

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra anorganické a organické chemie

**Syntéza substituovaných arylguanidinů jako potenciálních léčiv V.**

Diplomová práce

Hradec Králové 2006

Evghenia Emelin

Diplomová práce byla vypracována za finanční podpory grantů  
GAČR 203/04/0178 a GAUK 299/2006/B-CH/FaF

Děkuji PharmDr. Karlu Palátovi, CSc. za jeho odborné rady a všestrannou  
pomoc při zpracování diplomové práce.

# OBSAH

<b>1</b>	<b>Úvod a cíl diplomové práce .....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Metodická část .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1</b>	<b>Chemická část .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2</b>	<b>Mikrobiologická část.....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>Experimentální část.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>Chemická část .....</b>	<b>16</b>
3.1.1	Příprava aktivní mědi .....	17
3.1.2	Příprava hexyl-4-nitrofenylsulfidu.....	18
3.1.3	Příprava 4-hexylsulfanylanilinu .....	19
3.1.4	Příprava 4-hexylsulfanylanilinium-chloridu .....	20
3.1.5	Příprava 1-[4-(hexylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinu .....	21
3.1.6	Příprava 1-[ 4-(heptylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu .....	23
3.1.7	Příprava oktyl-4-nitrofenylsulfidu .....	25
3.1.8	Příprava 4-oktylsulfanylanilinu .....	26
3.1.9	Příprava 4-oktylsulfanylanilinium-chloridu.....	27
3.1.10	Příprava 1-[ 4-(oktylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu.....	28
3.1.11	Příprava nonyl-4-nitrofenylsulfidu .....	31
3.1.12	Příprava 4-nonylsulfanylanilinu.....	32
3.1.13	Příprava 4-nonylsulfanylanilinium-chloridu.....	33
3.1.14	Příprava 1-[ 4-(nonylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu .....	34
3.1.15	Příprava 4-decylsulfanylanilinium-chloridu .....	36
3.1.16	Příprava 1-[ 4-(decylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu .....	37
3.1.17	Příprava undecyl-4-nitrofenylsulfidu.....	39
3.1.18	Příprava 4-undecylsulfanylanilinu .....	40
3.1.19	Příprava 4-undecylsulfanylanilinium-chloridu .....	41
3.1.20	Příprava 1-[ 4-(undecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu .....	42
3.1.21	Příprava 1-[ 4-(dodecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu .....	44
3.1.22	Příprava 1-[ 4-(dodecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu .....	45
3.1.23	Příprava tridekanthiolu .....	47
3.1.24	Příprava tridecyl-4-nitrofenylsulfidu .....	48
3.1.25	Příprava 4-tridecylsulfanylanilinu .....	49
3.1.26	Příprava 4-tridecylsulfanylanilinium-chloridu.....	50
3.1.27	Příprava 1-[ 4-(tridecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu.....	51
3.1.28	Příprava tetradecyl-4-nitrofenylsulfidu.....	53
3.1.29	Příprava 4-tetradecylsulfanylanilinu .....	54
3.1.30	Příprava 4-tetradecylsulfanylanilinium-chloridu .....	55
3.1.31	Příprava 1-[4-(tetradecylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinu .....	56

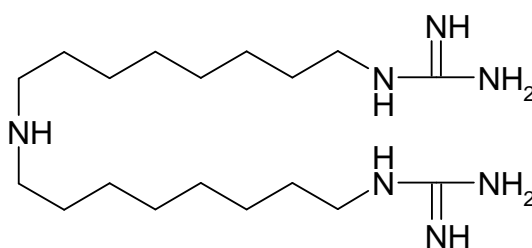
3.1.32	Příprava 4-hexadecylsulfanylanilinium-chloridu.....	58
3.1.33	Příprava 1-[4-(hexadecylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinu.....	59
3.1.34	Příprava 1-[ 4-(fenylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu.....	61
<b>3.2</b>	<b>Mikrobiologická část.....</b>	<b>63</b>
<b>4</b>	<b>Diskuse.....</b>	<b>65</b>
<b>5</b>	<b>Závěr.....</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>Použitá literatura.....</b>	<b>68</b>

## **1 Úvod a cíl diplomové práce**

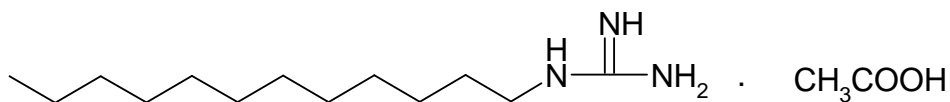
Neustále se zvyšující počet výskytů systémových mykóz a vznik nových oportunistických onemocnění vyvolaných plísněmi rezistentními na existující antifungální léčiva je v posledních letech obrovským problémem ochrany zdraví lidí. Zejména jsou ohroženi pacienti s nedostatečnou funkcí imunitního systému, jejichž počet také roste jako výsledek rozšíření infekce HIV nebo intenzivní terapie rakoviny a stavů po orgánových transplantacích. Boj proti fugálním patogenům je

nezbytnou nutností a proto hledání nových antifungálních látek je velmi důležité<sup>1</sup>.

Deriváty guanidinů vykazují rozmanité spektrum biologické aktivity. V rámci této diplomové práce se zaměříme na antifungální a antimykobakteriální účinek těchto látek. Například použití *guazatinu*<sup>2</sup> (I) (bis(8-guanidinooktyl)amin) a *dodinu*<sup>3</sup> (II) (1-dodecylguanidinium acetát) představuje efektivní způsob ovládnání růstu plísní v různých prostředích<sup>1</sup>.



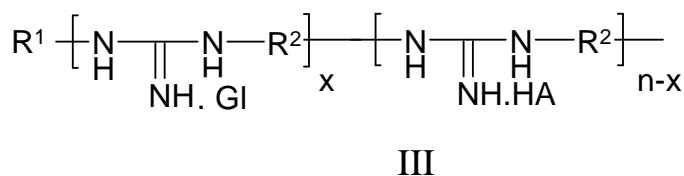
I



II

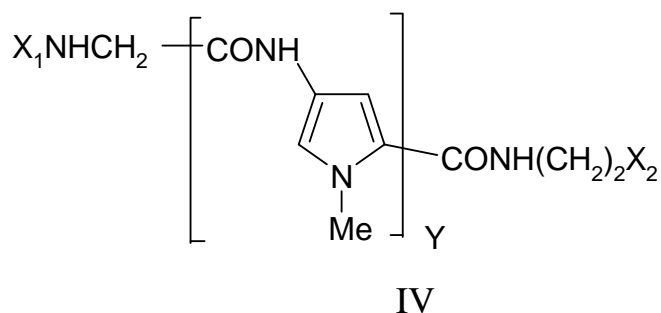
V rámci diplomové práce byly provedeny rešerše v databázi Chemical Abstracts. Prvním cílem bylo zjistit aktivitu výzkumu v letech 1995 – 2006 v oblasti guanidinů jako potenciálně antifungálně účinných látek. Klíčovými slovy byla slova „fungicide“ a „guanidine“. Počet referencí obsahujících tato slova se rovnal 121. Syntetických prací je ovšem jen malá část. Druhá se vztahovala k pojmům „antimycobacterial“ a „guanidine“. Jejím úkolem bylo zjistit, zda se objevily nové látky ze skupiny guanidinů vykazující aktivitu proti původcům tuberkulózy. Takové reference se objevily tři.

Z nověji syntetizovaných látek jsou antifungální účinky vykazovány polyguanidinovými solemi<sup>4</sup> s obecným vzorcem (III),



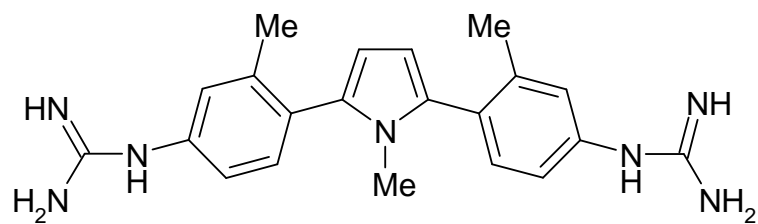
kde  $R^1$  je atom vodíku, vyšší alkyl,  $R^2$  je alkylen, oxy-alkylen, amino-alkylen, Gl je glukonát s obecným vzorcem  $C_6H_{12}O_7$ .

Z dalších látek byly popsány látky typu (IV)



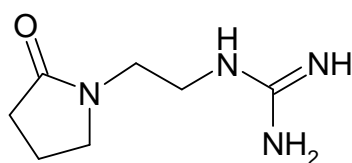
kde  $X_1$  a  $X_2$  jsou amidinová, guanidinová nebo imidazolová skupina<sup>5</sup>.

Série 2,5-bis(guanidino-aryl)-1-methyl-1H-pyrrolů byla testována na aktivitu proti druhům *Candida spp.* a *Aspergillus spp.*<sup>6</sup> Sloučenina (V) vykazuje účinky silnější než účinky flukonazolu.

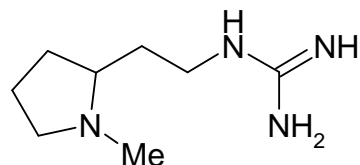


V

U nových derivátů aminoalkylguanidinů (VI a VII) byla zjišťována antimikrobiální a antifungální aktivita<sup>7</sup>.



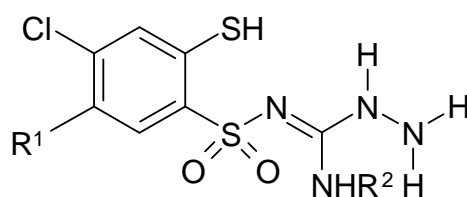
VI



VII

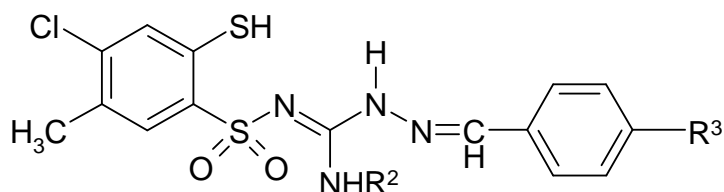
U některých sloučenin řady N-alkyl-N'-(fenylethyl- a cyklohexenylethyl)guanidinů a N<sup>2</sup>-substituovaných 2-imidazolinaminů<sup>8</sup> byla prokázána antimykotická aktivita srovnatelná s aktivitou itrakonazolu.

Proti druhu *Mycobacterium tuberculosis* byli zkoušeny deriváty 1-amino-2-(4-chlor-2-mercaptobenzensulfonyl)guanidinu<sup>9</sup> obecných vzorců VIII, IX a X.



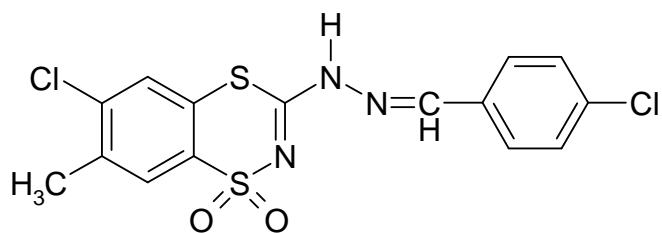
## VIII

Kde  $R^1 = \text{Me, PhNHCO, 4-ClC}_6\text{H}_4\text{NHCO}$  aj.;  $R^2 = \text{Me, Pr, Bu, 4-FC}_6\text{H}_4$  aj.



## IX

Kde  $R^2 = \text{PhCH}_2, \text{Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4$ , aj.;  $R^3 = \text{Cl, OMe}$



## X

Cílem diplomové práce bylo připravit sérii dosud nepopsaných látek ze skupiny 1-[4-(alkylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinů, které jsou testovány na antifungální a antimykobakteriální aktivitu, kterou lze předpokládat za strukturální podobnosti s látkami již popsány jak na katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové, tak i na jiných pracovištích.



## **2 Metodická část**

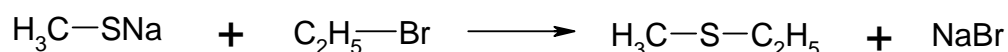
### **2.1 Chemická část**

Cílem experimentální práce bylo připravit sérii [1-(4-alkylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinů a [1-(4-fenylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidin.

