

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**Fakulta chemicko-technologická**

**Příprava nových derivátů 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu**

**Štěpán Voneš**

**Bakalářská práce**  
**2019**

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2018/2019

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Štěpán Voneš**  
Osobní číslo: **C17338**  
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**  
Název tématu: **Příprava nových derivátů 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu**  
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

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

1. Na základě literární rešerše shrnout popsané metody syntézy 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu.
2. Na základě literární rešerše shrnout poznatky o popsaných biologicky aktivních derivátech 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu.
3. Vhodnou metodou připravit 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin.
4. Připravené sloučeniny využít k přípravě nových vybraných derivátů.
5. Připravené sloučeniny charakterizovat dostupnými analytickými metodami.
6. Výsledky zpracovat formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Všechna dostupná chemická literatura.**

Vedoucí bakalářské práce:

**doc. Ing. Vladimír Pejchal, Ph.D.**

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce:

**28. února 2019**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**4. července 2019**


prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.

  
prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

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

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

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

V Pardubicích dne 1. 7. 2019

Štěpán Voneš

#### Poděkování:

Rád bych poděkoval panu doc. Ing. Vladimíru Pejchalovi, Ph.D., vedoucímu mojí bakalářské práce, za odborné vedení, jeho cenné rady a připomínky při vypracovávání této závěrečné práce. Také bych rád poděkoval své rodině za podporu při studiu.

## **ANOTACE**

Tato práce se zaměřuje na přípravu nových derivátů 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu. Byla provedena literární rešerše s cílem shrnout poznatky o syntéze 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu a biologická aktivita jeho derivátů.

Na základě této rešerše byla v experimentální části vyvinuta metoda přípravy 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu a tato látka byla využita pro syntézu nových vybraných sulfamoylbenzamidových derivátů. Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání a NMR spektrometrii. Čistota produktů byla ověřena elementární analýzou.

## **KLÍČOVÁ SLOVA:**

Morfolin, anilin, fosgen, sulfamoylbenzamid

## **TITLE**

Synthesis of new derivatives 2-(morpholin-4-ylmethyl) aniline

## **ANNOTATION**

The thesis is focused on synthesis of new 2-(morpholin-4-ylmethyl) aniline derivatives. Literary research has been carried out to summarise knowledge of the synthesis of 2-(morpholine-4-ylmethyl) aniline and the biological activity of its derivatives.

Based on this research a method for the preparation of 2-(morpholin-4-ylmethyl) aniline was developed in the experimental part and this substance was used to synthesize new selected sulfamoylbenzamide derivatives. These compounds were characterized by melting point, NMR spectrometry. The purity of the products has been verified by elementary analysis.

## **KEYWORDS**

Morpholine, aniline, phosgene, sulfamoylbenzamide

# OBSAH

SEZNAM REAKČNÍCH SCHÉMAT A TABULEK .....	9
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK .....	10
0. ÚVOD.....	11
1. TEORETICKÁ ČÁST .....	12
1.1 Příprava 2-nitrobenzyl chloridu.....	12
1.2 Příprava 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu .....	13
1.3 Redukce 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu .....	14
1.4 Příprava sulfamoylbenzamidů .....	16
1.4.1. Acylchloridy .....	17
1.5 Biologická aktivita derivátů.....	19
1.5.1 Protirakovinné účinky .....	21
1.6 Návrh syntézy 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu .....	22
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	24
2.1 KOMERČNĚ DOSTUPNÁ CHEMICKÁ ČINIDLA .....	24
2.2 Příprava 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu .....	25
2.7 METODY CHARAKTERIZACE.....	34
2.7.1 Bod tání .....	34
2.7.2 NMR spektroskopie .....	34
2.7.3 Elementární analýza.....	34
2.8 Charakterizace připravených látek.....	35
2.8.1 4-(2-nitrobenzyl)morfolin .....	35
2.8.2 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin .....	36
2.8.4 4-( <i>N,N</i> -diethylsulfamoyl)- <i>N</i> -(2-morfolinomethyl)fenylbenzamid.....	38
2.8.5 4-( <i>N,N</i> -dimethylsulfamoyl)- <i>N</i> -(2-(morfolinomethyl)fenyl)benzamid .....	39
2.8.6 <i>N</i> -(2-(morfolinomethyl)fenyl)-4-(morfolinosulfonyl)benzamid.....	40
2.8.7 <i>N</i> -(2-(morfolinomethyl)fenyl)-4-(piperidin-1-ylsulfonyl)benzamid .....	41
3. Diskuze .....	43

<b>3.1</b>	<b>Syntéza 2-[(morpholin-4-yl)methyl]anilinu</b> .....	<b>43</b>
3.1.1	4-[(2-nitrofenyl)methyl]morfolin .....	43
3.1.2	2-[(morpholin-4-yl)methyl]anilin.....	45
<b>3.2</b>	<b>Syntéza sulfonamidů</b> .....	<b>47</b>
3.2.1	4-(chlorosulfonyl)benzoyl chlorid .....	47
3.2.2	4-({2-[(morpholin-4-yl)methyl]fenyl}karbamoyl)benzen-1-sulfonyl chlorid ...	48
<b>4.</b>	<b>Závěr</b> .....	<b>51</b>
<b>5.</b>	<b>Použitá literatura</b> .....	<b>52</b>



# SEZNAM REAKČNÍCH SCHÉMAT A TABULEK

Schéma 1 Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu obecně

Schéma 2 Příprava 2-nitrobenzyl chloridu

Schéma 3 Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu 1

Schéma 4 Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu 2

Schéma 5 Příprava 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu

Schéma 6 Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu (redukce) 1

Schéma 7 Příprava 2-(morfolin-4-yl methyl) anilinu (redukce) 2

Schéma 8 Příprava 2-(morfolin-4-yl methyl) anilinu (redukce) 3

Schéma 9 Syntetická cesta **I** pro přípravu sulfamoylbenzamidů

Schéma 10 Syntetická cesta **II** pro přípravu sulfamoylbenzamidů

Schéma 11 Příprava acylchloridů s halogenačními činidly

Schéma 12 Strukturní vzorce ekvivalentů fosgenu

Schéma 13 4-chlor-*N*-(2-morfolin-4-ylmethyl-fenyl)-benzamid

Schéma 14 Syntéza aminů

Schéma 15 *N*-(2-(morfolinometyl) fenyl)-*L*-glutamin

Schéma 16 Syntéza 2-*N,N*-dimethylaminomethylanillinu

Schéma 17 Syntéza 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu

Schéma 18 Syntéza 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu

Obrázek 1 <sup>1</sup>H NMR spektrum sloučeniny 2-nitrobenzylchloridu

Obrázek 2 <sup>1</sup>H NMR spektrum sloučeniny 4-[(2-nitrofenyl)methyl]morfolinu

Obrázek 3 <sup>1</sup>H NMR spektrum sloučeniny 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilinu

## SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

ATP – adenosintrifosfát

THF – tetrahydrofuran

NMR – nukleární magnetická rezonance

DMF – *N,N*-dimethylformamid

## 0. ÚVOD

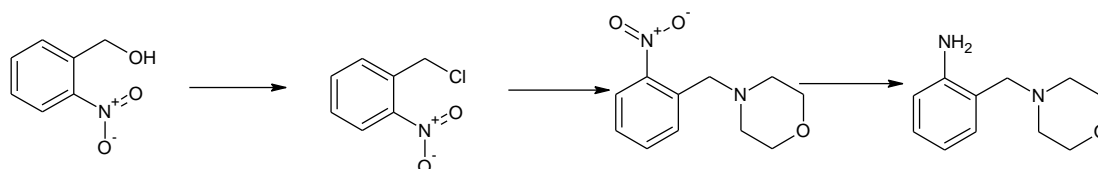
Morfolin-4-ylmethyl aniliny jsou poměrně málo studované látky. Dle vzájemného umístění aminoskupiny rozlišujeme 2-(morfolin-4-ylmethyl) aniliny, 3-(morfolin-4-ylmethyl) aniliny a 4-(morfolin-4-ylmethyl) aniliny. Obecně u těchto látek byly studovány antibakteriální a antimykotické účinky díky své schopnosti inhibovat procesy v buňkách. Některé deriváty 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu navíc vykazovaly protinádorové účinky.

Morfoliny jsou cyklické uhlovodíky obsahující ve své struktuře atom dusíku a kyslíku. Deriváty morfolin-4-ylmethyl anilinů, jsou málo popsána skupina látek, vykazují však farmakologicky velmi zajímavé vlastnosti. Jsou proto potenciálně využitelné pro léčbu mnoha závažných chorob.

# 1. TEORETICKÁ ČÁST

Na základě provedené literární rešerše byla nalezena řada postupů syntézy 2-(morfolin-4-yl methyl) anilinu. Tento substituovaný anilin lze připravit syntézou ve třech reakčních stupních. V prvním reakčním stupni je z výchozího 2-nitrobenzyl alkoholu syntetizován na 2-nitrobenzyl chlorid. Z tohoto meziproductu je v druhém reakčním stupni připraven 4-(2-nitrobenzyl)morfolin. Následně v posledním reakčním stupni je -(2-nitrobenzyl)morfolin redukován na požadovaný 2-(morfolin-4-yl methyl) anilin. Uvedené syntézy mohou mít v každém reakčním stupni účinkem různých látek či katalyzátorů jiný průběh. Tyto postupy syntézy jsou popsány dále.

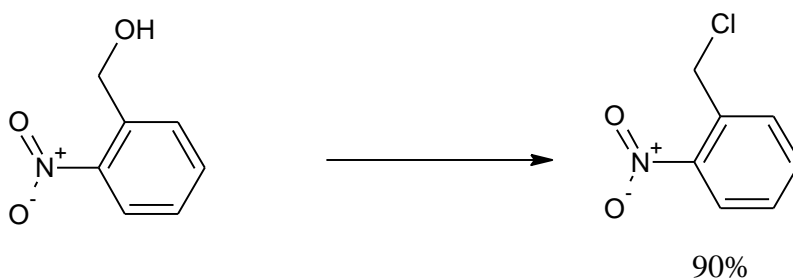
Vzniklý 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilin je pak použit jako výchozí látka pro syntézy dalších látek.



**Schéma 1:** Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu obecně

## 1.1 Příprava 2-nitrobenzyl chloridu

2-nitrobenzyl chlorid lze připravit z 2-nitrobenzyl alkoholu vhodným chloračním činidlem.



**Schéma 2:** Příprava 2-nitrobenzyl chloridu

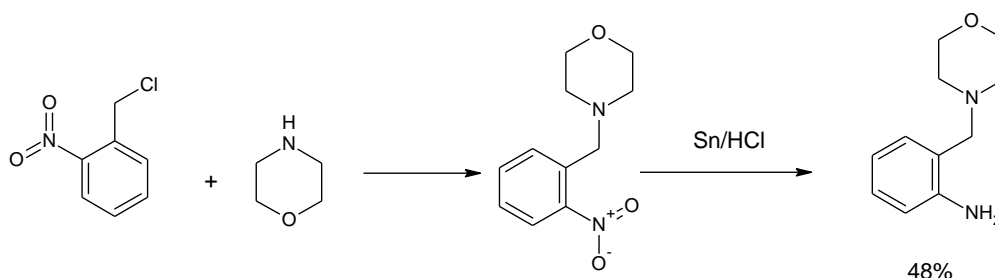
Chloraci 2-nitrobenzyl alkoholu je možné provést 4-aminofenyl difenylfosfinitem a *N*-chlor-sukcinimidem rozpuštěným v dichlormethanu, za tepla.

Vzniká tak 2-nitrobenzyl chlorid s výtěžkem 90 %.<sup>1</sup> Druhou možností je použití wolfram-hexachloridu v dichlormethanu, za tepla. Teoretický výtěžek této reakce je 50 %.<sup>2</sup> Třetí možností realizace reakce je použití 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridinu, triethylaminu *p*-toluensulfonylchloridu v dichlormethanu, při teplotě 0 - 15 °C. 2-nitrobenzyl chlorid vzniká v teoretickém výtěžku 42 %.<sup>3</sup> Další možností je reakce 2-nitrobenzyl alkoholu s thionylchloridem v dichlormethanu, kde byl tento meziprodukt připraven v 85 % výtěžku.<sup>4</sup>

## 1.2 Příprava 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu

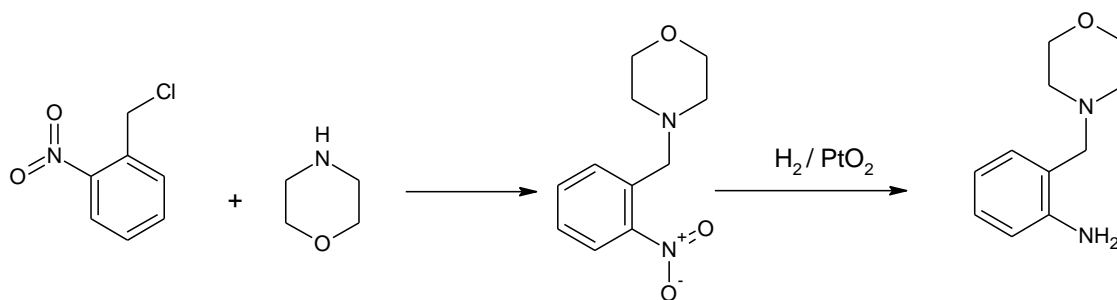
Ve druhém reakčním stupni reaguje 2-nitrobenzylchlorid, případně 2-nitrobenzylbromid s morfolinem za vzniku 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu.

