

**UNIVERZITA PARDUBICE**

**Fakulta chemicko-technologická**

**SYNTÉZA BIOLOGICKY AKTIVNÍCH SULFONAMIDOVÝCH  
DERIVÁTŮ (MORFOLIN-4-YLMETHYL)ANILINU**

**Bc. Zuzana Šimková**

**Diplomová práce**

**2020**

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2019/2020

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Zuzana Šimková**  
Osobní číslo: **C18471**  
Studijní program: **N2808 Chemie a technologie materiálů**  
Studijní obor: **Technologie organických specialit**  
Téma práce: **Syntéza biologicky aktivních sulfonamidových derivátů (morfolin-4-ylmethyl)anilinu**  
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Zásady pro vypracování

Teoretická část:

1. Zpracovat známé poznatky o syntéze 2 a 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu.
2. Zpracovat známé poznatky o syntéze sulfonamidů a jejich biologických aktivitách.

Experimentální část:

1. Vhodnou metodou připravit 2 a 4-(morfolin-4-ylmethyl)aniliny.
2. Vyvinout vhodnou metodu přípravy vybraných sulfonamidů.
3. Touto metodou připravit sérii vybraných sulfonamidů.
4. Připravené sloučeniny charakterizovat dostupnými experimentálními metodami.
5. Výsledky zpracovat formou závěrečné zprávy.

Rozsah pracovní zprávy:  
Rozsah grafických prací:  
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Veškerá dostupná odborná literatura.

Vedoucí diplomové práce: **doc. Ing. Vladimír Pejchal, Ph.D.**  
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání diplomové práce: **28. února 2020**

Termín odevzdání diplomové práce: **7. května 2020**

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

**prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

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

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

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

V Pardubicích dne 30. 6. 2020

Bc. Zuzana Šimková

Poděkování:

Ráda bych poděkovala panu doc. Ing. Vladimíru Pejchalovi, Ph.D., vedoucímu mé diplomové práce, za jeho cenné rady a důležité pokyny při vypracování této závěrečné práce. Také bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za jejich podporu v průběhu celého studia.

## **ANOTACE**

Tato práce se zabývá přípravou nových biologicky aktivních sulfonamidových derivátů (morfolin-4-ylmethyl)anilinu. Nejprve byla provedena literární rešerše, jejímž cílem bylo shrnout biologické aktivity známých substituovaných *N*-fenyl-fenylsulfonamidů a (morfolin-4-ylmethyl) anilinů a také shrnout obecné možnosti jejich přípravy. Dále byla v experimentální části vhodnou metodou připravena řada nových sloučenin. Ty byly charakterizovány bodem tání, NMR spektrometrií a elementární analýzou.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Sulfonamidy, morfolin, deriváty, redukce, NMR.

## **ANNOTATION**

This thesis deals with the preparation of new biologically active sulfonamide derivatives of (morpholin-4-ylmethyl) aniline. First, a literature search was performed to summarize the biological activities of known substituted *N*-phenyl-phenylsulfonamides and (morpholin-4-ylmethyl) anilines and also to summarize the general possibilities for their preparation. Furthermore, in the experimental part, a number of new compounds were prepared by a suitable method. These were characterized by melting point, NMR spectrometry, and elemental analysis.

## **KEY WORDS**

Sulfonamides, morpholine, derivatives, reduction, NMR.

# OBSAH

<b>0 ÚVOD</b> .....	<b>15</b>
<b>1 TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>16</b>
1.1 SULFONAMIDY.....	16
1.1.1 Obecná charakteristika .....	16
1.1.2 Biologická aktivita.....	16
1.1.3 Příprava sulfonamidů.....	24
1.2 (MORFOLIN-4-YLMETHYL) ANILINY.....	26
1.2.1 Obecná charakteristika .....	26
1.2.2 Biologická aktivita.....	26
1.2.3 Postup přípravy (morfolin-4-ylmethyl)anilinů.....	28
<b>2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>35</b>
2.1 KOMERČNĚ DOSTUPNÁ ČINIDLA.....	35
2.2 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH LÁTEK .....	37
2.2.1 Příprava 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu .....	37
2.2.2 Příprava 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu .....	38
2.2.3 Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu metodou A.....	39
2.2.4 Příprava 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu metodou A.....	40
2.2.5 Příprava 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu metodou B.....	41
2.3 PŘÍPRAVA SULFONAMIDŮ .....	43
2.3.1 <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid.....	43
2.3.2 <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	44
2.3.3 4-methyl- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	45
2.3.4 4-methyl- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	46
2.3.5 3-fluor- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid.....	47
2.3.6 3-fluor- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid.....	48
2.3.7 3-fluor-4-methyl- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	49



2.3.8 3-fluor-4-methyl - <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	50
2.3.9 3,5-difluor- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	51
2.3.10 3,5-difluor- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	52
2.3.11 3-chlor- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	53
2.3.12 3-chlor- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	54
2.3.13 3-chlor-4-methyl- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzenlsulfonamid .....	55
2.3.14 3-chlor-4-methyl- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	56
2.3.15 3,5-dichlor- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	57
2.3.16 3,5-dichlor- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	58
2.5 METODY CHARAKTERIZACE .....	59
2.5.1 Bod tání .....	59
2.5.2 NMR spektroskopie.....	59
2.5.3 Elementární analýza .....	59
2.6. CHARAKTERIZACE PŘIPRAVENÝCH VÝCHOZÍCH LÁTEK .....	60
2.6.1 4-(2-nitrobenzyl)morfolin .....	60
2.6.2 4-(4-nitrobenzyl)morfolin.....	61
2.6.3 2-(morfolin-2-ylmethyl)anilin .....	62
2.6.2 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilin .....	63
2.7. CHARAKTERIZACE PŘIPRAVENÝCH SULFONAMIDŮ .....	64
2.7.1 <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)-benzensulfonamid.....	64
2.7.2 <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	65
2.7.3 4-methyl- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	66
2.7.4 4-methyl- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	67
2.7.5 3-fluor- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid.....	68
2.7.6 3-fluor- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid.....	69
2.7.7 3-fluor-4-methyl- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	70
2.7.8 3-fluor-4-methyl - <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid.....	71

2.7.9 3,5-difluor- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	72
2.7.10 3,5-difluor- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	73
2.7.11 3-chlor- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	74
2.7.12 3-chlor- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	75
2.7.13 3-chlor-4-methyl- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	76
2.7.14 3-chlor-4-methyl- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	77
2.7.15 3,5-dichlor- <i>N</i> -(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	78
2.7.16 3,5-dichlor- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid .....	79
<b>3 VÝSLEDKY A DISKUZE .....</b>	<b>80</b>
3.1 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH LÁTEK .....	80
3.1.2 První reakční stupeň .....	80
3.1.2 Druhý reakční stupeň .....	81
3.2 PŘÍPRAVA SULFONAMIDŮ .....	84
<b>4 ZÁVĚR .....</b>	<b>87</b>
<b>POUŽITÁ LITERATURA.....</b>	<b>88</b>

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1	Obecná struktura sulfonamidů .....	16
Obrázek 2	Prontosil rubrum (a) a Dipron (b) .....	16
Obrázek 3	Obecná struktura antibakteriálních sulfonamidů a příklady možných .....	17
Obrázek 4	Strukturní podobnost PABA (a) s Dipronem (b) .....	17
Obrázek 5	Obecná struktura antibakteriálních sulfonamidů (a), sulfonylmočoviny (b) a léčivo tolbutamid (c) .....	18
Obrázek 6	Zástupci sulfonamidových diuretik: acetazolamid (a), hydrochlorothiazid (b) a furosemid (c) .....	20
Obrázek 7	Naratriptan .....	20
Obrázek 8	Celecoxib (a) a valdecoxib (b) .....	21
Obrázek 9	<i>N</i> -(3-hydroxy)fenyl-3,5-dinitro- <i>N,N</i> -dibutylsulfanilamid .....	21
Obrázek 10	Inhibitory HIV-1 integrázy: látka 9e (a) a látka 9f (b) .....	22
Obrázek 11	Silvestat (a) a sloučenina 6 (b) .....	24
Obrázek 12	Struktura 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu (a) a 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu (b) .....	26
Obrázek 13	4-{2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl}-benzyl}-morfolin (a) .....	27
Obrázek 14	<i>N</i> 1-(4-{4-amino-1-[4-(morfolinmethyl)fenyl]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin-3-yl}-2-methoxyfenyl)-2-fluor-4-(trifluormethyl)benzamid (a) a 4-isopropyl-6-{5-methansulfonyl-4-[4-(morfolin-4-ylmethyl)-fenyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-benzen-1,3-diol (b) .....	28
Obrázek 15	NMR spektrum produktů debenzylace 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu .....	82
Obrázek 16	NMR spektrum 3-chlor- <i>N</i> -(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamidu .....	85

## SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1 Obecná příprava sulfonamidů .....	24
Schéma 2 Reakce chlorovodíku s amoniakem .....	25
Schéma 3 Obecný postup při syntéze 4-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu .....	29
Schéma 4 Obecný postup při syntéze 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu .....	30
Schéma 5 Příprava 4-nitrobenzyl bromidu .....	30
Schéma 6 Příprava 4-nitrobenzyl chloridu .....	31
Schéma 7 Příprava 2-nitrobenzyl chloridu .....	31
Schéma 8 Příprava 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu z výchozího alkoholu .....	31
Schéma 9 Příprava 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu z 4-nitrobenzyl bromidu .....	32
Schéma 10 Příprava 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu ze 4-nitrobenzyl chloridu .....	32
Schéma 11 Schéma 9 Příprava 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu .....	32
Schéma 12 Příprava 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu redukcí Fe/NH <sub>4</sub> Cl .....	33
Schéma 13 Příprava 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu redukcí vodíkem .....	33
Schéma 16 První reakční stupeň syntézy .....	80
Schéma 17 Druhý reakční stupeň syntézy .....	83
Schéma 18 Třetí reakční stupeň syntézy .....	83
Schéma 19 Příprava sulfonamidových derivátů (morfolin-4-ylmethyl)anilinu .....	86

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

5-HT – 5-hydroxytryptamin, serotonin

AIDS – syndrom získaného selhání imunity

ALI – akutní trauma plic

APDPP – 4-aminofenyldifenylfosfinit

ATP – adenosintrifosfát

ARDS – syndrom akutní dechové tísně

cDNA – komplementární deoxyribonukleová kyselina

c-RAF – proto-onkogenní serin/threonin-proteinová kináza

COX-2 – cyklooxygenáza-2

DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EtOH – ethanol

HAART – vysoce aktivní antiretroviróvá terapie

HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti

HMGB1 – high-mobility group box 1, amphoterin

HRMS – hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením

HSP – protein teplotního šoku

IC<sub>50</sub> – inhibiční koncentrace

IL – interleukin

IN – integráza

MALDI – Laserová desorpce / ionizace pomocí matice

MAP – mitogenem aktivované proteinkinázy

MeOH – methanol

NaDS – dodecylsírán sodný

NBS – *N*-bromsukcinimid

NCS – *N*-chlorsuccinimid

NE – neutrofilní elastáza

NMR – nukleární magnetická rezonance

PABA – paraaminobenzoová kyselina

PLK1 – Serine/threonin-proteinová kináza

SIRS – systémová zánětová odpověď organismu

TEA – triethylamin

THF - tetrahydrofuran

TNF- $\alpha$  – faktor nádorové nekrózy  $\alpha$

WHO – Světová zdravotnická organizace

## 0 ÚVOD

Sulfonamidy jsou velmi rozsáhlá a rozmanitá skupina chemických látek obsahujících ve své struktuře sulfonamidovou skupinu. Tyto látky mají řadu významných biologických vlastností. Sulfonamidy se hojně využívají jako antibakteriální látky a dále také jako látky protizánětlivé, diuretika a antihyperglykemika. Některé sulfonamidy též vykazují další biologické vlastnosti, ať už jako antagonisté serotoninu, inhibitory HIV-1 integrázy a neutrofilní elastázy či jako látky s antikinetoplastidickou aktivitou.

(Morfolin-4-ylmethyl) aniliny jsou aniliny, které mají v ortho-, metha- či para- poloze navázán 4-methylmorfolin. Vykazují především antimykotické a antibakteriální účinky, ale mohou také působit proti rakovinnému bujení.

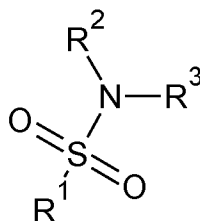
U sulfonamidových derivátů (morfolin-4-ylmethyl)anilinu lze díky jejich struktuře předpokládat možnou biologickou aktivitu. Z toho důvodu byla cílem této diplomové práce příprava série sulfonamidových derivátů (morfolin-4-ylmethyl)anilinu.

# 1 TEORETICKÁ ČÁST

## 1.1 SULFONAMIDY

### 1.1.1 Obecná charakteristika

Sulfonamidy jsou rozsáhlá skupina látek, které ve své struktuře obsahují charakteristickou sulfonamidovou skupinu. Obecný vzorec sulfonamidů je znázorněn na Obrázku 1.

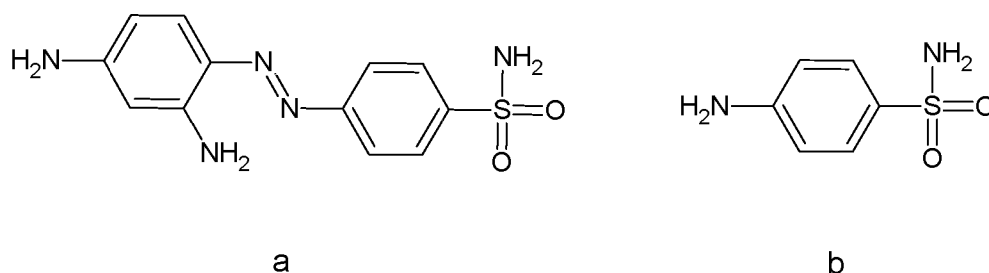


Obrázek 1 Obecná struktura sulfonamidů

### 1.1.2 Biologická aktivita

#### 1.1.2.1 Antibakteriální sulfonamidy

Na začátku 20. století objevil německý patolog a bakteriolog Gerhard Domagk červené azobarvivo prontosil rubrum a zjistil u něj antibakteriální účinky in vivo. Následně v roce 1936 Ernest Fourneau zjistil, že se jedná o proléčivo, které se v organismu mění na prontosil album. Tato účinná látka byla pojmenována Dipron a stala se prvním léčivem z řady sulfonamidů. Obě sloučeniny jsou vyobrazeny na Obrázku 2. Za objev prontosilu rubrum obdržel Gerhard Domagk roku 1939 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu<sup>1,2,3</sup>.



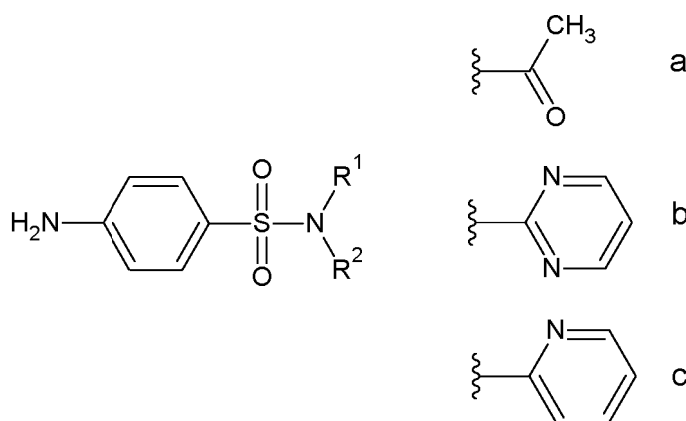
Obrázek 2 Prontosil rubrum (a) a Dipron (b)

Biologická aktivita sulfonamidů se velmi liší v závislosti na substituentech navázaných na obecné struktuře. Sulfonamidy s aromatickým aminem mají obecně antibakteriální účinky. Sulfonamidy bez aromatického aminu antibakteriální účinky



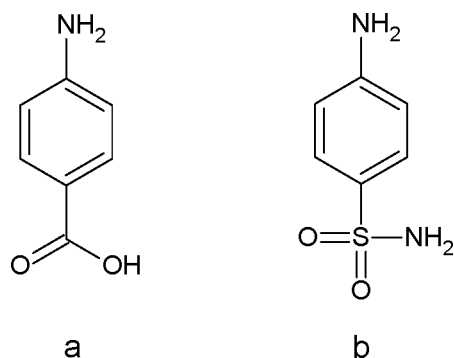
nevykazují, ale používají se jako látky protizánětlivé, diuretika, antagonisté serotoninu či jako antihyperglykemika<sup>3</sup>.

Po objevu účinků Dipronu následovalo hledání dalších biologicky aktivních látek od něj odvozených. Bylo nalezeno velké množství aktivních substancí, jako je například sulfapyridin, který byl používán k léčbě pneumonie a nebo sukcinoylsulfathiazol, užívaný při infekcích gastrointestinálního traktu. Léčiva jako je sulfacetamid, či sulfadiazin se používají dodnes. Na Obrázku 3 je vyobrazena základní struktura sulfonamidů s antibakteriálními vlastnostmi a možné substituenty za R<sup>1</sup>, které vedou k léčivým látkám. R<sup>2</sup> je v tomto případě H<sup>3</sup>.



Obrázek 3 Obecná struktura antibakteriálních sulfonamidů a příklady možných substituentů na R<sup>1</sup>: sulfacetamid (a), sulfadiazin (b), sulfapyridin (c)

Mechanismus účinku sulfonamidů je založený na strukturní podobnosti s para-aminobenzoovou kyselinou (PABA), viz Obrázek 4. Sulfonamidy, jakožto strukturní analogy PABA, reagují s enzymem dihydropteroát syntetázou ve smyslu kompetitivní inhibice a znemožňují vzniku dihydrolistové kyseliny, čímž se naruší řetězec reakcí vedoucí k syntéze prekurzorů DNA a nemůže tak dojít k dalšímu dělení buňky<sup>2,4</sup>.



Obrázek 4 Strukturní podobnost PABA (a) s Dipronem (b)

Bakteriostatický účinek sulfonamidů je možné zvrátit přidáním PABA nebo konečných produktů, tedy thimidinu, purinu, methioninu a serinu <sup>4</sup>.

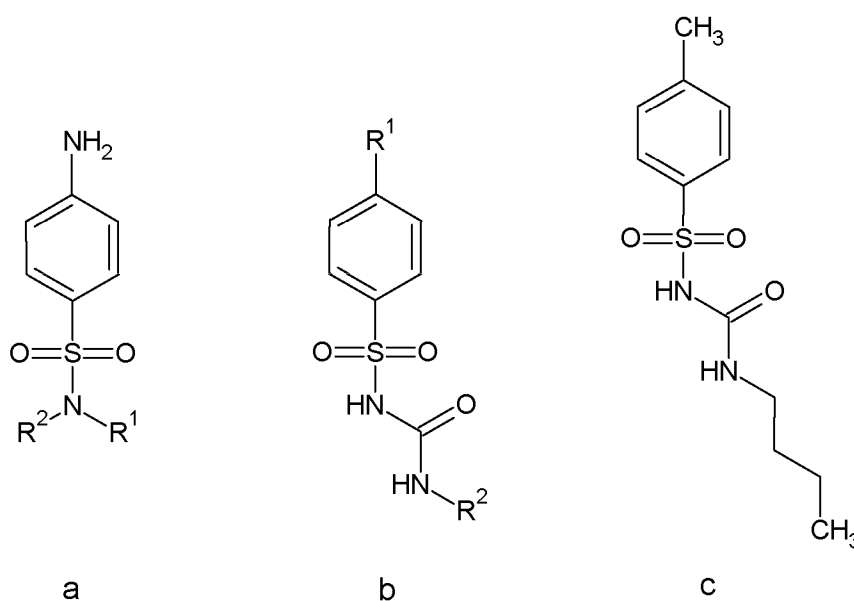
### 1.1.2.2 Sulfonamidy bez antibakteriálních vlastností

#### Antihyperglykemika

V roce 1942 byl objeven antihyperglykemický účinek sulfonylmočoviny, když při léčbě tyfu sulfonamidem 2254 RP došlo k velkému množství úmrtí, která byla výsledkem hypoglykémie. V roce 1956 pak byla objevena látka, která se dodnes používá pro léčbu diabetu – tolbutamid. Tato sulfonylmočovina „první generace“ má jasné hypoglykemické účinky a zároveň postrádá bakteriostatické vlastnosti. Následně bylo syntetizováno velké množství analogů a byly připraveny účinnější sulfonylmočoviny „druhé generace“, jako je např. glibenklamid <sup>3,5</sup>.

Bylo zjištěno, že sulfonylmočoviny mají schopnost specificky blokovat ATP-senzitivní  $K^+$  kanály v membráně  $\beta$ -buněk slinivky břišní a snížit tak její propustnost, což vede k depolarizaci buněčné membrány. Tyto kanály se uzavřou při zvýšení intracelulární koncentrace ATP, a tak spojují metabolismus buňky s její elektrickou aktivitou. Depolarizaci membrány v pankreatických buňkách dochází k iniciaci řetězce událostí, které vedou k uvolňování inzulínu <sup>5</sup>.

