atomu dusíku jako součásti cyklu a zároveň 5-alkylamino skupiny. Na základě provedených studií byla jeho hypotéza upravena a rozšířena i na orthochinonoidní konformaci a protimalarický účinek je tedy očekáván, pokud jsou přítomny jak arylaminové, tak alkylaminové substituenty, z nichž každý umožňuje tvorbu tautomerů podobných o-, nebo p-chinonoidu. [31]



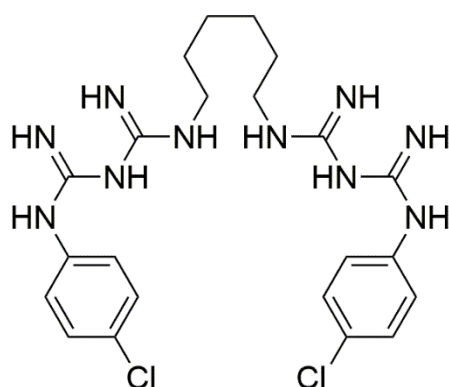
Obrázek 4: Struktura Paludrinu

Guanidin je těmto sloučeninám velmi podobný, a i on nabízí dostatek možností tautomerie. Právě rezonanční možnosti byly zkoumány pro podezření z vlivu na antimalarický účinek, zatímco pyrimidinový cyklus, jež byl do té doby považován za nezbytný, byl s úspěchem nahrazen podobnými heteroenoidními systémy. První pokusy s biguanidy však nebyly příliš úspěšné, neaktivita byla tehdy vysvětlována přílišnou bazicitou a vlivem rezonance a iontových nábojů na fyziologické podmínky v těle. Po úpravách se ale některé deriváty na bázi mono/di alkyl/aryl biguanidů ukázaly jako vysoce účinné, a to i na dřívější vývojová stadia parazita. Díky tomu se biguanidy ukázaly mnohem efektivnější. [31]





připravena chemiky Curdem a Rosem. Z dalších studií vyplynulo, že substituované bisbiguanidy vykazují lepší antibakteriální účinky než monobisguanidy. U bisbiguanidů je potom vhodné, aby obě biguanidové části nebyly odděleny příliš objemným řetězcem. Substituované deriváty vykazaly lepší vlastnosti, nejlepší účinky byly nalezeny u p-halogen-arylové skupiny navázané na dusíku 5 biguanidové skupiny. Zde se z halogenů navázaných v para poloze k řetězci osvědčil spíše chlor a brom než fluor. Naopak při pokusech s různými substituenty dusíku N6 bylo zjištěno, že vodíkový atom je na tomto místě žádoucí. Sloučeniny byly s úspěchem testovány na široké spektrum grampozitivních i gramnegativních bakterií a našly uplatnění jako antiseptika v humánní i veterinární medicíně. [34]



Obrázek 6: Struktura chlorhexidinu

## 2.3. Sloučeniny Guanidinu v koordinační chemii

Díky své struktuře bohaté na  $\pi$ -elektrony jsou guanidiny (Y-aromaticita) dobré donory schopné tvořit stabilní komplexy s kovy v různých oxidačních stavech. [3] Tomu napomáhá i schopnost atomů vodíku na atomech dusíku centrálního motivu tvořit vodíkové můstky s akceptory této H-vazby. Tím je zvýšena elektrofilita tohoto akceptoru a snížena aktivační energie komplexační reakce. [9] Guanidiny mohou v komplexních sloučeninách vystupovat jako neutrální molekuly, guanidináty(1-) nebo dianionické guanidináty(2-). (Schéma 8) Z těchto guanidinátů jsou nejtypičtější tetrasubstituované guanidináty, které se získávají z neutrálních guanidinů při reakci se silnou organickou bazí, například s butyllithiem. Takto vzniklé anionty jsou ještě lepšími donory než neutrální guanidiny. [9]

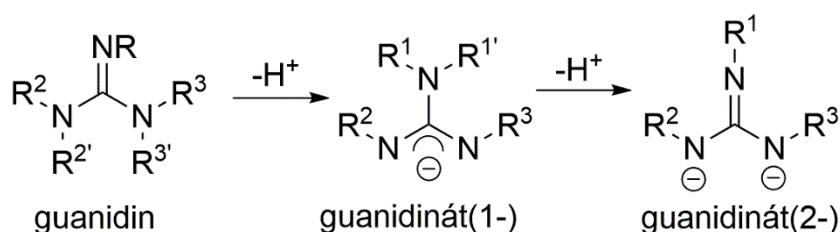


Schéma 8: Centrální motiv sloučenin guanidinu

Oproti jiným dusíkatým sloučeninám nebyla koordinační chemii guanidinů dlouho věnována pozornost. Vysvětlení lze hledat ve velké bazicitě a také v tom, že guanidiniové kationty, které vznikají z guanidinů ve vodném prostředí ztrácí svůj delokalizovaný elektronový pár, čímž se komplexotvorná schopnost struktur značně snižuje. [14] Prvními výzkumy v tomto směru provedl v roce 1964 Longhi. Se svými kolegy sestavili působivou škálu komplexů Tetramethylguanidinu (TMG) s kovy v oxidačním stavu 2+. Tuto paletu ještě rozšířil na bis-(choro)-tetrakis-(tetramethylguanudin) komplexy dvojmocných jako měď, zinek, paládium nebo kobalt. [35] První guanidináty(1-) byly připraveny nedlouho poté, roku 1968, a to právě z lithného guanidinu. [36]

Dalším milníkem pro chemii guanidinů a amidinů obecně byl rok 1981, kdy si McCoy [11] všiml, že při dehydratačních reakcích diesteru cyklopropanu k nimž se běžně využívaly amidinové báze diazabicykloumdecen (DBU) a diazabicyklononacen (DBN) vzniká za určitých podmínek neznámý vedlejší produkt. Například při reakci diesteru cyklopropanu vznikl v reakci

s DBU až s 60% výtěžkem tetracyklický dihydropyridin-4-on. (Schéma 9) Tím bylo jednoznačně prokázáno, že fragmenty DBU se působením nukleofilních interakcí spojují s molekulou reagentu. [11] Objev nukleofilních vlastností znamenal prudký nárůst zájmu o amidiny a guanidiny obecně, a tedy i o jejich koordinační chemii. První guanidinát(2-) byl připraven Baileym v roce 1995 dvojnásobnou lithiací trifenylyguanidinu pomocí butyllithia v tetrahydrofuranu. [37] Guanidiny(2-) jsou tedy nejmladší a dodnes nejméně prozkoumanou skupinou koordinačních sloučenin guanidinu. Přesto, nebo možná právě proto se však jedná o velmi zajímavou skupinu hodnou dalšího výzkumu.

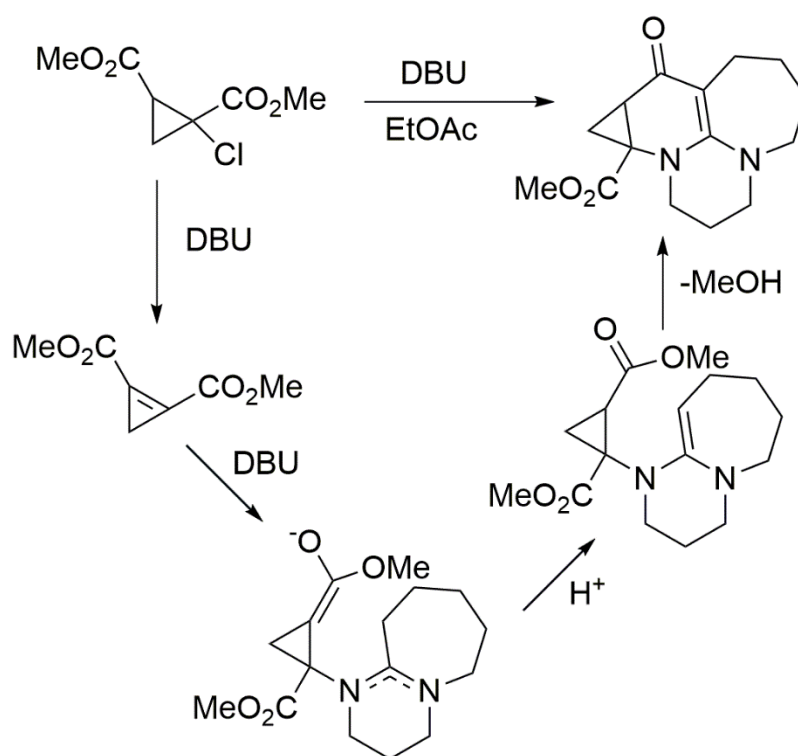


Schéma 9: Interkalace DBU do diesteru cyklopropanu

Svou bioaktivitou, nízkou toxicitou a koordinačními možnostmi se guanidiny a guanidináty kovů staly další zájmovou oblastí chemie. Například od komplexů s hořečnatým iontem se slibují zajímavé vlastnosti v lékařství. Léčivé účinky hořečnatých sloučenin zejména na kožní poranění byly již pozorovány dříve, a proto jsou dnes hořečnaté sloučeniny častou součástí vazelín a gelů určených pro styk s kůží. Navíc bylo prokázáno, že agregace těchto iontů do složitější polymerní struktury prodlouží jejich účinek v těle pacienta. Tyto vlastnosti v kombinaci s antiseptickými a hydrodynamickými vlastnostmi guanidinů způsobily zájem o výzkum možností kombinací

těchto vlastností v koordinační sloučenině guanidinu. [38] V roce 2018 byla úspěšně provedena příprava komplexu PMAG (polymetakrylát guanidin) reakcí MAG (methakrylát guanidin) s pentahydrátem síranu hořečnatého. MAG byl syntetizován běžnou reakcí guanidin karbonátu se dvěma ekvivalenty kyseliny methakrylové. (Schéma 10) U získaného produktu byly prokázány zvýšené baktericidní účinky a nyní prochází dalšími testy. [38]

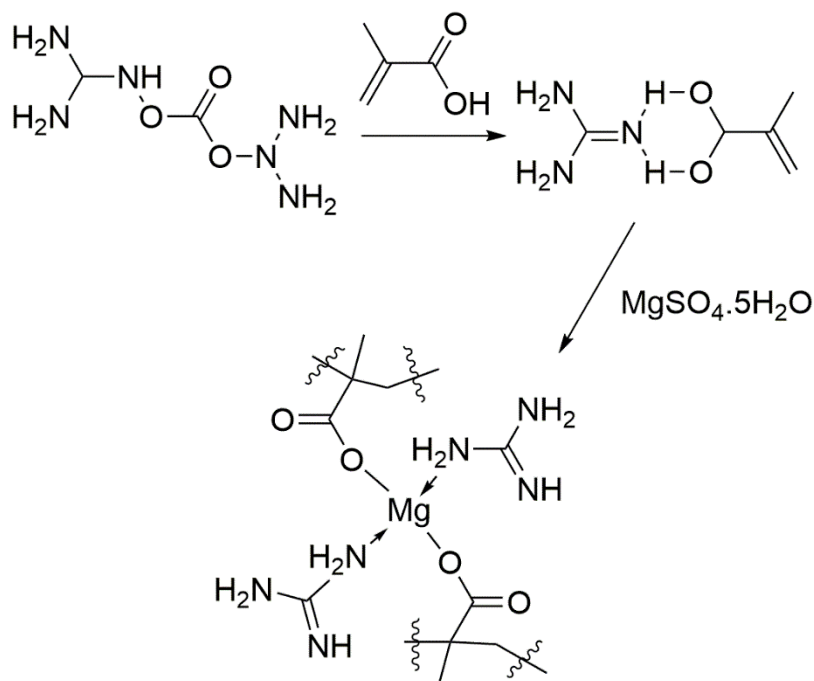


Schéma 10: Příprava  $Mg^{2+}$  guanidínátu z guanidín karbonátu [38]