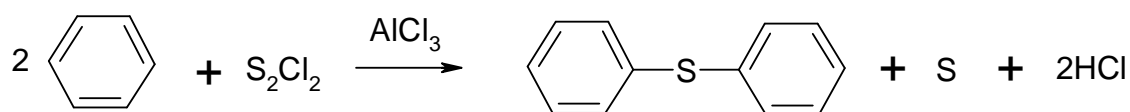
Nejdřív bylo třeba nasyntetizovat příslušné alkyl-4-nitrofenylsulfidy.

Sulfidy jsou sirnou obdobou etherů. Obsahují skupinu  $R^1 - S - R^2$ . Jsou to látky slabě bazického charakteru, díky tomu, že síra má dva volné elektronové páry.

Existuje několik způsobů přípravy sulfidů. Nejčastěji se používá arylace a alkylace thiolů, které se chovají v alkalickém prostředí jako nukleofilní činidla, protože ve své molekule obsahují výrazně nukleofilní atom síry. Silnými nukleofilními činidly jsou thioláty<sup>10</sup> alkalických kovů. Jako alkylační činidla se dá použít Grignardova činidla nebo halogenuhlovodíky<sup>11</sup>.



Aromatické diarylsulfidy lze připravit Friedel-Craftsovou arylací<sup>12</sup> chloridu siřného aromatickými uhlovodíky. Jako katalyzátor se používá chlorid hlinitý nebo železo.

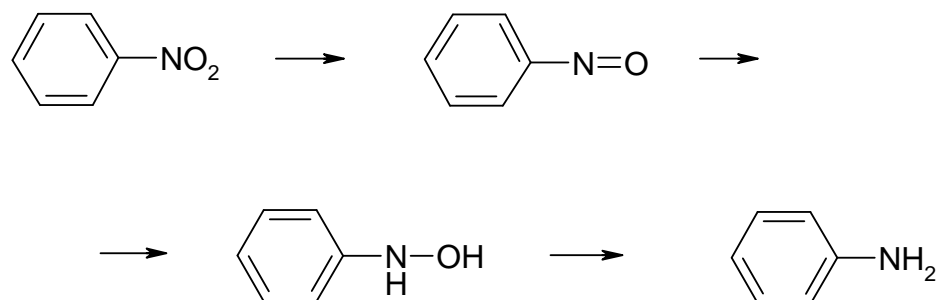


Sulfidy se také připravují pomocí redukce kyslíkatých sloučenin síry, jako jsou sulfoxidy. Redukčním činidlem v tomto případě je například chlorid titanitý v prostředí methanolu a chloroformu<sup>13</sup>, nebo hydrogensířičitan sodný. Výsledkem reakce jsou velmi čisté sulfidy v dobrých výtěžcích.

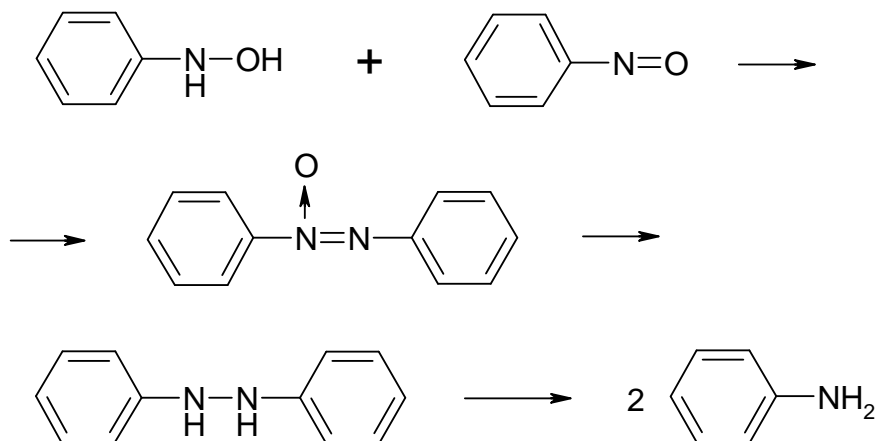
V průběhu experimentální části diplomové práce byly sulfidy připraveny reakcí alkanthiolů s 1-chlor-4-nitrobenzenem<sup>14,15</sup> v suchém dimethylformamidu za přítomnosti žíhaného uhlíčitanu draselného a čerstvě připravené aktivní mědi jako katalyzátoru.

Redukce nitrosloučenin je jedním z nejběžnějších způsobů syntézy aromatických aminů, při kterém jsou oba atomy kyslíku nahrazeny vodíkem. Průběh reakce<sup>16</sup> lze rozdělit do několika kroků. V prvním se nitroskupina redukuje na nitrososkupinu, která reaguje přímo přes hydroxylaminoskupinu na amin (a) nebo amin vzniká kondenzací nitrososkupiny se vznikajícím hydroxylaminem přes azoxy- a hydrazostupně (b).

a)



b)



Průběh reakce je závislý na pH prostředí. V kyselém probíhá spíše první z těchto pochodů, zatímco dimolekulární látky vznikají spíše v alkalickém prostředí.

Je popsáno velké množství redukčních metod. Nejvýznamnější z nich jsou:

- Katalytická redukce

Jedná se o redukci nitrosloučenin vodíkem za přítomnosti katalyzátoru, například palladia, platiny nebo Raneyova niklu<sup>17,18</sup>.

- Redukce chloridem cínatým<sup>19</sup>

Provádí se většinou v kyselém prostředí, ovšem pro snížení rizika vedlejších reakcí lze chloridu cínatého využít i v neutrálním bezvodém prostředí<sup>20</sup>.

- Redukce železem

Provádí se v kyselém prostředí kyseliny chlorovodíkové nebo octové<sup>21</sup>.

- Redukce lithiualuminiumhydridem

Aromatické sloučeniny jsou lithiualuminiumhydridem redukovány na azosloučeninu, která při delším působení činidla přechází na hydrazostupeň. Při redukci 4-nitrotoluenu vzniká vedle 10% toluidinu také 65 % azotoluenu<sup>22</sup>.

- Redukce hliníkem

Výsledek tohoto typu redukce velmi závisí na pH reakčního prostředí. V neutrálním pH se redukují zejména alifatické sloučeniny.

V alkalickém prostředí<sup>23</sup> lze získat velmi dobré výtěžky redukce nitrofenolů a nitroarylsulfonamidů.

- Redukce zinkem

Redukce nitrososloučenin na aminy zinkem může být prováděna v neutrálním nebo kyselém prostředí. V alkalickém prostředí je konečným produktem redukce hydrazosloučenina. Při redukci v neutrálním prostředí je vhodné do reakční směsi přidat některé soli<sup>24</sup> jako chlorid vápenatý nebo chlorid amonný.

Alkyl-4-nitrofenylsulfidy získané v předchozí reakci byly převedeny na 4-alkylsulfanylaniliny působením chloridu cínatého<sup>20</sup> v prostředí suchého ethanolu pod dusíkovou atmosférou.

Vzniklý 4-alkylsulfanylanilin byl převeden na alkylsulfanylanilinium-chlorid reakcí<sup>25</sup> etherového roztoku 4-alkylsulfanylanilinu s plynným suchým chlorovodíkem. Anilinium-chloridy byly bez dalšího čištění použity do následujících reakcí.

Pro přípravu arylguanidinů lze použít několik různých postupů. Nejběžnějšími z nich jsou reakce aminů s kyanamidem a aminolýza 2-alkylthiomočovin.

- Reakce aminů s kyanamidem

Při této reakci reaguje amoniová sůl (či volný amin) s kyanamidem. Reakce<sup>1,26</sup> probíhá v roztoku (nejčastěji v absolutním ethanolu) za normálního či zvýšeného tlaku, případně v tavenině. V reakční směsi musí být kyselé prostředí, neboť usnadňuje vznik guanidinů. Kyanamid<sup>27</sup>

má při  $\text{pH} > 5$  tendenci dimerizovat a při  $\text{pH} < 4$  podléhá hydrolyze, případně aminolýze.

Lze použít i substituovaný kyanamid.

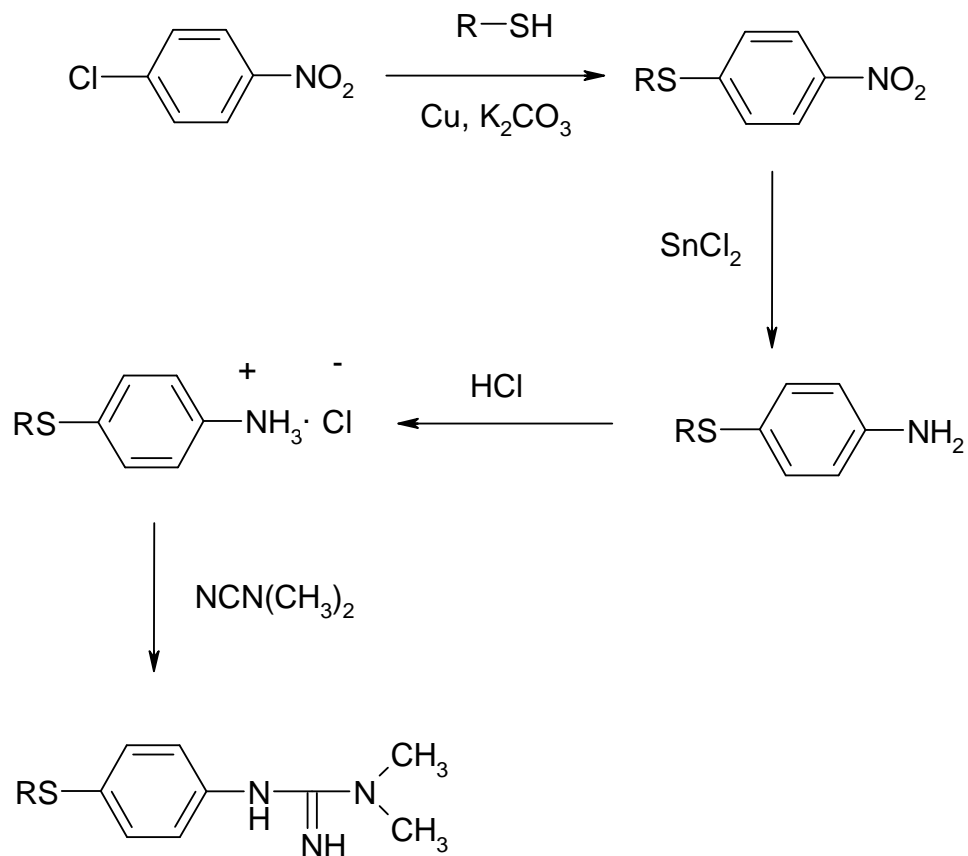
- Aminolýza 2-alkylthiomočovín

Tato metoda se používá velmi často. Reaguje při ní amin s 2-alkylisothiuroniovými solemi za vzniku odpovídajícího guanidinu a alkanthiolu. Někdy se doporučuje reakci provádět za sníženého tlaku<sup>28</sup>, aby se odstraňoval vznikající thiol, čímž se posune reakční rovnováha směrem k žádanému produktu. Reakci lze usnadnit též přidáním desulfurizačních činidel, například oxidu olovičitého<sup>29</sup>, oxidu olovnatého<sup>30,31</sup>, sloučenin zinku<sup>32</sup> apod. Použitý amin musí být dostatečně bázičkový, aby reakce proběhla.

Guanidiny lze připravit též reakcí aminu s thiomočovinou. Reakce probíhá obtížněji a obvykle se musí přidat metaloid jako desulfurizační činidlo<sup>30</sup>.

Vlastní 1-[4-(alkylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidiny byly syntetizovány reakcí<sup>1,26</sup> komerčně dostupného dimethylkyanamidu s roztaveným 4-alkylsulfanylanilinium-chloridem za teploty 130°C.

Celkové schéma syntézy sloučenin:



## 2.2 Mikrobiologická část

Biologické hodnocení bylo prováděno na sérii patogenních i nepatogenních plísní na katedře biologických a lékařských věd Farmaceutické fakulty UK. Antifungální aktivita *in vitro* testovaných látek byla stanovena pomocí mikrodiluční bujónové metody v tkáňovém

médiu RPMI 1640 s glutaminem (SEVAPHARMA), pufovaného 0,165 M morfolinopropansulfonovou kyselinou (MOPS, Sigma) na pH 7,0. Látky byly testovány na osmi kmenech potenciálně patogenních hub: *Candida albicans* (CA), *C. tropicalis* (CT), *C. krusei* (CK), *C. glabrata* (CG), *Trichosporon beigelii* (TB), *Trichophyton mentagrophytes* (TM), *Aspergillus fumigatus* (AF) a *Absidia corymbifera* (AC). Testovány byly koncentrace 1000, 500, 250, 125, 62, 31, 16, 8, 4, 2 a 1  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ . Jako standard bylo použito imidazolové antimykotikum ketokonazol (Janssen-Cilag) a kontaktní fungicidum dodin.

