

N-heterocyklické karbeny a jejich antimikrobiální a antimykotické vlastnosti

Anna Srhořcová

Bakalářská práce
2013

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky
akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Anna SRHOLCOVÁ**
Osobní číslo: **T10182**
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Technologie výroby tuků, kosmetiky a detergentů**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **N-heterocyklické karbeny a jejich antimikrobiální a antimykotické vlastnosti**

Zásady pro vypracování:

1. Provést literární rešerši v souvislosti se zadaným tématem.
2. Poznatky z literární rešerše (vlastnosti, příprava, využití sloučenin) zpracovat v teoretické části.
3. Zhodnocení, závěr.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

Mezinárodní elektronické databáze (SciFinder, Web of Science, Reaxys...).

Vedoucí bakalářské práce:

RNDr. Lenka Dastychová, Ph.D.

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce:

18. února 2013

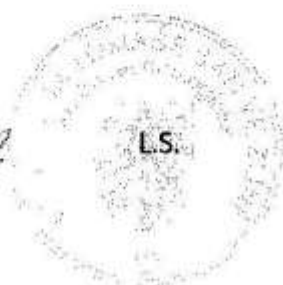
Termín odevzdání bakalářské práce:

24. května 2013

Ve Zlině dne 18. února 2013



doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan



doc. Ing. Rahula Janiš, CSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: Anna Sřholcová Obor: Technologie výroby tuků, kosmetiky a detergentů

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 13.5.2013

Sřholcová

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

- (1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.
- (2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlédnutí veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak

určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

⁴⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

⁵⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihledne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

N-heterocyklické karbeny jsou v posledním desetiletí jedny z nejvíce studovaných látek v chemii a to nejen pro jejich katalytickou aktivitu, ale i pro jejich antimikrobiální a antimykotické účinky. Tato práce se nejdříve zabývá jejich vlastnostmi, výrobou a reaktivitou. Následně navazuje na jejich použití v organokovové katalýze, v lékařském a kosmetickém oboru. Hlavně jsou zde probrány jejich antimikrobiální a antimykotické účinky na gram pozitivní a gramnegativní mikroorganismy.

Klíčová slova: Karbeny, N-heterocyklické karbeny, ligand, kov, antimykotika, antimikrobi-
ka

ABSTRACT

N-heterocyclic carbenes are one of the most studied compounds in chemistry at the last decade and not only of their catalytic activity, but their antimicrobial and antimycotic effects. This work applied their properties, production and reactivity. Subsequently it follows their use in organometallic catalysis, medical and cosmetic industries. Primarily are discussed their antimicrobial and antifungal effect on Gram-positive and Gram-negative microorganisms.

Keywords: Carbene, N-heterocyclic carbenem, ligand, metal, antimycoticum, antimicro-
bicum

Poděkování

Ráda bych poděkovala RNDR. Lence Dastykové, Ph.D za odborné vedení a předání cenných zkušeností. Dále bych ráda poděkovala Ing. Andrei Čablové za pomoc v laboratoři

OBSAH

ÚVOD	10
TEORETICKÁ ČÁST	11
KARBENY	12
1.1 TYPY KARBENŮ.....	14
1.1.1 Fischerovy karbenové komplexy.....	14
1.1.2 Schrockovy karbenové komplexy.....	15
1.1.3 Wanzlick-Arduengovy karbenové komplexy.....	17
N-HETEROCYKLIČKÉ KARBENY	18
2.1 OBECNÉ VLASTNOSTI N-HETEROCYKLIČKÝCH KARBENŮ	19
2.1.1 Stabilita.....	19
2.1.1.1 Hydrolyza N-heterocyklických karbenů.....	19
2.1.1.2 Dimerizace	20
2.1.2 Bazicita.....	20
2.2 PŘÍPRAVA NHC	21
2.3 IZOLOVANÉ NHC	21
2.3.1 Deriváty imidazol-2-ylidenu.....	21
2.3.2 Deriváty thiazol-2-ylidenu.....	22
NEJČASTĚJŠÍ POUŽITÍ N-HETEROCYKLIČKÝCH KARBENŮ	24
3.1 VYUŽITÍ NHC PŘI PŘÍPRAVĚ KOMPLEXNÍCH SLOUČENIN PŘECHODNÝCH KOVŮ.....	24
3.1.1 Využití NHC v homogenní katalýze	24
POUŽITÍ N-HETEROCYKLIČKÝCH KARBENŮ V KOSMETICE A V LÉKAŘSTVÍ	26
4.1 STŘÍBRO A JEHO ANTIMIKROBIÁLNÍ A ANTIMYKOTICKÉ ÚČINKY	26
4.1.1 Stříbro	26
4.1.2 Mechanismus účinku stříbra.....	28
4.1.3 Antimikrobiální vlastnosti stříbrných NHC komplexů	30
4.1.3.1 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od pyridinu	30
4.1.3.2 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od xantinu (derivátu kofeinu).....	31
4.1.3.3 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od 4,5-dichlorimidazolu.....	32
4.1.3.4 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od 1-benzyl- 3-terc-butylimidazolu.....	32
4.1.4 Antimykotické účinky stříbrných NHC komplexů.....	33
4.1.4.1 Použití imidazolových ligandů a jejich stříbrných komplexů při ak- tivitě proti plísni <i>Candidum albicans</i>	33
4.2 KLOTTRIMAZOL.....	33
4.3 ANTIMIKROBIÁLNÍ VLASTNOSTI NHC OBSAHUJÍCÍCH ZLATO, RUTHENIUM NEBO RHODIUM.....	34
4.3.1 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od 1,3-diorganylimidazolidin-2-ylidenu.....	34
4.3.2 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od 1-benzyl-3- terc-butylimidazolu	35

4.3.3 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů obsahující ruthenium a rhodium	35
ZÁVĚR	37
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	38
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	47
SEZNAM OBRÁZKŮ	48
SEZNAM TABULEK.....	50

ÚVOD

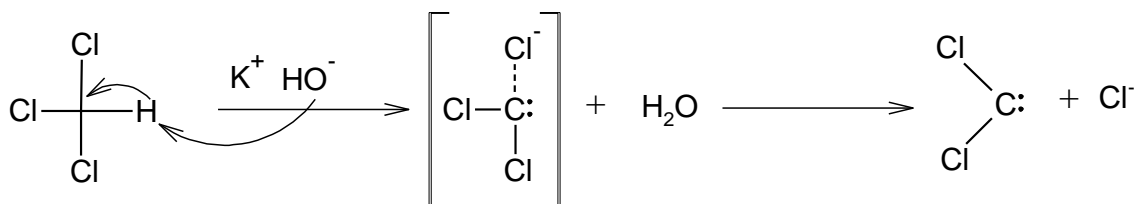
V posledním desetiletí se staly stabilní karbeny⁹⁰ jednou z nejvíce sledovaných skupin látek v chemii. Jsou zajímavé díky svým katalytickým vlastnostem a použitím jako komplexy přechodných kovů. Další využití mají jako organokatalyzátory⁹¹ a to díky jejich vynikající selektivitě a stabilitě.^{92, 93} Nejčastěji použitelné jsou deriváty imidazol-2-ylidenu⁹⁴, protože vykazují nejvyšší stabilitu. Díky jejich citlivosti na vzdušnou vlhkost je jejich výroba a manipulace velmi náročná a nákladná.⁹⁵ Porozuměním jejich reakcím a vlastnostem může vést k zlepšení použitelnosti.

Nejen v organokovové chemii mají *N*-heterocyklické karbeny významné využití. V nynější době se objevují infekční onemocnění způsobená různými patogeny rezistentními k antibiotikům. Proto se hledají v nových oborech nové metody pro přípravu antimikrobiálních látek⁷³, které jsou účinné a neškodí lidskému organismu. Mezi takové látky patří *N*-heterocyklické karbeny⁷², které jsou využívány v kosmetickém a lékařském odvětví jako antimykotika a antimikrobiotika. Nejčastěji jde o využití *N*-heterocyklických karbenů v kombinaci se stříbrnými solemi. Takové látky vykazují velmi dobré antiseptické účinky a působí buď baktericidně⁵⁷, kdy dochází k úplnému zničení buňky mikroorganismu anebo bakteriostaticky, kdy se zamezí růstu buněk.⁵⁸

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 KARBENY

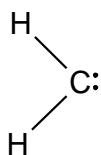
Chemické látky karbenového typu hrají důležitou roli v organické chemii už od chvíle, kdy se začaly objevovat zprávy o jejich existenci. Už předtím se pokoušeli pánové Dumas a Regnault připravit methylen dehydratací methanolu oxidem fosforečným, nebo kyselinou sírovou. Později Alexandr Michajlovič Butlerov vyrobil ethylen reakcí jodmethanu, kdy vzniklý methylen podlehl vlastní dimerizaci za vzniku ethylenu. Tím podal věrohodnou zprávu, že ethylen lze vyrobit dimerizací methylenu. Poté v roce 1862 navrhl jistý pan Geuther, že lze dichlorkarben vyrobit reakcí chloroformu se silnou bází. Tento způsob je do dnešní doby nejvíce osvědčený (Obr. 1).¹



Obr. 1 - Deprotonace chloroformu silnou bází

Další osobou, co se zajímala o látky karbenového typu, byl Philip Skell, který se roku 1950 zajímal o meziprodukty, které obsahovaly dvou vazný atom uhlíku. Dokázal, že mezi významné meziprodukty patří i dichlorkarben.² Ale až roku 1964 se o zavedení karbenů do chemie zasloužil Fischer a jeho studijní skupina.³ Poté už se karbeny staly součástí organické katalýzy a organokovové chemie. Pak přišli se svou teorií Öfel a Wanzlick, že lze brát *N*-heterocyklické komplexy jako ligandy. Cílem jejich práce bylo zaměřit se na *N*-heterocyklické karbenové komplexy, které by ve své struktuře obsahovaly dva atomy dusíku. Wanzlick se pokoušel s takovými komplexy pracovat už dříve, ale nepodařilo se mu připravit a izolovat volný krystalický karben.⁴ To se podařilo až roku 1991 Anthony Josephu Arduengovi III a to deprotonací imidazolové soli.⁵

Karbeny jsou neutrální molekuly obsahující dvou vazný atom uhlíku, který má ve své valenční sféře šest elektronů. Jsou to velice reaktivní látky a dají se připravit pouze jako reakční meziprodukty. Protože obsahují šest valenčních elektronů, jsou elektronově deficitní a chovají se jako elektrofil, i když obsahují volný elektronový pár. Mezi nejjednodušší karbeny patří například methylen (Obr. 2) a dichlorkarben (Obr. 1).⁶

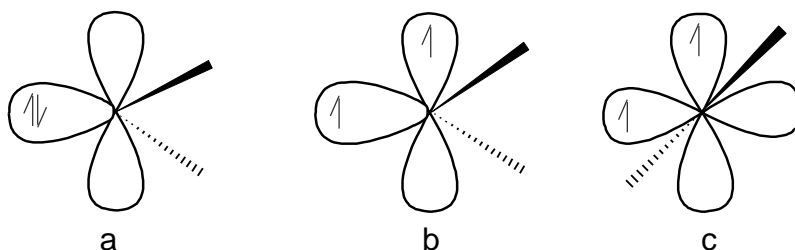


Obr. 2 – Molekula methylenu

Již výše bylo zmíněno, že jednou z nejvíce používaných metod pro přípravu karbenu je reakce chloroformu se silnou bází, např. NaOH. Deprotonací chloroformu vzniká trichlormethan diový anion, který uvolňuje chloridový anion a tím se vytváří dichlorkarben (Obr. 1).³ Další významný a jednoduchý karben je methylen⁷, což je nesubstituovaný karben s molekulovým vzorcem CH₂. Je to vysoce reaktivní plyn, který je nejčastěji detekován pouze při velmi nízkých teplotách a tlacích.⁸