Historie hořečnatých guanidinů je však delší, například v roce 2010 vědeckými vědci ze Heidelbergu prováděli sérii reakcí s 1,3,4,6,7,8- hexahydro-2H-pyrimido[1,2-a]-pirimidinem (hppH). Ten reaguje spolu s Grignardovou sloučeninou  $MeMgBr$ , za vzniku  $[MgBr(hpp)]_4$  komplexu. To nasměrovalo pozornost také ke sloučeninám zinku a při následných pokusech se povedlo připravit i analogický komplex pomocí reakce s  $ZnCl_2$ . [39] Svou hlavní pozornost však autoři směřovali na komplexní sloučeniny boru. Již dříve představili komplexní sloučeninu vzniklou reakcí hppH s diboranem  $B_2Cl_2(NMe_2)_2$  (Schéma 11). Vzniklý komplex  $[(HMe_2N)B(hpp)]_2Cl_2$  obsahuje kromě dvou guanidínátových jednotek také další dvě donorní  $Me_2NH$  skupiny. Pro přípravu čistě borového komplexu byl zvolen zvláštní postup. Reakcí hppH s  $Me_3N \cdot BH_3$  vzniká adukt  $hppH \cdot BH_3$ , jehož zahřátím  $85^\circ C$  dochází k dehydrogenaci a tvorbě dimerního  $[BH_2(hpp)]_2$ . Při zahřátí nad  $110^\circ C$  dochází ke dvojnásobné dehydrogenaci za vzniku

vazby mezi dvěma atomy boru v  $[\text{BH}(\text{hpp})]_2$ . Využit těchto sloučenin boru je možné například jakožto katalyzátorů při oxidativních adicích. [39]

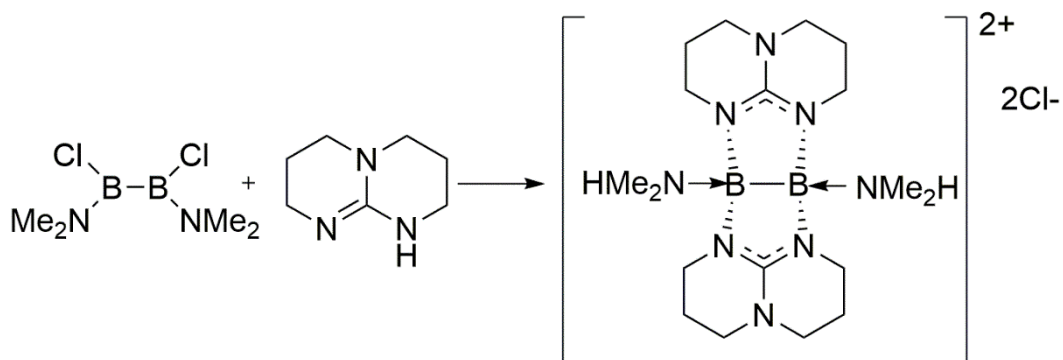


Schéma 11: Popsaná příprava borového guanidínátu [39]

Hliník má v koordinační chemii guanidinů už delší historii. Roku 1955 byly pozorovány zvláštní vlastnosti síranu guanidin-hlinitého ve formě hexahydrátu  $(\text{CN}_3\text{H}_6)\text{Al}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Zájem poutaly hlavně jeho ferroelektrické a strukturní vlastnosti, které byly předmětem mnoha prací. [40] Další komplexní sloučeniny hliníku a guanidinu však stály mimo pozornost a zájmu se těší až v poslední době. V roce 2021 bylo připraveno čtrnáct nových amidinů a guanidinů hliníku, při použití různých linkerů spojujících dvě molekuly Dipp-amidinu, a Dipp-guanidinu. Nejlepší konverze bylo pak dosaženo při použití 1,3-dimethylbenzenu. (Schéma 12) Reakci byla prováděna v toluenu za použití trimethylhliníku. Následně proběhly i pokusy nahradit methyl skupiny na hliníku reakcí s elementárním jódem, ty však probíhaly v nízkých výtěžcích a pouze u amidinů. Tyto komplexy jsou vhodné například ke katalýze polymeračních reakcí cyklických esterů, a to s vysokou selektivitou a bez použití katalyzátorů založených na vzácných nebo toxických kovech. [41]

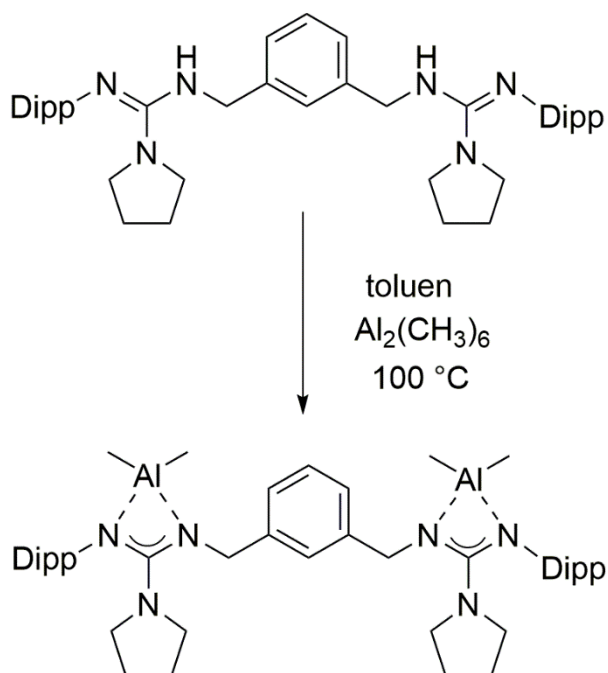


Schéma 12: Příklad syntézy guanidinu hliníku [41]

Guanidináty lithné lze potenciálně využít na poli chemické katalýzy, nových materiálů a také stabilizace netypických mocností kovů. [42] Zajímavé jsou také komplexy mědi. Měď je totiž součástí některých enzymů, a tak se kromě katalytických vlastností očekává i využití v biochemii. Také těchto komplexů byla proto v nedávné době připravena celá řada, a to například skupinou vědců z Dortmundu. [43] Do dnešních dní byl již připraven nespočet koordinačních sloučenin kovů, a to i kovů ušlechtilých, jako například zlata. [44] Guanidiny a jejich komplexy se rozšířily do nejrůznějších odvětví chemie. Guanidiny samotné se využívají například jako nukleofily při organických syntézách [11], nebo i jako bazické katalyzátory specifických technologických reakcí, jako například ukládání  $\text{CO}_2$  při syntéze chinazolin-2,4-dionu z 2-aminobenzonitrilu. [45] Komplexní sloučeniny guanidinu se využívají rovněž jako katalyzátory, a to i u vysoce specifických enantioselektivních reakcí, jako například syntéza aminokyselin. [9] Uplatnění našly také v lékařství, kdy se komplexy guanidinu s chitosanem používají jako aditiva do papíru i materiálu na povlékání postelí. Zvyšují tak odolnost materiálu vůči vlhku a také prokazují značnou antimikrobiální aktivitu. [46]

### 3. PRAKTICKÁ ČÁST

Všechna rozpouštědla a chemikálie byly získány od komerčních dodavatelů nebo ze zdrojů katedry. Pro vybrané reakce byla použita ochranná atmosféra argonu čistoty 5.0 (99,999 %, dodatečné sušení přes sušící kolonu SUPELCO Supelpure®-O).

1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  APT,  $^7\text{Li}$ ,  $^{119}\text{Sn}$ ) a 2D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ -HMBC a  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY) NMR spektra v roztocích  $\text{C}_6\text{D}_6$  a/nebo 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),  $^7\text{Li}\{^1\text{H}\}$  (194,37 MHz),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125,76 MHz) a  $^{119}\text{Sn}\{^1\text{H}\}$  (186,50 MHz), popřípadě Bruker UltraShield™ 400 spektrometr (pro  $^1\text{H}$  (400,13 MHz),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100,58 MHz) a  $^7\text{Li}\{^1\text{H}\}$  (155,45 MHz)) při 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 ( $\delta(^1\text{H}) = 7,16$ ) nebo 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  $\text{Me}_4\text{Sn}$  ( $\delta(^{119}\text{Sn}) = 0,0$ ),  $^7\text{Li}$  na externí 1M roztok  $\text{LiCl}$  v  $\text{D}_2\text{O}$  ( $\delta(^7\text{Li}) = 0,00$  ppm) a  $^{15}\text{N}$  na externí  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (90% in  $\text{CDCl}_3$ ). Všechna  $^{13}\text{C}$  NMR spektra byla měřena se standardním dekaplinkem protonů a CH s  $\text{CH}_3$  vs. C s  $\text{CH}_2$  skupiny byly rozlišeny pomocí metody APT. [47] Signály příslušných chemicky neekvivalentních vodíkových, uhlíkových a dusíkových atomů byly v NMR spektrech rozlišeny na základě  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC a/nebo  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC, popřípadě  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ -HMBC a  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY. Příprava a charakterizace sloučeniny **1** je součástí diplomové práce Ing. Lukáše Vlka [48].

Pozvolným ochlazením příslušného nasyceného roztoku připravené sloučeniny při 25 °C v odpovídajícím organickém rozpouštědle ( $\text{Et}_2\text{O}$ , THF, Hexan nebo toluen) na +4 °C, popřípadě -30 °C byl získán monokrystalický materiál vhodný k XRD analýze.

Pro monokrystal **2**, **5**, **6** a **1.HCl** byla kompletní difrakční data získána při 150(2)K na difraktometru typu Bruker D8-Venture s Mo (Mo/ $\text{K}\alpha$  zdroj;  $\lambda = 0.71073$  Å) mikrofokusem RTG ( $\mu\text{S}$ ) zdrojem, data byla zaznamenána pomocí Photon CMOS detektoru. Vzorek byl chlazen přístrojem Cryostream 800, firmy Oxford Cryosystems.

Difrakční záznamy byly integrovány a škálovány pomocí programového balíku Bruker SAINT. Korekce na absorpci byly provedeny použitím metod Multi-Scan (SADABS). Získaná data byla dořešena pomocí programů XT-version 2014/5 a SHELXL-2014/7 implementovaných v systému APEX3 v2016.5-0 (Bruker AXS).

Těžké atomy byly upřesněny anizotropicky. Vodíkové atomy byly většinou lokalizovány na diferenční Fourierově mapě, avšak pro konečné 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 a  $H_{iso}(H) = 1,5 U_{eq}$  pro alifatické skupiny s délkami vazeb C–H = 0,96; 0,97; 0,98 a 0,93 Å pro methyl, methylen, methin a vodíkové atomy aromatických kruhů, respektive 0,86 nebo 0,82 Å pro N–H nebo O–H vazby.