V této konkrétní reakci probíhá nejprve nukleofilní substituce 2-nitrobenzyl chloridu s morfolinem a následuje redukce 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu pomocí cínu v HCl. Reakce probíhala za zvýšené teploty. Vzniká tak produkt 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilin s výtěžkem 48 %.<sup>5</sup>



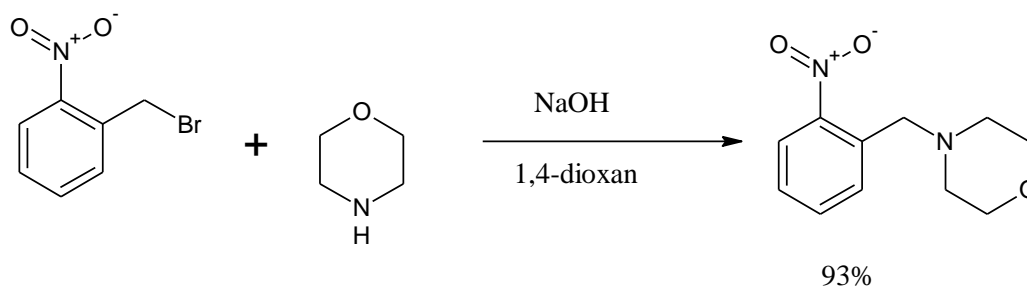
**Schéma 3:** Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu 1

Další možností syntézy je reakce ortho-nitrobenzyl chloridu s morfolinem v ethanolu za vzniku 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu, který je v druhém kroku redukován vodíkem na PtO<sub>2</sub> katalyzátoru za zvýšeného tlaku. Produktem je pak 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilin.<sup>5</sup>



**Schéma 4:** Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu 2

4-(2-nitrobenzyl)morfolin lze také připravit z ortho-nitrobenzyl bromidu. Reakce ortho-nitrobenzyl bromidu s morfolinem probíhá v bazickém prostředí NaOH, jako rozpouštědlo je zde použit 1,4-dioxan. Reakce probíhá již za laboratorní teploty. Produktem je 4-(2-nitrobenzyl)morfolin s výtěžkem 93 %.<sup>6</sup>

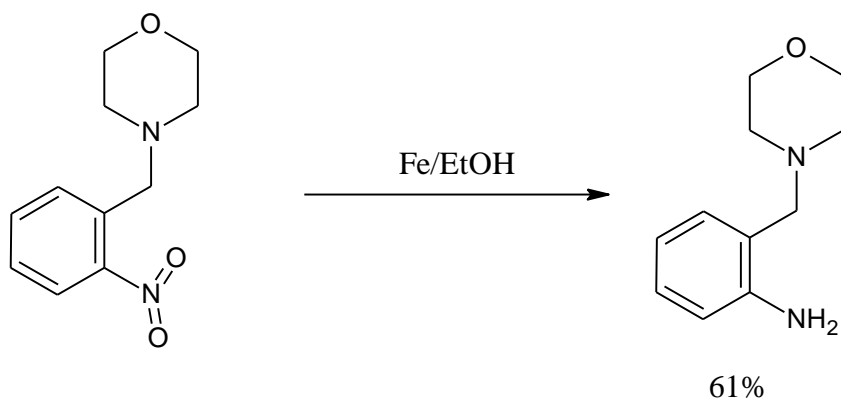


**Schéma 5:** Příprava 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu

### 1.3 Redukce 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu

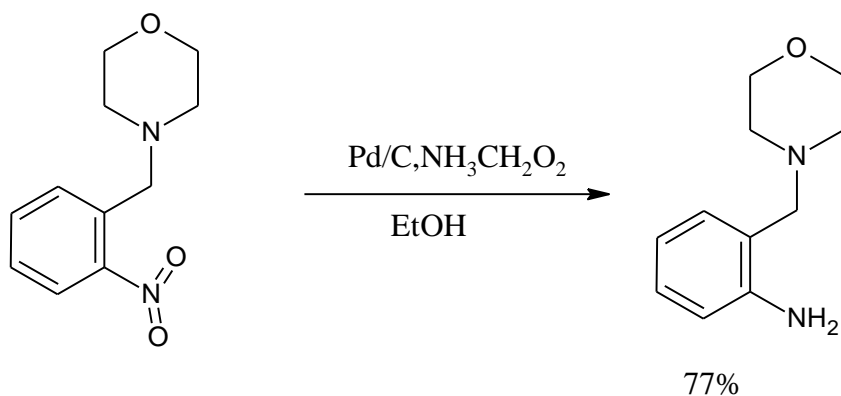
Redukci nitro skupiny 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu lze provést více způsoby za použití vhodného redukčního činidla a katalyzátoru.

V tomto reakčním stupni se jedná o redukci nitro skupiny 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu na amino skupinu. K redukci lze použít železo a jako rozpouštědlo 70%ní vodný roztok etanolu. Produktem reakce je 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilin s výtěžkem 61 %.<sup>7</sup>



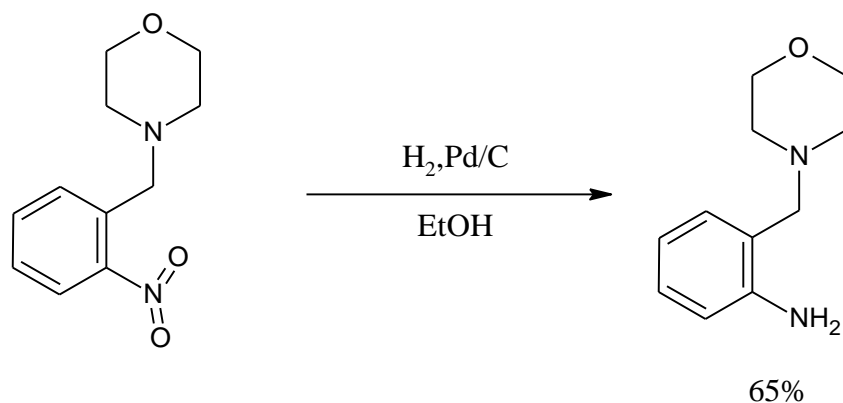
**Schéma 6:** Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu (redukce) 1

Redukci 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu lze také provést modernější reakcí pomocí uhlíku na paládiu katalyzovanou formamidem amonným v etanolu. Reakce probíhala za laboratorní teploty. Produktem reakce je 2-(morofolin-4-ylmethyl) anilin s výtěžkem 77 %.<sup>8</sup>



**Schéma 7:** Příprava 2-(morfolin-4-yl methyl) anilinu (redukce) 2

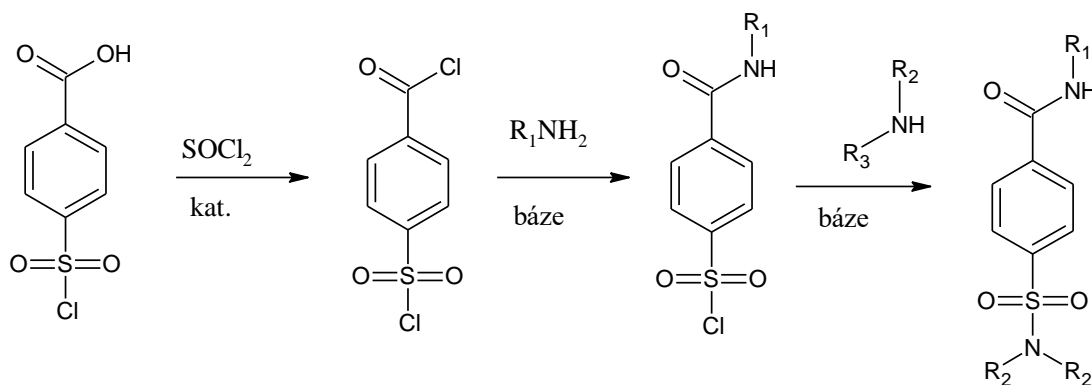
Nitro skupinu 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu můžeme s výhodou redukovat vodíkem za zvýšeného tlaku. Jako katalyzátor bylo použito paládium na uhlíku. Jako rozpouštědlo byl použit etanol. Produkt reakce je 2-(morofolin-4-ylmethyl) anilin o teoretickém výtěžku 65 %.<sup>9</sup>



**Schéma 8:** Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu (redukce) 3

#### 1.4 Příprava sulfamoylbenzamidů

Sulfamoylbenzamidů, jedná se skupinu derivátů, u nichž se již prokázala biologická aktivita, nebo se považují za potenciálně biologicky aktivní. Tyto deriváty lze připravit z chlorsulfonylbenzoové kyseliny. V dalších reakčních stupních syntézy dojde postupně k tvorbě amidové a sulfonamidové vazby. Tuto syntézu je možné realizovat dvěma možnými syntetickými cestami **I** a **II**.<sup>10, 11, 12, 19</sup>



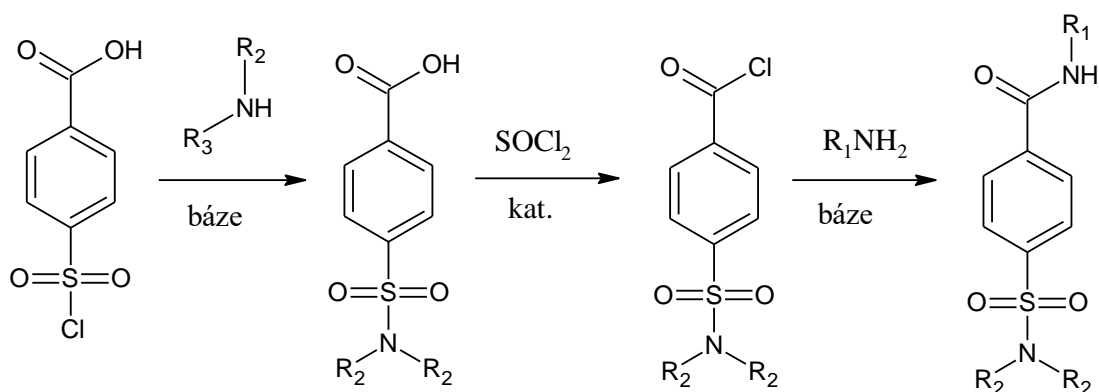
**Schéma 9:** Syntetická cesta **I** pro přípravu sulfamoylbenzamidů

Při použití cesty **I** se jedná o třístupňovou syntézu, kde se neprovádí izolace jednotlivých meziproduktů. Podstata syntézy je založena na reakci chlorsulfonylbenzoylchloridu, který ve své molekule obsahuje reaktivní karbonylchloridovou a sulfonylchloridovou skupinu. Obě tyto skupiny mají odlišnou reaktivitu. V první fázi dochází k reakci reaktivnějšího acylchloridu s primárním



aminem za vzniku amidové vazby, následně reaguje sulfonylchloridová skupina s dalším primárním nebo sekundárním aminem za vzniku sulfonamidové sloučeniny. Výhodou této metody je, že za vhodných podmínek lze optimalizovat reakci pro one-pot syntézu a zvýšit tak výtěžek reakce.<sup>11, 12, 19</sup>

Při použití cesty **II** se jedná také o třístupňovou syntézu. V prvním reakčním stupni reaguje nejprve chlorsulfonylbenzoová kyselina s primárním nebo sekundárním aminem v přítomnosti báze za vzniku *N,N*-disubstituované sulfamoylbenzoové kyseliny. Karboxylová skupina je chloridační reakcí následně převedena na chlorid, který reaguje v posledním reakčním stupni s primárním aminem za vzniku požadovaných derivátů.<sup>10, 11, 13, 19</sup> Při použití této cesty je nutné izolovat meziprodukt prvního reakčního stupně

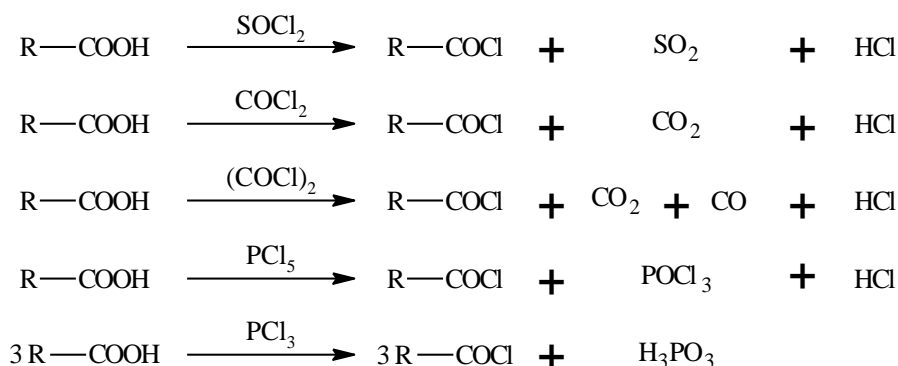


**Schéma 10:** Syntetická cesta **II** pro přípravu sulfamoylbenzamidů

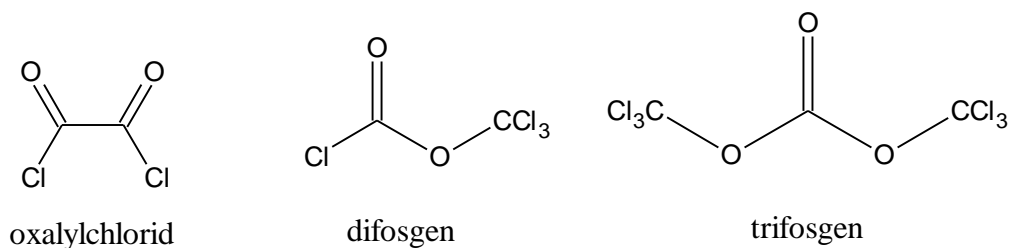
### 1.4.1. Acylchloridy

Syntéza acylchloridů se provádí nejčastěji reakcí karboxylové kyseliny, nebo jejího anhydridu, s chloridačním činidlem. Jako chloridačních činidel lze s výhodou využít fosgen ( $\text{COCl}_2$ ), thionylchlorid ( $\text{SOCl}_2$ ) nebo oxalylchlorid. Pracoviště, která nedisponují fosgenem, mohou využít analogů difogenu nebo trifogenu. Difosgen (trichlormethylchloroformiát) je bezbarvá těkavá, lehce olejovitá tekutina s bodem varu  $128^\circ\text{C}$ , se slabým zápachem po čerstvě posekaném nebo zapařeném senu. Podléhá termickému, katalytickému rozkladu a rozkladu za přítomnosti nukleofilních činidel. Rozklad difogenu poskytuje dva ekvivalenty fosgenu. Trifosgen (bis(trichlormethyl)karbonát) je stabilní krystalická látka s bodem tání  $80^\circ\text{C}$ . Při

rozkladu poskytuje tři ekvivalenty fosgenu. Pro syntézu chloridů karboxylových kyselin lze také použít chlorid fosforečný ( $\text{PCl}_5$ ) případně chlorid fosforitý ( $\text{PCl}_3$ ).<sup>14, 16, 19</sup>