Na obrázku 5 je uvedena obecná struktura sulfonylmočoviny. Je zřejmé, že jsou tyto látky odvozené od sulfonamidů náhradou  $R^1$  za  $-\text{CO}-\text{NHR}^2$ ,  $R^2$  za H a  $\text{NH}_2$  za  $R^1$ .



Obrázek 5 Obecná struktura antibakteriálních sulfonamidů (a), sulfonylmočoviny (b) a léčivo tolbutamid (c)

## ***Diuretika***

Diuretika jsou látky navozující zvýšenou diurézu, v důsledku čehož dochází ke snížení množství extracelulární tekutiny a tím k léčbě otoků. Snížení množství vody v organismu má také za následek pokles množství krve a snížení krevního tlaku. Tyto sloučeniny se tedy mohou používat i k léčbě hypertenze. Vybraní zástupci diuretik jsou vyobrazeni na Obrázku 6<sup>3,6</sup>.

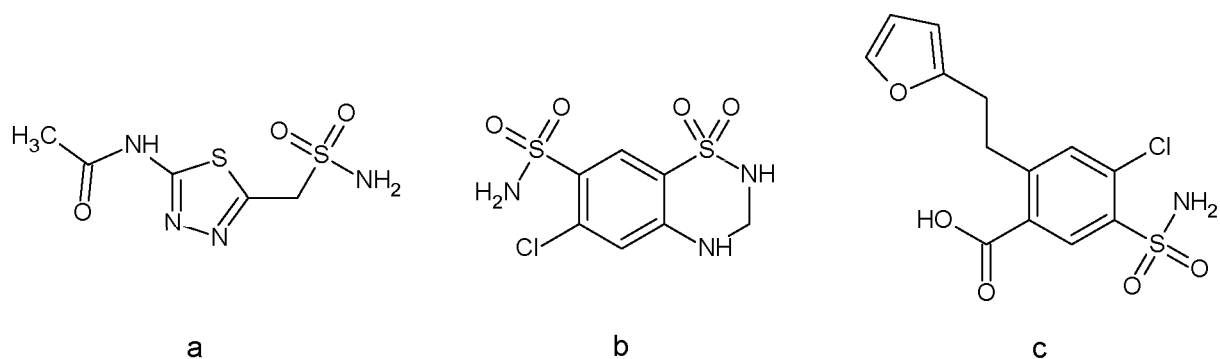
Diuretika se dělí podle místa účinku na několik skupin, z nichž některé patří díky své struktuře mezi sulfonamidy. Jedná se o inhibitory karboanhydrázy, účinkující v proximálním tubulu, dále thiazidy, které účinkují v distálním tubulu a kličková diuretika, která jsou účinná ve vzestupném raménku Henleovy kličky. Další možné rozdělení diuretik vychází ze stropové dávky, tedy takové dávky, po jejímž dosažení už nedochází k výraznějšímu zvýšení diurézy. Thiazidy patří mezi diuretika s nízkým dávkovacím stropem, kličková diuretika mají naopak vysoký strop<sup>3,6</sup>.

Zástupcem inhibitorů karboanhydrázy je acetazolamid. Mechanismus jeho účinku je dán blokádou enzymu karboanhydrázy, což vede ke snížení sekrece  $H^+$  a snížení resorpce bikarbonátu. Tento stav vede k tvorbě alkalické moči a zadržování  $H^+$  v těle, což má za následek vznik metabolické acidózy. Jako diuretikum se acetazolamid používá jen výjimečně, v dnešní době se používá především pro léčbu akutního zeleného zákalu se sníženou produkcí komorové vody<sup>3,6</sup>.

Thiazidová diuretika jsou látky, které reverzibilně inhibují Na-Cl kotransportér v proximální části distálního tubulu, čímž se znemožní reabsorpce  $Na^+$  a  $Cl^-$  a dojde ke zvýšení diurézy. Vedlejšími efekty jsou zvýšení vylučování  $K^+$  a  $Mg^{2+}$  a naopak snížená sekrece  $Ca^{2+}$  a urátu. Efekt na diurézu je poměrně malý, jelikož se přes distální tubulus vstřebává pouze 10% glomerulárního filtrátu. Díky dlouhodobému a vyrovnanému účinku jsou tyto sloučeniny vhodné k léčbě hypertenze. Jedním ze zástupců této skupiny diuretik je hydrochlorothiazid<sup>3,6</sup>.

Kličková diuretika, mezi která patří např. léčivo furosemid, jsou charakteristická svým silným, rychlým a krátkotrvajícím účinkem. Furosemid inhibuje Na-K-Cl kotransportér ve vzestupném raménku Henleovy kličky. Dávkovací rozpětí je velmi široké (20 mg – 1000 mg i více) a při adekvátně vysokých dávkách je možné dosáhnout diurézy až v množství 40% glomerulárního filtrátu. Tato látka taktéž způsobuje vazodilataci cév a lze ji použít v případě

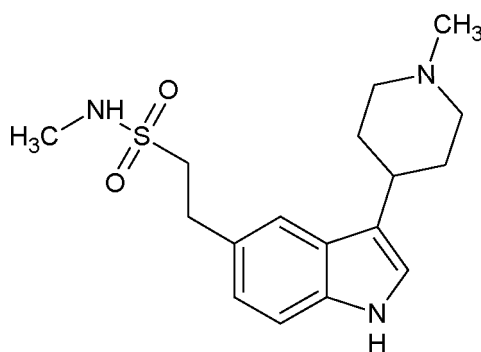
léčby hyperkalcémie. Mezi nežádoucí účinky patří hypokalémie, hyponatrémie, hypokalcémie, hyperurikémie a další<sup>3,6</sup>.



Obrázek 6 Zástupci sulfonamidových diuretik: acetazolamid (a), hydrochlorothiazid (b) a furosemid (c)

### *Agonisté serotoninu*

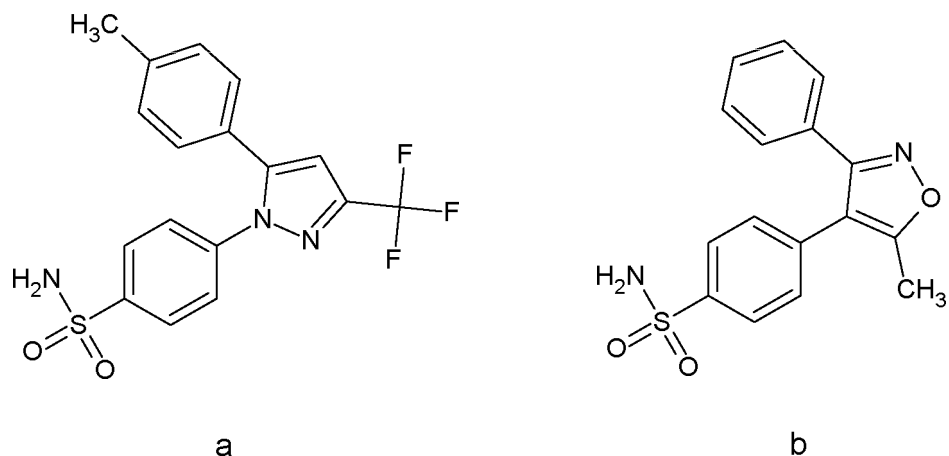
Serotonin je biologicky aktivní látka přítomná v organismu. Bylo zjištěno, že při intravenózním podávání serotoninu dochází ke zmírnění bolesti způsobené migrénou. Některá sulfonamidová léčiva, např. Naratriptan (viz Obrázek 7), fungují jako agonisté serotoninového (5-HT) receptoru na kraniálních krevních cévách. Tam pravděpodobně dochází k selektivní kraniální vazokonstrikci, v důsledku čehož se zmírňuje bolest při migréně. Agonisté serotoninu se mohou také používat např. jako antidepresiva<sup>3,7</sup>.



Obrázek 7 Naratriptan

### *Antiflogistika*

Při zánětu, tedy chorobném stavu organismu způsobeném traumatem nebo antigeny, se v těle uvolňují mediátory zánětu, zejména eikosanoidy. Ty se následně váží na specifické receptory na povrchu buněk a způsobují biologické účinky odpovídající zánětlivé reakci. Selektivní inhibicí enzymu cyklooxygenázy-2 (COX-2) některé sulfonamidy, jako jsou celecoxib nebo valdecoxib, blokují metabolismus eikosanoidů, a tím působí proti zánětu. Tito zástupci jsou vyobrazeni na Obrázku 8<sup>3,8</sup>.

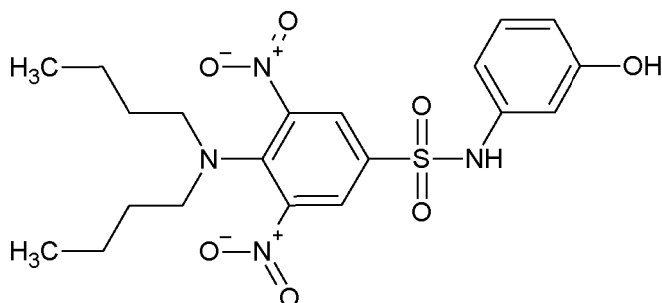


Obrázek 8 Celecoxib (a) a valdecoxib (b)

### 1.1.2.3 Látky s antikinoplastidickou aktivitou

Kinetoplastida jsou prvoci, z nichž velké množství zástupců tvoří parazité. Ti způsobují závažná onemocnění, mezi která patří leishmanióza, africká trypanozomiáza (neboli spavá nemoc) či Chagasova choroba. V rozvojových zemích jsou chorobami způsobenými těmito parazity postiženy miliony lidí. Leishmanióza je podle WHO jedním z nejzávažnějších onemocnění postihujících člověka, které je způsobeno parazity. Spavá nemoc je bez adekvátní léčby smrtelná a parazit způsobující Chagasovu chorobu je příčinou závažného chronického onemocnění postihujícího srdce, jícen a tlusté střevo<sup>9,10</sup>.

Ve studii publikované v roce 2006 byla zkoumána řada látek a byla zjišťována jejich selektivní antimikrotubulární aktivita proti parazitickým prvokům rodu *Leishmania* a *Trypanosoma*. *N*-(3-hydroxy)fenyl-3,5-dinitro-*N,N*-dibutylsulfanilamid (Obrázek 9) vykazoval výraznou antikinoplastidickou aktivitu a pro svou účinnost nejen *in vitro*, ale i *in vivo* byl vybrán jako kandidát pro další zkoumání<sup>9</sup>.



Obrázek 9 *N*-(3-hydroxy)fenyl-3,5-dinitro-*N,N*-dibutylsulfanilamid

#### 1.1.2.4 Inhibitory HIV-1 integrázy

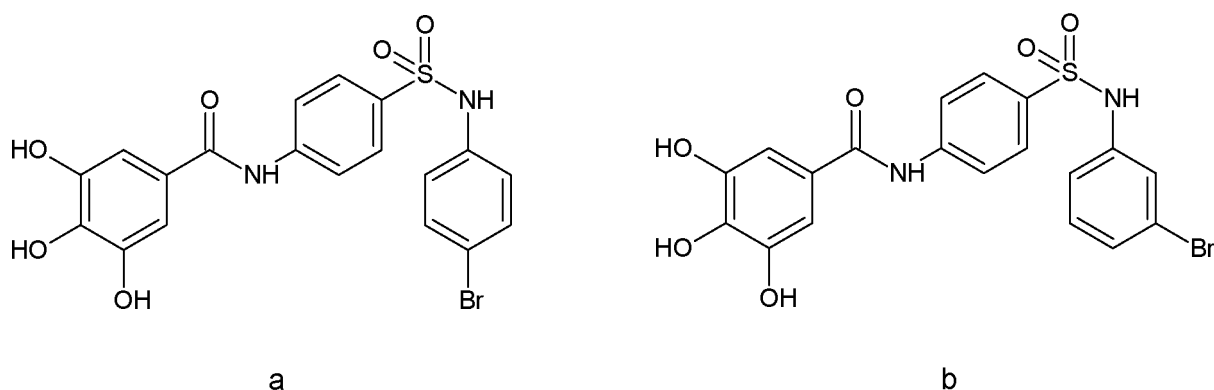
Virus lidské imunodeficiency (HIV) je virus, který poškozují imunitní systém člověka, a tak vede ke vzniku syndromu získaného selhání imunity (AIDS). Jsou jím nakaženy desítky milionů lidí po celém světě, a proto je důležité hledat nové možné léčebné postupy <sup>11</sup>.

Existují dva typy tohoto viru. Je to HIV-1, který je z hlediska epidemie HIV důležitější, a HIV-2, jehož přenos je v porovnání s HIV-1 obtížnější, AIDS se při nakažení rozvine v méně procentech případů, a za delší dobu než u prvního typu <sup>12</sup>.

Vysoce aktivní antiretrovirová terapie (HAART) je založená na použití kombinace inhibitorů reverzní transkriptázy a proteázy. Tento léčebný postup účinně inhibuje replikační cyklus HIV-1. Dlouhotrvající terapie je však spojena s toxicitou související s léčivem, interakcemi mezi jednotlivými léčivy, mezi léčivem a jídlem apod. Také hrozí riziko vzniku virových kmenů odolných vůči více léčivým látkám. Je proto nutné se zabývat vývojem inhibitorů dalšího stádia virového životního cyklu <sup>11</sup>.

Integráza (IN), jeden z esenciálních virových enzymů, katalyzuje inzerci provirové cDNA do genomu hostitelské buňky. Jelikož neexistuje žádný známý homolog integrázy v lidských buňkách, je možné navrhnout selektivní inhibitory s minimem vedlejších účinků. To z HIV-1 IN činí atraktivní cíl pro vývoj nových léčiv <sup>11</sup>.

V článku z roku 2012 byly nalezeny čtyři série sloučenin, z nichž většina inhibovala katalytickou aktivitu IN v mikromolárních koncentracích. Látky 9e a 9f (viz Obrázek 10) se s hodnotou  $IC_{50}$  0,7  $\mu$ M ukázaly jako neúčinnější <sup>11</sup>.



Obrázek 10 Inhibitory HIV-1 integrázy: látka 9e (a) a látka 9f (b)

### **1.1.2.5 Inhibitory neutrofilní elastázy (NE)**

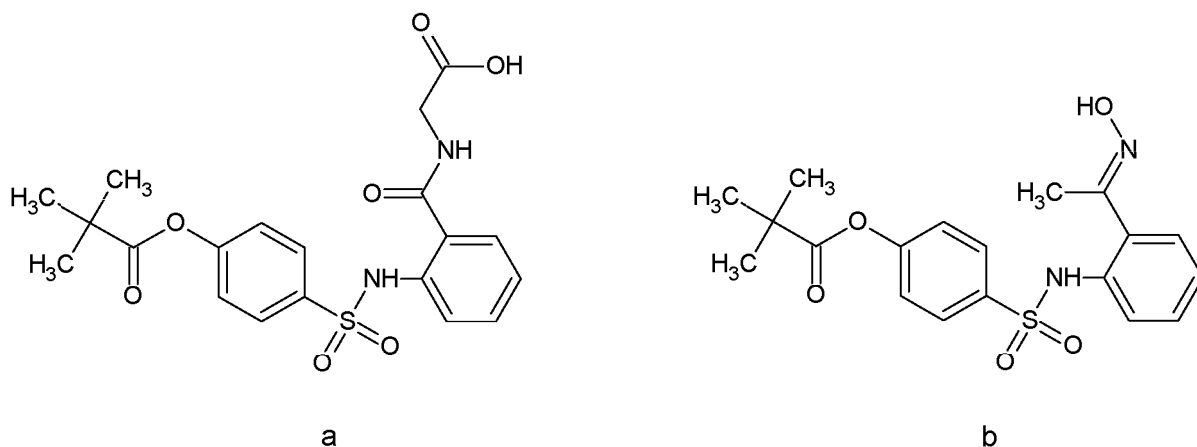
V případě výskytu patogenu v těle odpoví organismus akutní zánětlivou reakcí. Při té dojde k aktivaci neutrofilních granulocytů a jejich přesunu do místa zánětu, aby mohlo dojít ke zničení patogenních mikroorganismů fagocytózou. Během fagocytózy pak dochází k uvolňování neutrofilní elastázy, serinové proteázy se širokou substrátovou specificitou, která mimo jiné rozkládá buněčnou stěnu patogenních mikroorganismů po fagocytóze. Zároveň dochází k tzv. respiračnímu vzplanutí, při kterém se produkují kyslíkové radikály. V buňkách makrofágu dochází také k produkci oxidu dusnatého (NO), což je cytotoxický plyn. Všechny tyto látky mají za úkol zničit patogen, který byl pohlcen. Dochází však k jejich částečnému úniku do okolí, což vede k poškození okolní tkáně <sup>13, 14, 15, 16</sup>.

Závažnost zánětlivé reakce koreluje s uvolňováním mediátorů zánětu, mezi které patří mimo jiné i cytokiny a protein HMGB1. Některé studie uvádějí, že vysoké hladiny cytokinů TNF- $\alpha$  a IL-6 korelují se závažností onemocnění. Protein HMGB1 zas zvyšuje zánětlivou odpověď během septického šoku <sup>13</sup>.

NE hraje důležitou roli v rozvoji akutního traumatu plic (ALI), syndromu akutní dechové tísně (ARDS) a diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Tyto život ohrožující stavy jsou obvykle spjaty s rozvojem sepse. Sepsa je typ systémové zánětlivé odpovědi organismu (SIRS), vzniklé v důsledku infekčního procesu <sup>13, 17</sup>.

Sivelestat je specifický syntetický inhibitor NE a je charakteristický tím, že nemá žádný účinek na jiné proteázy, než je NE. Zároveň bylo zjištěno, že sivelestat může mít také schopnost inhibovat produkci a sekreci cytokinů a HMGB1 proteinu, stejně jako sekreci NO. Všechny tyto účinky vedou k významnému snížení zánětu. Sivelestat tak může být vhodný pro léčbu SIRS, ALI a ARDS <sup>13</sup>.

Novější studie z roku 2015 se zabývala syntézou analogů sivelestatu, a byla nalezena sloučenina 6, která vykazovala velmi dobré výsledky jako inhibitor NE in vitro i in vivo. Zároveň je jeho syntéza snazší, než je tomu u sivelestatu, a proto je tato sloučenina vhodný kandidát pro vývoj nových činidel pro léčbu neutrofilních zánětlivých chorob. Na Obrázku 11 je vidět značná podobnost sivelestatu s jeho analogem, sloučeninou 6 <sup>18</sup>.



Obrázek 11 Silvestat (a) a sloučenina 6 (b)

### 1.1.3 Příprava sulfonamidů

Nesubstituované sulfonamidy se obecně připravují reakcí sulfonylchloridu s amoniakem. *N*-substituované sulfonamidy lze připravit reakcí s primárním či sekundárním aminem a nebo naopak reakcí sulfonylamidu s chloridem. Tyto reakce jsou obecně znázorněny na Schématu 1<sup>19</sup>.

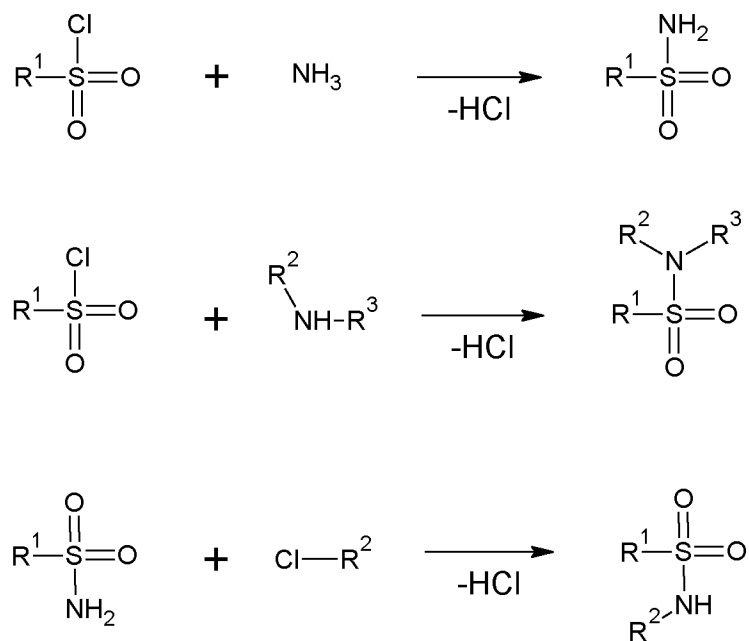


Schéma 1 Obecná příprava sulfonamidů

R1 = alkyl, aryl

R2 = alkyl, aryl

R3 = alkyl, aryl



Ve všech případech se během reakce uvolňuje chlorovodík. Amoniak nebo amin tak v reakční směsi slouží zároveň i jako báze k odstranění tohoto vznikajícího chlorovodíku. Reakce chlorovodíku s amoniakem a s aminem je vyobrazena na Schématu 2 <sup>19</sup>.

