

**VYSOKÁ ŠKOLA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
FAKULTA CHEMICKÉ TECHNOLOGIE**

HABILITAČNÍ PRÁCE

**Design a syntéza nových funkčních materiálů:
Lomené kapalně krystaly a chirální selektory**

Ing. Michal Kohout, Ph.D.

Praha, březen 2017

Prohlašuji, že jsem předloženou habilitační práci „Design a syntéza nových funkčních materiálů: Lomené kapalné krystaly a chirální selektory“ vypracoval samostatně s uvedením všech použitých literárních pramenů. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon). Souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách, ve znění pozdějších předpisů.

V Praze, dne 20. února 2017

Ing. Michal Kohout, Ph.D.

Úvodem bych rád poděkoval Prof. Jiřímu Svobodovi, který byl mým školitelem během magisterského a postgraduálního studia a i nadále je mým mentorem a konzultantem. Dále děkuji Prof. Wolfgangu Lindnerovi, který mě zasvětil do tajů chirálního rozpoznávání a je stále připraven diskutovat o podstatě těchto dějů. Všem bývalým a současným kolegům z laboratoře a z Ústavu organické chemie, především pak Anně, Honzovi, Vaškovi, Martině a Markétě děkuji za vytvoření přátelského a inspirativního pracovního prostředí, ale i za tolik potřebnou kritiku nikam nevedoucích nápadů.

Můj velký dík patří též Anně, Denise, Hubertovi, Jirkovi, Kvetě a Lence, kteří v průběhu svého studia pracovali na projektech, jejichž výsledky jsou diskutovány v této práci.

Práci samotnou bych pak rád věnoval své životní partnerce Kristýně a svým rodičům, kteří jsou mojí trvalou oporou na nekončící cestě za poznáním.

Obsah

1	Úvod	1
2	Nesymetrické lomené kapalné krystaly odvozené od hydroxyarylkarboxylových kyselin.....	2
3	Úvod do problematiky lomených kapalných krystalů.....	3
3.1	Mesomorfní chování lomených kapalných krystalů.....	4
3.2	Struktura lomených kapalných krystalů	8
3.3	Centrální jádra lomených kapalných krystalů	8
3.3.1	Vliv laterální substituce centrálního jádra na mesomorfní chování	11
3.3.2	Laterální substituenty v bočních prodlužujících ramenech zkrátit	14
3.3.3	Spojovací skupiny a jejich vliv na mesomorfní chování	15
3.3.4	Vliv terminálních řetězců na mesomorfní chování.....	16
4	Vlastní příspěvek k problematice lomených kapalných krystalů	17
4.1	Materiály na bázi 3-hydroxyskořicové kyseliny	17
4.2	Kyselina 3-hydroxybenzoová jako centrální jádro lomených kapalných krystalů	19
4.2.1	Lomené kapalné krystaly s 4-substituovanou 3-hydroxybenzoovou kyselinou jako centrálním jádrem.....	19
4.2.2	Lomené kapalné krystaly s 6-substituovanou kyselinou 3-hydroxybenzoovou jako centrálním jádrem.....	23
4.2.3	Lomené kapalné krystaly s 2-substituovanou 3-hydroxybenzoovou kyselinou jako centrálním jádrem.....	25
4.3	Nové multifunkční kapalně-krystalické materiály	27
4.3.1	Lomené kapalně-krystalické radikály.....	28
5	Výhled dalšího studia v oblasti kapalných krystalů	29
6	Chirální ionexy jako stacionární fáze pro kapalinovou chromatografii	30
6.1	Chirální separace	30
6.1.1	Chirální rozpoznávání a separace enantiomerů	31
6.2	Chirální stacionární fáze.....	34
6.2.1	Polysacharidové stacionární fáze	34
6.2.2	Syntetické polymery	35
6.2.3	Bílkovinné CSP	35
6.2.4	Chirobiotické fáze	35
6.2.5	Cyklodextrinové CSP	35
6.2.6	Crown-ethery	36
6.2.7	Donor-akceptorové CSP (Pirkleho fáze)	36
6.2.8	Chirální ionexy	37
7	Příspěvek k problematice chirálních stacionárních fází	40
7.1	Vliv techniky imobilizace selektoru na enantiodiskriminační vlastnosti nových chirálních anexů	40
7.2	Chirální katexy a nová oblast jejich použití	41
7.2.1	Chirální katex pro subkritickou fluidní chromatografii.....	42
7.2.2	Chirální katexy s definovaným pokrytím povrchu stacionární fáze	44
8	Výhledy dalšího studia v oblasti chirálních separací.....	45
9	Literatura	46

1 Úvod

V předkládané habilitační práci jsou shrnuty výsledky nezávislé vědecko-výzkumné činnosti, které se věnuji v pracovní skupině Prof. Svobody na Ústavu organické chemie VŠCHT Praha. V rámci pracovní skupiny rozvíjím problematiku lomených kapalných krystalů, v současné době především funkčních fotosensitivních a paramagnetických materiálů. Se svými studenty se rovněž věnuji přípravě chirálních ferroelektrických kapalných krystalů, jejich navázání na povrch magnetických nanočástic a přípravě nanokompozitních směsí s komerčními kapalnými krystaly. V další části výzkumu se věnuji designu a syntéze nových chirálních ionexů pro chirální separace v kapalinové chromatografii. Tyto nové materiály jsou primárně určeny pro chirální separaci ionizovaných a ionizovatelných látek, ať už se jedná o kyseliny, báze anebo zwitterionty. Charakter používaných sloučenin (deriváty chininu či prolinu) však lze využít i v organokatalýze. Tento aspekt je předmětem probíhající disertační práce.

V úvodní části habilitační práce jsou nejprve diskutovány základní strukturní rysy lomených kapalných krystalů a jejich vliv na mesomorfní chování. Následuje shrnutí vybraných výsledků vědecko-výzkumné činnosti dosažených v této oblasti, které jsou součástí šesti článků publikovaných v mezinárodních impaktovaných časopisech. Jedná se o publikace: *Liq. Cryst.* 42 (2015) 87; *Liq. Cryst.* 43 (2016) 547; *Liq. Cryst.* 43 (2016) 1889; *Liq. Cryst.* 2017; *J. Mater. Chem. C* 1 (2013) 4962 a *J. Mater. Chem. C* 4 (2016) 11540. Tato část práce byla zaměřena na studium vlivu různých strukturních prvků na mesomorfní vlastnosti lomených kapalných krystalů a přípravu nových funkčních materiálů.

Ve druhé polovině práce jsou uvedeny trendy v chirálních separacích a různé typy chirálních stacionárních fází používané v současné době ve výzkumných laboratořích i průmyslu. Hlavní důraz je kladen na využití chirálních ionexů pro chirální separaci vysoce polárních a ionizovatelných látek. V návaznosti na tuto úvodní část jsou diskutovány vlastní výsledky vědecko-výzkumné činnosti v oblasti designu a syntézy chirálních ionexů. Jsou ukázány základní přístupy k designu a syntéze chirálních anexů, katexů a využití nově připraveného katexu v subkritické fluidní chromatografii – nové oblasti aplikace chirálních ionexů. Tyto výsledky jsou předmětem čtyř publikací v zahraničních impaktovaných časopisech, jmenovitě: *J. Chromatogr. A* 1337 (2014) 85; *J. Chromatogr. A* 1289 (2013) 94; *J. Chromatogr. A* 1317 (2013) 59 a *J. Sep. Sci.* 36 (2013) 2826.

2 Nesymetrické lomené kapalné krystaly odvozené od hydroxyarylkarboxylových kyselin

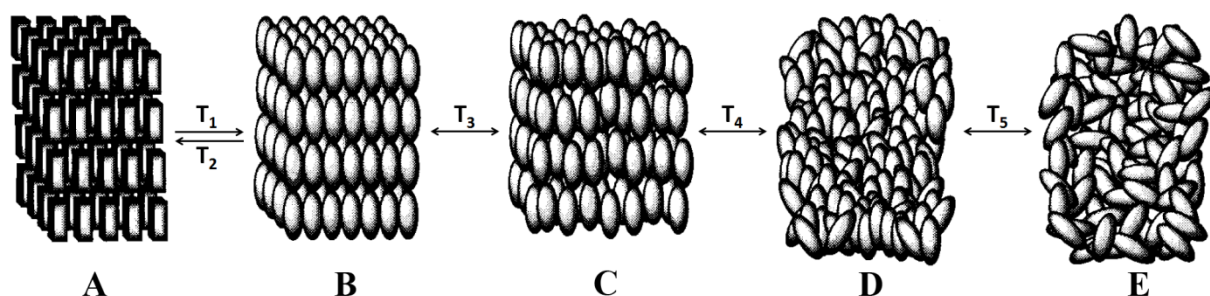
První část předkládané práce je příspěvkem do studia vztahů mezi strukturou a fyzikálními vlastnostmi lomených kapalných krystalů. Objev kapalných krystalů se datuje do roku 1888, kdy botanik Friedrich Reinitzer pracující na německé části Karlovy univerzity v Praze pozoroval při stanovení teploty tání cholesteryl-benzoátu zvláštní mezifázi (nyní označovanou mesofáze) objevující se mezi fází krystalickou a fází kapalnou.[1] Ve spolupráci s německým fyzikem, odborníkem na optickou mikroskopii, Otto Lehmannem, popsali tento jev jako kapalně krystalickou fázi a látky tuto fázi tvořící jako kapalně krystaly.[2] Výzkum kapalných krystalů má tedy na českém území tradici sahající až k jejich objeviteli.

Kapalné krystaly jsou látky, které jsou schopny tvořit vysoce organizované nadmolekulární struktury procesem označovaným jako *self-assembly* (samoorganizace, samoskladba).[3] Vzniklá nadmolekulární organizovaná struktura se vyznačuje nižší energií než původní neuspořádaný systém. Vzhledem k tomu, že při samoskladbě molekul dochází ke značnému snížení entropie systému, musí být takový proces kompenzován působením slabých nekovalentních interakcí mezi jednotlivými molekulami. Na základě struktury molekuly kapalného krystalu se může realizovat široká škála slabých interakcí, jejichž simultánní působení vede k souhrnnému entalpickému příspěvku, který převáží nad energeticky nevýhodnou entropickou změnou. Při rozšiřování organizovaného systému pak dochází ke konformačním změnám molekul, jež umožňují vznik dalších intermolekulárních interakcí přispívajících k dalšímu energetickému zvýhodnění procesu samoskladby.

Proces samoskladby je jedním ze základních a nejstarších přírodních pochodů. Právě postupná spontánní asociace neživých prekurzorů vedla zřejmě ke vzniku prvních primitivních organismů. V tomto případě je nutno vzít v úvahu i vliv prostředí, ve kterém tento proces probíhá. Ve vodných roztocích se mimo přímých intermolekulárních interakcí uplatní především solvatace interagujících molekul. Velikost jejich solvatačního obalu pak hraje významnou roli při vzájemné interakci. V případě nepolárních organických látek vstupuje do hry tzv. hydrofobní efekt, kterým je označována snaha nepolární látky tvořit v polárním rozpouštědle asociáty. Pokud molekuly ve své struktuře obsahují polární část a nepolární část, hovoříme o látkách amfifilních. Amfifilní látky mohou ve vodném roztoku v závislosti na koncentraci tvořit různé uspořádané struktury – micely, dvojvrstvy ale i strukturně komplexnější útvary. Lze konstatovat, že látky tohoto typu, ať už se jedná o fosfolipidy či krátké úseky DNA, jsou svou povahou lyotropními kapalnými krystaly. Lyotropní kapalné krystaly tedy tvoří mesofáze v závislosti na koncentraci v roztoku.

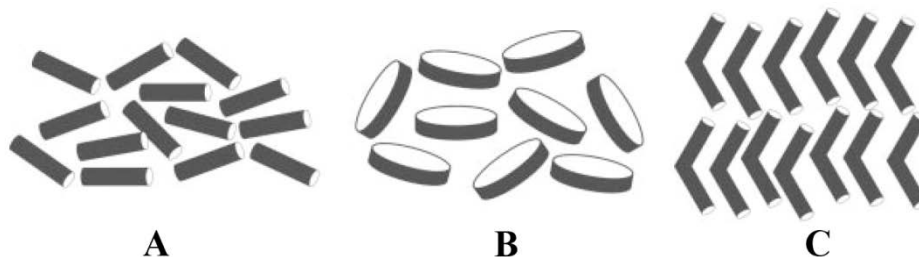
Druhým typem kapalných krystalů, které budou podrobně diskutovány v této práci, jsou termotropní kapalné krystaly. Tyto látky mohou přecházet do mesofází v závislosti na teplotě (Obr. 1). V krystalickém stavu jsou jednotlivé molekuly drženy silnými přitažlivými silami v krystalové mřížce (1A). Při zahřátí materiálu může docházet k částečnému rozvolnění tohoto těsného uspořádání. Jsou-li nevazebné interakce mezi centrálními částmi molekul (zpravidla aromatické či heteroaromatické kruhy) silnější než přitažlivé síly mezi periferními částmi (zpravidla alifatické řetězce), dochází k přerušení interakcí mezi periferními částmi a vzniku smektické fáze. Molekuly jsou stále vázány v mřížce, avšak mohou již volně rotovat (1B). Při dalším zahřívání může dojít k rozvolnění mřížky a vytvoření vrstev (1C). Na základě různých korelací v mřížce, ve vrstvách a mezi vrstvami, lze rozlišit několik typů smektických fází. Při dalším zahřívání mizí vrstevnaté uspořádání a molekuly si zachovávají pouze orientační uspořádání (nemtická fáze, 1D). Následně dochází i ke ztrátě orientace ve směru jedné z molekulárních os a vzniku isotropní kapaliny (1E). Tento proces by však byl zcela

opačný, než vyžaduje výše zmíněný koncept *self-assembly*. Z pohledu supramolekulární chemie je tedy tvorbu mesofází nutné sledovat od isotropní kapaliny směrem ke krystalickému stavu.



Obrázek 1 Schématické znázornění možných fázových přechodů při zahřívání/chlazení kapalně-krystalické látky.

Základním předpokladem pro samoskladbu molekul do mesofáze je anizotropní tvar molekul, tj. jeden z rozměrů molekuly musí být výrazně odlišný od ostatních dvou. Na základě tohoto kritéria lze termotropní kapalně krystaly rozdělit na několik základních skupin: kalamitické (tyčinkovité), diskotické (diskovité) a lomené či banánovité (z anglického *bent-shaped*, *banana-shaped*). Je zřejmé, že podmínka anizotropního tvaru je splněna pro všechny tři typy látek (**Obr. 2**).



Obrázek 2 Schématické znázornění různých typů termotropních kapalných krystalů, A –kalamitické kapalně krystaly, B – diskotické kapalně krystaly, C – lomené kapalně krystaly.

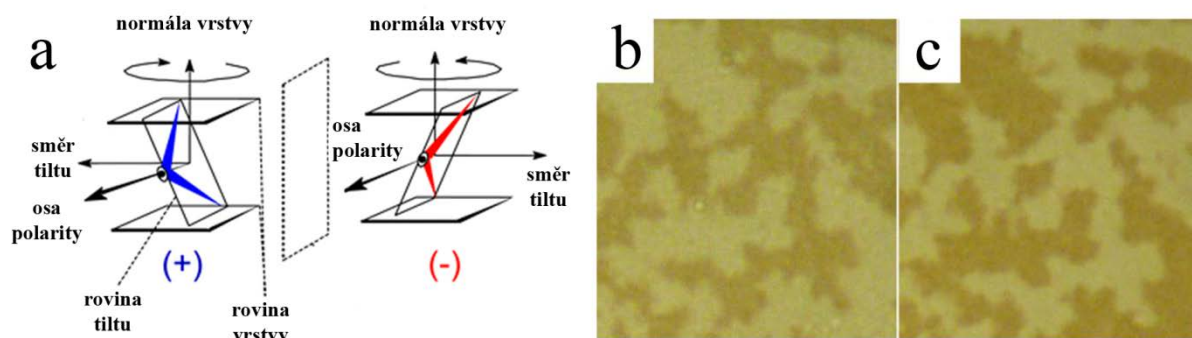
Vzhledem k rozdílnému tvaru molekul je i jejich vzájemné uspořádání v mesofázi rozdílné. Tyto rozdíly v uspořádání v nanoměřítku se následně projeví odlišnými vlastnostmi mesofází tvořených různými typy termotropních kapalných krystalů na makroskopické úrovni. V následujících kapitolách věnovaných problematice kapalných krystalů budou diskutovány pouze lomené kapalně krystaly a jejich fyzikální vlastnosti. Struktura těchto látek však významně ovlivňuje jejich mesomorfní chování. Mesofáze vyskytující se u lomených materiálů tak mohou svou vnitřní strukturou odpovídat mesofázím typickým jak pro kalamitické tak i diskotické kapalně krystaly, anebo mohou mít zcela specifickou strukturu, která se u jiných sloučenin nevyskytuje.

3 Úvod do problematiky lomených kapalných krystalů

První lomené kapalně krystaly připravil Vorländer již ve 20. letech minulého století,[4,5] konstatoval však, že sloučeniny s lomenou molekulární strukturou vykazují nižší stabilitu mesofází než do té doby známé kalamitické kapalně krystaly. Z tohoto důvodu, a také v důsledku větší syntetické náročnosti a tvarové podobnosti s kalamitickými materiály, byly lomené kapalně krystaly po mnoho desítek let opomíjeny. Výzkumnou aktivitu v této oblasti nastartoval až objev polárních

mesofází přepínatelných v elektrickém poli, které navíc vykazovaly vznik makroskopicky chirálních domén, ač ve struktuře molekuly nebyl přítomen prvek chiralidy.[6-8]

Tvorba chirálních domén achirálními molekulami je umožněna těsným uspořádáním molekul ve smektických vrstvách. Chirální uspořádání je pak definováno normálou smektické vrstvy, vektorem polarizace a vektorem tiltu molekul (úhel odklonu od normály vrstvy). Změnou směru polarizace nebo tiltu dochází ke změně chiralidy vrstvy (**Obr. 3a**). Změnu chiralidy vrstvy, resp. domény vzorku kapalného krystalu lze snadno detegovat rotací polarizátoru a analyzátoru optického polarizačního mikroskopu. Světlé a tmavé domény (domény s opačnou chiralitou) se mění při rotaci polarizátoru ve směru a proti směru hodinových ručiček (**Obr. 3b,c**).



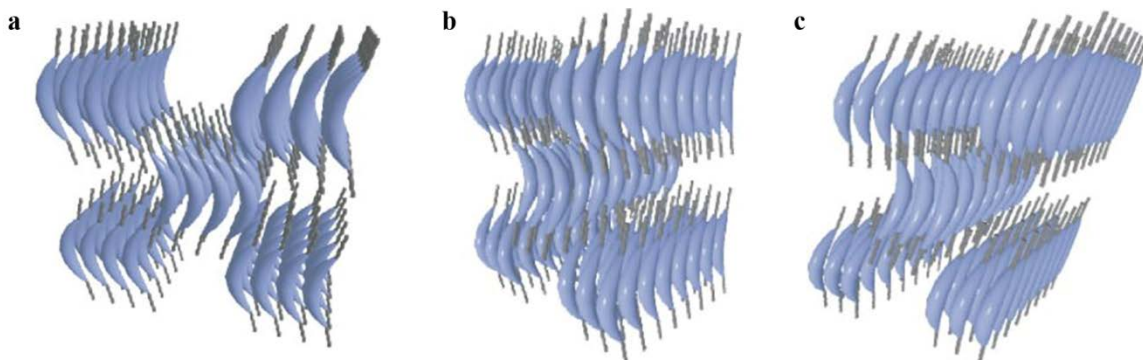
Obrázek 3 (a) Původ makroskopické chiralidy lomených molekul, (b, c) planární textury B_2 fáze lišící se rotací analyzátoru ze zkřížené pozice (b) o 6° ve směru hodinových ručiček, (c) o 6° proti směru hodinových ručiček.[9]

3.1 Mesomorfní chování lomených kapalných krystalů

Od počátku novodobého výzkumu mesomorfního chování lomených kapalných krystalů bylo zřejmé, že mesofáze tvořené těmito materiály se významně odlišují od mesofází tvořených kalamitickými či diskotickými kapalnými krystaly. Na základě odsouhlasené konvence byly tyto nové mesofáze označeny B_1 - B_7 (B podle banana-shaped liquid crystals) v pořadí, v jakém byly objeveny.[10] S prohlubujícím se poznáním nově objevených fází byla nomenklatura postupně rozšiřována o další subtypy.[11] Právě postupně se zpřesňující charakterizace často velmi komplexních mesofází lomených kapalných krystalů vedla postupně k nahrazení některých označení typu B popisem typickým pro mesofáze kalamitických kapalných krystalů.[12] Tento způsob charakterizace mesofází je poměrně komplikovaný, avšak díky moderním metodám rentgenostrukturní analýzy velmi efektivní. V současné době se tedy k popisu fází lomených kapalných krystalů používá kombinace terminologií z oblasti kalamitických, diskotických i lomených (původní B-nomenklatura) kapalných krystalů.[3]

V krátkosti lze aktuální popis mesomorfních vlastností lomených kapalných krystalů shrnout do několika bodů, a to na základě původní nomenklatury B_1 - B_7 .

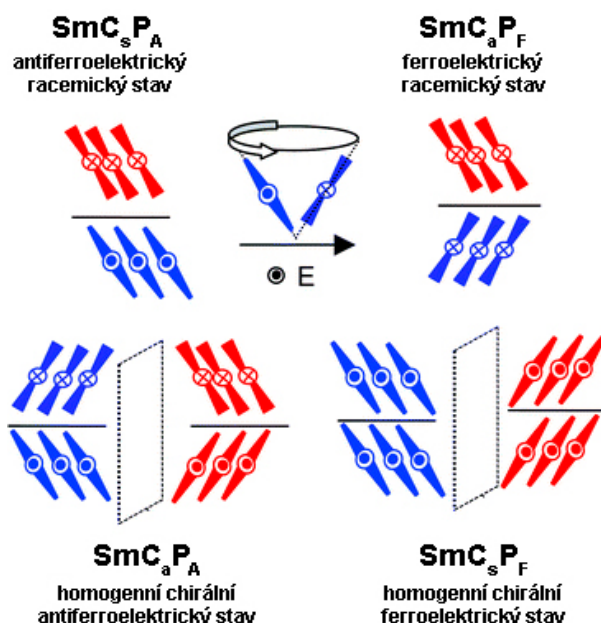
- B_1 fáze je označení používané pro modulovanou smektickou fázi s 2D mřížkou, která nereaguje na vložení elektrického pole. Tato fáze je však poměrně vzácná a vyskytuje se u molekul s polyaromatickým centrálním jádrem a krátkými terminálními řetězci. Většina mesofází původně označených jako B_1 byla následně přeznačena na B_{1Rev} resp. $B_{1Rev,tilted}$. [3] V nomenklatuře kolumnárních fází se B_1 a B_{1Rev} označuje Col_r , $B_{1Rev,tilted}$ pak Col_{ob} (**Obr.4**).



Obrázek 4 Obecná struktura (a) B_1 , (b) B_{1Rev} , (c) $B_{1Rev,tilted}$ fáze. Zatímco v B_1 fázi jsou sloupce molekul s opačnou polaritou uspořádány proti sobě, v B_{1Rev} a $B_{1Rev,tilted}$ jsou uspořádány vedle sebe. Tím je umožněna kolektivní rotace molekul kolem dlouhé osy, a tedy orientace ve směru elektrického pole.[11]

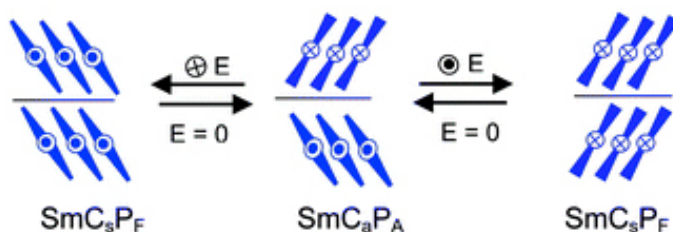
- B_2 je synonymum pro $SmCP_A$ fázi. Stejně jako u kalamitických kapalných krystalů, lze u lomených materiálů rozlišit dvě základní skupiny smektických fází, a to netiltované (SmA) a tiltované (SmC).[13] V případě tiltovaných fází, může být tento odklon od normály v sousedních vrstvách synklinický (SmC_s) nebo antiklinický (SmC_a). Lomené molekuly mohou být ve vrstvách uspořádány polárním způsobem (P) a toto polární uspořádání může být v sousedních vrstvách opačné (antipolární, P_A). Právě $SmCP_A$ fáze vykazující třístabilní antiferroelektrické přepínání v elektrickém poli je často označována jako B_2 . Tento popis však není zcela přesný, neboť plně nevystihuje všechny možné typy uspořádání lomených molekul ve vrstvách.

Jsou-li molekuly ve všech vrstvách nakloněny stejným směrem, je spontánní polarizace kompenzována změnou chiralitu sousedních vrstev (SmC_sP_A a SmC_aP_F) a hovoříme o makroskopickém racemickém stavu (chiralita alternuje od vrstvy k vrstvě). V makroskopicky chirálním stavu mají všechny vrstvy chiralitu uniformní (SmC_aP_A a SmC_sP_F) a polarizace je kompenzována změnou směru odklonu od normály vrstvy. Stále je však potřeba mít na paměti, že molekula lomeného kapalného krystalu postrádá stereogenní centrum, oba stavy jsou tak stejně pravděpodobné a na makroskopické úrovni dochází ke vzniku domén s opačnou chiralitou (**Obr. 5**).



Obrázek 5 Možná uspořádání sousedních vrstev v polární smektické C fázi.

Přepínání mezi antiferroelektrickým stavem a stavem ferroelektrickým je též možné realizovat vložení elektrického napětí. Přiložením kladného pole se $\text{SmC}_a \text{P}_A$ přepne do stavu $\text{SmC}_s \text{P}_F$ a po odstranění pole se opět vrací do základního stavu. Aplikací elektrického pole opačného znaménka se opět $\text{SmC}_a \text{P}_A$ přepne do stavu $\text{SmC}_s \text{P}_F$, avšak s opačnou orientací vektoru polarizace. Pokud materiál vykazuje toto chování, hovoříme o třístabilním přepínání antiferroelektrického stavu (**Obr. 6**).



Obrázek 6 Přepínání výchozího antiferroelektrického stavu do dvou možných ferroelektrických uspořádání.