**Schéma 11:** Příprava acylchloridů s halogenačními činidly



**Schéma 12:** Strukturní vzorce ekvivalentů fosgenu

Při přípravě acylchloridů z karboxylových kyselin se jako chloridačního činidla upřednostňuje použití fosgenu, thionylchloridu nebo oxalylchloridu. Výhodou těchto činidel je, že při reakci vznikají pouze plynné vedlejší produkty a lze je při reakci používat v nadbytku.<sup>15, 18, 19</sup> Použití chloridů fosforu není příliš vhodné, protože reakce probíhají pomaleji a při vyšších teplotách vznikají nežádoucí vedlejší oxidační produkty.<sup>15, 17, 18, 19</sup>

Reakce může probíhat bez katalyzátoru, ale jeho přítomnost umožní rychlejší průběh reakce, a to při nižších teplotách. Přítomnost katalyzátoru je vhodná zejména při reakci kyselin s větší molekulovou hmotností, silných kyselin nebo stericky bráněných. Při výběru vhodných katalyzátorů bylo třeba zvážit aspekty, jako jsou komerční dostupnost katalyzátoru, rozpustnost katalyzátoru ve vodě, reaktivita katalyzátoru případně produktu s chloridačním činidlem, toxikologické a ekologické aspekty a v neposlední řadě i cena. K běžně používaným katalyzátorům patří DMF, *N,N*-dialkylkarboxamidy, pyridin, kvarterní amoniové soli atd.<sup>15, 16, 18, 19</sup>

Při výběru použití vhodného chloridačního činidla je třeba zvážit několik kritérií. Kromě požadovaného výtěžku a nízké ceny je nutné při výběru brát zřetel především na bezpečnost a vliv na životní prostředí.<sup>17</sup>

Nevýhodou práce s výše zmíněnými látkami je jejich vysoká toxicita. Fosgen je vysoce toxický plyn. Při styku s vlhkostí sliznic se rozkládá na CO<sub>2</sub> a HCl a vznikající kyselina chlorovodíková leptá sliznice. Při vdechnutí do plic dochází k jejich poškození a vzniku plicního edému a kardiovaskulárního selhání s možným následkem smrti. Příznaky otravy fosgenem jsou závislé na vdechnuté dávce. Skrytým nebezpečím při otravách fosgenem je skutečnost, že zasažený může být až dva dny po intoxikaci bez příznaků. Smrtelná dávka LD<sub>50</sub> se sice pohybuje okolo 500 ppm při expozici po dobu 1 minuty, avšak k dráždění dochází již při koncentraci 3 ppm za minutu a počínající poškození plic při 30 ppm za minutu. Oxalylchlorid i thionylchlorid způsobují stejná poškození jako fosgen, ale vzhledem k tomu, že se vyskytují v kapalně formě, jejich limity jsou nižší.<sup>16, 17, 19, 20, 21</sup>

Zacházení s plynnými látkami je problematické a žádá si větší opatření než práce s činidly jiného skupenství. Obtížné je také sledovat množství použitého reagentu. Thionylchlorid se vyskytuje v kapalném skupenství, fosgen je komerčně dostupný ve formě toluenového roztoku. Plynný fosgen lze nahradit kapalným difosgenem, oxalylchloridem nebo pevným trifosgenem. Jinou alternativou je syntéza pomocí fosgenem generovaným in situ.<sup>17</sup>

Dalším negativním kritériem, které je nutné zvážit je dopad na životní prostředí. Při reakci dochází k uvolňování plynných vedlejších produktů. Rozkladem fosgenem vzniká oxid uhličitý, ale thionylchlorid se rozkládá na oxid siřičitý, který významně znečišťuje ovzduší a nelze ho odstranit jednoduchými metodami. Ve všech případech nelze zplodiny chloridačních reakcí vypouštět volně do ovzduší a je nutné je zbavit toxických látek a látek negativně působících na životní prostředí.<sup>15, 17</sup>

## 1.5 Biologická aktivita derivátů

V rámci literární rešerše, která byla zaměřena na syntézu a studium biologicky aktivních derivátů 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu bylo nalezeno, že jsou známy pouze biologicky aktivní amidové a aminové deriváty.

U benzamidových derivátů, které byly syntetizovány reakcí 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu se substituovanými benzoylchloridy, byly stanoveny antibakteriální a antimykotické účinky.

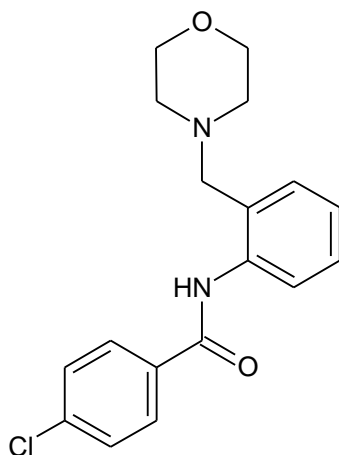
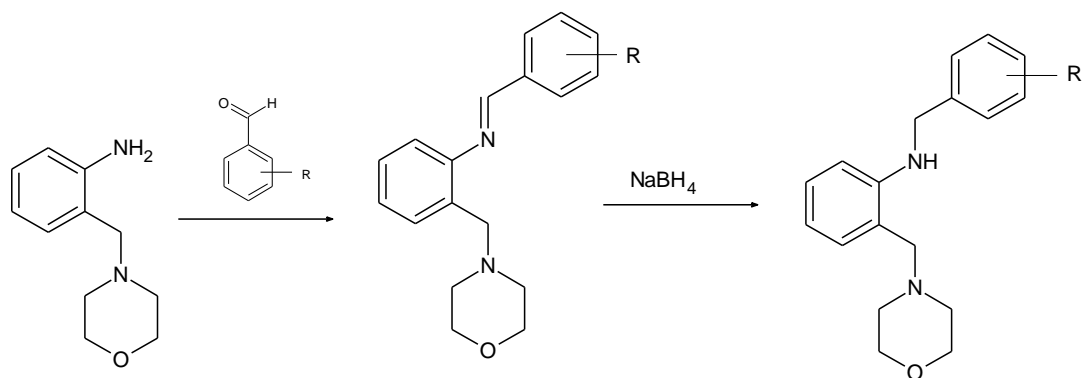


Schéma 13 4-chlor-*N*-(2-morfolin-4-ylmethyl)-benzamid

Z řady studovaných benzamidových derivátů byl jako nejúčinnější derivát stanoven 4-chlor-*N*-(2-morfolin-4-ylmethyl)-benzamid. U tohoto derivátu byly prokázány antibakteriální účinky na kmeny bakterií *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *M. avium*, *M. gordonae*, *M. marinum*, *M. smegmatis*, *M. tuberculosis*. Tento derivát vykazoval také antifungální aktivitu u kvasinek *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*.<sup>22</sup>

Další skupinou, u kterých byla testována biologická aktivita jsou sekundární aminy. Tyto sloučeniny byly syntetizovány ve dvou reakčních stupních. V prvním stupni reagoval 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilin se substituovanými benzaldehydy za vzniku Schiffových bází, které byly ve druhém stupni redukovány tetrahydridboritanem sodným na požadované aminy.



R: p-Cl-fenyl, bifenyl

#### Schéma 14: Syntéza aminů

Připravené aminy vykazovaly značnou biologickou aktivitu proti mykobakteriím kmenu *M. tuberculosis*, *M. smegmatis*, *M. goodnae*, *M. marinum* a *M. avium*.

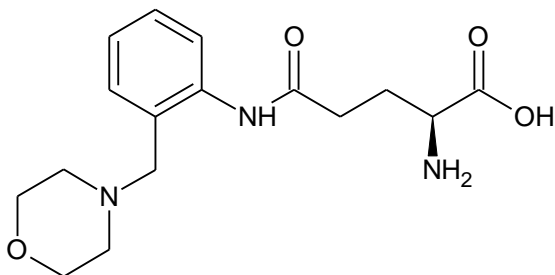
Dále byla u těchto derivátů také testována cytotoxická aktivita. Testy, které byly prováděny na citlivých buňkách získaných z ledvin opic rodu *Chlorocebus* takzvaných VERO buňkách, prokázaly cytotoxickou aktivitu již od nízkých koncentrací.<sup>23</sup>

#### 1.5.1 Protirakovinné účinky

V dnešní době je na výzkum léčiv působících proti rakovinným buňkám kladen velký důraz, jelikož po značném snížení úmrtnosti na jiná onemocnění se právě rakovina dostala na přední příčky tohoto pomyslného žebříčku. Některé látky se substituovaným *L*- Glutaminem jsou schopné inhibovat nekontrolovatelné dělení rakovinných buněk a tím toto onemocnění léčit.

Glutamin je důležitý pro růst a proliferaci buněk. Savčí buňky dokážou přijímat glutamin prostřednictvím transportérů v povrchu buňky, konkrétně alanin-serin-cystein transportér podtypu 2 (ASCT2). Rakovinné buňky glutamin využívají jako zdroj uhlíku pro syntézu ATP a biosyntézu. Studie prokázaly, že pokud zablokujeme tento transportér dojde k apoptóze buněk.

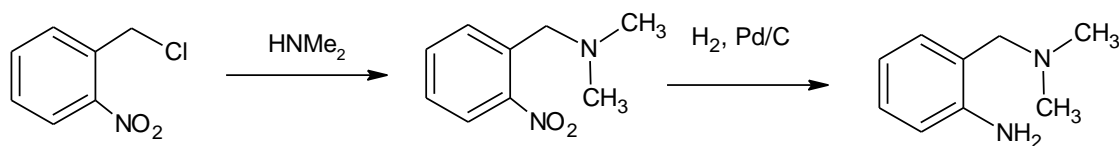
*N*-(2-(morfolinometyl) fenyl)-*L*-glutamin dokáže inhibovat příjem glutaminu v buňkách a tím zamezit dalšímu množení.<sup>23</sup>



**Schéma 15:** *N*-(2-(morfolinometyl) fenyl)-*L*-glutamin

## 1.6 Návrh syntézy 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu

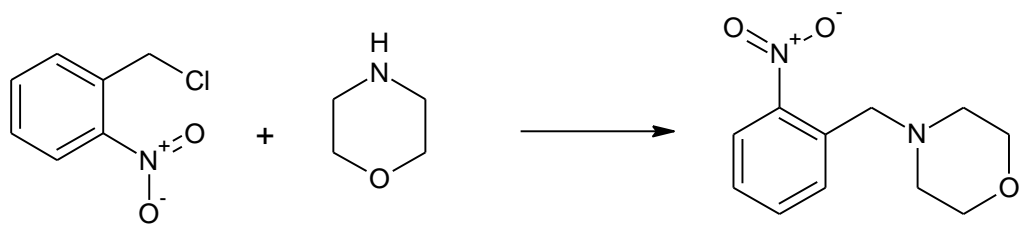
Jako nejvhodnější metoda pro syntézu 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu byl vybrán postup, který byl vyvíjen pro obdobnou sloučeninu 2-*N,N*-dimethylaminomethylanillin.



**Schéma 16:** Syntéza 2-*N,N*-dimethylaminomethylanillinu

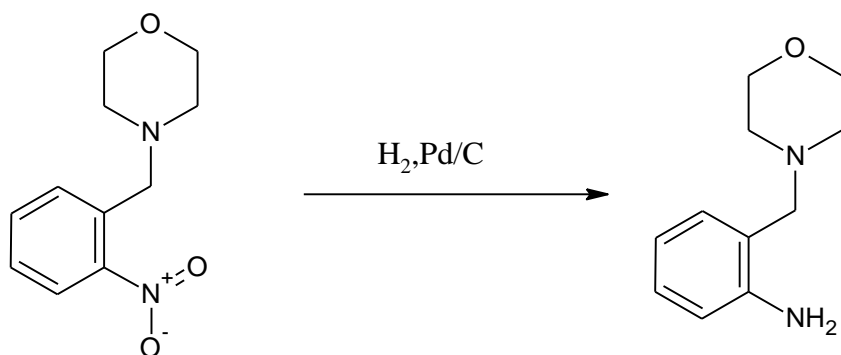
Produkt 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilin bude syntetizován modifikovanou dvoustupňovou syntézou vycházející z 2-nitrobenzylchloridu, kde na místo *N,N*-dimethylanilinu bude použit morfolin.<sup>24</sup>

Výchozí 2-nitrobenzyl chlorid bude reagovat v prvním stupni s morfolinem za vzniku 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu. Reakce bude prováděna v ethanolu.



**Schéma 17:** Syntéza 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu

Tento meziprodukt bude ve druhém stupni hydrogenován za katalýzy Pd za vzniku požadovaného 2-(morfolin-4-yl methyl) anilinu.



**Schéma 18:** Syntéza 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu

## 2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 2.1 KOMERČNĚ DOSTUPNÁ CHEMICKÁ ČINIDLA

Toluen p.a. – Penta

2-nitrobenzylchlorid 98 % - ABCR

*n*-Hexan 95 % - Sigma - Aldrich

Kyselina chlorovodíková p.a. – Penta

NaOH pevný p.a. – Penta

4-(Chlorsulfonyl)benzoová kyselina 96 % – Fluorochem

Destilovaná voda

*N,N*-dimethylamin 40 % roztok ve vodě – Aldrich

*N,N*-diethylamin 99 % - Aldrich

Morfolin 99 % - Aldrich

Piperidin 98 % – (Janssen)

Azepan 99 % – Sigma-Aldrich

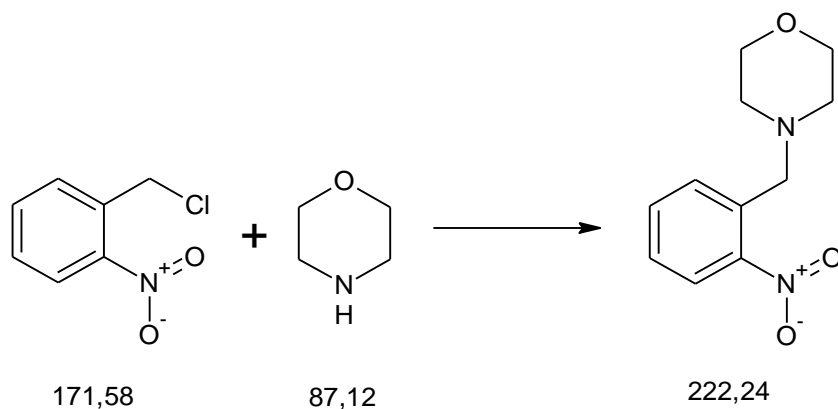
Fosgen 99 % - Synthesia a. s.