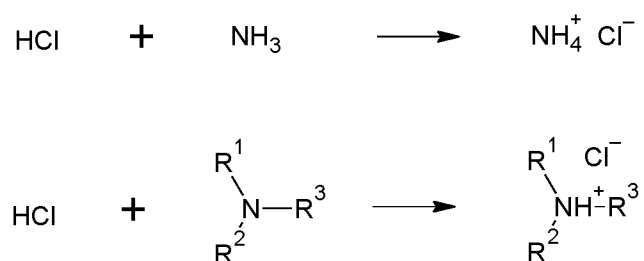


Schéma 2 Reakce chlorovodíku s amoniakem

$\text{R}^1$  = alkyl, aryl

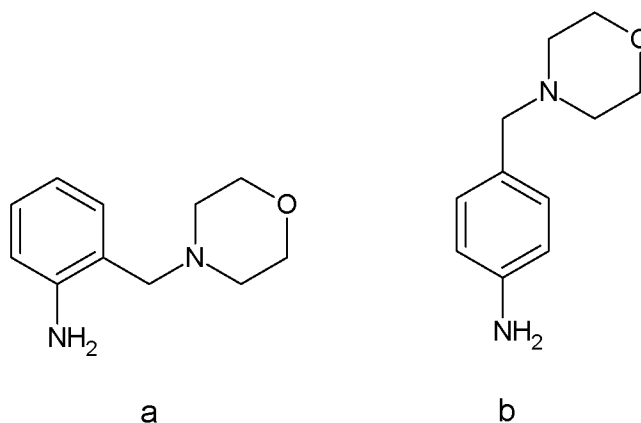
$\text{R}^2$  = alkyl, aryl

$\text{R}^3$  = alkyl, aryl

## 1.2 (MORFOLIN-4-YLMETHYL) ANILINY

### 1.2.1 Obecná charakteristika

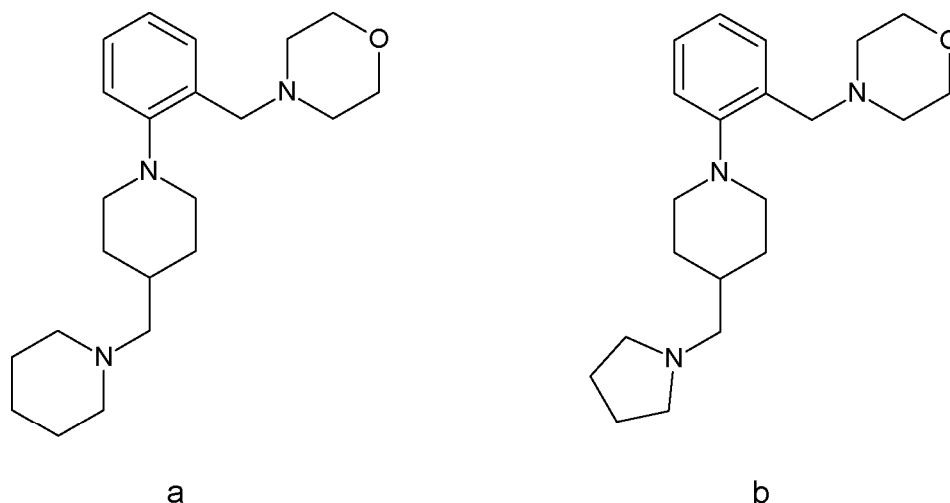
Obecně se jedná o aniliny, které mají v některé poloze navázán 4-methylmorfolin. Na Obrázku 12 jsou vyobrazeny aniliny s 4-methylmorfolinem v poloze ortho- a para-.



Obrázek 12 Struktura 2-( morfolin-4-ylmethym)anilinu (a) a 4-(morfolin-4-ylmethym)anilinu (b)

### 1.2.2 Biologická aktivita

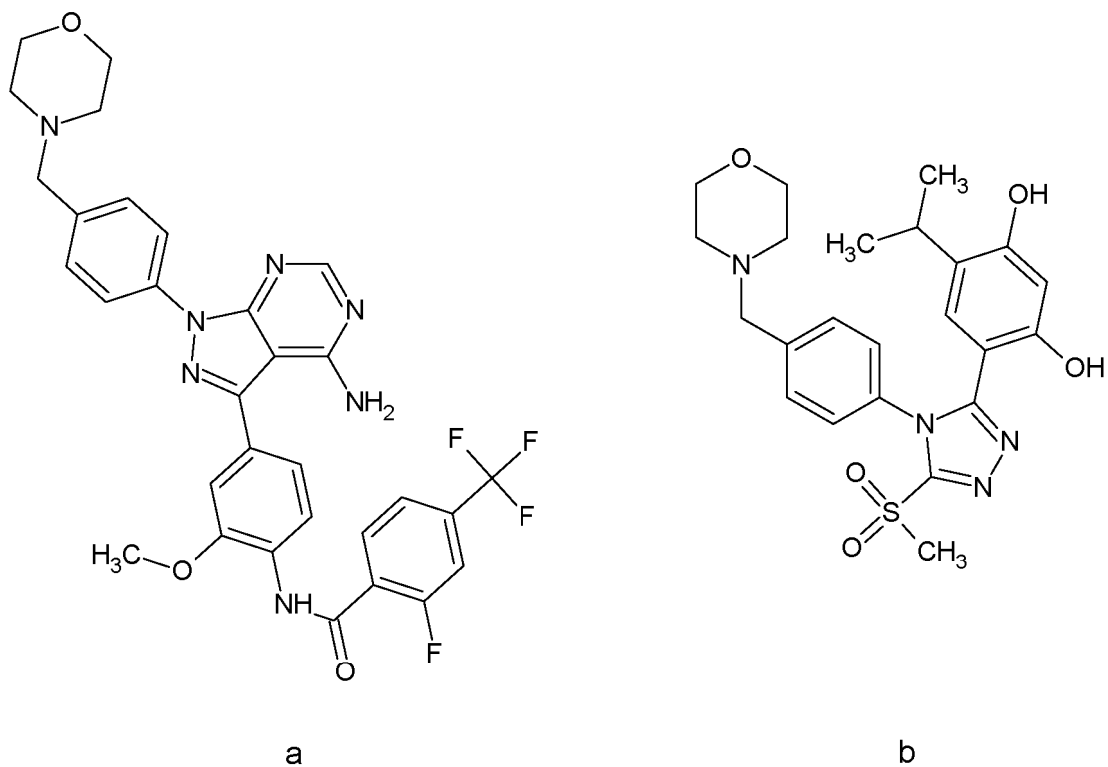
Některé deriváty 2-( morfolin-4-ylmethym)anilinu jsou modulátory histaminového H3 receptoru. Histaminové H3 receptory lze nalézt v centrální i periferní nervové soustavě a existuje tak mnoho potencionálních terapeutických aplikací těchto derivátů. Na obrázku 13 jsou dva příklady takových derivátů, 4-{2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-1-yl)-benzyl}-morfolin a 4-{2-(4-piperidin-1-ylmethyl-piperidin-1-yl)-benzyl}-morfolin <sup>20</sup>.



Obrázek 13 4-{2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-1-yl)-benzyl}-morfolin (a)

a 4-{2-(4-piperidin-1-ylmethyl-piperidin-1-yl)-benzyl}-morfolin (b)

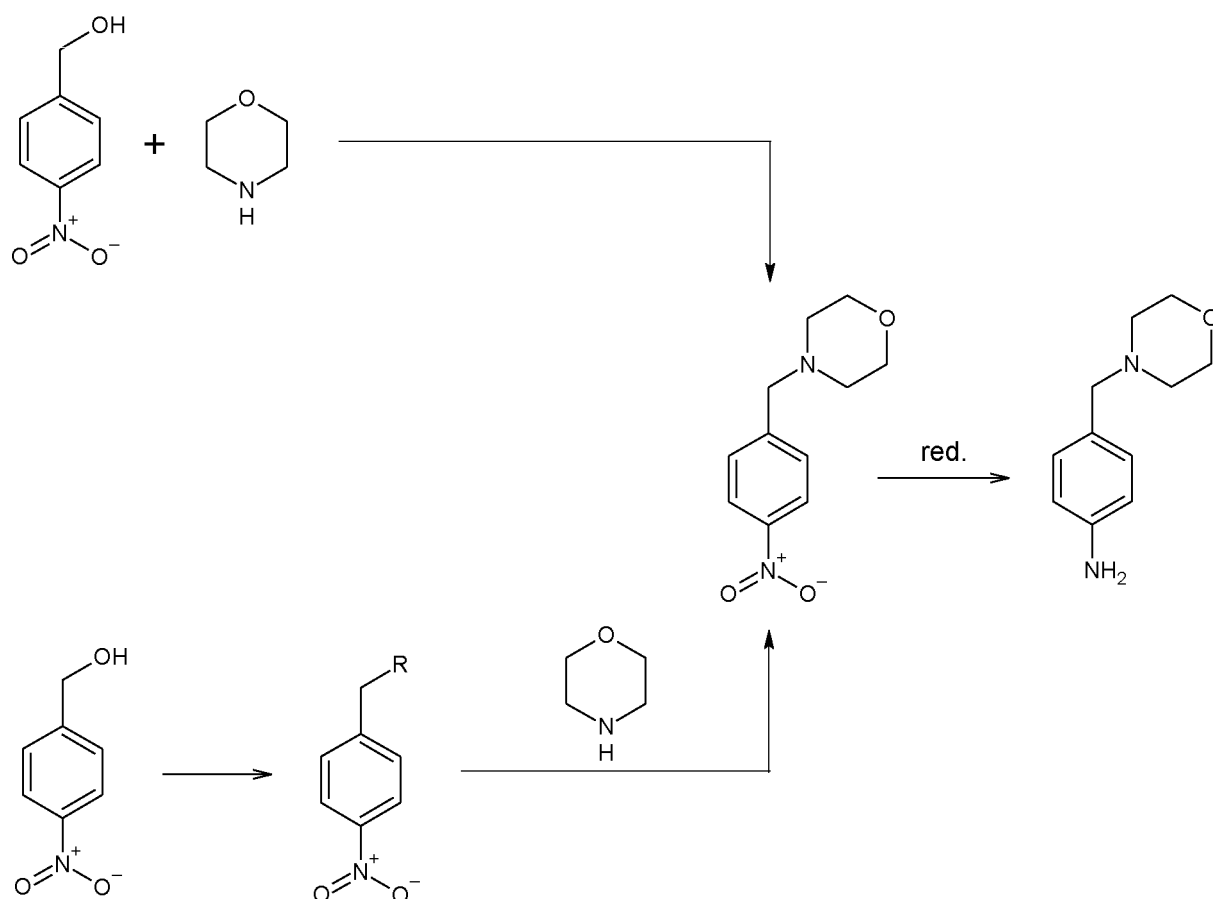
Deriváty 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu mají širokou škálu zajímavých biologických aktivit, např. *N*1-(4-{4-amino-1-[4-(morfolinmethyl)fenyl]-1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin-3-yl}-2-methoxyfenyl)-2-fluor-4-(trifluormethyl)benzamid inhibuje proteinové kinázy (MAP, c-Raf, PLK1). Další derivát, 4-isopropyl-6-{5-methansulfonyl-4-[4-(morfolin-4-ylmethyl)-fenyl]-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-benzen-1,3-diol, inhibuje tzv. protein teplotního šoku (HSP), čímž potlačuje buněčný růst. Toho by mohlo být využito např. při léčbě nádorových onemocnění. Struktury těchto derivátů jsou vyobrazeny na Obrázku 14<sup>21,22</sup>.



Obrázek 14 *N*1-(4-{4-amino-1-[4-(morfolinmethyl)fenyl]-1*H*-pyrazol[3,4-*d*]pyrimidin-3-yl}-2-methoxyfenyl)-2-fluor-4-(trifluormethyl)benzamid (a) a 4-isopropyl-6-{5-methansulfonyl-4-[4-(morfolin-4-ylmethyl)-fenyl]-4*H*-[1,2,4]triazol-3-yl}-benzen-1,3-diol (b)

### 1.2.3 Postup přípravy (morfolin-4-ylmethyl)anilinů

Při přípravě 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu se obvykle vychází z 4-nitrobenzylalkoholu. Ten je možné převést na 4-nitrobenzyl halogenid a dále reakcí s morfolinem a následnou redukcí na konečný produkt. Druhou možnou cestou je převedení alkoholu přímo na 4-(4-nitrobenzyl)morfolin, který se opět redukuje na požadovaný 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilin (Schéma 3).



R = F, Cl, Br, I

Schéma 3 Obecný postup při syntéze 4-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu

Při přípravě 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu se vychází z 2-nitrobenzyl alkoholu. Ten je nutné převést na halogenderivát a dále reakcí s morfolinem a následnou redukcí na produkt. Obecný postup při přípravě je zobrazen na Schématu 4.

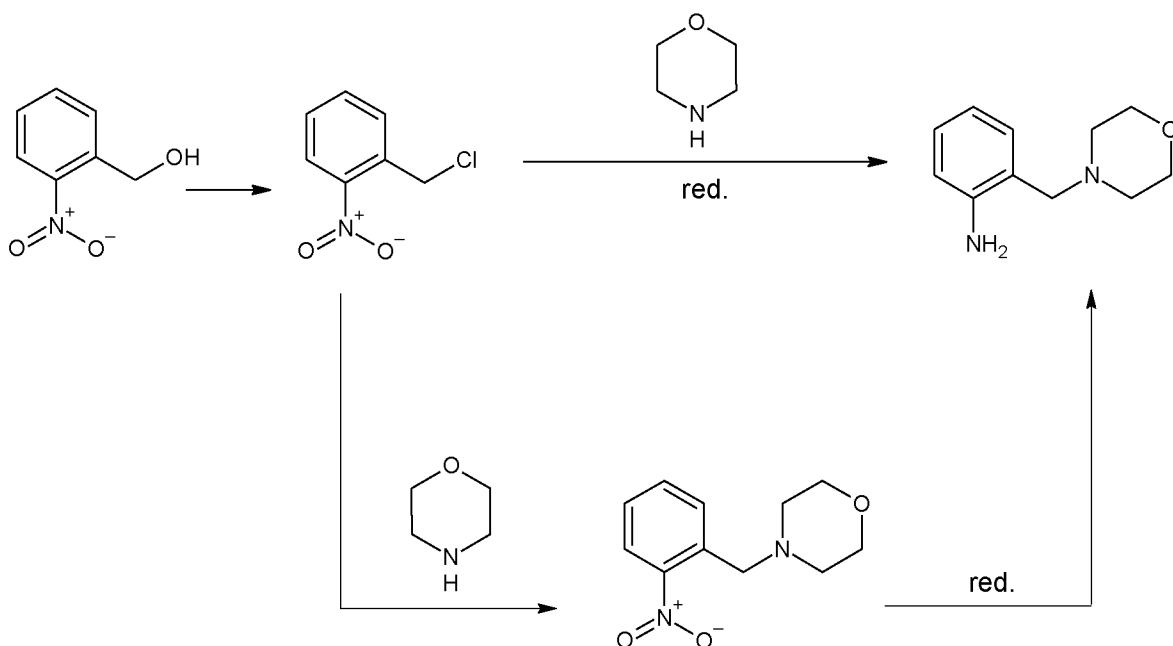


Schéma 4 Obecný postup při syntéze 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu

### 1.2.3.1 Příprava nitrobenzyl halogenidů

Jeden z možných postupů přípravy substituovaných benzyl bromidů je vyobrazen na Schématu 5. 4-nitrobenzyl alkohol, *N*-bromsukcinimid (NBS) a trifenylofosfin ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) spolu reagují za působení mikrovlnného záření. Získá se čistý 4-nitrobenzyl bromid s výtěžkem až 98%<sup>23</sup>.

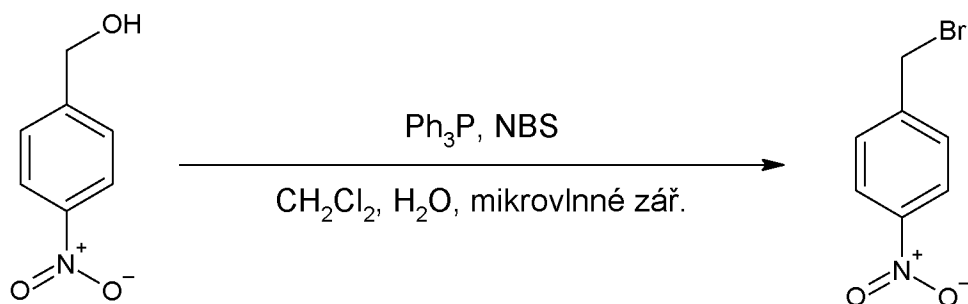


Schéma 5 Příprava 4-nitrobenzyl bromidu

Pro přípravu substituovaných benzyl chloridů lze použít např. následující postup (viz. Schéma 6). K 4-nitrobenzyl alkoholu v dichlormethanu se přidá  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{HSiMe}_2\text{Cl}$  a benzyl. Tato reakční směs se nechá reagovat 24 hodin. Výtěžek reakce se pohybuje kolem 97%<sup>24</sup>.

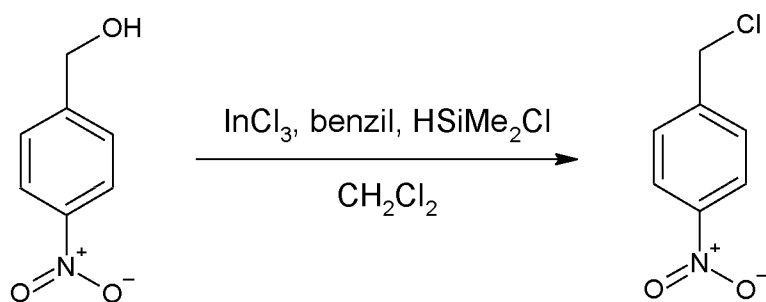


Schéma 6 Příprava 4-nitrobenzyl chloridu

2-nitrobenzyl chlorid lze syntetizovat reakčním postupem vyobrazeným na Schématu 7. Reakcí 4-aminofenyldifenyfosfinitu (APDPP), příslušného alkoholu a *N*-chlorsuccinimidu (NCS) rozpuštěného v dichlormethanu vzniká produkt. Tímto postupem lze získat 90% teoretického výtěžku<sup>25</sup>.

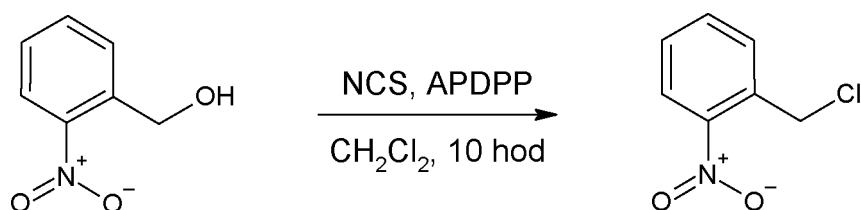


Schéma 7 Příprava 2-nitrobenzyl chloridu

### 1.2.3.2 Příprava 4-(nitrobenzyl)morfolinů

4-(4-nitrobenzyl)morfolin je možné připravit přímo z výchozího alkoholu reakcí s morfolinem (Schéma 8). Do směsi magnetického katalyzátoru a destilované vody se přidá suspenze morfolinu a 4-nitrobenzyl alkoholu. Následně se reakční směs 1,5 hodiny zahřívá. Po separaci katalyzátoru se získá požadovaná látka v množství 90% teoretického výtěžku<sup>26</sup>.

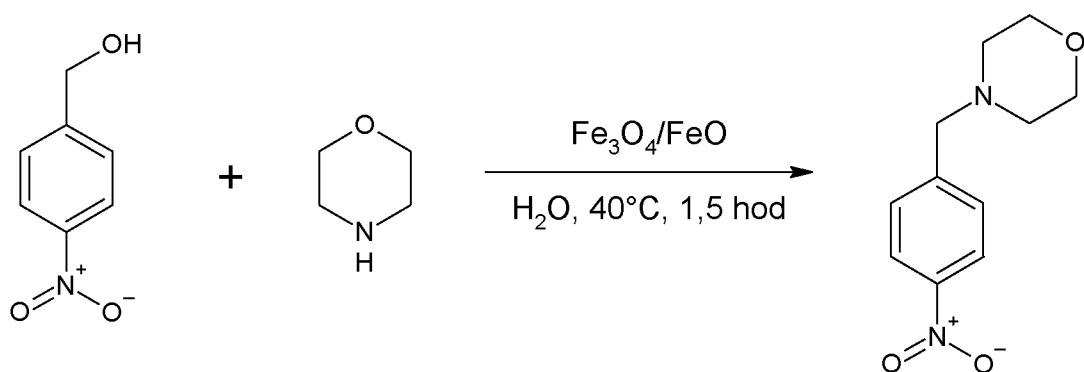


Schéma 8 Příprava 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu z výchozího alkoholu

Reakce 4-nitrobenzyl bromidu s morfolinem (Schéma 9) také vede k požadovanému produktu. K morfolinu, hydrogenuhličitanu sodnému a dodecylsíranu sodnému (NaDS) se

přidá voda a vzniklá směs se 5 minut zahřívá. Poté se do reakční směsi přidá 4-nitrobenzyl bromid a zahřívá se 1 hodinu. Reakcí se získá 92% teoretického výtěžku <sup>27</sup>.