Je zřejmé, že stav ferroelektrický je energeticky méně výhodný než stav antiferroelektrický. To je způsobeno vyšší energií entropicky nevýhodného ferroelektrického uspořádání. Pokud je tedy žádoucí připravit materiál s ferroelektrickým uspořádáním v základním stavu, je potřeba navýšit entalpické kompenzační příspěvky slabých interakcí, a tedy vhodně modifikovat strukturu molekuly. Nejčastěji byly používány nesymetrické a rozvětvené (chirální) alkylové či oligosiloxanové řetězce[14-16] případně laterální substituenty.[17]

- B_3 je krystalická mesofáze (*soft crystalline mesophase*) neaktivní v elektrickém poli, jejíž přesná struktura na molekulární úrovni není zatím objasněna. Proto ani popis pomocí klasické nomenklatury není prozatím přiřazen.

- B_4 je chirální krystalická mesofáze tvořená aromatickými jádry uspořádanými do helikální struktury mezi neuspořádanými terminálními alkylovými řetězci. Tato mesofáze není aktivní v elektrickém poli, avšak má velký potenciál pro aplikace v nelineární optice.[18]
- B_5 je polární tiltovaná smektická fáze, ve které jsou, na rozdíl od $SmCP_A$, molekuly více uspořádané na krátkou vzdálenost, což ji činí viskóznější než $SmCP_A$. Lze rozlišit dvě varianty, a to ferroelektrickou (B_5P_F) a antiferroelektrickou (B_5P_A).
- B_6 je smektická mesofáze, u níž dochází k interkalaci sousedních vrstev – šířka smektické vrstvy zpravidla odpovídá polovině délky molekuly. Obecně se tedy hovoří o modulované smektické fázi s uspořádáním do 2D krystalové mřížky na krátkou vzdálenost.
- B_7 fáze nabízí jednu z nejsložitějších organizací na molekulární úrovni. Jedná se o fázi s modulovanou polarizací a zvlněným uspořádáním smektických vrstev.[19] V závislosti na modulaci polarizace lze rozlišit dva základní typy této fáze: nepřepínatelnou B_7 , jež se vyznačuje velmi složitým difraktogramem, a B'_7 , která vykazuje v elektrickém poli ferroelektrické přepínání a jejíž difraktogram odpovídá zvlněné smektické fázi s dlouhou periodou vlnění. Z hlediska makroskopických vlastností nabízí oba subtypy B_7 fáze planární textury bohaté na helikální struktury (spirály, šroubovice).

Lomené kapalně krystalické fáze mohou také tvořit fáze nematické. Tyto nematické fáze však ve své struktuře často obsahují smektické fragmenty, ať už SmA nebo SmC fází. Pro takový typ nematických fází se používá označení cybotaktické (N_{CybA} nebo N_{CybC}).[20,21] Snaha o jednoznačný molekulární design poskytující látky s cybotaktickými nematickými fázemi souvisí se stále aktivním výzkumem potenciálních termotropních biaxiálních nematik.[22] Biaxiální (dvouosé) nematické fáze by byly velkým přínosem při konstrukci zobrazovacích zařízení a zcela jistě by našly i mnohá další uplatnění.[23]

Dalším typem nematických fází, které jsou v současné době velmi usilovně zkoumány, jsou tzv. *twist-bend nematic phases*. [24-27] Tyto supramolekulární šroubovice jsou tvořeny lomenými dimery, tedy látkami, u nichž jsou boční prodlužující ramena spojena flexibilním alifatickým řetězcem.

Jak již bylo zmíněno výše, jednou z typických vlastností lomených kapalných krystalů je spontánní zrušení achirálního uspořádání (*spontaneous achiral symmetry-breaking*) za tvorby domén s opačnou chiralitou. Tento proces stojí i za vznikem mesofází, které vykazují zanedbatelný dvojlom a jejich textury se tak v optickém polarizačním mikroskopu jeví jako isotropní (tmavé). Z toho důvodu jsou tyto fáze označovány *dark conglomerate (DC) phases*.

V podstatě se jedná o B_4 fázi a podobné helikální nanovláknité struktury, které vykazují při rotaci polarizátoru/analyzátoru ze zkřížené pozice domény s opačnou chiralitou. Některé DC fáze pak vykazují spíše houbovitou fluidní (*sponge-like*) strukturu složenou ze smektických vrstev.[28,29] Nedávno se však v literatuře objevily další typy DC fází, které dle rentgenostrukturní analýzy neodpovídají ani jednomu z uvedených typů.[30] Zdá se tedy, že existuje řada DC fází s odlišnou strukturou v nanorozměrech, jejichž společným makroskopickým rysem je tvorba chirálních domén a tmavé textury.

3.2 Struktura lomených kapalných krystalů

Vznik polárních mesofází, jež mohou vykazovat makroskopicky chirální domény, je dán lomeným tvarem molekul (**Obr. 7**). Tento tvar je zpravidla zajištěn vhodnou geometrií centrálního jádra, ke kterému jsou za použití vhodných spojovacích skupin připojeny boční prodlužující ramena, která jsou zakončena flexibilními alifatickými řetězci. Existují však i výjimky, kdy jsou boční prodlužující ramena spojena flexibilním alifatickým řetězcem (výše uvedené lomené dimery), případně je jedno rameno zkráceno či zakončeno polární terminální skupinou namísto alifatického řetězce (tzv. hokejky z anglického „hockey-stick“ *mesogens*).[3]



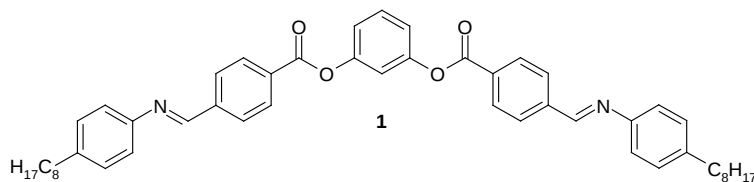
Obrázek 7 Obecná struktura lomeného kapalného krystalu.

Tvorba mesofáze samoskladbou molekul vhodného tvaru je proces, který je ovlivněn energetickými příspěvky všech částí molekuly. Je proto velmi obtížné diskutovat vliv jednotlivých strukturních prvků odděleně. V následující části jsou shrnuty pouze základní trendy, jak jednotlivé části lomených kapalných krystalů ovlivňují výsledné mesomorfní vlastnosti. Při návrhu nových lomených materiálů je pak potřeba nahlížet na molekulu lomeného kapalného krystalu jako na dynamický celek, kdy i nepatrná změna ve struktuře může mít zásadní vliv na mesomorfní vlastnosti.

3.3 Centrální jádra lomených kapalných krystalů

Soustředíme-li se na strukturu lomeného kapalného krystalu (dle **Obr. 3**), je základním stavebním kamenem centrální jádro zajišťující zalomení molekuly. Úhel mezi bočními prodlužujícími rameny optimální pro tvorbu polárních mesofází je 120° . Obecně lze však nalézt mesofáze typické pro lomené kapalně krystaly u látek, jejichž boční ramena svírají úhel v intervalu přibližně $60\text{--}140^\circ$.

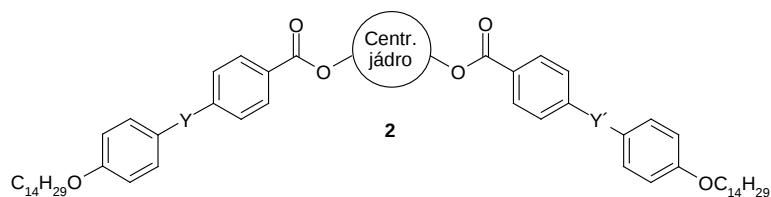
Optimální úhel 120° lze nalézt u řady snadno dostupných organických molekul, jako jsou 1,3-disubstituovaný benzen (1,3-Ph), 2,7-disubstituovaný naftalen (2,7-N) či 3,4'-disubstituovaný bifenylyl (3,4'-Bi). Tyto aromáty patří mezi nejčastěji využívaná centrální jádra lomených kapalných krystalů. Však také resorcinol byl použit pro přípravu prvního materiálu (**Obr. 8**), u něhož byla prokázána polární mesofáze.[7]



Obrázek 8 Lomený kapalný krystal, u něhož byla poprvé popsána polární mesofáze přepínatelná v elektrickém poli.

Vzhledem k tomu, že centrální jádro je základním stavebním kamenem lomeného kapalného krystalu, použití různých centrálních jader v jinak strukturně obdobných materiálech má značný vliv na výsledné fyzikální vlastnosti. Materiály na bázi resorcinolu zpravidla vykazují stabilní mesofáze v rozmezí pouze 20-30 °C. Rozšíření aromatického systému vede ke značné stabilizaci mesofáze a rozšíření oblasti mesomorfního chování. Tento efekt je nejvíce patrný při použití nesymetrického bifenylového jádra (látky **3** a **6**). V případě kondenzovaných aromatů (naftalen) je stabilizace mesofáze doprovázena významným nárůstem přechodových teplot. Tento negativní efekt se pak dále prohlubuje se zvyšujícím se počtem aromatických kruhů ve struktuře centrálního jádra (**Tabulka 1**).

Tabulka 1 Vliv centrálního jádra na mesomorfní chování vybraných lomených kapalných krystalů.



Látka	Centr. jádro	Y	Y'	Mesomorfní chování
2a	1,3-Ph	-N=CH-	-CH=N-	B4 140 SmCP _A 170 I
2b	3,4'-Bi	-N=CH-	-CH=N-	Cr 140 SmCP _A 207 I
2c	2,7-N	-N=CH-	-CH=N-	B4 204 SmCP _A 225 I
2d	1,3-Ph	-COO-	-OOC-	Cr 104 SmCP _A 118 I
2e	3,4'-Bi	-COO-	-OOC-	Cr 85 SmCP _A 162 I
2f	2,7-N	-COO-	-OOC-	Cr 116 SmCP _A 172 I
2g	Terfenyl	-COO-	-OOC-	Cr 158 SmCP _A 202 I
2h	Tolan	-COO-	-OOC-	Cr 137 Col _r 208 I

Rozšíření centrálního aromatického jádra vede nejen k dalšímu nárůstu přechodových teplot, ale i k preferenci kolumnárních fází. U větších centrálních aromatických jader dochází k částečnému překryvu aromatických jednotek, což kolumnární uspořádání stabilizuje. Formování lamelárních mesofází lze pak indukovat prodloužením terminálních alkylových řetězců, které jsou díky většímu příspěvku disperzních sil schopny překonat příspěvek aromatických π - π interakcí.[31]

Kromě uvedených centrálních jader existuje ještě celá řada heteroaromatických a alifatických systémů, které lze využít pro syntézu lomených materiálů. Z heterocyklických centrálních jader se uplatnil především 2,6-disubstituovaný pyridin. Zavedení fenylových zbytků do těchto poloh vede k analogům *m*-terfenylu, které opět tvoří především kolumnární fáze.[32] Zavedením flexibilních spojovacích jednotek do poloh 2 a 6 (např. v případě 2,6-bis(hydroxymethyl)pyridinu) lze získat materiály, které vykazují v závislosti na celkové struktuře nepolární smektické (SmA), kolumnární (B_{1Rev}) či polární lamelární (SmCP_A) fáze.[33,34] V případě pětičlenných heterocyklických aromatických jader, ať už se jedná o thiofen či benzothiofen,[35-38] 1,2,4- a 1,3,4-oxidiazol a další,[39-43] je zpravidla úhel mezi bočními prodlužujícími rameny příliš velký (většinou > 140°), což v důsledku vede ke vzniku nematických a nepolárních smektických mesofází typických pro kalamitické kapalně krystaly.

Je třeba podotknout, že lomené materiály vykazující vznik nematické fáze byly v posledních letech velmi důkladně zkoumány. Důvodem bylo nestandardní optické chování jejich nematické fáze a aditivní signály v rentgenovém spektru, které formálně neodpovídaly reflexům typickým pro

nematickou fází. Proto byla nematická fáze některých těchto látek zprvu mylně interpretována jako biaxiální.[44] Tato interpretace byla později vyvrácena, neboť bylo zjištěno, že většina sporných nematických fází obsahuje ve své struktuře cybotaktické klastry smectických fází (fragменты odpovídající uspořádáním smectické fázi) zodpovědné za pozorované jevy. Přesto jsou lomené kapalně krystalové schopné tvorby nematické fáze stále předmětem intenzivního studia,[45-50] především s ohledem na schopnost tvořit makroskopicky chirální domény.

Centrálním jádrem lomeného kapalně krystalového nemusí být nutně pouze cyklický systém. Optimální úhel $\sim 120^\circ$ je zajištěn i při použití „jednoatomového“ centrálního jádra, např. kyslíku, síry, ketoskupiny, nebo sulfoxidové skupiny. I v případě těchto jednoduchých jader, tvoří syntetizované materiály mesofáze typické pro lomené materiály. Extrémním případem takového centrálního jádra je methylenová jednotka s poměrně ostrým úhlem zalomení ($\sim 109^\circ$). Avšak i v tomto případě byly popsány materiály vykazující kolumnární či polární smectické mesofáze typické pro lomené kapalně krystalové.[51]

Prozatím byla diskutována centrální jádra symetrická. Je-li však symetrie lomeného kapalně-krystalického materiálu snížena, dochází často ke snížení přechodových teplot a generování pestřejšího mesomorfního chování (polymorfismus). Nejjednodušším způsobem, jak uniknout celkové symetrii molekuly, je použití nesymetrického centrálního jádra. V tomto případě je syntéza cílových materiálů obsahujících ve struktuře pět až sedm aromatických jader, různé substituenty a různé polární funkční skupiny komplikovanější, neboť je zpravidla nutné chránit jednu z funkčních skupin.

Z toho důvodu dosáhla uplatnění kyselina 3-aminobenzoová a její substituované analogy,[44] u kterých chránění aminoskupiny není nutné. Takto připravené nesymetrické materiály vykazovaly, v závislosti na délce terminálního alkylového řetězce, kolumnární či lamelární polární SmC_sP_A a SmC_aP_A mesofáze.[52,53]

I nesubstituovaná kyselina 3-hydroxybenzoová byla využita jako nesymetrické centrální jádro lomených kapalných krystalů. Přechodové teploty byly zpravidla vyšší než pro odpovídající resorcinolové analogy, avšak interval mesomorfního chování byl mnohdy širší.[54-56] Značného rozšíření oblasti mesomorfního chování a tvorby polární lamelární SmC_sP_F a SmC_sP_A mesofáze bylo dosaženo u nesymetrických monomerů s jedním bočním prodlužujícím ramenem tvořeným bifenylovým skeletem.[15] Prodloužením bifenylového ramene o další aromatické jádro a připojením chirálního terminálního řetězce v druhém rameni vznikl šestijaderný materiál, který vykazoval zajímavý polymorfismus mesofází typických pro kalamitické i lomené kapalně krystalové.[57]

U lomených kapalných krystalů na bázi 4'-hydroxybifenyl-3-karboxylové kyseliny byly identifikovány velmi zajímavé mesomorfní vlastnosti. V případě, že byl jeden z prodlužujících terminálních alkylových řetězců nahrazen polární nitrilovou skupinou, došlo k formování smectické A fáze s neuspořádanou polarizací (SmAP_R), která by mohla být prakticky využita v zobrazovací technice.[58-60] Pokud byl dodržen klasický model a obě boční prodlužující ramena byla zakončena alkylovými řetězci, byla pozorována celá řada kolumnárních a lamelárních fází i polymorfismus až čtyřech mesofází.[61] Zajímavý polymorfismus pak byl pozorován i v případě materiálů tvaru hokejky.[62]

3.3.1 Vliv laterální substituce centrálního jádra na mesomorfní chování

Základní úhel 120° daný vhodnou substitucí centrálního jádra lze snadno modifikovat zavedením laterálního substituentu, čímž lze následně dosáhnout změny v mesomorfním chování výsledných materiálů. Zavedením laterálního substituentu do libovolné polohy centrálního jádra pak dochází nejen ke změně úhlu svíraného bočními rameny, ale i rozložení elektronové hustoty na centrálním jádře, což hraje významnou roli při samoskladbě molekul. Mezi nejběžnější laterální substituenty používané v chemii lomených kapalných krystalů patří halogeny, methylová a methoxylová skupina, dále pak nitrilová funkce a nitroskupina. Zřídka se lze setkat s delšími alkylovými řetězci, hydroxylovou nebo karboxylovou funkcí.

Laterální substituenty lze zavést i na aromatická jádra bočních prodlužujících řetězců. I v tomto případě je vliv substituce velmi významný, neboť zavedením substituentu vzniká lokální dipólový moment, který ovlivňuje směr a velikost celkového dipólového momentu molekuly. V rámci aromatického jádra nesoucího substituent a jeho nejbližšího okolí pak dochází ke změnám nejen v kvalitě nevazebných interakcí (síla π - π - či dipól-dipólových interakcí), ale i v jejich kvantitě (vznik nových interakcí mezi substituentem a funkčními skupinami okolních molekul).

3.3.1.1 Laterálně substituovaný resorcinol

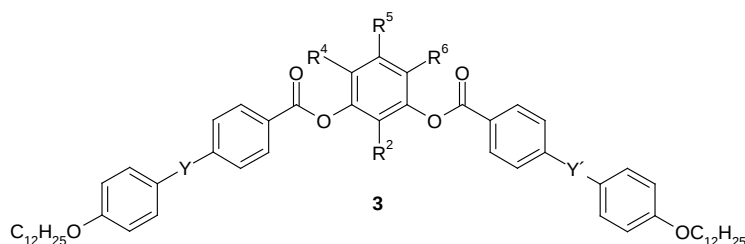
V případě resorcinolu lze laterální substituent zavést do polohy 2, 4, 5, 4 a 6, atd. Nejčastěji využívané substituenty v poloze 2 jsou $-\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$ a $-\text{CN}$. Mesomorfní chování výsledných materiálů je významně ovlivněno polaritou substituentů. Materiály substituované elektronakceptorními substituenty $-\text{NO}_2$ a $-\text{CN}$ zpravidla vykazovaly B_7 fázi, která se v širším teplotním intervalu vyskytovala u $-\text{CN}$ derivátů,[63,64] a to i v případě materiálů s alkylkarboxylátovými terminálními řetězci či laterálně substituovanými proximálními benzenovými jádry.[65,66] Materiály substituované elektrondonorní methylovou skupinou pak vykazovaly spíše lamelární SmCP_A mesofázi, avšak v úzkém teplotním rozmezí, nebo dokonce mesomorfní chování vůbec nevykazovaly.[67,68]

Substituenty v poloze 4 opět významným způsobem ovlivňují mesomorfní chování cílových materiálů, je zde však patrný větší vliv struktury molekuly než v případě 2-substituovaných látek. Substituce chlorem vede k významnému snížení přechodových teplot a v závislosti na struktuře molekuly může způsobit i významnou změnu v mesomorfním chování.[69] Tyto změny souvisí se změnou úhlu mezi bočními prodlužujícími rameny. Bylo prokázáno, že přítomnost atomu chloru v poloze 4 vede ke zvýšení vazebného úhlu resorcinolu z původních 120° na 134° . Zavedením druhého atomu chloru do polohy 6 pak dochází ke zvětšení vazebného úhlu až na 165° , a tedy linearizaci molekuly a s ní související změně mesomorfního chování.[68]

Kyanskupina rovněž způsobuje významný nárůst vazebného úhlu $\sim 140^\circ$, což je hraniční hodnota mezi mesofázemi typickými pro lomené a kalamitické kapalně krystaly. Při chlazení materiálu dochází k postupnému zužování vazebného úhlu a formování polárních mesofází. V závislosti na spojovacích skupinách Y a délce terminálních alkylových řetězců pak dochází ke stabilizaci polárního uspořádání a tvorbě nových mesofází s neuspořádanou orientací lomených molekul (SmC_5P_R).[63,70] Substituce $-\text{CH}_3$ skupinou má opět vliv spíše destabilizující,[71] avšak při vhodně zvolené délce terminálního řetězce a správné volbě polárních spojek mezi aromatickými jednotkami v bočních prodlužujících řetězcích lze opět pozorovat mesofáze typické pro lomené kapalně krystaly.[30]

Zavedení laterálního substituentu do polohy 5 (např. $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CN}$) zpravidla vede ke ztrátě mesomorfních vlastností.[72,73] Negativní vliv objemnějších substituentů lze zvrátit použitím méně flexibilních perfluoralkylových terminálních řetězců.[74] Substituce stericky nenáročným atomem fluoru vede k mírné destabilizaci mesomorfního chování v porovnání s nesubstituovanými deriváty, mesomorfní chování je však zachováno.[75]

Tabulka 2 Vliv laterálního substituentu centrálního resorcinolového jádra na mesomorfní chování lomených kapalných krystalů.



Látka	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y	Y'	Mesomorfní chování
3a	CN	H	H	H	-N=CH-	-CH=N-	Cr 160 B ₇ 192 I
3b	H	CN	H	H	-N=CH-	-CH=N-	Cr 65 SmCP _A 122 SmC 141 SmA 188 I
3c	H	H	CN	H	-N=CH-	-CH=N-	Cr 180 I (C ₈ H ₁₇)
3d	CH ₃	H	H	H	-N=CH-	-CH=N-	Cr 148 SmCP _A 164 I
3e	H	C ₂ H ₅	H	H	-N=CH-	-CH=N-	Cr 123 I (terminální alkyl C ₈ H ₁₇)
3f	H	H	CH ₃	H	-N=CH-	-CH=N-	Cr 155 I (terminální alkyl C ₈ H ₁₇)
3g	H	Cl	H	H	-N=CH-	-CH=N-	Cr 75 SmCP _A 127 I
3h	H	Cl	H	Cl	-N=CH-	-CH=N-	Cr 111 Col _{ob} 113 SmC 121 N 137 I
3i	H	CN	H	H	-COO-	-OOC-	Cr 103 (SmCP _A 94) SmC 109 N 129 I
3j	CH ₃	H	H	H	-COO-	-OOC-	Cr 121 I
3k	H	CH ₃	H	H	-COO-	-OOC-	Cr 89 I
3l	H	Cl	H	H	-COO-	-OOC-	Cr 98 (SmX 80 N 95) I
3m	H	Cl	H	Cl	-COO-	-OOC-	Cr 133 (N 113) I
3n	H	CN	H	H	-OOC-	-COO-	Cr 106 SmAP _A 112 SmA 185 I
3o	H	H	CN	H	-OOC-	-COO-	CrI 116 CrII 143 I
3p	CH ₃	H	H	H	-OOC-	-COO-	CrI 144 CrII 156 I
3q	H	Cl	H	H	-OOC-	-COO-	Cr 110 SmC _S P _A 147 I
3r	H	Cl	H	Cl	-OOC-	-COO-	Cr 118 SmCP _A 127 SmC 139 SmA I

3.3.1.2 Laterálně substituovaný naftalen-2,7-diol

Jak již bylo uvedeno výše, rozšíření aromatického systému centrálního jádra má za následek zvýšení přechodových teplot. Zároveň zpravidla dochází ke stabilizaci mesomorfního chování, a tedy rozšíření intervalu mesomorfního chování. Na rozdíl od resorcinolu byl vliv laterální substituce naftalenu zkoumán pouze v poloze 1. Materiály s iminovými spojkami mezi aromatickými jádry v bočních prodlužujících ramenech vykazovaly po zavedení CH₃ skupiny zúžení oblasti mesomorfního chování; materiály s krátkými terminálními řetězci byly pouze krystalické; prodloužení terminálních alkylových řetězců vedlo k formování lamelární SmCP_A fáze. V případě kyanskupiny bylo pozorováno rozšíření oblasti mesomorfního chování, pokles přechodových teplot a vznik dalších

typů mesofází. Vznik SmCP_A fáze a pokles přechodových teplot byl pozorován i při substituci chlorem.[76]

Materiály, u nichž byly použity esterové spojky i v bočních prodlužujících ramenech, vykazovaly nezávisle na laterální substituci vznik pouze jedné mesofáze. Vliv laterálního substituentu byl obdobný jako u materiálů s iminovými spojkami – substituce methylovou skupinou vedla ke zvýšení přechodových teplot a zúžení oblasti tvorby mesofáze. Zavedením elektronakceptorních substituentů (Cl, CN, NO_2) do polohy 1 centrálního jádra dochází k mírnému snížení přechodových teplot a stabilizaci mesofáze. Podobně jako u derivátů resorcinolu vykazovaly CN a NO_2 substituované materiály B_7 fázi.[77]

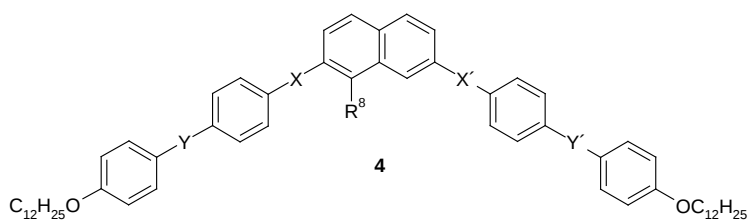
I v případě naftalen-2,7-diolu byly připraveny materiály, u kterých byla snížena symetrie molekuly, a to zavedením rozdílných terminálních flexibilních řetězců prodlužujících ramen spolu s různou pozicí laterálního substituentu na centrálním jádře.[78] V porovnání se symetrickými monomery však tyto změny nepřinesly zásadní změny v mesomorfním chování – nesubstituované materiály vykazovaly shodně B_x fázi, chlor a methyl deriváty shodně B_1 fázi a přítomnost kyanskupiny indukovala tvorbu B_7 mesofáze.

Významnější změny mesomorfního chování bylo dosaženo zavedením terminálních oligofluoralkylových řetězců.[79] Přítomnost terminálních fluorovaných částí (C_4F_9 a C_6F_{13}) dodecylových řetězců vedla ke vzniku B_2 (SmCP_A) fáze. Tvorba lamelárních fází je, obdobně jako u polymerů,[80] způsobena separací mikrofází, kdy dochází k selektivní interakci pouze alkylových nebo fluorovaných řetězců. Tento efekt může být potlačen laterální substitucí – v případě diskutovaných materiálů vykazovaly kyanderiváty opět B_7 fázi.