### **3 Experimentální část**

#### **3.1 Chemická část**



Teploty tání byly měřeny na mikrovýhřevném stolku Nagema Boëtius a jsou uváděny bez korekce. Infračervená spektra byla změřena na spektrofotometru Nicolet Impact 400. NMR spektra byla naměřena na NMR spektrometru Varian Mercury Vx BB 300 v laboratoři VNMR NET na katedře anorganické a organické chemie.

Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna v soustavách hexan : ethanol : triethylamin ( 8 : 2 : 1 ) a benzen : ethanol : triethylamin ( 8 : 2 : 1 ). Stacionární fáze byla tvořena vrstvou silikagelu na deskách SILUFOL UV 254/366. Vzorby byly detegovány pod UV lampou.

Sloupcová chromatografie byla prováděna postupně hexanem a pak soustavou hexan : ethanol : triethylamin ( 8 : 2 : 1 ). Jako stacionární fáze byl použit silikagel (Silica gel 60, for column chromatography, particle size 0,063-0,100 mm, Merck).

Pro přípravu meziproductů byly použity komerční thioly (Sigma-Aldrich), 1-chlor-4-nitrobenzen (Merck-Schuchardt), tridecylbromid (Sigma-Aldrich), dimethylcyanamid (Sigma-Aldrich). Od jiných pracovníků laboratoře byly vzaty meziproducty pro přípravu

1-[4-(heptylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinu,

1-[4-(decylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinu,

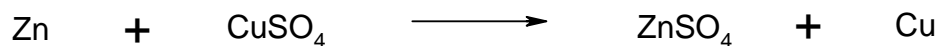
1-[4-(dodecylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinu,

1-[4-(hexadecylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinu

1-[4-(fenylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinu.

### **3.1.1 Příprava aktivní mědi <sup>33</sup>**

Molární hmotnost: 63,55 g/mol

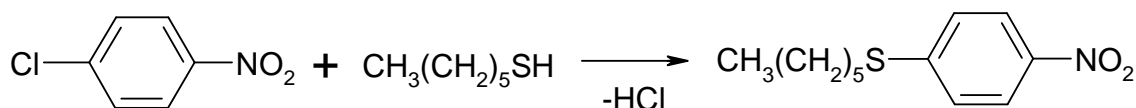


20,0 g ( 0,08 mol ) Pentahydrátu síranu mědnatého bylo rozpuštěno v 100 ml horké vody, po ochlazení bylo do roztoku postupně za míchání přidáno 6,0 g ( 0,09 mol ) práškového zinku. Po 2 hodinách byla směs dvakrát dekantována vodou a potom roztokem kyseliny chlorovodíkové ( 5 % ) tak dlouho, až ustal vývoj vodíku.

Měď byla několikrát dekantována vodou až do neutrální reakce a poté opakovaně ethanolem ( 99,9 % ). Po odfiltrování byla měď ihned použita do reakce.

### 3.1.2 Příprava hexyl-4-nitrofenylsulfidu

Molární hmotnost: 239,33 g/mol



10,0 g ( 0,0846 mol ) Hexanthiolu bylo rozpuštěno v 70 ml sušeného dimethylformamidu a za míchání bylo přidáno 9,2 g ( 0,067 mol ) bezvodého uhličitanu draselného. Po 15 minutách bylo přidáno 3,3 g ( 0,052 mol ) aktivní mědi a 20,1 g (0,128 mol) 1-chlor-4-nitrobenzenu.

Směs byla za stálého míchání zahřívána na olejové lázni pod zpětným chladičem s chlorkalciovým uzávěrem na teplotu 155 °C po dobu 14 hodin.

Reakční směs byla zfiltrována a k filtrátu přidána voda. Vzniklé krystaly byly odfiltrovány a dvakrát překrystalizovány ze směsi ethanol - voda.

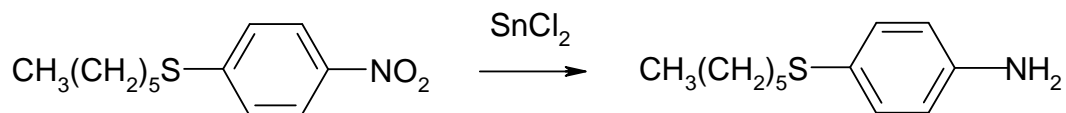
Výtěžek: 16,5 g ( 81 % )

Teplota tání: 22°C, lit<sup>34</sup>. 25 - 26 °C

IČ ( KBr, cm<sup>-1</sup>): 3421, 2957, 2930, 2857, 1594, 1578, 1511, 1479, 1466, 1378, 1334, 1184, 1091, 853

### 3.1.3 Příprava 4-hexylsulfanylanilinu

Molární hmotnost: 209,34 g/mol



16,5 g (0,069 mol) Hexyl-4-nitrofenylsulfidu bylo smícháno s 15,8 g (0,070 mol) dihydrátu chloridu cínatého a 50 ml ethanolu (99,9%). Směs byla za stálého míchání zahřívána na lázni pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře na 70 °C po dobu 4 hodin. Průběh byl kontrolován TLC.

Po ochlazení byla reakční směs zalkalizována roztokem hydroxidu sodného a pětkrát vytřepána do ethylacetátu, výtřepky byly spojeny a vysušený bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno.

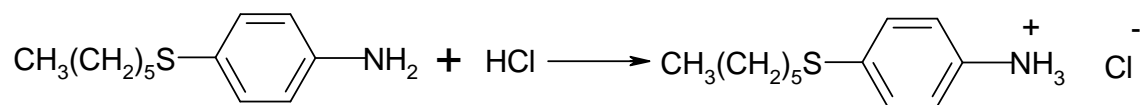
Výtěžek: 9,25 g ( 64 % )

Teplota tání: taje při pokojové teplotě, lit<sup>34</sup>. : t.v. 130°C/0,67 kPa

IČ ( CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3401, 3009, 2957, 2929, 2856, 1620, 1598, 1496, 1422, 1276

### 3.1.4 Příprava 4-hexylsulfanylanilinium-chloridu

Molární hmotnost: 245,80 g/mol



4-Hexylsulfanylanilin byl rozpuštěn v co nejmenším objemu diethyletheru a sycen plynným chlorovodíkem za chlazení na vodní lázni s ledem.

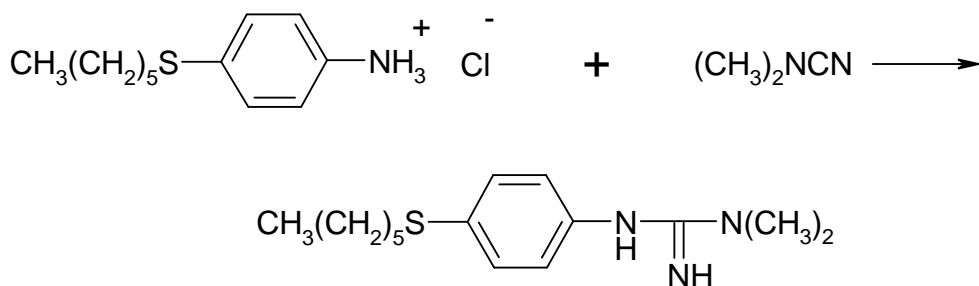
Vzniklé krystaly byly odfiltrovány, pak promyty suchým diethyletherem.

Výtěžek: 6,2 g ( 57 % )

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 2955, 2926, 1608, 1492, 1466, 1095, 1043, 803

### 3.1.5 Příprava 1-[4-(hexylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinu

Molární hmotnost: 279,44 g/mol



1,5 g (0,0061 mol) 4-hexylsulfanylamonium-chloridu bylo smícháno s 0,65 g (0,00917 mol, 0,75ml) dimethylkyanamidu a zahříváno na 130 °C. Po dalších 60 minutách a při teplotě 130 °C bylo přidáno 0,17 g (0,0024 mol, 0,2 ml ) dimethylkyanamidu. Po 90 minutách reakce byla ukončena. Reakce byla kontrolována pomocí TLC.

Vzniklá hmota byla rozpuštěná ve vodě a zalkalizována roztokem hydroxidu sodného. Produkt byl extrahován pětkrát do diethyletheru a vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a pevný podíl třikrát překrystalizován z petroletheru.

Výtěžek: 0,35 g ( 21 % )

Teplota tání: 50,0 – 51,2 °C

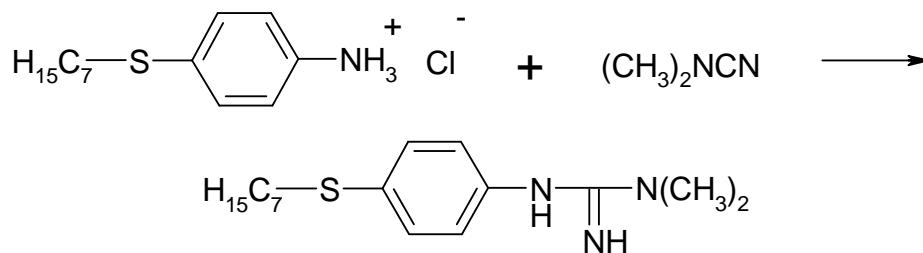
IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3446, 2951, 2922, 2855, 1636, 1576, 1484, 1418, 1304, 1219, 1063, 1016, 861

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta$  7.30-7.25 ( m AA`, BB`, 2H, Ar ), 6.83-6.78 ( AA`, BB`, 2H, Ar ), 4.03 ( bs, 2H, NH ), 2.98 ( s, 6H,  $\text{CH}_3\text{N}$  ), 2.82 ( t, 2H,  $J=7.36$  Hz,  $\text{SCH}_2$  ), 1.63-1.23 ( m, 8H,  $\text{CH}_2$  ), 0.87 ( t, 3H,  $J=6.41$  Hz,  $\text{CH}_3$  );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm ) : 152.489, 149.257, 132.073, 127.895, 123.908, 37.544, 35.249, 31.344, 29.220, 28.385, 22.489, 13.993

### **3.1.6 Příprava 1-[ 4-(heptylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu**

Molární hmotnost: 293,47 g/mol



0,410 g ( 0,00577 mol, 0,47 ml ) Dimethylkyanamidu bylo smícháno s 0,5 g ( 0,003848 mol ) 4-heptylsulfanylanilinium-chloridu a zahříváno na 110 °C. Po dalších 45 minutách a při teplotě 110 °C bylo přidáno 0,43g (0,0061 mol, 0,5 ml) dimethylkyanamidu. Po 15 minutách reakce byla ukončena. Reakce byla kontrolována pomocí TLC.

Vzniklá načernalá hmota byla rozpuštěna ve vodě a zalkalizována vodným roztokem hydroxidu sodného. Vzniklé krystaly byly odfiltrovány a vysušený nad oxidem fosforečným.

Produkt byl třikrát překrystalizován z petroletheru.

Výtěžek: 0,04 g ( 3,5 % )

Teplota tání: 59,7-61,0 °C

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436, 2949, 2920, 2855, 1631, 1589, 1484, 1411, 1295, 1222, 1062, 1011, 859

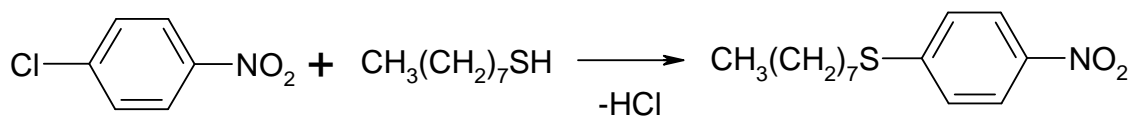
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta$  7.28-7.25 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 6.82-6.78 ( AA', BB', 2H, Ar ), 3.60 ( bs, 2H, NH ), 2.97 ( s, 6H,  $\text{CH}_3\text{N}$  ), 2.81 ( t, 2H,  $J=7.37$  Hz,  $\text{SCH}_2$  ), 1.62-1.25 ( m, 10H,  $\text{CH}_2$  ), 0.86 ( t, 3H,  $J=6.70$  Hz,  $\text{CH}_3$  );



$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 152.471, 149.348, 132.077, 127.854, 123.908, 37.529, 35.256, 31.663, 29.261, 28.817, 28.669, 22.546, 14.031

### **3.1.7 Příprava oktyl-4-nitrofenylsulfidu**

Molární hmotnost: 267,42 g/mol



10 g ( 0,051 mol) Oktanthiolu bylo rozpuštěno v 70 ml sušeného dimethylformamidu a za stálého míchání přidáno 5,53 g ( 0,04 mol ) bezvodého uhličitanu draselného. Po 15 minutách bylo přidáno 2,0 g ( 0,0315 mol ) aktivní mědi a 12,13 g (0,077 mol) 1-chlor-nitrobenzenu.