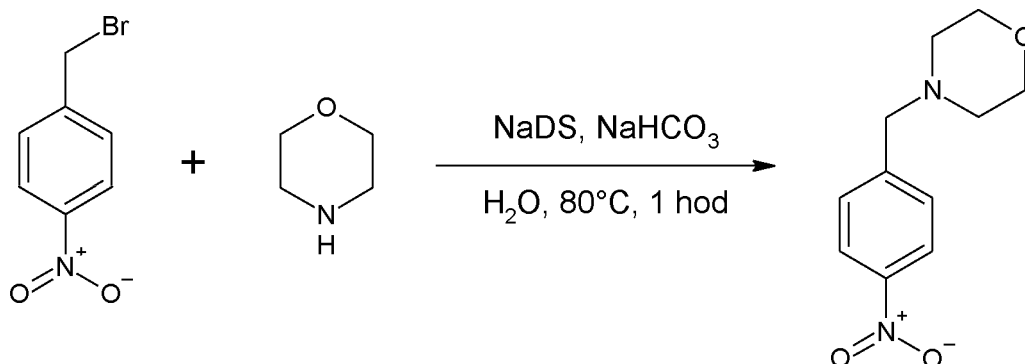


Schéma 9 Příprava 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu z 4-nitrobenzyl bromidu

Další možnou cestou je reakce vycházející z 4-nitrobenzyl chloridu, který reaguje s morfolinem za přítomnosti triethylaminu (Schéma 10) <sup>28</sup>.

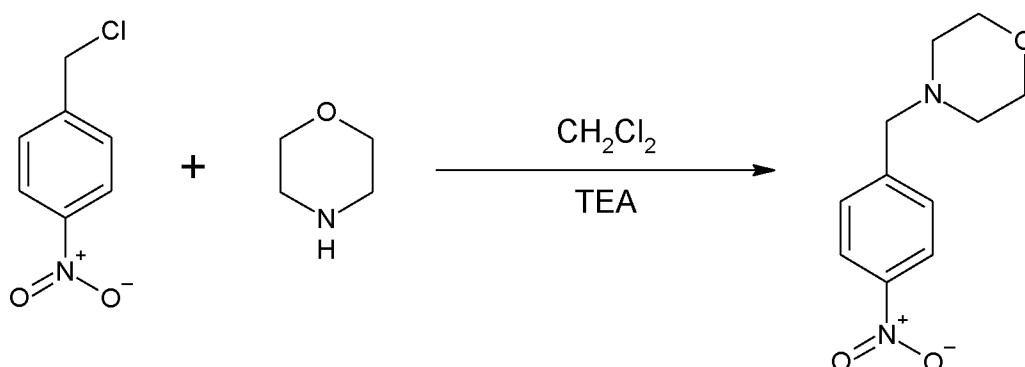


Schéma 10 Příprava 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu ze 4-nitrobenzyl chloridu

Pro přípravu 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu lze použít reakci příslušného chloridu s morfolinem (Schéma 11). Získá produkt v 84% výtěžku <sup>29</sup>.

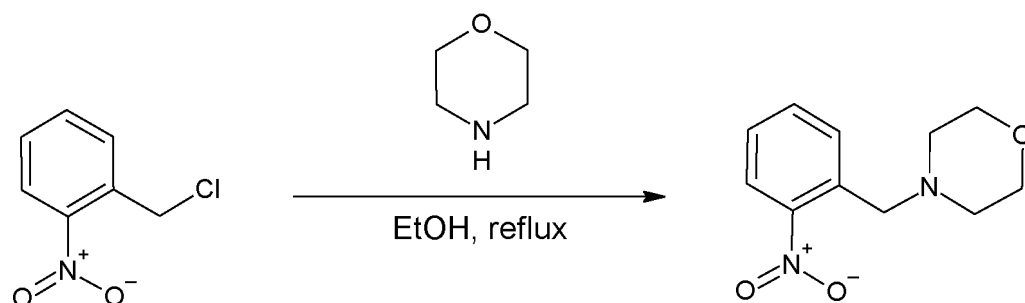


Schéma 11 Schéma 9 Příprava 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu



### 1.2.3.3 Příprava (morfolin-4-ylmethyl)anilinů

Jednou z možných způsobů přípravy je redukce nitroskupiny pomocí železa. Směs 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu, chloridu amonného a železa se refluxuje, dokud nedojde k rozpuštění výchozích látek. Po odpaření rozpouštědla se získá 99% teoretického výtěžku 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu (Schéma 12)<sup>30</sup>.

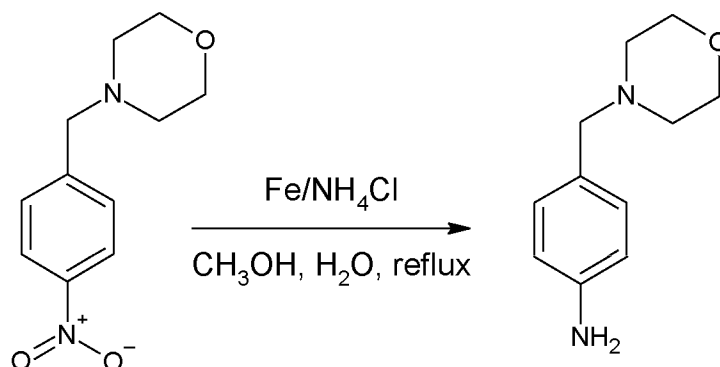


Schéma 12 Příprava 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu redukcí Fe/NH<sub>4</sub>Cl

Další možností přípravy 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu je redukce vodíkem (viz Schéma 13). Do autoklávu se předloží 5% Pt/C, 4-(4-nitrobenzyl)morfolin a THF. Směs se následně míchá při 60°C a tlaku 4,5 atmosféry po 2 hodiny. Touto reakcí se získá 91% teoretického výtěžku<sup>31</sup>.

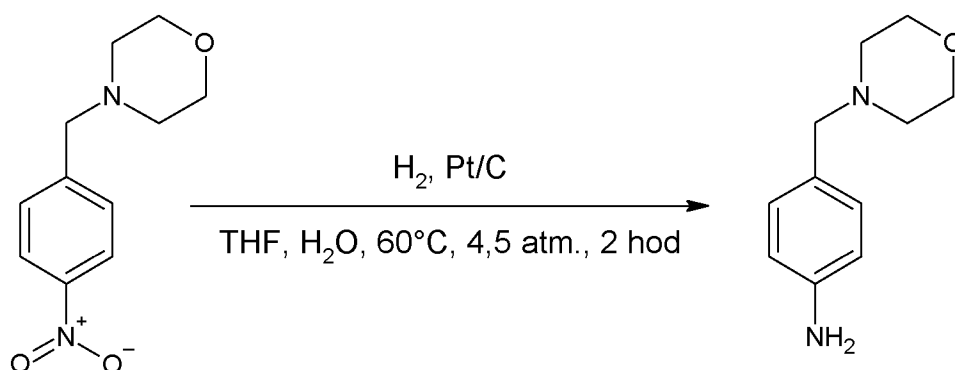


Schéma 13 Příprava 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu redukcí vodíkem

2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin lze připravit hydrogenací, která je katalyzována Pd/C a je prováděna v methanolu při tlaku 10 atm. Tímto postupem se získá 96% teoretického výtěžku<sup>29</sup>.

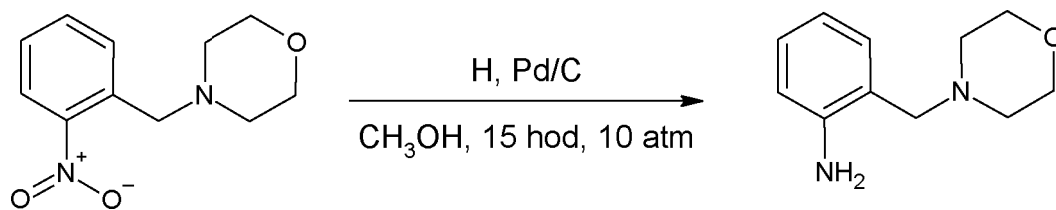


Schéma 14 Redukce 4-(2-nitrobenzyl)morfolinu pomocí vodíku a palladia

Použitím následujícího postup z roku 1986 (Schéma 14) lze z výchozího chloridu a morfolinu rovnou získat 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilin. Reakcí 2-nitrobenzyl chloridu s morfolinem a cínem lze dosáhnout 48% teoretického výtěžku<sup>32</sup>.

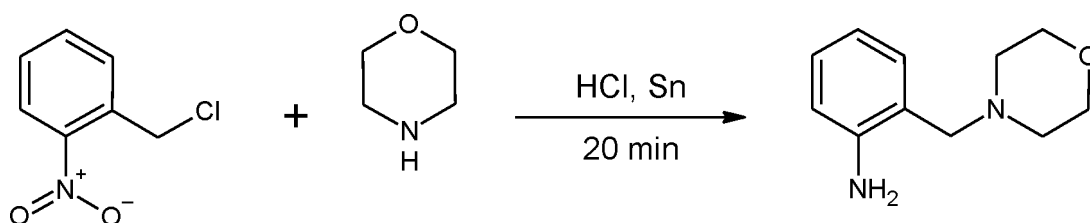


Schéma 15 Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu z chloridu a morfolinu

## 2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 2.1 KOMERČNĚ DOSTUPNÁ ČINIDLA

Benzensulfonyl chlorid 99% – Fluorochem

3-chlorbenzensulfonyl chlorid 98% – Fluorochem

Chlorid železitý p. a. – Lachema

3-chlor-4-methylbenzensulfonyl chlorid 98% – Fluorochem

Destilovaná voda

Diethylether p. a. – Penta

3,5-dichlorbenzensulfonyl chlorid 95% – Fluorochem

Dichlormethan p. a. – Penta

3,5-difluorbenzensulfonyl chlorid 98% – Fluorochem

Ethanol p. a. – Penta

3-fluorbenzensulfonyl chlorid 99% – Fluorochem

3-fluor-4-methylbenzensulfonyl chlorid 97% – Fluorochem

*n*-Hexan 95% – Sigma-Aldrich

Hydrazin 79% – TCI

Kyselina chlorovodíková p.a. – Penta

Methanol 65% – Penta

4-methylbenzensulfonyl chlorid 97% – Fluorochem

Morfolin 99% – Sigma-Aldrich

2-nitrobenzyl chlorid 98% – abcr

4-nitrobenzyl chlorid 98% – abcr

Palladium na aktivním uhlí 10% – TCI

Pyridin p. a. – Lach-Ner

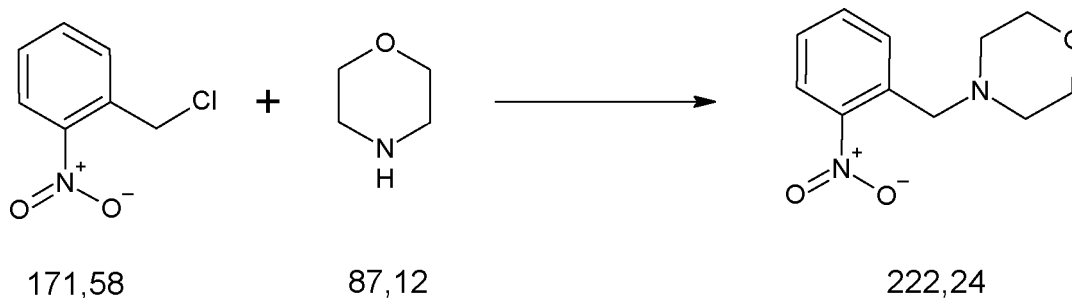
Toluen p.a. – Lach-Ner

Vodík 3.0 – Linde Gas

## 2.2 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH LÁTEK

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

#### Reakční schéma



#### Násada

Látka	Množství
1-(chloromethyl)-2-nitrobenzene	10 g (0,058 mol)
Morfolin	12 g (0,137 mol)
Ethanol	100 ml

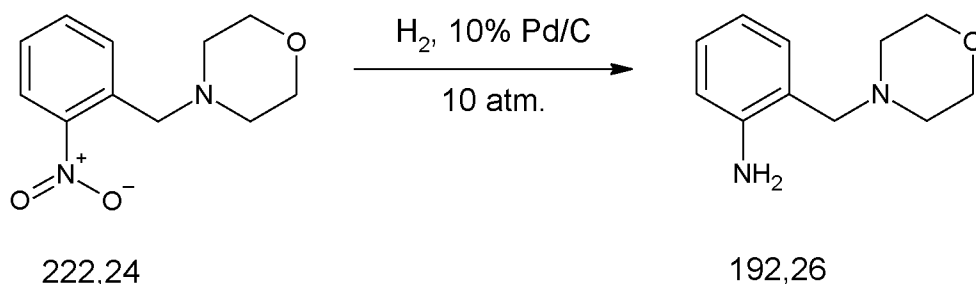
#### Postup

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. Destilace nejprve probíhala za normálního tlaku a později za sníženého tlaku (53°C/100 - 10 mbar). Získaný olejovitý produkt byl další rafinace použit do dalšího reakčního stupně. Bylo připraveno 10,2 g (79% výtěžek).



### 2.2.3 Příprava 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu metodou A

#### Reakční schéma



#### Násada

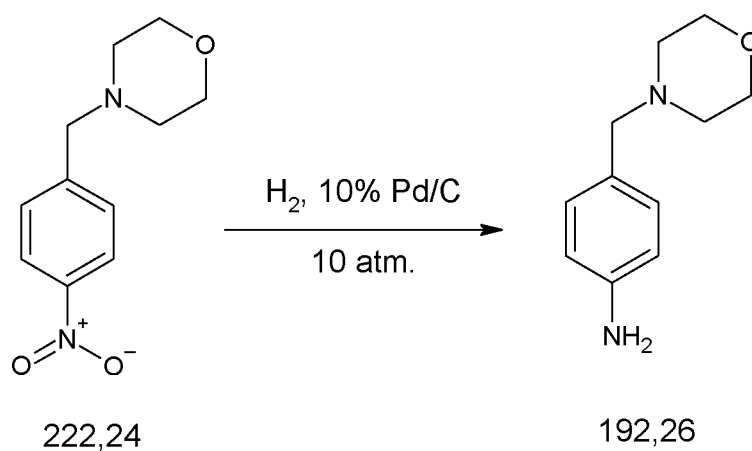
Látka	Množství
2-(4-nitrobenzyl)morfolin	10 g (0,045 mol)
Vodík	nestanoveno
Paladium na uhlíku	0,3 g
Methanol	200 ml
Hexan	30 ml

#### Pracovní 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 6,5 g produktu (75% výtěžek).

## 2.2.4 Příprava 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu metodou A

### Reakční schéma



### Násada

Látka	Množství
4-(4-nitrobenzyl)morfolin	10 g (0,045 mol)
Vodík	nestanoveno
10% palladium na aktivním uhlí	0,3 g
Methanol	200 ml
Hexan	30 ml

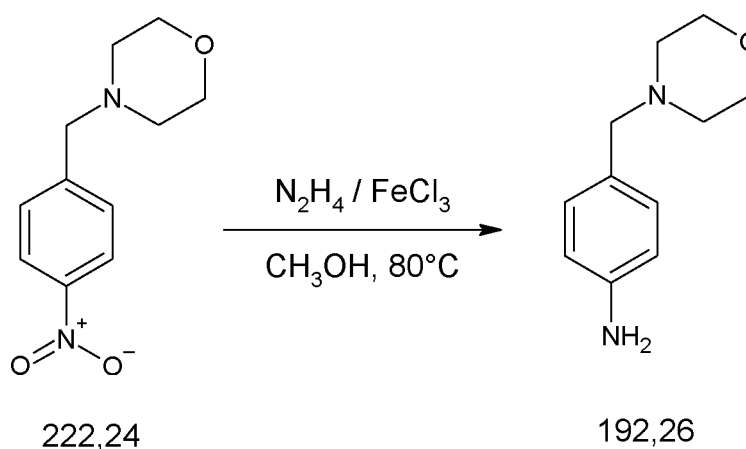
### Pracovní postup

Produkt se metodou uvedenou v kapitole 2.2.3. nepodařilo izolovat. Reakční směs obsahovala 4-methylanilin a morfolin.



## 2.2.5 Příprava 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu metodou B

### Reakční schéma



### Násada

Látka	Množství
4-(4-nitrobenzyl)morfolin	8 g (0,036 mol)
Hydrazin	10 ml (0,16 mol)
Chlorid železitý	0,15 g (0,0009 mol)
Methanol	50 ml
Dichlormethan	50 ml
Voda	20 ml
Hexan	20 ml

### Pracovní postup

### Pracovní postup

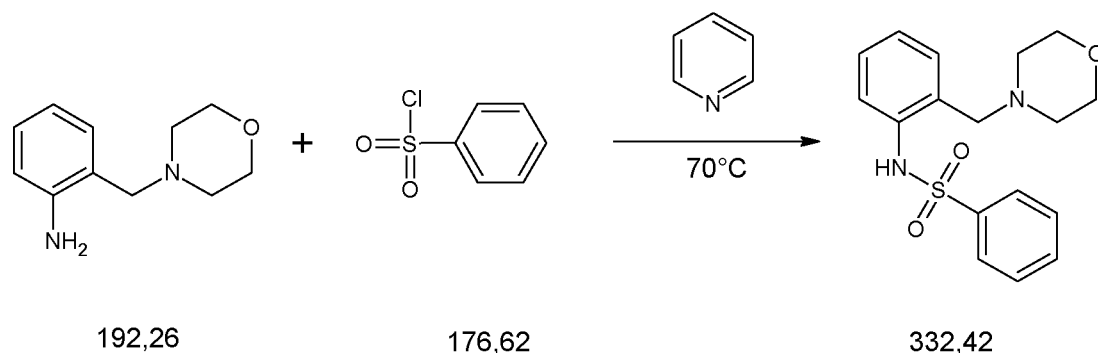
Do 250ml odměrné baňky opatřené chladičem bylo předloženo 8 g 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu a 50 ml MeOH. Směs se míchala do té doby, než se krystaly 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu zcela rozpustily. Poté se do reakční směsi přidalo 0,15 g FeCl<sub>3</sub>, 2,5 g karborafinu a následně 10 ml 80% hydrazin hydrátu. Reakční směs se nechala míchat při 80°C do druhého dne. Poté byla reakční směs přefiltrována přes skládaný filtr a z filtrátu byl destilací za sníženého tlaku oddestilován veškerý MeOH (53°C/ 230 mbar - 10 mbar). Destilační zbytek byl rozpuštěn v 50 ml dichlormethanu, a dále bylo do reakční směsi přidáno

20 ml vody. Následně byla z reakční směsi oddělena vodná vrstva. Organická vrstva byla vysušena stáním na bezvodém síranu sodném. Po odfiltrování sušidla byl z reakční směsi oddestilován veškerý dichlormethan. Destilace nejprve probíhala za normálního tlaku a později za sníženého tlaku (53°C/100 - 10 mbar). Po oddestilování rozpouštědla se k výsledné reakční směsi přidalo 20 ml hexanu a produkt okamžitě vykrytalizoval. Tímto postupem bylo získáno 5,6 g produktu (81% výtěžek)

## 2.3 PŘÍPRAVA SULFONAMIDŮ

### 2.3.1 *N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)-benzensulfonamid

#### Reakční schéma



#### Násada

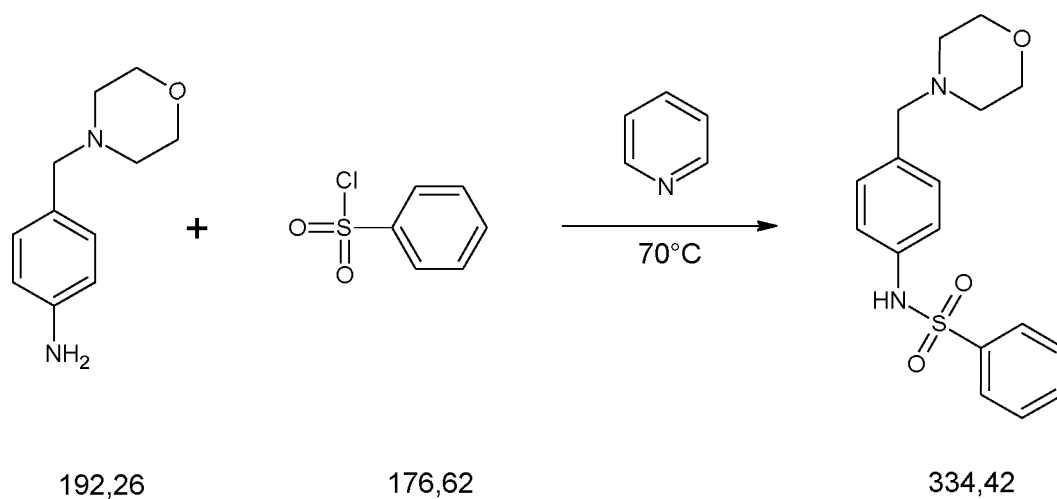
Látka	Množství
2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	0,96 g (0,005 mol)
Benzensulfonyl chlorid	1,33 g (0,007 mol)
Pyridin	30 ml
<i>n</i> -hexan	30 ml
Toluen	10 ml

#### Pracovní postup

Do 250ml odměrné baňky se předložilo 0,96 g 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu, 30 ml pyridinu a 1,33 g benzensulfonyl chloridu. Reakční směs byla postupně vyhřáta na teplotu 70 °C a při této teplotě byla udržována 2 hodiny. Následně byla reakční směs nalita do 250ml baňky se 150 ml vody. Po vychladnutí reakční směsi zůstal produkt ulpělý na stěnách baňky. Následně byl produkt oddělen od vody a po jeho vysušení byl izolován krystalizací ze směsi toluen – hexan (10:30 ml) s přidavkem karborafinu. Produkt byl sušen stáním na vzduchu. Tímto postupem bylo získáno 1,3 g produktu (78% výtěžek).