3.3.1.3 Kyselina 7-hydroxynaftalen-2-karboxylová a její deriváty

V rámci své dřívější práce jsem se věnoval syntéze nesymetrických lomených kapalných krystalů na bázi naftalenu. Pro tento účel jsem jako optimální centrální jádro zvolil kyselinu 7-hydroxynaftalen-2-karboxylovou, kterou jsem následně substituoval methylovou skupinou a chlorem v poloze 8.[9] Obdobně jako u materiálů odvozených od naftalen-2,7-diolu vedla substituce methylovou skupinou k nárůstu přechodových teplot. Substituce chlorem pak v závislosti na celkové struktuře molekuly poskytla materiály s velmi širokými mesofázemi,[81] látky s mírně vyššími přechodovými teplotami,[9] nebo pouze krystalické sloučeniny s velmi vysokými teplotami tání.[82]

Tabulka 3 Srovnání vlivu laterálního substituentu u materiálů na bázi 2,7-disubstituovaného naftalenu.



Látka	R ⁸	X	X'	Y	Y'	Mesomorfní chování
4a	H	COO	OOC	-N=CH-	-CH=N-	B4 200 B _x 226 I
4b	CH ₃	COO	OOC	-N=CH-	-CH=N-	Cr 201 B ₂ 208 I
4c	Cl	COO	OOC	-N=CH-	-CH=N-	Cr 126 B ₂ 193 I
4d	H	COO	OOC	-COO-	-OOC-	Cr 122 B _N 170 I
4e	CH ₃	COO	OOC	-COO-	-OOC-	Cr 116 B ₂ 152 I
4f	Cl	COO	OOC	-COO-	-OOC-	Cr 105 B ₂ 140 I
4g	H	COO	COO	-COO-	-OOC-	Cr 123 B ₂ 170 I
4h	CH ₃	COO	COO	-COO-	-OOC-	Cr 133 B ₂ 154 I
4i	Cl	COO	COO	-COO-	-OOC-	Cr 148 B _{1RevTilted} 162 I

Srovnáme-li materiály odvozené od naftalen-2,7-diolu s deriváty kyseliny 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové (**Tabulka 3**), vidíme, že zavedením esterových spojek v bočních prodlužujících řetězcích dochází k poklesu přechodových teplot a že použití kyseliny namísto diolu jako centrálního jádra nemá na přechodové teploty zásadní vliv. Lze též konstatovat, že laterální substituce (s ohledem na kyselinu značena R⁸) má pozitivní vliv na tvorbu lamelární B₂ (SmCP_A) fáze. Zatímco u naftalen-2,7-diolu laterální substituce přechodové teploty mírně snižuje, u derivátů 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny naopak dochází k jejich mírnému zvýšení.

3.3.2 Laterální substituenty v bočních prodlužujících ramenech

Fyzikální vlastnosti lomených kapalných krystalů lze dále ovlivnit laterální substitucí na aromatických systémech bočních prodlužujících ramen. Jedním z nejvíce používaných substituentů, především na vnějších benzenových jádrech bočních prodlužujících ramen, je fluor. Díky své vysoké elektronegativitě, atom fluoru významně ovlivňuje rozložení elektrostatického potenciálu molekuly. Tyto změny pak mohou vést k rozdílným mezimolekulovým interakcím při samoskladbě, a tím tvorbě odlišných mesofází v porovnání s nesubstituovanými analogy.[83] Bylo zjištěno, že substituce fluorem v poloze 2 vnějších benzenových kruhů často snižuje přechodové teploty, avšak nemusí nutně indukovat změnu typu mesofáze. Zavedení fluoru do polohy 3 může mít, v závislosti na struktuře molekuly, vliv pozitivní, negativní nebo zanedbatelný.[54,83-87]

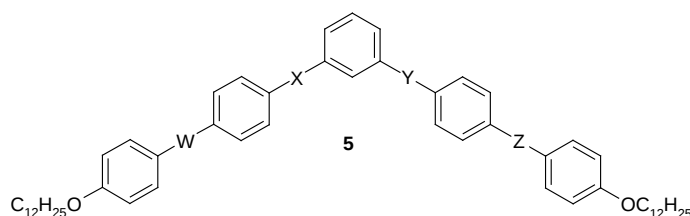
Poměrně rozsáhle byl studován i vliv dalších substituentů, a to především pro základní typ materiálů na bázi resorcinolu s iminovými spojkami mezi aromatickými jádry v bočních prodlužujících řetězcích. V tomto případě halogeny (F, Cl, Br) shodně indukovaly rozšíření lamelární SmCP_A a vymizení nízkoteplotní B₄ fáze, zatímco substituce methylovou skupinou vedla k dramatické redukci mesomorfních vlastností.[88] Substituce hydroxylovou skupinou v poloze 2 byla použita především pro stabilizaci materiálů s iminovou spojkou, kdy dochází k tvorbě intramolekulární vazby mezi dusíkem iminové spojky a vodíkem hydroxylové skupiny.[89]

Methoxyskupina pak byla často použita jako laterální substituent na vnitřních aromatických jádrech lomených systémů.[90-92] Novinkou v oblasti laterálních substituentů na vnitřních aromatických jádrech je zavedení aryl-karboxylátů.[93] V tomto případě jsou generovány nepolární smectické a nematické fáze typické pro calamitické systémy.

3.3.3 Spojovací skupiny a jejich vliv na mesomorfní chování

Laterální substituenty mají bezesporu markantní vliv na mesomorfní chování kapalně krystalických materiálů, a to díky indukování lokálních dipólových momentů. Změna orientace polární esterové či iminové spojky má však mnohem podstatnější vliv na celkový dipólový moment molekuly, a tedy na tvorbu mesofáze a její charakter. Vliv orientace esterových spojek byl proto velmi intenzivně zkoumán.[55]

Tabulka 4 Vliv orientace esterových spojek na mesomorfní chování lomených kapalných krystalů s centrálním jádrem na bázi 1,3-fenylenů.[55]



Látka	W	X	Y	Z	Mesomorfní chování
5a	COO	COO	OOC	OOC	Cr 109 SmCP 119 I
5b	COO	OOC	COO	OOC	Cr 157 I
5c	OOC	COO	OOC	COO	Cr 152 Col 162 I
5d	OOC	OOC	COO	COO	Cr 191 (Col 189) I
5e	COO	COO	COO	OOC	Cr 120 (SmCP 112) I
5f	COO	COO	OOC	COO	Cr 110 SmCP 133 I
5g	COO	COO	COO	COO	Cr 105 Col _{ob} 140 I
5h	COO	OOC	COO	COO	Cr 142 SmCP 158 Col _{ob} 168
5i	COO	OOC	OOC	COO	Cr 146 (Col 144) I
5j	OOC	COO	COO	COO	Cr 138 Col _{ob} 168 I

Pokud ve výchozí struktuře lomeného materiálu odvozeného od resorcinolu změníme orientaci spojky, dochází zpravidla ke zvýšení přechodových teplot. Jedinou výjimkou je materiál **5g** s 3-hydroxybenzoovou kyselinou jako centrálním jádrem a opačnou orientací další spojky v bočním prodlužujícím řetězci. V tomto případě se však mění mesomorfní chování a původní SmCP fáze je nahrazena více uspořádanou B_{1Rev} fází. Látky pouze s jednou obrácenou esterovou spojkou (benzoát **5e** a tereftalát **5f**) tvoří SmCP fázi. Je třeba poznamenat, že využití tereftalátů v bočních prodlužujících ramenech má zpravidla pozitivní vliv na tvorbu mesofáze; byla připravena řada materiálů využívající tento strukturní prvek.[94]

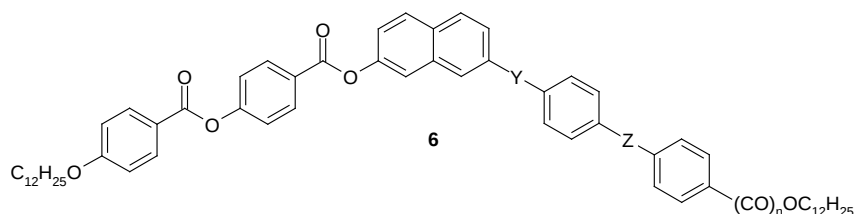
Poněkud odlišná je situace v případě kyseliny isoftalové jako centrálního jádra. Zde je při designu lomených kapalných krystalů nutno dbát na správnou orientaci zbylých esterových funkcí v molekule (viz. **Tabulka 4**, látky **5b**, **5d** a **5h**). Materiály na bázi kyseliny isoftalové vykazující

SmCP_A fázi či polymorfismus tří smektických fází pak ve struktuře využívaly iminové spojky (pozice W a Z, dle Tabulky 4) a terminální alkyl-karboxylátové řetězce.[95]

Obdobný koncept byl použit i v případě resorcinolu jako centrálního jádra, kdy zavedením terminálních alkyl-karboxylátových řetězců bylo dosaženo významné modulace původně vrstevnatého uspořádání mesofáze[7] za tvorby přepínatelné B₇ fáze v sekvenci se SmCP_A fází.[96]

Značný vliv orientace esterových spojek byl i motivací pro výzkum v naší pracovní skupině, kdy jsme tento efekt studovali na sérii materiálů odvozených od 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny. Je patrné (**Tabulka 5**), že již samotná změna centrálního jádra (naftalen-2,7-diol vs. kyselina) má pozitivní vliv na tvorbu vrstevnaté, elektrickým polem přepínatelné B₂ fáze.[9] Formální inverze jedné esterové skupiny (**6b**) tak indukuje změnu mesomorfního chování, neovlivňuje však přechodové teploty. Otočením i druhé esterové spojky (**6c**) jsme získali materiál, který vykazoval polární SmA fázi v sekvenci s fází kolumnární.[82] Tendence k tvorbě kolumnárních fází byla dále posílena záměnou etherové spojky terminálního řetězce za esterovou funkci (**6d**).[81]

Tabulka 5 Vliv orientace esterových spojek na mesomorfní chování lomených kapalných krystalů s centrálním jádrem na bázi 2,7-naftylenu.



Látka	Y	Z	n	Mesomorfní chování
6a	OOO	OOO	0	Cr 122 B _N 170 I
6b	COO	OOO	0	Cr 123 B ₂ 170 I
6c	COO	COO	0	Cr 99 B _{1RevTilt} 176 SmAP 200 I
6d	COO	COO	1	Cr 105 B _{1RevTilt} 188 B _{1RevTilt*} 199 I

3.3.4 Vliv terminálních řetězců na mesomorfní chování

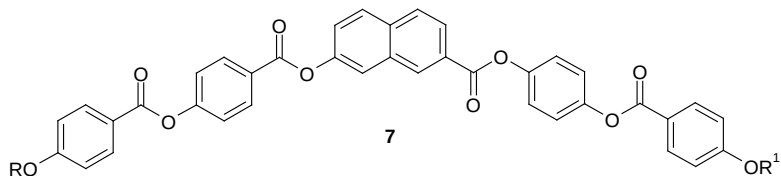
Terminální řetězce jsou jedním ze základních stavebních kamenů lomených kapalných krystalů. Při designu kalamitických kapalných krystalů je možné uvažovat i architektury bez terminálních flexibilních řetězců a syntetizovat zcela aromatické kapalně krystalové krystaly (*all-aromatic liquid crystals*).[43,97] Tyto materiály se zpravidla orientují ve směru dlouhé osy molekuly a vykazují tedy výhradně nematické fáze. Obdobně se chovají i zcela aromatické polymerní systémy, které však ve své struktuře již zpravidla obsahují flexibilní spojovací skupiny mezi aromatickými jednotkami.[98]

Při návrhu struktury lomeného kapalného krystalu je však vždy potřeba počítat s přítomností flexibilních terminálních řetězců. Tyto řetězce mohou být velmi krátké,[99] nebo může být jeden nahrazen polární funkční skupinou např. kyanskupinou,[100] avšak lomený kapalně krystalický mesogen, který by terminální řetězce zcela postrádal, doposud připraven nebyl.

Základní funkcí terminálních alkylových řetězců je tedy stabilizace fluidního uspořádání molekul zvýšením celkové flexibility systému. Tento efekt je patrný při prodlužování řetězců, kdy zpravidla dochází ke snižování přechodových teplot. Zároveň u delších terminálních řetězců zpravidla převládá příspěvek jejich vzájemných Londonovských disperzních interakcí nad π - π -interakcemi

centrálních jader, což v důsledku vede ke stabilizaci lamelárního uspořádání, a tedy tvorbě polárních mesofází (Tabulka 6).

Tabulka 6 Vliv délky terminálních alkylových řetězců na mesomorfní chování a přechodové teploty materiálů na bázi 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny.[9]



Látka	R	R ¹	T _{tání} (°C)	Mesomorfní chování
7a	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇	150	Cr 126,5 B _{1Rev} 177 I
7b	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁	145	Cr 120 B _{1Rev} 167 N 169 I
7c	C ₁₁ H ₂₃	C ₁₁ H ₂₁	132	Cr 123 B _{1Rev} 156 N 161 I
7d	C ₁₂ H ₂₅	C ₁₂ H ₂₅	147	Cr 123 B ₂ 170 I
7e	C ₁₄ H ₂₉	C ₁₄ H ₂₉	137	Cr 120 B ₂ 170 I

Vliv délky terminálních řetězců na přechodové teploty a mesomorfní chování je tedy jedním ze základních parametrů, který je součástí v podstatě každé studie kapalně-krytalických látek. Výše uvedený příklad dokumentuje jednoznačný trend formování vrstevnatých mesofází i snižování přechodových teplot při prodlužování alkylového řetězce. Je nutno poznamenat, že neočekávané snížení teploty tání materiálu **7c** je způsobeno tzv. *odd-even* efektem, kdy látky s lichými alkylovými řetězci zpravidla vykazují nižší body tání než látky s řetězci sudými.[96] Podobný vliv pak má i zavedení terminální dvojně vazby do flexibilního řetězce, kdy mnohdy dochází k velmi dramatickému poklesu přechodových teplot.[78] Přítomnost terminálních dvojných vazeb pak může vést i ke změnám v mesomorfním chování oproti nasyceným homologům.[101]

Snížení přechodových teplot lze dosáhnout i zavedením nesymetrických alkylových,[102,103] nebo použitím jednoho či obou siloxanových či karbosilanových terminálních řetězců.[104,105] Křemíkaté řetězce vedou ke stabilizaci lamelárních mesofází a velmi často se objevuje ferroelektrická SmCP_F fáze. Stabilizace vrstevnatého uspořádání je, stejně jako v případě fluorovaných řetězců, způsobena separací mikrofází, kdy alkylové a křemíkaté řetězce tvoří oddělené systémy. Podobný efekt lze pak pozorovat i v případě, že jsou v molekule přítomny dva křemíkaté či fluorované terminální řetězce. V tomto případě však u fluorovaných materiálů dochází k významnému zvýšení přechodových teplot a díky interkalaci fluorovaných částí, může docházet i k tvorbě ortogonální SmA fáze.[74]

4 Vlastní příspěvek k problematice lomených kapalných krystalů

4.1 Materiály na bázi 3-hydroxyskořicové kyseliny

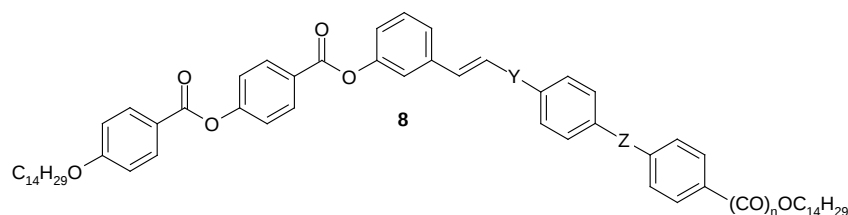
V návaznosti na dříve studované materiály odvozené od kyseliny 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové jsme se rozhodli dále modifikovat strukturu tohoto centrálního jádra. Předpokládali jsme, že nahrazením jednoho aromatického kruhu dvojnou vazbou by mohlo dojít ke snížení přechodových

teplot při zachování pestrosti mesomorfního chování. Na základě této úvahy byla zvolena kyselina 3-hydroxyskořicová jako potenciální nové jádro lomených kapalných krystalů.[106]

Deriváty kyseliny skořicové jsou v chemii kalamitických kapalných krystalů hojně využívány. Existuje celá řada materiálů využívající deriváty kyseliny 4-hydroxyskořicové v bočních prodlužujících řetězcích, kdy karboxylová skupina cinnamátu vystupuje na pozici spojky mezi aromáty i jako terminální skupina připojující flexibilní alkylový řetězec. Ani 3-hydroxyskořicová kyselina není v oblasti kapalných krystalů zcela neznámá; byla již využita k prodloužení centrálního jádra kalamitických kapalných krystalů,[107] avšak nikdy nebyla použita jako centrální jádro lomených kapalných krystalů.

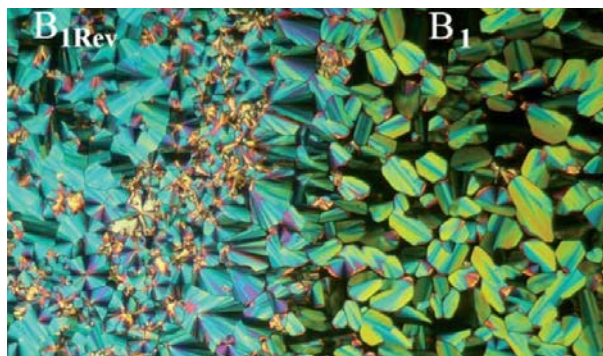
Toto nové centrální jádro jsme využili k syntéze tří sérií materiálů s různou orientací a počtem esterových spojek v jednom z bočních prodlužujících řetězců. V porovnání s odpovídajícími deriváty 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny skutečně došlo k poklesu přechodových teplot, což souvisí s redukcí π - π -interakcí a zvýšením flexibility centrální části materiálu. Zůstává však zachována preference kolumnárních fází. Kolumnární fáze B_1 a B_{1Rev} (**Obr. 9**) byly, až na jednu výjimku, pozorovány u všech materiálů a nebylo je možno ovlivnit ani změnou délky terminálního řetězce (**Tabulka 7**), což je v porovnání s výše diskutovanými materiály spíše neobvyklé.

Tabulka 7 Vliv orientace a počtu esterových funkcí na mesomorfni vlastnosti lomených kapalných krystalů na bázi 3-hydroxyskořicové kyseliny.



Látka	Y	Z	n	Mesomorfni chování
8a	COO	OOC	0	Cr 76 B_5 100 $SmC_A P_A$ 136 I
8b	COO	COO	0	Cr 100 B_{1Rev} 157 I
8c	COO	COO	1	Cr 93 B_{1Rev} 152 I

Materiály s jednou inverzní esterovou funkcí tvořily B_1 (Col_r) fázi, jejíž stabilita významně klesala s prodlužujícími se terminálními řetězci, až u látky **8a** s nejdelším terminálním alkylovým řetězcem zcela vymizela a místo ní byla identifikována sekvence B_2 - B_5 fází. Vzhledem k tomu, že B_5 fáze stále patří k těm vzácnějším, a tedy méně prozkoumaným,[12,84,95] jsou materiály odvozené od kyseliny 3-hydroxyskořicové nadějnými kandidáty pro další výzkum v oblasti lomených kapalných krystalů. Zajímavá byla i značná podobnost B_1 a B_{1Rev} fází těchto materiálů, kdy i při porovnání x-ray difraktogramů obou mesofází byly nalezeny pouze minimální rozdíly a pro jejich jednoznačné odlišení tak bylo nutné připravit kontaktní vzorky (**Obr. 9**).



Obrázek 9 Kontaktní vzorek materiálu série **a** a série **b** s oktylovým terminálním řetězcem. Odlišnost obou fází je zcela zřejmá, ač jsou jejich x-ray profily velmi podobné.

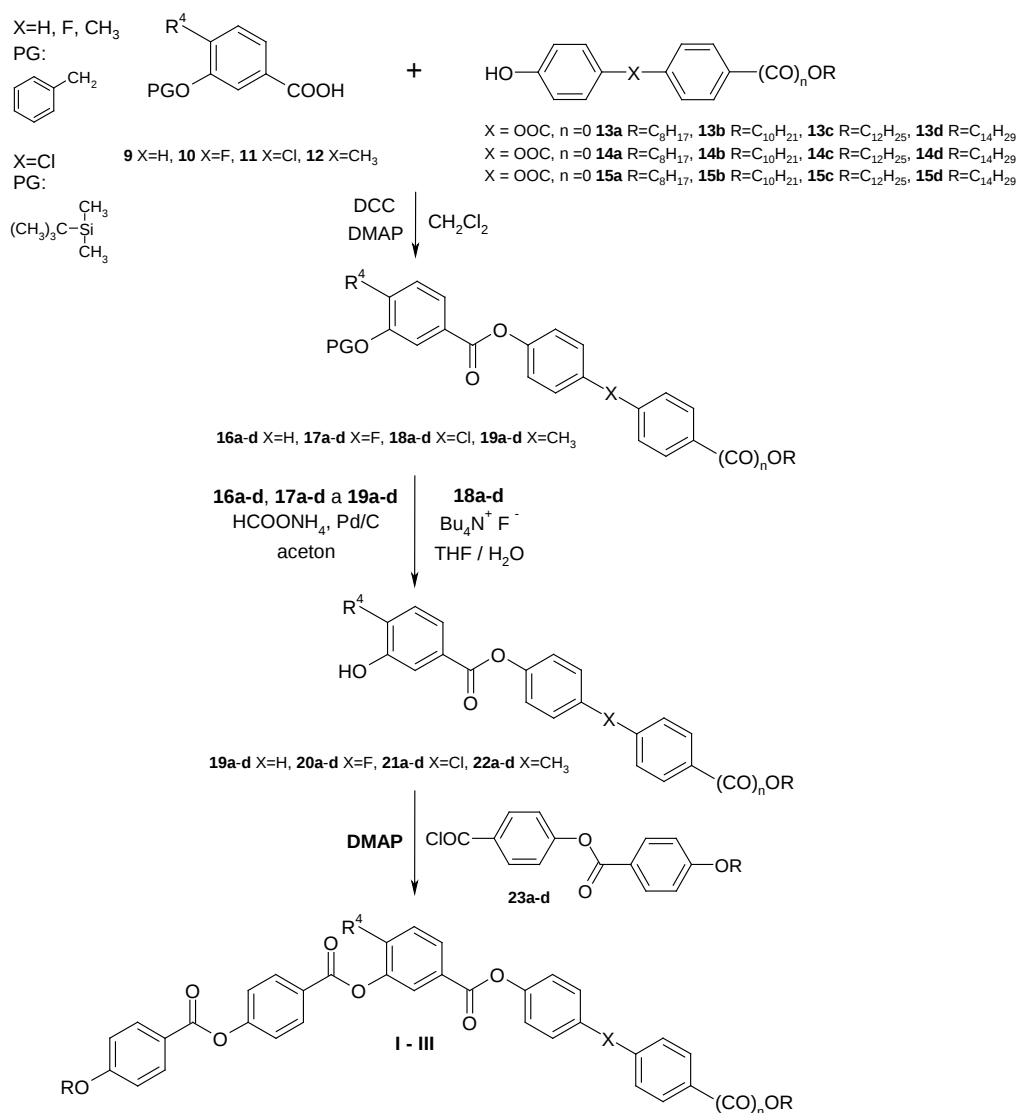
4.2 Kyselina 3-hydroxybenzoová jako centrální jádro lomených kapalných krystalů

Dalším logickým krokem bylo prostudovat mesomorfní vlastnosti lomených kapalných krystalů s centrálním jádrem tvořeným kyselinou 3-hydroxybenzoovou. V literatuře již bylo známo několik materiálů s tímto centrálním jádrem,[55] avšak nebyly známy žádné materiály s laterálně substituovanou 3-hydroxybenzoovou kyselinou jako centrálním jádrem.

4.2.1 Lomené kapalné krystaly s 4-substituovanou 3-hydroxybenzoovou kyselinou jako centrálním jádrem

Jedním z nejpoužívanějších centrálních jader v chemii lomených kapalných krystalů je 4-substituovaný resorcinol. Proto jsme se v naší úvodní studii zaměřili na analogy těchto materiálů a připravili tři série látek odvozených od 3-hydroxybenzoové kyseliny laterálně substituované v poloze 4.[71,108]

Syntéza cílových materiálů vycházela z chráněných centrálních jader **9-11** (**Schéma 1**), která byla komerčně dostupná anebo připravena postupy známými v literatuře.[109-111] Těmito centrálními jádry byla následně acylována první boční prodlužující ramena v reakci mediované *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidem (DCC) a katalyzované 4-*N,N*-dimethylaminopyridinem (DMAP). Poté byla odstraněna chránicí skupina hydroxylové funkce – v závislosti na povaze buď transferhydrogenací (benzylová chránicí skupina), nebo reakcí s fluoridovým iontem (silylová chránicí skupina). Získané hydroxyestery byly poté acylovány chloridy druhého prodlužujícího bočního ramene za vzniku cílových lomených materiálů. Tento syntetický postup je společný všem lomeným materiálům odvozeným od 3-hydroxybenzoové kyseliny. Vždy se mění pouze centrální jádro nebo struktura bočního prodlužujícího řetězce, reakční podmínky zůstávají zachovány.