Reakční směs byla za stálého míchání zahřívána na olejové lázni pod zpětným chladičem s chlorkalciovým uzávěrem na 155 °C po dobu 11 hodin. Průběh reakce byl kontrolován TLC.

Směs byla za horka zfiltrována, k filtrátu byla přidána voda a bylo ponecháno krystalizovat. Produkt byl odfiltrován a překrystalizován ze směsi ethanol - voda.

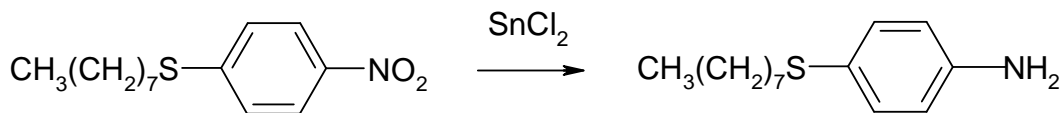
Výtěžek: 9,37 g ( 55% )

Teplota tání: 29,6-30,8 °C, lit<sup>35</sup>. 35°C

IČ ( KBr, cm<sup>-1</sup>): 3448, 2959, 2926, 2853, 1580, 1508, 1465, 1336, 1120, 1097, 852, 837

### 3.1.8 Příprava 4-oktylsulfanylanilinu

Molární hmotnost: 237,40 g/mol



8,5 g (0,032 mol) Oktyl-4-nitrofenylsulfidu bylo smícháno s 36,1 g (0,16 mol) dihydrátu chloridu cínatého a 57 ml ethanolu (99,9%). Směs byla za míchání zahřívána pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře na 70 °C po dobu 150 minut. Průběh reakce byl kontrolován pomocí TLC.

Po ochlazení byla reakční směs zalkalizována roztokem hydroxidu sodného a pětkrát vytřepána do ethylacetátu. Spojené výtřepky byly vysušeny bezvodým síranem sodným, rozpouštědlo oddestilováno a produkt použit v následující reakci.

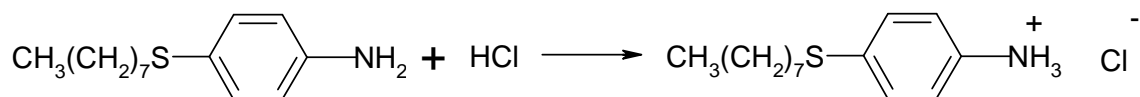
Výtěžek: 7,4 g ( 98 % )

Teplota tání: 23 – 24 °C

IČ ( ATR, ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$  ): 3357, 2952, 2922, 2852, 1618, 1597, 1494, 1459, 1432, 1421, 1377, 1276, 1176, 1120, 1096, 1010, 820

### 3.1.9 Příprava 4-oktylsulfanylanilinium-chloridu

Molární hmotnost: 273,97 g/mol



7,4 g (0,027 mol) 4-oktylsulfanylanilinu bylo rozpuštěno v suchém diethyletheru a syčeno plynným chlorovodíkem za chlazení na vodní lázni s ledem.

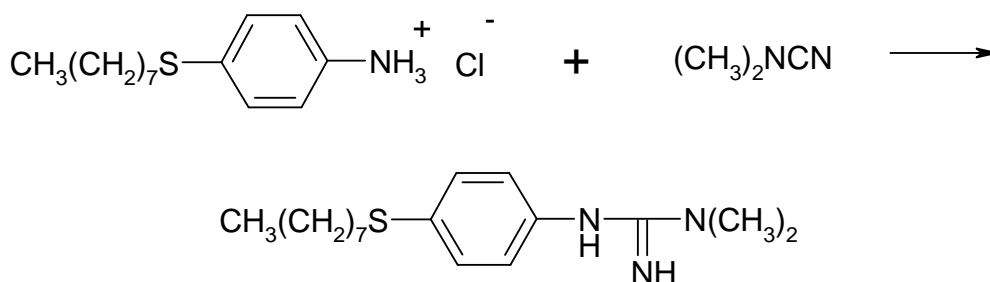
Vzniklý produkt byl odfiltrován a promyt suchým diethyletherem.

Výtěžek: 8,45 g ( 99 % )

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 2957, 2923, 2854, 1609, 1491, 1467, 1095, 805

### 3.1.10 Příprava 1-[ 4-(oktylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu

Molární hmotnost: 307,50 g/mol



0,78 g ( 0,01095 mol, 0,9 ml ) Dimethylkyanamidu bylo smíšeno s 2,0 g ( 0,00730 mol ) 4-oktylsulfanylanilinium-chloridu a zahříváno na 120 °C. Po dalších 60 minutách a při teplotě 120 °C bylo přidáno 0,26 g ( 0,0037 mol, 0,3 ml ) dimethylkyanamidu. Po 20 minutách reakce byla ukončena. Reakce byla kontrolována pomocí TLC.

Vzniklá načernalá hmota byla rozpuštěna ve vodě a zalkalizována vodným roztokem hydroxidu sodného. Produkt byl vytřepán do diethyletheru a vysušen bezvodým síranem sodným, diethylether oddestilován a pevný podíl dvakrát překrytalizován z horkého petroletheru.

Výtěžek: 0,55 g ( 25 % )

Teplota tání: 53,9-55,0 °C

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3443, 2951, 2918, 2851, 1637, 1581, 1559, 1485, 1418, 1305, 1219, 1064, 1017, 861

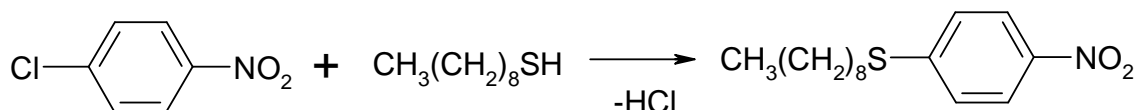
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta$  7.29-7.24 ( m AA`, BB`, 2H, Ar ), 6.82-6.77 ( AA`, BB`, 2H, Ar ), 3.95 ( bs, 2H, NH ), 2.96 ( s, 6H,

CH<sub>3</sub>N ), 2.81 ( t, 2H, J=7.36 Hz, SCH<sub>2</sub> ), 1.62-1.24 ( m, 12H, CH<sub>2</sub> ), 0.86 ( t, 3H, J=6.72 Hz, CH<sub>3</sub> );

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 152.452, 149.393, 132.065, 127.823, 123.900, 37.506, 37.256, 31.739, 29.250, 29.106, 28.707, 22.580, 14.050

### 3.1.11 Příprava nonyl-4-nitrofenylsulfidu

Molární hmotnost: 281,41 g/mol



10,3 g (0,0642 mol) Nonanthiolu bylo rozpuštěno v 75 ml sušeného dimethylformamidu a za stálého míchání přidáno 7,0 g ( 0,051 mol ) bezvodého uhličitanu draselného. Po 15 minutách bylo přidáno 2,44 g ( 0,0384 mol ) aktivní mědi a 15,13 g (0,096 mol) 1-chlor-nitrobenzenu.

Reakční směs byla za stálého míchání zahřívána na olejové lázni pod zpětným chladičem s chlorkalciovým uzávěrem na 155 °C po dobu 12,5 hodin. Průběh reakce byl kontrolován TLC.

Směs byla za horka zfiltrována, k filtrátu byla přidána voda. Produkt byl odfiltrován a dvakrát překrystalizován z ethanolu a vody.

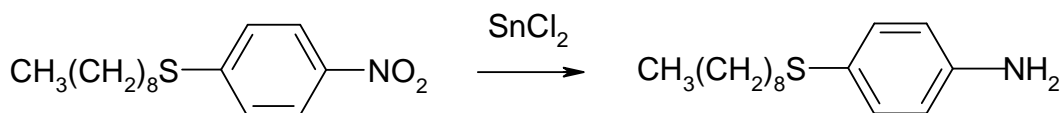
Výtěžek: 10,8 g ( 60 % )

Teplota tání: 25,0 – 25,8 °C, lit<sup>36</sup>. : 32°C

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3440, 2953, 2923, 2853, 1593, 1579, 1508, 1478, 1338, 1091, 853

### 3.1.12 Příprava 4-nonylsulfanylanilinu

Molární hmotnost: 287,44 g/mol



10,8 g ( 0,038 mol ) Oktyl-4-nitrofenylsulfidu bylo smícháno s 30,5 g (0,135 mol) dihydrátu chloridu cínatého a 100 ml ethanolu (99,9%). Směs byla za míchání zahřívána pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře na 70 °C po dobu 240 minut. Průběh reakce byl kontrolován pomocí TLC.

Po ochlazení reakční směs byla zalkalizována roztokem hydroxidu sodného a pětkrát vytřepána ethylacetátem. Spojené výtřepky byly vysušený bezvodým síranem sodným, rozpouštědlo oddestilováno a produkt překrystalizován z ethanolu.

Výtěžek: 10,6 g ( 96 % )

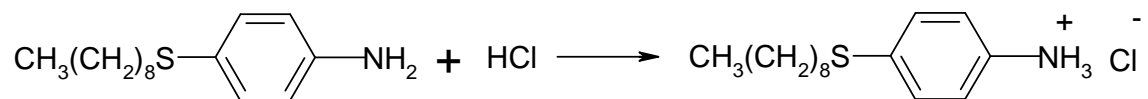
Teplota tání: 24,4 – 27,5 °C, lit<sup>36</sup> : 28 – 30 °C

IČ ( KBr, cm<sup>-1</sup>): 3447, 2953, 2923, 2852, 1620, 1598, 1496, 1465, 1279, 1176, 1098, 822



### 3.1.13 Příprava 4-nonylsulfanylanilinium-chloridu

Molární hmotnost: 282,81 g/mol



10,0 g ( 0,035mol ) 4-Nonylsulfanylanilinu bylo rozpuštěno v suchém diethyletheru a syceno plynným chlorovodíkem za chlazení na vodní lázni s ledem.

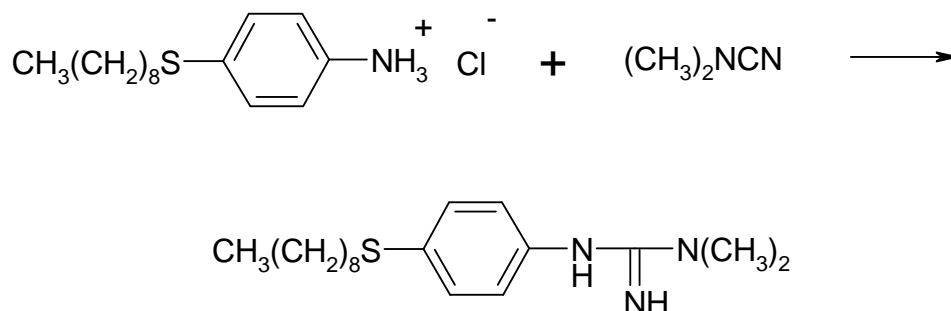
Vzniklý produkt byl odfiltrován a promyt na filtru suchým diethyletherem.

Výtěžek: 7,0 g ( 61 % )

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 2956, 2922, 2853, 1608, 1492, 1120, 1094, 1043, 802

### 3.1.14 Příprava 1-[ 4-(nonylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu

Molární hmotnost: 321,53 g/mol



1,17 g ( 0,011 mol, 1,35 ml ) Dimethylkvanamidu bylo smícháno s 2,0 g ( 0,0071 mol ) 4-nonylsulfanylanilinium-chloridu a zahříváno na 125 °C. Po dalších 60 minutách a při teplotě 125 °C bylo přidáno 0,3 g ( 0,0049 mol, 0,35 ml ) dimethylkvanamidu. Po 90 minutách reakce byla ukončena. Reakce byla kontrolována pomocí TLC.

Vzniklá načernalá hmota byla rozpuštěna ve vodě a zalkalizována vodným roztokem hydroxidu sodného. Produkt byl vytřepán do diethyletheru a vysušen bezvodým síranem sodným, diethylether oddestilován a pevný podíl třikrát překrytalizován z horkého petroletheru.