### 2.3.2 *N*-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid

#### Reakční schéma



#### Násada

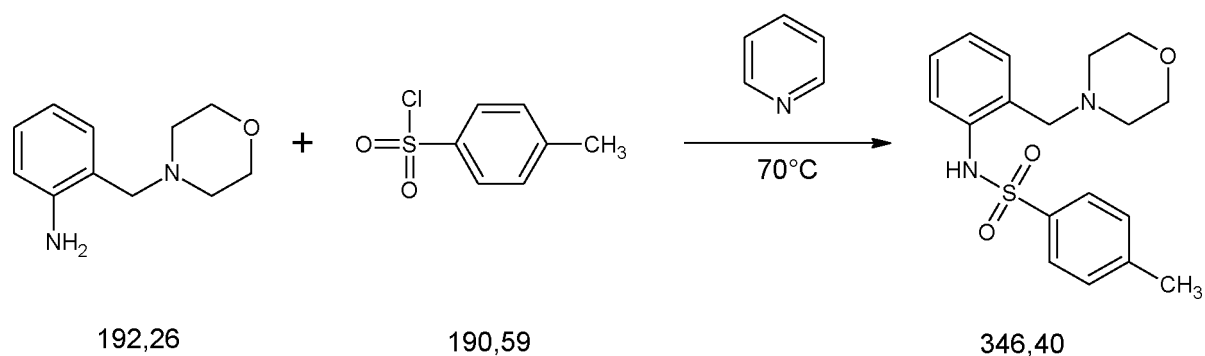
Látka	Množství
4-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	0,96 g (0,005 mol)
Benzensulfonyl chlorid	1,33 g (0,007 mol)
Pyridin	30 ml
<i>n</i> -hexan	30 ml
Toluen	10 ml

#### Pracovní postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,1 g produktu (66% výtěžek).

### 2.3.3 4-methyl-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid

#### Reakční schéma



#### Násada

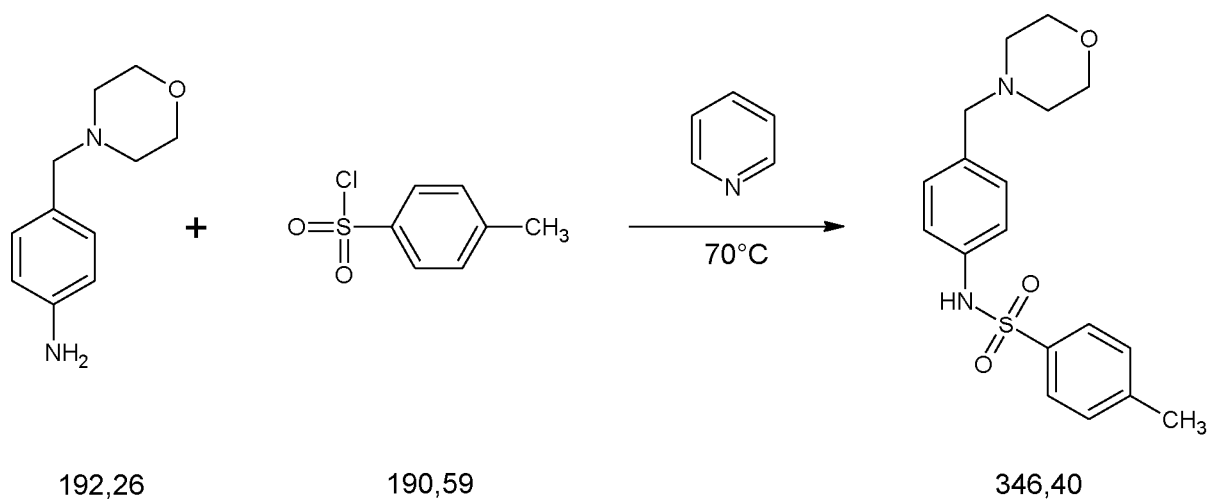
Látka	Množství
2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	0,96 g (0,005 mol)
4-methylbenzensulfonyl chlorid	1,33 g (0,007 mol)
Pyridin	30 ml
<i>n</i> -hexan	30 ml
Toluen	10 ml

#### Pracovní postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,1 g produktu (64% výtěžek).

### 2.3.4 4-methyl-*N*-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid

#### Reakční schéma



#### Násada

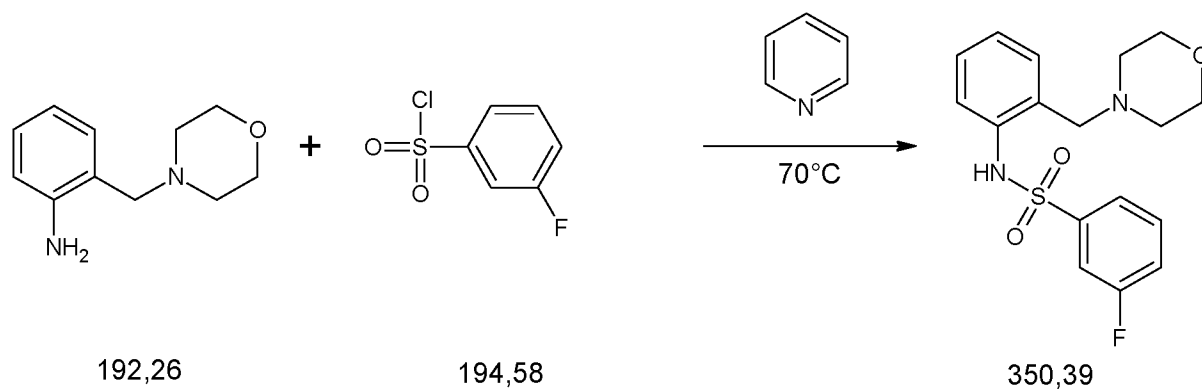
Látka	Množství
4-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	0,96 g (0,005 mol)
4-methylbenzensulfonyl chlorid	1,33 g (0,007 mol)
Pyridin	30 ml
<i>n</i> -hexan	30 ml
Toluen	10 ml

#### Pracovní postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,2 g produktu (69% výtěžek).

### 2.3.5 3-fluor-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid

#### Reakční schéma



#### Násada

Látka	Množství
2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	0,96 g (0,005 mol)
3-fluorbenzensulfonyl chlorid	0,93 ml (0,007 mol)
Pyridin	30 ml
<i>n</i> -hexan	30 ml
Toluen	10 ml

#### Pracovní postup

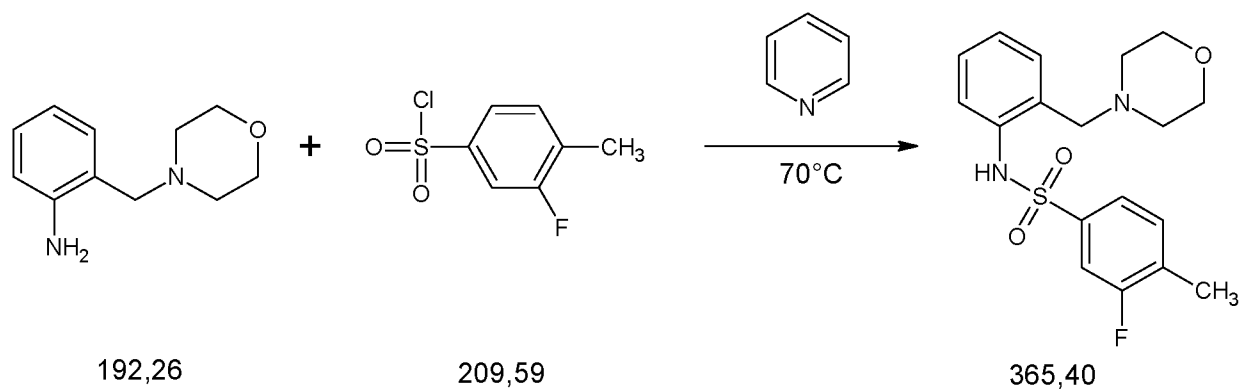
Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,4 g produktu (80% výtěžek).





### 2.3.7 3-fluor-4-methyl-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid

#### Reakční schéma



#### Násada

Látka	Množství
2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	0,96 g (0,005 mol)
3-fluor-4-methylbenzensulfonyl chlorid	1,45 g (0,007 mol)
Pyridin	30 ml
<i>n</i> -hexan	30 ml
Toluen	10 ml

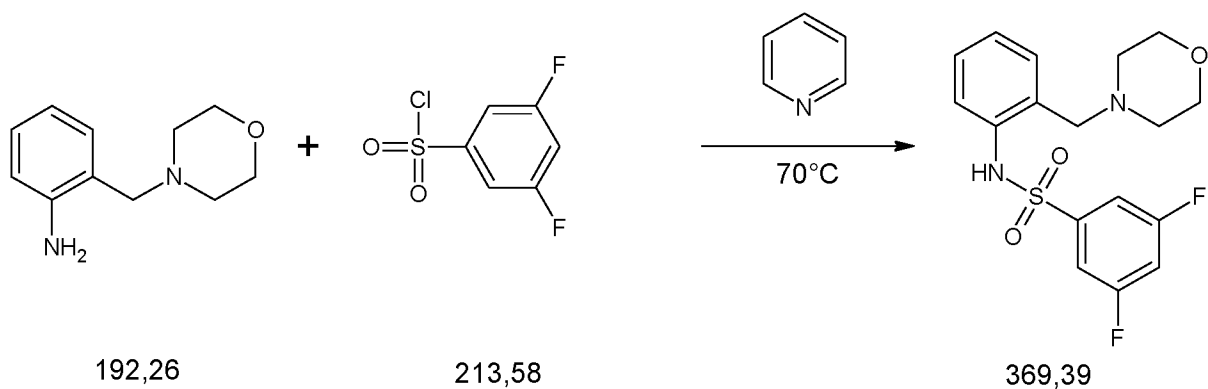
#### Pracovní postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,2 g produktu (66% výtěžek).



### 2.3.9 3,5-difluor-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid

#### Reakční schéma



#### Násada

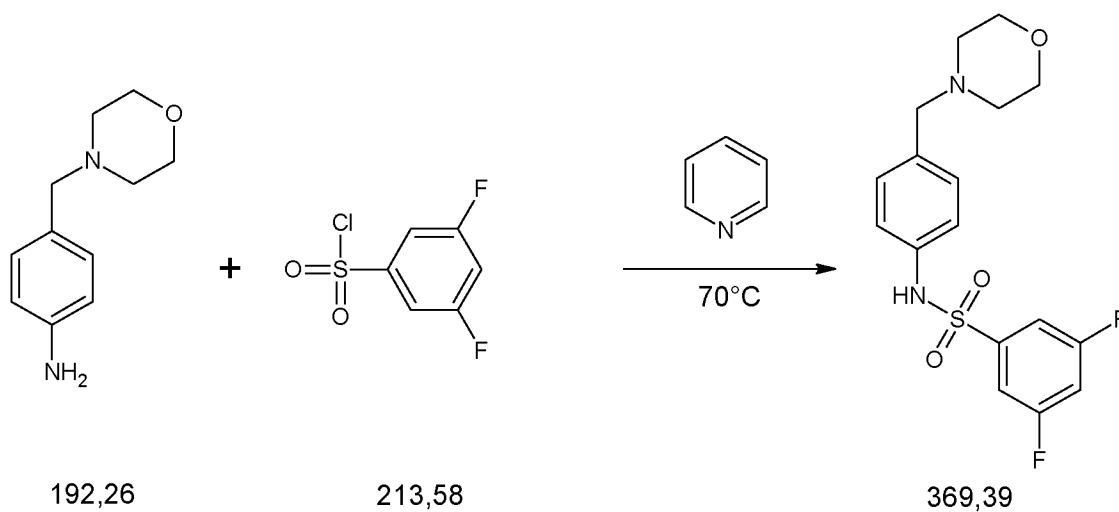
Látka	Množství
2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	0,96 g (0,005 mol)
3,5-difluorbenzensulfonyl chlorid	1,5 g (0,007 mol)
Pyridin	30 ml
<i>n</i> -hexan	30 ml
Toluen	10 ml

#### Pracovní postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,3 g produktu (70% výtěžek).

### 2.3.10 3,5-difluor-*N*-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzonsulfonamid

#### Reakční schéma



#### Násada

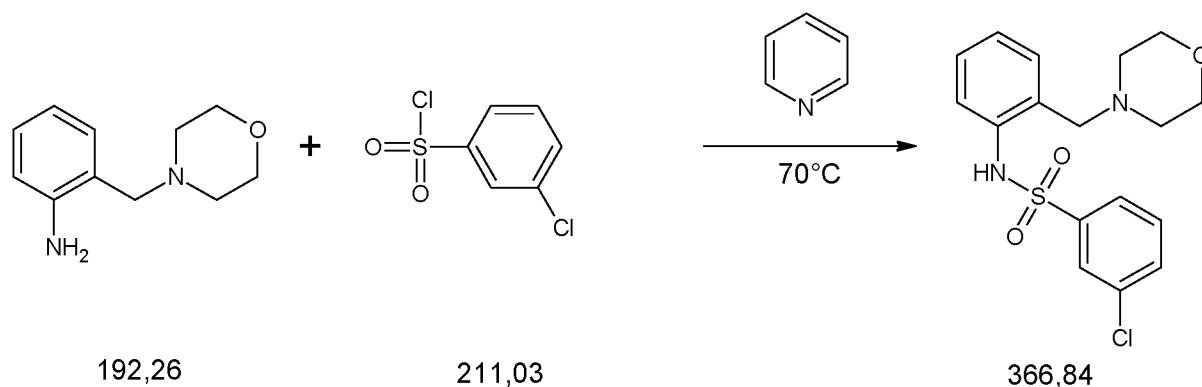
Látka	Množství
4-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	0,76 g (0,004 mol)
3,5-difluorbenzonsulfonyl chlorid	1,2 g (0,0056 mol)
Pyridin	30 ml
<i>n</i> -hexan	30 ml
Toluen	10 ml

#### Pracovní postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,4 g produktu (76% výtěžek).

### 2.3.11 3-chlor-N-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid

#### Reakční schéma



#### Násada

Látka	Množství
2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	0,96 g (0,005 mol)
3-chlorbenzensulfonyl chlorid	0,985 ml (0,007 mol)
Pyridin	30 ml
<i>n</i> -hexan	30 ml
Toluen	10 ml

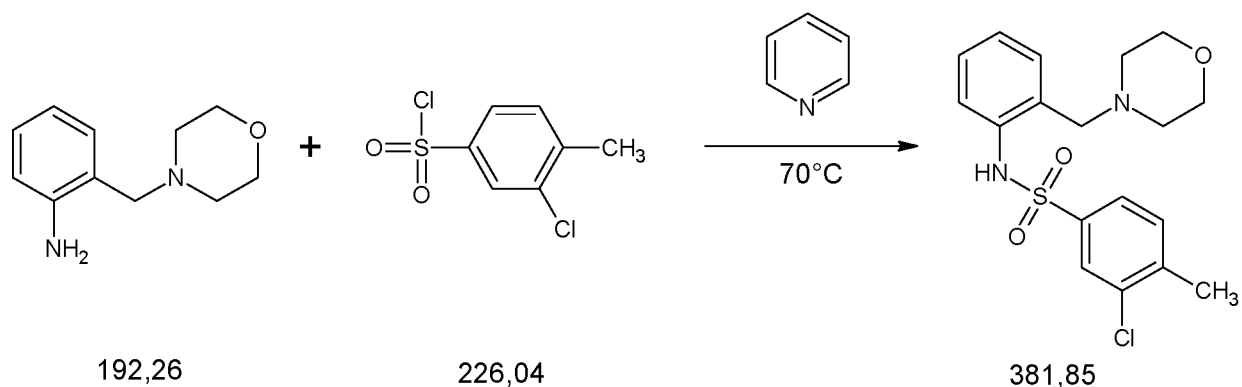
#### Pracovní postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,2 g produktu (65% výtěžek).



### 2.3.13 3-chlor-4-methyl-N-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzen sulfonamid

#### Reakční schéma



#### Násada

Látka	Množství
2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	0,96 g (0,005 mol)
3-chlor-4-methylbenzensulfonyl chlorid	1,58 g (0,007 mol)
Pyridin	30 ml
<i>n</i> -hexan	30 ml
Toluen	10 ml

#### Pracovní postup

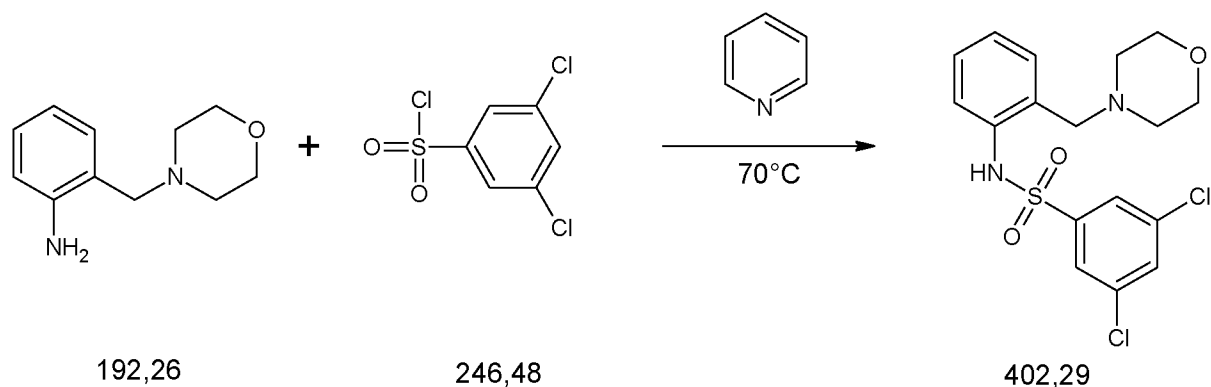
Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 2.3.1. Bylo získáno 1,4 g produktu (73% výtěžek).





### 2.3.15 3,5-dichlor-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid

#### Reakční schéma



#### Násada

Látka	Množství
2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin	0,96 g (0,005 mol)
3,5-dichlorbenzensulfonyl chlorid	1,73 g (0,007 mol)
Pyridin	30 ml
<i>n</i> -hexan	30 ml
Toluen	10 ml

#### Pracovní postup

Sloučenina byla připravena postupem, který je uveden v kapitole 2.3.1. P Bylo získáno 1,6 g produktu (80% výtěžek).



## 2.5 METODY CHARAKTERIZACE

### 2.5.1 Bod tání

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

### 2.5.2 NMR spektroskopie

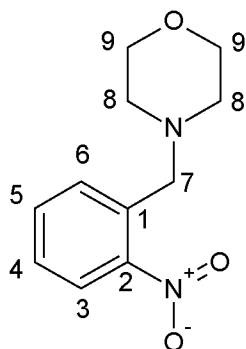
NMR spektra byla měřena v hexadeuteriodimethylsulfoxidu při teplotě 300 K přístrojem BrukerAvance 400 MHz v pulzním módu s Fourierovou transformací. Spektra byla měřena v 5 mm širokopásmové laditelné sondě. Při měření byly u  $^1\text{H}$  spekter použity frekvence 400,13 MHz, u  $^{13}\text{C}$  spektra 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 ( $\delta(^1\text{H}) = 2,5 \text{ ppm}$  ( $\delta(^{13}\text{C}) = 39,5 \text{ ppm}$  (DMSO) a přepočteny do  $\delta$ -stupnice.