1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid 99 % - Aldrich



## 2.2 Příprava 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu

### Reakční schéma



### Násada

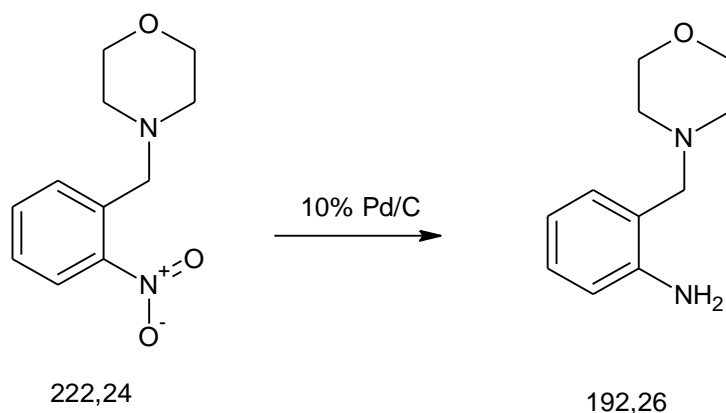
Látka	Množství
1-(chloromethyl)-2-nitrobenzen	10 g (0,058 mol)
morfolin	12 g (0,137 mol)
ethanol	100 ml

### Postup

Ve 250 ml baňce bylo rozpuštěno 10 g 1-(chloromethyl)-2-nitrobenzenu ve 100 ml ethanolu. Do této reakční směsi bylo následně přidáno 12 g morfolinu. Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Následně byla reakční směs 1 hodinu refluxována. Po ochlazení byl z reakční směsi destilací za sníženého tlaku (52 °C/250 – 10 mbar) oddestilován veškerý ethanol. K destilačnímu zbytku bylo přidáno 80 ml vody a 50 ml konc. HCl. Po rozpuštění destilačního zbytku ve vodě byla reakční směs extrahována 2 x 60 ml diethyletheru. Po extrakci byla vodná vrstva postupným přidáváním pevného NaOH zalkalizována na hodnotu pH 12 – 13. Reakční směs byla dále ochlazená na teplotu 20 – 25 °C a následně byla extrahována 2 x 70 ml diethyletheru. Z organické vrstvy byl oddestilován veškerý diethylether (nejprve atmosféricky a následně za sníženého tlaku). Získaný olejovitý produkt byl další rafinací použit do dalšího reakčního stupně. Bylo připraveno 10,8 g (84 % výtěžek).

## 2.3 Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu

### Reakční schéma



### Násada

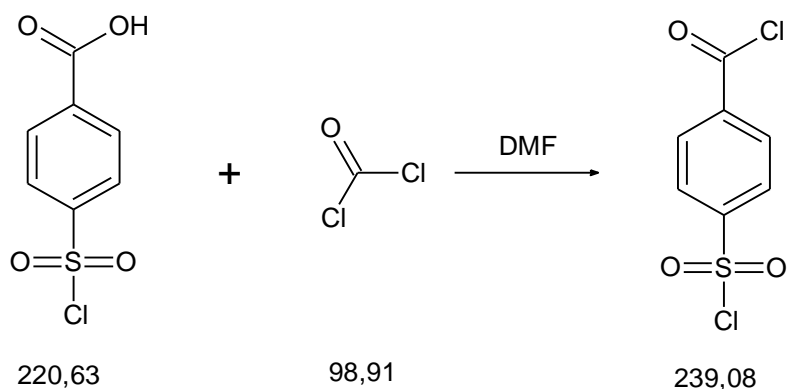
Látka	Množství
4-(2-nitrobenzyl)morfolin	10 g (0,045 mol)
10% Pd/C	0,3 g
methanol	200 ml

### Postup

Do 250 ml autoklávu bylo předloženo 10 g 4-(2-nitrobenzyl)morfolin ve 200 ml methanolu. Do této reakční směsi bylo následně přidáno 0,3 g 10 % Pd/C katalyzátoru. Autokláv byl uzavřen, následně byl propláchnut vodíkem. Poté byl ventil opět uzavřen a následně byl nastaven tlak v autoklávu na 10 atm. Při tomto tlaku byla reakční směs míchána 15 hodin. Po ukončení reakce byl uzavřen přívod vodíku a autokláv byl odtlakován. Reakční směs byla přefiltrována. Z filtrované reakční směsi byl dále destilací za sníženého tlaku (52 °C/250 – 10 mbar) oddestilován veškerý methanol. Získaný olejovitý produkt byl krystalizován ze 100 ml n-hexanu. Krystalický produkt byl odfiltrován a byl sušen stáním na vzduchu. Bylo připraveno 8,3 g produktu, 96 % výtěžek.

## 2.4 Příprava 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu

### Reakční schéma:



### Násada:

4-(Chlorsulfonyl)benzoová kyselina	2 g (0,009 mol)
Fosgen	2 g (0,02 mol)
Toluen	70,0 ml
DMF	katalytické množství

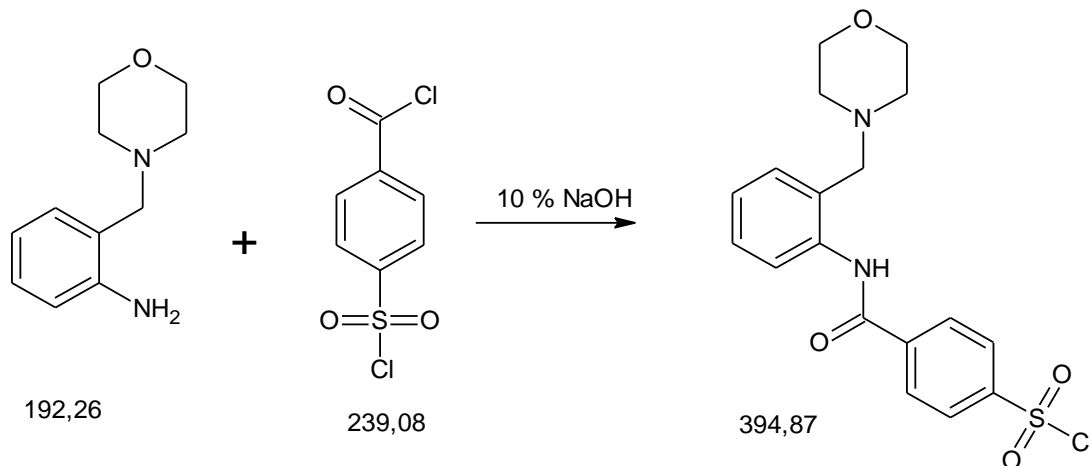
### Pracovní postup:

Do 100 ml tříhrdlé baňky bylo předloženo 2 g 4-(chlorsulfonyl)benzoové kyseliny a 70 ml toluenu. Z reakční směsi bylo následně azeotropickou destilací oddestilováno cca 10 ml směsi voda-toluen. Reakční směs byla následně ochlazena na teplotu 95 °C. Do reakční směsi bylo poté přidáno katalytické množství DMF a dále byly do reakční směsi postupně nadávkovány 2 g plynného fosgeny. Vznikající CO<sub>2</sub> a HCl byly likvidovány v absorpční koloně s 10 % NaOH. Po ukončení fosgenace byla reakční směs cca 1 hodinu refluxována. Následně byla reakční směs ochlazena za současného zavádění suchého dusíku na laboratorní teplotu. Z reakční směsi bylo destilací za sníženého tlaku (52 °C/50 – 10 mbar) oddestilováno 30 ml toluenu. Takto získaný produkt byl bez izolace použit do dalšího reakčního stupně.

## 2.5 Příprava

### 4-[[2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl]karbamoyl]benzensulfonylchloridu

#### Reakční schéma:



#### Násada:

2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	1,7 g (0,009 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	2,15 (0,009 mol)
Toluen	20 ml

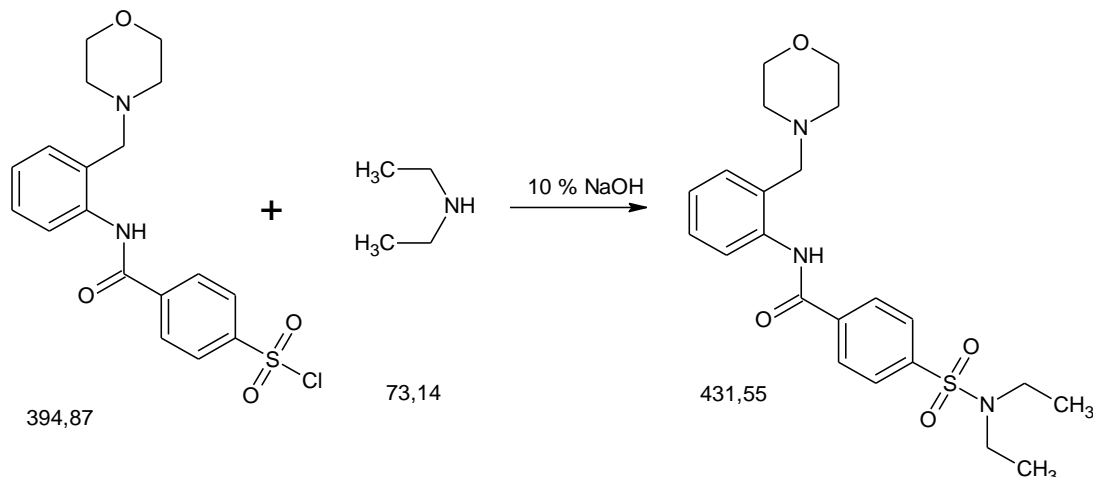
#### Pracovní postup:

Do 100 ml baňky bylo předloženo 1,7 g 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu a 20 ml toluenu. Do této reakční směsi byl za míchání přidán roztok 0,009 mol 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu ve 40 ml toluenu. Do reakční směsi bylo dále přidáno 40 ml destilované vody. Poté bylo upraveno pH reakční směsi na hodnotu 10-11 přidáním 10 % roztoku NaOH. Reakční směs byla míchána 2 hodiny a následně byla vyhřáta na teplotu 75 °C. Z takto vyhřáté reakční směsi byla oddělena vodní vrstva. Z organické vrstvy bylo destilací za sníženého tlaku (52 °C/50 – 10 mbar) oddestilováno 30 ml toluenu. Destilační zbytek byl následně ochlazen na teplotu 0-5 °C. Vyloučený produkt byl izolován filtrací a promyt 2x 10 ml vychlazeného toluenu (0-5 °C) a sušen na vzduchu. Bylo připraveno 2,6 g (73 % výtěžek) produktu.

## 2.6 Příprava

### 4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)-*N*-(2-(morfolinomethyl)fenyl)benzamidu

#### Reakční schéma:



#### Násada:

4-{{2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl}karbamoyl}benzensulfonylchlorid	1 g (0,0025 mol)
<i>N,N</i> -diethylamin	0,2 g (0,0025 mol)
Toluen	50 ml

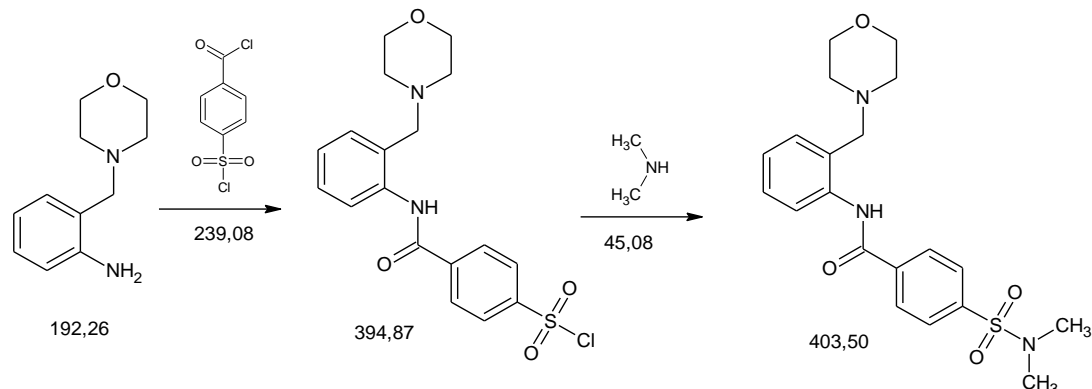
#### Pracovní postup:

Do 100 ml baňky bylo předloženo 1 4-{{2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl}karbamoyl}benzensulfonylchloridu a 50 ml toluenu. Do této reakční směsi byl za míchání přidán roztok 0,2 g *N,N*-diethylaminu. Do reakční směsi bylo dále přidáno 40 ml destilované vody. Poté bylo upraveno pH reakční směsi na hodnotu 10-11 přidáním 10 % roztoku NaOH. Reakční směs byla míchána 5 hodin a následně byla reakční směs vyhřáta na teplotu 75 °C. Z takto vyhřáté reakční směsi byla oddělena vodní vrstva. Organická vrstva byla následně ochlazena na teplotu 0-5 °C. Vyloučený produkt byl izolován filtrací a promyt 2x 10 ml vychlazeného toluenu (0-5 °C) a sušen na vzduchu. Bylo připraveno 0,8 g (73 % výtěžek) produktu.