Série I: $X = OOC, n = 0$; **Ia/H-IId/H** $R^4 = H$, **Ia/F-IId/F** $R^4 = F$, **Ia/Cl-IId/CI** $R^4 = Cl$, **Ia/CH₃-IId/CH₃** $R^4 = CH_3$
 Série II: $X = COO, n = 0$; **IIa/H-IIId/H** $R^4 = H$, **IIa/F-IIId/F** $R^4 = F$, **IIa/Cl-IIId/CI** $R^4 = Cl$, **IIa/CH₃-IIId/CH₃** $R^4 = CH_3$
 Série III: $X = COO, n = 1$; **IIIa/H-IIId/H** $R^4 = H$, **IIIa/F-IIId/F** $R^4 = F$, **IIIa/Cl-IIId/CI** $R^4 = Cl$, **IIIa/CH₃-IIId/CH₃** $R^4 = CH_3$

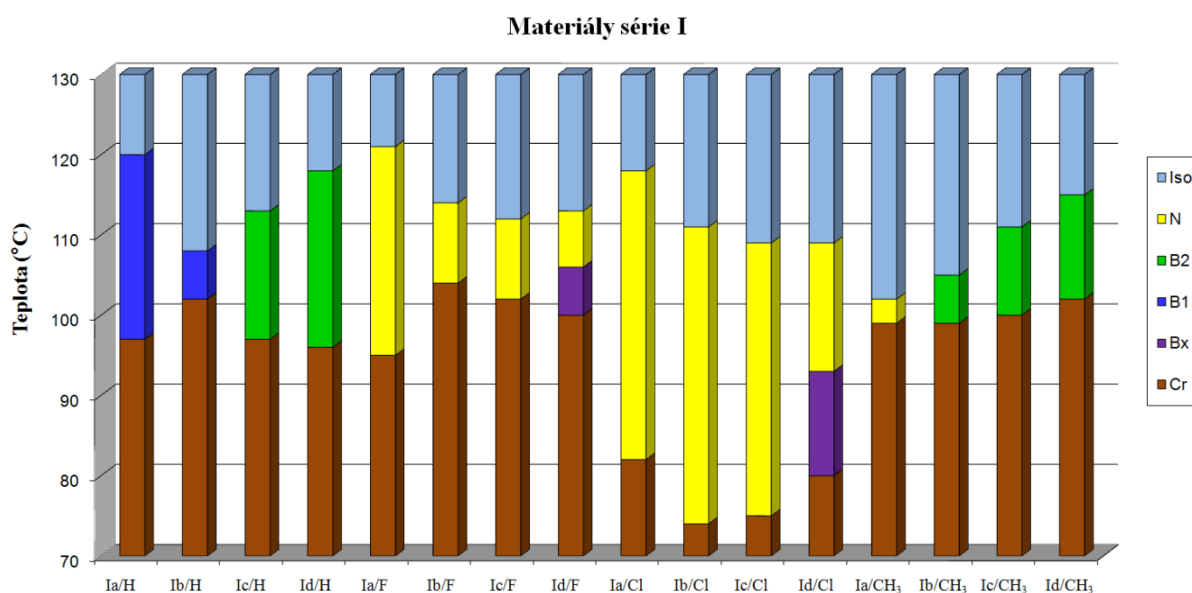
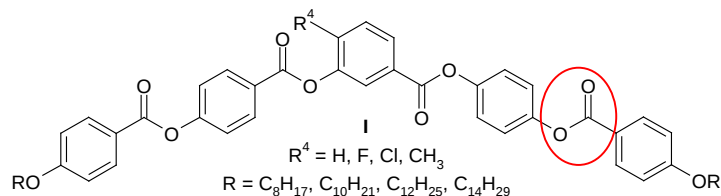
Schéma 1 Syntetický postup při přípravě lomených kapalných krystalů na bázi substituované 3-hydroxybenzoové kyseliny.

4.2.1.1 Látky série I

Ačkoli patří resorcinol a jeho deriváty k nejvíce studovaným centrálním jádrům v oblasti chemie lomených kapalných krystalů, museli jsme nově syntetizovat látky s fluorem a methylovou skupinou v poloze 4, které doposud nebyly popsány. Následně bylo možné porovnat nově připravené deriváty 3-hydroxybenzoové kyseliny s kompletní sérií látek odvozených od resorcinolu. Formální inverze jedné esterové spojky (resorcinol vs. 3-hydroxybenzoová kyselina) neměla vliv na charakter mesomorfního chování. V porovnání s resorcinoly, došlo u látek série **I** k mírné destabilizaci mesomorfního chování, neboť pozorované mesofáze byly zpravidla pouze monotropní.

Mesomorfní chování materiálů série **I** je, lze říci, standardní (**Graf 1**). S prodlužujícími se alkylovými řetězci (pro série **I/H** a **I/CH₃**) vzrůstá tendence k tvorbě lamelárních fází a mesofáze jsou

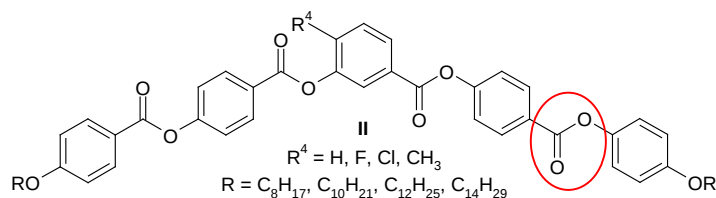
těž stabilnější (enantiotropní pro **Id/H** a **Id/CH₃**). Látky nesoucí elektronegativní substituent (**I/F** a **I/Cl**) naopak vykazují stabilní enantiotropní nematickou fázi pro kratší alkylové řetězce. To je zcela v souladu s teorií, neboť s prodlužujícím se řetězcem stabilita nematické fáze postupně klesá a vzrůstá pravděpodobnost vzniku fáze smektické. Zde se u látek **Id/F** a **Id/Cl** objevuje komplexní smektická fáze (označena B_x).

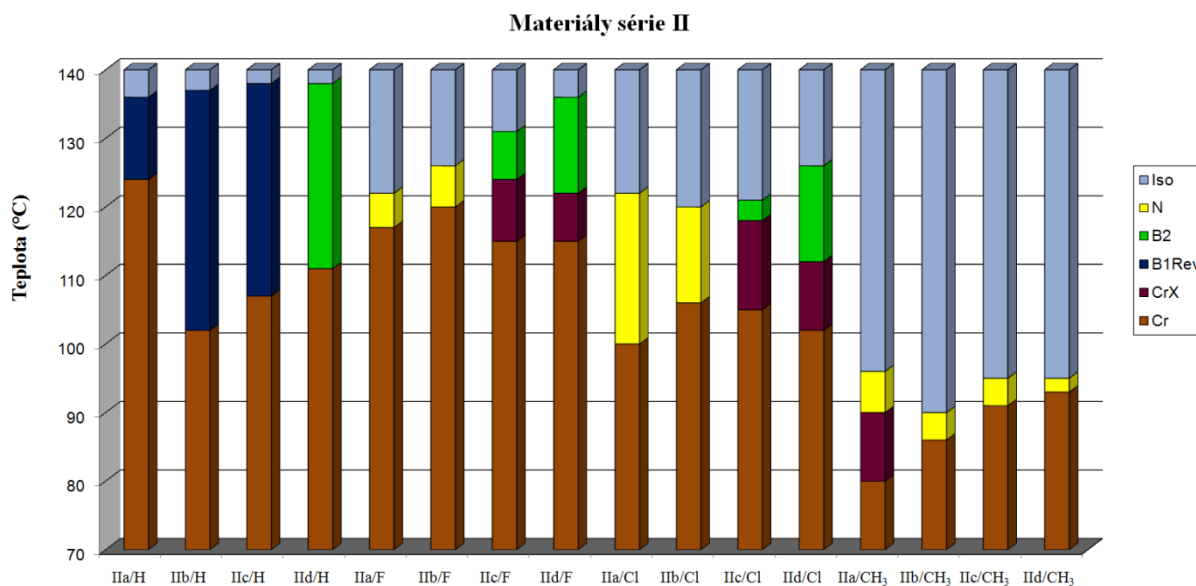


Graf 1 Mesomorfní chování materiálů série **I** s různými laterálními substituenty a různou délkou terminálních alkylových řetězců.

4.2.1.2 Látky série II

Lomené kapalně krystalné krystaly odvozené od kyseliny benzoové, jejichž struktura obsahovala čtyři shodně orientované esterové spojky (**IIa-d/H**), již byly v literatuře popsány.[54] Naším cílem tedy bylo doplnit tuto mozaiku o látky s laterálně substituovaným centrálním jádrem (**Graf 2**).[108]



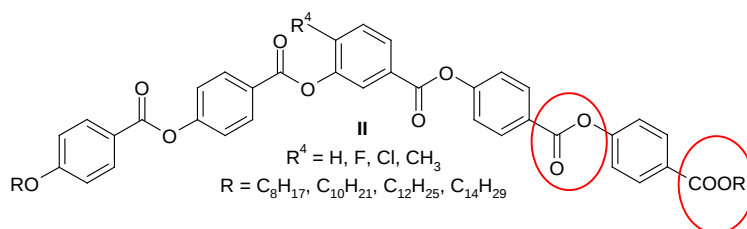


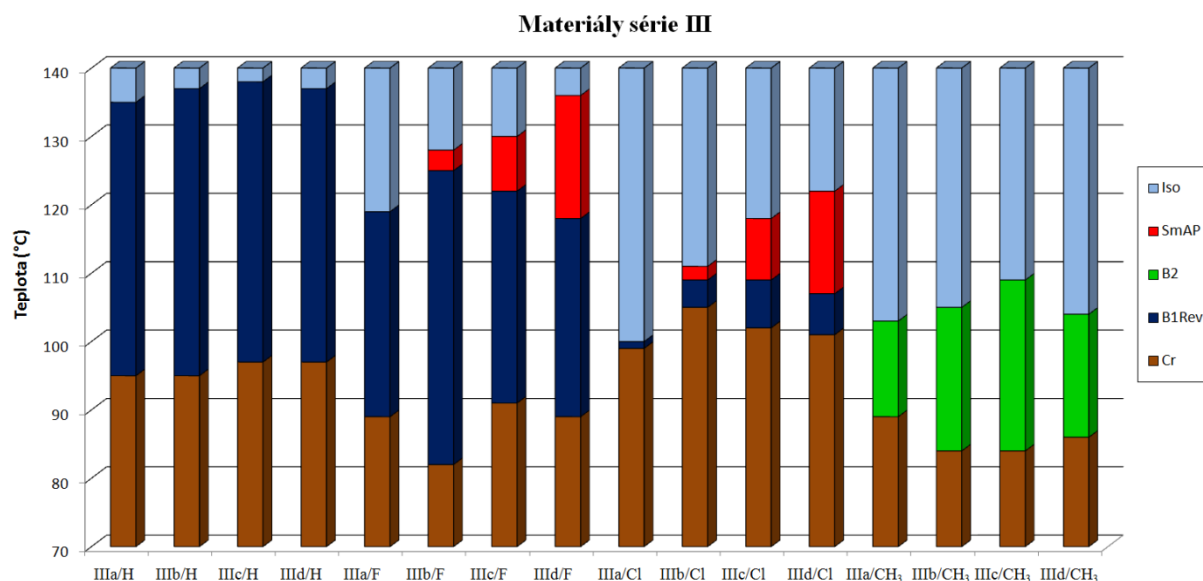
Graf 2 Mesomorfní chování materiálů série II s různými laterálními substituenty a různou délkou terminálních alkylových řetězců.

V porovnání s materiály série I došlo změnou orientace další esterové spojky k posílení tvorby více uspořádaných fází. U látek nesubstituovaných byla místo B_1 identifikována v elektrickém poli omezeně přepínatelná B_{1Rev} fáze, lamelární B_2 pak tvořil pouze materiál s nejdelším terminálním řetězcem. Deriváty nesoucí fluor a chlor jako laterální substituent vykazovaly pouze omezenou tendenci k tvorbě nematické fáze; u materiálů s delšími řetězci ($C_{12}H_{25}$ a $C_{14}H_{29}$) byla identifikována B_2 fáze a nízkoteplotní blíže neurčená krystalická fáze. Naopak u materiálů substituovaných methylovou skupinou byla v tomto případě preferována tvorba monotropní nematické fáze.

4.2.1.3 Látky série III

Zavedením páté esterové funkce do molekuly došlo u většiny materiálů k poklesu přechodových teplot a stabilizaci mesomorfního chování. Rovněž je patrné další posílení tendence k tvorbě uspořádanějších mesofází (**Graf 3**). Látky nesubstituované, fluor a chlor deriváty tvořily B_{1Rev} fázi, které v případě substituovaných látek předcházela lamelární polární SmA fáze (SmAP). Zde je patrný i sterický vliv chloru, který mírně destabilizuje vznikající mesofáze. Materiály substituované methylovou skupinou pak, obdobně jako v sérii I, tvořily B_2 fázi.





Graf 3 Mesomorfní chování materiálů série **III** s různými laterálními substituenty a různou délkou terminálních alkylových řetězců.

Nesubstituované materiály **III/H** vykazovaly shodné mesomorfní chování bez ohledu na délku terminálních alkylových řetězců. V sériích **I-III** je tedy možné pozorovat postupně narůstající vliv počtu a orientace esterových skupin, kdy přesouvání elektronové hustoty (změna distribuce elektrostatického potenciálu) do bočního prodlužujícího ramene vede k přednostní tvorbě kolumnárních fází typu B_{1Rev} . Pozvolnější změna mesomorfního chování směrem k uspořádanějším mesofázím byla pozorována i v případě materiálů substituovaných polárním substituentem (fluor, chlor). Podobné chování bylo pozorováno už u derivátů naftalenu a zdá se tedy, že vliv terminální esterové funkce by mohl být obecnějšího charakteru.

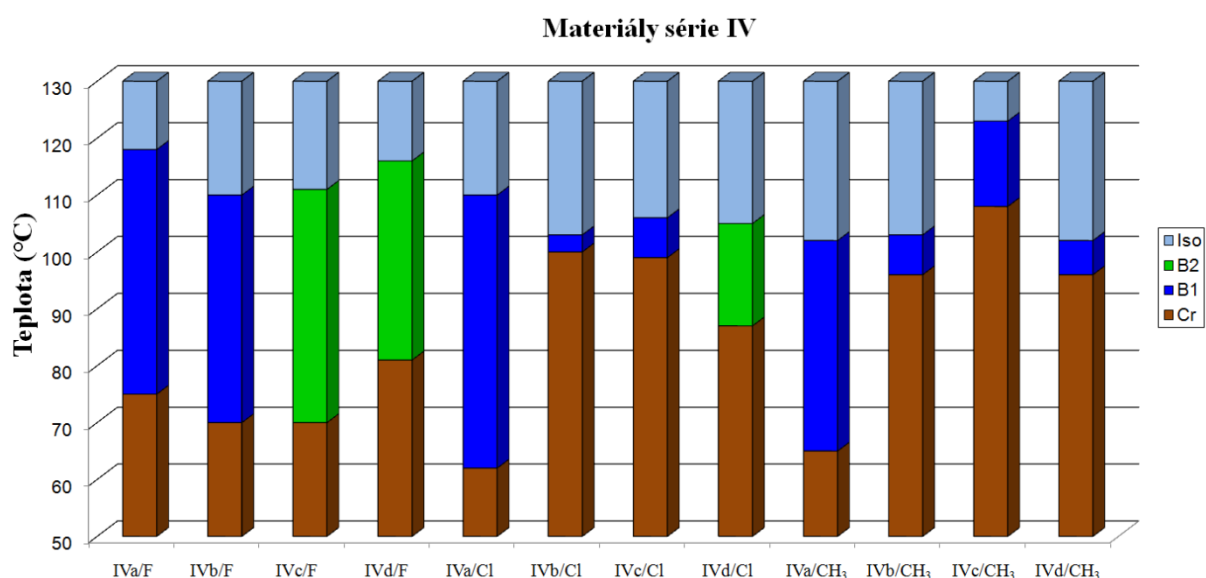
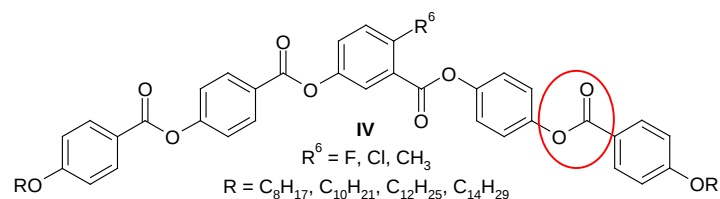
Z tohoto schématu se vymykají materiály substituované methylovou skupinou. V tomto případě se zřejmě jedná především o vliv konformačních změn při postupné změně struktury molekuly. Materiál se čtyřmi shodně orientovanými esterovými funkcemi má tendenci ke spíše lineárnímu uspořádání, zatímco molekuly modelových látek sérií **I** a **III** jsou více zalomené. Tento závěr je výsledkem *ab initio* výpočtů, které jsme provedli, abychom tyto změny v mesomorfním chování vysvětlili. Výpočetní studie v současné době zahrnuje všechny série materiálů odvozených od substituované 3-hydroxybenzoové kyseliny, včetně těch diskutovaných níže, a bude předmětem samostatné publikace.

Závěrem lze konstatovat, že lomené kapalně krystalické materiály odvozené od 4-substituované 3-hydroxybenzoové kyseliny poskytly stabilnější mesofáze než odpovídající resorcinolové analogy.

4.2.2 Lomené kapalně krystaly s 6-substituovanou kyselinou 3-hydroxybenzoovou jako centrálním jádrem

Zatímco polohy 4 a 6 jsou v případě resorcinolu ekvivalentní, poloha 6 3-hydroxybenzoové kyseliny nabízí studium vlivu laterální substituce v těsné blízkosti esterové funkce. Předpokládali jsme, že takový substituent bude významnou měrou ovlivňovat vazbu aromát–karboxyl a že by mohl způsobit i částečné vybočení esterové skupiny z roviny aromatického kruhu.

Opět jsme připravili tři série materiálů: sloučeniny **IV** s jednou obrácenou esterovou spojkou, **V** se čtyřmi souhlasně orientovanými esterovými spojkami a **VI** s pěti souhlasně orientovanými esterovými spojkami.[112] V porovnání s výše diskutovanými analogickými materiály došlo u látek sérií **IV-VI** k poměrně výraznému poklesu přechodových teplot, avšak již u materiálů série **IV** je patrná tendence k tvorbě více uspořádaných fází a nižší stabilita mesofází (**Graf 4**).



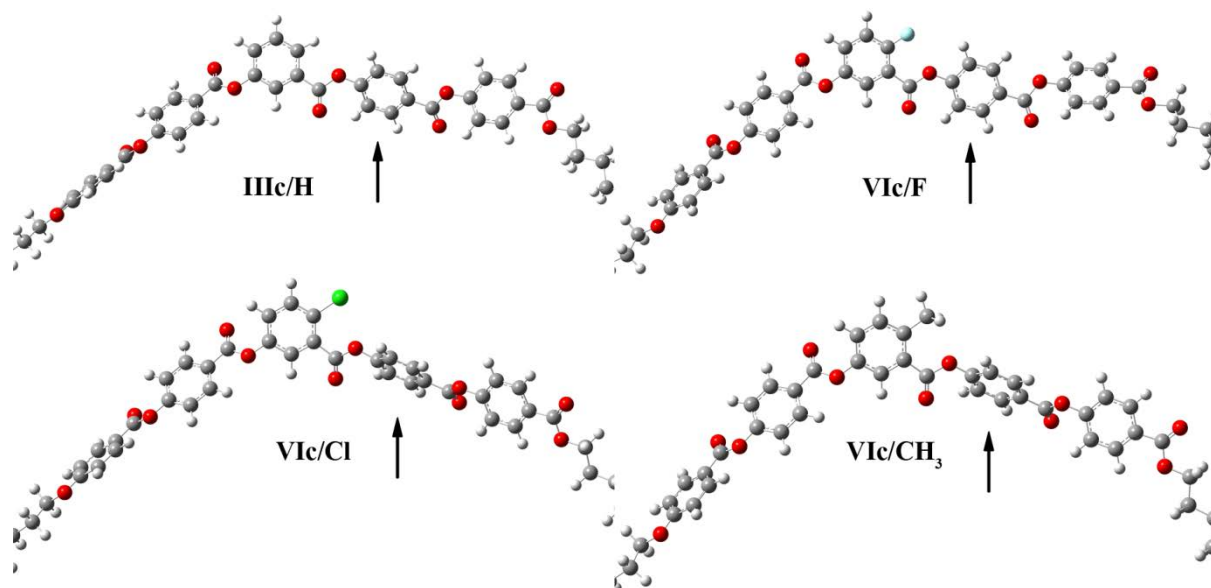
Graf 4 Mesomorfni chování materiálů série **IV** s různými laterálními substituenty a různou délkou terminálních alkylových řetězců.

Materiály **IVa,b/F** opět tvořily kolumnární B_1 fázi, u látek **IVc,d/F** s delšími terminálními alifatickými řetězci pak přecházející v lamelární SmC_AP_A fáze. Materiály substituované chlorem a methylovou skupinou pak vykazovaly převážně kolumnární monotropní mesofáze. Postupná destabilizace mesomorfního chování je patrná i u dalších dvou sérií (**V** a **VI**).

U 6-fluor substituovaných materiálů se čtyřmi shodně orientovanými esterovými spojkami (série **V**) byla identifikována $B_{1\text{Rev}}$ fáze v rozmezí ca 40 °C. Homologické chlor-substituované materiály však již byly krystalické, $B_{1\text{Rev}}$ fáze se objevila pouze u látky **Vd/Cl**. Materiály s methylovou skupinou v poloze 6 byly pouze krystalické. Zavedením páté esterové skupiny (série **VI**) pak došlo ke ztrátě mesomorfních vlastností u všech chlor- a methyl-substituovaných materiálů. Mesomorfní chování ($B_{1\text{Rev}}$ fáze) zůstalo zachováno pouze u fluor-substituovaných látek. Zavedení páté esterové funkce v tomto případě nemělo vliv ani na přechodové teploty ani na termální stabilitu mesofází.

Na základě těchto výsledků jsme usoudili, že vliv laterálního substituentu na mesomorfní chování je v případě sérií **IV-VI** spíše sterický než elektronový. Tuto domněnku potvrdily i provedené *ab initio* výpočty (**Obr. 10**), které jednoznačně ukazují, že látky substituované methylovou skupinou a chlorem mají první fenylové jádro bočního prodlužujícího ramene vedle tohoto substituentu vytočené

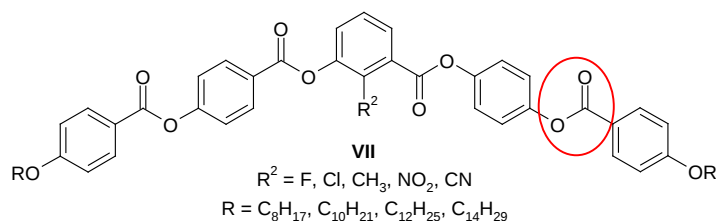
téměř o 90° z koplanárního uspořádání s centrálním aromátem. Toto nevýhodné uspořádání zřejmě nelze zvrátit v průběhu samoskladby molekul do mesofáze, kdy zpravidla dochází ke koplanárnímu uspořádání aromatických jader, a materiály jsou proto pouze krystalické. U látek série **IV** je pak v bočním prodlužujícím rameni nevýhodně otočen menší fragment (karbonylová skupina je koplanární s vnějším aromatickým jádrem), a proto mohou materiály **IVa-d/Cl** a **IVa-d/CH₃** tvořit monotropní mesofáze.

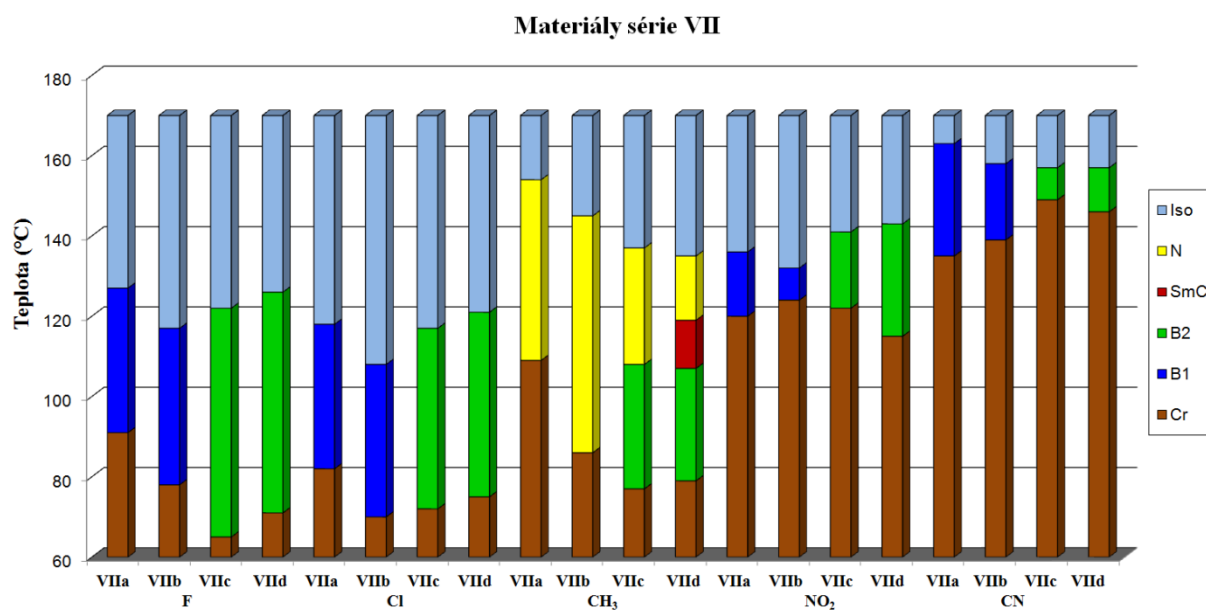


Obrázek 10 Vliv velikosti laterálního substituentu v těsné blízkosti karboxylové skupiny lomeného kapalného krystalu na mesomorfní chování.

4.2.3 Lomené kapalné krystaly s 2-substituovanou 3-hydroxybenzoovou kyselinou jako centrálním jádrem

S ohledem na negativní vliv orientace esterových spojek v případě 6-substituovaných materiálů byla při studiu 2-substituovaných derivátů 3-hydroxybenzoové kyseliny pozornost zaměřena na látky s jednou obrácenou esterovou spojkou.[113] Jak již bylo zmíněno výše, v případě resorcinolu, hrála významnou roli polarita substituentu, která předurčovala typ formované mesofáze a v případě polárních substituentů přednostně vznikala B₇ fáze. Lomené materiály odvozené od 3-amino-2-methylbenzoové kyseliny pak vykazovaly nematické a smectické mesofáze typické pro calamitické kapalné krystaly.[44,114] Obdobné chování bylo pozorováno i u materiálů na bázi 2-methylisoftalové a 3-amino-2-methylbenzoové kyseliny.[114,115] Abychom mohli studovat nejen sterický, ale i elektronový vliv substituentů, zařadili jsme do studie i dva silné elektronakceptory, a to nitroskupinu a kyanskupinu (**Graf 5**).