Výtěžek: 0,4 g ( 18 % )

Teplota tání: 70,8-73,2 °C

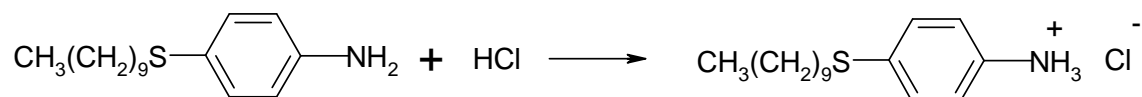
IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436, 2950, 2916, 2851, 1634, 1589, 1576, 1550, 1484, 1411, 1293, 1227, 1179, 1062

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta$  7.29-7.25 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 6.85-6.80 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 4.29 (bs, 2H, NH), 2.98 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.82 ( t, 2H,  $J=7.37$  Hz,  $\text{SCH}_2$  ), 1.63-1.24 ( m, 14H,  $\text{CH}_2$  ), 0.87 ( t, 3H,  $J=6.72$  Hz,  $\text{CH}_3$  );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 152.964, 147.603, 131.830, 128.742, 123.847, 37.794, 35.082, 31.815, 29.656, 29.432, 29.239, 29.212, 29.163, 28.734, 22.625, 14.081

### 3.1.15 Příprava 4-decylsulfanylanilinium-chloridu

Molární hmotnost: 301,92 g/mol



2,0 g (0,00753 mol) 4-Decylsulfanylanilinu bylo rozpuštěno v bezvodém diethyletheru a syceno plyným chlorovodíkem za chlazení ledem.

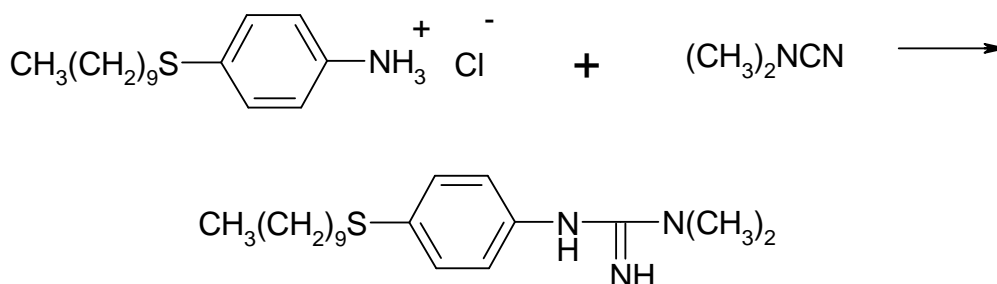
Vzniklé bílé krystaly byly odfiltrovány a vymyty bezvodým diethyletherem.

Výtěžek: 2,0 g ( 87,0 % )

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3428, 2957, 2853, 1609, 1491, 1467, 1095, 805

### 3.1.16 Příprava 1-[ 4-(decylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu

Molární hmotnost: 335,56 g/mol



2,0 g (0,00662 mol) 4-Decylsulfanylanilinium-chloridu bylo smícháno s 0,71 g (0,0099 mol, 0,82 ml) dimethylkvanamidu a zahříváno na 130°C. Po dalších 75 minutách reakce byla ukončena. Průběh byl kontrolován TLC.

Vzniklý produkt byl rozpuštěn ve vodě, zalkalizován roztokem hydroxidu sodného a vytřepán pětkrát do diethyletheru. Výtřepky byly spojeny a vysušeny bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a produkt třikrát překrytalizován z horkého petroletheru.

Výtěžek: 0,4 g ( 18 % )

Teplota tání: 58,2-60,1 °C

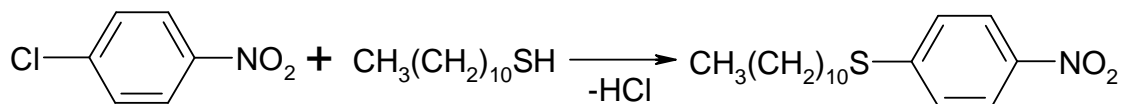
IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3434, 2953, 2919, 2851, 1633, 1589, 1550, 1484, 1412, 1398, 1293, 1179, 1063, 1011, 859

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta$  7.30-7.24 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 6.85-6.81 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 2.99 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.83 ( t, 2H,  $J=7.36$  Hz,  $\text{SCH}_2$  ), 1.63-1.18 ( m, 16H,  $\text{CH}_2$  ), 0.87 ( t, 3H,  $J=6.63$  Hz,  $\text{CH}_3$  );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 153.013, 131.841, 128.829, 123.836, 37.844, 35.093, 31.864, 29.523, 29.497, 29.280, 29.254, 29.182, 28.757, 22.656, 14.103

### 3.1.17 Příprava undecyl-4-nitrofenylsulfidu

Molární hmotnost: 315,47 g/mol



10,0 g ( 0,0846 mol ) Undekanthiolu bylo rozpuštěno v 80 ml sušeného dimethylformamidu a za míchání bylo přidáno 5,9 g ( 0,043 mol ) bezvodého uhličitanu draselného. Po 15 minutách bylo přidáno 2,0 g ( 0,031 mol ) aktivní mědi a 12,6 g ( 0,080 mol ) 1-chlor-nitrobenzenu.

Směs byla za stálého míchání zahřívána na olejové lázni pod zpětným chladičem s chlorkalciovým uzávěrem na teplotu 155 °C po dobu 16 hodin.

Reakční směs byla zfiltrována a k filtrátu přidána voda. Krystaly byly odfiltrovány a překrytalizovány ze směsi ethanol - voda.

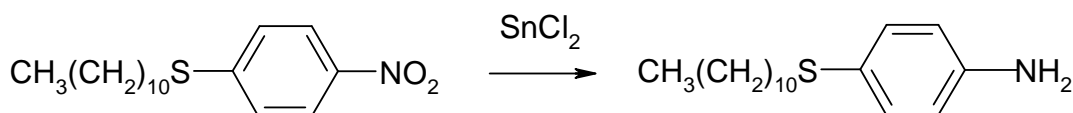
Výtěžek: 11,6 g ( 69 % )

Teplota tání: 38 – 41,5 °C, lit<sup>1</sup>. : 38,5 – 40,5°C

IČ ( KBr, cm<sup>-1</sup>): 3432, 2943, 2916, 2851, 1592, 1581, 1472, 1334, 1098, 833

### 3.1.18 Příprava 4-undecylsulfanylanilinu

Molární hmotnost: 285, 51 g/mol



11,6 g (0,0368 mol) Undecyl-4-nitrofenylsulfidu bylo smícháno s 49,8 g (0,2207 mol) dihydrátu chloridu cínatého a 100 ml ethanolu (99,9%). Směs byla za stálého míchání zahřívána na lázni pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře na 70 °C po dobu 2,5 hodiny. Průběh byl kontrolován TLC.

Po ochlazení reakční směs byla zalkalizována roztokem hydroxidu sodného a pětkrát vytřepána do ethylacetátu, výtřepky byly spojeny a vysušeny bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno. Pak byla provedena krystalizace z ethanolu.

Výtěžek: 10,3 g ( 98 % )

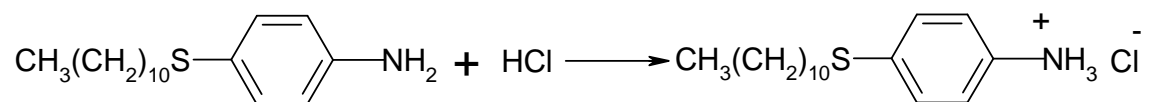
Teplota tání: 37,5 – 42,5 °C, lit<sup>1</sup>. : 43,2 – 45,0 °C

IČ ( KBr, cm<sup>-1</sup>): 3424, 2953, 2919, 2850, 1620, 1599, 1497, 1464, 1420, 1257, 1099, 808



### 3.1.19 Příprava 4-undecylsulfanylanilinium-chloridu

Molární hmotnost: 321,97 g/mol



7,0 g 4-Undecylsulfanylanilinu bylo rozpuštěno v diethyletheru a syceno plynným chlorovodíkem za chlazení na vodní lázni s ledem.

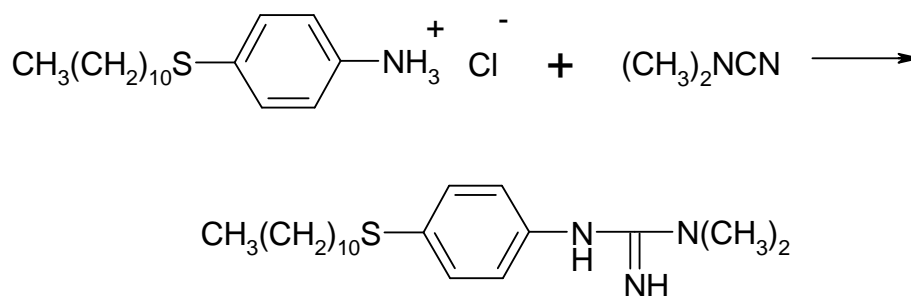
Produkt byl odfiltrován, pak promyt suchým diethyletherem.

Výtěžek: 4,0 g ( 51% )

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3432, 2957, 2920, 2852, 1492, 1094, 805

### 3.1.20 Příprava 1-[ 4-(undecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu

Molární hmotnost: 348,57 g/mol



3,9 g ( 0,0121 mol ) 4-Undecylsulfanylamonium-chloridu bylo smícháno s 1,3 g ( 0,0185 mol, 1,5 ml ) dimethylkyanamidu a zahříváno na 130 °C. Po dalších 60 minutách a při teplotě 130 °C bylo přidáno 0,35 g ( 0,0049 mol, 0,4 ml ) dimethylkyanamidu. Po 90 minutách reakce byla ukončena. Reakce byla kontrolována pomocí TLC.

Vzniklá hmota byla rozpuštěna ve vodě a zalkalizována roztokem hydroxidu sodného. Produkt byl extrahován pětkrát do diethyletheru a vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a pevný podíl třikrát překrystalizován z petroletheru.

Výtěžek: 0,97 g ( 23 % )

Teplota tání: 78,0 – 79,6 °C

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 2950, 2917, 2850, 1631, 1589, 1484, 1466, 1411, 1293, 1179, 1012, 860

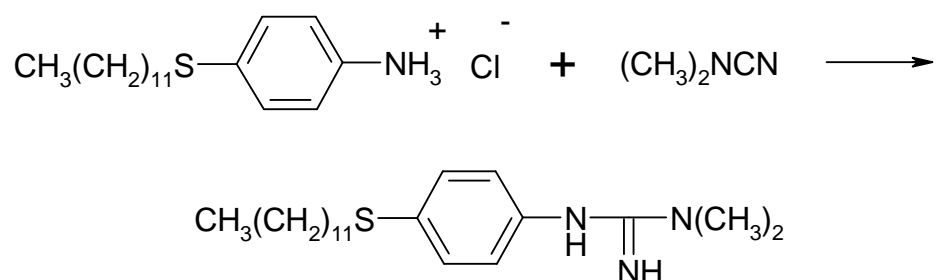
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta$  7.30-7.25 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 6.83-6.78 ( AA', BB', 2H, Ar ), 4.03 ( bs, 2H, NH ), 2.981 ( s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$  ), 2.979 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.82 ( t, 2H,  $J=7.33$  Hz,  $\text{SCH}_2$  ), 1.63-1.24 ( m, 18H,  $\text{CH}_2$  ), 0.87 ( t, 3H,  $J=6.67$  Hz,  $\text{CH}_3$  );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 152.501, 149.192, 132.069, 127.964, 123.912, 37.567, 35.260, 31.872, 29.565, 29.485, 29.303, 29.276, 29.178, 27.742, 22.652, 14.100

### 3.1.21 Příprava 1-[ 4-(dodecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu

#### Metoda A

Molární hmotnost: 363,6 g/mol



0,1 g ( 0,0003 mol ) 4-Dodecylsulfanylamonium-chloridu bylo smícháno s 0,035 g ( 0,000455 mol, 0,04ml ) dimethylkyanamidu a zahřáto na 125 °C. Tavenina byla podrobena mikrovlnnému záření o výkonu 610 watt. Po 5 minutách byla tavenina znovu zahřátá na olejové lázni na teplotu 140°C a bylo přidáno 0,035 g ( 0,000455mol, 0,04 ml ) dimethylkyanamidu. Potom směs zase byla podrobena působení mikrovlnného záření o výkonu 610 watt na dobu 5 minut, po uplynutí které výkon byl zvýšen na 1000 watt. Po 5 minutách vzorek byl rozpuštěn ve vlašné vodě, zalkalizován roztokem hydroxidu sodného a vytřepán do diethyletheru. Produkt byl dvakrát překrystalizován z hexanu.