Karbeny existují buď v singletovém, nebo tripletovém stavu. Jak již víme, centrální atom karbenu má ve své valenční sféře šest elektronů. Čtyři elektrony tvoří vazbu ke dvěma vázaným skupinám a zbývající dva elektrony jsou buď v témže orbitalu anebo je každý v jiném. Pokud jde o případ, kdy jsou zbývající dva elektrony ve stejném orbitalu, a tedy mají opačný spin, jde o karbeny v singletovém stavu. Pokud je každý elektron v jiném orbitalu a má souhlasné oba spiny, jde o karbeny v tripletovém stavu. Karbeny v singletovém stavu (Obr. 3a) jsou stabilnější, pokud obsahují substituenty, které jsou schopny poskytovat elektrony. V tomto případě je na uhlíku k dispozici orbital *p*. V tripletovém stavu (Obr. 3b, 3c) je stabilnější pouze methylen, alkylkarben a arylkarben, což vyplývá z Hundova pravidla maximální multiplicity⁹, které říká, že stavy se stejnou energií se obsazují nejprve po jednom elektronu, kde je spin orientován souhlasně.¹⁰

Karbeny s tripletovou strukturou mají dva nepárové elektrony a mohou mít buď hybridizační uspořádání sp^2 (Obr. 3b) anebo lineární hybridizační uspořádání sp (Obr. 3c).¹¹



Obr. 3 – a) Karben v singletové stavu, b) Karben v tripletovém stavu s hybridizací sp^2 ,
c) Karben v tripletovém stavu s hybridizací sp

1.1 Typy karbenů

Existují tři základní typy karbenových komplexů. Označení takových karbenů je dáno podle jména jejich objevitelů. Jsou to Fischerovy karbenové komplexy (Obr. 5), Schrockovy karbenové komplexy (Obr. 8) a Wanzlick-Arduengovy karbenové komplexy (Obr. 10).
12

1.1.1 Fischerovy karbenové komplexy

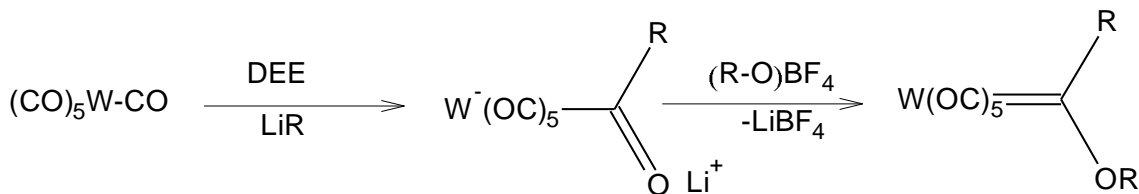


Obr. 4 - Ernst Otto Fischer (převzato z cit. 13)

První kovový karbenový komplex přivedl do koordinační chemie Ernst Otto Fischer¹⁴ (Obr. 4) v roce 1964 (Obr. 5).

Obecný vzorec Fischerových karbenových komplexů je $[L_nM=CR^1R^2]$, kde L představuje ligand, M kov, C karbenový uhlík a R substituent na karbenovém uhlíku.¹⁵ Tento typ kovových komplexů s nízkým oxidačním stavem obsahuje π -donorový substituent a π -akceptorový ligand. Vazba kov-uhlík je donor-akceptorového typu, kde je centrální kati-

on kovu obklopen souborem ligandů a singletový karben dodává elektronový pár do prázdného d orbitalu kovu. Tato interakce je doplněná zpětným odebráním elektronů z kovu do prázdného orbitalu ligandu.¹⁶



Obr. 5 – Fischerova syntéza karbenu

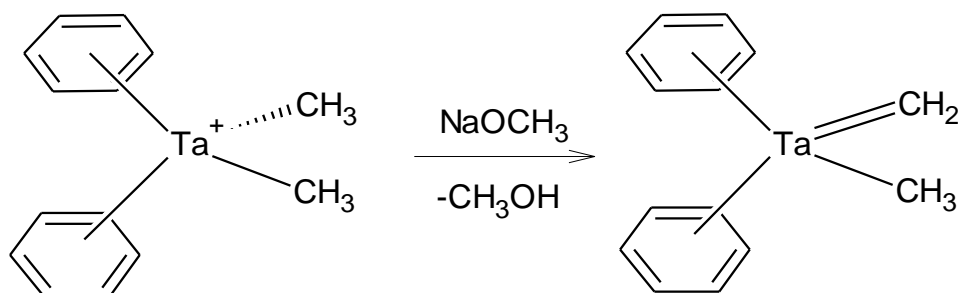
V současné době existuje mnoho Fischerových komplexů s velmi rozmanitými strukturami vázanými na karbenovém uhlíku.¹⁴ Protože karbeny tohoto typu mají většinou nízkou stabilitu, bývají často stabilizované příjmem silných ligandů. Na karbenový atom uhlíku bývají vázány jeden nebo dva heteroatomy, které stabilizují delokalizací π -vazby formální náboj. Častými heteroatomy bývá oxid, dusík nebo síra. Fischerovy karbeny jsou sice relativně inertní látky, ale mají sklon reagovat jako elektrofilny.¹⁷ Elektrofilní karbenové komplexy jsou takové, které existují jako volné karbeny v singletovém základním stavu. Jsou to nejčastěji karbeny, co nesou elektronegativní substituenty.¹⁸

1.1.2 Schrockovy karbenové komplexy



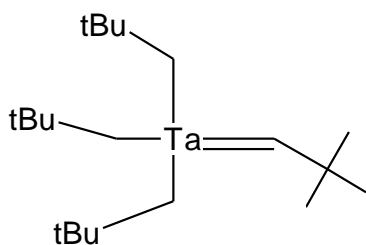
Obr. 6 - Richard R. Schrock (převzato z cit. 19)

První písemná zmínka o těchto karbenech byla roku 1974, kde Richard R. Schrock²⁰ (Obr. 6) popisuje vysoké oxidační stavy kovů, které neobsahují ve své struktuře π -akceptorové ligandy a π -donorové substituenty²¹ (Obr. 7).



Obr. 7 - Schrockova syntéza karbenu

Byl to první karbenový komplex s přechodným kovem, který není stabilizován heteroatomem na karbenovém uhlíku.²² Tento typ komplexů s vysokým oxidačním stavem nemá ani π -donorový substituent a ani π -akceptorový ligand (Obr. 8). Takové typy komplexů se chovají jako nukleofilní látky²³ a bývají často stabilizovány odevzdáním silných ligandů.²⁴ Nukleofilní karbenové komplexy jsou označovány jako alkyldienové ligandy, protože na karbenovém atomu uhlíku nesou pouze alkylové substituenty. Jako volné karbeny existují pouze v tripletovém stavu. Vznik nukleofilního karbenového komplexu lze popsat jako interakci karbenu v tripletovém stavu se dvěma elektrony kovu.¹⁸

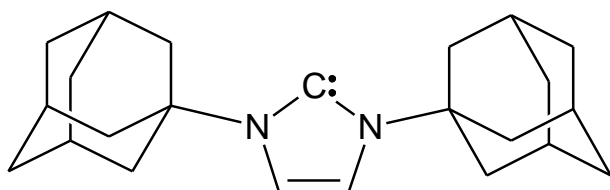
Obr. 8 – Molekula Schrockyho karbenového komplexu²⁵

1.1.3 Wanzlick-Arduengovy karbenové komplexy



Obr. 9 - Anthony Joseph Arduengo III (převzato z cit. 26)

Obecně platí, že látky karbenového typu obsahují dvou vazný uhlík. Jestliže jsou pro stabilizaci karbenového atomu uhlíku použity dva atomy dusíku a jsou součástí cyklické struktury, tak stabilizovaný karbenový systém je znám jako *N*-heterocyklický karben²⁷ (Obr. 10). Pozoruhodná stabilita této látky vyplývá z jejich vnitřní vazby uhlík-dusík.



Obr. 10 - 1,3-di-(1-adamantyl)imidazol-2-yliden (Wanzlick-Arduengův karben)

N-heterocyklické karbeny vznikající při syntéze komplexních sloučenin jako volné karbeny dusíkatých heterocyklických sloučenin jsou velmi náchylné na vzdušnou vlhkost a teplotu.²⁸

2 N-HETEROCYKLIČKÉ KARBENY

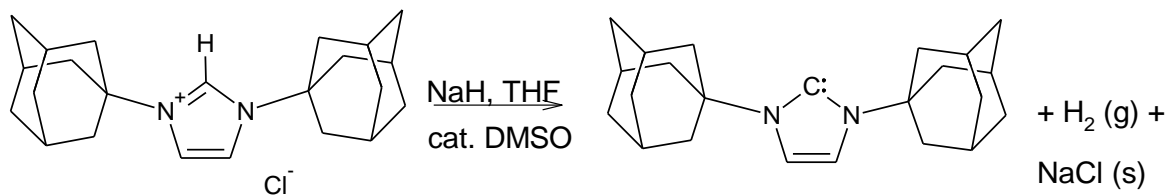
Po dlouhou dobu byly považovány karbeny za látky takřka neizolovatelné, ale i přesto se mnoho chemiků snažilo využít tyto sloučeniny zejména v chemii přechodných kovů. Velká nevýhoda karbenů je, že to jsou vysoce reaktivní látky náchylné ke vzdušné vlhkosti. Ovšem některé karbeny jsou stabilnější a vydrží z části i takovéto podmínky. Jsou to látky z řad *N*-heterocyklických karbenů (NHC).²⁹

NHC jsou látky známé jako stabilní karbeny, které bývají častými mezičlánky chemických reakcí. První přišel s myšlenkou stabilního karbenu Hans-Werner Wanzlick roku 1968. Tušil, že elektronově bohaté jádro imidazolu by mohlo být stabilizované dvěma atomy dusíku.³⁰ Byl schopen pozorovat dimerizaci těchto látek a zachytit rtuťnatou sůl karbenového komplexu (Obr. 11). Bohužel i tak nebyl schopen tyto látky izolovat.³¹



Obr. 11 – Schéma Wanzlickovy syntézy rtuťnaté soli karbenového komplexu

O využití těchto stabilních systémů a izolaci prvního krystalického NHC se zasloužil v roce 1991 Anthony Joseph Arduengo III (Obr. 9). Kdy se mu podařilo izolovat 1,3-di-(1-adamantyl)imidazol-2-yliden³⁰ deprotonizací z příslušné soli, za přítomnosti sodného hydridu a katalytického množství DMSO (Obr. 12). Volný karben byl natolik stabilní, aby byl izolován.³²