### 2.5.3 Elementární analýza

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

## 2.6. CHARAKTERIZACE PŘIPRAVENÝCH VÝCHOZÍCH LÁTEK

### 2.6.1 4-(2-nitrobenzyl)morfolin



**Vzhled:** nažloutlá krystalická látka

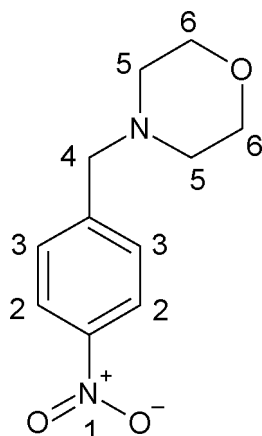
**Výtěžek:** 84%

**Bod tání:** 145,3 – 146°C

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

## 2.6.2 4-(4-nitrobenzyl)morfolin



**Vzhled:** nažloutlá krystalická látka

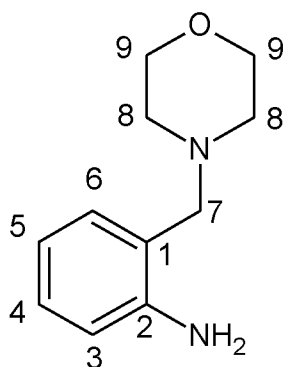
**Výtěžek:** 81%

**Bod tání:** 75 – 76,5°C

**$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = 8,18 (1H, d,  $^3J$  = 8,7 Hz, H2); 7,59 (2H, d,  $^3J$  = 8,7 Hz, H3); 3,59 (2H, m, H4); 3,57 (4H, m, H5); 2,36 (4H, m, H6).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz, dms $o$ - $d_6$ ):**  $\delta$  = 146,6; 146,4; 129,8; 123,4; 66,2; 61,4; 53,1.

### 2.6.3 2-(morfolin-2-ylmethyl)anilin



**Vzhled:** nažloutlá krystalická látka

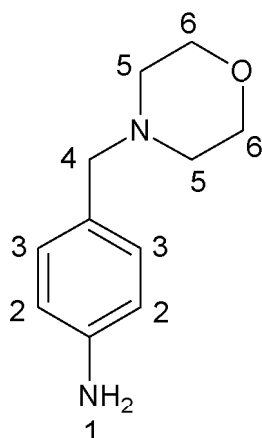
**Výtěžek:** 75 %

**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.

## 2.6.2 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilin



**Vzhled:** nažloutlá krystalická látka

**Výtěžek:** 81%

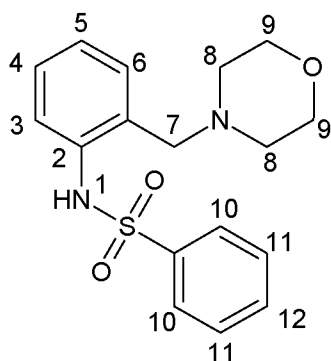
**Bod tání:** 98 – 99°C

**$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):**  $\delta$  = 6,91 (1H, d,  $^3J$  = 8,2 Hz, H2); 6,49 (2H, d,  $^3J$  = 8,2 Hz, H3); 4,95 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ); 3,53 (4H, m, H5); 3,25 (2H, m, H4); 2,28 (4H, m, H6).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):**  $\delta$  = 147,6; 129,9; 124,4; 113,6; 66,2; 62,4; 53,0.

## 2. 7. CHARAKTERIZACE PŘIPRAVENÝCH SULFONAMIDŮ

### 2.7.1 *N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)-benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 78%

**Bod tání:** 123,1 – 124°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 10,55 (1H, s, H10); 7,75 (2H, d, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, H10); 7,64 (1H, t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, H12); 7,55 (2H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz H11); 7,23 (2H, m, H3, H4); 7,15 (1H, d, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz H6); 7,04 (1H, t, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz H5); 3,59 (4H, m, H8); 3,27 (2H, s, H7); 2,29 (4H, m, H9).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 139,9; 136,7; 133,2; 130,0; 129,4; 128,2; 127,7; 126,5; 124,6; 121,2; 66,1; 59,8; 52,4.

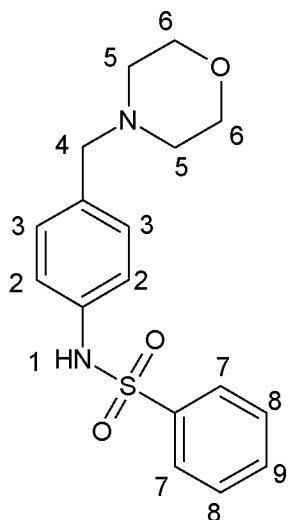
**Elementární analýza:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 331,39)

Vypočteno: C (61,61%), H (6,08%), N (8,45%), S (9,68%),

Stanoveno: C (61,45%), H (6,03%), N (8,58%), S (9,85%).



## 2.7.2 *N*-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 66%

**Bod tání:** 124 – 125°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 10,25 (1H, s, NH); 7,73 (2H, d, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz H7); 7,59 (1H, t, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz H9); 7,52 (2H, , <sup>3</sup>J = 7,6 Hz H8); 7,13 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz H2); 7,02 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz H3); 3,52 (4H, m, H5); 3,31 (2H, s, H4); 2,25 (4H, m, H6).

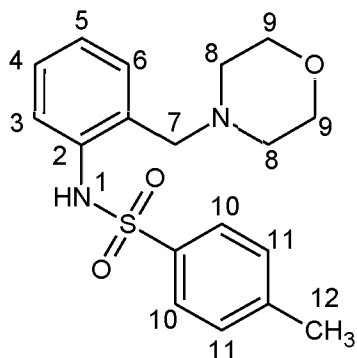
**<sup>13</sup>C NMR (100,62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 139,6; 136,4; 133,6; 132,8; 129,7; 129,2; 126,6; 120,1; 66,1; 61,8; 53,1.

**Elementární analýza:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 331,39)

Vypočteno: C (61,61%), H (6,08%), N (8,45%), S (9,68%),

Stanoveno: C (61,75%), H (6,01%), N (8,61%), S (9,50%).

### 2.7.3 4-methyl-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 64%

**Bod tání:** 144,5 – 145,5°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 10,18 (1H, s, NH); 7,63 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8,3 Hz H10); 7,34 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 7,3 Hz H11); 7,25 (1H, dd, <sup>3</sup>*J* = 7,4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, H3); 7,25 (1H, d7, <sup>3</sup>*J* = 7,4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, H4); 7,15 (1H, dd, <sup>3</sup>*J* = 7,4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,7 Hz, H6); 7,03 (1H, d7, <sup>3</sup>*J* = 7,4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,7 Hz, H3); 3,59 (4H, s, H8); 3,29 (2H, s, H7); 2,34 (3H, s, H12); 2,29 (4H, m, H6).

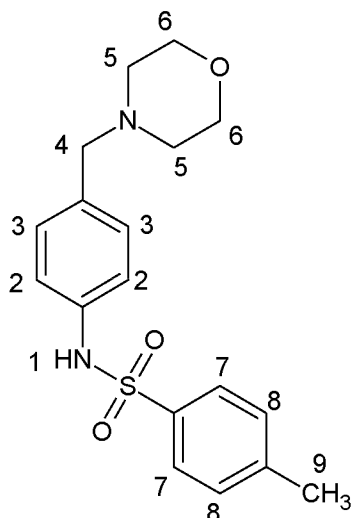
**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 143,5; 137,0; 136,8; 130,0; 129,8; 128,2; 127,4; 126,6; 124,4; 120,9; 66,1; 59,9; 52,4; 20,9.

**Elementární analýza:** C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr =346,40)

Vypočteno: C (62,41%), H (6,40%), N (8,09%), S (9,26%),

Stanoveno: C (62,22%), H (6,45%), N (8,27%), S (9,18%).

## 2.7.4 4-methyl-*N*-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 69%

**Bod tání:** 127,5 – 128,5 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10,16 (1H, s, NH); 7,61 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8,3 Hz H7); 7,31 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8,3 Hz H8); 7,12 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8,4 Hz H2); 7,01 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8,4 Hz H3); 3,52 (4H, m, H5); 3,31 (2H, s, H4); 2,31 (3H, s, H9); 2,25 (4H, m, H6).

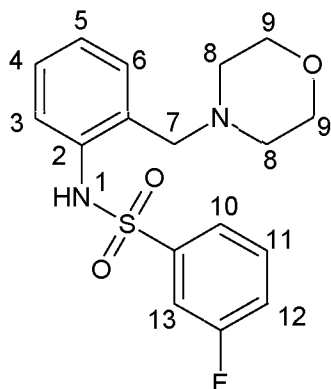
**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 143,18; 136,8; 136,6; 133,4; 129,7; 129,6; 126,7; 119,9; 66,1; 61,8; 53,1; 21,0.

**Elementární analýza:** C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 346,40)

Vypočteno: C (62,41%), H (6,40%), N (8,09%), S (9,26%),

Stanoveno: C (62,20%), H (6,33%), N (8,31%), S (9,44%).

### 2.7.5 3-fluor-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 80%

**Bod tání:** 117,3 – 118,5°C

**$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):**  $\delta$  = 10,56 (1H, s,  $\text{NH}$ ); 7,62 (2H, m, H12, H13); 7,53 (2H, m, H10, H11); 7,122 (3H, m, H3, H4 H6); 7,00 (1H, m, H5); 3,59 (4H, m, H8); 3,33 (2H, s, H7); 2,31 (4H, m, H9).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):**  $\delta$  = 161,7 (d,  $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 248,2$  Hz); 141,9 (d,  $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 7,1$  Hz); 136,3; 131,9 (d,  $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 8,1$  Hz); 130,0; 128,2; 128,1; 124,9; 122,9 (d,  $^4J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 3,0$  Hz); 121,4; 120,3 (d,  $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 21,1$  Hz); 113,6 (d,  $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 24,2$  Hz); 66,1; 59,6; 52,4.

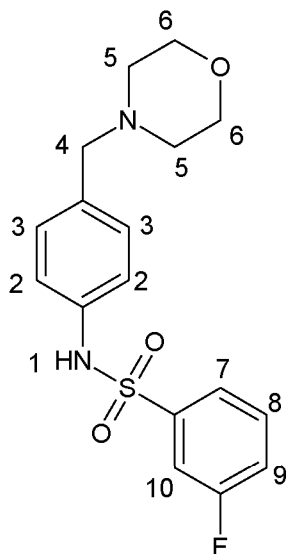
**$^{19}\text{F}$  NMR (376,46 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):**  $\delta$  = -106,3.

**Elementární analýza:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $M_r = 350,39$ )

Vypočteno: C (58,27%), H (5,46%), N (7,99%), S (9,15%),

Stanoveno: C (58,44%), H (5,40%), N (7,86%), S (9,29%).

### 2.7.6 3-fluor-*N*-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 74%

**Bod tání:** 156,1 – 157,1°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10,33 (1H, s, NH); 7,59 (2H, m, H7, H10); 7,48 (2H, m, H8, H9); 7,16 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8,4 Hz, H2); 7,03 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8,4 Hz, H3); 3,52 (4H, m, H5); 3,33 (2H, s, H4); 2,26 (4H, m, H6).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 161,6 (d, <sup>1</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 249,8 Hz); 141,5 (d, <sup>3</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 6,7 Hz); 136,0; 134,0; 131,7 (d, <sup>3</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 8,0 Hz); 129,8; 122,9 (d, <sup>4</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 3,3 Hz); 120,5; 120,0 (d, <sup>2</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 21,1 Hz); 113,6 (d, <sup>2</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 24,3 Hz); 66,1; 61,7; 53,0.

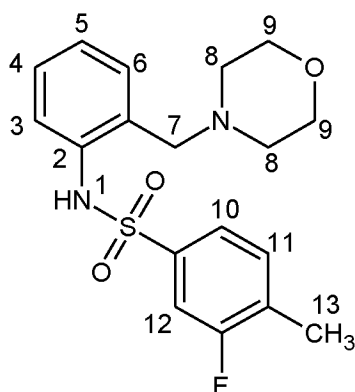
**<sup>19</sup>F NMR (376,46 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = -106,2.

**Elementární analýza:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 350,39)

Vypočteno: C (58,27%), H (5,46%), N (7,99%), S (9,15%),

Stanoveno: C (58,11%), H (5,55%), N (7,83%), S (8,98%).

### 2.7.7 3-fluor-4-methyl-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 66%

**Bod tání:** 113,8 – 115,1°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10,48 (1H, s, NH); 7,50 (3H, m, H10, H11, H12); 7,23 (2H, m, H3, H4); 7,18 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 7,3 Hz, H6); 7,05 (1H, m, H5); 3,59 (4H, m, H8); 3,34 (2H, s, H7); 2,31 (4H, m, H9); 2,26 (3H, d, <sup>4</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>1</sup>H) = 1,7 Hz, H13).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 160,0 (d, <sup>1</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 247,7 Hz); 139,2 (d, <sup>3</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 6,8 Hz); 136,5; 132,8 (d, <sup>3</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 4,7 Hz); 130,5 (d, <sup>2</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 17,4 Hz); 130,1; 128,6; 127,9; 124,7; 122,7 (d, <sup>4</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 3,2 Hz); 121,1; 113,3 (d, <sup>2</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 25,3 Hz); 66,1; 59,8; 52,5; 14,2 (d, <sup>3</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 5,2 Hz).

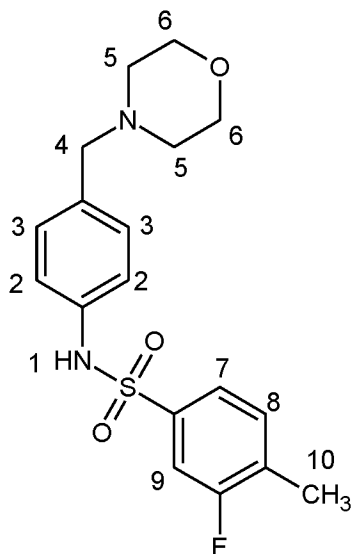
**<sup>19</sup>F NMR (376,46 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = -114,6.

**Elementární analýza:** C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 365,40)

Vypočteno: C (59,17%), H (5,79%), N (7,67%), S (8,78%),

Stanoveno: C (59,01%), H (5,72%), N (7,82%), S (8,94%).

### 2.7.8 3-fluor-4-methyl -N-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 71%

**Bod tání:** 123,7 – 124°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 10,45 (1H, s, NH); 7,52 (3H, m, H7, H8, H9); 7,22 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, H2); 7,03 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, H3); 3,53 (4H, m, H5); 3,34 (2H, s, H4); 2,50 (4H, m, H6); 2,28 (3H, d, <sup>4</sup>J(<sup>19</sup>F, <sup>1</sup>H) = 1,8 Hz, H10).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 159,8 (d, <sup>1</sup>J(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 248,3 Hz); 139,0 (d, <sup>3</sup>J(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 6,9 Hz); 134,1; 136,5; 131,7 (d, <sup>3</sup>J(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 8,2 Hz); 129,6; 128,5; 128,2; 127,2; 122,9 (d, <sup>4</sup>J(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 3,3 Hz); 120,5; 113,6 (d, <sup>2</sup>J(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 24,3 Hz); 66,1; 59,7; 52,5; 14,0 (d, <sup>3</sup>J(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 5,5 Hz).

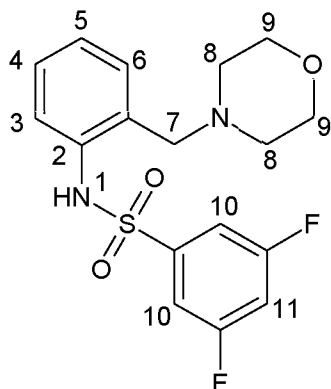
**<sup>19</sup>F NMR (376,46 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = -114,6.

**Elementární analýza:** C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 365,40)

Vypočteno: C (59,17%), H (5,79%), N (7,67%), S (8,78%),

Stanoveno: C (58,95%), H (5,70%), N (7,85%), S (8,62%).

### 2.7.9 3,5-difluor-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 70%

**Bod tání:** 123,6 – 125,1°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 10,27 (1H, s, NH); 7,65 (1H, tt, <sup>3</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>1</sup>H) = 9,1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2,4 Hz H11); 7,48 (2H, m, H10); 7,24 (2H, m, H3, H4); 7,19 (1H, dd, <sup>3</sup>*J* = 8,7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,8 Hz, H6); 7,10 (1H, dt, <sup>3</sup>*J* = 8,7 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,8 Hz, H5); 3,60 (4H, m, H8); 3,42 (2H, s, H7); 2,34 (4H, m, H9).

**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 162,2 (d, <sup>1</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 252,2 Hz); 162,0 (d, <sup>1</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 252,2 Hz); 143,3 (t, <sup>3</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 8,2 Hz); 136,1; 130,1; 128,5; 128,3; 125,0; 121,6; 110,5 (d, <sup>2</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 28,1 Hz); 108,9 (t, <sup>2</sup>*J*(<sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C) = 25,6 Hz); 66,0; 59,4; 52,4.

**<sup>19</sup>F NMR (376,46 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = -106,0.

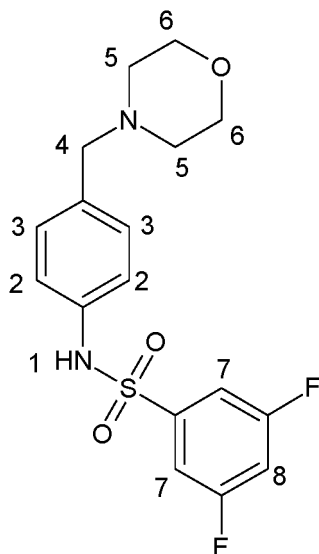
**Elementární analýza:** C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 369,39)

Vypočteno: C (55,28%), H (4,91%), N (7,58%), S (8,68%),

Stanoveno: C (55,11%), H (5,00%), N (7,70%), S (8,55%).



### 2.7.10 3,5-difluor-*N*-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 76%

**Bod tání:** 119,9 – 121,9°C

**$^1\text{H}$  NMR (400.13 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):**  $\delta$  = 10,41 (1H, s,  $\text{NH}$ ); 7,61 (1H, tt,  $^3J(^{19}\text{F}, ^1\text{H}) = 9,1$  Hz,  $^4J = 2,2$  Hz H8); 7,39 (2H, m, H7); 7,21 (2H, d,  $^3J = 8,3$  Hz, H2); 7,04 (2H, d,  $^3J = 8,3$  Hz, H3); 3,53 (4H, m, H5); 3,35 (2H, s, H4); 2,50 (4H, m, H6).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100.62 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):**  $\delta$  = 162,1 (d,  $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 252,7$  Hz); 162,0 (d,  $^1J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 252,7$  Hz); 142,7 (t,  $^3J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 8,1$  Hz); 135,7; 134,4; 129,9; 120,9; 110,4 (d,  $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 28,6$  Hz); 108,3 (t,  $^2J(^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}) = 25,6$  Hz); 66,1; 61,7; 53,0.

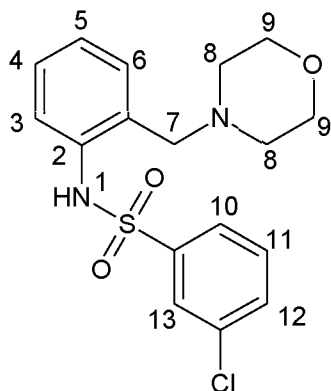
**$^{19}\text{F}$  NMR (376,46 MHz,  $\text{dms}\text{-d}_6$ ):**  $\delta$  = -106,2.

**Elementární analýza:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  ( $M_r = 369,39$ )

Vypočteno: C (55,28%), H (4,91%), N (7,58%), S (8,68%),

Stanoveno: C (55,14%), H (4,98%), N (7,73%), S (8,51%).

### 2.7.11 3-chlor-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 65%

**Bod tání:** 114,1 – 114,7°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10,65 (1H, s, H1); 7,72 (3H, m, H10, H12, H13); 7,60 (1H, dt, <sup>3</sup>*J* = 8,6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,5 Hz, H11); 7,23 (3H, m, H3, H4, H6); 7,08 (1H, dt, <sup>3</sup>*J* = 7,3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,7 Hz, H5); 3,59 (4H, m, H8); 3,33 (2H, m, H7); 2,30 (4H, m, H9).

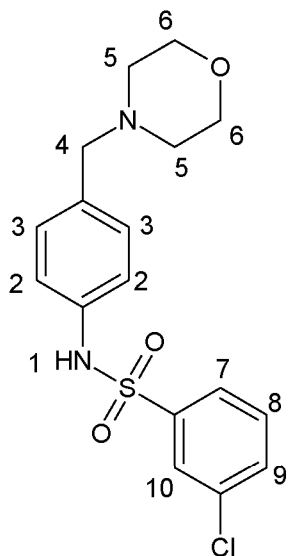
**<sup>13</sup>C NMR (100,62 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 143,8; 136,2; 134,0; 133,1; 131,6; 130,0; 128,4; 128,3; 126,1; 125,3; 125,0; 121,6; 66,1; 59,6; 52,5.

**Elementární analýza:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 366,84)

Vypočteno: C (55,66%), H (5,22%), N (7,64%), S (8,74%),

Stanoveno: C (55,80%), H (5,14%), N (7,50%), S (8,92%).