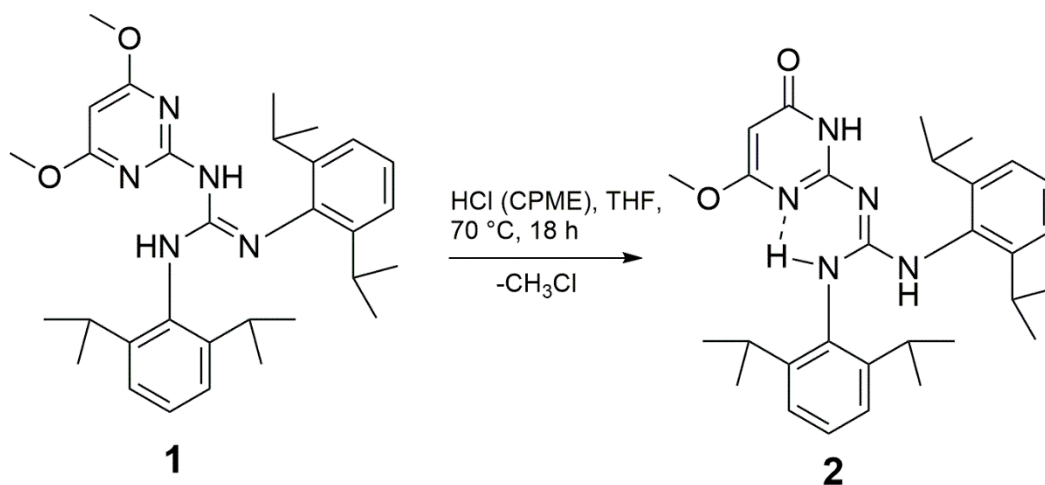
Krystalografická data pro všechny změřené sloučeniny **2**, **5**, **6** a **1.HCl** jsou uvedena v *Tabulce 1*



**Tabulka 1:** Krystalografická data pro sloučeniny **2**, **5**, **6** and **1.HCl**.

Sloučenina	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>1.HCl</b>
<b>Sumární vzorec</b>	$C_{34}H_{49}N_5O_3 \cdot 2(C_4H_8O)$	$C_{62}H_{84}Al_2N_{10}O_4 \cdot 2(C_7H_8)$	$C_{84}H_{126}Cl_4Li_4N_{10}O_{10}Zn_2$	$C_{31}H_{44}N_5O_2 \cdot Cl$
<b>Mr [g/mol]</b>	647,88	1271,61	1736,24	554,16
<b>Krystalografická soustava</b>	monoklonální	trojklonná	trojklonná	monoklonální
<b>Prostorová grupa</b>	$P2_1/n$	$P-1$	$P-1$	$P2_1/c$
<b>Teplota [K]</b>	150	150	150	150
<b>Typ záření</b>	Mo $K\alpha$	Mo $K\alpha$	Mo $K\alpha$	Mo $K\alpha$
<b>a [Å]</b>	13,4482 (8)	10,2137 (9)	10,0581 (8)	11,5668 (9)
<b>b [Å]</b>	17,5815 (9)	13,7422 (18)	12,4947 (9)	15,7411 (10)
<b>c [Å]</b>	15,848 (1)	14,6153 (11)	18,3956 (13)	17,3355 (12)
<b><math>\alpha</math> [°]</b>	90	71,776 (6)	100,112 (4)	90
<b><math>\beta</math> [°]</b>	93,154 (2)	80,427 (5)	97,428 (3)	98,142 (3)
<b><math>\gamma</math> [°]</b>	90	76,539 (6)	92,951 (4)	90
<b>Jednotkový objem buňky [Å<sup>3</sup>]</b>	3741,4 (4)	1885,2 (3)	2250,3 (3)	3124,5 (4)
<b>Počet vz. jednotek v el. buňce, Z</b>	4	1	1	4
<b>Počet změřených reflexí</b>	73003	48671	46365	75387
<b>Počet nezávislých reflexí</b>	8586	6479	8790	6473
<b>Počet pozorovaných reflexí</b>	6354	5800	7717	4992
<b><math>R_{int}</math></b>	0,077	0,034	0,049	0,080
<b><math>(\sin \vartheta/\lambda)_{max}</math> (Å<sup>-1</sup>)</b>	0,651	0,595	0,617	0,628
<b><math>R[F^2 &gt; 2\sigma(F^2)]</math></b>	0,064	0,048	0,063	0,041
<b><math>wR(F^2)</math></b>	0,168	0,121	0,119	0,095
<b>S (míra shody s <math>F^2</math>)</b>	1,05	1,07	1,21	1,05

### 3.1. Příprava sloučeniny 2

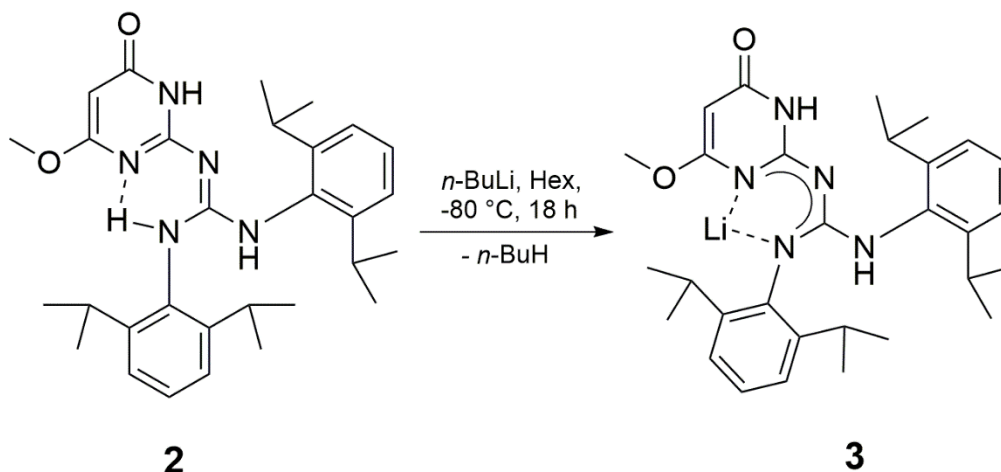


Tato sloučenina byla připravena v kooperaci s kolegou Ing. Lukášem Vlčkem v rámci přípravy cílových sloučenin jeho diplomové práce [48] na pracovišti KOAnCH.

K bezbarvému roztoku **1** (14,000 g; 27,08 mmol) v THF (150 ml) byl za laboratorní teploty přidán 3M roztok HCl v CPME (10,4 ml; 31,14 mmol). Reakční směs byla ohřáta na 70 °C a míchána 18 hodin. Došlo k vyloučení bílé sraženiny surového produktu **2**. Reakční směs byla poté ochlazena na laboratorní teplotu, přidán Et<sub>3</sub>N (0,411 g, 4,06 mmol) a míchána další 1 h. Následně byl přidán THF (200 ml), přičemž došlo k homogenizaci roztoku (zůstaly pouze nerozpuštěná rezidua vzniklého NH<sub>4</sub>Cl). Reakční směs byla zfiltrována a zahuštěna na krystalizační stupeň (cca 80 ml). Surový produkt **2** byl poté rekrystalován. Bylo získáno 10,940 g (78 %) bílého prášku **2** požadované čistoty. Volným odpařováním nasyceného roztoku **2** v THF za laboratorní teploty byl získán monokrystalický materiál vhodný k XRD analýze. <sup>1</sup>H NMR (THF-d<sub>8</sub>, 500 MHz, 295 K) δ: 12,07 (s, 1H, NH<sup>Dipp</sup>...N<sup>tPrm</sup>); 10,26 (s, 1H, NH<sup>Prm</sup>); 7,38 (t, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, 1H, ArH<sup>Dipp</sup>); 7,33 (d, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, 2H, ArH<sup>Dipp</sup>); 7,19 (t, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, 1H, ArH<sup>Dipp</sup>); 7,11 (d, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, 2H, ArH<sup>Dipp</sup>); 6,68 (s, 1H, NH<sup>Dipp</sup>); 4,96 (s, 1H, ArH<sup>Prm</sup>); 3,66 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3,43 (m, 2H, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, CH<sup>iPr</sup>); 3,16 (m, 2H, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, CH<sup>iPr</sup>); 1,38 (d, 6H, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 1,23 (d, 12H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 1,11 (d, 6H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>). <sup>13</sup>C NMR (THF-d<sub>8</sub>, 126 MHz, 295 K) δ: 170,6 (ArC<sub>q</sub><sup>OMe</sup>); 165,4 (ArC<sub>q</sub><sup>C=O</sup>); 159,8 (ArC<sub>q</sub><sup>Prm</sup>); 158,6 (ArC<sub>q</sub><sup>Gua</sup>); 148,6 (ArC<sub>q</sub><sup>Dipp</sup>); 148,0 (ArC<sub>q</sub><sup>Dipp</sup>); 134,1 (ArC<sub>q</sub><sup>Dipp</sup>); 131,2 (ArC<sub>q</sub><sup>Dipp</sup>); 130,2 (ArCH<sup>Dipp</sup>); 128,7 (ArCH<sup>Dipp</sup>); 125,0 (ArCH<sup>Dipp</sup>); 124,0 (ArCH<sup>Dipp</sup>); 83,3 (ArCH<sup>Prm</sup>); 54,6 (O-CH<sub>3</sub>); 29,9 (CH<sup>iPr</sup>); 29,6 (CH<sup>iPr</sup>); 26,1 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 24,7 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 24,0 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>);

22,7 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ).  $^{15}\text{N}$  NMR (THF- $d_8$ , 50,7 MHz, 295 K)  $\delta$ : -197 (s,  $N_t^{\text{Prm}}=\text{C}_q^{\text{Prm}}$ ); -222 (s,  $\text{NH}^{\text{Prm}}$ ); -227 (s,  $N_t^{\text{Prm}}=\text{C}_q^{\text{Gua}}$ ); -285 (s,  $\text{NH}^{\text{Dipp}}\dots\text{N}_t^{\text{Prm}}$ ); -288 (s,  $\text{NH}^{\text{Dipp}}$ ).

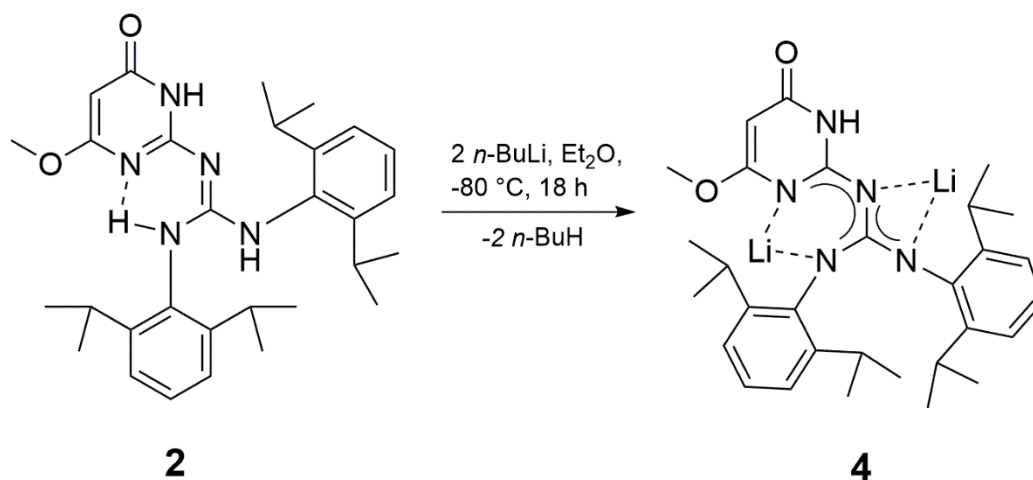
### 3.2. Příprava sloučeniny 3



Tato sloučenina byla připravena v kooperaci s kolegou Ing. Lukášem Vlčkem v rámci přípravy cílových sloučenin jeho diplomové práce [48] na pracovišti KOAnCH.