## 2.6.1 Příprava

### 4-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-*N*-(2-(morfolinomethyl)fenyl)benzamidu

#### Reakční schéma:



#### Násada:

2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	1 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,24 (0,005 mol)
<i>N,N</i> -dimethylamin 40 % vodný roztok	0,56 g (0,005 mol)
Toluen	50 ml

#### Pracovní postup:

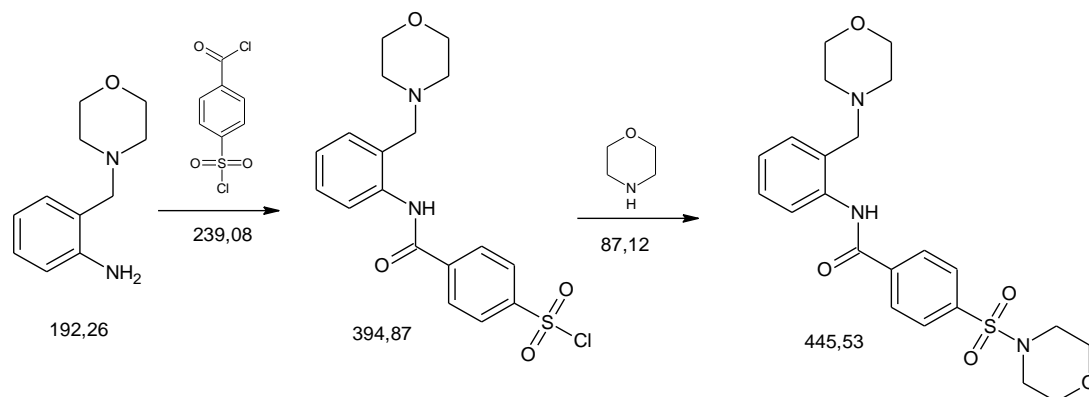
Do 100 ml baňky bylo předloženo 1 g 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu a 20 ml toluenu. Do této reakční směsi byl za míchání přidán roztok 0,005 mol 4-(chlorsulfonyl)benzoylchloridu ve 40 ml toluenu. Do reakční směsi bylo dále přidáno 40 ml destilované vody. Poté byla upravena hodnota pH reakční směsi na hodnotu 10-11 přidáním 10% roztoku NaOH. Reakční směs byla míchána 2 hodin při laboratorní teplotě. Do této reakční směsi bylo následně přidáno 0,56 g 40 % vodného roztoku *N,N*-dimethylaminu. Po té byla opět upravena hodnota pH reakční směsi na hodnotu 10-11 přidáním 10 % roztoku NaOH. Reakční směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Reakční směs byla dále vyhřáta na teplotu 75 °C. Z takto vyhřáté reakční směsi byla oddělena vodní vrstva. Organická vrstva byla následně ochlazená na teplotu 0-5 °C.

Vyloučený produkt byl izolován filtrací a promyt 2x 10 ml vychlazeného toluenu (0-5 °C) a sušen na vzduchu. Bylo připraveno 1,5 g (74 % výtěžek) produktu.

## 2.6.2 Příprava

### *N*-(2-(morfolinomethyl)fenyl)-4-(morfolinosulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	1 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,24 (0,005 mol)
morfolin	0,44 g (0,005 mol)
Toluen	50 ml

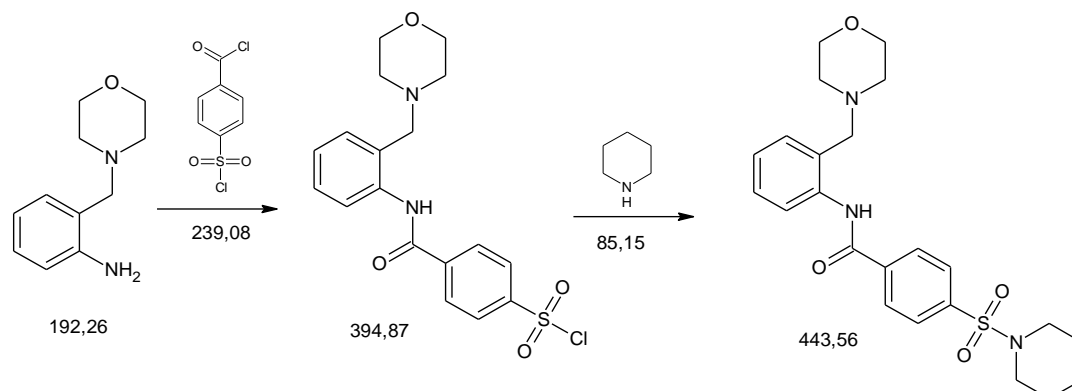
Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.6. Bylo připraveno 1,6 g (72 % výtěžek) produktu.

### 2.6.3 Příprava

#### *N*-(2-(morfolinomethyl)fenyl)-4-(piperidin-1-ylsulfonyl)benzamidu

Reakční schéma:



Násada:

2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	1 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,24 (0,005 mol)
piperidin	0,43 g (0,005 mol)
Toluen	50 ml

Pracovní postup:

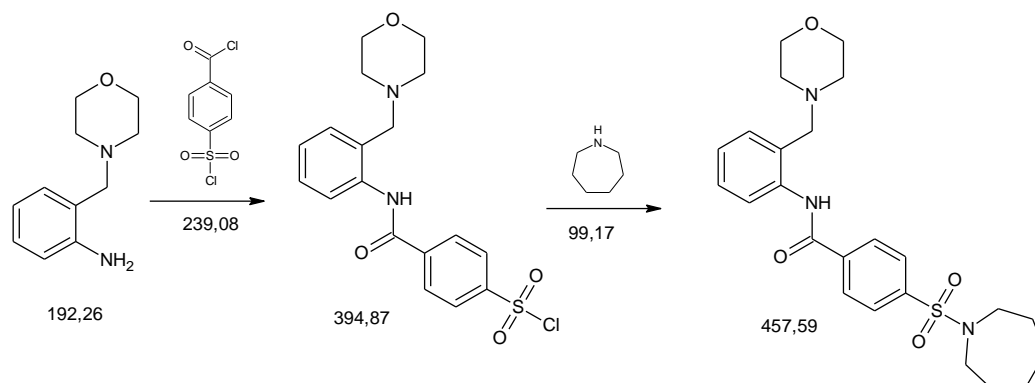
Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.6. Bylo připraveno 1,7 g (77 % výtěžek) produktu.



## 2.6.4 Příprava

### 4-(azepan-1-ylsulfonyl)-N-(2-(morfolinomethyl)fenyl)benzamid

#### Reakční schéma:



#### Násada:

2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	1 g (0,005 mol)
4-(Chlorsulfonyl)benzoylchlorid	1,24 (0,005 mol)
azepan	0,5 g (0,005 mol)
Toluen	50 ml

#### Pracovní postup:

Tato sloučenina byla připravena postupem uvedeným v kapitole 2.6. Bylo připraveno 1,6 g (70 % výtěžek) produktu.

## 2.7 METODY CHARAKTERIZACE

### 2.7.1 Bod tání

Teplota tání byla stanovena pomocí bodotávku Büchi Melting Point B-540. Tento přístroj umožňoval sledovat průběh tání skrz zvětšovací sklo.

### 2.7.2 NMR spektroskopie

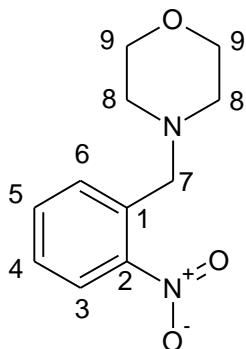
NMR spektra byla měřena v hexadeuteriodimethylsulfoxidu při teplotě 300 K přístrojem BrukerAvance 400 MHz v pulzním módu s Fourierovou transformací. Spektra byla měřena v 5 mm širokopásmové laditelné sondě. Při měření byly u  $^1\text{H}$  spekter použity frekvence 400,13 MHz, u  $^{13}\text{C}$  spektra pak 100,62 MHz, a u  $^{19}\text{F}$  spektra 376,46 MHz. Všechna zmíněná NMR spektra byla měřena standardně. Hodnoty  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  chemických posunů byly vztaženy vůči signálu rozpouštědla ( $\delta(^1\text{H}) = 7,25 \text{ ppm}$  ( $\delta(^{13}\text{C}) = 77,0 \text{ ppm}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), ( $\delta(^1\text{H}) = 2,5 \text{ ppm}$  ( $\delta(^{13}\text{C}) = 39,5 \text{ ppm}$  (DMSO) a přepočteny do  $\delta$ -stupnice.

### 2.7.3 Elementární analýza

Elementární analýza byla provedena na přístroji FLASH 2000 CHNS Organic elemental analyser.

## 2.8 Charakterizace připravených látek

### 2.8.1 4-(2-nitrobenzyl)morfolin



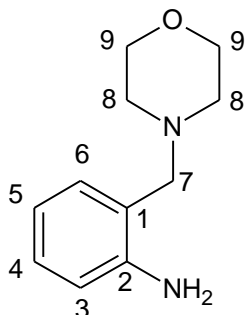
**Vzhled:** béžová olejovitá látka

**Výtěžek:** 84%

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta = 7,85$  (1H, dd,  $^3J = 8,3$  Hz,  $^4J = 1,1$  Hz, H3);  
7,64 (2H, m, H4, H6) ; 7,52 (2H, dt,  $^3J = 7,3$  Hz,  $^4J = 2,3$  Hz, H5); 3,7, (2H, s, H7);  
3,49 (4H, m, H9); 2,30 (4H, m, H8).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta = 149,6$ ; 132,6; 132,3; 131,2; 128,6; 124,2;  
66,1; 58,5; 53,1.

## 2.8.2 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin



**Vzhled:** nažloutlá krystalická látka

**Výtěžek:** 96%

**Bod tání:** 67 - 69 °C.

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 6,97 (1H, dt, <sup>3</sup>*J* = 7,6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,5 Hz, H4); 6,92 (1H, dd, <sup>3</sup>*J* = 7,5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,3 Hz, H6); 6,61 (1H, dd, <sup>3</sup>*J* = 7,8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,1 Hz, H3); 6,48 (1H, dt, <sup>3</sup>*J* = 7,3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,1 Hz, H5); 5,23 (2H, s, H7); 3,55 (4H, m, H9); 2,30 (4H, m, H8).

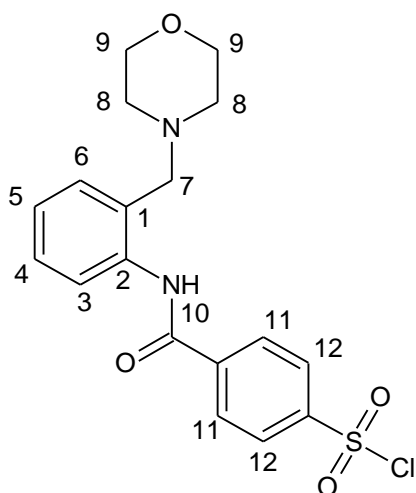
**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 147,6; 130,2; 128,0; 120,5; 115,8; 114,6; 66,3; 61,2; 52,9.

**Elementární analýza:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (*M<sub>r</sub>* = 192,26)

Vypočteno: C(68,72 %), H(5,79 %), N(15,57 %),

Stanoveno: C(68,91 %), H(5,88 %), N(15,40 %).

### 2.8.3 4-[[2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl]karbamoyl]benzensulfonylchlorid



**Vzhled:** Bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 73 %

**Bod tání:** 180 - 181 °C.

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 10,85 (1H, s, H10); 8,1 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz H11); 7,79 (3H, m, H3, H12); 7,58 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H4); 7,52 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H6); 7,45 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H5); 4,38 (2H, s, H7); 3,87 (4H, m, H9); 3,28 (4H, m, H8).

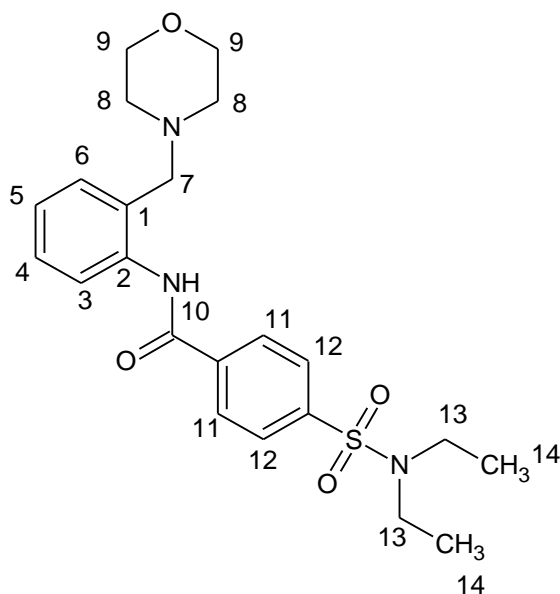
**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 166,1; 151,3; 137,9; 133,8; 132,7; 130,3; 128,7; 127,7; 126,7; 125,5; 125,4; 63,1; 55,2; 50,9.

**Elementární analýza:** C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> = 394,87)

Vypočteno: C(54,75 %), H(4,85 %), N(7,09 %), S(8,12)

Stanoveno: C(54,96 %), H(4,91%), N(6,87 %), S(7,96).

## 2.8.4 4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)-*N*-(2-morfolinomethyl)fenyl)benzamid



**Vzhled:** nažloutlá krystalická látka

**Výtěžek:** 73 %

**Bod tání:** 145 - 146 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 11,48 (1H, s, H10); 8,26 (1H, d, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz H3); 8,10 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz H12); 8,00 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz H11); 7,34 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz, H4); 7,28 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz, H6); 7,11 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz, H5); 3,72 (2H, s, H7); 3,55 (4H, m, H9); 3,23 (4H, q, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, H13); 2,43 (4H, m, H8); 1,04 (6H, t, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, H14).

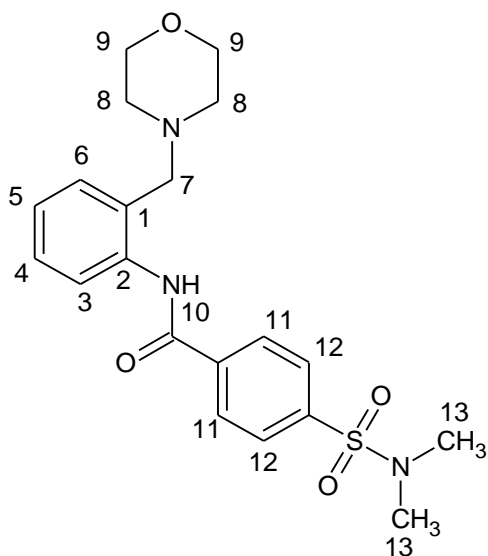
**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 163,4; 142,6; 138,5; 138,8; 130,2; 128,2; 128,1; 127,2; 126,2; 124,0; 120,6; 66,1; 61,0; 52,6; 41,8; 13,9.