Obr. 12 – Schéma Arduengovy syntézy 1,3-di-(1-adamantyl)imidazol-2-ylidenu

Ovšem v roce 1995 Arduengo také dokázal, že není třeba aromaticity pro stabilizaci volných karbenů a proto následné roky byly karbeny izolovány s různou délkou řetězce a různými substituenty. Tato oblast je v současné době čím dál víc rozšiřována a izolovaných karbenů přibývá. Výzkum a vývoj stabilních (nukleofilních) karbenů představuje v současné době velmi aktuální téma. Potenciál karbenů spočívá především v jejich využití jako důležitých ligandů v řadě komplexů přechodových kovů stejně tak jako účinných katalyzátorů řady organických reakcí.³³

Některé NHC jsou termodynamicky nestabilní a dochází u nich postupem času k dimerizaci.³⁴

2.1 Obecné vlastnosti *N*-heterocyklických karbenů

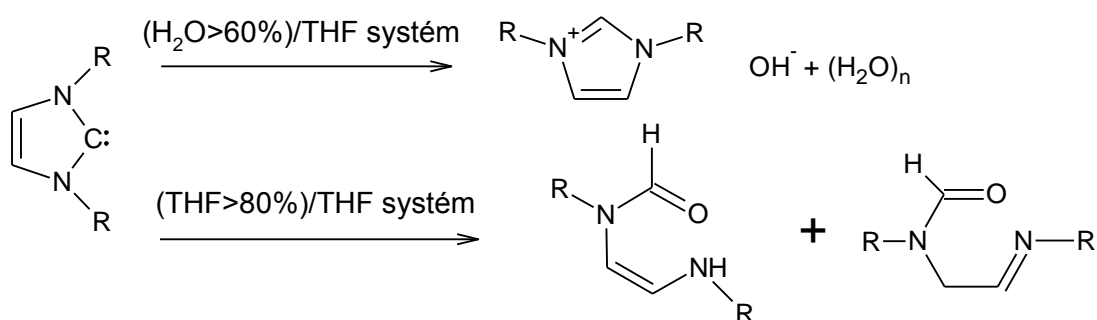
NHC mají výrazně nízkou energii HOMO (nejvýše obsazené molekulové orbitály) a zároveň vysokou energii LUMO (nejníže obsazený molekulový orbital). Díky malému rozmezí mezi HOMO a LUMO jsou tyto látky silně reaktivní.⁹⁶ Stabilita těchto látek vyplývá především z jejich elektronických efektů (mezomerního +M a indukčního -I efektu).

2.1.1 Stabilita

Jak již bylo řečeno, karbeny, které vznikají odštěpením vodíku z derivátů imidazolu jsou náchylné na teplotu a vzdušnou vlhkost. Rychle podléhají hydrolyze, proto se musí tyto látky připravovat pod inertní atmosférou (Obr. 13). Je důležité mít dobře vysušená rozpouštědla.³⁵ NHC by se neměly uchovávat po delší dobu, protože i v inertní atmosféře se buďto rozpadají anebo podléhají vzájemné dimerizaci. Je žádoucí mít komplex v pevné fázi, jelikož je stabilnější než komplex, který je v roztoku.³⁶

2.1.1.1 Hydrolýza N-heterocyklických karbenů

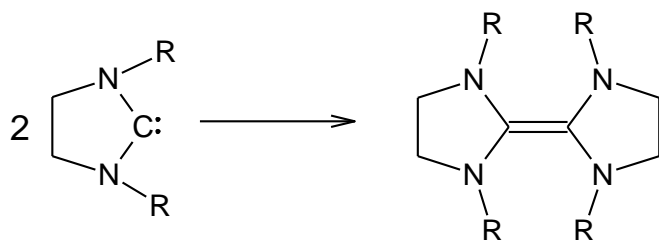
Zkoušené reakce se provádí v systému THF-voda. V převážně vodném prostředí (60% vody) vzniká imidazolový hydroxid o pH 13. V převážně aprotickém prostředí (80% THF) vznikají vodíkové můstky ve vodném karbenovém komplexu, které jsou detekovány pomocí NMR a IR spektroskopie. Tento komplex je postupně převáděn na dva izomerní otevřené imidazolové kruhy a při vyšší koncentraci vody z nich vzniká imidazolový hydroxid. Z tohoto vyplývá, že rozpouštědlo hraje důležitou roli při výrobě NHC.³⁶



Obr. 13 – Schéma hydrolýzy imidazolového karbenu

2.1.1.2 Dimerizace

V průběhu dimerizace vzniká dimer, což je látka, která vzniká spojením dvou stejných nebo sobě podobných monomerů a to buď silnými, nebo slabými vazbami (iontová a vodíková, van der Waalsově síly) anebo kovalentními a mezimolekulárními interakcemi (Obr. 14). Jsou dva typy dimerů, buď homodimery, kde dvě spojené látky jsou identické a nebo heterodimery, kdy se látky od sebe liší. Opačným krokem dimerizace je disociace. Imidazol-2-yliden a triazol-5-yliden jsou termodynamicky stabilní NHC a mohou být uloženy v roztoku v inertní atmosféře delší dobu, aniž by u nich docházelo k dimerizaci. U heteroamino karbenů a nearomatických karbenů jako jsou například diaminokarbeny bylo prokázáno, že u nich postupem času v roztoku a inertní atmosféře dochází k dimerizaci.³⁷



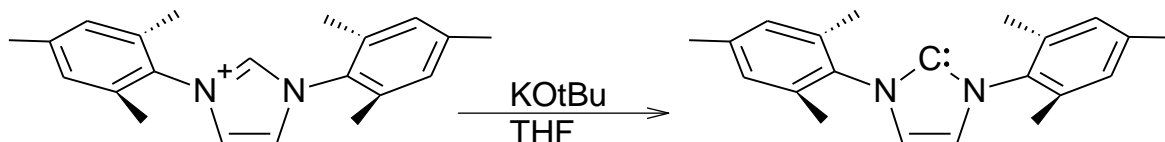
Obr. 14 – Schéma dimerizace imidazol-2-ylidenu

2.1.2 Bazicitu

Strukturální a elektronické varianty NHC významně ovlivňují jejich činnost, a souvisí s karbenovou basicitou.³⁸ NHC jsou velmi silné Lewisovy báze. Při substituci látek, které jsou schopné odjímat elektrony jako je např. chlor na 4 a 5 pozici imidazol-2-ylidenu dochází k výraznému snížení basicity. A oproti tomu při substituci látek, které jsou schopny darovat elektrony jako je např. methoxy skupina, dochází k výraznému zvýšení basicity. Změna substituentů na dusíku má podobný účinek jako změna substituentů ve 4 a 5 pozici imidazol-2-ylidenu a dochází k poklesu pKa až o 5,4.³⁹ Arylové substituenty vedle dusíku výrazně snižují bazicitu. Oproti alkylové substituenty a nasycené karbeny mají mírně zvýšenou bazicitu.⁴⁰

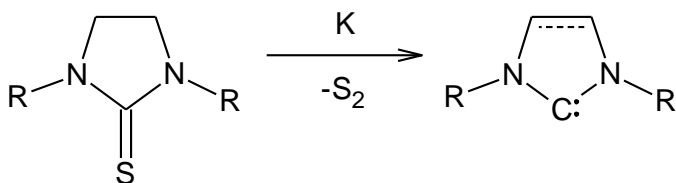
2.2 Příprava NHC

Nejběžnější způsob syntézy volného NHC⁴¹ je deprotonace vhodné azolové soli (Obr. 15). Deprotonace se provádí pomocí silných bází, jako jsou KH, NaH, t-BuOK s DMSO nebo BuLi. Výhodou tohoto postupu je snadný přístup a dobrá stabilita azolové soli.⁴²



Obr. 15 – Schéma deprotonace imidazolové soli za vzniku volného karbenu

Další méně významnou metodou přípravy NHC je desulfurace močoviny roztaveným draslíkem (Obr. 16). Dále vakuová pyrolýza v rámci odstraňování těkavých produktů jako je MeOH, CH₃Cl, C₆H₆ a CH₃CN⁴³. Tato metoda se používá pro přípravu nasycených imidazolylidenů a thiazolylidenů.

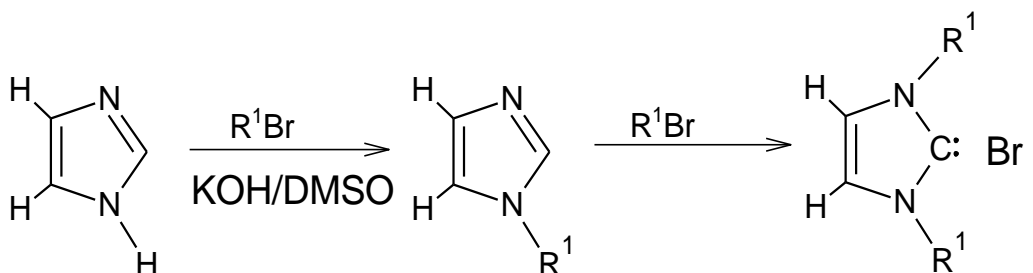


Obr. 16 - Desulfurace derivátů imidazolu roztaveným draslíkem

2.3 Izolované NHC

2.3.1 Deriváty imidazol-2-ylidenu

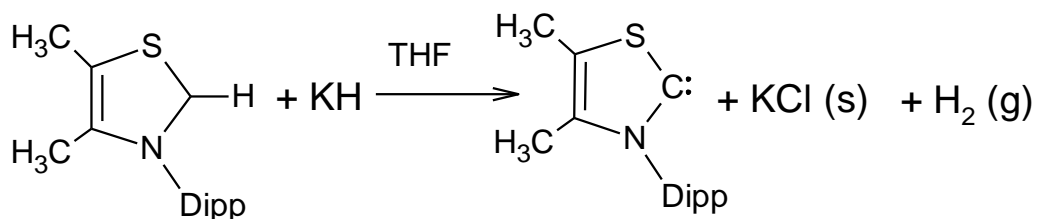
Deriváty imidazol-2-ylidenu byly jako první izolované NHC, kterým je věnována velká pozornost a to díky jejich pozoruhodné stabilitě. Deriváty imidazol-2-ylidenu jsou připravovány deprotonací příslušných imidazolových solí (Obr. 17). V poloze 1 a 3 bývají nejčastěji zastoupeny substituenty (alkyly, aryly, alkokidy, alkylaminy a nebo alkylphosphiny). V poloze 4 a 5 bývá nejčastěji substituován chlór. Zejména substituce dvou atomů chloru, které snižují elektronovou hustotu na karbenovém uhlíku, umožňuje stabilitu karbenu na vzduchu.³³ Imidazol-2-yliden vykazuje pozoruhodnou stabilitu jak v roztoku, tak v pevném stavu. Uložením izolovaného karbenu v roztoku THF a v inertní atmosféře (CO, N₂ a Ar) nedochází k jeho rozkladu a při pokojové teplotě dokáže vydržet stabilní až 7 let. Deriváty imidazolu krystalizují v mnoha rozpouštědlech a vytvářejí krystaly o velikosti několika milimetrů.³⁰



Obr. 17 – Schéma syntézy derivátu imidazol-2-ylidenu

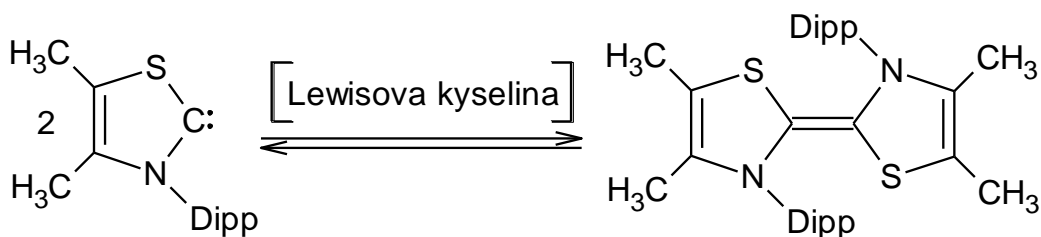
2.3.2 Deriváty thiazol-2-ylidenu

Zatím všechny struktury hlášené do roku 1996 mají na karbenových centrech substituovaný dusík. Při zkoumání vitamínu B₁ bylo navrženo, že by mohla být kandidátkou na stabilizaci přilehlých karbenových center i síra. Po nalezení správného substituentu za dusíku, a využití sterického efektu, byl izolován stabilní thiazol-2-yliden⁴⁴⁻⁴⁶ (Obr. 18).