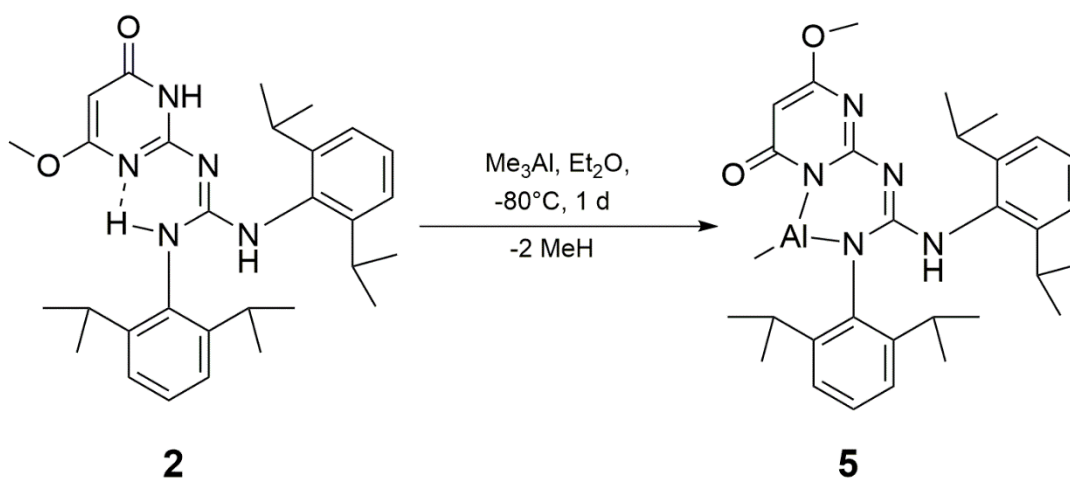
K bezbarvému roztoku sloučeniny **2** (0,305 g; 0,596 mmol) v hexanu (30 ml) ochlazeném na  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  byl přidán 1,6M roztok *n*-BuLi v hexanu (0,378 ml; 0,596 mmol). Ihned po přidání došlo k vyloučení bílé sraženiny. Reakční směs byla samovolně ohřáta na laboratorní teplotu a postupně docházelo k homogenizaci. Směs byla míchána 18 hodin a poté bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo. Bylo získáno 0,308 g (>99 %) bílého krystalického materiálu **3** požadované čistoty.  $^1\text{H}$  NMR (THF- $d_8$ , 500 MHz, 295 K)  $\delta$ : 10,24 (s, 1H,  $\text{NH}^{\text{Prm}}$ ); 7,23-7,14 (br m, 3H,  $\text{ArH}^{\text{Dipp}}$ ); 7,04 (d,  $^3J = 7,6\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{ArH}^{\text{Dipp}}$ ); 6,91 (t,  $^3J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{ArH}^{\text{Dipp}}$ ); 6,16 (s, 1H,  $\text{NH}^{\text{Dipp}}$ ); 5,04 (s, 1H,  $\text{ArH}^{\text{Prm}}$ ); 3,67 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ); 3,59 (m, 2H,  $^3J = 6,9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ); 3,22 (m, 2H,  $^3J = 6,8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ); 1,33 (d, 6H,  $^3J = 6,9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ); 1,21 (d, 6H,  $^3J = 7,1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ); 1,17 (d, 6H,  $^3J = 6,9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ); 1,04 (d, 6H,  $^3J = 6,7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (THF- $d_8$ , 126 MHz, 295 K)  $\delta$ : 178,2 ( $\text{ArC}_q^{\text{C=O}}$ ); 171,7 ( $\text{ArC}_q^{\text{OMe}}$ ); 159,0 ( $\text{ArC}_q^{\text{Prm}}$ ); 148,4 ( $\text{ArC}_q^{\text{Dipp}}$ ); 145,6 ( $\text{ArC}_q^{\text{Gua}}$ ); 145,0 ( $\text{ArC}_q^{\text{Dipp}}$ ); 141,9 ( $\text{ArC}_q^{\text{Dipp}}$ ); 135,3 ( $\text{ArC}_q^{\text{Dipp}}$ ); 128,0 ( $\text{ArCH}^{\text{Dipp}}$ ); 123,8 ( $\text{ArCH}^{\text{Dipp}}$ ); 123,6 ( $\text{ArCH}^{\text{Dipp}}$ ); 123,1 ( $\text{ArCH}^{\text{Dipp}}$ ); 84,8 ( $\text{ArCH}^{\text{Prm}}$ ); 53,6 (O- $\text{CH}_3$ ); 29,6 ( $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ); 28,6 ( $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ); 26,2 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ); 24,8 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ); 24,3 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ); 23,3 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ).  $^7\text{Li}$  NMR (THF- $d_8$ , 194 MHz, 295 K)  $\delta$ : 0,2.  $^{15}\text{N}$  NMR (THF- $d_8$ , 50,7 MHz, 295 K)  $\delta$ : -195 (s); -271 (s); -298 (s).

### 3.3. Příprava sloučeniny 4



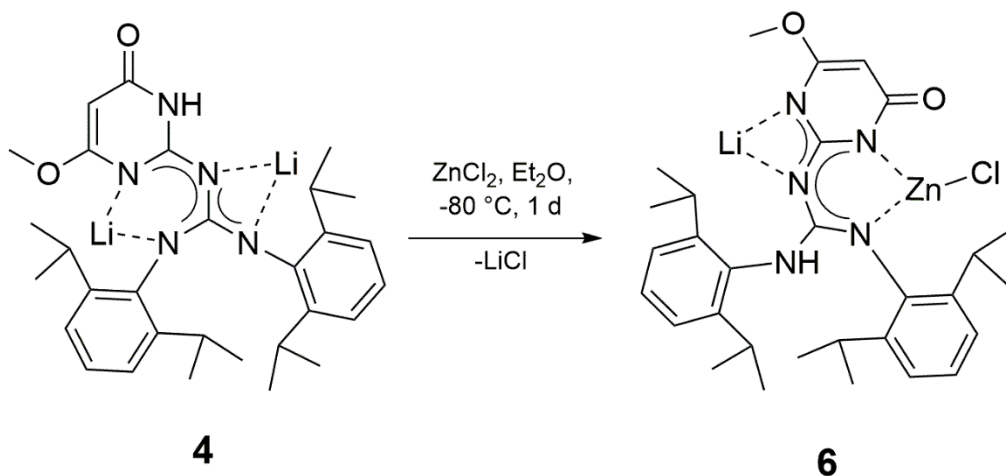
K bezbarvému roztoku sloučeniny **2** (0,300 g; 0,596 mmol) v Et<sub>2</sub>O (30 ml) ochlazeném na -80 °C byl přidán 1,6M roztok *n*-BuLi v hexanu (0,745 ml; 0,596 mmol). Ihned po přidání došlo k vyloučení bílé sraženiny. Reakční směs byla samovolně ohřáta na laboratorní teplotu a míchána 18 hodin. Poté bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo a získáno 0,307 g (>99 %) bílého krystalického materiálu **4** požadované čistoty. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a <sup>7</sup>Li NMR spektroskopie – z důvodu dynamického chování **4** v roztoku jsou spektra neinterpretovatelná.

### 3.4. Příprava sloučeniny 5



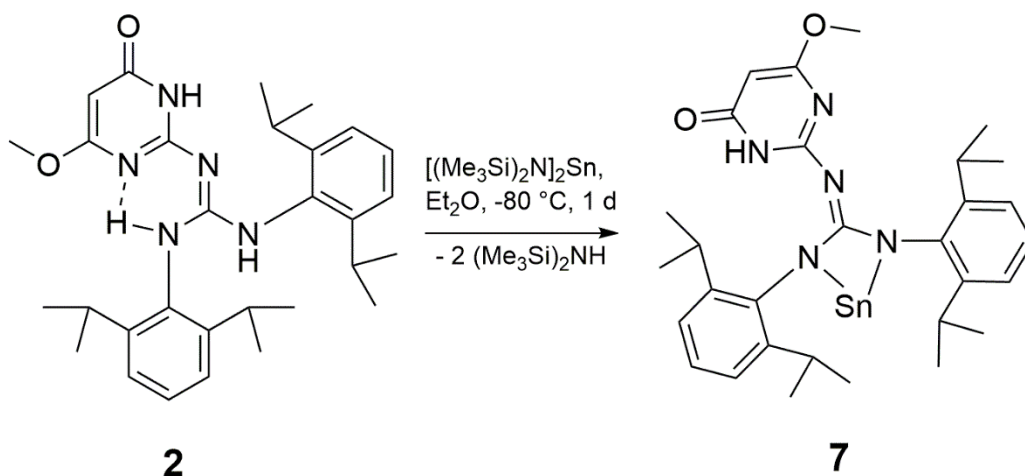
K bezbarvému roztoku sloučeniny **2** (0,505 g; 1,003 mmol) v Et<sub>2</sub>O (50 ml) ochlazeném na -80 °C byl přidán 2M roztok Me<sub>3</sub>Al v hexanu. (0,501 ml; 1,003 mmol). Po přidání došlo k vyloučení bílé sraženiny a reakční směs byla samovolně ohřáta na laboratorní teplotu. Po 1 dni byl vyloučený surový produkt **5** ve formě sraženiny odfiltrován a filtrační koláč dosušen ve vakuu. Bylo získáno 0,388 g (71 %) bílého krystalického materiálu **5** požadované čistoty. Ochlazením nasyceného roztoku **5** v toluenu na -30 °C byl získán monokrystalický materiál vhodný k XRD analýze. <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500 MHz, 295 K) δ: 7,20-6,99 (br m, 6H, ArH<sup>Dipp</sup>); 5,62 (s, 1H, NH<sup>Dipp</sup>); 4,98 (s, 1H, ArH<sup>P<sub>rm</sub></sup>); 3,66 (m, 1H, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, CH<sup>iPr</sup>); 3,51 (m, 1H, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, CH<sup>iPr</sup>); 3,25 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3,20 (br s, 2H, CH<sup>iPr</sup>); 1,39 (d, 9H, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 1,31 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 1,29 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 1,18 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 1,11 (br s, 3H, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 0,96 (br s, 3H, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); -0,22 (s, 3H, AlCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 126 MHz, 295 K) δ: 175,2 (ArC<sub>q</sub><sup>OMe</sup>); 168,8 (ArC<sub>q</sub><sup>C=O</sup>); 161,7 (ArC<sub>q</sub><sup>P<sub>rm</sub></sup>); 160,7 (ArC<sub>q</sub><sup>Gua</sup>); 148,1 (ArC<sub>q</sub><sup>Dipp</sup>); 146,6 (ArC<sub>q</sub><sup>Dipp</sup>); 136,0 (ArC<sub>q</sub><sup>Dipp</sup>); 133,4 (ArC<sub>q</sub><sup>Dipp</sup>); 128,5 (ArCH<sup>Dipp</sup>); 125,9 (ArCH<sup>Dipp</sup>); 125,3 (ArCH<sup>Dipp</sup>); 123,9 (ArCH<sup>Dipp</sup>); 85,7 (ArCH<sup>P<sub>rm</sub></sup>); 54,0 (O-CH<sub>3</sub>); 29,5 (br s, 2x CH<sup>iPr</sup>); 29,2 (CH<sup>iPr</sup>); 28,6 (CH<sup>iPr</sup>); 27,0 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 26,1 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 25,7 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 25,1 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 24,7 (3x CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 24,2 (3x CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); -11,2 (AlCH<sub>3</sub>).