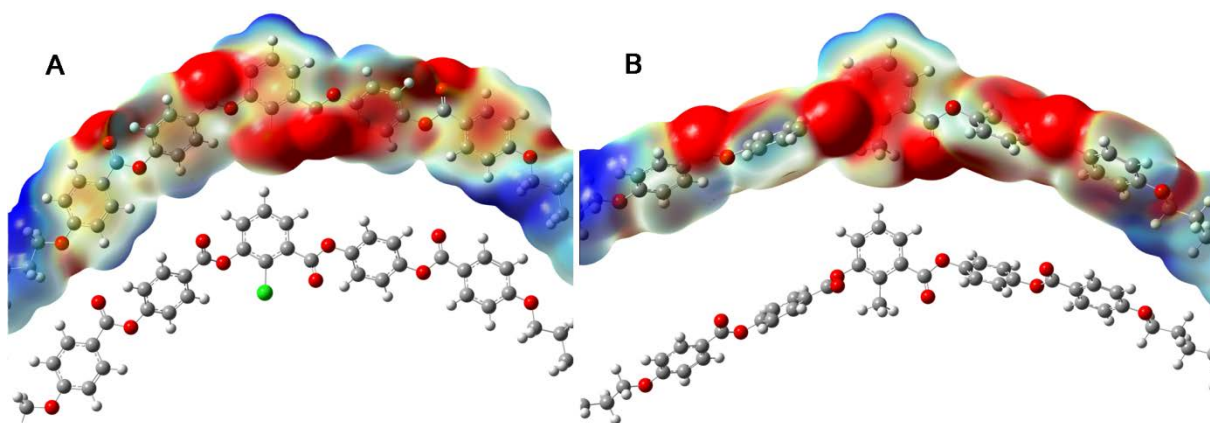


Graf 5 Mesomorfni chování materiálů série **VII** s různými laterálními substituenty a různou délkou terminálních alkylových řetězců.

Již na první pohled je patrné, že substituce elektronegativní skupinou v poloze 2 nemá v porovnání s nesubstituovanými materiály zásadní vliv na mesomorfni chování. Obdobně jako u nesubstituovaných materiálů byla identifikována kolumnární B_1 fáze pro látky s kratšími terminálními řetězci a lamelární B_2 ($SmC_A P_A$) fáze pro homology s delšími terminálními alkylovými řetězci. Zavedení silných elektronakceptorů (NO_2 , CN) v tomto případě neindukuje vznik B_7 fáze, jak tomu bylo u téměř všech doposud diskutovaných materiálů.[12] Došlo pouze k výraznému zvýšení přechodových teplot a snížení rozsahu mesomorfniho chování.

Zajímavý je však vliv methylové skupiny. Laterální substituce u výše diskutovaných 6-substituovaných materiálů působila spíše sterickým efektem a chlor i methylová skupina způsobovaly stejnou měrou destabilizaci mesomorfniho chování. V případě substituce v poloze 2 tomu tak není a methylová skupina indukuje vznik nematické fáze u látek s kratšími řetězci a poměrně neobvyklého polymorfismu $N-SmC-SmC_A P_A$ u materiálu **VIIId/CH₃**. Je tedy zřejmé, že v tomto případě je vliv methylové skupiny spíše elektronový, nebo se jedná o kombinaci elektronového a sterického efektu.

Abychom podpořili toto tvrzení, provedli jsme opět sérii *ab initio* výpočtů. Spočítali jsme konformery o nejnižší energii a zobrazili mapy elektrostatického potenciálu (**Obr. 11**).



Obrázek 11 Nejstabilnější konformery materiálů **VIIc/Cl** a **VIIc/CH₃** a rozložení elektrostatického potenciálu (červená – elektronově bohatý region, modrá – elektronově chudý region).

V případě materiálu **VIIc/Cl** byl vypočten úhel mezi bočními rameny $\sim 127^\circ$ a vybočení karbonylové skupiny centrálního jádra z roviny aromátu $\sim 24^\circ$. Pro materiál **VIIc/CH₃** pak byly získány hodnoty $\sim 138^\circ$ a $\sim 16^\circ$ pro úhel mezi bočními rameny, respektive vybočení karbonylové skupiny.[116] Z toho vyplývá, že vzájemná repulze elektronových oblaků chloru a kyslíku karbonylové skupiny umocňuje sterický vliv atomu chloru. To ve svém důsledku vede k většímu vyklonění karbonylu z roviny aromátu a zachování ostřejšího úhlu mezi prodlužujícími rameny než v případě methylové skupiny. Úhel 138° mezi bočními prodlužujícími rameny methyl-substituovaného materiálu je hraniční, s čímž souvisí pozorované chování, které odpovídá jak kalamitickým, tak lomeným materiálům.

Rovněž je potřeba podotknout, že i celkové rozložení elektrostatického potenciálu by v budoucnu mohlo být nápomocné při designu nových lomených kapalných krystalů. Z našich výsledků vyplývá,[116] že polarizace molekuly s jedním prodlužujícím ramenem spíše elektronově bohatým a druhým elektronově chudým vede přednostně k B_1 a B_2 fázím. Látky se zvýšenou elektronovou hustotou na centrálním jádře a vnitřních benzenových jádrech pak preferují spíše fáze nematické. Vždy je však potřeba vzít v úvahu celkový tvar molekuly.[116]

4.3 Nové multifunkční kapalně-krystalické materiály

Současným trendem materiálové chemie je hledání multifunkčních materiálů, které by nabízely modulaci vlastností různými vnějšími podněty. V tomto ohledu mají lomené kapalně krystalové krystaly několik výhod, neboť tvoří polární mesofáze, které reagují na vložené elektrické napětí a dále nabízí možnost spontánní deracemizace, ačkoli se jedná o látky achirální.

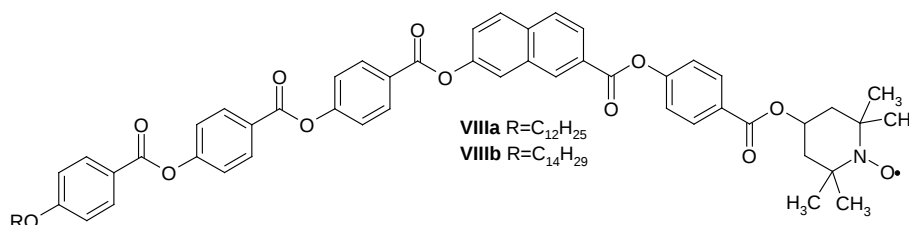
Velmi širokou skupinou látek, které je věnována intenzivní pozornost, jsou fotosensitivní materiály. Tyto látky obsahují ve své struktuře skupinu, která po aplikaci záření o definované vlnové délce změní svou morfologii, např. azoskupina, benzospiropyran, diarylethen, atd. V oblasti lomených kapalných krystalů se díky snadnému zavedení do struktury molekuly uplatnila především azoskupina.[117] Jak již bylo uvedeno výše, lomené kapalně krystalové krystaly obsahující ve své struktuře azoskupinu často tvoří tzv. DC fáze, které se vyznačují jednoznačně definovanými chirálními doménami. Předpokládá se proto, že tyto materiály by mohly najít uplatnění např. při detekci a zesílení chiralitního systému.[118]

Další způsob, jakým lze snadno ovlivnit tvorbu mesofáze či její stabilitu, je aplikace magnetického pole. Vzhledem k tomu, že kapalně krystalické látky jsou diamagnetické, je zapotřebí silného magnetického pole k jejich zorientování. Tento problém je možné vyřešit zavedením atomu přechodného kovu do struktury kapalně krystalického materiálu (metalomesogeny). Tyto látky jsou však zpravidla velmi viskózní a jejich potenciální aplikace je tak poměrně problematická. Avšak zavedení spinové jednotky (radikálu) do struktury kapalně krystalického materiálu umožňuje zpravidla velmi snadnou orientaci molekul slabým magnetickým polem (běžný magnet) při zachování nízké viskozity.[119]

Magnetické aktivity mesofáze lze též dosáhnout přidáním magnetických nanočástic (Fe_xO_y , FeCoO_4 , atd.). Tento přístup se může zdát nejjednodušší, neboť do definované mesofáze kapalně krystalického materiálu přináší nanočástice nové vlastnosti a vzniká tak magnetický nanokompozit s definovanými vlastnostmi.[120,121] Zásadním problémem je však stabilizace nanočástic ve vytvořeném koloidním systému tak, aby nedocházelo k jejich rychlé agregaci případně aglomeraci v defektech mesofáze. Standardním surfaktantem je kyselina olejová, která však není na povrchu nanočástice pevně vázána a může se za zvýšené teploty uvolňovat do kapalně-krystalické matrice a ovlivňovat její vlastnosti.[122]

4.3.1 Lomené kapalně-krystalické radikály

V literatuře je známých několik základních typů organických paramagnetických kapalných krystalů (*all-organic paramagnetic liquid crystals*), avšak žádná z připravených látek, byť i částečně lomeného tvaru, nevykazovala mesofáze typické pro lomené kapalně krystalické látky.[123] S využitím našich znalostí v oblasti lomených kapalných krystalů jsme se rozhodli takové materiály syntetizovat. Jako vhodné jádro jsme zvolili kyselinu 7-hydroxynaftalen-2-karboxylovou, která umožňuje připravit nesymetrické materiály vytvářející stabilní mesofáze. Syntetizovali jsme rozsáhlou sérii látek, z nichž nejúspěšnější byly látky hokejkovitého tvaru (**Obr. 12**), které vykazovaly polymorfismus čtyř různých fází, jmenovitě $\text{SmA-SmC-B}_{1\text{Rev}}-\text{B}_{1\text{Rev}}'$. [124]



Obrázek 12 Struktura paramagnetického lomeného materiálu.

Úspěšně jsme tak připravili první lomené kapalně krystalické radikály vykazující mesomorfní chování typické pro tento druh látek, a to v elektrickém poli omezeně přepínatelnou $\text{B}_{1\text{Rev}}$ fází. Elektronovou paramagnetickou rezonancí (EPR) jsme prokázali vliv uspořádání molekul v různých mesofázích – změny v hodnotě g -faktoru odpovídaly změnám v mesomorfním chování. Pomocí EPR jsme též prokázali dipolární interakce mezi jednotlivými magnetickými spiny. Tyto interakce jsou však příliš malé na to, aby vedly k uspořádání magnetických spinů na dlouhé vzdálenosti v rámci mesofáze, jak bylo (pravděpodobně ne zcela správně) popsáno v literatuře.[125] Nicméně, naše materiály jsou celkově magnetické, což jsme prokázali pomocí SQUID magnetometrie, a mesomorfní chování by tedy mělo být možné ovlivnit magnetickým polem.

5 Výhled dalšího studia v oblasti kapalných krystalů

Kapalné krystaly jsou významnou součástí materiálové chemie orientované na výzkum nových funkčních materiálů. V současné době jsou intenzivně studovány materiály, u nichž by bylo možné ovládat mesomorfní chování několika různými vnějšími podněty zároveň. Lomené kapalně-krystalické radikály, které by vykazovaly mesofáze přepínatelné v elektrickém poli, případně obsahovaly fotocitlivou skupinu, do této oblasti rozhodně spadají. Mesomorfní chování materiálů, které jsme v pracovní skupině nedávno připravili lze modifikovat v souladu s výše uvedenými principy – zavedením laterální substituce, změnou charakteru terminálního alkylového řetězce či inverzí některé z použitých esterových spojek.

Zavedení fotosensitivní skupiny do struktury kapalného krystalu je jedním z aktuálních témat, kterým se v laboratoři zabýváme. Ve spolupráci s kolegy z Fyzikálního ústavu AV ČR a Univerzity Halle (Německo) jsme připravili sérii fotosensitivních materiálů na bázi 3-hydroxy-4-methylbenzoové kyseliny. V rámci této pilotní studie, kde jsme postupně měnili strukturu materiálu, jsme syntetizovali i látku vykazující polymorfismus čtyř fází včetně stabilní DC fáze.[126] V dalším projektu zaměřeném na fotosensitivní nematika máme originální modelové látky s lomenou strukturou, které jsou v současné době studovány na partnerském pracovišti v rámci připravovaného bilaterálního projektu s Guangdong University of Technology (Čína). V závislosti na předběžných výsledcích fyzikálních měření budeme dále optimalizovat cílové struktury materiálů, a to především změnou laterální substituce, délkou terminálních řetězců či orientace esterových spojek.

Problematika lomených kapalných krystalů je stále velmi živá a neustále se vyvíjející oblastí materiálové chemie. Potenciální aplikace těchto relativně nových materiálů v zobrazovací technice, polovodičích, tenkovrstvých transistorech, fotovoltice či nelineární optice jsou jen špičkou ledovce, který stále ještě čeká na důkladné zmapování. Nelze tedy vyloučit, že nové lomené kapalné krystaly nesoucí nestandardní substituenty (např. SF_5), spinové jednotky (např. TEMPO), fotocitlivé jednotky (např. spiropyran) či kombinující všechny tyto strukturní fragmenty v jedné molekule budou tvořit nové typy mesofází, které povedou k novým aplikacím lomených mesogenů.

Dalším předmětem výzkumu, který doposud nebyl detailněji diskutován, jsou kapalně-krystalické nanokompozity. V současné době se věnujeme především použití chirálních promesogenů jako surfaktantů pro stabilizaci nanočástic. Cílem je vyvinout surfaktant, který zajistí dostatečnou stabilizaci koloidu nanočástic v kapalně-krystalické matici a zároveň bude indukovat chirální uspořádání achirální matrice. Po splnění tohoto prvního postupného cíle se soustředíme na magnetické nanočástice, aby bylo možné uspořádání mesofáze výsledného nanokompozitu řídit nejen elektrickým, ale i magnetickým polem. Ve hře je i zavedení fotosensitivní skupiny do molekuly promesogenu, která by pak umožnila ovládání cílového kompozitu světlem o definované vlnové délce.

Navázání molekuly promesogenu na nanočástici pak může být založeno na preferenční vazbě polární skupiny (např. fosfonové) k povrchu nanočástic. Další možností je pak definované navázání promesogenu radikálovou reakcí mezi terminální dvojnou vazbou a sulfanylpropyl-modifikovaným silikagelem, který je v tenké vrstvě nanosen na povrch nanočástice (*core-shell nanoparticles*). Dalším typem jednoznačné modifikace povrchu core-shell nanočástice je Huisgenova cykloadiční reakce mezi azidovou skupinou a terminální trojnou vazbou. Obě tyto metody jsou dobře propracované pro mikronové částice používané v kapalinové chromatografii, respektive v chromatografických kolonách. Další výzkum tedy bude zaměřen i na propojení problematiky kapalných krystalů s problematikou chirálních stacionárních fází (viz níže) a na kombinaci syntetických metod běžně používaných v těchto dvou zdánlivě nesouvisejících oblastech materiálové chemie.

6 Chirální ionexy jako stacionární fáze pro kapalinovou chromatografii

Chiralita je jednou ze základních vlastností živých systémů. Na molekulární úrovni jsou základní stavební kameny živé hmoty – aminokyseliny, cukry a z nich složené peptidy, proteiny a polysacharidy – chirální. V důsledku toho jsou veškeré metabolické a regulační procesy živých organismů velmi citlivé k prostorové struktuře látek s nimi interagujících, a lze proto očekávat různý účinek různých stereoisomerů/enantiomerů. Vzhledem k tomu je vždy nutné vzít v úvahu stereochemii nově připravených a studovaných xenobiotik, a to především jedná-li se o léčiva.[127]

Účinek léčiva je dán souhrou farmakokinetických a farmakodynamických procesů, způsobem jakým účinná látka do organismu vstupuje, jak s ním interaguje a jak ho následně opouští. Existuje řada příkladů, kdy stereoisomery vykazují rozdílnou dostupnost a distribuci v organismu, metabolickou dráhu či cestu vylučování z organismu. Stereochemie daného xenobiotika je pak rozhodujícím faktorem ovlivňujícím jeho cestu živým organismem a výsledný účinek. V případě racemického xenobiotika tedy nemusí oba enantiomery působit shodně. Naopak, v mnoha případech je jeden z enantiomerů (eutomer) zodpovědný za žádaný efekt, zatímco druhý (distomer) může být aktivní méně či jiným způsobem, nemusí být vůbec aktivní, může však být i toxický či působit jako antagonist.[128]

Tento jev je znám již dlouhá desetiletí, avšak teprve rychlý rozvoj enantioselektivní syntézy a robustních analytických a preparativních metod na přelomu 80. a 90. let minulého století, otevřel cestu k opticky čistým farmaceutikům a agrochemikáliím.[129] Hlavním hráčem diktujícím tempo vývoje syntetických a separačních metod byl právě farmaceutický průmysl, který se z důvodů regulačních i ekonomických začal orientovat na enantiomerně čisté látky. V 90. letech vydává americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) nařízení o patentování racemických léčiv, kdy pro takové léčivo nově požaduje farmakologická a farmakokinetická data pro oba enantiomery zvlášť i daný racemát. V téže době většina farmaceutických společností začíná uplatňovat strategii známou jako „*racemic switch*“, tedy vývoj a patentování enantiomerně čistého léčiva pro již schválený racemický přípravek. U některých látek přinesla tato strategie významné zlepšení účinku daného léčiva, např. Ritalin (D-*threo*-methylfenidát) používaný pro léčbu poruchy soustředění dětí je 13× účinnější než jeho L-enantiomer. Avšak i látky, u nichž podání enantiomeru nemá zásadní vliv na zlepšení účinku či potlačení vedlejších účinků byly podobným způsobem patentovány jako enantiomerně čistá léčiva. V tomto případě bylo hlavní motivací v prodloužení exkluzivity na trhu pro látky, u kterých končila patentová ochrana racemátu (např. (S)-omeprazol (AstraZeneca)).[129] Lze říci, že zisk strategie *racemic switch* spolehlivě pokryl náklady spojené s vývojem enantioselektivní syntézy či metody preparativní enantioseparace, ať už se jednalo o vývoj nových chirálních katalyzátorů, nových chirálních stacionárních fází či další potřebné instrumentace.

6.1 Chirální separace

Základy chirální separace dal světu Louis Pasteur, který v roce 1848 separoval krystaly vínanu sodno-amonného, který tvoří racemický konglomerát (směs enantiomerně čistých krystalů v poměru 1:1). Ke svému objevu později napsal: „*Většina přírodních organických produktů, základních produktů živé hmoty, je asymetrická a tato asymetrie způsobuje, že je nelze ztotožnit s jejím obrazem. Toto pravděpodobně určuje jedinou dobře definovanou hranici, která může v tuto chvíli oddělit chemii neživé hmoty od chemie živé hmoty.*“[130]

6.1.1 Chirální rozpoznávání a separace enantiomerů

Klasickou cestou separace enantiomerů je krystalizace. Je zřejmé, že výchozí racemát je nutné nejprve vhodně derivatizovat chirálním činidlem a následně dochází k separaci odpovídajících diastereomerů. Při tomto způsobu separace je možné vázat pomocné chirální činidlo k cílovému enantiomeru kovalentní vazbou, nebo ve formě soli. Velká pozornost byla v minulosti věnována racionalizaci procesu krystalizace, volbě ideálních činidel a podmínkám krystalizace.[131] Největších úspěchů pak bylo dosaženo při použití směsi látek ze stejné „rodiny“. Pro krystalizaci bází tak byla použita směs strukturně příbuzných kyselin a naopak směs aminů pro kyseliny.[132] Velmi populárním přístupem, který se neustále dále rozvíjí je též metoda preferenční krystalizace, kdy při míchání či zahřívání dochází k preferenční krystalizaci jednoho z enantiomerů.[133,134] Je však nutno podotknout, že tento přístup lze použít jen pro racemáty tvořené konglomeráty enantiomerně čistých krystalů, pro racemické krystaly selhává.[135]

Ačkoli krystalizace poskytuje velmi dobré výsledky a umožňuje separovat velké množství enantiomeru najednou, jedná se pro látky komplexní a nové o metodu vyžadující značné úsilí při hledání vhodných podmínek (rozpouštědlo, teplota) a vhodného chirálního derivatizačního činidla. V tomto ohledu je kapalinová chromatografie (LC – z anglického *liquid chromatography*) metodou, která umožňuje několikanásobně rychlejší separaci. I v tomto případě však platí, že enantiomery mají shodné fyzikálně-chemické vlastnosti a je nutné je převést na (i) odpovídající diastereomery (nepřímá metoda), nebo (ii) diastereomerní komplexy (přímá metoda).[136]

6.1.1.1 Nepřímá metoda enantioseparace

Nepřímá metoda vyžaduje převedení separovaného analytu (enantiomeru) na diastereomer. Toho lze dosáhnout použitím chirálního derivatizačního činidla o definované absolutní konfiguraci. Získané diastereomery lze pak separovat na běžných achirálních kolonách, ať už v normálním módu (NP – z anglického *normal-phase*) anebo na reverzní fázi (RP – z anglického *reversed-phase*). Jak HPLC (*high-performance liquid chromatography*) kolony pro normální fázi, tak pro reverzní fázi mají zpravidla vyšší účinnost než chirální (HPLC) kolony, což může být zásadní např. pro stanovení velmi nízkých koncentrací nečistot (0,1 %) v komplexních matricích (tablety, biologické matrice, environmentální vzorky). Rovněž možnost zavedení chirálního fluorescenčního činidla je jednou z velkých výhod, která dále zvyšuje selektivitu detekce enantiomerů. Nicméně při současné technologické úrovni chirálních kolon, je nepřímá metoda enantioseparace spíše výjimečnou záležitostí.

6.1.1.2 Přímá metoda enantioseparace

Podstatou přímé metody enantioseparace je reverzibilní tvorba diastereomerního komplexu enantiomerů separované látky (analytu, selektandu – SA) s chirálním selektorem (SO). Proces tvorby komplexu pak lze znázornit následujícím způsobem:

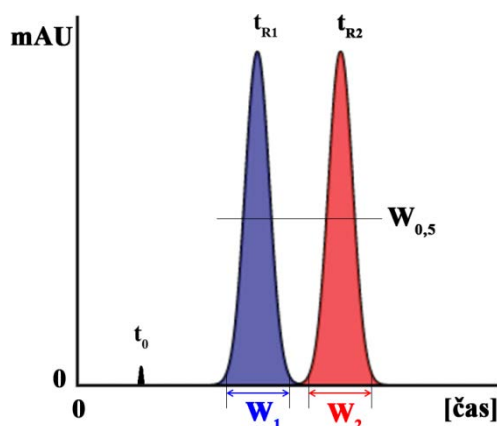


Vzniklé diastereomerní asociáty mají odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti (v tomto případě se jedná především o rozdílné konstanty stability) a mohou tak být separovány.

Přímou metodu lze aplikovat dvěma rozdílnými způsoby: (i) přidáním selektoru do mobilní fáze, (ii) navázáním selektoru na stacionární fázi. Ačkoli experimentální provedení enantioseparace je v případě metody chirálního aditiva velmi jednoduché a nevyžaduje použití chirální kolony, v LC se v dnešní době již v podstatě neuplatňuje. Souvisí to především s problematickou detekcí eluovaných enantiomerů, které mohou stále být částečně vázány v diastereomerní komplexu a částečně volné. Dalším problémem je nekompatibilita chirálních aditiv absorbujících v UV oblasti s běžně využívanými UV-vis detektory HPLC systémů. Nicméně, tento způsob provedení enantioseparace je základem separací kapilární elektroforézou.

Použití chirální stacionární fáze (CSP – z anglického *chiral stationary phase*) je jednoznačně mnohem jednodušší metodou chirální separace. Chirální selektor může být na stacionární fázi (zpravidla sférický silikagel) vázán kovalentně nebo adsorbován. Fyzikální adsorpce se pak uplatňuje především u polymerních selektorů.

Principem separace je pak opět vznik diastereomerních asociátů mezi analytem a selektorem během migrace analytu chromatografickou kolonou. Je-li např. komplex (R)-SA---(R)-SO stabilnější, pak dochází k zadržení (R)-SA na CSP. (R)-SA má tedy delší retenční čas než (S)-SA, který naopak opouští kolonu v kratším čase (**Obr. 13**). Oproti předchozím způsobům enantioseparace však selektand nutně nemusí ve své struktuře obsahovat derivatizovatelné polární funkční skupiny k tomu, aby ho bylo možno úspěšně separovat.



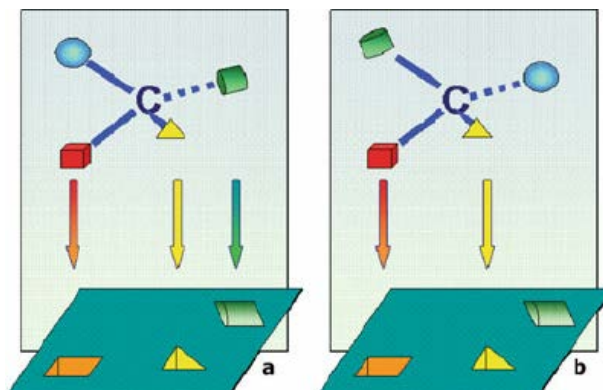
Obrázek 13 Modelový chromatogram separace (S)-SA (modrá) a (R)-SA (červená) se základními chromatografickými údaji. Na časové ose x je vyznačen mrtvý čas HPLC kolony (t_0), retenční časy enantiomerů t_{R1} a t_{R2} , šířky píků W_1 , W_2 a pološířka píků $W_{0,5}$. Odezva UV-vis detektoru na ose y je zpravidla udávána v tzv. mAU (*mili absorbance unit*).

Je pravdou, že chirální kolony jsou v porovnání s kolonami čistě silikagelovými či kolonami s reverzní fází mnohdy až řádově dražší. Často též vykazují výrazně nižší chemoselektivitu vůči strukturně podobným látkám, které mohou být v separovaném racemátu přítomny. Nicméně současná úroveň a širší CSP umožňuje enantioseparaci téměř libovolné racemické směsi ve velmi krátkém čase.[137-141]

6.1.1.3 Princip chirálního rozpoznávání

Všeobecně přijímaným modelem chirálního rozpoznávání na molekulární úrovni je tzv. model třítodové interakce (*three-point interaction model*).[142] Základem efektivní enantioseparace analytu

chirálním selektorem, je dle tohoto modelu existence alespoň tří různých směrových interakcí mezi těmito dvěma entitami (**Obr. 14**).



Obrázek 14 Princip vytvoření stabilního diastereomerního komplexu mezi chirálním analytem a selektorem.[143]

Nutno však podotknout, že přesný počet interakcí potřebných pro chirální rozpoznávání byl a i přes poměrně jasně definovaná pravidla stále je předmětem vášnivých debat.[144-146] V případě CSP je zcela evidentní, že efektivní přístup analytu k aktivnímu vazebnému místu selektoru je možný pouze ze strany, která není blokována pevným nosičem. Z toho důvodu může pro jeden z enantiomerů převládnout repulse nad atrakcí, avšak i repulsní síla je v tomto případě považována za interakci, neboť vede k chirálnímu rozpoznávání. Některé typy slabých nevazebných interakcí, např. vodíkové vazby, dipól–dipólové či elektrostatické interakce jsou jednoznačně jednobodové interakce a jsou tedy potřeba tři pro úspěšné chirální rozpoznávání. Avšak překryv dipólů či π – π -interakce mají multibodovou povahu a pro chirální rozpoznávání pak zpravidla postačuje jedna další směrově specifická interakce (např. vodíkový můstek). Podobně je tomu i u selektorů, které mají chirální centrum zabudováno v rigidním systému, například bicyklickém, kdy rigidity systému napomáhá diferenciaci enantiomerů.