Obr. 18 – Schéma syntézy 3-(2,6-diisopropylfenyl)thiazol-2-ylidenu

Pro tyto látky mohou být izolovány jejich dimery (Obr. 19). Lewisova kyselina ⁴⁷ katalizuje rovnováhu mezi karbenem a dimerem, který tak lze za vhodných podmínek pozorovat.



Obr. 19 - Dimer thiazolu-2-ylidenu

3 NEJČASTĚJŠÍ POUŽITÍ N-HETEROCYKLICKÝCH KARBENŮ

NHC jsou z větší části využívány jako ligandy při syntéze komplexních sloučenin s kovy přechodných prvků. Komplexní sloučenina, u které je ligand tvořen NHC, je stabilnější vůči oxidaci a teplotě, než sloučenina bez ligandu. Tyto látky jsou nejvíce využívány hlavně díky jejich katalytickým vlastnostem v Heckových reakcích ⁴⁸

3.1 Využití NHC při přípravě komplexních sloučenin přechodných kovů

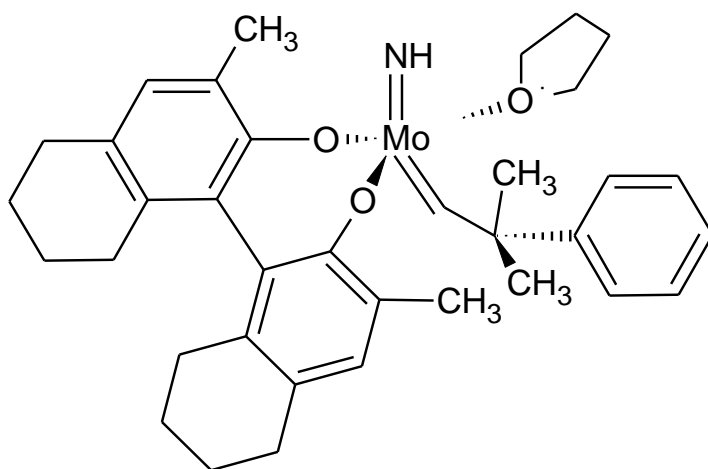
NHC využívají s kombinací přechodných kovů nejčastěji s Cu, Ni, nebo Co k výrobě jejich komplexních sloučenin. Při takové syntéze je důležité, aby reakce probíhaly ve vysušených rozpouštědlech a inertoní atmosféře. ⁴⁹ Největší využití je při homogenní katalýze. ⁵⁰

3.1.1 Využití NHC v homogenní katalýze

Zájem o kovové komplexy s NHC ligandy v současné době stoupá a to díky jejich pozoruhodné činnosti v homogenní katalýze. Roku 1995 Hermann ⁵¹ zjistil, že palladium (II) s bis karbenovými komplexy jsou velmi účinné katalyzátory pro Heckovy reakce. Jsou to reakce alkenů s aryl- nebo alkenylhalogenidy probíhající za katalýzy Pd (0) v přítomnosti báze, která reaguje jako katalyzátor. Selektivitu reakce lze ovlivňovat volbou katalytického systému, báze nebo činidla. Protože k těmto reakcím není nutno předem generovat organokov a používají se stabilní alkeny, jsou tyto reakce široce používané při syntéze komplexních molekul a v intramolekulární variantě. ⁵²

Jedny z dalších homogenních katalyzátorů jsou na bázi W a Mo, které umožňují vznik aktivního karbenového komplexu *in situ*. Skupinu vysoce aktivních a selektivních moderních homogenních katalyzátorů představují katalyzátory na bázi komplexů ruthenia (Grubbovy katalyzátory) a molybdenu (Schrockovy a Schrock-Hoveydovy katalyzátory (Obr. 20)). Tyto katalytické systémy se užívají jak při metatézi (rozštěpení dvou vstupujících C=C vazeb a tvorba nových dvou C=C vazeb) esterů nenasycených kyselin, nenasycených etherů a nitrilů, tak i nesubstituovaných olefinů. Aktivní složku heterogenních katalyzátorů tvoří nejčastěji Re₂O₇, WO₃ nebo MoO₃. Sloučeniny, které jsou požívány v homogenní katalýze, jsou často zakotveny na stejných typech nosičů, jaké se používají u heterogenních katalyzátorů metatéze. Katalyzátory můžeme rozdělit na klasické katalyzátory s aktivní oxidovou

formou přechodového kovu, které se získávají impregnací nosiče anorganickými solemi a na katalyzátory získané rozkladem odpovídajících komplexů sloučenin na nosiči.⁵³



Obr. 20 - Schrock-Hoveyduv katalyzátor

NHC jsou často využívány jako výhodnější alternativa fosfinových ligandů, neboť nabízejí vyšší tepelnou odolnost a stabilitu vůči oxidaci. Jsou součástí celé řady komplexů kovů (komplexy paládia, niklu). Je dokázáno, že přítomnost polyfluoroalkylových řetězců snižuje energii vazby uhlík-kov a dá se říct, že čím je nefluorovaná spojka delší, tím je tento pokles méně znatelný.⁵⁴

4 POUŽITÍ *N*-HETEROCYKLICKÝCH KARBENŮ V KOSMETICE A V LÉKAŘSTVÍ

Jde o použití imidazolových solí s kovem (Au, Ag, Rh, nebo Ru), které většinou vznikají při výrobě kovových komplexů. U těchto látek jsou zkoumány antimikrobiální a antimykotické vlastnosti imidazolových solí ve vztahu k různým substituentům na dusíku.⁵⁵

Látky, které mají antimykotický účinek, jsou různé povahy, a tedy mají různé vlastnosti. Nejčastěji jde o to, že místem zásahu antimykotik je cytoplazmatická membrána buňky hub, u které dochází k jejímu narušení. Druhým účinkem je inhibice steroidní látky ergosterolu, který je obsažen v cytoplazmatické membráně a pro její funkci je nezbytný. Tuto funkci mají azolová antimykotika, která ve své struktuře obsahují buď imidazolový, nebo triazolový kruh.⁵⁶

Antimikrobiální látky jsou vhodné pro prevenci infekce čistých ran, částečné léčbě infikovaných dermatóz a ke snížení růstu stafylokoků. Tyto látky lze charakterizovat jako bakteriostatické a baktericidní. Látky bakteriostatické mají inhibiční koncentrace mnohem nižší než baktericidní.⁵⁷ Bakteriostatické látky inhibují růst a množení mikroorganismů a to tak, že zabraňují syntéze kyseliny tetrahydrolistové a syntéze bílkovin. Baktericidně působící látky jsou ty, jejichž mechanismus účinku souvisí s ovlivněním funkce vnějších obalů bakteriální buňky, tj. buněčné stěny a cytoplazmatické membrány. Prvním mechanismem účinku je narušení buněčné stěny a to tak, že léčivé látky se navážou na enzymy, které jsou schopny na sebe navázat penicili. Tyto látky jsou zodpovědné za propojení molekul peptidolýzy. Tím jsou molekuly blokovány a dochází tak k lýze. Druhým mechanismem je narušení buněčné membrány kvasinek a hub, tím dojde k zvýšení permeability cytoplazmatické membrány, poruše iontové rovnováhy a taktéž dochází k lýze.⁵⁸

4.1 Stříbro a jeho antimikrobiální a antimykotické účinky

4.1.1 Stříbro

Stříbro se v přírodě vyskytuje ve dvou stabilních základních izotopech. Je to měkký, kujný a tažný kov. Protože má zcela zaplněné *d* orbitály, vystupuje v omezeném počtu oxidačních

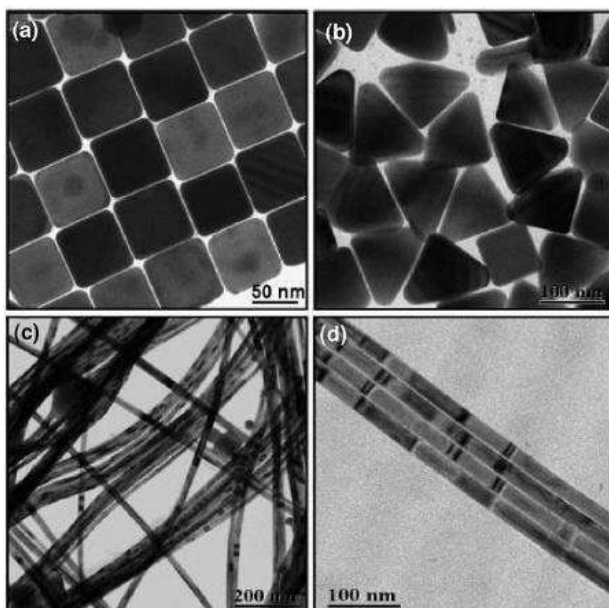
stavů. Jeho oxidy jsou málo stálé, protože má nízkou afinitu ke kyslíku.⁵⁹ Další vlastnosti stříbra jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tab. 1 - Fyzikální a chemické vlastnosti stříbra

Vlastnosti	Ag
Atomová hmotnost	107,868
Elektronová konfigurace	[Kr] 4d ¹⁰ 5s ¹
Hustota (20°C) [g/cm ³]	10,49
Teplota tání/Teplota varu [°C]	961/2155

Ve starověku bylo stříbro nejčastěji používáno v lékařství jako dezinfekční prostředek.⁶⁰ Dále bylo stříbro používáno takřka ve všech odvětvích (šperky, mince, nádoby, přístroje a oděvy).⁶¹ V posledních letech je stříbro využíváno také pro své antimikrobiální a antimykotické účinky. Ve 20. století bylo stříbro využíváno v podobě kovového stříbra, AgNO₃, sulfadiazinu stříbrného, Ag₂O a dalších komplexů obsahujících Ag⁺.⁶²

V dnešní době se stříbro nejčastěji používá ve formě nanočástic. Nanočástice stříbra (Obr. 21) nacházejí díky svým výjimečným optickým, katalytickým a biologickým vlastnostem široké využití nejen ve výzkumných laboratořích, ale i v běžném životě. Jejich příprava je nejčastěji založena na redukci rozpustné stříbrné soli vhodným redukčním činidlem. Stříbro je v koloidní a iontové formě biocidem s nejméně šesti mechanismy účinku. Nejen že nanočástice stříbra způsobují oxidativní degradaci mikroorganismu, ale mají i účinek antimikrobiálních látek (antibiotika, antivirotika, antimykotika, chemoterapeutika, antiseptika). Tento účinek určuje minimální inhibiční koncentrace (MIC), při níž nejnižší koncentrace (v mg na 1 litr) kompletně inhibuje mikrobiální růst. Minimální inhibiční koncentrace Ag⁺ se vyjadřují množstvím jednoho dílu z milionu (ppm) - µg/ml.⁶³



Obr. 21 - Nanočástice stříbra z TEM snímků různých tvarů : (a) čtverce; (b) trojúhelníky; (c) neuspořádané nitky; (d) uspořádané nitky (převzato z cit. 64)

Metody stanovení účinnosti stříbra jsou ⁶²:

1. Suspenzní mikrometoda pro vyhodnocení baktericidní účinnosti chemických látek použitím systému mikroředění a kultivace na mikrotitračních destičkách. Používá se ke stanovení minimální inhibiční koncentrace (MIC) a minimální baktericidní koncentrace látek ve vodném roztoku (MBC).
2. Metoda přímých otisků z testovaného materiálu a plochy Petriho misky.
3. Testovací metoda, která poskytuje srovnání účinnosti dezinfekce při redukci mikrobiální zátěže a její diseminace (rozšíření chorobných ložisek procesů po těle nebo orgánu) při čistících postupech v praktických podmínkách.