### 3.5. Příprava sloučeniny 6



K bílé suspenzi sloučeniny **4** (0,490 g; 0,952 mmol) v  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) ochlazeném na  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  byl přidán roztok  $\text{ZnCl}_2$  (0,130 g; 0,952 mmol) v  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 ml). Po přidání došlo k vyloučení hutné bílé sraženiny. Reakční směs byla samovolně ohřáta na laboratorní teplotu a míchána 1 den. Poté bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo a získáno 0,579 g (>99 %) bílého krystalického materiálu **6** požadované čistoty. Ochlazením nasyceného roztoku **6** v THF na  $4\text{ }^\circ\text{C}$  byl získán monokrystalický materiál vhodný k XRD analýze.  $^1\text{H}$  NMR (THF- $d_8$ , 500 MHz, 295 K)  $\delta$ : 7,17-7,11 (br m, 3H,  $\text{ArH}^{\text{Dipp}}$ ); 7,09 (d,  $^3J = 7,3\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{ArH}^{\text{Dipp}}$ ); 7,05 (t,  $^3J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{ArH}^{\text{Dipp}}$ ); 5,29 (s, 1H,  $\text{NH}^{\text{Dipp}}$ ); 5,08 (s, 1H,  $\text{ArH}^{\text{P}^{\text{rm}}}$ ); 3,70 (m, 2H,  $^3J = 6,9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ); 3,60 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ); 3,23 (m, 2H,  $^3J = 7,0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ); 1,29 (d, 6H,  $^3J = 6,6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ); 1,27-1,21 (m, 12H,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ); 0,91 (d, 6H,  $^3J = 6,7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (THF- $d_8$ , 126 MHz, 295 K)  $\delta$ : 176,1 ( $\text{ArC}_q^{\text{C=O}}$ ); 172,4 ( $\text{ArC}_q^{\text{OMe}}$ ); 165,3 ( $\text{ArC}_q^{\text{P}^{\text{rm}}}$ ); 158,7 ( $\text{ArC}_q^{\text{Gua}}$ ); 147,6 ( $\text{ArC}_q^{\text{Dipp}}$ ); 146,0 ( $\text{ArC}_q^{\text{Dipp}}$ ); 142,4 ( $\text{ArC}_q^{\text{Dipp}}$ ); 135,5 ( $\text{ArC}_q^{\text{Dipp}}$ ); 127,6 ( $\text{ArCH}^{\text{Dipp}}$ ); 125,8 ( $\text{ArCH}^{\text{Dipp}}$ ); 124,5 ( $\text{ArCH}^{\text{Dipp}}$ ); 124,6 ( $\text{ArCH}^{\text{Dipp}}$ ); 80,5 ( $\text{ArCH}^{\text{P}^{\text{rm}}}$ ); 54,3 (O- $\text{CH}_3$ ); 29,3 ( $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ); 28,8 ( $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ); 27,1 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ); 25,8 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ); 25,1 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ); 23,7 ( $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ).  $^7\text{Li}$  NMR (THF- $d_8$ , 194 MHz, 295 K)  $\delta$ : 0,2.

### 3.6. Příprava sloučeniny 7



K bílé suspenzi sloučeniny **2** (0,642 g; 1,274 mmol) v Et<sub>2</sub>O (50 ml) ochlazeném na -80 °C byl přidán oranžový roztok [(Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>N]<sub>2</sub>Sn. (0,544 g; 1,274 mmol) v Et<sub>2</sub>O (40 ml). Ihned po přidání došlo k mírnému odbarvení reakční směsi za vzniku nažloutlého roztoku. Reakční směs byla samovolně ohřáta na laboratorní teplotu a míchána 1 den. Poté bylo vakuově odpařeno rozpouštědlo a získáno 0,789 g (>99 %) nažloutlého krystalického materiálu **7**. <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500 MHz, 295 K) δ: 10,86 (s, 1H, NH<sup>P<sub>rm</sub></sup>); 7,03 (t, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, 1H, ArH<sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 6,99 (d, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, 1H, ArH<sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 6,96 (d, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, 1H, ArH<sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 6,92 (t, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, 1H, ArH<sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 6,80 (d, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, 1H, ArH<sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 6,72 (d, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, 1H, ArH<sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 5,60 (s, 1H, ArH<sup>P<sub>rm</sub></sup>); 3,71 (m, 1H, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, CH<sup>iPr</sup>); 3,50 (m, 1H, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, CH<sup>iPr</sup>); 3,37 (m, 1H, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, CH<sup>iPr</sup>); 3,31 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 3,10 (m, 1H, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, CH<sup>iPr</sup>); 1,50 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 1,35 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 1,28 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 1,22 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,6 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 1,04 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 1,02 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 0,90 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 0,87 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>). <sup>13</sup>C NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 126 MHz, 295 K) δ: 177,5 (ArC<sub>q</sub><sup>OMe</sup>); 171,4 (ArC<sub>q</sub><sup>C=O</sup>); 163,9 (ArC<sub>q</sub><sup>P<sub>rm</sub></sup>); 158,8 (ArC<sub>q</sub><sup>Gua</sup>); 147,7 (ArC<sub>q</sub><sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 147,6 (ArC<sub>q</sub><sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 145,8 (ArC<sub>q</sub><sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 143,2 (ArC<sub>q</sub><sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 139,8 (ArC<sub>q</sub><sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 134,5 (ArC<sub>q</sub><sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 128,3 (ArCH<sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 125,7 (ArCH<sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 124,2 (ArCH<sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 123,2 (2x ArCH<sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 123,0 (ArCH<sup>D<sub>ipp</sub></sup>); 83,0 (ArCH<sup>P<sub>rm</sub></sup>); 53,9 (O-CH<sub>3</sub>); 29,9 (CH<sup>iPr</sup>); 29,6 (CH<sup>iPr</sup>); 28,9 (CH<sup>iPr</sup>); 28,8 (CH<sup>iPr</sup>); 28,6 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 28,4 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 26,7 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 26,4 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 22,3 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 21,8 (2x CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>); 21,5 (CH<sub>3</sub><sup>iPr</sup>). <sup>119</sup>Sn NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 186 MHz, 295 K) δ: -303.

## 4. VÝSLEDKY A DISKUZE

Syntetická část této práce vychází z provedené literární rešerše a zaměřuje se zejména na koordinační sloučeniny nepřechodných kovů s připraveným protoligandem - biguanidem. Praktická část bakalářské práce navazuje na dlouholetou studii hybridních dusíkatých ligandů na pracovišti a na předchozí výzkum realizovaný studenty na KOANCh, zaměřený především na přípravu a vlastnosti komplexů nepřechodných prvků nesoucí  $\pi$ -elektronově bohaté NCN ligandy – amidináty/guanidináty/biguanidy. [48][49]

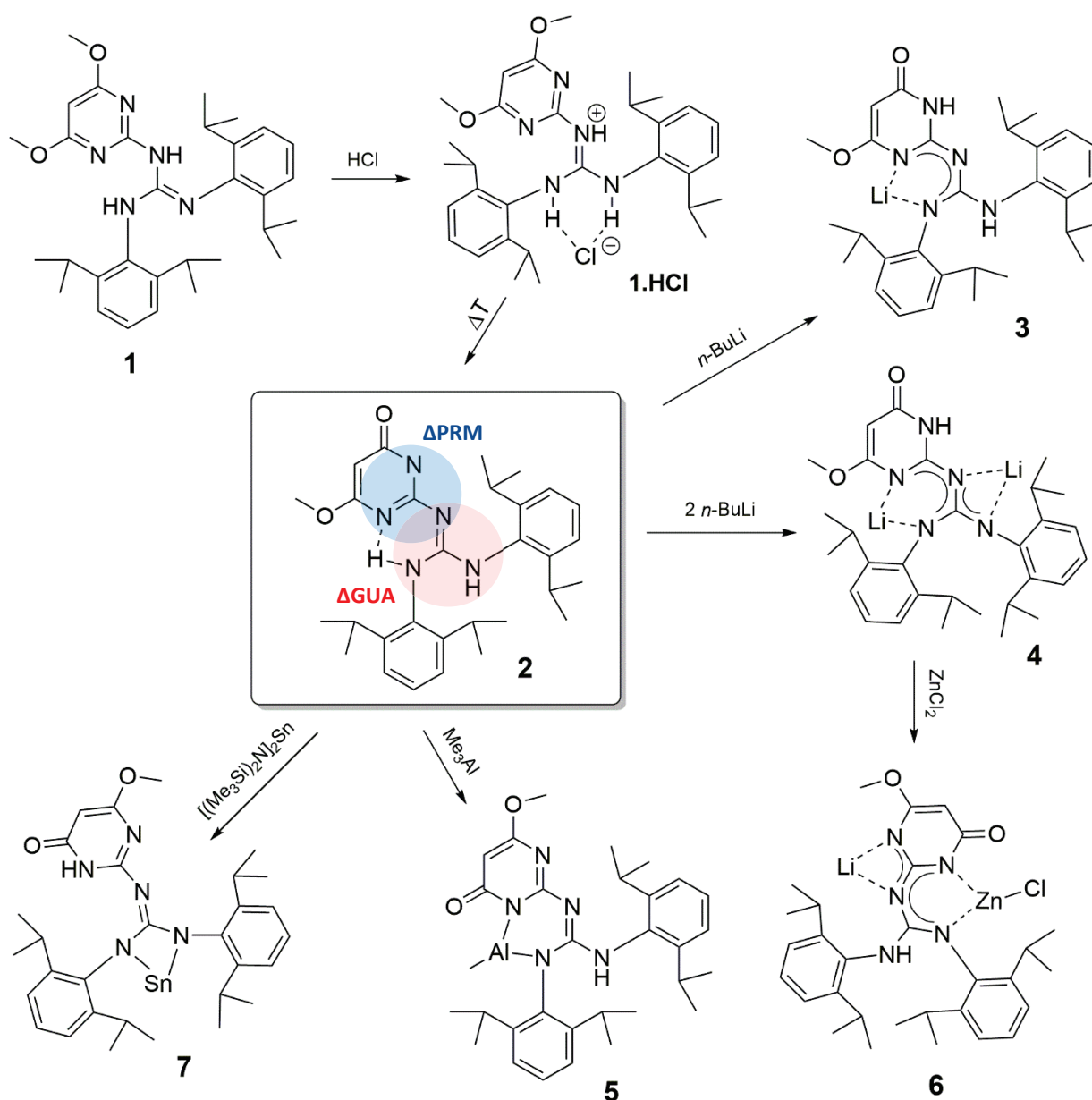
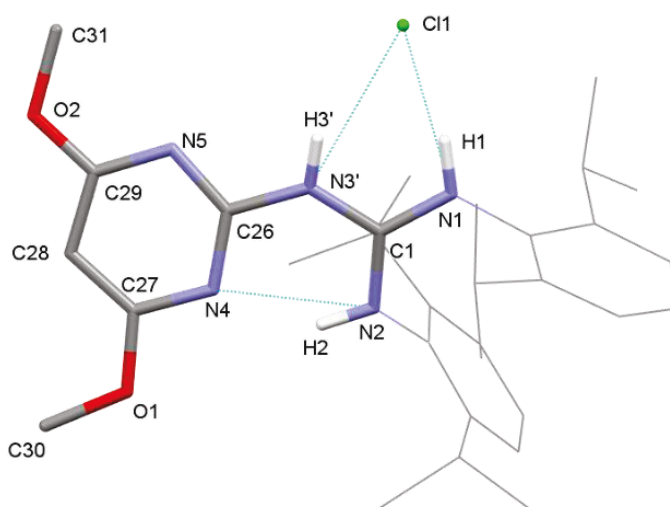