Obecně lze říci, že ideálního chirálního rozpoznávání enantiomerů chirálním selektorem a v důsledku toho optimální chirální separace lze dosáhnout, jsou-li splněny alespoň některé z následujících podmínek:

- analyt zapadá do vazebného místa selektoru, které může být tvořeno kavitou (cyclodextrin) nebo vazebnou kapsou či žlábkem (polysacharidy)
- hydrofobní vazebné místo selektoru odpovídá velikosti hydrofobní části analytu
- flexibilita selektoru a analytu umožňuje komplexaci díky okamžitým konformačním změnám struktury obou vazebných partnerů
- funkční skupiny analytu jsou komplementární k funkčním skupinám selektoru

Interakce mezi funkčními skupinami uvedené v posledním bodě mohou být elektrostatické přitažlivé síly mezi nabitými částmi molekuly, vodíkové vazby mezi donorem a akceptorem H-vazeb, interakce typu ion–dipól, dipól–dipól, dipól–indukovaný dipól či indukovaný dipól–okamžitý dipól. Do tohoto výčtu lze zařadit i π – π -interakce (ideálně mezi elektronově chudým a elektronově bohatým aromatickým systémem) či ion– π -interakce nebo kvadrupolární interakce. Okamžitá souhra alespoň

některých z uvedených sil mezi chirálním selektorem a racemickým analytem pak vede k tvorbě dvou diastereomerních komplexů s odlišnými konstantami stability $K_S \neq K_R$ a chirální separaci.

6.2 Chirální stacionární fáze

Vůbec první chirální stacionární fáze použitá k separaci racemátu, byl prolin imobilizovaný na polystyrenový nosič s mobilní fází obohacenou o ionty kovu.[147] Tento princip chirální ligandové výměny využívá přidavku měďnatých iontů do mobilní fáze a uplatňuje se zejména při separaci α -hydroxykarboxylových kyselin. Vzhledem k široké škále alternativních a vysoce účinných stacionárních fází, se chromatografie chirální ligandové výměny používá spíše jen sporadicky.

6.2.1 Polysacharidové stacionární fáze

Jak již bylo zmíněno výše, v současné době je komerčně dostupných několik set typů CSP. Jednoznačně nejpoužívanější jsou však polysacharidové CSP,[148] které byly vyvinuty v polovině 80. let minulého století.[149] Zpravidla se jedná celulózu nebo amylozu s hydroxylovými skupinami derivatizovanými ve formě, např. tris(3,5-dimethylfenylkarbamátu). Takto modifikovaný polysacharid je následně adsorbován na porézní silikagelové částice (3 nebo 5 μm). Tyto CSP mají jedinečné separační vlastnosti, lze je použít v různých chromatografických módech – normální fázi (např. hexan/propan-2-ol), polární organické fázi (ethanol), reverzní fázi (voda/methanol) i superkritické fluidní chromatografii (CO_2). Značnou nevýhodou však byl omezený rozsah použitelných rozpouštědel. CSP s fyzikálně adsorbovanými polymerními selektory dovolují použití pouze nepolárních alkanových mobilních fází ve směsi s alkoholy, případně čistých alkoholů, nebo směsí alkoholů s vodou. Při použití jiných rozpouštědel (acetonitril, dichlormethan, ethyl-acetát) pak dochází k rozpouštění a vymývání selektoru z kolony. Tento problém byl vyřešen až koncem 90. let minulého století, kdy byly vyvinuty imobilizované polysacharidové fáze umožňující použití celého spektra běžných organických rozpouštědel a jejich směsí, při zachování jedinečné selektivity.[150]

Značný aplikační rozsah polysacharidových CSP je dán souhrou několika strukturních faktorů těchto polymerních selektorů. Důležitou roli hraje definovaná supramolekulární struktura polymeru. Řetězec glukopyranosových jednotek má mírně helikální strukturu (více patrná u amylozy než celulózy). Aromatické jednotky vázané na hydroxylové skupiny pak vytváří pravidelně uspořádané žlábků v polymeru, které slouží jako vazebná místa analytů. Diastereomerní SO-SA komplex je pak tvořen na základě hydrofobních/sterických interakcí a vodíkových vazeb s následnou stabilizací π - π -interakcemi. Substituce aromatických jednotek má vliv nejen na sílu π - π -interakce s aromáty analytů, ale i na sílu intermolekulárních H-vazeb selektoru s analytem.[139,141,148]

Vzhledem k počtu typů polysacharidových fází, imobilizovaných i adsorbovaných, je při vývoji metody analytické separace vždy potřeba otestovat několik různých typů CSP. Zpravidla není možné předpovědět, který polysacharid (amyloza nebo celulóza) bude mít vůči separovanému analytu vyšší selektivitu. Mnohem obtížnější je pak vybrat ideální substituci aromatických jednotek, která může být v mnoha případech zcela zásadní pro úspěšnou enantioseparaci a může vést ke změně elučního pořadí enantiomerů i při použití shodného základního polysacharidu. Ke změně elučního pořadí však může docházet i při použití téže chirální kolony v různých rozpouštědlech nebo shodného selektoru vázaného na povrch nosiče odlišným způsobem.[151]

6.2.2 Syntetické polymery

Úspěšným pokusem o napodobení enantiodiskriminačních vlastností polysacharidů jsou CSP na bázi syntetických polymerů. Původní přístup k těmto CSP spočíval v přípravě chirálního polymeru např. poly(*N*-akryloyl-*S*-fenylalaninu) a jeho následné imobilizaci na silikagel.[152] Novější varianta syntézy tohoto typu CSP využívá přímé výstavby chirálního polymeru na částicích modifikovaného silikagelu. Chirální kolony připravené tímto způsobem jsou efektivnější a mohou konkurovat materiálům na bázi polysacharidů.[153] Syntetické polymery jsou svou povahou materiály pro chromatografii v normální fázi, neboť za chirální rozpoznávání jsou zodpovědné vodíkové můstky, sterické a π - π -interakce.

6.2.3 Bílkovinné CSP

Jak již bylo zmíněno v úvodu, interakce xenobiotik s enzymy a bílkovinami je vysoce enantiospecifická a rozlišovací schopnost enzymů a proteinů vůči enantiomerům tedy velmi vysoká. Není proto překvapivé, že některé z těchto všudypřítomných přírodních receptorů našly uplatnění i ve světě chirálních separací. Mezi nejpoužívanější a komerčně dostupné patří CSP využívající lidský sérový albumin (*human serum albumin* – HSA) a orosomukoid (α_1 -acidic glycoprotein – AGP), který se taktéž nachází v krevní plazmě.[154,155] Z dalších pak našly využití ovomucoid – OVM (ve směsi s ovoglykoproteinem) a cellobiohydroláza I (CBH).[156,157] Nejširší škálu neutrálních, kyselých a bazických farmaceutik lze separovat na kolonách využívajících AGP a OVM. Kolony na bázi CBH jsou vhodné především pro bazické analyty (např. β -blokery), zatímco HSA separuje především kyselé analyty.

6.2.4 Chirobiotické fáze

Další významnou skupinou s širokým aplikačním potenciálem jsou CSP odvozené od makrocyclických antibiotik (vankomycin, aglykon teicoplaninu, ristocetin).[158,159] Přestože bylo uvedeno na trh bezpočet chirálních kolon využívajících tento typ selektorů, detailní mechanismus chirálního rozpoznávání je dosud poměrně málo prostudován.[139] To je pravděpodobně způsobeno poměrně komplexní heptapeptidovou strukturou, která je na několika místech propojena za tvorby tří nebo čtyř makrocyclů. Tím vznikají mělké vazebné kapsy umožňující inkluzi analytů. Selektory obsahují velké množství vazebných míst v blízkosti chirálních center, ať u ž se jedná o aromatické jednotky (π - π -interakce), amidické a hydroxylové skupiny, aminoskupiny či karboxylové funkce (H-vazby nebo elektrostatické interakce). I přes jistou flexibilitu je molekula celkově rigidní, což dále přispívá k celkové enantiodiskriminační síle těchto selektorů.

6.2.5 Cyklodextrinové CSP

Cyklodextriny (CD) patří mezi dlouhodobě využívané CSP,[160] především díky poměrně snadné volbě optimálního selektoru pro separovaný analyt. V reverzním módu je základní hnací silou separace tvorba inkluzních komplexů analytů s CD. Substituovaný fenyl či naftalenový systém tvoří optimální komplex s β -CD. Větší nepolární molekuly např. steroidní povahy tvoří optimální inkluzní komplexy s γ -CD, zatímco menší analyty jsou dostatečně komplexovány α -CD. Volné hydroxylové skupiny na spodním a horním okraji kavity pak mohou dále stabilizovat vytvořený komplex H-vazbami. Okraje lze také poměrně snadno derivatizovat a tím příslušným způsobem modifikovat povahu interakcí analytu s těmito částmi selektoru. Vzhledem k definované velikosti kavity α -, β - a γ -

cyklodextrinu (0,57, 0,78 a 0,95 nm), lze s poměrně velkou dávkou jistoty zvolit správný derivát pro úvodní screening. Mechanismus komplexace různých analytů cyklodextriny byl detailně studován a byl předmětem několika přehledných článků.[161,162]

Cyklodextriny lze obecně použít ve všech chromatografických módech, tedy i normální fázi, polárním organickém módu či SFC. Zde se pak mohou uplatnit komplexy s polárním povrchem CD, nikoli jeho hydrofobní kavitou, která je zpravidla blokována molekulami mobilní fáze. Separační schopnosti nemodifikovaných CD jsou však za těchto podmínek sníženy, což může vést až ke ztrátě enantiodiskriminačních vlastností,[163] proto se mnohem častěji používají CD s modifikovanými hydroxylovými funkcemi.

6.2.6 *Crown-ethery*

Crown-ethery byly v podstatě na počátku vývoje chirálních stacionárních fází, první CSP byla připravena již v 70. letech v Cramově skupině, kde syntetizovali modifikovaný 18-crown-6-ether nesoucí dvě binaftylové jednotky na pozici protilehlých ethylenových spojek.[164] Tato struktura byla později modifikována do podoby (3,3'-difenyl-1,1'-dinaftalen-2,2'-diyl)-20-crown-6-etheru, který je používán dodnes jako chirální selektor v komerčních kolonách.[165] Vzhledem k tomu, že tyto selektory jsou syntetické, jsou dostupné v obou enantiomerně čistých formách a lze proto snadno změnit eluční pořadí separovaných enantiomerů na enantiomerní CSP. Použití crown-etherů je limitováno výhradně na separace aminokyselin a látek nesoucích primární aminoskupinu. Hlavní podmínkou je použití silně kyselých mobilních fází (pH~1), které zajistí úplnou protonaci aminoskupin. Primární interakcí je pak tvorba tří vodíkových vazeb mezi amoniovou skupinou a třemi kyslíky makrocyclického etheru. Substituenty na pozicích ethylenových jednotek pak stabilizují vzniklý komplex π - π -interakcemi, aditivními vodíkovými vazbami či sterickými efekty.[166]

6.2.7 *Donor-akceptorové CSP (Pirkleho fáze)*

Dalším typem plně syntetických CSP jsou tzv. *brush-type* nebo též *Pirkle-type* CSP. Tato rodina selektorů využívá neutrální chirální nízkomolekulární látky. Hlavní síly, které řídí retenci a enantiodiskriminaci analytů jsou *face-to-face* a *edge-to-face* π - π -interakce mezi elektronově chudým/bohatým aromatickým systémem selektoru a elektronově bohatým/chudým aromátem analytu, H-vazby a dipólové interakce. Selektor je zpravidla opatřen stericky náročnou skupinou, která dále posiluje jeho enantiodiskriminační schopnosti. V průběhu posledních desetiletí bylo vyvinuto a uvedeno na trh několik velmi účinných Pirkleho fází, z nichž zřejmě nejznámější je fáze Whelk-O1. Principy designu tohoto typu selektorů, spočívající často ve využití reciprocity chirálního rozpoznávání, byly předmětem obsáhlých přehledných článků.[167,168]

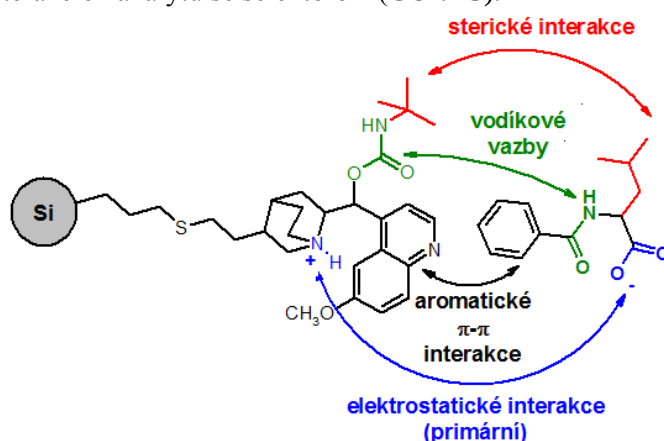
Vzhledem k tomu, že kapacita kolon s Pirkleho fázemi (*sample loading capacity*) je výrazně vyšší než v případě chirobiotických fází či cyklodextrinů, a navíc jsou dostupné obě enantiomerní formy (snadná změna elučního pořadí analytů), našly Pirkleho fáze využití i v průmyslových separacích.[137] Standardní chromatografický mód pro tyto CSP je normální fáze, tj. směsi alkanů s alkoholy. V současné době se většina průmyslových separací realizuje v superkritické fluidní chromatografii, avšak i při použití této separační metody dosahují Pirklovské fáze velmi dobrých výsledků.[169]

6.2.8 Chirální ionexy

Chirální ionexy (*chiral ion exchangers*) lze považovat za podrodinu Pirkleho fází. Rozdíl spočívá ve využití ionizovatelných nízkomolekulárních selektorů, u nichž je primární interakcí, která řídí přiblížení analytu k selektoru, elektrostatická přitažlivá síla mezi nabitými funkčními skupinami selektoru a analytu. Podle charakteru náboje selektoru rozeznáváme anexy (*anion exchangers* – AX), katexy (*cation exchangers* – CX) a nejnovější typ zwitteriontové ionexy (*zwitterionic ion exchangers* – ZWIX).

6.2.8.1 Chirální anexy

Selektory spadající do této kategorie jsou materiály odvozené od chinovníkových alkaloidů nebo terguridu.[170,171] Anexy odvozené od chininu a chinidinu vykazují velmi vysokou účinnost pro separaci chirálních kyselin a *N*-chráněných aminokyselin (karboxylových, sulfonových, fosfonových i fosfinových), a to především v polárním organickém módu nebo reverzní fázi. Za podmínek mírně kyselé mobilní fáze je chinuklidinový dusík (v bicyklickém kruhu chininu) protonován a stává se permanentním nábojem anexu. Kyselý analyt je pak na koloně primárně zadržen procesem iontové výměny, který popisuje stechiometrický iontovýměnný model.[171] Nezastupitelnou roli zde hrají anionty pufru přítomné v mobilní fázi, které soutěží s analytem o aktivní místo selektoru a zajišťují eluci analytu z chirální kolony. Vlastní chirální separace je pak založena na dalších (směrových) interakcích analytu se selektorem (**Obr. 15**).



Obrázek 15 Princip chirálního rozpoznávání *N*-chráněné aminokyseliny chirálním anexem.

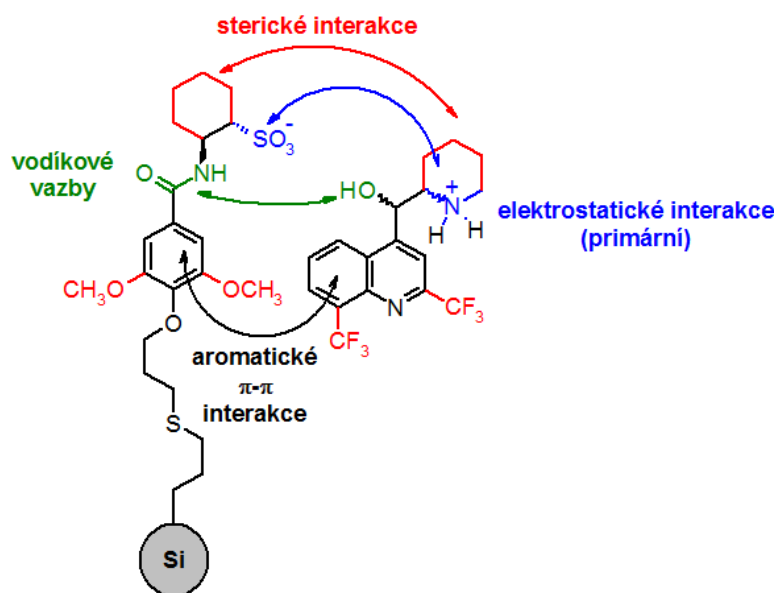
Velmi důležitým faktorem umožňujícím široké použití těchto CSP je fakt, že QN-AX a QD-AX zpravidla poskytují opačné eluční pořadí separovaných enantiomerů. Navíc u těchto CSP může být enantiosektivita separace významným způsobem ovlivněna nejen složením mobilní fáze, ale i povahou použitých protiiontů.[172] Avšak v souladu s výše zmíněným stechiometrickým iontovýměnným modelem, koncentrace protiiontů ovlivňuje pouze retenční faktory separovaných látek nikoli selektivitu CSP.[171] Souhry těchto vlastností se pak hojně využívá při preparativních separacích.

Zcela zásadním faktorem ovlivňujícím aplikační šíři chinovníkových CSP je vhodná derivatizace funkčních skupin. První stacionární fáze odvozené od přírodního chininu a chinidinu byly připraveny již v polovině 80. let minulého století.[173] Avšak tyto materiály nevykazovaly v porovnání se soudobými technologiemi nijak významné enantioseparační vlastnosti.[174] Průlom v použití chinovníkových alkaloidů znamenalo až zavedení 9*O*-*terc*-butylkarbamoylchininu a 9*O*-*terc*-butylkarbamoylchinidinu pro enantioseparaci chirálních organických kyselin.[175] Postupně bylo

připraveno mnoho různých derivátů. Bylo zjištěno, že záměna methoxyskupiny na chinolinovém kruhu za objemnější skupinu vede ke značnému zvýšení enantioselektivity pro některé deriváty aminokyselin, avšak u jiných látek může hodnoty enantioselektivity snižovat.[172] Zvětšení alkylového zbytku karbamové skupiny pak zpravidla vede ke zvýšení enantioselektivity vůči širokému spektru analytů.[176] Vliv substituce chininového skeletu a struktury *N*-chráněných aminokyselin na enantioselektivitu byl pak detailně studován i za pomoci statistických metod.[177]

6.2.8.2 Chirální katexy

Chirální selektory vhodné pro separaci aminů byly objeveny díky principu reciprocity chirálního rozpoznávání. Kyselé analyty, které na chinovníkových CSP vykazovaly vysoké hodnoty rozlišení enantiomerů, byly imobilizovány na pevný nosič, čímž byly získány první chirální katexy. Tímto způsobem byla rodina chirálních ionexů rozšířena o další robustní CSP, tentokrát pro enantioseparaci chirálních bází (**Obr. 16**).[178,179] Vzhledem k tomu, že pro separaci chirálních aminů lze použít většinu dříve zmíněných CSP, nezískaly si chirální katexy takovou oblibu jako chininové a chinidinové CSP. Z toho důvodu nebyla jejich struktura nijak významněji optimalizována.



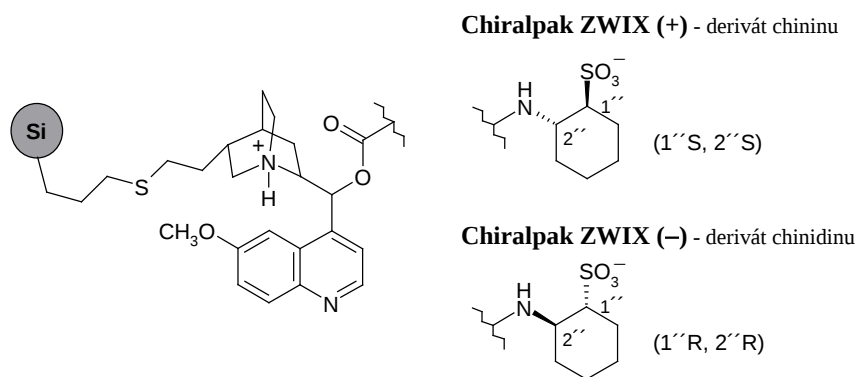
Obrázek 16 Mechanismus chirálního rozpoznávání chirálních bází silným katexem.

I v tomto případě platí, že separace probíhá v polárním organickém rozpouštědle s odpovídajícím pufrem. Separace opět vyžaduje mírně kyselé podmínky, za kterých jsou molekuly analytu protonovány, zatímco sulfonová skupina katexu zůstává zpravidla v deprotonované formě. Za eluci analytů jsou v tomto případě zodpovědné kladně nabitě protiionty. Obdobně jako u anexů je proces řízen stechiometrickým iontovýměnným mechanismem a koncentrace protiiontů tak neovlivňuje enantioselektivitu separace ale pouze retenční časy enantiomerů.[171]

6.2.8.3 Chirální zwitteriontové ionexy

Spojením obou výše zmíněných konceptů do jediné molekuly byl získán zwitteriontový ionex – ZWIX. Tato zwitteriontová chirální stacionární fáze umožňuje separaci jak kyselých tak bazických analytů. Ovšem zcela zásadní je její použití pro separaci volných aminokyselin a dalších zwitterionických molekul.[180,181] Díky této aplikaci byly ZWIX fáze odvozené od chininu a

chinidinu v roce 2012 komercializovány pod obchodními názvy Chiralpak ZWIX (+) a Chiralpak ZWIX (-) (**Obr. 17**).



Obrázek 17 Struktura chirálních zwitteriontových stacionárních fází odvozených od chininu (Chiralpak ZWIX (+)) a chinidinu (Chiralpak ZWIX (-)).

Tyto CSP opět pracují v souladu se stechiometrických iontovýměnným mechanismem. Optimalizací mobilní fáze, použitých pufrů a jejich koncentrací lze tedy preferovat jednu z funkcí ZWIX fáze a účinně separovat kyseliny, báze i zwitterionty. V porovnání s mateřskými AX a CX fázemi, jsou retenční časy kyselých a bazických analytů významně kratší. To je způsobeno přítomností inherentního protiiontu ve struktuře selektoru. Tento aspekt je významný při použití hmotnostního detektoru či koronového detektoru pro detekci UV-vis neabsorbujících analytů, neboť lze použít mobilní fáze s velmi nízkým obsahem pufru.

Obdobně jako u ostatních ionexů je významnou výhodou těchto fází možnost obrácení elučního pořadí separovaných enantiomernů záměnou kolony chininové za chinidinovou. Chinin a chinidin jsou diastereomery, avšak CSP odvozené od těchto dvou alkaloidů zpravidla vykazují pseudoenantiomerní chování. To znamená, že při použití ZWIX (+) a ZWIX (-) dochází k obrácení elučního pořadí analytů. Především při separaci volných aminokyselin je tato vlastnost zcela unikátní, neboť neexistuje jiná stacionární fáze, která by tuto možnost nabízela.[141]

7 Vlastní příspěvek k problematice chirálních stacionárních fází

Problematikou chirálních stacionárních fází jsem se začal zabývat v rámci své postdoktorské stáže na Univerzitě Vídeň v pracovní skupině Prof. Lindnera – objevitele unikátních separačních vlastností derivatizovaných chinovníkových alkaloidů. Jeden z hlavních výzkumných úkolů, které jsem během své stáže řešil, byl transfer patentu WO2009137853 A1 "Enantiomeric Zwitterionic Ion-Exchange Material" z laboratorního do průmyslového měřítka. Tento transfer byl úspěšně ukončen v polovině roku 2012, kdy byly kolony Chiralpak ZWIX (+) a ZWIX (-) uvedeny na trh. Kromě tohoto synteticko-technologického úkolu jsem se zabýval i návrhem a syntézou nových typů chirálních anexů a chirálních katexů, studiu mechanismů organických reakcí či vývoji nových UV-aktivních chránicích skupin pro aminokyseliny. Vzhledem k aktuálnímu zaměření výzkumu budou v dalším textu primárně diskutovány nové chirální stacionární fáze.

7.1 Vliv techniky imobilizace selektoru na enantiodiskriminační vlastnosti nových chirálních anexů

Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, chirální anexy odvozené od chinovníkových alkaloidů jsou významným hráčem na poli separací nejen v akademické, ale i industriální sféře. Komerční CSP Chiralpak QN-AX a QD-AX představují ideální řešení pro komerční využití. Syntéza *tert*-butylkarbamoylchininu je jednokroková a připravený selektor ve vysoké čistotě krystalizuje z reakční směsi po jejím zředění hexanem. Dvojná vazba chininu pak umožňuje snadnou radikálovou imobilizaci selektoru na 3-sulfanylpropyl-modifikovaný silikagel. Při dodržení předepsané standardní operační procedury, poskytuje reakční sekvence, včetně radikálové imobilizace, opakovatelné výsledky potřebné pro průmyslovou přípravu chirálních kolon.

Úspěch této základní a jednoduché struktury vedl k řadě modifikací. Je však potřeba mít na paměti, že ne každá změna ve struktuře molekuly vede ke zlepšení enantiodiskriminačních vlastností cílového chirálního selektoru. Enantioselektivita selektoru vůči páru analytů může být dramaticky snížena jeho navázáním na pevný nosič. Vyjma enantioselektivních interakcí analyt-selektor dochází po imobilizaci k řadě neenantioselektivních interakcí analytu s povrchem nosiče a achirální kotvou selektoru, což vede ke zvýšení retence analytu, ale snížení enantioselektivity.[182] Volba vhodné délky a struktury achirální kotvy selektoru tak často může významným způsobem zlepšit výsledné vlastnosti selektoru. Prodloužením tohoto spojovacího článku získává selektor na flexibilitě, naopak zkrácení může vést k většímu kontaktu vytvořených diastereomerních komplexů s povrchem nosiče a případné destabilizaci méně stabilních komplexů, což může přispívat k enantioselektivitě selektoru.[183] Optimalizace struktury chirálního selektoru a kotvícího systému pak může poskytnout CSP vykazující vysokou enantioselektivitu vůči širokému spektru analytů, avšak syntéza takové CSP už není příliš ekonomická.