### 2.7.12 3-chlor-*N*-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 82%

**Bod tání:** 118,1 – 118,8°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 10,33 (1H, s, NH); 7,67 (3H, m, H7, H9, H10); 7,57 (1H, m, H8); 7,17 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, H2); 7,03 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz, H3); 3,52 (4H, m, H5); 3,33 (2H, m, H4); 2,26 (4H, m, H6).

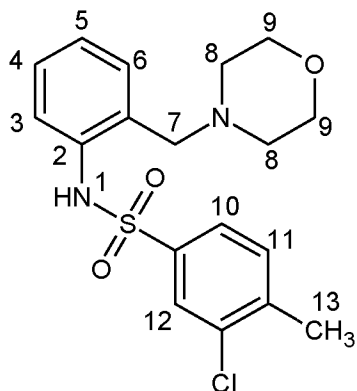
**<sup>13</sup>C NMR (100.62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 141,3; 136,0; 134,2; 133,7; 132,9; 131,3; 129,8; 126,2; 125,3; 120,6; 66,1; 61,7; 53,0.

**Elementární analýza:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 366,84)

Vypočteno: C (55,66%), H (5,22%), N (7,64%), S (8,74%),

Stanoveno: C (55,84%), H (5,30%), N (7,48%), S (8,90%).

### 2.7.13 3-chlor-4-methyl-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzen sulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 73%

**Bod tání:** 148,5 – 150°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 10,46 (1H, s, NH); 7,67 (1H, d, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz, H12); 7,62 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H10); 7,22 (3H, m, H3, H4, H6); 7,08 (1H, dt, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H5); 3,59 (4H, m, H8); 3,33 (2H, m, H7); 2,36 (3h, s, H13); 2,30 (4H, m, H9).

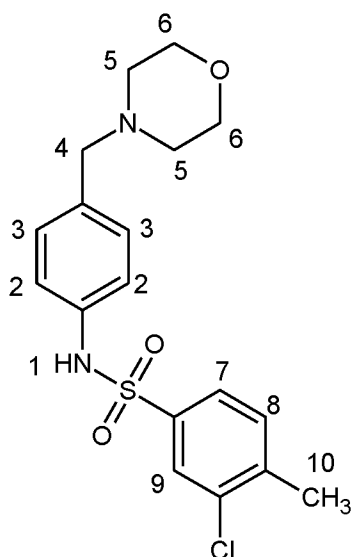
**<sup>13</sup>C NMR (100,62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):** δ = 144,0; 141,5; 139,1; 136,4; 134,2; 132,3; 130,1; 128,3; 128,0; 126,6; 125,9; 121,3; 66,1; 59,7; 52,5; 19,7.

**Elementární analýza:** C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 381,85)

Vypočteno: C (56,62%), H (5,54%), N (7,34%), S (8,40%),

Stanoveno: C (56,44%), H (5,50%), N (7,51%), S (8,28%).

### 2.7.14 3-chlor-4-methyl-N-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 68%

**Bod tání:** 113,1 – 114,4°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10,26 (1H, s, NH); 7,66 (1H, d, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H9); 7,57 (1H, dd, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J = 1,4 Hz, H7); 7,50 (1H, d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, H8); 7,17 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, H2); 7,03 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, H3); 3,52 (4H, m, H5); 3,32 (2H, m, H4); 2,33 (3H, s, H10); 2,26 (4H, m, H6).

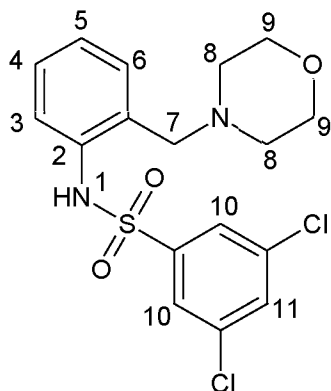
**<sup>13</sup>C NMR (100,62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 141,1; 138,7; 136,1; 134,0; 133,8; 132,0; 129,8; 126,7; 125,3; 120,5; 66,1; 61,7; 53,1.

**Elementární analýza:** C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 381,85)

Vypočteno: C (56,62%), H (5,54%), N (7,34%), S (8,40%),

Stanoveno: C (56,46%), H (5,63%), N (7,21%), S (8,58%).

### 2.7.15 3,5-dichlor-*N*-(2-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 80%

**Bod tání:** 163,1 – 163,8°C

**<sup>1</sup>H NMR (400,13 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10,56 (1H, s, NH); 7,97 (1H, t, <sup>4</sup>*J* = 1,8 Hz, H11); 7,71 (2H, d, <sup>4</sup>*J* = 1,8 Hz, H10); 7,25 (2H, m, H3, H4); 7,16 (1H, d, <sup>3</sup>*J* = 7,3 Hz, H6); 7,11 (1H, dt, <sup>3</sup>*J* = 7,3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,2 Hz, H5); 3,60 (4H, m, H8); 3,41 (2H, m, H7); 2,33 (4H, m, H9).

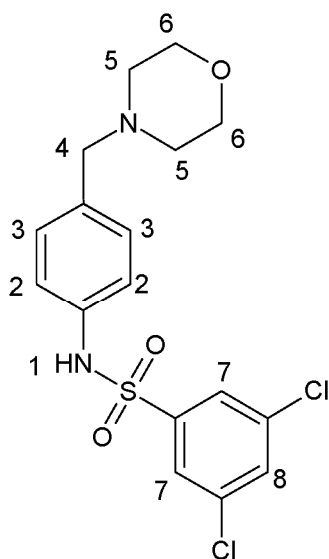
**<sup>13</sup>C NMR (100,62 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 143,3; 136,1; 135,2; 132,7; 130,1; 128,8; 128,3; 125,2; 125,1; 121,0; 66,0; 59,3; 52,5.

**Elementární analýza:** C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 402,29)

Vypočteno: C (50,75%), H (4,51%), N (6,96%), S (7,97%),

Stanoveno: C (50,93%), H (4,41%), N (6,79%), S (8,15%).

### 2.7.16 3,5-dichlor-*N*-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamid



**Vzhled:** bílá krystalická látka

**Výtěžek:** 65%

**Bod tání:** 127,8 – 129°C

**<sup>1</sup>H NMR (400.13 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10,30 (1H, s, NH); 7,90 (1H, t, <sup>4</sup>*J* = 1,7 Hz, H8); 7,62 (2H, d, <sup>4</sup>*J* = 1,7 Hz, H7); 7,19 (2H, dd, <sup>3</sup>*J* = 8,3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, H2); 7,03 (2H, d, <sup>3</sup>*J* = 8,2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1,6 Hz, H3); 3,52 (4H, m, H5); 3,34 (2H, m, H4); 2,33 (3H, s, H10); 2,26 (4H, m, H6).

**<sup>13</sup>C NMR (100,62 MHz, dmsó-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 142,4; 135,6; 135,0; 134,6; 132,6; 130,0; 125,2; 121,2; 66,1; 61,7; 53,0.

**Elementární analýza:** C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Mr = 402,29)

Vypočteno: C (50,75%), H (4,51%), N (6,96%), S (7,97%),

Stanoveno: C (50,90%), H (4,40%), N (7,10%), S (7,80%).

### 3 VÝSLEDKY A DISKUZE

V rámci této diplomové práce byly z 2- a 4-nitrobenzyl chloridu dvoustupňovou syntézou připraveny dvě výchozí sloučeniny, 2- a 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilin. Tyto výchozí látky byly následně použity pro přípravu řady sulfonamidových derivátů 2- resp. 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu.

V prvním reakčním stupni reagoval 2- či 4-nitrobenzyl chlorid s morfolinem za vzniku (4-nitrobenzyl)morfolinu. Ten byl následně ve druhém reakčním stupni redukován na (morfolin-4-ylmethyl)anilin. Pro tuto redukci byla nejprve laboratorně zkoušena metoda A, při které se jako redukční činidlo použil  $H_2$  a 10% palladium na aktivním uhlí, ta však nebyla v případě redukce 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu úspěšná. Z toho důvodu byla použita druhá metoda pro redukci (4-nitrobenzyl)morfolinů, která využívala jako redukční činidlo hydrazin. Jednotlivé reakční stupně jsou diskutovány v následujících kapitolách.

Oba připravené (morfolin-4-ylmethyl)aniliny byly následně využity pro syntézu řady nových sulfonamidových derivátů.

#### 3. 1 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH LÁTEK

##### 3.1.2 První reakční stupeň

2- resp. 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilin byl připraven dvoustupňovou syntézou. V prvním reakčním stupni reagoval 2- resp. 4-nitrobenzyl chlorid s morfolinem za vzniku 2- resp. 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu.

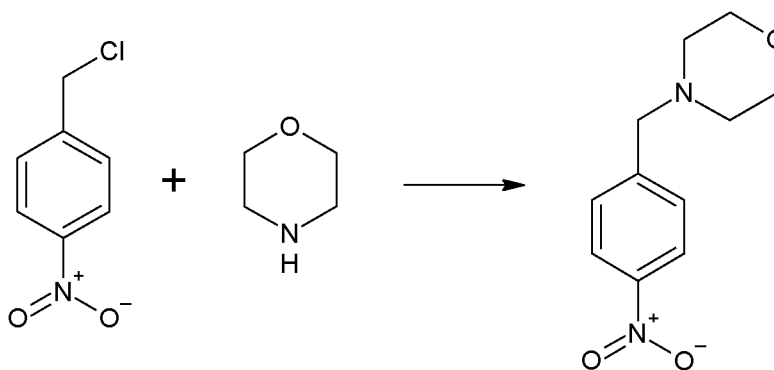


Schéma 14 První reakční stupeň syntézy

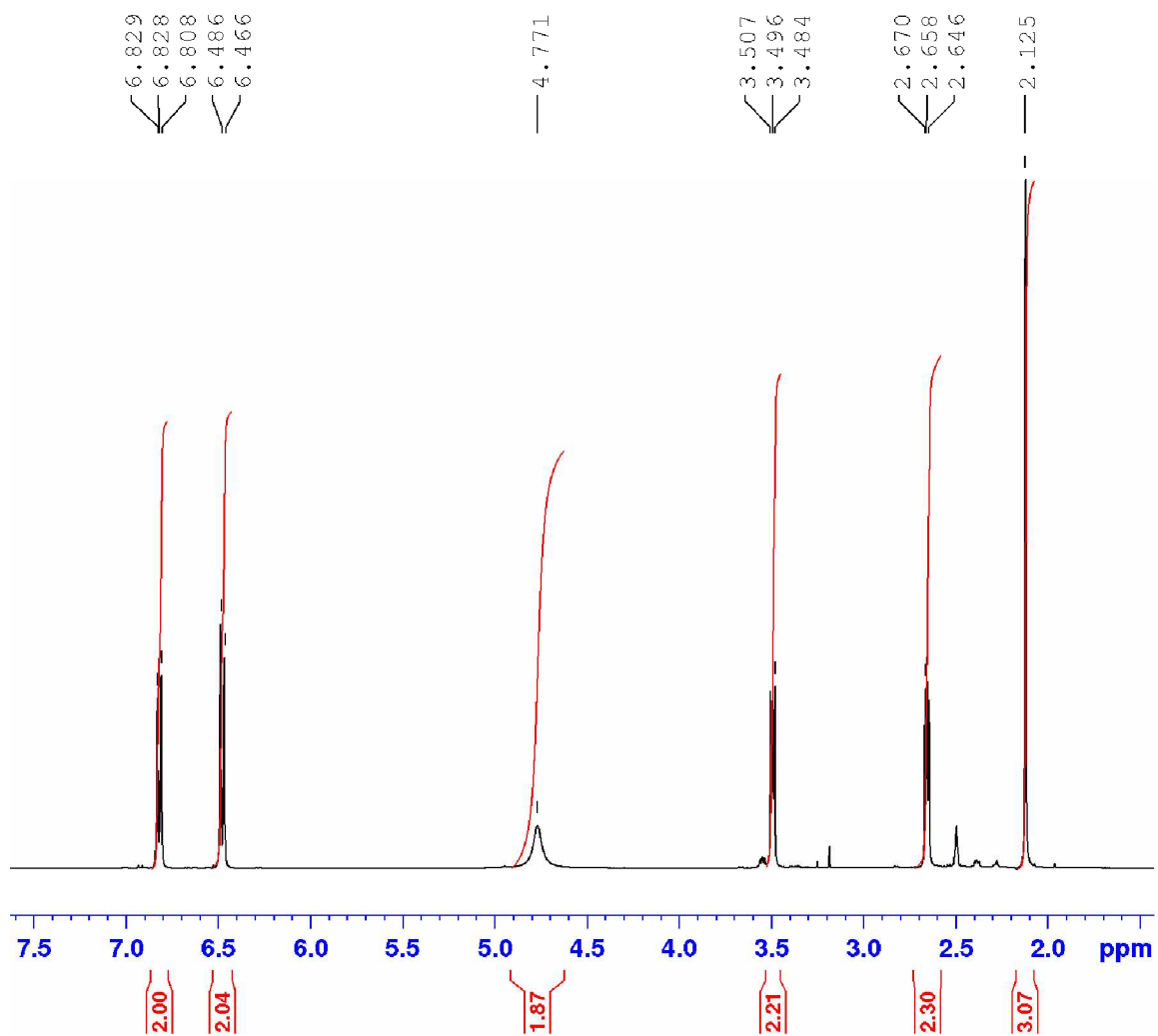


Reakce probíhala v ethanolu. Produkt byl následně převeden na hydrochloridovou sůl, která byla extrakcí diethyletherem zbavena výchozího nezreagovaného 2- resp. 4-nitrobenzylchloridu. 2- resp. 4-(4-nitrobenzyl)morfolin hydrochlorid byl opětovně převeden na bázi a byl izolován ve formě žluté krystalické látky. Syntéza 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu byla prováděna podle práce <sup>29</sup>. Zde jsou i diskutovány reakční podmínky a průběh reakce. V tomto reakčním stupni bylo dosaženo výtěžku 84 % (vycházející z 2-nitrobenzylchloridu) respektive 81 % (vycházející z 4-nitrobenzylchloridu).

### 3.1.2 Druhý reakční stupeň

Ve druhém reakčním stupni byl nitroderivát připravený v předchozím kroku redukován na příslušný amin. V případě přípravy 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu byla redukce 2-(4-nitrobenzyl)morfolinu prováděná vodíkem podle postupu <sup>29</sup>. Hydrogenace probíhala v nerezovém autoklávu při tlaku vodíku 10 atm. Jako rozpouštědlo byl použit methanol a hydrogenace byla katalyzována 10 % Pd na aktivním uhlí. Tento postup přípravy byl popsán a diskutován v práci <sup>29</sup>. Touto metodou byl 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilin připraven v 75 % výtěžku. Vedle požadovaného produktu vzniklo i větší množství 2-amino toluenu a morfolinu.

Tento postup byl aplikován i pro přípravu 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu. Po ukončení hydrogenace a po následném zpracování reakční směsi se nepodařilo krystalizací izolovat požadovaný produkt. Na základě NMR analýzy získaného destilačního zbytku (Obrázek 15) bylo zjištěno, že reakční směs obsahovala pouze 4-aminotoluen a morfolin. Působením vodíku došlo po redukcí 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu na 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilin k debenzylaci aminu a produkty této následné reakce byl 4-aminotoluen a morfolin. Dále byly učiněny pokusy potlačit následnou reakci snížením tlaku vodíku (5 atm) a použitím katalyzátoru s nižším obsahem Pd (5% Pd/C). Tyto upravené reakční podmínky nepřinesly očekávané výsledky. Při zkrácení reakční doby hydrogenace nedocházelo k úplné redukcí nitrolátky. Stejně výsledky byly získány i při pokusu provádět hydrogenaci s velmi malým tlakem vodíku.



Obrázek 15 NMR spektrum produktů debenzylace 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu

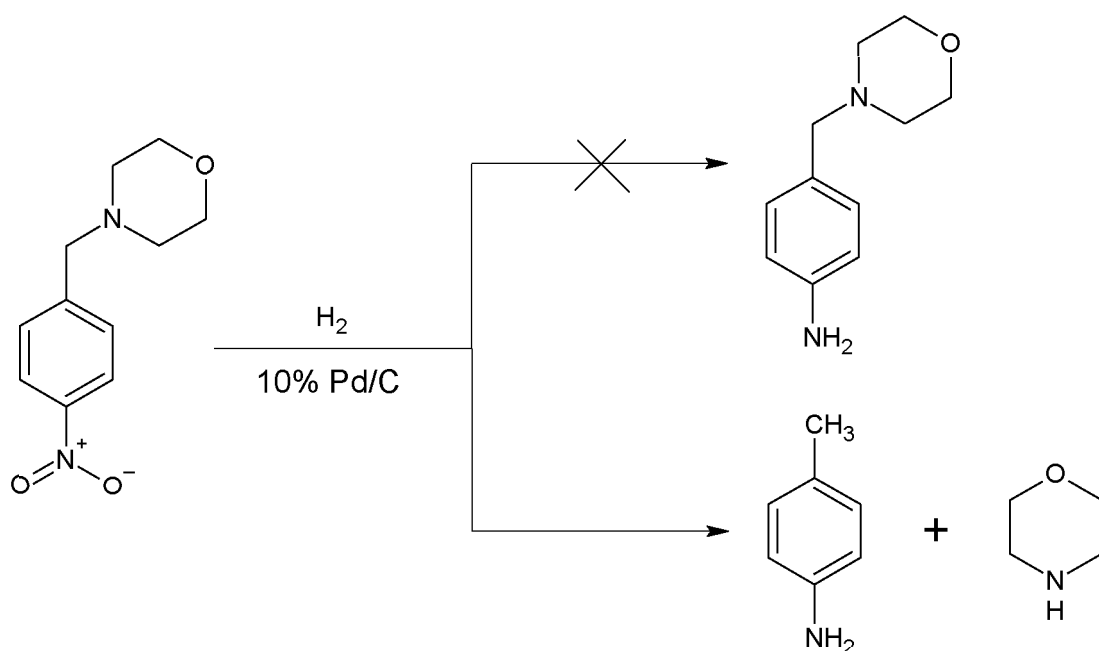


Schéma 15 Druhý reakční stupeň syntézy

Z toho důvodu byl následně pro přípravu 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu zvolen jiný postup syntézy. Redukce 4-(4-nitrobenzyl)morfolinu byla prováděna vodným roztokem hydrazin hydrátu. Tato reakce probíhala v methanolu a byla katalyzována chloridem železitým. Do reakční směsi byl také přidán karborafin. Reakce probíhala při teplotě varu rozpouštědla.