**Elementární analýza:** C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> = 431,55)

Vypočteno: C(61,23 %), H(6,77 %), N(9,74 %), S(7,43)

Stanoveno: C(61,06 %), H(6,88 %), N(9,60 %), S(7,57).

## 2.8.5 4-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-*N*-(2-(morfolinomethyl)fenyl)benzamid



**Vzhled:** nažloutlá krystalická látka

**Výtěžek:** 74 %

**Bod tání:** 221 - 222 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 11,50 (1H, s, H10); 8,24 (1H, d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz H3); 8,15 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz H12); 7,96 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz H11); 7,35 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J = 1,3 Hz, H4); 7,28 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,3 Hz, H6); 7,13 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J = 1,3 Hz, H5); 3,72 (2H, s, H7); 3,55 (4H, m, H9); 2,65 (6H, s, H13); 2,43 (4H, m, H8).

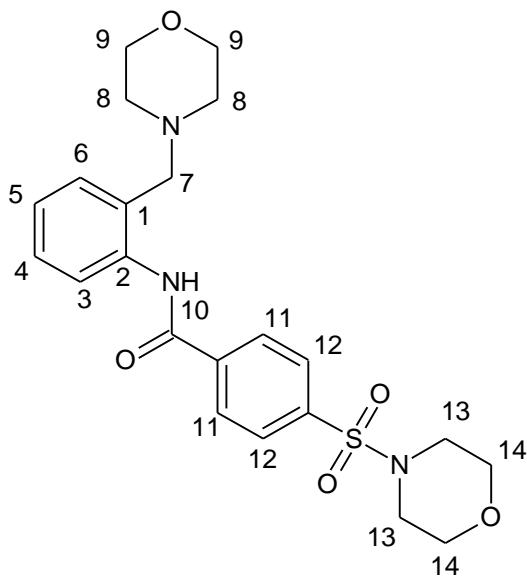
**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 163,4; 138,9; 138,0; 137,4; 130,2; 128,1; 128,0; 126,3; 124,1; 120,7; 66,1; 61,0; 52,6; 37,6.

**Elementární analýza:** C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> = 403,50)

Vypočteno: C(59,53 %), H(6,25 %), N(10,41 %), S(7,95)

Stanoveno: C(59,70 %), H(6,33 %), N(10,23 %), S(7,78).

## 2.8.6 *N*-(2-(morfolinomethyl)fenyl)-4-(morfolinosulfonyl)benzamid



**Vzhled:** nažloutlá krystalická látka

**Výtěžek:** 72%

**Bod tání:** 182 - 183 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 11,50 (1H, s, H10); 8,24 (1H, d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz H3); 8,17 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz H11); 7,95 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz H12); 7,35 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H4); 7,28 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H6); 7,11 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H5); 3,72 (2H, s, H7); 3,64 (4H, m, H14); 3,56 (4H, m, H9); 2,92 (4H, m, H13); 2,43 (4H, m, H8).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 163,3; 139,2; 138,0; 137,3; 130,2; 128,2; 128,1; 126,3; 124,1; 120,7; 66,1; 65,3; 61,0; 52,6; 45,9.

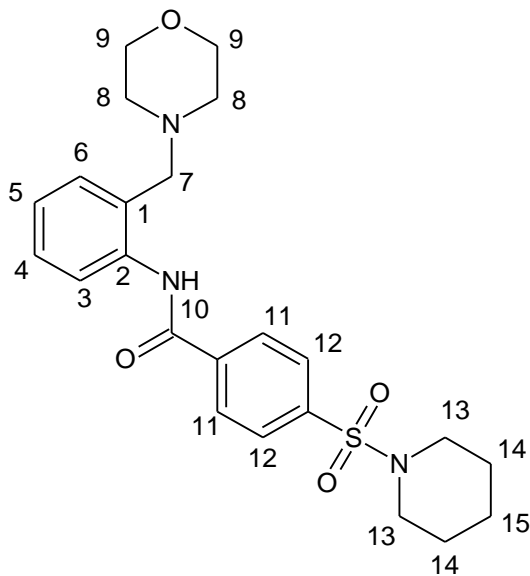
**Elementární analýza:** C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M<sub>r</sub> = 445,53)

Vypočteno: C(59,31 %), H(6,11 %), N(9,43 %), S(7,20)

Stanoveno: C(59,16 %), H(6,03 %), N(9,62 %), S(7,37).



## 2.8.7 N-(2-(morfolinomethyl)fenyl)-4-(piperidin-1-ylsulfonyl)benzamid



**Vzhled:** nažloutlá krystalická látka

**Výtěžek:** 77 %

**Bod tání:** 205 - 206 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 11,50 (1H, s, H10); 8,24 (1H, d, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz H3); 8,14 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz H11); 7,93 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz H12); 7,35 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,3 Hz, H4); 7,29 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,3 Hz, H6); 7,11 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,3 Hz, H5); 3,71 (2H, s, H7); 3,54 (4H, m, H9); 2,93 (4H, m, H13); 2,42 (4H, m, H8); 1,53 (4H, m, H14); 1,36 (2H, m, H15).

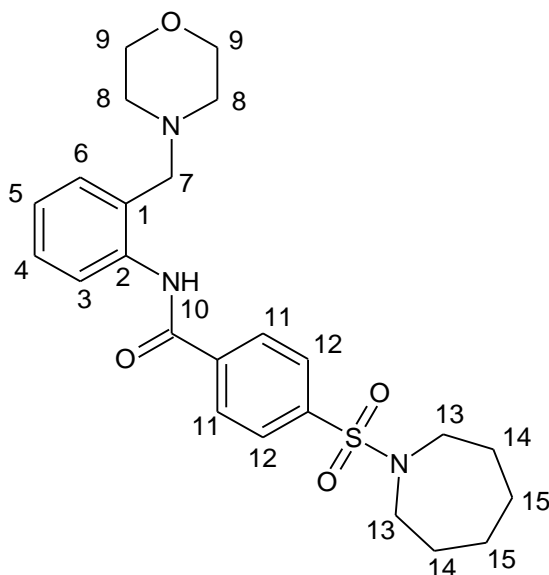
**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 163,4; 138,9; 138,4; 138,0; 130,2; 128,1; 127,9; 126,3; 124,1; 120,6; 66,1; 61,0; 52,6; 46,6; 24,7; 22,8.

**Elementární analýza:** C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> = 443,56)

Vypočteno: C(62,28 %), H(6,59 %), N(9,47 %), S(7,23)

Stanoveno: C(62,46 %), H(6,75 %), N(9,30 %), S(7,38).

### 2.8.8 4-(azepan-1-ylsulfonyl)-N-(2-(morfolinomethyl)fenyl)benzamid



**Vzhled:** nažloutlá krystalická látka

**Výtěžek:** 70 %

**Bod tání:** 150 - 151 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 11,49 (1H, s, H10); 8,25 (1H, d, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz H3); 8,11 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz H11); 7,99 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz H12); 7,35 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H4); 7,29 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H6); 7,11 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H5); 3,72 (2H, s, H7); 3,56 (4H, m, H9); 3,26 (4H, m, H13); 2,43 (4H, m, H8); 1,62 (4H, m, H14); 1,50 (2H, m, H15).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 163,4; 138,9; 138,4; 138,0; 130,2; 128,1; 127,9; 126,3; 124,1; 120,6; 66,1; 61,0; 52,6; 47,8; 28,4; 26,4.

**Elementární analýza:** C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M<sub>r</sub> = 457,59)

Vypočteno: C(63,00 %), H(6,83 %), N(9,18 %), S(7,01)

Stanoveno: C(63,16 %), H(6,74 %), N(9,32 %), S(6,88).

### 3. Diskuze

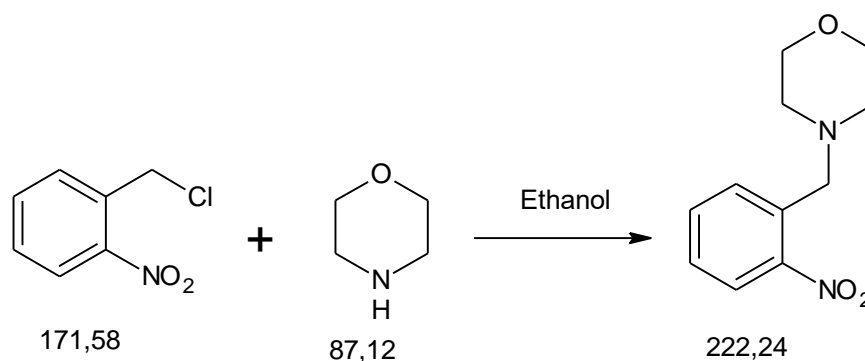
V rámci této bakalářské práce byl vybranou metodou připraven 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilin. Tato sloučenina byla dále využita k syntéze vybraných sulfamoylbenzamidových derivátů.

#### 3.1 Syntéza 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilinu

2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilin byl připraven dvoustupňovou syntézou. V prvním reakčním stupni reagoval 1-(chloromethyl)-2-nitrobenzen s morfolinem v ethanolu za vzniku 4-[(2-nitrophenyl)methyl]morfolinu. Tento meziprodukt byl v následujícím reakčním stupni hydrogenován za vzniku požadovaného 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilinu.

##### 3.1.1 4-[(2-nitrofenyl)methyl]morfolin

Tato sloučenina byla připravena reakcí 1-(chloromethyl)-2-nitrobenzenu s morfolinem. Reakce byla prováděna v ethanolu.

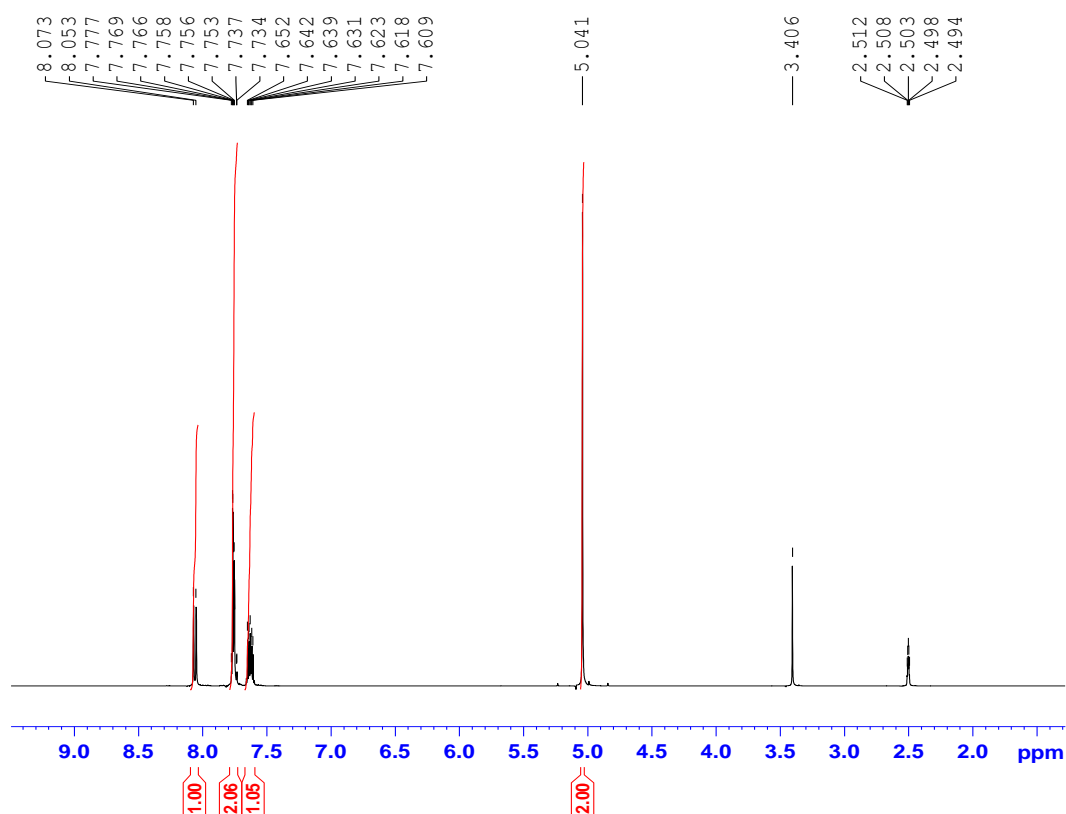


Do roztoku 1-(chloromethyl)-2-nitrobenzenu v ethanolu byl naráz přidán morfolin. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc a poté byla k dokončení reakce 1 hodinu refluxována. Morfolin v reakci působí jednak jako reaktant a dále také jako báze k vázání reakcí vzniklého chlorovodíku. Po ukončení reakce byl z reakční směsi destilací za sníženého tlaku oddestilován veškerý ethanol. Získaný destilační zbytek byl dále rozpuštěn ve směsi vody a kyseliny chlorovodíkové. Produkt byl takto převeden na ve vodě rozpustnou

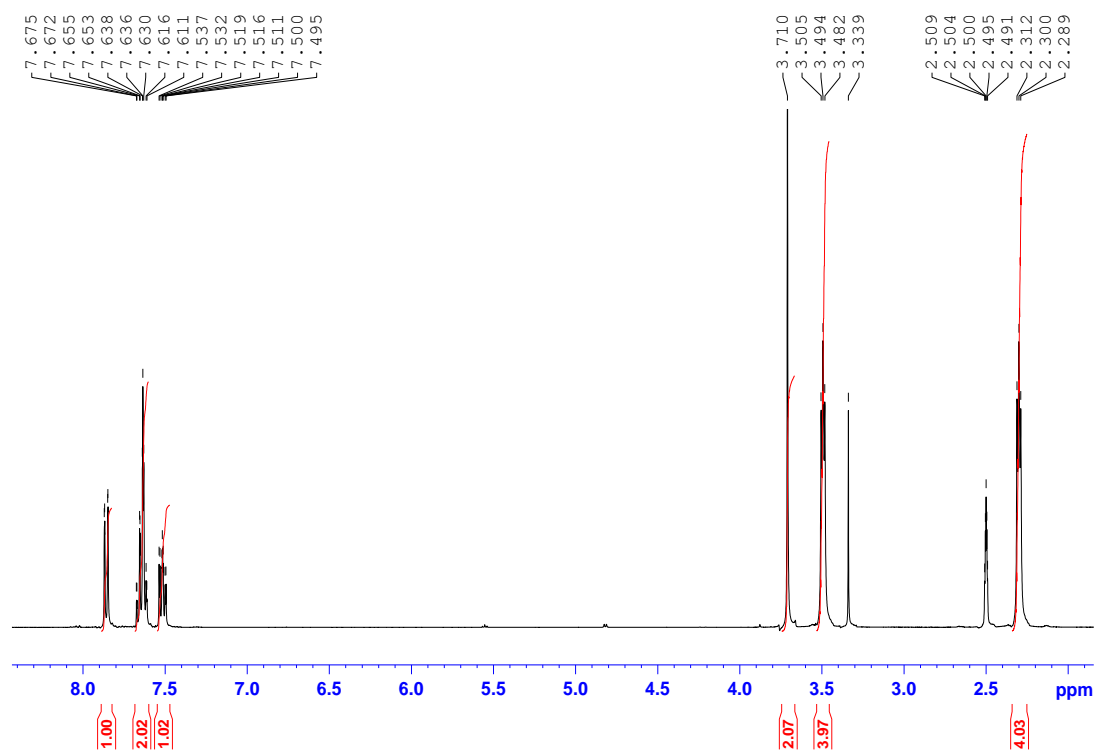
hydrochloridovou sůl, která byla následně extrahována diethyletherem, čímž byly z reakční směsi odstraněny organické nečistoty, včetně nezreagovaného výchozího 1-(chloromethyl)-2-nitrobenzenu.