Dalším aspektem je pak vlastní imobilizace, která zpravidla není kvantitativní, ne vždy dostatečně opakovatelná a v některých případech dokonce selhává. Tento problém se projevil především u selektorů, které obsahovaly strukturní fragment, který za podmínek reakce mohl působit jako radikálový zhášec.[184] Proto jsme se zaměřili na přípravu CSP, kterou by bylo možné využít v podobné šíři jako komerčně dostupné kolony a zároveň by syntéza tohoto nového sorbentu nebyla finančně náročná a jeho imobilizace byla snadno kontrolovatelná.

Při návrhu selektoru jsme opět vycházeli ze struktur chininu a chinidinu, respektive odpovídajících dihydroderivátů. Strukturním fragmentem zajišťujícím podobnost s komerčním materiálem byla kyselina pivalová, kterou jsme jednoduchými syntetickými transformacemi převedli

na 2,2-dimethyl-3-propargyloxypropylisokyanát. Ten následně reagoval s dihydrochininem či dihydrochinidinem za tvorby cílového selektoru s výtěžky 75 a 85 % (**Schéma 1**). Dále jsme syntetizovali i selektory se spojkou na bázi 3,5-dichlor-4-hydroxybenzoové a 3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzoové kyseliny. Všechny selektory jsme imobilizovali pomocí mědi katalyzované Huisgenovy 1,3-dipolární cykloadice terminální trojné vazby s azidopropyl-modifikovaným silikagelem. Připravené CSP jsme otestovali v polárním organickém módu pro enantioseparaci vybraných *N*-chráněných aminokarboxylových a aminofosfonových kyselin. Ačkoli se komerční kolony ukázaly být vhodnější pro separaci většiny námi zvolených analytů, prokázali jsme, že nové selektory nezůstávají příliš pozadu. Nespornou výhodou nového přístupu je možnost přípravy sorbentů s definovaným množstvím selektoru na povrchu nosiče, což umožňuje cílenou optimalizaci CSP. Jak jsme prokázali, hlavním cílem není maximální možné pokrytí povrchu nosiče selektorem, neboť dochází k vzájemným interakcím molekul selektoru a dramatickému poklesu rozlišení enantiomerů.[185] Pro každý selektor tak existuje definované optimální pokrytí povrchu, které se liší především v závislosti na sterické náročnosti selektoru. Svou roli však jistě hrají i mezimolekulové síly, kdy nabitě selektory jednoznačně vyžadují více volného prostoru ve svém okolí než selektory nenabitě. Využití click-reakce pak představuje jedinečnou možnost pro získání optimálního pokrytí povrchu nosiče, a tedy ideálních enantiodiskriminačních vlastností dané CSP.

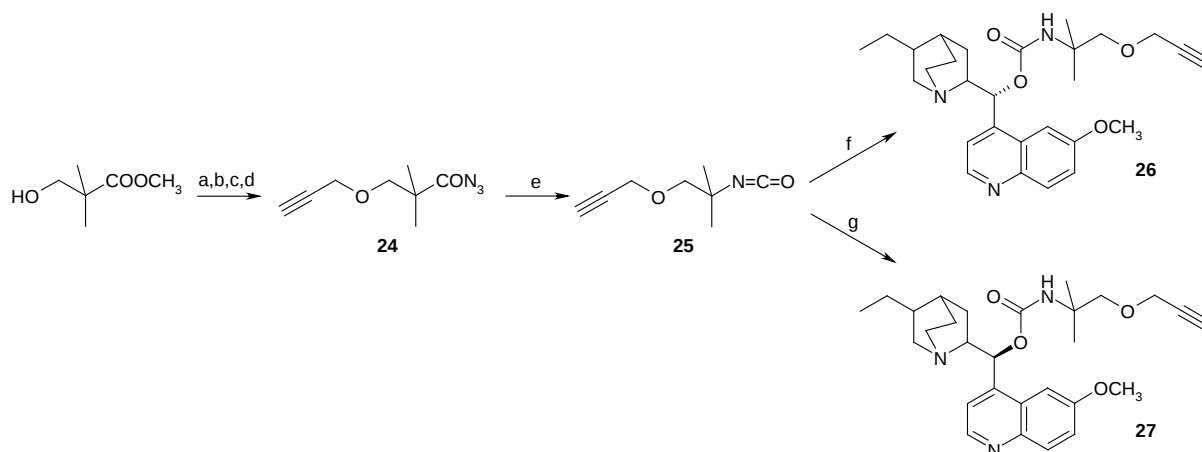


Schéma 1 Syntéza nového chirálního anexu s terminální trojnou vazbou. Podmínky: (a) propargyl bromid, NaH, THF, N₂; (b) 1. NaOH, MeOH/H₂O, 2. 2 M HCl; (c) (COCl)₂, DMF; (d) NaN₃, aceton/H₂O; (e) toluen, reflux, N₂; (f) 10,11-dihydrochinin, dibutylcín-dilaurát, toluen, reflux, N₂; (g) 10,11-dihydrochinidin, dibutylcín-dilaurát, toluen, reflux, N₂.

7.2 Chirální katexy a nová oblast jejich použití

Chirální katexy si vzhledem ke své aplikační oblasti nezískaly takovou popularitu jako anexy a nebyly tudíž prozatím komercializovány. Z toho důvodu jsou strukturní modifikace těchto selektorů v podstatě neprozkoumané, a to i přesto, že v současné době se rodina katexů začíná rychle rozrůstat. Důvodem pro tento rychlý rozvoj především skupiny achirálních katexů je jejich aplikace pro separace a čištění peptidů.[186]

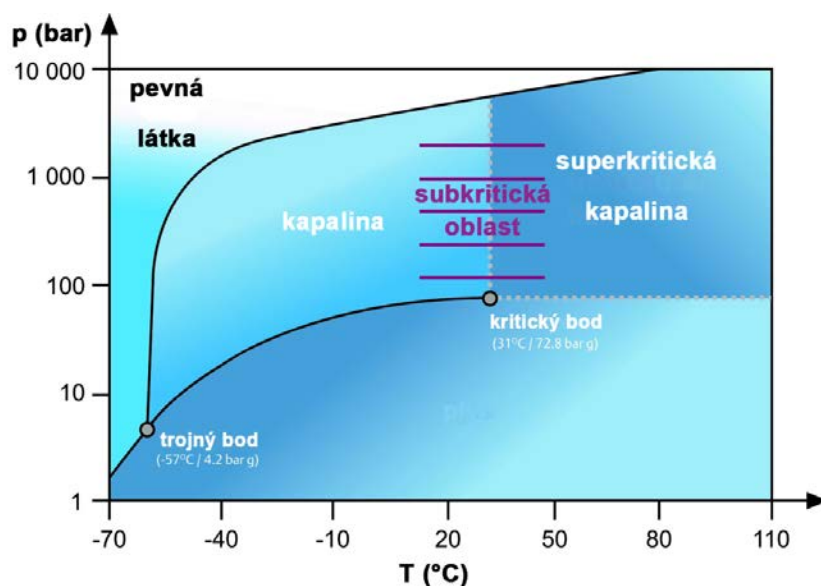
7.2.1 Chirální katex pro subkritickou fluidní chromatografii

7.2.1.1 Superkritická a subkritická fluidní chromatografie

V posledních několika letech se především v chirálních separacích prosazuje superkritická fluidní chromatografie (SFC). Tento trend je způsobem třemi základními faktory, i) větší robustností nových chromatografických systémů, ii) silicím tlakem na snížení nákladů při enantioseparacích a iii) snahou o použití solventů nezatěžujících životní prostředí (*green solvents*).[187] Je s podivem, že oxid uhličitý, jehož vzrůstající koncentrace v atmosféře je spojována s nebezpečím globálního oteplování, považujeme v separacích a chemii obecně za „*green solvent*“. Tento zdánlivý paradox pramení z jednoduchého srovnání toxicity CO₂ s ostatními organickými rozpouštědly jako jsou heptan, toluen, chloroform atd. Dále lze argumentovat i tím, že CO₂ použitý například pro chirální separace byl získán z atmosféry a po separaci se do atmosféry opět vrátí. V případě průmyslových preparativních systémů je pak CO₂ použitý při separaci zpravidla recyklován poměrně jednoduchou destilací v recyklačních jednotkách a opět použit pro další separaci, což významně přispívá nejen ke snížení nákladů na separaci, ale i nižší zátěži životního prostředí. V neposlední řadě hrají důležitou roli i příznivé kritické parametry CO₂ ($p_c = 73 \text{ bar}$, $T_c = 31 \text{ °C}$), které nekladou příliš vysoké nároky na potřebné přístrojové vybavení.

Dalším často opomíjeným impulsem pro nesmírně rychlý rozvoj SFC byla acetonitrilová krize v letech 2008 a 2009. Snaha nahradit acetonitril používaný v HPLC jiným rozpouštědlem, vedla k rozšíření aplikační oblasti SFC i na polární analyty a polární stacionární fáze. Na tomto místě je třeba podotknout, že SFC není technika nová a jistě se nevyvinula v posledních několika letech. Spíše se zdá, že je to technika, jejíž nástup v uplynulých desetiletích přišel vždy ve špatnou dobu. První pokusy se superkritickými kapalinami byly provedeny již v roce 1962,[188] avšak v tu dobu byl prioritou rozvoj HPLC, a tak byla SFC odsunuta na vedlejší kolej. Dalším milníkem byl rok 1980, kdy byl uveden na trh první SFC chromatograf určený pro SFC analýzy s klasickými kolonami. Ve stejnou dobu se však chromatografická komunita zaměřila na SFC experimenty s otevřenými kapilárními kolonami a separace za použití klasických silikagelových kolon tak byla téměř zapomenuta až do 90. let minulého století. Další vývoj SFC byl orientován především na použití normální fáze, tj. směsi CO₂ s malým množstvím alkoholu (především ethanol a propan-2-ol) a až v posledních několika letech se SFC prosazuje i při separacích polárních či dokonce ionizovaných analytů. V současné době pak SFC technika již jednoznačně převládá nad HPLC v oblasti průmyslových enantioseparací.[187]

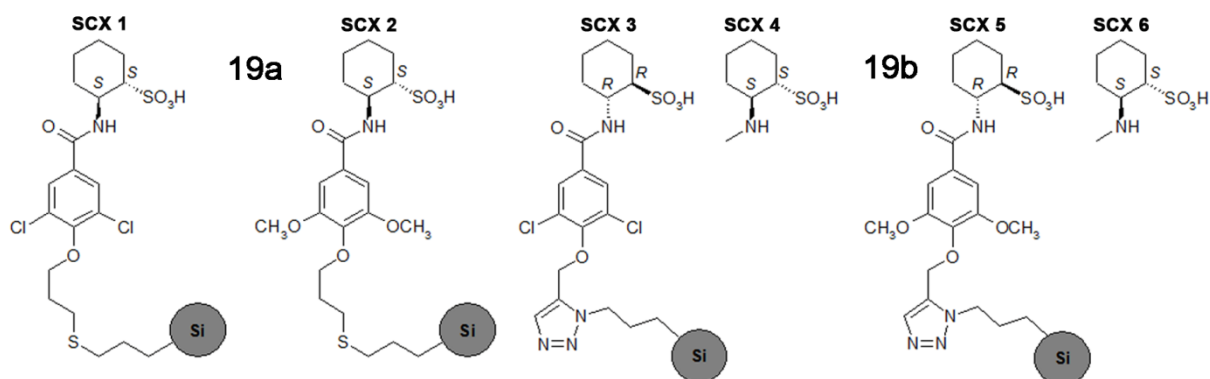
Čistý CO₂ samozřejmě nemá potřebnou eluční sílu pro chromatografii polárních či nabitých analytů, jeho solvatační síla je přirovnávána k hexanu. Pro separaci polárních látek je proto nutné přidat do mobilní fáze tvořené superkritickým CO₂ i polární organické rozpouštědlo (modifikátor), kterými jsou zpravidla nízkomolekulární alkoholy, ketony, ethery apod. Přídavek modifikátoru samozřejmě výrazně mění parametry původně superkritické kapaliny a celý systém se posouvá do tzv. subkritické oblasti (**Obr. 18**). Subkritická kapalina však stále vykazuje velmi nízkou hustotu, vysokou difuzivitu, její parametry lze ovlivnit tlakem i teplotou, čili i v tomto případě je zajištěna vysoká variabilita chromatografických podmínek.



Obrázek 18 Fázový diagram oxidu uhličitého s vyznačenou přechodovou oblastí subkritické chromatografické kapaliny. Tato oblast není jednoznačně definovaná a vždy záleží na složení dané mobilní fáze a podmínkách experimentu.[189]

7.2.1.2 Syntéza a využití nového chirálního katexu

Při návrhu nových katexů jsme vycházeli z původního patentu [190] a jako analog k již publikovanému materiálu na bázi 3,5-dichlor-4-hydroxybenzoové kyseliny [179] jsme připravili silný katex (SCX – z anglického *strong cation exchanger*) využívající aromatické jádro 3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzoové kyseliny (**Obr. 19a**). Předpokládali jsme, že tato změna elektronové hustoty na aromatickém jádře povede k tvorbě stabilnějších komplexů nového katexu s analyty s elektronově deficitními aromáty, například s mefloquinem (antimalarikum). Úvodní chromatografické experimenty prokázaly, že tato změna není příliš zásadní. Pro modelový analyt (mefloquin) bylo sice dosaženo vyšší enantioselektivity a rozlišení, avšak ve většině ostatních případů vykazoval SCX 2 ve srovnání s SCX 1 nižší účinnost.[191] Toto chování je pravděpodobně způsobeno větší mobilitou a sterickou náročností methoxylových skupin ve srovnání s atomy chloru, a tedy obecně horší kvalitou π - π -interakcí.



Obrázek 19 (a) Katexy s různou substitucí aromatického jádra imobilizované radikálovou adicí sulfanylových skupin na povrchu silikagelu s terminální dvojnou vazbou selektoru a **(b)** Katexy s různou substitucí aromatického jádra a různou absolutní konfigurací chirálních center imobilizované click-reakcí azidových skupin na povrchu silikagelu s terminální trojnou vazbou selektoru.

Přestože nový katex SCX 2 vykazoval mírně horší enantioseparační vlastnosti ve srovnání s SCX 1, rozhodli jsme se ho využít pro chirální separaci bazických analytů v SFC. Vycházeli jsme z měření provedených s chirálním anexem, která prokázala, že ionizované stacionární fáze lze bez větších problémů použít i v SFC.[192]

Chirální katexy opět vyžadují přítomnost protiiontů bez nichž by eluce amoniových sloučenin ze záporně nabitě stacionární fáze nebyla možná. Využili jsme faktu, že reakcí alkoholu se superkritickým CO₂ vzniká monoalkyl-uhličitá kyselina a studovali jsme vliv báze na vznik metastabilních pufrů v mobilní fázi, tj. amoniových solí kyseliny monomethyl-uhličitě. Tento proces je významně urychlen při použití methanolu jako modifikátoru, kdy vzniká dostatečné množství metastabilní kyseliny pro protonaci přítomné báze, která pak zaujímá funkci protiiontu. Je-li použit méně nukleofilní alkohol (propan-2-ol), je upřednostněna reakce použitého aminu se superkritickým CO₂ za tvorby karbamové či alkylkarbamové kyseliny (v závislosti na struktuře báze). Koncentrace protiiontů je snížena, čímž dochází k prodloužení retenčních časů a zároveň rozšíření píků. Tyto negativní jevy nejsou zdaleka kompenzovány mírným zvýšením selektivity. Existují tedy dvě limitní situace, i) použití reaktivního alkoholu a nenukleofilní báze (methanol+triethylamin), což sice vede k prodloužení retenčního času, avšak zároveň je zvýšena enantioselektivita separace i chromatografické rozlišení, a ii) použití nenukleofilního alkoholu a báze (propan-2-ol+triethylamin) kdy sice dochází k nárůstu selektivity, avšak zároveň se významně prodlužují retenční časy a klesá chromatografické rozlišení píků.[193] Na základě těchto zjištění lze optimalizovat chromatografické podmínky a upřednostnit buď selektivitu, nebo rychlost analýzy.

Dále jsme zjistili, že testovaný chirální katex poskytuje při SFC lepší výsledky enantioseparací než v HPLC módu. Tomuto zajímavému fenoménu jsme se následně věnovali v další studii, kde jsme se pokusili tento fakt vysvětlit. Zdá se, že báze přidaná do subkritické mobilní fáze podléhá třem typům interakcí. Jednak reaguje s nestálým monoesterem uhličitě kyseliny, dále zaujímá tradiční úlohu známou z HPLC a „maskuje“ zbytkové hydroxylové funkce na povrchu stacionární fáze, čímž zamezuje jejich interakci s bazickým analytem. A konečně, pravděpodobně v nenabité formě, vstupuje do kompetice s analytem o aktivní místo selektoru, kdy přejímá proton analytu a zaujímá jeho místo.[194] Tuto teorii třech různých interakcí v současné době ověřujeme s využitím zwitteriontového ionexu, přičemž je naším cílem i získat informace o tom, která z těchto interakcí, pokud nějaká, je zodpovědná za vzrůst enantioselektivity v SFC módu.

7.2.2 Chirální katexy s definovaným pokrytím povrchu stacionární fáze

V obou předchozích případech bylo dosaženo velmi nízkého pokrytí povrchu stacionární fáze selektorem, a to ~160 μmol/g pro SCX 1 a ~185 μmol/g pro SCX 2. Proto jsme se soustředili na zlepšení efektivity imobilizace a rozhodli jsme se využít metodu click-reakce. Syntetizovali jsme selektory s terminální trojnou vazbou a při syntéze jsme rovněž využili obou enantiomerů *trans*-2-aminocyklohexansulfonové kyseliny (**Obr. 21b**). To nám umožnilo ověřit možnost obrácení elučního pořadí enantiomerů při použití enantiomerních kolon.

Použitím click-reakce pro imobilizaci jsme za optimalizovaných podmínek při vložení 250 μmol/g selektorů získali pokrytí 214 a 217 μmol/g pro stacionární fáze SCX 3 a SCX 5. Při použití 280 μmol/g výchozích selektorů bylo pokrytí povrchu 258 μmol/g a 255 μmol/g pro SCX 4 a SCX 6. Je tedy zřejmé, že v tomto případě přítomnost sulfonové skupiny, či laterální substituce na aromatickém jádře neovlivňuje efektivitu imobilizace, která se pohybovala v rozmezí 85-92 %

selektoru. Touto cestou lze tedy připravit i katexy, které jsou obtížně imobilizovatelné za podmínek radikálové reakce.[191]

Z výsledků chromatografických měření však vyplývá, že katexy připravené touto metodou nedosahují účinnosti CSP připravených radikálovou imobilizací. Vzhledem k tomu, že selektory nejsou stericky náročné a sulfonové skupiny jsou tedy v prostoru dostatečně daleko od sebe, nemělo by za podmínek chromatografie docházet k jejich vzájemné interakci. Nižší efektivita stacionárních fází SCX 3 – SCX 6 je tedy zřejmě způsobena metodou imobilizace a neenantioselektivními interakcemi analytů s triazolovým kruhem. Tuto teorii podporuje i fakt, že objemné analyty (deriváty chininu či β -karbolinu) jsou na těchto kolonách velmi dobře rozlišeny. Předpokládáme, že v tomto případě hrají roli právě sterické interakce těchto analytů a triazolového kruhu, které pravděpodobně destabilizují méně stabilní diastereomerní komplex objemného analytu s tímto typem SCX.[191,195]

8 Výhledy dalšího studia v oblasti chirálních separací

I když by se mohlo zdát, že v oblasti chirálních anexů již bylo vše vyzkoušeno, stále ještě existuje mnoho nezodpovězených otázek jak v rovině základního výzkumu, tak v oblasti aplikační. S rostoucími požadavky na rychlost analýzy a minimalizaci pozadí při LC-MS/MS a SFC-MS/MS analýzách stopových množství ať už enantiomerních nečistot ve farmaceutikách či aktivních látek v biologických matricích, rostou nároky nejen na instrumentaci, ale i na stacionární fázi.[196] Cílem pro nejbližší dobu je tedy především navázání definovaného množství optimálního selektoru na stacionární fázi tak, aby nedocházelo k jeho postupnému uvolňování, což je problém např. současných komerčních kolon Chiralpak QN-AX a QD-AX. V loňském roce publikovaná metodika sice snižuje pozadí v LC-MS, avšak zároveň významně redukuje účinnost těchto kolon.[197] S tím souvisí i další z cílů, a to imobilizace anexů na nosič s rozměry částic $< 2 \mu\text{m}$ či na core-shell částice, které by měly pomoci dosáhnout s chirálními anexy vyšší efektivity. Zdařilá úprava povrchu nosiče a pevné navázání selektoru bude velkým úspěchem materiálové vědy, který lze očekávat ještě do konce tohoto desetiletí.

Chirální katexy jsou v současné době poněkud opomíjenými sourozenci úspěšných komerčně dostupných ionexů. Nelze předpokládat, že by SCX někdy předčily polysacharidové CSP, které patří k neúčinnějším i pro separaci chirálních aminů. Avšak efektivní molekulární design zaměřený na užší skupinu analytů může katexy posunout mezi běžně používané materiály. Při návrhu struktury nového katexu a techniky jeho imobilizace se nabízí mnoho různých cest. My jsme se v současné době vydali cestou rozšíření aromatického systému a postupné optimalizace substituce na tomto „centrálním jádře“ katexu.[198] Tyto nové selektory jsou primárně určeny pro enantioseparaci syntetických derivátů katinonu, nových syntetických drog, neboť resoluce enantiomerů mnohých z těchto látek je na polysacharidových stacionárních fázích velmi problematická. Chirální katexy tedy rozhodně neřekly své poslední slovo a mohou nás v příštích letech ještě příjemně překvapit.

Aktivně se též věnujeme optimalizaci struktury zwitteriontových chirálních selektorů,[199] které i přes značnou aplikační šíři ještě nedosáhly svého maxima. Zároveň se stejně jako v případě chirálních anexů snažíme o vývoj optimální imobilizace tohoto typu selektoru na různé typy částic silikagelu. Současně s tím intenzivně pracujeme na tom, aby se enantioseparace nativních aminokyselin a dalších zwitterionických sloučenin za použití CO_2 jako hlavní složky mobilní fáze přesunula z oblasti science fiction do běžného použití v laboratorní praxi.

9 Literatura

- [1] F. Reinitzer, *Monatsh.* 9 (1888) 421.
- [2] O. Lehmann, *Z. Physikal. Chem.* 4 (1889) 462.
- [3] J. W. Goodby, P. J. Collings, T. Kato, C. Tschierske, H. Gleeson, P. Raynes, *Handbook of Liquid Crystals, 2nd Edition*, Wiley-VCH, Weinheim, 2014.
- [4] D. Vorländer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 62 (1929) 2831.
- [5] D. Vorländer, A. Apel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 65 (1932) 1101.
- [6] D.R. Link, G. Natale, R. Shao, J.E. MacLennan, N.A. Clark, E. Körblova, D.M. Walba, *Science* 278 (1997) 1924.
- [7] T. Niori, T. Sekine, J. Watanabe, T. Furukawa, H. Takezoe, *J. Mater. Chem.* 6 (1996) 1231.
- [8] T. Sekine, T. Niori, J. Watanabe, T. Furukawa, S. W. Choi, H. Takezoe, *J. Mater. Chem.* 7 (1997) 1307.
- [9] M. Kohout, J. Svoboda, V. Novotná, D. Pocięcha, M. Glogarová, E. Gorecka, *J. Mater. Chem.* 19 (2009) 3153.
- [10] Nomenklatura B1-B7 byla navržena na workshopu "Banana-shaped Liquid Crystals: Chirality by Achiral Molecules", 1997, Berlín, Německo.
- [11] T. Hideo, T. Yoichi, *Jpn. J. Appl. Phys.* 45 (2006) 597.
- [12] R.A. Reddy, C. Tschierske, *J. Mater. Chem.* 16 (2006) 907.
- [13] P.J. Collings, M. Hird, *Introduction to liquid crystals*, Taylor & Francis Ltd., London, 1997.
- [14] G. Dantlgraber, A. Eremin, S. Diele, A. Hauser, H. Kresse, G. Pelzl, C. Tschierske, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 (2002) 2408.
- [15] M. Kohout, M. Chambers, A. Vajda, G. Galli, A. Domjan, J. Svoboda, A. Bubnov, A. Jakli, K. Fodor-Csorba, *Liq. Cryst.* 37 (2010) 537.
- [16] K. Kumazawa, M. Nakata, F. Araoka, Y. Takanishi, K. Ishikawa, J. Watanabe, H. Takezoe, *J. Mater. Chem.* 14 (2004) 157.
- [17] R.A. Reddy, V.A. Raghunathan, B.K. Sadashiva, *Chemistry of Materials* 17 (2005) 274.
- [18] J. Martinez-Perdiguero, I. Alonso, C.L. Folcia, J. Etchebarria, J. Ortega, *J. Mater. Chem.* 19 (2009) 5161.
- [19] D.A. Coleman, J. Fernsler, N. Chattham, M. Nakata, Y. Takanishi, E. Körblova, D.R. Link, R.-F. Shao, W.G. Jang, J.E. MacLennan, O. Mondainn-Monval, C. Boyer, W. Weissflog, G. Pelzl, L.-C. Chien, J. Zasadzinski, J. Watanabe, D.M. Walba, H. Takezoe, N.A. Clark, *Science* 301 (2003) 1204.
- [20] O. Francescangeli, F. Vita, E.T. Samulski, *Soft Matter* 10 (2014) 7685.
- [21] W. Nishiya, Y. Takanishi, J. Yamamoto, A. Yoshizawa, *J. Mater. Chem. C* 2 (2014) 3677.
- [22] F. Vita, T. Tauscher, F. Speetjens, E.T. Samulski, E. Scharer, O. Francescangeli, *Chem. Mater.* 26 (2014) 4671.
- [23] C. Tschierske, D.J. Photinos, *J. Mater. Chem.* 20 (2010) 4263.
- [24] A.A. Dawood, M.C. Grossel, G.R. Luckhurst, R.M. Richardson, B.A. Timimi, N.J. Wells, Y.Z. Yousif, *Liq. Cryst.* 43 (2016) 2.
- [25] T. Ivšić, U. Baumeister, I. Dokli, A. Mikleušević, A. Lesac, *Liq. Cryst.* (2016) 1, DOI: 10.1080/02678292.2016.1225832.
- [26] C. Meyer, *Liq. Cryst.* 43 (2016) 2144.
- [27] V.P. Panov, J.K. Vij, G.H. Mehl, *Liq. Cryst.* (2016) 1, DOI: 10.1080/02678292.2016.1254289.
- [28] H. Ocak, B. Bilgin-Eran, M. Prehm, C. Tschierske, *Soft Matter* 9 (2013) 4590.
- [29] E. Tsai, J.M. Richardson, E. Körblova, M. Nakata, D. Chen, Y. Shen, R. Shao, N.A. Clark, D.M. Walba, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52 (2013) 5254.
- [30] M. Alaasar, M. Prehm, M. Brautzsch, C. Tschierske, *J. Mater. Chem. C* 2 (2014) 5487.
- [31] D. Shen, A. Pegenau, S. Diele, I. Wirth, C. Tschierske, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 1593.
- [32] D. Shen, S. Diele, G. Pelzl, I. Wirth, C. Tschierske, *J. Mater. Chem.* 9 (1999) 661.
- [33] J. Mieczkowski, K. Gomola, J. Koseska, D. Pocięcha, J. Szydłowska, E. Gorecka, *J. Mater. Chem.* 13 (2003) 2132.
- [34] H. Skopalová, V. Kozmík, J. Svoboda, Diplomová práce, VŠCHT Praha 2014.