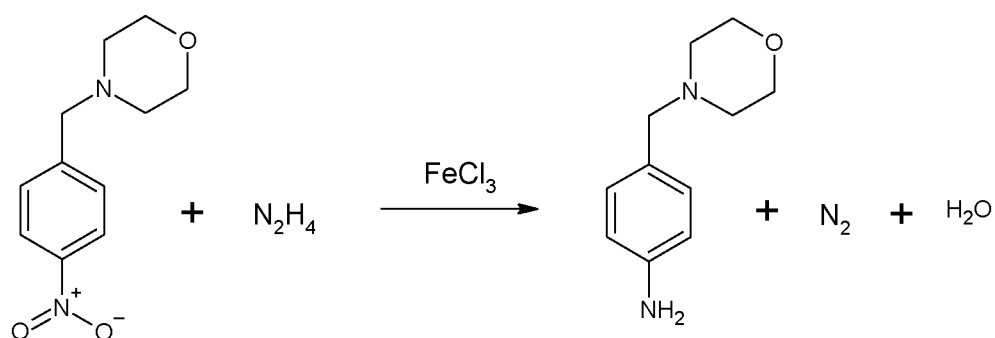


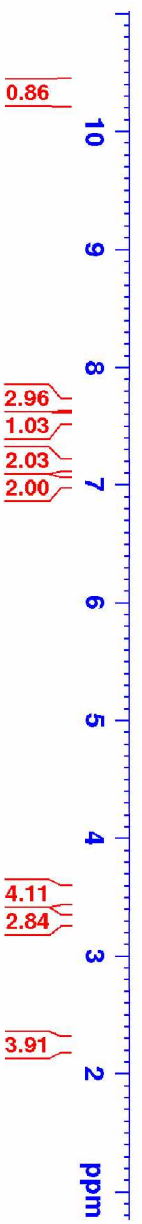
Schéma 16 Třetí reakční stupeň syntézy

Po ukončení reakce byla reakční směs přefiltrována, čímž byla zbavena karborafinu a anorganických nečistot. Z reakční směsi byl následně destilací za sníženého tlaku odstraněn veškerý methanol ( $53\text{ }^\circ\text{C}/230\text{--}10\text{ mbar}$ ). Destilační zbytek obsahoval produkt a vodu. Destilační zbytek byl dále rozpuštěn v dichlormethanu a pro lepší separaci vrstev byla do reakční směsi přidána voda. Z organické vrstvy byl po oddělení vodné vrstvy a vysušení

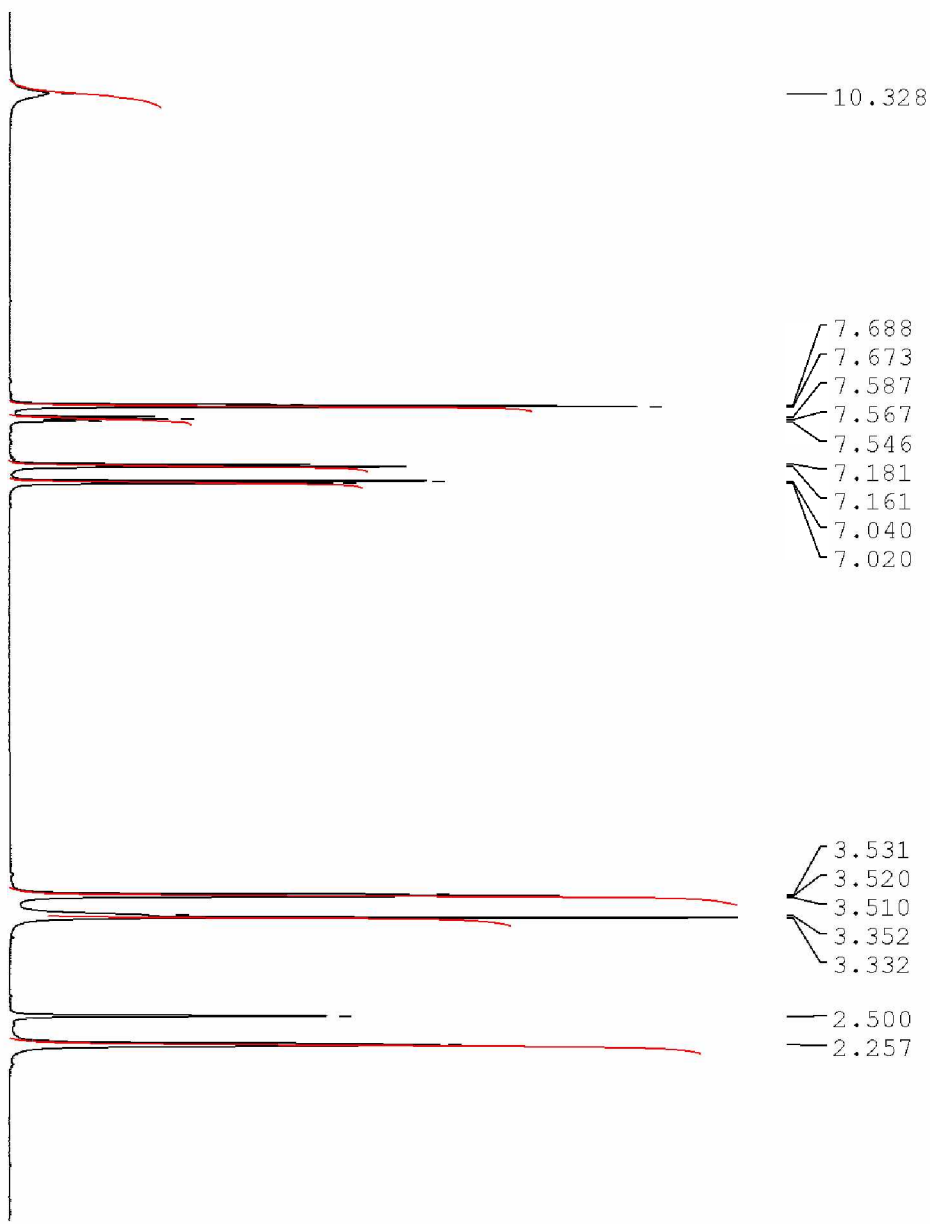
bezvodým síranem sodným oddestilován veškerý dichlormethan. Destilace probíhala nejprve atmosfericky a následně za sníženého tlaku (53 °C/ 230–10 mbar). Požadovaný 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilin byl izolován krystalizací z *n*-hexanu. Touto metodou byl připraven produkt v 81% výtěžku. Oba připravené aminy byly charakterizovány měřením bodu tání a NMR spektroskopii.

### 3.2 PŘÍPRAVA SULFONAMIDŮ

Vybraná řada sulfonamidů byla syntetizována reakcí výchozího 2- respektive 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu s příslušným substituovaným benzensulfonylchloridem. Reakce byla prováděná v pyridinu. Pyridin byl do reakce použit jednak jako rozpouštědlo, ale také jako báze. Reagoval s reakcí vzniklým chlorovodíkem za vzniku hydrochloridové soli. Reakce probíhala 2 hodiny při teplotě 70°C. Po ukončení reakce byla reakční směs nalita do přebytku vody. Požadovaný produkt byl ve vodě nerozpustný a vyloučil se ve formě oleje, který následně ztuhnul. Poté byla z reakční směsi odstraněna voda a surový produkt byl usušen stáním na vzduchu. Produkt byl dále rekrystalizován ze směsi toluen – hexan (1:3). Při přípravě sulfonamidových derivátů bylo dosaženo výtěžků 64 – 80 % vycházejících z 2-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu a 65 – 82 % vycházejících z 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu. Připravené látky byly charakterizovány měřením bodu tání a NMR spektroskopii. Na obrázku 16 je vyobrazeno NMR spektrum jedné z připravených látek, 3-chlor-N-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamidu. Čistota produktů byla ověřena pomocí elementární analýzy.



Obrazek 16 NMR spektrum 3-chlor-N-(4-(morfolin-4-ylmethyl)fenyl)benzensulfonamidu



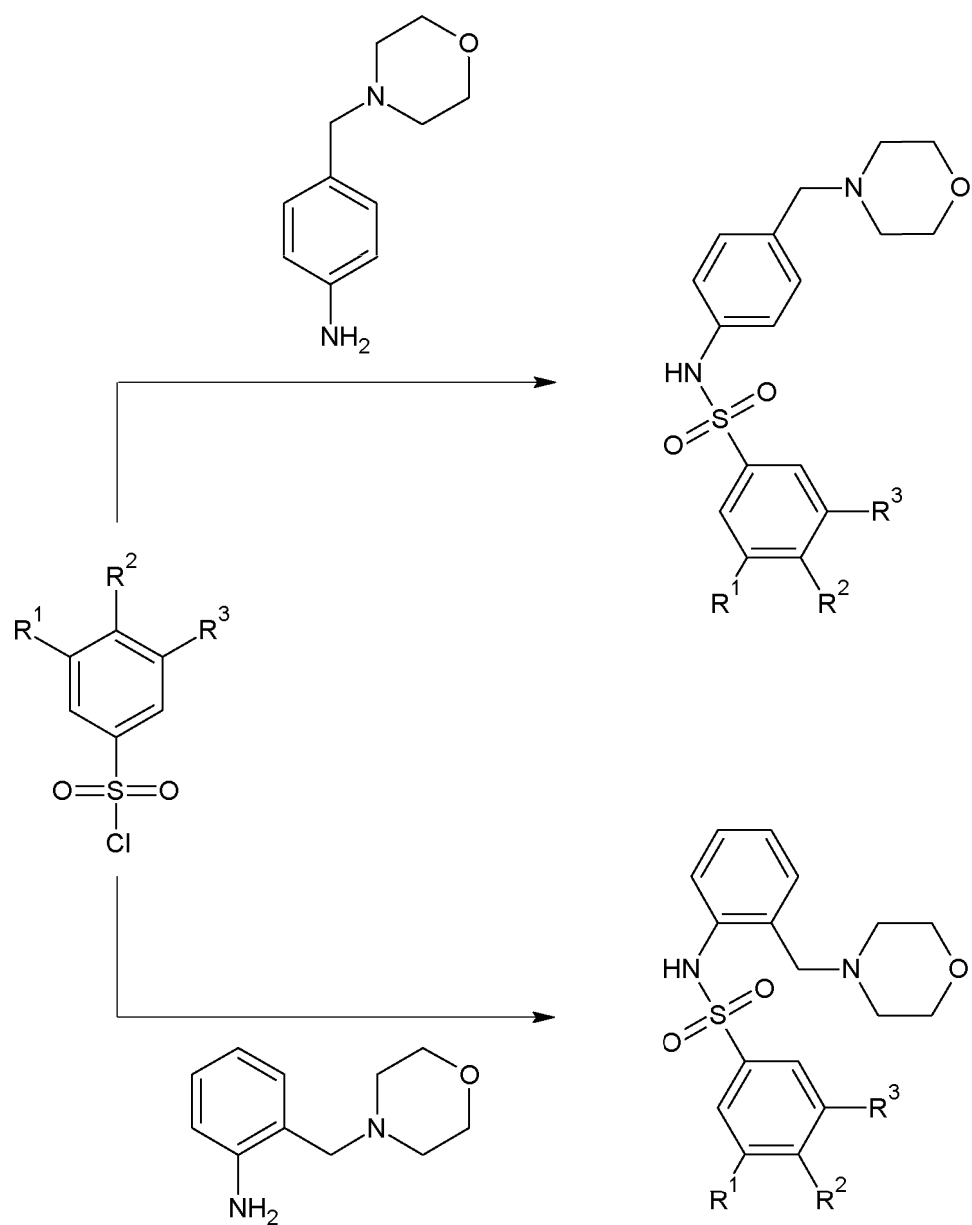


Schéma 17 Příprava sulfonamidových derivátů (morfolin-4-ylmethyl)anilinu

R<sup>1</sup> = H, F, Cl

R<sup>2</sup> = H, CH<sub>3</sub>

R<sup>3</sup> = H, F, Cl

## 4 ZÁVĚR

Tato diplomová práce se zabývala syntézou nových biologicky aktivních sulfonamidových derivátů (morfolin-4-ylmethyl)anilinu. V rámci teoretické části byla provedena literární rešerše a na jejím základě byly nalezeny vhodné postupy přípravy substituovaných *N*-fenylbenzensulfonamidů a (morfolin-4-ylmethyl)anilinů. U obou skupin látek byly také shrnuty jejich biologické aktivity.

V experimentální části práce byly vyvinuty vhodné postupy syntézy výchozích 2- a 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinů a následně také jejich sulfonamidových derivátů. Tímto postupem byla připravena a charakterizována řada 16 nových sulfonamidových derivátů 2- resp. 4-(morfolin-4-ylmethyl)anilinu. Připravené sloučeniny byly charakterizovány bodem tání a NMR spektrometrií. Kvalita produktů byla ověřena elementární analýzou.



## POUŽITÁ LITERATURA

- [1] TEJKALOVÁ, Renata. *Základy antimikrobiální terapie 8* [Přednáška]. Brno, Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně. 7. 5. 2013
- [2] IMRAMOVSKÝ, Aleš. *Antibiotika, antibakteriální chemoterapeutika, tuberkulostatika, diuretika a saluretika* [Přednáška]. Pardubice: Univerzita Pardubice, FCHT, Ústav organické chemie a technologie, 8. 10. 2019.
- [3] YOUSEF, Farah; MANSOUR, Oussama; HERBALI, Jehad. Sulfonamides: Historical Discovery Development. *In-vitro In-vivo In-silico Journal*. 2018, 1 (1), 1-15.
- [4] SCHOLAR, Eric. Sulfonamides. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. 2007, 1-4. DOI: 10.1016/b978-008055232-3.61013-x
- [5] ASHCROFT, Frances M. Mechanisms of the Glycaemic Effects of Sulfonylureas. *Hormone and Metabolic Research*. 1996, 28, 456—463. ISSN: 0018-5043
- [6] Česká internistická společnost. Diuretická terapie v praxi. *Pacienti.9e* [online]. Praha: Klinika nefrologie Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty UK v Praze. [cit.17. 1. 2020]. Dostupné z: <http://pacienti.9e.cz/diureticka-terapie-praxi/>
- [7] LAMBERT, Geoffrey A. Preclinical Neuropharmacology of Naratriptan. *CNS Drug Reviews*. 2005, 11 (3), 289 – 316. ISSN: 1527-3458.
- [8] HALAMA, Aleš. *Antialergika, látky protizánětlivé, analgetika a antipyretika, syntéza S-ibuprofenu, léčiva oběhové soustavy* [Přednáška]. Pardubice: Univerzita Pardubice, FCHT, Ústav organické chemie a technologie, 19. 11. 2019.
- [9] GEORGE, Tesmol G.; JOHNSAMUEL, Jayaseharan; DELFÍN, Dawn A.; YAKOVICH, Adam; MUKHERJEE, Mitali; PHELPS, Mitch A.; DALTON, James T.; SACKETT, Dan L.; KAISER, Marcel; BRUN, Reto; WERBOVETZ, Karl A. Antikinetoplastid antimitotik activity and metabolic stability of dinitroaniline sulfonamides and benzamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006, 14 (16), 5699-5710. ISSN: 0968-0896.
- [10] JURSOVÁ, Klára. *Alternativní přenašeči leishmanií*. Praha, 2017. Bakalářská práce. Univerzita Karlova. Přírodovědecká fakulta.
- [11] YU, Shenghui; ZHANG, Linna; YAN, Shifeng; WANG, Peng; SANCHEZ, Tino; CHRIST, Frauke; DEBYSER, Zeger; NEAMATI Nouri; ZHAO, Guisen. Nitrogen-containing polyhydroxylated aromatics as HIV-1 integrase inhibitors: synthesis,

- structureactivity relationship analysis, and biological activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2012, 27(5). ISSN: 1475-6374.
- [12] Co je HIV/AIDS? HIV prevence [online]. Praha: ©2014 [cit. 7. 2. 2020]. Dostupné z: <https://www.hiv-prevence.cz/co-je-hiv-aids.html>
- [13] Hagiwara, S., Iwasaka, H., Hidaka, S., Hasegawa, A., & Noguchi, T. Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) reduces the Levels of inflammatory mediators by inhibiting NF-kB. *Inflammation Research*. 2009, 58(4), 198–203. ISSN: 1023-3830.
- [14] SOMMERHOFF, Christian P.; KRELL, Robert D.; WILLIAMS, Joseph L.; GOMES, Bruce C.; STRIMPLER, Anne M.; NADEL, Jay A. Inhibition of human neutrophil elastase by ICI 200,355. *European Journal of Pharmacology*. 1991, 193(2), 153-158. ISSN: 1879-0712
- [15] KOCURKOVÁ, Anna. *Charakterizace buněčné smrti neutrofilních granulocytů spojené s oxidativním vzplanutím*. Brno, 2016. Bakalářská práce. Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, Ústav biochemie.
- [16] DEKKER, Marcel. *Medical Immunology*. 5th ed. revised and expanded. Spojené království Velké Británie a Severního Irska: Taylor & Francis, 2005. [cit. 23. 4. 2020]. ISBN: 0-203-90847-0.
- [17] Téma: Patofyziologická a klinická charakteristika SIRS a MODS. *Tvorba a ověření e-learningového prostředí pro integraci výuky preklinických a klinických předmětů na LF a FZV UP Olomouc*: [online]. Olomouc: 2012. [cit. 23. 4. 2020]. Dostupné z: <http://pfyziolklin.upol.cz/?p=2367>
- [18] HWANG, Tsong-Long; WANG, Wen-Hui; WANG, Ting-Yi; YU, Huang-Ping; HSIEH, Pei-Wen. Synthesis and pharmacological characterization of 2-aminobenzaldehyde oxime analogs as dual inhibitors of neutrophil elastase and proteinase 3. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015, 23(5), 1123-1134. ISSN: 0968-0896.
- [19] HANUSEK, Jiří; ŠIMŮNEK, Petr. *Základy organické syntézy*. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2012. 167 s. ISBN: 978-80-7395-531-1.
- [20] JANSSEN PHARMACEUTICA NV; APODACA, Richard L.; DVORAK, Curt A.; SHAH, Chandravadan R; XIAO, Wei. Phenylpiperidines and phenylpyrrolidines as histamine H3 receptor modulators. Inventors: APODACA Richard L.; DVORAK Curt A.; SHAH Chandravadan R; XIAO Wei. WO 2004037257 A1. 6. 5. 2004.
- [21] ABBOTT GMBH & CO KG; HIRST, Gavin C.; RAFFERTY, Paul; RITTER, Kurt; CALDERWOOD, David; WISHART, Neil; ARNOLD, Lee D.; FRIEDMAN,

- Michael M. Pyrazolopyrimidines as therapeutic agents. Inventors: HIRST, Gavin C.; RAFFERTY, Paul; RITTER, Kurt; CALDERWOOD, David; WISHART, Neil; ARNOLD, Lee D.; FRIEDMAN, Michael M. WO 02076986 A1. 3. 10. 2002.
- [22] KURAMOCHI, Hiroshi; NIITSUMA, Setsuko; NAKAMURA, Masaharu; SATO, Yoshitaka; SAITO, Seiichi; TOMURA, Arihiro; ICHIKAWA, Yuh-Ichiro; KASUGA, Yousuke; Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha. Novel Hsp90 inhibitor. Inventors: KURAMOCHI, Hiroshi; NIITSUMA, Setsuko; NAKAMURA, Masaharu; SATO, Yoshitaka; SAITO, Seiichi; TOMURA, Arihiro; ICHIKAWA, Yuh-Ichiro; KASUGA, Yousuke. US 2008269218 A1. 30. 10. 2008.
- [23] LEE, Jong Chan; HWANG, Eui Yong. An Efficient and Fast Method for the Preparation of Benzylic Bromides. *Synthetic Communications*. 2004, 34 (16), 2959-2963. ISSN: 1532-2432.
- [24] YASUDA, Makoto; YAMASAKI, Satoshi; ONISHI, Yoshiyuki; BABA, Akio. Indium-Catalyzed Direct Chlorination of Alcohols Using Chlorodimethylsilane-Benzil as a Selective and Mild System. *Journal of the American Chemical Society*. 2004, 126 (23), 7186-7187. ISSN: 0002-7863.
- [25] IRANPOOR, Nasser; FIROUZABADI, Habib; GHOLINEJAD, Mohammad. 4-Aminophenyldiphenylphosphinite (APDPP), a new heterogeneous and acid scavenger phosphinite – Conversion of alcohols, trimethylsilyl, and tetrahydropyranyl esters to alkyl halides with halogens or N-halosuccinimides. *Canadian Journal of Chemistry*. 2006, 84 (7). 1006-1012. ISSN: 1480-3291.
- [26] RAFIEE, Ezzat; JOSHAGHANI, Mohammad; ABADI, Parvaneh Ghaderi-Shekhi. Unmodified Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanostructure promoted with external magnetic field: safe, magnetically recoverable, and efficient nanocatalyst for N- and C-alkylation reactions in green conditions. *Research on Chemical Intermediates*. 2017, 44 (9), 2503-2522. ISSN: 1568-5675.
- [27] SINGH, Chingakham B.; KAVALA, Veerababurao; SAMAL, Akshaya K.; PATEL, Bhisma K. Aqueous-Mediated N-Alkylation of Amines. *European Journal of Organic Chemistry*. 2007, 2007 (8), 1369–1377. ISSN: 1099-0690.
- [28] CHEN, Wenmin; ZHAN, Peng; DAELEMANS, Dirk; YANG, Jiapei; HUANG, Boshi; CLERCQ, Erik De; PANNECOUQUE, Christophe; LIU, Xinyong. Structural optimization of pyridine-type DAPY derivatives to exploit the tolerant regions of the NNRTI binding pocket. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, 121, 352-363. ISSN: 0223-5234.

- [29] VONEŠ, Štěpán. Příprava nových derivátů 2-(morfolin-4-ylmethyl) anilinu. Pardubice, 2019. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Fakulta chemicko-technologická. Ústav organické chemie a technologie.
- [30] TSOU, Hwei-Ru; OTTENG, Mercy; TRAN, Tritin; FLOYD, M. Brawner; REICH, Marvin; BIRNBERG, Gary; KUTTERER, Kristina; AYRAL-KALOUSTIAN, Semiramis; RAVI, Malini; NILAKANTAN, Ramaswamy; GRILLO, Mary; MCGINNIS, John P.; RABINDRAN, Sridhar K. 4-(Phenylaminomethylene)isoquinoline-1,3(2H,4H)-diones as Potent and Selective Inhibitors of the Cyclin-Dependent Kinase 4 (CDK4). *Journal of Medicinal Chemistry*. 2008, *51* (12), 3507–3525. ISSN: 1520-4804.
- [31] DOROW, R. L.; HERRINTON, Paul M.; HORLER, Richard A.; MALONEY, Mark T.; MAURAGIS, Michael A.; MCGHEE, William E.; MOESLEIN, Joffery A.; STROHBACH, Joseph W.; VELEY, Michael F. Development of an Efficient Synthesis of the Pyrrolquinolone PHA-529311. *Organic Process Research & Development*. 2006, *10* (3), 493–499. ISSN: 1083-6160
- [32] KIRKPATRICK, D. L.; JOHNSON, K. E.; SARTORELLI, A. C. Nitrobenzyl Derivatives as Bioreductive Alkylating Agents: Evidence for the Reductive Formation of a Reactive Intermediate. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1986, *29* (10), 2048-2052. ISSN: 1520-4804.