4.1.2 Mechanismus účinku stříbra

Přesný mechanismus pro stanovení účinku není zatím znám, ale podle morfologických a strukturálních změn buněk bakterií, které byly způsobeny stříbrnými ionty, kovovým stříbrem a nanočásticemi, byly navrženy metody na stanovení účinku. Jedním z názorů je souvislost s respiračními bakteriálními enzymy v buňkách mikroorganismů. Tady stříbrné sloučeniny napadají thiolovou skupinu, která je v enzimech obsažena. Stříbro se váže na buněčné membrány a inhibuje tak proces dýchání. ⁶⁵

Dalším účinkem je vliv na DNA, kde stříbrné ionty pronikají do vnitřní struktury bakterie a způsobují kondenzaci bakteriální DNA, které tak ztrácí svou schopnost replikace (Obr. 22).⁸⁸⁻⁸⁹ Další možnou teorií je, že nabitě ionty stříbra jsou vysoce toxické pro mikroby. Mají totiž vysokou afinitu ke skupinám, jako jsou karboxyly a fosfáty, které se nachází uvnitř bakteriálních buněk. Stříbro tak deaktivuje důležité fyziologické funkce, např. syntézu stěny buňky, syntézu NK, mezibuněčný transport a transport elektronů a skládání a funkci proteinů. Ztrátou těchto funkcí dochází k zastavení růstu bakterie, anebo dochází k úmrtí bakterie. Stříbro není selektivní látka, projevuje antimikrobiální aktivitu proti širokému spektru mikrobů.⁶⁵

Nanočástice stříbra jsou využívány častěji, než stříbrné soli, protože nabízejí hodně velkou plochu, která dává lepší kontakt s mikroby. Po připojení nanočástic k buněčné membráně dochází k jejich průniku dovnitř bakterie, kde útočí na dýchací systém a způsobí tak její smrt.^{66, 67, 68,70}



Obr. 22 - i) Průchod stříbrných iontů do bakterie a následnému navázání na bílkoviny v buňce, ii) Fungují jako magnet, který přitahuje DNA částice a tím zamezuje k jejich replikaci, iii) Podporují vznik reaktivních forem kyslíku (převzato z cit. 71)

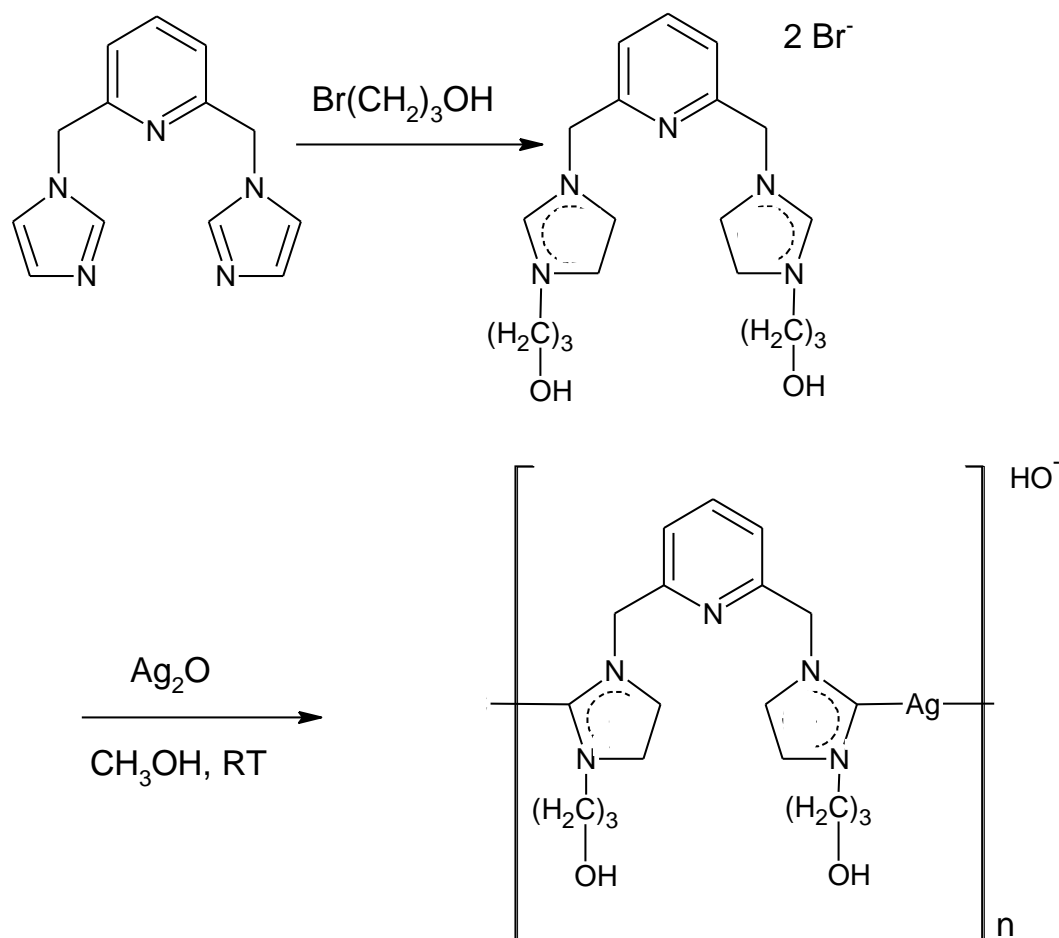
4.1.3 Antimikrobiální vlastnosti stříbrných NHC komplexů

Stříbro je nejčastěji používaný kov v NHC komplexech, které slouží jako antimykotikum a antimikrobikum. Je tomu tak díky jeho pozitivním baktericidním účinkům. Studie naznačují, že ionty stříbra jsou schopny poškodit až zabít mikroorganismy mnoha způsoby. Touto studií se zabývají dva muži, Lansdown⁷² a Hugo⁷³, kteří ve svých pracích diskutují o antimikrobiálních vlastnostech stříbra a jeho mechanismu účinku. Morfologické změny v buňkách bakterií jsou zkoumány pomocí TEM⁷⁴ a X-ray mikroanalýzy. Tyto studie jsou nejčastěji sledovány na bakteriích *Escherichia coli*.⁷⁵

V důsledku nedávného pokroku syntézy různých derivátů NHC je k dispozici široké rozmezí stříbrných NHC komplexů fungujících jako přenašeče a potenciální antimikrobiotika.
76

4.1.3.1 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od pyridinu

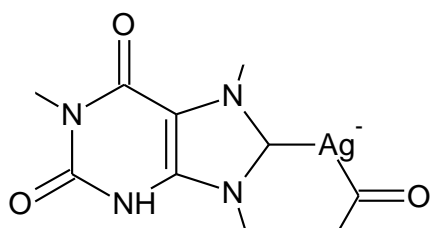
První NHC komplexy s Ag (I) měly antimikrobionální aktivitu proti *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*. Ligandy se připravují reakcí 2,6-bis(imidazolmethyl) pyridin s 2-jodoethanolem nebo 3-bromopropanolem (Obr. 23). Odpovídající komplexy jsou vyrobeny reakcí připraveného ligandu s Ag₂O ve vodném methanolu nebo vodě. Komplexy se srovnávají s antimikrobionálním účinkem AgNO₃ a je dokázáno, že jejich antimikrobiální aktivita je vyšší. Je to dáno uvolněním Ag⁺ iontu do kultivačního média. Ag⁺ ionty z NHC komplexů se díky jejich struktuře uvolňují sice pomaleji, ale uvolňují se po dobu, dokud nejsou zcela spotřebovány.⁷⁷



Obr. 23 – Schéma syntézy stříbrné soli odvozené od pyridinu

4.1.3.2 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od xantinu (derivátu kofeinu)

Použití xantinu, jako nosiče molekuly, je velmi výhodné, protože má nízkou toxicitu a je snadno k dispozici (Obr. 24). Xantiny jsou látky, které jsou používány v lékařství jako diuretika, látky stimulující CNS a uvolňující hladké svalstvo inhibují adenosin monofosfát.⁷⁸

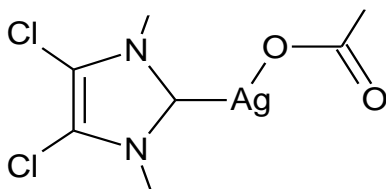


Obr. 24 - Prekurzor imidazolové soli

Je známo, že kofein vyvolává mutace u bakterií a plísní a to vazbou na jejich DNA. Proto mají tyto látky vysoký a spolehlivý antimikrobiální účinek.⁷⁹

4.1.3.3 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od 4,5-dichloroimidazolu

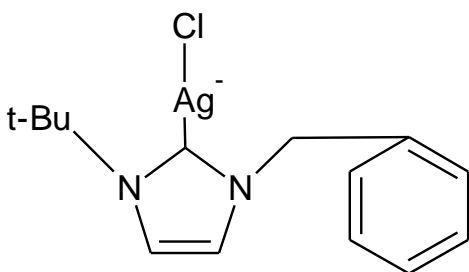
U těchto komplexů je důležitá jejich stabilita ve vodném roztoku. Vydrží stabilní až tři dny, ale to za předpokladu, že na poloze 4 a 5 imidazolového kruhu jsou navázány elektronové substituenty chlóru (Obr. 25), které stabilizují stříbrnou sůl při styku s vodou. Tím, že zabráňují degradaci stříbrné soli, tak hrají nejen důležitou roli jako antimikrobiotika, ale jsou významné i při léčbě infekcí krve.⁸⁰



Obr. 25 - Stříbrná imidazolová sůl s obsahem dvou atomů chlóru

4.1.3.4 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od 1-benzyl-3-terc-butylimidazolu

Dalším komplexem se značnou mikrobiální aktivitou je NHC s navázaným AgCl (Obr. 26). Tyto látky mají inhibiční účinek na růst grampozitivních *Bacillus subtilis*, ale nemají žádný vliv na růst gramnegativních *Escherichia coli*.⁸¹