- [35] Y. Arakawa, S. Kang, S. Nakajima, K. Sakajiri, S. Kawauchi, J. Watanabe, G.-i. Konishi, *Liq. Cryst.* 41 (2014) 642.
- [36] E.Y. Elgueta, M.L. Parra, E.W. Díaz, J. Barberá, *Liq. Cryst.* 41 (2014) 861.
- [37] V. Kozmík, A. Henke, L. Řehová, M. Kurfürst, M. Slabochová, J. Svoboda, V. Novotná, M. Glogarová, *Liq. Cryst.* 38 (2011) 1245.
- [38] A. Seed, *Chem. Soc. Rev.* 36 (2007) 2046.
- [39] G. Shanker, M. Nagaraj, A. Kocot, J.K. Vij, M. Prehm, C. Tschierske, *Adv. Funct. Mater.* 22 (2012) 1671.
- [40] M. Subrao, D.M. Potukuchi, G. Sharada Ramachandra, P. Bhagavath, S.G. Bhat, S. Maddasani, *Beilstein J. Org. Chem.* 11 (2015) 233.
- [41] I.H.R. Tomi, *J. Saudi Chem. Soc.* 16 (2012) 153.
- [42] E. Westphal, M. Prehm, I.H. Bechtold, C. Tschierske, H. Gallardo, *J. Mater. Chem. C* 1 (2013) 8011.
- [43] N.A. Zafiroopoulos, E.J. Choi, T. Dingemans, W. Lin, E.T. Samulski, *Chem. Mater.* 20 (2008) 3821.
- [44] V. Prasad, S.-W. Kang, K.A. Suresh, L. Joshi, Q. Wang, S. Kumar, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 17224.
- [45] O. Francescangeli, E.T. Samulski, *Soft Matter* 6 (2010) 2413.
- [46] C. Keith, A. Lehmann, U. Baumeister, M. Prehm, C. Tschierske, *Soft Matter* 6 (2010) 1704.
- [47] M. Nagaraj, A. Lehmann, M. Prehm, C. Tschierske, J.K. Vij, *J. Mater. Chem.* 21 (2011) 17098.
- [48] F. Speetjens, J. Lindborg, T. Tauscher, N. LaFemina, J. Nguyen, E.T. Samulski, F. Vita, O. Francescangeli, E. Scharrer, *J. Mater. Chem.* 22 (2012) 22558.
- [49] J. Nguyen, W. Wonderly, T. Tauscher, R. Harkins, F. Vita, G. Portale, O. Francescangeli, E.T. Samulski, E. Scharrer, *Liq. Cryst.* 42 (2015) 1754.
- [50] H.F. Gleeson, S. Kaur, V. Görtz, A. Belaisaoui, S. Cowling, J.W. Goodby, *ChemPhysChem* 15 (2014) 1251.
- [51] L.S. Kue, S. Lu, T. Masatoshi, W. Junji, *Chem. Lett.* 37 (2008) 1134.
- [52] V. Prasad, S.-W. Kang, S. Kumar, *J. Mater. Chem.* 13 (2003) 1259.
- [53] V. Prasad, A. Jákl, *Liq. Cryst.* 31 (2004) 473.
- [54] H.N.S. Murthy, B.K. Sadashiva, *J. Mater. Chem.* 15 (2005) 2056.
- [55] W. Weissflog, G. Naumann, B. Kosata, M.W. Schroder, A. Eremin, S. Diele, Z. Vakhovskaya, H. Kresse, R. Friedemann, S.A.R. Krishnan, G. Pelzl, *J. Mater. Chem.* 15 (2005) 4328.
- [56] R. Amaranatha Reddy, U. Baumeister, J.L. Chao, H. Kresse, C. Tschierske, *Soft Matter* 6 (2010) 3883.
- [57] R.A. Reddy, B.K. Sadashiva, U. Baumeister, *J. Mater. Chem.* 15 (2005) 3303.
- [58] L. Guo, S. Dhara, B.K. Sadashiva, S. Radhika, R. Pratibha, Y. Shimbo, F. Araoka, K. Ishikawa, H. Takezoe, *Phys. Rev. E* 81 (2010) 011703.
- [59] M. Gupta, S. Datta, S. Radhika, B.K. Sadashiva, A. Roy, *Soft Matter* 7 (2011) 4735.
- [60] S. Radhika, B.K. Sadashiva, R. Pratibha, *Liq. Cryst.* 37 (2010) 417.
- [61] A. Kovářová, S. Světlík, V. Kozmík, J. Svoboda, V. Novotná, D. Pociecha, E. Gorecka, N. Podoliak, *Beilstein J. Org. Chem.* 10 (2014) 794.
- [62] S. Radhika, H.T. Srinivasa, B.K. Sadashiva, *Liq. Cryst.* 38 (2011) 785.
- [63] G. Pelzl, *Liq. Cryst.* 26 (1999) 135.
- [64] H.N. Shreenivasa Murthy, B.K. Sadashiva, *Liq. Cryst.* 30 (2003) 1051.
- [65] R.A. Reddy, B.K. Sadashiva, *Liq. Cryst.* 29 (2002) 1365.
- [66] S. Umadevi, B.K. Sadashiva, *Liq. Cryst.* 32 (2005) 1233.
- [67] S. Diele, S. Grande, H. Kruth, C.H. Lischka, G. Pelzl, W. Weissflog, I. Wirth, *Ferroelectrics* 212 (1998) 169.
- [68] G. Pelzl, S. Diele, W. Weissflog, *Adv. Mater.* 11 (1999) 707.
- [69] W. Weissflog, S. Sokolowski, H. Dehne, B. Das, S. Grande, M.W. Schröder, A. Eremin, S. Diele, G. Pelzl, H. Kresse, *Liq. Cryst.* 31 (2004) 923.
- [70] M. Alaasar, M. Prehm, K. May, A. Eremin, C. Tschierske, *Adv. Funct. Mater.* 24 (2014) 1703.
- [71] M. Kohout, V. Kozmík, M. Slabochová, J. Tůma, J. Svoboda, V. Novotná, D. Pociecha, *Liq. Cryst.* 42 (2015) 87.

- [72] W. Weissflog, C. Lischka, I. Benne, T. Scharf, G. Pelzl, S. Diele, H. Kruth, *SPIE Proceedings* 3319 (1998) 14.
- [73] D.Ž. Obadović, A. Vajda, A. Jakli, A. Menyhárd, M. Kohout, J. Svoboda, M. Stojanović, N. Éber, G. Galli, K. Fodor-Csorba, *Liq. Cryst.* 37 (2010) 527.
- [74] L. Kovalenko, W. Weissflog, S. Grande, S. Diele, G. Pelzl, I. Wirth, *Liq. Cryst.* 27 (2000) 683.
- [75] W. Weissflog, H. Nadasi, U. Dunemann, G. Pelzl, S. Diele, A. Eremin, H. Kresse, *J. Mater. Chem.* 11 (2001) 2748.
- [76] J. Svoboda, V. Novotna, V. Kozmik, M. Glogarova, W. Weissflog, S. Diele, G. Pelzl, *J. Mater. Chem.* 13 (2003) 2104.
- [77] V. Kozmik, M. Kuchař, J. Svoboda, V. Novotná, M. Glogarová, U. Baumeister, S. Diele, G. Pelzl, *Liq. Cryst.* 32 (2005) 1151.
- [78] V. Kozmik, A. Kovářová, M. Kuchař, J. Svoboda, V. Novotná, M. Glogarová, J. Kroupa, *Liq. Cryst.* 33 (2006) 41.
- [79] A. Kovářová, V. Kozmik, J. Svoboda, V. Novotná, M. Glogarová, D. Pocięcha, *Liq. Cryst.* 39 (2012) 755.
- [80] T. Miyata, H. Yamada, T. Uragami, *Macromolecules* 34 (2001) 8026.
- [81] M. Kohout, J. Svoboda, V. Novotná, M. Glogarová, D. Pocięcha, *Liq. Cryst.* 37 (2010) 987.
- [82] M. Kohout, J. Svoboda, V. Novotná, D. Pocięcha, *Liq. Cryst.* 38 (2011) 1099.
- [83] J.P. Bedel, J.C. Rouillon, J.P. Marcerou, M. Laguerre, H.T. Nguyen, M.F. Achard, *J. Mater. Chem.* 12 (2002) 2214.
- [84] H. Nadasi, W. Weissflog, A. Eremin, G. Pelzl, S. Diele, B. Das, S. Grande, *J. Mater. Chem.* 12 (2002) 1316.
- [85] G. Dantlgraber, C. Keith, U. Baumeister, C. Tschierske, *J. Mater. Chem.* 17 (2007) 3419.
- [86] M. Alaasar, M. Prehm, C. Tschierske, *Chem. Commun.* 49 (2013) 11062.
- [87] M. Alaasar, M. Prehm, C. Tschierske, *Liq. Cryst.* 41 (2014) 126.
- [88] U. Dunemann, M.W. Schroder, R.A. Reddy, G. Pelzl, S. Diele, W. Weissflog, *J. Mater. Chem.* 15 (2005) 4051.
- [89] K. Upadhyaya, V. Gude, G. Mohiuddin, R.V.S. Nandiraju, Beilstein *J. Org. Chem.* 9 (2013) 26.
- [90] M. Kaspar, V. Hamplova, V. Novotna, M. Glogarova, P. Vanek, *J. Mater. Chem.* 12 (2002) 2221.
- [91] A. Bobrovsky, V. Shibaev, V. Hamplová, A. Bubnov, V. Novotná, M. Kašpar, A. Pirayezov, D. Anokhin, D. Ivanov, *J. Photochem. Photobiol. A* 316 (2016) 75.
- [92] V. Novotna, A. Bobrovsky, V. Shibaev, D. Pocięcha, M. Kaspar, V. Hamplova, *RSC Adv.* 6 (2016) 65747.
- [93] W. Weissflog, U. Baumeister, *Liq. Cryst.* 40 (2013) 959.
- [94] W. Weissflog, H.N. Shreenivasa Murthy, S. Diele, G. Pelzl, *Phil. Trans. R. Soc.* 364 (2006) 2657.
- [95] G. Pelzl, M.G. Tamba, S. Findeisen-Tandel, M.W. Schroder, U. Baumeister, S. Diele, W. Weissflog, *J. Mater. Chem.* 18 (2008) 3017.
- [96] S. Umadevi, A. Jakli, B.K. Sadashiva, *Soft Matter* 2 (2006) 875.
- [97] F. Vita, M. Hegde, G. Portale, W. Bras, C. Ferrero, E.T. Samulski, O. Francescangeli, T. Dingemans, *Soft Matter* 12 (2016) 2309.
- [98] J.C. Hindson, B. Ulgut, R.H. Friend, N.C. Greenham, B. Norder, A. Kotlewski, T.J. Dingemans, *J. Mater. Chem.* 20 (2010) 937.
- [99] K. Fodor-Csorba, A. Jakli, A. Vajda, S.K. Prasad, D.S. Shankar Rao, R.Y. Dong, J. Xu, G. Galli, *ChemPhysChem* 7 (2006) 2184.
- [100] R.A. Reddy, B.K. Sadashiva, *Journal of Materials Chemistry* 14 (2004) 310.
- [101] V. Novotná, U. Baumeister, M. Kohout, J. Svoboda, *Phase Trans.* 86 (2013) 503.
- [102] R. Achten, R. Cuypers, M. Giesbers, A. Koudijs, A.T.M. Marcelis, E.J.R. Sudhölter, *Liq. Cryst.* 31 (2004) 1167.
- [103] N.G. Nagaveni, P. Raghuvanshi, A. Roy, V. Prasad, *Liq. Cryst.* 40 (2013) 1238.
- [104] R. Amaranatha Reddy, U. Baumeister, C. Keith, H. Hahn, H. Lang, C. Tschierske, *Soft Matter* 3 (2007) 558.

- [105] C. Keith, R.A. Reddy, H. Hahn, H. Lang, C. Tschierske, *Chem. Commun.* (2004) 1898.
- [106] M. Kohout, J. Tůma, J. Svoboda, V. Novotná, E. Gorecka, D. Pocięcha, *J. Mater. Chem. C* 1 (2013) 4962.
- [107] L. Oriol, M. Piñol, J.L. Serrano, R.M. Tejedor, *J. Photochem. Photobiol. A* 155 (2003) 37.
- [108] J. Tůma, M. Kohout, J. Svoboda, V. Novotná, D. Pocięcha, *Liq. Cryst.* 43 (2016) 547.
- [109] M.F. Bone, M.J. Bradshaw, L.K.M. Chan, D. Coates, J. Constant, P.A. Gemmell, G.W. Gray, D. Lacey, K.J. Toyne, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 164 (1988) 117.
- [110] F. Claudi, G. Giorgioni, A. Di Stefano, M.P. Abbraccio, A.M. Paoletti, W. Balduini, *J. Med. Chem.* 35 (1992) 4408.
- [111] E.L. Elliott, S.M. Bushell, M. Caverio, B. Tolan, T.R. Kelly, *Org. Lett.* 7 (2005) 2449.
- [112] J. Tůma, M. Kohout, J. Svoboda, V. Novotná, D. Pocięcha, *Liq. Cryst.* 43 (2016) 1889.
- [113] L. Pallová, V. Kozmík, M. Kohout, J. Svoboda, V. Novotná, D. Pocięcha, *Liq. Cryst.* (2017) 1, DOI: 10.1080/02678292.2016.1276981.
- [114] G. Mohiuddin, V. Punjani, S.K. Pal, *ChemPhysChem* 16 (2015) 2739.
- [115] W. Weissflog, U. Baumeister, M.-G. Tamba, G. Pelzl, H. Kresse, R. Friedemann, G. Hempel, R. Kurz, M. Roos, K. Merzweiler, A. Jakli, C. Zhang, N. Diorio, R. Stannarius, A. Eremin, U. Kornek, *Soft Matter* 8 (2012) 2671.
- [116] J. Tůma, M. Kohout, J. Svoboda, Nепublikované výsledky.
- [117] M. Alaasar, *Liq. Cryst.* 43 (2016) 2208.
- [118] G. Lee, R.J. Carlton, F. Araoka, N.L. Abbott, H. Takezoe, *Adv. Mater.* 25 (2013) 245.
- [119] N. Ikuma, R. Tamura, S. Shimono, N. Kawame, O. Tamada, N. Sakai, J. Yamauchi, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* 43 (2004) 3677.
- [120] G.L. Nealon, R. Greget, C. Dominguez, Z.T. Nagy, D. Guillon, J.-L. Gallani, B. Donnio, *Beilstein J. Org. Chem.* 8 (2012) 349.
- [121] O. Stamatiou, J. Mirzaei, X. Feng, T. Hegmann, in C. Tschierske (Editor), *Liquid Crystals: Materials Design and Self-assembly*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2012, p. 331.
- [122] V. Novotná, J. Vejpravová, V. Hamplová, J. Prokleská, E. Gorecka, D. Pocięcha, N. Podoliak, M. Glogarova, *RSC Adv.* 3 (2013) 10919.
- [123] M. Jasiński, D. Pocięcha, H. Monobe, J. Szczytko, P. Kaszyński, *J. Am. Chem. Soc.* 136 (2014) 14658.
- [124] K. Bajziková, M. Kohout, J. Tarabek, J. Svoboda, V. Novotná, J. Vejpravová, D. Pocięcha, E. Gorecka, *J. Mater. Chem. C* 4 (2016) 11540.
- [125] Y. Uchida, K. Suzuki, R. Tamura, N. Ikuma, S. Shimono, Y. Noda, J. Yamauchi, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 9746.
- [126] M. Kohout, M. Alaasar, A. Poryvai, S. Poppe, V. Novotná, C. Tschierske, J. Svoboda, *RSC Adv.* (2017), odeslaný manuskript.
- [127] H.Y. Aboul-Enein, I.W. Wainer, *The impact of stereochemistry on drug development and use*, Wiley, New York, 1997.
- [128] K. Jozwiak, W.J. Lough, I.W. Wainer, *Drug stereochemistry: Analytical methods and pharmacology, Third Edition*, CRC Press, Boca Raton, 2012.
- [129] N.M. Maier, P. Franco, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* 906 (2001) 3.
- [130] L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.* 46 (1858) 615.
- [131] E. Fogassy, M. Nogradi, D. Kozma, G. Egri, E. Palovics, V. Kiss, *Org. Biomol. Chem.* 4 (2006) 3011.
- [132] T. Vries, H. Wynberg, E. van Echten, J. Koek, W. ten Hoeve, R.M. Kellogg, Q.B. Broxterman, A. Minnaard, B. Kaptein, S. van der Sluis, L. Hulshof, J. Kooistra, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37 (1998) 2349.
- [133] C. Viedma, *Phys. Rev. Lett.* 94 (2005) 065504.
- [134] C. Viedma, J.M. McBride, B. Kahr, P. Cintas, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52 (2013) 10545.
- [135] C. Viedma, J.E. Ortiz, T.d. Torres, T. Izumi, D.G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 15274.
- [136] M. Lämmerhofer, W. Lindner, *Separation methods in drug synthesis and purification*, Elsevier, Amsterdam, 2000.
- [137] E.R. Francotte, *J. Chromatogr. A* 906 (2001) 379.

- [138] A. Cavazzini, L. Pasti, A. Massi, N. Marchetti, F. Dondi, *Anal. Chim. Acta* 706 (2011) 205.
- [139] M. Lämmerhofer, *J. Chromatogr. A* 1217 (2010) 814.
- [140] T.J. Ward, K.D. Ward, *Anal. Chem.* 82 (2010) 4712.
- [141] M. Lämmerhofer, *Anal. Bioanal. Chem.* 406 (2014) 6095.
- [142] W.H. Pirkle, T.C. Pochapsky, *Chem. Rev.* 89 (1989) 347.
- [143] A. Berthod, *Chiral Recognition in Separation Methods: Mechanisms and Applications*, Springer Berlin Heidelberg, Heidelberg, 2010.
- [144] T.D. Booth, D. Wahnou, I.W. Wainer, *Chirality* 9 (1997) 96.
- [145] V.A. Davankov, *Chirality* 9 (1997) 99.
- [146] W.H. Pirkle, *Chirality* 9 (1997) 103.
- [147] V.A. Davankov, S.V. Rogozhin, *J. Chromatogr. A* 60 (1971) 280.
- [148] B. Chankvetadze, *J. Chromatogr. A* 1269 (2012) 26.
- [149] Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5357.
- [150] T. Zhang, P. Franco, D. Nguyen, R. Hamasaki, S. Miyamoto, A. Ohnishi, T. Murakami, *J. Chromatogr. A* 1269 (2012) 178.
- [151] N. Kolderová, T. Neveselý, J. Šturala, M. Kuchař, R. Holakovský, M. Kohout, *Chromatographia* (2017) 1.
- [152] M. Schulte, R. Devant, R. Grosser, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 27 (2002) 627.
- [153] F. Gasparrini, D. Misiti, R. Rompietti, C. Villani, *J. Chromatogr. A* 1064 (2005) 25.
- [154] E. Domenici, C. Bertucci, P. Salvadori, G. Félix, I. Cahagne, S. Motellier, I.W. Wainer, *Chromatographia* 29 (1990) 170.
- [155] J. Hermansson, *J. Chromatogr. A* 269 (1983) 71.
- [156] T. Miwa, M. Ichikawa, M. Tsuno, T. Hattori, T. Miyakawa, M. Kayano, Y. Miyake, *Chem. Pharm. Bull.* 35 (1987) 682.
- [157] P. Erlandsson, I. Marle, L. Hansson, R. Isaksson, G. Pettersson, C. Pettersson, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 4573.
- [158] D.W. Armstrong, Y. Tang, S. Chen, Y. Zhou, C. Bagwill, J.-R. Chen, *Anal. Chem.* 66 (1994) 1473.
- [159] A. Berthod, X. Chen, J.P. Kullman, D.W. Armstrong, F. Gasparrini, I. D'Acquaric, C. Villani, A. Carotti, *Anal. Chem.* 72 (2000) 1767.
- [160] D.W. Armstrong, W. DeMond, *J. Chromatogr. Sci.* 22 (1984) 411.
- [161] H.-J. Schneider, F. Hacket, V. Rüdiger, H. Ikeda, *Chem. Rev.* 98 (1998) 1755.
- [162] B. Chankvetadze, *Chem. Soc. Rev.* 33 (2004) 337.
- [163] S.C. Chang, G.L. Reid Iii, S. Chen, C.D. Chang, D.W. Armstrong, *Trends Anal. Chem., TrAC* 12 (1993) 144.
- [164] L.R. Sousa, G.D.Y. Sogah, D.H. Hoffman, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4569.
- [165] T. Shinbo, T. Yamaguchi, K. Nishimura, M. Sugiura, *J. Chromatogr. A* 405 (1987) 145.
- [166] M.H. Hyun, *J. Sep. Sci.* 26 (2003) 242.
- [167] F. Gasparrini, D. Misiti, C. Villani, *J. Chromatogr. A* 906 (2001) 35.
- [168] C.J. Welch, *J. Chromatogr. A* 666 (1994) 3.
- [169] C.M. Kraml, D. Zhou, N. Byrne, O. McConnell, *J. Chromatogr. A* 1100 (2005) 108.
- [170] P. Padiglioni, C.M. Polcaro, S. Marchese, M. Sinibaldi, M. Flieger, *J. Chromatogr. A* 756 (1996) 119.
- [171] M. Lämmerhofer, W. Lindner, *Adv. Chromatogr.* 46 (2007) 1.
- [172] K. Gyimesi-Forrás, K. Akasaka, M. Lämmerhofer, N.M. Maier, T. Fujita, M. Watanabe, N. Harada, W. Lindner, *Chirality* 17 (2005) S134.
- [173] C. Rosini, C. Bertucci, D. Pini, P. Altemura, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3361.
- [174] C. Rosini, C. Bertucci, D. Pini, P. Altemura, P. Salvadori, *Chromatographia* 24 (1987) 671.
- [175] M. Lämmerhofer, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* 741 (1996) 33.
- [176] V. Piette, W. Lindner, J. Crommen, *J. Chromatogr. A* 894 (2000) 63.
- [177] M. Lämmerhofer, P. Franco, W. Lindner, *J. Sep. Sci.* 29 (2006) 1486.
- [178] E. Zarbl, M. Lämmerhofer, A. Woschek, F. Hammerschmidt, C. Parenti, G. Cannazza, W. Lindner, *J. Sep. Sci.* 25 (2002) 1269.
- [179] C.V. Hoffmann, M. Laemmerhofer, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* 1161 (2007) 242.
- [180] C.V. Hoffmann, R. Pell, M. Lämmerhofer, W. Lindner, *Anal. Chem.* 80 (2008) 8780.

- [181] C.V. Hoffmann, R. Reischl, N.M. Maier, M. Lämmerhofer, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* 1216 (2009) 1147.
- [182] K.H. Krawinkler, E. Gavioli, N.M. Maier, W. Lindner, *Chromatographia* 58 (2003) 555.
- [183] W.H. Pirkle, C.J. Welch, *J. Liq. Chromatogr.* 15 (1992) 1947.
- [184] G.-X. Li, Z.-Q. Liu, X.-Y. Luo, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 1821.
- [185] H. Hettegger, M. Kohout, V. Mimini, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* 1337 (2014) 85.
- [186] N. Forrer, M. Erdmann, D. Gétaz, M. Morbidelli, S. Bernardi, R. Khalaf, *WO2013143012 A1*, 2013.
- [187] E. Lesellier, C. West, *J. Chromatogr. A* 1382 (2015) 2.
- [188] E. Klesper, A. Corwin, D. Turner, *J. Org. Chem.* 27 (1962) 700.
- [189] A. Tarafder, K. Kaczmariski, D.P. Poe, G. Guiochon, *J. Chromatogr. A* 1258 (2012) 136.
- [190] W. Lindner, M. Lämmerhofer, *WO2003068397 A1*, 2003.
- [191] D. Wolrab, P. Frühauf, M. Kohout, W. Lindner, *J. Sep. Sci.* 36 (2013) 2826.
- [192] R. Pell, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* 1245 (2012) 175.
- [193] D. Wolrab, M. Kohout, M. Boras, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* 1289 (2013) 94.
- [194] D. Wolrab, P. Macíková, M. Boras, M. Kohout, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* 1317 (2013) 59.
- [195] G. Lajkó, N. Grecsó, R. Megyesi, E. Forró, F. Fülöp, D. Wolrab, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz, *J. Chromatogr. A* 1467 (2016) 188.
- [196] D.C. Patel, M.F. Wahab, D.W. Armstrong, Z.S. Breitbach, *J. Chromatogr. A* 1467 (2016) 2.
- [197] A. Zimmermann, J. Horak, A. Sievers-Engler, C. Sanwald, W. Lindner, M. Kramer, M. Lämmerhofer, *J. Chromatogr. A* 1436 (2016) 73.
- [198] D. Wolrab, P. Frühauf, A. Moulisová, M. Kuchař, C. Gerner, W. Lindner, M. Kohout, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 120 (2016) 306.
- [199] N. Grecsó, M. Kohout, A. Carotti, R. Sardella, B. Natalini, F. Fülöp, W. Lindner, A. Péter, I. Ilisz, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 124 (2016) 164.