Průběh reakce byl kontrolován TLC.

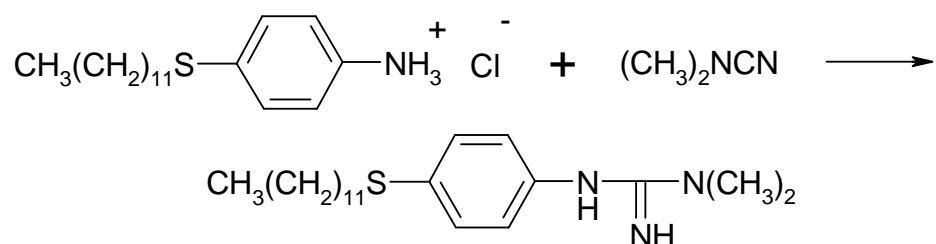
Výtěžek: 0,03 g ( 27% )

Teplota tání: 61,0 – 63,3 °C

### 3.1.22 Příprava 1-[ 4-(dodecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu

#### Metoda B

Molární hmotnost: 363,6 g/mol



0,5 g ( 0,00152 mol ) 4-Dodecylsulfanylamonium-chloridu bylo smícháno s 0,12 g ( 0,00228 mol, 0,14 ml ) dimethylkyanamidu a zahříváno na 130 °C. Po dalších 30 minutách a při teplotě 130 °C bylo přidáno 0,043 g ( 0,00061 mol, 0,05 ml ) dimethylkyanamidu. Po 30 minutách reakce byla ukončena. Reakce byla kontrolována pomocí TLC.

Vzniklá hmota byla rozpuštěná ve vodě a zalkalizována roztokem hydroxidu sodného. Produkt byl extrahován pětkrát do diethyletheru a vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a pevný podíl dvakrát překrystalizován z hexanu.

Výtěžek: 0,16 g ( 29 % )

Teplota tání: 61,2 – 63,1 °C

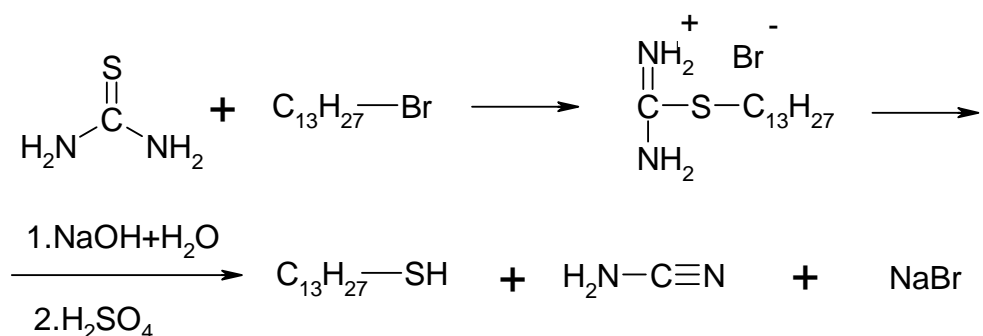
IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3434, 2952, 2917, 2850, 1632, 1588, 1484, 1470, 1412, 1299, 1180, 1011, 858

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta$  7.30-7.25 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 6.84-6.80 ( AA', BB', 2H, Ar ), 2.98 ( s, 6H,  $\text{CH}_3\text{N}$  ), 2.82 ( t, 2H,  $J=7.37$  Hz,  $\text{SCH}_2$  ), 1.63-1.17 ( m, 20H,  $\text{CH}_2$  ), 0.87 ( t, 3H,  $J=6.68$  Hz,  $\text{CH}_3$  );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 152.895, 131.963, 128.339, 123.798, 37.688, 35.188, 34.437, 31.883, 29.603, 29.561, 29.493, 29.318, 29.269, 29.178, 28.749, 22.659, 14.821, 14.100

### 3.1.23 Příprava tridekanthiolu<sup>37</sup>

Molární hmotnost 216,43 g/mol



Do baňky s 9,6 g (0,126 mol) thiomocoviny a 240 ml bezvodého ethanolu bylo přidáno 30g (0,114 mol) tridecylbromidu. Směs byla zahřívána 5 hodin k varu, potom vakuově zahuštěna do konzistence sirupu. K reakční směsi bylo přidáno 34,0 ml 5M roztoku NaOH a zahříváno k varu 2 hodiny. Po ochlazení byla horní organická vrstva oddělena a vysušena bezvodým síranem sodným. Vodná vrstva byla okyselena kyselinou sírovou a tridekanthiol byl vyjmut do etheru, který byl pak po vysušení bezvodým síranem sodným oddestilován. Zbytek po destilaci byl potom spojen s původní organickou vrstvou a tridekanthiol byl vakuově předestilován.

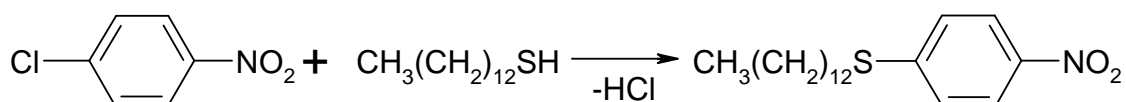
Výtěžek: 17,6 g ( 71 % )

T.v. 101-103°C/140 Pa, lit<sup>37</sup>.: 169,6-171,7°C/2,9 kPa

IČ ( KBr, cm<sup>-1</sup>): 2954, 2921, 2851, 1465, 1377, 721

### 3.1.24 Příprava tridecyl-4-nitrofenylsulfidu

Molární hmotnost: 337,52 g/mol



10,0 g ( 0,0462 mol) Tridekanthiolu bylo rozpuštěno v 100 ml sušeného dimethylformamidu a za míchání bylo přidáno 5,2 g ( 0,038 mol ) bezvodého uhličitanu draselného. Po 15 minutách bylo přidáno 1,8 g ( 0,028 mol ) aktivní mědi a 11,83 g (0,0751 mol) 1-chlor-nitrobenzenu.

Směs byla za stálého míchání zahřívána na olejové lázni pod zpětným chladičem s chlorkalciovým uzávěrem na teplotu 155 °C po dobu 15 hodin.

Reakční směs byla zfiltrována a k filtrátu přidána voda. Krystaly byly zfiltrovány a dvakrát překrystalizovány z ethanolu a vody.

Výtěžek: 11,91 g ( 76 % )

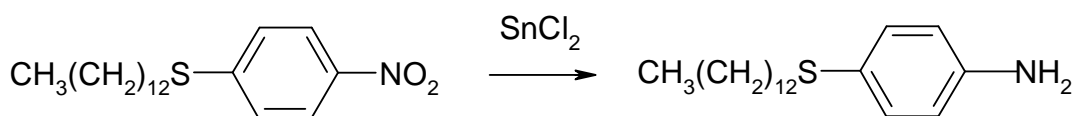
Teplota tání: 51,1 – 52,6 °C, lit<sup>1</sup>. : 43,5 – 45,0 °C

IČ ( KBr, cm<sup>-1</sup>): 3447, 2943, 2850, 1592, 1580, 1472, 1345, 1318, 1117, 1098, 853



### 3.1.25 Příprava 4-tridecylsulfanylanilinu

Molární hmotnost: 307,54 g/mol



11,0 g (0,0326 mol) Tridecyl-4-nitrofenylsulfidu bylo smícháno s 44,1 g (0,1956 mol) dihydrátu chloridu cínatého a 90 ml ethanolu (99,9%). Směs byla za stálého míchání zahřívána na lázni pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře na 70 °C po dobu 3,5 hodiny. Průběh byl kontrolován pomocí TLC.

Po ochlazení byla reakční směs zalkalizována roztokem hydroxidu sodného a pětkrát vytřepána do ethylacetátu, výtřepky byly spojeny a vysušený bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno. Produkt byl překrystalizován z ethanolu.

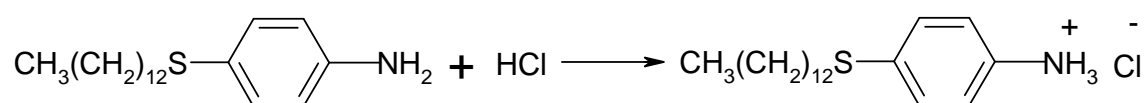
Výtěžek: 8,5 g ( 85 % )

Teplota tání: 47,8 – 48,7 °C, lit<sup>1</sup>. : 39,5 – 41,5 °C

IČ ( KBr, cm<sup>-1</sup>): 3364, 2954, 2918, 2849, 1624, 1498, 1473, 1256,  
808

### 3.1.26 Příprava 4-tridecylsulfanylanilinium-chloridu

Molární hmotnost: 343,99 g/mol



5,0 g (0,01626 mol) 4-Tridecylsulfanylanilinu bylo rozpuštěno v diethyletheru a syceno plynným chlorovodíkem za chlazení na vodní lázni s ledem.

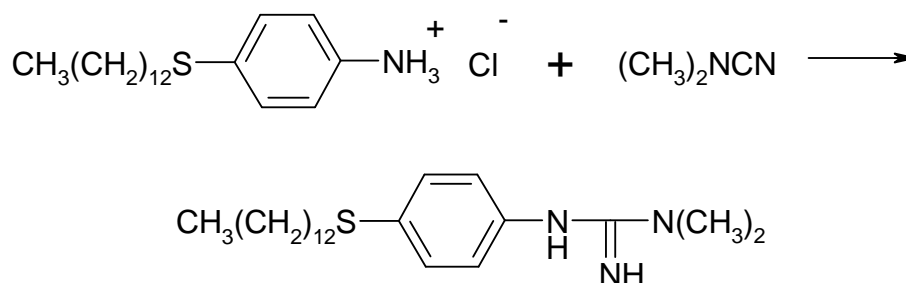
Produkt byl odfiltrován, pak promyt suchým diethyletherem.

Výtěžek: 3,61 g ( 65 % )

IČ ( KBr, cm<sup>-1</sup>): 3432, 2957, 2920, 2852, 1609, 1491, 1469, 1095,  
805

### 3.1.27 Příprava 1-[ 4-(tridecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu

Molární hmotnost: 377,63 g/mol



3,0 g ( 0,00872 mol ) 4-Tridecylsulfanylamonium-chloridu bylo smícháno s 0,93 g ( 0,0131 mol, 1,07 ml ) dimethylkyanamidu a zahříváno na 130°C. Po dalších 15 minutách a při teplotě 130 °C bylo přidáno 0,35 g ( 0,0049 mol, 0,4 ml ) dimethylkyanamidu. Po 30 minutách reakce byla ukončena. Reakce byla kontrolována pomocí TLC.

Vzniklá hmota byla rozpuštěná ve vodě a zalkalizována roztokem hydroxidu sodného. Produkt byl extrahován pětkrát do diethyletheru a vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a pevný podíl dvakrát překrytalizován z hexanu.

Výtěžek: 2,0 g ( 61 % )

Teplota tání: 82,3 – 84,5 °C

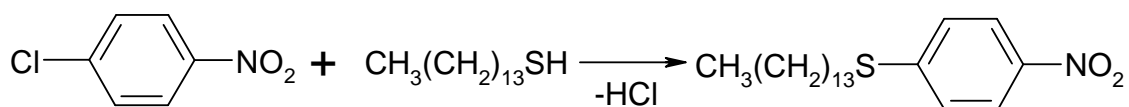
IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-2}$ ): 3435, 2950, 2917, 2850, 1632, 1598, 1589, 1484, 1467, 1293, 1179, 1062, 1012, 860

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta$  7.30-7.25 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 6.85-6.80 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 2.99 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.82 ( t, 2H,  $\text{J}=7.36$  Hz,  $\text{SCH}_2$  ), 1.63-1.18 ( m, 22H,  $\text{CH}_2$  ), 0.87 ( t, 3H,  $\text{J}=6.69$  Hz,  $\text{CH}_3$  );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 152.812, 131.929, 128.499, 123.877, 37.730, 35.161, 31.891, 29.648, 29.618, 29.569, 29.497, 29.330, 29.265, 29.185, 28.753, 22.663, 14.107

### 3.1.28 Příprava tetradecyl-4-nitrofenylsulfidu

Molární hmotnost: 351,55 g/mol



10,0 g ( 0,0434 mol ) Hexanthiolu bylo rozpuštěno v 90 ml sušeného dimethylformamidu a za míchání bylo přidáno 4,8 g ( 0,035 mol ) bezvodého uhličitanu draselného. Po 15 minutách bylo přidáno 1,7 g ( 0,027 mol ) aktivní mědi a 10,9 g ( 0,0692 mol ) 1-chlor-nitrobenzenu.