Obr. 26 - Stříbrná sůl odvozená od 1-benzyl-3-terc-butylimidazolu

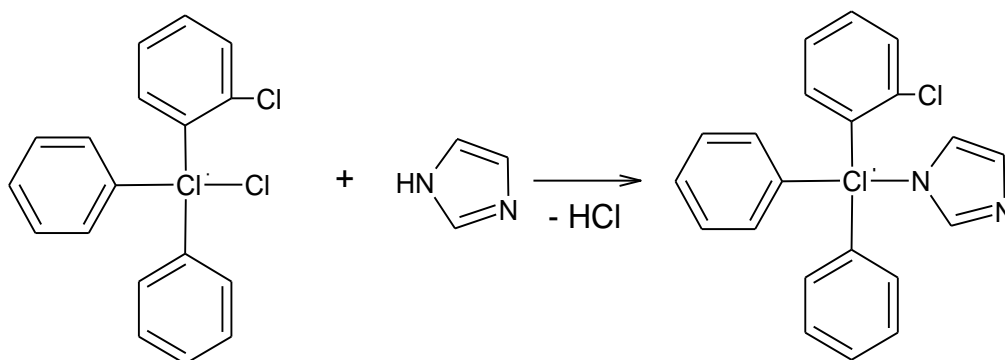
4.1.4 Antimykotické účinky stříbrných NHC komplexů

4.1.4.1 Použití imidazolových ligandů a jejich stříbrných komplexů při aktivitě proti plísni *Candidum albicans*

V současné době bylo izolováno přes 50 nových imidazolových ligandů a jejich komplexů obsahujících Ag (I) pro přípravu látek tlumících růstový patogen *Candidum albicans*. Produkty syntézy byly charakterizovány pomocí IR a NMR, mikro-analýzou a pomocí X-ray krystalografie. Všechny ligandy a jejich odpovídající komplexy s Ag (I) byly testovány na zkoušku tlumení účinnosti *Candidum albicans*. Zatímco volné ligandy byly v podstatě neaktivní, tak jejich odpovídající stříbrné soli vykazovaly vysokou aktivitu. Soli Ag (I) založené na APIM s obsahem základního ligandu vykazovaly nejsilnější aktivitu. Pozoruhodné snížení aktivity patogenů bylo pozorováno v komplexech Ag (I) a derivátech ligandů odvozených od 1,2-diaminoethanu, 1,3-diaminopropanu a 1,4-diaminobutanu.⁸²

4.2 Klotrimazol

Jedná se o derivát imidazolu využívaný v lékařství k zahubení mykotických onemocnění. Z chemického hlediska jde o fenyl-2-(chlorfenyl)-1-imidazolyl-methan.³⁶ Klotrimazol inhibuje biosyntézu ergosterolu a jako takový má mnoho ekotoxikologických a antimykotických vlastností. Je to širokospektrální antimykotický prostředek účinný proti patogenním houbám, které mohou způsobit infekce kůže, vlasů, nehtů a to díky jejich schopnosti využít keratin. Klotrimazol je syntetizován reakcí o-chlorotryl chloridu s imidazolem (Obr. 27) a suspenduje v acetonu, v reakční nádobě. Tato syntéza provádí v šaržích. Po přidání triethylaminu se kapalina zahřívá pod zpětným chladičem až k dokončení syntézy.⁸³



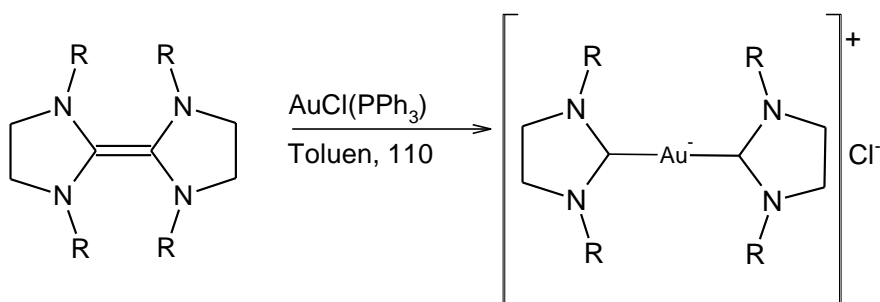
Obr. 27 – Schéma syntézy klotrimazolu

4.3 Antimikrobiální vlastnosti NHC obsahujících zlato, ruthenium nebo rhodium

Teprve nedáno začaly vznikat komplexy zlatých solí, které ve své struktuře měly zakomponované NHC. Tyto látky se vyrábí hlavně dle místa jejich aplikace. Velká pozornost je věnována komplexům v dermatologii a medicíně.⁸⁴

4.3.1 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od 1,3-diorganylimidazolidin-2-ylidenu

Výroba těchto komplexů je jednoduchá, prováděná pod inertním plynem za přítomnosti AuCl. Buď vznikají ekvivalenty bis (1,3-dialkylimidazolidin-2-ylidenu) (Obr. 28) s různými substituenty nebo 1,3-dimesitylimidazolidin-2-yliden. Zlaté komplexy, které obsahují jako substituenty Mes, CH₂C₆H₄OCH₃-p, CH₂C₆H₄N(CH₃)-p, vykazují dobrou selektivní aktivitu proti bakteriím *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Escherichia coli*. Kkomplexy, které obsahují ve své struktuře substituenty C₅H₉, C₂H₅ a CH₂C₆H₄(CH₃)₃-2,4,6, nevykazují žádné antimikrobiální účinky. Lze tedy říct, že v této struktuře atomy zlata nemusí mít tak velký antimikrobiální účinek jako substituenty navázané na nosných ligandech.⁸⁵

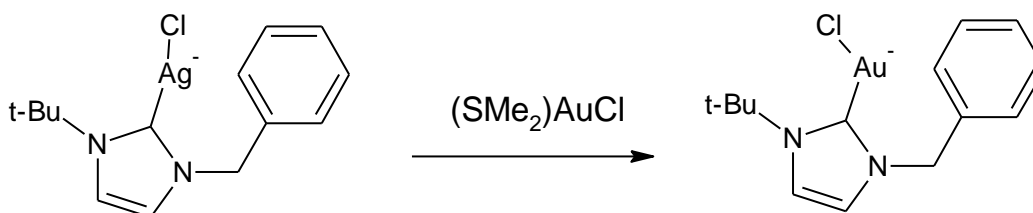


Obr. 28 - Schéma syntézy bis (1,3-dialkylimidazolidin-2-ylidenu)

4.3.2 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů odvozených od 1-benzyl-3-terc-butyylimidazolu

Komplex byl syntetizován ze stříbrné imidazolové soli odvozené od 1-benzyl-3-terc-butyylimidazolu (Obr. 29). Antimikrobiální účinnost zlatého komplexu je pozitivní pro-

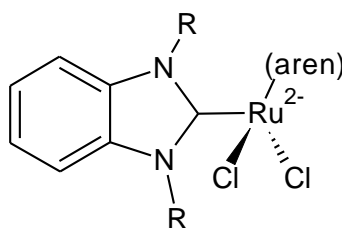
ti *Bacillus subtilis*, ale takřka nefunguje proti *Escherichia coli*. Podobně, jako v Ag-NHC komplexu.⁸⁶



Obr. 29 - Schéma syntézy zlaté soli odvozené od 1-benzyl-3-terc-butylimidazolu

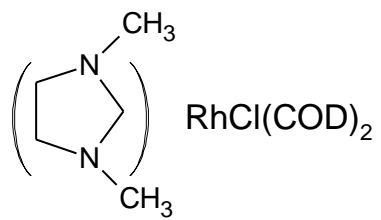
4.3.3 Antimikrobiální vlastnosti NHC komplexů obsahující ruthenium a rhodium

Antimikrobiální aktivita komplexů obsahujících ruthenium (Obr. 30) je potvrzena u kmenů *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa*.⁸⁷ Je zajímavé, že substituenty obsahující dlouhé lipofilní řetězce vykazují vyšší antimikrobiální aktivitu. Nejspíš je to tím, že lépe procházejí přes buněčnou stěnu mikroorganismu.⁸⁸



Obr. 30 - NHC komplex obsahující sůl ruthenia

Antimikrobiální účinnost komplexů rhodia (I) (Obr. 31) je prokázána u kmenů gram pozitivních *Enterococcus faecalis* a *Staphylococcus aureus*. Tyto komplexy vykazují vyšší antimikrobiální aktivitu než komplexy obsahující ruthenium. Ovšem tak jako komplexy ruthenia nevykazují antimikrobiální účinky proti gramnegativním mikroorganismům, jako jsou *Escherichia coli* a *Pseudomans aeruginosa*. Zvýšená aktivita Ru (II) a Rh (I) komplexů proti gram pozitivním bakteriím a jejich snížené aktivitě proti gramnegativním bakteriím je způsobena rozdílnou strukturou jejich buněčné stěny. Gramnegativní bakterie mají další vnější membránu chránící jejich tenkou peptidoglykanovou vrstvu, která přispívá k snížené aktivitě kovových komplexů.⁸⁹



Obr. 31 - NHC komplex obsahující ve své struktuře rhodium

ZÁVĚR

Záměrem této literární rešerže bylo shrnout základní informace o karbenech, *N*-heterocyklických karbenech a jejich vlastnostech. Zvláštní pozornost byla věnována jejich antimikrobiálním a antimykotickým účinkům.

První část práce je věnována studiu karbenů. Konkrétně nás seznamuje s jejich historií, vlastnostmi a dělením na Fischerovy karbenové komplexy, Schrockovy karbenové komplexy a Arduengovy karbenové komplexy, nebo také *N*-heterocyklické karbeny. *N*-heterocyklickým karbenům je věnována zbylá část práce. Ze začátku je popsána jejich historie, poté jejich příprava s reaktivitou těchto látek a nakonec jejich využití jak v homogenní katalýze, tak jako antimykotika a antimikrobiotika v lékařském a kosmetickém průmyslu.

Na závěr jsou podrobněji popsány antimykotické a antimikrobiotické vlastnosti *N*-heterocyklických karbenů obsahujících stříbro. Stříbrné ionty jsou používány hlavně pro jejich vysoké desinfekční účinky. Nejvíce používanými *N*-heterocyklickými karbeny jsou deriváty imidaolu a to pro jejich vysokou stabilitu. Veškeré studie *N*-heterocyklických komplexů se stříbrem byly nejčastěji zkoumány na bakteriích rodu *Escherichia coli*.