Extrahovaná vodná fáze byla následně zalkalizována přidávkem pevného NaOH, čímž byl produkt převeden z hydrochloridové soli zpět na amin ve formě báze, který již není ve vodě rozpustný a vylučoval se ve formě oranžového oleje. Alkalizace byla ukončena při modrém zbarvení pH papírku. Po alkalizaci byl produkt z vodného roztoku izolován extrakcí diethyletherem. Z organické fáze byl destilací oddestilován veškerý diethylether. Destilace v první fázi probíhala atmosféricky a ve druhé fázi za sníženého tlaku (40 °C, 800 - 10 mbar). Produkt byl ve formě oranžového oleje bez další rafinace použit do dalšího reakčního stupně. Tato sloučenina byla připravena v 84 % výtěžku.

Připravený meziprodukt byl charakterizován měřením bodu tání, NMR spektrometrií a elementární analýzou. Vlivem substituce, kde byl chlor v postranním řetězci nahrazen morfolinem, došlo k výraznému snížení hodnoty chemického posunu protonů methylenové skupiny CH<sub>2</sub>. Přítomnost nitro skupiny na benzenovém jádru opět charakterizují vyšší hodnoty chemických posunů protonů na benzenovém kruhu. Ve spektru jsou též přítomny signály CH<sub>2</sub> protonů morfolinu.



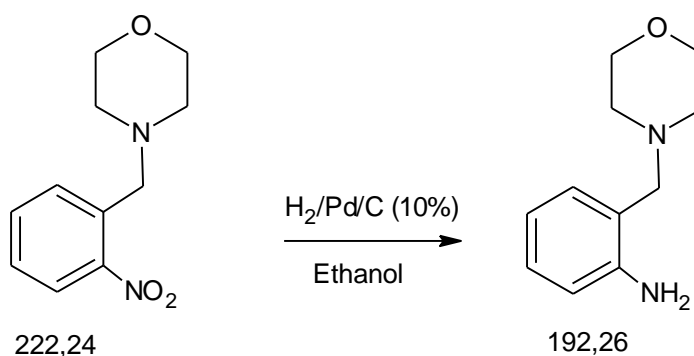
**Obr.1:** <sup>1</sup>H NMR spektrum sloučeniny 2-nitrobenzylchloridu



**Obr.2:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum sloučeniny 4-[(2-nitrofenyl)methyl]morfolinu

### 3.1.2 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilin

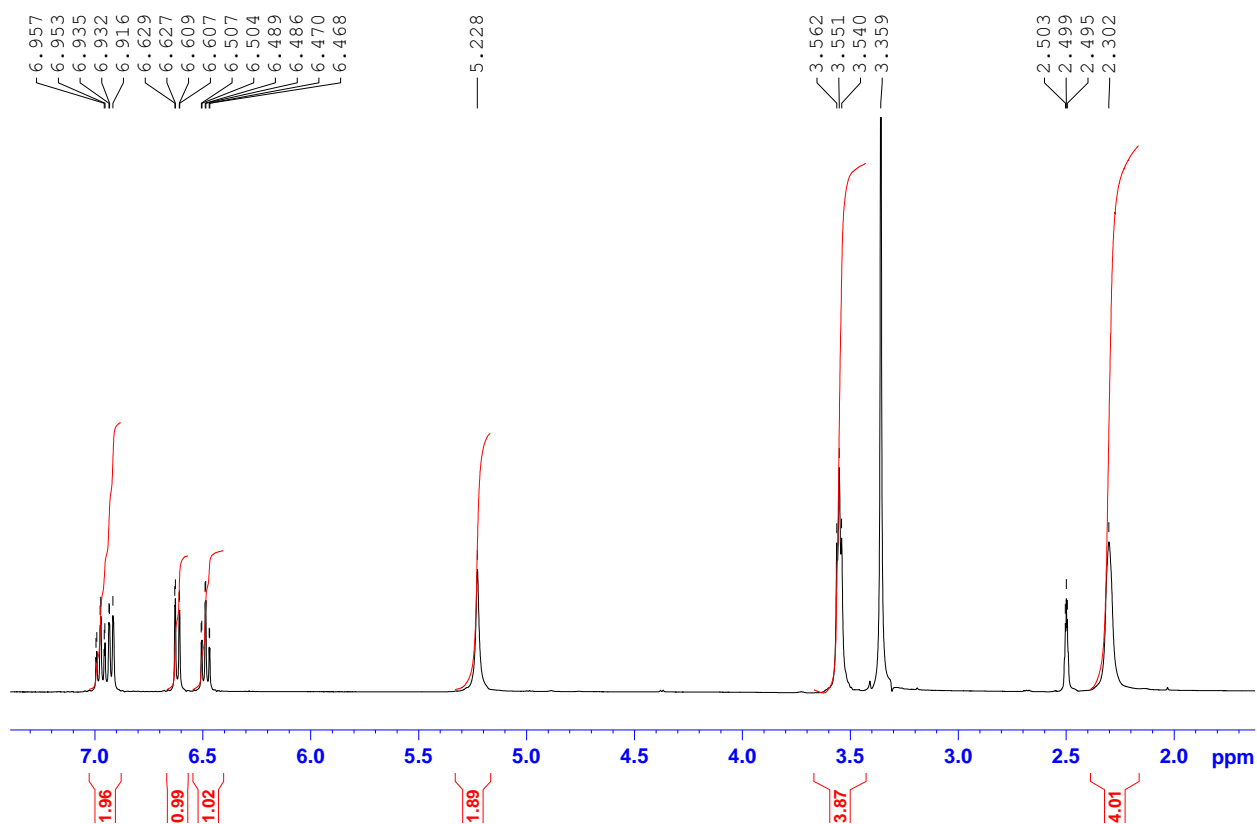
Produkt prvního reakčního kroku byl dále redukován za vzniku požadovaného 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilinu



Redukce vodíkem byla realizována v míchaném nerezovém autoklávu. Jako rozpouštědlo byl použit methanol. Reakce byla katalyzována 10 % Pd/C. Hydrogenační reakce byla prováděna při tlaku 0,9 - 1 MPa. Reaktor byl

po rozpuštění nitrolátky a přidání katalyzátoru uzavřen a propláchnut vodíkem. Poté bylo zapnuto míchání a tlak vodíku v reaktoru byl nastaven na požadovanou hodnotu. Reakční směs byla při tomto tlaku bez zahřívání míchána přes noc. Vlastní reakce je lehce exotermní, během reakce docházelo k mírnému vzestupu teploty. Po ukončení hydrogenace byl reaktor odtlakován a reakční směs byla přefiltrována přes skládaný filtr, čímž byl z reakční směsi odstraněn katalyzátor. Z takto získaného filtrátu byl následně oddestilován za sníženého tlaku veškerý methanol (50 °C, 200 - 10 mm). Produkt byl získán ve formě načervenalého oleje. Požadovaný produkt byl krystalizován z *n*-hexanu. 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilin byl připraven ve formě nažloutlého krystalického produktu v 96 % výtěžku.

Připravený produkt byl charakterizován měřením bodu tání, NMR spektrometrií a elementární analýzou. V <sup>1</sup>H NMR spektru je již přítomen signál protonů vzniklé aminoskupiny (5,23 ppm). Protony benzenového jádra vykazují vlivem redukce nitro skupiny na aminoskupinu výrazně nižší posuny.



**Obř.3:** <sup>1</sup>H NMR spektrum sloučeniny 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilinu

## 3.2 Syntéza sulfonamidů

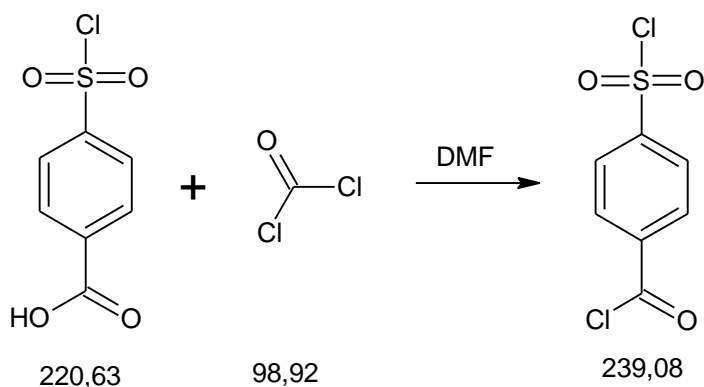
V rámci bakalářské práce byla dále připravena série vybraných sulfamoylbenzamidů. Při této syntéze byly využity dvě metody. V prvním reakčním stupni, který je pro obě metody stejný, reagovala 4-(chlorosulfonyl)benzoová kyselina s fosgenem za vzniku 4-(chlorosulfonyl)benzoyl chloridu.

Při použití metody A reagoval v následujícím reakčním stupni 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilin s 4-(chlorosulfonyl)benzoyl chloridem za vzniku 4-({2-[(morfolin-4-yl)methyl]fenyl}karbamoyl)benzen-1-sulfonyl chloridu, který byl izolován krystalizací a následně filtrací. Tento meziprodukt reagoval v dalším reakčním stupni s *N,N*-diethylaminem za vzniku 4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)-*N*-(2-(morfolinomethyl)fenyl)benzamidů.

Při použití metody B nebyl po druhém reakčním stupni izolován meziprodukt 4-({2-[(morfolin-4-yl)methyl]fenyl}karbamoyl)benzen-1-sulfonyl chlorid. Syntéza pokračovala dále reakcí s sekundárním aminem. Při použití metody B byl izolován až konečný produkt.

### 3.2.1 4-(chlorosulfonyl)benzoyl chlorid

Tento meziprodukt byl syntetizován reakcí 4-(chlorosulfonyl)benzoové kyseliny s plynným fosgenem.



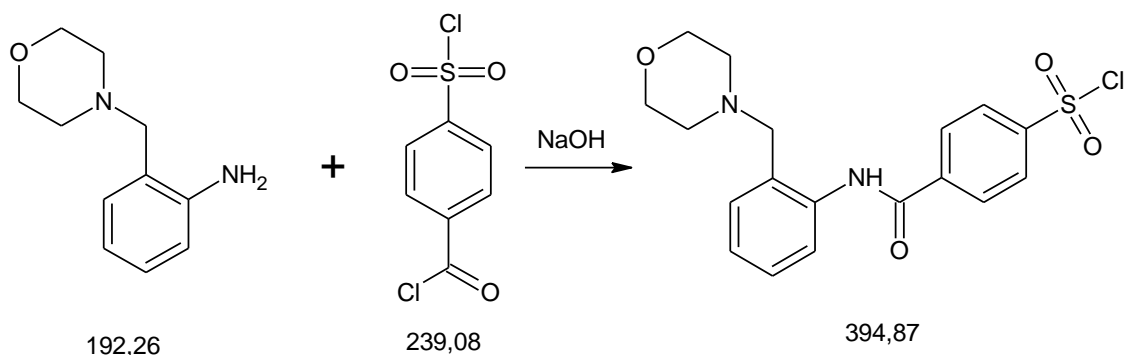
Chloridační reakce byla prováděna v toluenu a byla katalyzována *N,N*-dimethylformamidem. Vstupní suroviny toluen a 4-(chlorosulfonyl)benzoová

kyselina mohou obsahovat vlhkost, která by mohla negativně ovlivňovat průběh reakce. Proto byla reakční směs po předložení surovin vysušena azeotropickou destilací. Destilace byla ukončena po dosažení teploty 110 °C na přestupníku. Vlastní fosgenační reakce probíhala při teplotě 95 – 105 °C. Reakční směs byla po vysušení ochlazena na požadovanou teplotu a do reakční směsi bylo přidáno katalytické množství DMF. Následně byl do reakční směsi uváděcí trubicou postupně zaváděn plynný fosgen. Množství spotřebovaného fosgenu bylo odečítáno na váze, kde byla ocelová lahev s fosgenem umístěna. Chloridační reakce byla doprovázena vývinem HCl a CO<sub>2</sub>. Zplodiny reakce byly zaváděny do sypané absorpční kolony zkrápěné 10 % vodným roztokem NaOH. Konec reakce byl signalizován rozpuštěním výchozí kyseliny a tmavnutím reakční směsi tvorbou dehtovitého produktu polymerizované Vilsmaierovy soli. Následně byla reakční směs refluxována další hodinu z důvodu odstranění fosgenu. Reakční směs byla dále přefiltrována, čímž byla zbavena dehtovitých nečistot. Z reakční směsi byla dále destilací za sníženého tlaku oddestilována část toluenu. Takto připravený produkt byl v toluenovém roztoku bez dalších úprav použit do dalšího reakčního stupně.