Schéma 13: Přehled provedených reakcí; červeně je definována  $\Delta\text{GUA}$  (rovina guanidinátové  $\text{N}_3\text{C}$  jednotky) a modře  $\Delta\text{PRM}$  (rovina pyrimidinové  $\text{N}_3\text{C}$  jednotky) v rámci základního biguanidového  $\text{N}_5\text{C}_2$  skeletu



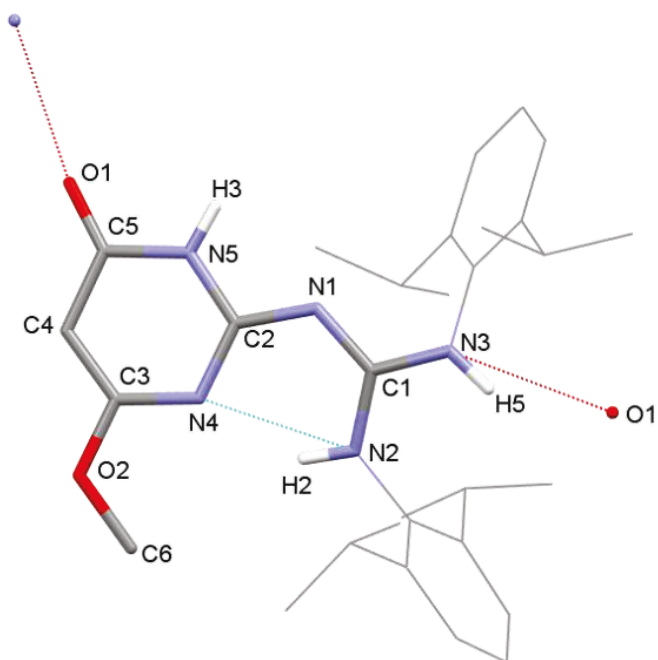
Sloučenina **1** byla připravena Ing. Lukášem Vlčkem jako součást jeho diplomové práce, na kterou předložená bakalářská práce přímo navazuje. Ve vzájemné kooperaci byl biguanid **1** podroben reakci s etherickým roztokem HCl (3 M roztok v CPME) v THF za laboratorní teploty ve snaze rozšířit paletu již připravených guanidium hydrochloridů. Vzniklá sloučenina **1.HCl** (Obrázek 7) vykazuje v pevné fázi typické chování, atom Cl leží v rovině  $\Delta$ GUA (N1-C1-N2-N3') a formálně mezi atomy dusíku N1 a N3'. Vlivem přítomnosti chloridového aniontu Cl1 dochází k delokalizaci  $\pi$ -elektronů přes guanidinovou jednotku – N1-C1 1,324 Å; N2-C1 1,334 Å a N3'-C1 1,367 Å – oproti původnímu biguanidu **1**. Sloučeninu **1.HCl** se bohužel nepodařilo charakterizovat pomocí NMR spektroskopie z důvodu dynamického chování molekuly v roztoku, nicméně bylo získáno malé množství monokrystalů měřitelných pomocí *sc*-XRD analýzy. Při pokusu a rekrystalizaci (THF, var) docházelo působením teploty nad 45 °C k intramolekulárnímu nukleofilnímu útoku HCl na jednu z O-CH<sub>3</sub> skupin, což způsobilo rozštěpení etherové vazby [50] za odstupu methylchloridu a vzniku sloučeniny **2** obsahující oxo-skupinu na atomu uhlíku C5 (Obrázek 8) původního motivu.



Obrázek 7: Molekulová struktura **1.HCl**

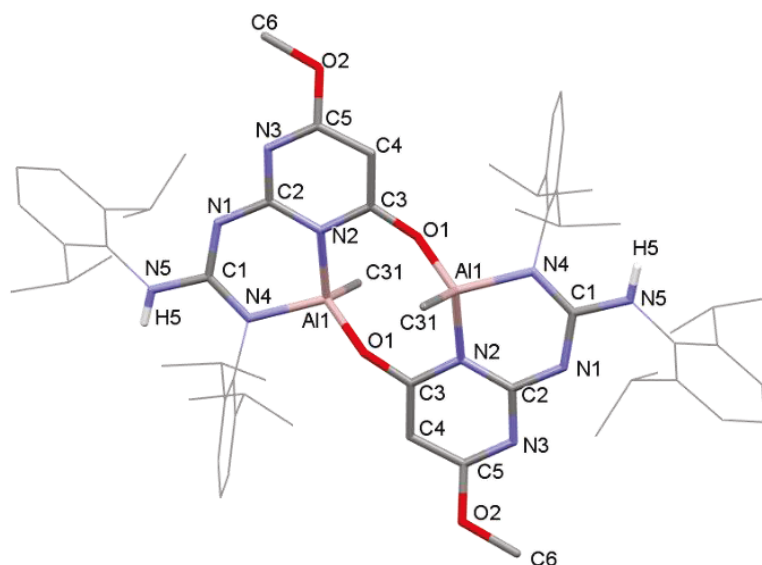
Původní pyrimidinový kruh **1** je pak u sloučeniny **2** tvořen laktamovým motivem a lze proto hovořit o tzv. laktim-laktamové tautomerii [51]. Laktimová forma však nebyla spektroskopicky pozorována a tudíž lze tvrdit, že laktamové uspořádání je pro molekulu za normálních podmínek energeticky výhodnější, avšak přechod mezi formami v extrémních případech nelze vyloučit. V <sup>1</sup>H NMR spektrech lze pozorovat charakteristické posuny vodíků NH

skupin při 12,07 (vysoká hodnota ovlivněna především vodíkovou vazbou na atomu dusíku N2), 10,26 (na pyrimidinovém dusíku N5) a 6,68 ppm (na dusíku N3). Hodnota chemického posunu protonu PRM jednotky 4,96 ppm (v THF- $d_8$ ) je posunuta k vyššímu poli oproti prekurzoru **1**. Karbonylový uhlík C5 nesoucí oxo-skupinu rezonuje v  $^{13}\text{C}$  NMR spektru při 165,4 ppm, což naznačuje vyšší stínění oproti původní methoxyskupině (~173 ppm pro **1**). Hodnoty posunů pro kvarterní uhlíky GUA (C1) a PRM (C2) jednotky byly nalezeny při obdobných hodnotách 158,6, respektive 159,8 ppm. Především *ipso*-uhlík GUA jednotky vykazuje oproti **1** vyšší míru odstínění (143,8 ppm pro  $\text{ArC}_q^{\text{Gua}}$  u **1**). V případě NMR sekvence  $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMBC se podařilo určit hodnoty signálů všech přítomných atomů dusíku, jejichž hodnoty lze nalézt v rozmezí -200 až -300 ppm. Oproti **1** lze pozorovat u biguanidu **2** vysokou míru delokalizace  $\pi$ -elektronů přes celou  $\text{N}_5\text{C}_2$  biguanidovou jednotku (meziatomové vzdálenosti N1-C1 1,334 Å; N2-C1 1,347 Å; N3-C1 1,344 Å; N1-C2 1,344 Å; N5-C2 1,364 Å; N4-C2 1,336 Å). Zároveň je patrná dearomatizace laktamového kruhu přesunutím dvojně vazby. Mezivazebný úhel C1-N1-C2 121,45° je ostřejší v porovnání s **1** (131,8°), což způsobí přiblížení obou  $\text{N}_3\text{C}$  guanidinových jednotek a jsou zvýšeny šance koordinace na různých místech skeletu zároveň, a tedy zvýšena variabilita koordinačních módů molekuly. Mezirovinný úhel svírající roviny  $\Delta\text{PRM}$  (N1-N2-N3-C1) a  $\Delta\text{GUA}$  (N1-N4-N5-C2) je 11,17°.



Obrázek 8: Molekulová struktura **2**

Reakcí **2** s jedním ekvivalentem  $\text{Me}_3\text{Al}$  v  $\text{Et}_2\text{O}$  při  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  byl připraven monometalický komplex biguanidu(2-) hlinitého **5** v kvantitativním výtěžku, který obsahuje intramolekulární můstkující methylaluminium fragment mezi dvěma atomy dusíku biguanidu(2-), což lze pozorovat na absenci dvou atomů vodíku NH skupin ( $\text{NH}^{\text{Prm}}$  a  $\text{NH}^{\text{Dipp}} \dots \text{N}_t^{\text{Prm}}$ ) v  $^1\text{H}$  NMR spektru. Vznik sloučeniny **5** byl pozorován i při reakci **2** s  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ , kde pravděpodobně docházelo ke vzájemné výměně ligandů na hliníku u nestabilních intermediátů. Hodnoty chemických posunů sledovaných atomů uhlíku  $\text{ArC}_q^{\text{C=O}}$ ,  $\text{ArC}_q^{\text{Prm}}$  a  $\text{ArC}_q^{\text{Gua}}$  byly v  $^{13}\text{C}$  NMR spektru nalezeny při srovnatelných hodnotách jako u výchozího biguanidu **2**. Molekulová struktura **5** (Obrázek 9) vystupuje jako dimer s intermolekulárními koordinací pomocí můstkujících atomů kyslíku O1 oxo-skupin se silnou interakcí O1-Al1 1,759 Å – vznik osmičlenného  $\text{C}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Al}_2$  kruhu. Koordináční okolí centrálních čtyř-koordinovaných atomů hliníku je tvořeno dvěma atomy dusíku, methyl-skupinou a kyslíkem, a zaujímá tvar deformovaného tetraedru. Meziatomová vzdálenost N4-Al1 a N2-Al1 je 1,870 Å a 1,896 Å. Meziatomové vzdálenosti N-C v biguanidovém  $\text{N}_5\text{C}_2$  skeletu naznačují vysoký stupeň delokalizace s mezirovinným úhlem  $\Delta\text{PRM}$  a  $\Delta\text{GUA}$  7,74°.