Jelikož jde o práci pouze teoretickou, není zde uvedeno žádné vlastní měření ani vlastní výsledky.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] a) KRIMSE, W. *Carbene Chemistry, 2na ed.* Ed. Academic Press, New York; 1971.
- b) JONES, M.; MOSS, R. A. *Carbenes*. Ed; John Wiley and Sons: New York, 1973 and 1975. Vols. I and II.
- c) HINE, J. *Divalent Carbon*. Ed. Ronald Press: New York; 1964.
- d) BRINKER, U. H. *Advances in Carbene Chemistry*. Ed. Jai. Press: Stamford, 1998; Vol. 2.
- [2] HARMONN, S., George, *Physical organic chemistry after 50 years: It has changed, but is it still there?*, *Pure and Applied Chemistry*, 69, 1997, str. 1919-1922.
- [3] FISCHER, E., O., MAASBOL, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1964, str. 580
- [4] WANZLICK, H., W., SCHONHERR, H., J., *Angew. Chem.* 1968,80. str. 154; *Angew. Chem. Inr. Ed. Engl.* 1968, 7, str. 141.
- [5] MRDUENGO A., J., III, HARLOW R., L., KLINE M., *J. Am. Chem. Soc.* 1991,113, str. 361.
- [6] MCMURRY, John. *Organic Chemistry. Brno: VUTIUM, 2007. 6., ISBN 978-80-214-3291-8. str. 219, str. 220.*
- [7] DAUBEN a ELLIS. *Organic Syntheses. Coll. 5.* 1973. str. 833.
- [8] DEMORE, William B., PRITCHARD, H. O., DAVIDSON, Norman. *Photochemical Experiments in Rigid Media at Low Temperatures. II. The Reactions of Methylene, Cyclopentadienylene and Diphenylmethylene.* 81. 1959. str. 5874,5879.
- [9] ČERVENKA, Otakar. *Chemie organických sloučenin: Díl první.* Praha: SNTL, 1985. ISBN 105.00. str. 298, 299.
- [10] SEDMIDUBSKÝ, David, FLEMR, Vratislav, SVOBODA, Jiří, CIBULKA, Radek. *Základy Chemie pro Bakaláře.* Praha: VŠCHT Praha, 2011. ISBN 978-80-7080-790-3. str. 11.
- [11] GRASSE, Peter B., BRAUNER, Beth-Ellen, ZUPANCIC, Joseph J., KAUFMANN, Kenneth J., SCHUSTER, *Chemical and Physical Properties of Fluorenylidene:*

- Equilibrium of the Singlet and Triplet Carbenes; J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, str. 6833-6845.*
- [12] *KÜHL, Olaf. Functionalised N-Heterocyclic Carbene Complex. United Kingdom: John Wiley & Sons, 2010. ISBN 978-0-470-71215-3. str. 7*
- [13] *The Nobel Prize in Chemistry 1973, Ernst Otto Fischer, Geoffrey Wilkinson* <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1973/fischer.html>
- [14] *CEDILLO-CRUZ, Alberto., ORTEGA-ALFARO, M. Carmen., LÓPEZ-CORTÉZ, José., TOSCANO, Rubén Alfredo., PENIERES-CARRILLO, J. Guillermo., ALVAREZ-TOLEDANO, Cecilio. Synthesis of Fischer type-carbene complexes containing a coordinated thioimidate structural motif. Dalton Trans. 41. 2012. str. 1*
- [15] *METELKOV8, Radka, Vliv heterocyklických substituentů na elektrochemické chování aminokarbenových komplexů chromu, 2010*
<<http://www.vscht.cz/document.php?docId=5534>>
- [16] *E. O. Fische. A. Maasböl, Angew. Chem. Int. Ed. 1964, 3, str. 580.*
- [17] *CARBENE COMPLEXES. pdf*
< https://www1.ethz.ch/mezzetti/education/6_Carbene_C.pdf >
- [18] *DVOŘÁK, Dalimil, Chemie Organokovových Sloučenin Přechodných kovů, VŠCHT, Praha, 1994, ISBN 80-7080-209-X, str. 26-27.*
- [19] *Richard Schrock, Robert Grubbs, and Metathesis Method in Organic Synthesis*
<http://www.osti.gov/accomplishments/schrock_grubbs.html>
- [20] *ASTRUC, Didier. Historic Organometallic Chemistry. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2007. ISBN 978-3-540-46129-6. str. 5-20*
- [21] *SCHROCK, R., R., J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, str. 6577*
- [22] *CHARETTE, A., B., BARAN Group Meeting. 2001, 123, 11829.*
- [23] *SCHROCK, Richard, R., J. Am. Chem. Soc. 1974, str. 96, 6796*
- [24] *SCHOELLER *, Wolfgang, W., ROZHENKO, Alexandr, J. B., ALIJAH, Alexander, Schrock type transition metal complex formation of push-pull substituted*

- phosphanyl-carbenes, a quantum chemical investigation by density-functional methods, Journal of Organometalic Chemistry, 2001, str. 437*
- [25] PARR, R., G., YANG, W., *Density-functional Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press: Oxford, U.K., 1989*
- [26] *The university of Alabama - Anthony J. Arduengo, III*
<<http://www.bama.ua.edu/~chem/seminars/aja-lecture/aja-bio.html>>
- [27] WANZLICK, H.-W. and SCHÖNHERR, H.-J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1968, str. 141-142*
- [28] HERRMANN, W. A, ELISON, M., FISCHER, J., KÖCHER, C., *Angew. Chem. Eur. J., 2, 1996, str. 772*
- [29] HERRMANN, W. A, KÖCHER, C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 36, 1997, str. 2162*
- [30] ANTHONY J. ARDUENGO, III. *Looking for Stable Carbenes: The Difficulty in Starting Anew, 1999, str. 913-914*
- [31] C. M. CRUDDEN, C., M., ALLEN, D., P., *Coordination Chemistry Reviews, 248, 2004, str. 2247- 2273*
- [32] DOERING, W., HOFFMANN, A., K., J., *Am. Chem. Soc. 76, 1954, str. 6162*
- [33] DOVE, A., et al. *N-Heterocyclic carbenes: effective organic catalysts for living polymerization. Polymer, 47, 2006, str. 4018-4025.*
- [34] ALDER, R., W., BLAKE, M., E., CHAKER, L., HARYEY, J., N., PAOLINY., F., P., V., SCHÜTZ, J. *When and How Do Diaminocarbenes Dimerize; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004. str. 43, 44, 5911.*
- [35] HOLLÓCZKI, Oldamur, TERLECZKY, Péter, SZIEBERTH, Dénes, MOURGAS, Georgios, GUDAT, Dietrich, NYULÁSZI, László, *Hydrolysis of Imidazole-2-ylidenes, J. Am. Chem. Soc., 133, 2011, str. 780–789*
- [36] MCLEAN, A. P., NEUHARD, T. E., FINDLATER, M., ABERNETHY, C. D., *Trans. Met. Chem. 35, 2010, str. 417.*

- [37] ALDER, R. W., BLAKE, M. E., CHAKER, L.; HARVEY, J. N., PAOLINY, F. P. V., *When and How Do Diaminocarbenes Dimerize; Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 43, 2004, str. 5911.
- [38] DENK, K., SIRCH, P., HERMANN, W. A.; *J. Organomet. Chem.*, 2002, 219, str. 649.
- [39] MAGILL, A. M., CAVELL, K.J., YATES, B.F.: *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, str. 8717.
- [40] MAGILL, A. M., CAVELL, K. J., YATES, B. F., *Basicity of Nucleophilic Carbenes in Aqueous and Nonaqueous Solvents – Theoretical Predictions. Journal of the American Chemical Society*, 126, 2004, str. 8717-8724.
- [41] FRÉMONT, P., MARION, N., NOLAN, S., P., *Chem. rev.* 2009, 253, str. 862
- [42] HERRMANN, W., A., KOCHER, C., GOOSSEN, L., J., *Chem. Eur. J.* 1996,2, str. 1627
- [43] JAFARPOUR, STEVENS, E., D., NOLAN S., P., *J. Organomet. Chem.* 2000, 606, str. 49
- [44] WANZLICK, H.-W., KLEINER, H.-J., *Energiearme “Carbene”. Angew. Chem.* 1963, 75, str. 1204.
- [45] WANZLICK, H.-W., H.-J., LASCH, I., FULDNER, H., U, *Halogenwasserstoff Abspaltung aus Benzound Naphththiazoliumhalogeniden. Angew. Chem.* 1966, 78, str. 115-116.
- [46] WANZLICK, H.-W., KLEINER, H.-J., FULDNER, H., U, LASCH, I., Steinmaus, H. *Untersuchungen an Benzo- und Naphtho[2.1-d]thioazolium-Salzen. Liebigs Ann. Chem.* 1967, 708, str. 155-169.
- [47] ARDUENGO, A., J., III; GOERLICH, J. R.; MARSAHLL, W. J. *A Stable Thiazol-2-ylidene and Its Dimer. Liebigs Ann.* 1997, str. 365-374.
- [48] CRUDDEN, C. M., ALLEN, D. P., *Coordination, Chem. Rew.*, 248, 2004, str. 2247- 2273.

- [49] HERMANN, W., A., ELISON, M., FISCHER, J., KÖCHER, C., *N-Heterocyclic Carbenes: Generation under Mild Conditions and Formation of Group 8–10, Artus, Chem. Eur. J.*, 2, 1996, str. 772.
- [50] INGLESON, Michael J. and LAYFIELD, Richard A., *N-Heterocyclic carbene chemismy of iron: fundamentals and aplication*, 48, 2012, str. 3579-3589.
- [51] HERMANN, W. A, ELISON, M., FISCHER, J., KOCHER, C. *Metal Complexes of N-Heterocyclic Carbenes, A New Structural Principle for Catalysts in Homogeneous Catalysis, Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 1995, str. 2371-2374.
- [52] HOCEK, Michal, *Tvorba C-C a C-X vazeb cross-coupling reakcemi katalyzovanými komplexy přechodných kovů, Chem. Listy*, 97, 2003, str. 1148.
- [53] ROUHI, A., M., *Olefin metathesis: Big-deal reaction, Chem. Eng. News.*, 80, 2002, str. 29-33.
- [54] HERRMANN W., A., “*N-heterocyclic carbenes: a new concept in organometallic catalysis*”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 41, 2002, str. 1290-1309.
- [55] PERNAK J., SKRZYPCZAK A., *Effect of New Quaternary Imino Compounds Aganaist Selected Bacterial and Fungal Strains. Synthesis of 1-Methyl- and 1-Ethyl-3-(-N-Aalkoxymethyl)imidazolium chlorides. Eur. J. Med. Chem.*, 31, 1996, str. 901-903.
- [56] LÜLLMANN, Heinz, MOHR, Klaus, WEHLING, Martin, *Farmakologie a toxikologie, Grada Publishing, Praha, 2004, str. 529,530, IBN: 80-247-0836-1.*
- [57] KATZUNG, G., Bertram, *Základní a klinická farmakologie, Nakladatelství H & H Vyšehradská, Praha, 2006, str. 805, ISBN: 80-7319-056-7.*
- [58] ATB
<<files.medik.cz/public/medicina/mikrobiologie/ATB.doc>>
- [59] GREENWOOD, N. N., EARNSHAW, A., 1993. *Chemie prvků, svazek II, 1. vyd. Praha: INFORMATORIUM, str. 1635, ISBN: 80-85427-38-9*
- [60] PANYALA N. R., PENA-MENDEZ E. M., HAVEL J., *Silver or silver nanopartiles: a hazardous threat to the environment and human health? Journal of Applied Biomedicine*, 2008, 6, str. 117-129.