Směs byla za stálého míchání zahřívána na olejové lázni pod zpětným chladičem s chlorkalciovým uzávěrem na teplotu 155 °C po dobu 12,5 hodin.

Reakční směs byla zfiltrována a k filtrátu přidána voda. Krystaly byly zfiltrovány a překrystalizovány ze směsi ethanol-voda.

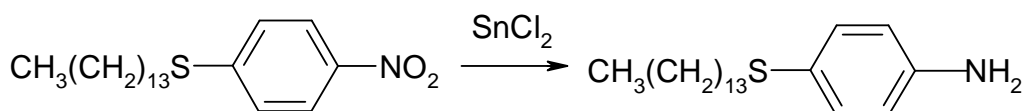
Výtěžek: 11,56 g ( 76 % )

Teplota tání: 55,2 – 57,4 °C, lit<sup>38</sup>. : 55 – 57 °C

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3442, 2961, 2918, 2849, 1591, 1578, 1506, 1469, 1362, 1346, 1097, 835

### 3.1.29 Příprava 4-tetradecylsulfanylanilinu

Molární hmotnost: 321,56 g/mol



10,5 g ( 0,030 mol ) Tetradecyl-4-nitrofenylsulfidu bylo smícháno s 40,6 g ( 0,180 mol ) dihydrátu chloridu cínatého a 60 ml ethanolu ( 99,9% ). Směs byla za stálého míchání zahřívána na lázni pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře na 70 °C po dobu 2 hodin. Průběh byl kontrolován pomocí TLC.

Po ochlazení byla reakční směs zalkalizována roztokem hydroxidu sodného a pětkrát vytřepána do ethylacetátu, výtřepky byly spojeny a vysušeny bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno. Produkt byl překrystalizován z ethanolu.

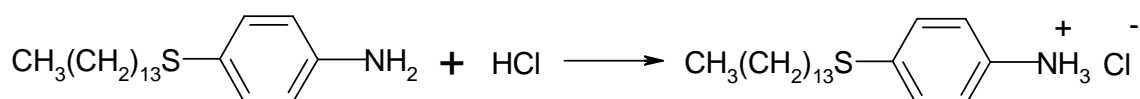
Výtěžek: 8,4 g ( 88 % )

Teplota tání: 52,8 – 56,4 °C,  $\text{lit}^1$  : 45,1 – 47,2 °C

IČ ( KBr, cm<sup>-1</sup>): 3453, 2955, 2918, 2850, 1635, 1592, 1499, 1464, 1349, 1281, 812

### 3.1.30 Příprava 4-tetradecylsulfanylanilinium-chloridu

Molární hmotnost: 358,02 g/mol



8,0 g (0,02488 mol) 4-Tetradecylsulfanylanilinu bylo rozpuštěno v diethyletheru a syceno plynným chlorovodíkem za chlazení na vodní lázni s ledem.

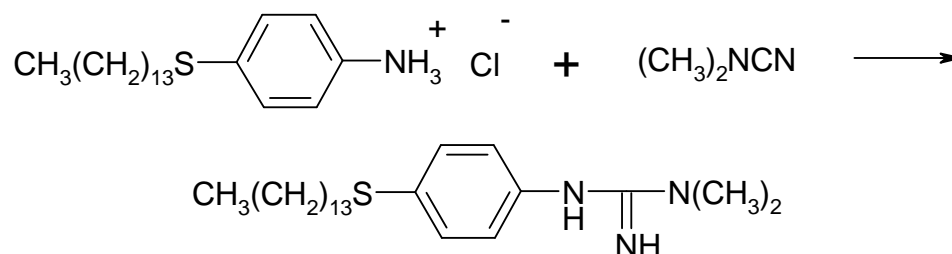
Produkt byl odfiltrován, na filtru promyt suchým diethyletherem.

Výtěžek: 4,6 g ( 52 % )

IČ ( KBr, cm<sup>-1</sup>): 3447, 2957, 2919, 2850, 1617, 1578, 1496, 1470, 1117, 1097, 805

### 3.1.31 Příprava 1-[4-(tetradecylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinu

Molární hmotnost: 391,67 g/mol



3,0 g ( 0,0084 mol ) 4-Tetradecylsulfanylamonium-chloridu bylo smícháno s 0,87 g ( 0,0126 mol, 1,00ml ) dimethylkvanamidu a zahříváno na 130°C. Po dalších 15 minutách a při teplotě 130 °C bylo přidáno 0,17 g ( 0,0024 mol, 0,2 ml ) dimethylkvanamidu. Po 30 minutách reakce byla ukončena. Reakce byla kontrolována pomocí TLC.

Vzniklá hmota byla rozpuštěna ve vodě a zalkalizována roztokem hydroxidu sodného. Produkt byl extrahován pětkrát do diethyletheru a vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno. Produkt byl izolován metodou sloupcové chromatografie.

Výtěžek: 1,08 g ( 33 % )



Teplota tání: 73,5 – 75,4 °C

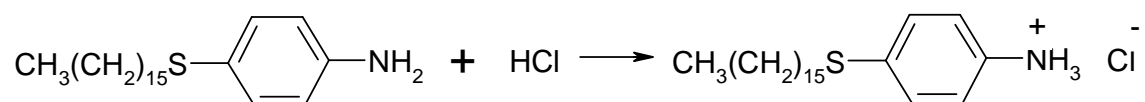
IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3434, 2952, 2917, 2850, 1632, 1588, 1484, 1470, 1412, 1299, 1180, 1011, 858

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta$  7.29-7.25 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 6.83-6.78 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 4.05 (bs, 2H, NH), 2.98 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.82 ( t, 2H,  $J=7.35$  Hz,  $\text{SCH}_2$  ), 1.63-1.24 ( m, 24H,  $\text{CH}_2$  ), 0.87 ( t, 3H,  $J=7.17$  Hz,  $\text{CH}_3$  );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 152.543, 149.067, 132.031, 128.013, 123.900, 37.571, 35.237, 31.879, 29.637, 29.607, 29.557, 29.485, 29.322, 29.265, 29.170, 28.734, 22.652, 14.096.

### 3.1.32 Příprava 4-hexadecylsulfanylanilinium-chloridu

Molární hmotnost: 385,99 g/mol



4,0 g (0,0114 mol) 4-Hexadecylsulfanylanilinu bylo rozpuštěno v suchém diethyletheru a syceno plynným chlorovodíkem za chlazení na vodní lázni s ledem.

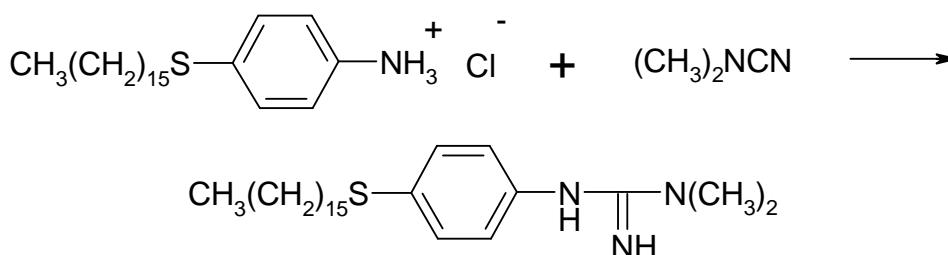
Vzniklý produkt byl odfiltrován a promyt suchým diethyletherem.

Výtěžek: 4,1 g ( 93 % )

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3447, 2957, 2919, 2851, 1609, 1492, 1470, 1437, 1121, 1095, 805

### 3.1.33 Příprava 1-[4-(hexadecylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinu

Molární hmotnost: 419,72 g/mol



0,55 g ( 0,0077 mol, 0,63 ml ) Dimethylkyanamidu bylo smícháno s 2,0 g ( 0,0052 mol ) 4-hexadecylsulfanylanilinium-chloridu a zahříváno na 150 °C. Po 45 minutách a při teplotě 150 °C bylo přidáno 0,09 ( 0,0027 mol, 1,0 ml ) g dimethylkyanamidu. Po 15 minutách reakce byla ukončena. Reakce byla kontrolována pomocí TLC.

Vzniklá hmota byla rozpuštěna ve vodě a zalkalizována vodným roztokem hydroxidu sodného. Produkt byl vytřepán do diethyletheru a vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno. Produkt byl izolován metodou sloupcové chromatografie.

Výtěžek: 1,54 g ( 71 % )

Teplota tání: 77,9-80,4 °C

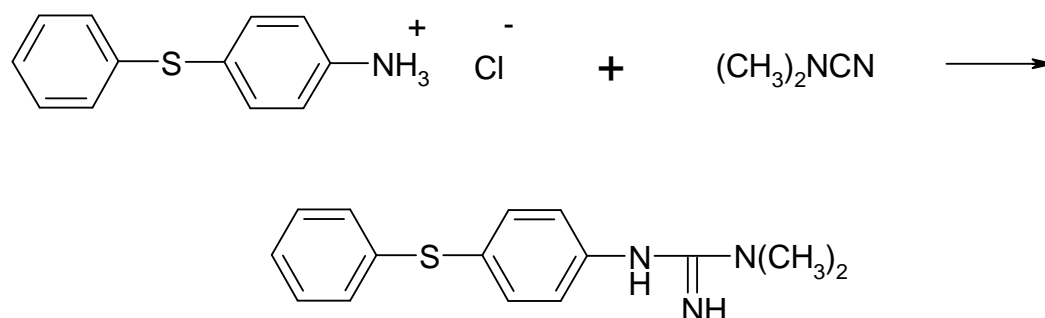
IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 2916, 2850, 1630, 1587, 1484, 1471, 1412, 1399, 1298, 1180, 1063, 1011, 858

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) :  $\delta$  7.30-7.25 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 6.84-6.81 ( m AA', BB', 2H, Ar ), 2.985 ( s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$  ), 2.984 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2.82 ( t, 2H,  $J=7.33$  Hz,  $\text{SCH}_2$  ), 1.63-1.18 ( m, 28H,  $\text{CH}_2$  ), 0.87 ( t, 3H,  $J=6.67$  Hz,  $\text{CH}_3$  );

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 152.736, 148.403, 131.955, 128.362, 123.885, 37.688, 35.180, 31.891, 29.664, 29.626, 29.569, 29.500, 29.333, 29.265, 29.185, 28.753, 22.663, 14.103.

### 3.1.34 Příprava 1-[ 4-(fenylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidinu

Molární hmotnost: 271,38 g/mol



0,65 g ( 0,00917 mol, 0,75 ml ) Dimethylkvanamidu bylo smícháno s 1,5 g ( 0,00598 mol ) 4-fenylsulfanylanilinium-chloridu a zahříváno na 110 °C po dobu 120 minut. Reakce byla kontrolována pomocí TLC.

Vzniklý černý produkt byl rozpuštěn ve vodě, zalkalizován vodným roztokem hydroxidu sodného a třikrát extrahován diethyletherem. Roztok produktu v diethyletheru byl vysušen síranem sodným a po filtraci bylo rozpouštědlo oddestilováno do sucha. Produkt byl třikrát překrystalizován z ethanolu.

Výtěžek: 0,49 g ( 30 % )

Teplota tání: 119,1-122,2 °C

IČ ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$  ): 3460, 3142, 1631, 1596, 1575, 1482, 1417, 1400, 1305, 1211, 1172, 1067, 1006, 858, 757, 696

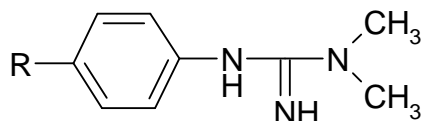
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 7.40-7.35 (m AA', BB', 2H, Ar), 7.26-7.06 (m, 5H, Ar), 6.91-6.86 (m AA', BB', 2H, Ar), 4.03 (bs, 2H, NH), 2.99 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{N}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) : 152.330, 151.143, 138.717, 135.059, 128.798, 128.116, 125.562, 124.807, 124.443, 37.510

## 3.2 Mikrobiologická část

Veškeré syntetizované látky byly testovány na antifungální aktivitu proti vybraným původcům mykotických infekcí (*Candida albicans* (CA), *C. tropicalis* (CT), *C. krusei* (CK), *C. glabrata* (CG), *Trichosporon beigelii* (TB), *Trichophyton mentagrophytes* (TM), *Aspergillus fumigatus* (AF) a *Absidia corymbifera* (AC))

Minimální inhibiční koncentrace sloučenin **a - k** (MIC,  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ) jsou uvedeny v tabulce.