### 3.2.2 4-({2-[(morfolin-4-yl)methyl]fenyl}karbamoyl)benzen-1-sulfonyl chlorid

#### Metoda A

Tento meziprodukt byl syntetizován reakcí 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilinu s 4-(chlorosulfonyl)benzoyl chloridem. Reakce byla prováděna v toluenu.

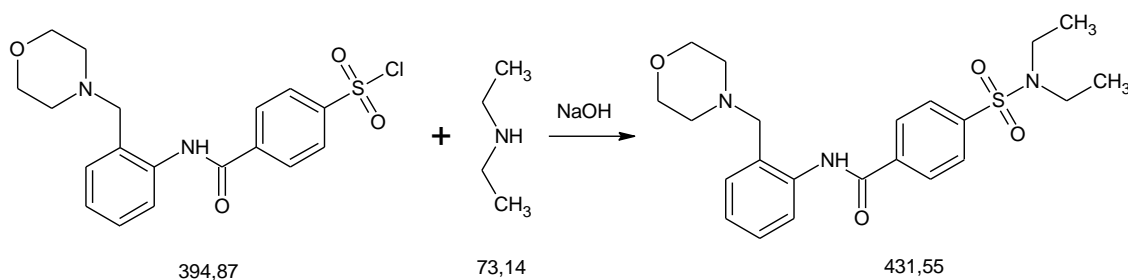




Do roztoku 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilinu v toluenu byl přidán toluenový roztok 4-(chlorosulfonyl)benzoyl chloridu. Jako báze k neutralizaci reakcí vzniklého HCl byl použit 10 % vodný roztok NaOH. Po úpravě pH na hodnotu 11 – 12 byla do reakční směsi přidána voda. Po ukončení reakce byla z reakční směsi oddělena vodná vrstva, čímž byly z reakční směsi odstraněny anorganické nečistoty včetně reakcí vzniklého NaCl. Z organické vrstvy byla destilací za sníženého tlaku (100 – 10 mbar) oddestilována část toluenu. Po ochlazení reakční směsi byl produkt izolován krystalizací a následnou filtrací. Při syntéze tohoto meziprojektu bylo dosaženo 73 % výtěžku.

### Sulfamoylamidy

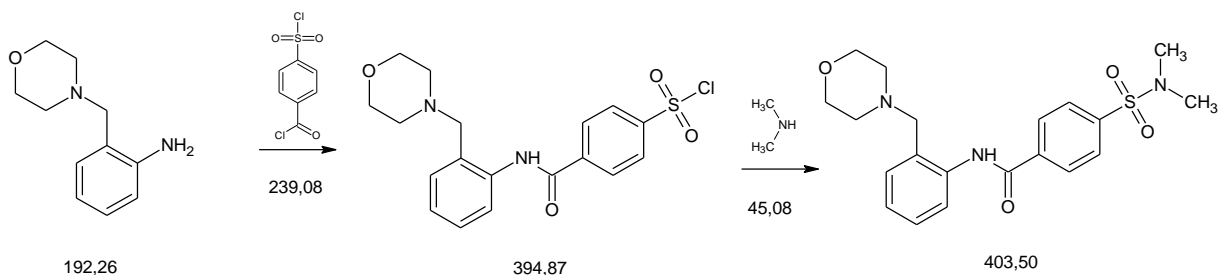
V posledním reakčním stupni reagoval 4-({2-[(morfolin-4-yl)methyl]fenyl}karbamoyl) benzen-1-sulfonyl chlorid s *N,N*-diethylaminem v toluenu.



Do roztoku 4-({2-[(morfolin-4-yl)methyl]fenyl}karbamoyl) benzen-1-sulfonyl chloridu v toluenu byl přidán *N,N*-diethylamin. Jako báze k neutralizaci reakcí vzniklého HCl byl opět použit 10 % vodný roztok NaOH. Po úpravě pH na hodnotu 11 – 12 byla do reakční směsi stejně jako v minulém reakčním stupni přidána voda. Po ukončení reakce byla opět z reakční směsi oddělena vodná vrstva, čímž byly z reakční směsi odstraněny anorganické nečistoty včetně reakcí vzniklého NaCl. Z organické vrstvy byla destilací za sníženého tlaku (100 – 10 mbar) oddestilována část toluenu. Po ochlazení reakční směsi byl produkt izolován krystalizací a následnou filtrací. Produkt byl připraven v 73 % výtěžku.

## Metoda B

Při použití metody **B** byly první dva stupně provedeny stejným způsobem jako v případě použití metody **A**. V tomto případě nebyl po druhém reakčním kroku izolován meziprodukt 4-({2-[(morfolin-4-yl)methyl]fenyl}karbamoyl)benzen-1-sulfonyl chlorid.



Do reakční směsi byl dále přidán vybraný sekundární amin a dále bylo opět upraveno pH 10 % vodným roztokem na hodnotu 12 – 13. Další postup zpracování reakční směsi je shodný jako u metody **A**. Do reakce byly jako sekundární aminy použity *N,N*-dimethylamin (40 % vodný roztok), morfolin, piperazin a azepan. Požadované sloučeniny byly připraveny ve výtěžcích 70 – 77 %. Připravené produkty byly charakterizovány měřením bodu tání, NMR spektrometrií a elementární analýzou. Syntéza provedená metodou **B** se jeví jako technologicky schůdnější vzhledem ke vzniku většího množství odpadů a navíc nevyžaduje izolaci meziproduktu.

## 4. Závěr

V rámci této bakalářské práce byla provedena syntéza 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilinu, který byl využit jako výchozí sloučenina pro syntézy sulfamoylbenzamidových derivátů. Cílem práce bylo provést literární rešerši a nalézt postupy syntézy 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilinu a vybraných derivátů.

Na základě získaných informací byla navržena vhodná metoda přípravy 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilinu. Tato sloučenina byla v rámci experimentální práce připravena dvoustupňovou syntézou. 2-[(morfolin-4-yl)methyl]anilinu byl dále použit pro syntézu nových sulfamoylbenzamidových derivátů. Při syntéze těchto derivátů byly zkoušeny dvě reakční cesty. Při použití obou reakčních cest byly sulfamoylbenzamidové deriváty připraveny třístupňovou syntézou.

Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání a NMR spektrometrií. Čistota připravených látek byla ověřena elementární analýzou.

## 5. Použitá literatura

1. IRANPOOR, Nasser; FIROUZABADI, Habib; GHOLINEJAD, Mohammad; 4-Aminophenyldiphenylphosphinite (APDPP), a new heterogeneous and acid scavenger phosphinite — Conversion of alcohols, trimethylsilyl, and tetrahydropyranyl ethers to alkyl halides with halogens or *N*-halosuccinimides. *Canadian Journal of Chemistry*. **2006**, 84 (7),s. 1006-1012. ISSN 0008-4042
2. FIROUZABADI, Habib; SHIRINY, New application of tungsten hexachloride (WCl<sub>6</sub>) in organic synthesis. Halo-de-hydroxylation and dihalo-de-oxo-substitution reactions. *Tetrahedron*, **1996**, vol 52 (47), s. 14929-14936. ISSN 0040-4020
3. RUI, Ding; YONG, He; XIAO, Wang; JINGLI, Xu; YURONG, Chen; MAN, Feng; CHUANMIN, Qi; Treatment of alcohols with tosyl chloride does not always lead to the formation of tosylates. *Molecules*. **2011**, 16 (7), s. 5665 – 5673. ISSN 1420-3049
4. YAWER, Mirza Arfan; SLEZIAKOVA, Kristina; PAVLOVEC, Lukas; SINDELAR, Vladimir; Bambusurils Bearing Nitro Groups and Their Further Modifications. *European Journal Of Organic Chemistry*. **2018**, 2018 (1), s. 41-47. ISSN 1434-193X
5. KIRKPATRICK, D. Lynn; JOHNSON, E. Keith; SARTORELLI, C. Alan; Nitrobenzyl Derivatives as Bioreductive Alkylating Agents: Evidence for the Reductive Formation of a Reactive Intermediate. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1986**, vol. 29 (10), s. 2048 – 2052. ISSN 0022-2623
6. ADIMURTHY, Subbarayappa; JOSHI, Girdhar; A fast and Highly efficient method for the synthesis of tertiary amines in aqueous medium. *Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry*, **2010**, 49 (6), s. 771-775. ISSN 0376-4699

7. LEFFLER, T. Marlin; VOLWILER, H. Ernest; N-Aralkylmorpholines. *Journal of the American Chemical Society*. **1938**, 60 (4), s. 896-899. ISSN 0002-7863
8. GAY, Marion; CARATO, Pascal; COEVOET, Mathilde; RENAULT, Nicolas; LARCHENCHÉ, Paul-Emanuel; BARCZYK, Amélie; YOUS, Saïd; BUEÉ, Luc; SERGEANT, Nicolas; MELNYK, Patricia; Newphenylanilinederivatives as modulators of amyloid protein precursor metabolism. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2018**, 26 (8), s. 2151 – 2164. ISSN 0968-0896
9. MERCH SHARP & DOHME Ltd. Benzodiazepine derivatives. Inventors: Mark S. CHAMBERS a Stephen R. FLETCHER. US 5556969 A. 19. 9. 1996.
10. SAMMONS, M. F.; KHARADE, S. V.; FILIPSKI, K. J.; BOEHM, M.; SMITH, A. C.; SHAVNYA, A.; FERNANDO, D. P.; DOWLING, M. S.; CARPINO, P. A.; CASTLE, N. A.; ZELLMER, S. G.; ANTONIO, B. M.; GOSSET, J. R.; CARLO, A. a DENTON, J. S. Discovery and in vitro optimization of 3-sulfamoylbenzamides as ROMK inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. **2018**, 9 (2), s. 125–130. ISSN 1948-5875
11. VANDYCK, K.; ROMBOUTS, G.; STOOPS, B.; TAHRI, A.; VOS, A.; VERSCHUEREN, W.; WU, Y.; YANG, J.; HOU, F.; HUANG, B.; VERGAUWEN, K.; DEHERTOGH, P.; BERKE, J. M. a RABOISSON, P. Synthesis and evaluation of N-phenyl-3-sulfamoyl-benzamide derivatives as capsid assembly modulators inhibiting hepatitis B virus (HBV). *Journal of Medicinal Chemistry*. **2018**, 61 (14), s. 6247–6260. ISSN 0022-2623
12. YANG, Y.-L.; RAJAGOPAL, B.; LIANG, Ch.-F.; CHEN, Ch.-Ch.; LAI, H.-P.; CHOU, Ch.-H.; LEE, Y.-P.; YANG, Y.-L.; ZENG, J.-W.; OU, Ch.-L. a LIN, P.-Ch. Chemoselective synthesis of aryl carboxamido sulfonic acid derivatives. *Tetrahedron*. **2013**, 69 (12), s. 2640–2646. ISSN 0040-4020

13. ŠIMKOVÁ, Z. *Příprava nových chirálních N-substituovaných sulfonamidů obsahujících benzthiazolový blok*. Pardubice, 2018. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická. Ústav organické chemie a technologie
14. HANUSEK, J. a ŠIMŮNEK, P. *Základy organické syntézy*. Vyd. 1. Pardubice: Univerzita Pardubice, **2012**. ISBN 978-80-7395-531-1
15. SUSTMANN, R. Synthesis of Acid Halides, Anhydrides and Related Compounds. In: TROST, B. M. a FLEMING, I. *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*. Oxford: Elsevier, 1991. s. 301–321. Vol. 6. [cit. 27. 6. 2019]. ISBN 978-0-08-040597-1. Dostupné také z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt004K70M1/comprehensive-organic/synthesis-acid-introduction>
16. SENET, J.-P. *The Recent Advance in Phosgene Chemistry*. Paříž: Groupe SNPE, **2004**.
17. COTARCA, L. a ECKERT, H. *Phosgenations – A Handbook*. Weinheim: Wiley, **2003**. s. 656. ISBN 3-527-29823-1.
18. ALDABBAGH, F. Acid Halides. In: KATRITZKY, A. R. a TAYLOR, R. J. K. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*. Oxford: Elsevier, **2005**. s. 1–17. Vol. 5. [cit. 28. 6. 2019]. ISBN 0-08-044257-9.
19. ODEHNALOVÁ, H. *Příprava biologicky aktivních sulfamoylbenzamidů s benzthiazolovým blokem*. Pardubice, 2019. Diplomová práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická. Ústav organické chemie a technologie

20. POHANISH, R. P. *Sittig's Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens* [Online]. 6th Ed. Oxford: Elsevier, 2012. [cit. 28. 6. 2019]. ISBN 978-1-4377-7869-4. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1016/C2009-0-64361-0>
21. ATSDR – Medical Management Guidelines (MMGs): Phosgene. *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* [online]. Last update 21. 10. 2014 [cit. 1. 7. 2019].  
Dostupné z: <https://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=1201&tid=182>
22. BIAVA, Mariangela; FIORAVANTI, Rossella; PORRETTA, Giulio, Cesare; SLEITER, Giancarlo; DEIDDA, Delia; LAMPIS, Giorgio; POMPEI, Raffaello; Antimycobacterial activity of new ortho-, meta- and para-toluidine derivates. *Il Farmaco*. **1999**, 54 (11-12), 721-727. ISSN 0014-827X
23. SCHULTE, L. Michael; DAWSON, S. Eric; SALEH, A. Sam; CUTHBERTSON, L. MADISON; MANNING, H. Charles; 2-Substituted Nc-glutamylanilides as novel probes of ASCT2 with improved potency. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2015**, 25 (1), 113-116. ISSN 0960-894X
24. MATUŠKOVÁ A. *Příprava a charakterizace nových Schiffovýchbází obsahujících pendantní aminoskupinu*. Pardubice, 2014. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická. Ústav organické chemie a technologie