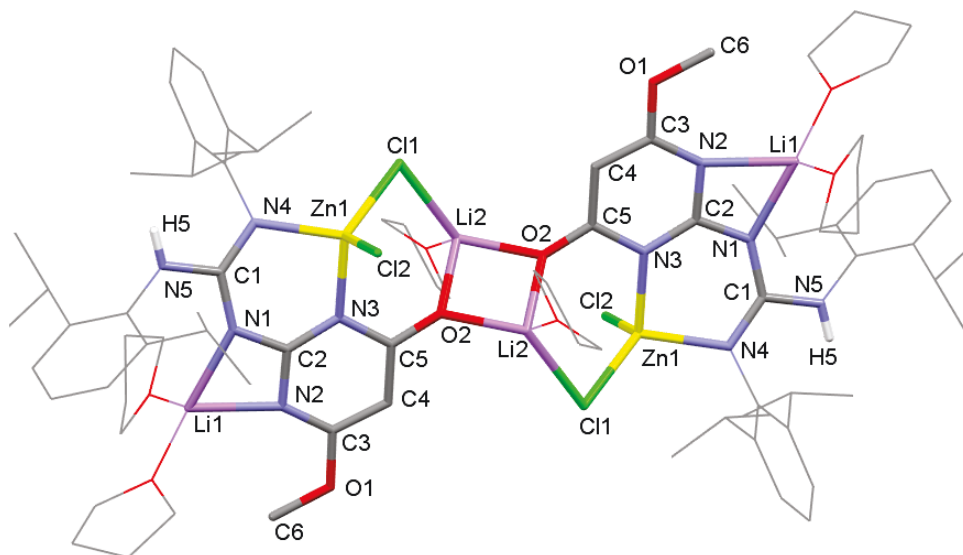
Obrázek 9: Molekulová struktura sloučeniny **5**

Analogickým syntetickým přístupem, elektrofilní substituce (deprotonace), byl za stejných reakčních podmínek reakcí neutrálního biguanidu **2** s „Lappertovým stannylem“ ( $[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{N}]_2\text{Sn}$ ) připraven biguanid(2-) cínatý **7**. Na základě  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a  $^{119}\text{Sn}$  NMR analýzy lze

předpokládat opět můstkující podobu centrálního atomu Sn, avšak spatiální perspektiva Sn a typ atomů dusíku tvořící kovalentní vazby je oproti **5** odlišná.  $^1\text{H}$  NMR spektrum vykazuje přítomnost pouze jednoho signálu odpovídající vodíku NH skupiny - 10,86 ppm, což odpovídá přítomnosti NH skupiny na laktamovém (pyrimidinovém) kruhu. Dochází tedy k deprotonaci dvou atomů vodíku NH skupin nesoucí Dipp substituenty. Charakteristické atomy *ipso*-uhlíků  $\text{ArC}_q^{\text{C=O}}$ ,  $\text{ArC}_q^{\text{Prm}}$  a  $\text{ArC}_q^{\text{Gua}}$  rezonují ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektru při obdobných hodnotách jako tytéž parametry sledované u **5**. Další pokusy o deprotonaci **1** za vzniku biguanidu(2-) s můstkujícím centrálním atomem pomocí hexamethyldisilazidu hořečnatého a diethylzinku vedly ke směsi produktů, jež se nepodařilo pomocí NMR ani jiných dostupných metod charakterizovat.

Ve snaze rozšířit paletu připravených komplexů biguanidu(1-), popřípadě (2-) a zvýšit jejich variabilitu byly připraven lithný a následně dilithný prekurzor biguanidu **2**, jejichž použitelnost při transmetalacích reakcích otevřelo širší a rozmanitější možnosti při výběru organokovových reagentů. Reakce **2** s jedním ekvivalentem *n*-BuLi v hexanu při  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  poskytovala po 18 h biguanid(1-) monolithný v kvantitativním výtěžku a vysoké čistotě.  $^1\text{H}$  NMR spektrum potvrzuje absenci vodíku NH skupiny nesoucí Dipp substituent (12,07 ppm pro **2**), přičemž ostatní parametry zůstávají srovnatelné. Charakteristický *ipso*-uhlík karbonylové skupiny  $\text{ArC}_q^{\text{C=O}}$  je posunut směrem k nižšímu poli (178,2 ppm vs. 171,4 ppm pro výchozí **2**), kdežto v případě atomu uhlíku guanidinátové jednotky  $\text{ArC}_q^{\text{Gua}}$  je situace opačná (145,6 ppm vs. 158,8 ppm pro **2**). V  $^7\text{Li}$  NMR spektru lze pozorovat přítomnost pouze jednoho signálu s hodnotou chemického posunu 0,2 ppm a pro  $^{15}\text{N}$  NMR spektra tři signály -195, -271 a -298 ppm odpovídající třem chemicky neekvivalentním atomům dusíku. Při reakci **2** s dvěma ekvivalenty *n*-BuLi v koordinujícím prostředí  $\text{Et}_2\text{O}$  za snížené teploty docházelo ke vzniku bílého amorfního až krystalického materiálu **4**, jehož struktura a složení se nepodařilo pomocí konvenčních spektrálních metod charakterizovat, především z důvodu významného dynamického chování v roztoku, avšak na základě poznatků získaných z diplomové práce Ing. Vlka, lze velmi pravděpodobně usuzovat na vznik oligomerního (polymerního) dilithného biguanidu(2-). Tuto premisu se podařilo nepřímo potvrdit následnou reakcí (transmetalací) bílé etherové suspenze **4** s bezvodým chloridem zinečnatým v  $\text{Et}_2\text{O}$  při  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  za eliminace malé molekuly (LiCl). Vzniklý heterobimetalický lithno-zinečnatý biguanid(2-) **6** v  $^1\text{H}$  NMR spektru obsahuje pouze jeden signál NH skupiny s posunem 5,29 ppm (pro amino-skupinu s Dipp substituentem). Analýza pomocí  $^7\text{Li}$  NMR spektroskopie ukazuje na přítomnost pouze jednoho

atomu lithia v roztoku THF- $d_8$  s posunem 0,2 ppm, jež je srovnatelný s hodnotou nalezenou pro biguanid(1-) monolithný **3**, proto lze usuzovat na obdobné koordinační okolí a spatiální perspektivu centrálního atomu lithia. Sloučenina **6** krystaluje z THF ve formě dimeru (Obrázek 10), ve kterém hraje odstupující molekula LiCl roli můstku jak přes Li-O, tak i Cl-Zn spojky. Centrální  $Li_2O_2$  motiv vystupuje jako téměř dokonalý čtverec s mírnými odchylkami ( $Li_2-O_2O_2-Li_2-O_2$   $90,69^\circ$  a  $Li_2-O_2-Li_2$   $89,31^\circ$ ), přičemž atomy kyslíku ze solvovaných THF molekul a atomy chloru Cl1 směřují vždy nad a pod rovinu dilithiadioxa kruhu. Centrální čtyřkoordinované atomy lithia (součást čtyřčlenný diazolithia kruhu) a zinku (šestičlenný triazazinca kruh) jsou oba k biguanidové jednotce vázány isobidentátně (N1-Li1 2,105 Å; N2-Li1 2,086 Å, respektive N3-Zn1 2,003 Å a N4-Zn1 2,018 Å) a jejich koordinační okolí zaujímá shodně tvar deformovaného tetraedru.



Obrázek 10: Molekulová struktura sloučeniny **6**

Pokusy o přípravu dalších heterobimetalických biguanidů(2-) obsahující jeden atom lithia a další těžší kovový prvek transmetalací reakcí **4** s  $AlCl_3$  popřípadě  $SnCl_2$  vedly ke směsi neidentifikovatelných produktů. Nicméně po reakci **4** s  $MgCl_2$  při  $-80^\circ C$  v  $Et_2O$  byla izolována sloučenina v kvantitativním výtěžku, avšak z důvodu absence molekulové struktury a velmi dynamického chování v roztoku (velké pološířky signálů v  $^1H$  a  $^{13}C$  NMR spektrech, i přes 1 ppm), lze pouze odhadovat na vznik biguanidu(2-) lithno-hořečnatého - isostrukturní sloučeninu s **6**.

## 5. ZÁVĚR

Tato bakalářská práce nepřímo navazuje a prolíná se s diplomovou prací Ing. Vlka, kde byla předmětem výzkumu strukturní studie nepřechodných kovů biguanidu **1**. Mírnou modifikací, štěpením etherové vazby pomocí HCl, byl získán a popsán unikátní neutrální biguanid **2**, v jehož struktuře se snoubí existence jak biguanidového  $N_5C_2$  skeletu, který plynule přechází do laktamového kruhu. Přítomnost nově zformované elektron-akceptorní karbonylové skupiny a kyselých vodíků třech NH skupin dodává tomuto biguanidu větší variabilitu při tvorbě nejen koordinačních sloučenin, přičemž tyto benefity lze shrnout do několika bodů – a) potenciální deprotonace do třetího stupně, b) bazičtější charakter (superbáze) otevírá nové možnosti při použití kovových činidel, c) zapojení atomu kyslíku z C=O fragmentu do stabilizace kovových center, d) zajímavé fluorescenční vlastnosti, e) strukturní podobnosti podstatné části molekuly s guaninem lze využít v biologické aktivitě/farmakochemii/biochemii a v neposlední řadě d) aplikovatelnost komplexů s vhodným(i) kovovými ionty při katalytických procesech či organických transformacích.

Zmíněné predispozice byly již mírně podkryty v rámci experimentálního výzkumu, kdy se podařilo připravit rozmanité koordinační sloučeniny obsahující jak monoanionické tak i dianionické jednotky biguanidu rozmanitých strukturních módů, ve kterých je například centrální atom kovu ukotven jako intramolekulární vazebný můstek biguanidu(2-) nebo izolovat heterobimetalický komplex obsahující dvě kovová centra jako součást různě početných metalacyklů. Versatilita studovaného protoligandu tak může do jisté míry vyplnit určité nedostatky dříve studovaných analogických sloučenin a v případě pokračujícího výzkumu přinést nové poznatky na pole koordinační chemie s- a p-prvků obsahujících guanidinátovou/biguanidovou stavební jednotku.