R:

**a**=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S –

**b**=C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>S –

**c**=C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>S –

**d**=C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>S –

**e**=C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>S –

**f**=C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>S –

**g**=C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>S –

**h**=C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>S –

**i**=C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>S –

**j**=C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>S –

**k**=C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>S –





## 4 Diskuse

Reakce alkanthiolu a 1-chlor-4-nitrobenzenu při syntéze alkyl-4-nitrofenylsulfidu probíhá lépe, je-li výchozí látkou alkanthiol s kratším řetězcem. U alkanthiolů s vyšší molekulovou hmotností je třeba prodloužit reakční dobu.

Na výtěžek redukce alkyl-4-nitrofenylsulfidů pomocí dihydrátu chloridu cínatého má významný vliv provádění reakce v dusíkové atmosféře. Průměrný výtěžek této reakce činí 70%.

Redukce nitroskupiny na aminoskupinu probíhá skoro kvantitativně.

Příprava 1-[4-(alkylsulfanyl)fenyl]-3,3-dimethylguanidinů probíhá s vyššími výtěžky, je-li alkylový řetězec 4-alkylsulfanylfenylaniliniumchloridu kratší. Provedení reakce v mikrovlnném záření nepřineslo lepší výtěžky (27 % oproti 29 % při provedení reakce na olejové lázni).

Produkt byl vždy izolován ve formě volných bází. Jako nejlepší rozpouštědlo pro vytřepání produktu ze zalkalizované vodné fáze po reakci se ukázal diethylether. Pro následující čištění produktů se jevil nejvhodnější hexan nebo petrolether. Výtěžky reakce po první krystalizaci jsou 50 až 70%, po třetí kolem 25%. V případě 1-[4-(tetradecylsulfanyl)fenyl]-3,3-guanidinu se nepodařila izolace metodou krystalizace z horkého petroletheru. Proto produkt byl vyčištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu. Tato metoda izolace guanidinů poskytuje vyšší výtěžky oproti běžné krystalizaci a osvědčila se jako velice vhodná pro izolaci guanidinu s dlouhým alkylovým řetězcem. Jako mobilní fáze byl použit hexan a následně soustava hexan : ethanol : triethylamin ( 8 : 2 : 1 ). Konečné výtěžky dosahují 70%.

Výsledky testů na antifungální aktivitu uvedené v tabulce ukazují že syntetizované sloučeniny jsou dobře účinné proti vybraným organizmům. Aktivita produktů je porovnávána s aktivitou ketokonazolu a dodinu.

Zvyšující se lipofilita má velký vliv na antifungální účinnost uvedených látek, která se zvyšuje s délkou alifatického řetězce, dosahuje maxima u látky **j** a potom se snižuje. Nejaktivnější z připravených sloučenin mají MIC mezi 1,95 a 62,5  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ .

Veškeré látky vykazují stejnou nebo srovnatelnou aktivitu po 24 a 48 hodinové době, což prokazuje jejich fungicidní (ne fungistatický) mechanismus účinku.

Výsledky testů ukazují že nejaktivnější ze syntetizovaných sloučenin **i** a **j** mají aktivitu proti některým druhům hub (*A. fumigatus*, *A. corymbifera*, *C. tropicalis*) podobnou aktivitě ketokonazolu. Ve srovnání s dodinem vykazují stejnou nebo vyšší účinnost proti všem testovaným organizmům.

Zavedení aromatického substituenta (látko **a**) místo alifatického řetězce do para-polohy fenylu má za následek výrazné snížení aktivity.

## 5 Závěr

V rámci diplomové práce bylo nasyntetizováno jedenáct v literatuře dosud nepopsaných látek:

- 1-[ 4-(fenylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidin
- 1-[ 4-(hexylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidin
- 1-[ 4-(heptylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidin
- 1-[ 4-(oktylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidin
- 1-[ 4-(nonylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidin
- 1-[ 4-(decylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidin
- 1-[ 4-(undecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidin
- 1-[ 4-(dodecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidin
- 1-[ 4-(tridecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidin
- 1-[ 4-(tetradecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidin
- 1-[ 4-(hexadecylsulfanyl)fenyl ]-3,3-dimethylguanidin

Syntetizované látky byly testovány na antifungální aktivitu na katedře biologických a lékařských věd na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové.

## 6 Použitá literatura

1. Braunerová G., Buchta V., Silva L., Kuneš J., Palát K.: Synthesis and in vitro antifungal activity of 4-substituted phenylguanidinium salts, *Farmaco* 59, 443, (2004).
2. Guanidine derivatives, Dutch Pat., 6511047, ref. Chem.Abstr. 65, 15242b, (1959).
3. Lamb, Glentworth: Dodecylguanidine salts as fruit-tree fungicides, US Pat. 2867562, ref. Chem.Abstr. 53, 47349, (1959)
4. Gembitskii, P. A.; Efimov, K. M.; Martynenko, S. V.: Preparation of poly guanidine salts copolymers as low toxic antifungal agents. Russ. RU 2217417, (2003).
5. Bolonick, Joel; Leighton, Terrance J.; Yu, Ida K: Methods and compositions for treating phytopathogenic fungi infections. PCT Int. Appl. WO 9615104, ref. Chem. Abstr.125:107762, (1996)
6. Jana Gour Hari; Jain Sanjay; Arora Sudershan K; Sinha Neepika: Synthesis of some diguanidino 1-methyl-2,5-diaryl-1H-pyrroles as antifungal agents. Erratum in: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*16(3):751, 2006. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15(15), 3592-5, (2005).
7. Calis, Unsal; Koksall, Meric; Ozalp, Meral: Synthesis of some new aminoalkylguanidine derivatives and their in vitro antimicrobial activities. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 26(3), 119-123, (2001).
8. Gossnitzer, Edith; Malli, Roland; Schuster, Silvia; Favre, Bertrand; Ryder, Neil S.: Novel high energy intermediate analogs with triazasterol-related structures as inhibitors of ergosterol biosynthesis. Part I: Synthesis and antifungal activity of N-alkyl-N'-(phenethyl- and cyclohexenylethyl)guanidines and N<sup>2</sup>-substituted 2-imidazolinamines. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* (2003), 2002, 335(11-12), 535-546.
9. Pomarnacka E; Kornicka A.: Synthesis of 1-amino-2-(4-chloro-2-mercaptobenzenesulfonyl) guanidine derivatives with potential pharmacological activity. *Acta Pol. Pharm.*, 56(2), 143-53, (1999).
10. Pacák J.: Úvod do studia organické chemie. SNTL, Praha 1982, s.138.
11. Červinka O., Dědek V., Ferles M.: Organická chemie. SNTL, Praha 1980, s.419.
12. Palát K. jr.: Anthelmintika benzimidazolového a arylguanidinového typu. *Česk. Farm.* 38, 376 (1989).
13. Ho T. L., Wong C. M.: Titanium Trichloride reactions. Dehalogenation. *Syn. Commun.* 3, 237 (1973).

14. M. Rajsner, J. Metysova, E. Svatek, F. Miksik, M. Protiva: The 6- and 7-fluoro derivative of chlorprothixene, Neurotropic and psychotropic agents LXXVIII., Collect. Czech. Chem. Commun. 40, 719-737, (1975).
15. M. Uher, K. Antos, P. Kristian, L. Drobica: The synthesis and infrared spectra of (p-isothiocyanatophenyl)alkyl sulfides and (p-isothiocyanatophenyl)alkyl sulfones, Isothiocyanates XVIII., Chem. Zvesti 21, 44-56 (1967).
16. Becker H. a kol.: Organická synthesesa ( Organikum ). Academia, Praha 1971, s.546
17. Gilman H. a kol.: The synthesis of N-methyl-3-isopropyl-4-dimethylaminophenyl carbamate and some related derivatives. J. Org. Chem. 19, 1067 (1954).
18. Broatbent H. S., Gilman H.: Some basically substituted diaryl sulfides and sulfones. J. Am. Chem. Soc. 69, 2053 (1947).
19. Ferry C. W. a kol.: 4,4'-Diaminodiphenyl sulfone (p,p'-sulfonylbisaniline). Org. Syn., 22, 31 (1942).
20. Bellamy F. D., Ou K.: Selective reduction of aromatic nitro compounds with stannous chloride in non acidic and non aqueous medium. Tetrahedron Lett. 25, 839 (1984).
21. Fuller A. T., Tonkin I. M., Walker J.: Chemotherapeutic agents of the sulfone type (II). Sulfones related to benzamidine and benzylamine. J. Chem. Soc. 633 (1945).
22. Jahn A., Wiberg E.: the hydrogenating effect of ether solutions of aluminium hydrogen halides-reaction mechanism of hydrogenating with aluminium-hydride. Z. Naturforsch. 7b, 580 (1952).
23. Burgdorf E. K., Neumann W.: Reduction of aromatic nitro compounds. NSR pat. 934 290 (1953); ref. Chem. Abstr. 52, 16 298 f (1958).
24. Bamberger E.: Chem. Ber. 28, 245 (1895). In: Schröter R., Möller F.: Amine durch reduktion. In: Miller E. a kol.: Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl) XI/1. Georg Tyjeme Verlag, Stuttgart 1957 , s. 463.
25. Palát K., Ješina V., Dušek V., Vrba Č.: Studies on local anesthetics. XXV. Basic esters of diphenylcarbamic acids, II. Českoslov. Farm. 8, 569 (1959).
26. R.H. McKee, On the oxygen ethers of the ureas: methyl- and ethylisourea, Am. Chem. J. 26, 209-264, 1901
27. Lihotzky R.: Cyanamide. In Ullmann. Encyklopedie der technischen Chemie, 4. Auflage, Band 9, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1975, s. 642-5.
28. Smith G. B. L.: Monoarylguanidines I.  $\alpha$ -Phenylguanidine. J. Am. Chem. Soc. 51, 476 (1929).

29. Kisilev L. A., Shvestsova-Shilovskaya K. D., Hanina L. N., Meľnikov N. N.: Organic insectofungicides. II. Derivatives of guanidine. *Ž. Org. Chem.* 4, 469 (1968), ref. Chem. Abstr. 68, 114 194a.
30. Macholdt-Erdniss J.: Eine einfache darstellung aromatischer Guanidine. *Chem Ber.* 91, 1992.
31. Baltzly R., Ferry C. W.: 4,4'-Diaminodiphenyl sulfone(p,p'-sulfonylbisaniline). *J. Am. Chem. Soc.* 64, 2231 (1942).
32. Meis H.: Diarylguanidine. *Něm. Pat.* 481 994, ref. Chem. Abstr. 23, 5197 (1929).
33. Marko M., Krasnec L': *Základy preparatívnej organické chemie I*, Slovenské vydavateľ'stvo technické literatúry, Bratislava 1962, s. 144
34. Uher M., Antos K., Kristian P., Drobica L.: Isothiocyanates. XVIII. The synthesis and infrared spectra of (p-isothiocyanatophenyl) alkyl sulfides and (p-isothiocyanatophenyl) alkyl sulfones. *Chem. Zvesti* 21, 44 (1967).
35. Buton H., Davy W. A.: Synthesis of some aryl pyridyl sulfones (arylsulfonylpyridines). *J. Chem. Soc.* 52 (1947)
36. Uher M., Antos K., Floch L': Synthesis and infrared spectra of p-isothiocyanatophenyl alkyl sulfides and p-isothiocyanatophenyl alkyl sulfones. *Sbornik Prac Chemické Fakulty SCST* 23 (1967). Chem. Abstr. 70 19689 y (1969)
37. Smith W. V.: Regulator theory in emulsion polymerization. II. Control of reaction rate by diffusion for high-molecular-weight mercaptans. *J. Am. Chem. Soc.* 68, 2064 (1946)
38. Walsh R.J., Wooldridge K.R.H., Jackson D., Gilmour J.: The structure activity relationship of antibacterial substituted 1-phenyl-4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimethyl-s-triazines. *Eur. J. Med. Chem.* 12, 495 (1977)