- [61] *Nanosilver*
<www.nanosilver.cz>
- [62] PRKNA T., ŠPERLINK K., *Bionanotechnologie, nanobiotechnologie, nanomedicína. 1 vydání, Ostrava, Repronis, 2006. str. 177, ISBN 80-7329-134-7.*
- [63] PAZDZIORA, Erich., *Hodnocení antimikrobiálních účinků materiálů s obsahem nanočástic a interpretace výsledků., Zdravotní ústav Ostrava, Ostrava, 2009*
- [64] SHARMA, V., K., YNGARD, R., A., LIN, Y., *Silver nanoparticles: Green synthesis and their antimicrobial activities. Advances in Colloid and Interface Science, 2009, 145, str. 83–96.*
- [65] KLASSEN, H., J., *A historical review of the use of silver in the treatment of burns. Part I early uses. Burns, 2000, 26, str. 117-130.*
- [66] FENG, Q., L., W., U., J., CHEN, G., Q., CUI, F., Z., KIM, T., N., KIM, J., O., *A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on Escherichia coli and Staphylococcus aureus. Journal of Biomedical Materials, 2000, 52, str. 662–668.*
- [67] LIAU, S., Y., READ, D., C., PUGH, W., J., FURR, J., R., RUSSELL, A., D., *Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions. Letters in Applied Microbiology, 1997, 25, str. 279–283.*
- [68] SONDI, I., SAOPEK-SENDI B., *Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on Escherichia coli as a model for gram-negative bacteria. Journal of Colloid Interface, 2004, 275, str. 177–82.*
- [70] MORONES, J., R., ELACHIGURA, J., L., CAMACHO, A., RAMIREZ, J., T., *The bactericidal effect of silver nanoparticles. Nanotechnology, 2005, 16, č. 10, str. 2346–2353.*
- [71] http://4.bp.blogspot.com/_nULA_QHoIIA/SuYwmMsPXGI/AAAAAAD6o/YkQTdFgrVU/s400/SilverKillingProcess.gif
- [72] LANSDOW, A., B., *Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action, J. Wound. Care., 11, 2002, str. 125-30.*
- [73] RUSSELL, A., D., HUGO, W., B., *Antimicrobial activity and action of silver, Prog. Med. Chem., 31, 1994, str. 351-370.*

- [74] FENG, Q., L., WU, J., CHEN, G., Q., CUI, F., Z., KIM, T., N., KIM, J., O., *A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on Escherichia coli and Staphylococcus aureus*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 52, str. 662-668.
- [75] HOLT, K., B., BARD, A., J., *Interaction of silver(I) ions with the respiratory chain of Escherichia coli: an electrochemical and scanning electrochemical microscopy study of the antimicrobial mechanism of micromolar Ag⁺*, *Biochemistry*, 44, 2005, str. 13214-13223.
- [76] GARRISON, J., C., YOUNGS, W., J., *Ag(I) N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, structure, and application*. *Chem Rev.*, 105, 2005, str. 3978-4008.
- [77] MELAIYE, A., SUN, Z., HINDI, K., MILSTED, A., ELY, D., RENEKER, D., H., TESSIER, C., A., YOUNGS, W., J., *Silver(I)-imidazole cyclophane gem-diol complexes encapsulated by electrospun tecophilic nanofibers: formation of nanosilver particles and antimicrobial activity*, 127, 2005, str. 2285-2291.
- [78] CROPP, G., J., *Effectiveness of bronchodilators in cystic fibrosis*, *Am. J. Med.*, 29, 1996, str. 19-29.
- [79] OSMAN, F., MCCREADY, S., *Differential effects of caffeine on DNA damage and replication cell cycle checkpoints in the fission yeast Schizosaccharomyces pombe*, *Mol. Gen. Genet.* 260, 1998, str. 319-34.
- [80] HINDIŠTÁNA, K., SICILIANO, T., DURMUS, S., PANZNER, M., MEDVETZ, D., REDDY, V., HOUGE, L., HOVIS, C., HILLIARD, J., MALLETT, R., TESSIER, C., CANNON, C., YOUNGS, W., J., *Synthesis, stability, and antimicrobial studies of electronically tuned silver acetate N-heterocyclic carbenes*, *J. Med. Chem.*, 51, 2008, str. 1577-1583.
- [81] RAY, S., MOHAN, R., SINGH, J., K., SAMANTARY, M., K., SHAIKI, M., M., PANDA, D., GHOSH, P., *Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes*, *J. Am. Chem.*, 129, 2007, str. 15042-53.
- [82] TALLON, Theresa M., *Synthesis of Imidazole Schaff Base Ligands, Their Silver (I) Complexes and Their Activities Against Candida*, 2010, XII.

- [83] *OSPAR Commission: Hazardous Substances Series: OSPAR background document on clotrimazole. possible interaction with some hiv meds. OSPAR Publication 2005, str. 7., ISBN 1-904426-38-7.*
- [84] *RAUBENHEIMER, H., G., CRONJE, S., Carbene complexes of gold: preparation, medical application and bonding, Chem. Soc. Rev., 37, 2008, str. 1998-2011.*
- [85] *NOMIYA, K., NOQUCHI, R., OHSAWA, K., TSUDA, K., ODA, M., Synthesis, crystal structure and antimicrobial activities of two isomeric gold(I) complexes with nitrogen-containing heterocycle and triphenylphosphine ligands, J. Inorg. Biochem., 78, 2000, str. 363-70.*
- [86] *RAY, S., MOHAN, R., SINGH, J., K., SAMANTARAY, M., K., SHAIKH, M., M., PANDA, D., GOSH, P., Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes, J. Am. Chem. Soc., 129, 2007, str. 15042-53.*
- [87] *CETINKAYA, B., OZDEMIR, I., DURMAZ R., Antibacterial and antifungal activities of complexes of ruthenium (II), Arzneimittelforschung, 49, 1999, str. 538-540.*
- [88] *DEMBERELNYAMBA, D., CHOI, S., PARK, S., Y., LEE, H., KIM, C., J., YOO, I., D., Synthesis and antimicrobial properties of imidazolium and pyrrolidinonium salts, Bioorg. Med. Chem., 12, 2004, str. 853-857.*
- [89] *CETINKAYA, B., CETINKAYA, E., KÜCÜKBAY, H., DURMAZ, Z., Antimicrobial activity of carbene complexes of rhodium(I) and ruthenium(II), Arzneimittelforschung, 46, 1996, str. 821-823.*
- [90] *Recent reviews: BOURISSOU, D., GUERRET, O., GABBAI, F. P., BERTRAND, G. Chem. Rev. 2000, 100, str. 39-91.*
- [91] *ANDERSON, D. R., LAVALLO, V., O'LEARY, D. J., BERTNARD, G., GRUBBS, R. H. Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, str. 7262-7265.*
- [92] *ARNOLD, P. L., PEARSON, S. COORD. Chem. Rev. 2007, 251, str. 596-609.*
- [93] *ENDERS, D., NIEMEIER, O., HENSELER, A. Chem. Rev. 2007, 107, str. 5606-5655.*

- [94] ARDUENGO, A. J.; HARLOW, R. L.; KLINE, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1991, 113, str. 361-363.
- [95] BONETTE, F.; KATO, T.; DESTARAC, M.; MIGNAMI, G.; COSSIO, F. P.; BA-CEUREDO, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, str. 8632-8635.
- [96] ARDUENGO, A. J. III, BOCK, H., CHEN, H., DENK, M., DIXON, D. A., GREEN, J. C, HERRMANN, W. A., JONES, N. L., WAGNER, M., WEST, R.: *Photo-electron Spectroscopy of a Carbene/Silene/Germylene Series, Journal of the American Chemical Society.* 1994, 116, str. 6641-6649.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

APIM	(1-(3-aminopropyl) imidazol)
CNS	Centrální nervový systém
COD	1, 5-cyklooktadien
DEE	Diethyl ether
Dipp	1-(2,6-diisopropylphenyl)
DMSO	N, N-dimethylsulfoxid
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
IR	Infračervená spektroskopie
KOtBu	Terc-butoxid draselný
MBC	Minimální baktericidní koncentrace
Me	Methoxy skupina
Mes	2, 4, 6-trimethylphenyl
MIC	Minimální inhibiční koncentrace
NHC	N-heterocyklický karben
NMR	Spektroskopie nukleární magnetické rezonance
TEM	Transmisní elektronový mikroskop
THF	Tetrahydrofuran

SEZNAM OBRÁZKŮ

<i>Obr. 1 - Deprotonace chloroformu silnou bází</i>	12
<i>Obr. 2 – Molekula methylenu</i>	13
<i>Obr. 3 – a) Karben v singletové stavu, b) Karben v tripletovém stavu s hybridizací sp^2,</i>	14
<i>Obr. 4 - Ernst Otto Fischer (převzato z cit. 13)</i>	14
<i>Obr. 5 – Fischerova syntéza karbenu</i>	15
<i>Obr. 6 - Richard R. Schrock (převzato z cit. 19)</i>	15
<i>Obr. 7 - Schrockova syntéza karbenu</i>	16
<i>Obr. 8 – Molekula Schrockyho karbenového komplexu 25</i>	16
<i>Obr. 9 - Anthony Joseph Arduengo III (převzato z cit. 26)</i>	17
<i>Obr. 10 - 1,3-di-(1-adamantyl)imidazol-2-yliden (Wanzlick-Arduengův karben)</i>	17
<i>Obr. 11 – Schéma Wanzlickovy syntézy rtuťnaté soli karbenového komplexu</i>	18
<i>Obr. 12 – Schéma Arduengovy syntézy 1,3-di-(1-adamantyl)imidazol-2-ylidenu</i>	18
<i>Obr. 13 – Schéma hydrolýzy imidazolového karbenu</i>	20
<i>Obr. 14 – Schéma dimerizace imidazol-2-ylidenu</i>	20
<i>Obr. 15 – Schéma deprotonace imidazolové soli za vzniku volného karbenu</i>	21
<i>Obr. 16 - Desulfurace derivátů imidazolu roztaveným draslíkem</i>	21
<i>Obr. 17 – Schéma syntézy derivátu imidazol-2-ylidenu</i>	22
<i>Obr. 18 – Schéma syntézy 3-(2,6-diisopropylfenyl)thiazol-2-ylidenu</i>	22
<i>Obr. 19 - Dimer thiazolu-2-ylidenu</i>	23
<i>Obr. 20 - Schrock-Hoveydův katalyzátor</i>	25
<i>Obr. 21 - Nanočástice stříbra z TEM různých tvarů: (a) čtverce; (b) trojúhelníky; (c) neuspořádané nitky; (d) uspořádané nitky (převzato z cit. 64)</i>	28
<i>Obr. 22 - i) Průchod stříbrných iontů do bakterie a následnému navázání na bílkoviny v buňce, ii) Fungují jako magnet, který přitahuje DNA částice a tím zamezuje k jejích replikaci, iii) Podporují vznik reaktivních forem kyslíku (převzato z cit. 71)</i>	29
<i>Obr. 23 – Schéma syntézy stříbrné soli odvozené od pyridinu</i>	31
<i>Obr. 24 - Prekurzor imidazolové soli</i>	32

<i>Obr. 25 - Stříbrná imidazolová sůl s obsahem dvou atomů chloru.....</i>	<i>32</i>
<i>Obr. 26 - Stříbrná sůl odvozená od 1-benzyl-3-terc-butylimidazolu.....</i>	<i>33</i>
<i>Obr. 27 – Schéma syntézy klotrimazolu</i>	<i>34</i>
<i>Obr. 28 - Schéma syntézy bis (1,3-dialkylimidazolidin-2-ylidenu)</i>	<i>35</i>
<i>Obr. 29 - Schéma syntézy zlaté soli odvozené od 1-benzyl-3-terc-butylimidazolu.....</i>	<i>35</i>
<i>Obr. 30 - NHC komplex obsahující sůl ruthenia.....</i>	<i>35</i>
<i>Obr. 31 - NHC komplex obsahující ve své struktuře rhodium</i>	<i>36</i>

SEZNAM TABULEK

<i>Tab. 1 - Fyzikální a chemické vlastnosti stříbra</i>	<i>27</i>
---	-----------