## LITERATURA

---

- [1] Geiselhart, C.M., Schmitt, C.W., Jöckle, P. *et al.* A Guanidine-Based Superbase as Efficient Chemiluminescence Booster, *Sci Rep*, **2019**, 9.
- [2] Morton, A. A., Magat, E. E., Letsinger, R. L., Polymerization .6. the alfin catalysis, *Journal of the American chemical society*, **1947**, 69 (4), 951-960.
- [3] Stanek, J., Rösener, T., Metz, A., Mannsperger, J., Hoffmann, A., Herres-Pawlis, S., Guanidine Metal Complexes for Bioinorganic Chemistry and Polymerisation Catalysis, *Top heterocykl chem.*, **2017**, 51, 95-164.
- [4] Allaby, M., *Dictionary of Earth Sciences (3rd Edition) - base station*. Oxford University Press, 2008. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt0086XHJ1/dictionary-earth-sciences/base-station>
- [5] Daintith, J., Martin, E., *Dictionary of Science (6th Edition)*. Oxford University Press, 2010. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt007X4DI7/dictionary-science-6th/base-unit>
- [6] Daintith, J., *Dictionary of Chemistry (6th Edition)*. Oxford University Press, 2008. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt008IIV82/dictionary-chemistry/superbase>
- [7] Caubere, P., Unimetal super basis, *Chem. Rev.*, **1993**, 93 (6), 2317-2334
- [8] Crabtree, R. H. Mingos, D. Michael P. *Comprehensive Organometallic Chemistry III*. Elsevier, 2007. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt0053H1L2/comprehensive-organometallic/metallation-alkenes-in>
- [9] Cui, X. Y., Tan, C. H., Leow, D., Metal-Catalysed Reactions Enabled by Guanidine-Type Ligands, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, 17, 4689-4699.
- [10] Isobe, T., Fukuda, K., Araki, Y., & Ishikawa, T., Modified guanidines as chiral superbases: the first example of asymmetric silylation of secondary alcohols. *Chemical Communications*, **2001**, (3), 243–244.
- [11] Taylor, J. E., Bull, S. D., & Williams, J. M. J., Amidines, isothiouras, and guanidines as nucleophilic catalysts. *Chemical Society Reviews*, **2012**, 41 (6), 2109.
- [12] Cammack, R., Attwood, T. K., Campbell, P. N., Parish, J. H., Smith, A. D., Stirling, J. L., Vella, F., *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology (2nd Edition)*. Oxford University Press, 2006. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt008O6871/oxford-dictionary-biochemistry/guanidine>

- 
- [13] Angell, C. L., Sheppard, N., Yamaguchi, A., Shimanouchi, T., Miyazawa, T., Mizushima, Z., The infrared spectrum, structure, and normal vibrations of the guanidinium ion, *Trans. Faraday Soc.*, 1957, **53**, 589-600.
- [14] Bailey, P. J., Pace, S., The coordination chemistry of Guanidine and Guanidates, *Coordination chemistry review*, **2001**, 214 (1), 91-141.
- [15] North, M., *Sustainable Catalysis - Without Metals or other Endangered Elements*. Royal Society of Chemistry (RSC), 2016 Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt010VN0W6/sustainable-catalysis/chiral-gua-introduction>
- [16] Kodíček, M. *vlastnosti chaotropní*. From *Biochemické pojmy : výkladový slovník* [online]. Praha: VŠCHT Praha, 2007 [cit. 2022-04-14]. Available from: [http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid\\_es-002/ebook.html?p=vlastnosti\\_chaotropni](http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-002/ebook.html?p=vlastnosti_chaotropni)
- [17] Reddy, C. A. Beveridge, T. J. Breznak, J. A. Marzluf, G. A. Schmidt, T. M. Snyder, L. R., *Methods for General and Molecular Microbiology (3rd Edition)*. American Society for Microbiology (ASM), 2007. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt0090KYX7/methods-general-molecular/cell-lysis>
- [18] Frayne, C., *Cooling Water Treatment - Principles and Practice*. Chemical Publishing Company, 1999. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt007QF971/cooling-water-treatment/guanides-including-guanidine>
- [19] Hudson, P., *Cyanobacteria Biotechnology*. John Wiley & Sons, 2021. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt012INTG1/cyanobacteria-biotechnology/amino-acids-proteins>
- [20] Scott, T. A., Mercer, E. I., *Concise Encyclopedia Biochemistry and Molecular Biology (3rd Edition)*. De Gruyter, 1996. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt00TYDQB2/concise-encyclopedia/guanine-g-gua-2-amino>
- [21] Robinson, R. K., *Encyclopedia of Food Microbiology, Volumes 1-3 - Controlling Phycotoxin Poisoning*. Elsevier, 2000. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt0051LS61/encyclopedia-food-microbiology/controlling-phycoxin>
- [22] PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. PubChem Compound Summary for CID 5939, Biguanide; [citováno 9.5.2022]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Biguanide>



- 
- [23] Koichiro, M., Shigeo, N., Masayuki, N., Studies on the Aqueous Solutions of Guanidinium Salts. IX. Activity Coefficients of Biguanide Hydrochloride and Sucrose in Aqueous Ternary Solutions at 25 °C, *Bulletin of the Chemical Society*, **1979**, 52 (4), 967-973
- [24] Bamberger, E., Dieckmann, W., Zur Kenntniss des Biguanids, *European journal of inorganic chemistry*, **1892**, 25 (1), 543-546.
- [25] Gong, K., Zhang, D., Wang, Y., Li, C., Zhang, H., Li, H., & Feng, H., Biguanide-functionalized hierarchical porous covalent organic frameworks for efficient catalysis of condensation reactions. *Molecular Catalysis*, **2021**, 509, 1-9.
- [26] Drauz, K., Grayson I., Kleemann A., Krimmer H., Leuchtenberger W., Weckbecker, Ch., Amino Acids, In: Elvers, B., ed. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 7th completely rev. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2011. 2-36. Vol. 2. ISBN 978-3-527-32943-4
- [27] Guanine. *Merck* [online]. Darmstadt: Merck, ©2019 [cit. 15.5.2022]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/CZ/en/product/aldrich/g11950>
- [28] Beyer, H. W., *Organic Chemistry - A Comprehensive Degree Text and Source Book*. Woodhead Publishing, 1997. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt009K1YB3/organic-chemistry-comprehensive/guanine-and-adenine>
- [29] Hassner, A., Namboothiri, I., *Organic Syntheses Based on Name Reactions - A Practical Guide to 750 Transformations (3rd Edition)*. Elsevier, 2012. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt009IDA58/organic-syntheses-based/yamazaki-guanine-synthesis>
- [30] Paludrine: a New Anti-malarial Drug. *Nature*, **1945**, 156, 596–597.
- [31] Curd, F. H. S., Rose, F. L., Synthetic antimalarials. Part X. Some aryl-diguanide (“biguanide”) derivatives, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 729-737.
- [32] Gajski, G., Dinter, D., Garaj-Vrhovac, V., In vitro effect of the antimalarial drug proguanil hydrochloride on viability and DNA damage in human peripheral blood lymphocytes, *Environmental toxicology and pharmacology*, **2010**, 30 (3), 257-263.
- [33] Molugulu, N., Yee, L. S., Ye, Y. T., Khee, T. C., Nie, Z. H., Yee, N. J., Yee, T. K., Liang, T. C., Kesharwani, P., Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2) in treatment of type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practice*, **2017**, 132, 157-168.
- [34] James, J. W., Baker, J. A., Wiggins, L. F., Synthesis of some heterocyclic derivatives of biguanide with antibacterial activity, *J. Med. Chem.*, **1968**, 11 (5), 942-945.

- 
- [35] Longhi, R., Drago, R. S., Transition Metal Ion Complexes of Tetramethylguanidine, *Inorg. Chem.*, **1965**, 4 (1), 11-14.
- [36] Pattison, I., Wade, K., Wyatt, B. K., Azomethine derivatives. Part V. Reactions between organolithium compounds and diphenylketimine, some cyanides, and NNN'N'-tetramethylguanidine, *J. Chem. Soc. A.*, **1968**, 837-842.
- [37] Bailey, P. J., Blake, A. J., Kryszczuk, M., Parsons, S., & Reed, D. (1995). The first triazatrimethylenemethane dianion: crystal structure of dilithio-triphenylguanidine  $\text{Li}_2[\text{C}(\text{NPh})_3]$  as its tetrahydrofuran solvate, *Journal of the Chemical Society*, **1995**, (16), 1647.
- [38] Isupova, Z.Y., Khashirova, S.Y., Zhansitov, A.A. *et al.* Study of Complexes of Polymethacrylate Guanidine with Magnesium Ions, *Fibre Chem*, **2018**, 50, 49–52.
- [39] Ciobanu, O., Fuchs, A., Reinmuth, M., Lebkücher, A., Kaifer, E., Wadepohl, H., Himmel, H.-J., Reactions between Boron and Magnesium Halides and the Bicyclic Guanidine hppH (1,3,4,6,7,8-Hexahydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidine): Guanidines with New Structural Motifs, *Zeitschrift Für Anorganische Und Allgemeine Chemie*, **2010**, 636 (3-4), 543–550.
- [40] Holden, A. N., Merz, W. J., Remeika, J. P., Matthias, B. T., Properties of Guanidine Aluminum Sulfate Hexahydrate and Some of Its Isomorphs, *Physical Review*, **1956**, 101 (3), 962–966.
- [41] Rösch, A., Seifert, F., Vass, V., Görls, H., Kretschmer, R., Synthesis, structure, and catalytic activity of dinuclear aluminium bis(amidinate) and bis(guanidinate) complexes, *New Journal of Chemistry*, **2021**, 45 (2), 972–981.
- [42] Chlupatý, T., Nevoralová, J., Růžičková, Z., Růžička, A., Lithium and Dilithium Guanidines, a Starter Kit for Metal Complexes Containing Various Mono- and Dianionic Ligands, *Inorganic Chemistry*, **2020**, 59 (15), 10854–10865.
- [43] Bienemann, O., Hoffmann, A., Herres-Pawlis, S., (Guanidine)copper complexes: structural variety and application in bioinorganic chemistry and catalysis, *Reviews in Inorganic Chemistry*, **2011**, 31(1), 83–108.
- [44] Emeljanenko, D., Peters, A., Vitske, V., Kaifer, E., Himmel, H.-J., The First Cyanomethyl Complex of Gold, Synthesized by Reaction of a AuI Complex with Acetonitrile in the Presence of a New Guanidine N-Superbase, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2010**, 2010(30), 4783–4789.
- [45] Sabet-Sarvestani, H., Eshghi, H. Izadyar, M., A theoretical study on the efficiency and role of guanidines-based organic superbases on carbon dioxide utilization in quinazoline-2,4(1H, 3H)-diones synthesis, *Struct Chem*, **2017**, 28, 675–686.

- 
- [46] Sun, S., An, Q., Li, X., Qian, L., He, B., Xiao, H., Synergistic effects of chitosan–guanidine complexes on enhancing antimicrobial activity and wet-strength of paper, *Bioresource Technology*, **2010**, 101 (14), 5693–5700.
- [47] Patt, S. L., Shoolery, J. N., Attached proton test for carbon-13 NMR. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*. **1982**, 46 (3), 535–539.
- [48] Vlk, L., *Strukturní srovnání mono- a bimetalických komplexů prvků s- a p-bloku obsahujících biguanidový skelet*. Pardubice, 2022. Diplomová práce. Univerzita Pardubice.
- [49] Farbárová, N., *Strukturní studie koordinačních sloučenin nepřechodných prvků obsahujících monoanionické guanidináty*, Pardubice, 2020. Diplomová práce. Univerzita Pardubice.
- [50] Jia, S., Cox, B. J., Guo, X., Zhang, Z. C., Ekerdt, J. G., Hydrolytic Cleavage of  $\beta$ -O-4 Ether Bonds of Lignin Model Compounds in an Ionic Liquid with Metal Chlorides, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **2011**, 50 (2), 849–855.
- [51] Lee, G. C. Y., & Chan, S. I., Tautomerism of nucleic acid bases. II. Guanine, *Journal of the American Chemical Society*, **1972**, 94 (9), 3218–3229.